(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116194478 A
(43)申请公布日 2023.05.30

(21)申请号 202180051583.9
(22)申请日 2021.05.06
(30)优先权数据
63/043,613 2020.06.24 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.02.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/031141 2021.05.06
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/262329 EN 2021.12.30
(71)申请人 阿雷克森制药公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 迪诺·C·米亚诺
何薇龙·艾米·王
塔吉亚娜·梅日博夫斯基
(74)专利代理机构 广州文冠倪律知识产权代理事务所(普通合伙) 44348
专利代理师 何锦标 张玉颖
(51)Int.Cl.
C07K 16/18(2006.01)

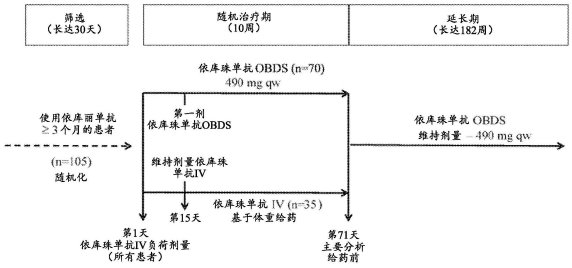
权利要求书3页 说明书71页
序列表31页 附图18页

(54)发明名称

皮下(SC)施用抗C5抗体治疗补体相关病症

(57)摘要

提供了补体相关病症的临床治疗方法,这些方法包括向患者施用抗C5抗体或其抗原结合片段,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段根据特别的临床给药方案(即,以特别的剂量量和根据特定的给药时间表)皮下施用(或用于皮下施用)。在一个实施例中,该患者先前已用依库丽单抗(SOLIRIS®)或依库珠单抗(ULTOMIRIS®)治疗;特别是静脉内施用的SOLIRIS®或ULTOMIRIS®。



CN 116194478 A

1.一种治疗患有补体相关病症的人患者的方法,该方法包括在施用周期期间向该患者施用有效量的包含以下的抗C5抗体或其抗原结合片段:分别如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重链序列,以及分别如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列,其中皮下(SC)施用该抗C5抗体或其抗原结合片段。

2.如权利要求1所述的方法,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段用装置皮下施用,该装置是例如在体递送系统(OBDS)、包含有效量的该抗C5抗体例如依库珠单抗或依库丽单抗或其生物类似抗体。

3.如权利要求1或权利要求2所述的方法,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段此后每周以490mg的剂量施用。

4.如权利要求1所述的方法,其中该人患者在皮下施用之前接受静脉内负荷剂量。

5.如权利要求4所述的方法,其中该负荷剂量基于体重,其中

i.将2400mg的剂量施用于体重大于等于40kg小于60kg的患者,或

ii.将2700mg的剂量施用于体重大于等于60kg小于100kg的患者。

6.如权利要求1所述的方法,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段进一步包含结合人新生儿Fc受体(FcRn)的变体人Fc恒定区,其中该变体人Fc CH3恒定区在对应于天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,各自以EU编号。

7.如权利要求4所述的方法,其中在该施用周期的第15天皮下施用该抗C5抗体或其抗原结合片段,并且此后以490mg q1w的剂量施用至少7周。

8.如权利要求7所述的方法,其中该施用周期是总共10周的治疗。

9.如权利要求3所述的方法,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段以490mg q1w的剂量皮下施用长达3个月、6个月、9个月、12个月、15个月、18个月、21个月、两年或在该患者的剩余生命中长期施用。

10.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该患者先前已用依库丽单抗治疗。

11.如权利要求10所述的方法,其中该施用周期在该患者的最后一剂依库丽单抗后至少两周开始。

12.如权利要求1所述的方法,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段包含SEQ IDNO:12的重链可变区和SEQ ID NO:8的轻链可变区。

13.如权利要求1所述的方法,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段进一步包含SEQ ID NO:13的重链恒定区。

14.如权利要求1所述的方法,其中该抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ IDNO:14的氨基酸序列的重链多肽和含有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的轻链多肽。

15.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段在pH 7.4和25℃下以在0.1nM≤K_D≤1nM范围内的亲和解离常数(K_D)结合人C5。

16.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段在pH 6.0和25℃下以K_D≥10nM结合人C5。

17.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该治疗在该施用周期期间维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为100μg/mL或更高。

18.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该补体相关障碍选自由以下组成的组:

非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)、补体介导的血栓性微血管病(CM-TMA)、阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)、造血干细胞移植相关的血栓性微血管病(HSCT-TMA)、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、子痫前期溶血、肝酶升高、血小板计数低(PE-HELLP)、妊娠诱导的aHUS(p-aHUS)、全身性重症肌无力(gMG)、皮肌炎、吉兰-巴雷综合征(GBS)。

19.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该治疗导致末端补体抑制。

20.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中如通过乳酸脱氢酶(LDH)水平评估,该治疗使得溶血减少。

21.如权利要求1所述的方法,其中该治疗产生选自由以下组成的组的至少一种治疗效果:疲劳、腹痛、呼吸困难、贫血、吞咽困难、胸痛和勃起功能障碍的减少或停止。

22.如权利要求1所述的方法,其中该治疗使选自由以下组成的组的溶血相关血液生物标志物向正常水平转变:游离血红蛋白、触珠蛋白、网织红细胞计数、PNH红细胞(RBC)克隆和D-二聚体。

23.如权利要求1所述的方法,其中该治疗使选自由以下组成的组的慢性疾病相关生物标志物向正常水平转变:估算的肾小球滤过率(eGFR)和随机尿:白蛋白:肌酐和血浆脑利尿钠肽(BNP)。

24.如权利要求1所述的方法,其中该治疗使对输血的需求和/或主要不良血管事件(MAVE)减少。

25.如权利要求1所述的方法,其中通过慢性疾患疗法功能评估(FACIT)-疲劳量表第4版和欧洲癌症研究与治疗组织生活质量问卷-核心30项量表评估,该治疗使生活质量相对于基线变化。

26.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中使用在体递送系统(OBDS)皮下施用该抗C5抗体或其抗原结合片段。

27.如权利要求26所述的方法,其中该OBDS包括SMARTDOSE Gen I递送平台。

28.如权利要求26所述的方法,其中该OBDS包括药物配制品,该药物配制品包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的依库珠单抗(70mg/mL)。

29.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该SC施用提供约200μg/ml至约1000μg/ml的血清依库珠单抗谷浓度(C谷);优选地约400μg/ml至约800μg/ml;特别地约550μg/ml至约650μg/ml。

30.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该SC施用的有效量提供了与包含依库珠单抗的静脉内配制品相比增加的血清依库珠单抗谷浓度(C谷);优选地其中C谷的增加为约5%至约50%、优选地约15%至约35%。

31.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该SC施用减弱了该患者中的游离C5水平;优选地,其中该游离C5水平在该患者中减弱至低于所定义的完全末端补体抑制的阈值,例如,≤0.5μg/ml。

32.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中在该患者中,该SC施用提供了完全补体抑制的依库珠单抗阈值水平,例如,体内依库珠单抗水平≥175μg/ml。

33.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该SC施用的有效量(a)减弱了该患者的

突破性溶血;(b)提供了该患者中的输血避免;(c)稳定了该患者中的血红蛋白水平;(d)降低了该患者中PNH的至少一种症状。

34.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段以5-9分钟注射施用。

35.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中用串联皮下(SC)装置施用该抗C5抗体或其抗原结合片段。

36.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段以恒定流速施用,例如,通过多个机电销。

37.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该患者是40kg和100kg之间的成年患者。

38.一种用于皮下施用抗C5抗体或其抗原结合片段的装置,该装置包括:

a)在体递送系统(OBDS);

b)该抗C5抗体或其抗原结合片段的皮下配制品。

39.如权利要求38所述的装置,其中该OBDS包括SMARTDOSE GenI递送平台。

40.如权利要求38所述的装置,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段的皮下配制品包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的依库珠单抗(70mg/mL)。

41.如权利要求38所述的装置,其中该装置在一周的时间内向人患者递送490mg的剂量。

42.一种装置,特别是在体递送系统(OBDS),其包含有效量的用于治疗补体介导的病症的皮下(SC)配制品,其中该SC配制品包含抗C5抗体,例如,依库珠单抗或依库丽单抗或其生物类似抗体,或该抗C5抗体的抗原结合片段;特别地其中该SC配制品包含依库珠单抗。

43.如权利要求42所述的装置,其包括(a)用于递送该抗C5抗体的注射器(平台),(b)附到该平台上的包含该抗C5抗体(PFC)的预填充药筒;和(c)可伸缩螺纹组件(TSA)。

44.如权利要求42所述的装置,其中该PFC包含浓度为约70mg/ml的约3.5ml依库珠单抗。

45.一种用于治疗补体相关疾病或障碍的试剂盒,该试剂盒包括:

(a)如权利要求38-44中任一项所述的装置;以及

(b)使用该装置皮下施用该抗C5抗体或其抗原结合片段的说明书。

皮下(SC)施用抗C5抗体治疗补体相关病症

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年6月24日提交的美国临时申请号63/043613的权益,其内容通过引用以其全文并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请包含一份已经以电子方式提交的ASCII格式的序列表,并且通过引用以其全文并入本文。所述ASCII副本创建于2021年4月28日,命名为0633_WO_SL.txt,并且大小为58,818字节。

背景技术

[0005] 补体系统与机体的其他免疫系统共同作用以抵御细胞病原体和病毒病原体的入侵。有至少25种补体蛋白,发现这些蛋白是血浆蛋白和膜辅因子的复杂集合。血浆蛋白约占脊椎动物血清中球蛋白的10%。补体组分通过一系列复杂但精确的酶促裂解和膜结合事件相互作用,以此实现其免疫防御功能。由此引起的补体级联使得具有调理、免疫调节和溶解功能的产物产生。与补体激活有关的生物活性的简明汇总提供于例如第16版的The Merck Manual[默克家庭诊疗手册]中。

[0006] 尽管功能正常的补体系统提供强大防御力来抵御微生物感染,但补体途径的不当调控或激活已牵涉到多种障碍(包括阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH))的发病。PNH是一种由慢性不受控制的补体激活驱动的超罕见障碍。由此引起的炎症和细胞损伤导致了这种疾病的毁灭性临床表现。

[0007] PNH是主要通过血管内溶血和血小板激活引起的一种疾患,其中不受控制的补体活性会导致全身并发症(参见SociéG等人,French Society of Haematology.Lancet.[法国血液学会-柳叶刀]1996;348(9027):573-577和Brodsky,R.,Blood[血液].2014;124(18):2804-2811)。持续性血管内溶血可能由多种应激因素(如感染或体力消耗)触发,其会导致平滑肌收缩(游离血红蛋白)、慢性贫血和严重血栓栓塞风险增加。血栓栓塞作为引起PNH患者死亡的最常见原因,可以导致肺高压以及诸如肝脏、肾脏、脑、和肠之类重要器官的终末器官损伤(Hillmen,P.等人,Am.J.Hematol.[美国血液学杂志]2010;85(8):553-559)。由于这些不良的病理过程,PNH患者的生命质量(QoL)下降,其中可包括使人虚弱的疲劳、慢性疼痛、身体机能差、呼吸急促、腹痛、勃起功能障碍、需要抗凝血、输血,并且在一些情况下,需要透析(Weitz,IC.等人,Thromb Res[血栓形成研究].2012;130(3):361-368)。

[0008] PNH患者的发病和死亡风险很高。因此,本发明的目的是提供用于治疗PNH患者的改进方法。

发明内容

[0009] 本申请部分基于3期、随机、开放标签、平行组、多中心研究中获得的数据,该研究在阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)的治疗中评价了皮下依库珠单抗(ULTOMIRIS®SC)相比静脉内依库珠单抗(ULTOMIRIS®IV)。

[0010] 如本文所述，例如，可使用药物递送装置皮下施用依库珠单抗(ULTOMIRIS®SC)来治疗多种补体介导的障碍，包括但不限于PNH、非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)、全身性重症肌无力(gMG)、视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)、造血干细胞移植相关的血栓性微血管病(HSCT-TMA)、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、补体介导的血栓性血管病(CM-TMA)、子痫前期溶血、肝酶升高、血小板计数低(PE-HELLP)、妊娠诱导的aHUS(p-aHUS)，特别是PNH和aHUS。

[0011] PNH是一种严重的超罕见血液障碍，其特征是红细胞的破坏。PNH引起的慢性溶血可能会导致血凝块形成，血凝块可能出现在全身血管中，损害重要器官，并且可能导致过早死亡。非典型HUS发生在补体系统过度反应时，导致机体攻击其自身健康细胞。aHUS可通过对血管壁的损害和血凝块，对重要器官(主要是肾脏)造成渐进性损伤。aHUS可能会导致器官突然衰竭或随时间的功能缓慢丧失，可能导致需要移植，在一些情况下甚至死亡。它影响到成人和儿童，以及许多目前情况危急的患者，通常需要在重症监护室进行支持性护理，包括透析。在许多情况下，aHUS的预后可能很差，因此除了治疗外，及时准确的诊断对改善患者预后至关重要。可通过临床测试将aHUS与其他溶血性疾病区分开来。

[0012] 在PNH的疗法中对ULTOMIRIS®SC进行检查的本研究中，纳入了136名临床稳定并且先前在进入研究前已用SOLIRIS®(依库丽单抗)治疗至少三个月的成年患者。该研究的主要目标是评估ULTOMIRIS®SC与ULTOMIRIS®IV相比的药代动力学非劣效性，如通过第71天ULTOMIRIS®血清谷浓度评估。也持续地评价各个次要终点，包括安全性、免疫原性和各种药代动力学/药效学(PK/PD)、生活质量、装置性能和疗效测量。

[0013] 将患者按体重组(大于等于40kg小于60kg和大于等于60kg小于100kg)分层，然后按2:1随机分组来接受ULTOMIRIS®SC或ULTOMIRIS®IV。所有患者在第1天接受起始IV负荷剂量，并且在第15天，ULTOMIRIS®SC组的患者开始接受每周一次的自施用固定剂量的ULTOMIRIS®SC，并且ULTOMIRIS IV组的患者接受基于体重的批准IV剂量的单次输注。

[0014] 该研究符合其主要终点，在第71天基于血清依库珠单抗谷浓度-$C_{谷}$，ULTOMIRIS®SC相比ULTOMIRIS®IV证明基于PK的非劣效性。例如，使用$C_{谷}$水平的几何最小二乘均值(g-LSM)分析发现，ULTOMIRIS SC患者的$C_{谷}$水平高于ULTOMIRIS®IV患者(SC的g-LSM与IV的g-LSM之比为约1.257)。这些数据表明，与传统的静脉内递送方法相比，使用本申请的系统和装置的ULTOMIRIS®递送提供了优越的体内PK曲线。

[0015] 在C5标志物水平的比较评估以及对疗效终点(诸如LDH水平、突破性溶血和输血避免、血红蛋白稳定性和PNH症状学)的分析中，发现ULTOMIRIS®SC患者的曲线即使不比ULTOMIRIS®IV患者的曲线好，也是相当的。为此，在IV组和SC组中，与C5抑制相关，随机治疗期中第一剂后获得的结果≤0.5μg/mL；定义的完全末端补体抑制的阈值。SC给药导致所有受试者的依库珠单抗暴露≥175μg/mL(定义为完全补体抑制的阈值)，无意外PK发现。关于疗效终点，(a)两臂均有较低突破性溶血，SC臂无事件发生；(b)SC组和IV组分别有94％和87％维持了输血避免；(c)SC组和IV组分别有94％和82％维持了稳定的血红蛋白结果；以及(d)SC组和IV组分别有45％和47％观察到PNH症状。

[0016] 此外，该研究71天随机治疗期中的初步安全性数据与ULTOMIRIS®的已知安全性曲线一致，没有导致任何意外的安全性发现。SC治疗臂26％的患者报告了施用部位反应。

[0017] 除一名参与者外,其他所有参与者均完成了研究的随机对照治疗部分,并选择在持续的开放标签延长期内继续治疗,其中所有患者将每周接受ULTOMIRIS® SC治疗,再持续最多182周。延长期将为监管提交提供12个月的安全性数据。

[0018] 本披露涉及以下非限制性实施例:

[0019] 在一些实施例中,本披露提供了一种治疗患有补体相关病症的人患者的方法,该方法包括在施用周期期间向该患者施用有效量的包含以下的抗C5抗体或其抗原结合片段:分别如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重链序列和分别如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列,其中皮下(SC)施用该抗C5抗体或其抗原结合片段。

[0020] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段用包含有效量的该抗C5抗体(例如,依库珠单抗或依库丽单抗或其生物类似抗体)的装置(例如,在体递送系统(OBDS))皮下施用。

[0021] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段此后每周以490mg的剂量施用。

[0022] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法,其中该人患者在皮下施用之前接受静脉内负荷剂量。

[0023] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法,其中该负荷剂量基于体重,其中(i)向体重大于等于40kg小于60kg的患者施用2400mg的剂量,或(ii)将2700mg的剂量施用于体重大于等于60kg小于100kg的患者。

[0024] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段进一步包含结合人新生儿Fc受体(FcRn)的变体人Fc恒定区,其中该变体人Fc CH3恒定区在对应于天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,各自以EU编号。

[0025] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法,其中在施用周期的第15天皮下施用该抗C5抗体或其抗原结合片段,并且此后以490mg q1w的剂量施用至少七周。

[0026] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法,其中该施用周期是总共10周的治疗。

[0027] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段以490mg q1w的剂量皮下施用长达3个月、6个月、9个月、12个月、15个月、18个月、21个月、两年或在该患者的剩余生命中长期施用。

[0028] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法,其中该患者先前已用依库丽单抗治疗。

[0029] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法,其中施用周期在患者的最后一剂依库丽单抗后至少两周开始。

[0030] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:12的重链可变区和SEQ ID NO:8的轻链可变区。

[0031] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症

的人患者的方法，其中该抗C5抗体或其抗原结合片段进一步包含SEQ ID NO:13的重链恒定区。

[0032] 在一些实施例中，本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法，其中该抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的重链多肽和含有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的轻链多肽。

[0033] 在一些实施例中，本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法，其中该抗C5抗体或其抗原结合片段以0.1nM≤K_D≤1nM的亲和解离常数(K_D)在pH 7.4和25℃下与人C5结合。

[0034] 在一些实施例中，本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法，其中该抗C5抗体或其抗原结合片段在pH 6.0和25℃下以K_D≥10nM结合人C5。

[0035] 在一些实施例中，本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法，其中该治疗在施用周期期间维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为100μg/mL或更高。

[0036] 在一些实施例中，本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法，其中该补体相关障碍选自由以下组成的组：非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)、补体介导的血栓性微血管病(CM-TMA)、阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)、造血干细胞移植相关的血栓性微血管病(HSCT-TMA)、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、子痫前期溶血、肝酶升高、血小板计数低(PE-HELLP)、妊娠诱导的aHUS(p-aHUS)、全身性重症肌无力(gMG)、皮肌炎、吉兰-巴雷综合征(GBS)。

[0037] 在一些实施例中，本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法，其中如通过乳酸脱氢酶(LDH)水平评估，该治疗导致末端补体抑制或溶血减少。

[0038] 在一些实施例中，本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法，其中该治疗产生至少一种选自由以下组成的组的治疗效果：疲劳、腹痛、呼吸困难、贫血、吞咽困难、胸痛和勃起功能障碍的减少或停止。

[0039] 在一些实施例中，本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法，其中该治疗使选自由以下组成的组的溶血相关血液生物标志物向正常水平转变：游离血红蛋白、触珠蛋白、网织红细胞计数、PNH红细胞(RBC)克隆和D-二聚体。

[0040] 在一些实施例中，本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法，其中该治疗使选自由以下组成的组的慢性疾病相关生物标志物向正常水平转变：估算的肾小球滤过率(eGFR)和随机尿:白蛋白:肌酐和血浆脑利尿钠肽(BNP)。

[0041] 在一些实施例中，本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法，其中该治疗使对输血的需求和/或重大不良血管事件(MAVE)减少。

[0042] 在一些实施例中，本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法，其中通过慢性疾患疗法功能评估(FACIT)-疲劳量表第4版和欧洲癌症研究与治疗组织生活质量问卷-核心30项量表评估，该治疗使生活质量相对于基线变化。

[0043] 在一些实施例中，本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法，其中使用在体递送系统(OBDS)皮下施用该抗C5抗体或其抗原结合片段；

优选地,其中该OBDS包括SMARTDOSE Gen I递送平台;更优选地,其中该OBDS包括药物配制品,该药物配制品包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的依库珠单抗(70mg/mL)。

[0044] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法,其中该皮下施用提供约200μg/ml至约1000μg/ml的血清依库珠单抗谷浓度(C谷);优选地约400μg/ml至约800μg/ml;特别地约550μg/ml至约650μg/ml。

[0045] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法,其中该皮下施用的有效量与包含依库珠单抗的静脉内配制品相比提供了增加的血清依库珠单抗谷浓度(C谷);优选地其中C谷的增加为约5%至约50%、优选地约15%至约35%。

[0046] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法,其中该皮下施用减弱了该患者中的游离C5水平;优选地,其中该游离C5水平在所治疗患者中减弱至低于所定义的完全末端补体抑制的阈值,例如,≤0.5μg/ml。

[0047] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法,其中在该患者中,该皮下施用提供了完全补体抑制的依库珠单抗阈值水平,例如,体内依库珠单抗水平≥175μg/ml。

[0048] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法,其中该SC施用的有效量(a)减弱了该患者的突破性溶血;(b)提供了该患者中的输血避免;(c)稳定了该患者中的血红蛋白水平;(d)降低了该患者中PNH的至少一种症状。

[0049] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段以5-9分钟注射施用。

[0050] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段用单个或串联皮下(SC)装置施用;优选地用串联装置。

[0051] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段以恒定流速(例如,通过多个机电销(electromechanical pin))施用。

[0052] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的治疗患有补体相关病症的人患者的方法,其中该患者是40kg和100kg之间的成年患者。

[0053] 在一些实施例中,本披露涉及一种用于皮下施用抗C5抗体或其抗原结合片段以治疗补体介导的病症的装置,其包括:(a)在体递送系统(OBDS);以及(b)该抗C5抗体或其抗原结合片段的皮下(SC)配制品。

[0054] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的用于治疗补体介导的病症的装置,其中该OBDS包括SMARTDOSE Gen I递送平台。

[0055] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的用于治疗补体介导的病症的装置,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段的皮下配制品包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的依库珠单抗(70mg/mL)。

[0056] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的用于治疗补体介导的病

症的装置,其中该装置在一周的时间内向人患者递送490mg的剂量。

[0057] 在一些实施例中,本披露涉及一种装置,特别是在体递送系统(OBDS),其包含有效量的用于治疗补体介导的病症的皮下(SC)配制品,其中该SC配制品包含抗C5抗体,例如,依库珠单抗或依库丽单抗或其生物类似抗体,或该抗C5抗体的抗原结合片段;特别地其中该SC配制品包含依库珠单抗。

[0058] 在一些实施例中,本披露涉及根据前述或以下内容所述的用于治疗补体介导的病症的在体递送系统(OBDS),其包括(a)用于递送该抗C5抗体的注射器(平台),(b)附到该平台上的包含该抗C5抗体(PFC)的预填充药筒;和(c)可伸缩螺纹组件(TSA)。在一些实施例中,该PFC包含浓度为约70mg/ml的约3.5ml依库珠单抗。

[0059] 在一些实施例中,本披露涉及一种用于治疗补体相关疾病或障碍的试剂盒,该试剂盒包括:(a)根据前述装置中任一项的装置,例如,在体递送系统(OBDS);以及(b)使用该装置将该抗C5抗体或其抗原结合片段皮下施用于患者(例如,人患者)的说明书。

[0060] 本文提供了用于治疗人患者中补体相关病症(例如,PNH)的组合物和方法,其包括向患者施用抗C5抗体或其抗原结合片段,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段根据特别的临床给药方案(即,以特别的剂量量和根据特定的给药时间表)皮下施用(或用于皮下施用)。在一个实施例中,该患者先前已用依库丽单抗(SOLIRIS®)或依库珠单抗(ULTOMIRIS®)治疗;特别是静脉内施用的SOLIRIS®或ULTOMIRIS®。在一些实施例中,该患者是未经治疗的,特别是未经抗C5抗体例如(SOLIRIS®)或依库珠单抗(ULTOMIRIS®)或其生物类似抗体治疗。

[0061] 一种示例性抗C5抗体是包含分别具有SEQ ID NO:14和11所示序列的重链和轻链的依库珠单抗(也称为ULTOMIRIS®、ALXN1210和抗体BNJ441)或其抗原结合片段和变体。在其他实施例中,该抗体包含依库珠单抗的重链和轻链互补决定区(CDR)或可变区(VR)。因此,在一个实施例中,该抗体包含具有SEQ ID NO:12所示序列的依库珠单抗的重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:8所示序列的依库珠单抗的轻链可变(VL)区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施例中,该抗体包含分别如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重链序列,以及分别如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列。

[0062] 在另一个实施例中,该抗体包含分别具有SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8所示氨基酸序列的VH和VL区。在另一个实施例中,该抗体包含如SEQ ID NO:13所示的重链恒定区。在另一个实施例中,该抗体包含如SEQ ID NO:14所示的重链多肽和如SEQ ID NO:11所示的轻链多肽。在另一个实施例中,该抗体包含结合人新生儿Fc受体(FcRn)的变体人Fc恒定区,其中该变体人Fc CH3恒定区在对应于天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,各自以EU编号。

[0063] 在另一个实施例中,该抗体包含分别如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重链序列,和分别如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列;以及结合人新生儿Fc受体(FcRn)的变体人Fc恒定区,其中该变体人Fc CH3恒定区在对应于天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,各自以EU编号。

[0064] 在另一个实施例中，该抗体与上述抗体竞争跟C5上的相同的表位结合和/或与C5上相同的表位结合。在另一个实施例中，该抗体与上述抗体具有至少约90％的可变区氨基酸序列同一性(例如，与SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8具有至少约90％、95％或99％的可变区同一性)。

[0065] 在另一个实施例中，该抗体在pH 7.4和25℃下以在0.1nM≤K_D≤1nM范围内的亲和解离常数(K_D)结合人C5。在另一个实施例中，该抗体在pH 6.0和25℃下以K_D≥10nM结合人C5。在又另一个实施例中，该抗体的[(在pH 6.0和25℃下抗体或其抗原结合片段针对人C5的K_D)/(在pH 7.4和25℃下抗体或其抗原结合片段针对人C5的K_D)]大于25。

[0066] 可根据本文所述的方法治疗的示例性补体相关病症包括但不限于类风湿性关节炎、抗磷脂抗体综合征、狼疮性肾炎、缺血再灌注损伤、非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)、典型溶血性尿毒症综合征、阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、致密物沉积病、视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)、造血干细胞移植相关血栓性微血管病(HSCT-TMA)、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、补体介导的血栓性微血管病(CM-TMA)、子痫前期溶血、肝酶升高、血小板计数低(PE-HELLP)、妊娠诱导的aHUS(p-aHUS)、多灶性运动神经病、多发性硬化、黄斑变性、HELLP综合征、自发流产、血栓性血小板减少性紫癜、寡免疫性血管炎、大疱性表皮松解症、习惯性流产、创伤性脑损伤、心肌炎、脑血管障碍、外周血管障碍、肾血管障碍、肠系膜/肠血管障碍、血管炎、过敏性紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮相关血管炎、与类风湿性关节炎相关的血管炎、免疫复合物血管炎、高安氏病(Takayasu's disease)、扩张型心肌病、糖尿病血管病、川崎病、静脉气体栓子、支架置入后再狭窄、旋转式动脉粥样斑块去除术、经皮腔内冠状动脉成形术、全身性重症肌无力(gMG)、冷凝集素病、皮肌炎、阵发性冷性血红蛋白尿、抗磷脂综合征、格雷夫斯病(Graves'disease)、动脉粥样硬化、阿尔茨海默病、全身炎症反应脓毒症、脓毒性休克、脊髓损伤、肾小球肾炎、移植排斥、桥本甲状腺炎、I型糖尿病、银屑病、天疱疮、自身免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、古德帕斯丘综合征、恶性萎缩性丘疹病、灾难性抗磷脂综合征和严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(也称为“SARS-CoV-2”、“COVID-19”和“冠状病毒”)。在一个特别实施例中，该补体相关病症是非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)。在另一个特别实施例中，该补体相关病症是阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)。

[0067] 在一个方面，提供了以400mg至600mg之间的剂量向患者(例如，PNH患者)皮下施用抗C5抗体或其抗原结合片段(例如，依库珠单抗)的方法。在一个实施例中，该抗C5抗体或其抗原结合片段以450mg至550mg之间的剂量皮下施用于患者。在另一个实施例中，该抗C5抗体或其抗体结合片段以约400mg、405mg、410mg、420mg、425mg、430mg、435mg、440mg、445mg、450mg、455mg、460mg、465mg、470mg、475mg、480mg、485mg、490mg、495mg、500mg、505mg、510mg、515mg、520mg、525mg、530mg、535mg、540mg、545mg、550mg、555mg、560mg、565mg、570mg、575mg、580mg、585mg、590mg、595mg或600mg的剂量皮下施用于患者。在另一个实施例中，该抗C5抗体或其抗原结合片段以约490mg的剂量皮下施用于患者。

[0068] 在另一个实施例中，该抗C5抗体或其抗原结合片段每周一次以490mg的剂量或约490mg的剂量皮下施用于患者(例如，PNH患者)(例如，持续两周、三周、一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、十个月、十一个月、1年、2年、3年、或长期(例如，在患者的剩余生命中))。

[0069] 在另一方面，提供了治疗患有补体相关病症(例如，PNH)的患者的方法，其中向该患者静脉内施用抗C5抗体或其抗原结合片段(例如，依库珠单抗)的起始剂量(例如，负荷剂量)，随后皮下施用该抗C5抗原或其抗原结合片段(例如，两周后)。在一个实施例中，该抗C5抗体或其抗原结合片段的静脉内剂量基于患者的体重。例如，在一个实施例中，在用该抗C5抗体或其抗原结合片段皮下治疗之前，向体重大于等于40kg小于60kg的患者静脉内施用2400mg该抗C5抗体或其抗原结合片段。在另一个实施例中，在用该抗C5抗体或其抗原结合片段皮下治疗之前，向体重大于等于60kg小于100kg的患者静脉内施用2700mg该抗C5抗体或其抗原结合片段。

[0070] 在另一个实施例中，向患者每周一次皮下施用该抗C5抗体或其抗原结合片段(例如，以490mg的剂量)(例如，持续两周、三周、一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、十个月、十一个月、1年、2年、3年、或长期(例如，在患者的剩余生命中))。

[0071] 在另一个实施例中，在施用周期的第1天向患者静脉内施用一定剂量(例如，2400mg或2700mg)的抗C5抗体或其抗原结合片段，随后在施用周期的第15天和此后每周皮下施用该抗C5抗体或者其抗原结合片段(例如，以490mg的剂量)(例如，持续两周、三周、一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、十个月、十一个月、1年、2年、3年、或长期(例如，在患者的剩余生命中))。

[0072] 在另一个实施例中，提供了一种治疗患有补体相关病症(例如，PNH)的人患者的方法，该方法包括在给药周期期间向该患者施用有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段，其中该抗C5抗体或者其抗原结合片段按以下施用：

