



(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 202323296 A

(43) 公開日：中華民國 112 (2023) 年 06 月 16 日

(21) 申請案號：111132340

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 08 月 26 日

(51) Int. Cl. :

*C07K16/28 (2006.01)**A61K39/395 (2006.01)**A61P3/00 (2006.01)**A61P3/10 (2006.01)**C12N15/13 (2006.01)*

(30) 優先權：2021/08/27

美國

63/238,068

2022/01/19

美國

63/301,012

2022/04/21

美國

63/333,351

(71) 申請人：美商維紗妮絲生物公司 (美國) VERSANIS BIO, INC. (US)

美國

(72) 發明人：克利克斯坦 勞埃德 伯爾 KLINKSTEIN, LLOYD BERL (US)；馬哈切克 馬蒂

亞斯 MACHACEK, MATTHIAS (CH)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：62 項 圖式數：14 共 89 頁

(54) 名稱

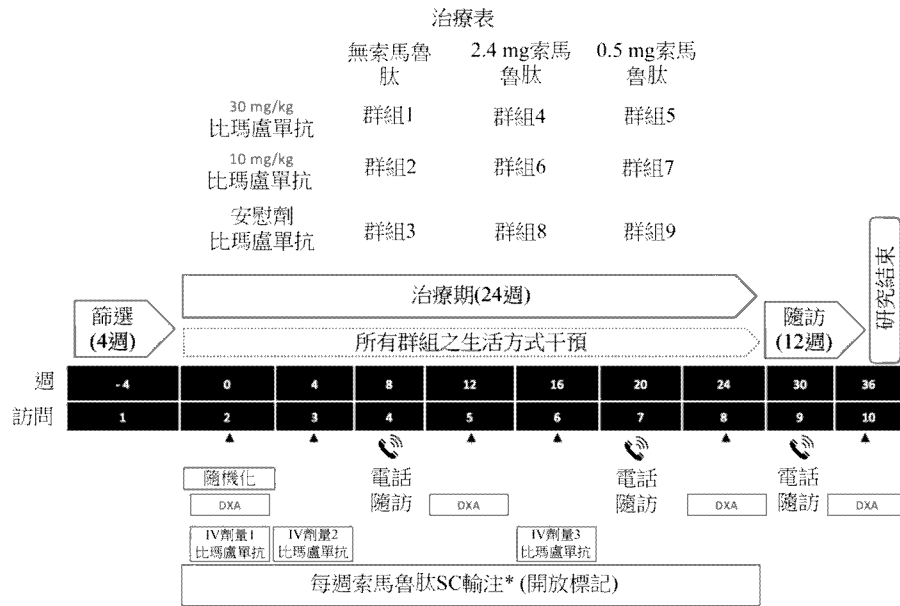
組合療法

(57) 摘要

本發明係關於 ActRII 途徑劑，例如 ActRII 受體抗體與 GLP-1 促效劑之組合用途，其係用於治療代謝病症，包括肥胖症。如本文所提供，組合治療減少脂肪質量且維持或增加瘦體質量。

The disclosure relates to the combined use of an ActRII pathway agent, e.g., an ActRII receptor antibody, and a GLP-1 agonist for the treatment of metabolic disorders, including obesity. As provided herein, the combination treatment reduces fat mass and maintains or increases lean mass.

指定代表圖：



【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

組合療法

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPIES

【中文】

本發明係關於ActRII途徑劑，例如ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合用途，其係用於治療代謝病症，包括肥胖症。如本文所提供，組合治療減少脂肪質量且維持或增加瘦體質量。

【英文】

The disclosure relates to the combined use of an ActRII pathway agent, *e.g.*, an ActRII receptor antibody, and a GLP-1 agonist for the treatment of metabolic disorders, including obesity. As provided herein, the combination treatment reduces fat mass and maintains or increases lean mass.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

組合療法

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPIES

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 仍難以實現代謝病症(諸如肥胖症)之治療，因為代謝及脂肪儲存之調節涉及複雜的生物反饋系統。迄今為止，可有效調節代謝功能異常之藥物通常表現出一些副作用，其限制該等藥物在患者群體中且特定言之，在可能需要長期治療的肥胖症患者群體中之適用性肥胖症。因此，需要額外的組合物及方法來治療包括肥胖症之代謝病症。

【發明內容】

【0002】 本發明係關於ActRII途徑劑，例如ActRII受體拮抗劑，例如ActRII受體抗體與類升糖素肽-1受體(GLP-1)促效劑之雙重投與，其係用於治療代謝病症。發現本發明之包含ActRII途徑抗體及GLP-1促效劑之組合治療可減少脂肪質量且維持或增加瘦體質量。本文提供之組合治療可藉由減少脂肪質量、增加瘦體質量、改善血糖控制來改善代謝功能異常，且亦可改善此等藥劑中之一者或兩者在個體中的耐受性及/或功效。

【0003】 本發明提供治療個體中之代謝病症之方法，其包含向有需要之個體投與ActRII受體抗體及類升糖素肽-1受體(GLP-1)促效劑。在一些實施例中，代謝病症係選自由以下組成之群：肥胖症、糖尿病、代謝症候群、抗精神病藥物相關的肥胖症、糖皮質激素誘發之肥胖症、伴有顛咽

管瘤之下視丘肥胖症、普威二氏症候群(Prader-Willi syndrome)及與肥胖症相關之單基因病症。在一些實施例中，糖尿病為I型糖尿病或II型糖尿病。

【0004】 在一些實施例中，與肥胖症相關之單基因病症為巴德-畢德氏症候群(Bardet-Biedl syndrome)或由一或多種基因突變導致的肥胖症中之一者，該一或多種基因包含：ADCY3、ALMS1、ARL6、BBS1、BBS2、BBS4、BBS5、BBS7、BBS9、BBS10、BBS12、BDNF、CCDC28B、CEP290、CREBBP、EP300、GNAS、IER3IP1、MC3R、MKKS、MKS1、MRAP2、NTRK2、PCSK1、PHF6、POMC、SH2B1、SIM1、TMEM67、TRIM32、TTC8及VPS13B。

【0005】 在一些實施例中，治療適用於與肥胖症相關的共生病症，其中病況係選自下群：葡萄糖不耐、前驅糖尿病、胰島素抗性、高三酸甘油酯、超重相關之身體損傷、骨質疏鬆症、腎病、阻塞性睡眠呼吸中止、性激素障礙、內分泌生殖病症、骨關節炎、胃腸癌、血脂異常、高血壓、心力衰竭、冠心病、中風及/或膽結石。

【0006】 在一些實施例中，個體具有30或更高之身體質量指數(BMI)。在一些實施例中，個體具有27或更高之BMI且患有一或多種肥胖症相關的共生病症。在一些實施例中，個體超重。在一些實施例中，個體之年齡為18歲或更大。在一些實施例中，個體為45歲或更大。在一些實施例中，個體為0-17歲(包含端點)之孩童。

【0007】 在一些實施例中，治療降低個體之體重。在一些實施例中，治療減少個體之脂肪質量。在一些實施例中，治療增加個體之瘦體質量。在一些實施例中，治療減少個體之脂肪質量且增加瘦體質量。在一些

實施例中，治療減少個體之脂肪質量且維持瘦體質量。在一些實施例中，治療減少個體之中心性肥胖症。在一些實施例中，治療改善個體之血糖控制。

【0008】 在一些實施例中，治療改善ActRII受體抗體及/或類升糖素肽-1受體(GLP-1)促效劑之安全性、功效及/或耐受性。

【0009】 在一些實施例中，治療之功效係藉由以下中之至少一者來量測：體重；生物電阻抗分析(BIA)；雙X射線吸光測定法(DXA)；腰圍；BMI降低；腰臀比；腰高比；血脂譜；瘦素、脂聯素及脂肪素含量；尿液生物標記；血紅素A1c (HgbA1c)含量；顯示肌肉力量之手部測力法；葡萄糖含量；胰島素含量；簡易體能狀況量表(SPPB)；體重對生活品質之影響(IWQoL-Lite for CT)評估；簡表(36)健康調查(SF-36)評估；穩態模型評估2 (HOMA2)；及經由體動記錄儀進行之身體活動監測。

【0010】 在一些實施例中，抗體包含SEQ ID NO:1-6之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列，或與其具有至少90%序列一致性之序列；且包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列，或與其具有至少90%序列一致性之序列。在一些實施例中，抗體包含SEQ ID NO:9之胺基酸序列，或與其具有至少90%序列一致性之序列；且包含SEQ ID NO:10之胺基酸序列，或與其具有至少90%序列一致性之序列。

【0011】 在一些實施例中，抗體對ActRIIA及ActRIIB具有特異性。

【0012】 在一些實施例中，GLP-1促效劑為抗體、小分子、肽或適體。在一些實施例中，GLP-1促效劑係選自由以下組成之群：艾塞那肽(exenatide)、艾塞那肽緩釋劑、度拉魯肽(dulaglutide)、利拉魯肽(liraglutide)、利西拉肽(lixisenatide)、索馬魯肽(semaglutide)、替澤帕

肽(tirzepatide)、可他肽(cotadutide)、諾伊魯肽(noiiglutide)、胃泌酸調節素(例如瑪度肽(mazdutide))、瑞他魯肽(retatrutide)、阿必魯肽(albiglutide)、貝那魯肽(beinaglutide)及PEG-洛塞那肽(PEG-loxenatide)、派維魯肽(pemvidutide)及達格列隆(danuglipron)。

【0013】 在一些實施例中，GLP-1促效劑為雙重GLP-1促效劑及GIP促效劑。在一些實施例中，GLP-1促效劑為雙GLP-1促效劑及GCG促效劑。在一些實施例中，GLP-1促效劑為GIP/GLP-1/升糖素受體之三重促效劑。

【0014】 在一些實施例中，ActRII受體抗體以約3 mg/kg至約50 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體以約10 mg/kg至約30 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體以約10 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體以約30 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體以約200 mg至約400 mg之劑量每週一次投與。

【0015】 在一些實施例中，ActRII受體抗體以約300 mg之劑量每週一次投與。

【0016】 在一些實施例中，ActRII受體抗體投藥包括在投與ActRII受體抗體及GLP-1促效劑之前在第0天或第0週投與至少一個負載劑量之ActRII受體抗體。在一些實施例中，該負載劑量之ActRII受體抗體係以約10 mg/kg至約30 mg/Kg之劑量投與。

【0017】 在一些實施例中，ActRII受體抗體係至少每日一次、至少每週一次、至少每週兩次、至少每週三次、至少每2週一次、至少每4週一次、至少每6週一次或至少每12週一次投與。在一些實施例中，在第0

週、大約第4週及此後至少每12週一次投與ActRII受體抗體。

【0018】 在一些實施例中，GLP-1促效劑以約0.005 mg至約3.0 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，GLP-1促效劑劑量根據以下方案每週遞增地增加：約0.2 mg至約3.0 mg、約0.1 mg至約1.0 mg、約0.25 mg至約2.4 mg及約0.25 mg至約0.5 mg。在一些實施例中，GLP-1促效劑劑量自約第0週至約第4週以約0.25 mg之劑量且在第5週及之後以約0.5 mg之劑量每週投與。

【0019】 在一些實施例中，GLP-1促效劑劑量自約第0週至約第4週以約0.25 mg之劑量、自約第5週至約第8週以約0.5 mg之劑量、自約第8週至約第12週以約1.0 mg之劑量、自約第12週至約第15週以約1.7 mg之劑量、自約第16週至第20週以約2.4 mg之劑量且自約第20週及之後以約2.4 mg之劑量每週投與。

【0020】 在一些實施例中，GLP-1促效劑以約5.0 mg、約10 mg或約15 mg之劑量每週投與。

【0021】 在一些實施例中，ActRII受體抗體及/或GLP-1促效劑係靜脈內投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體及/或GLP-1促效劑係皮下投與。

【0022】 在一些實施例中，ActRII受體抗體係在GLP-1促效劑之前投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係在投與GLP-1促效劑之前至少12週、至少10週、至少8週、至少6週、至少4週、至少2週、至少1週、至少1天或至少1小時投與。

【0023】 在一些實施例中，GLP-1促效劑係在ActRII受體抗體之前投與。在一些實施例中，GLP-1促效劑係在ActRII受體抗體之前至少2

週、至少1週、至少5天、至少4天、至少2天、至少1天、至少6小時或至少1小時投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體及/或GLP-1促效劑係共同投與。

【0024】 本文亦提供一種組合，其包含ActRII受體抗體及GLP-1促效劑。

【0025】 在一些實施例中，ActRII受體抗體包含SEQ ID NO:1-6之胺基酸序列。在一些實施例中，ActRII受體抗體包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列，或與其具有至少90%序列一致性之序列；且包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列，或與其具有至少90%序列一致性之序列。在一些實施例中，ActRII受體抗體包含SEQ ID NO:9之胺基酸序列，或與其具有至少90%序列一致性之序列；且包含SEQ ID NO:10之胺基酸序列，或與其具有至少90%序列一致性之序列。

【0026】 在一些實施例中，ActRII受體抗體包含相對於人類IgG1 Fc域具有根據EU編號方案之選自由以下組成之群的修飾之人類IgG1 Fc域：259I、252Y、307Q、308F、428L、434H、434F、434Y、434A、434M及434S。在一些實施例中，ActRII受體抗體包含相對於人類IgG1 Fc域具有根據EU編號方案之選自M428L及/或N434S的修飾之人類IgG1 Fc域。

【0027】 本文亦提供一種醫藥組合物，其包含ActRII受體抗體及GLP-1促效劑之組合及醫藥學上可接受的賦形劑。

【圖式簡單說明】

【0028】 圖1為臨床研究之示意圖，該研究經設計以用於比較例示性ActRII受體抗體比瑪盧單抗(bimagrumab)及類升糖素肽-1受體(GLP-1)

促效劑索馬魯肽在組合或單獨給藥時對脂肪減少的影響。示意圖包括第0週時之負載劑量。

【0029】 圖2為ActRII受體抗體及GLP1促效劑在飲食誘導之肥胖症小鼠中的作用之臨床前研究的概述。

【0030】 圖3為在飲食誘導之肥胖症小鼠中，呈單獨及組合形式之GLP1促效劑索馬魯肽及ActRII受體抗體對循環活化素A的影響之條形圖。

【0031】 圖4A-圖4C為在飲食誘導之肥胖症小鼠中，呈單獨及組合形式之GLP1促效劑索馬魯肽及ActRII受體抗體對藉由MRI量測之脂肪質量、在研究結束時量測的死後腹股溝脂肪重量及循環瘦素含量之影響的條形圖。

【0032】 圖5為藉由在研究結束時稱重死後腓腸肌來評估的呈單獨及組合形式之GLP1促效劑索馬魯肽及ActRII受體抗體對飲食誘導之肥胖症小鼠之瘦肌肉質量的影響之條形圖。

【0033】 圖6為藉由RNAseq評估之飲食誘導之肥胖症小鼠的腹股溝脂肪中，回應於GLP1促效劑索馬魯肽與ActRII受體抗體之組合的mRNA轉錄水準變化的圖。

【0034】 圖7為在飲食誘導的肥胖症小鼠中，隨時間推移之單獨的GLP1促效劑索馬魯肽、替澤帕肽及利拉魯肽及其與ActRII受體抗體之組合對體重影響的線圖，在兩個替澤帕肽組中在第11天改變替澤帕肽之劑量以誘導更好的食物攝入。

【0035】 圖8為在飲食誘導之肥胖症小鼠中，藉由MRI量測之隨時間推移之單獨的GLP1促效劑索馬魯肽、替澤帕肽及利拉魯肽及其與

ActRII受體抗體之組合對體脂的影響之線圖。

【0036】 圖9為在飲食誘導之肥胖症小鼠中，單獨的GLP1促效劑索馬魯肽、替澤帕肽及利拉魯肽及其與ActRII受體抗體之組合對在研究結束時收集的腎周脂肪重量的影響之條形圖。

【0037】 圖10為在飲食誘導之肥胖症小鼠中，隨時間變化之單獨的GLP1促效劑索馬魯肽、替澤帕肽及利拉魯肽及其與ActRII受體抗體之組合對食物攝入的影響線圖。

