



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108473583 A

(43)申请公布日 2018.08.31

(21)申请号 201680077216.5

(22)申请日 2016.11.03

(30)优先权数据

16306166.6 2016.09.14 EP

62/250,269 2015.11.03 US

62/408,391 2016.10.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.06.29

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/060344 2016.11.03

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/079443 EN 2017.05.11

(71)申请人 赛诺菲生物技术公司

地址 法国巴黎

申请人 再生元制药公司

(72)发明人 P·A·斯立德拉桑达母

R·巴嘎格 K·W·楚

V·考普迪特真蒂

K·A·埃里克森

D·玛丽-米妮亚德 R·瓦罗纳

R·L·维蒂

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 谢梦欣

(51)Int.Cl.

G07K 16/28(2006.01)

A61K 39/395(2006.01)

A61P 27/02(2006.01)

A61K 39/00(2006.01)

权利要求书5页 说明书44页

序列表6页

(54)发明名称

用于治疗葡萄膜炎和黄斑水肿的包含IL6R
抗体的组合物及其使用方法

(57)摘要

本发明提供使用特异性结合人白介素-6受体(hIL-6R)的抗体治疗和改善葡萄膜炎和/或黄斑水肿的症状的组合物和方法。

1. 用于在有需要的受试者中治疗黄斑水肿的组合物,所述组合物包含有效量的特异性结合IL-6受体的抗体。

2. 权利要求1的组合物,其中所述特异性结合IL-6受体的抗体包含序列SEQ ID NO:2的重链可变区和序列SEQ ID NO:3的轻链可变区。

3. 权利要求2的组合物,其中所述抗体是sarilumab。

4. 权利要求1-3任一项的组合物,其中所述受试者罹患黄斑水肿的至少一种症状,其选自下组:眼部炎症、视力受损、颜色识别受损、组织增厚和眼血管渗漏。

5. 前述权利要求任一项的组合物,其中所述受试者罹患囊样黄斑水肿。

6. 前述权利要求任一项的组合物,其中所述受试者罹患糖尿病性视网膜病。

7. 权利要求1-6任一项的组合物,其中所述黄斑水肿是继发于葡萄膜炎的黄斑水肿。

8. 权利要求7的组合物,其中所述葡萄膜炎选自下组:中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。

9. 权利要求1-8任一项的组合物,其中所述受试者具有大于300 μ m的中心视网膜厚度(CRT)。

10. 权利要求7或8的组合物,其中用所述抗体治疗后受试者中葡萄膜炎的至少一种症状得到改善。

11. 权利要求10的组合物,其中所述葡萄膜炎的症状选自下组:VH水平、最佳矫正视力(BCVA)、眼部炎症的征兆、视网膜血管渗漏,中心视网膜厚度和前房中的眼部炎症。

12. 权利要求1-11任一项的组合物,其中所述受试者先前已使用皮质类固醇治疗至少3个月。

13. 权利要求12的组合物,其中所述皮质类固醇是泼尼松。

14. 权利要求13的组合物,其中所述泼尼松以15至80mg/日施用。

15. 权利要求1-14任一项的组合物,其中所述受试者还施用甲氨喋呤。

16. 权利要求15的组合物,其中所述甲氨喋呤以6至25mg/周施用。

17. 前述权利要求任一项的组合物,其中所述受试者还用皮质类固醇治疗。

18. 权利要求17的组合物,其中所述皮质类固醇是泼尼松。

19. 权利要求18的组合物,其中所述泼尼松以15至80mg/日施用。

20. 权利要求1-19任一项的组合物,其中所述受试者还用甲氨喋呤治疗。

21. 权利要求20的组合物,其中所述甲氨喋呤以6至25mg/周施用。

22. 权利要求1-21任一项的组合物,其中16周后所述受试者实现Miami 9分量表上VH水平至少2步的减少或皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。

23. 权利要求1-21的组合物,其中16周后所述受试者实现Miami 9分量表上VH水平至少2的减少。

24. 权利要求1-23的组合物,其中16周后所述受试者实现皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。

25. 权利要求1-24的组合物,其中所述受试者经历:

-CRT大于20%的减少,

-BCVA大于10字母的改善,

-视网膜血管渗漏的减少,和/或

- 葡萄膜炎临床评估分数的改善。
26. 权利要求1-25任一项的组合物,其中16周后所述受试者实现BCVA的改善。
27. 权利要求1-26任一项的组合物,其中16周后所述受试者实现CRT的改善。
28. 权利要求1-27任一项的组合物,其中16周后所述受试者实现视网膜血管渗漏的改善。
29. 权利要求1-28任一项的组合物,其中16周后所述受试者实现临床评估分数的改善。
30. 前述权利要求任一项的组合物,其中所述抗体经配制用于皮下治疗。
31. 前述权利要求任一项的组合物,其中所述抗体以约150至约200mg每两周施用一次。
32. 前述权利要求任一项的组合物,其中所述抗体以约150mg每两周施用一次。
33. 权利要求1-31任一项的组合物,其中所述抗体以约200mg每两周施用一次。
34. 权利要求1或4-29任一项的组合物,其中所述抗体是托珠单抗(tocilizumab)。
35. 权利要求34的组合物,其中所述托珠单抗经配制用于以约4至约8mg/kg每四周一次静脉内治疗。
36. 权利要求34的组合物,其中所述托珠单抗经配制用于以约162mg每周一次或每两周一次皮下治疗。
37. 用于在有需要的受试者中治疗葡萄膜炎的组合物,所述组合物包含有效量的特异性结合IL-6受体的抗体,其中所述受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于2的玻璃体混浊(VH)水平或其中所述受试者具有大于300 μ m的中心视网膜厚度(CRT)。
38. 权利要求37的组合物,其中所述受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于3、4、5、6、7或8的VH水平。
39. 权利要求37或38任一项的组合物,其中所述受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于4的VH水平。
40. 权利要求37-39任一项的组合物,其中所述葡萄膜炎选自下组:中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。
41. 权利要求37-40任一项的组合物,其中所述葡萄膜炎是非感染性葡萄膜炎。
42. 权利要求37-41任一项的组合物,其中所述葡萄膜炎是系统性或特发性的。
43. 权利要求37-42任一项的组合物,其中所述受试者罹患黄斑水肿。
44. 权利要求37-43任一项的组合物,其中所述受试者具有大于300 μ m的CRT。
45. 权利要求37-44任一项的组合物,其中所述受试者具有眼内炎症的其他征兆。
46. 权利要求45的组合物,其中所述眼内炎症的其他征兆选自下组:视网膜血管的外周血管护套和视网膜血管的渗漏。
47. 权利要求37-46任一项的组合物,其中所述受试者已罹患葡萄膜炎至少3个月。
48. 权利要求47的组合物,其中所述受试者中葡萄膜炎的至少一种症状得到改善。
49. 权利要求48的组合物,其中所述葡萄膜炎的症状选自下组:VH水平、最佳矫正视力(BCVA)、黄斑水肿、眼部炎症的征兆、视网膜血管渗漏、CRT和前房中的眼部炎症。
50. 权利要求37-49任一项的组合物,其中所述受试者已使用皮质类固醇治疗至少3个月。
51. 权利要求50的组合物,其中所述皮质类固醇是泼尼松。
52. 权利要求51的组合物,其中所述泼尼松以15至80mg/日施用。

53. 权利要求37-52任一项的组合物,其中所述受试者还用甲氨喋呤治疗。
54. 权利要求53的组合物,其中所述甲氨喋呤以6至25mg/周施用。
55. 权利要求37-54任一项的组合物,其中所述受试者用皮质类固醇治疗。
56. 权利要求55的组合物,其中所述皮质类固醇是泼尼松。
57. 权利要求56的组合物,其中所述泼尼松以15至80mg/日施用。
58. 权利要求37-57任一项的组合物,其中所述受试者还用甲氨喋呤治疗。
59. 权利要求58的组合物,其中所述甲氨喋呤以6至25mg/周施用。
60. 权利要求50-52或55-57任一项的组合物,其中16周后所述受试者实现Miami 9分量表上至少2步的VH水平的减少或皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。
61. 权利要求37-60任一项的组合物,其中16周后所述受试者实现Miami 9分量表上至少2的VH水平的减少。
62. 权利要求50-52或55-57任一项的组合物,其中16周后所述受试者实现皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。
63. 权利要求37-62任一项的组合物,其中所述受试者经历:
- CRT大于20%的减少,
 - BCVA大于10字母的改善,
 - 视网膜血管渗漏的减少,和/或
 - 葡萄膜炎临床评估分数的改善。
64. 权利要求63的组合物,其中16周后所述受试者实现BCVA的改善。
65. 权利要求63的组合物,其中16周后所述受试者实现CRT的改善。
66. 权利要求63的组合物,其中16周后所述受试者实现视网膜血管渗漏的改善。
67. 权利要求63的组合物,其中16周后所述受试者实现葡萄膜炎临床评估分数的改善。
68. 权利要求37-67任一项的组合物,其中所述特异性结合IL-6受体的抗体包含序列SEQ ID NO:2的重链可变区和序列SEQ ID NO:3的轻链可变区。
69. 权利要求68的组合物,其中所述抗体以约150至约200mg每两周施用一次。
70. 权利要求69的组合物,其中所述抗体以约150mg每两周施用一次。
71. 权利要求69任一项的组合物,其中所述抗体以约200mg每两周施用一次。
72. 权利要求37-71任一项的组合物,其中所述抗体是sarilumab。
73. 权利要求37-67任一项的组合物,其中所述抗体是托珠单抗。
74. 权利要求73的组合物,其中所述托珠单抗经配制用于以约4至约8mg/kg每四周一次静脉内治疗。
75. 权利要求73的组合物,其中所述托珠单抗经配制用于以约162mg每周一次或每两周一次皮下治疗。
76. 用于在有需要的受试者中治疗葡萄膜炎的组合物,所述组合物包含治疗有效量的抗体,其中所述抗体包含序列SEQ ID NO:2的重链可变区和序列SEQ ID NO:3的轻链可变区。
77. 权利要求76的组合物,其中所述抗体是sarilumab。
78. 权利要求76或77任一项的组合物,其中所述葡萄膜炎选自下组:中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。

79. 权利要求76-78任一项的组合物,其中所述葡萄膜炎是非感染性葡萄膜炎。
80. 权利要求76-79任一项的组合物,其中所述葡萄膜炎是系统性或特发性的。
81. 权利要求76-80任一项的组合物,其中所述受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于2的VH水平。
82. 权利要求81的组合物,其中所述受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于3、4、5、6、7或8的VH水平。
83. 权利要求81的组合物,其中所述受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于4的VH水平。
84. 权利要求76-83任一项的组合物,其中所述受试者罹患黄斑水肿。
85. 权利要求76-84任一项的组合物,其中所述受试者具有大于300 μ m的中心视网膜厚度(CRT)。
86. 权利要求86-85任一项的组合物,其中所述受试者具有眼内炎症的其他征兆。
87. 权利要求86的组合物,其中所述眼内炎症的其他征兆选自下组:视网膜血管的外周血管护套和视网膜血管的渗漏。
88. 权利要求76-87任一项的组合物,其中所述受试者已罹患葡萄膜炎至少3个月。
89. 权利要求76-87任一项的组合物,其中所述受试者中葡萄膜炎的至少一种症状得到改善。
90. 权利要求89的组合物,其中所述葡萄膜炎的症状选自下组:升高的VH水平、减少的BCVA、黄斑水肿、眼部炎症的征兆、CRT和前房中的眼部炎症。
91. 权利要求76-90任一项的组合物,其中所述受试者已用皮质类固醇治疗至少3个月。
92. 权利要求91的组合物,其中所述皮质类固醇是泼尼松。
93. 权利要求92的组合物,其中所述泼尼松以15至80mg/日施用。
94. 权利要求76-93任一项的组合物,其中所述受试者还用甲氨喋呤治疗。
95. 权利要求94的组合物,其中所述甲氨喋呤以6至25mg/周施用。
96. 权利要求76-95任一项的组合物,其中所述受试者用皮质类固醇治疗。
97. 权利要求96的组合物,其中所述皮质类固醇是泼尼松。
98. 权利要求97的组合物,其中所述泼尼松以15至80mg/日施用。
99. 权利要求76-98任一项的组合物,其中所述受试者还用甲氨喋呤治疗。
100. 权利要求99的组合物,其中所述甲氨喋呤以6至25mg/周施用。
101. 权利要求91-93或96-97任一项的组合物,其中16周后所述受试者实现Miami 9分量表上至少2步的VH水平的减少或皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。
102. 权利要求76-101任一项的组合物,其中16周后所述受试者实现Miami 9分量表上至少2的VH水平的减少。
103. 权利要求91-93或96-97任一项的组合物,其中16周后所述受试者实现皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。
104. 权利要求76-103任一项的组合物,其中所述受试者经历:
- CRT大于20%的减少,
 - BCVA大于10字母的改善,
 - 显示视网膜血管渗漏的减少,和/或

-葡萄膜炎临床评估分数的改善。

105. 权利要求104的组合物,其中16周后所述受试者实现BCVA的改善。

106. 权利要求104的组合物,其中16周后所述受试者实现CRT的改善。

107. 权利要求104的组合物,其中16周后所述受试者实现视网膜血管渗漏的改善。

108. 权利要求104的组合物,其中16周后所述受试者实现葡萄膜炎临床评估分数的改善。

用于治疗葡萄膜炎和黄斑水肿的包含 IL6R 抗体的组合物及其使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求保护2016年10月14日提交的美国临时申请系列号62/408,391;2016年9月14日提交的欧洲专利申请号EP16306166.6;和2015年11月3日提交的美国临时申请系列号62/250,269的优先权,其每一篇通过在本文提述以其整体并入。

发明领域

[0003] 本发明涉及葡萄膜炎 (uveitis) 和/或黄斑水肿 (macular edema) 的治疗处理领域。更具体地,本发明涉及白细胞介素-6受体 (IL-6R) 拮抗剂如抗IL-6R抗体治疗葡萄膜炎的用途。

[0004] 发明背景

[0005] 白细胞介素-6是具有广泛生物活性的关键细胞因子,包括免疫反应性调节、急性期响应、炎症、肿瘤形成和造血 (Kishimoto T., *The Cytokine Handbook*, A.W. Thomson, Lotze, M.T. 编 (London: Academic Press). 2003pp. 281-304)。已发现IL-6的过度产生在慢性炎症性疾病包括类风湿关节炎 (RA) 中发挥病理学作用。还一致地显示IL-6在具有非感染性葡萄膜炎患者的玻璃体中升高 (Ongkosuwito等, *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39 (13): 2659-65; Perez等, *Ocul Immunol Inflamm*. 2004; 12 (3): 193-201; Yoshimura等, *PloS One*. 2009; 4 (12): e8158; 和 Valentincic等, *Mol Vis*. 2011; 17: 2003-10. Epub 2011年7月20日)。

[0006] IL-6直接与IL-6R α 亚基相互作用且IL-6/IL-6R α 对与糖蛋白130 (gp130) 亚基形成高亲和性复合物。IL-6R α 还以可溶形式存在,其涉及反式信号传导并允许IL-6影响不表达IL-6R α 的细胞,包括在关节中的滑膜细胞 (Rose-John等, *J Leukoc Biol*. 2006; 80 (2), 227-36)。

[0007] Sarilumab (SAR153191) 也称为REGN88,其由赛诺菲 (Sanofi) 和再生元 (Regeneron) 共同开发。Sarilumab是全长人序列的重组的IgG1 κ 单克隆抗体,其针对IL-6受体复合物的 α 亚基 (IL-6R α)。Sarilumab是IL-6信号传导的强效和特异性抑制剂。通过以高亲和力与IL-6R α 结合, sarilumab阻断IL-6的结合并中断细胞因子介导的信号传导级联。在治疗RA的三期临床试验中正对Sarilumab进行评估。此外,目前正在进行概念性研究的证明用于治疗具有非感染性的中间、后或泛葡萄膜炎的患者。

[0008] 白细胞介素-6是风湿病况的病情的关键因素且其信号传导的抑制是sarilumab作用机制的关键部分。

[0009] 与RA相关的促炎细胞因子包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1) 和IL-6。白细胞介素-6在类风湿关节炎中的大部分细胞内表达且在具有RA的患者的血清和滑液中发现IL-6水平升高。升高的可溶性IL-6R α 水平已在多种炎症性疾病中观察到,包括RA (Lipsky PE. *Interleukin-6 and rheumatic diseases*. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8 (Suppl 2): S4)。IL-6与可溶性IL-6R α 的相互作用导致能够反式激活存在于多个细胞表面

上的gp130的可溶性复合物的形成,其为RA中潜在的主要病理生成机制(Rose-John等, *J Leukoc Biol.* 2006; 80 (2), 227-36)。IL-6在炎症细胞因子级联中为TNF- α 和IL-1的下游且可因此代表广泛炎症过程中最终共同的信号传导通路。类风湿性关节炎是慢性炎性疾病,其特征性在于持续性滑膜炎和多个关节中的软骨和骨的进行性破坏。相关的系统性炎症症状包括发热、疲劳、贫血、急性期反应物增加如红细胞沉降速率(ESR)和C-反应性蛋白(CRP),和自身抗体如类风湿因子(RF)的产生/发展(development)(Kishimoto T., *The Cytokine Handbook*, A.W.Thomson, Lotze, M.T.编(London: Academic Press). 2003pp. 281-304)。

[0010] 葡萄膜炎是用于描述一组眼内炎性疾病的术语,所述疾病可在任何年龄发生,但主要影响工作年龄组的患者(Nussenblatt等, *Ophthalmology* 1985; 92 (4): 467-471)。非感染性葡萄膜炎(NIU)可由潜在的炎性疾病、自身免疫病症、肿瘤产生或作为眼睛的创伤的结果。在大多情况下,原因仍然未知(即特发性葡萄膜炎)(Durrani等, *Br J Ophthalmol.* 2004; 88 (9): 1159-62)。

