



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202404632 A

(43)公開日：中華民國 113 (2024) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：112112361

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 30 日

(51)Int. Cl.：

A61K39/395 (2006.01)

C07K16/18 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P37/06 (2006.01)

(30)優先權：2022/04/04

歐洲專利局

22166585.4

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

日商中外製藥股份有限公司 (日本) CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：波爾托爾斯 賽門 伯崔恩德 瑪麗 BUATOIS, SIMON BERTRAND MARIE

(FR)；五反田圭介 GOTANDA, KEISUKE (JP)；四宮賢治 SHINOMIYA, KENJI

(JP)；莎斯泰利 亞歷山卓 安東尼 伯納德 SOSTELLY, ALEXANDRE ANTOINE

BERNARD (FR)；蘇伯列特 安東尼 保羅 馬克森斯 SOUBRET, ANTOINE

PAUL MAXENCE (FR)

(74)代理人：陳長文；王淑靜

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：23 共 81 頁

(54)名稱

用於藉由使用抗 C 5 抗體克羅伐單抗治療或預防格林－巴利症候群之劑量及投予方案

(57)摘要

本發明涉及抗 C5 抗體，特定而言抗 C5 抗體克羅伐單抗用於治療或預防個體的 GBS 之方法中之劑量及投予方案。本發明之該劑量及治療方案包括向該個體投予負載劑量之抗 C5 抗體，較佳為該抗 C5 抗體克羅伐單抗，隨後投予該抗 C5 抗體之一個或多個維持劑量，其中初始投予負載劑量係經靜脈內給予該個體且該等維持劑量係以比靜脈內投予負載劑量更低的劑量皮下投予。

The present invention relates to a dosage and administration regimen of anti-C5 antibodies, particularly of the anti-C5 antibody Crovalimab, for use in a method of treating or preventing GBS in a subject. The dosage and treatment regimen of the present invention include the administration of an anti-C5 antibody, preferably of the anti-C5 antibody Crovalimab, with loading dose followed by the administration of (a) maintenance dose(s) of the anti-C5 antibody to the subject, wherein the initial administered loading dose is intravenously given to the subject and the maintenance doses are subcutaneously administered in a lower dosage as the intravenously administered loading dose.

指定代表圖：

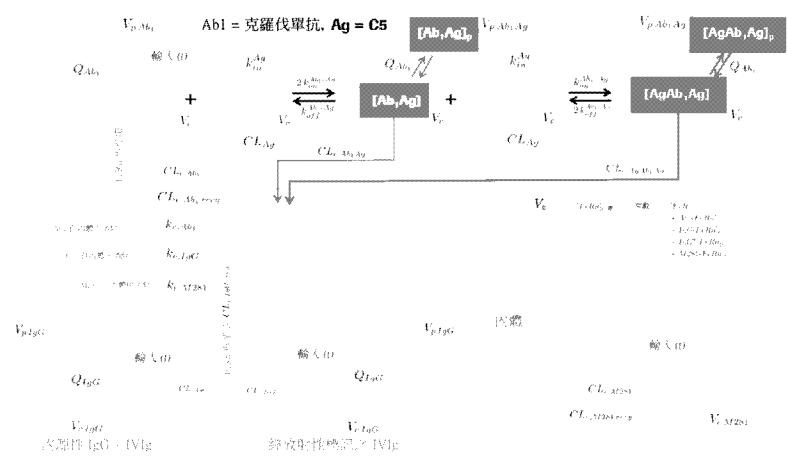


圖 4



【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於藉由使用抗 C5 抗體克羅伐單抗治療或預防格林-巴利症候群之劑量及投予方案

【英文發明名稱】 DOSAGE AND ADMINISTRATION REGIMEN FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF GUILLAN-BARRÉ SYNDROME BY THE USE OF THE ANTI-C5 ANTIBODY CROVALIMAB

【中文】本發明涉及抗 C5 抗體，特定而言抗 C5 抗體克羅伐單抗用於治療或預防個體的 GBS 之方法中之劑量及投予方案。本發明之該劑量及治療方案包括向該個體投予負載劑量之抗 C5 抗體，較佳為該抗 C5 抗體克羅伐單抗，隨後投予該抗 C5 抗體之一個或多個維持劑量，其中初始投予負載劑量係經靜脈內給予該個體且該等維持劑量係以比靜脈內投予負載劑量更低的劑量皮下投予。

【英文】The present invention relates to a dosage and administration regimen of anti-C5 antibodies, particularly of the anti-C5 antibody Crovalimab, for use in a method of treating or preventing GBS in a subject. The dosage and treatment regimen of the present invention include the administration of an anti-C5 antibody, preferably of the anti-C5 antibody Crovalimab, with loading dose followed by the administration of (a) maintenance dose(s) of the anti-C5 antibody to the subject, wherein the initial administered loading dose is intravenously given to the subject and the maintenance doses are subcutaneously administered in a lower dosage as the intravenously administered loading dose.

【指定代表圖】

圖 4

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於藉由使用抗 C5 抗體克羅伐單抗治療或預防格林-巴利症候群之劑量及投予方案

【英文發明名稱】 DOSAGE AND ADMINISTRATION REGIMEN FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF GUILLAN-BARRÉ SYNDROME BY THE USE OF THE ANTI-C5 ANTIBODY CROVALIMAB

【技術領域】

【0001】 本發明涉及抗 C5 抗體，特定而言抗 C5 抗體克羅伐單抗 (Crovalimab) 用於治療或預防格林-巴利症候群 (GBS) 之方法中之劑量及投予方案。本發明之該劑量及治療方案包括向該個體投予負載劑量之抗 C5 抗體，較佳為該抗 C5 抗體克羅伐單抗，隨後投予該抗 C5 抗體之一個或多個維持劑量，其中初始投予負載劑量係經靜脈內給予該個體且該等劑量係以比靜脈內投予負載劑量更低的劑量皮下投予。

【先前技術】

【0002】 典型途徑通常藉由抗原-抗體複合物之形成來活化。獨立地，活化凝集素途徑之第一步為結合特定凝集素，諸如聚甘露糖結合凝集素 (MBL)、H-纖維膠凝蛋白、M-纖維膠凝蛋白、L-纖維膠凝蛋白及 C 型凝集素 CL-11。相比之下，替代途徑自發地經歷低水平之周轉活化，其可容易地在外來或其他異常表面 (細菌、酵母、經病毒感染之細胞或受損組織) 上放大。此等途徑在補體成分 C3 藉由活性蛋白酶裂解而產生 C3a 及 C3b 之點處匯合。

【0003】 格林-巴利症候群 (GBS) 為一種罕見但可能致命的周邊神經及神經根疾病，其通常由感染引發。GBS 為一種急性、異質性、麻痺性、發炎性周邊神經疾病，其特徵為快速進展、對稱的肢體無力，導致肌肉對刺激之反應減弱或甚至消失 [1]。

【0004】 GBS 之預後由急性期軸突丟失之程度所決定，且若在急性期藉由有效的早期治療將軸突損傷降至最低，則可以在疾病高峰後幾個月，預期存活的運動軸突會產生足夠的神經再生及側枝發芽，從而引起長期恢復。靜脈內注射免疫球蛋白 (IVIg) (每天 400 mg/kg 體重，持續 5 天) 及血漿置換 (PE) (50 mL 血漿/kg 體重，五次，歷經 1-2 週)，二者均於 1980 年代引入，為針對 GBS 之既定治療，並被視為與一線治療同等有效。PE 及 IVIg 顯示 [2,3,4] 可在無力發作後 2 週內開始的疾病急性期及亞急性期時加快恢復。在此等時段之外，缺乏關於功效之證據，並且尚不清楚此等治療是否足以改善格林-巴利症候群患者之長期結局 [3,4]。由於與血漿置換相比，IVIg 更容易投予且通常更廣泛使用，因此其通常為首選治療。抑制補體為治療 GBS 之新穎方法；補體活化似乎會引起 GBS 中之神經退化。早期的急性治療可防止補體介導之長期神經損傷。補體活化被認為在所有 GBS 變異型之發病機制中發揮重要作用 [5]。支持使用 C5 補體抑制劑 (依庫珠單抗 (eculizumab)) 之人類概念驗證資料可獲自嚴重 GBS 患者之 2 期 JET 研究 [6]。此項研究為一項在日本進行之為期 24 週、多中心、雙盲、安慰劑對照之隨機 2 期試驗。在此項研究中，主要結局，即截至第 4 週恢復行走能力之患者的比例，在依庫珠單抗組中沒有超過預定之反應閾值 (50%)。然而，依庫珠單抗在次要終點中顯示出改善運動功能之潛在證據 [6]。克羅伐單抗為一種新穎人源化抗 C5 單株抗體 [7]，其以高親和力與補體蛋白 C5 結合，藉此抑制其截切為 C5a 及 C5b 並阻止末端補體複合物 C5b-9 (MAC)