【0038】 圖11為在飲食誘導之肥胖症小鼠中，隨時間變化之單獨的GLP1促效劑索馬魯肽、替澤帕肽及利拉魯肽及其與ActRII受體抗體之組合對瘦體質量的影響線圖。

【0039】 圖12A為在飲食誘導之肥胖症小鼠之定量開放空間測試中，單獨的GLP1促效劑索馬魯肽、替澤帕肽及利拉魯肽及其與ActRII受體抗體之組合對移動距離的影響之線圖。

【0040】 圖12B為在飲食誘導之肥胖症小鼠之定量開放空間測試中，單獨的GLP1促效劑索馬魯肽、替澤帕肽及利拉魯肽及其與ActRII受體抗體之組合對速度的影響之線圖。

【0041】 圖13為在飲食誘導之肥胖症小鼠中，單獨的GLP1促效劑替澤帕肽及其與ActRII受體抗體之組合對脂肪質量的影響之線圖。

【0042】 圖14為在飲食誘導之肥胖症小鼠中，單獨的GLP1促效劑替澤帕肽及其與ActRII受體抗體之組合對瘦體質量的影響之線圖。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0043】 本申請案主張2021年8月27日申請之美國臨時專利申請案

第63/238,068號、2022年1月19日申請之第63/301,012號及2022年4月21日申請之第63/333,351號之優先權，其內容以全文引用的方式併入本文中。

【0044】 本發明之組合物及方法提供包含 ActRII 途徑劑，例如 ActRII 受體拮抗劑，例如 ActRII 受體抗體與類升糖素肽-1 受體 (GLP-1) 促效劑之組合，其係用於治療包括肥胖症之代謝病症。如本文所提供，組合顯著減少脂肪質量且維持或增加瘦體質量。

【0045】 ActRII 受體拮抗劑及 GLP-1 促效劑兩者皆引起人類個體之脂肪質量顯著減少，在 1 年內超過 20%。然而，雖然單獨投與之 ActRII 受體拮抗劑亦增加瘦體質量，但單獨投與之 GLP-1 促效劑提供降低瘦體質量的不利影響。

【0046】 本發明證明以下出人意料之作用：ActRII 受體拮抗劑及類升糖素肽-1 受體 (GLP-1) 促效劑的組合引起脂肪質量之顯著及協同減少，同時維持或增加瘦體質量。

I. 定義

【0047】 除非本文中另外規定，否則本文所使用之科學及技術術語應具有一般熟習此項技術者通常所理解之含義。一般而言，本文所述之與化學、分子生物學、細胞生物學、免疫學、藥理學及蛋白質化學結合使用之命名法及技術為此項技術中熟知及常用的。

【0048】 必須注意，除非上下文另有明確規定，否則如本文中及隨附申請專利範圍中所用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。因此，舉例而言，提及「一種藥劑」係指一種此類候選物或此類候選物之混合物，且提及「一種方法」包括提及熟習此項技術者已知之等效步

驟及方法等。

【0049】 如本文所用，術語「大致」或「約」如應用於所關注之一或多個值時，係指與所陳述的參考值在量值上類似及/或在類似範圍內的值。在某些實施例中，除非另外陳述或以其他方式自上下文顯而易見，否則術語「大致」或「約」係指與所陳述之參考值在任一方向上(大於或小於)相差不超過10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小之值的範圍(除非此類數值將超過可能值之100%)。

【0050】 在提供值之範圍時，應理解，本發明涵蓋該範圍之上限與下限之間之各中間值(除非上下文另外明確指示，否則達到下限之單位之十分之一)及在該所陳述的範圍內之任何其他所陳述或中間值。本發明亦涵蓋此等較小範圍之上限及下限可獨立地包括於較小範圍內，符合所陳述的範圍內之任何特定排他性限制。若所陳述的範圍包括界限中之一者或兩者，不包括該等所包括之界限中之任一者或兩者之範圍亦包括於本發明中。

【0051】 如本文所用，術語「多肽」、「肽」及「蛋白」係指任何長度之胺基酸之聚合物。該等術語亦涵蓋經修飾之胺基酸聚合物；例如以包括二硫鍵形成、醯基化、脂質化、磷酸化或與標記組分結合。

【0052】 如本文所用，當提及兩個序列之比較時，術語「一致性」及「一致」係指在本文提供之序列與參考序列的比對中精確匹配的殘基之百分比，諸如由BLAST演算法或此項技術中已知之其他比對演算法產生的比對。一致性可基於本文提供之全長序列及全長參考序列的比對來計算。若參考序列長於本文提供之序列，則亦可基於本文提供之序列及參考序列的部分比對來計算一致性。若參考序列短於本文提供之序列，則亦可

基於本文提供之序列及參考序列的部分比對來計算一致性。因此，當比對兩個序列時，根據前述內容，若在兩個序列之比對中，標的序列中之至少 $x\%$ (向下捨入)之殘基比對為與查詢序列中之對應殘基精確匹配，則查詢序列與標的序列「共有至少 $x\%$ 一致性」，其中分子為精確匹配的數目且分母為查詢序列的長度。在一些實施例中，分母可替代地為查詢序列之長度減去兩個或更多個非匹配殘基的任何間隙。當本發明之序列具有可變位置(例如標示為 X 之殘基)時，與查詢序列中之任何殘基之比對計算為匹配。

【0053】 術語「治療(treatment/treating)」及其類似術語在本文中通常用於意謂用治療劑獲得所希望的藥理學及/或生理學作用。該作用就完全或部分預防疾病或其症狀，例如降低個體中發生疾病或其症狀之可能性而言可為預防性的，及/或就完全或部分減輕症狀，或部分或完全治癒疾病及/或可歸因於該疾病之副作用而言可為治療性的。如本文所用，「治療」覆蓋對哺乳動物之疾病之任何治療，且包括：**(a)**防止疾病在可能易患該疾病但尚未被診斷為患有該疾病之個體內發生；**(b)**抑制或減緩疾病的發作或發展；或**(c)**緩解疾病，例如引起疾病或與疾病相關之症狀之消退。治療劑可在疾病發作之前、期間或之後投與。對進行中之疾病之治療可尤其受關注，其中治療穩定或減少患者中之不合需要的臨床症狀。在一些實施例中，在受影響組織之功能完全喪失之前進行治療。在一些實施例中，本發明之療法將在疾病之症狀階段期間且在一些實施例中在疾病之症狀階段之後投與。

【0054】 術語「負載劑量」係指除了本文提供之組合療法之外投與的一或多個劑量的治療劑。如本文所用，「負載劑量」可指與作為組合療

法之一部分的ActRII受體抗體之劑量相比具有相同濃度、較低濃度或較高濃度的ActRII受體抗體之一或多個劑量。

【0055】 術語「個體(Individual/subject)」及「患者(patient)」在本文中可互換地使用且其係指需要治療或療法之任何個體。個體可為哺乳動物個體。哺乳動物個體包括例如人類、非人類靈長類動物、嚙齒動物(例如大鼠、小鼠)、兔類動物(例如家兔)、有蹄動物(例如牛、綿羊、豬、馬、山羊及其類似物)等。在一些實施例中，個體為人類。在一些實施例中，個體為非人類靈長類動物，例如食蟹獼猴。在一些實施例中，個體為伴侶動物(例如貓、狗)。

【0056】 如本文所用之代謝病症係指造成哺乳動物代謝失調之病症，包括(但不限於)：肥胖症、糖尿病(I型及II型)、代謝症候群、抗精神病藥物相關的肥胖症、糖皮質激素誘導之肥胖症、與顱咽管瘤相關的下視丘肥胖症及與單基因病症相關之肥胖症。人類中之與肥胖症相關之單基因病症可包括(但不限於)巴德-畢德氏症候群及由以下基因中之一或多者中之突變引起的病症：ADCY3、ALMS1、ARL6、BBS1、BBS2、BBS4、BBS5、BBS7、BBS9、BBS10、BBS12、BDNF、CCDC28B、CEP290、CREBBP、EP300、GNAS、IER3IP1、MC3R、MKKS、MKS1、MRAP2、NTRK2、PCSK1、PHF6、POMC、SH2B1、SIM1、TMEM67、TRIM32、TTC8及VPS13B或其組合。代謝病症亦可與複雜的遺傳病症有關，例如普拉德-威利症候群(Prader-Willi syndrome)。

【0057】 如本文所用，身體質量指數或「BMI」計算為體重(以公斤(kg)為單位)除以身高(以公尺為單位)的平方(m²)，四捨五入至小數點後一位。如本文所用，成年人中之「肥胖症」定義為BMI大於或等於30

kg/m²。青年人中之「肥胖症」定義為BMI大於或等於2000 CDC生長曲線之年齡及性別特定的第95個百分位。術語「超重」定義為BMI大於或等於25且小於30。

【0058】術語「肥胖症相關共生病症」、「肥胖症相關病況」及「肥胖症相關病症」可互換地使用且係指取決於個體之肥胖症之健康狀況。在一些實施例中，肥胖症相關共生病症或病況增加個體之死亡風險。肥胖症相關共生病症包括(但不限於)：血壓過高(高血壓)、高LDL膽固醇、低HDL膽固醇、高三酸甘油脂含量(血脂異常)、2型糖尿病、冠心病、中風、膽囊疾病、骨關節炎、睡眠呼吸中止、呼吸問題、癌症、胃食道逆流病、嚴重的COVID-19、總體死亡率、生活品質下降、精神疾病(諸如臨床抑鬱、焦慮及其他精神病症)以及身體疼痛及身體功能困難。

【0059】「瘦體質量」定義為個體之總體重減去個體的脂肪質量且減去骨骼質量。瘦體質量及脂肪質量可藉由例如生物電阻抗分析(BIA)、磁共振成像(MRI)或雙重X射線吸收測定法(DXA)來量測。

【0060】如本文所用，「抗體」包括對與特定抗原具有免疫反應性之免疫球蛋白分子的參考且包括多株抗體及單株抗體兩者。該術語包括人類化抗體、嵌合抗體(例如具有人類恆定區之鼠可變區)及結合抗體。術語「抗體」亦包括抗體之抗原結合形式，包括保留抗原結合能力之片段(例如，Fab'、F(ab')₂、Fab、含有在一條鏈中連接在一起的VH及VL序列之單鏈可變片段(scFv)、單鏈抗體片段(scAb))。片段可結晶區(Fc)亦可連接至前述抗原結合片段中之任一者。術語抗體亦包括二價或雙特異性分子、雙功能抗體、三功能抗體及四功能抗體。

II. ActR11途徑調節劑

ActRII 受體抗體

【0061】 活化素受體II B (ActRIIB)為肌肉抑制素、活化素及骨形態發生蛋白(BMP)之受體。肌肉抑制素與此受體之間的相互作用經由Smad依賴性途徑調節骨骼肌分化的抑制。認為藉由抑制或阻止肌肉抑制素與ActRIIB結合(例如，經由ActRII受體抗體)，可誘導骨骼肌之形成。活化素受體II A (ActRIIA)之調節亦在肌肉生長的調節中發揮作用(Morvan等人, 2017)。

【0062】 在人類臨床研究中證實，與ActRIIA及ActRIIB結合之例示性ActRII受體抗體不僅增加瘦肌肉質量，亦減少脂肪質量且改善血糖控制(WO2010125003A1、WO2018116201A1，其內容以全文引用之方式併入本文中，以及Heymsfield等人, 2021;4(1):e2033457, JAMA)。可在一些實施例中使用的例示性ActRII受體抗體包括如WO2010125003A1中所描述分離及在結構上表徵之人類重組抗體。

【0063】 在一些實施例中，本發明之例示性抗體包括比瑪盧單抗(BYM338)之序列。下表提供比瑪盧單抗之相關CDR、VH、VL、HC及LC胺基酸序列。

比瑪盧單抗序列**比瑪盧單抗重鏈互補決定區(CDR)**

CDRH1 - GYTFTSSYIN (SEQ ID NO: 1)
 CDRH2 - TINPVS GSTSYAQKFQ (SEQ ID NO: 2)
 CDRH3 - GGWFDY (SEQ ID NO: 3)

比瑪盧單抗輕鏈互補決定區(CDR)

CDRL1 - TGTSSDVGSYNYVN (SEQ ID NO: 4)
 CDRL2 - MIYGVSKRPS (SEQ ID NO: 5)
 CDRL3 - GTFAGGSYYG (SEQ ID NO: 6)

比瑪盧單抗可變重鏈(VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSSYINWVRQAPGQGLEWMGTINPVS GSTSY
 AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCARGGWFDYWGQGLTVTVSS
 (SEQ ID NO: 7)

比瑪盧單抗可變輕鏈(VL)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNYVNWYQQHPGKAPKLM IYGVSKRPSGV
 SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADY YCGTFAGGSYYGVFGGGTKLTVLGQ
 (SEQ ID NO: 8)

比瑪盧單抗重鏈(HC)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSSYINWVRQAPGQGLEWMGTINPVS GSTSY
 AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCARGGWFDYWGQGLTVTVSSASTKG
 PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL
 FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
 VSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
 FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 (SEQ ID NO: 9)

比瑪盧單抗輕鏈(LC)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNYVNWYQQHPGKAPKLM IYGVSKRPSGV
 SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADY YCGTFAGGSYYGVFGGGTKLTVLGQPKAAPSV
 TLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAAS
 SYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
 (SEQ ID NO: 10)

【0064】 在一些實施例中，本發明之例示性ActRII受體抗體包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO:1 (CDRH1)、SEQ ID NO:2 (CDRH2)及SEQ ID NO:3 (CDRH3)之CDR胺基酸序列。

【0065】 在一些實施例中，本發明之例示性ActRII受體抗體包含可變輕鏈，其包含SEQ ID NO:4 (CDRL1)、SEQ ID NO:5 (CDRL2)及SEQ ID NO:6 (CDRL3)之CDR胺基酸序列。

【0066】 在一些實施例中，本發明之例示性ActRII受體抗體包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO:1 (CDRH1)、SEQ ID NO:2 (CDRH2)及SEQ ID NO:3 (CDRH3)之CDR胺基酸序列；且包含可變輕鏈，其包含SEQ ID NO:4 (CDRL1)、SEQ ID NO:5 (CDRL2)及SEQ ID NO:6 (CDRL3)之CDR胺基酸序列。

【0067】 在一些實施例中，本發明之示例性ActRII受體抗體包含可變重鏈，其包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列；及/或可變輕鏈，其包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列或與其具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。

【0068】 在一些實施例中，本發明之示例性ActRII受體抗體包含重鏈，其包含SEQ ID NO:9之胺基酸序列或與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列；及/或輕鏈，其包含SEQ ID NO:10之胺基酸序列或與其具有至少90%、

91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之胺基酸序列。

【0069】 在一些實施例中，本發明之ActRII受體抗體具有Fc域，舉例而言，人類IgG1 Fc域、人類IgG2 Fc域、人類IgG3 Fc域或人類IgG4 Fc域。在一些實施例中，Fc域為野生型。在一些實施例中，Fc域係經修飾的，例如經修飾以延長血清半衰期。在一些實施例中，Fc域為人類IgG1 Fc域，且經修飾以延長血清半衰期。在一些實施例中，根據EU編號方案，延長血清半衰期之修飾包括相對於人類IgG1 Fc域之259I、252Y、307Q、308F、428L、434H、434F、434Y、434A、434M及434S中之一或多者。在一些實施例中，根據EU編號方案，修飾包括相對於人類IgG1 Fc域之259I/434S、308F/434S、308F/428L/434S、259I/308F/434S、307Q/308F/434S、250I/308F/434S和308F1319L/434S中之一或多者。

【0070】 在一些實施例中，ActRII受體抗體以100 nM或更小、10 nM或更小、1 nM或更小之KD結合ActRIIB。較佳地，ActRII受體抗體以100 pM或更小(亦即，100 pM、50 pM、10 pM、1 pM或更小)之親和力結合ActRIIB。在一些實施例中，ActRII受體抗體以10至20 pM之親和力結合ActRIIB。

【0071】 在一些實施例中，ActRII受體抗體以比ActRIIA大5倍，更佳10倍，更佳50倍，更佳100倍之親和力結合ActRIIB。在一些實施例中，ActRII受體抗體以100 pM或更高(亦即，250 pM、500 pM、1 nM、5 nM或更高)之親和力結合ActRIIA。

