



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I752995 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 01 月 21 日

(21)申請案號：106127565

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 15 日

(51)Int. Cl. : A61K39/395 (2006.01)

A61P37/02 (2006.01)

(30)優先權：2016/08/15 美國

62/374,986

(71)申請人：瑞士商諾華公司(瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：渥史東厄 艾瑞克 WALLSTROEM, ERIK (SE)；普拉茲 瑪麗娜 莎菲利法 PRAZ,
MARINA SAVELIEVA (CH)；維斯可夫 阿爾吉爾達斯 瓊斯 卡卡利卡
WEISSKOPF, ALGIRDAS JONAS KAKARIEKA (DE)；卡恩 約瑟夫 麥可
KAHN, JOSEPH MICHAEL (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2012/096924A1

Anonymous, "Genmab Announces Phase III Studies of Ofatumumab in Relapsing Multiple Sclerosis", <https://ir.genmab.com/news-releases/news-release-details/genmab-announces-phase-iii-studies-ofatumumab-relapsing-multiple/> , 2016/06/02

Bar-Or A et al., "The MIRROR Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study to Investigate the Safety and MRI Efficacy of Subcutaneous Ofatumumab in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) (S23.006)", NEUROLOGY, vol.82, https://n.neurology.org/content/82/10_Supplement/S23.006 , 2014/04/29

Bar-Or A et al., "The MIRROR Study: Treatment Phase Results for a Dose- Ranging Study of Ofatumumab in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis", <https://ir.genmab.com/static-files/88c9172b-41c9-4102-9575-7f0097e19ee3> , 2014/04/29

審查人員：施雅儀

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：5 共 35 頁

(54)名稱

使用奧法木單抗 (OFATUMUMAB) 治療多發性硬化症之療程及方法

(57)摘要

本發明係關於用於治療多發性硬化症(MS)之治療療程。此等方法利用在速效劑量療程(loading dose regimen)及維持療程期間向患者投與奧法木單抗，其為一種抗 CD20 單株抗體。

The disclosure is directed to treatment regimens for treating Multiple Sclerosis (MS). These methods utilize administration of ofatumumab, an anti-CD20 monoclonal antibody, to the patient during a loading dose regimen and a maintenance regimen.

指定代表圖：

速效劑量	目標	達到目標之患者的刺激%
一次20 mg劑量	8個細胞/ μL	23%
兩次20 mg劑量		78%
三次20 mg劑量		97%
四次20 mg劑量(亦即，3×20 mg速效+第一次20 mg的維持劑量)		99%
60 mg速效+第一次20 mg的維持劑量		86%

【圖3】



I752995

【發明摘要】

【中文發明名稱】

使用奧法木單抗(OFATUMUMAB)治療多發性硬化症之療程及方法

【英文發明名稱】

REGIMENS AND METHODS OF TREATING MULTIPLE SCLEROSIS
USING OFATUMUMAB

【中文】

本發明係關於用於治療多發性硬化症(MS)之治療療程。此等方法利用在速效劑量療程(loading dose regimen)及維持療程期間向患者投與奧法木單抗，其為一種抗CD20單株抗體。

【英文】

The disclosure is directed to treatment regimens for treating Multiple Sclerosis (MS). These methods utilize administration of ofatumumab, an anti-CD20 monoclonal antibody, to the patient during a loading dose regimen and a maintenance regimen.

【指定代表圖】

圖3

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

使用奧法木單抗(OFATUMUMAB)治療多發性硬化症之療程及方法

【英文發明名稱】

REGIMENS AND METHODS OF TREATING MULTIPLE SCLEROSIS
USING OFATUMUMAB

【技術領域】

本發明係關於一種將抗CD20單株抗體奧法木單抗(ofatumumab)用於治療多發性硬化症(MS)的給藥療程。給藥療程使用的劑量比先前利用其他抗CD20單株抗體所用劑量更低，其允許皮下投與奧法木單抗。給藥療程亦使用速效劑量療程，隨後使用維持劑量療程。

【先前技術】

多發性硬化症(MS)係一種中樞神經系統之慢性、免疫介導性疾病，其特徵為炎症、髓鞘脫失及軸突/神經元損壞，最終導致嚴重失能

標準護理首要療法包括具有適中療效、良好安全型態及熟知耐受性問題的可注射化合物(干擾素- β 及醋酸格拉替雷(glatiramer acetate))。治療MS之更有效藥物為那他珠單抗(natalizumab)及芬戈莫德(fingolimod)。那他珠單抗為針對淋巴細胞上之 α -4整合素的單株抗體(mAb)，且在RMS患者中已顯示療效(Polman等人(2006)；Rudick等人(2006))。然而，那他珠單抗主要限於用作次要療法，因其存在致命的機會性感染風險(亦即，進行性多病灶腦白質病或PML)。芬戈莫德為亦在復發性MS中顯示療效的口服S1P受體調節劑，且核准為首要(例如US)或次要(例如EU)療法。相比於安慰劑及當前首要療法中之一者(干擾素 β -1a IM)而言，芬戈莫德顯示

療效(Kappos等人(2010)；Cohen等人(2010))。芬戈莫德與熟知之S1P相關的安全風險(例如需要第一劑量監測之治療起始時的緩慢性心律失常)、黃斑水腫、高血壓及肝轉胺酶提高有關。

考慮到用於治療MS之高度有效藥物具有相關風險，同時首要療法僅具有適中療效，因此仍需要鑑定提供具有與首要療法相當或更佳之安全型態的較高療效的藥物及伴隨的給藥療程。

【發明內容】

本發明提供一種在罹患多發性硬化症之患者中利用抗CD20抗體奧法木單抗或其抗原結合片段治療、遏制或預防多發性硬化症(MS)的方法，其包含向患者投與至少一個皮下劑量之奧法木單抗或其抗體片段。

本文中揭示治療MS之方法，其包含a)在速效劑量療程期間，向有需要之患者投與奧法木單抗或其抗原結合片段，其中速效劑量療程包含在投與第一維持劑量之前至少一次地向患者投與速效劑量之奧法木單抗；及b)此後在維持療程期間向患者投與奧法木單抗或其抗原結合片段，其中維持療程包含在第4週及此後的每四週時向患者投與約3 mg至約60 mg的奧法木單抗或其抗原結合片段。

本文中揭示治療MS之方法，其包含a)在速效劑量療程期間，向有需要之患者投與奧法木單抗或其抗原結合片段，其中速效劑量療程包含在投與第一維持劑量之前至少一次地向患者投與速效劑量之奧法木單抗；及b)此後在維持療程期間向患者投與奧法木單抗或其抗原結合片段，其中維持療程包含在第4週及此後的每四週時向患者投與約3 mg、10 mg、20 mg、30 mg或60 mg的奧法木單抗或其抗原結合片段。

本文中揭示治療MS之方法，其包含a)在速效劑量療程期間，向有需

要之患者投與奧法木單抗或其抗原結合片段，其中速效劑量療程包含在投與第一維持劑量之前至少3次地向患者投與速效劑量之奧法木單抗；及b)此後在維持療程期間向患者投與奧法木單抗或其抗原結合片段，其中維持療程包含在第4週及此後的每四週時向患者投與約3 mg、10 mg、20 mg、30 mg或60 mg的奧法木單抗或其抗原結合片段。

本文中揭示治療MS之方法，其包含

a) 在速效劑量療程期間，向有需要之患者投與奧法木單抗或其抗原結合片段，其中速效劑量療程包含在投與第一維持劑量之前的第0天、第7天及第14天時向患者投與3 mg至60 mg，或約3 mg、或約10 mg、或約20 mg、或約30 mg、或約60 mg的奧法木單抗。較佳地，速效劑量為20 mg的奧法木單抗；及

b) 此後在維持療程期間向患者投與奧法木單抗或其抗原結合片段，其中維持療程包含在第4週及此後的每四週時向患者投與約3 mg、或約10 mg、或約20 mg、或約30 mg或約60 mg的奧法木單抗或其抗原結合片段。較佳地，維持劑量為20 mg的奧法木單抗。