[0073] (a)在施用周期的第1天静脉内施用一次，剂量为：

[0074] i.体重大于等于40kg小于60kg的患者为2400mg，或

[0075] ii.体重大于等于60kg小于100kg的患者为2700mg；以及

[0076] (b)在施用周期的第15天皮下施用，并且此后每周施用，剂量为490mg。

[0077] 在另一个实施例中，该抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重大于等于40kg小于60kg的患者：(a)在施用周期的第1天静脉内施用一次，剂量为2400mg；以及(b)在施用周期的第15天皮下施用，并且此后每周施用，剂量为490mg。

[0078] 在另一个实施例中，该抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重大于等于60kg小于100kg的患者：(a)在施用周期的第1天静脉内施用一次，剂量为2700mg；以及(b)在施用周期的第15天皮下施用，并且此后每周施用，剂量为490mg。

[0079] 在另一个实施例中，提供了一种治疗患有补体相关病症(例如，PNH)的人患者的方法，该方法包括在施用周期期间向该患者施用有效量的包含以下的抗C5抗体或其抗原结合片段：分别如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重链序列和分别如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列，其中按以下施用该抗C5抗体或其抗原结合片段：

[0080] (a)在施用周期的第1天静脉内施用一次，剂量为：

[0081] i.体重大于等于40kg小于60kg的患者为2400mg，或

[0082] ii.体重大于等于60kg小于100kg的患者为2700mg；以及

[0083] (b)在施用周期的第15天皮下施用，并且此后每周施用，剂量为490mg。

[0084] 在另一个实施例中，提供了一种治疗患有补体

[0085] 相关病症(例如,PNH)的人患者的方法,该方法包括在施用周期期间向该患者施用有效量的包含以下的抗C5抗体或其抗原结合片段:分别如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重链序列、分别如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列以及结合人新生儿Fc受体(FcRn)的变体人Fc恒定区,其中该变体人Fc CH3恒定区在对应于天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,各自以EU编号,其中按以下施用该抗C5抗体或其抗原结合片段:

[0086] (a)在施用周期的第1天静脉内施用,剂量为:

[0087] i.体重大于等于40kg小于60kg的患者为2400mg,或

[0088] ii.体重大于等于60kg小于100kg的患者为2700mg;以及

[0089] (b)在施用周期的第15天皮下施用,并且此后每周施用,剂量为490mg。

[0090] 在一个实施例中,配制该抗C5抗体或其抗原结合片段(例如,依库珠单抗)用于静脉内施用(例如,作为起始负荷剂量)。例如,在一个实施例中,用于静脉内施用的配制品包含在10mM磷酸钠、150mM氯化钠、0.02%聚山梨醇酯80和注射用水中的300mg依库珠单抗(10mg/mL)。在另一个实施例中,用于静脉内施用的该配制品由在10mM磷酸钠、150mM氯化钠、0.02%聚山梨醇酯80和注射用水中的300mg依库珠单抗(10mg/mL)组成。在另一个实施例中,将用于静脉内施用的依库珠单抗配制成浓缩、无菌、无防腐剂的水溶液(10mg/mL),单次使用30mL小瓶。

[0091] 在一个实施例中,配制该抗C5抗体或其抗原结合片段(例如,依库珠单抗)用于皮下施用。例如,在一个实施例中,用于皮下施用的该配制品包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的262.5mg依库珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施例中,用于皮下施用的该配制品由在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的262.5mg依库珠单抗(70mg/mL)组成。在另一个实施例中,用于皮下施用的该配制品包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg依库珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施例中,用于皮下施用的该配制品由在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg依库珠单抗(70mg/mL)组成。在另一个实施例中,用于皮下施用的依库珠单抗在7.4的pH下配制。

[0092] 根据本文所述方法的抗C5抗体或其抗原结合片段(例如,依库珠单抗)的皮下施用可以通过任何合适的手段完成。此外,该抗C5抗体或其抗原结合片段可由医学专业人员皮下施用或自施用。在一个实施例中,使用在体递送系统(OBDS)皮下施用该抗C5抗体或其抗原结合片段。在一个实施例中,用于皮下施用的依库珠单抗以3.5mL单次使用药筒供应。在另一个实施例中,用于皮下施用的每个依库珠单抗药筒含有在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的262.5mg依库珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施例中,用于皮下施用的每个依库珠单抗药筒含有在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg依库珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施例中,将用于皮下施用的依库珠单抗配制成处于被设计为用于单次使用在体递送系统的单次使用3.5mL预填充药筒中的浓缩、无菌、无防腐剂的水溶液(70mg/mL)。在一个实施例中,该OBDS是SmartDose®药物递送平台。在另一个实施例中,使用WestSmartDose®Gen通过单次使用OBDS皮下注射施用该依库珠单抗。I 3.5mL。

[0093] 在一个实施例中,施用周期是总共10周的治疗。在另一个实施例中,该抗C5抗体或

其抗原结合片段在施用周期后每周一次以490mg的剂量皮下施用长达3个月、6个月、9个月、12个月、15个月、18个月、21个月、两年、或长期(例如,在患者的剩余生命中)。在一些实施例中,根据本文所述方法治疗的患者先前已用补体抑制剂治疗。在一个实施例中,患者先前已用依库丽单抗治疗。在另一个实施例中,患者先前已经用依库丽单抗治疗了至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月。在一个特别实施例中,患者先前已用依库丽单抗治疗了至少6个月。在另一个实施例中,患者先前已用依库丽单抗以每2周900mg的剂量治疗。在另一个实施例中,该治疗在患者的最后一剂依库丽单抗后至少两周开始。

[0094] 在一些实施例中,根据本文描述的方法治疗的患者已经在起始治疗之前3年内或在起始治疗之时接种了脑膜炎球菌感染疫苗。在一个实施例中,在接受脑膜炎球菌疫苗后不到2周接受治疗的患者还用适当的预防性抗生素治疗直到接种后2周。在另一个实施例中,根据本文所述方法治疗的患者接种了针对脑膜炎球菌血清型A、C、Y、W135和/或B的疫苗。

[0095] 在另一方面,本文所述的治疗方案足以维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的特别血清谷浓度。例如,在一个实施例中,该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200、205、210、215、220、225、230、240、245、250、255、260、265、270、280、290、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395或400μg/ml或更高。在另一个实施例中,该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为100μg/ml或更高。在另一个实施例中,该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为150μg/ml或更高。在另一个实施例中,该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为200μg/ml或更高。在另一个实施例中,该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为250μg/ml或更高。在另一个实施例中,该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为300μg/ml或更高。在另一个实施例中,该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度在100μg/ml和200μg/ml之间。在另一个实施例中,该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为约175μg/ml。

[0096] 在一些实施例中,为了获得有效的应答,以维持至少50μg、55μg、60μg、65μg、70μg、75μg、80μg、85μg、90μg、95μg、100μg、105μg、110μg、115μg、120μg、125μg、130μg、135μg、140μg、145μg、150μg、155μg、160μg、165μg、170μg,175μg、180μg、185μg、190μg、195μg、200μg、205μg、210μg、215μg、220μg、225μg、230μg、235μg、240μg、245μg、250μg、255μg或260μg抗体/毫升患者血液的量和频率向患者施用抗C5抗体。在另一个实施例中,以维持在50μg和250μg抗体/毫升之间的患者血液的量和频率向该患者施用该抗C5抗体。在另一个实施例中,以维持在100μg和200μg抗体/毫升之间的患者血液的量和频率向该患者施用该抗C5抗体。在另一个实施例中,以维持约175μg抗体/毫升患者血液的量和频率向患者施用该抗C5抗体。

[0097] 本文所提供的治疗方法的疗效可使用任何适合的方式评估。在一个实施例中,对于PNH患者,该治疗产生至少一种选自由以下减少组成的组的治疗效果:疲劳、腹痛、呼吸困难、贫血[血红蛋白<10g/dL]、吞咽困难、胸痛和勃起功能障碍的或停止。

[0098] 在另一个实施例中,该治疗导致末端补体抑制。

[0099] 在另一个实施例中,该治疗使对输血的需求减少。

[0100] 在另一个实施例中,该治疗使血红蛋白稳定度相对于患者治疗前基线增加。

[0101] 在另一个实施例中,该治疗使选自由以下组成的组的溶血相关血液生物标志物向正常水平转变:游离血红蛋白、触珠蛋白、网织红细胞计数、PNH红细胞(RBC)克隆和D-二聚体。

[0102] 在另一个实施例中,与用依库丽单抗治疗相比,该治疗导致突破性溶血的减少。在另一个实施例中,该治疗导致在治疗期间突破性溶血的消除。在另一个实施例中,与突破性溶血的治疗前基线量相比,该治疗导致突破性溶血的减少。

[0103] 在另一个实施例中,该治疗使主要不良血管事件(MAVE)减少。在另一个实施例中,该治疗使选自由以下组成的组的慢性疾病相关生物标志物向正常水平转变:估算的肾小球滤过率(eGFR)和随机尿:白蛋白:肌酐和血浆脑利尿钠肽(BNP)。

[0104] 在另一个实施例中,如通过慢性疾患疗法功能评估(FACIT)-疲劳量表第4版和欧洲癌症研究与治疗组织生活质量问卷-核心30项量表评估,该治疗使生活质量相对于基线变化。

[0105] 在一个特别实施例中,使用乳酸脱氢酶(LDH)水平来评价疗法的反应性(例如,通过乳酸脱氢酶(LDH)水平评估的溶血减少指示PNH的至少一种体征得到改善)。例如,在一个实施例中,本文所述的治疗导致LDH水平的归一化。

[0106] 在一个实施例中,根据所披露的方法治疗的患者的LDH水平降低至接近正常水平或降低至比视为正常水平的值高10%或20%的范围内(例如,在105IU/L-333IU/L(国际单位/升)范围内)。在另一个实施例中,在整个治疗维持期间,患者的LDH水平归一化。在另一个实施例中,所治疗患者的LDH水平在治疗维持期间的至少95%的时间里归一化。在另一个实施例中,所治疗患者的LDH水平在治疗维持期间的至少90%、85%或80%的时间里归一化。

[0107] 在一个实施例中,根据所披露的方法治疗的患者的LDH水平降低至正常水平内或降低至比视为正常水平的上限低10%、20%、30%、40%或50%的范围内(例如,在105-333IU/L(国际单位/升)范围内)。

[0108] 在另一方面,提供了抗C5抗体或其抗原结合片段,其包含在具有SEQ ID NO:12所示序列的重链可变区中的CDR1、CDR2和CDR3结构域以及在具有SEQ ID NO:8所示序列的轻链可变区中的CDR1、CDR2和CDR3结构域,用于以下施用:

[0109] (a)在施用周期的第1天静脉内施用,剂量为:

[0110] i.体重大于等于40kg小于60kg的患者为2400mg,或

[0111] ii.体重大于等于60kg小于100kg的患者为2700mg;以及

[0112] (b)在施用周期的第15天皮下施用,并且此后每周施用,剂量为490mg。

[0113] 还提供了试剂盒,该试剂盒包括药物组合物,该药物组合物包含适合于在本文所述的方法中使用的治疗有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,诸如依库珠单抗,以及药学上可接受的载剂。例如,在一个实施例中,提供了一种用于治疗患有补体相关病症(例如,PNH)的人患者的试剂盒,该试剂盒包括:(a)一定剂量的抗C5抗体或其抗原结合片段,其包含在具有SEQ ID NO:12所示序列的重链可变区中的CDR1、CDR2和CDR3结构域以及在具有

SEQ ID NO:8所示序列的轻链可变区中的CDR1、CDR2和CDR3结构域;以及(b)在本文所述的方法中使用该抗C5抗体或其抗原结合片段的说明书。在一个实施例中,该抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重大于等于40kg小于60kg的患者:(a)在施用周期的第1天静脉内施用一次,剂量为2400mg;以及(b)在施用周期的第15天皮下施用,并且此后每周施用,剂量为490mg。在另一个实施例中,该抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重大于等于60kg小于100kg的患者:(a)在施用周期的第1天静脉内施用一次,剂量为2700mg;以及(b)在施用周期的第15天皮下施用,并且此后每周施用,剂量为490mg。在一个特别实施例中,该抗C5抗体是依库珠单抗。

[0114] 进一步提供了一种装置,其包括与在体注射器共同包装的用于皮下施用的预填充依库珠单抗药筒。在一个实施例中,该装置是无菌的、用于单次使用的、一次性的和/或机电式的。在另一个实施例中,该在体注射器包括29号针头。在另一个实施例中,该预填充药筒是3.5mL药筒。在另一个实施例中,用于皮下施用的依库珠单抗包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的262.5mg依库珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施例中,用于皮下施用的依库珠单抗由在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的262.5mg依库珠单抗(70mg/mL)组成。在另一个实施例中,用于皮下施用的依库珠单抗包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg依库珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施例中,用于皮下施用的依库珠单抗由在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg依库珠单抗(70mg/mL)组成。在另一个实施例中,用于皮下施用的依库珠单抗在约7.4的pH下配制。

附图说明

[0115] 图1示出了慢性疾患疗法(FACIT)疲劳分量表第4版问卷的功能评估。

[0116] 图2A-2B示出了欧洲癌症研究与治疗组织的生活质量问卷(核心30项)。

[0117] 图3示出了静脉内施用的样本治疗施用满意度问卷(TASQ-IV)。

[0118] 图4示出了皮下施用的样本治疗施用满意度问卷(TASQ-SC)。

[0119] 图5是描绘了在目前用依库丽单抗(SOLIRIS®)治疗的PNH成年患者中皮下(SC)与静脉内(IV)施用的依库珠单抗(ULTOMIRIS®)的3期非劣效性研究的设计的示意图。依库珠单抗(ULTOMIRIS®)SC剂量如下:第1天负荷剂量(IV)=2400mg(对于体重大于等于40kg小于60kg的患者)和2700mg(对于体重大于等于60kg小于100kg的患者);所有患者第15天和所有后续SC剂量=每周490mg。依库珠单抗(ULTOMIRIS®)IV剂量如下:第1天负荷剂量(IV)=2400mg(对于体重大于等于40mg小于60kg的患者)和2700mg(对于体重大于等于60kg小于100kg的患者);第15天维持剂量(IV)=3000mg(对于体重大于等于40kg小于60kg的患者)、3300mg(对于体重大于等于60kg小于100kg的患者。所有患者延长期维持剂量(SC)为每周490mg。

[0120] 图6总结了患者处置和分析集。

[0121] 图7A-7B示出了患者人口统计学和基线特征。

[0122] 图8示出了主要PK非劣效性分析。使用以下缩写:SE=标准误差;LSM=最小二乘均

值;CI＝置信区间。

[0123] 图9是PK非劣效性的森林图。

[0124] 图10描绘了平均血清依库珠单抗浓度。

[0125] 图11描绘了游离C5浓度。

[0126] 图12描绘了平均乳酸脱氢酶(LDH)。

[0127] 图13显示了突破性溶血和避免输血。

[0128] 图14显示了血红蛋白稳定性和PNH症状学。

[0129] 图15提供了治疗伴发不良事件(AE)概述。

[0130] 图16是严重不良事件(SAE)的汇总。

具体实施方式

[0131] I.定义

[0132] 如本文所用,术语“受试者”或“患者”是人患者(例如,阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)患者)。

[0133] 阵发性睡眠性血红蛋白尿症是在成人中最常发生的获得性溶血性疾病(BrodskyRA.,Blood[血液].2015;126:2459-65)。该疾病始于在PIGA基因中已经获得体细胞突变的造血干细胞的克隆扩增(Brodsky RA.,Blood[血液].2014;124:2804-1)。因此,PNH血细胞缺乏糖磷脂酰肌醇(GPI)锚蛋白,并且缺乏膜结合的补体抑制蛋白CD55和CD59。在不存在CD55的情况下,血细胞膜表面上补体蛋白C3裂解产物的沉积增加,从而导致C5裂解成C5a和C5b。PNH患者的病理和临床表现是由不受控制的末端补体激活引起。

[0134] C5a是有效的过敏毒素、趋化因子和细胞活化分子,介导多种促炎性和血栓形成前活性(Matis LA等人,Nat.Med.[自然医学]1995;1:839-42;Prodinger等人,Complement[补体].于:Paul WE编辑.Fundamental immunology[基础免疫学](第4版).费城:利平科特-雷文出版公司(Lippincott-Raven Publishers);1999.第967-95页)。C5b募集末端补体组分C6、C7、C8和C9,以形成促炎性、促血栓形成性溶细胞性成孔分子C5b-9,在正常情况下,该过程在红细胞(RBC)膜上将被CD59阻断。然而,在PNH患者中,这些最终步骤在未查验的情况下就进行,最终引起溶血和游离血红蛋白的释放,以及血小板激活(Hill等人,Blood[血液]2013;121:4985-96)。PNH的体征和症状可归因于慢性的、不受控制的补体C5裂解,以及C5a和C5b-9释放导致RBC溶血,这些共同引起(Hill等人,Blood[血液]2013;121:4985-96;Brodsky RA.,Blood[血液].2014;124:2804-1):溶血直接导致细胞内游离血红蛋白和乳酸脱氢酶(LDH)释放到循环中、血红蛋白与一氧化氮(NO)的不可逆结合和失活、以及对NO合成的抑制;由于缺乏血管舒张性NO而引起的血管收缩和组织床局部缺血,以及表现为腹痛、吞咽困难和勃起功能障碍的可能的微血栓;

[0135] 血小板激活;以及促炎性和血栓形成前状态。

[0136] 相当比例的PNH患者经历肾功能障碍和肺动脉高压(Hillmen等人,Am J Hematol.[美国血液学杂志]2010;85:553-9.[erratum in Am J Hematol.[美国血液学杂志勘误表]2010;85:911.];Hill等人,Br.J Haematol[英国血液学杂志].2012;158:409-14.;Hill等人,Blood[血液]2013;121:4985-96)。患者还会在包括腹部或中枢神经系统在内的不同部位经历静脉或动脉血栓形成(Brodsky RA.,Blood[血液].2014;124:2804-1)。

[0137] 如本文所用，“有效治疗”是指产生有益效果的治疗，例如，改善疾病或障碍的至少一种症状。有效治疗可以指减轻PNH的至少一种症状(例如，疲劳、腹痛、呼吸困难、贫血、吞咽困难、胸痛或勃起功能障碍)。有益效果可以采取相对于基线的改善的形式，例如，相对于根据该方法起始治疗之前进行的测量或观察的改善。

[0138] 术语“有效量”是指提供所需生物学、治疗和/或预防结果的药剂的量。该结果可以是减少、改善、缓和、减轻、延迟和/或缓解疾病的一种或多种体征、症状或原因，或生物系统的任何其他所期望改变。在一个实例中，“有效量”是经临床证明可缓和PNH的至少一种症状(例如，疲劳、腹痛、呼吸困难、贫血、吞咽困难、胸痛或勃起功能障碍)的抗C5抗体或其抗原结合片段的量。有效量可以一次或多次施用。

[0139] 如本文所用，术语“诱导”和“诱导期”可互换使用并且是指治疗的第一阶段。

[0140] 如本文所用，术语“维持”和“维持阶段”可互换使用并且指治疗的第二阶段。在某些实施例中，只要观察到临床益处就继续治疗或继续治疗直到发生无法控制的毒性或疾病进展。

[0141] 如本文所用，术语“负荷剂量”是指施用于患者的起始剂量。例如，负荷可为2400mg或2700mg。负荷剂量可基于体重进行滴定。在一个实施例中，向患者静脉内施用负荷剂量。在另一个实施例中，向患者皮下施用负荷剂量。

[0142] 如本文所用，术语“维持剂量”是指在负荷剂量之后施用于患者的剂量。例如，维持剂量可以是约400mg、405mg、410mg、420mg、425mg、430mg、435mg、440mg、445mg、450mg、455mg、460mg、465mg、470mg、475mg、480mg、485mg、490mg、495mg、500mg、505mg、510mg、515mg、520mg、525mg、530mg、535mg、540mg、545mg、550mg、555mg、560mg、565mg、570mg、575mg、580mg、585mg、590mg、595mg或600mg的剂量。在一个实施例中，该抗C5抗体或其抗原结合片段的维持剂量为490mg。在一个实施例中，向患者皮下施用负荷剂量。

[0143] 如本文所用，术语“血清谷水平”是指血清中存在的药剂(例如，抗C5抗体或其抗原结合片段)或药物的最低水平。相比之下，“血清峰水平”是指血清中药剂的最高水平。“平均血清水平”是指血清中药剂随时间的平均水平。

[0144] 在一个实施例中，所描述的治疗方案足以维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的特别血清谷浓度。例如，在一个实施例中，该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395或400μg/ml或更高。在一个实施例中，该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为100μg/ml或更高。在另一个实施例中，该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为150μg/ml或更高。在另一个实施例中，该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为200μg/ml或更高。在另一个实施例中，该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为250μg/ml或更高。在另一个实施例中，该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为300μg/ml或更高。在另一个实施例中，该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度在100μg/ml和200μg/ml之间。在另一个实施例中，该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为约175μg/ml。

[0145] 在一些实施例中，为了获得有效的应答，以维持至少50μg、55μg、60μg、65μg、70μg、75μg、80μg、85μg、90μg、95μg、100μg、105μg、110μg、115μg、120μg、125μg、130μg、135μg、140μg、145μg、150μg、155μg、160μg、165μg、170μg，175μg、180μg、185μg、190μg、195μg、200μg、205μg、210μg、215μg、220μg、225μg、230μg、235μg、240μg、245μg、250μg、255μg或260μg抗体/毫升患者血液的量和频率向患者施用抗C5抗体。在另一个实施例中，以维持在50μg和250μg抗体/毫升之间的患者血液的量和频率向该患者施用该抗C5抗体。在另一个实施例中，以维持在100μg和200μg抗体/毫升之间的患者血液的量和频率向该患者施用该抗C5抗体。在另一个实施例中，以维持约175μg抗体/毫升患者血液的量和频率向患者施用该抗C5抗体。

[0146] 在另一个实施例中，为了获得有效应答，按以维持最小游离C5浓度的量和频率向患者施用抗C5抗体。例如，在一个实施例中，以维持0.2μg/mL、0.3μg/mL、0.4μg/mL、0.5μg/mL或更低的游离C5浓度的量和频率向患者施用抗C5抗体。在另一个实施例中，以维持0.309μg/mL和0.5μg/mL之间的游离C5浓度的量和频率向患者施用抗C5抗体。在另一个实施例中，本文所述的治疗在整个治疗期间将游离C5浓度降低大于99％。在另一个实施例中，治疗在整个治疗期间将游离C5浓度降低大于99.5％。

[0147] 术语“抗体”描述了包含至少一个抗体衍生的抗原结合位点(例如，VH/VL区或Fv、或CDR)的多肽。抗体包括已知的抗体形式。例如，抗体可以是人抗体、人源化抗体、双特异性抗体或嵌合抗体。抗体也可以是Fab、Fab’2、ScFv、SMIP、Affibody®、纳米抗体或结构域抗体。抗体也可以是以下任何同种型：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgAsec、IgD和IgE。抗体可以是天然存在的抗体或可以是已经通过蛋白质工程技术改变的抗体(例如，通过突变、缺失、取代、与非抗体部分缀合)。例如，抗体可以包括一个或多个变体氨基酸(与天然存在的抗体相比)其改变抗体的特性(例如，功能特性)。例如，许多这样的改变在本领域中是已知的，它们影响例如半衰期、效应子功能和/或患者对抗体的免疫应答。术语抗体还包括包含至少一个抗体衍生的抗原结合位点的人工或工程化的多肽构建体。

[0148] II.抗C5抗体

[0149] 本文所述的抗C5抗体结合补体组分C5(例如，人C5)并且抑制C5裂解成片段C5a和C5b。适用于本发明的抗C5抗体(或衍生自其的VH/VL结构域)可以使用本领域熟知的方法产生。可替代地，可以使用本领域公认的抗C5抗体。也可以使用与这些本领域公认的抗体竞争结合C5的抗体。

[0150] 依库丽单抗(也称为SOLIRIS®)是包含分别具有SEQ ID NO:10和11所示序列的重链和轻链或其抗原结合片段和变体的抗C5抗体。依库丽单抗描述于PCT/US 1995/005688和美国专利号6,355,245中，其教导通过引用并入本文。在一个实施例中，该抗C5抗体包含具有SEQ ID NO:7所示序列的依库丽单抗VH区的CDR1、CDR2和CDR3结构域，及具有SEQ ID NO:8所示序列的依库丽单抗VL区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施例中，该抗体包含分别具有SEQ ID NO:1、2和3所示序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域，以及分别具有SEQ ID NO:4、5和6所示序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施例中，该抗体包含分别具有SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所示氨基酸序列的VH和VL区。

[0151] 示例性抗C5抗体是包含分别具有SEQ ID NO:14和11所示序列的重链和轻链的依库珠单抗或其抗原结合片段和变体。依库珠单抗(也称为ULTOMIRIS®、BNJ441和ALXN1210)描述于PCT/US 2015/019225和美国专利号9,079,949中，其教导通过引用并入本

文。在本文件通篇,术语依库珠单抗、ULTOMIRIS®、BNJ441和ALXN1210可互换使用,但都是指同一抗体。依库珠单抗选择性地结合人补体蛋白C5,在补体激活过程中抑制其裂解为C5a和C5b。这种抑制防止促炎介质C5a的释放和溶细胞孔形成性攻膜复合物(MAC)C5b-9的形成,同时保留对微生物的调理作用和免疫复合物的清除至关重要的补体激活的近端或早期成分(例如,C3和C3b)。

[0152] 在其他实施例中,该抗体包含依库珠单抗的重链和轻链CDR或可变区。例如,在一个实施例中,该抗体包含具有SEQ ID NO:12所示序列的依库珠单抗的VH区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:8所示序列的依库珠单抗的VL区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施例中,该抗体包含分别具有SEQ ID NO:19、18和3所示序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:4、5和6所示序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施例中,该抗体包含分别具有SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8所示氨基酸序列的VH和VL区。

[0153] 另一种示例性抗C5抗体是包含分别具有SEQ ID NO:20和11所示序列的重链和轻链的抗体BNJ421或其抗原结合片段和变体。BNJ421(也称为ALXN1211)描述于PCT/US 2015/019225和美国专利号9,079,949中,其教导通过引用并入本文。

[0154] 在其他实施例中,该抗体包含BNJ421的重链和轻链CDR或可变区。因此,在一个实施例中,该抗体包含具有SEQ ID NO:12所示序列的BNJ421 VH区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:8所示序列的BNJ421 VL区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施例中,该抗体包含分别具有SEQ ID NO:19、18和3所示序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:4、5和6所示序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施例中,该抗体包含分别具有SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8所示氨基酸序列的VH和VL区。

[0155] CDR的确切边界已根据不同的方法进行了不同的定义。在一些实施例中,轻链或重链可变结构域内的CDR或框架区的位置可以如以下所定义:Kabat等人[(1991)“Sequences of Proteins of Immunological Interest[具有免疫学意义的蛋白质序列].”NIH出版号91-3242,美国卫生与公众服务部(U.S.Department of Health and Human Services),贝塞斯达,马里兰州]。在这种情况下,CDR可以称为“Kabat CDR”(例如,“Kabat LCDR2”或“Kabat HCDR1”)。在一些实施例中,轻链或重链可变区的CDR的位置可以如以下所定义:Chothia等人(1989)Nature[自然]342:877-883。因此,这些区域可以称为“Chothia CDR”(例如,“Chothia LCDR2”或“Chothia HCDR3”)。在一些实施例中,轻链和重链可变区的CDR的位置可以如Kabat-Chothia组合定义所定义。在此类实施例中,这些区域可称为“组合的Kabat-Chothia CDR”。Thomas等人[(1996)Mol Immunol[分子免疫学]33(17/18):1389-1401]举例说明了根据Kabat和Chothia定义鉴定CDR边界。

[0156] 在一些实施例中,本文所述的抗C5抗体包含重链CDR1,其包含以下氨基酸序列或由以下氨基酸序列组成:GHIFSNYWIQ(SEQ ID NO:19)。在一些实施例中,本文所述的抗C5抗体包含重链CDR2,其包含以下氨基酸序列或由以下氨基酸序列组成:EILPGSGHTEYTENFKD(SEQ ID NO:18)。在一些实施例中,本文所述的抗C5抗体包含重链可变区,其包含以下氨基酸序列:QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPG SGHTEYTENFKDRV TMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYFD VWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:12)。

[0157] 在一些实施例中,本文所述的抗C5抗体包含轻链可变区,其包含以下氨基酸序列:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATN LADGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTKVEIK(SEQ ID NO:8)。

[0158] 另一种示例性抗C5抗体是美国专利号8,241,628和8,883,158中描述的7086抗体。在一个实施例中,该抗体包含7086抗体的重链和轻链CDR或可变区(参见美国专利号8,241,628和8,883,158)。在另一个实施例中,该抗体或其抗原结合片段包含分别具有SEQ ID NO:21、22和23所示序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:24、25和26所示序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施例中,该抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:27所示序列的7086抗体VH区,以及具有SEQ ID NO:28所示序列的7086抗体VL区。

[0159] 另一种示例性抗C5抗体是美国专利号8,241,628和8,883,158中也描述的8110抗体。在一个实施例中,该抗体包含8110抗体的重链和轻链CDR或可变区。在另一个实施例中,该抗体或其抗原结合片段包含分别具有SEQ ID NO:29、30和31所示序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:32、33和34所示序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施例中,该抗体包含具有SEQ ID NO:35所示序列的8110抗体VH区,以及具有SEQ ID NO:36所示序列的8110抗体VL区。

[0160] 另一种示例性抗C5抗体是US2016/0176954A1中描述的305LO5抗体。在一个实施例中,该抗体包含305LO5抗体的重链和轻链CDR或可变区。在另一个实施例中,该抗体或其抗原结合片段包含分别具有SEQ ID NO:37、38和39所示序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:40、41和42所示序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施例中,该抗体包含具有SEQ ID NO:43所示序列的305LO5抗体VH区,以及具有SEQ ID NO:44所示序列的305LO5抗体VL区。

[0161] 另一种示例性抗C5抗体是在Fukuzawa T.等人,Rep.[报道],2017年4月24;7(1):1080中描述的SKY59抗体。在一个实施例中,该抗体包含SKY59抗体的重链和轻链CDR或可变区。在另一个实施例中,该抗体或其抗原结合片段包括包含SEQ ID NO:45的重链和包含SEQ ID NO:46的轻链。

[0162] 另一种示例性抗C5抗体是US 20170355757中所描述的REGN3918抗体(也称为H4H12166PP)。在一个实施例中,该抗体包含含有SEQ ID NO:47的重链可变区和含有SEQ ID NO:48的轻链可变区。在另一个实施例中,该抗体包含含有SEQ ID NO:49的重链和含有SEQ ID NO:50的轻链。

[0163] 在另一个实施例中,该抗体与上述抗体(例如,依库丽单抗、依库珠单抗、7086抗体、8110抗体、305LO5抗体、SKY59抗体或REGN3918抗体)竞争与C5上的相同表位结合和/或竞争结合至C5上的相同表位。在另一个实施例中,该抗体与上述抗体具有例如至少约90%的可变区氨基酸序列同一性(例如,至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%可变区同一性)。

[0164] 在一些实施例中,本文所述的抗C5抗体可以包含与人新生儿Fc受体(FcRn)结合的变体人Fc恒定区,其结合人新生儿Fc受体的亲和力大于与从其衍生出变体人Fc恒定区的天然人Fc恒定区的亲和力。例如,该Fc恒定区可以包含一个或多个(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个或八个或更多个)相对于从其衍生出变体人Fc恒定区的天然人Fc恒定区的氨基酸取代。在pH水平为6.0时,这些取代可以增加含有变体Fc恒定区的IgG抗体在下对FcRn