其他ActRII途徑劑

【0072】 在其他實施例中，本文所描述之組合治療包括結合ActrRII

受體配位體，例如直接結合肌肉抑制素或活化素之藥劑。此類藥劑包括(但不限於)肌肉抑制素抑制劑(例如肌肉抑制素抗體或肌肉抑制素小分子拮抗劑)、活化素抑制劑(例如活化素抗體或活化素小分子拮抗劑)，或ActRIIB或ActRIIA之可溶性細胞外部分，其可充當可視情況由Fc進一步穩定化之「配位體槽」。因此，在一些實施例中，本文中提供本發明之用於治療代謝病症的方法，其包含向有需要之個體投與ActRII途徑劑(ActRII受體抗體除外)與GLP-1促效劑之組合，其中藥劑係選自由以下組成之群：肌肉抑制素抑制劑、活化素抑制劑或ActRII受體之可溶部分。

【0073】 在一些實施例中，ActRII途徑劑(ActRII受體抗體除外)及GLP-1促效劑兩者之投與呈現出有益效果，其中與單獨的GLP-1促效劑相比，作為治療的一部分與GLP-1促效劑一起投與之ActRII途徑劑(ActRII受體抗體除外)降低實現作用所需的GLP-1促效劑之劑量及/或增加GLP-1促效劑之治療效果。在一些實施例中，證明有益效果，其中與投與單獨的ActRII途徑劑相比，GLP-1促效劑降低了實現作用所需的ActRII途徑劑(ActRII受體抗體除外)之劑量及/或增加ActRII途徑劑的治療效果。在一些實施例中，有益效果為該組合與單獨的ActRII途徑劑或GLP-1藥劑相比安全性增加。在一些實施例中，有益效果為該組合與單獨的ActRII途徑劑或GLP-1劑相比功效增加。在一些實施例中，有益效果為該組合與單獨的ActRII途徑劑或GLP-1藥劑相比耐受性增加。

III. GLP-1促效劑

【0074】 類升糖素肽-1受體為胰臟 β 細胞受體，其在與激素類升糖素肽1 (GLP-1)結合後刺激胰島素分泌。GLP-1為一種腸促胰島素激素，其皆回應於血糖而調節胰島素釋放。GLP-1促效劑模擬GLP-1肽之作用且

在結合後活化GLP-1受體，刺激胰島素分泌。

【0075】 然而，GLP-1促效劑在有效劑量下呈現出顯著的副作用及耐受性問題。亦已證實GLP-1促效劑在治療期間減少個體之瘦體質量。GLP-1促效劑(例如，索馬魯肽)之警告及注意事項包括(但不限於)：甲狀腺C細胞腫瘤、急性胰臟炎、急性膽囊疾病、低血糖症、急性腎損傷、嚴重的胃腸道不良反應、超敏反應(例如過敏反應及血管性水腫)、患有2型糖尿病之個體中之糖尿病性視網膜病變併發症、心率增加以及自殺行為及意念。在至少5%的用GLP-1促效劑(例如，索馬魯肽)治療的個體中報導不良反應，包括噁心、腹瀉、嘔吐、便秘、腹痛、頭痛、疲勞、消化不良、頭暈、腹脹、噯氣、患有2型糖尿病之患者中的低血糖、腸胃脹氣、腸胃炎及胃食管逆流病。因此，需要GLP-1促效劑之最佳化劑量及治療。

【0076】 如本文所提供，本發明之GLP-1促效劑可為肽、抗體、小分子或適體。在一些實施例中，GLP-1促效劑為肽或肽類似物，包括(但不限於)：艾塞那肽、艾塞那肽緩釋劑、度拉魯肽、利拉魯肽、利西拉肽、索馬魯肽、替澤帕肽、可他肽、諾伊魯肽、可他肽、胃泌酸調節素或派維魯肽。在一些實施例中，GLP-1促效劑為小分子非肽促效劑，例如，達格列隆。

【0077】 在一些實施例中，GLP-1促效劑為結合且活化或去活化除GLP-1受體之外的第二受體之雙重促效劑，其中第二受體為葡萄糖依賴性促胰島素(GIP)受體或升糖素(GCG)受體。結合GLP-1受體及GIP受體之例示性雙重作用GLP-1促效劑為替澤帕肽。結合GLP-1受體及GCG受體之例示性雙重作用GLP-1促效劑為可他肽、諾伊魯肽及胃泌酸調節素，且作為可能與ActRII受體抗體組合使用之治療劑包括在本發明中。在一些實施例

中，GLP-1促效劑亦為GIP拮抗劑。在一些實施例中，GLP-1促效劑亦為GCG拮抗劑。

【0078】 在一些實施例中，GLP-1促效劑為GIP/GLP-1/升糖素受體之三重促效劑，例如GGG三重促效劑，例如LY343794。

IV. 組合療法

【0079】 本文涵蓋之組合療法或「組合」包括ActRII受體抗體(或其他ActRII途徑劑)及GLP-1促效劑之共同投與，其中ActRII受體抗體(或其他ActRII途徑劑)可在GLP-1促效劑之前、之後或同時投與。此類組合療法可進一步包括ActRII受體抗體(或其他ActRII途徑劑)之起始負載劑量。在例示性實施例中，共同投與包括投與ActRII受體抗體，其包含SEQ ID NO:1-6及/或SEQ ID NOS: 7及8之胺基酸序列(或與其具有至少90%序列一致性之序列)。在其他例示性實施例中，共同投與包括投與ActRII受體抗體，其包含SEQ ID NO:1-6及/或SEQ ID NO:7及8之序列(或與其具有至少90%序列一致性之序列)；及任何GLP-1促效劑，即索馬魯肽、替澤帕肽或利拉魯肽。

【0080】 本發明之包含ActRII受體抗體及GLP-1促效劑之組合療法可經由任何途徑投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體及/或GLP-1促效劑係經口、皮下、靜脈內、鼻內、經皮、腹膜內、肌內、肺內、陰道、直腸或眼內遞送。在例示性實施例中，ActRII受體抗體係靜脈內(IV)及/或皮下投與，且GLP-1促效劑係皮下投與。

組合療法中之ActRII受體抗體之劑量及時序

【0081】 在本文涵蓋之組合療法中，在一些實施例中，ActRII受體抗體係以每公斤個體體重約3 mg至每公斤個體體重約50 mg的劑量投與有

需要之個體。

【0082】 在一些實施例中，ActRII受體抗體係以每公斤個體體重約3 mg至每公斤個體體重約50 mg的劑量靜脈內投與個體。

【0083】 在一些實施例中，ActRII受體抗體係以約3 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約4 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約5 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約6 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約7 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約8 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約9 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約10 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約11 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約12 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約13 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約14 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約15 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約16 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約17 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約18 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約19 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約20 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約21 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約22 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約23 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約24 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約25 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約26 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約27 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約28 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約29 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約30 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約31 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約32 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約33 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約34 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約35 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約36 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約37 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約38 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約39

mg/kg之劑量；在一些實施例中以約40 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約41 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約42 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約43 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約44 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約45 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約46 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約47 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約48 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約49 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約50 mg/kg之劑量投與有需要之個體。

【0084】 在一些實施例中，ActRII受體抗體係以10 mg/kg之劑量投與有需要之個體。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以30 mg/kg之劑量投與有需要之個體。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以10 mg/kg之劑量靜脈內投與有需要之個體。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以30 mg/kg之劑量靜脈內投與有需要之個體。

【0085】 在一些實施例中，向有需要之個體投與ActRII受體抗體兩次、三次、四次或五次或更多次。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以每週一次、每週兩次、每週三次、每兩週、每四週、每六週、每十二週或每十五週之給藥方案投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係每季度投與一次。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以約10 mg/kg之劑量每12週投與一次。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以30 mg/kg之劑量每12週投與一次。

【0086】 在一些實施例中，ActRII受體抗體係每12週以約10 mg/kg之劑量靜脈內投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係每12週以30 mg/kg之劑量靜脈內投與。

【0087】 在一些實施例中，ActRII受體抗體係以約100至約600 mg

且每週一次、兩次、三次或更多次之給藥方案投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以約200至約400 mg，例如約300 mg且每週一次、兩次、三次或更多次，或每2週一次之給藥方案投與。

【0088】 在一些實施例中，ActRII受體抗體係以約200至約400 mg之給藥方案皮下投與。在例示性實施例中，ActRII受體抗體係以約300 mg之劑量皮下投與。

【0089】 在一些實施例中，ActRII受體抗體係以約200 mg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以約200 mg之劑量每週一次投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以約200 mg之劑量每週兩次投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以200 mg之劑量每週三次投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體以約200 mg之劑量每2週一次投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以約200 mg之劑量皮下投與。

【0090】 在例示性實施例中，ActRII受體抗體係以約300 mg之劑量投與。在例示性實施例中，ActRII受體抗體係以約300 mg之劑量每週一次投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以約300 mg之劑量每週兩次投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以300 mg之劑量每週三次投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以約300 mg之劑量每2週一次投與。在例示性實施例中，ActRII受體抗體係以約300 mg之劑量皮下投與。在例示性實施例中，ActRII受體抗體係以約300 mg之劑量每週一次皮下投與。

【0091】 在一些實施例中，ActRII受體抗體係以約400 mg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以約400 mg之劑量每週一次投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以約400 mg之劑量每週兩次投

與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以400 mg之劑量每週三次投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以約400 mg之劑量每2週一次投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以約400 mg之劑量每週一次皮下投與。

【0092】 在一些實施例中，ActRII受體抗體係以600 mg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體以600 mg之劑量每週一次、每週兩次或每週三次或每2週一次投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體以約600 mg之劑量皮下投與。

【0093】 在一些實施例中，ActRII受體抗體係以約600 mg至約3000 mg，例如約1000 mg且每月一次、兩次、三次或四次之給藥方案投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以約600 mg至約3000 mg之給藥方案皮下投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以約600 mg至約3000 mg且每月一次、兩次、三次或四次之給藥方案皮下投與。

【0094】 在一些實施例中，ActRII受體抗體係以750 mg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體以750 mg之劑量每月一次投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以900 mg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體以900 mg之劑量每月一次投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以1050 mg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體以約1050 mg之劑量每月一次投與。

【0095】 在一些實施例中，ActRII受體抗體係以1200 mg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體以1200 mg之劑量每月一次投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以1350 mg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體以1350 mg之劑量每月一次投與。

【0096】 在一些實施例中，ActRII受體抗體係以1500 mg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體以1500 mg之劑量每月一次投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以1650 mg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體以1650 mg之劑量每月一次投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以1800 mg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體以1800 mg之劑量每月一次投與。

【0097】 在一些實施例中，ActRII受體抗體係以1950 mg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體以1950 mg之劑量每月一次投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以2100 mg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體以2100 mg之劑量每月一次投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以2250 mg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體以2250 mg之劑量每月一次投與。

【0098】 在一些實施例中，ActRII受體抗體係以2400 mg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以2400 mg之劑量每月一次投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以2550 mg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以2550 mg之劑量每月一次投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以2700 mg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以2700 mg之劑量每月一次投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以2850 mg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以2850 mg之劑量每月一次投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以3000 mg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以3000 mg之劑量每月一次投與。

負載劑量

【0099】 在一些實施例中，投與除組合療法以外的負載劑量之ActRII受體抗體可改善組合治療之結果。不受理論的束縛，認為投與負載劑量可隨時間推移而維持個體之血清中之ActRII受體抗體含量且進一步使組合療法最佳化。因此，在一些實施例中，投與負載劑量之ActRII受體抗體。

【0100】 在一些實施例中，在組合療法開始前的第0天或第0週向有需要之個體投與一或多個負載劑量的ActRII受體抗體。在一些實施例中，在投與組合療法前1天、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天、約1週、約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約7週、約8週、約9週、約10週、約11週或約12週提供一或多個負載劑量之ActRII受體抗體。在例示性實施例中，在開始組合療法前約4週投與負載劑量。

【0101】 在一些實施例中，在投與組合療法後約6個月、約8個月、約10個月、約12個月、約14個月、約16個月、約18個月、約20個月或約24個月進行一或多個負載劑量之第二次投與。在一些實施例中，除了組合療法之外，週期性或定期地投與一或多個負載劑量。在例示性實施例中，負載劑量首先在組合療法開始前約4週投與，且隨後約每年投與一次。

【0102】 在一些實施例中，向個體投與一或多個負載劑量，隨後投與組合療法，且隨後投與第二輪治療，例如第二次投與一或多個負載劑量，隨後重複組合療法；類似地，治療可包括第三組的一或多個負載劑量，隨後為第三輪組合療法，且依此類推。

【0103】 在一些實施例中，負載劑量係與在組合療法中投與的ActRII受體抗體之劑量相比具有相同、較低或較高濃度的ActRII受體抗體之劑量。因此，負載劑量可為每公斤個體體重約3 mg至每公斤個體體重約

50 mg，以及其間的所有量。在一些實施例中，負載劑量可以每公斤個體體重約3 mg至每公斤個體體重約50 mg靜脈內投與。

【0104】 在一些實施例中，以約3 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約4 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約5 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約6 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約7 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約8 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約9 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約10 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約11 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約12 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約13 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約14 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約15 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約16 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約17 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約18 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約19 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約20 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約21 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約22 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約23 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約24 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約25 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約26 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約27 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約28 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約29 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約30 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約31 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約32 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約33 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約34 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約35 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約36 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約37 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約38 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約39 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約40 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約41 mg/kg之劑量；在一

些實施例中以約42 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約43 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約44 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約45 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約46 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約47 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約48 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約49 mg/kg之劑量；在一些實施例中以約50 mg/kg之劑量向有需要之個體投與ActRII受體抗體之負載劑量。

【0105】 在例示性實施例中，ActRII受體抗體負載劑量為每公斤個體體重約10 mg。在其他例示性實施例中，ActRII受體抗體負載劑量為每公斤個體體重約30 mg。在一些實施例中，皮下投與每公斤個體體重約10 mg的ActRII受體負載劑量。在一些實施例中，靜脈內投與每公斤個體體重約10 mg/kg的ActRII受體負載劑量。在一些實施例中，ActRII受體負載劑量為每公斤個體體重約30 mg且係靜脈內投與。

【0106】 在一些例示性實施例中，ActRII受體抗體負載劑量為每劑量約200-400 mg。在一些例示性實施例中，ActRII受體抗體負載劑量為每劑量約300 mg。在一些例示性實施例中，ActRII受體抗體負載劑量為每劑量約200-400 mg，且係皮下投與。

組合療法中之GLP-1促效劑之劑量及時序

【0107】 在本文涵蓋之組合療法的一些實施例中，以約0.005 mg至約3.0 mg之劑量，例如約0.005 mg、約0.01 mg、約0.05 mg、約0.1 mg、約0.5 mg、約1 mg、約1.5 mg、約2 mg、約2.5 mg或約3.0 mg之劑量向有需要之個體投與GLP-1促效劑。在例示性實施例中，將GLP-1促效劑以約0.005 mg至約3.0 mg之劑量皮下投與有需要之個體。

【0108】 在組合療法之其他實施例中，以每週約1至約20 mg之劑

量，例如約1 mg、約2 mg、約3 mg、約4 mg、約5 mg、約6 mg、約7 mg、約8 mg、約9 mg、約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約19 mg或約20 mg的劑量向有需要之個體投與GLP-1促效劑。在例示性實施例中，將GLP-1促效劑以約5 mg、約10 mg或約15 mg之劑量皮下投與有需要之個體。

【0109】 在一些實施例中，根據以下方案中之一者遞增地增加GLP-1促效劑劑量：例如約0.2 mg至約3.0 mg、約0.1 mg至約1.0 mg、約0.25 mg至約2.4 mg或約0.25 mg至約0.5 mg。在一些實施例中，GLP-1促效劑以0.5 mg之劑量投與有需要之個體。在一些實施例中，GLP-1促效劑以1.0 mg之劑量投與有需要之個體。在一些實施例中，GLP-1促效劑以1.7 mg之劑量投與有需要之個體。在一些實施例中，GLP-1促效劑以2.4 mg之劑量投與有需要之個體。