[0011] 治疗NIU的目标是控制炎症、预防视力丧失和使疾病的长期并发症及其治疗最小化。系统性皮质类固醇广泛用于需要治疗的后段炎症的管理,特别是当其与系统性疾病相关时或当存在双侧眼部疾病时。由于已一致地显示IL-6在具有NIU的患者的玻璃体中升高(Ongkosuwito等 *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39 (13): 2659-65; Perez等 *Ocul Immunol Inflamm.* 2004; 12 (3): 193-201; Yoshimura等, *PloS One.* 2009; 4 (12): e8158; Valentincic等 *Mol Vis.* 2011; 17: 2003-10. Epub 2011年7月20日),以sarilumab通过IL-6Ra阻断IL-6信号传导可具有在该疾病中治疗的潜力。

[0012] 为支持皮下注射sarilumab至患者后非感染性葡萄膜炎的治疗,在试验性自身免疫葡萄膜视网膜炎(EAU)的鼠类器官特异性T淋巴细胞介导的模型中研究了针对IL-6Ra(REGN844)的鼠类替代抗体的效力。在研究中,从EAU诱导后第5天每三天以10-100mg/kg的剂量水平腹腔内(IP)给予小鼠REGN844,导致非感染性葡萄膜炎的剂量相关抑制,如通过视网膜厚度、形态异常和炎症细胞浸润的减少所证实,通过组织学和光学相干断层扫描(OCT)测量而确认。小鼠抗鼠类IL6R抗体(REGN844)的系统性(腹腔内)施用一致地缓解实验性自身免疫葡萄膜视网膜炎(EAU)的小鼠模型中玻璃体视网膜炎的发展(Cao, J,等: *Investigative Ophthalmology&Visual Science* June 2013, Vol. 54, 5193)。

[0013] 黄斑水肿涉及黄斑中来自附近视网膜中损伤血管的异常泄露和流体积聚。黄斑水肿的共同诱因是糖尿病性视网膜病。参见Bresnick 1986 *ophthalmology*, 93 (7): 989-97页。黄斑水肿还可在眼部手术后发生,与和年龄相关的黄斑变性有关或作为影响眼部的炎症性疾病的结果。事实上,任何损伤视网膜中血管的疾病都可引起黄斑水肿。

[0014] Sarilumab (SAR153191) 也称作REGN88,正在评估其用于治疗类风湿性(RA)和用于治疗非感染性中间、后和泛葡萄膜炎。Sarilumab是免疫球蛋白G1 (IgG1) κ 同种型的重组人单克隆抗体,其针对白细胞介素-6受体 α -亚基(IL-6Ra)。Sarilumab结合人IL-6Ra且已证实其阻断白细胞介素-6 (IL-6) 信号传导且IL-6不存在时不诱导信号传导。在离体测定中, sarilumab对相关细胞类型不证明抗体依赖的细胞毒性(ADCC)或补体依赖的细胞毒性(CDC),其中sarilumab结合通过荧光活化的细胞分选(FACS)分析而验证。

[0015] 发明概述

[0016] 本发明一方面在有需要的患者中提供用于治疗黄斑水肿的方法,包括施用有效量

的特异性结合IL-6受体的抗体。

[0017] 在多个实施方案中,特异性结合IL-6受体的抗体包括序列SEQ ID NO:2的重链可变区和序列SEQ ID NO:3的轻链可变区。在方法的多个实施方案中,抗体是sarilumab。

[0018] 在方法的多个实施方案中,受试者罹患黄斑水肿的至少一种症状。在多个实施方案中,至少一种症状选自下组:眼部炎症、视力受损、颜色识别受损、组织增厚和眼血管渗漏。例如,受试者具有模糊的视觉。在方法的多个实施方案中,罹患黄斑水肿的至少一种症状的受试者在施用抗体后得到改善。

[0019] 在方法的多个实施方案中,受试者罹患囊样(cystoid)黄斑水肿。在方法的多个实施方案中,受试者罹患糖尿病性视网膜病。

[0020] 在多个实施方案中,黄斑水肿是继发于葡萄膜炎的黄斑水肿。例如,葡萄膜炎选自下组:中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。

[0021] 在方法的多个实施方案中,受试者具有大于300 μ m的中心视网膜厚度(CRT)。

[0022] 在方法的多个实施方案中,施用所述抗体后改善受试者中的葡萄膜炎的至少一种症状。在多个实施方案中,葡萄膜炎的症状选自下组:玻璃体混浊(VH)水平、最佳矫正视力(BCVA)、眼部炎症的征兆、视网膜血管渗漏,中心视网膜厚度和前房中的眼部炎症。

[0023] 在多个实施方案中,受试者罹患黄斑水肿的至少一种症状和葡萄膜炎的至少一种症状。在方法的多个实施方案中,罹患这些症状的两者的受试者在施用抗体后得到改善。

[0024] 在方法的多个实施方案中,受试者先前已使用皮质类固醇治疗至少3个月。例如,皮质类固醇是泼尼松。在多个实施方案中,以15至80mg/日施用。

[0025] 在方法的多个实施方案中,受试者还施用甲氨喋呤。例如,甲氨喋呤以6至25mg/周施用。

[0026] 在方法的多个实施方案中,受试者还施用皮质类固醇。例如,皮质类固醇是泼尼松。在方法的多个实施方案中,泼尼松以15至80mg/日施用。

[0027] 在方法的多个实施方案中,受试者还施用甲氨喋呤。例如,甲氨喋呤以6至25mg/周施用。

[0028] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现Miami 9分量表(Miami 9 point scale)上VH水平至少2步的减少或皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。

[0029] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现Miami 9分量表上VH水平至少2的减少。

[0030] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。

[0031] 在多个实施方案中,受试者经历CRT大于20%的减少、BCVA大于10字母(letter)的改善、显示视网膜血管渗漏的减少,和/或葡萄膜炎临床评估分数(uveitis assessemtn score)的改善。例如,评估分数使用来自受试者的反馈计算和/或使用评估和/或步骤通过医生确定。例如,改善或减少是相对于健康受试者或相对于对照值或来自具有眼部病况前具有葡萄膜炎和/或黄斑水肿的受试者的样品。

[0032] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现BCVA的改善。

[0033] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现CRT的改善。

[0034] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现视网膜血管渗漏的改善。

- [0035] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现临床评估分数的改善。
- [0036] 在方法的多个实施方案中,抗体皮下施用。在多个实施方案中,抗体静脉内施用。
- [0037] 在方法的多个实施方案中,抗体以约150至约200mg每两周施用一次。例如,抗体皮下施用。
- [0038] 在方法的多个实施方案中,抗体以约150mg每两周施用一次。在方法的多个实施方案中,抗体以约200mg每两周施用一次。
- [0039] 在方法的多个实施方案中,抗体是托珠单抗(tocilizumab)。例如,托珠单抗以约4至约8mg/kg每四周静脉内施用一次。在多个实施方案中,托珠单抗以约162mg每周一次或每两周一次皮下施用。
- [0040] 本发明一方面提供用于在治疗受试者中的葡萄膜炎和/或黄斑水肿的方法中使用的抗体,其中所述抗体特异性结合IL-6受体,任选地其中所述受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于2的VH水平或其中所述受试者具有大于300 μ m的CRT。受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于3、4、5、6、7或8的VH水平。受试者可在Miami 9步量表上具有大于或等于4的VH水平。
- [0041] 在多个实施方案中,葡萄膜炎可选自下组:中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。在多个实施方案中,葡萄膜炎是非感染性葡萄膜炎。在多个实施方案中,葡萄膜炎是系统性或特发性的。受试者可罹患黄斑水肿。在多个实施方案中,受试者可具有大于300 μ m的CRT。在多个实施方案中,受试者具有眼内炎症的其他征兆。在一些特定的实施方案中,眼内炎症的其他征兆选自下组:视网膜血管的外周血管护套(perivascular sheathing)和视网膜血管的渗漏。
- [0042] 在一些实施方案中,受试者已罹患葡萄膜炎至少3个月。
- [0043] 在一些实施方案中,受试者中葡萄膜炎的至少一种症状得到改善。葡萄膜炎的症状选自下组:VH水平、最佳矫正视力(BCVA)、黄斑水肿、眼部炎症的征兆、视网膜血管渗漏、CRT和前房中的眼部炎症。例如,葡萄膜炎的症状(例如VH水平)通过将无葡萄膜炎和/或黄斑水肿的健康个体或对照值或来自具有葡萄膜炎和/或黄斑水肿之前的受试者的样品比较而确定。
- [0044] 在一些特定的实施方案中,受试者已使用皮质类固醇治疗至少3个月。在具体的实施方案中,皮质类固醇是泼尼松。在一些实施方案中,泼尼松以15至80mg/日施用。
- [0045] 在一些特定的实施方案中,受试者还施用甲氨喋呤。在一些实施方案中,甲氨喋呤以6至25mg/周施用。
- [0046] 在一些实施方案中,受试者施用皮质类固醇。在多个实施方案中,皮质类固醇可为泼尼松。在一些特定的实施方案中,泼尼松以15至80mg/日施用。
- [0047] 在一些特定的实施方案中,受试者还施用甲氨喋呤。在多个实施方案中,甲氨喋呤以6至25mg/周施用。
- [0048] 在一些实施方案中,16周后受试者实现Miami 9分量表上VH水平的至少2步的减少或皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。在一些特定的实施方案中,16周后受试者实现Miami 9分量表上VH水平至少2步的减少。在一些实施方案中,16周后所述受试者实现皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。
- [0049] 在一些特定的实施方案中,受试者经历CRT大于20%的减少、BCVA大于10字母的改

善、显示视网膜血管渗漏的减少和/或葡萄膜炎临床评估分数的改善。在一些实施方案中,16周后所述受试者实现BCVA的改善。在一些实施方案中,16周后所述受试者实现CRT的改善。在一些特定的实施方案中,16周后所述受试者实现视网膜血管渗漏的改善。在一些特定的实施方案中,16周后所述受试者实现葡萄膜炎临床评估分数的改善。

[0050] 在任何实施方案中,特异性结合IL-6受体的抗体包括序列SEQ ID NO:2的重链可变区和序列SEQ ID NO:3的轻链可变区。在一些实施方案中,抗体以约150至约200mg每两周施用一次。在多个实施方案中,抗体以约150mg每两周施用一次。在多个实施方案中,抗体以约200mg每两周施用一次。在一些特定的实施方案中,抗体是sarilumab。

[0051] 在一些实施方案中,抗体是托珠单抗。在一些特定的实施方案中,托珠单抗以约4至约8mg/kg每四周静脉内施用一次。在多个实施方案中,托珠单抗以约162mg每周一次或每两周一次皮下施用。

[0052] 本发明一方面提供用于在受试者中治疗葡萄膜炎和/或黄斑水肿的方法中使用的抗体,其中所述抗体包含序列SEQ ID NO:2的重链可变区和序列SEQ ID NO:3的轻链可变区。

[0053] 此外,本发明还提供在有需要的受试者中治疗葡萄膜炎的方法,包括对所述受试者施用治疗有效量的抗体,其中所述抗体包含序列SEQ ID NO:2的重链可变区和序列SEQ ID NO:3的轻链可变区。在一些实施方案中,抗体是sarilumab。

[0054] 在多个实施方案中,葡萄膜炎可选自下组:中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。在多个实施方案中,葡萄膜炎可为非感染性葡萄膜炎。葡萄膜炎可为系统性或特异性的。

[0055] 在一些特定的实施方案中,受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于2的VH水平。在一些特定的实施方案中,受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于3、4、5、6、7或8的VH水平。在一些实施方案中,受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于4的VH水平。

[0056] 在一些实施方案中,受试者罹患黄斑水肿。在一些特定的实施方案中,受试者具有大于300 μ m的CRT。在一些实施方案中,受试者具有眼内炎症的其他征兆。在一些实施方案中,眼内炎症的其他征兆选自下组:视网膜血管的外周血管护套和视网膜血管的渗漏。在一些特定的实施方案中,受试者已罹患葡萄膜炎至少3个月。

[0057] 在一些实施方案中,受试者中葡萄膜炎的至少一种症状得到改善。在多个实施方案中,葡萄膜炎的症状可选自下组:VH水平、BCVA、黄斑水肿、眼部炎症的征兆、CRT和前房中的眼部炎症。

[0058] 在一些实施方案中,受试者已使用皮质类固醇治疗至少3个月。例如,皮质类固醇可为泼尼松。在一些实施方案中,泼尼松以15至80mg/日施用。在一些特定的实施方案中,受试者还施用甲氨喋呤。在具体的实施方案中,甲氨喋呤以6至25mg/周施用。

[0059] 在一些实施方案中,受试者施用皮质类固醇。皮质类固醇可为泼尼松。在一些特定的实施方案中,泼尼松以15至80mg/日施用。

[0060] 在一些特定的实施方案中,受试者还施用甲氨喋呤。在一些实施方案中,甲氨喋呤以6至25mg/周施用。

[0061] 在一些实施方案中,16周后所述受试者实现Miami 9分量表上VH水平至少2步的减少或皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。在一些特定的实施方案中,16周后所述受试者

实现Miami 9分量表上VH水平至少2步的减少。在一些实施方案中,16周后所述受试者实现皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。在一些特定的实施方案中,受试者经历CRT大于20%的减少、BCVA大于10字母的改善、显示视网膜血管渗漏的减少,和/或葡萄膜炎临床评估分数的改善。在一些实施方案中,16周后所述受试者实现BCVA的改善。在一些特定的实施方案中,16周后所述受试者实现CRT的改善。在一些实施方案中,16周后所述受试者实现视网膜血管渗漏的改善。在一些特定的实施方案中,16周后所述受试者实现葡萄膜炎临床评估分数的改善。

[0062] 本发明一方面提供用于在有需要的受试者中治疗黄斑水肿的组合物,组合物包含有效量的特异性结合IL-6受体的抗体。

[0063] 在多个实施方案中,特异性结合IL-6受体的抗体包括序列SEQ ID NO:2的重链可变区和序列SEQ ID NO:3的轻链可变区。例如,抗体是sarilumab。

[0064] 在多个实施方案中,受试者罹患选自下组的黄斑水肿的至少一种症状:眼部炎症、视力受损、颜色识别受损、组织增厚和眼血管渗漏。例如黄斑水肿是囊样黄斑水肿。在多个实施方案中,受试者罹患糖尿病性视网膜病。在多个实施方案中,黄斑水肿继发于葡萄膜炎。例如,葡萄膜炎选自下组:中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和泛葡萄膜炎(或全葡萄膜炎)。

[0065] 在多个实施方案中,受试者具有大于300 μ m的CRT。

[0066] 在多个实施方案中,施用所述抗体后受试者中的葡萄膜炎的至少一种症状得到改善。在多个实施方案中,葡萄膜炎的症状选自下组:VH水平、BCVA、眼部炎症征兆、视网膜血管渗漏,中心视网膜厚度和前房中的眼部炎症。

[0067] 在多个实施方案中,受试者先前已使用皮质类固醇治疗一段时间。例如,所述时间是使用皮质类固醇至少1个月、2个月或3个月。在多个实施方案中,皮质类固醇是泼尼松。例如,泼尼松以15至80mg/日施用。

[0068] 在多个实施方案中,受试者还施用甲氨喋呤。例如,甲氨喋呤以6至25mg/周施用。

[0069] 在多个实施方案中,受试者还施用皮质类固醇。例如,皮质类固醇是泼尼松。在多个实施方案中,泼尼松以15至80mg/日施用。

[0070] 在多个实施方案中,受试者还施用甲氨喋呤。例如,甲氨喋呤以6至25mg/周施用。

[0071] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现Miami 9分量表上VH水平至少2步的减少或皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。在多个实施方案中,16周后所述受试者实现Miami 9分量表上VH水平至少2步的减少。在多个实施方案中,16周后所述受试者实现皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。在多个实施方案中,受试者经历CRT大于20%的减少、BCVA大于10字母的改善、显示视网膜血管渗漏的减少,和/或葡萄膜炎临床评估分数的改善。

[0072] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现BCVA的改善。在多个实施方案中,16周后所述受试者实现CRT的改善。在多个实施方案中,16周后所述受试者实现视网膜血管渗漏的改善。在多个实施方案中,16周后所述受试者实现临床评估分数的改善。

[0073] 在多个实施方案中,所述抗体皮下施用。在多个实施方案中,所述抗体以约150至约200mg每两周施用一次。在多个实施方案中,所述抗体以约150mg每两周施用一次。

[0074] 在多个实施方案中,所述抗体是托珠单抗。例如,所述托珠单抗以约4至约8mg/kg每四周静脉内施用一次。在多个实施方案中,托珠单抗以约162mg每周一次或每两周一次皮

下施用。

[0075] 本发明一方面提供用于治疗葡萄膜炎的组合物,其中所述组合物包含治疗有效量的特异性结合IL-6受体的抗体。在多个实施方案中,受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于2的VH水平或其中所述受试者具有大于300 μ m的CRT。例如,受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于3、4、5、6、7或8的VH水平。在多个实施方案中,受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于4的VH水平。

[0076] 在使用的多个实施方案中,葡萄膜炎选自下组:中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。在多个实施方案中,葡萄膜炎是非感染性葡萄膜炎。在多个实施方案中,葡萄膜炎是系统性或特发性的。

[0077] 在多个实施方案中,受试者罹患黄斑水肿。

[0078] 在多个实施方案中,受试者具有大于300 μ m的CRT。例如,CRT为约350 μ m、400 μ m、450 μ m、500 μ m、550 μ m、600 μ m、650 μ m、700 μ m、750 μ m、800 μ m或大于800 μ m。

[0079] 在使用的多个实施方案中,受试者具有眼内炎症的其他征兆或其他症状。例如,眼内炎症的其他症状选自下组:视网膜血管的外周血管护套和视网膜血管的渗漏。

[0080] 在多个实施方案中,受试者已罹患葡萄膜炎至少3个月。例如,使用组合物后受试者中葡萄膜炎的至少一种症状得到改善。在多个实施方案中,葡萄膜炎的症状选自下组:VH水平、BCVA、黄斑水肿、眼部炎症的征兆、视网膜血管渗漏、CRT和前房中的眼部炎症。