本文中揭示治療MS之方法，其包含a)在速效劑量療程期間，向有需要之患者投與奧法木單抗或其抗原結合片段，其中速效劑量療程包含在投與第一維持劑量之前的第0天、第7天及第14天時向患者投與20 mg的奧法木單抗；及b)此後在維持療程期間向患者投與奧法木單抗或其抗原結合片段，其中維持療程包含在第4週及此後的每四週時向患者投與約20 mg的奧法木單抗或其抗原結合片段。

【圖式簡單說明】

圖1顯示第24週時以基線之GdE病變數目計的平均累積新GdE病變體

積，及整個4至20週的平均CD19 B細胞計數類別。

圖2顯示表現為基線百分比(半對數規模)的平均CD19 B細胞計數(ITT群體)。

圖3顯示預測CD19細胞清除對比速效劑量療程之模型研究的結果。

圖4顯示預測CD19細胞清除對比維持劑量之模型研究的結果。

圖5顯示治療組之新GdE病變數目的時程。

【實施方式】

多發性硬化症(MS)係一種中樞神經系統(CNS)之慢性、免疫介導性疾病，其特徵為炎症、髓鞘脫失及軸突/神經元損壞，最終導致嚴重失能。

存在MS中免疫介導性損壞不僅僅涉及T細胞的累積證據。特定言之，B細胞在對MS中免疫介導性病理組織學之貢獻的早期作用變得更清晰(Archelos等人2000；Frohman等人2006；McFarland 2008)。B細胞具有調節免疫反應的基本功能且可促進疾病發病機制，該促進藉由自體抗原表現，充當CD4+ T細胞活化之細胞佐劑(Bouaziz等人2007)及藉由經由產生細胞介素以及產生自體抗體調節T細胞功能及炎症(Lund 2008)來實現。B細胞存在於MS患者之慢性斑塊、髓鞘脫失區域及腦脊髓液中(Klaus等人2013)。

由利用利妥昔單抗(rituximab) (Hauser等人2008)及奧克珠單抗(ocrelizumab) (Kappos等人2011)之第2階段研究的臨床證據顯示此等藥劑對B細胞之清除導致復發性MS患者中MRI量測之炎症活性的顯著降低。近來，奧克珠單抗之療效在患有RMS之患者中的2次第3階段試驗中證實(Hauser等人2015；Hauser等人, 2017)。此等研究顯示奧克珠單抗顯著降

低了復發率，降低了MRI疾病活性，且對比干擾素 β 1a而言，延遲了失能惡化的時間超過2年。

可存在與使用抗CD20單克隆抗體(諸如利妥昔單抗及奧克珠單抗)治療MS有關的問題。首先，利妥昔單抗為嵌合抗體，且嵌合抗體比其人類化(奧克珠單抗)及完全人類(奧法木單抗)對應物更具有免疫原性。另外，較高劑量療程(諸如利用利妥昔單抗及奧克珠單抗之彼等)導致多個區室內B細胞的進一步清除。此點反而比採用產生更精準且可逆B細胞清除之抗CD20單株抗體劑量的療程導致更高之感染發生率，及連帶損失有效管理B細胞效果。另外，高劑量之利妥昔單抗及奧克珠單抗以靜脈內輸液的形式投與，此必須藉由護理專業人員在臨床中投與，且會產生高發生率之輸液反應(Hauser等人2008；Hauser等人, 2015)。考慮到使用「類似癌症」高劑量B細胞清除療程治療MS的不利方面，應該尋求利用抗CD20單克隆抗體治療MS的更便利且更安全，同時具有等同或更佳的療效的療程。

因此，在利用具有高療效、可接受安全型態及自行投藥便利性之類似作用機制之靶向B細胞病變的積極治療上仍然未符合需求。

奧法木單抗為經核准用於治療患有慢性淋巴球性白血病之患者的人類抗CD20單株抗體(mAb) (Arzerra®)。奧法木單抗在B細胞上的作用類似於利妥昔單抗及奧克珠單抗。奧法木單抗識別位置靠近CD20+分子之2個胞外域上的細胞膜之特有抗原決定基，係抗CD20單株抗體(mAb)利妥昔單抗之抗原決定基之N近端。奧法木單抗結合於CD20主要藉由補體依賴性細胞毒性(CDC)及抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)且非藉由細胞凋亡(不同於利妥昔單抗)誘發B細胞溶解。預測該作為完全人類抗體(Ab)之奧法木單抗具有較低的免疫原性可能性，如藉由在臨床研究中所觀

測到之針對奧法木單抗的極低發生率的抗藥物抗體(ADA)證實(腫瘤學研究中<1%的患者；Arzerra® 美國處方資訊 (US prescribing Information), 2016)。

奧法木單抗靶向不同於利妥昔單抗(RTX)(一種嵌合性抗CD20 MAb)之CD20分子上的新穎抗原決定基。RTX研究已採用高靜脈內(IV)劑量(兩個1000 mg劑量相隔14天)，即使使用IV皮質類固醇(CS)術前用藥，仍導致極快的B細胞溶解，造成輸液反應。涉及奧法木單抗之第一項研究為第I/II階段研究，以研究奧法木單抗之低劑量皮下(SC)調配物在類風濕性關節炎(RA)中的用途，在無CS下投與，可能提供比在RTX研究中所見之更能控制的B細胞清除。第一目標為研究奧法木單抗之單一SC劑量以甲胺喋呤(MTX)作為基質在類風濕性關節炎(RA)患者中的安全性及耐受性。第二目標包括研究獲得目標周邊B細胞清除之最小劑量、藥物效力動力學劑量-反應曲線及B細胞充滿特徵曲線。在此穩定MTX劑量之RA患者的研究中，30 mg、60 mg或100 mg之SC奧法木單抗劑量導致進一步且持久的周邊B細胞清除。高達60 mg之單一劑量耐受且提供可在無額外CS術前用藥的情況下實現B細胞清除的方法。此研究確定，周邊B細胞清除之持續時間隨著奧法木單抗(奧法木單抗)、抗CD20抗體之劑量的增加而增加。

亦已在MS患者中研究奧法木單抗。已在患有RRMS之患者的2次第2階段研究中評估奧法木單抗(研究OMS115102及OMS112831/MIRROR)。研究OMS115102為評估患有RRMS之38個患者中iv投與奧法木單抗之效果的48週(24週交叉)、雙盲、安慰劑對照的研究(Soerensen等人2014)。研究由隨機分佈在以2:1比率之奧法木單抗或安慰劑各組的12個患者之3個劑量群組(100 mg、300 mg、700 mg)組成。在24週之後，奧法木單抗上

之患者交換至安慰劑且安慰劑上之患者交換至其組之奧法木單抗劑量，且繼續24週(第24週至第48週)。研究顯示iv投與奧法木單抗導致循環B細胞計數的進一步減少且抑制在兩個治療時段所評估之各劑量時的MRI病變活性(病變活性對比安慰劑降低高達96%) (Teeling等人(2004), Blood 104(6):1793-800)。

OMS112831/MIRROR為第2b階段、48週研究(24週雙盲治療階段，隨後24週後續階段)，其檢測各種皮下重複劑量奧法木單抗在復發緩解型多發性硬化(RRMS)中的療效及安全性(Bar-Or, 2016)。在稱為**RRMS**中之**MRI**研究：評估奧法木單抗療程(**MRI study In RRMS: evaluating ofatumumab Regimen**；MIRROR)的此研究中，患者每12週(q12w)接受3 mg、30 mg或60 mg的奧法木單抗或每4週(q4w)接受60 mg的奧法木單抗。為評估對較高奧法木單抗劑量(30 mg以及60 mg)之耐受性是否可藉由投與初始、較低、調節劑量之奧法木單抗(理論上導致B細胞逐漸裂解且可能減少細胞介素釋放反應)改良，以30 mg q12w、60 mg q12w及60 mg q4w劑量組之患者隨機分佈(1:1)以在第0週時接受3 mg的安慰劑或調節劑量之奧法木單抗。