的结合亲和力,同时维持相互作用的pH依赖性。

[0165] 增强抗体Fc恒定区对FcRn的结合亲和力的取代是本领域已知的并且包括例如,(1)Dall'Acqua等人(2006)J Biol Chem[生物化学杂志]281:23514-23524描述的M252Y/S254T/T256E三重取代;(2)Hinton等人(2004)J Biol Chem[生物化学杂志]279:6213-6216和Hinton等人(2006)J Immunol[免疫学杂志]176:346-356中描述的M428L或T250Q/M428L取代;和(3)Petkova等人(2006)Int Immunol[国际免疫学]18(12):1759-69中描述的N434A或T307/E380A/N434A取代。另外的取代配对:P257I/Q311I、P257I/N434H和D376V/N434H在例如Datta-Mannan等人(2007)J Biol Chem[生物化学杂志]282(3):1709-1717中描述,其披露内容通过引用以其全文并入本文。用于测试抗体Fc恒定区中的一个或多个取代是否增加在pH 6.0下Fc恒定区对FcRn的亲和力(同时维持相互作用的pH依赖性)的方法在本领域中是已知的并且在工作实例中举例说明。参见,例如,PCT/US 2015/019225和美国专利号9,079,949,其中每一个的披露内容通过引用以其全文并入本文。

[0166] 在一些实施例中,该变体恒定区在EU氨基酸残基255处具有缬氨酸的取代。在一些实施例中,该变体恒定区在EU氨基酸残基309处具有对天冬酰胺的取代。在一些实施例中,该变体恒定区在EU氨基酸残基312处具有异亮氨酸的取代。在一些实施例中,该变体恒定区在EU氨基酸残基386处具有取代。

[0167] 在一些实施例中,该变体Fc恒定区包含不超过30(例如,不超过29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3或2)个相对于衍生其的天然恒定区的氨基酸取代、插入或缺失。在一些实施例中,该变体Fc恒定区包含一个或多个选自由以下组成的组的氨基酸取代:M252Y、S254T、T256E、N434S、M428L、V259I、T250I和V308F。在一些实施例中,该变体人Fc恒定区在天然人IgG Fc恒定区的位置428包含甲硫氨酸并且位置434包含天冬酰胺,各自以EU编号。在一些实施例中,该变体Fc恒定区包含428L/434S双取代,例如,如美国专利号8.088,376中描述。

[0168] 在一些实施例中,该变体恒定区相对于天然人Fc恒定区包含在氨基酸位置237、238、239、248、250、252、254、255、256、257、258、265、270、286、289、297、298、303、305、307、308、309、311、312、314、315、317、325、332、334、360、376、380、382、384、385、386、387、389、424、428、433、434或436(EU编号)处的取代。在一些实施例中,该取代选自由以下组成的组:位置237处甲硫氨酸取代甘氨酸;位置238处丙氨酸取代脯氨酸;位置239处赖氨酸取代丝氨酸;位置248处异亮氨酸取代赖氨酸;位置250处丙氨酸、苯丙氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、缬氨酸、色氨酸或酪氨酸取代苏氨酸;位置252处苯丙氨酸、色氨酸或酪氨酸取代甲硫氨酸;位置254处苏氨酸取代丝氨酸;位置255处谷氨酸取代精氨酸;位置256处天冬氨酸、谷氨酸或谷氨酰胺取代苏氨酸;位置257处丙氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、天冬酰胺、丝氨酸、苏氨酸或缬氨酸取代脯氨酸;位置258处组氨酸取代谷氨酸;位置265处丙氨酸取代天冬氨酸;位置270处苯丙氨酸取代天冬氨酸;位置286处丙氨酸或谷氨酸取代天冬酰胺;位置289处组氨酸取代苏氨酸;位置297处丙氨酸取代天冬酰胺;位置298处甘氨酸取代丝氨酸;位置303处丙氨酸取代缬氨酸;位置305处丙氨酸取代缬氨酸;位置307处丙氨酸、天冬氨酸、苯丙氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、天冬酰胺、脯氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、丝氨酸、缬氨酸、色氨酸或酪氨酸取代苏氨酸;位置308处丙氨酸、苯丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、谷氨酰胺或苏氨酸取代缬氨

酸;位置309处丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、脯氨酸或精氨酸取代亮氨酸或缬氨酸;位置311处丙氨酸、组氨酸或异亮氨酸取代谷氨酰胺;位置312处丙氨酸或组氨酸取代天冬氨酸;位置314处赖氨酸或精氨酸取代亮氨酸;位置315处丙氨酸或组氨酸取代天冬酰胺;位置317处丙氨酸取代赖氨酸;位置325处甘氨酸取代天冬酰胺;位置332处缬氨酸取代异亮氨酸;位置334处亮氨酸取代赖氨酸;位置360处组氨酸取代赖氨酸;位置376处丙氨酸取代天冬氨酸;位置380处丙氨酸取代谷氨酸;位置382处丙氨酸取代谷氨酸;位置384处丙氨酸取代天冬酰胺或丝氨酸;位置385处天冬氨酸或组氨酸取代甘氨酸;位置386处脯氨酸取代谷氨酰胺;位置387处谷氨酸取代脯氨酸;位置389处丙氨酸或丝氨酸取代天冬酰胺;位置424处丙氨酸取代丝氨酸;位置428处丙氨酸、天冬氨酸、苯丙氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、亮氨酸、天冬酰胺、脯氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸、色氨酸或酪氨酸取代甲硫氨酸;位置433处赖氨酸取代组氨酸;位置434处丙氨酸、苯丙氨酸、组氨酸、丝氨酸、色氨酸或酪氨酸取代天冬酰胺;以及位置436处组氨酸取代酪氨酸或苯丙氨酸,均采用EU编号。

[0169] 在一些实施例中,这些突变的精确位置可能由于抗体工程而从天然人Fc恒定区位置偏移。例如,当在IgG2/4嵌合Fc中使用时,428L/434S双取代可对应于在BNJ441(依库珠单抗)中发现并描述于美国专利号9,079,949(将其披露通过引用以其全文并入本文)中的M429L和N435S变体中的429L和435S。

[0170] 在一些实施例中,用于本文所述的这些方法中的合适的抗C5抗体包括包含SEQ ID NO:14描绘的氨基酸序列的重链多肽和/或包含SEQ ID NO:11描绘的氨基酸序列的轻链多肽。可替代地,在一些实施例中,用于本文所述的这些方法中的抗C5抗体包括包含SEQ ID NO:20描绘的氨基酸序列的重链多肽和/或包含SEQ ID NO:11描绘的氨基酸序列的轻链多肽。

[0171] 在一个实施例中,该抗体在pH 7.4和25℃下(以及,否则,在生理条件下)以至少0.1(例如,至少0.15、0.175、0.2、0.25、0.275、0.3、0.325、0.35、0.375、0.4、0.425、0.45、0.475、0.5、0.525、0.55、0.575、0.6、0.625、0.65、0.675、0.7、0.725、0.75、0.775、0.8、0.825、0.85、0.875、0.9、0.925、0.95或0.975)nM的亲和解离常数(K_D)与C5结合。在一些实施例中,该抗C5抗体或其抗原结合片段的K_D不大于1(例如,不大于0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3或0.2)nM。

[0172] 在其他实施例中,解离系数[(在pH 6.0和25℃下抗体针对C5的K_D)/(在pH 7.4和25℃下抗体针对C5的K_D)]大于21(例如,大于22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500、7000、7500或8000)。

[0173] 用于确定抗体是否结合蛋白质抗原和/或抗体对蛋白质抗原的亲和力的方法是本领域已知的。例如,可以使用多种技术检测和/或定量抗体与蛋白质抗原的结合,诸如但不限于蛋白质印迹、斑点印迹、表面等离子共振(SPR)方法(例如,BIAcore系统;法玛西亚生物传感器公司(Pharmacia Biosensor AB),瑞典乌普萨拉和新泽西州皮斯卡塔韦)或酶联免疫吸附测定(ELISA)。参见,例如,Benny K.C.Lo(2004)“Antibody Engineering:Methods and Protocols,[抗体工程:方法和方案]”Humana出版社(ISBN:1588290921);Johne等人(1993)J Immunol Meth[免疫学方法杂志]160:191-198;Jonsson等人(1993)Ann Biol

Clin[生物诊所年鉴]51:19-26;和Jonsson等人(1991)Biotechniques[生物技术]11:620-627。此外,用于测量亲和力(例如,解离和缔合常数)的方法在工作实例中进行了阐述。

[0174] 如本文所用,术语"k_a"是指抗体与抗原结合的速率常数。术语"k_d"是指抗体从抗体/抗原复合物中解离的速率常数。并且术语"K_D"是指抗体-抗原相互作用的平衡解离常数。平衡解离常数由动力学速率常数的比率推导出,$K_D = k_a/k_d$。此类测定优选地在25℃或37℃下测量(参见工作实例)。例如,抗体与人C5结合的动力学可以在pH 8.0、7.4、7.0、6.5和6.0下通过BIAcore 3000仪器上的表面等离子共振(SPR)使用抗Fc捕获方法固定抗体来确定。

[0175] 在一个实施例中,该抗C5抗体或其抗原结合片段阻断C5蛋白(例如,人C5蛋白)的C5a和/或C5b活性片段的产生或活性。通过这种阻断作用,这些抗体抑制例如,C5a的促炎性作用和细胞表面C5b-9攻膜复合物(MAC)的产生。

[0176] 用于确定本文所述的特别抗体是否抑制C5裂解的方法是本领域已知的。抑制人补体组分C5可降低受试者体液中补体的细胞裂解能力。(一种或多种)体液中存在的补体的细胞裂解能力的此类降低可以通过本领域所熟知的方法来测量,如例如,通过常规溶血测定,诸如由Kabat和Mayer(编辑),"Experimental Immunochemistry[实验免疫化学],第2版"135-240,斯普林菲尔德(Springfield),伊利诺伊州,CC Thomas(1961),第135-139页描述的溶血测定,或该测定的常规变体,诸如Hillmen等人(2004)N Engl J Med[新英格兰医学杂志]350(6):552)中所述的鸡红细胞溶血法。用于确定候选化合物是否抑制人C5被裂解成C5a和C5b形式的方法是本领域已知的,并在Evans等人(1995)Mol Immunol[分子免疫学]32(16):1183-95中描述。例如,可以通过本领域所熟知的方法测量体液中C5a和C5b的浓度和/或生理活性。对于C5b,可以使用如本文讨论的溶血测定或可溶性C5b-9的测定。也可以使用本领域已知的其他测定。使用这些或其他合适类型的测定,可以筛查能够抑制人补体组分C5的候选药剂。

[0177] 免疫学技术诸如但不限于ELISA可用于测量C5和/或其分裂产物的蛋白质浓度以确定抗C5抗体或其抗原结合片段抑制C5转化为生物活性产物的能力。在一些实施例中,测量C5a的产生。在一些实施例中,C5b-9新表位特异性抗体用于检测末端补体的形成。

[0178] 溶血测定可用于确定抗C5抗体或其抗原结合片段对补体激活的抑制活性。例如,涂有溶血素的绵羊红细胞或用抗鸡红细胞抗体敏化的鸡红细胞可用作靶细胞,以确定抗C5抗体或其抗原结合片段对体外血清测试溶液中经典补体途径介导的溶血的影响。通过将100%裂解视为等于在不存在抑制剂的情况下发生的裂解来对裂解百分比进行归一化。在一些实施例中,经典补体途径是由人IgM抗体激活,例如,如在Wieslab®经典途径补体试剂盒(Wieslab®COMPL CP310,Euro-Diagnostica,瑞典)中所使用。简而言之,在存在人IgM抗体的情况下,将测试血清与抗C5抗体或其抗原结合片段一起培育。通过使混合物与酶缀合的抗C5b-9抗体和荧光底物接触,并且在适当波长下测量吸光度,来测量所产生的C5b-9的量。作为对照,在不存在该抗C5抗体或其抗原结合片段的情况下培育测试血清。在一些实施例中,测试血清是用C5多肽重构的缺乏C5的血清。

[0179] 未敏化的兔或豚鼠红细胞可用作靶细胞,以确定抗C5抗体或其抗原结合片段对旁路途径介导的溶血的影响。在一些实施例中,血清测试溶液是用C5多肽重构的缺乏C5的血清。通过将100%裂解视为等于在不存在抑制剂的情况下发生的裂解来对裂解百分比进行

归一化。在一些实施例中，旁路补体途径由脂多糖分子激活，例如，如在Wieslab®旁路途径补体试剂盒(Wieslab® COMPL AP330,Euro-Diagnostica,瑞典)中所使用。简而言之，在存在脂多糖的情况下，将测试血清与抗C5抗体或其抗原结合片段一起培育。通过使混合物与酶缀合的抗C5b-9抗体和荧光底物接触，并且在适当波长下测量荧光度，来测量所产生的C5b-9的量。作为对照，在不存在该抗C5抗体或其抗原结合片段的情况下培育测试血清。

[0180] 在一些实施例中，C5活性或其抑制使用CH50eq测定来定量。CH50eq测定是一种用于测量血清中总经典补体活性的方法。这是裂解测定测试，它使用抗体敏化的红细胞作为经典补体途径的激活剂和测试血清的各种稀释以确定提供50％裂解所需的量(CH50)。例如，可以使用分光光度计确定溶血百分比。CH50eq测定提供了末端补体复合物(“TCC”)形成的间接测量，因为TCC本身直接负责所测量的溶血。

[0181] 该测定是本领域技术人员所熟知的并且通常实践的。简而言之，为了激活经典补体途径，将未稀释的血清样本(例如，重构的人血清样本)添加到含有抗体敏化的红细胞的微量测定孔中，由此产生TCC。接下来，将激活的血清在微量测定孔中稀释，这些微量测定孔涂有捕获试剂(例如，与TCC的一种或多种组分结合的抗体)。激活的样本中存在的TCC与涂布微量测定孔表面的单克隆抗体结合。洗涤孔并向每个孔中加入检测试剂，该检测试剂被可检测地标记并识别结合的TCC。可检测标记可以是例如荧光标记或酶标记。测定结果是以每毫升CH50单位当量(CH50 U Eq/mL)表示。

[0182] 例如，与末端补体活性有关的抑制包括与在相似条件和等摩尔浓度下的对照抗体(或其抗原结合片段)的作用相比降低至少5％(例如，至少6％、7％、8％、9％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％或60％)的例如溶血测定或CH50eq测定中的末端补体活性。如本文所用，显著抑制是指给定活性(例如，末端补体活性)被抑制至少40％(例如，至少45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％或95％或更高)。在一些实施例中，本文所述的抗C5抗体相对于依库丽单抗的CDR(即，SEQ ID NO:1-6)含有一个或多个氨基酸取代，但仍保留溶血测定或CH50eq测定中的依库丽单抗的补体抑制活性的至少30％(例如，至少31％、32％、33％、34％、35％、36％、37％、38％、39％、40％、41％、42％、43％、44％、45％、46％、47％、48％、49％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％或95％)。

[0183] 本文所述的抗C5抗体在人中具有至少20(例如，至少21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54或55)天的血清半衰期。在另一个实施例中，本文所述的抗C5抗体在人中具有至少40天的血清半衰期。在另一个实施例中，本文所述的抗C5抗体在人中具有约43天的血清半衰期。在另一个实施例中，本文所述的抗C5抗体在人中具有在39天至48天之间的血清半衰期。用于测量抗体的血清半衰期的方法是本领域已知的。在一些实施例中，本文所述的抗C5抗体或其抗原结合片段的血清半衰期比依库丽单抗的血清半衰期大至少20％(例如，至少30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、100％、125％、150％、175％、200％、250％、300％、400％、500％)，例如，如在工作实例中描述的小鼠模型系统之一(例如，C5缺陷/NOD/SCID小鼠或hFcRn转基因小鼠模型系统)中测量的。

[0184] 在一个实施例中，该抗体与本文所述的抗体竞争跟C5上的相同的表位结合和/或与C5上相同的表位结合。关于两种或更多种抗体的术语“结合相同的表位”是指抗体结合相

同的氨基酸残基区段，如通过给定方法所确定的。用于确定抗体是否与本文所描述的抗体结合至“C5上的相同的表位”的技术包括例如表位作图法，如关于抗原:抗体复合物的晶体的x射线分析，这些方法提供了表位的原子级解析，以及氢/氘交换质谱法(HDX-MS)。其他方法监测抗体与肽抗原片段或抗原的突变变体的结合，其中由于抗原序列内氨基酸残基的修饰而导致的结合丧失通常被认为是表位组分的指示。此外，还可以使用用于表位作图的计算组合方法。这些方法依赖于目的抗体从组合噬菌体展示肽文库中亲和力分离特定短肽的能力。具有相同VH和VL或相同CDR1、2和3序列的抗体预期会结合相同的表位。

[0185] “与另一种抗体竞争结合靶标”的抗体是指抑制(部分或完全抑制)另一种抗体与靶标结合的抗体。两种抗体是否相互竞争以结合靶标，即，一种抗体是否抑制另一种抗体与靶标的结合以及抑制到何种程度，可以使用已知的竞争实验来确定。在某些实施例中，抗体与另一种抗体竞争并将另一种抗体与靶标的结合抑制至少10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或100％。抑制或竞争的水平可能会有所不同，这具体取决于哪种抗体是“阻断性抗体”(即，首先与靶标培育的冷抗体)。竞争性抗体结合相同的表位、重叠的表位或相邻的表位(例如，如空间位阻所示)。

[0186] 用于本文所述的这些方法的本文所述抗C5抗体或其抗原结合片段可使用多种本领域公认的技术产生。单克隆抗体可以通过本领域技术人员熟悉的各种技术获得。简而言之，来自用所需抗原免疫的动物的脾细胞被通常通过与骨髓瘤细胞融合永生化(参见，Kohler和Milstein,Eur.J.Immunol.[欧洲免疫学杂志]6:511-519(1976))。替代的永生化方法包括用爱泼斯坦巴尔病毒、癌基因或逆转录病毒进行转化或本领域熟知的其他方法。筛查来自单个永生化细胞的集落以产生对抗原具有所需特异性和亲和力的抗体，并且由这些细胞产生的单克隆抗体的产率可以通过各种技术提高，包括注射到脊椎动物宿主的腹膜腔中。可替代地，可以根据Huse等人,Science[科学]246:1275-1281(1989)中概述的一般方案，通过筛查来自人B细胞的DNA文库来分离编码单克隆抗体或其结合片段的DNA序列。

[0187] III.组合物

[0188] 此外，本文提供了用于本文所述治疗方法的包含抗C5抗体或其抗原结合片段的组合物(例如，配制品)。在一个实施例中，该组合物包含抗C5抗体，该抗体包含在具有SEQ ID NO:12所示序列的重链可变区中的CDR1、CDR2和CDR3结构域以及在具有SEQ ID NO:8所示序列的轻链可变区中的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施例中，该抗C5抗体包含分别具有SEQ ID NO:14和11所示序列的重链和轻链。在另一个实施例中，该抗C5抗体包含分别具有SEQ ID NO:20和11所示序列的重链和轻链。

[0189] 该组合物可以配制成药物溶液，例如，用于对受试者施用以治疗或预防补体相关病症诸如PNH。该药物组合物将通常包括药学上可接受的载剂。如本文所用，“药学上可接受的载剂”是指并且包括在生理上相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。组合物可以包括药学上可接受的盐，例如酸加成盐或碱加成盐、糖、碳水化合物、多元醇和/或张度调节剂。

[0190] 可以根据标准方法配制组合物。药物配制品是一项完善建立的技术，并在以下中进一步描述:例如,Gennaro(2000)“Remington:The Science and Practice of Pharmacy,[雷明顿:药物科学与实践]”第20版，利平科特威廉姆斯&威尔金斯出版公司(Lippincott,Williams&Wilkins)(ISBN:0683306472);Ansel等人(1999)“Pharmaceutical Dosage

Forms and Drug Delivery Systems,[医药剂型和药物递送系统]”第7版,利平科特威廉姆斯&威尔金斯出版公司(ISBN:0683305727);和Kibbe(2000)“Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association,[美国医药协会药物赋形剂手册]”第3版(ISBN:091733096X)。在一些实施例中,组合物可以例如配制为合适浓度并且适合于在2℃-8℃(例如,4℃)储存的缓冲溶液。在一些实施例中,可以配制组合物用于在低于0℃的温度(例如,-20℃或-80℃)储存。在一些实施例中,该组合物可以配制用于在2℃-8℃(例如,4℃)储存长达2年(例如,一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、10个月、11个月、1年、11/2年或2年)。因此,在一些实施例中,本文所述的组合物在2℃-8℃(例如,4℃)储存至少1年是稳定的。

[0191] 药物组合物可以呈各种形式。这些形式包括,例如,液体、半固体和固体剂型,诸如液体溶液(例如,可注射和可输注溶液)、分散剂或混悬剂、片剂、丸剂、粉末、脂质体和栓剂。优选的形式部分取决于预期的施用方式和治疗应用。例如,含有用于全身或局部递送的组合物的组合物可以呈可注射或可输注溶液的形式。因此,可以将组合物配制成通过肠胃外方式施用(例如,静脉内、皮下、腹膜内或肌肉内注射)。如本文所用,“肠胃外施用”、“肠胃外地施用”和其他语法上等同的短语是指除肠内和局部施用以外的施用方式,通常通过注射,并且包括但不限于静脉内、鼻内、眼内、肺部、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、肺内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊髓内、硬膜外、脑内、颅内、颈动脉内和胸骨内注射和输注。

[0192] 在一个实施例中,配制该抗C5抗体或其抗原结合片段(例如,依库珠单抗)用于静脉内施用。例如,在一个实施例中,用于静脉内施用的配制品包含在10mM磷酸钠、150mM氯化钠、0.02%聚山梨醇酯80和注射用水中的300mg依库珠单抗(10mg/mL)。在另一个实施例中,用于静脉内施用的该配制品由在10mM磷酸钠、150mM氯化钠、0.02%聚山梨醇酯80和注射用水中的300mg依库珠单抗(10mg/mL)组成。在另一个实施例中,将用于静脉内施用的依库珠单抗配制成浓缩、无菌、无防腐剂的水溶液(10mg/mL),单次使用30mL小瓶。

[0193] 在一个实施例中,配制该抗C5抗体或其抗原结合片段(例如,依库珠单抗)用于皮下施用。例如,在一个实施例中,用于皮下施用的该配制品包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的262.5mg依库珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施例中,用于皮下施用的该配制品包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的262.5mg依库珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施例中,用于皮下施用的该配制品包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg依库珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施例中,用于皮下施用的该配制品包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg依库珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施例中,用于皮下施用的依库珠单抗在7.4的pH下配制。在另一个实施例中,用于皮下施用的依库珠单抗以3.5mL单次使用药筒供应。在另一个实施例中,用于皮下施用的每个依库珠单抗药筒含有在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的262.5mg依库珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施例中,用于皮下施用的每个依库珠单抗药筒含有在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg依库珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施例中,将用于皮下施用的依库珠单抗配制成处于被设计为用于单次使用在体递送系统的单次使用3.5mL预填充药筒中的浓

缩、无菌、无防腐剂的水溶液(70mg/mL)。

[0194] IV.方法

[0195] 本文提供了用于治疗人患者中补体相关病症(例如,PNH)的组合物和方法,其包括向患者施用抗C5抗体或其抗原结合片段,其中该抗C5抗体或其抗原结合片段根据特别的临床给药方案(即,以特别的剂量量和根据特定的给药时间表)皮下施用(或用于皮下施用)。在一个实施例中,患者先前已用依库丽单抗治疗(SOLIRIS®)。

[0196] 可根据本文所述的方法治疗的示例性补体相关病症包括但不限于类风湿性关节炎、抗磷脂抗体综合征、狼疮性肾炎、缺血再灌注损伤、非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)、典型溶血性尿毒症综合征、阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、致密物沉积病、视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)、造血干细胞移植相关血栓性微血管病(HSCT-TMA)、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、补体介导的血栓性微血管病(CM-TMA)、子痫前期溶血、肝酶升高、血小板计数低(PE-HELLP)、妊娠诱导的aHUS(p-aHUS)、多灶性运动神经病、多发性硬化、黄斑变性、HELLP综合征、自发流产、血栓性血小板减少性紫癜、寡免疫性血管炎、大疱性表皮松解症、习惯性流产、创伤性脑损伤、心肌炎、脑血管障碍、外周血管障碍、肾血管障碍、肠系膜/肠血管障碍、血管炎、过敏性紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮相关血管炎、与类风湿性关节炎相关的血管炎、免疫复合物血管炎、高安氏病(Takayasu's disease)、扩张型心肌病、糖尿病血管病、川崎病、静脉气体栓子、支架置入后再狭窄、旋转式动脉粥样斑块去除术、经皮腔内冠状动脉成形术、全身性重症肌无力(gMG)、冷凝集素病、皮肌炎、阵发性冷性血红蛋白尿、抗磷脂综合征、格雷夫斯病(Graves'disease)、动脉粥样硬化、阿尔茨海默病、全身炎症反应脓毒症、脓毒性休克、脊髓损伤、肾小球肾炎、移植排斥、桥本甲状腺炎、I型糖尿病、银屑病、天疱疮、自身免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、古德帕斯丘综合征、恶性萎缩性丘疹病、灾难性抗磷脂综合征和严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(也称为"SARS-CoV-2"、"COVID-19"和"冠状病毒")。在一个特别实施例中,该补体相关病症是非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)。在另一个特别实施例中,该补体相关病症是阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)。

[0197] 在一个方面,提供了以400mg至600mg之间的剂量向患者(例如,PNH患者)皮下施用抗C5抗体或其抗原结合片段(例如,依库珠单抗)的方法。在一个实施例中,该抗C5抗体或其抗原结合片段以450mg至550mg之间的剂量皮下施用于患者(例如,PNH患者)。在另一个实施例中,该抗C5抗体或其抗体结合片段以约400mg、405mg、410mg、420mg、425mg、430mg、435mg、440mg、445mg、450mg、455mg、460mg、465mg、470mg、475mg、480mg、485mg、490mg、495mg、500mg、505mg、510mg、515mg、520mg、525mg、530mg、535mg、540mg、545mg、550mg、555mg、560mg、565mg、570mg、575mg、580mg、585mg、590mg、595mg或600mg的剂量皮下施用于患者。在另一个实施例中,该抗C5抗体或其抗原结合片段以约490mg的剂量皮下施用于患者。

[0198] 在另一个实施例中,该抗C5抗体或其抗原结合片段每周一次以490mg的剂量或约490mg的剂量皮下施用于患有补体相关病症(例如,PNH)的人患者(例如,持续两周、三周、一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、十个月、十一个月、1年、2年、3年、或长期(例如,在患者的剩余生命中))。

[0199] 在另一方面,提供了治疗患有补体相关病症(例如,PNH)的患者的方法,其中向该患者静脉内施用抗C5抗体或其抗原结合片段(例如,依库珠单抗)的起始剂量(例如,负荷剂

量),随后皮下施用该抗C5抗原或其抗原结合片段(例如,两周后)。在一个实施例中,该抗C5抗体或其抗原结合片段的静脉内剂量基于患者的体重。例如,在一个实施例中,在用该抗C5抗体或其抗原结合片段皮下治疗之前,向体重大于等于40kg小于60kg的患者静脉内施用2400mg该抗C5抗体或其抗原结合片段。在另一个实施例中,在用该抗C5抗体或其抗原结合片段皮下治疗之前,向体重大于等于60kg小于100kg的患者静脉内施用2700mg该抗C5抗体或其抗原结合片段。

[0200] 在另一个实施例中,在施用周期的第1天向患者静脉内施用一定剂量(例如,2400mg或2700mg)的抗C5抗体或其抗原结合片段,随后在施用周期的第15天和此后每周皮下施用该抗C5抗体或者其抗原结合片段(例如,以490mg的剂量)(例如,持续两周、三周、一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、十个月、十一个月、1年、2年、3年、或长期(例如,在患者的剩余生命中))。

[0201] 在另一个实施例中,提供了一种治疗患有补体相关病症(例如,PNH)的人患者的方法,该方法包括在给药周期期间向该患者施用有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,其中该抗C5抗体或者其抗原结合片段按以下施用:

[0202] (a)在施用周期的第1天静脉内施用一次,剂量为:

[0203] i.体重大于等于40kg小于60kg的患者为2400mg,或

[0204] ii.体重大于等于60kg小于100kg的患者为2700mg;以及

[0205] (b)在施用周期的第15天皮下施用,并且此后每周施用,剂量为490mg。

[0206] 在另一个实施例中,该抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重大于等于40kg小于60kg的患者(例如,PNH患者):(a)在施用周期的第1天静脉内施用一次,剂量为2400mg以及(b)在施用周期的第15天皮下施用,并且此后每周施用,剂量为490mg。

[0207] 在另一个实施例中,该抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重大于等于60kg小于100kg的患者(例如,PNH患者):(a)在施用周期的第1天静脉内施用一次,剂量为2700mg以及(b)在施用周期的第15天皮下施用,并且此后每周施用,剂量为490mg。

[0208] 在另一个实施例中,提供了一种治疗患有补体相关病症的人患者的方法,该方法包括在施用周期期间向该患者施用有效量的包含以下的抗C5抗体或其抗原结合片段:分别如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重链序列和分别如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列,其中按以下施用该抗C5抗体或其抗原结合片段:

[0209] (a)在施用周期的第1天静脉内施用一次,剂量为:

[0210] i.体重大于等于40kg小于60kg的患者为2400mg,或

[0211] ii.体重大于等于60kg小于100kg的患者为2700mg;以及

[0212] (b)在施用周期的第15天皮下施用,并且此后每周施用,剂量为490mg。

[0213] 在另一个实施例中,提供了一种治疗患有补体

[0214] 相关病症(例如,PNH)的人患者的方法,该方法包括在施用周期期间向该患者施用有效量的包含以下的抗C5抗体或其抗原结合片段:分别如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重链序列、分别如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列以及结合人新生儿Fc受体(FcRn)的变体人Fc恒定区,其中该变体人Fc CH3恒定区在对应于天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,各自以EU编号,其中按以下施用该抗C5抗体或其抗原结合片段:

[0215] (a)在施用周期的第1天静脉内施用,剂量为:

[0216] i.体重大于等于40kg小于60kg的患者为2400mg,或

[0217] ii.体重大于等于60kg小于100kg的患者为2700mg;以及

[0218] (b)在施用周期的第15天皮下施用,并且此后每周施用,剂量为490mg。

[0219] 在一个实施例中,施用周期是总共10周的治疗。在另一个实施例中,该抗C5抗体或其抗原结合片段在施用周期后每周一次以490mg的剂量皮下施用长达3个月、6个月、9个月、12个月、15个月、18个月、21个月、两年、或长期(例如,在患者的剩余生命中)。

[0220] 在一些实施例中,根据本文所述方法治疗的患者先前已用补体抑制剂治疗。在一个实施例中,患者先前已用依库丽单抗治疗。在另一个实施例中,患者先前已经用依库丽单抗治疗了至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月。在一个特别实施例中,患者先前已用依库丽单抗治疗了至少6个月。在另一个实施例中,向患者施用该抗C5抗体或其抗原结合片段(例如,依库珠单抗),其中在施用周期的第1天之前,该患者已用依库丽单抗治疗至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或至少约12个月。在另一个实施例中,向患者施用该抗C5抗体或其抗原结合片段,其中在施用周期的第1天之前,该患者已用依库丽单抗治疗至少约1年。在另一个实施例中,向患者施用该抗C5抗体或其抗原结合片段,其中在施用周期的第1天之前,该患者已用依库丽单抗治疗至少约6个月。