[0081] 在使用的多个实施方案中,受试者已使用皮质类固醇治疗至少3个月。例如,皮质类固醇是泼尼松。在多个实施方案中,泼尼松以15至80mg/日施用。

[0082] 在多个实施方案中,受试者还施用甲氨喋呤。例如,甲氨喋呤以6至25mg/周施用。

[0083] 在多个实施方案中,受试者施用皮质类固醇。例如,皮质类固醇是泼尼松。在多个实施方案中,泼尼松以15至80mg/日施用。

[0084] 在多个实施方案中,受试者还施用甲氨喋呤。例如,甲氨喋呤以6至25mg/周施用。

[0085] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现Miami 9分量表上VH水平至少2步的减少或皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。

[0086] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现Miami 9分量表上VH水平至少2的减少。

[0087] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。

[0088] 在多个实施方案中,受试者经历CRT的减少(例如大于20%的减少)、BCVA的字母(例如BCVA的大于10字母),显示视网膜血管渗漏的减少和/或葡萄膜炎临床评估分数的改善。在多个实施方案中,16周后所述受试者实现BCVA的改善。在多个实施方案中,16周后所述受试者实现CRT的改善。在多个实施方案中,16周后所述受试者实现视网膜血管渗漏的改善。

[0089] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现葡萄膜炎临床评估分数的改善。

[0090] 在多个实施方案中,特异性结合IL-6受体的抗体包括序列SEQ ID NO:2的重链可变区和序列SEQ ID NO:3的轻链可变区。

[0091] 在多个实施方案中,抗体以约150至约200mg每两周施用一次。在多个实施方案中,抗体以约150mg每两周施用一次。在多个实施方案中,抗体以约200mg每两周施用一次。

[0092] 在多个实施方案中,抗体是sarilumab。在多个实施方案中,抗体是托珠单抗。例如,托珠单抗以约4至约8mg/kg每四周静脉内施用一次。

[0093] 本发明的一方面提供用于在有需要的受试者中治疗葡萄膜炎的组合物,所述组合物包含治疗有效量的抗体,其中抗体包括序列SEQ ID NO:2的重链可变区和序列SEQ ID NO:3的轻链可变区。

[0094] 在多个实施方案中,抗体是sarilumab。

[0095] 在多个实施方案中,葡萄膜炎选自下组:中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。

[0096] 在多个实施方案中,葡萄膜炎是非感染性葡萄膜炎。在多个实施方案中,葡萄膜炎是系统性或特发性的。

[0097] 在多个实施方案中,受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于2的VH水平。在多个实施方案中,受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于3、4、5、6、7或8的VH水平。在多个实施方案中,受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于4的VH水平。在多个实施方案中,受试者罹患黄斑水肿。在多个实施方案中,受试者具有大于300 μ m的CRT。

[0098] 在多个实施方案中,受试者具有眼内炎症的其他征兆。

[0099] 例如,眼内炎症的其他征兆选自下组:视网膜血管的外周血管护套和视网膜血管的渗漏。

[0100] 在多个实施方案中,受试者已罹患葡萄膜炎至少3个月。

[0101] 在多个实施方案中,受试者中葡萄膜炎的至少一种症状在使用组合物后得到改善。在多个实施方案中,葡萄膜炎的症状选自下组:VH水平、BCVA、黄斑水肿、眼部炎症的征兆、CRT和前房中的眼部炎症。

[0102] 在多个实施方案中,所述受试者已使用皮质类固醇治疗至少3个月。例如,皮质类固醇是泼尼松。在多个实施方案中,泼尼松以15至80mg/日施用。

[0103] 在多个实施方案中,受试者还施用甲氨喋呤。例如,甲氨喋呤以6至25mg/周施用。

[0104] 在多个实施方案中,受试者施用皮质类固醇。例如,皮质类固醇是泼尼松。在多个实施方案中,泼尼松以15至80mg/日施用。

[0105] 在多个实施方案中,受试者还施用甲氨喋呤。例如,甲氨喋呤以6至25mg/周施用。

[0106] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现Miami 9分量表上VH水平至少2步的减少或皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。

[0107] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现Miami 9分量表上VH水平至少2的减少。

[0108] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。

[0109] 在多个实施方案中,受试者经历CRT大于20%的减少、BCVA大于10字母的改善、显示视网膜血管渗漏的减少,和/或葡萄膜炎临床评估分数的改善。

[0110] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现BCVA的改善。在多个实施方案中,16周后所述受试者实现CRT的改善。在多个实施方案中,16周后所述受试者实现视网膜血管渗漏的改善。在多个实施方案中,16周后所述受试者实现葡萄膜炎临床评估分数的改善。

[0111] 本发明一方面提供组合物用于制造药物的用途,所述药物用于在有需要的受试者

中治疗黄斑水肿,所述组合物包含有效量的特异性结合IL-6受体的抗体。

[0112] 在多个实施方案中,特异性结合IL-6受体的抗体包含序列SEQ ID NO:2的重链可变区和序列SEQ ID NO:3的轻链可变区。例如,抗体是sarilumab。

[0113] 在多个实施方案中,受试者罹患至少一种选自下组的黄斑水肿的症状:眼部炎症、视力受损、颜色识别受损、组织增厚和眼血管渗漏。在多个实施方案中,施用所述抗体后改善受试者中黄斑水肿的至少一种症状。

[0114] 在多个实施方案中,所述受试者罹患囊样黄斑水肿。在多个实施方案中,受试者罹患糖尿病性视网膜病。在多个实施方案中,黄斑水肿继发于葡萄膜炎。例如,葡萄膜炎选自下组:中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。

[0115] 在多个实施方案中,受试者具有大于300 μ m的CRT。

[0116] 在多个实施方案中,施用所述抗体后改善受试者中的葡萄膜炎的至少一种症状。在多个实施方案中,葡萄膜炎的症状选自下组:VH水平、BCVA、眼部炎症征兆、视网膜血管渗漏,中心视网膜厚度和前房中的眼部炎症。

[0117] 在多个实施方案中,施用所述抗体后受试者中黄斑水肿的至少一种症状和葡萄膜炎的至少一种症状得到改善。

[0118] 在多个实施方案中,受试者先前已使用皮质类固醇治疗至少3个月。例如,皮质类固醇是泼尼松。

[0119] 在多个实施方案中,泼尼松以15至80mg/日施用。

[0120] 在多个实施方案中,受试者还施用甲氨喋呤。例如,甲氨喋呤以6至25mg/周施用。

[0121] 在多个实施方案中,受试者还施用皮质类固醇。例如,皮质类固醇是泼尼松。在多个实施方案中,泼尼松以15至80mg/日施用。

[0122] 在多个实施方案中,受试者还施用甲氨喋呤。例如,甲氨喋呤以6至25mg/周施用。

[0123] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现Miami 9分量表上VH水平至少2步的减少或皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。

[0124] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现Miami 9分量表上VH水平至少2的减少。

[0125] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。

[0126] 在多个实施方案中,受试者经历CRT大于20%的减少、BCVA大于10字母的改善、显示视网膜血管渗漏的减少,和/或葡萄膜炎临床评估分数的改善。

[0127] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现BCVA的改善。

[0128] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现CRT的改善。

[0129] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现视网膜血管渗漏的改善。

[0130] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现临床评估分数的改善。

[0131] 在多个实施方案中,抗体皮下施用。

[0132] 在多个实施方案中,抗体以约150至约200mg每两周施用一次。例如,抗体以约150mg每两周施用一次。在多个实施方案中,抗体以约200mg每两周施用一次。

[0133] 在多个实施方案中,抗体是托珠单抗。例如,托珠单抗以约4至约8mg/kg每四周静脉内施用一次。在多个实施方案中,托珠单抗以约162mg每周一次或每两周一次皮下施用。

[0134] 本发明一方面提供抗体用于制造药物的用途,所述药物用于在受试者中治疗葡萄膜炎和/或黄斑水肿,其中所述抗体特异性结合IL-6受体,任选地其中所述受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于2的VH水平或其中所述受试者具有大于300 μ m的CRT。

[0135] 本发明的一方面提供组合物用于制造药物的用途,所述药物用于在有需要的受试者中治疗葡萄膜炎,其中所述组合物包含有效量的特异性结合IL-6受体的抗体,其中受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于2的VH水平或其中所述受试者具有大于300 μ m的CRT。

[0136] 在多个实施方案中,受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于3、4、5、6、7或8的VH水平。

[0137] 在多个实施方案中,受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于4的VH水平。

[0138] 在多个实施方案中,葡萄膜炎选自下组:中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。在多个实施方案中,葡萄膜炎是非感染性葡萄膜炎。在多个实施方案中,葡萄膜炎是系统性或特发性的。

[0139] 在多个实施方案中,受试者罹患黄斑水肿,例如囊样黄斑水肿。

[0140] 在多个实施方案中,受试者具有大于300 μ m的CRT。

[0141] 在多个实施方案中,受试者具有眼内炎症的其他征兆。例如,眼内炎症的其他征兆选自下组:视网膜血管的外周血管护套和视网膜血管的渗漏。

[0142] 在多个实施方案中,受试者已罹患葡萄膜炎至少3个月。

[0143] 在多个实施方案中,受试者中葡萄膜炎的至少一种症状得到改善。例如,葡萄膜炎的症状选自下组:VH水平、BCVA、黄斑水肿、眼部炎症的征兆、视网膜血管渗漏、CRT和前房中的眼部炎症。

[0144] 在多个实施方案中,所述受试者已使用皮质类固醇治疗至少3个月。例如,皮质类固醇是泼尼松。在多个实施方案中,泼尼松以15至80mg/日施用。

[0145] 在多个实施方案中,受试者还施用甲氨喋呤。例如,甲氨喋呤以6至25mg/周施用。

[0146] 在多个实施方案中,受试者施用皮质类固醇。例如,皮质类固醇是泼尼松。在多个实施方案中,泼尼松以15至80mg/日施用。

[0147] 在多个实施方案中,受试者还施用甲氨喋呤。例如,甲氨喋呤以6至25mg/周施用。

[0148] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现Miami 9分量表上VH水平至少2步的减少或皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。

[0149] 在多个实施方案中16周后所述受试者实现Miami 9分量表上VH水平至少2的减少。在多个实施方案中,16周后所述受试者实现皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。在多个实施方案中,受试者经历CRT大于20%的减少、BCVA大于10字母的改善、显示视网膜血管渗漏的减少,和/或葡萄膜炎临床评估分数的改善。

[0150] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现BCVA的改善。在多个实施方案中,16周后所述受试者实现CRT的改善。在多个实施方案中,16周后所述受试者实现视网膜血管渗漏的改善。在多个实施方案中,16周后所述受试者实现葡萄膜炎临床评估分数的改善。

[0151] 在多个实施方案中,特异性结合IL-6受体的抗体包括序列SEQ ID NO:2的重链可变区和序列SEQ ID NO:3的轻链可变区。

[0152] 在多个实施方案中,抗体以约150至约200mg每两周施用一次。例如,抗体以约150mg每两周施用一次。在多个实施方案中,抗体以约200mg每两周施用一次。

- [0153] 在多个实施方案中,抗体是sarilumab。
- [0154] 在多个实施方案中,抗体是托珠单抗。例如,托珠单抗以约4至约8mg/kg每四周静脉内施用一次。在多个实施方案中,托珠单抗以约162mg每周一次或每两周一次皮下施用。
- [0155] 本发明的一方面提供抗体用于制造药物的用途,所述药物用于在受试者中治疗葡萄膜炎和/或黄斑水肿,其中抗体包括序列SEQ ID NO:2的重链可变区和序列SEQ ID NO:3的轻链可变区。
- [0156] 本发明的一方面提供组合物用于制造药物的用途,所述药物用于在有需要的受试者中治疗葡萄膜炎,其中所述组合物包含治疗有效量的抗体,其中所述抗体包括序列SEQ ID NO:2的重链可变区和序列SEQ ID NO:3的轻链可变区。在多个实施方案中,抗体是sarilumab。
- [0157] 在多个实施方案中,葡萄膜炎选自下组:中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。在多个实施方案中,葡萄膜炎是非感染性葡萄膜炎。在多个实施方案中,葡萄膜炎是系统性或特发性的。
- [0158] 在多个实施方案中,受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于2的VH水平。
- [0159] 在多个实施方案中,受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于3、4、5、6、7或8的VH水平。在多个实施方案中,受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于4的VH水平。
- [0160] 在多个实施方案中,受试者罹患黄斑水肿。
- [0161] 在多个实施方案中,受试者具有大于300 μ m的CRT。
- [0162] 在多个实施方案中,受试者具有眼内炎症的其他征兆。例如,眼内炎症的其他征兆选自下组:视网膜血管的外周血管护套和视网膜血管的渗漏。
- [0163] 在多个实施方案中,受试者已罹患葡萄膜炎至少3个月。
- [0164] 在多个实施方案中,受试者中葡萄膜炎的至少一种症状得到改善。在多个实施方案中,葡萄膜炎的症状选自下组:VH水平、BCVA、黄斑水肿、眼部炎症的征兆、视网膜血管渗漏、CRT和前房中的眼部炎症。
- [0165] 在多个实施方案中,所述受试者已使用皮质类固醇治疗至少3个月。例如,皮质类固醇是泼尼松。
- [0166] 在多个实施方案中,泼尼松以15至80mg/日施用。
- [0167] 在多个实施方案中,受试者还施用甲氨喋呤。例如,甲氨喋呤以6至25mg/周施用。
- [0168] 在多个实施方案中,受试者施用皮质类固醇。例如,皮质类固醇是泼尼松。在多个实施方案中,泼尼松以15至80mg/日施用。
- [0169] 在多个实施方案中,受试者还施用甲氨喋呤。甲氨喋呤以6至25mg/周施用。
- [0170] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现Miami 9分量表上VH水平至少2步的减少或皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。
- [0171] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现Miami 9分量表上VH水平至少2的减少。
- [0172] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。
- [0173] 在多个实施方案中,受试者经历CRT大于20%的减少、BCVA大于10字母的改善、显示视网膜血管渗漏的减少,和/或葡萄膜炎临床评估分数的改善。

- [0174] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现BCVA的改善。
- [0175] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现CRT的改善。
- [0176] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现视网膜血管渗漏的改善。
- [0177] 在多个实施方案中,16周后所述受试者实现葡萄膜炎临床评估分数的改善。
- [0178] 本发明实施方案的实例列于下文:
- [0179] 实施方案1.用于在有需要的受试者中治疗黄斑水肿的方法,包括施用有效量的特异性结合IL-6受体的抗体。
- [0180] 实施方案2.实施方案1的方法,其中所述受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于2的玻璃体浊度(VH)水平。
- [0181] 实施方案3.实施方案1或2的方法,其中所述受试者具有大于300 μ m的中心视网膜厚度(CRT)。
- [0182] 实施方案4.上述实施方案任一项的方法,其中所述受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于3、4、5、6、7或8的VH水平。
- [0183] 实施方案5.上述实施方案任一项的方法,其中所述受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于4的VH水平。
- [0184] 实施方案6.上述实施方案任一项的方法,其中所述葡萄膜炎选自下组:中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。
- [0185] 实施方案7.上述实施方案任一项的方法,其中所述葡萄膜炎是非感染性葡萄膜炎。
- [0186] 实施方案8.上述实施方案任一项的方法,其中所述葡萄膜炎是系统性或特发性的。
- [0187] 实施方案9.上述实施方案任一项的方法,其中所述受试者罹患黄斑水肿。
- [0188] 实施方案10.上述实施方案任一项的方法,其中所述受试者具有大于300 μ m的CRT。
- [0189] 实施方案11.上述实施方案任一项的方法,其中所述受试者具有眼内炎症的其他征兆。
- [0190] 实施方案12.实施方案11的方法,其中所述眼内炎症的其他征兆选自下组:视网膜血管的外周血管护套和视网膜血管的渗漏。
- [0191] 实施方案13.上述实施方案任一项的方法,其中所述受试者已罹患葡萄膜炎至少3个月。
- [0192] 实施方案14.实施方案13的方法,其中所述受试者中葡萄膜炎和/或黄斑水肿的至少一种症状得到改善。
- [0193] 实施方案15.实施方案14的方法,其中所述葡萄膜炎的症状选自下组:升高的VH水平、减少的最佳矫正视力(BCVA)、黄斑水肿、眼部炎症的征兆、视网膜血管渗漏、CRT和前房中的眼部炎症。
- [0194] 实施方案16.上述实施方案任一项的方法,其中所述受试者已使用皮质类固醇治疗至少3个月。
- [0195] 实施方案17.实施方案16的方法,其中所述皮质类固醇是泼尼松。
- [0196] 实施方案18.实施方案17的方法,其中所述泼尼松以15至80mg/日施用。
- [0197] 实施方案19.上述实施方案任一项的方法,其中所述受试者还施用甲氨喋呤。