初始端點為在第0週至第12週期間腦磁共振成像(MRI)上新的釷促進病變的累積數目。其他端點包括

- (i) 在其他時間點處新的Gd促進病變的累積數目；
- (ii) 在第12週及第24週處，a)新的Gd促進病變，b)新/最新擴大T2病變，及c) T1低強度病變的總體積；
- (iii) 不復發之患者的比例；
- (iv) 擴展失能狀態量表(EDSS)分值；

- (v) 多發性硬化症功能性複合物(MSFC)及其組分分值；
- (vi) 修訂的疲勞影響量表(MFIS)；及
- (vii) 使用初始調節奧法木單抗劑量之評估。

在第0週至第12週期間，奧法木單抗相較於安慰劑減少了65%之新的釷促進病變的平均累積數目($p < 0.001$)，且在第4週至第12週期間，在 $\geq 30\text{mg}$ 之累積奧法木單抗劑量的事後分析(*post hoc analysis*)中相較於安慰劑減少了 $\geq 90\%$ ($p < 0.001$)。在第0週至第12週期間，奧法木單抗相較於安慰劑減少了累積新/最新擴大T2病變(60%至72%； $p \leq 0.002$)，且劑量依賴性地清除CD19 B細胞。在第0週至第12週期間，接受奧法木單抗之164個患者中17個(10%)經歷復發，相較於接受安慰劑之67個患者中9個(13%)復發。特別地，投與3 mg調節劑量並無益處。

總體而言，此等結果顯示以比先前在患有MS之患者中所研究的相當低之劑量的奧法木單抗SC可抑制新的腦MRI病變。結果亦表明B細胞計數中快速的劑量及劑量頻率相關的降低，效果在3 mg q12療程的情況下不太明顯。在給藥間隔期間，月度給藥顯示無B細胞充滿的徵兆。q12週30 mg及60 mg兩者顯示在再給藥之前，血液區室中大致95%的B細胞抑制。一旦停止給藥，所有治療顯示後續超過60週之相比於靜脈內高劑量的抗CD20抗體的相對快速B細胞再生。治療組CD19+ B細胞的抑制顯示於圖1中。在給藥間隔期間，月度給藥顯示無B細胞充滿的徵兆，而在再給藥之前，q12週30 mg及60 mg兩者顯示大致75%的B細胞抑制。以半對數規模，一旦停止給藥，所有治療顯示類似速率之B細胞再生，如由平行生長曲線所證明(圖1)。利用奧法木單抗之持久抑制的新Gd促進及T2病變與藉由以導致最大周邊B細胞清除之劑量的其他抗CD20 mAb所展現的效果一

致(von Budingen等人2012；Bleeker等人2008)。

總體而言，奧法木單抗在患有RRMS的患者中為安全的且具有良好耐受性。奧法木單抗之安全型態與先前資料一致；未報導新的信號。

在皮下奧法木單抗之研究OMS112831/MIRROR中，整個奧法木單抗劑量組最常報導的AE為注射相關的反應(52%針對奧法木單抗，15%針對安慰劑)。注射相關反應主要在第一劑量後出現，在後續給藥時減弱且大部分在強度上為輕度/中度(97%之事件)。整個治療組在感染相關之AE (包括泌尿及呼吸道感染)的整體發生率上無顯著差異。很少嚴重的不良事件(SAE)經報導。此等主要為全身性注射相關反應(3個患者)，所有皆發生在第1天及60 mg的奧法木單抗劑量組中。在研究期間，無機會性感染案例經報導。

術語「包含」涵蓋「包括」以及「由……組成」，例如「包含」X之組合物可排他地由X組成，或可包括額外某物，例如X+Y。

除非上下文另外指示，否則關於數值x之術語「約」意謂 $\pm 10\%$ 。

如本文所用，術語「免疫球蛋白」係指由兩對多肽鏈，即一對輕(L)低分子量鏈及一對重(H)鏈，所有四個鏈藉由二硫鍵互連組成的一類結構上相關糖蛋白。已充分表徵免疫球蛋白之結構。舉例而言，參見Fundamental Immunology 第7章 (Paul, W.編, 第2版 Raven Press, N.Y. (1989))。簡言之，各重鏈通常包含重鏈可變區(本文縮寫為VH)及重鏈恆定區。重鏈恆定區CH通常包含三個域CH1、CH2及CH3。各輕鏈通常包含輕鏈可變區(本文中縮寫為VL)及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區通常包含一個域CL。VH及VL區可進一步細分為高變區(或高度變異區，其可為序列高度變異及/或呈結構上界定之環形式)，亦稱為互補決定區(CDR)，穿插

較保守的區，稱為構架區(FR)。各VH及VL通常由3個CDR及4個FR構成，按以下順序自胺基端至羧基端配置：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4(亦參見Chothia及Lesk J. Mol. Biol. 196, 901-917 (1987))。通常，在此區內之胺基酸殘基的編號係由描述於Kabat等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)中的方法進行(片語，諸如Kabat中或根據Kabat之可變域殘基編號在此處係指用於重鏈可變區或輕鏈可變區之此編號系統)。使用此編號系統，肽之實際線性胺基酸序列可含有較少或額外的胺基酸對應於可變域之FR或CDR的縮短，或嵌入至可變域之FR或CDR中。舉例而言，重鏈可變結構域可在VH CDR2之殘基52之後包括單一胺基酸嵌入(例如根據Kabat之殘基52a)及在重鏈FR殘基82之後包括嵌入殘基(例如根據Kabat之殘基82a、殘基82b及殘基82c等)。對於給定抗體，可藉由將抗體序列之同源區與「標準」Kabat編號序列比對來確定殘基之Kabat編號。

如本文所用，術語「抗體」係指免疫球蛋白分子、免疫球蛋白分子之片段或其任一者的衍生物，其能夠在典型生理學條件下特異性結合至抗原顯著時段，諸如至少約30分鐘、至少約45分鐘、至少約一小時、至少約兩小時、至少約四小時、至少約8小時、至少約12小時、約24小時或大於24小時、約48小時或大於48小時，約3天、4天、5天、6天、7天或大於7天等，或任何其他相關功能上界定時段(諸如足以誘發、促進、增強及/或調節抗體結合至抗原有關生理學反應的時間及/或足以使抗體補充Fc介導之效應活性的時間)。如本文所用，術語抗體之「抗原結合部分」係指保持特異性結合至抗原(例如CD20)之能力的抗體片段。已顯示抗體之抗

原結合功能可由全長抗體之片段執行。涵蓋在術語抗體之「抗原結合部分」內之結合片段的實例包括Fab片段，其為由V_L、V_H、CL及CH1域組成之單價片段；F(ab)₂片段，其包含兩個Fab片段在鉸鏈區由二硫橋鍵鍵聯的二價片段；Fd片段，其由V_H及CH1域組成；Fv片段，其由抗體之單一臂的V_L及V_H域組成；dAb片段(Ward等人, 1989 Nature 341:544-546)，其由V_H域組成；及分離的CDR。

免疫球蛋白分子之重鏈及輕鏈的可變區含有與抗原交互的結合域。抗體之恆定區可調節免疫球蛋白與宿主組織或因子的結合性，包括免疫系統之各種細胞(諸如效應細胞)及補體系統之組分(諸如C1q，補體活化之經典路徑中的第一組分)。