之產生。克羅伐單抗已被證明 [8] 可抑制陣發性夜間血紅素尿症 (PNH) 患者中末端補體媒介之血管內溶血。

【0005】 克羅伐單抗係基於利用 pH 依賴性抗原結合之 SMART-Ig (Recycling Antibody™) 技術 [7]。其提供有效的標靶處理及增強的新生兒可結晶片段受體 (neonatal fragment crystallizable receptor, FcRn) 結合，提高抗體再循環效率，從而引起半衰期延長及補體抑制。此外，克羅伐單抗之物理化學特性支持對高濃度調配物之開發。SMART-Ig 及高濃縮調配物之結合使得能夠實現每 4 週一次 (Q4W) SC 給藥。

【0006】 IVIg 及克羅伐單抗之半衰期取決於內體中藉由 FcRn 受體之再循環；考慮到兩種分子與 FcRn 受體之結合競爭，IVIg 之共同投予對用於在 28 天時段內維持 C5 抑制之克羅伐單抗 PK 之影響。

【發明內容】

【0007】 本發明藉由提供如申請專利範圍中所定義之實施例來解決該需要。

【0008】 本發明涉及一種抗 C5 抗體，其用於治療或預防個體的 GBS 之方法中，其中該方法包含以下連續步驟：

(a) 向該個體靜脈內投予 1500 mg 之負載劑量的該抗 C5 抗體一次，

(b) 隨後向該個體皮下投予至少一次 340 mg 之維持劑量的該抗 C5 抗體。

【0009】 在本發明之上下文中，待治療之個體較佳為具有超過 100 kg 之體重的患者。在本發明之上下文中，待治療之個體為罹患 GBS 之個體。

【0010】此外，本發明涉及抗 C5 抗體用於治療或預防 GBS 之用途。在本發明之上下文中，本發明涉及在用抗 C5 抗體 (較佳為克羅伐單抗) 及標準照護 (Standard of Care, SOC) 靜脈內注射免疫球蛋白 (IVIg) 之組合治療之患者中治療或預防 GBS。IVIg 為來自健康供體血漿之藉由將免疫球蛋白與血漿之其他成分分離而製備之免疫球蛋白池。IVIg 之實例為 Asceniv、Bivigam、Carimune、Cutaquig、Cuvitru、Flebogamma、Gammagard、GamaSTAN、Gammaked、Gammaplex、Gamunex-C、Hizentra、Hyqvia、Octagam、Panzyga、Privigen、Xembify。因此，本文描述之抗 C5 抗體，特定而言抗 C5 抗體克羅伐單抗之劑量及投予方案係給予用抗 C5 抗體，較佳克羅伐單抗及 IVIg 之組合治療之患者。

【0011】因此，本發明涉及抗 C5 抗體，較佳抗 C5 抗體克羅伐單抗，其用於治療或預防個體、較佳為體重超過 100 kg 之個體之 GBS 之方法中，其中該方法包含以下連續步驟：

- (a) 向該個體靜脈內投予 1500 mg 之負載劑量的該抗 C5 抗體一次，
- (b) 隨後向該個體皮下投予至少一次 340 mg 之負載劑量的該抗 C5 抗體。

【0012】「負載劑量」係指在治療開始時，即在治療方案開始時，投予至罹患 GBS 之個體之抗 C5 抗體之劑量。在藥物動力學 (PK) 中，「負載劑量」為可以在治療過程開始時給予患者之藥物之初始較高劑量，然後降至較低劑量。在本發明之上下文中，負載劑量首先藉由靜脈內投予給予待治療之個體。在本發明之上下文中，負載劑量係以 1500 mg 之劑量給予一次。因此，在本發明之上下文中，在皮下給予經調配用於皮下投予之醫藥組成物之一個劑量

或多個劑量之前，將負載劑量之經調配用於靜脈內投予之組成物靜脈內給予個體一次。

【0013】根據本發明，初始劑量之後為等量或更少量之抗 C5 抗體之後續劑量，間隔足夠接近以維持抗 C5 抗體之濃度使之處於或高於有效目標量 (target level)。因此，在本發明之上下文中，一個或多個維持劑量係在負載劑量後投予至患者。「維持劑量」係指給予罹患 C5 相關疾病之個體以在治療期過程中維持抗 C5 抗體之濃度高於抗 C5 抗體濃度之某一有效閾值之抗 C5 抗體之劑量。在本發明之上下文中，抗 C5 抗體之標靶水準為治療期內約 100 µg/ml 或更高之中位數。可以在待治療之個體之生物樣品中判定本發明內抗 C5 濃度之標靶水準。用於判定生物樣品中抗 C5 濃度之手段及方法在熟習技術者之常識範圍內並可例如藉由免疫測定來判定。較佳地在本發明之上下文中，免疫測定為 ELISA。較佳地，一個或多個維持劑量係以一次或多次 340 mg 劑量之抗 C5 抗體皮下投予至患者。因此，在本發明之上下文中，將至少一個維持劑量或更多個維持劑量給予至個體，其中一個或多個維持劑量係以 340 mg 之劑量皮下投予。在本發明之上下文中，在靜脈內投予 1500 mg 之負載劑量的抗 C5 抗體後，向患者投予至少一次 340 mg 之維持劑量的抗 C5 抗體。皮下投予之一個或多個劑量係在開始靜脈內投予抗 C5 抗體後 1 天至 3 週 (21 天)，以 340 mg 劑量之抗 C5 抗體向個體皮下投予至少一次。因此，在本發明之上下文中，在開始靜脈內投予抗 C5 抗體後 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或 21 天，向個體皮下投予 340 mg 劑量之抗 C5 抗體至少一次。較佳地，在開始靜脈內投予抗 C5 抗體後 1 天，向個體投予 340 mg 劑量之抗 C5 抗體。更佳地，在開始靜脈內投予後 1 天，皮下投予一次 340 mg

劑量之抗 C5 抗體。在本發明之上下文中，在開始靜脈內投予抗 C5 抗體後 1 週 (7 天)、2 週 (14 天) 或 3 週 (21 天)，向個體皮下投予至少一次 340 mg 之額外劑量的抗 C5 抗體。最佳地，在開始靜脈內投予抗 C5 抗體後 1 週 (7 天)、2 週 (14 天) 及 3 週 (21 天)，皮下投予 340 mg 之額外劑量的抗 C5 抗體。因此，在本發明之上下文中，1、2、3、4 及/或 5 個劑量經給予至個體，其中負載劑量係以 1500 mg 之劑量靜脈內投予至個體，並且其中 1、2、3 或 4 個劑量係以 340 mg 之劑量皮下給予至患者。在本發明之上下文中，較佳皮下投予 4 個負載劑量，各自具有抗 C5 抗體之 340 mg 之劑量，其中額外劑量係在開始靜脈內投予抗 C5 抗體後 1 天皮下投予一次，隨後在開始靜脈內投予抗 C5 抗體後 1 週、2 週及 3 週皮下投予維持劑量，每週一次。例如，經由一個或多個維持劑量給予之抗 C5 抗體總量為 2860 mg，該一個或多個維持劑量對應於靜脈內投予 1500 mg (第 1 天)，隨後為皮下投予 340 mg (第 2 天)，340 mg (第 8 天)、340 mg (第 15 天) 及 340 mg (第 22 天)。

【0014】具體而言，本發明涉及一種抗 C5 抗體，其用於治療或預防個體、較佳為體重超過 100 kg 之個體之 C5 相關疾病之方法中，其中該方法包含以下連續步驟：

- (i) 向該個體靜脈內投予 1500 mg 之負載劑量的該抗 C5 抗體一次；
- (ii) 在開始靜脈內投予該抗 C5 抗體後 1 天，向該個體皮下投予 340 mg 之維持劑量的該抗 C5 抗體；
- (iii) 在開始每週一次靜脈內投予該抗 C5 抗體後 1 週 (7 天)、2 週 (14 天) 及 3 週 (21 天)，向該個體皮下投予 340 mg 之維持劑量的該抗 C5 抗體。