[0221] 在一些实施例中,向患者施用抗C5抗体或其抗原结合片段,其中该患者先前已以每2周约600mg、约700mg、约800mg或约900mg的剂量用依库丽单抗治疗。在另一个实施例中,向患者施用该抗C5抗体或其抗原结合片段,其中该患者先前已以每2周约900mg([q2w])的剂量用依库丽单抗治疗。

[0222] 在一些实施例中,向患者施用该抗C5抗体或其抗原结合片段(例如,依库珠单抗),其中施用周期在该患者的最后一剂依库丽单抗后至少约两周、至少约三周、至少大约四周、至少约六周、至少约七周或至少约八周开始。在另一个实施例中,向患者施用该抗C5抗体或其抗原结合片段(例如,依库珠单抗),其中施用周期在该患者的最后一剂依库丽单抗后至少两周开始。

[0223] 在一些实施例中,根据本文描述的方法治疗的患者已经在起始治疗之前3年内或在起始治疗之时接种了脑膜炎球菌感染疫苗。在一个实施例中,在接受脑膜炎球菌疫苗后不到2周接受治疗的患者还用适当的预防性抗生素治疗直到接种后2周。在另一个实施例中,根据本文所述方法治疗的患者接种了针对脑膜炎球菌血清型A、C、Y、W135和/或B的疫苗。

[0224] 在另一方面,治疗方案足以维持抗C5抗体或其抗原结合片段的特别血清谷浓度。例如,在一个实施例中,该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395或400μg/ml或更高。在一个实施例中,该治疗维持

该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为100μg/ml或更高。在另一个实施例中，该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为150μg/ml或更高。在另一个实施例中，该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为200μg/ml或更高。在另一个实施例中，该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为250μg/ml或更高。在另一个实施例中，该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为300μg/ml或更高。在另一个实施例中，该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度在100μg/ml和200μg/ml之间。在另一个实施例中，该治疗维持该抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度为约175μg/ml。

[0225] 在另一个实施例中，为了获得有效的应答，以维持至少50μg、55μg、60μg、65μg、70μg、75μg、80μg、85μg、90μg、95μg、100μg、105μg、110μg、115μg、120μg、125μg、130μg、135μg、140μg、145μg、150μg、155μg、160μg、165μg、170μg，175μg、180μg、185μg、190μg、195μg、200μg、205μg、210μg、215μg、220μg、225μg、230μg、235μg、240μg、245μg、250μg、255μg或260μg抗体/毫升患者血液的量和频率向该患者施用该抗C5抗体。在另一个实施例中，以维持在50μg和250μg抗体/毫升之间的患者血液的量和频率向该患者施用该抗C5抗体。在另一个实施例中，以维持在100μg和200μg抗体/毫升之间的患者血液的量和频率向该患者施用该抗C5抗体。在另一个实施例中，以维持约175μg抗体/毫升患者血液的量和频率向患者施用该抗C5抗体。

[0226] V.结果

[0227] PNH的症状包括但不限于疲劳(例如，疲倦、日常活动困难、注意力难集中、头晕、虚弱)、疼痛(例如，胃痛、腿痛或肿胀、胸痛、背痛)、尿液呈深色、呼吸急促、贫血、吞咽困难、皮肤和/或眼睛发黄、勃起功能障碍、血凝块、肾脏疾病、器官损害、中风或心脏病发作。根据本文所披露的这些方法治疗的患者优选地经历至少一种PNH体征的改善。例如，该治疗可产生至少一种选自由以下组成的组的治疗效果：疲劳、腹痛、呼吸困难、吞咽困难、胸痛和勃起功能障碍的减少或停止。

[0228] LDH是血管内溶血的标志物(Hill,A.等人,Br.J.Haematol.[英国血液学杂志],149:414-25,2010;Hillmen,P.等人,N.Engl.J.Med.[新英格兰医学杂志],350:552-9,2004;Parker,C.等人,Blood[血液],106:3699-709,2005)。红血细胞含有大量的LDH，并且在体外(Van Lente,F.等人,Clin.Chem.[临床化学],27:1453-5,1981)和体内(Kato,G.等人,Blood[血液],107:2279-85,2006)无细胞血红蛋白与LDH浓度之间的相关性已有报导。溶血的后果与贫血无关(Hill,A.等人,Haematologica[血液学],93(s1):359Abs.0903,2008;Kanakura,Y.等人,Int.J.Hematol.[国际血液学杂志],93:36-46,2011)。在基线时以及随后在整个治疗期中连续获得的LDH浓度是溶血的重要量度。LDH高出正常上限≥1.5倍(LDH≥1.5×ULN)的PNH患者的无细胞血浆血红蛋白基线水平明显升高，并且LDH与无细胞血浆血红蛋白之间存在显著相关性(Hillmen,P.等人,N.Engl.J.Med.[新英格兰医学杂志],355:1233-43,2006)。正常LDH值范围是105IU/L-333IU/L(国际单位/升)。

[0229] 已发表的数据支持LDH作为PNH患者血管内溶血的可靠、客观和直接测量，并被专家认为是补体介导溶血(这是PNH疾病活动性的标志)的最佳测量(Dale J.等人,Acta Med Scand.[斯堪的纳维亚内科学报],191(1-2):133-136,1972;Parker C.等人,Blood[血液].106(12):3699-3709,2005;Canalejo K等人,Int J Lab Hemat.[国际实验室血液学杂

志],36(2):1213-1221,2013)。来自依库丽单抗临床项目的结果显示,未治疗(安慰剂)患者的LDH浓度保持显著升高和不变,而依库丽单抗治疗的患者的血清LDH立即降低(治疗起始后1周内)至正常或接近正常水平(Brodsky RA等人,Blood[血液],111(4):1840-1847,2008;Hillmen P等人,Am J Hematol.[美国血液学杂志],85(8):553-559,2010.Erratum in Am J Hematol.[美国血液学杂志勘误表]2010;85(11):911)。这种减少反映了症状的快速减少和疲劳的改善(Hillmen P等人,Am J Hematol.[美国血液学杂志],85(8):553-559,2010;Brodsky RA等人,Blood[血液],111(4):1840-1847,2008)。

[0230] LDH水平可以使用任何合适的测试或测定来测量,诸如以下中描述的那些:Ferri FF编辑,Ferri's Clinical Advisor[Ferri临床顾问]2014.费城:宾夕法尼亚州:Elsevier Mosby;2014:Section IV-Laboratory tests and interpretation of results[第四节-实验室测试和结果解释]。LDH浓度可以在从患者获得的各种样本中,特别是在血清样本中测量。如本文所用,术语"样本"是指来自受试者的生物材料。尽管血清LDH浓度很值得关注,但是样本可以来自其他来源,包括例如单个细胞、多个细胞、组织、肿瘤、生物流体、生物分子或前述任一种的上清液或提取物。实例包括为进行活组织检查而取出的组织、在切除过程中取出的组织、血液、尿液、淋巴组织、淋巴液、脑脊髓液、粘液和粪便样本。所使用的样本将基于测定法的形式、检测方法以及要测定的肿瘤、组织、细胞或提取物的性质而有所不同。用于制备样本的方法是本领域已知的,并且可以容易地进行调整以获得与所用方法相容的样本。

[0231] 在一个实施例中,使用LDH水平来评价疗法反应性(例如,通过LDH水平评估的溶血减少指示至少一种PNH体征的改善)。例如,在一个实施例中,本文所述的治疗导致LDH水平的归一化。在另一个实施例中,根据所披露的方法治疗的患者的LDH水平降低至接近正常水平或降低至比视为正常水平的值高10%或20%的范围内(例如,在105IU/L-333IU/L(国际单位/升)范围内)。在另一个实施例中,在起始治疗之前,患者的LDH水平高出正常上限≥1.5倍(LDH≥1.5X ULN)。在另一个实施例中,在整个治疗维持期间,患者的LDH水平归一化。在另一个实施例中,所治疗患者的LDH水平在治疗维持期间的至少95%的时间里归一化。在另一个实施例中,所治疗患者的LDH水平在治疗维持期间的至少90%、85%或80%的时间里归一化。在一个实施例中,在起始治疗之前,患者的LDH水平高出正常上限≥1.5倍(LDH≥1.5X ULN)。

[0232] 在另一个实施例中,与用依库丽单抗治疗相比,该治疗导致突破性溶血的减少。在另一个实施例中,该治疗导致在治疗期间突破性溶血的消除。在另一个实施例中,与突破性溶血的治疗前基线量相比,该治疗导致突破性溶血的减少。

[0233] 在另一个实施例中,该治疗使对输血的需求减少。在另一个实施例中,该治疗使输血避免增加。在另一个实施例中,该治疗使输血避免增加至少50%。在另一个实施例中,该治疗使输血避免增加至少60%。在另一个实施例中,该治疗使输血避免增加70%以上。在所有情况下,输血避免是根据对接受输血的需要的治疗前频率来测量的。

[0234] 在另一个实施例中,该治疗使主要不良血管事件(MAVE)(例如,血栓性静脉炎/深静脉血栓形成、肺栓塞、心肌梗塞、短暂性脑缺血发作、不稳定性心绞痛、肾静脉血栓形成/肾动脉血栓形成/肾小球血栓形成、肾梗塞、急性外周血管闭塞、肠系膜/内脏静脉/动脉血栓形成或梗塞、肝/门静脉血栓形成、脑动脉闭塞/脑血管意外、脑静脉闭塞、肾动脉血栓形

成或多发梗塞性痴呆)减少,如在实例中进一步详细描述的。

[0235] 在另一个实施例中,该治疗使选自由以下组成的组的溶血相关血液生物标志物向正常水平转变:游离血红蛋白、触珠蛋白、网织红细胞计数、PNH红细胞(RBC)克隆和D-二聚体。在另一个实施例中,该治疗使血红蛋白稳定度相对于患者治疗前基线增加。

[0236] 在另一个实施例中,该治疗使选自由以下组成的组的慢性疾病相关生物标志物向正常水平转变:估算的肾小球滤过率(eGFR)和随机尿:白蛋白:肌酐和血浆脑利尿钠肽(BNP)。

[0237] 在另一个实施例中,如通过慢性疾患疗法功能评估(FACIT)-疲劳量表第4版和欧洲癌症研究与治疗组织生活质量问卷-核心30项量表评估,该治疗使生活质量相对于基线变化,并在实例中进一步详细描述。在另一个实施例中,如通过慢性疾患疗法功能评估(FACIT)-疲劳量表第4版和欧洲癌症研究与治疗组织生活质量问卷-核心30项量表评估,该治疗使生活质量相对于基线变化,相对于患者未治疗基线评分有至少7分的变化。

[0238] VI.试剂盒

[0239] 本文还提供了试剂盒,该试剂盒包括药物组合物,该药物组合物包含适合于在先前方法中使用的治疗有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,诸如依库珠单抗,以及药学上可接受的载剂。试剂盒任选地还可以包括说明书,该说明书例如包含施用时间表,以允许从业者(例如,医师、护士或患者)施用其中包含的组合物,由此将该组合物施用于补体相关病症(例如,PNH)患者。该试剂盒还可包括注射筒或在体递送系统(OBDS)。在一个实施例中,该OBDS是SmartDose®药物递送平台。在另一个实施例中,使用West SmartDose® Gen通过单次使用OBDS皮下注射施用该依库珠单抗。I 3.5mL。

[0240] 在一个实施例中,提供了一种用于治疗人患者中补体相关病症(例如,PNH)的试剂盒,该试剂盒包括:(a)一定剂量的抗C5抗体或其抗原结合片段,其包含在具有SEQ ID NO:12所示序列的重链可变区中的CDR1、CDR2和CDR3结构域以及在具有SEQ ID NO:8所示序列的轻链可变区中的CDR1、CDR2和CDR3结构域;以及(b)在本文所述的方法中使用该抗C5抗体或其抗原结合片段的说明书。在一个实施例中,该抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重大于等于40kg小于60kg的患者:(a)在施用周期的第1天静脉内施用一次,剂量为2400mg;以及(b)在施用周期的第15天皮下施用,并且此后每周施用,剂量为490mg。在另一个实施例中,该抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重大于等于60kg小于100kg的患者:(a)在施用周期的第1天静脉内施用一次,剂量为2700mg;以及(b)在施用周期的第15天皮下施用,并且此后每周施用,剂量为490mg。在一个特别实施例中,该抗C5抗体是依库珠单抗。

[0241] VII.装置

[0242] 进一步提供了一种装置(例如,在体递送系统(OBDS)),其包括与在体注射器共同包装的用于皮下施用的预填充依库珠单抗药筒。在一个实施例中,该装置是无菌的、用于单次使用的、一次性的和/或机电式的。在另一个实施例中,该在体注射器包括29号针头。在另一个实施例中,该预填充药筒是3.5mL药筒。在另一个实施例中,用于皮下施用的依库珠单抗包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的262.5mg依库珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施例中,用于皮下施用的依库珠单抗由在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的262.5mg依库珠单抗(70mg/mL)组成。在另一个实施例中,用于皮下施用的依库珠单抗包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%

蔗糖、0.05％聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg依库珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施例中,用于皮下施用的依库珠单抗由在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5％蔗糖、0.05％聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg依库珠单抗(70mg/mL)组成。在另一个实施例中,用于皮下施用的依库珠单抗在约7.4的pH下配制。

[0243] 如本文所述,如本文所述的与依库珠单抗联合用于皮下施用的示例性装置是由西氏医药公司(West Pharmaceuticals,Inc.)制造的在体递送系统(OBDS),该系统目前在美国被批准与依洛尤单抗(Repatha®)一起作为组合剂使用,并且在欧盟作为IIA类医疗装置获得CE标志。在一个实施例中,该OBDS是SmartDose®药物递送平台(参见,万维网westpharma(dot)com/products/self-injection-platforms/smartdose/smartdose-gen-I;西氏公司目录编号11262 0919(2019))。在另一个实施例中,该装置是一种紧凑、无菌、单次使用、一次性、机电式(电池供电、微处理器控制)、研究性医疗装置,带有29号集成针(由西氏医药公司制造),被设计为与用活塞和可伸缩螺纹组件(TSA)塞住的预填充Crystal Zenith®药筒一起使用。在另一个实施例中,使用WestSmartDose®Gen通过单次使用OBDS皮下注射施用该依库珠单抗。I 3.5mL。在另一个实施例中,该OBDS是完整的共同包装组合产品,其由以下组成:用于药物递送平台的装置组成件以及含有3.5mL 70mg/mL依库珠单抗的具有组装的TSA的预填充药筒(PFC)。在另一个实施例中,“在体注射器”仅是装置组成件(没有PFC和TSA的OBDS)。在另一个实施例中,需要用户交互来激活OBDS,诸如激活力。在另一个实施例中,无论相关的风险/严重程度如何(低或高),在使用点的设计要求以及实现预期用途所必需的设计要求(例如,可递送体积/剂量精度)都是基本的性能要求。在另一个实施例中,基本性能要求是注射结束时的递送状态通知(即,给用户的成功或不成功递送通知)。

[0244] 以下实施例仅是示例性的,并且不应以任何方式解释为限制本披露的范围,因为在阅读了本披露之后,许多变化和等效内容对于本领域技术人员来说将是显而易见的。

[0245] 本申请通篇所引用的所有参考文献、GENBANK/UNIPROT/PUBMED条目、专利以及公布的专利申请的内容均清楚地通过引用并入本文。

[0246] 实例

[0247] 实例1:3期临床试验

[0248] 根据以下方案,对目前用依库丽单抗治疗的阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)成年患者皮下与静脉内施用依库珠单抗进行了3期、随机、平行组、多中心、开放标签、药代动力学、非劣效性研究。

[0249] 本研究的目的是比较经在体递送系统(OBDS)皮下(SC)施用的依库珠单抗与静脉内(IV)依库珠单抗在阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)患者中的药代动力学(PK),这些患者在临床上稳定且先前在进入研究前已用依库丽单抗治疗至少3个月。基于依库珠单抗IV的PK暴露与临床疗效之间的已建立关系,依库珠单抗SC与依库珠单抗IV的PK非劣效性使得依库珠单抗IV与依库珠单抗SC之间的疗效和安全性数据得以桥接。该研究假设第71天依库珠单抗SC血清$C_{谷}$不劣于第71天依库珠单抗IV血清$C_{谷}$。该研究还旨在证明依库珠单抗SC和依库珠单抗OBDS(一种药物-装置组合产品)的安全性和耐受性。

[0250] 1.目标和终点

[0251] 该研究的主要目标是评价成人PNH患者中的依库珠单抗SC与依库珠单抗IV相比的

PK非劣效性(例如,如通过第71天血清依库珠单抗$C_{谷}$(给药前浓度)评估)。

[0252] 次要目标包括(1)表征依库珠单抗SC的PK(例如,如通过随时间的$C_{谷}$评估);(2)表征依库珠单抗SC的PD(例如,如通过随时间的游离血清C5浓度评估);(3)表征依库珠单抗SC的免疫原性(例如,如通过随时间的治疗伴发抗药物抗体(ADA)发生率评估);(4)评价与健康相关的生活质量(HRQoL)和依库珠单抗皮下(SC)的治疗满意度(例如,如通过以下评估:(a)从基线到第183天,慢性疾患疗法功能评估(FACIT)-疲劳量表第4版的变化,(b)从基线到183天,欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)生活质量问卷-核心30项量表(QLQ-C30)第3.0版的变化,以及(c)在基线和183天,如通过治疗施用满意度问卷(TASQ)评分测量的报告治疗满意度和患者偏好);(5)评价依库珠单抗SC和依库珠单抗OBDS的安全性(例如,如通过以下评估:(a)体检、生命体征、心电图和实验室评估随时间的变化,(b)不良事件和严重不良事件的发生率,以及(c)不良装置效应和严重不良装置效应的发生率);(6)评价依库珠单抗SC的疗效(例如,如通过以下评估:(a)乳酸脱氢酶(LDH)随时间的变化,(b)突破性溶血的发生率,(c)输血避免的实现和(d)稳定化血红蛋白的实现),以及(7)评估依库珠单抗OBDS的性能(例如,如通过报告的尝试全剂量施用结果(包括装置故障/失灵)评估)。

[0253] 2.总体设计

[0254] 这是一项3期、随机、开放标签、平行组、多中心研究,旨在评价通过OBDS施用的依库珠单抗SC与静脉内施用的依库珠单抗IV在临床稳定且先前在进入研究前已用依库丽单抗治疗至少3个月的PNH成年患者中的PK非劣效性。

[0255] 该研究由以下组成:长达30天的筛选期、10周的随机治疗期和长达3.5年(182周)的延长期或直至产品被注册或批准(根据国家特定法规),以先发生者为准。按体重组(大于等于40kg小于60kg和大于等于60kg小于100kg)对患者进行分层,然后按2:1比率随机分组来接受依库珠单抗SC或依库珠单抗IV。

[0256] 在随机治疗期间,依库珠单抗IV给药由经过培训的站点研究团队成员在医务室施用。研究治疗的第1天发生在患者的最后一剂依库丽单抗后12至16天。研究药物施用和给药前PK样本采集的时间对确保足够数量的具有可评估PK数据的患者至关重要(表1)。第1天开始施用剂量的时间是所有后续剂量和PK/PD样本采集的标称时间。确切而言,随机治疗期内的所有后续剂量均在与第1天施用该剂量相同的当日时间施用。PK样本应尽可能接近施用剂量的时间(或从非给药日第1天给药开始起的标称时间)。

[0257] 依库珠单抗OBDS以试剂盒形式提供,该试剂盒包含在与单次使用注射器共包装的无菌、单次使用、预填充药筒组件中的245mg依库珠单抗SC。两个试剂盒用于递送490mg全剂量的依库珠单抗SC。

[0258] 如表1所示,依库珠单抗IV负荷和维持剂量基于每次给药访视给药之前的患者体重。

[0259] 在随机治疗期内,分配给依库珠单抗SC组的患者在第1天接受依库珠单抗IV的负荷剂量,随后在第15天和此后直到完成随机治疗期止每周(qw)接受依库珠单抗SC的维持剂量。如表1所示,分配给依库珠单抗IV组的患者在第1天接受依库珠单抗IV的负荷剂量,然后在第15天接受依库珠单抗IV的维持剂量。

[0260] 表1:研究药物给药

[0261]

治疗组	随机治疗期（10 周）		延长期（最多 182 周）
依库珠单抗 SC	**第 1 天的负荷剂量：** 依库珠单抗 IV 2400 mg[a] 或 依库珠单抗 IV 2700 mg[b]	**第 15、22、29、36、43、50、57 和 64 天的 SC 剂量：** 依库珠单抗 SC 490 mg[c] （每个每周剂量 2 个依库珠单抗 OBDS 试剂盒）	**第 71 天以及直至第 1275 天止每周（qw）的维持剂量：** 依库珠单抗 SC 490 mg[d] （每个每周剂量 2 个依库珠单抗 OBDS 试剂盒）
依库珠单抗 IV		**第 15 天的维持剂量：** 依库珠单抗 IV 3000 mg[a] 或者 依库珠单抗 IV 3300 mg[b]	

[0262] [a]体重组大于等于40kg小于60kg。

[0263] [b]体重组大于等于60kg小于100kg。

[0264] [c]第15天，随机分到依库珠单抗SC组的患者在医务室自施用依库珠单抗SC，并由经过培训的研究站点人员监督，作为居家自施用所需培训计划的一部分。在第29天、第43天、第57天和第64天，患者在经过培训的研究站点人员的监督下，在医务室自施用依库珠单抗SC。在第22天、第36天和第50天，患者可居家自施用依库珠单抗给药。经批准后，患者可在这些访视时在医务室自施用依库珠单抗SC。

[0265] [d]患者居家自施用或在医务室自施用，并在预定访视日由经过培训的研究站点人员监督。经批准后，患者可在非预定医务室内访视的给药日在医务室自施用依库珠单抗SC。第71天，随机分到依库珠单抗IV组的患者在医务室自施用依库珠单抗SC，并由经过培训的研究站点人员监督，作为居家自施用所需培训计划的一部分。

[0266] 第71天是随机治疗期的结束和延长期的开始。给药前完成的所有第71天评估均被视为随机治疗期的一部分。第71天给药是延长期的开始。在延长期内，随机分到依库珠单抗SC组的患者在第71天以及此后直至延长期结束止(第1275天之前)每周继续使用2个OBDS试剂盒接受490mg依库珠单抗SC进行。随机分到依库珠单抗IV组的患者在第71天以及此后直至延长期结束止(第1275天之前)每周切换为使用2个OBDS试剂盒施用490mg依库珠单抗SC。

[0267] 在延长期内，患者可居家自施用依库珠单抗SC，但以下情况除外：在医务室施用依库珠单抗SC。对于随机分到依库珠单抗IV组的患者，第71天的依库珠单抗SC 490mg剂量由患者在医务室自施用，并由经过培训的研究站点人员监督，作为居家自施用所需培训计划的一部分。对于所有患者，与活动时间表中规定的研究访视相一致的剂量由患者在医务室自施用，并由经过培训的研究站点人员监督。经批准后，患者可在非预定医务室内访视的给药日在医务室自施用依库珠单抗SC(由经过培训的研究站点人员监督)。

[0268] 安全性随访完成后，每个患者的研究结束。安全性随访由以下组成：最后一剂后30天的电话。安全性随访期间的数据采集仅限于报告不良事件和合并用药。如果患者中止治疗，但没有中止研究，则该患者的研究结束是他们的最后一次访视，条件是该次访视距离他们的最后剂量超过30天。研究结束被定义为最后一次患者访视或安全性随访的日期，以较晚者为准。

[0269] 约有105名患者(70名依库珠单抗SC组患者和35名依库珠单抗IV组患者)被纳入该研究。进行样本量重新估计的中期分析,样本量最多可增加到144名患者。

[0270] 3.纳入和排除标准

[0271] 患者必须满足所有纳入标准和无排除标准。研究资格不合格的患者可基于讨论和协议重新筛选一次。只有符合以下所有标准的患者才有资格被纳入研究:

[0272] A.患者在签署知情同意书时必须年满18岁。

[0273] B.根据标签的PNH给药建议(每14天±2天900mg),在进入研究前用依库丽单抗治疗至少3个月,进入研究前2个月内无漏药,且在访视窗口外不超过2剂。

[0274] C.根据中心实验室,筛选时乳酸脱氢酶水平≤1.5×ULN(正常上限)。必须在预定依库丽单抗剂量施用(即,在依库丽单抗谷水平)后24小时内或之前立即获取样本。

[0275] D.通过高灵敏度流式细胞术评价确认的PNH的记录诊断(参见,例如,Borowitz等人,"Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry[通过流式细胞仪诊断和监测阵发性睡眠性血红蛋白尿症和相关障碍的指南]",Cytometry B[细胞术B].Clin.Cytom.[临床细胞术]2010;78(4):211-230)。

[0276] E.在起始研究药物前3年内或起始研究药物时接种脑膜炎球菌感染疫苗,以降低脑膜炎球菌(脑膜炎奈瑟菌(N meningitidis))感染的风险。

[0277] F.体重大于等于40kg小于100kg,在研究期间,体重可能保持在该体重范围内。

[0278] G.在接受治疗期间以及最后一剂研究药物后至少8个月内,有生育潜力的女性患者和有生育潜力女性伴侣的男性患者必须遵循方案规定的避孕指导。

[0279] H.患者必须愿意并且能够给予书面知情同意书,并且遵守所有研究访视和程序,包括自施用依库珠单抗SC剂量,以及使用一个或多个任何数据采集装置直接记录患者数据。

[0280] 如果满足以下任何标准,则患者被排除在研究之外:

[0281] A.进入研究前3个月内,超过1个LDH值>2×ULN。

[0282] B.进入研究前6个月的主要不良血管事件(MAVE)。

[0283] C.筛选时血小板计数<30,000/mm^3(30×10^9/L)。

[0284] D.筛选时中性粒细胞绝对计数<500/μL(0.5×10^9/L)。

[0285] E.骨髓移植史。

[0286] F.脑膜炎奈瑟菌感染史。

[0287] G.不明原因感染史。

[0288] H.第1天研究药物施用前14天内有活动性全身细菌、病毒或真菌感染。

[0289] I.第1天研究药物施用前7天内出现≥38℃(100.4°F)的发热。

[0290] J.人免疫缺陷病毒(HIV)感染(由HIV-1或HIV-2抗体滴度证明)。

[0291] K.筛选后5年内有恶性肿瘤病史,但已治疗没有复发迹象的非黑色素瘤皮肤癌症或宫颈原位癌除外。

[0292] L.妨碍患者参与研究性临床研究的重大心脏、肺、肾、内分泌或肝脏疾病(例如,活动性肝炎)的病史或正在持续的重大心脏、肺、肾、内分泌或肝脏疾病。

[0293] M.使患者不太可能耐受方案的要求的不稳定的医疗条件(例如,心肌缺血、活动性

胃肠道出血、严重充血性心力衰竭、第1天后6个月内预计需要进行大手术、与PNH无关的并存慢性贫血)。

[0294] N.对研究药物中包含的任何成分过敏史包括对鼠蛋白过敏。

[0295] O.计划怀孕或正在怀孕或哺乳的女性患者。

[0296] P.在筛选时或第1天妊娠测试结果呈阳性的女性患者。

[0297] Q.已知的一种或多种医疗或心理状况或风险因素可能会干扰患者充分参与研究,给患者带来额外风险,或混淆研究结果。

[0298] R.筛查前1年内已知或疑似药物或酒精滥用或依赖史。

[0299] S.无法完成SC自施用的要求。

[0300] T.无法在随机治疗期间前往医务室进行指定的访视或满足研究药物的后勤要求。

[0301] U.如果在进入研究前未采用稳定方案持续至少2周,则禁止合并使用抗凝剂。

[0302] V.在本研究第1天起始研究药物前30天内或在该研究性产品的5个半衰期内(以较大者为准),参与另一项研究或使用任何实验疗法(除了参与观察性研究[例如,PNH注册]之外)。

[0303] W.在任何时候接受任何其他实验性C5拮抗剂。

[0304] 4.行动时间表

[0305] 表2为依库珠单抗SC组提供了筛选活动时间表(SoA)和随机治疗期并且表3为依库珠单抗IV组提供了筛选活动时间表(SoA)和随机治疗期。第71天是随机治疗期的结束。第71天的所有评估均在给药前进行。在第15天,站点研究团队的合格成员在患者自施用之前,对随机分到依库珠单抗SC的患者进行使用OBDS试剂盒自施用依库珠单抗SC的培训。患者在经过培训的研究站点人员的监督下,在医务室自施用第15天剂量的依库珠单抗SC。在第22天、第36天和第50天,患者可居家自施用依库珠单抗SC。经批准后,患者可在这些天内在医务室自施用依库珠单抗SC(由经过培训的研究站点人员监督)。在第29天、第43天、第57天和第64天,患者在经过培训的研究站点人员的监督下,在医务室自施用依库珠单抗SC。

[0306] 表4和表5提供了延长期的评估时间表。第71天给药是延长期的开始。在随机治疗期内随机分到依库珠单抗IV的患者的第一剂依库珠单抗SC是在第71天。在第71天,站点研究团队的合格成员在患者自施用之前,对随机分到依库珠单抗IV的患者进行使用OBDS试剂盒自施用依库珠单抗SC的培训。患者在医务室自施用第71天剂量的依库珠单抗SC,并由经过培训的研究站点人员监督。对于随机分到依库珠单抗SC的患者,第71天给药是在医务室内访视期间自施用。在延长期的剩余时间内,所有患者每周可在表4和表5中规定的访视居家或在医务室自施用依库珠单抗SC。经批准后,患者可在非预定医务室内访视的给药日在医务室自施用依库珠单抗SC(由经过培训的研究站点人员监督)。

[0307] 作为患者常规临床管理(例如,血液学评估)的一部分并在签署知情同意书(ICF)之前获得的程序可用于筛选目的,前提是符合程序方案指定的标准并在评估时间表中指定的时间范围内进行。

[0308] 在整个研究过程中,对生活质量进行评估并记录在纸上。在延长期内在家庭环境中施用时,与依库珠单抗SC给药相关的数据记录在患者电子日记中。

[0309] 在随机治疗期间,该站点通过与患者(随机分到依库珠单抗SC的患者)的电话联系,在预定居家给药日监测依库珠单抗SC的自施用,以确保向患者询问施用的研究药物剂

量和装置状况。在延长期内，站点在第78天通过电话联系患者，询问患者研究药物施用情况和患者电子日记完成情况。第78天后，站点通过患者电子日记监测依库珠单抗SC的自施用。

[0310] 研究实验室手册中提供了实验室样品操作和处理说明。血样不是从肝素化管上采集的。IV剂量后(两个队列的第1天，以及依库珠单抗IV队列的第15天)应从对侧臂采集血样。

[0311] 允许在方案规定的访视之外进行非预定访视。在非预定访视期间进行的程序、测试和评估可酌情进行。

[0312] 如果怀疑存在突破性溶血，则必须采集LDH、PK、PD和抗药物抗体(ADA)样本，以便在中心实验室进行分析。如果疑似突破性溶血事件发生在预定访视之外，预期患者返回站点进行非预定访视，以评价和采集所需的LDH、PK、PD和ADA样本。为了定义突破性溶血，LDH的评估必须基于中心实验室值。

