(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119585305 A
(43)申请公布日 2025.03.07

(21)申请号 202380053521.0
(22)申请日 2023.07.13
(30)优先权数据
63/368,428 2022.07.14 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.13
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/069483 2023.07.13
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/013300 EN 2024.01.18
(71)申请人 阿根思有限公司
地址 比利时
(72)发明人 英格·万德瓦勒 斯特凡·罗斯努
(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
专利代理师 张珊珊 陈九洲
(51)Int.Cl.
C07K 16/18(2006.01)
A61P 25/02(2006.01)
A61K 39/00(2006.01)

权利要求书6页 说明书58页
序列表（电子公布）

(54)发明名称

用于治疗多灶性运动神经病(MMN)的给药方案

(57)摘要

提供了用于使用与补体组分2(C2)的C2b部分特异性结合的抗体来治疗多灶性运动神经病(MMN)的方法和给药方案。

CN 119585305 A

1.在有此需要的对象中治疗多灶性运动神经病(MMN)的方法,所述方法包括向所述对象施用有效量的补体组分2(C2)抑制剂。

2.权利要求1所述的方法,其中所述C2抑制剂以0.1mg/kg至100mg/kg的剂量施用。

3.权利要求1或2所述的方法,其中所述C2抑制剂以5mg/kg至60mg/kg的剂量施用。

4.权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述C2抑制剂以0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量施用。

5.权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述C2抑制剂以5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量施用。

6.权利要求1所述的方法,其中所述C2抑制剂以500mg至1500mg的固定剂量施用。

7.权利要求6所述的方法,其中所述C2抑制剂以1200mg的固定剂量施用。

8.权利要求1至7中任一项所述的方法,其中所述C2抑制剂静脉内施用。

9.权利要求1至7中任一项所述的方法,其中所述C2抑制剂皮下施用。

10.权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述C2抑制剂每周一次施用。

11.权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述C2抑制剂每2周一次施用。

12.权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述C2抑制剂每4周一次施用。

13.权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述C2抑制剂每8周一次施用。

14.权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述C2抑制剂以5mg/kg的剂量每周、每2周或每4周一次施用。

15.权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述C2抑制剂以10mg/kg的剂量每周、每2周或每4周一次施用。

16.权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述C2抑制剂以15mg/kg的剂量每周、每2周或每4周一次施用。

17.权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述C2抑制剂以30mg/kg的剂量每周、每2周或每4周一次施用。

18.权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述C2抑制剂以60mg/kg的剂量每周、每2周或每4周一次施用。

19.权利要求1至18中任一项所述的方法,其中所述C2抑制剂根据负荷方案施用,所述负荷方案将所述对象血液中游离C2的水平降低至阈值水平或低于阈值水平。

20.权利要求19所述的方法,其还包括在所述负荷方案之后的维持方案,其中所述维持方案包括根据将所述对象血液中游离C2的水平维持在所述阈值水平或低于所述阈值水平的方案来施用所述C2抑制剂。

21.权利要求19或20所述的方法,其中所述阈值水平为0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7或0.8μg/mL。

22.权利要求19或20所述的方法,其中所述阈值水平为所述对象的游离C2的基线水平的0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%。

23.权利要求19至22中任一项所述的方法,其中所述负荷方案为单个初始剂量,随后一个或更多个后续剂量。

24.权利要求23所述的方法,其中所述一个或更多个后续剂量各自为比所述单个初始

剂量低的量。

25.权利要求23或24所述的方法,其中所述单个初始剂量之后是1、2、3、4、5或6个后续剂量。

26.权利要求23至25中任一项所述的方法,其中所述后续剂量每周或每2周一次施用。

27.权利要求23至26中任一项所述的方法,其中所述单个初始剂量之后是4个后续剂量,并且其中所述后续剂量每周一次施用。

28.权利要求23至27中任一项所述的方法,其中第一后续剂量在所述单个初始剂量之后一周施用。

29.权利要求23至28中任一项所述的方法,其中所述单个初始剂量为0.1mg/kg至100mg/kg。

30.权利要求23至28中任一项所述的方法,其中所述单个初始剂量为10mg/kg至60mg/kg。

31.权利要求30所述的方法,其中所述单个初始剂量为15mg/kg。

32.权利要求30所述的方法,其中所述单个初始剂量为30mg/kg。

33.权利要求30所述的方法,其中所述单个初始剂量为60mg/kg。

34.权利要求23至28中任一项所述的方法,其中所述单个初始剂量为500mg至1500mg的固定剂量。

35.权利要求34所述的方法,其中所述单个初始剂量为1200mg的固定剂量。

36.权利要求23至35中任一项所述的方法,其中所述后续剂量各自为0.1mg/kg至100mg/kg。

37.权利要求23至35中任一项所述的方法,其中所述后续剂量各自为5mg/kg至60mg/kg。

38.权利要求37所述的方法,其中所述后续剂量各自为0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg。

39.权利要求38所述的方法,其中所述后续剂量各自为5mg/kg。

40.权利要求38所述的方法,其中所述后续剂量各自为10mg/kg。

41.权利要求38所述的方法,其中所述后续剂量各自为30mg/kg。

42.权利要求23至35中任一项所述的方法,其中所述后续剂量各自为500mg至1500mg的固定剂量。

43.权利要求42所述的方法,其中所述后续剂量各自为1200mg的固定剂量。

44.权利要求23至31中任一项所述的方法,其中所述单个初始剂量为15mg/kg并且所述后续剂量各自为5mg/kg。

45.权利要求23至31中任一项所述的方法,其中所述单个初始剂量为30mg/kg并且所述后续剂量各自为10mg/kg。

46.权利要求23至31中任一项所述的方法,其中所述单个初始剂量为60mg/kg并且所述后续剂量各自为30mg/kg。

47.权利要求19至46中任一项所述的方法,其中所述负荷方案是静脉内施用的。

48.权利要求19至46中任一项所述的方法,其中所述负荷方案是皮下施用的。

49.权利要求19至48中任一项所述的方法,其中所述负荷方案在1、2、3、4、5、6或7天内

将游离C2的水平降低至所述阈值水平或低于所述阈值水平。

50.权利要求19至48中任一项所述的方法,其中所述负荷方案在1、2、3、4或5周内将游离C2的水平降低至所述阈值水平或低于所述阈值水平。

51.权利要求20至50中任一项所述的方法,其中所述维持方案为每周、每2周、每3周、每4周、每5周、每6周、每7周或每8周一次施用0.1至100mg/kg的剂量。

52.权利要求20至51中任一项所述的方法,其中所述维持方案为每周一次施用0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。

53.权利要求20至51中任一项所述的方法,其中所述维持方案为每2周一次施用0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。

54.权利要求53所述的方法,其中所述维持方案为每2周一次施用10mg/kg的剂量。

55.权利要求53所述的方法,其中所述维持方案为每2周一次施用30mg/kg的剂量。

56.权利要求20至51中任一项所述的方法,其中所述维持方案为每3周一次施用0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。

57.权利要求20至51中任一项所述的方法,其中所述维持方案为每4周一次施用0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。

58.权利要求57所述的方法,其中所述维持方案为每4周一次施用5mg/kg的剂量。

59.权利要求20至51中任一项所述的方法,其中所述维持方案为每5周一次施用0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。

60.权利要求20至51中任一项所述的方法,其中所述维持方案为每6周一次施用0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。

61.权利要求20至51中任一项所述的方法,其中所述维持方案为每7周一次施用0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。

62.权利要求20至51中任一项所述的方法,其中所述维持方案为每8周一次施用0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。

63.权利要求20至51中任一项所述的方法,其中所述维持方案为每周、每2周、每3周、每4周、每5周、每6周、每7周或每8周一次施用500mg至1500mg的剂量。

64.权利要求63所述的方法,其中所述后续剂量各自为1200mg的固定剂量。

65.权利要求20至64中任一项所述的方法,其中所述维持方案在所述负荷方案之后1、2、3、4、5、6、7或8周施用。

66.权利要求20至65中任一项所述的方法,其中如果所述对象血液中游离C2的水平高于阈值水平,则施用所述维持方案。

67.权利要求20至66中任一项所述的方法,其中所述维持方案是静脉内施用的。

68.权利要求20至66中任一项所述的方法,其中所述维持方案是皮下施用的。

69.权利要求20所述的方法,其中:

所述负荷方案为:

15mg/kg的单个初始剂量;和

四个后续剂量,其各自为从所述单个初始剂量之后一周开始每周一次施用5mg/kg;并且

所述维持方案为:

每四周一次施用5mg/kg的剂量。

70.权利要求20所述的方法,其中:

所述负荷方案为:

30mg/kg的单个初始剂量;和

四个后续剂量,其各自为从所述单个初始剂量之后一周开始每周一次施用10mg/kg;并且

所述维持方案为:

每两周一次施用10mg/kg的剂量。

71.权利要求20所述的方法,其中:

所述负荷方案为:

60mg/kg的单个初始剂量;和

四个后续剂量,其各自为从所述单个初始剂量之后一周开始每周一次施用30mg/kg;并且

所述维持方案为:

每两周一次施用30mg/kg的剂量。

72.权利要求69至71中任一项所述的方法,其中所述维持方案从所述负荷方案的最后一个后续剂量之后1周开始。

73.权利要求69至71中任一项所述的方法,其中所述维持方案从所述负荷方案的最后一个后续剂量之后2周开始。

74.权利要求20至73中任一项所述的方法,其中所述负荷方案是静脉内施用的并且所述维持方案是皮下施用的。

75.权利要求20至73中任一项所述的方法,其中所述负荷方案是皮下施用的并且所述维持方案是静脉内施用的。

76.权利要求20至73中任一项所述的方法,其中所述负荷方案和所述维持方案均是静脉内施用的。

77.权利要求20至73中任一项所述的方法,其中所述负荷方案和所述维持方案均是皮下施用的。

78.前述权利要求中任一项所述的方法,其中与使用静脉内免疫球蛋白(IVIg)进行标准护理治疗所实现的对象的运动力量和/或对象的感觉症状相比,所述对象的运动力量得到改善。

79.前述权利要求中任一项所述的方法,其中与所述对象血液中游离C2的基线水平相比,所述对象在施用所述C2抑制剂之后显示出所述对象血液中游离C2的水平降低。

80.权利要求79所述的方法,其中与所述对象血液中游离C2的基线水平相比,所述对象血液中游离C2的水平降低至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。

81.前述权利要求中任一项所述的方法,其还包括向所述对象施用另外的治疗剂。

82.权利要求81所述的方法,其中所述另外的治疗剂是IVIg。

83.权利要求81所述的方法,其中所述另外的治疗剂是利妥昔单抗、依库珠单抗、环磷酰胺或霉酚酸酯。

84.权利要求82所述的方法,其中每两周一次、每三周一次、每四周一次或每五周一次向所述对象施用所述IVIg。

85.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述对象具有抗神经节苷脂IgM抗体的可检测基线血清水平。

86.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述对象先前已经用IVIg治疗。

87.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述对象先前已经用IVIg稳定。

88.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述对象依赖于IVIg。

89.权利要求1至81中任一项所述的方法,其中所述对象不同时接受IVIg。

90.权利要求89所述的方法,其中所述对象在施用所述C2抑制剂之后不需要IVIg再治疗。

91.权利要求1至89中任一项所述的方法,其中所述C2抑制剂的施用延长了距IVIg再治疗的时间。

92.前述权利要求中任一项所述的方法,其中与所述对象的基线改良的医学研究委员会(mMRC)评分相比,所述对象在施用所述C2抑制剂之后显示出mMRC评分提高。

93.权利要求92所述的方法,其中所述mMRC评分是mMRC-10总和评分或mMRC-14总和评分。

94.前述权利要求中任一项所述的方法,其中与所述对象的基线握力相比,所述对象在施用所述C2抑制剂之后显示出握力改善。

95.前述权利要求中任一项所述的方法,其中与所述对象的基线MMN Rasch构建的整体残疾量表(MMN-RODS)评分相比,所述对象在施用所述C2抑制剂之后显示出MMN-RODS评分提高。

96.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述C2抑制剂是与C2特异性结合的抗体。

97.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述C2抑制剂是与C2b特异性结合的抗体。

98.权利要求96或权利要求97所述的方法,其中所述抗体包含:重链可变区(VH)和/或轻链可变区(VL);所述重链可变区(VH)包含SEQ ID NO:7中所示的VH氨基酸序列的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列或其变体,所述变体包含所述CDRH1、CDRH2或CDRH3氨基酸序列中任一者的1至5个氨基酸变化;所述轻链可变区(VL)包含SEQ ID NO:8中所示的VL氨基酸序列的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列或其变体,所述变体包含所述CDRL1、CDRL2或CDRL3氨基酸序列中任一者的1至5个氨基酸变化。

99.权利要求96或权利要求97所述的方法,其中:

(a)所述VH包含分别为以下的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列:

SEQ ID NO:1或其含有1至5个氨基酸变化的变体,

SEQ ID NO:2或其含有1至5个氨基酸变化的变体,以及

SEQ ID NO:3或其含有1至5个氨基酸变化的变体;以及/或者

(b)所述VL包含分别为以下的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列:

SEQ ID NO:4或其含有1至5个氨基酸变化的变体,

SEQ ID NO:5或其含有1至5个氨基酸变化的变体,以及

SEQ ID NO:6或其含有1至5个氨基酸变化的变体。

100.权利要求99所述的方法,其中所述抗体包含分别在SEQ ID NO:1、2、3、4、5和6中示出的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

101.权利要求96至100中任一项所述的方法,其中所述抗体包含:VH,其含有与SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列;和/或VL,其含有与SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列。

102.权利要求96或权利要求97所述的方法,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列的VL。

103.权利要求96至102中任一项所述的方法,其中所述抗体包含:重链,其含有与SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列;和/或轻链,其含有与SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列。

104.权利要求96至102中任一项所述的方法,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列的重链和含有SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列的轻链。

105.C2抑制剂,其用于治疗多灶性运动神经病,其中所述治疗根据前述权利要求中任一项所述的方法进行。

106.C2抑制剂,其用于制备用于治疗多灶性运动神经病的药物,其中所述治疗根据前述权利要求中任一项所述的方法进行。

107.C2抑制剂用于治疗多灶性运动神经病的用途,其中所述治疗根据前述权利要求中任一项所述的方法进行。

用于治疗多灶性运动神经病(MMN)的给药方案

背景技术

[0001] 多灶性运动神经病(multifocal motor neuropathy,MMN)是罕见的慢性免疫介导的神经病,其主要涉及手、前臂和小腿的进行性肌无力。多灶性运动神经病在临床上的特征为涉及2条或更多条神经的进行性非对称性无力和部分运动传导阻滞。MMN的估计患病率为每100,000人中有0.6至2人,并且通常表现为非对称性上肢纯运动神经病。与影响上运动神经元途径和下运动神经元途径二者的肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis,ALS)不同,MMN仅涉及下运动神经元途径,特别是来自于下运动神经元的外周神经。该疾病的标志是存在多灶性运动传导阻滞,即动作电位沿轴突的传播受损,并且患者通常显示出高血清水平的针对神经节苷脂GM1(单唾液酸四己糖-神经节苷脂)的免疫球蛋白M(immunoglobulin M,IgM)抗体。GM1由神经元,特别是在郎飞结(node of Ranvier)和施万细胞(Schwann cell)周围的神经元,在神经系统中广泛表达。目前普遍存在的观点是,GM1抗体靶向郎飞结处的轴膜。这被认为会干扰轴突-施万细胞相互作用,导致该结扩大,并直接损害轴突。

[0002] IgM抗神经节苷脂GM1(抗GM1)抗体的存在和效价(在约40％的MMN患者中观察到)及其补体激活特性与临床特征(例如无力和轴突损伤)相关。这些抗GM1抗体与GM1的结合导致经典补体途径的激活,以及随后的膜攻击复合物(membrane attack complex,MAC)沉积。因此,该MAC沉积导致施万细胞-轴膜连接的破坏、离子通道聚集的移位、以及(旁)结区((para)nodal region)处膜完整性的扰乱,从而导致脱髓鞘。这些发现表明,补体在MMN的发病机制中发挥重要作用,并且补体激活的抑制可为该疾病提供新的治疗选择。

[0003] 目前,高剂量IV免疫球蛋白(IV immunoglobulin,IVIg)治疗是唯一批准用于MMN的治疗。IVIg治疗通常改善肌肉力量,但是IVIg在减轻MMN症状方面的效力在数年之后下降,并且许多患者报告有进行性神经系统缺陷。尽管用IVIg进行治疗,但由于持续的轴突变性,MMN相关的失能将继续发展。

[0004] 因此,对用于治疗MMN的有效治疗选择仍然存在未满足的医学需求。

发明内容

[0005] 本公开内容涉及用于用补体组分2(C2)抑制剂来治疗MMN的方法。本文中还提供了用于施用C2抑制剂的特定给药方案,所述C2抑制剂导致患有MMN的对象的血液中游离C2水平的快速降低。在一个实施方案中,给药方案包含快速降低对象中游离C2的负荷方案,随后是维持对象中降低的游离C2水平的维持方案。

