用 TACI-Fc 融合蛋白治疗 IgA 肾病的方法

技术领域

[01] 本发明涉及治疗 IgA 肾病的药物、剂量方案、给药间隔及施用方式。

背景技术

[02] IgA 肾病（即免疫球蛋白 a 肾病，IgA Nephropathy，IgAN）是一种由免疫复合物引起的肾小球肾炎，表现为血尿、蛋白尿及不同比例的进展型肾衰竭。该病的发病机制非常复杂，目前认为遗传、环境和免疫因素共同决定了 IgA 肾病的发生，但主要认为，是由于多种因素导致产生过多异常糖基化的多聚 IgA1 分子在肾脏系膜区沉积，诱发系膜区炎症反应及补体过度激活，从而导致疾病的发生进展。患者最终会发展为肾衰竭或终末期肾脏疾病，多达 50%的患者需要进行透析或肾脏移植。根据弗若斯特沙利文的资料，全球 IgA 肾病患者人数由 2015 年的 880 万人增加至 2020 年的 930 万人（包括中国 220 万人）。预计全球 IgA 肾病患者总数将于 2025 年达到 970 万人（包括中国 230 万人），并于 2030 年达到 1020 万人（包括中国 240 万人）。因此，IgA 肾病治疗领域在全球范围内存在巨大的临床需求。

[03] 然而目前，全球尚无获批用于 IgA 肾病的特效疗法或生物药。当前的标准疗法是肾-血管紧张素一醛固酮系统阻断及免疫抑制，包括皮质激素，往往有严重的毒副反应。截止到 2021 年 07 月 20 日，全球仅有 11 款生物新药处于 IgA 肾病的临床研究阶段（见表 1）。

表 1 全球处于 IgA 肾病的临床研究阶段的生物新药

药物名称	研究机构	相关适应症全球最高研发状态
Telitacicept(泰它西普)	荣昌生物制药（烟台）股份有限公司	临床 II 期
Ravulizumab	Alexion Pharmaceuticals Inc	临床 II 期
Narsoplimab	Omeros	临床 III 期
AVB-S6-500	Aravive Biologics	临床 II 期
Atacicept(阿塞西普)	Zymogenetics	临床 II 期

VIS-649	Visterra	临床 II 期
BION-1301	Aduro Biotech	临床 II 期
Blisibimod	Anthera	临床 III 期
Valziflocept	Suppremol	临床 II 期
CCL2-LPM	Osprey Pharmaceuticals	临床 I 期
CR-002 (CuraGen)	Curagen; 安进	临床 I 期

[04] 因此，无论是中国还是全球，IgA 肾病治疗领域都存在巨大的临床需求。

发明内容

[05] 通过对一项临床数据深入分析，本发明提供的 TACI-Fc 融合蛋白在治疗 IgA 肾病的癌患者时，产生了显著的技术效果。

[06] 具体的，本发明提供了一种治疗 IgA 肾病的方法，所述方法包括向所述 IgA 肾病的患者施用治疗有效量的 TACI-Fc 融合蛋白，所述的 TACI-Fc 融合蛋白包含：

[07] (i)TACI 胞外区或其结合 Blys 和/或 APRIL 的片段；和

[08] (ii)人免疫球蛋白恒定区，

[09] 进一步的，所述的 TACI 胞外区或其结合 Blys 和/或 APRIL 的片段具有包含 SEQ ID NO:1 的氨基酸序列。

SEQ ID NO:1

SRVDQEERFP QGLWTGVAMR SCPEEQYWDP LLGTCMSCKT ICNHQSQRTC AAFCRSLSCR 60

KEQGKFYDHL LRDCISCASI CGQHPKQCAY FCENKLRSPV NLPPEL 106

[10]进一步的，所述的人免疫球蛋白恒定区具有包含 SEQ ID NO:2 的氨基酸序列或者包含与 SEQ ID NO:2 至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%一致性的氨基酸序列。