[0313] 表2:依库珠单抗皮下治疗组:研究访视和活动时间表-筛选到随机治疗期结束

[0314]

研究日	**筛选-30至-1**	**1**	**15**	**22**	**29**	**36**	**43**	**50**	**57**	**64**	**71[a]**
研究周			**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
站点访视(V)或依库珠单抗SC(H)的居家给药		**V**	**V**	**H**	**V**	**H**	**V**	**H**	**V**	**V**	**V**
给药窗口（从第1天第一剂开始起的标称时间，以小时为单位）[b]			**±1**	**±6**	**±6**	**±6**	**±6**	**±6**	**±1**	**±1**	**±1**
知情同意书	X										
纳入/排除	X	X									
病史和人口统计学	X										
脑膜炎球菌疫苗接种的确认或施用[c]	X	X									
HIV测试	X										
PNH克隆大小[d]	X	X									X
身高	X										
体重	X	X	X		X		X		X	X	X
妊娠测试[e]	X	X	X								X
随机化		X									

[0315]

研究日	**筛选-30至-1**	**1**	**15**	**22**	**29**	**36**	**43**	**50**	**57**	**64**	**71[a]**
研究周			**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
站点访视(V)或依库珠单抗SC(H)的居家给药		**V**	**V**	**H**	**V**	**H**	**V**	**H**	**V**	**V**	**V**
给药窗口（从第1天第一剂开始起的标称时间，以小时为单位）[b]			**±1**	**±6**	**±6**	**±6**	**±6**	**±6**	**±1**	**±1**	**±1**
依库珠单抗IV负荷剂量施用[f]		X									
依库珠单抗SC施用[g]			X[h]	X[i]	X[h]	X[i]	X[h]	X[i]	X[h]	X[h]	
患者剂量施用培训[j]			X								
预定电话[k]				X		X		X			
输注部位评价[l]		X	X		X		X		X	X	
PK/PD采样（给药前30分钟内）[m]		X	X						X	X	X
给药后PK/PD采样(给药后30分钟内)		X									
免疫原性（ADA）(给药前30分钟内）[m]		X									X
PNH症状学	X	X	X				X				X
FACIT-疲劳	X	X					X				X
EORTC QLQ-C30	X	X					X				X
TASQ-IV[n]	X	X	X								
TASQ-SC[o]							X				X
生命体征[p]	X	X	X		X		X		X	X	X
安全性12导联ECG	X										X
化学，包括LDH[q]	X	X	X		X		X		X		X
血液学，包括凝血	X	X	X		X		X		X		X
尿液分析和尿液化学	X	X	X		X		X		X		X
身体检查	X										
简短体检[r]		X	X		X		X		X		X

[0316]

研究日	**筛选-30至-1**	**1**	**15**	**22**	**29**	**36**	**43**	**50**	**57**	**64**	**71[a]**
研究周			**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
站点访视(V)或依库珠单抗SC(H)的居家给药		**V**	**V**	**H**	**V**	**H**	**V**	**H**	**V**	**V**	**V**
给药窗口（从第1天第一剂开始起的标称时间，以小时为单位）[b]			**±1**	**±6**	**±6**	**±6**	**±6**	**±6**	**±1**	**±1**	**±1**
审核安全性卡片		X	X		X		X		X	X	X

[0317]

研究日	**筛选-30至-1**	**1**	**15**	**22**	**29**	**36**	**43**	**50**	**57**	**64**	**71[a]**
研究周			**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
站点访视(V)或依库珠单抗SC(H)的居家给药		**V**	**V**	**H**	**V**	**H**	**V**	**H**	**V**	**V**	**V**
给药窗口（从第1天第一剂开始起的标称时间，以小时为单位）[b]			**±1**	**±6**	**±6**	**±6**	**±6**	**±6**	**±1**	**±1**	**±1**
突破性溶血[s]		←持续监测→									
不良事件/不良装置效应		←持续监测→									
合并用药		←持续监测→									
记录输血和输血参数		←持续监测→									

[0318] [a]随机治疗期的第71天评估必须在第71天给药前进行。

[0319] [b]必须在随机治疗期间指定的访视日施用剂量。第1天之后的剂量预期在与第1天的剂量相同的标称时间施用。

[0320] [c]在起始研究药物之前3年内或在起始研究药物时，所有患者都必须接种针对脑膜炎球菌感染的疫苗。

[0321] [d]在筛选时和第1天通过高灵敏度流式细胞术测量白细胞(粒细胞和单核细胞)和红细胞克隆大小；仅第71天的红细胞克隆大小。

[0322] [e]仅有生育潜力的女性患者：在筛选时和第71天的血清妊娠测试；在所有其他需要的时间点进行尿妊娠测试。在指定访视时，在给有生育潜力的女性患者施用依库珠单抗之前，需要阴性测试结果。

[0323] [f]在进行第1天评估后，在第1天施用依库珠单抗IV基于体重的给药(大于等于40kg小于60kg的患者2400mg，大于等于60kg小于100kg的患者2700mg)。

[0324] [g]第15天及此后依库珠单抗SC 490mg qw维持剂量。

[0325] [h]在医务室自施用依库珠单抗SC。

[0326] [i]居家自施用依库珠单抗SC。经批准后，患者可在这些天内在医务室自施用依库珠

单抗SC(由经过培训的研究站点人员监督)。

[0327] [j]站点研究团队的合格成员提供了关于如何使用2个所需OBDS试剂盒正确自施用依库珠单抗SC的初步(和持续(适当时))培训。

[0328] [k]站点将在预定给药时间通过电话联系患者,以确保向患者询问研究药物剂量施用和装置状况。

[0329] [l]新的或恶化的异常应报告为不良事件(AE)。

[0330] [m] PK样本采集的时间对本研究的主要终点至关重要。PK/PD/ADA分析的血清样本应以尽可能接近的时间采集,但不得超过给药前30分钟。第71天给药包括在延长期内。从用于IV给药的对侧臂采集样本。样本不是从肝素化管上采集的。

[0331] [n]在筛选时,患者在接受其依库丽单抗剂量后24小时内完成TASQ-IV。

[0332] [o]随机分到依库珠单抗SC组的患者在筛选第1天和第15天完成TASQ-IV,然后在第43天和第71天完成TASQ-SC。

[0333] [p]给药日,在研究药物施用前获得生命体征。

[0334] [q]仅在筛查期间测量卵泡刺激素水平,以确认绝经后状态。

[0335] [r]简短体检由以下组成:基于研究者(或指定人员)判断和患者症状的身体系统相关检查。对于简短体检,必须查验至少1个身体系统。

[0336] [s]如果发生疑似突破性溶血事件,则采集LDH、PK、PD和ADA参数的血样,并将其送至中心实验室进行分析。如果在预定访视时未发生疑似突破性事件,则会进行非预定访视,以评价患者并采集所需的血样。

[0337] 表3:依库珠单抗静脉内治疗组:研究访视和活动时间表-筛选到随机治疗期结束

[0338]

研究日	**筛选 -30 至 -1**	**1**	**15**	**29**	**43**	**57**	**71[a]**
研究周			**2**	**4**	**6**	**8**	**10**
站点访视（V）		**V**	**V**	**V**	**V**	**V**	**V**
给药窗口（从第 1 天第一剂开始起的标称时间，以小时为单位）[b]			**±1**				**±1**
知情同意书	X						
纳入/排除	X	X					
病史和人口统计学	X						
脑膜炎球菌疫苗接种的确认或施用[c]	X	X					
HIV 测试	X						
PNH 克隆大小[d]	X	X					X
身高	X						
体重	X	X	X				X
妊娠测试[e]	X	X	X				X
随机化		X					
依库珠单抗 IV 负荷剂量施用[f]		X					
依库珠单抗 IV 施用[g]			X				
输注部位评价[h]		X	X				
PK/PD 采样（给药前 30 分钟内）[i]		X	X				X
给药后 PK/PD 采样（给药后 30 分钟内）		X	X			X[j]	
免疫原性（ADA）（给药前 30 分钟内）[i]		X					X
PNH 症状学	X	X	X		X		X
FACIT-疲劳	X	X			X		X
EORTC QLQ-C30	X	X			X		X
TASQ-IV	X[k]	X			X		X
生命体征[l]	X	X	X	X	X	X	X
安全性 12 导联 ECG	X						X
化学，包括 LDH[m]	X	X	X	X	X	X	X

[0339]

血液学，包括凝血	X	X	X	X	X	X	X
尿液分析和尿液化学	X	X	X	X	X	X	X
身体检查	X						
简短体检[n]		X	X	X	X	X	X
审核安全性卡片		X	X	X	X	X	X
突破性溶血[o]		←持续监测→					
不良事件	←持续监测→						
合并用药	←持续监测→						
记录输血和输血参数		←持续监测→					

[0340] [a]随机治疗期的第71天评估必须在第71天给药前进行。

[0341] [b]必须在随机治疗期间指定的访视日施用剂量。第1天之后的剂量预期在与第1天的剂量相同的标称时间施用。

[0342] [c]在起始研究药物之前3年内或在起始研究药物时，所有患者都必须接种针对脑膜炎球菌感染的疫苗。

[0343] [d]在筛选时和第1天通过高灵敏度流式细胞术测量白细胞(粒细胞和单核细胞)和红细胞克隆大小;仅第71天的红细胞克隆大小。

[0344] [e]仅有生育潜力的女性患者。在筛选时和第71天的血清妊娠测试;在所有其他需要的时间点进行尿妊娠测试。在指定访视时，在给有生育潜力的女性患者施用依库珠单抗之前，需要阴性测试结果。

[0345] [f]在第1天，将在进行第1天评估后施用依库珠单抗IV基于体重的负荷剂量(体重大于等于40kg小于60kg的患者2400mg，体重大于等于60kg小于100kg的患者2700mg)。

[0346] [g]第15天的依库珠单抗基于体重的维持剂量为:体重大于等于40kg小于60kg的患者3000mg，体重大于等于60kg小于100kg的患者3300mg。

[0347] [h]新的或恶化的异常应报告为不良事件。

[0348] [i]PK样本采集的时间对本研究的主要终点至关重要。PK/PD/ADA分析的血清样本应尽可能近距离采集但不得超过给药前30分钟。第71天给药包括在延长期内。从用于IV给药的对侧臂采集样本。样本不是从肝素化管上采集的。

[0349] [j]第57天未施用依库珠单抗剂量;在第57天评估期间随时采集样本。

[0350] [k]在筛选期间，患者在接受一剂依库丽单抗后24小时内完成TASQ-IV。

[0351] [l]给药日，在研究药物施用前获得生命体征。

[0352] [m]仅在筛查期间测量卵泡刺激素水平，以确认绝经后状态。

[0353] [n]简短体检由以下组成:基于研究者(或指定人员)判断和患者症状的身体系统相关检查。对于简短体检，查验至少1个身体系统。

[0354] [o]如果发生疑似突破性溶血事件，则采集LDH、PK、PD和ADA参数的血样，并将其送至中心实验室。如果在预定访视时未发生疑似突破性事件，则会进行非预定访视，以评价患者并采集所需的血样。

[0355] 表4:研究访视和活动时间表，延长期到第365天(1年)

[0356]

研究日	**71**	**78**	**85**	**99**	**127**	**183**	**239**	**295**	**365**
研究周	**10**		**12**	**14**	**18**	**26**	**34**	**42**	**52**
站点访视（V）或依库珠单抗 SC（H）的居家给药	**V**	**H**	**V**	**V**	**V**	**V**	**V**	**V**	**V**
访视窗口（±天）	**NA**		**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**
给药窗口（从第 1 天第一剂开始起的标称时间，以小时为单位）[a]	**±1**								
患者剂量施用培训[b]	X								
依库珠单抗 SC 施用	X	X	X	X	X	X	X	X	X
电话查验		X[c]							
输注部位评价[d]	X		X	X	X	X	X	X	X
PK/PD 取样[e]	X		X	X	X	X	X	X	X
免疫原性（ADA）[e]			X	X	X	X	X	X	X
PNH 症状学				X	X	X		X	X
FACIT-疲劳		X		X		X		X	X
EORTC QLQ-C30		X		X		X		X	X
TASQ-SC			X						X
生命体征[f]			X	X	X	X	X	X	X

[0357]

研究日	**71**	**78**	**85**	**99**	**127**	**183**	**239**	**295**	**365**
研究周	**10**		**12**	**14**	**18**	**26**	**34**	**42**	**52**
化学，包括LDH			X	X	X	X	X	X	X
血液学，包括凝血			X	X	X	X	X	X	X
尿液分析和尿液化学			X	X	X	X	X	X	X
妊娠测试[g]			X	X	X	X	X	X	X
体重			X	X	X	X	X	X	X
简短体检[h]			X	X	X	X	X	X	X
审核安全性卡片			X	X	X	X	X	X	X
通过电子日记监测治疗依从性		←每周一次剂量→							
突破性溶血[i]	←持续监测→								
记录输血和输血参数	←持续监测→								
合并用药	←持续监测→								
不良事件	←持续监测→								

[0358] [a]第71天给药是延长期的开始。第71天的剂量将在与第1天的剂量相同的标称时间施用。第71天的依库珠单抗SC 490 mg剂量在医务室自施用。对于随机分到依库珠单抗IV组的患者，这是所需培训计划的一部分。

[0359] [b]对于随机分到依库珠单抗IV组的患者，站点研究团队的合格成员提供了关于如何使用2个所需OBDS试剂盒正确自施用依库珠单抗SC的初步(和持续(适当时))培训。对于所有患者，与访视日相一致的剂量由患者在医务室自施用，并由经过培训的研究站点人员监督。所有其他剂量均可居家自施用。经批准后，患者可在非预定医务室内访视的给药日在医务室自施用依库珠单抗SC(由经过培训的研究站点人员监督)。

[0360] [c]站点通过电话联系患者，询问患者依库珠单抗SC施用情况和患者电子日记完成情况。

[0361] [d]新的或恶化的异常应报告为不良事件。

[0362] [e]给药前(包括第71天)采集用于PK/PD/ADA分析的血清样本。样本不是从肝素化管上采集的。

[0363] [f]在研究药物施用前获得生命体征。

[0364] [g]仅适用于有生育潜力的女性患者。在指定访视时，在给有生育潜力的女性患者施用依库珠单抗之前，需要阴性测试结果。

[0365] [h]简短体检由以下组成：基于研究者(或指定人员)判断和患者症状的身体系统相关检查。对于简短体检，查验至少1个身体系统。

[0366] [i]如果发生疑似突破性溶血事件，则采集LDH、PK、PD和ADA参数的血样，并将其送至中心实验室进行分析。如果在预定访视时未发生疑似突破性事件，则会进行非预定访视，以评价患者并采集所需的血样。

[0367] 表5:研究访视和活动时间表-延长期,第421天至第1275天(3.5年)

[0368]

研究日	**421**	**477**	**533**	**589**	**645**	**701**	**757**	**813**	**869**	**925**	**981**	**1037**	**1093**	**1149**	**1205**	**1275/ET**	**安全性随访**
研究周	**60**	**68**	**76**	**84**	**92**	**100**	**108**	**116**	**124**	**132**	**140**	**148**	**156**	**164**	**172**	**182**	
站点访视窗口（± 天）	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	
依库珠单抗SC 施用[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
电话查验																	X[b]
PK/PD 取样[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
免疫原性（ADA）[c]		X		X		X		X		X		X		X		X	
FACIT-疲劳							X						X			X	
EORTC QLQ-C30							X						X			X	
TASQ-SC							X						X			X	
生命体征[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

[0369]

研究日	**421**	**477**	**533**	**589**	**645**	**701**	**757**	**813**	**869**	**925**	**981**	**1037**	**1093**	**1149**	**1205**	**1275/ET**	**安全性随访**
研究周	**60**	**68**	**76**	**84**	**92**	**100**	**108**	**116**	**124**	**132**	**140**	**148**	**156**	**164**	**172**	**182**	
站点访视窗口（± 天）	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	
安全性 12 导联 ECG																X	
化学，包括 LDH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
血液学，包括凝血	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
尿液分析和尿液化学	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
妊娠测试[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
简短体检[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
身体检查																X	
审核安全性卡片	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
通过电子日记监测治疗依从性	←每周一次剂量→																
突破性溶血[g]	←持续监测→																
记录输血和输血参数	←持续监测→																
合并用药	←持续监测→																
不良事件	←持续监测→																

[0370] [a]对于所有患者，与研究访视日相一致的剂量可以由患者在医务室自施用，并由经过培训的研究站点人员监督。所有其他剂量均可居家自施用。

[0371] [b]在最后一剂研究药物后30天进行随访电话，仅限于不良事件和合并用药监测。

[0372] [c]给药前采集用于PK/PD/ADA分析的血清样本。样本不是从肝素化管上采集的。

[0373] [d]在研究药物施用前获得生命体征。

[0374] [e]仅适用于有生育潜力的女性患者。仅ET时的血清妊娠测试;在所有其他时间点进行尿妊娠测试。在指定访视时,在给有生育潜力的女性患者施用依库珠单抗之前,需要阴性测试结果。

[0375] [f]简短体检由以下组成:基于研究者(或指定人员)判断和患者症状的身体系统相关检查。对于简短体检,查验至少1个身体系统。

[0376] [g]如果发生疑似突破性溶血事件,则采集LDH、PK、PD和ADA参数的血样,并将其送至中心实验室进行分析。如果在预定访视时未发生疑似突破性事件,则会进行非预定访视,以评价患者并采集所需的血样。

[0377] 5.依库珠单抗

[0378] 研究药物配制品示于表6中。

[0379] 表6:研究药物配制品

[0380]

治疗	配制品	递送机制
依库珠单抗 IV	在含有 150 mM 氯化钠、0.02%聚山梨醇酯 80 和注射用水的 10 mM 磷酸钠中的 10 mg/mL 依库珠单抗,pH 7.0	静脉内输注
依库珠单抗 SC	在含有 25 mM 精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯 80 和输注用水的 50 mM 磷酸钠中的 70 mg/mL 依库珠单抗, pH 7.4	通过在体递送系统(OBDS)进行皮下输注

[0381] 依库珠单抗SC在pH 7.4下配制,以3.5mL单次使用药筒供应。每盒依库珠单抗SC含有在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg依库珠单抗(70mg/mL)。

[0382] 依库珠单抗IV在pH 7.0下配制,以30mL单次使用小瓶供应。每小瓶依库珠单抗IV含有在10mM磷酸钠、150mM氯化钠、0.02%聚山梨醇酯80和注射用水中的300mg依库珠单抗(10mg/mL)。

[0383] 依库珠单抗SC和依库珠单抗IV配制品均适用于人类使用,并根据现行良好生产规范生产。

[0384] 表7中呈现了有关依库珠单抗SC和依库珠单抗IV配制品的详细信息。表8和表9中分别呈现了依库珠单抗SC组和依库珠单抗IV组的给药参考表。

[0385] 表7:施用的研究药物

[0386]

	依库珠单抗 SC（测试疗法）	依库珠单抗 IV（参考疗法）
剂型	处于被设计为用于单次使用在体递送系统的单次使用 3.5 mL 预填充药筒中的浓缩、无菌、无防腐剂的水溶液（70 mg/mL）。	浓缩、无菌、无防腐剂的水溶液（10 mg/mL），单次使用 30 mL 小瓶
施用途径	通过依库珠单抗 OBDS SC 输注 [a]	通过稀释到市售生理盐水（0.9%氯化钠注射液；国家特定药典）中进行 IV 输注
包装和供应	依库珠单抗初级容器封口是环状烯烃聚合物 crystal zenith 药筒，用丁基橡胶塞和可伸缩螺纹组件塞住。 依库珠单抗 OBDS 以与预填充药筒和装置共包装的试剂盒形式提供。	美国药典/欧洲药典 1 型硼硅酸盐玻璃瓶，用具有铝盖和翻盖的丁基橡胶塞塞住。 研究药物以试剂盒形式提供。
研究药物的描述	透明至半透明，颜色微黄，几乎没有颗粒	透明至半透明，略带白色，几乎没有颗粒
生产商	亚力兄（Alexion）或签约生产机构	亚力兄或签约生产机构

[0387] [a]依库珠单抗在体递送系统(OBDS)是药物-装置组合产品，由含有依库珠单抗的预填充药筒和用于SC施用的West SmartDose装置共同包装而成。

[0388] 表8：依库珠单抗皮下组给药参考表

[0389]

剂量类型	体重（kg）[a]	剂量（mg）	依库珠单抗体积（mL）	盐水体积(mL)	总体积（mL）	最小输注持续时间分钟（小时）	最大输注速率(mL/小时)
负荷（IV）	大于等于 40 小于 60	2400[a]	240	240	480	114（1.9）	253
	大于等于 60 小于 100	2700[a]	270	270	540	102（1.7）	318
维持（SC）	大于等于 40 小于 100	490	3.5 mL × 2	NA	7.0 mL	9 分钟（0.15）[b]	23.3

[0390] 注意：药房手册中提供了其他剂量制备说明。

[0391] [a]依库珠单抗IV剂量基于上次记录的研究访视时的体重。[b] SC输注速率预先编程到装置中。基于使用说明，大约九分钟。

[0392] 表9：依库珠单抗静脉内组给药参考表

[0393]

剂量类型	体重（kg）[a]	剂量（mg）	依库珠单抗体积（mL）	盐水体积(mL)	总体积（mL）	最小输注持续时间分钟（小时）	最大输注速率(mL/小时)
负荷(IV)	大于等于40小于60	2400	240	240	480	114（1.9）	253
	大于等于60小于100	2700	270	270	540	102（1.7）	318
维持(IV)	大于等于40小于60	3000	300	300	600	140（2.4）	250
	大于等于60小于100	3300	330	330	660	120（2.0）	330
延长(SC)	大于等于40小于100	490	3.5 mL × 2	NA	7.0 mL	9分钟（0.15）[b]	23.3

[0394] 注意:药房手册中提供了其他剂量制备说明。

[0395] [a]依库珠单抗IV剂量基于上次记录的研究访视时的体重。

[0396] [b] SC输注速率预先编程到装置中。基于使用说明,大约九分钟。

[0397] 缩写:IV＝静脉内;NA＝不适用;SC＝皮下。

[0398] 依库珠单抗IV由经过培训的站点研究团队成员制备和施用。依库珠单抗SC可由完成依库珠单抗SC自施用所需培训的患者自施用。研究药物仅分配给确认有资格参与的纳入患者。

[0399] 在随机治疗期的第15天(针对随机分到依库珠单抗SC的患者)和延长期的第71天(针对随机分到依库珠单抗IV的患者),站点研究团队的合格成员提供了如何使用2个所需的OBDS试剂盒正确自施用依库珠单抗SC的初步(和持续(适当时))培训。完成所需培训后,所有患者在活动时间表中规定的日期,居家或在医务室自施用其每周SC输注(由经过培训的研究站点人员监督)。经批准后,患者可在非预定医务室内访视的给药日在医务室自施用依库珠单抗SC。

[0400] 患者必须遵守书面的使用说明(IFU)。IFU中提供了有关研究药物自施用的详细说明。

[0401] 在OBDS失灵而未递送剂量或递送部分剂量的情况下,患者使用新OBDS,以确保患者接受至少490mg的依库珠单抗SC。

[0402] 依库珠单抗IV不作为IV推注或团注施用。使用无菌技术制备依库珠单抗IV输注液。按照表7和表8的规定,进一步稀释患者所需的依库珠单抗剂量。一旦为患者制备好给药溶液,就只能给该患者施用。通过输注泵使用IV管组施用药物。在输注依库珠单抗IV期间,需要使用0.2微米过滤器。研究药物的小瓶只能一次性使用,小瓶中剩余的任何药物产品不得用于其他患者。

[0403] 在环境温度下,给药溶液的使用保质期为6小时。给药溶液的到期日期和时间从破

开第一个小瓶起计算。剂量在有效日期和时间内施用剂量。

[0404] 依库珠单抗IV的初级包装由带有塞子和密封件的30mL的小瓶(I型硼硅酸盐玻璃)组成。二级包装由单个小瓶的纸盒组成。初级包装(小瓶)和二级包装(纸盒)都包括小册子标签,上面有相关信息。

[0405] 6.在体递送系统

[0406] 依库珠单抗SC旨在通过SC输注自施用,用于在医务室或家庭环境中使用依库珠单抗OBDS进行维持给药。SC装置选择的驱动因素是剂量体积容量、经证明的可靠性、和以患者为中心的可用性要求(包括易于使用,即步骤最少、不适感最小、隐藏针头),以及在输注过程中走动和进行适度身体活动(诸如行走、伸手和弯腰)的能力。West SmartDose Gen 1装置平台符合这些标准。

[0407] 依库珠单抗OBDS药物-装置组合产品由含有依库珠单抗SC的预填充药筒和在体注射器组成。依库珠单抗OBDS是紧凑、无菌、单次使用、机电式、可穿戴的输注装置,通过不锈钢29号针头以固定速率将固定剂量的依库珠单抗从预填充药筒组件施用到SC组织中。根据医疗器械指令93/42/EEC的定义,该装置是用于暂时使用的无菌、单次使用、手术侵入式有源医疗装置。该装置包含不可拆卸的电池,并包括生物相容的粘合剂贴片。给药完成后,将带有粘合剂的装置从皮肤上取下。

[0408] 初级容器封口(药筒)由5mL CZ药筒组成,其具有氯丁基弹性体隔膜、氯丁基弹性体活塞和拧入活塞的TSA。该预填充CZ药筒与在体注射器共同包装在一个2室泡罩托盘中。预填充药筒组件在临患者使用前装入装置。该装置被设计为仅与所提供的3.5mL预填充药筒一起使用。

[0409] 在将该药筒装入该装置、将该装置粘附到皮肤上并激活该装置后,3.5mL剂量在不到10分钟内被递送。

[0410] 在完成站点研究团队的合格成员的装置使用培训后,所有患者按照SoA中的规定自施用依库珠单抗SC剂量。IFU中提供了其他说明。依库珠单抗OBDS研究者手册中提供了该装置的其他详细信息。

[0411] 依库珠单抗OBDS药物装置组合由2部分组成:含有依库珠单抗的预填充药筒和在体注射器。该预填充药筒和装置组成部件共同包装在热成型的泡罩包装中,在包含装置的隔室上方有Tyvek盖,以提供无菌屏障。二级包装由包括泡罩包装的空白纸盒和带有相关说明的小册子标签组成。

[0412] Tyvek覆盖的泡罩上贴有识别追溯标签,装置侧面附有序列号标签,每个药筒上贴有单面板标签。

[0413] 7.依库珠单抗IV和依库珠单抗SC-医务室内施用

[0414] 根据适用法规,在收到所有所需文件后,将研究药物试剂盒发放到每个站点。

[0415] 研究药物试剂盒到达研究站点后,药剂师或指定人员立即将研究药物试剂盒从运输冷却器中取出,并将其储存在原始纸盒中,冷藏条件为2℃至8℃(35°F至47°F),避光。依库珠单抗IV混合药物产品和依库珠单抗OBDS试剂盒在施用前处于环境温度。不得加热材料(例如,使用微波或其他热源)。

[0416] 只有经授权的站点工作人员可以随时供应或施用研究药物。

[0417] 在延长期内的第15天(随机分到依库珠单抗SC的患者)和第71天(随机分到依库珠

单抗IV的患者)，患者经受站点研究团队合格成员的培训，以使用依库珠单抗OBDS自施用。培训完成后，患者可以在指定时间居家自施用依库珠单抗SC和在医务室(由经过培训的研究站点人员监督)自施用依库珠单抗SC。所有研究药物必须都根据标示的储存条件储存在安全、环境受控和受监测(手动或自动)的区域，仅限研究者和授权的站点工作人员访问。

[0418] 研究者、机构、药剂师或医疗机构负责人(如果适用)负责研究药物问责、对账和记录维护(即接收、对账和最终处置记录)。

[0419] 除非机构程序要求立即销毁使用过的依库珠单抗IV药物，否则对使用和未使用的IV研究药物小瓶进行问责。

[0420] 依库珠单抗OBDS是一种单次使用装置，在药物施用后立即放置在生物废物容器中。对使用和未使用的药筒和装置进行问责。

[0421] 在研究中，提供、分发、随后销毁或返还给亚力兄的药物试剂盒。

[0422] 8.依库珠单抗SC-居家施用

[0423] 根据地区和当地要求，向患者提供用于自施用的依库珠单抗OBDS试剂盒。

[0424] 收到依库珠单抗OBDS试剂盒后，预期患者根据IFU及时储存。

[0425] 预期患者在每个给药日遵循培训说明和IFU，以确保其依库珠单抗剂量的适当施用。在随机治疗期间，研究站点人员通过与患者的电话联系，在预定居家给药日监测依库珠单抗SC的自施用，以确保向患者询问施用的研究药物剂量和装置状况。在延长期内，患者在预定访视日居家自施用或在医务室自施用依库珠单抗SC，由经过培训的研究站点人员监督。经批准后，患者可在非预定医务室内访视的给药日在医务室自施用依库珠单抗SC。第71天，随机分到依库珠单抗IV组的患者在医务室自施用依库珠单抗SC，并由经过培训的研究站点人员监督，作为居家自施用所需培训计划的一部分。

[0426] 向每位患者提供一个生物废物容器，用于居家放置使用过的依库珠单抗OBDS。

[0427] 9.减少偏差的措施:随机化和盲法

[0428] 这是一项开放标签研究。为减少潜在偏差而采取的措施包括分层和随机化。按照体重分层(大于等于40kg小于60kg或大于等于60kg小于100kg)后，使用集中交互式语音或网络应答系统，将每个患者按2:1的比率随机分配到治疗组。

[0429] 10.先前和伴随疗法

[0430] 在患者的电子病例报告表(eCRF)中记录筛选开始前28天内患者服用或经历的既往药物(包括维生素和草药制剂)，包括排除标准和程序中讨论的药物(任何治疗干预，诸如手术/活检或物理疗法)，直到第一剂研究药物。此外，采集第一剂研究药物前3年的脑膜炎球菌疫苗接种史。

[0431] 首次研究药物施用前1年内接受的压积红细胞输注记录在患者的eCRF中。

[0432] 研究期间进行的所有药物使用和程序均记录在患者的源文件/病历表和eCRF中。该记录包括所有处方药、草药产品、维生素、矿物质、非处方药和当前PNH药物。除非患者转换为PNH的替代治疗，否则从第一次输注研究药物到患者的最后一剂研究药物后30天记录合并用药。伴随药物的任何变化也记录在患者的源文件/病历表和eCRF中。在研究期间，对于患者的护理标准或对于任何AE的治疗，任何认为必要的合并用药，以及下文所述的允许用药，均可酌情给予。

[0433] 如果在进入研究前未采用稳定剂量方案持续至少2周，则禁止合并使用抗凝剂。除

患者指定的研究治疗外，禁止使用补体抑制剂。

[0434] 11.剂量或治疗组修改

[0435] 在随机治疗期内接受依库珠单抗IV的患者在延长期开始时切换为每周一次依库珠单抗SC 490mg，并且在研究期间继续进行该治疗。

[0436] 在随机治疗期内，如果任何患者在第71天之前施用了依库珠单抗IV，体重大于等于100kg，则该患者的数据将被排除在主要终点分析之外，该患者将中止研究。如果患者在第71天的体重小于100kg，则主要分析中包括患者的数据。患者在完成第71天给药前评估后中止研究。