[0006] 在一个方面中,本文中提供了在有此需要的对象中治疗多灶性运动神经病(MMN)的方法,所述方法包括向对象施用有效量的C2抑制剂。

[0007] 在一个实施方案中,C2抑制剂以0.1mg/kg至100mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以10mg/kg至60mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量施

用。在一个实施方案中,C2抑制剂以5mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以10mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以15mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以30mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以60mg/kg的剂量施用。

[0008] 在一个实施方案中,C2抑制剂以500mg至1500mg的固定剂量施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以1200mg的固定剂量施用。

[0009] 在一个实施方案中,C2抑制剂静脉内或皮下施用。在一个实施方案中,C2抑制剂静脉内施用。在一个实施方案中,C2抑制剂皮下施用。

[0010] 在一个实施方案中,C2抑制剂每周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂每2周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂每4周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂每8周一次施用。

[0011] 在一个实施方案中,C2抑制剂以10mg/kg的剂量每周或每2周一次静脉内施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以30mg/kg的剂量每周或每2周一次静脉内施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以60mg/kg的剂量每周或每2周一次静脉内施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以15mg/kg的剂量每周或每2周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以5mg/kg的剂量每周、每2周或每4周一次施用。

[0012] 在一个实施方案中,C2抑制剂根据负荷方案施用,所述负荷方案将对象血液中游离C2的水平降低至阈值水平或低于阈值水平。

[0013] 在一个实施方案中,该方法还包括在负荷方案之后的维持方案,其中维持方案包括根据将对象血液中游离C2的水平维持在阈值水平或低于阈值水平的方案来施用C2抑制剂。

[0014] 在一个实施方案中,阈值水平为0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7或0.8μg/mL。在一个实施方案中,阈值水平为对象的游离C2的基线水平的0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%。

[0015] 在一个实施方案中,负荷方案为单个初始剂量,随后一个或更多个后续剂量。在一个实施方案中,一个或更多个后续剂量各自为比单个初始剂量低的量。

[0016] 在一个实施方案中,单个初始剂量之后是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个后续剂量。在一个实施方案中,后续剂量每周、每2周或每4周一次施用。

[0017] 在一个实施方案中,单个初始剂量之后是4个后续剂量,并且其中后续剂量每周一次施用。在一个实施方案中,第一后续剂量在单个初始剂量之后一周施用。

[0018] 在一个实施方案中,单个初始剂量为0.1mg/kg至100mg/kg。在一个实施方案中,单个初始剂量为10mg/kg至60mg/kg。在一个实施方案中,单个初始剂量为10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg。在一个实施方案中,单个初始剂量为15mg/kg。在一个实施方案中,单个初始剂量为30mg/kg。在一个实施方案中,单个初始剂量为60mg/kg。

[0019] 在一个实施方案中,单个初始剂量为500mg至1500mg的固定剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为1200mg的固定剂量。

[0020] 在一个实施方案中,后续剂量各自为0.1mg/kg至100mg/kg。在一个实施方案中,后续剂量各自为5mg/kg至60mg/kg。在一个实施方案中,后续剂量各自为0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg。在一个实施方案中,后

续剂量各自为5mg/kg。在一个实施方案中,后续剂量各自为10mg/kg。在一个实施方案中,后续剂量各自为30mg/kg。

[0021] 在一个实施方案中,后续剂量各自为500mg至1500mg的固定剂量。在一个实施方案中,后续剂量各自为1200mg的固定剂量。

[0022] 在一个实施方案中,单个初始剂量为15mg/kg并且后续剂量各自为5mg/kg。在一个实施方案中,单个初始剂量为30mg/kg并且后续剂量各自为10mg/kg。在一个实施方案中,单个初始剂量为60mg/kg并且后续剂量各自为30mg/kg。

[0023] 在一个实施方案中,负荷方案是静脉内施用的或皮下施用的。在一个实施方案中,负荷方案是静脉内施用的。在一个实施方案中,负荷方案是皮下施用的。

[0024] 在一个实施方案中,负荷方案在1、2、3、4、5、6或7天内将游离C2的水平降低至阈值水平或低于阈值水平。在一个实施方案中,负荷方案在1、2、3、4或5周内将游离C2的水平降低至阈值水平或低于阈值水平。

[0025] 在一个实施方案中,维持方案为每周、每2周、每3周、每4周、每5周、每6周或每8周一次施用0.1至100mg/kg的剂量。

[0026] 在一个实施方案中,维持方案为每周一次施用0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每2周一次施用0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每3周一次施用0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每4周一次施用0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每5周一次施用0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每6周一次施用的0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每7周一次施用0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每8周一次施用0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。

[0027] 在一个实施方案中,维持方案为每周、每2周、每3周、每4周、每5周、每6周、每7周或每8周一次施用500mg至1500mg的剂量。在一个实施方案中,后续剂量各自为1200mg的固定剂量。

[0028] 在一个实施方案中,维持方案在负荷方案之后1、2、3、4、5、6、7或8周施用。在一个实施方案中,如果对象血液中游离C2的水平高于阈值水平,则施用维持方案。在一个实施方案中,维持方案是静脉内施用的或皮下施用的。在一个实施方案中,维持方案是静脉内施用的。在一个实施方案中,维持方案是皮下施用的。

[0029] 在一个实施方案中,负荷方案为:30mg/kg的单个初始剂量;和四个后续剂量,其各自为从单个初始剂量之后一周开始每周一次施用10mg/kg;并且维持方案为:每两周一次施用10mg/kg的剂量。

[0030] 在一个实施方案中,负荷方案为:60mg/kg的单个初始剂量;和四个后续剂量,其各自为从单个初始剂量之后一周开始每周一次施用30mg/kg;并且维持方案为:每两周一次施

用30mg/kg的剂量。

[0031] 在一个实施方案中,负荷方案为:15mg/kg的单个初始剂量;和四个后续剂量,其各自为从单个初始剂量之后一周开始每周一次施用5mg/kg;并且维持方案为:每四周一次施用5mg/kg的剂量。

[0032] 在一个实施方案中,维持方案从负荷方案的最后一个后续剂量之后1周开始。在一个实施方案中,维持方案从负荷方案的最后一个后续剂量之后2周开始。

[0033] 在一个实施方案中,负荷方案是静脉内施用的并且维持方案是皮下施用的。在一个实施方案中,负荷方案是皮下施用的并且维持方案是静脉内施用的。在一个实施方案中,负荷方案和维持方案均是静脉内施用的。在一个实施方案中,负荷方案和维持方案均是皮下施用的。

[0034] 在一个实施方案中,与使用静脉内免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin,IVIg)进行标准护理治疗所实现的对象的运动力量和/或对象的感觉症状相比,对象的运动力量和/或对象的感觉症状得到改善。

[0035] 在一个实施方案中,与对象血液中游离C2的基线水平相比,对象在施用C2抑制剂之后显示出对象血液中游离C2的水平降低。在一个实施方案中,与对象血液中游离C2的基线水平相比,对象血液中游离C2的水平降低至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。

[0036] 在一个实施方案中,该方法还包括向对象施用另外的治疗剂。在一个实施方案中,另外的治疗剂是IVIg。在一个实施方案中,另外的治疗剂是利妥昔单抗(rituximab)、依库珠单抗(eculizumab)、环磷酰胺或霉酚酸酯。

[0037] 在一个实施方案中,每两周一次、每三周一次、每四周一次或每五周一次向对象施用IVIg。

[0038] 在一个实施方案中,对象具有抗神经节苷脂IgM抗体的可检测基线血清水平。

[0039] 在一个实施方案中,对象先前已经用IVIg治疗。在一个实施方案中,对象先前已经用IVIg稳定。在一个实施方案中,对象依赖于IVIg。

[0040] 在一个实施方案中,对象不同时接受IVIg。在一个实施方案中,对象在施用C2抑制剂之后不需要IVIg再治疗。在一个实施方案中,C2抑制剂的施用延长了距IVIg再治疗的时间。

[0041] 在一个实施方案中,与对象的基线改良的医学研究委员会(modified Medical Research Council,mMRC)评分相比,对象在施用C2抑制剂之后显示出mMRC评分提高。在一个实施方案中,mMRC评分是mMRC-10总和评分或mMRC-14总和评分。

[0042] 在一个实施方案中,与对象的基线握力相比,对象在施用C2抑制剂之后显示出握力改善。

[0043] 在一个实施方案中,与对象的基线MMN Rasch构建的整体残疾量表(MMN-RODS©)(MMN Rasch-built Overall Disability Scale)评分相比,对象在施用C2抑制剂之后显示出MMN-RODS©评分提高。

[0044] 在一个实施方案中,C2抑制剂是与C2特异性结合的抗体。

[0045] 在一个实施方案中,抗体包含:重链可变区(VH)和/或轻链可变区(VL);所述重链可变区(VH)包含SEQ ID NO:7中所示的VH氨基酸序列的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列或

其变体,所述变体包含CDRH1、CDRH2或CDRH3氨基酸序列中任一者的1至5个氨基酸变化;所述轻链可变区(VL)包含SEQ ID NO:8中所示的VL氨基酸序列的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列或其变体,所述变体包含CDRL1、CDRL2或CDRL3氨基酸序列中任一者的1至5个氨基酸变化。

[0046] 在一个实施方案中,(a)VH包含分别为以下的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列:SEQ ID NO:1或其含有1至5个氨基酸变化的变体、SEQ ID NO:2或其含有1至5个氨基酸变化的变体、SEQ ID NO:3或其含有1至5个氨基酸变化的变体;和/或(b)VL包含分别为以下的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列:SEQ ID NO:4或其含有1至5个氨基酸变化的变体、SEQ ID NO:5或其含有1至5个氨基酸变化的变体、SEQ ID NO:6或其含有1至5个氨基酸变化的变体。

[0047] 在一个实施方案中,抗体包含分别在SEQ ID NO:1、2、3、4、5和6中示出的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0048] 在一个实施方案中,抗体包含:VH,其含有与SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列;和/或VL,其含有与SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列。

[0049] 在一个实施方案中,抗体包含含有SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,VH的氨基酸序列由SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列组成并且VL的氨基酸序列由SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列组成。

[0050] 在一个实施方案中,抗体包含:重链,其含有与SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列;和/或轻链,其含有与SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列。

[0051] 在一个实施方案中,抗体包含含有SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列的重链和含有SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列的轻链。在一个实施方案中,重链的氨基酸序列由SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列组成并且轻链的氨基酸序列由SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列组成。

[0052] 在一个方面中,本文中提供了C2抑制剂,其用于治疗多灶性运动神经病,其中所述治疗根据本文中公开的方法进行。

[0053] 在一个方面中,本文中提供了C2抑制剂,其用于制备用于治疗多灶性运动神经病的药物,其中所述治疗根据本文中公开的方法进行。

[0054] 在一个方面中,本文中提供了C2抑制剂用于治疗多灶性运动神经病的用途,其中所述治疗根据本文中公开的方法进行。

具体实施方式

[0055] 本公开内容涉及用于用C2抑制剂(例如,抗C2抗体)治疗MMN的方法。本文中还提供了用于施用C2抑制剂的特定给药方案,所述C2抑制剂导致患有MMN的对象的血液中游离C2水平的快速降低。在一个实施方案中,给药方案包含快速降低对象中游离C2的负荷方案,随后是维持对象中降低的游离C2水平的维持方案。

[0056] 定义

[0057] 本文中使用的术语“抗体”及其变化形式包括全长抗体、全长抗体的抗原结合片段、以及包含抗体CDR、VH区和/或VL区的分子。抗体的实例包括但不限于单克隆抗体、重组产生的抗体、单特异性抗体、多特异性抗体(包括双特异性抗体)、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体、免疫球蛋白、合成抗体、包含两个重链和两个轻链分子的四聚体抗体、抗体轻链单体、抗体重链单体、抗体轻链二聚体、抗体重链二聚体、抗体轻链-抗体重链对、胞内抗体(intrabody)、异缀合抗体、抗体-药物缀合物、单结构域抗体、单价抗体、单链抗体或单链Fv(single-chain Fv,scFv)、骆驼化抗体、亲和体(affibody)、Fab片段、F(ab')2片段、二硫键连接的Fv(sdFv)、抗独特型(抗Id,anti-idiotypic)抗体(包括例如,抗-抗Id抗体)、以及任意以上的抗原结合片段。在某些实施方案中,本文中所述的抗体是指多克隆抗体群。抗体可以是免疫球蛋白分子的任何类型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY)、任何类别(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1或IgA2)或任何亚类(例如,IgG2a或IgG2b)。在某些实施方案中,本文中所述的抗体是IgG抗体或者其类别(例如,人IgG1或IgG4)或亚类。在一个实施方案中,抗体是人源化单克隆抗体。在一个实施方案中,抗体是人单克隆抗体。

[0058] 本文中使用的术语“CDR”或“互补决定区”意指存在于重链多肽和轻链多肽的可变区内的不相邻抗原结合位点。这些特定区域已由例如以下描述:Kabat et al.,J.Biol.Chem.252,6609-6616(1977)和Kabat et al.,Sequences of Proteins of Immunological Interest.(1991);Chothia et al.,J.Mol.Biol.196:901-917(1987);以及MacCallum et al.,J.Mol.Biol.262:732-745(1996),其全部均通过引用整体并入本文,其中定义包括氨基酸残基在彼此比较时的重叠或子集(参见下表1)。在某些实施方案中,术语“CDR”是由MacCallum et al.,J.Mol.Biol.262:732-745(1996)和Martin A.“Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains,”in Antibody Engineering,Kontermann and Dübel,eds.,第31章,第422至439页,Springer-Verlag,Berlin(2001)所限定的CDR。在某些实施方案中,术语“CDR”是由Kabat et al.,J.Biol.Chem.252,6609-6616(1977)和Kabat et al.,Sequences of Proteins of Immunological Interest.(1991)所限定的CDR。在某些实施方案中,抗体的重链CDR和轻链CDR使用不同惯例来限定。在某些实施方案中,重链CDR和/或轻链CDR通过对抗体进行结构分析以及对可变区中被预测与靶分子(例如,人C2)的表位区接触的残基进行鉴定来限定。CDRH1、CDRH2和CDRH3表示重链CDR,并且CDRL1、CDRL2和CDRL3表示轻链CDR。

[0059] 表1:CDR定义

[0060]

	CDR 定义		
	Kabat	Chothia	MacCallum
VH CDR1	31-35	26-32	30-35
VH CDR2	50-65	53-55	47-58
VH CDR3	95-102	96-101	93-101
VL CDR1	24-34	26-32	30-36
VL CDR2	50-56	50-52	46-55
VL CDR3	89-97	91-96	89-96

[0061] 本文中使用的术语“可变区”和“可变结构域”可互换使用并且是本领域中通用的。

可变区通常是指抗体的一部分,一般而言,指轻链或重链的一部分,通常为成熟重链中的约氨基端110至120个氨基酸或110至125个氨基酸以及成熟轻链中的约90至115个氨基酸,它们在抗体之间的序列上差异巨大并且用于特定抗体针对其特定抗原的结合和特异性。序列的变异性集中在那些被称为互补决定区(complementarity determining region,CDR)的区域,而可变区中更高度保守的区域被称为框架区(framework region,FR)。不希望受任何特定机制或理论的束缚,认为轻链和重链的CDR主要负责抗体与抗原的相互作用和特异性。在某些实施方案中,可变区是人可变区。在某些实施方案中,可变区包含啮齿动物或鼠CDR和人框架区(FR)。在一个实施方案中,可变区是灵长类(例如,非人灵长类)可变区。在一个实施方案中,可变区包含啮齿动物或鼠CDR和灵长类(例如,非人灵长类)框架区(FR)。

[0062] 本文中使用的术语“VH”和“VL”分别指抗体重链可变区和轻链可变区,如Kabat et al.,(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest(NIH出版物No.91-3242,Bethesda)中所描述,其通过引用整体并入本文。

[0063] 本文中使用的术语“恒定区”是本领域中通用的。恒定区是抗体的一部分,例如,轻链和/或重链的羧基端部分,其不直接参与抗体与抗原的结合,但可表现出多种效应物功能,例如与Fc受体(例如,Fcγ受体)的相互作用。

[0064] 本文中使用的术语“重链”当提及抗体而使用时可指任何不同的类型,例如,alpha(α)、delta(δ)、epsilon(ε)、gamma(γ)和mu(μ)(基于恒定区的氨基酸序列),其分别产生IgA、IgD、IgE、IgG和IgM类别的抗体,包括IgG亚类,例如,IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。

[0065] 本文中使用的术语“轻链”当提及抗体而使用时可指任何不同类型,例如,kappa(κ)或lambda(λ)(基于恒定区的氨基酸序列)。轻链氨基酸序列在本领域中是公知的。在一个实施方案中,轻链是人轻链。