SEQ ID NO:2

DKPHTCPLCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD 60

GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK 120

GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKATPPVLDS 180

DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK 227

[11] 进一步的，所述的人免疫球蛋白恒定区包含对应于 SEQ ID NO:2 的位点 3、8、14、15、17、110、111 或 173 的一个或多个位点上的氨基酸的修饰，其中，所述的修饰优选为氨基酸的取代、删除或插入。

[12] 进一步的，所述的取代选自以下组：P3T、L8P、L14A、L15E、G17A、A110S、P111S 和 A173T。

[13] 进一步的，所述的人免疫球蛋白恒定区具有包含 SEQ ID NO:3 的氨基酸序列。

SEQ ID NO:3

DKTHTCPPCP APEAEGAPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD 60

GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPS SIEKTISKAK 120

GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS 180

DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK 227

[14] 进一步的，所述的人免疫球蛋白为 IgG1。

[15] 进一步的，所述的 TACI-Fc 融合蛋白的氨基酸序列如 SEQ ID NO:4 所示。

SEQ ID NO:4

SRVDQEERFP QGLWTGVAMR SCPEEQYWDP LLGTCMSCKT ICNHQSQRTC AAFCRSLSCR 60

KEQGKFYDHL LRDCISCASI CGQHPKQCAY FCENKLRSPV NLPPELDKTH TCPPCPAPEA 120

EGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE 180

QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPSSIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS 240

RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK 300

SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PGK 333

[16] 进一步的，所述的 TACI-Fc 融合蛋白为 Telitacicept（泰它西普）。

[17] 进一步的，所述 TACI-Fc 融合蛋白的给药剂量范围为每次 160-240mg；在一些具体的实施例中，所述 TACI-Fc 融合蛋白的给药剂量为每次 160mg；在另一些具体的实施例中，所述 TACI-Fc 融合蛋白的给药剂量为每次 240mg。

[18] 进一步的，所述的 TACI-Fc 融合蛋白在一个月的间隔期间使用 2-4 次。

[19] 进一步的，所述的治疗持续约 2-50 周。

[20] 进一步的，所述的 TACI-Fc 融合蛋白的施用方式为皮下施用、肌肉注射、口服或静脉施用。

[21] 进一步的，所述的 IgA 肾病为原发性 IgA 肾病。

[22] 进一步的，所述的患者为成人患者或儿童患者。

[23] 本发明还涉及一种治疗 IgA 肾病的方法，所述方法为向患者施用一种包含 TACI-Fc 融合蛋白的药物组合物，所述的药物组合物还包括药学上可接受的载体。

[24] 本发明还涉及一种 TACI-Fc 融合蛋白在制备治疗 IgA 肾病患者药物中的用途。

[25] 本发明开展的一项临床研究中，结果显示，泰它西普治疗组患者的尿蛋白水平与基线相比显著降低，相比安慰剂组，其差异具有统计学意义。此外，治疗组与安慰剂对照组之间在临床试验的多个次要终点也存在显著差异。

附图说明

[26] 图 1 为 eGFR 的历时性变化；

[27] 图 2 为 UACR 的历时性变化；

[28] 图 3 为尿红细胞计数的历时性变化；

[29] 图 4 为 IgA 水平的历时性变化；

[30] 图 5 为 IgG 水平的历时性变化；

[31] 图 6 为 IgM 水平的历时性变化；

[32] 图 7 为 B 淋巴细胞（CD19+）计数的历时性变化。

具体实施方式

[33] 除非另有定义，本文使用的所有科技术语具有本领域普通技术人员所理解的相同含义。关于本领域的定义及术语，专业人员具体可参考 Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel)。