【0015】術語「靜脈內投予 (intravenous administration)」/「靜脈內投予 (intravenously administering)」在本發明之上下文中係指將抗 C5 抗體投予至個體之靜脈中以使得待治療之患者之身體在約 15 分鐘或更短時間、較佳 5 分鐘或更短時間內接受抗 C5 抗體。對於靜脈內投予，必須調配抗 C5 抗體以使其經由合適的裝置，諸如 (但不限於) 注射器來投予。在本發明之上下文中，用於靜脈內投予之調配物包含 50 至 350 mg 之抗 C5 抗體、1 至 100 mM 之緩衝劑，諸如 pH 為 5.5 ± 1.0 之組胺酸/天冬胺酸、1 至 100 mM 之胺基酸 (諸如精胺酸) 及 0.01% 至 0.1% 之非離子界面活性劑 (諸如泊洛沙姆 (poloxamer))。較佳地，在本發明之上下文中，用於靜脈內投予之調配物在含有以下成分之 2 mL 玻璃小瓶中提供：170 mg/ml 克羅伐單抗、30 mM 組胺酸/天冬胺酸 (pH 5.8)、100 mM 精胺酸鹽酸鹽及 0.05% 泊洛沙姆 188™。接著在耐受之時段內，諸如 5 分鐘、15 分鐘、30 分鐘、90 分鐘或更短時間內，向患者投予調配物。此外，用於靜脈內投予之調配物以在 1 ml 至 15 ml 之間、較佳約 6 ml 之注射體積給予至待治療之患者。

【0016】術語「皮下投予 (subcutaneous administration)」/「皮下投予 (subcutaneously administering)」在本發明之上下文中係指藉由從藥物容器中相對緩慢、持續地遞送將抗 C5 抗體引入動物或人類患者之皮下，較佳在皮膚與下層組織之間的袋內。可藉由捏壓或拉動將皮膚向上且離開下層組織來產生袋。對於皮下投予，必須調配抗 C5 抗體，以使其可經由合適的裝置，諸如 (但不限於) 注射器、預填充注射器、注射裝置、輸液泵、注射筆、無針裝置，或經由皮下貼劑遞送系統投予。在本發明之上下文中，用於皮下投予之調配物包含 50 至 350 mg 之抗 C5 抗體、1 至 100 mM 之緩衝劑，諸如 pH 為 5.5 ± 1.0 之

組胺酸/天冬胺酸、1 至 100 mM 之胺基酸 (諸如精胺酸) 及 0.01% 至 0.1% 之非離子界面活性劑 (諸如泊洛沙姆)。較佳地，在本發明之上下文中，用於靜脈內投予之調配物在含有以下成分之 2.25 預填充注射器中提供：170 mg/ml 克羅伐單抗、30 mM 組胺酸/天冬胺酸 (pH 5.8)、100 mM 精胺酸鹽酸鹽及 0.05% 泊洛沙姆 188™。在本發明之上下文中，用於皮下投予之調配物在具有針頭安全裝置之預填充注射器中提供。用於皮下投予之注射裝置包含約 1 至 15 ml 或更多、較佳 2.25 ml 之用於皮下投予之包含抗 C5 抗體之調配物。在正常情況下，皮下投予之注射體積為 1 至 15 ml、較佳 2 ml (340 mg 克羅伐單抗) 或 4 ml (680 mg 克羅伐單抗)。在本發明之上下文中，皮下投予係指藉由從藥物容器中相對緩慢、持續地遞送一段時間，包括但不限於 30 分鐘或更短時間、90 分鐘或更短時間來將抗 C5 抗體引入待治療患者之皮下。視情況，可藉由植入至待治療患者之皮下的藥物遞送泵之皮下植入來進行投予，其中該泵遞送預定量之抗 C5 抗體持續預定之時段，諸如 30 分鐘、90 分鐘，或跨越治療方案時長之時段。

【0017】 在本發明之上下文中，上述劑量及治療方案可用於治療或預防共投予 IVIg 之個體之 GBS。例如，本發明之治療方案可用於治療患有 GBS 之患者，其中該患者亦接受標準照護。較佳地，SOC 為靜脈內投予 IVIg。

【0018】 本發明亦涉及一種醫藥組成物，其與 IVIg 組合用於治療或預防 GBS，該組成物包含抗 C5 抗體，較佳克羅伐單抗，並且藉由以下投予步驟投予：

- (a) 向該個體靜脈內投予 1500 mg 之負載劑量的該抗 C5 抗體一次；及
- (b) 向該個體皮下投予至少一次 340 mg 之維持劑量的該抗 C5 抗體。

【0019】 在一個實施例中，其中

(i) 向個體靜脈內投予 1500 mg 之抗 C5 抗體 (負載劑量) 一次；

(ii) 在開始靜脈內投予抗 C5 抗體後 1 天，向個體皮下投予 340 mg 之抗 C5 抗體 (維持劑量)

【0020】 在進一步之實施例中，包含 IVIg 之醫藥組成物係藉由以下步驟投予：

(a) 在與投予 C5 抗體之負載劑量的同一天，向個體靜脈內投予 400mg/kg 之 IVIg 一次；

(b) 在開始靜脈內投予抗 C5 抗體後 1 天、2 天、3 天及 4 天，每天向個體靜脈內投予 400mg/kg 之 IVIg。

【0021】 本發明亦涉及一種醫藥組成物，其與抗 C5 抗體 (較佳克羅伐單抗) 組合用於治療或預防 GBS，該組成物包含 IVIg 並且藉由以下投予步驟投予：

(a) 在與投予負載劑量 (1500mg) 之 C5 抗體的同一天，向個體靜脈內投予一次

(b) 在開始靜脈內投予抗 C5 抗體後 1 天、2 天、3 天及 4 天，每天向個體靜脈內投予。

【0022】 在一個實施例中，a) 之 IVIg 之靜脈內投予劑量為 400mg/kg。在進一步之實施例中，IVIg 之靜脈內投予劑量 (步驟 b)

【0023】 在開始靜脈內投予抗 C5 抗體後 2 天、3 天及 4 天為每天 400mg/kg。

【0024】 在進一步之實施例中，包含抗 C5 抗體之醫藥組成物係藉由以下步驟投予：

- (i) 向個體靜脈內投予 1500 mg 之抗 C5 抗體 (負載劑量) 一次；
- (ii) 在開始靜脈內投予抗 C5 抗體後 1 天，向個體皮下投予 340 mg 之抗 C5 抗體 (維持劑量)。

【0025】具體而言，本發明涉及一種包含抗 C5 抗體之醫藥組成物，其用於治療或預防個體、較佳為體重超過 100 kg 之個體之 GBS 之方法中，其中該方法包含以下步驟：

- (i) 向該個體靜脈內投予 1500 mg 之負載劑量的該抗 C5 抗體一次；
- (ii) 在開始靜脈內投予該抗 C5 抗體後 1 天，向該個體皮下投予 340 mg 之維持劑量的該抗 C5 抗體；
- (iii) 在開始每週一次靜脈內投予該抗 C5 抗體後 1 週 (7 天)、2 週 (14 天) 及 3 週 (21 天)，向該個體皮下投予 340 mg 之維持劑量的該抗 C5 抗體；

其中抗 C5 抗體與 IVIg 組合使用，其中

- (a) 在與投予 (i) 之 C5 抗體之負載劑量的同一天，向個體靜脈內投予 400mg/kg 之 IVIg 一次
- (b) 在開始靜脈內投予抗 C5 抗體後 1 天、2 天、3 天及 4 天，每天向個體靜脈內投予 400mg/kg 之 IVIg。

【0026】初始劑量之抗 C5 抗體及 IVIg 之投予可以一起投予或分開投予。若抗 C5 抗體及 IVIg 分開投予，則其可以直接依次投予，或可以按時間間隔投予。例如，首先給予抗 C5 抗體之負載劑量，隨後直接給予 IVIg 之負載劑量，或者，可以首先投予 IVIg 負載劑量，隨後直接投予抗 C5 抗體之負載劑量。可替代地，兩個負載劑量可以按時間間隔投予，例如兩個負載劑量可間隔 5、

10、15、20、30、40、50、60 分鐘；長達 2、3、4、5、6、7、8、9、10 小時，或 1 至 23 小時、1 至 16 小時、1 至 8 小時、1 至 4 小時、1 至 2 小時之時段投予。例如，在晨間投予抗 C5 抗體之負載劑量，並在夜間投予 IVIg 之第一劑量，或者，在晨間投予 IVIg 之第一劑量，並在夜間投予抗 C5 抗體之負載劑量。

【0027】 本發明亦涉及一種抗 C5 抗體及 IVIg 之組合，其用於治療或預防個體、較佳為體重超過 100 kg 之個體之 GBS 之方法中，其中該方法包含以下連續步驟：