[0066] 本文中使用的术语“特异性结合”、“特异性识别”、“免疫特异性结合”和“免疫特异性识别”在抗体的背景下为类似术语并指与抗原(例如,表位或免疫复合物)结合的分子,这样的结合为本领域技术人员所理解的。例如,与抗原特异性结合的分子可通常以由例如免疫测定、BIAcore®、KinExA3000仪器(Sapidyne Instruments,Boise,ID)或本领域中已知的其他测定所确定的较低亲和力与其他肽或多肽结合。在一个实施方案中,与抗原特异性结合的分子以这样的KA与抗原结合,该KA为该分子与另一抗原进行非特异性结合时的KA的至少2个对数(例如,10的因子)、2.5个对数、3个对数、4个对数大或更大。

[0067] 本文中使用的术语“EU编号系统”是指抗体恒定区的EU编号惯例,如Edelman G.M.et al.,Proc.Natl.Acad.USA,63,78-85(1969)和Kabat et al.,Sequences of Proteins of Immunological Interest,U.S.Dept.Health and Human Services,第5版,1991中所描述,其各自均通过引用整体并入本文。

[0068] 本文中使用的术语“对象”包括任何人或非人动物。在一个实施方案中,对象是人。

[0069] 本文中使用的术语“基线”是指在第一次施用(例如,静脉内或皮下施用)治疗(例如,C2抑制剂)之前对象中(例如,对象血液中)的测量结果(例如,游离C2水平)。

[0070] 本文中使用的术语“有效量”在向对象施用治疗的背景下是指实现所期望预防或治疗作用的治疗的量。

[0071] 本文中使用的术语“IVIg再治疗”是指向先前已经用IVIg治疗过的对象施用IVIg治疗。在一个实施方案中,基于临床恶化向对象给予IVIg再治疗。在一个实施方案中,临床

恶化被限定为与随机化当天相比,至少连续2天观察到任意一只手的握力下降>30%(基于3天的平均计算)和/或mMRC-10总和评分下降至少2分。

[0072] 本文中使用的术语“IVIg依赖性的”或“依赖于IVIg”是指如果停止IVIg治疗则对象显示出临床恶化,或者如果启动IVIg治疗则对象显示出临床改善。在一个实施方案中,如果对象针对IVIg稳定长于3个月并且确认了临床上有意义的恶化,则认为对象是IVIg依赖性的。在一个实施方案中,如果对象针对IVIg稳定少于3个月并且在启动IVIg治疗之后表现出临床改善,则认为对象是IVIg依赖性的。

[0073] 本文中使用的术语“约”当提及可测量的值(例如剂量)时涵盖给定值或范围的±20%、±15%、±10%、±5%、±1%或±0.1%的变化,因为其适合于进行本文中公开的方法。

[0074] 多灶性运动神经病(MMN)

[0075] MMN的诊断

[0076] MMN的诊断取决于:表明患者具有影响个体神经的纯运动障碍,没有上运动神经元(upper motor neuron,UMN)体征,只有轻微感觉缺失或没有感觉缺失,以及具有传导阻滞的证据。这些标准被设计成将该病症与以下区分开来:ALS(纯运动但具有UMN体征)、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy,CIDP)的Lewis-Sumner综合征变体(类似于MMN,但通常具有显著的感觉缺失)和“血管炎”(由神经中血管的炎性损伤引起的一种类型的多发性单神经病综合征,其还引起感觉和运动症状)。

[0077] 通常需要神经科专家基于病史和身体检查以及电诊断研究(包括神经传导研究(nerve conduction study,NCS)和针肌电图(EMG)(needle electromyography))来确定诊断。NCS通常表明传导阻滞。这可通过显示出神经信号无法在沿神经的一些点处传导通过“病变”来实现。例如,如果神经在前臂中被阻滞,则在刺激物被置于腕处的情况下,电脉冲可容易地从腕传至手。然而,如果刺激物被施加在肘部,则信号将被阻滞而无法到达手。在MMN中,沿同一路径的感觉传导应该是正常的。测试的EMG部分以肌肉发力(fire)方式来寻找信号。在MMN中,EMG将最可能揭示异常,表明一定百分比的运动轴突已经受损。频繁地进行针对GM1抗体的实验室测试,并且如果它们是异常的,则会非常有帮助。然而,由于只有三分之一的患有MMN的患者具有这些抗体,因此阴性测试并不排除该病症。脊髓液检查通常没有帮助。

[0078] 标准护理治疗

[0079] 在2012年,美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration,FDA)批准了用于治疗MMN的Gammagard Liquid 10%。该药物是静脉内免疫球蛋白(IVIg),并且大多数受影响个体对用IVIg进行的治疗均有响应。当治疗开始时,通常快速改善肌无力。IVIg治疗的作用最终逐渐减弱,并且受影响个体需要每2至6周再次服用该药物(维持治疗)。有时,受影响个体对该药物的响应变低,并且将需要较高剂量或更频繁的维持治疗。如果受影响个体对用IVIg进行的治疗不响应或对该治疗停止响应,则可尝试其他药物。已经测试了用于治疗MMN的多种其他药物,包括环磷酰胺、利妥昔单抗、β-干扰素、霉酚酸酯、环孢素、硫唑嘌呤和英夫利西单抗(infliximab)。

[0080] C2抑制剂

[0081] 可用于本文中提供的方法和用途的C2抑制剂包括但不限于任何抗C2抗体。

[0082] 在一个实施方案中,C2抑制剂是以pH依赖性和Ca2+依赖性方式与C2的C2b部分进行特异性结合的抗体。在一个实施方案中,C2抑制剂是抗C2b抗体。本文中使用的C2b是指补体蛋白C2的较小的30kDa片段。在一个实施方案中,抗体抑制C2的功能并阻断下游补体激活。

[0083] 在一个实施方案中,抗体包含:重链可变区(VH)和/或轻链可变区(VL);所述重链可变区(VH)包含SEQ ID NO:7中所示的VH氨基酸序列的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列或其变体,所述变体包含CDRH1、CDRH2或CDRH3氨基酸序列中任一者的1至5个氨基酸变化;所述轻链可变区(VL)包含SEQ ID NO:8中所示的VL氨基酸序列的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列或其变体,所述变体包含CDRL1、CDRL2或CDRL3氨基酸序列中任一者的1至5个氨基酸变化。

[0084] 在一个实施方案中,(a)VH包含分别为以下的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列:SEQ ID NO:1或其含有1至5个氨基酸变化的变体、SEQ ID NO:2或其含有1至5个氨基酸变化的变体、以及SEQ ID NO:3或其含有1至5个氨基酸变化的变体;和/或(b)VL包含分别为以下的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列:SEQ ID NO:4或其含有1至5个氨基酸变化的变体、SEQ ID NO:5或其含有1至5个氨基酸变化的变体、以及SEQ ID NO:6或其含有1至5个氨基酸变化的变体。

[0085] 在一个实施方案中,抗体包含分别在SEQ ID NO:1、2、3、4、5和6中示出的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0086] 在一个实施方案中,抗体包含:VH,其含有与SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列;和/或VL,其含有与SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列。

[0087] 在一个实施方案中,抗体包含含有SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列的VL。在一个实施方案中,VH的氨基酸序列由SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列组成并且VL的氨基酸序列由SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列组成。

[0088] 在一个实施方案中,抗体包含:重链,其含有与SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列;和/或轻链,其含有与SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列。

[0089] 在一个实施方案中,抗体包含含有SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列的重链和含有SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列的轻链。在一个实施方案中,重链的氨基酸序列由SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列组成并且轻链的氨基酸序列由SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列组成。

[0090] 在一个实施方案中,抗体是ARGX-117,其序列在下表2中提供。

[0091] 表2:ARGX-117的氨基酸序列

[0092]

描述	SEQ ID NO:	氨基酸序列
CDRH1	1	DYNMD
CDRH2	2	DINPNYESTGYNQKFKG
CDRH3	3	EDDHDAFAY
CDRL1	4	RASKSVRTSGYNYMH
CDRL2	5	LASNLKS
CDRL3	6	QHSRELPYT
VH	7	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNMDWVRQATGQ GLEWIGDINPNYESTGYNQKFKGRATMTVDKSISTAYMELSSLRSE DTAVYYCAREDDHDAFAYWGQGTLVTVSS
VL	8	DNVLTQSPDSLAVSLGERATISCRASKSVRTSGYNYMHWYQQKPG QPPKLLIYLASNLKSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDAATYYC QHSRELPYTFGQGTKLEIK
重链	9	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNMDWVRQA TGQGLEWIGDINPNYESTGYNQKFKGRATMTVDKSISTAYM ELSSLRSEDTAVYYCAREDDHDAFAYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG
轻链	10	DNVLTQSPDSLAVSLGERATISCRASKSVRTSGYNYMHWYQQKPG QPPKLLIYLASNLKSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDAATYYC QHSRELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0093] ARGX-117以pH依赖性和Ca^{2+}依赖性方式结合人C2和食蟹猴C2,其中分别地,对人C2的亲和力为0.109nM至2.02nM,并且对食蟹猴C2的亲和力为0.056nM至0.13nM。在本文中公开的任一方法的一个实施方案中,C2抑制剂以pH依赖性和Ca^{2+}依赖性方式结合人C2和食蟹猴C2,其中分别地,对人C2的亲和力为0.109nM至2.02nM,并且对食蟹猴C2的亲和力为0.056nM至0.13nM。ARGX-117不与来自大鼠、兔、仓鼠、小鼠和豚鼠的C2交叉反应。表位作图揭示了ARGX-117主要结合C2的sushi 2结构域。在本文中公开的任一方法的一个实施方案中,C2抑制剂结合C2的sushi 2结构域。

[0094] ARGX-117抑制补体系统的经典和凝集素途径,但不影响替代途径。在本文中公开的任一方法的一个实施方案中,C2抑制剂抑制补体系统的经典和凝集素途径。在本文中公开的任一方法的一个实施方案中,C2抑制剂不抑制替代途径。

[0095] 方法和给药方案

[0096] 本公开内容表明,C2抑制剂在治疗多灶性运动神经病(MMN)方面高度有效。因此,本公开内容广泛地涉及用C2抑制剂治疗MMN的方法。本文中还提供了用于施用C2抑制剂的特定给药方案,所述C2抑制剂导致患有MMN的对象的血液中游离C2水平的快速降低。

[0097] 在一个方面中,本文中提供了在有此需要的对象中治疗多灶性运动神经病(MMN)的方法,所述方法包括向对象施用有效量的C2抑制剂。

[0098] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约0.1mg/kg至100mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg至60mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以以下

的剂量施用:

[0099] 约0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0100] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约10mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约15mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约30mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约60mg/kg的剂量施用。

[0101] 在一个实施方案中,C2抑制剂以0.1mg/kg至100mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以5mg/kg至60mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以以下的剂量施用:

[0102] 0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0103] 在一个实施方案中,C2抑制剂以0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量施用。

[0104] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约500mg至1500mg的固定剂量施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量施用。

[0105] 在一个实施方案中,C2抑制剂以500mg至1500mg的固定剂量施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量施用。

[0106] 在一个实施方案中,C2抑制剂静脉内或皮下施用。在一个实施方案中,C2抑制剂静脉内施用。在一个实施方案中,C2抑制剂皮下施用。

[0107] 在一个实施方案中,C2抑制剂每周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂每2周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂每4周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂每5周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂每6周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂每7周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂每8周一次施用。

[0108] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约0.1mg/kg至100mg/kg的剂量每周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg至60mg/kg的剂量每周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以以下的剂量每周一次施用:约0.1mg/kg,

[0109] 0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0110] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量每周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制

剂以约5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量每周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg的剂量每周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约10mg/kg的剂量每周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约15mg/kg的剂量每周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约30mg/kg的剂量每周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约60mg/kg的剂量每周一次施用。

[0111] 在一个实施方案中,C2抑制剂以0.1mg/kg至100mg/kg的剂量每周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以5mg/kg至60mg/kg的剂量每周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以以下的剂量每周一次施用:

[0112] 0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0113] 在一个实施方案中,C2抑制剂以0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量每周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的每周一次剂量施用。

[0114] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约500mg至1500mg的固定剂量每周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量每周一次施用。

[0115] 在一个实施方案中,C2抑制剂以500mg至1500mg的固定剂量每周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量每周一次施用。

[0116] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约0.1mg/kg至100mg/kg的剂量每2周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg至60mg/kg的剂量每2周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以以下的剂量每2周一次施用:

[0117] 约0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,445mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。在一个实施方案中,C2抑制剂以约0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量每2周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量每2周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg的剂量每2周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约10mg/kg的剂量每2周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约15mg/kg的剂量每2周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约30mg/kg的剂量每2周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约60mg/kg的剂量每2周一次施用。

[0118] 在一个实施方案中,C2抑制剂以0.1mg/kg至100mg/kg的剂量每2周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以5mg/kg至60mg/kg的剂量每2周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以以下的剂量每2周一次施用:

[0119] 0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0120] 在一个实施方案中,C2抑制剂以0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量每2周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量每2周一次施用。

[0121] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约500mg至1500mg的固定剂量每2周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量每2周一次施用。

[0122] 在一个实施方案中,C2抑制剂以500mg至1500mg的固定剂量每2周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量每2周一次施用。

[0123] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约0.1mg/kg至100mg/kg的剂量每3周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg至60mg/kg的剂量每3周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以以下的剂量每3周一次施用:

[0124] 约0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0125] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量每3周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量每3周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg的剂量每3周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约10mg/kg的剂量每3周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约15mg/kg的剂量每3周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约30mg/kg的剂量每3周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约60mg/kg的剂量每3周一次施用。

[0126] 在一个实施方案中,C2抑制剂以0.1mg/kg至100mg/kg的剂量每3周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以5mg/kg至60mg/kg的剂量每3周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以以下的剂量每3周一次施用:

[0127] 0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0128] 在一个实施方案中,C2抑制剂以0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量每3周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量每3周一次施用。

[0129] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约500mg至1500mg的固定剂量每3周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量每3周一次施用。

[0130] 在一个实施方案中,C2抑制剂以500mg至1500mg的固定剂量每3周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量每3周一次施用。

[0131] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约0.1mg/kg至100mg/kg的剂量每4周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约4mg/kg至60mg/kg的剂量每4周一次施用。在一个实施方案

中,C2抑制剂以以下的剂量每4周一次施用:

[0132] 约0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0133] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量每4周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量每4周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg的剂量每4周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约10mg/kg的剂量每4周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约15mg/kg的剂量每4周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约30mg/kg的剂量每4周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约60mg/kg的剂量每4周一次施用。

[0134] 在一个实施方案中,C2抑制剂以0.1mg/kg至100mg/kg的剂量每4周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以5mg/kg至60mg/kg的剂量每4周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以以下的剂量每4周一次施用:

[0135] 0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0136] 在一个实施方案中,C2抑制剂以0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量每4周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量每4周一次施用。

[0137] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约500mg至1500mg的固定剂量每4周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量每4周一次施用。

[0138] 在一个实施方案中,C2抑制剂以500mg至1500mg的固定剂量每4周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量每4周一次施用。

[0139] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约0.1mg/kg至100mg/kg的剂量每5周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg至60mg/kg的剂量每5周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以以下的剂量每5周一次施用:

[0140] 约0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0141] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量每5周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量每5周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg的剂量每5周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg的剂量每10周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg的剂量每15周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg的剂量每30周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg的剂量每60周一次施用。

[0142] 在一个实施方案中,C2抑制剂以0.1mg/kg至100mg/kg的剂量每5周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以5mg/kg至60mg/kg的剂量每5周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以以下的剂量每5周一次施用:

[0143] 0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/k,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0144] 在一个实施方案中,C2抑制剂以0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量每5周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量每5周一次施用。

[0145] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约500mg至1500mg的固定剂量每5周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量每5周一次施用。

[0146] 在一个实施方案中,C2抑制剂以500mg至1500mg的固定剂量每5周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量每5周一次施用。

[0147] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约0.1mg/kg至100mg/kg的剂量每6周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg至60mg/kg的剂量每6周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以以下的剂量每6周一次施用:

[0148] 约0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0149] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量每6周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量每6周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg的剂量每6周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约10mg/kg的剂量每6周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约15mg/kg的剂量每6周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约30mg/kg的剂量每6周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约60mg/kg的剂量每6周一次施用。

[0150] 在一个实施方案中,C2抑制剂以0.1mg/kg至100mg/kg的剂量每6周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以5mg/kg至60mg/kg的剂量每6周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以以下的剂量每6周一次施用:

[0151] 0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0152] 在一个实施方案中,C2抑制剂以0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量每6周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量每6周一次施用。

[0153] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约500mg至1500mg的固定剂量每6周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、

1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量每6周一次施用。

[0154] 在一个实施方案中,C2抑制剂以500mg至1500mg的固定剂量每6周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量每6周一次施用。

[0155] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约0.1mg/kg至100mg/kg的剂量每7周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg至60mg/kg的剂量每7周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以以下的剂量每7周一次施用:

[0156] 约0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0157] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量每7周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量每7周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg的剂量每7周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约10mg/kg的剂量每7周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约15mg/kg的剂量每7周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约30mg/kg的剂量每7周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约60mg/kg的剂量每7周一次施用。