[34] 本发明提供了一种 TACI-Fc 融合蛋白（也称“TACI-免疫球蛋白融合

蛋白”，其在本发明中可以互换使用）在治疗 IgA 肾病中的应用，本发明涉及的患者优选为哺乳动物，如人；更优选的，本发明涉及的患者为成年人或者儿童。

[35] 本发明提供的 TACI-免疫球蛋白融合蛋白包括：1)含有与 TACI 胞外结构域或其能结合 BlyS 和/或 APRIL 的片段至少部分相同的结构域的多肽；和 2)人免疫球蛋白的恒定区。美国专利 NO. 5,969,102、6,316,222 和 6,500,428 和美国专利申请 09/569,245 和 09/627,206(其内容纳入本文作参考)公开了 TACI 的胞外结构域以及能与 TACI 配体相互作用的 TACI 胞外结构域特定片段，TACI 配体包括 BlyS 和 APRIL。公开号为 CN101323643A 的中国专利公开包含 TACI 胞外结构域第 13-118 位氨基酸片段的 TACI-Fc 融合蛋白。

[36] 本发明中的术语“TACI”即 transmembrane activator and CAML interactor，是一种肿瘤坏死因子受体超家族中的成员之一。本发明中的术语“BLys”是指 B 淋巴细胞刺激物(B lymphocyte stimulator)，它是一种以膜结合型和可溶型 2 种形式存在的 TNF 配体超家族成员之一,它特异性表达于骨髓细胞表面，并选择性刺激 B 淋巴细胞增殖和免疫球蛋白的产生；本发明中的术语“APRIL”（a proliferation-inducing ligand）是一种肿瘤坏死因子(TNF)类似物，它能激发体内的原始 B 细胞和 T 细胞增殖，促进 B 细胞累积并增加脾含量。APRIL 能和 TACI、BCMA 特异性结合，结合后能阻止 APRIL 与 B 细胞结合，并抑制 APRIL 激发的原始 B 细胞增殖反应。而且 APRIL 能和 BLys 竞争性结合受体(BCMA、TACI)。

[37] 本发明术语“免疫球蛋白”是指具有抗体活性的动物蛋白，优选为人免疫球蛋白，在一些实施方案中，“免疫球蛋白”可以是 IgG，IgM，IgE，IgD 或 IgA，优选的免疫球蛋白是 IgG，更优选的免疫球蛋白是 IgG1，IgG4。

[38] 本发明中的术语“人免疫球蛋白恒定区”特指人免疫球蛋白重链恒定区。在某一实施例中，所述的“人免疫球蛋白恒定区”为完整的人免疫球蛋白重链恒定区；在另一些具体的实施例中，所述的“人免疫球蛋白恒定区”为具有“完整的人免疫球蛋白重链恒定区”部分氨基酸序列的片段，即“人免疫球蛋白重链恒定区片段”。以人免疫球蛋白 IgG1 为例，“完整的人免疫球蛋白重链恒定区”包含 CH1 结构域、铰链区、CH2 结构域和 CH3 结构域；“人免疫球蛋白重链恒定区片段”可以具有多种结构组合形式，包括当不限于如下：CH1 结构域的完整或部分氨基酸序列，铰

链区的完整或部分氨基酸序列，CH2 结构域的完整或部分氨基酸序列，CH3 结构域的完整或部分氨基酸序列，CH1 结构域的完整或部分氨基酸序列和铰链区完整或部分氨基酸序列，CH1 结构域的完整或部分氨基酸序列和 CH2 结构域的完整或部分氨基酸序列，CH1 结构域的完整或部分氨基酸序列和 CH3 结构域的完整或部分氨基酸序列，铰链区的完整或部分氨基酸序列和 CH2 结构域的完整或部分氨基酸序列，铰链区的完整或部分氨基酸序列和 CH3 结构域的完整或部分氨基酸序列，CH2 结构域的完整或部分氨基酸序列和 CH3 结构域的完整或部分氨基酸序列，CH1 结构域的完整或部分氨基酸序列、铰链区的完整或部分氨基酸序列和 CH2 结构域的完整或部分氨基酸序列，CH1 结构域的完整或部分氨基酸序列、铰链区的完整或部分氨基酸序列和 CH3 结构域的完整或部分氨基酸序列，铰链区的完整或部分氨基酸序列、CH2 结构域的完整或部分氨基酸序列和 CH3 结构域的完整或部分氨基酸序列。在本发明的一些优选实施例中，所涉及的“人免疫球蛋白恒定区”特指人免疫球蛋白重链恒定区片段，其优选的包含铰链区的部分氨基酸序列和 CH2 结构域完整的氨基酸序列以及 CH3 结构域完整的氨基酸序列。在一些优选的实施例中，本发明涉及的“人免疫球蛋白恒定区”示例性的具有包含 SEQ ID NO:2 或者 SEQ ID NO:3 所示的氨基酸序列或其同一性序列。