(i) 向該個體靜脈內投予 1500 mg 之負載劑量的該抗 C5 抗體一次，且在同一天靜脈內投予 400 mg/kg 之 IVIg 一次；

(ii) 在開始靜脈內投予該抗 C5 抗體後 1 天，向該個體皮下投予 340 mg 之維持劑量的該抗 C5 抗體，且在同一天靜脈內投予 400 mg/kg 之 IVIg；

(iii) 在開始靜脈內投予該抗 C5 抗體後 2 天、3 天及 4 天，每天靜脈內投予 400 mg/kg 之 IVIg

(IV) 在開始每週一次靜脈內投予該抗 C5 抗體後 1 週 (7 天)、2 週 (14 天) 及 3 週 (21 天)，向該個體皮下投予 340 mg 之維持劑量的該抗 C5 抗體。

【0028】 初始劑量之抗 C5 抗體及 IVIg 之投予可以一起投予或分開投予。若抗 C5 抗體及 IVIg 分開投予，則其可以直接依次投予，或可以按時間間隔投予。例如，首先給予抗 C5 抗體之負載劑量，隨後直接給予 IVIg 之負載劑量，或者，可以首先投予 IVIg 負載劑量，隨後直接投予抗 C5 抗體之負載劑量。

可替代地，兩個負載劑量可以按時間間隔投予，例如兩個負載劑量可間隔 5、10、15、20、30、40、50、60 分鐘；長達 2、3、4、5、6、7、8、9、10 小時，或 1 至 23 小時、1 至 16 小時、1 至 8 小時、1 至 4 小時、1 至 2 小時之時段投予。例如，在晨間投予抗 C5 抗體之負載劑量，並在夜間投予 IVIg 之第一劑量，或者，在晨間投予 IVIg 之第一劑量，並在夜間投予抗 C5 抗體之負載劑量。

【0029】 在本發明之上下文中，「週」係指 7 天之時段。

【0030】 在本發明之上下文中，「月」係指 4 週之時段。

【0031】 「治療」在本發明之上下文中包含依次連續之「誘導治療」及至少「維持治療」。通常，根據本發明之治療包含「誘導治療」及至少一種「維持治療」。通常，根據本發明之治療可為 3 週至 1 個月，例如 28 天。

【0032】 「誘導治療」包括向個體靜脈內投予抗 C5 抗體之負載劑量，較佳 1500 mg 之劑量。如上文所解釋，「維持治療」包括依次連續之 (i) 維持期，其中一個或多個維持劑量係皮下給予至個體。在本發明之上下文中，較佳在靜脈內投予之負載劑量給予至個體後 1 天、1 週 (7 天)、2 週 (14 天) 及 3 週 (21 天)，給予個體 340 mg 之維持劑量的抗 C5 抗體。較佳地，靜脈內投予之負載劑量具有 1500 mg 之劑量。皮下給予至待治療個體之維持劑量具有 1360 mg 之劑量。因此，在本發明之上下文中，在治療期過程中向待治療之個體靜脈內或皮下投予 2360 mg 劑量之抗 C5 抗體。

【0033】 在本發明之上下文中，抗 C5 抗體較佳為克羅伐單抗。抗 C5 抗體克羅伐單抗 (CAS 號：1917321-26-6) 之序列細節揭示於如 WHO 藥物資訊 (2018), 第 32 卷, 第 2 期的第 302 頁及第 303 頁公佈之擬議國際非專利藥品名稱

(INN) 清單第 119 號中。抗 C5 抗體克羅伐單抗之序列亦顯示於 SEQ ID NO: 1 (重鏈) 及 SEQ ID NO: 2 (輕鏈) 中。本發明中使用之抗 C5 抗體克羅伐單抗之產生描述於 WO 2016/098356 中 (關於細節，請參見實例 1.1)。此外，在本發明之上下文中，抗 C5 抗體克羅伐單抗藉由用於靜脈內投予或用於皮下投予之調配物投予至患者。在本發明之上下文中較佳為靜脈內或皮下投予本文提供之劑量作為一個或多個固定劑量。

【0034】 用於靜脈內投予之調配物包含 50 至 350 mg 之抗 C5 抗體克羅伐單抗、1 至 100 mM 之緩衝劑，諸如 pH 為 5.5 ± 1.0 之組胺酸/天冬胺酸、1 至 100 mM 之胺基酸 (諸如精胺酸) 及 0.01% 至 0.1% 之非離子界面活性劑 (諸如泊洛沙姆)。較佳地，在本發明之上下文中，用於靜脈內投予之調配物在含有以下成分之 2 mL 玻璃小瓶中提供：170 mg/ml 克羅伐單抗、30 mM 組胺酸/天冬胺酸 (pH 5.8)、100 mM 精胺酸鹽酸鹽及 0.05% 泊洛沙姆 188™。

【0035】 用於皮下投予之調配物包含 50 至 350 mg 之抗 C5 抗體克羅伐單抗、1 至 100 mM 之緩衝劑，諸如 pH 為 5.5 ± 1.0 之組胺酸/天冬胺酸、1 至 100 mM 之胺基酸 (諸如精胺酸) 及 0.01% 至 0.1% 之非離子界面活性劑 (諸如泊洛沙姆)。較佳地，在本發明之上下文中，用於靜脈內投予之調配物在含有以下成分之 2.25 預填充注射器中提供：170 mg/ml 克羅伐單抗、30 mM 組胺酸/天冬胺酸 (pH 5.8)、100 mM 精胺酸鹽酸鹽及 0.05% 泊洛沙姆 188™。

【0036】 在本發明之上下文中描述的患者為罹患 GBS 之患者。在本發明之上下文中較佳的患者為體重超過 100 kg 之患者。在本發明之上下文中，患者較佳經共投予 IVIg。

【0037】較佳地，IVIg 係與抗 C5 抗體組合投予至罹患 GBS 之個體，其中 400mg/kg 之 IVIg 係

(a) 在與投予負載劑量 (1500mg) 之 C5 抗體的同一天，向個體靜脈內投予一次

(b) 在開始靜脈內投予抗 C5 抗體後 1 天、2 天、3 天及 4 天，每天向個體靜脈內投予

【0038】此外，本發明涉及一種治療或預防個體之 C5 相關疾病之方法，其中該方法包含以下連續步驟：

(a) 向該個體靜脈內投予 1500 mg 之負載劑量的該抗 C5 抗體一次；及

(b) 向該個體皮下投予至少一次 340 mg 之維持劑量的該抗 C5 抗體。

【0039】在本發明之上下文中較佳為，治療或預防個體之 C5 相關疾病之方法藉由以下投予步驟進行：

(i) 向該個體靜脈內投予 1500 mg 之負載劑量的該抗 C5 抗體一次；

(ii) 在開始靜脈內投予該抗 C5 抗體後 1 天，向該個體皮下投予 340 mg 之維持劑量的該抗 C5 抗體；

(iii) 在開始每週一次靜脈內投予該抗 C5 抗體後 1 週、2 週及 3 週，向該個體皮下投予 340 mg 之負載劑量的該抗 C5 抗體。

【0040】在本發明之上下文中甚至更佳為，治療或預防個體之 C5 相關疾病之方法藉由以下投予步驟進行：

(i) 向該個體靜脈內投予 1500 mg 之負載劑量的該抗 C5 抗體一次，且在同一天靜脈內投予 400 mg/kg 之 IVIg 一次；

(ii) 在開始靜脈內投予該抗 C5 抗體後 1 天，向該個體皮下投予 340 mg 之維持劑量的該抗 C5 抗體，且在同一天靜脈內投予 400 mg/kg 之 IVIg；

(iii) 在開始靜脈內投予該抗 C5 抗體後 2 天、3 天及 4 天，每天靜脈內投予 400 mg/kg 之 IVIg

(IV) 在開始每週一次靜脈內投予該抗 C5 抗體後 1 週 (7 天)、2 週 (14 天) 及 3 週 (21 天)，向該個體皮下投予 340 mg 之維持劑量的該抗 C5 抗體。

【0041】如上文所解釋，在本發明之上下文中較佳為，在劑量及投予方案之上下文中使用之抗 C5 抗體為克羅伐單抗。此外，以上給出之定義同樣適用於以上治療或預防 C5 相關疾病之方法。在本發明之上下文中亦較佳為，待治療之個體具有超過 100 kg 之體重。

【圖式簡單說明】

【0042】圖式示出：

圖 1 血清中經放射性標記之 IVIg 藥物動力學及總放射性佔所注射劑量之比例

圖摘自 Kendrick F, Evans ND, Berlanga O, Harding SJ, Chappell MJ. Parameter

identification for a model of neonatal Fc receptor-mediated recycling of endogenous immunoglobulin G in humans. Front Immunol. 10.(2019)