[0158] 在一个实施方案中,C2抑制剂以0.1mg/kg至100mg/kg的剂量每7周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以5mg/kg至60mg/kg的剂量每7周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以以下的剂量每7周一次施用:

[0159] 0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0160] 在一个实施方案中,C2抑制剂以0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量每7周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量每7周一次施用。

[0161] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约500mg至1500mg的固定剂量每7周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量每7周一次施用。

[0162] 在一个实施方案中,C2抑制剂以500mg至1500mg的固定剂量每7周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量每7周一次施用。

[0163] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约0.1mg/kg至100mg/kg的剂量每8周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg至60mg/kg的剂量每8周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以以下的剂量每8周一次施用:

[0164] 约0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0165] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/

kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量每8周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量每8周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约5mg/kg的剂量每8周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约10mg/kg的剂量每8周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约15mg/kg的剂量每8周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约30mg/kg的剂量每8周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约60mg/kg的剂量每8周一次施用。

[0166] 在一个实施方案中,C2抑制剂以0.1mg/kg至100mg/kg的剂量每8周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以5mg/kg至60mg/kg的剂量每8周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以以下的剂量每8周一次施用:

[0167] 0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0168] 在一个实施方案中,C2抑制剂以0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量每8周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量每8周一次施用。

[0169] 在一个实施方案中,C2抑制剂以约500mg至1500mg的固定剂量每8周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以约500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量每8周一次施用。

[0170] 在一个实施方案中,C2抑制剂以500mg至1500mg的固定剂量每8周一次施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量每8周一次施用。

[0171] 在一个实施方案中,C2抑制剂以10mg/kg的剂量每周或每2周一次静脉内施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以30mg/kg的剂量每周或每2周一次静脉内施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以60mg/kg的剂量每周或每2周一次静脉内施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以15mg/kg的剂量每周或每2周一次静脉内施用。在一个实施方案中,C2抑制剂以5mg/kg的剂量每周、每2周或每4周一次静脉内施用。

[0172] 在一个实施方案中,C2抑制剂根据负荷方案施用,所述负荷方案将对象血液中游离C2的水平降低至阈值水平或低于阈值水平。

[0173] 在一个实施方案中,该方法还包括在负荷方案之后的维持方案,其中维持方案包括根据将对象血液中游离C2的水平维持在阈值水平或低于阈值水平的方案来施用C2抑制剂。

[0174] 在一个实施方案中,阈值水平为约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7或0.8μg/mL。在一个实施方案中,阈值水平为对象的游离C2的基线水平的约0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%。在一个实施方案中,阈值水平为0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7或0.8μg/mL。在一个实施方案中,阈值水平为对象的游离C2的基线水平的0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、

6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%。本文中使用的“游离C2的基线水平”是指在第一次施用C2抑制剂(例如ARGX-117)之前,对象中循环(血清或血浆)C2的水平或浓度。C2水平可使用任何合适的技术来测量。参见例如,Tange CE et al.,Clin Chem Lab Med 2018;56(9):1498-1506。

[0175] 在一个实施方案中,负荷方案为单个初始剂量,随后一个或更多个后续剂量。在一个实施方案中,一个或更多个后续剂量各自为比单个初始剂量低的量。在一个实施方案中,一个或更多个后续剂量各自为比单个初始剂量大的量。在一个实施方案中,一个或更多个后续剂量各自均与单个初始剂量的量相等。

[0176] 在一个实施方案中,单个初始剂量之后是1、2、3、4、5或6个后续剂量。在一个实施方案中,后续剂量每周或每2周一次施用。在一个实施方案中,单个初始剂量之后是每周一次施用的1、2、3、4、5或6个后续剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量之后是每2周一次施用的1、2、3、4、5或6个后续剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量之后是每周一次施用的4个后续剂量。

[0177] 在一个实施方案中,第一后续剂量在单个初始剂量之后一周施用。在一个实施方案中,第一后续剂量在单个初始剂量之后10天施用。在一个实施方案中,第一后续剂量在单个初始剂量之后两周施用。

[0178] 在一个实施方案中,单个初始剂量为约0.1mg/kg至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为约10mg/kg至60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为以下的剂量:

[0179] 约0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。在一个实施方案中,单个初始剂量为约0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为约10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为约15mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为约30mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为约60mg/kg的剂量。

[0180] 在一个实施方案中,单个初始剂量为0.1mg/kg至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为10mg/kg至60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为以下的剂量:

[0181] 0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0182] 在一个实施方案中,单个初始剂量为0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量。

[0183] 在一个实施方案中,单个初始剂量为约500mg至1500mg的固定剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为约500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量。

[0184] 在一个实施方案中,单个初始剂量为500mg至1500mg的固定剂量。在一个实施方案

中,单个初始剂量为500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量。

[0185] 在一个实施方案中,后续剂量各自为约0.1mg/kg至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,后续剂量各自为约5mg/kg至60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,后续剂量各自为以下的剂量:

[0186] 约0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0187] 在一个实施方案中,后续剂量各自为约0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,后续剂量各自为约5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,后续剂量各自为约5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,后续剂量各自为约10mg/kg的剂量。在一个实施方案中,后续剂量各自为约30mg/kg的剂量。

[0188] 在一个实施方案中,后续剂量各自为0.1mg/kg至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,后续剂量各自为5mg/kg至60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,后续剂量各自为以下的剂量:

[0189] 0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0190] 在一个实施方案中,后续剂量各自为0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,后续剂量各自为5mg/kg、10mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量。

[0191] 在一个实施方案中,后续剂量各自为约500mg至1500mg的固定剂量。在一个实施方案中,后续剂量各自为约500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量。

[0192] 在一个实施方案中,后续剂量各自为500mg至1500mg的固定剂量。在一个实施方案中,后续剂量各自为500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量。

[0193] 在一个实施方案中,单个初始剂量为0.1mg/kg的剂量并且后续剂量各自为0.1mg/kg至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为0.1mg/kg的剂量并且后续剂量各自为5mg/kg至60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为0.1mg/kg的剂量并且后续剂量各自为以下的剂量:

[0194] 0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0195] 在一个实施方案中,单个初始剂量为0.1mg/kg的剂量并且后续剂量各自为0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为0.1mg/kg的剂量并且后续剂量各自为5mg/kg、15mg/kg、10mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量。

[0196] 在一个实施方案中,单个初始剂量为0.1mg/kg的剂量并且后续剂量各自为500mg至1500mg的固定剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为0.1mg/kg的剂量并且后续剂量各自为500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量。

[0197] 在一个实施方案中,单个初始剂量为0.5mg/kg的剂量并且后续剂量各自为0.1mg/kg至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为0.5mg/kg的剂量并且后续剂量各自为5mg/kg至60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为0.5mg/kg的剂量并且后续剂量各自为以下的剂量:

[0198] 0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0199] 在一个实施方案中,单个初始剂量为0.5mg/kg的剂量并且后续剂量各自为0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为0.5mg/kg的剂量并且后续剂量各自为5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量。

[0200] 在一个实施方案中,单个初始剂量为0.5mg/kg的剂量并且后续剂量各自为500mg至1500mg的固定剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为0.5mg/kg的剂量并且后续剂量各自为500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量。

[0201] 在一个实施方案中,单个初始剂量为2.5mg/kg的剂量并且后续剂量各自为0.1mg/kg至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为2.5mg/kg的剂量并且后续剂量各自为5mg/kg至60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为2.5mg/kg的剂量并且后续剂量各自为以下的剂量:

[0202] 0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0203] 在一个实施方案中,单个初始剂量为2.5mg/kg的剂量并且后续剂量各自为0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为2.5mg/kg的剂量并且后续剂量各自为5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量。

[0204] 在一个实施方案中,单个初始剂量为2.5mg/kg的剂量并且后续剂量各自为500mg至1500mg的固定剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为2.5mg/kg的剂量并且后续剂量各自为500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量。

[0205] 在一个实施方案中,单个初始剂量为10mg/kg的剂量并且后续剂量各自为0.1mg/kg至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为10mg/kg的剂量并且后续剂量各自为5mg/kg至60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为10mg/kg的剂量并且后续剂量各自为以下的剂量:

[0206] 0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,

25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0207] 在一个实施方案中,单个初始剂量为10mg/kg的剂量并且后续剂量各自为0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为10mg/kg的剂量并且后续剂量各自为5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量。

[0208] 在一个实施方案中,单个初始剂量为10mg/kg的剂量并且后续剂量各自为500mg至1500mg的固定剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为10mg/kg的剂量并且后续剂量各自为500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量。

[0209] 在一个实施方案中,单个初始剂量为15mg/kg的剂量并且后续剂量各自为0.1mg/kg至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为15mg/kg的剂量并且后续剂量各自为5mg/kg至60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为15mg/kg的剂量并且后续剂量各自为以下的剂量:

[0210] 0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0211] 在一个实施方案中,单个初始剂量为15mg/kg的剂量并且后续剂量各自为0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为15mg/kg的剂量并且后续剂量各自为5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为15mg/kg的剂量并且后续剂量各自为5mg/kg的剂量。

[0212] 在一个实施方案中,单个初始剂量为15mg/kg的剂量并且后续剂量各自为500mg至1500mg的固定剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为15mg/kg的剂量并且后续剂量各自为500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量。

[0213] 在一个实施方案中,单个初始剂量为30mg/kg的剂量并且后续剂量各自为0.1mg/kg至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为30mg/kg的剂量并且后续剂量各自为5mg/kg至60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为30mg/kg的剂量并且后续剂量各自为以下的剂量:

[0214] 0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0215] 在一个实施方案中,单个初始剂量为30mg/kg的剂量并且后续剂量各自为0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为30mg/kg的剂量并且后续剂量各自为5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为30mg/kg的剂量并且后续剂量各自为10mg/kg的剂量。

[0216] 在一个实施方案中,单个初始剂量为30mg/kg的剂量并且后续剂量各自为500mg至

1500mg的固定剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为30mg/kg的剂量并且后续剂量各自为500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量。

[0217] 在一个实施方案中,单个初始剂量为60mg/kg的剂量并且后续剂量各自为0.1mg/kg至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为60mg/kg的剂量并且后续剂量各自为5mg/kg至60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为60mg/kg的剂量并且后续剂量各自为以下的剂量:

[0218] 0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0219] 在一个实施方案中,单个初始剂量为60mg/kg的剂量并且后续剂量各自为0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为60mg/kg的剂量并且后续剂量各自为5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为60mg/kg的剂量并且后续剂量各自为30mg/kg的剂量。

[0220] 在一个实施方案中,单个初始剂量为60mg/kg的剂量并且后续剂量各自为500mg至1500mg的固定剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为60mg/kg的剂量并且后续剂量各自为500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量。

[0221] 在一个实施方案中,单个初始剂量为80mg/kg的剂量并且后续剂量各自为0.1mg/kg至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为80mg/kg的剂量并且后续剂量各自为5mg/kg至60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为80mg/kg的剂量并且后续剂量各自为以下的剂量:

[0222] 0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0223] 在一个实施方案中,单个初始剂量为80mg/kg的剂量并且后续剂量各自为0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为80mg/kg的剂量并且后续剂量各自为5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量。

[0224] 在一个实施方案中,单个初始剂量为80mg/kg的剂量并且后续剂量各自为500mg至1500mg的固定剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为80mg/kg的剂量并且后续剂量各自为500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量。

[0225] 在一个实施方案中,单个初始剂量为1200mg的固定剂量并且后续剂量各自为0.1mg/kg至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为1200mg的固定剂量并且后续剂量各自为5mg/kg至60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为1200mg的固定剂量并且后续剂量各自为以下的剂量:

[0226] 0.1mg/kg,0.5mg/kg,2.5mg/kg,5mg/kg,7.5mg/kg,10mg/kg,15mg/kg,20mg/kg,

25mg/kg,30mg/kg,35mg/kg,40mg/kg,45mg/kg,50mg/kg,55mg/kg,60mg/kg,65mg/kg,70mg/kg,75mg/kg,80mg/kg,85mg/kg,90mg/kg,95mg/kg,或100mg/kg。

[0227] 在一个实施方案中,单个初始剂量为1200mg的固定剂量并且后续剂量各自为0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为1200mg的固定剂量并且后续剂量各自为5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg或60mg/kg的剂量。

[0228] 在一个实施方案中,单个初始剂量为1200mg的固定剂量并且后续剂量各自为500mg至1500mg的固定剂量。在一个实施方案中,单个初始剂量为1200mg的固定剂量并且后续剂量各自为500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg或1500mg的固定剂量。

[0229] 在一个实施方案中,单个初始剂量为30mg/kg并且后续剂量各自为10mg/kg。在一个实施方案中,单个初始剂量为60mg/kg并且后续剂量各自为30mg/kg。在一个实施方案中,单个初始剂量为15mg/kg并且后续剂量各自为5mg/kg。

[0230] 在一个实施方案中,负荷方案是静脉内施用的或皮下施用的。在一个实施方案中,负荷方案是静脉内施用的。在一个实施方案中,负荷方案是皮下施用的。在一个实施方案中,单个初始剂量是静脉内施用的并且后续剂量是皮下施用的。在一个实施方案中,单个初始剂量是皮下施用的并且后续剂量是静脉内施用的。在一个实施方案中,单个初始剂量和后续剂量均是静脉内施用的。在一个实施方案中,单个初始剂量和后续剂量均是皮下施用的。

[0231] 在一个实施方案中,负荷方案在约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天内将游离C2的水平降低至阈值水平或低于阈值水平。在一个实施方案中,负荷方案在1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天内将游离C2的水平降低至阈值水平或低于阈值水平。在一个实施方案中,负荷方案在约1、2、3、4、5、6、7或8周内将游离C2的水平降低至阈值水平或低于阈值水平。在一个实施方案中,负荷方案在1、2、3、4、5、6、7或8周内将游离C2的水平降低至阈值水平或低于阈值水平。

[0232] 在一个实施方案中,维持方案为每周、每2周、每3周、每4周、每5周、每6周或每8周一次施用的约0.1至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每周、每2周、每3周、每4周、每5周、每6周或每8周一次施用的0.1至100mg/kg的剂量。

[0233] 在一个实施方案中,维持方案为每周一次施用的约0.1至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每2周一次施用的约0.1至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每3周一次施用的约0.1至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每4周一次施用的约0.1至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每5周一次施用的约0.1至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每6周一次施用的约0.1至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每7周一次施用的约0.1至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每8周一次施用的约0.1至100mg/kg的剂量。

[0234] 在一个实施方案中,维持方案为每周一次施用的0.1至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每2周一次施用的0.1至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每3周一次施用的0.1至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每4周一次施用的0.1至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每5周一次施用的0.1至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每6周一次施用的0.1至100mg/kg的剂量。在一个

实施方案中,维持方案为每7周一次施用的0.1至100mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每8周一次施用的0.1至100mg/kg的剂量。

[0235] 在一个实施方案中,维持方案为每周一次施用的约0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每2周一次施用的约0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每3周一次施用的约0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每4周一次施用的约0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每5周一次施用的约0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每6周一次施用的约0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每7周一次施用的约0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每8周一次施用的约0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。

[0236] 在一个实施方案中,维持方案为每周一次施用的0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每2周一次施用的0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每3周一次施用的0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每4周一次施用的0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每5周一次施用的0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每6周一次施用的0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每7周一次施用的0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每8周一次施用的0.1mg/kg、0.5mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg或80mg/kg的剂量。

[0237] 在一个实施方案中,维持方案为每4周一次施用的约5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每2周一次施用的约10mg/kg的剂量。在一个实施方案中,维持方案为每2周一次施用的约30mg/kg的剂量。

[0238] 在一个实施方案中,维持方案为每周、每2周、每3周、每4周、每5周、每6周、每7周或每8周一次施用的约500mg至1500mg的固定剂量。在一个实施方案中,维持方案为每周、每2周、每3周、每4周、每5周、每6周、每7周或每8周一次施用的约1200mg的固定剂量。

[0239] 在一个实施方案中,维持方案为每周、每2周、每3周、每4周、每5周、每6周、每7周或每8周一次施用的500mg至1500mg的固定剂量。在一个实施方案中,维持方案为每周、每2周、每3周、每4周、每5周、每6周、每7周或每8周一次施用的1200mg的固定剂量。

[0240] 在一个实施方案中,维持方案在负荷方案之后1、2、3、4、5、6、7或8周施用。在一个实施方案中,如果对象血液中游离C2的水平高于阈值水平,则施用维持方案。

[0241] 在一个实施方案中,阈值水平为约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9或1.0μg/mL。在一个实施方案中,阈值水平为对象的游离C2的基线水平的约0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%或40%。在一个实施方案中,阈值水平为0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9或1.0μg/mL。在一个实施方案中,阈值水平为对象的游离C2的基线水平的0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%或40%。