如上所指示，除非另有說明或顯而易見與上下文矛盾，否則如本文所使之術語「抗體」包括由任何已知技術(諸如藉由酶促裂解、肽合成及重組技術)提供的保持特異性結合至抗原之能力的抗體片段。已表明，抗體之抗原結合功能可由全長抗體(完好)之片段執行。涵蓋在術語「抗體」內之抗原結合片段的實例包括(但不限於)(i) Fab片段、單價片段，其由V_L、V_H、CL及CH1域組成；(ii) F(ab)₂及F(ab')₂片段，二價片段，其包含兩個在鉸鏈區藉由二硫橋鍵鍵聯的Fab片段；(iii) Fd片段，其基本上由V_H及CH 1域組成；(iv) Fv片段，其基本上由抗體之單一臂的V_L及V_H域組成，(v) dAb片段(Ward等人, Nature 341, 544-546 (1989))，其基本上由V_H域組成且亦稱為域抗體(Holt等人(2003年11月) Trends Biotechnol. 21(11):484-90)；(vi)駱駝科抗體或奈米抗體(Revets等人(2005年1月) Expert Opin Biol Ther. 5(1):111-24)，(vii)分離互補決定區(CDR)，諸如V_H CDR3，(viii) UniBodyTM，如揭示於WO 2007/059782中之單價抗

體，(ix)單鏈抗體或單鏈Fv (scFv)，參見例如Bird等人, Science 242, 423-426 (1988)及Huston等人, PNAS USA 85, 5879-5883 (1988))，(x)雙功能抗體(scFv二聚體)，其可為單特異性或雙特異性的(參見例如用於描述雙功能抗體之PNAS USA 90(14)、6444-6448 (1993)、EP 404097或WO 93/11161)、三功能抗體或四功能抗體。儘管該等片段一般包括於抗體之定義內，但其共同地及各自獨立地為本發明之特有特徵，呈現不同的生物特性及效用。本發明上下文下之此等及其他有用抗體片段將在本文中進一步論述。

應理解，術語抗體一般包括單株抗體以及多株抗體。抗體可為人類抗體、人類化抗體、嵌合抗體、鼠類抗體等。所產生之抗體可具有任何同型。

如本文中所用，術語「人類抗體」意欲包括具有衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區之抗體。本發明之人類抗體可包括非由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼的胺基酸殘基(例如藉由活體外隨機或定點誘變或藉由活體內體細胞突變所引入的突變)。然而，如本文所用，術語「人類抗體」並無意包括其中衍生自另一哺乳物種(諸如小鼠)之生殖系的CDR序列已接枝至人類構架序列之抗體。

如本文所用，若抗體係使用人類免疫球蛋白序列的系統獲得，則人類抗體係「衍生自」特定生殖系序列，例如藉由對攜帶人類免疫球蛋白基因之轉殖基因小鼠進行免疫接種或藉由篩選人類免疫球蛋白基因庫，且其中所選人類抗體之胺基酸序列與由生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列至少90%，諸如至少95%，例如至少96%，諸如至少97%，例如至少98%，或諸如99%相同。通常，衍生自特定人類生殖系序列之人類抗體會

顯示與由生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列差異不超過10個胺基酸，諸如不超過5個，例如不超過4個、3個、2個、或1個胺基酸。對於VH抗體序列而言，VH CDR3域不包括於該對比中。

術語「嵌合抗體」係指含有來自一個抗體之一或多個區及來自一或多個其他抗體之一或多個區的抗體。術語「嵌合抗體」包括單價、二價、或多價抗體。單價嵌合抗體為由嵌合H鏈經由二硫橋鍵與嵌合L鏈連接形成的二聚體(HL)。二價嵌合抗體為由兩個HL二聚體經由至少一個二硫橋鍵連接形成的四聚體(H₂L₂)。多價嵌合抗體亦可例如藉由採用利用2+結合位點(例如自IgM H鏈或 μ 鏈)聚集成分子的CH區產生。通常，嵌合抗體係指抗體中一部分重鏈及/或輕鏈與衍生自特定物種或屬於特定抗體類別或子類別之抗體中的對應序列相同或同源，而鏈中其餘部分與衍生自另一物種或屬於另一抗體類別或子類別之抗體以及該等抗體之片段中的對應序列相同或同源，只要其呈現所需生物活性即可(參見例如美國專利第4,816,567號；亦參見Morrison等人, PNAS USA 81, 6851-6855 (1984))。嵌合抗體藉由此項技術中熟知的重組製程製造(參見例如Cabilly等人, PNAS USA 81, 3273-3277 (1984), Morrison等人, PNAS USA 81, 6851-6855 (1984), Boulianne等人, Nature 312, 643-646 (1984), EP125023, Neuberger等人, Nature 314, 268-270 (1985), EP171496, EP173494, WO 86/01533, EP184187, Sahagan等人, J. Immunol. 137, 1066-1074 (1986), WO 87/02671, Liu等人, PNAS USA 84, 3439-3443 (1987), Sun等人, PNAS USA 84, 214-218 (1987), Better等人, Science 240, 1041-1043 (1988)及Harlow等人, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.,

(1988))。

術語「人類化抗體」係指含有衍生自非人類抗體之最小序列的人類抗體。典型地，人類化抗體為人類免疫球蛋白(受體抗體)，其中來自受體之高變區的殘基經來自諸如具有所需特異性、親和力及能力之小鼠、大鼠、兔或非人類靈長類的非人類物種(供體抗體)的高變區的殘基置換。

此外，人類化抗體可包含在受體抗體或供體抗體中未發現之殘基。進行此等修飾以進一步改進抗體效能。一般而言，人類化抗體將包含大體上全部至少一個且通常兩個可變域，其中全部或大體上全部高變環與非人類免疫球蛋白之彼等環相對應且全部或大體上全部FR區為人免疫球蛋白序列之彼等區。人類化抗體視情況亦會包含人類免疫球蛋白恆定區之至少一部分。關於其他細節，參見Jones等人, *Nature* 321, 522-525 (1986)，Riechmann等人, *Nature* 332, 323-329 (1988)及Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2, 593-596 (1992)。

術語「CD19」係指B淋巴細胞抗原CD19(CD19=分化簇19)，為人類中由CD19基因編碼且發現於B細胞(一種類型之白血球)表面上的蛋白。術語「B細胞」係指一種類型之白血球。B細胞亦稱為B淋巴細胞，其藉由分泌抗體在後天免疫系統之體液免疫組分中發揮作用。另外，B細胞呈遞抗原(其亦歸類為專業抗原呈遞細胞(APC))且分泌細胞介素。如本文所用，「CD19細胞」及「B細胞」係指相同類型之細胞。

術語「患者」係指人類患者。

如本文所用之術語「單株抗體」或「單株抗體組合物」係指單分子組合物之抗體分子之製劑。單株抗體組合物顯示針對特定抗原決定基之單一結合特異性及親和性。因此，術語「人類單株抗體」係指呈現單個結合

特異性之抗體，其具有衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區。人類單株抗體可由融合瘤產生，該融合瘤包括融合至永生化細胞之由轉殖基因或轉殖染色體非人類動物(諸如轉殖基因小鼠)獲得的B細胞，其具有包含人類重鏈轉殖基因及人類輕鏈轉殖基因之基因組。

如本文所用之術語「重組人類抗體」包括藉由重組方式製備、表現、產生或分離之所有人類抗體，諸如(a)自動物(例如小鼠)分離之抗體，即人類免疫球蛋白基因之轉殖基因或轉殖染色體或自其製備之融合瘤(進一步描述於本文其他處)，(b)自宿主細胞分離之抗體，該細胞經轉型以表現人類抗體，例如來自轉染瘤，(c)自重組組合人類抗體庫分離之抗體，及(d)藉由涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列之任何其他方式製備、表現、產生或分離之抗體。此類重組人類抗體具有衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區。然而，在某些實施例中，此類重組人類抗體可進行活體外突變誘發(或，當使用人類Ig序列之轉殖基因動物時，為活體內體細胞突變誘發)，且因此重組抗體之VH及VL區之胺基酸序列為活體內可不天然存在於人類抗體生殖系譜系內的序列，雖然該等序列來源於人類生殖系VH及VL序列且與人類生殖系VH及VL序列有關。