【0110】 在一些例示性實施例中，GLP-1促效劑係遞增地增加且係皮下投與。

【0111】 在一些實施例中，GLP-1促效劑係每天、每2天、每3天、每4天、每5天、每6天、每週、每2週、每3週或每4週投與。在一些實施例中，GLP-1促效劑係以約0.5 mg之劑量每週一次投與。在一些實施例中，GLP-1促效劑係以1.0 mg之劑量每週一次投與有需要之個體。在一些實施例中，GLP-1促效劑係以1.7 mg之劑量每週一次投與有需要之個體。在一些實施例中，GLP-1促效劑係以約2.4 mg之劑量每週一次投與。在一些實施例中，GLP-1促效劑劑量係以約0.25 mg之劑量自約第0週至約第4週每週一次投與，且在第5週及其後以約0.5 mg之劑量每週一次投與。在一些實施例中，GLP-1促效劑劑量係以約0.25 mg之劑量自約第0週至約第

4週、以約0.5 mg之劑量自約第5週至約第8週、以約1.0 mg之劑量自約第8週至約第12週、以約1.7 mg之劑量自約第12週至約第15週、以約2.4 mg之劑量自約第16週至第20週且以約2.4 mg之劑量自約第20週及其後每週一次投與。

【0112】 在一些實施例中，GLP-1促效劑係每天、每2天、每3天、每4天、每5天、每6天、每週、每2週、每3週或每4週投與。在一些實施例中，GLP-1促效劑係以5 mg之劑量每週一次投與。在一些實施例中，GLP-1促效劑係以10 mg之劑量每週一次投與。在一些實施例中，GLP-1促效劑係以15 mg之劑量每週一次投與。

組合療法-例示性給藥方案

【0113】 在一些例示性實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合療法包括：在第0週投與負載劑量之ActRII受體抗體，隨後在負載劑量後4週靜脈內投與約30 mg/kg之劑量之ActRII受體抗體，且隨後在治療過程中每12週一次；以及每週且皮下投與GLP-1促效劑。在一些實施例中，GLP-1促效劑係以約2.4 mg之劑量或約15 mg之劑量每週投與。在一些例示性實施例中，組合療法中之GLP-1促效劑(例如索馬魯肽)係以約2.4 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，GLP-1促效劑(例如索馬魯肽)係以約0.5 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，GLP-1促效劑(例如索馬魯肽)係以約1.0 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，GLP-1促效劑(例如索馬魯肽)係以約2 mg之劑量每週投與。在其他較佳實施例中，組合療法中之GLP-1促效劑(例如替澤帕肽)係以約15 mg之劑量每週投與。在其他實施例中，GLP-1促效劑(例如替澤帕肽)係以約5 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，GLP-1促效劑(例如替澤帕肽)係以約10 mg之劑量每週投

與。

【0114】 在其他例示性實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合療法包括：每週一次、每週兩次或每兩週一次投與且皮下投與約300 mg之劑量之ActRII受體抗體；以及每週且皮下投與GLP-1促效劑。在一些例示性實施例中，GLP-1促效劑係以約2.4 mg或約15 mg之劑量每週投與。在一些例示性實施例中，組合療法中之GLP-1促效劑(例如索馬魯肽)係以約2.4 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，GLP-1促效劑(例如索馬魯肽)係以約0.5 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，GLP-1促效劑(例如索馬魯肽)係以約1.0 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，GLP-1促效劑(例如索馬魯肽)係以約2 mg之劑量每週投與。在其他例示性實施例中，組合療法中之GLP-1促效劑(例如替澤帕肽)係以約15 mg之劑量每週投與。在其他實施例中，GLP-1促效劑(例如替澤帕肽)係以約5 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，GLP-1促效劑(例如替澤帕肽)係以約10 mg之劑量每週投與。

組合療法-時序

【0115】 在一些實施例中，在投與GLP-1促效劑之前至少12週、至少10週、至少8週、至少6週、至少4週、至少2週、至少1週、至少1天或至少1小時投與ActRII受體抗體。可進一步在ActRII受體抗體給藥方案之前投與負載劑量。

【0116】 在一些實施例中，在抗體之前至少2週、至少1週、至少5天、至少4天、至少3天至少2天、至少1天、至少6小時或至少1小時投與GLP-1促效劑。

【0117】 在一些實施例中，ActRII受體抗體係以每12週約10mg/kg

之劑量投與，視情況持續2個或更多個劑量，且GLP-1促效劑係以每週約0.5 mg至2.4 mg之劑量投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體係以每週一次約300 mg之劑量投與，持續2個或更多個劑量，且GLP-1促效劑係以每週約0.5 mg至2.4 mg之劑量投與。在一些實施例中，GLP-1促效劑之投與在第一次投與ActRII受體抗體之前開始。在一些實施例中，GLP-1促效劑之投與在第一次投與ActRII受體抗體之後開始。可進一步在ActRII受體抗體給藥方案之前投與負載劑量。

【0118】 在一些實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑係共同投與的，亦即，同時投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑係共同調配且經單次注射同時共同投與。可進一步在ActRII受體抗體給藥方案之前投與負載劑量。

個體及治療

【0119】 如本文所述，組合療法可用於治療有需要之個體中的代謝病症。本發明之代謝病症包括(但不限於)肥胖症(例如，糖皮質激素誘導之肥胖症)、糖尿病(I型或II型糖尿病)、代謝症候群、普威二氏症候群及肥大性脂肪營養不良。在例示性實施例中，用ActRII受體抗體治療代謝病症，該ActRII受體抗體包含SEQ ID NO:1-6及/或SEQ ID NO:7及8之序列，或與其具有至少90%序列一致性的序列，及選自索馬魯肽、替澤帕肽及利拉魯肽之GLP-1促效劑。

【0120】 在一些實施例中，需要本文所描述之組合治療的個體為超重的個體。在一些實施例中，需要本文所描述之組合治療的個體包括BMI為30或更高的個體。在一些實施例中，需要治療之個體包括具有27或更高的BMI且患有肥胖症相關共生病症之個體。

【0121】 在一些實施例中，需要治療之個體之血糖控制不足。

【0122】 個體可為任何年齡，包括青年。在一些實施例中，個體為20歲以上、30歲以上、40歲以上、45歲以上、50歲以上、60歲以上或80歲以上。在例示性實施例中，個體為45歲或更大。在一些實施例中，個體為18歲或更大。

【0123】 在例示性實施例中，ActRII受體抗體係作為治療計劃之一部分與GLP-1促效劑一起投與。在一些實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑兩者之投與可治療一或多種代謝病症，例如肥胖症及肥胖症相關病況。在一些實施例中，肥胖症相關病況包括(但不限於)以下中之一或多者：葡萄糖不耐、前驅糖尿病、胰島素抗性、高三酸甘油脂、超重相關之身體損傷、骨質疏鬆症、腎病、阻塞性睡眠呼吸中止、性激素損傷、內分泌生殖病症、骨關節炎、胃腸癌、血脂異常、高血壓、心力衰竭、冠心病、中風、胃食管逆流病及/或膽結石。

【0124】 在一些實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑兩者之投與可改善血糖控制及/或治療II型糖尿病。

【0125】 在一些實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑兩者之投與可呈現出有益效果，其中與單獨的GLP-1促效劑相比，作為治療之一部分與GLP-1促效劑一起投與的ActRII受體抗體降低實現效果所需之GLP-1促效劑之劑量及/或增加GLP-1促效劑之治療效果。在一些實施例中，證明有益效果，其中與投與單獨的ActRII受體抗體相比，GLP-1促效劑減少實現效果所需之ActRII受體抗體的劑量，及/或增加ActRII受體抗體之治療效果。在一些實施例中，有益效果為ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合與單獨的ActRII受體抗體或GLP-1藥劑相比安全性增加。在一

些實施例中，有益效果為ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合與單獨的ActRII受體抗體或GLP-1藥劑相比功效增加。

【0126】 在一些實施例中，藥劑之增加的安全性及/或耐受性係由不良反應之風險、副作用、警告次數及注意事項或禁忌症之數量降低100%、90%、80%、75%、50%或25%來確定。在一些實施例中，與單獨的GLP-1促效劑相比，當GLP-1促效劑作為治療之一部分與ActRII受體抗體一起投與時，患者或醫師報導的GLP-1促效劑之副作用之水準降低至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍或10倍。在一些實施例中，有益效果為ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合與單獨的ActRII受體抗體或GLP-1藥劑相比功效增加。

【0127】 在一些實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合治療呈現出累加治療效果，其中兩種藥劑之投與增加了治療之功效。

【0128】 在一些實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合治療呈現出協同治療效果，其中兩種藥劑之投與使功效增加超過單獨的各藥劑之效果之總和。

【0129】 如本文所提供，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合治療可減少個體之脂肪質量。在一些實施例中，在治療期間，治療使個體之脂肪質量減少(相對於治療前)至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少

39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%。在一些實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合治療以累加或協同方式減少脂肪質量。

【0130】 在一些實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合治療增加個體之瘦體質量。在一些實施例中，治療使個體之瘦體質量在治療期間增加至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%或至少50%。在一些實施例中，與使用單獨的GLP-1促效劑之治療相比，組合治療在更大程度上增加脂肪質量且減少瘦體質量。

【0131】 在一些實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合治療減少個體之脂肪質量且增加瘦體質量。在一些實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合治療以累加或協同的方式減少脂肪質量且增加瘦體質量。在一些實施例中，在治療期間，治療使個體之脂肪質量減少至少5% (例如，5%-50%)且瘦體質量增加至少5% (例如，5%-50%)。

【0132】 在一些實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合治療維持個體之瘦體質量。在一些實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促

效劑之組合治療以累加或協同的方式減少脂肪質量且維持瘦體質量。在一些實施例中，在治療期間，組合治療使個體之脂肪質量減少至少5% (例如，5%-50%)且維持瘦體質量。

【0133】 在一些實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合治療降低個體之體重。在一些實施例中，在治療期間，治療使個體之體重降低至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或至少50%。在一些實施例中，組合治療與使用單獨的任一種藥劑之治療相比更大程度地降低體重。

【0134】 在一些實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合治療降低個體之BMI。在一些實施例中，在治療期間，治療使個體之BMI降低至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或至少50%。在一些實施例中，組合治療與使用單獨的任一種藥劑之治療相比更大程度地降低BMI。

【0135】 在一些實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合治療以協同方式降低體重。在一些實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合治療減少個體之中心性肥胖症。在一些實施例中，在治療期間，治療使個體之中心性肥胖症減少至少5% (例如，5%-50%)。在一些實施例中，組合治療與使用單獨的任一種藥劑之治療相比更大程度上減少中心性肥胖症。在一些實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合治療以協同方式減少中心性肥胖症。

【0136】 在一些實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合治療減小個體之腰圍。根據美國疾病控制與預防中心(the United States Centers for Disease Control and Prevention ; CDC)，在美國，女性之平

均腰圍為38.7吋且男性之平均腰圍為40.2吋。在一些實施例中，在治療期間，腰圍可減小至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或至少50%。

【0137】 在一些實施例中，藉由BIA及/或DXA量測回應於ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合治療的脂肪質量。

【0138】 在一些實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合治療改善個體之血糖控制。在一些實施例中，組合治療與使用單獨的任一種藥劑之治療相比在更大程度上改善血糖控制。在一些實施例中，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合治療以協同方式改善血糖控制。

【0139】 在一些實施例中，回應於ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合治療的血糖控制係藉由葡萄糖及胰島素水準來量測，且應用HOMA2模型(www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/)。

【0140】 在一些實施例中，個體中之組合作用之增加的功效係藉由與單獨的任一種治療相比，以下量測中之至少一者改善至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少10倍或至少20倍來確定：體重；瘦體質量及/或脂肪質量之生物電阻抗分析(BIA)；腰臀比；腰高比；瘦體質量及/或脂肪質量之雙重X射線吸收測定法(DXA)；腰圍；BMI降低；血脂譜；瘦素、脂聯素及脂肪素含量；IL-8及/或IL-6含量；尿液生物標記；血紅素A1c (HgbA1c)含量；顯示肌肉力量之手部測力法；葡萄糖含量；胰島素含量；簡易體能狀況量表(SPPB)；體重對生活品質之影響(IWQoL-Lite for CT)評估；簡表(36)健康調查(SF-36)評估；穩態模型評估2(HOMA2)；經由體動記錄儀進行之身體活動監測。

V. 醫藥組合

【0141】 在一些實施例中，將ActRII受體抗體與GLP-1促效劑組合在藥物組合物中。在例示性實施例中，組合物包括ActRII受體抗體，其包含SEQ ID NO:1-6及/或SEQ ID NO:7及8之序列(或與其具有至少90%之序列一致性的序列)，以及GLP-1促效劑索馬魯肽。在其他例示性實施例中，組合物包括ActRII受體抗體，其包含SEQ ID NO:1-6及/或SEQ ID NO:7及8之序列(或與其具有至少90%之序列一致性的序列)，以及GLP-1促效劑替澤帕肽。

【0142】 在一些實施例中，組合物包括賦形劑或載劑，例如水性載劑。可使用多種水性載劑，例如緩衝鹽水。組合物可含有醫藥學上可接受之輔助物質，如模擬生理條件所需之物質，諸如pH及緩衝劑、抗毒性劑，例如二水合磷酸二鈉、磷酸一鈉、乙酸钠、氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣、鹽酸、氫氧化鈉、L-組胺酸、L-組胺酸鹽酸鹽及乳酸鈉。此等調配物中之活性劑之濃度可變化，且係根據所選擇的特定投與方式及患者之需求基於流體體積、黏度及體重來選擇(例如Remington's Pharmaceutical Science (第15版, 1980)以及Goodman及Gillman, The Pharmacological Basis of Therapeutics (Hardman等人編, 1996))。組合物可含有醫藥學上可接受之輔助物質，諸如有助於一或多種藥理學活性劑之穩定性及活性之物質，包括(但不限於)海藻糖、蔗糖或其他糖及聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯80或其他乳化劑或穩定劑。

實例

實例1：比瑪盧單抗與索馬魯肽在超重或肥胖成人中之安全性及有效性之比較

【0143】 設計隨機、安慰劑對照研究以在45歲及更大的超重或肥胖

成人中比較比瑪盧單抗與開放標記索馬魯肽之安全性及有效性。研究之目的為在45歲及更大的肥胖或超重且患有至少一種肥胖症相關共生病症之成年人中比較以組合形式或單獨提供之比瑪盧單抗及索馬魯肽對減脂之效果。

主要目標

【0144】 評估在脂肪質量減少方面，比瑪盧單抗與索馬魯肽之組合是否優於單獨投與之任一種療法，藉由自第0週時之基線至第24週之腰圍(cm)變化來量測。研究亦可擴展直至第28週、第48週、第68週或第72週。

次要目標

I. 評估比瑪盧單抗與索馬魯肽在組合投與時及作為單藥療法投與時之安全性及耐受性。

II. 評估比瑪盧單抗與索馬魯肽之組合與單獨投與的各療法相比，在藉由DXA量測之自第0週時之基線至第24週之瘦體質量變化(kg及變化百分比)方面的效果。

III. 評估在藉由手部測力法量測之自第0週時之基線至第24週之肌肉力量變化方面，比瑪盧單抗與索馬魯肽之組合是否優於單獨投與的任一療法。

IV. 評估比瑪盧單抗與索馬魯肽之組合與單獨投與的各療法相比，在藉由DXA量測之自第0週時之基線至第24週之脂肪質量變化(kg及變化百分比)方面的效果。

V. 評估各治療組之藉由生物電阻抗分析(BIA)量測之體重(kg)及身體組成的自第0週時之基線至第24週之變化。

VI. 評估自第0週時之基線至第24週，各治療組中之經歷 $\geq 5\%$ 體重減輕的參與者之比例(%)。

VII. 評估各治療組之收縮壓及舒張壓(mmHg)的自第0週時之基線至第24週之變化。

VIII. 評估各治療組之HbA1C及HOMA2的自第0週時之基線至第24週之變化

IX. 確定上述所有客觀主要及次要終點之自第24週至第36週之變化

X. 評估參與者健康狀況之自第0週時之基線至第24週之變化(SF-36)

XI. 評估參與者生活品質之自第0週時之基線至第24週之變化(IWQoL-Lite for CT)

功效終點

【0145】 為了確定比瑪盧單抗與索馬魯肽之組合在脂肪質量減少方面之功效，評估以下標記：腰圍；血壓；由DXA獲得之脂肪質量；由DXA獲得之瘦體質量；體重；BMI；脂質；HgbA1c含量；葡萄糖含量；胰島素含量；簡易體能狀況量表(SPPB)；經由體動記錄儀進行之身體活動監測；探索性尿液生物標記；作為脂肪組織生物標記之瘦素、脂聯素、脂肪素、IL-18及IL-6，以及作為藥效學(PD)生物標記之活化素A。