- [0198] 实施方案20.实施方案19的方法,其中所述甲氨喋呤以6至25mg/周施用。
- [0199] 实施方案21.上述实施方案任一项的方法,其中所述受试者施用皮质类固醇。
- [0200] 实施方案22.实施方案21的方法,其中所述皮质类固醇是泼尼松。
- [0201] 实施方案23.实施方案22的方法,其中所述泼尼松以15至80mg/日施用。
- [0202] 实施方案24.上述实施方案任一项的方法,其中所述受试者还施用甲氨喋呤。
- [0203] 实施方案25.实施方案24的方法,其中所述甲氨喋呤以6至25mg/周施用。
- [0204] 实施方案26.实施方案16-18或21-23任一项的方法,其中16周后所述受试者实现:
- [0205] -Miami 9分量表上VH水平至少2步的减少,或
- [0206] -皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。
- [0207] 实施方案27.上述实施方案任一项的方法,其中16周后所述受试者实现Miami 9分量表上VH水平至少2步的减少。
- [0208] 实施方案28.实施方案16-18或21-23任一项的方法,其中16周后所述受试者实现皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。
- [0209] 实施方案29.上述实施方案任一项的方法,其中所述受试者经历:
- [0210] -CRT大于20%的减少,
- [0211] -BCVA大于10字母的改善,
- [0212] -视网膜血管渗漏的减少,和/或
- [0213] -葡萄膜炎临床评估分数的改善。
- [0214] 实施方案30.实施方案29的方法,其中16周后所述受试者实现BCVA的改善。
- [0215] 实施方案31.实施方案29的方法,其中16周后所述受试者实现CRT的改善。
- [0216] 实施方案32.实施方案29或39的方法,其中16周后所述受试者实现视网膜血管渗漏的改善。
- [0217] 实施方案33.实施方案29的方法,其中16周后所述受试者实现葡萄膜炎临床评估分数的改善。
- [0218] 实施方案34.上述实施方案任一项的方法,其中所述特异性结合IL-6受体的抗体包括序列SEQ ID NO:2的重链可变区和序列SEQ ID NO:3的轻链可变区。
- [0219] 实施方案35.实施方案34的方法,其中所述抗体以约200mg每两周施用一次。
- [0220] 实施方案36.上述实施方案任一项的方法,其中所述抗体是sarilumab。
- [0221] 实施方案37.实施方案1-33的方法,其中所述抗体是托珠单抗。
- [0222] 实施方案38.实施方案37的方法,其中所述托珠单抗以约4至约8mg/kg施用。
- [0223] 实施方案39.一种在有需要的受试者中治疗葡萄膜炎和/或黄斑水肿的方法,包括对所述受试者施用治疗有效量的抗体,其中所述抗体包含序列SEQ ID NO:2的重链可变区和序列SEQ ID NO:3的轻链可变区。
- [0224] 实施方案40.实施方案39的方法,其中所述抗体是sarilumab。
- [0225] 实施方案41.实施方案39或40的方法,其中所述葡萄膜炎选自下组:中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和泛葡萄膜炎。
- [0226] 实施方案42.实施方案39-41任一项的方法,其中所述葡萄膜炎是非感染性葡萄膜炎。
- [0227] 实施方案43.实施方案39-42任一项的方法,其中所述葡萄膜炎是系统性或特发性

的。

[0228] 实施方案44.实施方案39-43任一项的方法,其中所述受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于2的VH水平。

[0229] 实施方案45.实施方案44的方法,其中所述受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于3、4、5、6、7或8的VH水平。

[0230] 实施方案46.实施方案44的方法,其中所述受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于4的VH水平。

[0231] 实施方案47.实施方案39-46任一项的方法,其中所述受试者罹患黄斑水肿。

[0232] 实施方案48.实施方案39-47任一项的方法,其中所述受试者具有大于300 μ m的CRT。

[0233] 实施方案49.实施方案39-48任一项的方法,其中所述受试者具有眼内炎症的其他征兆。

[0234] 实施方案50.实施方案49的方法,其中所述眼内炎症的其他征兆选自下组:视网膜血管的外周血管护套和视网膜血管的渗漏。

[0235] 实施方案51.实施方案39-50任一项的方法,其中所述受试者已罹患葡萄膜炎至少3个月。

[0236] 实施方案52.实施方案39-51任一项的方法,其中所述受试者中葡萄膜炎的至少一种症状得到改善。

[0237] 实施方案53.实施方案52的方法,其中所述葡萄膜炎的症状选自下组:升高的VH水平、减少的BCVA、黄斑水肿、眼部炎症的征兆、CRT和前房中的眼部炎症。

[0238] 实施方案54.实施方案39-53任一项的方法,其中所述受试者已使用皮质类固醇治疗至少3个月。

[0239] 实施方案55.实施方案54的方法,其中所述皮质类固醇是泼尼松。

[0240] 实施方案56.实施方案55的方法,其中所述泼尼松以15至80mg/日施用。

[0241] 实施方案57.实施方案39-56任一项的方法,其中所述受试者还施用甲氨喋呤。

[0242] 实施方案58.实施方案58的方法,其中所述甲氨喋呤以6至25mg/周施用。

[0243] 实施方案59.实施方案39-58任一项的方法,其中所述受试者施用皮质类固醇。

[0244] 实施方案60.实施方案59的方法,其中所述皮质类固醇是泼尼松。

[0245] 实施方案61.实施方案60的方法,其中所述泼尼松以15至80mg/日施用。

[0246] 实施方案62.实施方案39-60任一项的方法,其中所述受试者还施用甲氨喋呤。

[0247] 实施方案63.实施方案62的方法,其中所述甲氨喋呤以6至25mg/周施用。

[0248] 实施方案64.实施方案54-56或59-60任一项的方法,其中16周后所述受试者实现:

[0249] -Miami 9分量表上VH水平至少2步的减少;或

[0250] -皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。

[0251] 实施方案65.实施方案39-64任一项的方法,其中16周后所述受试者实现Miami 9分量表上VH水平至少2的减少。

[0252] 实施方案66.实施方案54-56或59-60任一项的方法,其中16周后所述受试者实现皮质类固醇剂量减少到少于10mg每日。

[0253] 实施方案67.实施方案39-66任一项的方法,其中所述受试者经历:

- [0254] -CRT大于20%的减少,
- [0255] -BCVA大于10字母的改善,
- [0256] -视网膜血管渗漏的减少,和/或
- [0257] -葡萄膜炎临床评估分数的改善。
- [0258] 实施方案68.实施方案67的方法,其中16周后所述受试者实现BCVA的改善。
- [0259] 实施方案69.实施方案67的方法,其中16周后所述受试者实现CRT的改善。
- [0260] 实施方案70.实施方案67的方法,其中16周后所述受试者实现视网膜血管渗漏的改善。
- [0261] 实施方案71.实施方案66的方法,其中16周后所述受试者实现葡萄膜炎临床评估分数的改善。
- [0262] 发明详述
- [0263] 本文提供医药组合物和使用这些医药组合物用于治疗葡萄膜炎和/或黄斑水肿的方法,和改善这些病症的一者或两者的至少一种症状的方法。这些组合物包括至少一种特异性结合人白介素-6受体(hIL-6R)的抗体,和任选的至少一种其他治疗剂如甲氨喋呤或皮质类固醇。
- [0264] 抗hIL-6R抗体
- [0265] 本文包括方法,其包括对患者施用特异性结合hIL-6R的人抗体或其抗原结合片段。如本文使用,术语“hIL-6R”意为特异性结合人白介素-6(IL-6)的人细胞因子受体。在一些实施方案中,施用至患者的抗体特异性结合hIL-6R的细胞外结构域。
- [0266] hIL-6R的细胞外结构域示于SEQ ID NO:1的氨基酸序列。SEQ ID NO:1的氨基酸序列是: MVAVGCALLAALLAAPGAALAPRRCPAQEVARGVLTSLPGDSVTLTTCPGVEPEDNATVHWVLRKPAAGSHPSRWAGMGRLLLLRSVQLHDSGNYSYRAGRPAAGTVHLLVDVPPPEPQLSCFRKSPLSNVCEWGRSTPSLTTKAVLLVRKFQNSPAEDFQEPQYSQESQKFSQCLAVPEGDSSFYIVSMCVASSVGSKFSKTQTFQCGGILQPDPPANITVTVARNPRWLSVTWQDPHSWNSSFYRLRFELRYRAERSKFTFTWMVKDLQHHCVIHDAWSGLRHVVQLRAQEEFGQGEWSEWSPEAMGTPWTESRSPPAENEVSTPMQALTTNKDDDNILFRDSANATSLPVQD。
- [0267] 除非另外表明,如本文使用的术语“抗体”将理解为涵盖包含两条免疫球蛋白重链和两条免疫球蛋白轻链的抗体分子(即“全长抗体分子”)及其抗原结合片段。如本文使用的术语抗体的“抗原结合部分”、抗体的“抗原结合片段”等包括任何天然存在的、酶学可获得的、合成的或基因工程改造的多肽或糖蛋白,其特异性结合抗原以形成复合物。抗体的抗原结合片段可使用任何合适的标准技术(如蛋白水解消化或涉及操纵和表达编码抗体可变和(任选的)恒定域的DNA的重组基因工程技术)源自例如全长的抗体分子。这样的DNA是已知的和/或可从例如商业来源、DNA文库(包括例如噬菌体-抗体文库)容易地获得,或可为合成的。可对DNA进行测序和以化学方法或通过使用分子生物学技术进行操纵以将一个或多个可变和/或恒定域排列成合适的构象,或引入密码子、生成半胱氨酸残基、修饰、添加或缺失氨基酸等。
- [0268] 抗原结合片段的非限制性实例包括:(i) Fab片段;(ii) F(ab')₂片段;(iii) Fd片段;(iv) Fv片段;(v) 单链Fv(scFv)分子;(vi) dAb片段;和(vii) 由模拟抗体的高变区的氨基酸残基组成的最小识别单元(例如,分离的互补决定区(CDR))。其他工程化的分子如双抗体、三抗体、四抗体和微抗体也涵盖在如本文使用的表述“抗原结合片段”中。

[0269] 抗体的抗原结合片段通常将包含至少一个可变域。可变域可为任何大小或氨基酸组成且将一般包含至少一个CDR,所述CDR与一个或多个框架序列相邻或与一个或多个框架序列符合读框(in frame)。在具有与V_L结构域相关的V_H结构域的抗原结合片段中,V_H和V_L结构域可相对于彼此以任何合适的排列安置。例如,可变区可为二聚化的且包含V_H-V_H、V_H-V_L或V_L-V_L二聚体。可替换地,抗体的抗原结合片段可包含单体V_H或V_L结构域。

[0270] 在一些实施方案中,抗体的抗原结合片段可包含与至少一个恒定域共价连接的至少一个可变域。可在本发明抗体的抗原结合片段内发现的可变和恒定域的非限制性、示例性构造包括:(i) V_H-C_{H1}; (ii) V_H-C_{H2}; (iii) V_H-C_{H3}; (iv) V_H-C_{H1}-C_{H2}; (v) V_H-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}; (vi) V_H-C_{H2}-C_{H3}; (vii) V_H-C_L; (viii) V_L-C_{H1}; (ix) V_L-C_{H2}; (x) V_L-C_{H3}; (xi) V_L-C_{H1}-C_{H2}; (xii) V_L-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}; (xiii) V_L-C_{H2}-C_{H3}; 和 (xiv) V_L-C_L。在可变和恒定域的任何构造中,包括任何上文列举的示例性的构造,可变和恒定域可直接彼此连接或可通过全长或部分铰链或接头区连接。铰链区可包含或组成为至少2(例如5、10、15、20、40、60或更多)个氨基酸,其导致单多肽分子中邻近的可变和/或恒定域之间的柔性或半柔性连接基。此外,本发明抗体的抗原结合片段可包含上文列举的任何可变和恒定域构造的同二聚体或异二聚体(或其他多聚体),其彼此和/或与一个或多个单体V_H或V_L结构域非共价结合(例如通过二硫键)。

[0271] 术语“特异性结合”意为抗体或其抗原结合片段与在生理条件下相对稳定的抗原形成复合物。特异性结合可通过至少约 1×10^{-6} M或更小的解离常数表征。在其他实施方案中,解离常数至少为约 1×10^{-7} M、 1×10^{-8} M或 1×10^{-9} M。用于确定两分子是否特异性结合的方法为本领域已知且包括例如平衡透析、表面等离子体共振等。

[0272] 与全长抗体分子一样,抗原结合片段可为单特异性或多特异性的(例如双特异性的)。抗体的多特异性抗原结合片段通常会包含至少两个不同的可变域,其中每个可变域能够特异性地与不同的抗原或相同抗原上的不同表位结合。任何多特异性抗体形式包括本文公开的示例性双特异性抗体形式可使用本领域可获得的常规技术适于在本发明的抗体的抗原结合片段的语境中使用。

[0273] 在特定的实施方案中,在本发明的方法中使用的抗体或抗体片段可为多特异性抗体,其可对于一个靶标多肽的不同表位为特异性的或可包含对于多于一个靶标多肽的表位为特异性的抗原结合域。可在本发明的语境中使用的示例性双特异性抗体形式涉及第一免疫球蛋白(Ig) C_{H3}结构域和第二Ig C_{H3}结构域的使用,其中第一和第二Ig C_{H3}结构域彼此相差至少一个氨基酸,且与缺乏氨基酸差异的双特异性抗体相比,其中至少一个氨基酸的差异减少双特异性抗体与蛋白A的结合。在一个实施方案中,第一Ig C_{H3}结构域结合蛋白A且第二Ig C_{H3}结构域包含减少或阻断蛋白A结合的突变,如H95R修饰(通过IMGT外显子编号;通过EU编号为H435R)。第二C_{H3}可进一步包含Y96F修饰(通过IMGT;通过EU的Y436F)。可在第二C_{H3}内发现的其他修饰包括:IgG1抗体情况中的D16E、L18M、N44S、K52N、V57M和V82I(通过IMGT;通过EU的D356E、L358M、N384S、K392N、V397M和V422I);IgG2抗体情况中的N44S、K52N和V82I(IMGT;通过EU的N384S、K392N和V422I);和IgG4抗体情况中的Q15R、N44S、K52N、V57M、R69K、E79Q和V82I(通过IMGT;通过EU的Q355R、N384S、K392N、V397M、R409K、E419Q和V422I)。上述双特异性抗体形式上的变化涵盖在本发明的范围内。

[0274] 在其他特定的实施方案中,抗体是sarilumab(SAR153191)。sarilumab的重链可变区包含SEQ ID NO:2的序列。

[0275] sarilumab的轻链可变区包含SEQ ID NO:3的序列。

[0276] 如本文使用的“中和”或“阻断”抗体意指其与hIL-6R的结合导致hIL-6R生物活性的抑制。hIL-6R生物活性的抑制可通过测量本领域已知的hIL-6R生物活性的一种或多种指示剂来评估,如hIL-6诱导的细胞活化和hIL-6与hIL-6R的结合(参见下文实施例)。

[0277] 本文公开的全长人抗IL-6R抗体与相应的种系序列相比可在重链和轻链可变域的框架和/或CDR区包含一个或多个氨基酸取代、插入和/或缺失。这样的突变可通过将本文公开的氨基酸序列与可从例如公开的抗体序列数据库获得的种系序列比较而容易地确认。本发明包括抗体及其抗原结合片段,其源自任何本文公开的氨基酸序列,其中在一个或多个框架和/或CDR区内的一个或多个氨基酸回复突变为相应的种系残基或相应种系残基的保守的氨基酸取代(天然或非天然)(这样的序列变化在本文称作“种系回复突变”)。以本文公开的重链和轻链可变区序列开始,本领域的技术人员可容易地生成多种包含一个或多个个体种系回复突变或其组合的抗体和抗原结合片段。在一些实施方案中,VH和/或VL结构域内的全部框架和/或CDR残基回复突变为种系序列。在其他实施方案中,仅一些残基回复突变为种系序列,例如仅在FR1的最初8个氨基酸内或在FR4的最后8个氨基酸内发现的突变的残基,或仅在CDR1、CDR2或CDR3内发现的突变的残基。此外,本发明的抗体可包含框架和/或CDR区内两个或多个种系回复突变的任何组合,即其中一些个体残基回复突变为种系序列同时保留不同于种系序列的一些其他残基。一旦获得,可容易地测试包含一个或多个种系回复突变的抗体和抗原结合片段的一种或多种合意的特征,如改进的结合特异性、增加的结合亲和力、改进或增强的拮抗或激动生物特征(视情况而定)、减少的免疫原性等。以该一般方式获得的抗体和抗原结合片段涵盖于本发明中。

[0278] 术语“表位”指与称为互补位的抗体分子可变区中的特异性的抗原结合位点相互作用的抗原决定区。单抗原可具有多于一个的表位。表位可为构象性或线性的。构象性表位通过来自线性多肽链不同区段的空间并置的氨基酸生成。线性表位通过多肽链中相邻的氨基酸残基生成。在一些情况中,表位可包含抗原的糖、磷酸基或磺酰基的部分。

[0279] 抗hIL-6R抗体可为sarilumab(SAR153191)。在一个实施方案中,sarilumab定义为包含SEQ ID NO:2的重链可变区和SEQ ID NO:3的轻链可变区的抗体。

[0280] SEQ ID NO:2的氨基酸序列是

[0281]

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASRFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGRIGYADSVKGRFTISRDAENSLFLQMNGLR AEDTALYYCAKGRDSFDIWGQGTMTVTVSS。

[0282] SEQ ID NO:3的氨基酸序列是

[0283]

DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQGISWLAWYQQKPKGKAPKLLIYGASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFASYYCQQANSFPYTFGQGTKLEIK。

[0284] 在其他实施方案中,sarilumab定义为包含SEQ ID NO:4的重链可变区和SEQ ID NO:5的轻链可变区的抗体。

[0285] SEQ ID NO:4的氨基酸序列是

[0286]

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASRFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGRIGYADSVKGRFTISRDAEN

SLFLQMNLRAEDTALYYCAKGRDSFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHSTPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK。

[0287] SEQ ID NO:5的氨基酸序列是

[0288]

DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLESVPSRFSVSGSGTDFTLTISS LQPEDFASYQCQQANSFPYTFGGQTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC。

[0289] 抗hIL6R抗体还可为托珠单抗。托珠单抗还称为“人源化的PM-1抗体”或“hMP1”，且通过小鼠抗体PM-1 (Hirata等J. Immunology (1989) 143, 2900-2906) 的互补决定区 (CDR) 移植至人抗体获得 (国际专利申请WO 92/19759)。WO96/11020显示人源化的PM1抗体在类风湿性关节炎的动物模型中有效。托珠单抗以商品名Actemra®上市。

[0290] 剂量范围

[0291] 如本文使用，“以约X至约Y mg施用”意为所指物质以所示范围内的任何值施用，包括范围的终点。例如“施用至患者的抗hIL-6R抗体的剂量为10mg-500mg”包括10mg的抗hIL-6R抗体、500mg的抗hIL-6R抗体和之间所有剂量的施用。