CD20分子(亦稱為人類B淋巴細胞限制的分化抗原或Bp35)為疏水性跨膜蛋白，其中大致35 kD分子量位於前B及成熟B淋巴細胞上(Valentine等人(1989) J. Biol. Chem. 264(19):11282-11287；及Einfield等人(1988) EMBO J. 7(3):711-717)。CD20發現於大於90%之來自周邊血液或淋巴器官之B細胞表面上且在早期前B細胞發展期間表現且保持直至漿細胞分化。CD20存在於正常B細胞以及惡性B細胞兩者上。特定言之，CD20在

大於90%之B細胞非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphomas, NHL)(Anderson等人(1984) Blood 63(6):1424-1433)上表現，但未發現於造血幹細胞、祖B細胞(pro-B cell)、正常漿細胞、或其他正常組織上(Tedder等人(1985) J. Immunol. 135(2):973-979)。

85個CD20蛋白之胺基酸羧基端區位於細胞質內。此區長度與以下結構之長度形成對比：其他B細胞特異性表面結構，諸如IgM、IgD及IgG重鏈或組織相容抗原第II型. α .或. β .鏈，其分別具有3、3、28、15、16個胺基酸之相對較短的胞質內區(Komaromy等人(1983) NAR 11:6775-6785)。在最後61個羧基端胺基酸中，21個為酸性殘基，然而僅2個為鹼性的，指示此區具有較強的淨負電荷。GenBank寄存編號(The GenBank Accession No)為NP_690605。

本發明之抗CD20抗體奧法木單抗可經由任何適合之途徑，諸如經口、經鼻、可吸入、支氣管內、齒槽內、經體表(包括口腔、經皮及舌下)、經直腸、經陰道及/或非經腸路徑投與。在一個實施例中，本發明之醫藥組合物經皮下(s.c.)投與，通常藉由注射投與。在一個實施例中，包含奧法木單抗之醫藥組合物的SC投與使用自動注射器達成。適用於根據本發明用途之自動注射器的非限制性實例為Sensoready[®]筆。

如本文中所使用之片語「非經腸投與(parenteral administration)」及「非經腸投與(administered parenterally)」意指通常藉由注射之除腸及局部投與之外的投與模式，且包括表皮、靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、腱內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊柱內、顱內、胸內、硬膜外及胸骨內注射及輸注。

在本發明之一個實施例中，奧法木單抗組合物根據常規程序調配為

適用於靜脈內投與人類的醫藥組合物。通常，用於靜脈內投與之組合物為於無菌等張水性緩衝劑中之溶液。適合時，組合物亦可包括助溶劑及局部麻醉劑(諸如利多卡因(lignocaine))以減輕注射部位的疼痛。一般而言，成分單獨提供或以單位劑型混合在一起，例如呈於指示活性劑量之氣密密封容器(諸如安瓿或藥囊)中之乾燥凍乾粉末或無水濃縮物的形式。

當意圖藉由輸注投與組合物時，其可用含有無菌醫藥級水或生理食鹽水之輸液瓶來施配。

當藉由注射投與組合物時，可提供具有注射用無菌水或生理食鹽水之安瓿，以使該等成分可在投與前混合。

在一個實施例中，奧法木單抗之調配物可根據揭示於WO/2009/009407中之調配物來調配。

在一個實施例中，奧法木單抗在抗體調配物中調配，其中奧法木單抗以約20 mg/mL至300 mg/mL、50 mg/mL至300 mg/mL、100 mg/mL至300 mg/mL、150 mg/mL至300 mg/mL、200 mg/mL至300 mg/mL、或250 mg/mL至300 mg/mL、較佳地以50 mg/mL之量存在。

在一個實施例中，奧法木單抗在抗體調配物中調配，其中調配物包含10 mM至100 mM的醋酸鈉、25 mM至100 mM的氯化鈉、0.5%至5%的精胺酸游離鹼、0.02 mM至0.2 mM的EDTA、0.01%至0.2%的聚山梨醇酯80且pH值調節為5.0至7.0。較佳地，奧法木單抗調配物包含50 mM的醋酸鈉、51 mM的氯化鈉、1%的精胺酸游離鹼、0.05 mM的EDTA、0.02%的聚山梨醇酯80且pH值調節為5.5。

在一個實施例中，奧法木單抗調配物在預填充注射器中提供。

在一個實施例中，提供一種治療多發性硬化症(MS)之方法，其包含

a)在速效劑量療程期間向有需要之患者投與奧法木單抗；及b)此後在維持療程期間向該患者投與奧法木單抗。

在一個實施例中，提供一種用於緩解或延遲多發性硬化症之症狀進展的方法，其包含a)在速效劑量療程期間向有需要之患者投與奧法木單抗；及b)此後在維持療程期間向該患者投與奧法木單抗。

在一個實施例中，提供一種用於減緩多發性硬化症之進展之方法，其包含a)在速效劑量療程期間向有需要之患者投與奧法木單抗；及b)此後在維持療程期間向該患者投與奧法木單抗。

在一個實施例中，速效劑量為在約15 mg與約25 mg之間的奧法木單抗，較佳為在約18 mg與約22 mg之間的奧法木單抗，最佳為約20 mg的奧法木單抗。在一個實施例中，維持劑量為在約15 mg與約25 mg之間的奧法木單抗，較佳為在約18 mg與約22 mg之間的奧法木單抗，且較佳為約20 mg的奧法木單抗。在一個實施例中，速效劑量及維持劑量兩者為在約15 mg與約25 mg之間的奧法木單抗，較佳為在約18 mg與約22 mg之間的奧法木單抗，最佳為約20 mg的奧法木單抗。

在一個實施例中，提供一種治療多發性硬化症(MS)之方法，其包含以下療程：a)在速效劑量療程期間向有需要之患者投與奧法木單抗，包含在劑量療程之第0天、第7天及第14天皮下注射20 mg的奧法木單抗；及b)在維持劑量療程期間向有需要之患者投與奧法木單抗，包含在劑量療程之第4週開始皮下注射20 mg的奧法木單抗，且此後於治療方案期間持續每四週投藥。

在一個實施例中，提供一種用於緩解或延遲多發性硬化症(MS)之症狀進展的方法，其包含以下療程：a)在速效劑量療程期間向有需要之患者

投與奧法木單抗，包含在劑量療程之第0天、第7天及第14天皮下注射20 mg的奧法木單抗；及b)在維持劑量療程期間向有需要之患者投與奧法木單抗，包含在劑量療程之第4週開始皮下注射20 mg的奧法木單抗，且此後於治療方案期間持續每四週投藥。

在一個實施例中，提供一種減緩多發性硬化症(MS)之進展的方法，其包含以下療程：a)在速效劑量療程期間向有需要之患者投與奧法木單抗，包含在劑量療程之第0天、第7天及第14天皮下注射20 mg的奧法木單抗；及b)在維持劑量療程期間向有需要之患者投與奧法木單抗，包含在劑量療程之第4週開始皮下注射20 mg的奧法木單抗，且此後於治療方案期間持續每四週投藥。

在一個實施例中，提供用於治療多發性硬化症(MS)之一種方法中的奧法木單抗，該方法包含a)在速效劑量療程期間向有需要之患者投與奧法木單抗；及b)此後在維持療程期間向該患者投與奧法木單抗。

在一個實施例中，提供用於治療多發性硬化症(MS)之一種方法中的奧法木單抗，該方法包含：a)在速效劑量療程期間向有需要之患者投與奧法木單抗，包含在劑量療程之第0天、第7天及第14天皮下注射20 mg的奧法木單抗；及b)在維持劑量療程期間向有需要之患者投與奧法木單抗，包含在劑量療程之第4週開始皮下注射20 mg的奧法木單抗，且此後於治療方案期間持續每四週投藥。

在一個實施例中，提供在製造用於治療多發性硬化症(MS)之方法中之藥物中的奧法木單抗，其中該方法包含a)在速效劑量療程期間向有需要之患者投與奧法木單抗；及b)在維持療程期間向該患者投與奧法木單抗。