安全性終點

【0146】 為了確定治療之安全性，監測臨床確定的不良事件(AE)。此等不良事件包括(但不限於)治療引發之不良事件(TEAE)及嚴重不良事件(SAE)。此外，監測患者健康標記之自第0週至第24週之自基線之變化，包括：心率(bpm)、澱粉酶(U/L)、脂肪酶(U/L)、鹼性磷酸酶ALP(U/L)、天冬胺酸胺基轉移酶AST (U/L)及丙胺酸胺基轉移酶ALT (U/L)。

研究設計

【0147】 研究為隨機、部分盲式及安慰劑對照且為9組、多中心設計。參與者被隨機分配至以下治療組之一：

- a) 比瑪盧單抗(30 mg/kg)
- b) 比瑪盧單抗安慰劑
- c) 低劑量索馬魯肽(0.5 mg/1.0 mg)+比瑪盧單抗(30 mg/kg)
- d) 高劑量索馬魯肽(2.4 mg)+比瑪盧單抗(30 mg/kg)
- e) 低劑量索馬魯肽(0.5 mg/1.0 mg)+比瑪盧單抗安慰劑
- f) 高劑量索馬魯肽(2.4 mg)+比瑪盧單抗安慰劑
- g) 比瑪盧單抗(10 mg/kg)
- h) 低劑量索馬魯肽(0.5 mg/1.0 mg)+比瑪盧單抗(10 mg/kg)
- i) 高劑量索馬魯肽(2.4 mg)+比瑪盧單抗(10 mg/kg)

【0148】 雖然比瑪盧單抗及比瑪盧單抗安慰劑治療保持為盲式，但索馬魯肽治療為開放標記的。研究包括用於評估資格之篩選問診，隨後在治療階段期間每6週進行之訪問及電話訪問，直至第24週的隨訪。研究結束訪問係在第36週進行。

研究產物、劑量及投與模式

【0149】 如上述研究設計所示，比瑪盧單抗以每劑量10 mg/kg或30 mg/kg之劑量藉由靜脈內(IV)輸注給藥，使用總共2個劑量，每12週一次。24週暴露持續時間及主要終點評估的基本原理為此持續時間實現用於觀測兩種比瑪盧單抗劑量及兩種索馬魯肽劑量相對於彼此及安慰劑之不同效應之時間。

索馬魯肽每週皮下注射

【0150】 根據標籤說明，索馬魯肽之劑量自每週皮下0.25 mg增加至每週皮下2.4 mg (對於高劑量組)或自每週皮下0.25 mg增加至0.5 mg (對於低劑量組)。索馬魯肽之對照組為無治療組，不進行皮下注射。

參考療法、劑量及投與模式

【0151】 比瑪盧單抗安慰劑包括含5%葡萄糖之水(D5W)且係藉由靜脈內輸注以2個劑量投與，在第0週投與一個劑量且在第12週投與第二劑量。

研究持續時間

【0152】 研究之持續時間長達40週，包括4週篩選期、24週治療期及12週隨訪期。

納入標準

1. 在進行任何與研究相關的評估之前，必須獲得書面知情同意書。
2. 男性 ≥ 18 歲，女性 ≥ 40 歲。
3. BMI ≥ 30 或BMI ≥ 27 且患有一或多種肥胖症相關之共生病症。
4. 篩選前的三個月內體重穩定(± 3 kg)
5. 具有至少1次自我報導的失敗的節食減肥史
6. 能夠與研究者良好溝通，遵守研究要求，且在研究期間堅持飲食及活動計劃。

排除標準

1. 對單株抗體療法之嚴重反應史
2. 在入選時或入選前30天或5個半衰期(以較長者為準)或更長的時間(若基於當地法規之參與研究試驗之任何其他限制要求)使用其他研究藥物

3. 先前對索馬魯肽或Ozempic或Wegovy中之任何賦形劑的嚴重超敏反應
4. 患者體重>150 kg
5. 使得無法進行有規律的步行鍛煉之臨床重大疾病史，例如心血管或肺部疾病或骨關節炎
6. 禁止進行每日低於500卡路里、高蛋白飲食之禁忌症
7. 懷孕或哺乳女性
8. 具有生育潛力之女性，定義為所有生理上能夠懷孕的女性，除非其在給藥期間使用高效避孕方法且保持至最後一次投與比瑪盧單抗後之6個月。

高效避孕方法包括：

- i. 完全禁慾。週期性禁慾(例如，日曆、排卵、症狀體溫法、排卵後方法)及體外射精並非可接受之避孕方法。
- ii. 在接受研究治療前至少6週進行女性絕育(手術雙側卵巢切除術伴或不伴子宮切除術)或輸卵管結紮術。在僅卵巢切除的情況下，僅在已藉由後續激素含量評估確認女性之生殖狀態時視為避孕。
- iii. 男性絕育(在篩選之前至少6個月)。對於研究中之女性參與者，切除輸精管之男性伴侶應為該參與者之唯一伴侶。
- iv. 以下方法中之任何兩種之組合(a+b或a+c或b+c)：
 - a) 口服、注射或植入激素避孕方法或具有類似功效之其他形式的激素避孕(失敗率<1%)，例如激素陰道環或經皮激素避孕。
 - b) 宮內節育裝置或宮內節育系統。
 - c) 障壁避孕方法，例如，帶有殺精子發泡體/凝膠/薄膜/乳膏/陰道栓

劑之避孕套或閉塞帽(隔膜或宮頸帽/穹窿帽)。

【0153】 在使用口服避孕藥的情況下，女性應在接受研究治療之前至少3個月穩定服用相同藥丸。

【0154】 若女性已具有12個月的天然(自發性)閉經及適當臨床概況(例如，適當年齡，血管舒縮症狀史)或在至少六週前已接受雙側卵巢切除術(進行或不進行子宮切除)或輸卵管結紮，則將其視為絕經後且不具有生育潛力。在僅卵巢切除的情況下，僅在已藉由後續激素含量評估確認女性之生殖狀態時將該女性視為不具有生育潛力。

9. 任何器官系統之惡性腫瘤史，在過去五年內治療或未治療，無論是否有局部復發或轉移的證據，但排除藉由局部療法治療之黑色素瘤皮膚癌、藉由觀察等待管理之前列腺癌或僅藉由局部切除術治療之乳癌或宮頸癌。

10. 甲狀腺髓樣癌或2型多發性內分泌腫瘤症候群患者之個人或家族史。

11. 除癌症以外的已知會引起惡病體質或肌肉萎縮之疾病、已知會引起與脂質營養不良相關之胃腸道吸收不良疾病的疾病。

12. 糖尿病之診斷加當前使用任何抗糖尿病藥物。不排除代謝症候群，即使在使用抗糖尿病藥物(如二甲雙胍或SGLT2抑制劑)進行管理之情況下。

13. 不受控制的甲狀腺功能減退。用激素替代療法治療之甲狀腺功能減退患者必須在篩選問診前至少6週使用穩定劑量。

14. 嚴重的精神病症，臨床顯性外周血管疾病或病症，或可能影響任何療效評估的全身性病變(例如，糖尿病性神經病變、慢性疲勞症候

群、精神分裂症、躁鬱症、嚴重抑鬱症、間歇性跛行)。

15. 分類為紐約心臟協會(New York Heart Association) III級及IV級之已知心力衰竭或具有慢性低血壓病史(收縮壓 <100 mmHg)。

16. 篩選時之收縮壓 >180 或 <90 mmHg或舒張壓 >100 或 <50 mmHg，或惡性高血壓。

17. ECG證實具有臨床顯著的異常，包括儘管使用藥物或裝置療法，但仍存在的任何當前室性心律不齊及靜息時之心室反應不受控制(平均心率 >100 次/分鐘[bpm])，或儘管使用藥物或裝置療法，但仍存在的任何自發或誘發的持續心室心動過速(心率 >100 bpm，持續30秒)，或有任何心臟驟停復蘇史或存在自動內部心臟復律除顫器。

18. 篩選問診前180天內具有不穩定型心絞痛、心肌梗塞、冠狀動脈旁路移植手術或經皮冠狀動脈介入治療(諸如血管成形術或支架置入)之歷史。

19. 在重複評估時在篩選或基線時的長期QT症候群或QTcF >450 毫秒(弗氏校正(Fridericia Correction)) (男性)及 >470 毫秒(女性)。

20. 顯著凝血障礙，血小板計數低於 $75,000/\text{mm}^3$ ，血紅蛋白低於 11.0 g/dL。

21. 肝病或肝損傷，如由肝功能測試(諸如SGOT (AST)、SGPT (ALT)、鹼性磷酸酶或血清膽紅素)異常指示(吉爾柏氏病(Gilbert's Disease)除外)。研究者應遵循以下標準：

任何單一轉胺酶不得超過正常上限(ULN)之3倍。應儘快且在所有情形下，至少在隨機化之前重新檢查升高至且包括 $3\times$ ULN之單個參數，以排除任何實驗室錯誤。

若總膽紅素濃度增加至超過 $1.5 \times \text{ULN}$ ，則總膽紅素應區分為直接及間接反應膽紅素。在任何情形下，血清膽紅素不應超過 1.6 mg/dL ($27 \text{ } \mu\text{mol/L}$)之值。

22. 已知的嚴重急性或慢性肝病(代償或失代償)之病史或當前存在該疾病、已知的膽囊或膽管疾病、急性或慢性胰臟炎、3期或更嚴重的急性腎功能衰竭或慢性腎功能衰竭。

23. B型肝炎或HIV之病史。可接受成功治療之A型肝炎或C型肝炎病史。

24. 使用任何已知會對肌肉質量產生不利影響的處方藥，包括抗雄激素(諸如促黃體激素釋放激素(LHRH)促效劑)、抗雌激素(他莫昔芬(tamoxifen)等等)。可接受絕經後婦女中之低劑量雌激素替代療法，且可接受男性中之 $5\text{-}\alpha$ 還原酶抑制劑。

25. 外周靜脈通路不足。

26. 在初始給藥前八週或更長時間(若當地法規要求)內捐獻或損失達到 400 mL 或更多的血液，或在首次給藥前14天內獻血($>250 \text{ mL}$)。

27. 篩選問診前30天內罹患研究者認為會影響下肢功能或患者參與研究之能力的急性疾病。

28. 每日吸菸超過一包。

29. 每週使用大麻超過兩次。

30. 在過去30天內，在5天或更長時間中的每一天在同一場合飲用5杯或更多的酒精飲料。

實例2：比瑪盧單抗與索馬魯肽在超重或肥胖成人中之安全性及有效性之比較

【0155】 可如本文所描述修改如實例1中所描述之研究，以在45歲及更大的超重或肥胖成人中比較比瑪盧單抗與開放標記索馬魯肽之安全性及有效性。與實例2不同，此給藥模式包括負載劑量之投與。

次要目標

【0156】 實例1中提及之次要目標併入本文中，其他次要目標包括：

XII. 使用自第0週時之基線至第24週之生物電阻抗之變化(歐姆變化百分比)來評估比瑪盧單抗與索馬魯肽之組合與單獨投與的各療法之效果。

XIII. 確定自第24週至第36週之所有主要及次要目標之變化。

功效終點

【0157】 實例1中提及之功效終點併入本文中，其他功效終點包括：脂質含量(總膽固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)及甘油三酯(TG))、尿含溴白蛋白含量、體重對生活品質之影響(IWQoL-Lite for CT)評估及簡表(36)健康調查(SF-36)評估。

研究設計

【0158】 研究包含在治療階段期間的每4週一次之問診及電話訪問。

研究產物、劑量及投與模式

【0159】 比瑪盧單抗在第0週(負載劑量)、第4週及第16週以10 mg/kg(低劑量)或30 mg/kg(高劑量)之劑量各自藉由靜脈(IV)輸注來提供。此給藥方案為每12週一次，其中包含在第4週開始給藥方案之前的第0週時的負載劑量。

索馬魯肽每週皮下注射

【0160】如實例1中所描述，根據標籤，索馬魯肽之劑量自每週皮下0.25 mg增加至每週皮下2.4 mg(對於高劑量組)或自每週皮下0.25 mg增加至0.5 mg(對於低劑量組)。

【0161】低劑量組之索馬魯肽之劑量遞增如下：第0週至第4週為0.25 mg，且隨後為0.5 mg。

【0162】高劑量組之索馬魯肽之劑量遞增如下：第0週至第4週每週0.25 mg之劑量，第5週至第8週每週0.5 mg之劑量，第8週至第12週每週1.0 mg之劑量，第12週至第15週每週1.7 mg之劑量，第16週至第20週每週2.4 mg之劑量，第20週至第24週每週2.4 mg之劑量。不能耐受每週0.5 mg或更高劑量之患者可降低至先前的較低劑量。

排除準則

【0163】實例1中提及的排除標準併入本文中，研究參與者之額外排除標準包括家族性高三酸甘油血症病史或空腹三酸甘油酯大於500 mg/dl (5.65 mmol/L)之歷史。

實例3：肥胖小鼠中ActRII受體抗體及類升糖素肽-1受體(GLP-1)之組合治療對脂肪質量及瘦體質量之影響：初步研究

【0164】在超重及肥胖患者中，ActRII受體抗體比瑪盧單抗及類升糖素肽-1受體(GLP-1)索馬魯肽在大約1年之治療中各自顯示可引起體脂減少超過20%。然而，比瑪盧單抗引起肌肉質量增加4-8%，而索馬魯肽引起瘦體質量減少。設計小鼠實驗以確定比瑪盧單抗與索馬魯肽之組合在減脂方面的功效，且確定比瑪盧單抗減輕伴隨的索馬魯肽療法引起之瘦體質量損失之程度。本發明描述令人驚訝之結果，即在肥胖小鼠中，ActRII受

體抗體比瑪盧單抗與類升糖素肽-1受體(GLP-1)索馬魯肽之組合治療比單獨的ActRII受體抗體更大程度地減少脂肪質量，同時亦增加瘦體質量。

方法

【0165】 用60%脂肪膳食餵養5-6週齡之C57B1/6J小鼠持續14週，且在給藥開始時達到49公克之平均體重，作為肥胖小鼠模型。採用改良的3×3階乘設計，小鼠組(每組n=8)每週腹膜內(i.p.)接受0.3 mg/kg或20 mg/kg之比瑪盧單抗之鼠化版本CDD866 及/或每天皮下(s.c.)接受5 µg/kg或40 µg/kg之索馬魯肽。在整個治療期間持續使用高脂肪膳食，且每週兩次監測食物攝入及體重。每週一次評估臨床觀測結果、藉由MRI獲得之身體組成及身體活動。

結果

【0166】 使用單獨的索馬魯肽或其與CDD866之組合治療之小鼠最初發生食物攝入量減少，但在2週後恢復至基線或更高，且此時在任何動物中均不存在有意義的臨床觀測結果。事實上，接受高劑量的兩種藥物之動物傾向於具有比使用單獨的媒劑的組更高的活性。在僅接受20 mg/kg之劑量的CDD866之小鼠中，瘦體質量增加13%。對於相同的20 mg/kg之劑量之CDD866與40 µg/kg之索馬魯肽劑量之組合，瘦體質量增加5%，相比之下，單獨的40 µg/kg之索馬魯肽使瘦體質量減少4%。在治療2週後，20 mg/kg之劑量之CDD866使脂肪質量減少8%且單獨的40 µg/kg之劑量之索馬魯肽使脂肪質量減少16%。值得注意的是，在接受20 mg/kg之CDD866與40 µg/kg之索馬魯肽之組合的小鼠中，脂肪質量減少31%。當比瑪盧單抗與索馬魯肽一起投與時，至少對肥胖小鼠之脂肪減少具有累加功效，同時引起瘦體質量增加。