圖 2 健康志願者首次人體研究中五種不同劑量之單次遞增劑量之平均 (SEM)

M281 PK 概況

圖摘自 Momenta R&D Day 2018 Presentation

圖 3 呈相對於基線之百分比 (%) 的平均血清 IgG 濃度隨單次遞增劑量 (SAD) (A) 及多次遞增劑量 (MAD) (B) 研究中 M281 劑量之變化

圖摘自 Ling LE, Hillson JL, Tiessen RG 等人 M281, an Anti-FcRn Antibody:

Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Safety Across the Full Range of IgG Reduction in a First-in-Human Study.Clin Pharmacol Ther. (2018)

圖 4 克羅伐單抗、C5、IgG、M281 在血清中之 PK/PD 模型及其藉由 FcRn 在內體中之再循環

每個框對應表 4 中定義之實體之濃度 (nM)。[Ab1]、[Ab1Ag]、[AgAb1Ag]、[Ag]、[IgG]、[IgG*]、[M281] 為中央隔室中之濃度。[Ab1]p、[Ab1Ag]p、[AgAb1Ag]p 為周邊隔室中之濃度。CLAb1 及 CLAg 為游離 Ab1 及游離 Ag 之清除率 (L/天/kg)。CLE, Ab1、CLE, Ab1Ag、CLE, AgAb1Ag、CLE, IgG、CLE,M281 為 Ab1、Ab1Ag、AgAb1Ag、IgG 及 M281 進入內體之清除率 (L/天/kg)。CLE,Ab1 recy、CLE, IgG recy、CLE, M281 recy 為 Ab1、IgG 及 M281 從內體返回血漿之清除率 (L/天/kg)。未與 FcRn 結合之 Ab1、IgG 及 M281 以消除常數 ke, Ab1、ke, IgG 及 ke, M281 (1/天) 定義之速率消除。Vc、Vc IgG 及 Vc M281 為 Ab1/Ag、IgG 及 M281 之中央隔室體積 (L/kg)。VpAb1、Vp Ab1Ag、Vp AgAb1Ag 及 Vp IgG 為周邊隔室體積 (L/kg)。Q Ab1 及 Q IgG 為隔室間清除率 (L/天/kg)。kinAg 為 Ag 之生產率 (nmol/天)。konAb1 (nM/天) 及 koffAb1 (1/天) 為 Ab1 與 Ag 之締合速率及解離速率。

圖 5 血清中 Ab1 與 Ag 之結合模型之 ODE 方程

圖 6 血清中 IgG、IgG* 及 M281 之 ODE 方程

圖 7 內體中 Ab1、IgG、IgG* 及 M281 之 ODE 方程

圖 8 自血清至內體之 Ab1 處置項及自內體至血清之 Ab1 再循環項

圖 9 內體中 Ab1 之方程式

圖 10 COMPOSER 第 1 部分 (健康志願者個體 11001-11007) 之總 Ab1、總 Ag 及游離 Ag 之模型個體優度擬合

每行對應於一個體，並且各列分別對應於總 Ab1 (亦稱 $[Ab1]_{總}=[Ab1]+[Ab1Ag]+[AgAb1Ag]$)、總 Ag (亦稱 $[Ag]_{總}=[Ag]+[Ab1Ag]+2[AgAb1Ag]$) 及游離 Ag (亦稱 $[Ag]$)。在 COMPOSER 研究 (實例 2.1) 中觀察到之濃度以黑點顯示，並且實線為使用針對每個個體之經驗貝氏模型參數估計值進行之模擬結果。

圖 11 COMPOSER 第 1 部分 (健康志願者個體 11008-11015) 之總 Ab1、總 Ag 及游離 Ag 之模型個體優度擬合

每行對應於一個體，並且各列分別對應於總 Ab1 (亦稱 $[Ab1]_{總}=[Ab1]+[Ab1Ag]+[AgAb1Ag]$)、總 Ag (亦稱 $[Ag]_{總}=[Ag]+[Ab1Ag]+2[AgAb1Ag]$) 及游離 Ag (亦稱 $[Ag]$)。在 COMPOSER 研究 (實例 2.1) 中觀察到之濃度以黑點顯示，並且實線為使用針對每個個體之經驗貝氏模型參數估計值進行之模擬結果

圖 12 COMPOSER 第 2 部分 (未治療 PNH 之患者) 之總 Ab1、總 Ag 及游離 Ag 之模型個體優度擬合

每行對應於一個體，並且各列分別對應於總 Ab1 (亦稱 $[Ab1]_{總}=[Ab1]+[Ab1Ag]+[AgAb1Ag]$)、總 Ag (亦稱 $[Ag]_{總}=[Ag]+[Ab1Ag]+2[AgAb1Ag]$) 及游離 Ag (亦稱 $[Ag]$)。在 COMPOSER 研究 (實例 2.1) 中觀察到之濃度以黑點顯示，並且實線為使用針對每個個體之經驗貝氏模型參數估計值進行之模擬結果。

圖 13 COMPOSER 第 4 部分 (未治療 PNH 之患者) 之總 Ab1、總 Ag 及游離 Ag 之模型個體優度擬合

每行對應於一個體，並且各列分別對應於總 Ab1 (亦稱 $[Ab1]_{總} = [Ab1] + [Ab1Ag] + [AgAb1Ag]$)、總 Ag (亦稱 $[Ag]_{總} = [Ag] + [Ab1Ag] + 2[AgAb1Ag]$) 及游離 Ag (亦稱 $[Ag]$)。在 COMPOSER 研究 (實例 2.1) 中觀察到之濃度以黑點顯示，並且實線為使用針對每個個體之經驗貝氏模型參數估計值進行之模擬結果。

圖 14 血清中經放射性標記之 IgG* 之模型個體優度擬合 (上圖) 及藉由所注射劑量歸一化之全身放射性 (下圖)

每行對應於一個體，並且各列對應於血清中經歸一化之 IgG* 之劑量 (即 $[IgG^*] * V_c IgG / 劑量$)、總放射性 (即 $[V_c IgG * [IgG^*] + V_p IgG * [IgG^*]_p + V_e * ([IgG^*]_e + [IgG^* - FcRn]_e)] / 劑量$)。來自放射性標記研究 (實例 2.2) 之觀察結果以黑點顯示，並且實線為使用針對每個個體之經驗貝氏模型參數估計值進行之模擬結果。

圖 15 M281PK 之模型個體優度擬合，以及按基線 IgG 水準歸一化之內源性 IgG

每行對應於每個 SAD 及 MAD 試驗組之平均資料，並且各列對應於 M281 PK (亦稱 $[M281]$) 及內源性IgG 與其基線值之比率 (亦稱 $[IgG]/[IgG]_{基線}$)。來自 M281 SAD 及 MAD 研究 (實例 2.3) 之觀察結果以黑點顯示，並且實線為使用針對每個研究組之經驗貝氏模型參數估計值進行之模擬結果。

圖 16 33 名僅接受克羅伐單抗 (呈黑色) 或克羅伐單抗與 IVIg (呈藍色) 之個體之模擬中位數及最小/最大時間概況。所有濃度均以 μM 為單位

33 名接受單獨的克羅伐單抗 (黑線) 或克羅伐單抗與 IVIg (藍線) 之個體之中位數 (實線) 及最小/最大 (虛線) 模擬時間概況；

克羅伐單抗方案：對於低於 100 kg 之患者，在第 1 天為 1000 mg IV，並且對於超過 100 kg 之患者為 1500 mg，隨後在第 2、8、15 及 22 天為 340 mg SC。

IVIg 方案：在第 1、2、3、4 及 5 天每天 400 mg/kg

每個圖對應於模型之不同輸出，即總 Crova=[Ab1]+ [Ab1Ag]+[AgAb1Ag]，總 C5=[Ag]+ [Ab1Ag]+2 [AgAb1Ag]，總 IgG = [IgG]，Crova 游離互補位 =2 [Ab1]+ [Ab1Ag]，游離 crova=[Ab1]，游離 C5=[Ag]。所有濃度均以 uM 表示。

圖 17 敏感性分析 #1：[FcRn]總濃度除以因數 2。33 名僅接受克羅伐單抗 (呈黑色) 或克羅伐單抗與 IVIg (呈藍色) 之個體之模擬中位數及最小/最大時間概況。所有濃度均以 uM 為單位

33 名接受單獨的克羅伐單抗 (黑線) 或克羅伐單抗與 IVIg (藍線) 之個體之中位數 (實線) 及最小/最大 (虛線) 模擬時間概況；

克羅伐單抗方案：對於低於 100 kg 之患者，在第 1 天為 1000 mg IV，並且對於超過 100 kg 之患者為 1500 mg，隨後在第 2、8、15 及 22 天為 340 mg SC。