[0437] 在随机治疗期内，如果任何患者施用依库珠单抗SC，达到体重大于等于100kg，则中止治疗。主要终点分析中不包括该患者的数据，除非在第71天评估时首次观察到该患者的体重。患者中止研究。

[0438] 如果任何患者施用依库珠单抗SC，达到体重大于等于100kg，则中止治疗。

[0439] 研究中不允许进行其他剂量或治疗组修改。

[0440] 12.潜在风险和已识别风险

[0441] 脑膜炎奈瑟菌感染易感性增加是与末端补体抑制相关的已知风险。与依库丽单抗类似，与依库珠单抗相关的主要风险是脑膜炎球菌感染的风险。

[0442] 到位了特定的风险缓解措施来应对这一风险。

[0443] 任何治疗蛋白(包括依库珠单抗)的施用都可能诱导免疫原性应答，从而导致ADA。潜在临床后果的范围可能包括严重的超敏反应和由于中和ADA的发展而导致的疗效降低(PK和/或PD中和)。

[0444] 在依库珠单抗IV临床研究中，用依库珠单抗治疗的261例PNH患者中，1例患者出现了治疗伴发ADA。在研究ALXN1210-SC-101的3名接受了依库珠单抗SC治疗的健康受试者、1名接受了依库珠单抗IV治疗的健康受试者中以及在研究ALXN1210-HV-104中的4名健康日本受试者中，观察到了治疗伴发ADA。所有ADA阳性滴度值均较低，且依库丽单抗交叉反应性均为阴性。免疫原性对依库珠单抗的PK或PD没有明显影响。

[0445] 在对非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)患者的研究中，依库珠单抗只报告了1例治疗伴发ADA。

[0446] SC或IV施用的蛋白质疗法具有引起局部(输注部位反应)和全身反应(输注相关反应)的潜在风险。输注部位反应是指SC或IV药物施用部位的局部反应，可能包括诸如红斑、瘙痒和瘀伤的反应。输注相关反应是指在药物施用后数小时内可能发生的免疫或非免疫介导的全身性反应。免疫介导的反应可能包括过敏反应(例如，速发过敏反应)，而非免疫介导的反应是非特异性的(例如，头痛、头晕、恶心)。这些反应的监测是本研究常规安全性评估的一部分。

[0447] 尚未对孕妇进行依库珠单抗的研究。

[0448] 孕妇或哺乳期女性患者被排除在临床研究之外。被纳入研究的患者及其配偶/伴侣使用高效或可接受的避孕方法。如果患者怀孕，则中止服用研究药物。

[0449] 目前尚无依库珠单抗OBDS的临床经验。它被认为是一种研究性医疗装置，因此承担着因装置缺陷或用户错误而导致的一些潜在风险。已开展风险管理活动(风险控制和缓解措施)。可参考依库珠单抗OBDS研究者手册，以了解该装置和潜在益处/风险的更完整描

述。

[0450] 支持依库珠单抗OBDS开发的数据包括使用SmartDose装置的健康志愿者研究的数据，其表明该装置耐受性良好且使用安全。亚力兄和西氏医药公司对依库珠单抗OBDS进行了风险管理研究，并根据EN ISO 14971:2012进行了风险分析。这些风险评估的结果表明，所有剩余风险都属于低等/可接受风险类别或中等/研究风险类别。到位了控制策略，以进一步减轻中等/研究类别风险。因此，我们认为，这些潜在风险通过开发依库珠单抗OBDS作为需要慢性治疗的患者的替代和更方便的药物施用方式的机会来平衡。

[0451] 13.研究结束定义

[0452] 安全性随访完成后，每个患者的研究结束。安全性随访由以下组成：最后一剂后30天的电话。安全性随访期间的数据采集仅限于报告不良事件和合并用药。如果患者中止治疗，但没有中止研究，则该患者的研究结束是他们的最后一次访视，条件是该次访视距离他们的最后剂量超过30天。研究结束被定义为最后一次患者访视或安全性随访的日期，以较晚者为准。

[0453] 14.疗效评估

[0454] 在评估时间表中指定的时间点采集血液和尿液样本。研究期间测量了以下与疾病相关的实验室参数：(1)乳酸脱氢酶，(2)网织红细胞计数，(3)通过高灵敏度流式细胞术评价的阵发性睡眠性血红蛋白尿症RBC克隆大小，(4)估计的肾小球滤过率(使用肾脏疾病饮食改良配方计算)。

[0455] 实现输血避免被定义为在服用第一剂研究药物后仍不输血且不需要输血的患者。

[0456] 突破性溶血被定义为在中心实验室评估的升高的LDH≥2×ULN的情况下，至少1种新的或恶化的血管内溶血症状或体征(疲劳、血红蛋白尿、腹痛、呼吸短促[呼吸困难]、贫血[血红蛋白<10g/dL]、MAVE(包括血栓形成、吞咽困难或勃起功能障碍))。

[0457] 稳定化血红蛋白的定义是，在从基线到关注期结束没有输血的情况下，避免了血红蛋白水平从基线下降≥2g/dL。

[0458] 研究者或指定人员评估每个患者的PNH体征和症状，包括以下内容：疲劳、胸痛、腹痛、呼吸困难、吞咽困难、勃起

[0459] 在研究药物施用前和评估时间表中规定的时间点，向患者给予两种经验证的HRQoL量表。慢性疾患疗法功能评估(FACIT)-疲劳量表第4.0版是与慢性疾患所致疲劳症状管理相关的HRQoL问卷的集合(见图1)。FACIT-疲劳是13项问卷，评估自我报告的疲劳及其对前7天日常活动和功能的影响。患者按5分量表对每个项目进行评分：0(完全没有)至4(非常多)。总评分范围为0至52，其中评分越高，HRQoL越好。

[0460] 欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)生活质量问卷-核心30项量表(QLQ-C30)，第3.0版，是开发用于评估癌症患者HRQoL的问卷(参见图2A-2B)。问卷包括以下分量表：总体健康状态、功能量表(身体功能、角色功能、情绪功能、认知功能和社交活动)、症状量表(疲劳、恶心、呕吐和疼痛)和单项(呼吸困难、失眠、食欲减退、便秘、腹泻和经济困难)。三十个问题与HRQoL相关，前28个问题以4分量表评分(1＝完全没有至4＝非常多)，最后2个问题调查患者的整体健康状况，HRQoL以1(非常差)到7(极好)评分。每个分量表的范围为0％至100％，高分代表较高的应答水平。因此，功能量表的高分代表高水平的功能，而症状量表的高分代表高水平症状学/问题。

[0461] 治疗满意度也将在评估时间表中规定的时间点进行评估。治疗施用满意度问卷(TASQ)是经验证的问卷,其将评估患者对依库丽单抗IV、依库珠单抗IV或依库珠单抗SC治疗的认知和满意度(参见图3、图4和Theodore-Oklota等人,Patient Prefer Adherence[患者偏好坚持].2016;10:1767-1776)。TASQ通过5个领域对治疗满意度进行评分:身体影响、心理影响、ADL影响、便利性和满意度。每个域最多提供5个应答选项,得分越低表示应答越积极。通过对5个域中的每个域求和来完成评分。

[0462] 对FACIT-疲劳、EORTC QLQ-C30和TASQ-IV/TASQ-SC进行管理并记录在纸上。

[0463] 15.安全性评估

[0464] 研究者或其指定人员与患者会面,讨论依库珠单抗SC、依库珠单抗OBDS和依库珠单抗IV的潜在安全风险,以便研究者有机会解决患者关于研究的任何安全性问题。

[0465] 评估时间表中提供了所有安全性评估的时间点。

[0466] 作为患者病史的一部分(基线前)以及在整个研究过程中,在eCRF上采集主要不良血管事件(MAVE)的描述,包括诊断方法(例如,磁共振成像、超声、血管造影)、诊断日期和消退日期(或正在进行)。

[0467] MAVE的定义如下:血栓性静脉炎/深静脉血栓形成、肺栓子、心肌梗塞、短暂性缺血发作、不稳定型心绞痛、肾静脉血栓、急性外周血管闭塞、肠系膜/内脏静脉血栓形成或梗塞、肠系膜/内脏动脉血栓形成或梗塞、肝/门静脉血栓形成(Budd-Chiari综合征)、脑动脉闭塞/脑血管意外、脑静脉闭塞、肾动脉血栓形成、坏疽(非创伤性;非糖尿病性)、截肢(非创伤性;非糖尿病性)、真皮血栓形成或其他(具体说明)。

[0468] 体检包括以下评估:一般外观;皮肤;头、耳、眼、鼻和喉;颈部;淋巴结;胸部;心脏;腹腔;肢体;中枢神经系统;和肌肉骨骼系统。简短体检由以下组成:基于研究者判断和患者症状的身体系统相关检查。

[0469] 在评估时间表中规定的时间点进行皮下或IV输注部位评价。

[0470] 在患者休息至少5分钟后进行生命体征测量,包括收缩压和舒张压(BP;mm Hg)、心率(次/分)、呼吸频率(呼吸/分)和温度(℃或°F)。

[0471] 使用自动计算心率并测量PR、QRS、QT和QTc间期的ECG机,按照评估时间表中概述的获得单12导联心电图(ECG)。

[0472] 患者必须在ECG采集前仰卧约5至10分钟,在ECG采集期间保持仰卧但清醒。

[0473] 研究者或指定人员负责审查ECG以评估ECG是否在正常范围内并确定结果的临床意义。这些评估在eCRF上示出。

[0474] 针对表10中列出的参数分析尿液样本。如果宏观分析结果异常,则对尿液样本进行显微镜检查。还分析尿液样本以测量蛋白质和肌酐,以计算尿蛋白质:肌酐比率。

[0475] 表10:方案要求的安全性实验室评估

[0476]

实验室评估	参数		
血液学	血小板计数 红细胞(RBC)计数 血红蛋白	RBC指数: 分布宽度 平均红细胞容积	差异性白细胞(WBC)计数: 中性粒细胞

[0477]

实验室评估	参数		
	血细胞比容	平均红细胞血红蛋白 %网织红细胞	淋巴细胞 单核细胞 嗜酸性粒细胞 嗜碱性粒细胞
临床化学	血尿素氮（BUN） C反应蛋白 肌酐	天冬氨酸转氨酶（AST）/血清谷草转氨酶（SGOT）	总胆红素和直接胆红素
	氯化物 钾 碳酸氢盐 钠	丙氨酸转氨酶（ALT）/血清谷丙转氨酶（SGPT）	总蛋白
	葡萄糖（非空腹）	碱性磷酸酶， γ-谷氨酰转移酶， 乳酸脱氢酶	白蛋白 尿酸
凝血	D-二聚体、国际归一化比率、部分凝血活酶时间、凝血酶原时间		
常规尿液分析	- 外观、颜色、比重、pH、葡萄糖、蛋白质、血液、酮、胆红素、尿胆素原、亚硝酸盐、肌酐和蛋白质：肌酐比率 - 显微镜检查（如果血液或蛋白质异常）		
其他筛选测试	- 血清人绒毛膜促性腺激素（hCG）妊娠测试（根据有生育潜力的妇女的需要） - 卵泡刺激素测试 - 人免疫缺陷病毒（HIV）-1和HIV-2抗体 每次测试的结果必须输入eCRF。		
补体活性	游离C5，PNH克隆大小		

[0478] 所有患者在纳入前都需要进行HIV-1和HIV-2的人类免疫缺陷病毒测试。HIV阳性患者未被纳入。

[0479] 在研究药物施用之前，采集血样以测试血清中是否存在针对依库珠单抗的ADA。可在适当时对抗体应答进行进一步表征，包括结合和中和抗体、PK/PD、安全性、和依库珠单抗的活性。根据评估时间表在从所有患者采集的血清样本中评价依库珠单抗的抗体。筛选血清样本中与依库珠单抗结合的抗体，并且报告确认的阳性样本的滴度。使用经验证的测定进行依库珠单抗的抗体的检测和表征。

[0480] 报告不良事件和严重不良事件。不良事件(AE)是指施用药物的患者发生的任何不幸的医疗事件，且不一定与该治疗有因果关系。因此，不良事件可以是与使用药物产品暂时相关的任何不利或意外体征(例如，异常实验室发现)、症状或疾病，无论是否与药物产品相

关。

[0481] 符合不良事件定义的事件包括:(1)任何异常实验室测试结果(血液学、临床化学或尿液分析)或其他安全性评估(例如,ECG、放射扫描、生命体征测量),包括相对于基线恶化的结果,在研究者的医学和科学判断中被认为具有临床意义(即与潜在疾病的进展不相关);(2)慢性或间歇性预先存在的疾病恶化,包括疾病的频率和/或病症的强度增加;(3)研究药物施用后检测或诊断的新病症,即使在研究开始前可能已经出现;(4)疑似药物-药物相互作用的体征、症状或临床后遗症;(5)"缺乏疗效"或"预期药理作用失效"本身均被报告为AE或SAE。此类情况在功效评估中被捕获。然而,如果因缺乏疗效而导致的体征、症状和/或临床后遗症符合AE或SAE的定义,则将其报告为AE或SAE;以及(6)如果因缺乏疗效而导致的体征、症状和/或临床后遗症符合AE或SAE的定义,将其报告为AE或SAE。

[0482] 不符合不良事件定义的事件包括:(1)医疗或外科程序(例如,内窥镜检查、阑尾切除术):导致该程序的条件是AE。未发生不幸的医疗事件的情况(例如,如果在签署ICF之前计划住院接受择期手术,出于社会原因或方便而入院),(2)研究开始时存在或检测到的预先存在的不会恶化的一种或多种疾病或一种或多种病症的预期每日波动,(3)由于临床研究的目的是确定药物效果,因此缺乏药物效果不属于临床研究的AE,(4)用药错误(包括故意误用、滥用和过量服用产品)或使用方案中定义的药物以外的药物不被视为AE,除非由于用药错误导致不幸的医疗事件,以及(5)在研究者/站点意识到的24小时内,报告在母亲或父亲暴露于研究性产品期间发生的妊娠病例。采集有关胎儿结局和母乳喂养的数据用于监管报告和安全性评价。

[0483] 如果事件不是上述定义的不良事件,则即使满足严重条件(例如,因研究中疾病的体征/症状住院,因疾病进展而死亡),也不可能是严重不良事件(SAE)。除非研究者识别为不良事件或严重不良事件,否则在住院或门诊环境中施用的输血不会被记录为不良事件或严重不良事件。严重不良事件的定义示于表11中。

[0484] 表11:严重不良事件

[0485]

严重不良事件被定义为在任何剂量下任何不幸的医疗事件：
1. 导致死亡
2. 危及生命 “严重”定义中的术语“危及生命”是指患者在事件发生时有死亡风险的事件。它不是指假设如果更严重的话可能会导致死亡的事件。
3. 需要住院或延长住院时间 一般而言，住院意味着患者已经被强留在医院或急诊病房（通常包括至少一夜的停留），以进行在医生办公室或门诊环境中不合适的观察和/或治疗。住院期间发生的并发症是AE。如果并发症延长住院时间或满足任何其他严重标准，则该事件是严重的。当怀疑“住院”是否发生或是否必要时，AE应被视为严重。 因相比于基线未恶化的已有病症的选择性治疗住院不被视为AE。
4. 导致持续残疾/无能力 • 术语残疾是指一个人进行正常生活功能的能力受到严重破坏。 • 该定义无意包括具有相对次要医学意义的经历，诸如无并发症的头痛、恶心、呕吐、腹泻、流感和意外创伤（例如，脚踝扭伤），这些经历可能会干扰或妨碍日常生活功能，但不构成实质性的中断。
5. 是先天性畸形/出生缺陷
6. 其他情况： 在决定SAE报告是否适用于其他情况时应进行医学或科学判断，诸如可能不会立即危及生命或导致死亡或住院但基于适当的医学判断可能危害患者或可能需要医学或外科干预以防止上述定义中列出的其它结局之一的重要医学事件。通常应将这些事件视为严重事件。

[0486] 疑似意外严重不良反应(SUSAR)是指IB中未列出的严重事件，研究者识别为其与研究性产品或程序相关。

[0487] 不良装置效应(ADE)是指与使用研究性医疗装置相关的不良事件。这包括因说明书中关于研究性医疗装置的使用、部署、安装、操作或任何失灵方面的不充分或不足而导致的任何不良事件。ADE包括由使用错误或故意误用导致的任何事件。使用错误是指导致装置响应与生产商或用户预期不同的行为或疏忽。受试者的意外生理反应本身并不构成使用错误。使用该装置时发生的缺失剂量(无剂量)和部分剂量(剂量不足)用药错误被视为ADE。每个ADE必须与1个研究装置(即当前研究中的1个OBDS试剂盒)相关联。涉及多个OBDS试剂盒的依库珠单抗SC过量用药是与SC药物施用途径有关的用药错误，因此不被视为ADE。

[0488] ADE可由以下情况引起：(1)正常使用实例：与装置的任何明显缺陷、使用错误或异常使用无关的注射部位反应(2)装置缺陷实例：针头弯曲导致施用部位撕裂，(3)使用错误实例：由于所有意图都是按照IFU来完成所需的给药，受试者忘记通过修剪毛发来正确准备装置应用部位皮肤，导致装置在给药过程中脱落，造成部分给药，(4)误用(异常使用)实例：受试者违反了依库珠单抗OBDS IB中规定的装置适应症，使用该装置施用研究性药物以外的物质，导致该物质产生毒性。

[0489] 使用两个OBDS试剂盒来递送490mg全剂量的依库珠单抗SC。与研究装置相关或与使用研究装置相关的缺失剂量(无剂量)和部分剂量(剂量不足)用药错误被视为ADE。与使用OBDS进行依库珠单抗SC施用相关的任何缺失剂量或无剂量均被视为ADE。和无剂量ADE相关的试剂盒编号应和ADE一起记录。在部分剂量之后,可能存在与一个装置相关的ADE。因此,一个部分剂量ADE与一个OBDS单元相关,记录部分剂量ADE时需要一个试剂盒编号。

[0490] 严重不良装置效应(SADE)是指已导致SAE特征的任何后果的ADE。

[0491] 未预料到的严重不良装置效应(USADE)是SADE,根据其性质、发生率、严重程度或结果,目前版本的依库珠单抗OBDS IB中未将其识别为预期事件。

[0492] 装置缺陷是指研究性医疗装置在其特性、质量、耐用性、可靠性、安全性或性能方面的不足。这可能是由于失灵、误用、用户错误、标签不足或制造商提供的信息不充分。如果用药错误与装置缺陷/失灵相关,则被视为ADE。

[0493] 研究者对研究期间报告的每种AE和SAE的严重程度进行评估,并将其分为以下来自2010年6月14日发布的国家癌症研究所不良事件通用术语标准(CTCAE)v4.03中的类别之一。根据MedDRA,每个CTCAE术语都是低位语(LLT)。每个LLT都将被编码到MedDRA优选语:(1)1级:轻度(无症状或轻微症状;仅临床或诊断观察;未指明干预),(2)2级:中度(最小、局部或指明的非侵入性干预;适龄工具性ADL受限),(3)3级:严重(严重或医学意义重大,但不会立即危及生命;指明住院或住院时间延长;禁用;自我护理ADL受限),(4)4级:危及生命(指明紧急干预),以及(5)5级:致命(与AE相关的死亡)。应基于eCRF完成指南中的特定指南记录AE的严重程度的任何变化。必须区分严重程度和严重性:严重程度描述了AE的强度,而严重性一词是指符合上述SAE特定标准的AE。

[0494] 研究者有义务评估研究药物与每次AE/SAE发生之间的关系,以及研究装置与每次ADE/SADE发生之间的关系。必须为所有AE和ADE(非严重和严重)提供研究者因果关系评估。该评估必须记录在eCRF和任何其他表格中(适当时)。因果关系评估的定义如下:(1)不相关(无关):没有证据表明存在药物引起不良事件的合理可能性,以及(2)相关:有证据表明存在药物引起不良事件的合理可能性。研究者将使用临床判断来确定与研究药物或研究性医疗装置的关系。考虑并研究替代原因,诸如一种或多种潜在疾病、伴随疗法和其他风险因素,以及事件与研究药物施用的时间关系。本方案使用当前IB作为参考安全性文件。SAE的预期和报告标准由申办者基于参考安全性文件确定。可能存在发生了SAE而研究者只将很少的信息包括在起始报告中的情况。然而,在SAE数据首次传输之前,研究者总要对每个事件的因果关系进行评估,这一点非常重要。

[0495] 所有事件都是从签署ICF开始采集的,直到评估时间表中规定的随访联系。

[0496] 与任何末端补体拮抗剂一样,使用依库珠单抗会增加患者对脑膜炎球菌感染(脑膜炎奈瑟菌)的易感性。为了降低脑膜炎球菌感染的风险,所有患者必须在起始研究药物之前3年内或之时都接种了脑膜炎球菌感染疫苗。在接受脑膜炎球菌疫苗后不到2周起始研究药物治疗的患者必须接受适当的预防性抗生素治疗直至接种后2周。

[0497] 在可用的情况下建议接种针对血清型A、C、Y、W135和B的疫苗,以预防常见的致病性脑膜炎球菌血清型。必须根据当前的国家疫苗接种指南或当地使用补体抑制剂(例如,依库丽单抗)的疫苗接种使用实践,对患者进行疫苗接种或重新接种。

[0498] 疫苗接种可能不足以预防脑膜炎球菌感染。应根据官方指南和当地实践,考虑适

当使用抗细菌剂。监测所有患者是否有脑膜炎球菌感染的早期体征，如果怀疑感染立即进行评价，并在必要时使用适当的抗生素进行治疗。

[0499] 为了提高风险意识，并促进快速披露患者在研究过程中经历的任何潜在感染体征或症状，为患者提供了安全性卡片，以随时随身携带。对每次访视时发生的潜在风险、体征和症状进行额外讨论和解释，作为评估时间表中患者安全性卡片审查的一部分。患者的eCRF中记录了针对脑膜炎奈瑟菌的一次或多次疫苗接种。

[0500] 输注部位反应是指SC或IV药物施用部位的局部反应，可能包括诸如红斑、瘙痒和瘀伤。输注相关反应是指在药物施用后数小时内可能发生的免疫或非免疫介导的全身性反应。免疫介导的反应可能包括过敏反应(例如，速发过敏反应)，而非免疫介导的反应是非特异性的(例如，头痛、头晕、恶心)。这些反应的监测是本研究常规安全性评估的一部分。

[0501] 输注相关反应被定义为在开始IV或SC输注后24小时内发生的全身性不良事件(例如，发热、发冷、潮红、心率和BP变化、呼吸困难、恶心、呕吐、腹泻和全身性皮疹)，研究者评估这些不良事件与研究药物相关。

[0502] 根据IFU的要求，使用报告的全剂量施用结果(包括装置故障/失灵)评估装置性能。

[0503] 如果出现装置缺陷，无论是否与漏药有关，依库珠单抗OBDS均可送往核心实验室进行分析。

[0504] 对于本研究，依库珠单抗的大于方案中规定/要求的剂量的任何IV或SC剂量都被视为过量用药错误。过量用药是指用药错误，不被视为AE或ADE，除非由此导致不幸的医疗事件。

[0505] 与通过OBDS进行的依库珠单抗SC施用相关的过量用药定义为施用依库珠单抗SC的剂量大于2个完整OBDS药筒中所含的剂量。该定义是出于实际考虑而制定的，即全剂量依库珠单抗SC施用需要使用多个OBDS单元，每个OBDS单元带有固定剂量/体积的依库珠单抗药筒。该定义基于研究药物的过量用药定义和先前临床研究的依库珠单抗的大剂量安全性耐受范围(高达5400mg IV，相当于≤10个完整OBDS药筒中的依库珠单抗)。

[0506] 16.药代动力学评估

[0507] PK样本采集的时间对本研究的主要终点至关重要。第1天开始施用剂量的时间是所有后续剂量和相关样本的标称时间。在分配的PK访视窗口之外获得的样本被视为方案偏差。下一次样本采集的时间保持与第1天开始施用剂量的标称时间相对。

[0508] 在施用研究药物之前，在评估时间表中指定的时间点和窗口内采集血样，以测定血清药物浓度。对于SC组第1天和IV组第1和15天，在输注结束后30分钟内采集给药后血样。对于IV组的第57天，在站点访视期间采集血样；第57天未施用剂量。记录每次样本采集的日期和时间(24小时时钟时间)。

[0509] 如果发生突破性溶血则需要其他PK样本。未使用的样本可保留长达5年，以在必要时进行额外依库珠单抗相关评估。

[0510] 以主要终点(第71天的$C_{谷}$)作为主要目的PK参数，评价随时间的血清依库珠单抗浓度。可以探索其他PK参数。

[0511] 17.药效学

[0512] 评价随时间的游离C5浓度。在施用研究药物之前，在评估时间表中指定的时间点

和窗口内采集血样。对于SC组第1天和IV组第1和15天，在输注结束后30分钟内采集给药后血样。对于IV组的第57天，在站点访视期间采集血样；第57天未施用剂量。在分配的访视窗口之外获得的样本被视为方案偏差。如果发生突破性溶血，则需要其他PD样本。未使用的样本可保留长达5年，以进行必要的额外评估。

[0513] 实验室手册中提供了有关样本采集的其他详细信息，包括血量要求。

[0514] 18.统计方法和计划分析

[0515] 统计假设是，通过OBDS接受依库珠单抗SC治疗的患者的第71天$C_{谷}$不劣于接受依库珠单抗IV治疗的患者。

[0516] 假设$C_{谷}$(SC/IV)的几何平均值之比为1.03，变异系数为0.4，依库珠单抗SC组中的62名患者和依库珠单抗IV对照组中的31名患者使用α水平为0.05的单侧检验和0.8的PK非劣效性边界(NIB)，获得检测非劣效性的90％把握度。α水平和NIB基于分别来自美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局的指导文件“Standard Approaches to Establishing Bioequivalence[建立生物等效性的标准方法]”和“Guideline on the Investigation of Bioequivalence[生物等效性研究指南]”中的建议。该样本量增加到105名患者(70名患者在依库珠单抗SC组，35名患者在依库珠单抗IV组)，以考虑多达10％的患者可能不满足纳入PK分析集的标准的可能性。进行中期分析以评价无效性并进行样本量重新估计。这种样本量重新估计可能会导致多达144名患者的增加(依库珠单抗SC组多达96名患者，依库珠单抗IV对照组多达48名患者)。

[0517] 用于分析的人群在表12中定义。纳入PK分析集的给药窗口在表13中呈现。

[0518] 表12：用于分析的人群

[0519]

人群	描述
纳入	所有签署知情同意书（ICF）并随机分组的患者。
PD 分析集	所有接受至少 1 个剂量的依库珠单抗且具有可评估 PD 数据的患者。
PK 分析集	所有具有可评估 PK 数据[a]的患者，这些患者： 1.第 64 天之前的所有剂量均符合表中规定的计划剂量和给药时间窗。 2.第 71 天的给药前 PK 样本在第 1 天第一剂的标称时间 ±3 小时内采集。
符合方案分析集	PK 分析集中满足研究所有关键资格标准（纳入标准 2、3、4、6、8 和排除标准 1 至 4）的所有患者；如第 5 节所述)。
完整分析集	所有接受至少 1 个剂量的依库珠单抗的患者。
安全性分析集	所有接受至少 1 个剂量的依库珠单抗的患者。将根据患者实际接受的研究药物对患者进行分析。

[0520] [a]可评估的PK数据定义为在样本采集、储存、装运和生物分析期间，符合样本完整性要求的样本产生的非缺失结果。

[0521] 表13：纳入药代动力学分析集的给药窗口要求

[0522]

研究日	15	22	29	36	43	50	57	64
符合纳入PK分析集的给药窗口（从第1天第剂开始起的标称时间，以小时为单位）	±3	±6	±6	±6	±6	±6	±3	±3

[0523] PK分析集用于主要分析。

[0524] 所有数据和从数据中得出的所有结果都以详细的数据列表或汇总表格形式呈现。在适当的时候，也可以提供图形。所有分析将使用SAS®发布第9.4版或更高版本(赛仕研究所公司(SAS Institute Inc.)，卡里，北卡罗来纳州，美国)或其他经验证的统计软件进行。连续变量使用描述性统计进行总结，包括观察次数和平均值、标准差、中值、最小值和最大值。分类变量通过频率计数和患者百分比进行汇总。

[0525] 在数据库锁定和分析之前，在单独的统计分析计划(SAP)中详细说明下述统计分析详细信息。只有在更改主要目标或研究行为时，才需要对方案中描述的数据分析方法的任何改变进行修改。临床研究报告中描述了对方案或SAP中描述的数据分析方法的任何其他改变，以及改变的理由。可酌情对数据进行其他探索性分析。

[0526] 在所有患者完成随机治疗期内所有方案要求的评估后，进行主要分析，以评价依库珠单抗SC与依库珠单抗IV相比在血清$C_{谷}$中的非劣效性。

[0527] 对PK分析集进行主要分析。

[0528] 主要终点是第71天血清依库珠单抗$C_{谷}$。计算具有双侧90％ CI的依库珠单抗SC组的几何平均值$C_{谷}$与依库珠单抗IV组的几何均值$C_{谷}$之比。如果几何平均值之比(依库珠单抗SC/依库珠单抗IV)的90％ CI的下限大于80％的NIB，则认为依库珠单抗SC治疗不劣于依库珠单抗IV治疗。

[0529] 为了获得上述90％ CI，使用方差分析对所考虑的$C_{谷}$数据进行分析。除了配制品(SC或IV)，统计分析模型还考虑了体重。在分析之前，使用对数变换对数据进行变换。根据对数变换参数的平均差计算并构建点估计值和CI。然后将这些数据进行逆向变换，以在比率量表上呈现。

[0530] 通过对具有可评估PK数据的全分析集(FAS)患者和符合方案集(PPS)重复主要分析，进行敏感性分析。

[0531] 对全分析集(FAS)进行次要分析。如果适用，随机治疗期的结果按治疗组并行呈现，但不进行正式比较。患者接受SC施用依库珠单抗期间随时间的数据汇总基于自首次暴露于依库珠单抗SC以来的时间。在延长期开始时，自随机分到SC组的患者的第一剂依库珠单抗SC以来已经56天，而最初随机分到IV组的患者正在服用第一剂依库珠单抗SC。考虑到这一暴露差异，作为实例，第183天的总结(自第一剂依库珠单抗SC以来)使用随机分到SC组的患者的第183天研究数据和随机分到IV组的患者的第239天研究数据。

[0532] 如PK分析集所述，对FAS中具有可评估PK数据的所有患者进行药代动力学分析。由于这是一项多中心患者研究，当推断出样本采集或操作错误时，可考虑对PK或PD数据进行审查。

[0533] 构建了平均血清依库珠单抗浓度与时间的关系的图。还可以提供单个患者的血清浓度与时间的关系的图。实际剂量施用和采样时间用于所有计算。适当时计算每个采样时

间的血清浓度数据的描述性统计数据。

[0534] 对FAS系统中具有可评估PD数据的所有患者进行药效学分析。通过评估随时间的游离C5血清浓度的绝对值来评价依库珠单抗的PD效应。适当时计算每个采样时间的PD数据的描述性统计数据。适当时考虑对血清游离C5浓度进行额外评估。

[0535] 使用FACIT-疲劳第4版问卷以及EORTC QLQ-C30第3.0版问卷评价生活质量。使用观察值的连续变量的描述性统计数据以及相对于基线变化,在基线和第183天以及每个适用的基线后时间点汇总这些问卷的数据。