實例4：ActRII受體抗體CDD866與類升糖素肽-1受體(GLP-1)索馬魯肽之組合之藥物動力學作用

【0167】 設計研究以確定CDD866對索馬魯肽藥物動力學(PK)之影響，以及索馬魯肽對CDD866 PK之影響。值得注意的是，藉由AUC評估，CDD866及索馬魯肽對彼此之總體暴露影響極小。

方法

使用專用的飲食誘導之肥胖症(DIO)小鼠群組。在5個時間點進行血液取樣，每個時間點3隻小鼠。表1顯示以20 mg/kg之劑量投與的CDD866對以40 µg/kg之劑量投與的索馬魯肽PK之影響。

表1：CDD866對索馬魯肽PK之影響

| 分析物 | 索馬魯肽 | | |
|---------------------------------|----------------|---------------|-----------------------------|
| | 索馬魯肽-5 µg/kg | 索馬魯肽-40 µg/kg | CDD866-20 mpk+索馬魯肽-40 µg/kg |
| 組 | | | |
| 基質 | 平均血漿 | 平均血漿 | 平均血漿 |
| 劑量(mg/kg) | 0.00500 | 0.0400 | 0.0400 |
| C _{max} (ng/mL) | 3.60 | 31.7 | 20.2 |
| T _{max} (h) | 4.00 | 4.00 | 2.00 |
| T _{1/2} (h) | ND | 9.33 | 10.6 |
| T _{last} (h) | 8.00 | 24.0 | 24.0 |
| AUC _{0-last} (ng·h/mL) | 23.1 | 425 | 225 |
| AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL) | ND | 425 | 225 |
| AUC _{0-inf} (ng.h/mL) | ND | 524 | 293 |
| MRT _{0-last} (h) | 4.38 | 10.0 | 9.76 |
| MRT _{0-inf} (h) | ND | 15.2 | 16.6 |

【0168】 以下表2顯示索馬魯肽(以40 µg/kg之劑量投與)對CDD866 PK (以20 mg/kg之劑量投與)之影響。

表2：索馬魯肽對CDD866 PK之影響

| 分析物 | CDD866 | | | |
|---------------------------------|--------|--------------|---------------|-----------------------------|
| | 組 | CDD866-3 mpk | CDD866-20 mpk | CDD866-20 mpk+索馬魯肽-40 µg/kg |
| 基質 | | 血漿 | 血漿 | 血漿 |
| 劑量(mg/kg) | | 3.00 | 20.0 | 20.0 |
| C _{max} (ng/mL) | | 34933 | 256333 | 315000 |
| T _{max} (h) | | 24.0 | 24.0 | 4.00 |
| T _{1/2} (h) | | 31.4 | 153 | 93.8 |
| T _{last} (h) | | 168 | 168 | 96.0 |
| AUC ₀₋₂₄ (ng.h/mL) | | 419196 | 3075996 | 7026348 |
| AUC _{0-last} (ng.h/mL) | | 2504837 | 27075590 | 22551850 |
| AUC _{0-inf} (ng.h/mL) | | 2592003 | 57420480 | 45961460 |
| MRT _{0-last} (h) | | 61.1 | 78.4 | 43.0 |
| MRT _{0-inf} (h) | | 66.2 | 243 | 139 |

實例5：ActRII受體抗體CDD866與GLP-1促效劑索馬魯肽之組合治療對小鼠中之脂肪質量及瘦體質量之影響：持續研究

【0169】本發明提供令人驚訝之結果，即ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合協同減少脂肪質量，同時亦維持或增加瘦體質量。

【0170】如以上實例3中所描述，設計小鼠實驗以確定ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合在脂肪減少方面的功效，且確定ActRII受體抗體減弱伴隨GLP-1促效劑治療的瘦體質量損失之程度。如以下表3所示，ActRII受體抗體CDD866與GLP-1促效劑索馬魯肽之組合在DIO小鼠中協同減少脂肪質量，且相對於對照物增加瘦體質量。

表3：直至第22天之CDD866與索馬魯肽之組合之效果

| 第22天 | 體重(g) | 脂肪(g) | 瘦體質量(g) |
|-------------------|-------------|------------|------------|
| 媒劑 | 56.8 ± 0.7 | 25.6 ± 0.3 | 27.9 ± 0.7 |
| CDD866 (20 mg/kg) | 57.8 ± 1.0 | 23.9 ± 0.6 | 31.9 ± 0.5 |
| 索馬魯肽(40 µg/kg) | 45.35 ± 1.1 | 17.8 ± 0.5 | 25.8 ± 1.0 |
| CDD866+索馬魯肽 | 43.89 ± 1.4 | 12.1 ± 1.6 | 29.7 ± 0.6 |

【0171】如圖2中概述之研究所描述，ActRII受體抗體與GLP-1促效劑之組合之功效量測包括3週治療期間之DIO小鼠的食物消耗、體重、臨

床生物標記、MRI及身體活動水準。

【0172】 在索馬魯肽之存在下對ActRII受體抗體的藥力學(PD)進行評估。如圖3所示，GLP-1促效劑索馬魯肽對CDD866調節血液中之循環活化素A水準之影響很小。此等結果表明GLP-1促效劑不會干擾ActRII受體抗體功能。

【0173】 值得注意的是，投與DIO小鼠的CDD866與索馬魯肽之組合至少顯示對腹股溝脂肪質量及瘦素含量之累加作用，以及對脂肪質量減少之協同作用(圖4A-4C，表3)。此外，CDD866與索馬魯肽之組合逆轉單獨使用的索馬魯肽之瘦體質量肌肉損失(圖5)。此等結果表明，CDD866與GLP-1促效劑索馬魯肽之組合提供脂肪質量的協同減少，且亦用於對由單獨的抗GLP-1促效劑呈現的瘦體質量減少。

【0174】 亦進行腹股溝脂肪組織RNA轉錄物之RNAseq。RNAseq轉錄結果顯示在圖6中，且與經由脂質動員信號傳導發生之脂肪細胞中之脂肪質量減少一致。用於RNAseq實驗之RNA庫含有約4400萬-7300萬個讀段/樣品，且具有最大的回應於CDD866與索馬魯肽之組合之轉錄水準變化的20種基因顯示於圖6中。此等結果表明，CDD866與索馬魯肽之組合可活化脂質動員且減少脂肪組織中之新的脂質儲存。

實例6：ActRII受體抗體CDD866與額外的GLP-1促效劑之組合治療對小鼠中之脂肪質量及瘦體質量之影響

【0175】 為了確定其他GLP-1促效劑是否可類似地與ActRII受體拮抗劑協同減少脂肪質量，測試GLP-1索馬魯肽、利拉魯肽及替澤帕肽與CDD866之組合。與索馬魯肽相比，ActRII受體拮抗劑CDD866與GLP-1促效劑替澤帕肽之組合引起甚至更多的脂肪質量協同減少，同時相對於對

照物仍增加瘦體質量。

方法

【0176】 DIO小鼠每週接受腹膜內(i.p.)投與之20 mg/kg之比瑪盧單抗之鼠化版本CDD866與皮下(s.c.)投與之索馬魯肽(40 µg/kg，每日一次)、利拉魯肽(40 µg/kg，每日兩次)或替澤帕肽(45 µg/kg，每日一次，且在第11天後，22.5 µg/kg，每日一次)之組合。此研究中之GLP-1促效劑之劑量並非遞增的。替澤帕肽劑量在第11天降至22.5 µg/kg，以緩解所觀測到的食物攝入量下降。

結果

【0177】 ActRII受體抗體CDD866與3種不同GLP-1促效劑(索馬魯肽、利拉魯肽及替澤帕肽)之組合皆比單獨使用的CDD866或任何GLP-1促效劑引起更大的體重下降(圖7)。與各GLP-1促效劑之組合至少引起身體脂肪的累加減少，藉由MRI(圖8)所量測，或藉由稱重腎周脂肪(圖9)，在屍檢時量測。以下表4顯示ActRII受體拮抗劑CDD866與GLP-1促效劑替澤帕肽之組合引起脂肪質量降低的顯著協同減少，同時相對於對照物仍增加瘦體質量。

表4：直至第22天之CDD866與索馬魯肽或替澤帕肽之組合的效果

| 第22天 | 體重(g) | 脂肪(g) | 瘦體質量(g) |
|---------------------|-------------|------------|------------|
| 媒劑 | 56.8 ± 0.7 | 25.6 ± 0.3 | 27.9 ± 0.7 |
| CDD866 (20 mg/kg) | 57.8 ± 1.0 | 23.9 ± 0.6 | 31.9 ± 0.5 |
| 索馬魯肽(40 µg/kg) | 45.35 ± 1.1 | 17.8 ± 0.5 | 25.8 ± 1.0 |
| CDD866+索馬魯肽 | 43.89 ± 1.4 | 12.1 ± 1.6 | 29.7 ± 0.6 |
| 替澤帕肽(45/22.5 µg/kg) | 40.2 ± 1.3 | 12.7 ± 1.4 | 25.4 ± 0.4 |
| CDD866+替澤帕肽 | 38.9 ± 1.3 | 8.5 ± 1.0 | 28.8 ± 0.5 |