[0292] 皮质类固醇

[0293] 皮质类固醇包括泼尼松、氢化可的松、醋酸氢化可的松、醋酸可的松、特戊酸替勃康酯、泼尼松龙和甲泼尼龙。根据本文的组合物和方法，皮质类固醇可如下施用。皮质类固醇可以15至80mg每日口服施用。在一些实施方案中，皮质类固醇可以15-20、20-50和35-80mg每日施用。在其他实施方案中，皮质类固醇以15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或80mg每日施用。根据一些实施方案，皮质类固醇是泼尼松。

[0294] 根据其他实施方案，皮质类固醇还可选自下组：曲安奈德 (triamcinolone acetonide)、曲安奈德醇 (triamcinolone alcohol)、莫米松 (mometasone)、安西奈德 (amcinonide)、布地奈德 (budesonide)、地奈德 (desonide)、氟轻松 (fluocinonide)、醋酸氟轻松 (fluocinolone acetonide)、哈西奈德 (halcinonide)、倍他米松 (betamethasone)、倍他米松磷酸钠 (betamethasone sodium phosphate)、地塞米松 (dexamethasone)、地塞米松磷酸钠 (dexamethasone sodium phosphate)、氟考龙 (fluocortolone)、氢化可的松-17-戊酸酯 (hydrocortisone-17-valerate)、卤米松 (halometasone)、二丙酸阿氯米松 (alclometasone dipropionate)、倍他米松戊酸酯 (betamethasone valerate)、倍他米松二丙酸酯 (betamethasone dipropionate)、泼尼卡酯 (prednicarbate)、氯倍他松-17-丁酸酯 (clobetasone-17-butyrate)、氯倍他索-17-丙酸酯 (clobetasol-17-propionate)、己酸氟考龙 (fluocortolone caproate)、特戊酸氟考龙 (fluocortolone pivalate)、醋酸氟泼尼定 (fluprednidene acetate)、氢化可的松-17-丁酸盐 (hydrocortisone-17-butyrate)、氢化可的松-17-乙酸盐 (hydrocortisone-17-aceponate)、氢化可的松-17-庚酸盐 (hydrocortisone-17-buteprate)、环索奈德 (ciclesonide) 和泼尼卡酯 (prednicarbate)。

[0295] 甲氨喋呤

[0296] 甲氨喋呤可以6至25mg每周口服或肌内施用。在另一个实施方案中,甲氨喋呤以6至25mg/周口服或肌内施用于来自亚太地区的患者或来自亚太地区的人的后裔。亚太地区包括中国台湾、韩国、马来西亚、菲律宾、泰国和印度。在一些实施方案中,甲氨喋呤以6-12、10-15、15-20和20-25mg每周施用。在其他实施方案中,甲氨喋呤以6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25mg每周施用。

[0297] 葡萄膜炎

[0298] 如本文使用的葡萄膜炎指任何眼内炎性疾病或病症。参见“Taber’s Cyclopedic Medical Dictionary”,1997(第18版),由Clayton L.Thomas,M.D.,M.PH.编,由F.A.Davis Company,Philadelphia,PA出版。不同类型的葡萄膜炎描述于下文。葡萄膜炎可涉及葡萄膜结构(例如虹膜、睫状体和脉络膜)和眼镜的非葡萄膜部分(例如视网膜和角膜)两者。葡萄膜炎可包括虹膜炎(即虹膜的炎症)、睫状体炎(即睫状体的炎症)、泛葡萄膜炎(即眼部整个葡萄膜血管层的炎症)、后葡萄膜炎和前葡萄膜炎。中间葡萄膜炎也称为外周葡萄膜炎,其集中在睫状体和睫状体平面区域中的虹膜和晶状体直接后面的区域,且还称为“睫状体炎”和“睫状体平滑肌炎”。还参见美国专利号9,139,646;美国专利号8,895,521;和美国专利公开号20090082288A1,其每一篇以其整体并入。葡萄膜炎可为急性的(即症状和症状马上发生且持续短时间,例如数日或数周)或可为慢性的(即初始是渐进的且比急性葡萄膜炎持续更久,例如数周、数月或数年)。

[0299] “后葡萄膜炎”经常称为脉络膜视网膜炎,其是涉及脉络膜和视网膜炎的葡萄膜炎形式。还参见Suttorp-Schulten等,1996Ocul Immunol Inflamm.4(4):207-217页。如本文使用的“前葡萄膜炎”指虹膜睫状体炎,其为特征在于虹膜和睫状体的炎症和/或虹膜炎的病症。前葡萄膜炎通常导致症状如疼痛、发红、畏光和视力下降。前葡萄膜炎的征兆包括瞳孔减数和邻近角膜的结膜注射,也称为角膜缘周冲洗。还参见Gordon等,1998J Clin Immunol.18(4):264-271页。“扩散”葡萄膜炎指特征在于涉及眼镜全部部分(包括前、中间和后部结构)的炎症的葡萄膜炎类型。参见Huang等,“Ocular Inflammatory Disease and Uveitis Manual:Diagnosis and Treatment”。

[0300] 在多个实施方案中眼部炎症的炎症产物(例如细胞、纤维蛋白、过量的蛋白)可在眼部的流体空间中发现。例如,炎症产物可以在前房、后室和玻璃体空间中发现。

[0301] 葡萄膜炎可在眼部手术或创伤性损伤后发生;作为自身免疫性病症(例如类风湿性关节炎、白塞病、结节病等)的组分,作为分离的免疫介导的眼部病症(如睫状体平滑肌炎或虹膜睫状体炎)、作为与已知的病因不相关的疾病,和一些引起抗体-抗原复合物贮存在葡萄膜组织中的系统性疾病后发生。葡萄膜炎包括与贝切特病(Bechet’s disease)、结节病、Vogt-Koyanagi-Harada综合征等相关的眼部炎症。在多个实施方案中,非感染性葡萄膜炎在不存在感染剂的情况下发生。

[0302] 黄斑水肿

[0303] 如本文使用的“黄斑水肿”指视网膜黄斑部分内的流体的积累。流体影响血液供给至黄斑和/或视网膜,对视觉造成不良影响。黄斑水肿的症状包括视力恶化、Micropsy、视物变形症(metamorphopsy)、色觉减弱以及中央或旁中央的暗点。参见美国专利号6,046,223。存在不同类型的黄斑水肿包括囊样黄斑水肿,其为影响中心视网膜或黄斑的病症。囊样黄斑水肿经常通过引起视网膜肿胀或水肿的黄斑中出现的流体的多重囊肿样(囊肿)区域的

存在来诊断。在多个实施方案中,受试者罹患可引起黄斑水肿的糖尿病性视网膜病。

[0304] 治疗施用和制剂

[0305] 本文所述的方法包括施用治疗有效量的抗hIL-6R抗体至受试者。如本文使用,表述“治疗有效量”意为使得葡萄膜炎和/或黄斑水肿得以治疗的治疗剂量。如本文使用的“治疗”指在一种或多种与葡萄膜炎和/或黄斑水肿相关的症状中引起可检测的改善(例如特定生物标记物水平的减少)或引起与发生病况或症状的潜在的病理机制相关的生物效应。例如,下述症状或病况与葡萄膜炎和黄斑水肿相关:升高的玻璃体混浊(VH)水平、减少的最佳矫正视力(BCVA)、黄斑中流体量的增加、眼部炎症的征兆、视网膜血管渗漏、中心视网膜厚度(CRT)升高和前房中的眼部炎症。更具体地,与黄斑水肿相关的症状包括视野中心附近的模糊或波浪的视觉、眼部炎症、视力受损、颜色识别受损、组织增厚和眼部血管渗漏。在一些实施方案中,黄斑水肿的症状通过减少黄斑中过量的流体而改善。

[0306] 玻璃体混浊(VH)

[0307] 玻璃体混浊将通过Miami 9-步量表(级别0-8)评估(参见Davis JL,等Am J Ophthalmol. 2010;150(5):637-41)。玻璃体混浊通过由玻璃体细胞和蛋白质渗出眼底而遮蔽细节。其比前房感染更深入地影响视力且影响通常因此通常用作涉及中间、后或泛葡萄膜炎的临床试验的结果测量。

[0308] BCVA(ETDRS字母分数)

[0309] 视力(VA)可使用BCVA分数评估,使用早期治疗糖尿病视网膜病变研究(ETDRS)标准方案评估。最佳矫正视力可在每次访问时测量。

[0310] 中心视网膜厚度(CRT)

[0311] 中心视网膜厚度(CRT)可通过光谱域光学相干断层扫描(SD-OCT)测量。光谱域光学相干断层扫描可使用标准化的技术实施。

[0312] 临床评估分数

[0313] 基于下述处于基线(指数变量)的标准可将患者鉴别为“活跃的”:VH、CRT和BCVA,并在治疗后基于所述参数评估以确定治疗后患者是否实现“非活跃”状态。辅助变量:临床评估分数(CAS)[不管活性参数]改善的:I,未改变的:N,恶化:W。

[0314] 改善的:分数I(改善的)分配给认为是临床相关的改善的那些。分数N(未改变的)分配给当无变化或当变化认为并非临床上重要的那些。分数W(恶化)分配给当变化使研究参与者处于视觉丧失的短期风险并需要从研究退出的那些。

[0315]

指数变量	活跃的	非活跃的
临床VH评估	>4	0
临床CRT评估	>=300	<300
BCVA评估	<70	>=70

[0316] 当对于一种类型的葡萄膜炎可获得数个变量时,可选择具有最差基线状态的变量(临床判断)作为指标。

[0317]

	成功定义
临床VH评估	根据从基线的变化研究眼2步减少

临床CRT评估	相比具有黄斑水肿的患者的基线研究眼CRT-减少 $\geq 20\%$
前房	2步
BCVA评估	研究眼BCVA-从基线改善变化 ≥ 10 字母(letter)

[0318] 对于给定患者,除指数变量的全部炎症症状可考虑为该患者的次要变量。未选作指数变量的炎症的基本征兆可考虑为次要变量。在停止规则中主要使用分级;次要变量中的改善没有资格作为改善,即使次级变量是炎症的基本征兆(但未选作对于该患者的指数变量的那些)。

[0319] 在一些实施方案中,在Miami 9分量表上VH水平减少2分。根据其他实施方案,在Miami 9分量表上VH水平减少1、2、3、4、5、6、7、8或9分。根据其他实施方案,在Miami 9分量表上VH水平减少1-2、1-3、1-4、2-4或3-5分。

[0320] 在一些实施方案中,BCVA在EDTRS图表上改善10字母。根据其他实施方案,BCVA在EDTRS图表上改善1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20字母。根据其他实施方案,BCVA在EDTRS图表上改善5-15、7-13或8-12字母。

[0321] 在其他实施方案中,治疗上有限的量减少施用至受试者的皮质类固醇的剂量。在一些实施方案中,该皮质类固醇的剂量减少到少于100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、5或1mg每日。在一些实施方案中,皮质类固醇是泼尼松。

[0322] 依据本发明的方法,施用至患者的治疗有效量的hIL-6R抗体将取决于患者的年龄和体型(例如体重或体表面积)以及施用途径和其他本领域的技术人员已知的因素变化。在一些实施方案中,施用至患者的抗hIL-6R抗体的剂量为约10mg至约500mg。例如,本发明包括方法,其中将约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg、约140mg、约145mg、约150mg、约155mg、约160mg、约165mg、约170mg、约175mg、约180mg、约185mg、约190mg、约195mg、约200、约205mg、约210mg、约215mg、约220mg、约225mg、约230mg、约235mg、约240mg、约245mg、约250mg、约255mg、约260mg、约265mg、约270mg、约275mg、约280mg、约285mg、约290mg、约295mg、约300、约325mg、约350mg、约375mg、约400mg、约425mg、约450mg、约475mg、约500mg或更多的抗hIL-6R抗体每周施用至患者。

[0323] 在多个实施方案中,hIL-6R抗体以100至200mg每周一次施用。在实施方案中,hIL-6R抗体以100mg每周一次施用。在实施方案中,hIL-6R抗体以150mg每周一次施用。在实施方案中,hIL-6R抗体以200mg每周一次施用。在一个实施方案中,hIL-6R抗体以100至150mg每周一次施用。在另一个实施方案中,hIL-6R抗体以100-200mg每两周施用一次。在另一个实施方案中,hIL-6R抗体以150至200mg每两周施用一次。在其他实施方案中,hIL-6R抗体以约100或约150mg每周一次施用。在其他实施方案中,hIL-6R抗体以约100、150或200mg每两周施用一次。在实施方案中,hIL-6R抗体以100mg每两周施用一次。在实施方案中,hIL-6R抗体以150mg每两周施用一次。在实施方案中,hIL-6R抗体以200mg每两周施用一次。根据这些实施方案中的一些,hIL-6R抗体皮下施用。根据这些实施方案中的一些,hIL-6R抗体是sarilumab。

[0324] 在一个实施方案中,hIL-6R抗体以约100至约150mg每周一次施用。在另一个实施方案中,hIL-6R抗体以约100至约200mg每两周施用一次。在另一个实施方案中,hIL-6R抗体

以约150至约200mg每两周施用一次。根据这些实施方案中的一些，hIL-6R抗体皮下施用。根据这些实施方案中的一些，hIL-6R抗体是sarilumab。

[0325] 在一个实施方案中，hIL-6R抗体以约162mg每周一次施用。在另一个实施方案中，hIL-6R抗体以约162mg每两周施用一次。在另一个实施方案中，hIL-6R抗体以162mg每周一次施用。在另一个实施方案中，hIL-6R抗体以162mg每两周施用一次。根据这些实施方案中的一些，hIL-6R抗体皮下施用。根据这些实施方案中的一些，hIL-6R抗体是托珠单抗。

[0326] 施用至患者的抗hIL-6R抗体的量可就毫克抗体每千克患者体重(即mg/kg)而言表示。例如，本发明的方法包括将抗hIL-6R抗体以约0.01至约100mg/kg、约0.1至约50mg/kg或约1至约10mg/kg患者体重的每日剂量施用至患者。在一些实施方案中，抗hIL6R抗体是托珠单抗且以约4mg/kg至约8mg/kg施用。在其他实施方案中，抗hIL6R抗体是托珠单抗且以4mg/kg至8mg/kg施用。在这些实施方案的一些中，托珠单抗静脉内施用。

[0327] 本发明的方法包括经特定的时间过程将多重剂量的抗hIL-6R抗体施用至患者。例如，抗hIL-6R抗体可每日约1-5次、每周约1-5次、每月约1-5次或每年约1-5次施用。在一些实施方案中，本发明的方法包括将第一剂量的抗hIL-6R抗体在第一时间点施用至患者，随后在第二时间点施用至少第二剂量的抗hIL-6R抗体至患者。在一些实施方案中，第一和第二剂量可包含相同的量的抗hIL-6R抗体。例如，第一和第二剂量可各包含约10mg至约500mg、约20mg至约300mg、约100mg至约200mg或约100mg至约150mg的抗体。第一和第二剂量间的时间可以为约数小时至数周。例如，第二时间点(即当施用第二剂量时的时间)可在第一时间点后约1小时至约7周(即当施用第一剂量时的时间)。根据本发明的一些示例性的实施方案，第二时间点可以为第一时间点后约1小时、约4小时、约6小时、约8小时、约10小时、约12小时、约24小时、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约2周、约4周、约6周、约8周、约10周、约12周、约14周或更久。在一些实施方案中，第二时间点为约1周或约2周。第三和后续剂量可贯穿患者治疗过程相似地施用。

[0328] 如本文使用的“约”指值的至少5%更多或更少。例如约100mg将指95-105mg的范围。

[0329] 本发明提供使用包含抗IL-6R抗体或其抗原结合片段和任选的一种或多种其他治疗剂的治疗组合物的方法。本发明的治疗组合物将与适当的载剂、赋形剂和并入制剂以提供改善的转移、递送、耐性等或其他作用剂共同施用。在全部药物化学家已知的配方中可发现多种适当的制剂:Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA。这些制剂包括例如粉末、糊剂、软膏、胶冻、蜡、油、脂质、包含囊泡(vesicle)的脂质(阳离子或阴离子)(如LIPOFECTIN™)、DNA缀合物、无水吸收糊剂、水包油和油包水乳液、乳液碳蜡(多种分子量的聚乙二醇)、半固体凝胶和包含碳蜡的半固体混合物。还参见Powell等"Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311。

[0330] 剂量可取决于待施用的受试者的年龄和体重、靶向的疾病、病况、施用途径等而变化。已知多种递送系统且可用于施用本发明的医药组合物，例如包封在脂质体中、微粒、微胶囊、受体介导的内吞作用(参见例如Wu等(1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432)。引入的方法包括但不限于皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外和口服途径。组合物可通过任何便利的途径施用，例如通过输注或推注、通过经上皮或粘膜皮层(例如口腔粘膜，直肠

和肠粘膜等)的吸收且可与其他生物活性剂共同施用。施用可为全身或局部的。hIL-6R抗体可皮下施用。

[0331] 医药组合物还可在囊泡中递送,特别是脂质体(参见Langer(1990) Science 249: 1527-1533)。在一些情况中,医药组合物可在受控释放的系统中递送,例如使用泵或聚合物材料。在另一个实施方案中,受控的释放系统可置于组合物靶标的附近,因此仅需要全身剂量的一部分。

[0332] 可注射的制剂可包括用于静脉内、皮下、皮内和肌内注射、局部注射、滴注等的剂型。这些可注射的制剂可通过公共已知的方法制备。例如,可通过在便于注射的无菌水性介质或油性介质中溶解、悬浮或乳化上文所述的抗体或其盐制备可注射的制剂。作为用于注射的水性介质,存在例如生理盐水、含有葡萄糖和其它辅助剂的等渗溶液等,其可与适当的增溶剂如醇(例如乙醇)、多元醇(例如丙二醇、聚乙二醇)、非离子表面活性剂[例如聚山梨醇酯80、HCO-50(氢化蓖麻油的聚氧乙烯(50mol)加合物)]等组合使用。作为油性介质,存在使用的例如芝麻油、大豆油等,其可与增溶剂如苯甲酸苄酯、苄醇等组合使用。因此制备的注射可填充在适当的安瓿中。