[39]本发明提供的 TACI-免疫球蛋白融合蛋白的免疫球蛋白部分优选为 IgG1。本发明优选的 IgG1 重链恒定区含有 CH2 和 CH3 区的 IgG1 Fc 片段，其可以是野生型 IgG1 Fc 片段或经突变的 IgG1 Fc 片段。

[40]作为一种可选择的实施方案，本发明提供的免疫球蛋白的恒定区可以引入一个或多个氨基酸的改变，如取代（即突变）、增加（即插入）或缺失（即删除）。

[41] 本发明中的术语“治疗有效量”是指药物的常用量，是临床常用的有效剂量范围，一般为介于最小有效量和极量之间的量。最小有效量是指应用药物能引起药理效应的最小剂量。极量是指治疗量的最大量，即安全用药的极限，超过极量就有可能发生中毒。

[42] 本发明中的术语“泰它西普”（或称“泰爱”，其在本发明中可以互换使用）是一种 TACI-Fc 融合蛋白，其 INN 名为 Telitacicept，其氨基酸序列如 SEQ ID NO:4 所示，或参见 https://extranet.who.int/soinn/mod/page/view.php?id=137&inn_n=10932 所示。

[43]本发明所用氨基酸三字母代码和单字母代码如 J.biol.chem，243，p3558(1968)中所述。氨基酸位点的编号方式有多种，如 Kabat 编号系统、EU 编号系统、顺序编号等，在本发明中，氨基酸位点的编号方式采用“顺序编号”的方式进行，如本发明所述的“SEQ ID NO:2 的位点 3、8、14、15、17、110、111 或 173”是指 SEQ ID NO:2 的第 3 位氨基酸、第 8 位氨基酸，并依此类推；如本发明所述的“P3T”是指将 SEQ ID NO:2 的第 3 位氨基酸序列由之前的“P”突变为“T”，再如“L8P”是指将 SEQ ID NO:2 的第 8 位氨基酸序列由之前的“L”突变为“P”，并以此例类推。

[44]本发明的术语“药物组合物”特指包含 TACI-Fc 融合蛋白的制剂，其可以为不同的形式，如可以为可注射的溶液或悬浮液；也可以为适于溶于液体载体中的溶液或悬浮液的注射前固体形式(例如冻干组合物，用于重配含防腐剂的无菌水)；也可以制备用于局部给药，例如作为软膏、乳膏或粉末；也可以可以制备用于口服给药；也可以作为片剂或胶囊，作为喷雾，或作为糖浆(可选有味道的)。典型地，其可以制备成可注射的液体溶液或悬浮液，也可以制备成适于溶于液体载体中的溶液或悬浮液的注射前固体形式。

[45] 本发明的 TACI-Fc 融合蛋白或药物组合物可以通过任意多种途径给药，其包括但不局限于：口服、静脉注射、肌肉内注射、动脉内注射、髓内注射、腹腔内注射、鞘内注射、心脑内、透皮、经皮肤、外用、皮下、鼻内、肠内、舌下、阴道内或直肠途经等多种途径。

[46] 本发明提供的 TACI-Fc 融合蛋白或其药物组合物以冻干、无菌、溶液形式制备和贮藏。本发明涉及的术语“治疗”与某给定的疾病或病症相关，包括但不限于：抑制该疾病或病症，例如阻止疾病或病症的发展；减轻该疾病或病症，例如导致该疾病或病症消退；或减轻该疾病或病症引起的症状，例如减轻、预防或治疗该疾 病或病症的症状。

[47]下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述，但是本领域技术人员将会理解，下面实施例仅用于说明本发明，而不应视为限定本发明的范围。