【0178】 圖13及圖14顯示CDD866與替澤帕肽之組合對脂肪質量減少及瘦體質量維持及/或增加的顯著影響。

【0179】 CDD866與各GLP-1促效劑的組合亦顯著減少食物攝入，

其與脂肪減少有關(圖10)。儘管預計在熱量攝入受限時之瘦體質量增加最小，但與單獨的GLP-1促效劑相比，CDD866與各GLP-1促效劑之組合顯示瘦體質量損失減少(圖11)。實際上，用CDD866與各GLP-1促效劑之組合治療之小鼠亦顯示更長的開放空間距離及更快的移動速度(圖12A及圖12B)。總體而言，在小鼠中，脂肪質量減少及瘦體質量損失減少與更多的活動相關。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="C250122SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0" productionDate="2022-12-
02">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-08-26</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>V90427/250122</ApplicantFileReference>
  <ApplicantName languageCode="zh">美商維紗妮絲生物公司(VERSANIS BIO,
INC.)</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>VERSANIS BIO, INC.</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">組合療法</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>10</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
              <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

```

    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GYTFTSSYIN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 2" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q2">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>TINPVSGSTSYAQKFQG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 3" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q3">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGWFDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>TGTSSDVGSYNYVN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 5" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q5">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>LMIYGVSKRPS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 6" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q6">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GTFAGGSYYG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>115</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..115</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q7">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSSYINWVRQAPGGLEWMGTINPVSGSTSYAQ
    KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCARGGWFYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q8">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNYVNWYQQHPGKAPKLMITYGVSKRPSGVSN
  RFGSKSGNTASLTISGLQAEDADYCYCGTFAGGSYYGVFGGGTKLTVLGQ</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>445</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..445</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDQualifier id="q9">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSSYINWVRQAPGQGLEWMGTINPVSGSTSYAQ
KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARGGWFYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequenc
e>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q10">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
<INSDSeq_sequence>QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNYVNWYQQHPGKAPKLMYGVSKRPSGVSN  
RFGSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCGTFAGGSYYGVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLPFPPSSEELQANKATLVCLIS  
DFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INS  
DSeq_sequence>  
  </INSDSeq>  
</SequenceData>  
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療個體中之代謝病症之方法，其包含向有需要之個體投與ActRII受體抗體及類升糖素肽-1受體(GLP-1)促效劑。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該代謝病症係選自由以下組成之群：肥胖症、糖尿病、代謝症候群、抗精神病藥物相關的肥胖症、糖皮質激素誘發之肥胖症、與顱咽管瘤相關之下視丘肥胖症、普威二氏症候群(Prader-Willi syndrome)及與肥胖症相關之單基因病症。

【請求項3】

如請求項2之方法，其中該與肥胖症相關之單基因病症為巴德-畢德氏症候群(Bardet-Biedl syndrome)或由一或多種基因之突變導致的肥胖症，該等基因包含：*ADCY3*、*ALMS1*、*ARL6*、*BBS1*、*BBS2*、*BBS4*、*BBS5*、*BBS7*、*BBS9*、*BBS10*、*BBS12*、*BDNF*、*CCDC28B*、*CEP290*、*CREBBP*、*EP300*、*GNAS*、*IER3IP1*、*MC3R*、*MKKS*、*MKS1*、*MRAP2*、*NTRK2*、*PCSK1*、*PHF6*、*POMC*、*SH2B1*、*SIM1*、*TMEM67*、*TRIM32*、*TTC8*及*VPS13B*。

【請求項4】

如請求項2之方法，其中該糖尿病為I型糖尿病或II型糖尿病。

【請求項5】

如請求項2之方法，其中該治療適用於肥胖症相關的共生病症，其中病況係選自以下之群：葡萄糖不耐、前驅糖尿病、胰島素抗性、高三酸甘油酯、超重相關之身體損傷、骨質疏鬆症、腎病、阻塞性睡眠呼吸中止、

性激素障礙、內分泌生殖病症、骨關節炎、胃腸癌、血脂異常、高血壓、心力衰竭、冠心病、中風及/或膽結石。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之方法，其中該個體之身體質量指數(BMI)為30或更高。

【請求項7】

如請求項1至5中任一項之方法，其中該個體之BMI為27或更高且患有一或多種肥胖症相關之共生病症。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之方法，其中該個體為超重的。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之方法，其中該個體為18歲或更大。

【請求項10】

如請求項1至8中任一項之方法，其中該個體為45歲或更大。

【請求項11】

如請求項1至8中任一項之方法，其中該個體為0至17歲，包含端點之兒童。

【請求項12】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該治療減輕該個體之體重。

【請求項13】

如請求項1至10中任一項之方法，其中該治療降低該個體之脂肪質量。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之方法，其中該治療增加該個體之瘦體質量。

【請求項15】

如請求項1至13中任一項之方法，其中該治療降低該個體之脂肪質量且增加瘦體質量。

【請求項16】

如請求項1至13中任一項之方法，其中該治療降低該個體之脂肪質量且維持瘦體質量。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之方法，其中該治療減輕該個體之中心性肥胖症。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之方法，其中該治療改善該個體之血糖控制。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之方法，其中該治療改善該ActRII受體抗體及/或該類升糖素肽-1受體(GLP-1)促效劑之安全性、功效及/或耐受性。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之方法，其中該治療之功效係藉由以下中之至少一者來量測：體重；生物電阻抗分析(BIA)；雙重X射線吸光測定法(DXA)；腰圍；BMI降低；腰臀比；腰高比；血脂譜；瘦素、脂聯素及脂肪素含量；尿液生物標記；血紅素A1c (HgbA1c)含量；顯示肌肉力量之手部測力法；葡萄糖含量；胰島素含量；簡易體能狀況量表(SPPB)；體