[0333] 有利的是,用于上文所述的口服或肠胃外用途的医药组合物可制备成为适于匹配活性成分剂量的单位剂量的剂型。单位剂量中的这种剂型包括例如片剂、丸剂、胶囊、注射剂(安瓿)、栓剂等。包含的hIL-6R抗体的量一般为约100至约200mg每皮下剂型。

[0334] 依照本文公开的方法,抗hIL-6R抗体(或包含该抗体的药物制剂)可使用任何可接受的设备或机构施用至患者。例如施用可使用注射器和针或使用可重复施用的笔或自动注射递送装置实现。本发明的方法包括使用多种可反复使用的笔和/或自动注射递送装置施用抗hIL-6R抗体(或包含该抗体的药物制剂)。这种装置的实例包括但不限于AUTOPEN™(Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK)、DISETRONIC™笔(Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland)、HUMALOG MIX 75/25™笔、HUMALOG™笔、HUMALIN 70/30™笔(Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN)、NOVOPEN™I、II和III(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、NOVOPEN JUNIOR™(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、BD™笔(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ)、OPTIPEN™、OPTIPEN PRO™、OPTIPEN STARLET™和OPTICLIK™(Sanofi-Aventis, Frankfurt, Germany),仅举数例。在本发明医药组合物的皮下注射中具有应用的一次性笔和/或自动注射器递送装置的实例包括但不限于SOLOSTAR™笔(Sanofi-Aventis)、FLEXPEN™(Novo Nordisk)和KWIKPEN™(Eli Lilly)、SURECLICK™Autoinjector(Amgen, Thousand Oaks, CA)、PENLET™(Haselmeier, Stuttgart, Germany)、EPIPEN(Dey, L.P.)和HUMIRA™笔(AbbVie Inc., North Chicago, IL),仅举数例。

[0335] 递送抗hIL-6R抗体(或包含该抗体的药物制剂)至患者的微型输液器的使用也预期在本文中。如本文使用的术语“微型输液器”意为经设计以在延长的时间段(例如约10、15、20、25、30或更多分钟)缓慢施用大体积(例如多至约2.5mL或更多)的治疗制剂的皮下递送装置。参见例如美国6,629,949;美国6,659,982;和Meehan等,J. Controlled Release 46:107-116(1996)。微型输液器对于递送包含在高浓度内(例如约100、125、150、175、200或更多mg/mL)和/或粘性溶液中的大剂量的治疗蛋白特别有用。

[0336] 患者群体

[0337] 在一些实施方案中,将本文所述的方法和组合物施用至特定的患者群体。这些群

体包括在Miami 9步量表上具有玻璃体混浊 (VH) 水平大于或等于2的受试者。在其他实施方案中,该群体中的受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于3、4、5、6、7或8的VH水平。根据其他实施方案,该群体中的受试者在Miami 9步量表上具有大于或等于4的VH水平。

[0338] 在其他实施方案中,该群体中的受试者具有黄斑水肿。在一些实施方案中,具有黄斑水肿的受试者具有大于300 μ m的CRT。

[0339] 在其他实施方案中,该群体中的受试者具有眼内炎症的其他征兆如视网膜血管的外周血管护套和视网膜血管的渗漏。

[0340] 根据一些实施方案,本发明的方法包括选择呈现任何上述特征的患者,并对该患者施用如本文他处所述的抗IL-6R抗体。

[0341] 组合疗法

[0342] 本发明包括治疗葡萄膜炎和/或黄斑水肿的方法,所述方法包括对需要该治疗的患者施用抗hIL-6R抗体。在一些实施方案中,抗hIL-6抗体作为“单一疗法”或单一治疗剂施用。在可替换的实施方案中,抗hIL-6抗体与至少一种其他治疗剂组合施用。在本发明方法的实践中可与抗hIL-6R抗体组合施用的其他治疗剂的实例包括但不限于皮质类固醇,和已知治疗、预防或改善人受试者中的葡萄膜炎和/或黄斑水肿的任何其他化合物。具体地,在本发明方法的背景中可与抗hIL-6R抗体组合施用的其他治疗剂的非限制性实例包括但不限于甲氨喋呤和泼尼松。在本发明的方法中,其他治疗剂可同时或与抗hIL-6R抗体顺序施用。例如,对于同时施用,可制备包含抗hIL-6R抗体和至少一种其他治疗剂的药物制剂。在本发明方法的实践中与抗hIL-6R抗体组合施用的其他治疗剂的量可使用已知的和本领域容易获得的常规方法容易地确定。

[0343] 本发明提供含有任何下述的医药组合物:

[0344] 包含会以每两周施用的100-200mg的sarilumab (SAR153191) 和会以每日施用的15至80mg的泼尼松的组合物。

[0345] 包含会以每两周施用的约200mg的sarilumab (SAR153191) 和会以每日施用的15至80mg的泼尼松的组合物。

[0346] 包含会以每两周施用的100-150mg的sarilumab (SAR153191)、会以每日施用的15至80mg的泼尼松和会以每周施用的6至25mg的甲氨喋呤的组合物。

[0347] 包含会以每两周施用的100-200mg的sarilumab (SAR153191)、会以每日施用的15至80mg的泼尼松和会以每周施用的6至25mg的甲氨喋呤的组合物。

[0348] 本发明提供改善与葡萄膜炎相关的症状的方法,所述方法包括任何下述:

[0349] 包括将每两周100-200mg的sarilumab (SAR153191) 和每日15至80mg (泼尼松) 施用至对其有需要的受试者的方法。

[0350] 包括将每两周约200mg的sarilumab (SAR153191) 和每日15至80mg的泼尼松施用至对其有需要的受试者的方法。

实施例

[0351] 实施例1. 抗IL6R抗体在治疗人中的葡萄膜炎和/或黄斑水肿中有效。

[0352] 实施了研究以评估在具有非感染性、中间、后和泛葡萄膜炎的患者中每2周 (q2w) 皮下施用sarilumab的效力和安全性。

[0353] 其为随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究。随机化为2:1 (sarilumab:安慰剂) 且患者根据筛选玻璃体混浊 (VH) 水平 (VH=4对VH<4)、黄斑水肿 (是、否) 和葡萄膜炎病因学 (系统性和特发性) 分层。

[0354] 首要目的是评估: 在第16周具有非感染性葡萄膜炎 (NIU) 的患者中200mg sarilumab q2w的效力; 最佳矫正视力 (BCVA) 的变化; 具有NIU的患者中皮下sarilumab的安全性; 黄斑水肿的变化; 眼部炎症的其他症状的变化; 对视网膜血管渗漏的影响; 在第16周sarilumab对减少伴随免疫抑制疗法的影响; 前房中眼部炎症的变化; NIU患者中sarilumab的药代动力学 (PK); 和免疫原性抗药物抗体 (ADA)。还评估的是对炎症血清生物标记物如高敏感性C反应蛋白 (hs-CRP) 和血清淀粉样蛋白A (SAA) 的作用; 适当对潜在的系统性疾病的作用; 在第52周sarilumab对眼部疾病的作用; 在第52周sarilumab对减少伴随的免疫抑制剂疗法的作用; 和当症状恶化时葡萄膜炎的特征。

[0355] 研究包括2个时期:

[0356] • 主要治疗期 (部分A): 入选时, 患者必须已在使用泼尼松或等同类固醇 (单一疗法或与甲氨喋呤组合) 治疗下; 将sarilumab或安慰剂添加至正在进行的疗法。2次研究治疗注射后 (访问4), 如果在至少2次连续的评估上确认了改善, 则遵循预先指定的规则开始背景治疗的渐变。每两周实施临床 (效力和安全性) 评估, 持续16周。

[0357] • 延长治疗期 (部分B): 如果患者完成部分A且定义为响应者, 他或她继续使用相同的双盲治疗直至完成1年 (在第50周进行最后的注射)。每4周实施临床 (效力和安全性) 评估。

[0358] 此外, 存在2种进一步的选择:

[0359] • 开放标记的治疗期 (部分C): 在部分A的任何时间, 经历恶化症状的患者或在第16周定义为非响应者的那些以研究者的自由裁量 (且在其中该方法已被接受的参与国家中) 是具有在部分C中使用开放标记的sarilumab继续治疗的资格的。患者治疗至多34个额外的周 (至多18次额外的注射)。实施效力和安全性评估。

[0360] • 提出了对患者储存的DNA和RNA的任选的基因组子研究的探索性研究。

[0361] 计划将约57位患者 (假设对于sarilumab中预期的59%响应和安慰剂中预期的20%响应的比较具有80%检验效力) 进行随机化。

[0362] 具有非感染性中间-、后-或泛-葡萄膜炎并具有活跃的疾病或近期活跃 (之前3个月的活性) 的疾病的患者。患者接受作为单一免疫抑制疗法或与甲氨喋呤组合的皮质类固醇。未允许其他免疫抑制疗法。患者必须已接受口服泼尼松 ($\geq 15\text{mg}$ 和 $< 80\text{mg}/\text{日}$ [或等同的口服皮质类固醇]) 作为单一免疫抑制疗法或与甲氨喋呤 (MTX) ($\leq 25\text{mg}/\text{周}$) 口服、或等同的静脉内、肌肉或皮下组合。

[0363] 主要终点是在第16周具有下述的患者部分: (1) 研究的眼的判定VH (Miami 9-分制) 中至少2步减少, 或 (2) 在第16周泼尼松或等同口服皮质类固醇的剂量 $< 10\text{mg}/\text{日}$ 。在第16周其他的效力终点包括中心视网膜厚度 (CRT) 的基线变化、最佳矫正视力、皮质类固醇剂量、视网膜血管渗漏 (FA) (探索性) 和临床评估分数 (探索性)。

[0364] 研究患者

[0365] 共随机化58位患者: sarilumab组中38位患者且安慰剂组中20位患者。将全部58位患者暴露至IMP (研究药用产品) 并包括在mITT (修改的治疗意向) 群体中。为了清楚起见,

mITT群体包括接受至少一次IMP注射的全部随机化的患者。sarilumab组中共28 (73.7%) 位患者和安慰剂组中的13 (65.0%) 位完成了主要治疗期；在第16周由于不可评估的主要效力终点 (VH评估), 安慰剂组中的1位患者未包括在完成者群体中。

[0366] 基线处的人口统计学和患者特征在治疗组间良好平衡 (表1)。需要注意的是, 具有黄斑水肿 (定义为CRT=300 μ m) 的患者数目在sarilumab组中比安慰剂组更低 (分别21 [55.3%] 对13 [65.0%])。

[0367] 表1-分层因素的描述 (如IVRS数据库中记录) - 随机化群体VH水平分层基于扫描时的判定值

[0368]

	安慰剂 (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)	全部 (N=58)
玻璃体混浊水平(J Davis/Miami 9-步量表) [n(%)]			
数目	20	38	58
VH<4	17 (85.0%)	32 (84.2%)	49 (84.5%)
VH \geq 4	3 (15.0%)	6 (15.8%)	9 (15.5%)
葡萄膜炎病因学[n(%)]			
数目	20	38	58
特发性	13 (65.0%)	25 (65.8%)	38 (65.5%)
系统性	7 (35.0%)	13 (34.2%)	20 (34.5%)
黄斑水肿[n(%)]			
数目	20	38	58
是	13 (65.0%)	21 (55.3%)	34(58.6%)
否	7 (35.0%)	17 (44.7%)	24 (41.4%)

[0369] 黄斑水肿分层基于通过筛选时装置软件自动测量的裁定CRT值的中值。

[0370] 在基线的中值皮质类固醇剂量为20mg/日。对于58位患者, 1位 (1.7%) 在基线具有小于15mg/日的皮质类固醇剂量, 45位 (77.6%) 在基线具有15或20mg/日的皮质类固醇剂量, 12位 (20.7%) 在基线具有20或40mg/日的皮质类固醇剂量, 且0位在基线具有大于40mg/日的皮质类固醇剂量。此外, 主要的55位 (94.8%) 患者在基线具有活跃的疾病且其中的29位 (50%) 为泛-葡萄膜炎。

[0371] 从首次诊断的中值时间为17.92个月 (1.49年) 且当与sarilumab组 (17.58个月) 比较时其在安慰剂组中更高 (24.02个月)。

[0372] 在基线处, 当与安慰剂组 (17位患者 [85.0%]) 比较时, 具有裁定的VH<4的患者数目在sarilumab组中更高 (49位患者 [86.0%])。sarilumab组中在基线的中值裁定CRT (298.0 μ m) 低于安慰剂组 (308.0 μ m)。sarilumab组中具有黄斑水肿 (定义为CRT \geq 300 μ m) 的

患者的百分比低于安慰剂组(即分别sarilumab组的18位患者[48.6%]对安慰剂组中的14位患者[70.0%])。参见表2。

[0373] 表2-研究眼在基线的裁定眼部评估-随机化的群体

[0374]

	安慰剂 (N=20)		SAR153191 200mg q2w (N=38)		全部 (N=58)	
玻璃体混浊(J Davis/Miami 9- 步量表)						
数目	20		37		57	
0	6	(30.0%)	13	(35.1%)	19	(33.3%)
1	9	(45.0%)	14	(37.8%)	23	(40.4%)
2	2	(10.0%)	2	(5.4%)	4	(7.0%)
3	0		3	(8.1%)	3	(5.3%)
4	1	(5.0%)	2	(5.4%)	3	(5.3%)
5	1	(5.0%)	2	(5.4%)	3	(5.3%)
6	0		1	(2.7%)	1	(1.8%)
7	0		0		0	
8	1	(5.0%)	0		1	(1.8%)
VH<4	17	(85.0%)	32	(86.5%)	49	(86.0%)
VH≥4	3	(15.0%)	5	(13.5%)	8	(14.0%)
玻璃体混浊(J Davis/Miami 7- 步量表)						
数目	20		37		57	
0	6	(30.0%)	13	(35.1%)	19	(33.3%)
1	9	(45.0%)	14	(37.8%)	23	(40.4%)
2	2	(10.0%)	5	(13.5%)	7	(12.3%)
3	1	(5.0%)	2	(5.4%)	3	(5.3%)
4	1	(5.0%)	2	(5.4%)	3	(5.3%)
5	0		1	(2.7%)	1	(1.8%)
6	1	(5.0%)	0		1	(1.8%)
VH<3	17	(85.0%)	32	(86.5%)	49	(86.0%)
VH≥3	3	(15.0%)	5	(13.5%)	8	(14.0%)
中心视网膜厚度(来自 SD-OCT的自动测量)(m)						
数目	20		37		57	
平均值(SD)	308.9 (53.1)		341.6 (149.6)		330.2 (124.9)	
中值	308.0		298.0		303.0	
Q1 : Q3	271.0 : 338.0		273.0 : 340.0		273.0 : 339.0	
最小:最大	223 : 432		148 : 992		148 : 992	
CRT<300	6	(30.0%)	19	(51.4%)	25	(43.9%)

[0375]

	安慰剂		SAR153191		全部	
	(N=20)		200mg q2w (N=38)		(N=58)	
CRT \geq 300	14	(70.0%)	18	(48.6%)	32	(56.1%)
中心视网膜厚度(CRT)(人工测量)(m)						
数目	20		37		57	
平均值(SD)	217.2 (64.8)		248.4 (165.1)		237.4 (138.5)	
中值	195.3		194.0		194.0	
Q1 : Q3	170.5 : 255.8		173.5 : 226.0		171.5 : 248.5	
最小:最大	125 : 380		94 : 927		94 : 927	
CRT<300	18	(90.0%)	30	(81.1%)	48	(84.2%)
CRT \geq 300	2	(10.0%)	7	(18.9%)	9	(15.8%)

[0376] (SD:标准差)

[0377] 在基线VH<4和VH<3的研究者的眼部评估描述于下表3。共14位(24.1%)患者具有VH=4;9位患者([23.7%])在sarilumab组中鉴定,且5位患者([25.0%])在安慰剂组中鉴定。sarilumab组中在基线具有BCVA=70字母的患者数目低于安慰剂组(即分别sarilumab组中23位患者[60.5%]对安慰剂组中16位患者[80.0%])。大量患者(55位患者;94.8%)在基线显示异常荧光素血管造影(FA)。参见表3。

[0378] 表3-研究眼在基线的研究者眼部评估-随机化的群体

[0379]

	安慰剂		SAR153191		全部	
	(N=20)		200mg q2w (N=38)		(N=58)	
玻璃体混浊(J Davis/Miami 9-步量表)						
数目	20		38		58	
0	4	(20.0%)	7	(18.4%)	11	(19.0%)
1	3	(15.0%)	10	(26.3%)	13	(22.4%)
2	5	(25.0%)	6	(15.8%)	11	(19.0%)
3	3	(15.0%)	6	(15.8%)	9	(15.5%)
4	3	(15.0%)	5	(13.2%)	8	(13.8%)
5	2	(10.0%)	1	(2.6%)	3	(5.2%)
6	0		2	(5.3%)	2	(3.4%)
7	0		1	(2.6%)	1	(1.7%)
8	0		0		0	

[0380]

	安慰剂 (N=20)		SAR153191 200mg q2w (N=38)		全部 (N=58)	
VH<4	15	(75.0%)	29	(76.3%)	44	(75.9%)
VH≥4	5	(25.0%)	9	(23.7%)	14	(24.1%)
玻璃体混浊(J Davis/Miami 7- 步量表)						
数目	20		38		58	
0	4	(20.0%)	7	(18.4%)	11	(19.0%)
1	3	(15.0%)	10	(26.3%)	13	(22.4%)
2	8	(40.0%)	12	(31.6%)	20	(34.5%)
3	3	(15.0%)	5	(13.2%)	8	(13.8%)
4	2	(10.0%)	1	(2.6%)	3	(5.2%)
5	0		3	(7.9%)	3	(5.2%)
6	0		0		0	
VH<3	15	(75.0%)	29	(76.3%)	44	(75.9%)
VH≥3	5	(25.0%)	9	(23.7%)	14	(24.1%)
通过SD-OCT测量的中心视网 膜厚度(CRT) (m)						
数目	20		38		58	
平均值(SD)	302.3 (60.1)		329.8 (154.1)		320.3 (129.6)	
中值	299.5		288.0		296.5	
Q1 : Q3	262.5 : 333.5		254.0 : 337.0		255.0 : 335.0	
最小:最大	205 : 432		153 : 1048		153 : 1048	
CRT<300	10	(50.0%)	21	(55.3%)	31	(53.4%)
CRT≥300	10	(50.0%)	17	(44.7%)	27	(46.6%)
最佳矫正视力(ETDRS字母分 数)						
数目	20		38		58	
平均值(SD)	74.5 (13.4)		70.4 (14.6)		71.8 (14.2)	
中值	79.0		73.5		75.0	
Q1 : Q3	74.0 : 83.0		63.0 : 80.0		64.0 : 81.0	
最小:最大	35 : 88		24 : 93		24 : 93	
BCVA <70字母	4	(20.0%)	15	(39.5%)	19	(32.8%)
BCVA ≥70字母	16	(80.0%)	23	(60.5%)	39	(67.2%)