[48] 实施例 1 泰爱治疗 IgA 肾病患者的 II 期临床试验

[49] <u>一、人员入选标准</u>

[50] 1）病理活检确诊为 IgA 肾病；

[51] 2）年龄≥18岁，≤70岁，男女不限；

[52] 3）在筛选期，访视1和访视2的24小时尿蛋白至少满足1次≥0.75g/24h，且访视3的24小时尿蛋白≥0.75g/24h；

[53] 4）测量的肾小球滤过率或估计GFR（使用CKD-EPI公式）>35mL/min per 1.73m^2；

[54] 5）在随机化前受试者已接受包括ACEI/ARB药物的基础治疗方案12周，并且在随机化前4周内ACEI/ARB药物的剂量（最大耐受范围内）稳定。

[55] 二、试验分组

[56] （1）试验组

序号	名称	用法
1	中文通用名:注射用重组人B淋巴细胞刺激因子受体—抗体融合蛋白（泰爱）	用法用量:注射用冻干制剂；80mg/支；皮下注射；每周一次，每次160mg,疗程24周。
2	中文通用名:注射用重组人B淋巴细胞刺激因子受体—抗体融合蛋白（泰爱）	用法用量:注射用冻干制剂；80mg/支；皮下注射；每周一次，每次240mg,疗程24周。

[57] （2）对照组

序号	名称	用法
1	中文通用名:安慰剂	用法用量:无活性成分的注射用冻干制剂（包括盐酸组氨酸、盐酸精氨酸、甘露醇、蔗糖）；规格：80mg/支；皮下注射，每周一次，疗程24周。

[58] 三、终点指标

[59] （1）主要终点指标（即主要疗效指标分析）

序号	指标	评价时间	终点指标选择
1	与基线期相比，在第24周24小时尿蛋白的变化。	第24周	有效性指标

[60] （2）次要终点指标（即次要指标分析）

序号	指标	评价时间	终点指标选择
1	估计的肾小球滤过率（eGFR）相对于基线的变化。	第4、8、12、16、24周	有效性指标
2	尿蛋白/肌酐比（UPCR）和/或尿白蛋白/肌酐比（UACR）相对于基线的变化。	第4、8、12、16、24周	有效性指标

3	尿红细胞计数相对于基线的变化；	第 4、8、12、16、24 周	有效性指标
4	免疫学指标（IgA、IgG、IgM，C3、C4，B 淋巴细胞）相对于基线的变化。	第 4、8、12、16、24 周	有效性指标
5	不良事件的发生率和严重程度。	第 4、8、12、16、24 周	安全性指标

[61] 四、统计方法及分析数据集

[62] 连续变量采用均值、标准差、中位数、最小值和最大值进行描述，计数和等级资料采用频数和百分比进行描述。所有统计检验均为双侧检验，p 小于或等于 0.05（$p \leq 0.05$）将被认为所检验的差异有统计意义。疗效分析采用全分析集（FAS）和符合方案集（PPS）两个数据集，安全性分析采用安全数据集（SS）数据集。

[63] 本研究全分析集（FAS）共计纳入受试者 44 例，其中安慰剂组 14 例，泰爱 160mg 组 16 例，泰爱 240mg 组 14 例。安全数据集（SS）数据与 FAS 集相同。符合方案集（PPS）中剔除了自行退出的 2 例安慰剂组受试者，最终纳入受试者 42 例，其中安慰剂组 12 例，泰爱 160mg 组 16 例，泰爱 240mg 组 14 例。

[64] 五、主要结果

[65] （1）主要疗效指标分析

[66] 用药 24 周时，安慰剂组受试者的平均 24 小时尿蛋白水平基本不变，表现为 0.03g/24h（2.62%）的减少；泰爱 240mg 组受试者用药前后平均尿蛋白下降了 0.89g/24h（49.29%），泰爱 160mg 组受试者用药前后平均尿蛋白下降了 0.32g/24h（24.71%）。泰爱 240mg 组内 13 例（92.86%）受试者 24 小时尿蛋白较基线水平下降，下降最多的 3 例受试者分别下降了 1.89g/24h、1.77g/24h 以及 1.54g/24h；泰爱 160mg 组内有 11 例（68.75%）受试者的 24 小时尿蛋白在用药 24 周时较基线水平下降，其中下降最多的 1 例受试者的 24 小时尿蛋白水平较基线下降了 1.40g/24h。