本發明之一或多個實施例之細節闡述於以上隨附描述中。儘管類似

或等效於本文所描述之彼等方法及材料之任何方法及材料可用於本發明之實踐或測試中，但現描述較佳方法及材料。本發明之其他特徵、目標及優點將由說明書及申請專利範圍變得顯而易見。除非另外規定，否則本文所使之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域之一般熟習此項技術者通常所理解相同之含義。本說明書中引用之所有專利及出版物均以引用之方式併入。為了更全面說明本發明之優選實施例，呈現以下實例。此實例決不應理解為限制所揭示之患者主題之範疇，如隨附申請專利範圍所限定。

實例

一種隨機、雙盲、雙虛設、平行組研究，比較奧法木單抗與特立氟胺在患有復發性多發性硬化症之患者中的療效及安全性

研究經設計與同時進行之相同設計的第二研究結合以提供用於在患有復發性MS之患者中皮下奧法木單抗對比口服特立氟胺(Aubagio®)的療效、安全性及耐受性資料。

此研究之第一目標為表明每4 (q4)週一次20 mg的皮下(s.c.)奧法木單抗在減少確認復發頻率方面優於每日一次14 mg的口服特立氟胺(teriflunomide)，如在患有復發性MS之患者中之年復發率(ARR)所評估。

第二目標包括(i)如藉由擴展失能狀態量表(EDSS)上3個月確認惡化(3mCDW)所量測之達到失能惡化的時間；(ii)如藉由EDSS上6個月確認惡化(6mCDW)所量測之達到失能惡化的時間；(iii)如藉由EDSS上6個月確認改良(6mCDI)所量測之達到失能改良的時間；(iv)每一MRI掃描T1 Gd促進病變的數目；(v)每一年MRI上新的或擴大的T2病變數目(按年計算之T2病變速率)；及(vi)以自基線之百分比腦體積變化評估計的腦體積損失(BVL)率。

亦評估q4週皮下20 mg的奧法木單抗相比於每日一次口服14 mg的特立氟胺的安全性及耐受性。

研究設計

此為在患有復發性MS之患者中之具有可變治療持續時間的隨機、雙盲、雙虛設、活性比較對照、平行組、多中心研究。符合條件之患者將隨機分佈以接受q4週(在最初14天3次每週20 mg劑量的初始速效療程之後)皮下注射20 mg的奧法木單抗或每日一次經口接受14 mg的特立氟胺。為盲化不同調配物，將使用雙虛設設計：活性奧法木單抗治療組中之患者將另外每日一次經口服用安慰劑膠囊；活性特立氟胺治療組中之患者將另外q4週採用含安慰劑的皮下注射(在最初14天三次每週注射的初始療程之後)。

將登記具有0至5.5之EDSS分值的患有復發性MS的患者(如由Lublin等人2014所定義之具有疾病活性的RRMS或SPMS)。特定疾病活性準則基於登記之前1或2年內的最近復發或隨機化前一年MRI上一或多種Gd促進病變來界定具有活性發炎疾病的群體。所界定之試驗群體係復發性MS之典型。

速效劑量療程及維持劑量療程

用於此研究之奧法木單抗的劑量療程為在第1天、第7天及第14天之20 mg的速效劑量療程，隨後在第4週開始之每4週投與20 mg的月度維持劑量療程。劑量選擇依賴於以下臨床假定：淋巴組織中之B細胞的清除為療效關鍵(如藉由MRI及復發所量測)，且腦實質及腦膜B細胞可為作用模式的額外因素；血液B細胞計數為組織狀態之不完全、副現象量測。此假定表明為達到所需療效，應滿足2個條件：

- 具有淋巴清除之高度充足初始PK的速效劑量療程，及

- 繼續維持劑量，將保持B細胞清除量低於所需臨限值。

復發性MS患者中之皮下奧法木單抗的第2階段研究(研究OMS112831/MIRROR)提供了關於周邊B細胞清除與療效之間關係的重要資訊，如藉由MRI Gd促進腦病變所量測。在彼研究中，清楚的劑量回應關係使用與新Gd促進病變體積、基線病變數目及治療組相關的準泊松回歸模型(quasi-Poisson regression model)來偵測。劑量回應完全藉由CD19+細胞計數下降之程度來解釋。模型指示較低CD19+細胞含量使得病變體積較好控制，且隨後，CD19+細胞之高量清除(例如 ≤ 8 個細胞/ μL)應在整個治療過程中保持以確保所需療效。

模型研究

期望在無任何時延的情況下，獲得最大MRI療效及低於8個細胞/ μL 的B細胞清除(圖1)。基於研究OMS112831/MIRROR之第2階段資料的探索性模型表明，單次劑量之皮下20 mg的奧法木單抗不足以使B細胞含量減少至 ≤ 8 個細胞/ μL (參見圖2)。如亦可在圖3及圖4中發現，模型研究預測目標清除之較高程度可經由在多次速效劑量下投與20 mg之奧法木單抗達到，且後續維持劑量(亦20 mg)將保持或增加初始清除。更確切而言，基於模型，吾人確定需要3次獨立20 mg劑量(在第0週、第1週及第2週時)的速效劑量療程以在 $>95\%$ 之患者中達到目標清除(≤ 8 個細胞/ μL)，且推斷比單一60 mg的劑量更為有效。因此，選擇此速效劑量療程。

在研究OMS112831/MIRROR中，研究以每12週3 mg、每12週30 mg、每12週60 mg及每4週60 mg的奧法木單抗投與。儘管3 mg具有清楚的MRI效果，且每12週30 mg似乎非常接近最大MRI療效，亦研究每12週60 mg以確保最大MRI效果將真正轉換為復發及失能的最大臨床效果。每

4週60 mg的最高劑量相比於每12週60 mg未增加任何療效(圖5)。然而，當查看B細胞充滿時，吾人注意到在下一第12週劑量投與之前，存在朝向B細胞充滿的趨勢。因為在給藥間隔期間，q4週給藥60 mg的患者顯示無B細胞充滿的徵兆，吾人決定維持4週之給藥間隔(每4(q4)週一次)。模型研究估計B細胞充滿率對比劑量及給藥頻率。MS患者B細胞充滿率自MIRROR研究資料估計。模型研究顯示，對於MS之平均情況而言，認為3 mg維持劑量足以在4週時段期間維持B細胞清除(參見圖4，上圖)。然而，相同模型估計對於具有極高充滿率之患者(對應於如由MIRROR研究估計之第95個百分點)而言，亦即在「最差情境」中，既非3 mg亦非10 mg維持將足以在4週間隔內維持B細胞清除，同時20 mg或更高劑量將維持足夠的清除(參見圖4，下圖)。因此，基於探索性模型，20 mg的奧法木單抗似乎足以在先前清除之>95%的患者中(甚至具有較高充滿率之患者中)維持或進一步清除B細胞。因此，為確保維持的持續療效，諸位發明人決定將所測試之MIRROR劑量療程(每12週60 mg)分離為每4週20 mg。

在研究OMS112831/MIRROR中，關於安全性及耐受性，q12 及q4週60 mg的劑量療程比q12週3或30 mg的更低劑量療程具有更多的不良事件(AE)。特定言之，僅在60 mg劑量療程的情況下在第1天發現報導為SAE的注射後全身性反應。在首次給藥B細胞存在下，及當B細胞開始充滿時，全身性反應為期望的AE且其強度很可能與劑量及B細胞計數相關。

由於復發性MS為預期長期治療之慢性疾病，從而劑量選擇應旨在平衡療效及安全態樣。選擇第1天、第7天及第14天之20 mg的皮下奧法木單抗的速效劑量療程，隨後每4週(在第4週時開始)投與20 mg的維持劑量療程，因為對於幾乎所有患者而言其會清除且隨後保持B細胞低於8個細胞

/μL的含量，且吾人預期具有最大臨床益處及比更高劑量之更佳的耐受性。綜合而言，MRI病變與復發之間的較強關係(Sormani等人200；Sormani等人2013)及在所測試之累積劑量處觀測到的病變抑制，以及維持B細胞低於臨限值支持所提議之劑量療程的選擇。