[0381]

	安慰剂 (N=20)		SAR153191 200mg q2w (N=38)		全部 (N=58)	
荧光素血管造影(FA)						
数目	20		38		58	
正常	1	(5.0%)	2	(5.3%)	3	(5.2%)
异常	19	(95.0%)	36	(94.7%)	55	(94.8%)
前房(细胞)						
数目	20		38		58	
0	15	(75.0%)	28	(73.7%)	43	(74.1%)
+0.5	3	(15.0%)	4	(10.5%)	7	(12.1%)
+1	2	(10.0%)	5	(13.2%)	7	(12.1%)
+2	0		1	(2.6%)	1	(1.7%)
+3	0		0		0	
虹膜/瞳孔病理(耀斑)						
数目	20		38		58	
正常	16	(80.0%)	33	(86.8%)	49	(84.5%)
异常	4	(20.0%)	5	(13.2%)	9	(15.5%)
玻璃体(细胞)						
数目	20		38		58	
0	2	(10.0%)	7	(18.4%)	9	(15.5%)
+0.5	3	(15.0%)	7	(18.4%)	10	(17.2%)
+1	7	(35.0%)	14	(36.8%)	21	(36.2%)
+2	8	(40.0%)	8	(21.1%)	16	(27.6%)
+3	0		2	(5.3%)	2	(3.4%)
眼内压(IOP) mmHg						
数目	20		38		58	
平均值(SD)	16.3 (4.3)		15.0 (3.4)		15.4 (3.7)	
中值	16.5		15.0		16.0	
Q1 : Q3	13.0 : 18.5		13.0 : 17.0		13.0 : 18.0	
最小:最大	9 : 26		8 : 24		8 : 26	
眼睑红斑						
数目	20		38		58	
0	20	(100%)	38	(100%)	58	(100%)
+0.5	0		0		0	
+1	0		0		0	
+2	0		0		0	

[0382]

	安慰剂 (N=20)		SAR153191 200mg q2w (N=38)		全部 (N=58)	
+3	0		0		0	
眼睑水肿						
数目	20		38		58	
0	20	(100%)	38	(100%)	58	(100%)
+0.5	0		0		0	
+1	0		0		0	
+2	0		0		0	
+3	0		0		0	
结膜充血						
数目	20		38		58	
0	20	(100%)	37	(97.4%)	57	(98.3%)
+0.5	0		0		0	
+1	0		1	(2.6%)	1	(1.7%)
+2	0		0		0	
+3	0		0		0	
结膜水肿						
数目	20		38		58	
0	20	(100%)	38	(100%)	58	(100%)
+0.5	0		0		0	
+1	0		0		0	
+2	0		0		0	
+3	0		0		0	
结膜下出血						
数目	20		38		58	
0	20	(100%)	37	(97.4%)	57	(98.3%)
+0.5	0		0		0	
+1	0		1	(2.6%)	1	(1.7%)
+2	0		0		0	
+3	0		0		0	
角膜水肿						
数目	20		38		58	
0	20	(100%)	38	(100%)	58	(100%)
+0.5	0		0		0	
+1	0		0		0	

[0383]

	安慰剂 (N=20)		SAR153191 200mg q2w (N=38)		全部 (N=58)	
+2	0		0		0	
+3	0		0		0	
角膜染色/侵蚀						
数目	20		38		58	
0	20	(100%)	38	(100%)	58	(100%)
+0.5	0		0		0	
+1	0		0		0	
+2	0		0		0	
+3	0		0		0	
前房耀斑						
数目	20		36		56	
0	15	(75.0%)	30	(83.3%)	45	(80.4%)
+0.5	0		0		0	
+1	2	(10.0%)	6	(16.7%)	8	(14.3%)
+2	3	(15.0%)	0		3	(5.4%)
+3	0		0		0	
+4	0		0		0	
晶状体状态						
数目	20		38		58	
晶状体	17	(85.0%)	29	(76.3%)	46	(79.3%)
人工晶状体	3	(15.0%)	9	(23.7%)	12	(20.7%)
无晶状体	0		0		0	
有晶状体眼的晶体不透明						
数目	17		29		46	
1	12	(70.6%)	25	(86.2%)	37	(80.4%)
2	5	(29.4%)	4	(13.8%)	9	(19.6%)
3	0		0		0	
视神经：(杯/盘的比率)						
数目	20		38		58	
平均值(SD)	0.190 (0.121)		0.208 (0.142)		0.202 (0.134)	
中值	0.200		0.200		0.200	
Q1 : Q3	0.100 : 0.300		0.100 : 0.300		0.100 : 0.300	
最小:最大	0.00 : 0.30		0.00 : 0.80		0.00 : 0.80	

[0384] 9步量表通过将片2和3组合为单步骤并将片6和7组合为单步骤每FDA推荐变为7步量表。

[0385] 需要注意的是,对于VH,观察到研究者评估和裁定评估间的分歧。在超过52.6%的患者群体中,VH的裁定评估没有研究者的评估严重。此外,两评估间存在具有两步或更多差

异的患者比例。因此,使用VH值每研究者的主要终点包括了额外敏感性分析。在55.2%的患者中,对于CRT,观察到研究者评估和裁定评估间的差异,且12位患者(20.7%)中CRT的裁定评估没有研究者的评估严重。

[0386] 剂量和持续时间

[0387] 两组中暴露至注射是等同的,其中在部分A的16周过程中具有14.1周的IMP注射暴露。两组中整体合规性也是等同的;全部的58位患者接受了至少89%的理论剂量。

[0388] 效力

[0389] 主要效力终点

[0390] 主要终点(在第16周VH中具有2步减少或皮质类固醇剂量<10mg/日的患者部分)分析基于裁定VH值。主要终点分析结果示于表4中。

[0391] 当与安慰剂(30.0%)比较时,VH中具有2步减少或皮质类固醇剂量<10mg/日的患者部分在sarilumab组(46.1%)中更高,然而该差异并非是统计学显著的($p=0.2354$)。

[0392] 选择主要效力终点以评估sarilumab减少与葡萄膜炎相关的眼部炎症的效力。预期其包括具有重要VH分数的患者,对于他们来说,VH值的减少是至关重要的。最后,招募的群体显示不那么严重的VH值,由于具有严重VH的患者使用了在本研究中不允许的伴随免疫抑制药物治疗。

[0393] 其他终点(如BCVA)目标在于评估sarilumab对功能性参数的效力。

[0394] 对于每个完整的数据集合,以0.10的2边 α 水平,使用Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)测试实施了2个治疗组间响应者比率的比较。

[0395] 表4-主要效力测试-mITT群体

	安慰剂 (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)
[0396] 在第16周具有VH \geq 2的减少或皮质类固醇剂量 <10mg/日的患者 响应者比率的组合预估 (%)	30.0	46.1
比照对安慰剂 比值比的组合估计		2.1
[0397] 90% CI		(0.8-5.6)
p-值		0.2354

[0398] 注意:使用了多重填补法解决了mITT群体中失去的值(种子=13480,26960;填补数目=100)。

[0399] 响应者比率的组合估计通过平均出不同填补数据集合的全部响应者比率获得。比值比的组合估计通过组合来自不同填补数据集合的CMH分析的比值比的对数变换、使用Rubin's公式且随后通过反变换组合的评估获得。

[0400] 调整CMH分析用于随机化分层因素VH水平(VH \geq 4对VH<4)。

[0401] 在时间窗口第16周使用裁定的VH和皮质类固醇值定义响应者状态。

[0402] 表5-根据响应者状态的主要效力终点部分-mITT群体

[0403]

	安慰剂 (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)
响应者	6 (30.0%)	17 (44.7%)
在第16周VH \geq 2的减少	2 (10.0%)	6 (15.8%)
在第16周皮质类固醇剂量 $<$ 10mg/日	5 (25.0%)	16 (42.1%)
非响应者	13 (65.0%)	20 (52.6%)
由于缺乏效力未完成主要治疗期(部分A)	6 (30.0%)	6 (15.8%)
在第16周末减少VH \geq 2且皮质类固醇剂量 \geq 10mg/日	6 (30.0%)	11 (28.9%)
在第16周末减少VH \geq 2且皮质类固醇剂量丢失	0	3 (7.9%)
根据医疗审查的未响应者	1 (5.0%)	0

[0404] VH值是在时间窗口第16周的裁定VH值。皮质类固醇值以时间窗口第16周为基础。

[0405] 将失去的响应者状态考虑为非响应者的VH中, 2步减少的敏感性分析或皮质类固醇剂量 $<$ 10mg/日的结果与主要分析相似(参见表6)。

[0406] 还计算了将失去的响应者状态考虑为非响应者的在VH中具有2步或更多减少的患者或泼尼松或等量的口服皮质类固醇 $<$ 10mg/日的剂量的比例成分。

[0407] 表6-敏感性分析: 将失去的响应者状态考虑为非响应者, 在第16周裁定VH具有至少2步减少或泼尼松或等量的口服皮质类固醇的剂量 $<$ 10mg/日的患者比例-mITT

[0408]

	安慰剂 (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)
--	---------------	----------------------------------

[0409]

	安慰剂 (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)
在第16周具有VH \geq 2的减少或皮质类固醇剂量 $<$ 10mg/日的患者		
响应者[n(%)]	6 (30.0%)	17 (44.7%)
比照对安慰剂		
通用的比值比		2
90%精确CI		(0.6至6.2)
精确的p-值		0.3893

[0410] 注意: 通用的比值比来自调整用于随机化分层因素VH水平的CMH分析 (VH $>$ = 4比VH $<$ 4)。双边置信区间(CI)和p值来自精确分层测试(Gart 1971)。

[0411] 使用在时间窗口第16周的裁定的VH和皮质类固醇值定义响应者状态。

[0412] 在第16周将具有失去的响应者状态的患者考虑为非响应者。

[0413] 其他关键效力终点

[0414] 根据研究者评估,在VH中具有2步减少或皮质类固醇剂量<10mg/日的患者比例在 sarilumab组 (64.0%) 中比安慰剂 (35.0%) 表面上显著更高 ($p=0.0372$)。参见表7。还计算了在第16周基于研究者读取值的VH中具有2步或更多减少或泼尼松或等同的口服皮质类固醇的剂量<10mg/日的患者的比例成分。参见表8。

[0415] 表7-敏感性分析:在第16周基于研究者具有VH的2步或更多减少或泼尼松或等同的口服皮质类固醇剂量<10mg/日的患者比例-mITT群体

	安慰剂 (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)
在第16周具有VH≥2的减少或皮质类固醇剂量 <10mg/日的患者		
[0416] 响应者比率的组合预估 (%)	35.0	64.0
比照对安慰剂		
比值比的组合估计		3.7
90% CI		(1.3至10.4)
95% CI		(1.1至12.6)
p-值		0.0372

[0417] 注意:使用了多重填补法解决了mITT群体中失去的值(种子=13480,26960;填补数目=100)。

[0418] 响应者比率的组合评估通过平均出不同填补数据集合的全部响应者比率获得。比值比的组合评估通过组合来自不同填补数据集合的CMH分析的比值比的对数变换、使用Rubin's公式且随后通过反变换组合的评估获得。

[0419] 调整CMH分析用于随机化分层因素VH水平 ($VH \geq 4$ 对 $VH < 4$)。

[0420] 在时间窗口第16周使用基于研究者评估的VH和皮质类固醇值定义响应者状态。

[0421] 表8-在第16周基于研究者的VH中具有2步或更多减少或泼尼松或等同的口服皮质类固醇<10mg/日的患者比例的敏感性分析部分-mITT群体

[0422]

	安慰剂 (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)
响应者	7 (35.0%)	23 (60.5%)
在第16周VH减少 ≥ 2	4 (20.0%)	16 (42.1%)
在第16周皮质类固醇剂量 $< 10\text{mg}/\text{日}$	5 (25.0%)	16 (42.1%)
非响应者	13 (65.0%)	13 (34.2%)
由于缺乏效力未完成主要治疗期(部分A)	6 (30.0%)	6 (15.8%)
在第16周末减少VH ≥ 2 且皮质类固醇剂量 $\geq 10\text{mg}/\text{日}$	6 (30.0%)	5 (13.2%)
在第16周末减少VH ≥ 2 且皮质类固醇剂量丢失	0	2 (5.3%)
根据医疗审查的未响应者	1 (5.0%)	0

[0423] VH值在时间窗口第16周以研究者评估为基础。皮质类固醇值以时间窗口第16周为基础。

[0424] 关键次级效力终点

[0425] 裁定的VH中从基线的变化

[0426] 在sarilumab和安慰剂治疗组间观察到裁定VH中从基线的变化的统计学显著性差异。至第16周裁定VH从基线的LS平均变化在sarilumab组(-0.87)中比安慰剂组(-0.13)中更高,具有-0.74的LS平均差异对安慰剂(90%CI:-1.223至-0.262); $p=0.0127$ 。参见表9。

[0427] 表9-次级效力终点-裁定VH从基线的变化-mITT群体

[0428]

玻璃体混浊(J Davis/Miami 9步量表)	安慰剂 (N=20)	SAR153191 200mg q2w (N=38)
基线		
数目	20	38
平均值(SD)	1.7 (2.0)	1.4 (1.6)
中值	1.0	1.0
最小:最大	0:7	0:7
第16周		
数目	13	28

[0429]		
平均值(SD)	1.4 (1.6)	0.7 (0.9)
中值	1.0	0.0
最小:最大	0:6	0:4
从基线的变化		
数目	13	28
平均值(SD)	-0.1 (1.5)	-0.9 (1.4)
中值	0.0	-1.0
最小:最大	-4:1	-5:1
LS平均值(SE) ^a	-0.1 (0.23)	-0.9 (0.16)
90% CI	(-0.519至0.267)	(-1.146至-0.592)
LS平均差异(SE)对安慰剂 ^a		-0.7 (0.29)
90% CI		(-1.223至-0.262)
95% CI		(-1.319至-0.166)
p-值		0.0127

[0430] CI:置信区间;MMRM:重复测量的混合模型;LS平均值:使用混合模型计算的最小二乘均值

[0431] 注意:仅在基线和基线后评估具有裁定VH的患者包括在从基线的变化的分析中。

[0432] ^aMMRM模型包括治疗组、访问和访问治疗组相互作用作为固定分类效应,以及,基线裁定VH的连续固定协变量

[0433] 使用非结构化相关矩阵模拟患者内错误。

[0434] 玻璃体混浊初步结论

[0435] 在该群体中仅7位患者在基线给出VH \geq 4。一般而言,在该研究中更难招募严重的患者,这是由于具有严重疾病的患者的标准看护包括数种伴随免疫抑制疗法,其在该研究中是禁止的。此外,注意到了研究者和裁定者间VH评估与处理前评估间的分歧。在第16周,当与安慰剂(35.0%)比较时VH中具有2步减少每研究者评估或皮质类固醇剂量 $<10\text{mg}/\text{日}$ 的患者比例在sarilumab组(64.0%)中显著更高(OR:3.7(90%CI:1.3-10.4,p=0.0372)。此外当与安慰剂组比较时VH每裁定评估中的变化显著更高(-0.74的LS平均差异对安慰剂(90%CI:-1.223至-0.262,p=0.0127)。

[0436] 泼尼松或口服皮质类固醇剂量

[0437] 在第12周,sarilumab的5次注射后,当与安慰剂组比较时观察到口服皮质类固醇剂量引人注意的差异。

[0438] 泼尼松或口服皮质类固醇剂量中的从基线至第16周的LS平均变化在sarilumab组(-11.20mg/日)中比安慰剂组(-7.85mg/日)更高,但无统计学上的显著差异。

[0439] 裁定中心视网膜厚度

[0440] 当与安慰剂组(-8.9 μm)比较时,裁定CRT从基线至第16周的LS平均变化在

sarilumab组 (-35.4 μ m) 中减少至更大程度,具有-26.5的LS平均差异对安慰剂(90%CI:-50.41至-2.68) ($p=0.0683$)。由于研究中8位患者给出了非常高的基线CRT值(其具有显示改善的更大的能力)(表10),mITT群体上的SAP中计划的MMRM模型并不适于拟合裁定CRT的变化(如通过学生化残差图(studentized residuals plots)确认)。还实施了分析评估排除了具有高基线CRT的患者的mITT群体裁定CRT中从基线的变化且在表10中详述。排除具有高基线CRT的患者,从基线至第16周裁定CRT中的LS平均变化在sarilumab组 (-5.27 μ m) 中减少且在安慰剂组 (1.79 μ m) 中增加,具有-7.06的LS平均变化对安慰剂(90%CI:-22.022至7.904) ($p=0.4328$)。当与无变化的安慰剂组比较时,从基线至第16周裁定CRT中的LS平均变化在sarilumab组 (-6.4%) 中减少,具有-6.4%的LS平均差异对安慰剂(90%CI:-12.374至-0.350) ($p=0.0825$) (表10)。

[0441] 表10-裁定CRT从基线的变化-排除具有高基线CRT的mITT群体

[0442]