[67] （2）次要疗效指标分析

[68] A.估计肾小球滤过率（eGFR）的历时性分析

[69] 用药 24 周时，泰爱 160mg 组和泰爱 240mg 组受试者的估计肾小球滤过率（eGFR）的平均水平分别上升了 4.32mL/min/1.73m^2 和 2.33mL/min/1.73m^2，而安慰剂组的平均水平下降 5.70mL/min/1.73m^2。方差分析（ANOVA）显示，泰爱 160mg 组、泰爱 240mg 组受试者 eGFR

的变化与安慰剂组比较，组间差异均有统计学意义，p 分别为 0.002，0.015。各组受试者 eGFR 的历时性变化如图 1 所示。

[70] B.尿白蛋白肌酐比（UACR）的历时性分析

[71] 本试验中 UACR 为选择性收集数据，过程中共收集到 37 例受试者的 UACR 数据（安慰剂组 13 例；泰爱 160mg 组 14 例；泰爱 240mg 组 10 例）。如图 2 所示，给药期间，2 个泰爱治疗组的 UACR 平均水平均呈现持续下降状态。ANOVA 分析结果确证了 2 个泰爱给药组受试者 UACR 的下降与安慰剂受试者 UACR 变化的组间差异具有统计学意义（$p \leq 0.05$）。用药第 12 周，16 周和第 20 周时，2 个泰爱给药组受试者与安慰剂组受试者的 24 小时尿蛋白变化具有统计学差异。与基线水平相比，用药 24 周时，泰爱 160mg 组和泰爱 240mg 组受试者的 UACR 均值分别下降了 347.81mg/g 和 627.55mg/g，安慰剂组受试者的 UACR 均值下降了 16.77mg/g。

[72] C.尿红细胞计数的历时性分析

[73] 用药前后各组尿红细胞数量波动小。ANOVA 分析结果显示，各组间受试者尿红细胞的变化并无统计学差异。各组受试者尿红细胞计数的历时性变化如图 3 所示。

[74] D.免疫球蛋白 A（IgA）的历时性分析

[75] 自用药开始，泰爱给药组受试者的免疫球蛋白 A（IgA）水平持续下降至用药第 24 周。从用药第 8 周开始，2 个泰爱治疗组与安慰剂组间受试者的免疫球蛋白 A（IgA）的组间差异开始有统计学意义，$p < 0.001$，并且持续至用药第 24 周。相较于基线，用药 24 周时，安慰剂组受试者 IgA 平均水平变化微弱,表现为 0.01g/L 的下降（下降率为 1.11%），而泰爱 160mg 组受试者 IgA 平均水平下降 1.48g/L（45.75%），泰爱 240mg 组受试者 IgA 平均水平下降 1.17g/L（15.83%）。各组受试者 IgA 平均水平的历时性变化如图 4 所示。

[76] E.免疫球蛋白 G（IgG）的历时性分析

[77] 给药后，泰爱给药组受试者的免疫球蛋白 G（IgG）水平持续下降。ANOVA 分析显示，2 个泰爱用药组与安慰剂组比较，免疫球蛋白 G（IgG）变化的差异在第 4 周开始有统计学意义，$p<0.001$，持续至用药第 24 周。用药 24 周时，与基线相比，安慰剂组受试者的 IgG 水平变化较小，平均值上升了 0.10g/L（0.22%），泰爱 160mg 组受试者 IgG 水平下降了 3.00g/L