重對生活品質之影響(IWQoL-Lite for CT)評估；簡表(36)健康調查(SF-36)評估；穩態模型評估2 (HOMA2)；及經由體動記錄儀進行之身體活動監測。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之方法，其中該抗體包含SEQ ID NO:1-6之胺基酸序列。

【請求項22】

如請求項1至20中任一項之方法，其中該抗體包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列，或與其具有至少80%序列一致性之序列；及/或包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列，或與其具有至少80%序列一致性之序列。

【請求項23】

如請求項1至20中任一項之方法，其中該抗體包含SEQ ID NO:9之胺基酸序列，或與其具有至少80%序列一致性之序列；及/或包含SEQ ID NO:10之胺基酸序列，或與其具有至少80%序列一致性之序列。

【請求項24】

如請求項1至20中任一項之方法，其中該抗體對ActRIIA及ActRIIB具有特異性。

【請求項25】

如請求項1至24中任一項之方法，其中該GLP-1促效劑為抗體、小分子、肽或適體。

【請求項26】

如請求項1至24中任一項之方法，其中該GLP-1促效劑係選自由以下組成之群：艾塞那肽(exenatide)、艾塞那肽緩釋劑、度拉魯肽

(dulaglutide)、利拉魯肽(liraglutide)、利西拉肽(lixisenatide)、索馬魯肽(semaglutide)、替澤帕肽(tirzepatide)、可他肽(cotadutide)、諾伊魯肽(noiiglutide)、胃泌酸調節素、瑞他魯肽(retatrutide)、阿必魯肽(albiglutide)、貝那魯肽(beinaglutide)及 PEG- 洛塞那肽 (PEG-loxenatide)、派維魯肽(pemvidutide)及達格列隆(danuglipron)。

【請求項27】

如請求項1至25中任一項之方法，其中該GLP-1促效劑為雙重GLP-1促效劑及GIP促效劑。

【請求項28】

如請求項1至25中任一項之方法，其中該GLP-1促效劑為雙重GLP-1促效劑及GCG促效劑。

【請求項29】

如請求項1至25中任一項之方法，其中該GLP-1促效劑為GIP/GLP-1/升糖素受體之三重促效劑。

【請求項30】

如請求項1至29中任一項之方法，其中該ActRII受體抗體係以約3 mg/kg至約50 mg/kg之劑量投與。

【請求項31】

如請求項1至29中任一項之方法，其中該ActRII受體抗體係以約10 mg/kg至約30 mg/kg之劑量投與。

【請求項32】

如請求項1至29中任一項之方法，其中該ActRII受體抗體係以約10 mg/kg之劑量投與。

【請求項33】

如請求項1至29中任一項之方法，其中該ActRII受體抗體係以約30 mg/kg之劑量投與。

【請求項34】

如請求項1至29中任一項之方法，其中該ActRII受體抗體係以約200 mg至約400 mg之劑量每週一次投與。

【請求項35】

如請求項1至29中任一項之方法，其中該ActRII受體抗體係以約300 mg之劑量每週一次投與。

【請求項36】

如請求項1至35中任一項之方法，其中該ActRII受體抗體投藥包括在投與該ActRII受體抗體及該GLP-1促效劑之前在第0天或第0週投與至少一個負載劑量之ActRII受體抗體。

【請求項37】

如請求項36之方法，其中該負載劑量之ActRII受體抗體係以約10 mg/kg至約30 mg/kg之劑量投與。

【請求項38】

如請求項1至37中任一項之方法，其中該ActRII受體抗體係至少每日一次、至少每週一次、至少每週兩次、至少每週三次、至少每2週一次、至少每4週一次、至少每6週一次或至少每12週一次投與。

【請求項39】

如請求項1至37中任一項之方法，其中該ActRII受體抗體係在第0週、大約第4週及此後至少每12週一次投與。

【請求項40】

如請求項1至39中任一項之方法，其中該GLP-1促效劑係以每週約0.005 mg至約3.0 mg之劑量投與。

【請求項41】

如請求項1至39中任一項之方法，其中該GLP-1促效劑劑量根據以下方案每週遞增地增加：自約0.2 mg至約3.0 mg、自約0.1 mg至約1.0 mg、自約0.25 mg至約2.4 mg及自約0.25 mg至約0.5 mg。

【請求項42】

如請求項1至39中任一項之方法，其中該GLP-1促效劑劑量係自約第0週至約第4週以約0.25 mg之劑量，且在第5週及其後以約0.5 mg之劑量每週投與。

【請求項43】

如請求項1至39中任一項之方法，其中該GLP-1促效劑劑量係自約第0週至約第4週以約0.25 mg之劑量、自約第5週至約第8週以約0.5 mg之劑量、自約第8週至約第12週以約1.0 mg之劑量、自約第12週至約第15週以約1.7 mg之劑量、自約第16週至第20週以約2.4mg之劑量且自約第20週及其後以約2.4 mg之劑量每週投與。

【請求項44】

如請求項1至39中任一項之方法，其中該GLP-1促效劑係以約5.0 mg、約10 mg或約15 mg之劑量每週投與。

【請求項45】

如請求項1至44中任一項之方法，其中該ActRII受體抗體及/或GLP-1促效劑係靜脈內投與。

【請求項46】

如請求項1至44中任一項之方法，其中該ActRII受體抗體及/或GLP-1促效劑係皮下投與。

【請求項47】

如請求項1至46中任一項之方法，其中該ActRII受體抗體係在該GLP-1促效劑之前投與。

【請求項48】

如請求項47之方法，其中該ActRII受體抗體係在投與該GLP-1促效劑之前至少12週、至少10週、至少8週、至少6週、至少4週、至少2週、至少1週、至少1天或至少1小時投與。

【請求項49】

如請求項1至46中任一項之方法，其中該GLP-1促效劑係在該ActRII受體抗體之前投與。

【請求項50】

如請求項49之方法，其中該GLP-1促效劑係在該ActRII受體抗體之前至少2週、至少1週、至少5天、至少4天、至少2天、至少1天、至少6小時或至少1小時投與。

【請求項51】

如請求項1至46中任一項之方法，其中該ActRII受體抗體及該GLP-1促效劑係共同投與。

【請求項52】

如請求項1至51中任一項之方法，其中該個體為人類。

【請求項53】

一種組合，其包含ActRII受體抗體及GLP-1促效劑。

【請求項54】

如請求項53之組合，其中該ActRII受體抗體包含SEQ ID NO:1-6之胺基酸序列。

【請求項55】

如請求項53之組合，其中該ActRII受體抗體包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列，或與其具有至少90%序列一致性之序列；及包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列，或與其具有至少90%序列一致性之序列。

【請求項56】

如請求項53之組合，其中該ActRII受體抗體包含SEQ ID NO:9之胺基酸序列，或與其具有至少90%序列一致性之序列；及包含SEQ ID NO:10之胺基酸序列，或與其具有至少90%序列一致性之序列。

【請求項57】

如請求項53之組合，其中該ActRII受體抗體包含相對於人類IgG1 Fc域具有根據Eu編號方案之選自由以下組成之群的修飾之人類IgG1 Fc域：259I、252Y、307Q、308F、428L、434H、434F、434Y、434A、434M及434S。

【請求項58】

如請求項53之組合，其中該ActRII受體抗體包含相對於人類IgG1 Fc域具有根據EU編號方案之選自M428L及/或N434S的修飾之人類IgG1 Fc域。

【請求項59】

如請求項54至58中任一項之組合，其中該抗體對ActRIIA及ActRIIB

具有特異性。

【請求項60】

如請求項53至59中任一項之組合，其中該GLP-1促效劑係選自由以下組成之群：艾塞那肽、艾塞那肽緩釋劑、度拉魯肽、利拉魯肽、利西拉肽、索馬魯肽、替澤帕肽、可他肽、諾伊魯肽、胃泌酸調節素、瑞他魯肽、阿必魯肽、貝那魯肽及PEG-洛塞那肽、派維魯肽及達格列隆。

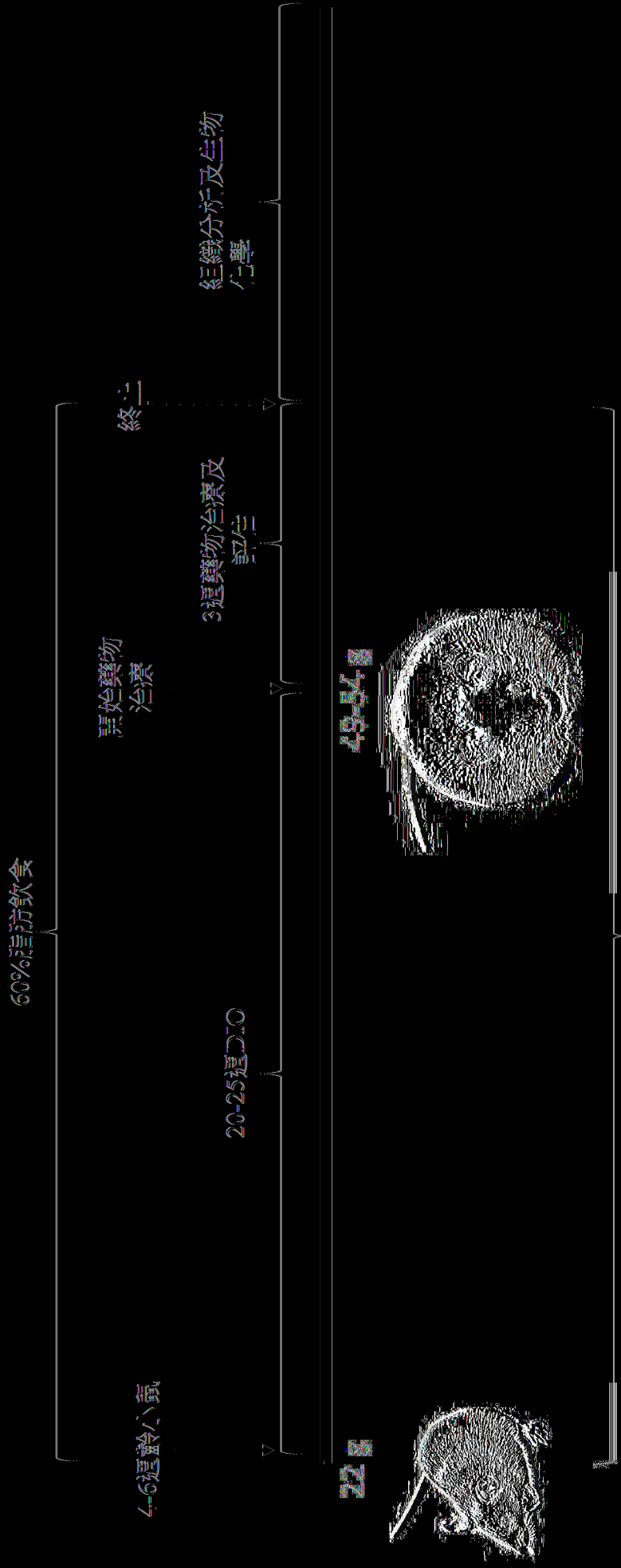
【請求項61】

如請求項53至60中任一項之組合，其中該GLP-1促效劑為雙重GLP-1促效劑及GIP促效劑、雙重GLP-1促效劑及GCG促效劑或GIP/GLP-1/升糖素受體之三重促效劑。

【請求項62】

一種醫藥組合物，其包含如請求項53至61中任一項之組合及醫藥學上可接受之賦形劑。

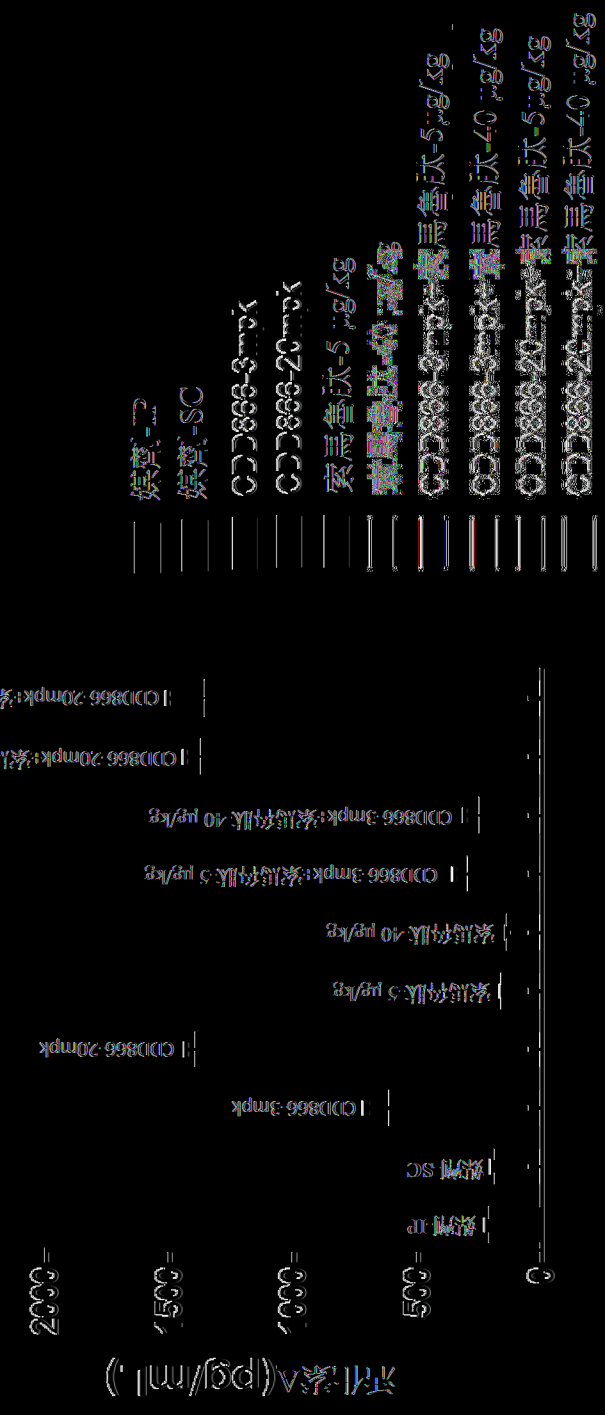
臨床研究概述：ACR受體治療與CAR-T治療之組合藥理學



食物消耗、體重、臨床評估、~~ACR~~、~~組織學~~

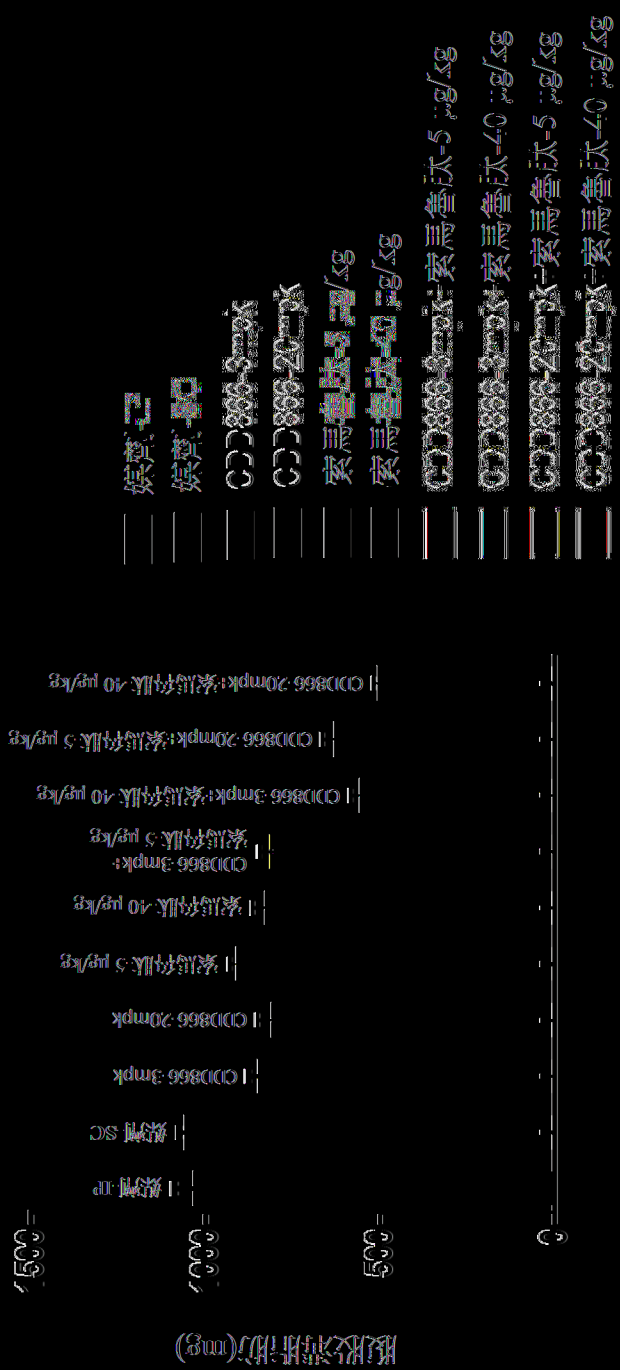
CRP

运行表A



資料表示為平均±SEM；單因子ANOVA，隨後為Dunn's test。
 CDD866 20mpk 20mg/kg 索馬魯肽 40 μg/kg

殘留量(ng)



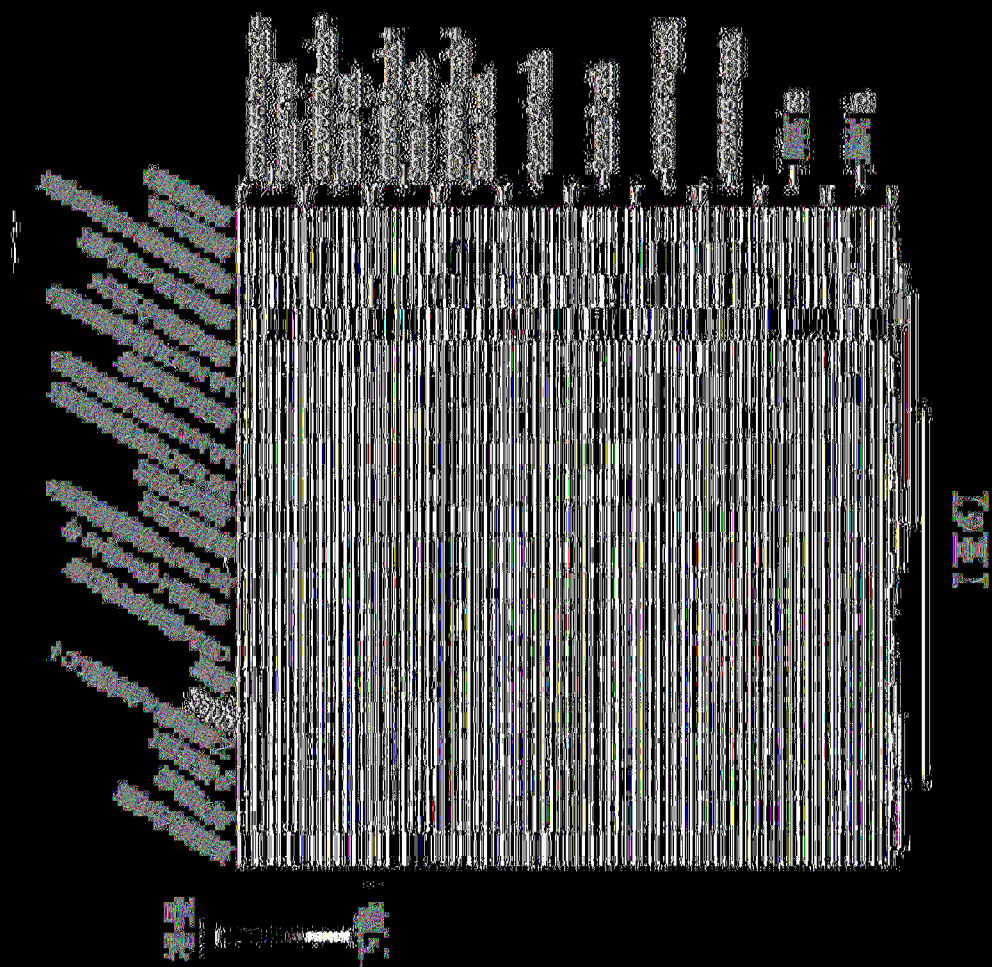
資料表示為平均值±Sem；單因子ANOVA，隨後進行Dunn's test。
 Comparison of the test results (Dunn's test)
 n=8

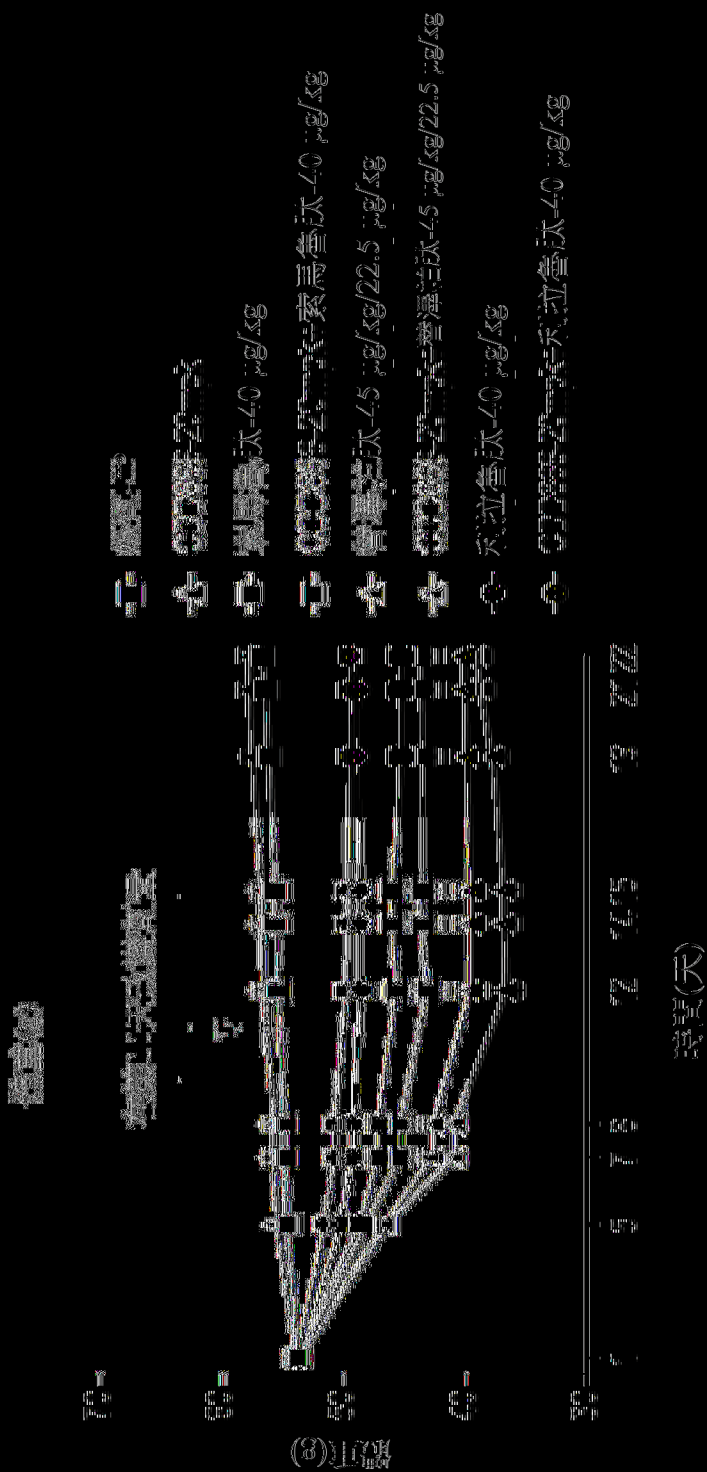
[圖43]



資料表示為平均±SEM；單因子ANOVA，隨後為藉主
 效應 (Dunn's *Post-hoc* 檢定) 進行之杜氏檢定 (Dunn's *post-hoc* test) ;
 n=8

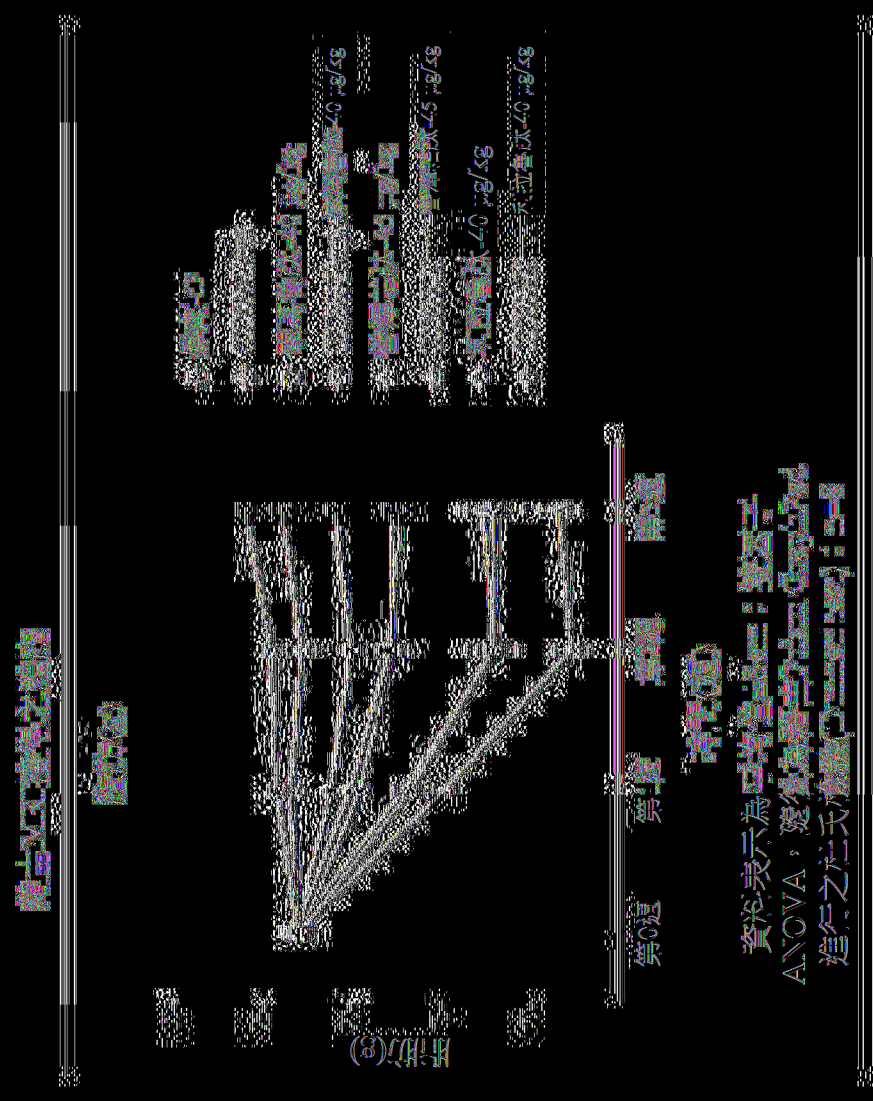
(圖4C)





資料表示為平均值±Sem；雙因子ANOVA，隨後為藉主
 Dissem. Comparison進行之三式檢驗(Dunn's test)；n=8

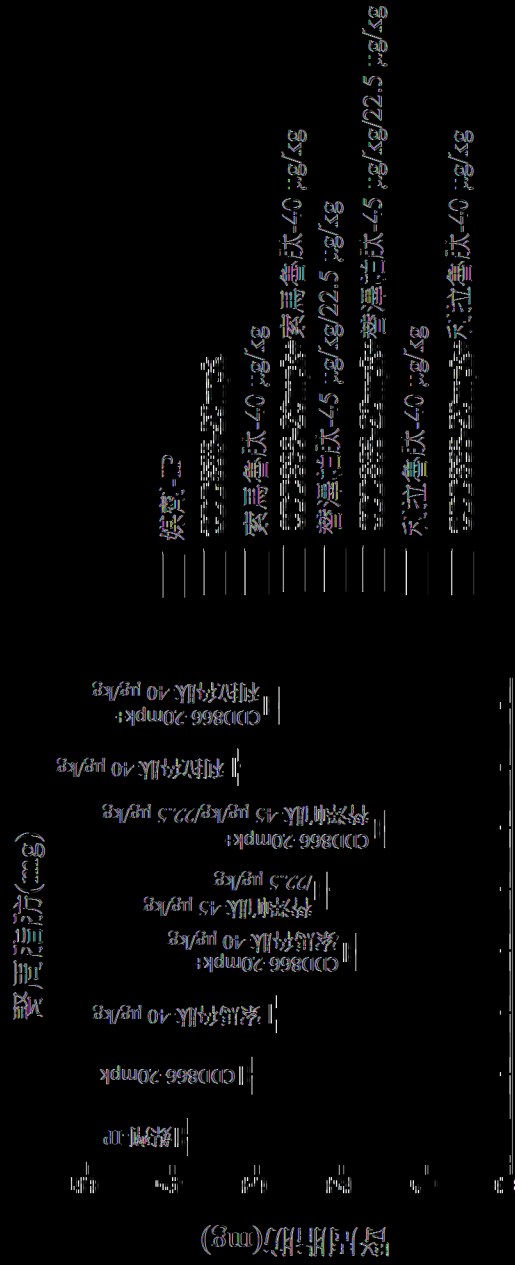
(圖7)



資料表示為中特種品二、整本子 ANOVA，選擇標準品二(Comparison) 進行之杜氏(Deuterium)比較

1011

屍檢時量測之六臟脂肪樣品



資料表示為平均±Sem; 單因子ANOVA, 隨後為藉

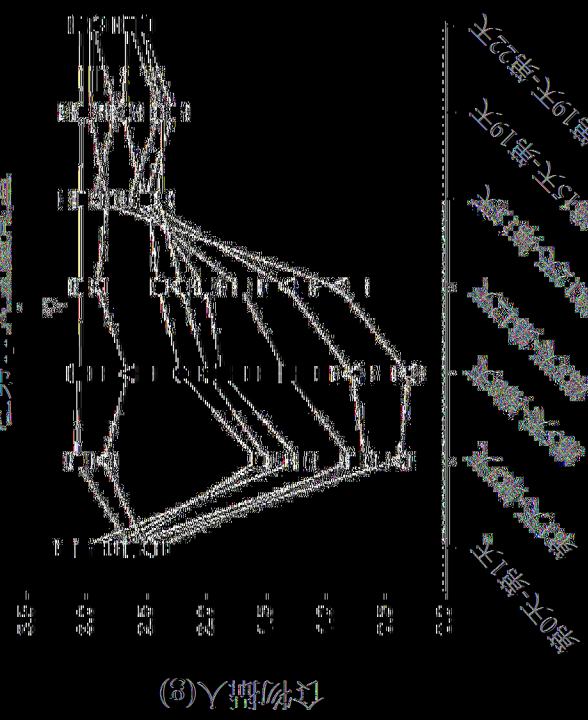
Student's Newman-Kuel's test進行之氏氏檢驗(Dunn's test);



[圖9]

食物攝入量

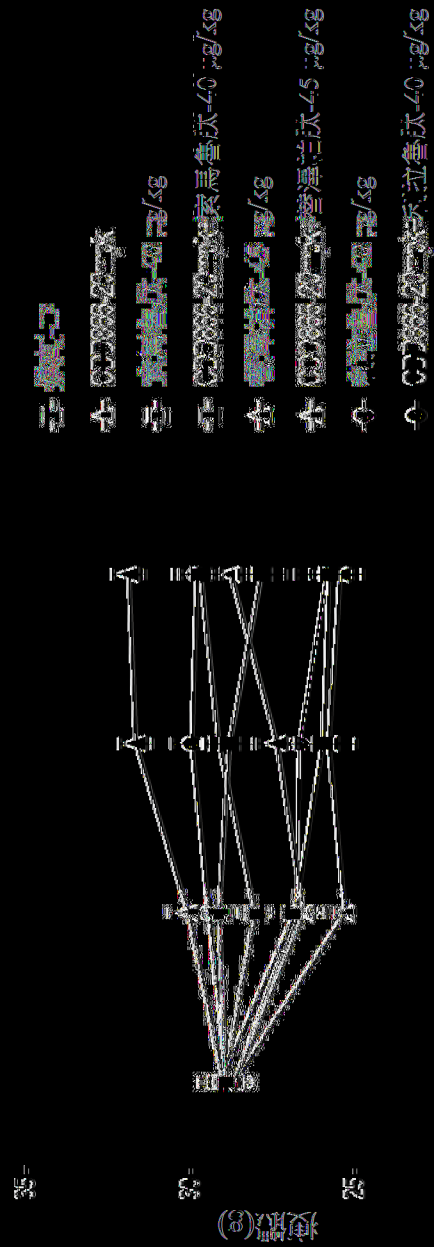
在第二天型圖量



- 二 娛樂
- A 0.77589-23.333
- 二 萊馬魯沃-40 ;g/kg
- 二 0.22399-23.333=萊馬魯沃-40 ;g/kg
- A 替通甘沃-45 ;g/kg/22.5 ;g/kg
- 二 0.22399-23.333=替通甘沃-45 ;g/kg/22.5 ;g/kg
- 二 0.77589-23.333
- 二 0.22399-23.333=亞馬魯沃-40 ;g/kg

SEM (CV)
 實驗條件為單因子SEM；雙因子ANOVA，實驗內因素為Sem。
 實驗條件為單因子SEM；雙因子ANOVA，實驗內因素為Sem。

圖 8



第0週 第1週 第2週 第3週
 第4週(週)
 第5週(週)

資料表示為平均値=Sem; 雙因子ANOVA, 隨後為藉主成分分析(Corresponding)進行之t-式檢驗
 (D_{max} test); n=8

[圖 8]