中心视网膜厚度(CRT) (从SD-OCT自动测量) (μ m)	安慰剂(N=20)	SAR153191 200mg q38)
基线		
数目	20	38
平均值(SD)	306.1 (58.9)	338.4 (155.5)
中值	306.5	293.0
最小:最大	214 : 432	153 : 1048
第16周		
数目	14	24
平均值(SD)	299.2 (60.4)	292.7 (74.1)
中值	294.5	291.00
最小:最大	211 : 429	153 : 576
从基线的变化		
数目	14	24
平均值(SD)	1.54 (14.36)	-7.27 (17.97)
中值	-1.72	-4.15
最小:最大	-12.0 : 41.6	-48.3 : 21.9
LS平均值(SE) ^a	0.0 (2.90)	-6.4 (2.15)
90% CI	(-4.923至4.934)	(-10.008至-2.705)
[0443]		
LS平均差异 (SE)对安慰剂 ^a		-6.4 (3.55)
90% CI		(-12.374至-0.350)
p-值		0.0825

[0444] CI: 置信区间; MMRM: 重复测量的混合模型; LS平均值: 使用混合模型计算的最小二乘均值注意: 仅包括具有在基线和基线后评估的裁定CDT (从SD-OCT自动测量) 的患者。

[0445] ^aMMRM模型包括治疗组、VH水平 (<4, >=4) 的随机化层、访问和访问治疗组相互作用作为固定分类效应, 以及, 基线裁定VH的连续固定协变量 (从SD-OCT自动测量)

[0446] 使用非结构化相关矩阵模拟患者内错误。

[0447] 组内LS平均值和标准误 (SE) 使用等于在层变量水平中观察到的患者比例的权重计算: 在研究群体中VH水平 ($<4, >=4$)

[0448] 基于基线CRT分布的审查高基线CRT定义为基线CRT $>=432$

[0449] 最佳矫正视力

[0450] BCVA仍为葡萄膜炎治疗中临床最相关的功能参数。其他重要的变量 (VH、CRT、FA发现) 依然为用于证明新治疗效力的重要的炎症标记物。在第10周, 4次sarilumab注射后, 观察到BCVA中统计学上显著的改善 (表11)。

[0451] 从基线到第16周观察到BCVA变化中的统计学显著差异。从基线到第16周BCVA中LS平均值的变化在sarilumab组 (8.51) 中显著高于安慰剂组 (3.87), 具有4.65的LS平均差异对安慰剂 (90% CI: 1.091至8.201); $p=0.0333$ 。相比安慰剂组中的3.60字母, sarilumab组中的平均改善为8.93字母 (在ETDRS图表上几乎为2行)。

[0452] 表11-次级效力终点-BCVA从基线的变化-mITT群体

[0453]

最佳矫正视力 (ETDRS字母分数)	SAR153191 200mg	
	安慰剂 (N=20)	q2w (N=38)
基线		
数目	20	38
平均值(SD)	74.50 (13.4)	70.37 (14.6)
中值	79.0	73.5
最小:最大	35 : 88	24 : 93
第16周		
数目	15	29
平均值(SD)	75.8 (12.0)	79.5 (10.6)
中值	79.0	80.0
最小:最大	55 : 95	52 : 100
[0454]		
从基线的变化		
数目	15	29
平均值(SD)	3.60 (6.5)	8.93 (9.9)
中值	4.0	7.0
最小:最大	-9.0 : 20.0	-5.0 : 45.0
LS平均值(SE) ^a	3.5 (1.84)	9.3 (1.36)
90% CI	(0.32至6.59)	(6.97至11.61)
LS平均差异(SE)对安慰剂 ^a		5.8 (2.26)
90% CI		(1.99至9.67)
95% CI		(1.21至10.46)
p-值		0.0153

[0455] CI:置信区间;MMRM:重复测量的混合模型;LS平均值:使用混合模型计算的最小二乘均值注意:仅包括具有在基线和基线后评估的BCVA的患者。

[0456] ^aMMRM模型包括治疗组、VH水平(<4,>=4)的随机化层、访问和访问治疗组相互作用作为固定分类效应,以及,基线BCVA的连续固定协变量

[0457] 使用非结构化相关矩阵模拟患者内错误。

[0458] 组内LS平均值和标准误(SE)使用等于在层变量水平中观察到的患者比例的权重计算:在研究群体中VH水平(<4,>=4)

[0459] BCVA和CRT初步结论

[0460] 在第16周,相比安慰剂,sarilumab组的患者显示BCVA中统计学显著的改善(5.8的LS平均差异对安慰剂(90%CI:1.99-9.67,p=0.0153)。裁定CRT中(即黄斑水肿中)的平均减少在sarilumab组中数值上高于安慰剂组(5.8的LS平均差异对安慰剂(90%CI:1.99至9.67);p=0.0153)。

[0461] 前房细胞分数

[0462] 前房中的炎症活性通过房水中细胞和蛋白的定量进行量化(丁达尔现象或SUN分类)。具有前房细胞分数=0或具有至少2步减少的患者百分比对于sarilumab组和安慰剂组是相似的,分别为86.2%和86.7%。在第16周将具有丢失数据的患者考虑为非响应者的敏感性分析结果与最初的分析相似。

[0463] 在第16周具有≤5mg/日的泼尼松(或等同的皮质类固醇)剂量的患者百分比

[0464] 在第16周具有≤5mg/日的泼尼松(或等同的皮质类固醇)剂量的患者比例对于sarilumab和安慰剂组是相似的,分别为41.4%和40.0%。在第16周将具有丢失数据的患者考虑为非响应者的敏感性分析结果与最初的分析相似。还分析了通过主要治疗期的时间窗口访问从基线泼尼松或口服皮质类固醇剂量的平均变化。

[0465] 在第16周基于Miami-7分量表的具有玻璃体混浊2步减少的患者百分比

[0466] 基于Miami-7分量表在VH中具有2步减少的患者比例在sarilumab组(21.4%)中高于安慰剂(7.7%),然而差异并非统计学显著的(p=0.3164)。在第16周将具有丢失数据的患者考虑为非响应者的敏感性分析结果与最初的分析相似。

[0467] 探索性效力终点

[0468] 在延长治疗期的结尾(第52周),响应者(裁定玻璃体混浊2步或更多减少或泼尼松<10mg/日的剂量[或等同的口服皮质类固醇])、非响应者和响应对其不能确定的患者的百分比对于两个治疗组是相似的(表12)。相比安慰剂组中未观察到,在sarilumab组中观察到7.9%的患者中具有2步减少或更多。

[0469] 经历了恶化或在第16周定义为非响应者的那些患者在开放的标记期、部分C具有使用sarilumab继续治疗的资格。对于21位进入开放标记阶段的患者,8位(38.1%)在第+36周具有<10mg/日的皮质类固醇剂量且将其考虑为响应者。

[0470] 表12-在第52周裁定VH具有2步或更多减少或泼尼松或等同口服皮质类固醇的剂量<10mg/日的患者群体部分(延长治疗期的结尾)-mITT群体

[0471]

	安慰剂 (N=20)		SAR153191 200mg q2w (N=38)	
响应者	6	(30.0%)	11	(28.9%)
在第52周VH减少 ≥ 2 且 在第52周皮质类固醇剂量 $< 10\text{mg}/\text{日}$	0		3	(7.9%)
在第52周皮质类固醇剂量 $< 10\text{mg}/\text{日}$	6	(30.0%)	8	(21.1%)
非响应者	8	(40.0%)	16	(42.1%)
由于缺乏效力未完成主要治疗期(部分A)	6	(30.0%)	6	(15.8%)
由于缺乏效力未完成整个治疗期	0		5	(13.2%)
在第52周VH未减少 ≥ 2 且皮质类固醇剂量 $\geq 10\text{mg}/\text{日}$	1	(5.0%)	1	(2.6%)
在第52周VH未减少 ≥ 2 且皮质类固醇剂量丢失	0		2	(5.3%)
根据医疗检查的非响应者	1	(5.0%)	2	(5.3%)
响应者状态不能确定	6	(30.0%)	11	(28.9%)
完成主要治疗期(部分A)但进入部分C	5	(25.0%)	6	(15.8%)
由于其他原因而非缺乏效力而未完成主要治疗期 (部分A)	1	(5.0%)	4	(10.5%)
由于其他原因而非缺乏效力而未完成整个治疗期	0		1	(2.6%)

[0472] 整体治疗阶段此处由主要+延长治疗阶段组成(部分A+部分B)

[0473] 部分C是开放标记的治疗阶段。

[0474] 使用在时间窗口第52周的值实施分析。

[0475] 在第52周晶状体浊度从基线的变化(对于部分C+36周)

[0476] 在第16周观察到的裁定VH从基线的变化的差异对于进入延长治疗期的患者保持直至第52周。在第52周裁定VH中的变化(根据Miami 9-步量表)在sarilumab组中为-1.1且对于安慰剂组为-0.4。

[0477] 相比在延长期中接受sarilumab的那些开放标记其的患者显示VH中较小的减少。在第+36周观察到裁定VH(根据Miami 9-步量表)从基线无变化且在第28周或后续周观察到最大变化(-0.4)。

[0478] 在第52周(对于部分C为第+36周)具有 $\leq 5\text{mg}/\text{日}$ 或 $< 10\text{mg}/\text{日}$ 泼尼松(或等同的口服皮质类固醇)的剂量的患者百分比

[0479] 治疗延长期中大量患者具有 $\leq 5\text{mg}/\text{日}$ 的泼尼松剂量,且对于sarilumab和安慰剂组是相似的,分别为85.7%和87.5%。在开放标记期,具有 $< 10\text{mg}/\text{日}$ 泼尼松剂量的患者的百分比为61.5%,且 $\leq 5\text{mg}/\text{日}$ 为53.8%。

[0480] 在第52周具有前房分数=0或2步或更多减少的患者百分比(对于部分C为第+36周)

[0481] 在第52周,sarilumab组为响应者(前房分数=0或分数中至少2步减少)的患者百分比小于安慰剂组。对于在开放标记期,21位接受sarilumab的患者中12位(57.1%)为相应

者。分析了主要延长期和开放标记期通过时间窗口访问的前房细胞分数描述性统计学。

[0482] 第52周(对于部分C为第+36周)最佳视力矫正中从基线的变化

[0483] 对于进入延长治疗期的患者,从基线至第16周在BCVA中变化的差异保持直至第52周。数据显示在第52周BCVA中的变化在sarilumab组中高于安慰剂组。

[0484] 开放标记期中的患者显示BCVA的改善,在第+36周从基线BCVA的变化为4.5ETDRS字母且在第+28周观察到最大变化(5.9ETDRS字母)。

[0485] 在第52周(对于部分C为第+36周)中心视网膜厚度从基线的变化(通过集中光谱域光学相干断层扫描的设备、软件自动生成)

[0486] 在第16周观察到的sarilumab组患者的裁定CRT中的改善保持直至第52周。相比-3.4 μm , sarilumab组中第52周从基线裁定CRT的平均变化为-71.1 μm 。然而,应该注意的是在延长期继续研究的患者在主要治疗期结束时考虑为响应者。

[0487] 开放标记阶段的患者中也观察到裁定CRT中的改善。数据显示在第+36周裁定CRT从基线的平均变化为-37.5 μm 。

[0488] 效力数据分析

[0489] 在第16周,在VH每裁定评估中具有2步减少或皮质类固醇剂量<10mg/日的患者比例在sarilumab组(46.1%)中高于安慰剂组(30.0%),然而,差异并非是统计学显著的($p=0.2354$)。

[0490] 在第16周,在VH每研究者评估中具有2步减少或皮质类固醇剂量<10mg/日的患者比例在sarilumab组(64.0%)中高于安慰剂组(35.0%;标称 $p=0.0372$)。使用观察到的情况并将失去的响应者状态考虑为非响应者的其他敏感性分析产生了与主要分析相似的结果。

[0491] 次级效力终点的结果显示在第16周裁定VH、BCVA、裁定CRT和从基线CRT的变化的统计学显著的差异。

[0492] ●从基线到第16周裁定VH中的LS平均变化在sarilumab组(-0.9)中高于安慰剂组(-0.1),具有-0.7的LS平均差异对安慰剂(90%CI:-1.223至-0.262); $p=0.0127$ 。

[0493] ●从基线到第16周BCVA中的LS平均变化在sarilumab组(9.3)中显著高于安慰剂组(3.5),具有5.8的LS平均差异对安慰剂(90%CI:1.99至9.67); $p=0.0153$ 。

[0494] ●从基线到第16周裁定CRT中的LS平均变化在sarilumab组(-35.4 μm)中比对照组(-8.9 μm)减少至更大程度,具有-26.5的LS平均差异对安慰剂(90%CI:-50.41至-2.68); $p=0.0683$ 。

[0495] ●从基线到第16周裁定CRT中的LS平均变化与未改变的安慰剂组(0.0%)在sarilumab组(-6.4%)中减少,具有-6.4%的LS平均差异对安慰剂(90%CI:-12.374至-0.350); $p=0.0825$ 。

[0496] 排除具有高基线CRT的患者,在第16周sarilumab组中具有减少的裁定CRT而在安慰剂组中具有增加的裁定CRT。这些数据导致sarilumab对安慰剂-7.06的LS平均差异(90%CI:-2.022至7.904; $p=0.4328$)。在第16周前房细胞分数和具有 $\leq 5\text{mg/日}$ 的泼尼松(或等同皮质类固醇)剂量的患者的次级终点分析在sarilumab和安慰剂治疗组间未观察到具有统计学显著差异。

[0497] 探索性终点分析显示在第16周观察到的裁定VH从基线的变化,BCVA从基线变化和

CRT从基线变化的差异在第52周得以保持。次级药效学分析显示hs-CRP和SAA水平从第4周在sarilumab组中相比安慰剂组都减少且该抑制维持直至第52周。

[0498] 在第52周患者的主要和次要分析

[0499] 下文表13-16显示患者处置、在该研究中分析的患者潜在的病因学和基线疾病特征。

[0500] 表13. 患者处置

[0501]

	安慰剂	Sarilumab	全部随机化
随机化并治疗的	20 (100%)	38 (100%)	58 (100%)
完成第16周	13 (65.0%)	28 (73.7%)	41 (70.7%)
完成第52周	7 (35.0%)	12 (31.6%)	19 (32.8%)
进入开放标记拯救	11 (55.0%)	10 (26.3%)	21 (36.2%)
终止	2 (10.0%)	16 (68.4%)	18 (31.0%)
副作用	1 (5.0%)	5 (13.2%)	6 (9.67%)
缺乏效力	1 (5.0%)	7 (18.4%)	8 (13.8%)
其他原因	0	4 (2.6%)	4

[0502] 表14. 基线疾病特征

[0503]

	安慰剂 q2 wks (n=20)	Sarilumab q2 wks (n=20)	全部随机化的 (n = 58)
近期活跃的疾病, n (%)	1 (5.0%)	2 (5.3%)	3 (5.2%)
活跃的疾病, n (%)	19 (95.0%)	36 (94.7%)	55 (94.8%)
解剖位置			
中间	5 (25.0%)	7 (18.4%)	12 (20.7%)
后	2 (10.0%)	12 (31.6%)	14 (24.1%)
泛-葡萄膜炎	12 (60.0%)	17 (44.7%)	29 (50.0%)
自首次诊断的时间			
月(SD)	55.5 (71.9)	39.1 (58.1)	44.7 (62.9)
最小:最大	0.6 : 300.3	0.0 : 286.7	0.0 : 300.3

[0504] 表15. 疾病特征-潜在的病因学

[0505]

	安慰剂 q2 wks (n=20)	Sarilumab q2 wks (n=20)	全部随机化 (n = 58)
特发性, n (%)	13 (65%)	25 (65.8%)	38 (65.5%)
Behcet's (贝切特病)	4 (20%)	6 (15.8%)	10 (17.2%)
结节病	2 (10%)	2 (5.3%)	4 (6.9%)

[0506]

银屑病	0	1 (2.5%)	1 (1.7%)
类风湿关节炎	0	1 (2.6%)	1 (1.7%)
Vogt-Koyangi-Harada	1 (5.0%)	1 (2.6%)	1 (1.7%)
未知血管炎	0	2 (5.0%)	2 (3.4%)

[0507] 表16. 基线疾病特征

[0508]

	安慰剂q2 wks (n=20)	Sarilumab q2 wks (n=20)	全部随机化 (n = 58)
玻璃体混浊研究者			
平均值(SD)	2.2 (1.6)	2.2 (1.9)	2.2(1.8)
最小:最大	0:5	0:7	0:7
VH ≥ 2, n (%)	13 (65%)	21 (55.3%)	34 (58.6%)
平均值 (SD)	3.2 (1.1)	3.5 (1.5)	3.2 (1.1)
CRT (μm) (阅读中心)			
平均值(SD)	306 (58.9)	338 (155.5)	327 (130.8)
最小:最大	214 : 432	153 : 1048	153.0 : 1048
CRT ≥ 300μm, n (%)	11 (55.0%)	18 (47.4%)	29 (50.0%)
平均值(SD)	346 (42.3)	432 (181.5)	400 (149.7)
BCVA (ETDRS字母)			
平均值(SD)	74.5 (13.5)	70.4 (14.6)	71.8 (14.2)
最小:最大	35.0 : 88.0	24.0 : 93.0	24.0 : 93.0

[0509] 数据显示对于第16周在使用sarilumab治疗的患者中相比安慰剂治疗的患者VH、BCVA和CRT全部改善。在第52周,sarilumab组持续显示超过安慰剂组的优势;特别是对于在基线具有可证明的黄斑水肿的患者中CRT的改善。本文所述数据表明sarilumab可有效增加BCVA并在具有严重的葡萄膜炎患者中解决黄斑水肿的问题。

序列表

<110> 赛诺菲生物技术公司 (SANOFI BIOTECHNOLOGY)

再生元制药公司 (REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.)

<120> 用于治疗葡萄膜炎和黄斑水肿的包含IL6R抗体的组合物及其使用方法

<130> 585328: SA9-185PC

<140>

<141>

<150> 62/408,391

<151> 2016-10-14

<150> EP 16306166.6

<151> 2016-09-14

<150> 62/250,269

<151> 2015-11-03

<160> 5

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 358

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<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

```


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> 3

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的多肽

<400> 3

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

<210> 4

<211> 446

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成的多肽

<400> 4

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 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210