本文所引用之參考文獻

1. Hauser等人, B-cell Depletion with Rituximab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, *N Engl J Med* 2008; 358:676-88。
2. Polman等人, A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis, *N Engl J Med* 2006; 354:899-910。
3. Rudick等人, Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis, *N Engl J Med* 2006; 354:911-923。
4. Kappos等人, A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis, *N Engl J Med* 2010; 362:387-401。
5. Cohen等人, Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis, *N Engl J Med* 2010; 362:402-415。
6. Archelos等人, The role of B-cells and autoantibodies in multiple sclerosis, *Ann Neurol* 2000; 47:694-706。
7. Frohman等人, Multiple sclerosis - the plaque and its Pathogenesis, *New Engl J Med* 2006; 354:942-955。
8. McFarland, The B-cell - old player, new position on the team, *N Engl J Med* 2008; 358:664-5。
9. Bouaziz等人, Therapeutic B-cell depletion impairs adaptive

and autoreactive CD4⁺ T-cell activation in mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104:20882-20887。

10. Lund, Cytokine-producing B lymphocytes - key regulators of immunity, *Curr Opin Immunol.* 2008; 20(3):332-38。

11. Klaus Lehmann-Horn等人, Targeting B-cells in the Treatment of Multiple Sclerosis, *Ther Adv Neurol Disorders* 2013; 6(3):161-173。

12. Kappos等 人, Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Phase 2, randomized, placebo-controlled, multicentre trial, *Lancet* 2011; 378:1779-87。

13. Hauser等人, Efficacy and safety of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis - results of the interferon-beta-1a-controlled, double-blind, Phase III OPERA I and II studies, *ECTRIMS Online Library*; Hauser, 2015; 116634。

14. Hauser等 人, Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis, *N Engl J Med* 2017; 376(3):221-234。

15. Arzerra® US prescribing information (2016); http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125326s0621bl.pdf。

16. Soerensen等人, Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing remitting multiple sclerosis, *Neurology* 2014; 82:573-581。

17. Bar-Or等 人, Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple Sclerosis, 2016 (準備中之手稿)。

18. von Budingen等人, B cell exchange across the blood-brain barrier in multiple sclerosis, *The Journal of Clinical investigation* 2012; 122(12):4533-43。
19. Bleeker等人, Estimation of dose requirements for sustained in vivo activity of a therapeutic human anti-CD20 antibody, *British Journal of Haematology* 2008 (Epub November 27, 2007); 140(3):303-12。
20. Lublin等人, Defining the clinical course of multiple sclerosis, *Neurology* 2014; 83:278-286。
21. Sormani等人, Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a metaanalytic approach, *Ann Neurol.* 2009; 65(3):268-75。
22. Sormani等人, MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials, *Lancet Neurol* 2013; 12: 669-676。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種奧法木單抗(ofatumumab)之用途，其係用於製備治療多發性硬化症(MS)之藥物，其中

a) 在速效劑量(loading dose)療程期間向有需要之患者投與奧法木單抗，包含在該劑量療程之第0週、第1週及第2週時投與20 mg的奧法木單抗；及

b) 在維持劑量療程期間向有需要之患者投與奧法木單抗，包含在該劑量療程之第4週開始投與20 mg的奧法木單抗，且此後於治療方案期間持續每四週投藥。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中