IVIg 方案：在第 1、2、3、4 及 5 天每天 400 mg/kg

每個圖對應於模型之不同輸出，即總 Crova=[Ab1]+ [Ab1Ag]+[AgAb1Ag]，總 C5=[Ag]+ [Ab1Ag]+2 [AgAb1Ag]，總 IgG = [IgG]，Crova 游離互補位 =2 [Ab1]+ [Ab1Ag]，游離 crova=[Ab1]，游離 C5=[Ag]。所有濃度均以 uM 表示。

圖 18 敏感性分析 #2：Ve 乘以 10。33 名僅接受克羅伐單抗 (呈黑色) 或克羅伐單抗與 IVIg (呈藍色) 之個體之模擬中位數及最小/最大時間概況。所有濃度均以 uM 為單位

33 名接受單獨的克羅伐單抗 (黑線) 或克羅伐單抗與 IVIg (藍線) 之個體之中位數 (實線) 及最小/最大 (虛線) 模擬時間概況；克羅伐單抗方案：對於低於 100 kg 之患者，在第 1 天為 1000 mg IV，並且對於超過 100 kg 之患者為 1500 mg，隨後在第 2、8、15 及 22 天為 340 mg SC。

IVIg 方案：在第 1、2、3、4 及 5 天每天 400 mg/kg

每個圖對應於模型之不同輸出，即總 Crova=[Ab1]+ [Ab1Ag]+[AgAb1Ag]，總 C5=[Ag]+ [Ab1Ag]+2 [AgAb1Ag]，總 IgG = [IgG]，Crova 游離互補位 =2 [Ab1]+ [Ab1Ag]，游離 crova=[Ab1]，游離 C5=[Ag]。所有濃度均以 uM 表示。

圖 19 敏感性分析 #3：IgG 基線乘以 2。33 名僅接受克羅伐單抗 (呈黑色) 或克羅伐單抗與 IVIg (呈藍色) 之個體之模擬中位數及最小/最大時間概況。所有濃度均以 uM 為單位

33 名接受單獨的克羅伐單抗 (黑線) 或克羅伐單抗與 IVIg (藍線) 之個體之中位數 (實線) 及最小/最大 (虛線) 模擬時間概況；

克羅伐單抗方案：對於低於 100 kg 之患者，在第 1 天為 1000 mg IV，並且對於超過 100 kg 之患者為 1500 mg，隨後在第 2、8、15 及 22 天為 340 mg SC。

IVIg 方案：在第 1、2、3、4 及 5 天每天 400 mg/kg

每個圖對應於模型之不同輸出，即總 Crova=[Ab1]+ [Ab1Ag]+ [AgAb1Ag]，總 C5=[Ag]+ [Ab1Ag]+2 [AgAb1Ag]，總 IgG = [IgG]，Crova 游離互補位 =2 [Ab1]+ [Ab1Ag]，游離 crova=[Ab1]，游離 C5=[Ag]。所有濃度均以 uM 表示。

圖 20 敏感性分析 #4：C5 基線乘以 2。33 名僅接受克羅伐單抗 (呈黑色) 或克羅伐單抗與 IVIg (呈藍色) 之個體之模擬中位數及最小/最大時間概況。所有濃度均以 uM 為單位

33 名接受單獨的克羅伐單抗 (黑線) 或克羅伐單抗與 IVIg (藍線) 之個體之中位數 (實線) 及最小/最大 (虛線) 模擬時間概況；

克羅伐單抗方案：對於低於 100 kg 之患者，在第 1 天為 1000 mg IV，並且對於超過 100 kg 之患者為 1500 mg，隨後在第 2、8、15 及 22 天為 340 mg SC。

IVIg 方案：在第 1、2、3、4 及 5 天每天 400 mg/kg

每個圖對應於模型之不同輸出，即總 Crova=[Ab1]+ [Ab1Ag]+[AgAb1Ag]，總 C5=[Ag]+ [Ab1Ag]+2 [AgAb1Ag]，總 IgG = [IgG]，Crova 游離互補位 =2 [Ab1]+ [Ab1Ag]，游離 crova=[Ab1]，游離 C5=[Ag]。所有濃度均以 uM 表示。

圖 21 33 名僅接受克羅伐單抗 (呈黑色) 或克羅伐單抗與 IVIg (呈藍色) 之個體之模擬中位數及最小/最大時間概況。所有濃度均以 uM 為單位

33 名接受單獨的克羅伐單抗 (黑線) 或克羅伐單抗與 IVIg (藍線) 之個體之中位數 (實線) 及最小/最大 (虛線) 模擬時間概況；

克羅伐單抗方案：對於低於 100 kg 之患者，在第 1 天為 1000 mg IV，並且對於超過 100 kg 之患者為 1500 mg，隨後在第 2、8、15 及 22 天為 340 mg SC。

IVIg 方案：在第 1、2、3、4 及 5 天每天 400 mg/kg

每個圖對應於模型之不同輸出，即總 Crova=[Ab1]+ [Ab1Ag]+[AgAb1Ag]，總 C5=[Ag]+ [Ab1Ag]+2 [AgAb1Ag]，總 IgG = [IgG]，Crova 游離互補位 =2 [Ab1]+ [Ab1Ag]，游離 crova=[Ab1]，游離 C5=[Ag]，Endo: 游離 IgG=[IgG]e，

Endo: 游離

Crova=[Ab1]e，Endo: Crova-FcRn=[Ab1-FcRn]e，Endo: 游離 IgG=[IgG]e，

Endo: IgG-FcRn=[IgG-FcRn]e。所有濃度均以 uM 表示。

圖 22 33 名僅接受克羅伐單抗之個體之模擬個別、中位數及最小/最大時間概況。所有濃度均以 uM 為單位

33 名接受單獨的克羅伐單抗之個體之個別 (實線粗紫線)、中位數 (實線粗黑線) 及最小/最大 (虛線) 模擬時間概況；

克羅伐單抗方案：對於低於 100 kg 之患者，在第 1 天為 1000 mg IV，並且對於超過 100 kg 之患者為 1500 mg，隨後在第 2、8、15 及 22 天為 340 mg SC。

每個圖對應於模型之不同輸出，即總 Crova= $[Ab1]+[Ab1Ag]+[AgAb1Ag]$ ，總 C5= $[Ag]+[Ab1Ag]+2[AgAb1Ag]$ ，總 IgG = $[IgG]$ ，Crova 游離互補位 = $2[Ab1]+[Ab1Ag]$ ，游離 crova= $[Ab1]$ ，游離 C5= $[Ag]$ 。所有濃度均以 uM 表示。

圖 23 33 名接受克羅伐單抗及 IVIg 之個體之模擬個別、中位數及最小/最大時間概況。所有濃度均以 uM 為單位

33 名接受克羅伐單抗及 IVIg 之個體之個別 (實線粗紫線)、中位數 (實線粗黑線) 及最小/最大 (虛線) 模擬時間概況；

克羅伐單抗方案：對於低於 100 kg 之患者，在第 1 天為 1000 mg IV，並且對於超過 100 kg 之患者為 1500 mg，隨後在第 2、8、15 及 22 天為 340 mg SC。

IVIg 方案：在第 1、2、3、4 及 5 天每天 400 mg/kg

每個圖對應於模型之不同輸出，即總 Crova= $[Ab1]+[Ab1Ag]+[AgAb1Ag]$ ，總 C5= $[Ag]+[Ab1Ag]+2[AgAb1Ag]$ ，總 IgG = $[IgG]$ ，Crova 游離互補位 = $2[Ab1]+[Ab1Ag]$ ，游離 crova= $[Ab1]$ ，游離 C5= $[Ag]$ 。所有濃度均以 uM 表示。

【實施方式】

【0043】 實例

【0044】 以下實例說明本發明。

【0045】 實例 1：抗體及臨床試驗

【0046】 1.1 克羅伐單抗

抗 C5 抗體克羅伐單抗之序列顯示於 SEQ ID NO: 1 (重鏈) 及 SEQ ID NO: 2 (輕鏈) 中。此外，在 WO 2016/098356 中描述了用於本發明之抗 C5 抗體克羅伐單抗之產生。簡而言之，將編碼 305LO15 之重鏈可變域 (VH) (SEQ ID NO: 3) 之基因與編碼經修飾之人 IgG1 重鏈恆定域 (CH) 變異體 SG115 (SEQ ID NO: 4) 之基因組合。將編碼 305LO15 之輕鏈可變域 (VL) (SEQ ID NO: 5) 之基因與編碼人輕鏈恆定域 (CL) (SK1，SEQ ID NO: 6) 之基因組合。抗體表現於用重鏈及輕鏈表現載體之組合共轉染的 HEK293 細胞中，並藉由蛋白質純化。