[0242] 在一个实施方案中,维持方案是静脉内施用的或皮下施用的。在一个实施方案中,维持方案是静脉内施用的。在一个实施方案中,维持方案是皮下施用的。

[0243] 在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每周一次施用的0.1mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每2周一次施用的0.1mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每3周一次施用的0.1mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每4周一次施用的0.1mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每5周一次施用的0.1mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每6周一次施用的0.1mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每7周一次施用的0.1mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每8周一次施用的0.1mg/kg的剂量。

[0244] 在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每周一次施用的0.5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每2周一次施用的0.5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每3周一次施用的0.5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每4周一次施用的0.5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每5周一次施用的0.5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每6周一次施用的0.5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每7周一次施用的0.5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每8周一次施用的0.5mg/kg的剂量。

[0245] 在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方

案是每周一次施用的2.5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每2周一次施用的2.5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每3周一次施用的2.5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每4周一次施用的2.5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每5周一次施用的2.5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每6周一次施用的2.5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每7周一次施用的2.5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每8周一次施用的2.5mg/kg的剂量。

[0246] 在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每周一次施用的5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每2周一次施用的5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每3周一次施用的5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每4周一次施用的5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每5周一次施用的5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每6周一次施用的5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每7周一次施用的5mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每8周一次施用的5mg/kg的剂量。

[0247] 在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每周一次施用的10mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每2周一次施用的10mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每3周一次施用的10mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每4周一次施用的10mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每5周一次施用的10mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每6周一次施用的10mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每7周一次施用的10mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每8周一次施用的10mg/kg的剂量。

[0248] 在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每周一次施用的15mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每2周一次施用的15mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每3周一次施用的15mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每4周一次施用的15mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每5周一次施用的15mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案

是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每6周一次施用的15mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每7周一次施用的15mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每8周一次施用的15mg/kg的剂量。

[0249] 在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每周一次施用的30mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每2周一次施用的30mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每3周一次施用的30mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每4周一次施用的30mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每5周一次施用的30mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每6周一次施用的30mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每7周一次施用的30mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每8周一次施用的30mg/kg的剂量。

[0250] 在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每周一次施用的60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每2周一次施用的60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每3周一次施用的60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每4周一次施用的60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每5周一次施用的60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每6周一次施用的60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每7周一次施用的60mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每8周一次施用的60mg/kg的剂量。

[0251] 在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每周一次施用的80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每2周一次施用的80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每3周一次施用的80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每4周一次施用的80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每5周一次施用的80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每6周一次施用的80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每7周一次施用的80mg/kg的剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每8周一次施用的80mg/kg的剂量。

[0252] 在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每周一次施用的1200mg的固定剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负

荷方案中的任一种,并且维持方案是每2周一次施用的1200mg的固定剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每3周一次施用的1200mg的固定剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每4周一次施用的1200mg的固定剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每5周一次施用的1200mg的固定剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每6周一次施用的1200mg的固定剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每7周一次施用的1200mg的固定剂量。在一个实施方案中,负荷方案是本文中所述的负荷方案中的任一种,并且维持方案是每8周一次施用的1200mg的固定剂量。

[0253] 在一个实施方案中,负荷方案为:0.1mg/kg至100mg/kg的单个初始剂量;和四个后续剂量,其各自为从单个初始剂量之后一周开始每周或每2周一次施用的0.1mg/kg至100mg/kg;并且维持方案为:每两周一次或每4周一次施用的0.1mg/kg至100mg/kg的剂量。

[0254] 在一个实施方案中,负荷方案为:500mg至1500mg的单个初始固定剂量;和四个后续剂量,其各自为从单个初始剂量之后一周开始每周或每2周一次施用的500mg至1500mg;并且维持方案为:每两周一次或每4周一次施用的500mg至1500mg的剂量。

[0255] 在一个实施方案中,负荷方案为:60mg/kg的单个初始剂量;和四个后续剂量,其各自为从单个初始剂量之后一周开始每周一次施用的30mg/kg;并且维持方案为:每两周一次施用的30mg/kg的剂量。

[0256] 在一个实施方案中,负荷方案为:30mg/kg的单个初始剂量;和四个后续剂量,其各自为从单个初始剂量之后一周开始每周一次施用的10mg/kg;并且维持方案为:每两周一次施用的10mg/kg的剂量。

[0257] 在一个实施方案中,负荷方案为:15mg/kg的单个初始剂量;和四个后续剂量,其各自为从单个初始剂量之后一周开始每周一次施用的5mg/kg;并且维持方案为:每四周一次施用的5mg/kg的剂量。

[0258] 在一个实施方案中,维持方案从负荷方案的最后一个后续剂量之后1周开始。在一个实施方案中,维持方案从负荷方案的最后一个后续剂量之后10天开始。在一个实施方案中,维持方案从负荷方案的最后一个后续剂量之后2周开始。在一个实施方案中,维持方案从负荷方案的最后一个后续剂量之后3周开始。在一个实施方案中,维持方案从负荷方案的最后一个后续剂量之后4周开始。

[0259] 在一个实施方案中,负荷方案是静脉内施用的并且维持方案是皮下施用的。在一个实施方案中,负荷方案是皮下施用的并且维持方案是静脉内施用的。在一个实施方案中,负荷方案和维持方案均是静脉内施用的。在一个实施方案中,负荷方案和维持方案均是皮下施用的。

[0260] 在一个实施方案中,与使用静脉内免疫球蛋白(IVIg)进行的标准护理治疗所实现的对象的运动力量和/或对象的感觉症状相比,对象的运动力量和/或对象的感觉症状得到改善。感觉症状包括感觉异常(通常在手、臂、腿或足部感觉到的灼烧或刺痛感,但也可发生在身体的其他部位)、感觉减退(可触知性(tactile sensibility)受损或降低)或二者的组合。

[0261] 在一个实施方案中,与对象血液中游离C2的基线水平相比,对象在施用C2抑制剂

之后显示出对象血液中游离C2的水平降低。在一个实施方案中,与对象血液中游离C2的基线水平相比,对象血液中游离C2的水平降低至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。出乎意料的是,与游离C2的基线水平相比,对象中游离C2水平的降低(至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%降低)足以有效地治疗MMN患者,因为补体系统是级联系统,其可在MMN患者中失去平衡(补体系统失衡或补体系统的过度激活可导致MMN患者中的炎症和随后的组织(例如运动神经)损伤)。通常并不知晓对象中仍可存在的游离C2水平的量,由此MMN患者中的补体系统响应于用C2抑制剂(例如ARGX-117)进行治疗而回归平衡,从而有效地治疗MMN患者。

[0262] 在一个实施方案中,该方法还包括向对象施用另外的治疗剂。在一个实施方案中,另外的治疗剂是IVIg。在一个实施方案中,另外的治疗剂是利妥昔单抗、依库珠单抗、环磷酰胺或霉酚酸酯。

[0263] 在一个实施方案中,IVIg每两周一次、每三周一次、每四周一次或每五周一次施用于对象。

[0264] 在一个实施方案中,对象具有抗神经节苷脂IgM抗体的可检测基线血清水平。在一个实施方案中,抗神经节苷脂IgM抗体是抗GM1抗体。在一个实施方案中,抗神经节苷脂IgM抗体是抗GM2抗体。

[0265] 在一个实施方案中,与细胞因子的基线血清水平相比,对象在施用C2抑制剂之后显示出细胞因子血清水平降低。在一个实施方案中,细胞因子是TNF-α、IFN-γ、IL-2、IL-6、IL-8或IL-10。

[0266] 在一个实施方案中,对象先前已经用IVIg治疗。在一个实施方案中,对象先前已经用IVIg稳定。在一个实施方案中,对象依赖于IVIg。

[0267] 在一个实施方案中,对象不同时接受IVIg。在一个实施方案中,对象在施用C2抑制剂之后不需要IVIg再治疗。在一个实施方案中,C2抑制剂的施用延长了距IVIg再治疗的时间。

[0268] 在一个实施方案中,与对象的基线改良的医学研究委员会(mMRC)评分相比,对象在施用C2抑制剂之后显示出mMRC评分提高。在一个实施方案中,mMRC评分是mMRC-10总和评分或mMRC-14总和评分。

[0269] 在一个实施方案中,与对象的基线握力相比,对象在施用C2抑制剂之后显示出握力改善。

[0270] 在一个实施方案中,与对象的基线MMN Rasch构建的整体残疾量表(MMN-RODS©)评分相比,对象在施用C2抑制剂之后显示出MMN-RODS©评分提高。

[0271] 在一个实施方案中,C2抑制剂皮下施用,并且C2抑制剂与透明质酸酶一起施用。在一个实施方案中,C2抑制剂皮下施用,并且C2抑制剂与透明质酸酶一起共配制。在一个实施方案中,透明质酸酶是重组人透明质酸酶PH20(rHuPH20)。

[0272] 在一个方面中,本文中提供了C2抑制剂,其用于治疗多灶性运动神经病,其中所述治疗根据本文中公开的方法进行。

[0273] 在一个方面中,本文中提供了C2抑制剂,其用于制备用于治疗多灶性运动神经病

的药物,其中所述治疗根据本文中公开的方法进行。

[0274] 实施例

[0275] 实施例1——患有多灶性运动神经病(MMN)的成年人中ARGX-117的效力和安全性的研究

[0276] 本实施例描述了随机化、双盲、安慰剂对照、平行组、多中心试验,以评价ARGX-117(靶向补体因子2(C2)的治疗性补体抑制抗体)在患有多灶性运动神经病(MMN)的成年人中的给药方案的安全性和耐受性、效力、药代动力学(pharmacokinetics,PK)、药效学(pharmacodynamics,PD)和免疫原性(ARGX-117-2002)。

[0277] 多灶性运动神经病(MMN)是罕见的神经病,其特征是进行性非对称性无力和萎缩,没有感觉异常。MMN被认为是由经典补体途径驱动的慢性免疫介导的神经病,所述经典补体途径涉及存在自身抗体,例如可以是存在由有限数量的B细胞克隆产生的抗神经节苷脂GM1(单唾液酸四己糖神经节苷脂[抗GM1])、抗GM2(和其他神经节苷脂)免疫球蛋白M(IgM)抗体。这些抗体激活补体系统的经典途径并随后产生膜攻击复合物(MAC)沉积,导致施万细胞-轴膜连接的破坏、离子通道聚集的移位、以及(旁)结区处膜完整性的扰乱,从而导致脱髓鞘和运动神经传导阻滞。

[0278] 患有MMN的患者最初对静脉内免疫球蛋白(IVIg)的标准护理有响应;然而,尽管进行了该治疗,但疾病仍将继续发展。本实施例中描述的试验的目的是评价ARGX-117治疗先前已用IVIg稳定的患有MMN的患者的安全性和效力。

[0279] A.研究设计

[0280] 整体设计

[0281] 这是患有MMN的成年人中ARGX-117的2期、随机化、分层、双盲、安慰剂对照、平行组、多中心试验。对于所有参与者而言,总试验持续时间为至少25周。对于组群1和组群2二者而言,研究期间的顺序和持续时间如下:

[0282] • 筛选期:长至28天;

[0283] • IVIg依赖期(IVIg dependency period,IVDP)(如果适用的话):只有在筛选期结束时IVIg依赖性不确定的参与者才将进入IVDP;

[0284] • IVIg监测期(IVIg monitoring period,IVMP):IVMP的长度将取决于参与者的IVIg剂量频率;

[0285] • 双盲治疗期(double-blinded treatment period,DBTP):16周;

[0286] • 安全性随访期:未被招募到长期延伸研究(long-term extension study,LTE)中的参与者将在完成DBTP之后进入15个月的安全性随访期。

[0287] 计划招募两个治疗组群,称为组群1和组群2。将由独立数据监测委员会(independent data monitoring committee,IDMC)对从组群1中完成或提前终止16周DBTP的前9名参与者中收集的数据进行评价。IDMC将提出这样的建议,其将告知非盲执行数据审查小组(executive data review team,EDRT)关于开始招募组群2的决定。

[0288] 在筛查期期间将由MMN确认委员会(MMN Confirmation Committee,MCC)对MMN和IVIg依赖性的诊断进行评估。IVIg依赖性不确定的参与者将进入IVDP,以评估延迟的IVIg施用对握力(grip strength,GS)和/或运动功能的影响。IDMC将在整个试验中监测积累的安全性数据。

[0289] 筛选期

[0290] 筛选期将用于确定个体参与试验的资格。评估将如活动时间表(schedule of activity,SoA)中所描述的进行,参见表3。

[0291] 筛选期将在长至28天内发生,并且在医学监测者书面批准的情况下可延长另外的14天,总计42天。另外延长筛查期以使参与者的随后的IDV1或IMV1与他们的IVIg给药计划一致将不会导致筛选失败。

[0292] IVIg依赖期(IVDP)

[0293] IVDP将用于基于在筛查期间向MCC提供的在参与者概况(profile)中概述的描述来确定IVIg依赖性不确定的参与者的IVIg依赖性。

[0294] IVDP将持续长至15周(105天),其取决于IVIg剂量频率。在IVDP期间参与者的IVIg施用将延迟。将在SoA中描述的时间点进行评估,参见表3。

[0295] 与参与者的稳定的IVIg方案间隔相比,参与者将在延迟施用之后接受IVIg,如下:

[0296] -每2周接受IVIg的参与者将延长间隔至4周;

[0297] -每3周接受IVIg的参与者将延长间隔至6周;

[0298] -每4周接受IVIg的参与者将延长间隔至8周;并且

[0299] -每5周接受IVIg的参与者将延长间隔至10周。

[0300] 如果参与者在IVDP的预定访视之间表现出临床上有意义的恶化,则在IVDP期间参与者将比所计划的访视更早地进行访视。临床上有意义的恶化被限定为自IDV1之后IVIg后GS的峰值以来,至少连续2天观察到任意一只手的GS下降>30%(基于3天的平均计算);和/或从IDV1至IDV2,mMRC-10总和评分下降至少2分。

[0301] IVIg监测期(IVMP)

[0302] IVMP将在参与者完成筛选期和IVDP(如果适用的话)之后开始,并将由IVIg的多个施用周期组成(参见表3)。

[0303] 该时期将为在DBTP期间评估的所有临床终点建立基线值。

[0304] -参与者将以在其病史中描述的频率、持续时间和剂量接受IVIg。

[0305] -IVMP包括3个IVIg治疗周期。

[0306] -IVMP的长度将取决于个体的IVIg剂量频率,如下:

[0307] ○每2周给药的:35天

[0308] ○每3周给药的:49天

[0309] ○每4周给药的:63天

[0310] ○每5周给药的:77天。

[0311] 如果参与者在数天进程内接受IVIg,则IVMP的长度可能更大。评估将在表3中描述的时间点进行。

[0312] 表3:直至第7天的IVIg依赖期和IVIg监测期活动时间表

[0313]

	IVIg给药频率	SCN[a]	IVIg依赖性[b]		IVIg监测[c]		
			IDV1[d]	IDV2[e]	IMV1[f]	IMV2	IMV3
访视（天）	**Q 2周**	**长至28天**	**1**	**29**	**1**	**15**	**29**
	Q 3周		**1**	**43**	**1**	**22**	**43**
	Q 4周		**1**	**57**	**1**	**29**	**57**
	Q 5周		**1**	**71**	**1**	**36**	**71**
访视窗口（天）				±7	±3	±3	±3
活动							
知情同意		X					
纳入/排除标准检查		X			X		
MCC确认		X			X		
病史		X					
人口统计学		X					
妊娠测试[g]		X			X		
FSH水平[h]		X					
身体检查[i]		X	X	X	X	X	X
生命体征测量[j]		X	X	X	X	X	X
12导联ECG[k]		X				X	X
SIB风险和监测[l]		X	X	X	X	X	X
用于安全性实验室测试的样品		X	X	X	X	X	X

[0314]

用于SLE组的样品[m]		X					
用于尿分析的样品		X					X
用于药效学的样品[n]			X	X	X	X	X
用于免疫原性的样品[o]		X					
生物标志物[p]					X	X	X

[0315] 表3(续)

	IVIg给药频率	SCN[a]	IVIg依赖性[b]		IVIg监测[c]		
访视（天）			**IDV1**	**IDV2**	**IMV1**	**IMV2**	**IMV3**
	Q 2周		**1**	**29**	**1**	**15**	**29**
	Q 3周	**长至28天**	**1**	**43**	**1**	**22**	**43**
	Q 4周		**1**	**57**	**1**	**29**	**57**
	Q 5周		**1**	**71**	**1**	**36**	**71**
访视窗口（天）				±7	±3	±3	±3
活动							
病毒学筛选		X					
药物遗传学样品		X[q]					
用于NfL的样品[r]					X	X	X
用于自身抗体（抗GM1和其他）效价的样品[r]					X		
研究样品[r]					X[s]	X[s]	X[s]

[0316]

[0317]

IVIg施用[t]			X	X	X	X	X
握力[u]		X	持续监测				
MMN-RODS©		X	X	X	X	X	X
mMRC		X	X	X	X	X	X
9-HPT		X	X	X	X	X	X
HRPQ					X	X	X
EQ-5D-5L					X	X	X
CAP-PRI					X	X	X
FSS					X	X	X
14项TSQM					X	X	X
伴随药物/操作[v]		持续监测					
不良事件[v]		持续监测					