（26.16%），泰爱 240mg 组受试者 IgG 水平下降了 2.56g/L（24.55%）。各组受试者 IgA 平均水平的历时性变化如图 5 所示。

[78] F.免疫球蛋白 M（IgM）的历时性分析

[79] 自用药开始，泰爱给药组受试者的免疫球蛋白 M（IgM）水平持续下降。泰爱给药组与安慰剂组间变化值的统计学差异从用药第 8 周持续至用药第 24 周。与基线水平比较，用药第 24 周时，安慰剂组受试者的 IgM 平均水平基本保持不变，表现为 0.03g/L（0.63%）的增加。泰爱 160mg 组受试者的 IgM 平均水平下降了 0.76g/L（64.28%），泰爱 240mg 组平均水平下降了 0.62g/L（65.34%）。统计学分析显示，2 个泰爱给药组与安慰剂组的 IgM 变化差异自第 8 周开始即有统计学意义（$p<0.001$），这种统计学差异持续至用药第 24 周。各组受试者 IgA 平均水平的历时性变化如图 6 所示。

[80] G.B 淋巴细胞（$CD19^+$）计数的历时性分析

[81] 用药 24 周时，相对于基线，安慰剂组受试者平均 B 淋巴细胞（$CD19^+$）水平下降了 0.32 个/μl（1.18%）；泰爱 160mg 组受试者平均 B 淋巴细胞（$CD19^+$）减少了 108.36 个/μl（26.23%）；泰爱 240mg 组受试者平均 B 淋巴细胞（$CD19^+$）减少了 36.72 个/μl（21.40%）。整个试验过程中泰爱 240mg 组受试者的 B 淋巴细胞（$CD19^+$）计数与安慰剂组相比，组间差异无统计学意义（$p>0.05$）。在用药第 20 周和第 24 周时，泰爱 160mg 组受试者的 B 淋巴细胞（$CD19^+$）计数与安慰剂组相比，组间差异有统计学意义（$p\leqslant 0.05$）。具体变化如图 7 所示。

[82] H.安全性评价

[83] 本研究初步揭示了泰爱在 IgA 肾病患者治疗中良好的安全性。试验过程中，无死亡病例、无因不良反应（AE）而退出试验的病例；除去 2 例因自身原因（无法按计划接受给药）而提前退出的受试者外，其余受试者全部按计划完成给药。各组间不良事件发生率（TEAE）、严重不良事件（SAE）和严重不良反应（SADR）发生率的组间差异无统计学意义（$P>0.05$）。ADR 发生率的组间差异有统计学意义（$p<0.05$），给药组受试者的不良反应（ADR）主要为注射部位反应，强度均在 3 级以下。

[84] 综上所述，试验数据显示，用药 24 周以后，泰爱 240mg 组和泰爱 160mg 组受试者的 24 小时尿蛋白水平均较基线下降。其中，泰爱 240mg 组受试者的平均 24 小时尿蛋白减少 0.89g/24h（49.29%）；泰爱 160mg

组受试者的平均 24 小时尿蛋白减少 0.32g/24h（24.71%）。用药第 16 周至 24 周，泰爱 240mg 组受试者尿蛋白水平下降与安慰剂组比较，差异具有统计学意义；用药第 16 周至第 20 周，泰爱 160mg 组受试者的 24 小时尿蛋白下降与安慰剂组受试者比较，差异具有统计学意义。用药前后，2 个泰爱给药组受试者的长期肾脏指标估计肾小球滤过率（eGFR）平均值上升，免疫球蛋白（IgA、IgG 和 IgM）平均水平明显下降。同安慰剂组比较，以上指标变化的组间差异同样具有统计学意义。由于目前没有公认的针对 IgA 肾病的针对性治疗药物，因此，暂未能有阳性药物的临床数据进行横向比较。然而，本研究所得结果优于大部分同期 IgA 治疗药物的临床试验数据。因此，本研究揭示了泰爱 240mg/周和泰爱 160mg/周在 IgA 肾病治疗中的有效性。

[85] 另外，本试验数据同时揭示了泰爱在 IgA 肾病治疗过程中良好的安全性。试验过程中无重大不良事件、无因不良事件而退出试验的受试者、无死亡。

[86] 以上结果显示，泰它西普治疗组患者的尿蛋白水平与基线相比显著降低，相比安慰剂组，其差异具有统计学意义。此外，治疗组与安慰剂对照组之间在临床试验的多个次要终点也存在显著差异。基于以上结果和分析，本研究揭示了泰爱（240mg/周）和泰爱（160mg/周）在 IgA 肾病治疗过程中的有效性和良好的安全性