【0047】 1.2 臨床試驗

BN43118 為一項 III 期、隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心臨床研究，其將評估克羅伐單抗與安慰劑相比作為用於治療格林-巴利症候群 (GBS) 患者之標準照護 (SOC) 附加療法的功效、安全性、藥物動力學 (PK) 及藥效學 (PD)。此項研究將招募約 136 名參與者，他們以 1:1 比率隨機接受雙盲治療，除了接受背景療法外，亦接受克羅伐單抗或安慰劑。除 SOC (IVIg) 外，經設盲之研究藥物 (克羅伐單抗或安慰劑) 將在第 1 天經靜脈內投予，並在第 2、8、15 及 22 天經皮下投予。在研究第 1 天之前接受過背景療法之患者必須能夠在背景療法

之最後一個劑量之前接受經設盲之研究藥物之第一劑量。該研究將由 4 個階段構成：5 天篩選期、4 周治療期、24 周治療後隨訪。

由於 IVIg 及克羅伐單抗之半衰期取決於內體中藉由 FcRn 受體之再循環 [9]，考慮到兩種分子與 FcRn 受體之結合競爭，構建一數學模型以描述 IVIg 之共投予對克羅伐單抗 PK 之影響。該模型為克羅伐單抗 PK/PD 模型之擴展，後者描述克羅伐單抗與 C5 之結合，其經開發以用於未治療 PNH 之患者，並在 [10] 中進行了報導，前者增加了內體中 IVIg 與克羅伐單抗之間的 FcRn 競爭。本報告詳述該模型之不同組成部分及假設，以及基於克羅伐單抗 COMPOSER 臨床資料 [11] 及 IVIg 藥物動力學 (PK) 文獻資料進行之校準。進行模擬以量測 IVIg 輸注對克羅伐單抗之 PK/PD 的影響，並評定是否可在 28 天時段內維持完全的 C5 抑制。

【0048】實例 2：用於建模之資料

為了校準經組合之 IVIg PK 及克羅伐單抗 PK/PD 模型，合併三組資料：

- 克羅伐單抗 COMPOSER 臨床研究 PK/PD 資料：個別患者之資料用於估計克羅伐單抗 PK 以及估計克羅伐單抗與 C5 之結合參數
- IVIg PK 資料：IVIg 之放射性標記 PK 時程概況 [12] 用於估計血清及內體中之 IVIg PK 參數

- M281 PK/PD 資料：單株抗 FcRn 抗體 M281 之 PK 時程 [13] 及其對內源性 IgG 之影響用於估計內體之體積及 FcRn 受體之濃度。

克羅伐單抗 COMPOSER 資料、IVIg PK 資料及 M281 PK/PD 資料分別描述於

實例 2.1、實例 2.2 及實例 2.3 中。克羅伐單抗、IVIg 及 M281 與 FcRn 之結合的值為建立模型所需要，並固定為它們藉由表面電漿子共振 (SPR) 所量測之活體外值，如實例 2.4 中詳述。最後，IgG 之基線值固定為代表文獻中所報告及實例 2.5 中所描述之平均水準之值。資料檢查及組裝過程與 [10] 中所描述之資料檢查及組裝過程相同。

【0049】 2.1 COMPOSER 研究 BP39144

COMPOSER 為一項首次人體研究 [11]，其由四個連續部分組成，旨在評估克羅伐單抗在健康志願者 (HV；第 1 部分) 中之安全性、耐受性、PK 及 PD，以及克羅伐單抗在未接受過依庫珠單抗治療之 PNH 患者 (第 2 部分及第 4 部分) 及自依庫珠單抗轉換為克羅伐單抗之 PNH 患者 (第 3 部分及第 4 部分) 中之安全性、耐受性、PK、PD 及功效。[10] 中提供了有關研究設計、所使用之劑量及方案以及所收集之樣品的更多細節。

該分析包括臨床資料庫中截止日期為 2020 年 1 月 29 日的可用之 HV 及未治療 PNH 之患者 (先前未接受過依庫珠單抗之治療) 資料。值得注意的是，該分析未使用自依庫珠單抗轉換為克羅伐單抗之患者 (第 3 部分及第 4 部分) 之資料，此係因為參加 BN43118 研究之 GBS 患

者將為未接受過 C5 抑制劑治療的 [10]。使用 C5 及克羅伐單抗分別為 190 kDa、149 kDa 之分子量，將克羅伐單抗、總 C5 及游離 C5 之濃度換算為莫耳單位 (即 nM)。給藥量及給藥速率藉由基線時每個個體體重歸一化並換算為莫耳單位 (即量以 nmol/kg 為單位，並且 IV 投予之輸注速率以 nmol/天/kg 為單位)。

可用於根據 COMPOSER 試驗分析血清中總克羅伐單抗、游離及總 C5 之樣品的數量在表 1 中給出。

【0050】 表 1 可用於根據 COMPOSER 建模之樣品數量

變數	第 1 部分 (n=15)	第 2 部分 (n=10)	第 4 部分* (n=8)
總克羅伐單抗	149	365	113
總 C5	248	315	113
游離 C5	248	315	110

*：僅來自 COMPOSER 第 4 部分之未經依庫珠單抗治療之患者被納入分析

【0051】 2.2 IVIG PK 時程概況

圖 1 中顯示之六個個體之 IVIg PK 時間概況摘自 Kendrik 等人 [12] 之關於 IVIg 放射性標記研究之文獻。個別個體之資料係由血清中剩餘 IVIg 之注射劑量比例之時程及體內剩餘劑量之比例之時程組成。一些個體之健康狀況可能會導致不同的 PK 半衰期及血清 IgG 濃度水準升高或降低。然而，該分析未考慮個體健康狀況。

【0052】 2.3 M281 PK/PD 時程概況

為了定量內體之體積及內體中可用之 FcRn 受體之數量，來自 M281 單株 IgG1 抗 FcRn 抗體 [13] (一種高親和力 FcRn 結合劑 (pH=6.0 下之 $K_d=28.7$ pM)) 之資料用於模型校準。來自健康志願者中針對 3

mg/kg (n=3)、10 mg/kg (n=6)、30 mg/kg (n=6) 及 60 mg/kg (n=6) 劑量之首次人體 (FIH) 單次遞增劑量 (SAD) 研究之平均 PK 概況摘自圖 2 (在 [14] 中報導)。由於 M281 MAD 研究中之 PK 概況無法自文獻中獲得，僅有 SAD 研究提供了 IgG 之 PK。由於 M281 在內體 pH = 6.0 下對 FcRn 具有高親和力，其會阻斷內源性 IgG 與 FcRn 之結合且降低血清 IgG 濃度。圖 3 顯示在 SAD 及 MAD 研究中隨著 M281 劑量之增加平均血清內源性 IgG 概況之減少。此等資料提供關於內體中可用於 IgG 再循環之 FcRn 受體之平均水準的資訊。對於 3 mg/kg (n=3)、10 mg/kg (n=6)、30 mg/kg (n=6) 及 60 mg/kg (n=5) 之 SAD 劑量，以及對於 15 mg/kg (n=3)、30 mg/kg (n=3) 之 MAD 劑量，自該圖中摘取平均血清 IgG 濃度 (呈相對於基線之百分比)。

我們注意到，即使 M281 MAD 研究中之 PK 概況不可用，模型校準中亦使用了 IgG 之 MAD 時間概況。由於 M281 之個別個體資料不可用，我們假設，SAD 及 MAD 研究中不同劑量組之每個平均概況對應於用於模型校準之資料集中之不同「個體」(並且其包含克羅伐單抗之個體資料及個體放射性標記之 IgG PK 概況)。

【0053】 2.4 克羅伐單抗、IVIG 及 M281 FcRn 結合

為了對克羅伐單抗、IgG 及 M281 與內體中 FcRn 受體之相互作用進行建模，自該文獻中獲得克羅伐單抗、IgG、M281 及 FcRn 之間的活體外締合速率常數 k_{on} 及解離速率常數 k_{off} ，且報告於表 2 中。

【0054】 表 2 pH=6.0 下之 FcRn 結合率及常數

分子	kon (nM-1 第 -1 天)	koff (第 -1 天)	Kd (nM)=koff/kon
克羅伐單抗	1.35	230	170
IgG	1	100	100
M281	141	3.91	0.0287