[0318] 9-HPT＝九孔柱测试(nine-Hole Peg Test);ANA＝抗核抗体;BMI＝体重指数;CAP-PRI＝慢性获得性多发性神经病患者报告指数(Chronic Acquired Polyneuropathy Patient-Reported Index);C-SSRS＝哥伦比亚自杀严重程度评定量表(Columbia-suicide severity rating scale);DBTP＝双盲治疗期;dsDNA＝双链DNA;ECG＝心电图;ENA＝可提取的核抗原抗体;EQ-5D-5L＝欧洲5维度5水平生活质量(Euro-Quality of Life 5Dimensions 5Levels);FSH＝卵泡刺激素;FSS＝疲劳严重程度量表;GM1＝单唾液酸四己糖神经节苷脂;HRPQ＝健康相关生产力问卷;IDV＝IVIg依赖性访视;IMP＝研究性药物产品;IMV＝IVIg监测访视;INR＝国际标准化比率;IVDP＝IVIg依赖期;IVMP＝IVIg监测期;IVIg＝静脉内免疫球蛋白;MCC＝MMN确认委员会;MMN＝多灶性运动神经病;MMN-RODS©=Rasch构建的用于MMN的整体残疾量表;mMRC＝改良的医学研究委员会;NAb＝中和抗体;NfL＝神经丝轻链蛋白;PD＝药效学;PE＝身体检查;PHQ-9＝患者健康问卷9抑郁问卷(patient health questionnaire 9depression questionnaire);Q＝每;SCN＝筛选期;SIB＝自杀意念和行为;SLE＝系统性红斑狼疮;SNP＝单核苷酸多态性;TSQM＝药物的治疗满意度14项问卷。

[0319] [a]筛选期为在IVIg监测期或IVIg依赖期之前1至28天。计划的访视时间基于从参与者的病历中获取的参与者的IVIg剂量方案(纳入标准5.a)以及是否需要IVIg依赖期而变化。筛选期可在医学监测者书面批准的情况下延长另外的14天,总计42天。

[0320] [b]IVIg依赖期(如果适用的话)发生在IVIg监测期之前长至15周(105天)。

[0321] [c]IVIg监测期发生在试验第1天之前长至11周。

[0322] [d]IDV1将与参与者定期安排的IVIg施用相一致。

[0323] [e]如果参与者在IVDP的预定访视之间表现出临床上有意义的恶化,则参与者将比

所计划的访视更早地进行访视。该访视将被视为IDV2。

[0324] [f]IMV1将与参与者的定期安排的IVIg施用相一致并且如果参与者进入IVDP,则IMV1将是在IDV2之后参与者的下一次定期安排的IVIg访视。如果参与者没有进入IVDP,则IMV1的访视窗口不适用。

[0325] [g]女性参与者将在筛选时进行血清妊娠测试。对于有生育潜力的女性,将在IMV1时进行尿妊娠测试。

[0326] [h]对于所有女性参与者,将在筛选时测量FSH水平。

[0327] [i]PE将至少包括皮肤、淋巴结和肌肉骨骼四肢的评估。

[0328] [j]生命体征将包括体温、脉搏率、呼吸速率和血压。将在筛选时进行体重、身高和BMI计算。还将在IMV3时测量体重并用于计算所有IMP施用的剂量。

[0329] [k]将在筛选期间以及在V1时进行一式三份的12导联ECG。将在所有其他的安排时间点进行单次12导联ECG。

[0330] [l]C-SSRS将用于在筛选时评估自杀意念的风险。SIB风险监测将基于在所有其他的安排时间点的PHQ-9的问题9。

[0331] [m]将在筛选时进行ANA测试,将报告效价和染色模式;将从收集的血液样品中对ENA自身抗体(抗dsDNA、抗Smith、抗磷脂(抗心磷脂IgG和抗β-2-糖蛋白IgG)、抗Ro(抗Ro52和抗Ro60)、抗La和抗U1RNP)的潜在存在进行评价。只有当ANA≥1:100时,才将报告ENA自身抗体的存在。

[0332] [n]提供了用于收集血液样品以进行PD分析的详细时间表。应在施用IVIg之前收集样品。

[0333] [o]将在IVIg施用的给药前进行免疫原性评估。

[0334] [p]将收集血液样品以评价C2抑制对C1q、C3、C4和C5的影响。应在施用IVIg之前收集样品。

[0335] [q]将在该时间点收集用于SNP分析的血液样品。

[0336] [r]必须在施用IVIg之前收集样品。

[0337] [s]将在IVIg监测期期间(访视IMV1至IMV3)收集研究样品。该样品应在IVIg施用的给药前和给药后收集。该样品应在IVIg施用结束之后立即收集,无论施用的持续时间(在最后一小时或最后一天之后)如何。[t]将在IVIg依赖期和IVIg监测期期间在安排的时间点施用IVIg。IVIg可根据当地标准护理在数天内施用。所有IVIg施用必须在指定的访视窗口内发生。

[0338] [u]将在所有试验访视时对握力进行现场测量,并从IVDP或IVMP开始对其每天监测。

[0339] [v]将从收到知情同意书签名直至最后的试验相关活动,持续监测不良事件和伴随药物/操作。应记录所有可获得的疫苗接种史。

[0340] 双盲治疗期

[0341] 研究性药物产品(Investigational Medicinal Product,IMP)的给药将从第一次访视(V1)开始并持续整个DBTP,如活动时间表(SoA,表5)中所述。DBTP将在IVMP的最后的IVIg施用之后7天(即,V1将为在最后的IVIg施用之后7天)开始。参与者将在DBTP的V1时以2:1比率或2:2:1:1比率被随机化到ARGX-117或安慰剂,如下所讨论。随机化将基于个体的IVIg剂量频率进行分层。

[0342] 本试验中将对两种剂量方案进行研究(参见下表4):

[0343] 组群1:

[0344] ❖剂量方案1

[0345] 在第1天30mg/kg ARGX-117或安慰剂的单剂量,随后在第8、15、22和29天4个10mg/kg ARGX-117或安慰剂的每周剂量(总共4次输注),以及从第43天开始每2周10mg/kg ARGX-117或安慰剂的剂量,直至DBTP结束(总共5次输注)。参与者将在DBTP的V1时以2:1比率被随机化到ARGX-117或安慰剂。

[0346] 组群2:——三种选择可用作组群2的剂量方案,其中1种将根据EDRT的决定进行评估:

[0347] ❖选择1(剂量方案2)

[0348] 在第1天60mg/kg ARGX-117或安慰剂的单剂量,随后在第8、15、22和29天4个30mg/kg ARGX-117或安慰剂的每周剂量(总共4次输注),以及从第43天开始每2周30mg/kg ARGX-117或安慰剂的剂量,直至DBTP结束(总共5次输注)。参与者将在DBTP的V1时以2:1比率被随机化到ARGX-117或安慰剂。

[0349] ❖选择2(剂量方案3)

[0350] 在第1天15mg/kg ARGX-117或安慰剂的单剂量,随后在第8、15、22和29天4个5mg/kg ARGX-117或安慰剂的每周剂量(总共4次输注),以及在第57和85天每4周5mg/kg ARGX-117或安慰剂的剂量,直至DBTP结束(总共2次输注),另外将在第43、71和99天每4周给予安慰剂。参与者将在DBTP的V1时以2:1比率被随机化到ARGX-117或安慰剂。

[0351] ❖选择3(剂量方案2和3)

[0352] 参与者将在DBTP的V1时以2:2:1:1比率被随机化到ARGX-117(高剂量/剂量方案2)、ARGX-117(低剂量/剂量方案3)、安慰剂(高剂量/剂量方案2)或安慰剂(低剂量/剂量方案3)。

[0353] 在ARGX-117施用之后,游离C2浓度与功能性补体活性(CH50)之间的关系表明,少量的游离C2能够触发CH50活性所反映的补体级联。因此,选择了不同的游离C2阈值,目标是游离C2水平降低99%、98%或96%。由于ARGX-117的PD作用与患有MMN的患者到临床响应(的时间)之间的关系目前未知,因此为了探索ARGX-117的剂量/暴露响应关系,本研究中所选择的剂量方案跨越了广泛的PD作用范围,即从较高剂量方案(剂量方案2)的近乎完全的C2和功能性补体抑制,到2种较低剂量方案(剂量方案1和剂量方案3)的2个次最大抑制水平。

[0354] • 剂量方案1以ARGX-117的次最大PD作用为目标:选择0.4μg/mL的游离C2阈值,即预测抑制98%的基线游离C2浓度(20μg/mL),同时预测CH50活性平均降低至正常水平的约35%。

[0355] • 剂量方案2(选择1;高剂量)以ARGX-117的最大PD作用为目标:游离C2阈值为0.2μg/mL,即预测抑制99%的基线游离C2浓度(20μg/mL),同时预测CH50活性平均降低至正常水平的约15%。

[0356] • 剂量方案3(选择2;较低剂量)以ARGX-117的次最大PD作用为目标:游离C2阈值为0.8μg/mL,即预测抑制96%的基线游离C2浓度(20μg/mL),同时预测CH50活性平均降低至

正常水平的约70％。

[0357] 对于两种剂量方案,ARGX-117的快速PD作用转化为临床响应的目标是避免临床恶化和随后的IVIg再治疗。为了实现快速PD作用,选择了由以下组成的剂量方案:诱导或负荷阶段、随后是具有较低给药频率的维持阶段。这种通过诱导或负荷剂量所实现并通过维持剂量所维持的补体活性的快速且持续降低的概念也适用于依库珠单抗和雷夫利珠单抗(ravulizumab),其是被批准用于多种适应证的靶向C5的单克隆抗体。

[0358] 表4:研究组

[0359]

组名称	**组群 1**	**组群 2**	安慰剂
组类型	实验	实验	安慰剂
组描述 [a]	剂量方案1 参与者将在第1天接受30 mg/kg的剂量，每7天接受10 mg/kg的剂量，持续4周，以及每14天接受10 mg/kg的剂量直至DBTP结束。 对于30和10 mg/kg剂量，体重≥120 kg的参与者的每次IMP输注的总剂量上限分别为3600和1200 mg。	剂量方案2 参与者将在第1天接受60 mg/kg的剂量，每7天接受30 mg/kg的剂量，持续4周，以及每14天接受30 mg/kg的剂量直至DBTP结束。 对于60和30 mg/kg剂量，体重≥120 kg的参与者的每次IMP输注的总剂量上限分别为7200和3600 mg。 *和/或者* 剂量方案3 参与者将在第1天接受15 mg/kg的剂量，每7天接受5 mg/kg的剂量，持续4周，以及每28天接受5 mg/kg的剂量直至DBTP结束。 对于15和5 mg/kg剂量，体重≥120 kg的参与者的每次IMP输注的总剂量上限分别为1800和600 mg。	参与者将在第1天接受安慰剂，每7天接受安慰剂，持续4周，以及每14天接受安慰剂直至DBTP结束。
相关干扰标记	ARGX-117 IV LD	ARGX-117 IV HD ARGX-117 IV LLD	安慰剂

[0360] DBTP＝双盲治疗期;HD＝高剂量;LD＝低剂量;LLD＝低低剂量;IV＝静脉内

[0361] [a]组群2中的剂量水平和/或施用频率可基于由IDMC和EDRT审查的来自组群1的新兴数据而降低(这包括比组群1中评估的剂量水平和施用频率低的剂量水平和/或频率)。临

床试验方案的实质性变化将根据当地要求而提交以用于由卫生局、EC/IRB进行的审查和批准。

[0362] 如果在肌肉力量和/或运动功能方面存在临床上有意义的恶化,则参与者将在DBTP期间用IVIg进行再治疗。临床上有意义的恶化被限定为自随机化以来,至少连续2天观察到任意一只手的握力(GS)下降>30%(基于3天的平均计算)和/或mMRC-10总和评分下降至少2分。

[0363] 当启动IVIg再治疗时,IMP的施用将不暂停/停止。基于他们的临床判断,在临床上有意义的恶化的情况下,研究者可选择不用IVIg对参与者进行再治疗。所有试验参与者均可在DBTP期间随时向研究者要求IVIg再治疗。

[0364]

表5：第1天至第113天的IMP施用期活动时间表

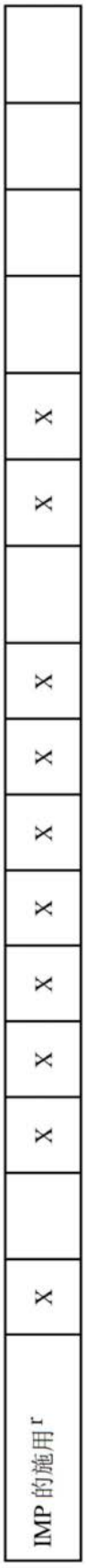
	试验天数														
访视（天）	V1	V2[a]	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10[a]	V11	V12	V13[a]	V14/ ED[b]	UNS IVIg[c]	UNS[d]
	1	4	8	15	22	29	43	57	71	78	85	99	102	113		
访视窗口（天）		+1		±2			±3				±4		+1	±3		
活动																
纳入/排除标准检查	X															
妊娠测试[e]	X					X		X			X	X		X		X
身体检查[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
生命体征测量[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12导联ECG[h]	X							X						X		X
SIB风险和监测[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
用于安全性实验室测试的样品	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
用于SLE组的样品[j]	X													X		X
用于尿分析的样品	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
用于药代动力学的样品[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
用于药效学的样品[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[0365]

表5（续）

访视（天）	试验天数														
	V1	V2[a]	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10[a]	V11	V12	V13[a]	V14/ ED[b]	UNS IVIg[c]	UNS[d]
	1	4	8	15	22	29	43	57	71	78	85	99	102	113		
访视窗口（天）		+1	±2				±3				±4		+1	±3		
活动																
用于细胞因子的样品l	X		X			X										
用于免疫原性的样品m	X			X		X		X			X			X	X	X
用于生物标志物的样品n	X		X	X	X	X	X	X			X			X	X	X
药物遗传学样品o	X															
用于NfL的样品p	X			X		X		X			X			X		X
用于自身抗体（抗GM1和其他）效价的样品p	X													X		X
研究样品p				X		X								X		X
随机化	X															
资格确认和转入到LTE中的决定														X		
IVIg再治疗q	X															

[0366]



[0367]

表 5（续）

	试验天数														
访视（天）	V1	V2[a]	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10[a]	V11	V12	V13[a]	V14/ ED[b]	UNS IVIg[c]	UNS[d]
	1	4	8	15	22	29	43	57	71	78	85	99	102	113		
访视窗口（天）		+1		±2			±3				±4		+1	±3		
活动																
握力[s]	持续监测															
MMN-RODS©	X		X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	X	X
mMRC	X		X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	X	X
9-HPT	X		X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	X	X
HRPQ	X			X		X		X			X			X	X	X
EQ-5D-5L	X			X		X		X			X			X	X	X
CAP-PRI	X			X		X		X			X			X	X	X
FSS	X			X		X	X	X	X		X	X		X	X	X
14 项 TSQM	X			X		X	X	X	X		X	X		X	X	X
PGIC	X			X		X	X	X	X		X	X		X	X	X
伴随药物/操作[t]	持续监测															
不良事件[t]	持续监测															

9-HPT=九孔柱测试；ANA=抗核抗体；BMI=体重指数；CAP-PRI=慢性获得性多发性神经病患者报告指数；C-SSRS=哥伦比亚自杀严重程度评定量表；dsDNA=双链DNA；ECG=心电图；ENA=可提取的核抗原抗体；ED=提前终止；EQ-5D-5L=欧洲5维度5水平生活质量；FSS=疲劳严重程度量表；HRPQ=健康相关生产力问卷；IMP=研究性药物产品；INR=国际标准化比率；IV=静脉内；IVIg=静脉内免疫球蛋白；LTE=长期延伸；MMN=多灶性运动神经病；MMN-RODS©=Rasch构建的用于MMN的整体残疾量表；mMRC=改良的医学研究委员会；

[0368]

NAb=中和抗体；PD=药效学；PE=身体检查；PGIC=患者总体印象变化；PHQ-9=患者健康问卷9抑郁问卷；PK=药代动力学；SIB=自杀意念和行为；SLE=系统性红斑狼疮；TSQM=药物的治疗满意度14项问卷；UNS=未安排的；V=访视

注意：未选择招募到长期延伸研究中的参与者将进行另外的随访访视。

[a] V2（第4天）、V10（第78天）和V13（第102天）不是强制性的并且被视为任选的访视。

[b] 该访视中的评估是针对完成DBTP的参与者和在随机化之后过早终止试验（即，ED访视）的参与者。

[c] 在DBTP期间表现出临床恶化的参与者将用IVIg进行再治疗。在参与者首次出现临床恶化需要用IVIg进行再治疗时，将进行UNS IVIg访视。如果随后的IVIg再治疗的时机与DBTP的定期安排的访视日不一致，则将对参与者进行UNS访视以接受IVIg。