[0536] 使用TASQ评分评价患者治疗满意度。使用观察值的连续变量的描述性统计数据以及相对于基线变化在基线和第183天以及每个适用的基线后时间点汇总这些数据。根据研究者的医学判断,本问卷中产生的任何安全性数据均作为AE eCRF中的不良事件记录。

[0537] 使用观察值的连续变量的描述性统计数据以及相对于基线变化,在基线和每个适用的基线后时间点汇总乳酸脱氢酶。

[0538] 通过呈现有突破性溶血的患者数量和比例以及每个适用的基线后时间点的双侧95％ CI来随时间汇总突破性溶血患者的数量和比例。对不需要输血的患者的数量和比例以及血红蛋白稳定化的患者的数量和比例也进行了类似的汇总。

[0539] 所有安全性分析均针对安全性集进行,安全性集定义为接受至少1剂依库珠单抗的所有患者。

[0540] 以下定义用于AE和ADE。治疗前不良事件是指在提供知情同意书后但在首次输注研究药物之前开始的任何不良事件。治疗伴发AE(TEAE)是指在首次输注研究药物期间或之后开始的任何不良事件。根据定义,所有ADE都发生在第一次输注开始期间或之后。

[0541] TEAE的发生率按系统器官分类(SOC)和优选语总体、按严重程度和按与治疗的关系进行汇总。还总结了SAE的发生率。ADE和SADE的发生率按SOC和优选语以及按严重程度进行类似的总结。所有AE和ADE均使用第18版或更高版本的监管活动医学词典进行编码。

[0542] 体检发现中相对于基线的不良变化被归类为不良事件并对其进行相应分析。

[0543] 总结了所有适用研究访视的ECG、生命体征和实验室评估的观察值和相对于基线(依库珠单抗前的最后一次评估)的变化。对于可基于正常范围值分为正常、低或高的实验室结果,总结了所有适用研究访视的分类中偏离基线的情况。

[0544] 总结了所有适用研究访视的ECG间期(PR、RR、QT和QTcF)相对于基线的变化。使用Fridercia公式(QTcF)对QT间期进行心率校正。

[0545] 对于免疫原性数据,总结了对依库珠单抗产生ADA的患者数量和比例以及滴度值。可以探索随时间有至少1例阳性ADA结果(曾经呈阳性)的患者比例和始终呈阴性的患者比例。

[0546] 通过所有尝试全剂量施用中完全成功施用的剂量数量和比例评价装置性能。总结了未完全施用的原因。对于被报告为“装置相关技术故障”的原因,这些技术故障按类别进一步汇总。

[0547] 如考虑有必要,可对PK、PD、依库珠单抗OBDS性能数据和患者报告的结果进行进一步探索。

[0548] 当已对50％的计划患者(n＝105)进行主要终点评估时(即,依库珠单抗SC组中的34名患者和依库珠单抗IV比较组中的17名患者),执行中期分析。预期这将产生至少45名符

合PK分析集纳入标准的患者。

[0549] 分析的起始部分是评估无效性,以便在不太可能导致重大最终结果的情况下让申办者尽早停止研究。这将节省资源,并且在非劣效性似乎非常不可能的情况下,不会使额外患者暴露于研究药物。

[0550] 遵循无效性评估,但使用相同的患者和数据集,还进行了中期样本量重新估计分析,以基于主要终点的估计重新评估研究所需的量。

[0551] 在进行分析过程中,不间断地进行患者的纳入。

[0552] 没有计划在中期分析中因证明非劣效性而停止研究。

[0553] 使用基于20%的非劣效性的条件把握度(CPni)的非约束性无效性边界,以便如果申办者决定继续研究,即使越过无效边界,也不会对主要分析I类错误率产生影响。

[0554] 样本量重新估计(SSR)分析也基于使用本次中期分析获得的结果计算的CPni。假设'观察到的效应'值计算CPni;即,总体平均$C_{谷}$等于样本量重新估计时的样本平均$C_{谷}$。患者总数最多为144人。样本量从未从105名患者的计划样本量减少。如果CPni至少为105名患者计划总样本量的90%,则样本量不增加。

[0555] 基于该样本量重新估计分析做出的决定遵循以下规则(见表14):

[0556] 如果CPmin≤CPni<0.9,适量增加样本量,使得CPni增加到90%,上限为144名患者。CPmin≤CPni<0.9的范围被称为非劣效性的有希望区域。确切而言,如果CPni处于其有希望区域,则该决定规则将样本量增加到以下中较小的一个:144名患者或将CPni提高到90%所需的数量。

[0557] 表14:无效性分析和样本量重新估计标准

[0558]

	决定
CPni≤20%	考虑为无效性停下来
20%<CPni<CPmin%	继续至N=105
CPmin%≤CPni<90%	增加至N=144或CPni=90%所需N中的较小值
90%≤CPni	继续至N=105

[0559] 缩写:CPmin=CPni=非劣效性的条件把握度;N=[患者]数量。

[0560] 遵循Mehta等人(Mehta等人,Stat Medicine.[医学统计学]2011;30:3267-3284)中解释的方法确定有希望区域的下限CPmin,此处未明确说明,以避免基于样本量重新估计分析做出任何决定后的潜在研究偏差。SAP中提供了更多详细信息。

[0561] 如果缺少第1天评估,筛选评估将用作基线评估。

[0562] HRQoL仪器的缺失数据按照每个仪器的说明书中的规定进行操作。

[0563] 实例2:3期临床试验的中期结果

[0564] 基本上根据上述实例1中示出的方案,在已稳定使用依库丽单抗(SOLIRIS®)≥3个月的PNH成年患者中进行一项皮下施用依库珠单抗(ULTOMIRIS®)(RAV-SC)与静脉内施用依库珠单抗(RAV-IV)的3期、随机、平行组、多中心、开放标签、PK非劣效性研究(称为"ALXN1210-PNH-303")。

[0565] 确切而言,本研究是RAV-SC与RAV-IV的3期、随机、平行组、开放标签、PK非劣效性研究。对已稳定使用依库丽单抗≥3个月的PNH成年患者进行切换。随机化(2:1,SC与IV)按

基线体重类别(大于等于40kg小于60kg和大于等于60kg小于100kg)进行分层。随机治疗期按2:1随机分到治疗臂(ravRAV-SC与RAV-IV),为期10周。

[0566] 136名参与者被纳入,并接受至少一剂。由于源文件存在偏差,0657站点的所有7名参与者被排除在主要分析集之外。一名参与者在随机治疗期完成前中止。主要分析集(PK分析集)包括113名患者。

[0567] 所有患者在第1天接受基于体重的IV负荷剂量。从第15天到第71天:患者接受QW SC剂量(490mg,通过2个RAV-OBDS)或单次Q8W RAV IV维持剂量。在延长期内,所有患者自施用QW SC剂量(490mg,通过2个RAV-OBDS)达182周。样本量为105(70SC和35IV)。当计划总样本量的50%完成主要终点评估(2020年1月进行)时,进行无效性分析和样本量重新估计分析。没有暂停纳入。该研究方案如图5所示。在图6中总结患者处置和分析集。患者人口统计学和基线特征如图7A-7B所示。

[0568] 特定给药如下:

[0569] 依库珠单抗SC剂量:第1天负荷剂量(IV)=2400mg(对于体重大于等于40kg小于60kg的患者)和2700mg(对于体重大于等于60kg小于100kg的患者);第15天和延长期维持剂量(SC)=490mg qw,适用于所有患者。

[0570] 依库珠单抗IV剂量:第1天负荷剂量(IV)=2400mg(对于体重大于等于40mg小于60kg的患者)和2700mg(对于体重大于等于60kg小于100kg的患者);第15天维持剂量(IV)=3000mg(对于体重大于等于40kg小于60kg的患者)、3300mg(对于体重大于等于60kg小于100kg的患者。

[0571] 延长期维持剂量(SC)=490mg qw,适用于所有患者。

[0572] A.目标和终点

[0573] 主要目标是证明皮下施用与静脉内施用相比,依库珠单抗谷浓度的非劣效性。主要终点为第71天血清依库珠单抗谷浓度(C谷)。数据来源于10周随机治疗期内所有未中止研究的患者。

[0574] 安全性目标是评价皮下注射的依库珠单抗和在体递送系统(OBDS)的依库珠单抗的安全性。安全性终点包括体检、生命体征、实验室评估、包括不良装置效应(ADE)的不良事件(AE)。

[0575] 次要目标和终点包括(1)表征依库珠单抗SC的PK、PD和免疫原性(即,随时间的$C_{谷}$,游离C5和抗药物抗体),(2)评价依库珠单抗SC的健康相关生活质量和治疗满意度(即FACIT-疲劳、EORTC QLQ-30、治疗施用满意度问卷),(3)评价依库珠单抗SC的疗效(即LDH、突破性溶血、输血避免、稳定血红蛋白、PNH症状学),以及(4)评估依库珠单抗OBDS的性能(即,报告的尝试全剂量施用的结果)。中期终点至2020年6月,并且仅限于来自随机治疗期(10周)的数据。

[0576] B.主要分析

[0577] 对PK分析集进行主要分析。这包括所有具有可评估PK数据的患者,这些患者:(1)第64天之前的所有剂量均符合计划剂量和方案规定的给药时间窗,并且(2)第71天的给药前PK样本已在第1天第一剂的标称时间±3小时内采集。

[0578] 几何平均值(依库珠单抗SC/依库珠单抗IV)的比率有90%的CI。这是使用加权检验统计进行的,以考虑样本量重新估计中期分析,并避免类型1误差的膨胀。如果CI的下限

大于80％的非劣效性界限(NIB)，则宣称非劣效性。

[0579] 分析包括：(1)控制治疗(SC和IV)和体重类别的ANOVA，(2)对分析前$C_{谷}$数据进行对数变换，(3)为对数变换数据的平均值差异构建点估计值和CI，以及(4)逆向转换以呈现在比率量表上。

[0580] C.其他分析集：

[0581] 符合方案集，PK集中还满足以下所有标准的所有患者：

[0582] (1)符合以下纳入标准：

[0583] #1：根据标签的PNH给药建议(每14天±2天900mg)，在进入研究前用依库丽单抗治疗至少3个月，进入研究前2个月内无漏药，且在访视窗口外不超过2剂。

[0584] #2：根据中心实验室，筛选时乳酸脱氢酶水平≤1.5×ULN。必须在预定依库丽单抗剂量施用后24小时内或在临施用前获取样本(即，在依库丽单抗谷水平)。

[0585] #3：通过高灵敏度流式细胞术评价确认的PNH的记录诊断。

[0586] #4：体重大于等于40kg小于100kg，并且研究者认为在研究期间可能保持在该体重范围内。

[0587] #5：患者必须愿意并且能够给予书面知情同意书，并且遵守所有研究访视和程序，包括自施用依库珠单抗SC剂量，以及使用一个或多个任何数据采集装置直接记录患者数据。

[0588] (2)不符合以下任何排除标准：

[0589] #1：进入研究前3个月内，超过1个LDH值>2×ULN。

[0590] #2：进入研究前6个月的MAVE。

[0591] #3：筛选时血小板计数<30,000/mm3(30×109/L)。

[0592] #4：筛选时中性粒细胞绝对计数<500/μL(0.5×109/L)

[0593] PD分析集包括所有接受至少1剂依库珠单抗且具有可评估PD数据的患者。完整分析集和安全性集包括纳入分析集中接受至少1剂依库珠单抗的所有患者(来自0657站点的患者除外)。改良的全分析集和改良的安全性集包括FAS和安全性集中的所有患者，但也包括来自0657站点的有至少1剂依库珠单抗的患者。

[0594] D.结果：

[0595] 主要PK非劣效性分析如图8所示。第1阶段人群是样本量重新估计分析中包括的所有患者。第2阶段人群是未作为样本量重新估计分析的一部分进行分析的所有患者。对对数变换参数执行混合模型，并将治疗和分层体重组作为固定效应。几何最小二乘均值是来自混合模型的经过逆向变换到原始量表后的最小二乘均值。在逆向变换到原始量表后呈现90％置信区间。在每个阶段计算z评分，并使用预先指定的权重.5和.5显示为组合评分。如果加权总z评分>1.645，则达到统计学显著性。PK非劣效性的森林图如图9所示。平均血清依库珠单抗浓度如图10所示。游离C5浓度如图11所描绘。

[0596] PK分析集证明了皮下依库珠单抗谷浓度相对于静脉内依库珠单抗谷浓度的非劣效性。几何平均比(GMR)为1.257，90％ CI(1.160，1.361)，p值<0.0001。关于药代动力学(PK)和药效学(PD)，在两个治疗组中，随机治疗期中第一剂后获得的所有游离C5结果均≤0.5μg/mL(即，定义的完全末端补体抑制的阈值)。皮下给药导致所有受试者的依库珠单抗暴露量≥175μg/mL，定义为完全补体抑制的阈值，无意外PK发现。未观察到有治疗伴发ADA

阳性结果的参与者。

[0597] 关于疗效，平均乳酸脱氢酶如图12所示，突破性溶血/输血避免如图13所示，血红蛋白稳定性/PNH症状学如图14所示。两个臂的突破性溶血均较低(即，皮下臂无事件，而静脉内臂有一个事件)。皮下和静脉内组分别有94％和87％的参与者维持了输血避免。输血避免被定义为在服用第一剂研究药物后仍不输血且不需要输血的患者。皮下和静脉内组分别有94％和82％的参与者维持了稳定的血红蛋白结果。皮下和静脉内组分别有45％和47％的参与者观察到PNH症状。

[0598] 关于安全性，未观察到有治疗伴发ADA阳性结果的参与者。治疗伴发AE概述如图15所示，严重不良事件的汇总如图16所示。皮下臂发生至少一次不良事件(AE)的患者比例高于静脉内臂，分别为81％和60％。当排除不良装置效应(ADE)时，比例相似：皮下(64％)与静脉内(60％)。对于ADE，23％与注射相关，4％与接触相关。对于严重不良事件(SAE)，皮下结果为5/84(6％)，相比之下，静脉内结果为1/45(2％)。未报告严重的不良装置效应(SADE)。没有脑膜炎球菌病例。

[0599] 安全性有两个主要关注领域：(1)TEAE(与ADE不相关)和(2)ADE。皮下臂中TEA的发生率较高：(1)发热-6名患者，全部为G1，全部无关；(2)乏力-4名患者，多数为G1，2名相关且2名无关；(3)疲劳-6名(2名疲劳恶化)，多数为G1，1名相关；以及(4)腹泻-10名患者(11个事件)，全部为G1，3个相关事件。对于ADE，n＝38(45.2％)E＝107。存在：(1)应用部位事件：n＝3(3.6％)E＝3，(2)注射部位事件n＝19(22.6％)E＝73，(3)装置使用n＝20(23.8％)E＝31。

[0600] E.总结：

[0601] 总之，在PK分析集中，主要结果证明了皮下依库珠单抗谷浓度相比静脉内依库珠单抗谷浓度的非劣效性，几何平均比(GMR)为1.257，90％ CI(1.160，1.361)，p值<0.0001。关于PK/PD，在两个治疗组中，随机治疗期中第一剂后获得的所有游离C5结果均≤0.5μg/mL；定义的完全末端补体抑制的阈值。皮下给药导致所有受试者的依库珠单抗暴露量≥175μg/mL，定义为完全补体抑制的阈值，无意外PK发现。未观察到有治疗伴发ADA阳性结果的参与者。关于安全性，皮下臂至少出现一次AE的患者比例高于静脉内臂，分别为81％和60％。当排除不良装置效应(ADE)时，比例相似：SC 64％与IV 60％。对于ADE，存在以下的施用部位情况：26％(注射相关：23％，接触相关：4％)。对于SAE：SC 5/84(6％)与IV 1/45(2％)。没有报告SADE，也没有脑膜炎球菌病例。

[0602] 关于疗效，两臂的突破性溶血均较低：SC(无事件)与IV(1事件)。SC组和IV组分别有94％和87％的参与者维持了输血避免。SC组和IV组分别有94％和82％的参与者维持了稳定的血红蛋白结果。SC组和IV组分别有45％和47％的参与者观察到PNH症状。

[0603] 序列汇总

[0604]

SEQ ID NO: 1 GYIFSNYWIQ
SEQ ID NO: 2 EILPGSGSTEYTENFKD
SEQ ID NO: 3 YFFGSSPNWYFDV
SEQ ID NO: 4 GASENIYGALN
SEQ ID NO: 5 GATNLAD
SEQ ID NO: 6 QNVLNTPLT
SEQ ID NO: 7 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARY FFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 8 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGA TNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTK VEIK
SEQ ID NO: 9 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKC

CVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 11 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYG ATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
SEQ ID NO: 12 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEW MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 13 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK

[0605]

[0606]

SEQ ID NO: 14 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 15 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKC CVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 16 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNF GTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKP KDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQ FNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
SEQ ID NO: 17 GASENIYHALN
SEQ ID NO: 18 EILPGSGHTEYTENFKD
SEQ ID NO: 19

[0607]

GHIFSNYWIQ
SEQ ID NO: 20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEW MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 21 SYAIS
SEQ ID NO: 22 GIGPFFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO: 23 DTPYFDY
SEQ ID NO: 24 SGDSIPNYYVY
SEQ ID NO: 25 DDSNRPS
SEQ ID NO: 26 QSFDSSLNAEV
SEQ ID NO: 27 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISVWRQAPGQGLEWMGGIGPF FGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFD YWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 28 DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSG IPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSFDSSLNAEVFGGGTK LTVL
SEQ ID NO: 29 NYIS
SEQ ID NO: 30 IIDPDDSYTEYSPSFQG

[0608]

SEQ ID NO: 31
YEYGGFDI
SEQ ID NO: 32
SGDNIGNSYVH
SEQ ID NO: 33
KDNDRPS
SEQ ID NO: 34
GTYDIESYV
SEQ ID NO: 35
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDS YTEYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDI WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 36
SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPS GIPERFSGSNSGNT ATLTISGTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTV L
SEQ ID NO: 37
SSYYVA
SEQ ID NO: 38
AIYTGSGATYKASWAKG
SEQ ID NO: 39
DGGYDYPTHAMHY
SEQ ID NO: 40
QASQNIGSSLA
SEQ ID NO: 41
GASKTHS
SEQ ID NO: 42
QSTKVGSSYGNH
SEQ ID NO: 43
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSHSSYYVAWVRQAPGKGLEWVGAIYT GSGATYKASWAKGRFTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCASDGGYDYPT HAMHYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 44
DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIGSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASKTH SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSTKVGSSYGNHFGGGTKVEIK

[0609]

SEQ ID NO: 45 QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQAPGKGLEWVGAIF TGSGAEYKAEWAKGRVTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCASDAGYDYP THAMHYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELRRGPKVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHE ALHAHYTRKELSLSP
SEQ ID NO: 46 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSSLAWYQQKPGKAPKLLIYGASETES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNTKVGSSYGNTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 47 QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGS SNYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWG QGTLVTVSS
SEQ ID NO: 48 AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFAGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 49 QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGS SNYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLGK
SEQ ID NO: 50 AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS

[0610]

GVPSRFAGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

序列表

<110> 阿雷克森制药公司(ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.)
<120> 皮下(SC)施用抗C5抗体治疗补体相关病症
<130> 0633 WO
<140>
<141>
<150> 63/043,613
<151> 2020-06-24
<160> 50
<170> PatentIn 3.5版本
<210> 1
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”
<400> 1
Gly Tyr Ile Phe Ser Asn Tyr Trp Ile Gln
1 5 10
<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”
<400> 2
Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe Lys
1 5 10 15
Asp
<210> 3
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”

<400> 3
Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10
<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”
<400> 4
Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala Leu Asn
1 5 10
<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”
<400> 5
Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp
1 5
<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”
<400> 6
Gln Asn Val Leu Asn Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 7
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的说明: 合成多肽"
<400> 7

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的说明: 合成多肽"
<400> 8

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

100 105

<210> 9
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明：合成多肽”
<400> 9

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 10
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明：合成多肽”
<400> 10
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys
210 215 220
Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 11

<211> 214

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明：合成多肽”
<400> 11

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Asn Thr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 12
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明：合成多肽”
<400> 12

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly His Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 13
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明：合成多肽”
<400> 13

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

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 14
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明：合成多肽”
<400> 14
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly His Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys
210 215 220
Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala
420 425 430
Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 15
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明：合成多肽”
<400> 15

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125
Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Met Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 16
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明：合成多肽”
<400> 16
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys
210 215 220
Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg
245 250 255
Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Met Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340 345 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 17
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”
<400> 17
Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr His Ala Leu Asn
1 5 10

<210> 18
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”
<400> 18
Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly His Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe Lys
1 5 10 15
Asp

<210> 19
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明：合成肽”
<400> 19
Gly His Ile Phe Ser Asn Tyr Trp Ile Gln
1 5 10
<210> 20
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明：合成多肽”
<400> 20
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly His Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys
210 215 220
Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 21
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明：合成肽”
<400> 21
Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”

<400> 22

Gly Ile Gly Pro Phe Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”

<400> 23

Asp Thr Pro Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”

<400> 24

Ser Gly Asp Ser Ile Pro Asn Tyr Tyr Val Tyr
1 5 10

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”

<400> 25
Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser
1 5
<210> 26
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”
<400> 26
Gln Ser Phe Asp Ser Ser Leu Asn Ala Glu Val
1 5 10
<210> 27
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明: 合成多肽”
<400> 27
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Val Trp Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Gly Pro Phe Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Thr Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115
<210> 28
<211> 108

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明：合成多肽”
<400> 28

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

<210> 29
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明：合成肽”
<400> 29

Asn Tyr Ile Ser
1

<210> 30
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明：合成肽”
<400> 30

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 31

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”

<400> 31

Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 32

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”

<400> 32

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val His

1 5 10

<210> 33

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”

<400> 33

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”

<400> 34
Gly Thr Tyr Asp Ile Glu Ser Tyr Val
1 5
<210> 35
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明: 合成多肽”
<400> 35
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
35 40 45
Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
50 55 60
Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115
<210> 36
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明: 合成多肽”
<400> 36
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Tyr Asp Ile Glu Ser Tyr Val
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 37
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”
<400> 37
Ser Ser Tyr Tyr Val Ala
1 5

<210> 38
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”
<400> 38
Ala Ile Tyr Thr Gly Ser Gly Ala Thr Tyr Lys Ala Ser Trp Ala Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 39
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”
<400> 39

Asp Gly Gly Tyr Asp Tyr Pro Thr His Ala Met His Tyr
1 5 10
<210> 40
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”
<400> 40
Gln Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ser Leu Ala
1 5 10
<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”
<400> 41
Gly Ala Ser Lys Thr His Ser
1 5
<210> 42
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明: 合成肽”
<400> 42
Gln Ser Thr Lys Val Gly Ser Ser Tyr Gly Asn His
1 5 10
<210> 43
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明: 合成多肽”

<400> 43

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ser His Ser Ser
20 25 30
Tyr Tyr Val Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Val Gly Ala Ile Tyr Thr Gly Ser Gly Ala Thr Tyr Lys Ala Ser Trp
50 55 60
Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Ser Asp Gly Gly Tyr Asp Tyr Pro Thr His Ala Met His Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 44
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明：合成多肽”

<400> 44

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ser
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Lys Thr His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Thr Lys Val Gly Ser Ser
85 90 95
Tyr Gly Asn His Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 45
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明: 合成多肽”
<400> 45

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val His Ser Ser
20 25 30
Tyr Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Val Gly Ala Ile Phe Thr Gly Ser Gly Ala Glu Tyr Lys Ala Glu Trp
50 55 60
Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Ser Asp Ala Gly Tyr Asp Tyr Pro Thr His Ala Met His Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Arg Arg Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro
450

<210> 46
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明：合成多肽”
<400> 46
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Glu Thr Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Thr Lys Val Gly Ser Ser
85 90 95
Tyr Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 47
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明：合成多肽”
<400> 47
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ser Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Asn Val Asp Thr Thr Met Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 48
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明：合成多肽”
<400> 48

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

<210> 49
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明：合成多肽”
<400> 49

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ser Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Asn Val Asp Thr Thr Met Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 50
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“人工序列的说明：合成多肽”
<400> 50
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ala Gly
50 55 60
Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

FACIT疲劳量表（第4版）

以下是其他患有您疾病的人所说的重要声明列表。
请圈出或标记每行一个数字，以指示适合您过去7天的反应。

		一点也不	一点点	有点	很多	非常多
HI7	我感到疲劳	0	1	2	3	4
HI12	我觉得浑身无力	0	1	2	3	4
An1	我感到无精打采（“筋疲力尽”）	0	1	2	3	4
An2	我觉得累了	0	1	2	3	4
An3	我很难开始做事，因为我累了	0	1	2	3	4
An4	我很难完成事情，因为我累了	0	1	2	3	4
An5	我有精力	0	1	2	3	4
An7	我能做我的日常活动	0	1	2	3	4
An8	我白天需要睡觉	0	1	2	3	4
An12	我太累了，吃不下东西	0	1	2	3	4
An14	我需要帮助来做我的惯常活动	0	1	2	3	4
An15	我因太累故无法做我想做的事而感到沮丧	0	1	2	3	4
An16	我不得不限制我的社交活动，因为我累了	0	1	2	3	4

SAMPLE NOT FOR PATIENT USE

英语（通用）
版权所有1987,1997

2007年11月16日
第1页，共1页

图1

EORTC QLQ-C30（第3版）

我们对您和您的健康的一些情况感兴趣。请自己回答所有问题，圈出最适合自己的数字。没有“正确”或“错误”的答案。您提供的信息将被严格保密。

请填写您的名字首字母：
您的出生日期（日，月，年）：
今天的日期（日，月，年）：

	一点也不	一点点	很多	非常多
1. 您在做剧烈活动时有困难吗，比如拎着沉重的购物袋或行李箱？	1	2	3	4
2. 您长时间散步有困难吗？	1	2	3	4
3. 您在屋外短时间散步有困难吗？	1	2	3	4
4. 白天您需要躺在床上或椅子上吗？	1	2	3	4
5. 您在吃饭、穿衣、洗澡或上厕所时需要帮助吗？	1	2	3	4

过去一周：

	一点也不	一点点	很多	非常多
6. 您的工作或其他日常活动是否受限？	1	2	3	4
7. 您在追求自己的爱好或其他休闲活动方面受到限制吗？	1	2	3	4
8. 您呼吸急促吗？	1	2	3	4
9. 您有疼痛过吗？	1	2	3	4
10. 您需要休息吗？	1	2	3	4
11. 您睡不着吗？	1	2	3	4
12. 您感到虚弱吗？	1	2	3	4
13. 您缺乏食欲吗？	1	2	3	4
14. 您觉得恶心吗？	1	2	3	4
15. 您呕吐了吗？	1	2	3	4

请转到下一页

SAMPLE - NOT FOR PATIENT USE

图2A

过去一周：

	一点也不	一点点	很多	非常多
16. 您便秘了吗？	1	2	3	4
17. 您腹泻了吗？	1	2	3	4
18. 您累了吗？	1	2	3	4
19. 疼痛是否干扰了您的日常活动？	1	2	3	4
20. 您是否很难集中注意力在诸如看报纸或看电视之类的事情上？	1	2	3	4
21. 您感到紧张吗？	1	2	3	4
22. 您担心吗？	1	2	3	4
23. 您感到烦躁吗？	1	2	3	4
24. 您感到沮丧吗？	1	2	3	4
25. 您记东西有困难吗？	1	2	3	4
26. 您的身体状况或医学治疗是否干扰了您的家庭生活？	1	2	3	4
27. 您的身体状况或医学治疗是否干扰了您的社交活动？	1	2	3	4
28. 您的身体状况或医学治疗是否给您造成了经济困难？	1	2	3	4

对于以下问题，请圈出最适合您的1到7之间的数字：

29. 在过去一周里，您对自己的整体健康状况如何评价？

1 2 3 4 5 6 7

非常差 好极了

30. 您如何评价过去一周的整体生活质量？

1 2 3 4 5 6 7

非常差 好极了

©版权所有1995 EORTC 生活质量组。保留所有权利。版本3.0

SAMPLE - NOT FOR PATIENT USE

图2B

10.6.3.1. 治疗施用满意度问卷-静脉内

说明：请基于您的Soliris治疗完成以下问题。您的Soliris是通过一根细塑料管和一根针头给药的，针头直接插入您手臂的静脉，称为静脉内或IV输注。请基于您最近的Soliris IV输注回答问题。

1. 考虑到IV输注，您对IV输注的满意程度或不满意程度如何？

非常满意	满意	既没有满意也没有不满意	不满意	非常不满意

2. 考虑到IV输注，您如何评价药物注射部位的疼痛、肿胀或发红？

无	轻度	中度	严重	非常严重

3. 考虑到IV输注，您如何评价IV输注过程中的疼痛？

无	轻度	中度	严重	非常严重

4. 考虑到IV输注，IV输注的副作用是否如您所预期？

比预期的要好得多	比预期的要好一些	符合我的预期	比我的预期还要糟糕	比我的预期糟糕得多

5. 在接受IV输注之前，您是否对输注感到焦虑？

一点也不	一点点	有点	很多	非常多

6. 当您接受IV输注时，您是否担心自己的病症会恶化？

一点也不	一点点	有点	很多	非常多

7. 当您接受IV输注时，您是否会为自己的疾病感到焦虑？

一点也不	一点点	有点	很多	非常多

8. 考虑到IV输注，您对IV输注治疗您的疾病有多大信心？

一点也不	一点点	有点	很多	非常多

9. 当您接受IV治疗时，您是否感觉受到IV输注的限制？

一点也不	一点点	有点	很多	非常多

10. 考虑到IV输注，您获得IV输注有多方便？

非常方便	方便	既没有方便也没有不方便	不方便	非常不方便

11. 考虑到IV输注，您对获得IV输注所需的时间量有何感想？

太短	刚刚好	太长了

12. 考虑到IV输注，您是否觉得获得IV输注的时间长度与您预期的一样？

比预期短得多	略短于预期	正如预期的那样	比预期时间长一些	比预期长得多

13. 考虑到IV输注，您对获得输注所需的时间量有多烦恼？

一点也不烦	有点烦	中度困扰	很烦	非常烦

14. IV输注的花费：

a) 干扰您的惯常或日常活动？

一点也不	一点点	有点	很多	非常多

b) 限制您的日常活动？

从不	很少	有时	大多数时候	总是

15. 由于施加IV输注的时间很长，您是否觉得自己在其他事情上失去了时间或获得了时间？

失去了很多时间	失去了一些时间	既没有失去也没有获得时间	获得了一些时间	获得了很多时间

16. 当您接受IV输注治疗时，您是否能够尽可能多地与您的护士和/或医生谈论您的病情？（请只勾选一个答案）

是的，我有足够的时间和我的护士和/或医生交谈。
是的，但我希望有更多的时间与我的护士和/或医生交谈。
在治疗期间，我是否有时间与护士和/或医生交谈对我来说无关紧要。
不，我没有足够的时间和我的护士和/或医生交谈。
不，我根本没有和我的护士和/或医生交谈。

17. IV输注是否会影响您与护士和/或医生谈论疾病和其他问题的时间量？

是	否

18. 考虑到IV输注，如果有选择，您会偏好哪一种（两种选择都以相同的方式治疗您的疾病）？请勾选一个。

偏好静脉内（IV）注射，通过端口或薄塑料管和针头注入静脉（IV点滴）。这种治疗选择通常需要30分钟至2小时。
偏好皮下（SC）注射，在大腿或腹部（或肚子）使用装置。这种治疗选择通常需要10-30分钟。不偏好治疗选项。