[87] 以上描述地仅是优选实施方案，其只作为示例而不限制实施本发明所必需特征的组合。所提供的标题并不意指限制本发明的多种实施方案。术语例如“包含”、“含”和“包括”不意在限制。此外，除非另有说明，没有数词修饰时包括复数形式，以及“或”、“或者”意指“和/或”。除非本文另有定义，本文使用的所有技术和科学术语的意思与本领域技术人员通常理解的相同。

[88] 本申请中提及的所有公开物和专利通过引用方式并入本文。不脱离本发明的范围和精神，本发明的所描述的方法和组合物的多种修饰和变体对于本领域技术人员是显而易见的。虽然通过具体的优选实施方式描述了本发明，但是应该理解所要求保护的本发明不应该被不适当地局限于这些具体实施方式。事实上，那些对于相关领域技术人员而言显而易见的用于实施本发明的所描述的模式的多种变体意在包括在随附的权利要求的范围内。

权 利 要 求 书

1.一种治疗 IgA 肾病的方法，所述方法包括对具有所述 IgA 肾病的患者施用治疗有效量的 TACI-Fc 融合蛋白，其特征在于，所述的 TACI-Fc 融合蛋白包含：

(i)TACI 胞外区或其结合 Blys 和/或 APRIL 的片段；和

(ii)人免疫球蛋白恒定区。

2.根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述的 TACI 胞外区或其结合 Blys 和/或 APRIL 的片段包含 SEQ ID NO:1 所示氨基酸的序列。

3.根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于，所述的人免疫球蛋白恒定区具有包含 SEQ ID NO:2 的氨基酸序列或者包含与 SEQ ID NO:2 至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 95%、至少 96%一致性的氨基酸序列。

4.根据权利要求 3 所述的方法，其特征在于，所述的人免疫球蛋白恒定区包含对应于 SEQ ID NO:2 的位点 3、8、14、15、17、110、111 或 173 的一个或多个位点上的氨基酸的修饰。

5.根据权利要求 4 所述的方法，其特征在于，所述的修饰是氨基酸的取代、删除或插入。

6.根据权利要求 5 所述的方法，其特征在于，所述的取代选自以下组：P3T、L8P、L14A、L15E、G17A、A110S、P111S 和 A173T。

7.根据权利要求 6 所述的方法，其特征在于，所述的人免疫球蛋白恒定区具有包含 SEQ ID NO:3 的氨基酸序列。

8.根据权利要求 7 所述的方法，其特征在于，所述的人免疫球蛋白为 IgG1。

9.根据权利要求 8 所述的方法，其特征在于，所述的 TACI-Fc 融合蛋白具有 SEQ ID NO:4 所示的氨基酸序列。

10. 根据权利要求 9 所述的方法，其特征在于，所述的 TACI-Fc 融合蛋白为 Telitacicept（泰它西普）。

11. 根据权利要求 1-10 任一项所述的方法，其特征在于，其中，所述 TACI-Fc 融合蛋白的给药剂量范围为每次 160-240mg，进一步优选为 160mg 或 240mg。

12. 根据权利要求 1-10 任一项所述的方法，其特征在于，所述的

TACI-Fc 融合蛋白在一个月的间隔期间使用 2-4 次和/或治疗持续约 2-50 周。

13. 根据权利要求 1-10 所述的方法，其特征在于，所述的 TACI-Fc 融合蛋白的的施用方式为皮下注射、肌肉注射、口服或静脉施用。

14. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述的 IgA 肾病为原发性 IgA 肾病。

15. 一种治疗 IgA 肾病的方法，所述方法为向患者施用一种包含 TACI-Fc 融合蛋白的药物组合物，所述的药物组合物还包括药学可接受的载体。

16. 一种 TACI-Fc 融合蛋白在制备治疗 IgA 肾病患者药物中的用途。