[d] 可在研究者的要求下进行UNS访视，并且可由研究者自行决定进行另外的评估。

[e] 女性参与者将在筛选时进行血清妊娠测试。对于有生育潜力的女性，将在IMV1、V1、V6、V8、V11、V12、V14/ED和任何UNS访视时进行尿妊娠测试。

[f] PE将至少包括皮肤、淋巴结和肌肉骨骼四肢的评估。

[g] 生命体征将包括体温、脉搏率、呼吸速率和血压。将在筛选时进行体重、身高和BMI计算。将在IMV3时测量体重并将用于计算所有IMP施用的剂量。

[h] 将在筛选期间以及在V1时进行一式三份的12导联ECG。将在所有其他的安排时间点进行单次12导联ECG。

[i] C-SSRS将用于在筛选时评估自杀意念的风险。SIB风险监测将基于在所有其他的安排时间点的PHQ-9的问题9。

[j] 将在指定时间点进行ANA测试，将报告效价和染色模式；将从收集的血液样品中对ENA自身抗体（抗dsDNA、抗Smith、抗磷脂（抗心磷脂IgG和抗β-2-糖蛋白IgG）、抗Ro（抗Ro52和抗Ro60）、抗La和抗U1RNP）的潜在存在进行评价。只有当ANA ≥1:100时，才将报告ENA自身抗体的存在。

[k] 第1天的PK和PD评估将在IMP输注的给药前、给药后2小时和6小时进行。提供了用于收集血液样品以进行PK和PD分析的详细时间表。

[l] 提供了用于收集血液样品以进行细胞因子分析的详细时间表。

[m] 将在IMP施用的给药前进行免疫原性评估。

[n] 将收集血液样品以评价C2抑制对C1q、C3、C4和C5的影响。

[o] 样品收集是任选的。

[p] 必须在施用IMP或IVIg当天在给药前收集样品。

[q] 将向表现出如所描述的有意义的临床恶化的参与者施用IVIg。

[r] IMP将在V1时在约2小时内以IV输注进行施用。IMP将在所有其他安排的时间点在约1小时内施用。在输注结束之后，将对参与者监测至少1小时。提供了关于研究干预和IMP的另外的信息。提供了关于IMP的暂时中断的细节。

[s] 将在所有试验访视时对握力进行现场测量并对其每天监测。

[t] 将从收到知情同意书签名直至最后的试验相关活动，持续监测不良事件和伴随药物/操作。所有可获得的疫苗接种史均应作为参与者以往接受的疫苗接种的先前药物的一部分被记录，或作为针对在试验期间接受的疫苗接种的伴随药物被记录。

[0369] 随访期

[0370] 安全性随访期将表征在ARGX-117消除期间的安全性、PK和PD，并将仅包括未转入

到LTE中的参与者。安全性随访期将在DBTP之后开始,并将在15个月内进行。评估将在表6中描述的时间点进行。

[0371] 表6:随访期的活动时间表

[0372]

	随访期					
访视	FUV1	FUV2	FUV3	FUV4	FUV5	EOT/FUV6
访视时间（周）	**W4**	**W12**	**W24**	**W36**	**W52**	**W64**
访视窗口（周）	**±1**					**±2**
妊娠测试[a]	X	X	X	X	X	X
身体检查[b]	X	X	X	X	X	X
生命体征[c]	X	X	X	X	X	X
12导联ECG[d]		X		X		X
用于安全性实验室测试的样品	X	X	X	X	X	X
用于SLE组的样品[e]						X
用于尿分析的样品	X	X	X	X	X	X
用于药代动力学的样品[e]	X	X	X	X	X	X
用于药效学的样品[e]	X	X	X	X	X	X
用于免疫原性的样品		X		X		X
用于NfL的样品		X	X	X	X	X

[0373]

用于自身抗体（抗GM1和其他）效价的样品		X	X		X	X
研究样品		X	X	X	X	X
伴随药物/操作[f]	持续监测					
不良事件[f]	持续监测					

[0374] ANA＝抗核抗体;ECG＝心电图;ENA＝可提取的核抗原抗体;EOT＝试验结束;INR＝

国际标准化比率;SLE＝系统性红斑狼疮;FUV＝随访访视;IVIg＝静脉内免疫球蛋白;W＝周。注意:随访期不适用于转入到LTE中的参与者。注意:FUV1将在双盲治疗期的最后随访之后的4周进行。

[0375] [a]女性参与者将在安排的时间点进行血清妊娠测试。

[0376] [b]PE将至少包括皮肤、淋巴结和肌肉骨骼四肢的评估。

[0377] [c]体征将包括体温、脉搏率、呼吸速率和血压。

[0378] [d]将进行12导联ECG。

[0379] [e]将在指定时间点进行ANA测试,将报告效价和染色模式;将从收集的血液样品中对ENA自身抗体(抗dsDNA、抗Smith、抗磷脂(抗心磷脂IgG和抗β-2-糖蛋白IgG)、抗Ro(抗Ro52和抗Ro60)、抗La和抗U1RNP)的潜在存在进行评价。只有当ANA≥1:100时,才将报告ENA自身抗体的存在。提供了用于收集血液样品以进行PK和PD分析的详细时间表。

[0380] [f]将从收到知情同意书签名直至最后的试验相关活动,持续监测不良事件和伴随药物/操作。在整个安全性随访期施用的IVIg将作为伴随药物进行监测。所有可获得的疫苗接种史均应作为参与者以往接受的疫苗接种的先前药物的一部分被记录,或作为针对在试验期间接受的疫苗接种的伴随药物被记录。

[0381] 试验结束限定

[0382] 如果参与者完成了DBTP期的最后访视并将转入到LTE或SoA(参见表6)中描述的随访期的最后访视中,则认为他/她已完成试验。

[0383] B.研究群体

[0384] 纳入标准

[0385] 参与者只有适合所有以下标准时,才有资格被包含在试验中:

[0386] 1.能够给予经签署的知情同意书,其包括遵守知情同意书(informed consent form,ICF)和本方案中列出的要求和限制。

[0387] 2.在签署ICF时,男性/女性为至少18岁。

[0388] 3.在筛选时根据EFNS/PNS2010指南由MCC确认的很可能的MMN或明确的MMN(参见下表7至10中的临床标准和指南)。

[0389] 4.在筛选之前正在接受稳定的IVIg方案,以及以下二者:

[0390] a.IVIg治疗间隔为2至5周,和

[0391] b.IVIg剂量为0.4至2.0克/kg体重并进行输注。

[0392] 5.基于以下之一,在筛选时或在IVIg监测访视1(IVIg monitoring visit1,IMV1)时由MCC进行IVIg治疗依赖性确认:

[0393] a.最近启动的IVIg治疗(少于3个月):

[0394] -在参与者病历中记录的在IVIg启动之后的临床改善。

[0395] b.基于以下之一,采用IVIg进行维持治疗(长于3个月):

[0396] -在筛选之前的12个月内,IVIg戒断、IVIg剂量降低或IVIg延迟施用之后的临床恶化(记录在参与者的病历中),或者

[0397] -在IVDP期间在IVIg延迟施用之后的临床恶化。

[0398] 6.根据当地国家特定的免疫接种时间表,必须在V1时在IMP施用之前至少14天进行首次脑膜炎球菌疫苗和肺炎球菌疫苗以及单一的乙型流感嗜血杆菌疫苗的免疫接种。将

允许记录的针对脑膜炎奈瑟菌(Neisseria meningitidis)、乙型流感嗜血杆菌(Haemophilus influenza type B)和肺炎链球菌(streptococcus pneumonia)的疫苗接种史。

[0399] 7.男性和女性的避孕措施应符合当地关于用于参与临床研究的男性和女性的避孕方法的规定。

[0400] a.男性参与者必须同意自签署ICF时起直至在最后的IMP施用之后12个月内不捐献精子。

[0401] b.有生育潜力的女性(women of childbearing potential,WOCBP)必须在筛选时血清妊娠测试呈阴性并且在基线时尿妊娠测试呈阴性,之后才可施用IMP。

[0402] 表7:用于MMN的临床标准

[0403]

核心标准（二者必须都存在）
1. 缓慢进行性或逐步进行性、局灶性、非对称性[a]的肢体无力，即在至少2条神经的运动神经分布中运动受累，持续多于1个月。[b] 如果症状和体征仅出现在一条神经的分布中，则只能做出可能的诊断（参见表6）
2. 除了下肢轻微的振动觉异常之外，没有客观的感觉异常[c]
支持性临床标准
3. 主要上肢受累[d]
4. 受影响肢体中的腱反射减少或缺失[e]
5. 颅神经受累缺失[f]
6. 受影响肢体中痉挛和肌束震颤
7. 在失能或肌肉力量方面对免疫调节治疗有响应
排除标准
8. 上运动神经元体征
9. 明显的延髓受累
10. 比下肢轻微振动丧失更明显的感觉受损
11. 在最初数周期间有弥漫性对称性无力

[0404] 来源:Joint Task Force of the EFNS and the PNS,J Peripher Nerv Syst.2010;15(4):295-301。

[0405] MMN＝多灶性运动神经病;mMRC＝改良的医学研究委员会。

[0406] [a]非对称性＝如果强度为mMRC>3,则差异为1个mMRC等级,并且如果强度为MRC≤3,则差异为2个mMRC等级。

[0407] [b]通常多于6个月。

[0408] [c]在MMN的进程中可出现感觉体征和症状。

[0409] [d]发作时,主要下肢受累占病例的近10％。

[0410] [e]已经报道了腱反射,特别是在受影响臂中的腱反射略有增加,并且只要符合标准8,就不排除MMN的诊断。

[0411] [f]已经报道了第十二神经麻痹。

[0412] 表8:用于传导阻滞(conduction block,CB)的电生理学标准

[0413]

1. 明确的运动CB[a]
无论神经节段长度（中间、尺侧（ulnar）和腓侧（peroneal））如何，与远端刺激相比，近端刺激时负峰CMAP面积减少至少50%。刺激具有运动CB的节段的远端部分时的负峰CMAP振幅必须>正常下限的20%且大于1 mV，并且近端至远端负峰CMAP持续时间的增加必须≤ 30%。
2. 很可能的运动CB[a]
在上肢神经长节段（例如，腕至肘部或肘部至腋窝）中负峰CMAP面积减少至少30%，并且近端至远端负峰CMAP持续时间增加≤ 30% 或者 负峰CMAP面积减少至少50%（与明确的相同），并且近端至远端负峰CMAP持续时间增加> 30%
3. 具有CB的上肢节段中的感觉神经传导正常（参见排除标准）

[0414] 来源:Joint Task Force of the EFNS and the PNS,J Peripher Nerv Syst.2010;15(4):295-301。

[0415] CB=传导阻滞;CMAP=复合肌肉动作电位。

[0416] [a]用于CB的证据必须在不同于常见的卡压(entrapment)或压迫综合征的部位找到。

[0417] 表9:支持性标准

[0418]

1.IgM抗神经节苷脂GM1抗体增加
2.实验室:CSF蛋白增加(<1g/L)
3.磁共振成像显示与臂丛的弥漫性神经肿胀相关的T2加权成像信号强度提高
4.在IVIg治疗之后的客观临床改善

[0419] 来源:Joint Task Force of the EFNS and the PNS,J Peripher Nerv Syst.2010;15(4):295-301。

[0420] 表10:用于MMN的诊断类别

[0421]

明确的MMN
临床标准1、2和8至11（表7）以及1条神经中的电生理学标准1和3（表8）
很可能的MMN

[0422]

临床标准1、2和8至11（表7）以及两条神经中的电生理学标准2和3（表8）
临床标准1、2和8至11（表7）以及1条神经中的电生理学标准2和3（表8）以及至少2个支持性标准1至4（表9）
可能的MMN
临床标准1、2和8至11（表7）以及正常的感觉神经传导研究以及支持性标准4（表9）
临床标准1（表7），其中临床体征仅出现在1条神经中；临床标准2和8至11（表7）；以及1条神经中的电生理学标准1或者标准2和3（表8）

[0423] 来源:Joint Task Force of the EFNS and the PNS,J Peripher Nerv Syst.2010;15(4):295-301。

[0424] 排除标准

[0425] 如果适合任何以下标准,则将参与者排除在试验之外:

[0426] 1.任何可干扰结局评估的共存病症(例如,糖尿病性神经病、CIDP、炎性关节炎、或影响手的骨关节炎)。

[0427] 2.指示除MMN之外的神经病,例如运动神经元病(例如,延髓体征或快速反射)或其他炎性神经病(例如,感觉神经病)的临床体征或症状。

[0428] 3.严重的精神障碍(例如严重抑郁、精神病、双相情感障碍)、自杀未遂史(history of suicide attempt)、或当前有自杀意念,研究者认为其可对参与者产生不当风险或可影响对试验方案的遵守。

[0429] 4.在筛选和/或IVMP期间,存在临床上显著的不受控制的活动性或慢性细菌、病毒或真菌感染。

[0430] 5.研究者认为会干扰对MMN临床症状的准确评估或将参与者置于不当风险之中的任何其他已知的自身免疫病(例如,SLE)。

[0431] 6.恶性病史,除非在第一次施用IMP之前通过充分治疗而消退且无复发证据,持续≥3年。患有以下癌的参与者将有资格:

[0432] a.经充分治疗的基底细胞癌或鳞状细胞皮肤癌;

[0433] b.原位宫颈癌;

[0434] c.原位乳腺癌;或者

[0435] d.前列腺癌(TNM分期T1a或T1b)的附带组织学发现。

[0436] 7.其他重大严重疾病的临床证据、最近进行过大手术、或者研究者认为具有可混淆试验结果或将参与者置于不当风险之中的任何其他病症。

[0437] 8.先前/伴随治疗:

[0438] a.在筛选之前3个月内用过环磷酰胺和/或利妥昔单抗和/或依库珠单抗和/或霉酚酸酯;和/或者

[0439] b.在第一剂IMP之前3个月或5个半衰期(以较长者为准)内使用过研究性产品。

[0440] 9.在筛选时针对具有任何以下病症的活动性病毒感染的血清检测呈阳性:

[0441] a.指示急性或慢性感染的乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus,HBV);

[0442] b.基于HCV抗体测定的丙型肝炎病毒(Hepatitis C virus,HCV);或者

[0443] c.基于与定义AIDS病症或CD4计数<200个细胞/mm^3相关的测试结果的HIV。

[0444] 10.目前或曾经(即,在筛选的12个月内)具有酒精、毒品(drug)或药物滥用史。

[0445] 11.已知对IMP的组分之一或其任何赋形剂有超敏反应。

[0446] 12.血清或尿妊娠测试呈阳性的女性参与者、哺乳期女性以及打算在试验期间或最后一剂IMP之后15个月内妊娠的那些。

[0447] 13.总胆红素≥1.5×中心实验室参考范围的正常上限,以及ALT或AST≥2×正常上限,或者任何其他临床上有意义的实验室异常。

[0448] 14.由中心实验室使用4变量肾病膳食改良方程所计算的估计肾小球滤过率≤60mL/分钟/1.73m^2。

[0449] C.研究评估和操作

[0450] 上表3、5和6中的活动时间表概述了试验操作及其时机。

[0451] 为了计算相对于基线的变化,将使用在第一剂IMP之前收集的最后值作为基线。

[0452] 效力评估

[0453] 优选的是,效力评估在IMP和IVIg施用之前进行,并以以下优选顺序进行:

[0454] • GS

[0455] • mMRC-14总和评分

[0456] • 参与者报告的结局测量,包括:MMN-RODS©、EQ-5D-5L、CAP-PRI、PGIC、FSS、HRPQ和TSQM

[0457] • 9-HPT。

[0458] 如果IVIg和IMP在同一天施用,则优选在IVIg之前施用IMP。距用IVIg进行再治疗的时间

[0459] 用IVIg进行再治疗的标准将基于临床恶化,其被限定为与随机化当天相比,至少连续2天观察到任意一只手的GS下降>30%(基于3天的平均计算)和/或mMRC-10总和评分下降至少2分。GS和mMRC-10总和评分二者均是用于测量MMN临床试验中临床效力的标准和临床上相关的工具。通过使用这些测量作为用IVIg进行再治疗的标准,因此距再治疗的时间与临床上有意义的结局直接相关。两种结局将分别作为次要终点进行评估,以支持距用IVIg进行再治疗的时间终点的结果。恶化的相应阈值被设置为表示疾病活动性的临床显著下降。

[0460] 参与者达到该阈值的时间被认为是复发时间。施用IVIg再治疗的日期和时间将被认为是距用IVIg进行再治疗的时间。将记录复发时间和距用IVIg进行再治疗的时间二者。

[0461] 在DBTP期间,所有试验参与者均可随时向研究者要求进行IVIg再治疗。如果参与者不符合临床上有意义的恶化的标准但要求用IVIg进行再治疗,则研究者将联系医学监测者。