a) 在速效劑量(loading dose)療程期間向有需要之患者投與奧法木單抗，包含在該劑量療程之第1天、第7天及第14天時投與20 mg的奧法木單抗；及

b) 在維持劑量療程期間向有需要之患者投與奧法木單抗，包含在該劑量療程之第4週開始投與20 mg的奧法木單抗，且此後於治療方案期間持續每四週投藥。

【請求項3】

如請求項1或2之用途，其中

a) 在速效劑量療程期間向有需要之患者投與奧法木單抗，包含在該劑量療程之第1天、第7天及第14天時以皮下(s.c.)注射投與20 mg的奧法木單抗；及

- b) 在維持劑量療程期間向有需要之患者投與奧法木單抗，包含在該劑量療程之第4週開始投與20 mg的奧法木單抗，且此後於治療方案期間持續每四週投藥。

【請求項4】

如請求項1或2之用途，其中奧法木單抗係在該速效劑量療程期間及該維持劑量療程期間藉由使用裝載含濃度20-300 mg/ml之奧法木單抗的調配物的自動注射器投與。

【請求項5】

如請求項1或2之用途，其中奧法木單抗係在該速效劑量療程期間及該維持劑量療程期間藉由使用填充含濃度20-300 mg/ml之奧法木單抗的調配物的預填充注射器投與。

【請求項6】

如請求項1或2之用途，其中多發性硬化症為復發緩解型多發性硬化症(RRMS)。

【請求項7】

如請求項1或2之用途，其中多發性硬化症為原發進行性多發性硬化症(PPMS)。

【請求項8】

如請求項1或2之用途，其中多發性硬化症為繼發進行性多發性硬化症(SPMS)。

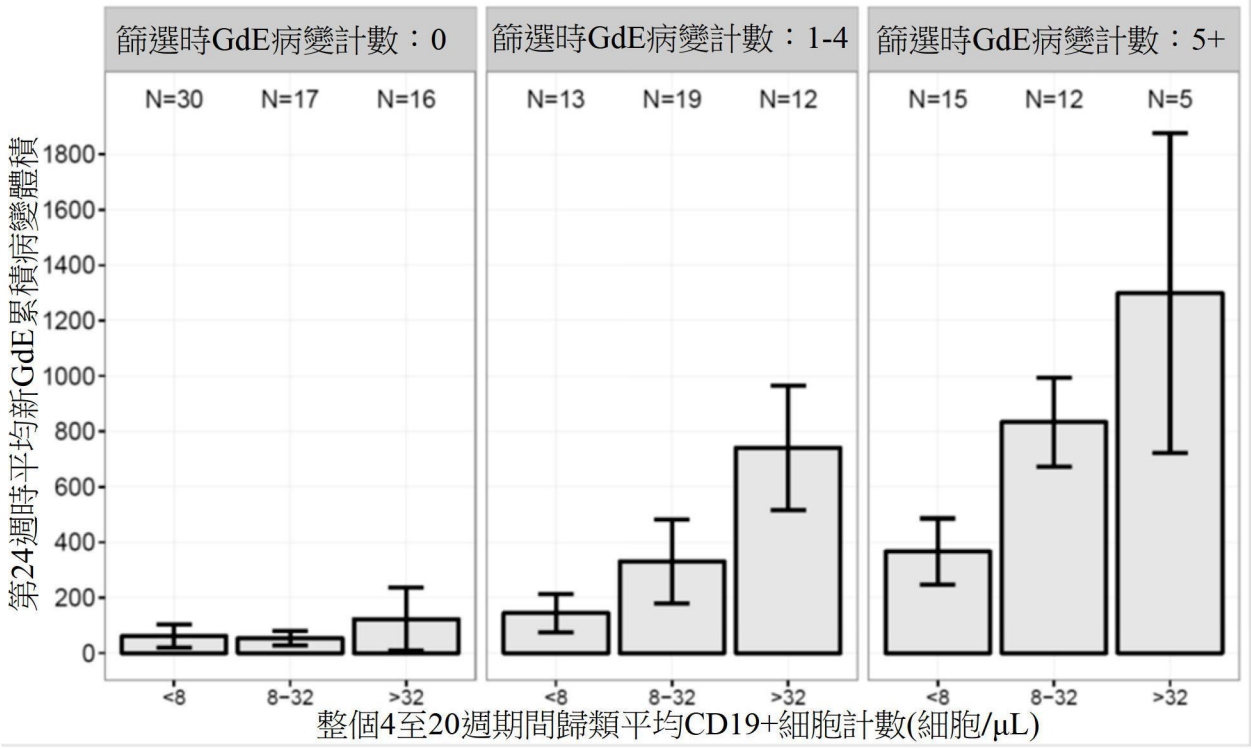
【請求項9】

如請求項1或2之用途，其中治療MS包含緩解或延遲MS之症狀進展。

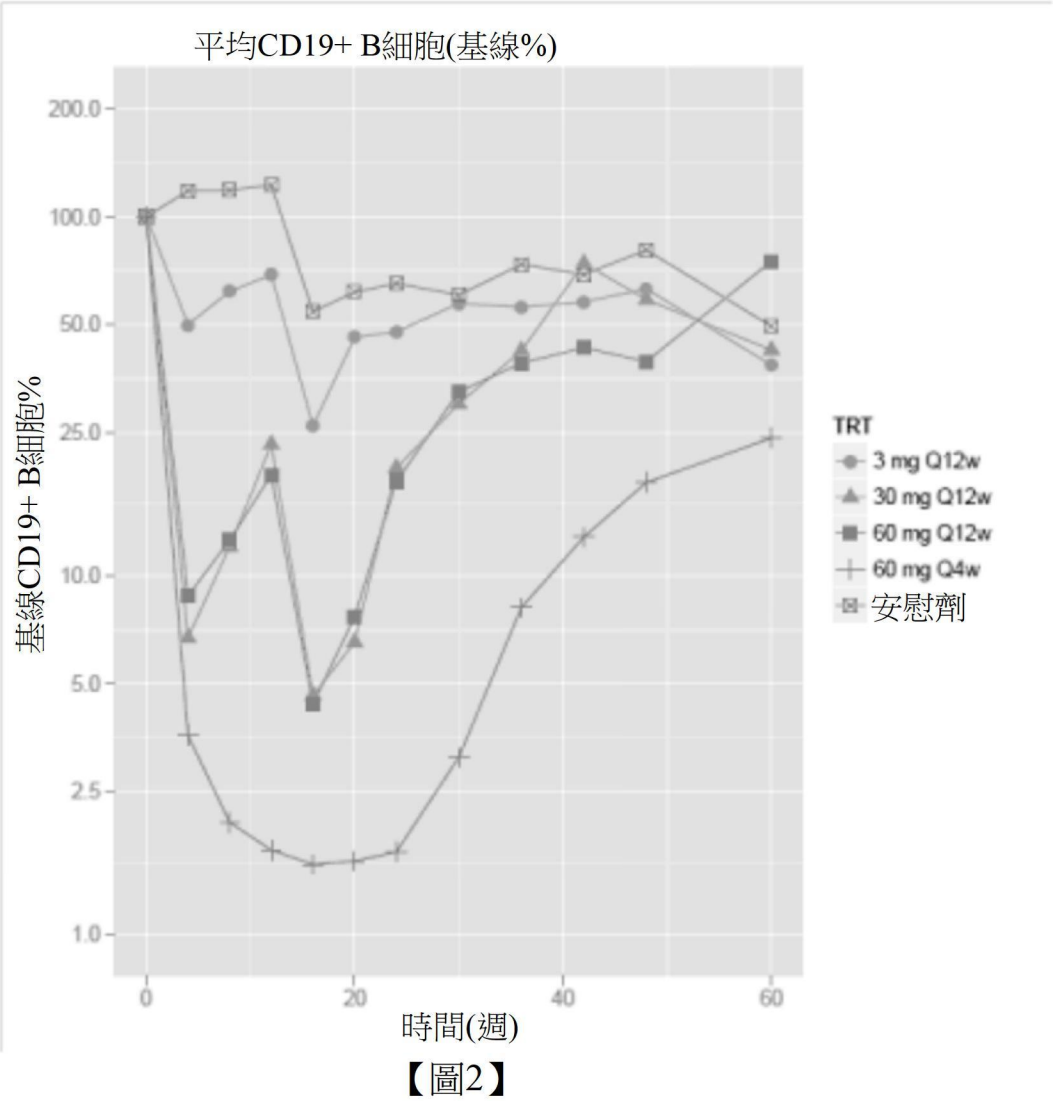
【請求項10】

如請求項1或2之用途，其中治療MS包含減緩MS之進展。

【發明圖式】



【圖1】



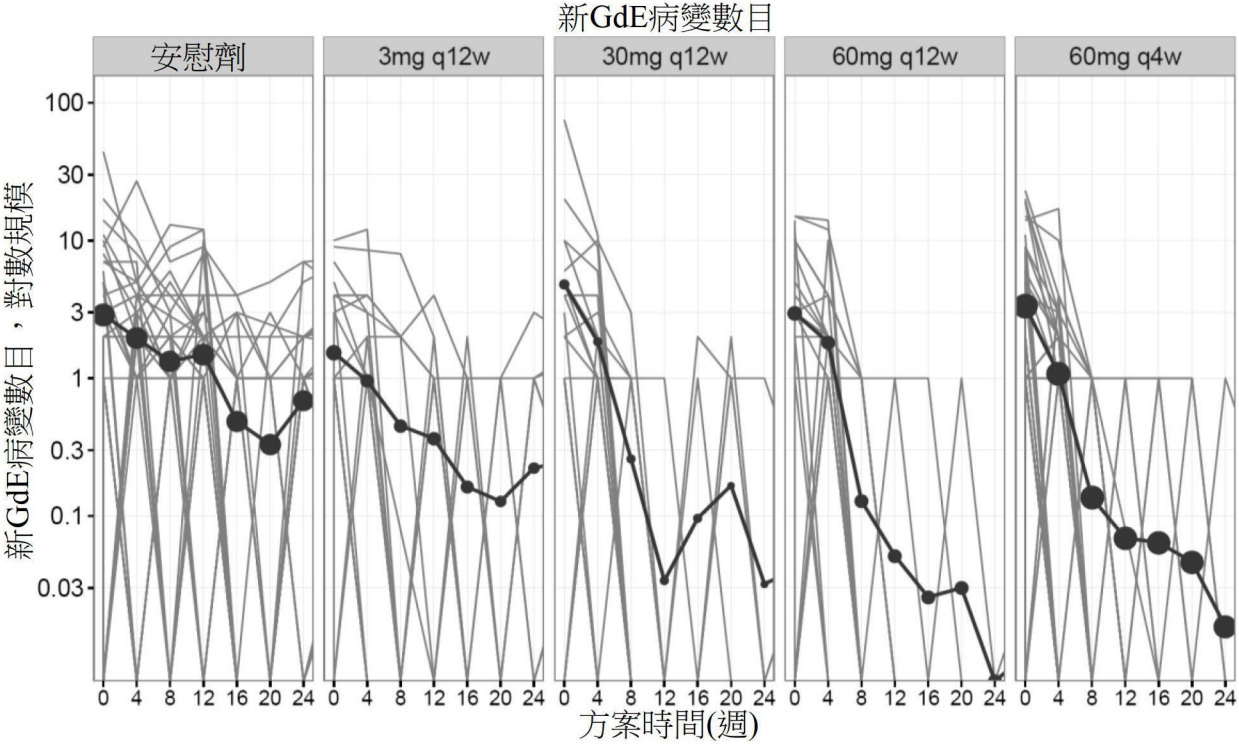
速效劑量	目標	達到目標之患者的刺激%
一次20 mg劑量	8個細胞/ μL	23%
兩次20 mg劑量		78%
三次20 mg劑量		97%
四次20 mg劑量(亦即，3×20 mg 速效+第一次20 mg的維持劑量)		99%
60 mg速效+第一次20 mg的維持劑量		86%

【圖3】

維持劑量	可變性	4週期間估計額外變化%
3mg	平均情況	- 51%
10mg		- 65%
20mg		- 72%
30mg		- 75%
60mg		- 80%

維持劑量	可變性	4週期間估計額外變化%
3mg	最差5%	+67%
10mg		+17%
20mg		- 5%
30mg		-16%
60mg		-31%

【圖4】



【圖5】