19. 考虑到IV输注，您会向其他患者推荐您接受治疗（IV输注）的方式吗？

肯定是的	可能是的	我不知道	可能不会	绝对不是

18.6.3.2. 治疗施用满意度问卷-皮下

指导：请基于您的依库珠单抗治疗完成以下问题。您的依库珠单抗是通过放置在大腿或腹部（或肚子）区域的两个装置给药的，称为皮下或SC输注。请基于您最近的依库珠单抗SC输注回答问题。

1. 考虑SC输注，您对SC输注有多满意或不满意？

非常满意　满意　既没有满意也没有不满意　不满意　非常不满意

2. 考虑SC输注，您如何评价药物输注部位的疼痛、肿胀或发红？

无　轻度　中度　严重　非常严重

3. 考虑SC输注，您如何评价SC输注过程中的疼痛？

无　轻度　中度　严重　非常严重

4. 考虑SC输注，SC输注的副作用是否如您预期的那样？

比预期的要好得多　比预期的要好一些　符合我的预期　比我的预期还要糟糕　比我的预期糟糕得多

5. 在接受SC输注之前，您是否对输注感到焦虑？

一点也不　一点点　有点　很多　非常多

6. 当您接受SC输注时，您是否担心您的病症会恶化？

一点也不　一点点　有点　很多　非常多

7. 当您接受SC输注时，您是否会因为疾病而感到焦虑？

一点也不　一点点　有点　很多　非常多

8. 考虑到SC输注，您对SC输注治疗您的疾病有多大信心？

一点也不　一点点　有点　很多　非常多

9. 当您接受SC治疗时，您是否感觉受到SC输注的限制？

一点也不　一点点　有点　很多　非常多

10. 考虑到SC输注，您获得SC输注有多方便？

非常方便　方便　既没有方便也没有不方便　不方便　非常不方便

11. 考虑SC输注，您对获得SC输注所需的时间量有何感想？

太短　刚刚好　太长了

12. 考虑到SC输注，您是否觉得获得SC输注的时间长度与您预期的一样？

比预期短得多　略短于预期　正如预期的那样　比预期时间长一些　比预期长得多

13. 考虑SC输注，您对获得输注所需的时间量有多烦恼？

一点也不烦　有点烦　中度困扰　很烦　非常烦

14. SC输注的花费：

a) 干扰您的惯常或日常活动？

一点也不　一点点　有点　很多　非常多

b) 限制您的日常活动？

从不　很少　有时　大多数时候　总是

15. 由于施加SC输注的时间很长，您是否觉得自己在其他事情上失去了时间或获得了时间？

失去了很多时间　失去了一些时间　既没有失去也没有获得时间　获得了一些时间　获得了很多时间

16. 当您接受SC输注治疗时，您是否能够尽可能多地与您的护士和/或医生谈论您的病情？（请只勾选一个答案）

是的，我有足够的时间和我的护士和/或医生交谈。
是的，但我希望有更多的时间与我的护士和/或医生交谈。
在治疗期间，我是否有时间与护士和/或医生交谈对我来说无关紧要。
不，我没有足够的时间和我的护士和/或医生交谈。
不，我根本没有和我的护士和/或医生交谈。

17. SC输注是否会影响您与护士和/或医生谈论疾病和其他问题的时间量？

是　否

18. 考虑到SC治疗，如果有选择，您会偏好哪一种（两种选择都以相同的方式治疗疾病）？请勾选一个。

偏好静脉内（IV）注射，通过端口或薄塑料管和针头注入静脉（IV点滴）。这种治疗选择通常需要35分钟至2小时。
偏好皮下（SC）注射，在大腿或腹部（或肚子）使用装置。这种治疗选择通常需要10-20分钟。
不偏好治疗选项。

19. 考虑到SC治疗，您会向其他患者推荐您接受治疗（SC输注）的方式吗？

肯定是的　可能是的　我不知道　可能不会　绝对不是

图4

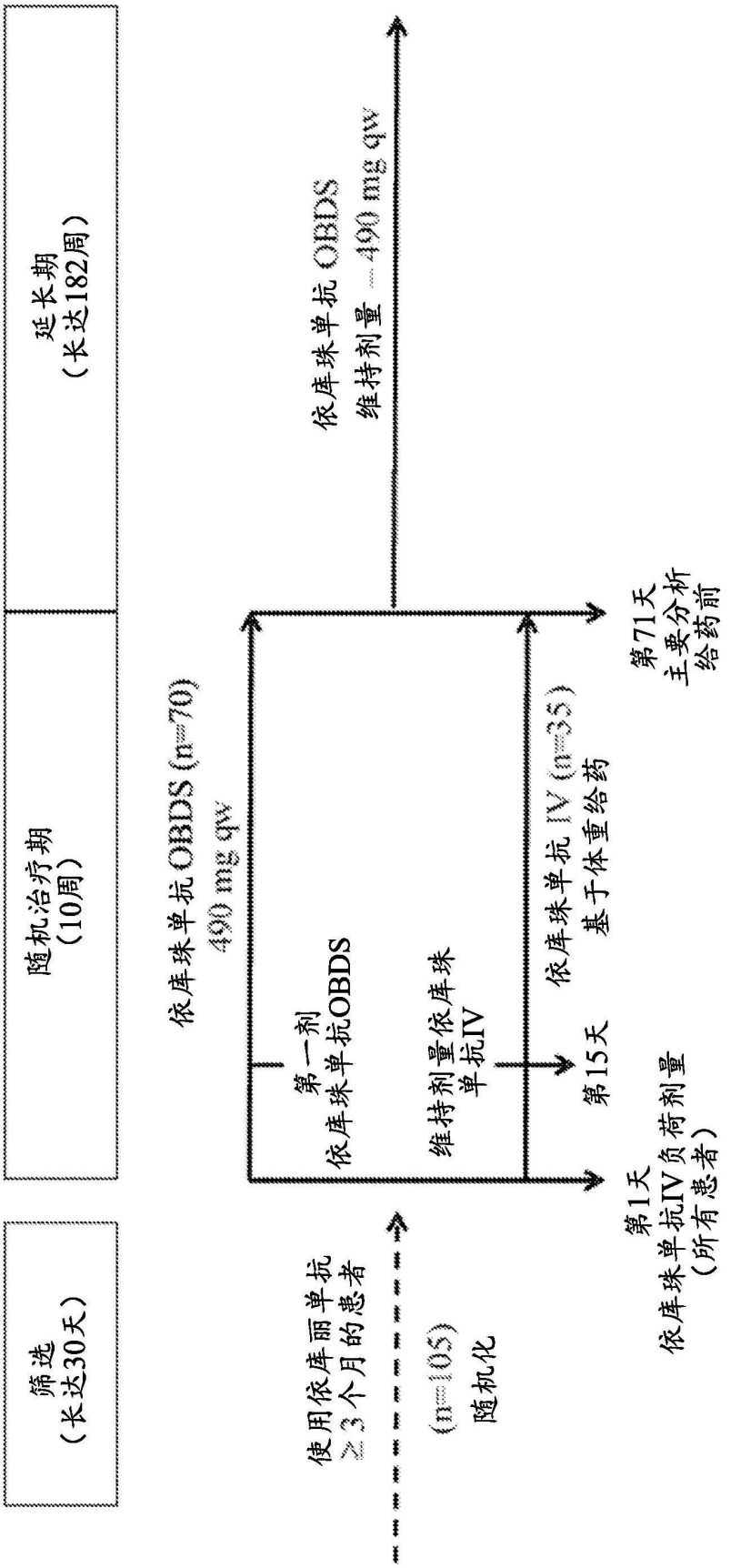

筛选
（长达30天）
随机治疗期
（10周）
延长期
（长达182周）
使用依库丽单抗
≥3个月的患者
（n=105）
随机化
依库珠单抗 OBDS (n=70)
490 mg qw
第一剂
依库珠单抗OBDS
维持剂量依库珠
单抗IV
依库珠单抗 IV (n=35)
基于体重给药
第1天
依库珠单抗IV负荷剂量
（所有患者）
第15天
依库珠单抗 OBDS
维持剂量 490 mg qw
第71天
主要分析
给药前

图5

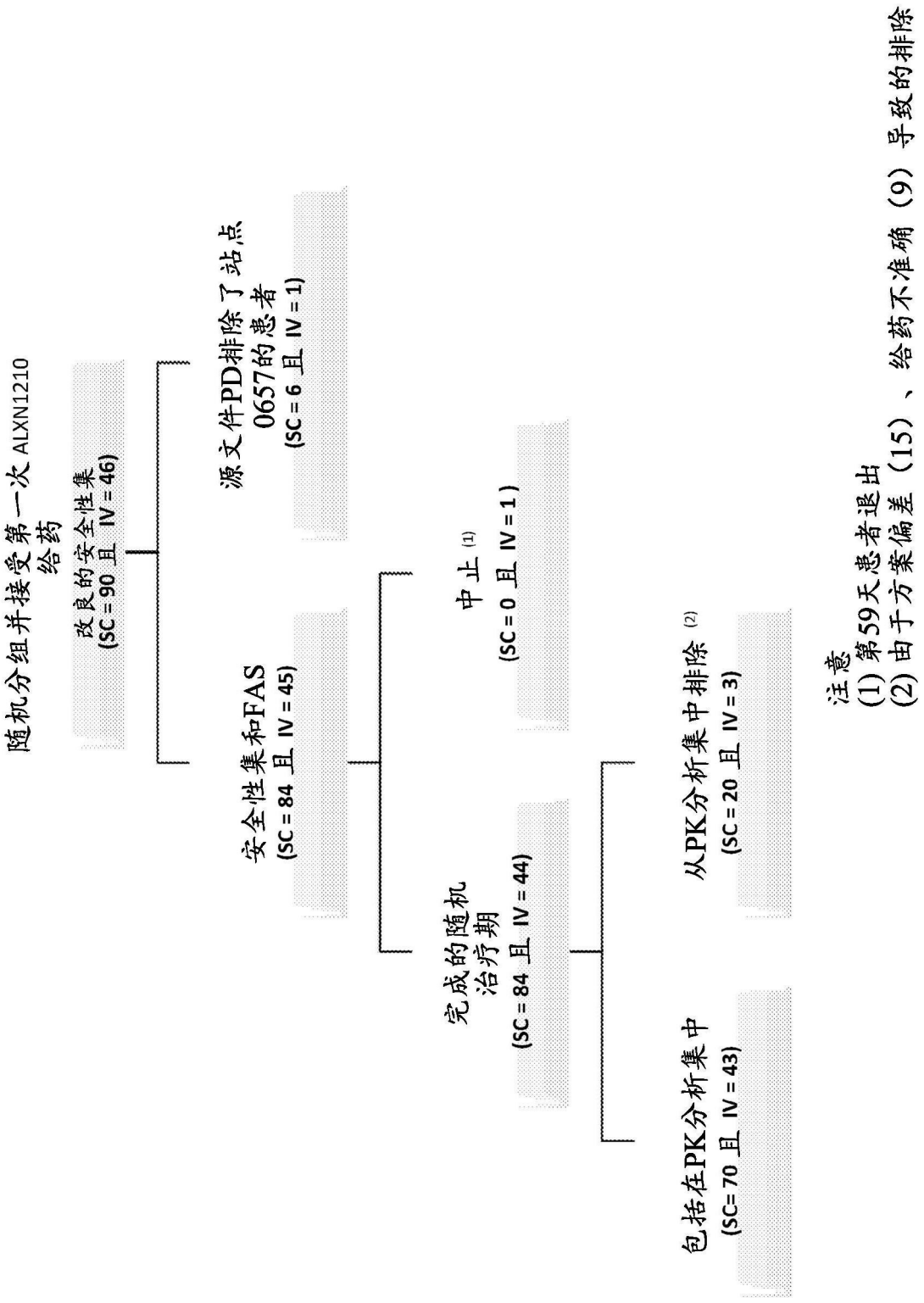

随机分组并接受第一次 ALXN1210 给药
改良的安全性集 (SC = 90 且 IV = 46)
源文件PD排除了站点 0657的患者 (SC = 6 且 IV = 1)
安全性集和FAS (SC = 84 且 IV = 45)
中止 (1) (SC = 0 且 IV = 1)
完成的随机治疗期 (SC = 84 且 IV = 44)
从PK分析集中排除 (2) (SC = 20 且 IV = 3)
包括在PK分析集中 (SC= 70 且 IV = 43)
注意
(1) 第59天患者退出
(2) 由于方案偏差（15）、给药不准确（9）导致的排除

图6

人口统计学和基线特征（FAS）

变量	依库珠单抗 IV (N=45)	依库珠单抗 SC (N=84)	总计 (N=129)
性别，n (%)			
男性	20 (44.4)	40 (47.6)	60 (46.5)
种族，n (%)			
白色人种	29 (64.4)	63 (75.0)	92 (71.3)
未报告	6 (13.3)	13 (15.5)	19 (14.7)
黑色人种或非裔美国人	4 (8.9)	3 (3.6)	7 (5.4)
亚洲人	2 (4.4)	0	2 (1.6)
未知或其他	3 (6.6)	5 (6.0)	8 (6.2)
美洲印第安人或阿拉斯加原住民	1 (2.2)	0	1 (0.8)
签署知情同意书时的年龄（岁）			
n	45	84	129
平均值(SD)	46.4 (13.22)	45.3 (14.47)	45.7 (14.00)
中值	44.0	42.5	44.0
最小值、最大值	24, 77	18, 79	18, 79

图7A

人口统计和基线特征（FAS）[续]

变量	依库珠单抗 IV (N=45)	依库珠单抗 SC (N=84)	总计 (N=129)
签署知情同意书时的年龄类别（岁），n（%）			
18岁至65岁	41 (91.1)	75 (89.3)	116 (89.9)
>65岁	4 (8.9)	9 (10.7)	13 (10.1)
基线体重（kg）			
n	45	84	129
平均值(SD)	73.68 (12.655)	72.52 (12.611)	72.92 (12.589)
中值	73.00	72.15	72.30
最小值，最大值	52.0, 98.4	43.5, 98.0	43.5, 98.4
基线体重（kg）类别，n（%）			
≥ 40 kg 至 < 60 kg	8 (17.8)	13 (15.5)	21 (16.3)
≥ 60 kg 至 < 100 kg	37 (82.2)	71 (84.5)	108 (83.7)

图7B

主要PK非劣效性分析

	依库珠单抗 IV (N=43)			依库珠单抗 SC (N=70)			几何最小二乘均值比			
								比率的		
$C_{谷}$ (μg/mL)	n	几何 LSM	SE	n	几何 LSM	SE	(SC/IV)	90% CI	z评分	p值
第1阶段	17	476.85	1.066	33	560.69	1.053	1.176	(1.046, 1.322)	5.526	
第2阶段	26	468.43	1.060	37	627.80	1.054	1.340	(1.197, 1.500)	7.640	
加权总体结果							1.257	(1.160, 1.361)	9.310	<.0001

注：SE = 标准误差；LSM = 最小二乘均值；CI = 置信区间。
注：第1阶段人群是样本量重新估计分析中包括的所有患者。
第2阶段人群是未作为样本量重新估计分析的一部分进行分析的所有患者。
注：对对数变换参数执行混合模型，并将治疗和分层体重组作为固定效应。
注：几何最小二乘均值是来自混合模型的经过逆向变换到原始量表后的最小二乘均值。
注：在逆向变换到原始量表后呈现90%置信区间。
注：在每个阶段计算z分数，并使用预先指定的权重.5和.5显示为组合评分。如果加权总z评分 > 1.645，则达到统计显著性。

图8

森林图：PK非劣效性
几何最小二乘均值比(SC/IV)
比率的90%置信区间
药代动力学分析集（n = 113）
符合方案分析集（n = 106）
全分析集（n = 127）
改良的全分析集（n = 134）
全分析集（数据输入）（n = 128）
mFAS（数据输入）（n = 135）
1.257
1.233
1.281
1.276
1.283
1.277
(1.160, 1.361)
(1.134, 1.341)
(1.183, 1.388)
(1.181, 1.378)
(1.184, 1.389)
(1.183, 1.379)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
1.8
2.0
有利于依库珠单抗IV
有利于依库珠单抗SC

图9

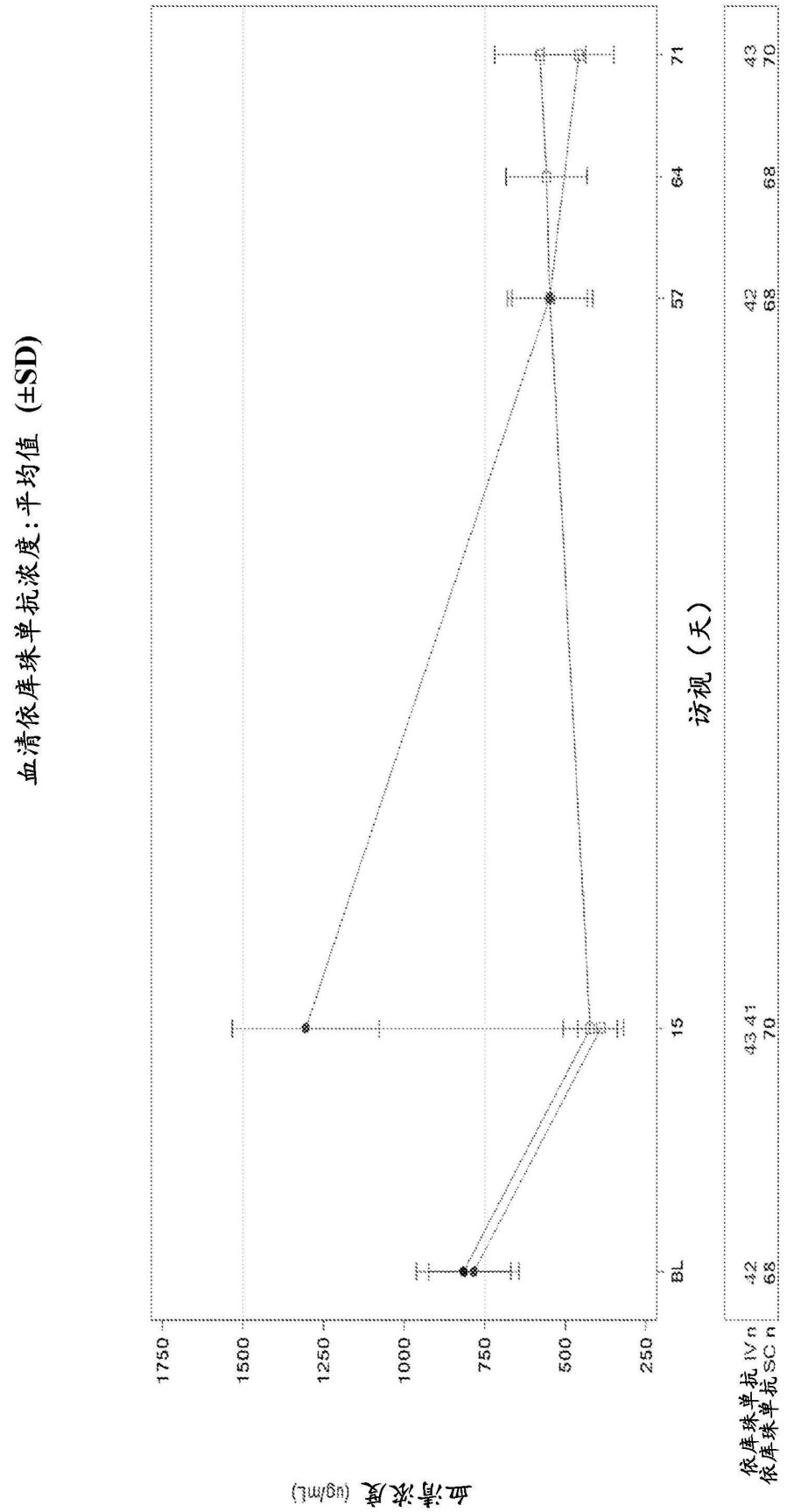

血清依库珠单抗浓度:平均值 (±SD)
血清浓度 (μg/mL)
1750
1500
1250
1000
750
500
250
BL
15
57
64
71
访视（天）
依库珠单抗 IV n
依库珠单抗 SC n
42
68
43 41
70
42
68
68
43
70

图10

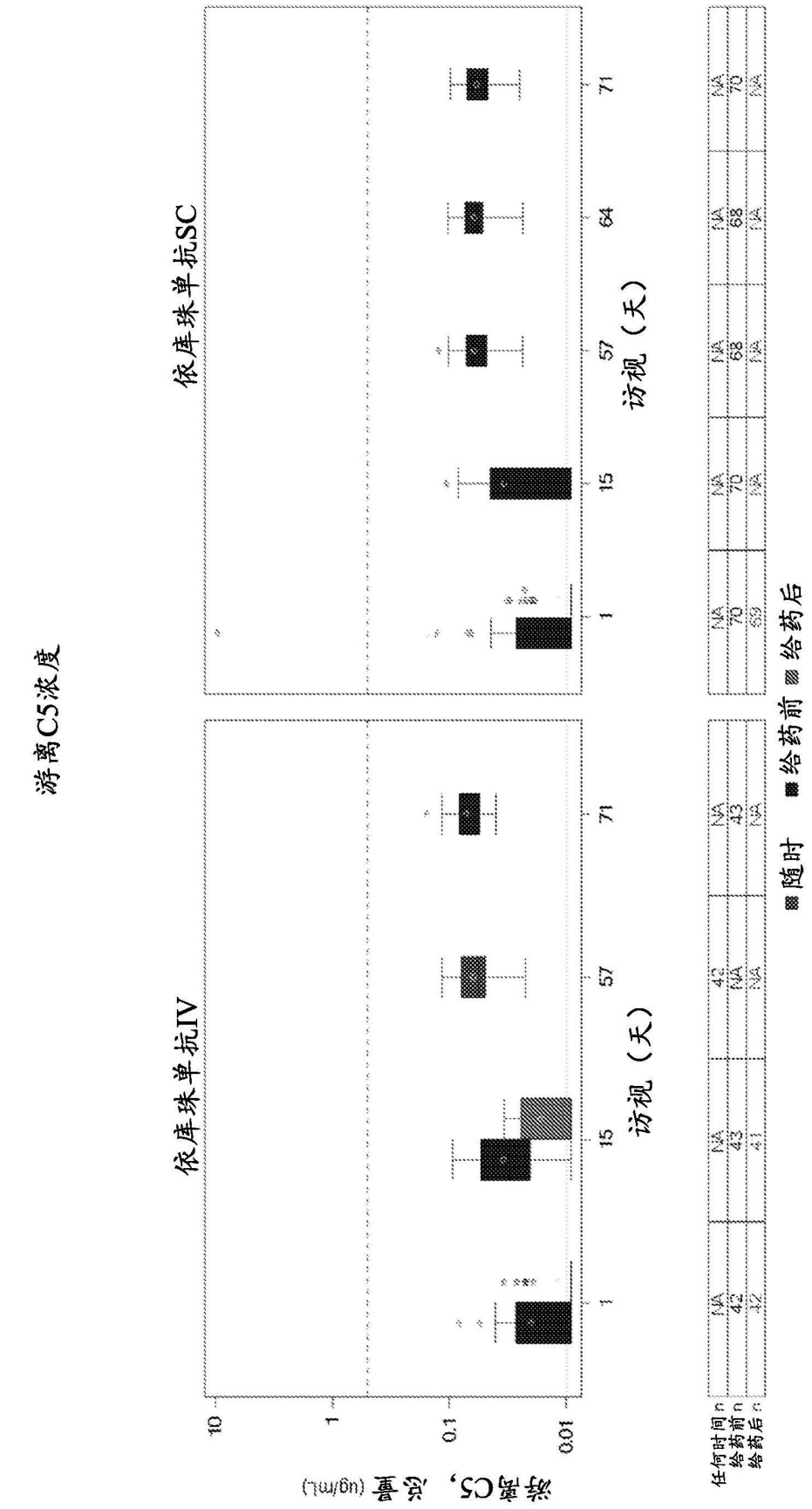

游离C5浓度
依库珠单抗IV
依库珠单抗SC
游离C5，总量 (ug/mL)
10
1
0.1
0.01
访视（天）
1
15
57
71
64
任何时间 n
给药前 n
给药后 n
NA
42
43
41
70
68
69
随时
给药前
给药后

图11

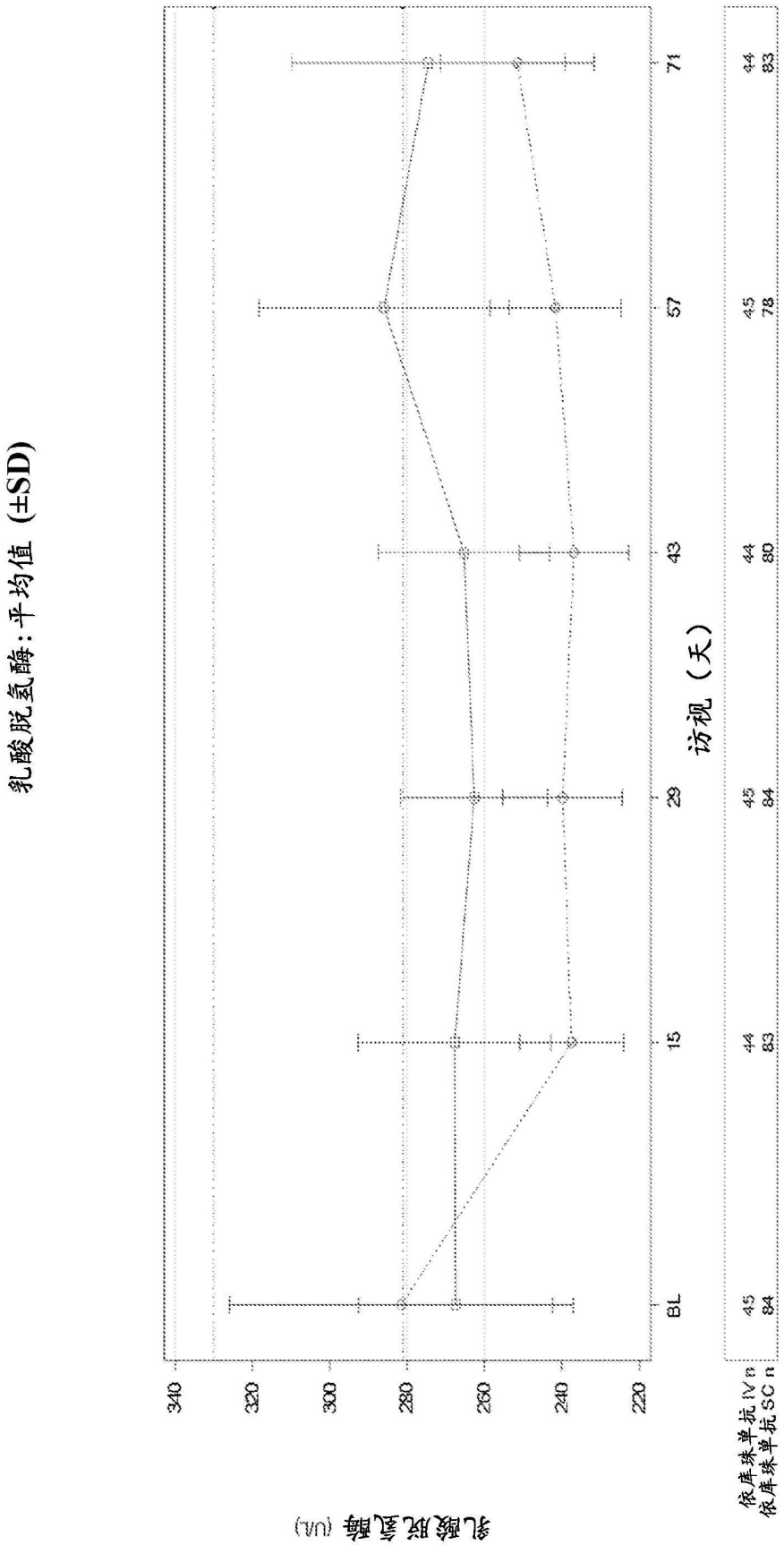

乳酸脱氢酶:平均值 (±SD)
乳酸脱氢酶 (UA)
340
320
300
280
260
240
220
BL
15
29
43
57
71
访视（天）
依库珠单抗 IV n
依库珠单抗 SC n
45 84
44 83
45 84
44 80
45 78
44 83

图12

穿透性溶血和输血避免

	依库珠单抗 IV (N=45)				依库珠单抗 SC (N=84)			
	经历穿透性溶血的患者 (n)	患者数量 (m)	百分比 (%)	95% CI	经历穿透性溶血的患者 (n)	患者数量 (m)	百分比 (%)	95% CI
到第71天	1	45	2.2	(0.06, 11.77)	0	84	0	(0.00, 4.30)
	维持避免输血的患者 (n)	患者数量 (m)	百分比 (%)	95% CI	维持避免输血的患者 (n)	患者数量 (m)	百分比 (%)	95% CI
到第71天	39	45	86.7	(73.21, 94.95)	79	84	94.0	(86.65, 98.04)

图13

血红蛋白稳定性与PNH症状

	依库珠单抗 IV (N=45)					依库珠单抗 SC (N=84)				
	维持稳定化血红蛋白的患者 (n)	患者数量 (m)	百分比 (%)	95% CI	维持稳定化血红蛋白的患者 (n)	患者数量 (m)	百分比 (%)	95% CI		
到第71天	36	44	81.8	(67.29, 91.81)	73	78	93.6	(85.67, 97.89)		
	显示PNH症状的患者 (n)	患者数量 (m)	百分比 (%)	95% CI	显示PNH症状的患者 (n)	患者数量 (m)	百分比 (%)	95% CI		
到第71天	21	45	46.7	(31.66, 62.13)	38	84	45.2	(34.34, 56.48)		

图14

治疗伴发AE概述

	依库珠单抗 IV (N=45)		依库珠单抗 SC (N=84)		总计 (N=129)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
任何治疗伴发不良事件 (TEAE)	27 (60.0)	70	67 (79.8)	284	94 (72.9)	354
任何治疗伴发严重TEAE (TESAE)	1 (2.2)	1	5 (6.0)	5	6 (4.7)	6
TESAE 导致研究药物退出	0	0	0	0	0	0
TEAE导致研究药物退出	0	0	0	0	0	0
任何不良装置效应（ADE）	NA	NA	38 (45.2)	107	NA	NA
施用站点条件			22 (26.2)	76		
装置使用			20 (23.8)	31		
任何严重ADE（SADE）	NA	NA	0	0	NA	NA
死亡	0	0	0	0	0	0
与装置/装置使用无关的TEAE	27 (60.0)	70	54 (64.3)	177	81 (62.8)	247

图15

严重不良事件

	依库珠单抗 IV (N=45)		依库珠单抗 SC (N=84)		总计 (N=129)	
首选语（PT）	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
具有治疗伴发严重不良事件的患者	1 (2.2)	1	5 (6.0)	5	6 (4.7)	6
中性粒细胞减少症	0	0	1 (1.2)	1	1 (0.8)	1
晶状体脱位	0	0	1 (1.2)	1	1 (0.8)	1
胆囊炎	1 (2.2)	1	0	0	1 (0.8)	1
胃肠炎	0	0	1 (1.2)	1	1 (0.8)	1
颈臂综合征	0	0	1 (1.2)	1	1 (0.8)	1
尿潴留	0	0	1 (1.2)	1	1 (0.8)	1

图16