[0462] mMRC-14和mMRC-10总和评分

[0463] mMRC总和评分评价预定肌肉群(上肢和下肢)的运动力量/无力。建议在试验访视期间由同一评价者对参与者的mMRC总和评分进行评分。

[0464] 分别在表11和表12中提供了mMRC总和评分的评分系统以及针对每种mMRC总和评分所测试的肌肉群。

[0465] 表11:mMRC总和评分的评分

mMRC量表	
0	完全瘫痪
1	极小收缩
2	在消除重力下的主动运动
3	抵抗重力的弱收缩
4	抵抗重力和阻力的主动运动
5	正常力量

[0466]

[0467] 表12:针对每种mMRC总和评分所测试的肌肉群

对两侧进行测试的肌肉群	mMRC 10-总和评分	mMRC 14-总和评分
上肢		
肩展肌	X	X
肘屈肌	X	X
肘伸肌	X	X
腕伸肌	X	X
腕屈肌	X	X
指屈肌		X
掌指关节处的指伸肌		X
拇指展肌		X
食指展肌		X
下肢		
髋屈肌	X	X
膝屈肌	X	X
膝伸肌	X	X
足背屈肌	X	X
足跖屈肌	X	X
总评分[a]	0至100	0至140

[0468]

[0469] 来源:Leger et al.J Peripher Nerv Syst.2019;24(1):56-63。

[0470] mMRC=改良的医学研究委员会。

[0471] [a]每种肌肉群均从0(瘫痪)至5(正常力量)进行评分。值越高表示肌肉力量越好。总

评分基于身体左侧和右侧二者的总和。

[0472] 握力

[0473] 在筛选期、IVDP(如果适用的话)、IVMP和DBTP期间,分别使用Martin力量测试计(vigorimeter)每日测量握力。在这些时期期间,将每天以标准化的方式测量握力。

[0474] 每次的每日握力测量将由参与者的最大努力的3次重复收缩组成。每次收缩的持续时间将为3秒。建议每次测试从参与者用右手抓握开始,随后是左手。测试将以以下推荐顺序进行:由右手连续执行3次重复,随后是左手的3次重复。3次重复中的每次之间均将有30秒的休息时间段,并且每只手之间有2分钟的休息时间段。

[0475] 参与者将以坐姿进行所有握力测试:参与者将舒适地坐在没有扶手的椅子上且脚完全放在地上,臀部在椅子上尽可能靠后,并且臀部和膝的位置为约90°。受试肢体的肩部将内收并中立旋转,肘部弯曲90°,前臂处于中立位置,并且腕背屈0°至30°,并且尺侧偏斜0°至15°。在握力测试期间,参与者将被指示维持其姿势。

[0476] 测量结果将在现场试验访视期间由试验医师进行评估和报告。建议在现场访视期间由同一评价者对参与者进行评估。参与者将在整个IVDP、IVMP和DBTP期间每天测量握力。当由参与者进行时,将以电子方式记录当日时间和结果。

[0477] 建议每次评估时在一天中的类似时间(优选在早上)进行测量。

[0478] 将记录来自左手的GS的3次每日测量结果和来自右手的GS的3次每日测量结果,并将分别对左手和右手计算每日平均值。将基于针对每只手获得的平均值的平均生成3天移动平均值。每日移动平均值将由第-2天、第-1天和第0天组成。

[0479] Rasch构建的整体残疾量表(RODS)

[0480] MMN-RODS©是疾病特异性PRO工具,其专门被构建用于捕获患有MMN的患者的活动限制。它由25个项目组成,对每个项目评分为0(不能进行)、1(能够进行但有困难)或2(能够进行没有困难),从而得到0至50的总评分。表13中提供了25项MMN-RODS©。

[0481] 表13:25项Rasch构建的用于MMN的整体残疾量表(MMN-RODS©)

[0482]

问题	你能够：	不能进行 0	能够进行 但有困难 1	能够进行 没有困难 2
1	读书?			
2	打电话?			
3	吃饭?			
4	开门和关门?			
5	给上半身穿衣?			
6	刷牙?			
7	用马克杯/玻璃杯饮用?			
8	转动锁中的钥匙?			
9	使用刀/叉（勺）?			
10	上厕所之后清洁?			
11	填表/书写?			
12	拉上裤子的拉链?			
13	从取款机取钱?			
14	自己做饭?			
15	拾起小物件?			
16	用电脑工作?			
17	整理床铺?			
18	叠衣服?			
19	投掷物件（例如，球）?			
20	切菜?			

[0483]

21	给苹果/橙子去皮?			
22	拿着小物件(例如,硬币)?			
23	系鞋带?			
24	剪指甲?			
25	扣衬衫/罩衫的纽扣?			

[0484] 来源:Vanhoute et al.J Peripher Nerv Syst.2015;20(3):296-305。

[0485] 9孔柱测试

[0486] 9-HPT是上肢(臂和手)功能的定量测量。优势手和非优势手二者均将测试两次(进行优势手的2次连续试验,随后立即进行非优势手的2次连续试验)。所有参与者均应在试验开始之前接受评估9-HPT方的训练,以排除任何训练影响。建议在现场访视期间由同一评价者对参与者进行评估。

[0487] 欧洲5维度5水平生活质量

[0488] 生活质量将通过EQ-5D-5L进行评估,其允许基于5个严重程度水平来记录响应。它是用作临床和经济评估的健康测量的标准化工具。描述性系统包含5个维度:可动性、自我护理、日常活动、疼痛/不适和焦虑/抑郁。每个维度的评分包括5个水平:没有问题、轻微问题、中度问题、严重问题和极度问题。参与者将他们的健康状况从0(你能想象到的最差健康状况)至100(你能想到的最好健康状况)打分。

[0489] 慢性获得性多发性神经病患者报告指数

[0490] 除了一般QOL之外,还将通过CAP-PRI来评估疾病特异性QOL。该工具包括15个项目的评估。将项目评分为0(根本没有)、1(有点)或2(很多),从而得到0至30的总评分。

[0491] 患者总体印象变化

[0492] PGIC是患者报告的结局,由国立心理健康研究所(美国)(National Institute of Mental Health(U.S.))于1976年公开。自我报告测量PGIC反映了患者对治疗效力的信念。PGIC是7分制量表,描述了患者对整体改善的评级。

[0493] 疲劳严重程度量表

[0494] FSS是于1989年开发的9项自我报告问卷量表,并被设计成用于区分疲劳与临床抑郁,因为二者共有一些相同症状。FSS由回答简短的问卷组成,该问卷要求参与者在9个项目上对他或她自己的疲劳水平进行评级,并且评级为1至7,这取决于他们觉得该陈述在前一周内适用于他们的程度。低的值表示该陈述不是非常合适,而高的值表示同意。评分是通过计算对问题的平均答复(将所有答案相加并除以9)来完成的。

[0495] 健康相关生产力问卷

[0496] HRPQ最初是在患有帕金森病(Parkinson's disease)的患者中开发的,以提供与工作或教育活动中错过的时间以及在任何尝试工作期间有效性降低相关的数据。这些标准构成了工作相关生产力的重要部分,并将用于评估本试验中健康相关和工作相关的生产力。

[0497] 用于药物的14项问卷

[0498] TSQM问卷的原始版本(1.4版)于2004年开发,以使用4个量表(副作用、有效性、便利性和总体满意度)来衡量患者对其药物的满意度,并将该问卷用于本试验。

[0499] D.药代动力学

[0500] 血清中ARGX-117的浓度将使用经验证的酶联免疫吸附测定来确定。浓度将根据校准曲线通过内插法来计算。将在整个试验中对质量控制样品进行分析。所测量的浓度将用于确定分析的批间(between-run)、总体精密度和准确度。

[0501] ARGX-117的血清PK参数将通过使用实际收集时间对血清浓度-时间谱进行非房室分析得出。PK参数、限定和计算方法如下:

[0502] AUC_{0-t}使用线性上/对数下梯形法计算的从时间零至最后测量的可定量浓度的时间t的AUC

[0503] AUC_{0-xh}使用线性上/对数下梯形法计算的在IMP施用之后的从时间零至x小时的AUC

[0504] AUC_{∞}从时间零至无穷大的AUC,计算形式为$AUC_{0-t}+(C_t/\lambda_z)$,其中$C_t$是最后观察到的可定量浓度,并且$\lambda_z$是终末消除率常数

[0505] C_{max} 观察到的最大血清浓度

[0506] C_{xh} 给药后x小时时的浓度

[0507] t_{max} 达到Cmax的时间

[0508] $t_{1/2}$ 表观终末半衰期

[0509] V_z(/F) (表观)分布容积

[0510] C_L(/F) (表观)总清除率

[0511] 将评估剂量归一化参数,包括C_{max}/剂量和AUC/剂量。

[0512] E.药效学

[0513] 将按照评估时间表中所示收集血液样品,以确定游离C2浓度、总C2浓度和功能性补体活性(CH50)。访视2(第4天)、访视10(第78天)和访视13(第102天)不是强制性的并且被认为是任选的。以每个组群最少14名参与者为目标以参加任选的访视。

[0514] 将根据专业实验室标准操作来收集血液。关于设备的信息和关于样品收集操作的更多细节均记录在单独的实验室手册中。

[0515] 这些PD标志物将使用经过其预期用途验证的测定来确定。

[0516] F.遗传学

[0517] 将从已经同意参与试验的遗传分析组成部分的参与者中收集用于DNA分离的血液样品。参与是任选的。不希望参与基因研究的参与者仍可参与试验。

[0518] 将从血液样品中分离DNA以用于单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)分析,包括补体调节蛋白。将根据SoA中描述的时间表来收集样品。

[0519] G.生物标志物

[0520] 将收集血液样品,以评估ARGX-117治疗对补体级联组分的影响。生物标志物将包括C1q、C3、C4和C5。将根据SoA中描述的时间表来收集样品。

[0521] H.探索性终点

[0522] 将在临床试验报告中报告以下探索性终点。将收集用于细胞因子测量的血液样

品。将评估至少以下细胞因子:TNF-α、IFN-γ、IL-2、IL-6、IL-8和IL-10。将收集用于生物标志物的血液样品,以评估ARGX-117治疗对补体级联组分的影响。

[0523] 将与主要临床试验报告分开报告以下探索性终点。将收集血液样品以评估ARGX-117对神经损伤标志物NfL的影响。

[0524] 将收集血液样品以评估ARGX-117治疗对针对神经节苷脂(包括但不限于抗GM1和抗GM2)的自身抗体效价的影响。

[0525] 还将收集血液样品以用于SNP分析。

[0526] 还将收集研究样品;可在将被储存以用于未来分析的样品中测量另外的标志物。

[0527] 在试验结束之后,主办方可将样品储存长至15年。另外,在参与者同意的情况下,主办方或其他人(例如大学或其他公司)可将样品用于另外的研究,以解决与以下相关的任何科学问题:ARGX-117、补体生物学、MMN、或其他疾病、相关治疗或新的治疗的开发、或者研究方法。另外,血液样品可用于验证用于测量ARGX-117、抗体和生物标志物的方法。

[0528] I.免疫原性评估

[0529] 抗ARGX-117抗体的评估

[0530] 将在活动时间表中指定的时间点收集血液样品,以评价针对ARGX-117的ADA的血清水平。这些样品将由主办方或主办方的指定人员进行测试。

[0531] 将对血清样品进行针对ARGX-117的ADA的筛选和确认,并将报告经确认的阳性样品的效价。可进行其他分析以进一步表征ARGX-117的免疫原性。

[0532] 在最后的参与者进行试验的最后访视之后,样品可在由主办方选择的设施中储存最多15年(或根据当地法规),以使得能够进一步分析对ARGX-117的免疫应答。

[0533] 抗ARGX-117中和抗体

[0534] 根据活动时间表,可在收集的血清样品中对针对ARGX-117的中和抗体进行评价并将来自所有参与者的血清样品入库。

[0535] 在最后的参与者进行试验的最后访视之后,出于将来使用的目的,样品将在由主办方选择的设施中储存最多15年(或根据当地法规),以使得能够进一步分析对ARGX-117的免疫应答。

[0536] J.目的和终点

[0537] 表14:目的和终点

[0538]

目的	终点
主要	
为了评价与安慰剂相比，ARGX-117在先前用IVIg稳定的成年参与者中的安全性和耐受性	基于不良事件（adverse event，AE）监测和其他安全性评估的安全性结局
次要	
为了评价与安慰剂相比，ARGX-117对先前用IVIg稳定的成年参与者中的肌肉力量和/或运动功能的效力	• 自IVIg监测期的最后IVIg治疗以来，到首次用IVIg进行再治疗[a]的时间 • 复发时间 **改良的医学研究委员会（mMRC）** • mMRC-10总和评分相对于基线变化的AUC • 如通过mMRC-14总和评分所评估的2种最重要肌肉群的平均评分相对于基线的变化 • mMRC-14总和评分的值和相对于基线的变化 • 如通过mMRC-14总和评分所评估的，显示出至少2种肌肉群中的1分或更多分的恶化的参与者的比例 • 如通过mMRC-14总和评分所评估的，在2种或更多种肌肉群中没有恶化的参与者的比例 **握力（GS）** • GS相对于基线变化的AUC • 连续3天内GS降低8千帕（kPa）或更多的参与者的比例 • GS的值以及相对于基线的变化和变化百分比
为了评价ARGX-117对患有MMN的成年参与者中的功能性能力、臂和手功能、生活质量和疲劳的效力	• Rasch构建的用于MMN的总体残疾量表（MMN-RODS©）的值和相对于基线的变化 • 上肢（臂和手）功能的值和相对于基线的变化（9孔柱测试[9-HPT]或定时钉板测试（timed Peg Board Test）） • 5维度5水平欧洲生活质量（EQ-5D-5L）量表的各维度的严重程度水平的参与者的比例 • EQ-5D-5L视觉模拟量表（visual analog scale，VAS）的值和相对于基线的变化 • 慢性获得性多发性神经病患者报告指数（CAP-PRI）的值和相对于基线的变化 • 患者总体印象变化（Patient Global Impression Change，PGIC）量表的值

[0539]

目的	终点
	• 9项疲劳严重程度量表（Fatigue Severity Scale，FSS）的值和相对于基线的变化
为了评价ARGX-117对健康相关生产力和工作生产力的作用	• 每次访视时健康相关生产力问卷（Health-Related Productivity Questionnaire，HRPQ）中的工作相关和家务琐事活动的值： - 因旷工而损失的小时数 - 因出勤主义（presenteeism）而损失的小时数 - 损失（旷工+出勤主义）的总小时数 - 因旷工而损失的排定工时的百分比 - 因出勤主义而损失的排定工时的百分比 - 总损失（旷工+出勤主义）的排定工时的百分比
为了评价药物治疗满意度	• 如通过药物的治疗满意度14项问卷（Treatment Satisfaction 14-Item Questionnaire for Medication，TSQM）所评估的有效性、副作用、便利性和总体满意度评分
为了评估ARGX-117的PK、PD和免疫原性	• ARGX-117的血清浓度和PK参数 • 游离C2、总C2、功能性补体活性（CH50）的值以及相对于基线的变化 • 针对ARGX-117的ADA的发病率和患病率
探索性	
为了评估ARGX-117治疗对补体因子的影响	• 补体因子1q、3、4和5（C1q、C3、C4和C5）的值以及相对于基线的变化
为了评估ARGX-117治疗对神经炎症的生物标志物的影响	• 神经丝轻链蛋白（neurofilament light protein，NfL）的血清浓度
为了评估ARGX-117治疗对MMN的生物标志物的影响	• 抗GM1 IgM和其他自身抗体的血清效价
为了评估ARGX-117对细胞因子的影响	• 细胞因子TNF-α、IFN-γ、IL-2、IL-6、IL-8和IL-10的值以及相对于基线的变化

[0540] [a]用IVIg进行再治疗的阈值被限定为与随机化当天相比,在肌肉力量方面临床恶化>30％(至少连续2天观察到任意一只手的GS下降>30％(基于3天的平均计算)和/或基于mMRC-10总和评分恶化至少2分。

[0541] 为了确定与安慰剂相比,ARGX-117在先前用IVIg稳定的患有MMN的成年参与者中的有效性,将使用Kaplan-Meier乘积极限法(Kaplan-Meier product limit method)通过治疗组估算距用IVIg进行首次再治疗的时间的中位数,并使用分层对数秩检验在治疗组之间进行比较。出于任何原因中止试验或者在用IVIg再治疗之前完成DBTP的参与者将在接触日期的最后访视时被删失。

[0542] 还将进行复发时间的灵敏度分析。复发时间被限定为直至参与者满足临床恶化阈值的时间。

[0543] 为了校正试验持续时间的差异,基于AUC的终点将相对于每周(7天)的平均AUC归一化。

[0544] 对于连续终点,将使用ANCOVA模型,包括治疗和分层变量的因素以及基线(mMRC-10评分或GS)作为协变量。对于比例,将使用分层Cochran-Mantel-Haenszel检验,控制分层变量。

[0545] 通过引用的并入

[0546] 以上引用的所有专利和非专利文献参考均通过引用整体并入本文。