Kd 克羅伐單抗資料來自 [7]；koff 克羅伐單抗設為 [16] 中報道之 IgG 值；IgG 資料來自 [12]；M281 資料來自 [13]。

【0055】 2.5 IgG 基線濃度

由於內源性基線 IgG 濃度在任何資料集中均不可用，我們針對模型校準及模擬進行假設，每個患者都具有相同的基線 IgG 濃度。該濃度固定為 1 g/dL (即 66.7 uM，假設 IgG 之分子量為 150e3 g/mol)，此係由於據報導，成人之正常 IgG 濃度範圍 [17] 介於 0.767 g/dL 與 1.59 g/dL 之間。

【0056】 實例 3：建模

【0057】 3.1 方法

【0058】 a) 模型校準策略

由克羅伐單抗 COMPOSER 資料、IVIg PK 資料及 M281 PK/PD 資料組成 (並在實例 2 中描述) 之合併資料集用於同時校準克羅伐單抗 PK/PD、IVIg PK 及 M281 PK/PD 模型。使用非線性混合效應 (NLME) 方法獲得群體參數估計值，並使用如 [10] 中描述之經驗貝氏估計值 (EBE) 推導出個體參數。

【0059】 3b) 軟體

使用 Monolix 軟體系統 2019R2 版 (Lixoft，Paris, France) 進行非線性混合效應分析以獲得參數估計值。在 R 環境 3.6.3 版中用 R 包 mlxR 4.1.5 版進行模擬。

【0060】 c) 患者資料納入標準

表 1 中描述之來自 COMPOSER 第 1 部分、第 2 部分及第 4 部分之所有可用個體/患者資料都包括於該分析中。

【0061】 d) 符號

在文件之以下部分中，表 3 中定義之緊密符號用於表示克羅伐單抗、C5、內源性 IgG 或 IVIg、經放射性標記之 IVIg、M281 以及克羅伐單抗與 C5 結合形成之複合物之血清濃度。其中一些量亦在周邊隔室 (具有字尾 p) 及內體 (具有字尾 e) 中估計。

【0062】 表 3 用於描述血清、周邊隔室及內體中之游離分子、複合物之

符號

分子	血清中之濃度	周邊隔室中之濃度	內體中之濃度	詮釋
Ab1	[Ab1]	[Ab1]p	[Ab1]e	游離克羅伐單抗
Ag	[Ag]			血清中之游離 C5
Ab1Ag	[Ab1Ag]	[Ab1Ag]p		與一個 C5 結合之克羅伐單抗
AgAb1Ag	[AgAb1Ag]	[AgAb1Ag]p		與兩個 C5 結合之克羅伐單抗
Ab1 游離互補位	2 [Ab1] + [Ab1Ag]			Ab1 游離互補位
IgG	[IgG]	[IgG]p	[IgG]e	內源性 IgG 及 IVIg
IgG*	[IgG*]	[IgG*]p	[IgG*]e	經放射性標記之 IVIg
M281	[M281]		[M281]e	M281 濃度
FcRn			[FcRn]e	遊離 FcRn
FcRn-Ab1			[FcRn-Ab1]e	與 Ab1 結合之 FcRn
FcRn-IgG			[FcRn-IgG]e	與 IgG 結合之 FcRn
FcRn-IgG*			[FcRn-IgG*]e	與放射性標記結合之 FcRn
IgG				

FcRn-M281 [			FcRn-IgG*]e	與 M281 結合之 FcRn
	[Ab1]總			總 Ab1 濃度
	[Ag]總			總 Ag 濃度
	[FcRn]總			總 FcRn 濃度

【0063】 3.2.內體中具有 FcRn 再循環之 Ab1、Ag、IVIg 及 M281 之模型

【0064】 a) 模型描述

【0065】 圖 4 中顯示描述 Ab1 (克羅伐單抗) 與 Ag (C5) 結合以及與 IgG

競爭內體中 FcRn 再循環之模型。其包含以下組件：

【0066】 血清中之 Ab1 PK/PD 模型：圖 4 之上部含有兩個結合子模型，其描述一種 Ag 蛋白與游離 Ab1 抗體之一個臂形成複合物 Ab1Ag，隨後為第二種 Ag 蛋白結合同一抗體之第二臂形成複合物 AgAb1Ag 之序貫結合過程 (如 [10] 中所描述)。周邊分佈隔室包括游離及結合之 Ab1，其中游離 Ab1 及複合物 Ab1Ag 及 Ag Ab1Ag 具有兩個不同的分佈體積。在建模過程期間，觀察到資料並不支持周邊隔室添加 Ag。描述游離 Ab1 (即 [Ab1])、游離 Ag (即 [Ag]) 以及與一個 Ag (即 [Ab1Ag]) 及兩個 Ag (即 [AgAb1Ag]) 結合之 Ab1 的濃度之常微分方程 (ODE) 在圖 5 中給出

- 血清中之 IgG PK 模型：圖 4 之左下部為內源性 IgG 或 IVIg 及經放射性標記之 IVIg (用星號註釋，即 IgG*) 之二隔室線性處置模型。假定 IgG 及 IgG* 之分布體積及清除率相同。圖 6 中給出了描述血清中 IgG 及 IgG* 濃度之 ODE
- 血清中之 M281 PK 模型：單隔室線性處置模型用於描述 M281 PK。圖 6 中給出了描述血清中 M281 濃度之 ODE

- 內體模型：在內化到內體後，克羅伐單抗、IgG、IgG* 及 M281 抗體可與 FcRn 結合且再循環回到血清中。未與 FcRn 結合之抗體自內體中消除。由於 Ab1 使用 pH 依賴性再循環技術 (即 SMART-Ig Recycling®) 來設計，我們假設，當抗體內化到內體中時，由於解離常數 K_{dAb1} 增加了千倍，Ag 自抗體複合物 $Ab1Ag$ 及 $AgAb1Ag$ 中解離 (參見 [7])。因此，內體中僅存在游離 Ab1。圖 7 中給出了描述內體中與 FcRn 結合之 ODE。

【0067】 表 4 中給出了模型參數之定義及描述。

【0068】 表 4：模型參數之定義及單位

參數	說明	單位
$k_{on}^{Ab_1-Ag}$	Ab_1 - Ag 結合速率	nM
$k_{off}^{Ab_1-Ag}$	Ab_1 - Ag 解離速率	第 3 天
k_{on}^{Ag}	游離 Ag 之生產率	$nmol/day$
$Q_{in}(D)$	劑量輸入	$nmol/kg$
CL_{Ag}	游離 Ag 之清除率	$L/day/kg$
CL_{Ab_1}	游離 Ab_1 進入內體之清除率	$L/day/kg$
CL_{Ab_1-Ag}	Ab_1 - Ag 複合物進入內體之清除率	$L/day/kg$
CL_{AgAb_1-Ag}	$AgAb_1Ag$ 複合物進入內體之清除率	$L/day/kg$
CL_{IgG}	IgG 進入內體之清除率	$L/day/kg$
CL_{M2S1}	$M2S1$ 進入內體之清除率	$L/day/kg$
V_{Ab_1}	Ab_1 及 Ag 之中隔室體積	L/kg
V_{IgG}	IgG 之中隔室體積	L/kg
V_{M2S1}	$M2S1$ 之中隔室體積	L/kg
Q_{Ab_1}	Ab_1 、 Ab_1Ag 及 $AgAb_1Ag$ 隔室間清除率	$L/day/kg$
Q_{IgG}	IgG 隔室間清除率	$L/day/kg$
$V_p^{Ab_1}$	游離 Ab_1 之周邊隔室體積	L/kg
$V_p^{Ab_1-Ag}$	Ab_1Ag 之周邊隔室體積	L/kg
$V_p^{AgAb_1-Ag}$	$AgAb_1Ag$ 之周邊隔室體積	L/kg
V_p^{IgG}	IgG 之周邊隔室體積	L/kg
V_p^{M2S1}	$M2S1$ 之周邊隔室體積	L/kg
$[FeRn]_{total}$	內體中 $FeRn$ 之總數量	nM
V_c	內體體積	L/kg
$k_{on}^{Ab_1-FeRn}$	Ab_1 - $FeRn$ 結合速率	nM
$k_{off}^{Ab_1-FeRn}$	Ab_1 - $FeRn$ 解離速率	第 3 天
$k_{on}^{IgG-FeRn}$	IgG - $FeRn$ 結合速率	nM
$k_{off}^{IgG-FeRn}$	IgG - $FeRn$ 解離速率	第 3 天
$k_{on}^{M2S1-FeRn}$	$M2S1$ - $FeRn$ 結合速率	nM
$k_{off}^{M2S1-FeRn}$	$M2S1$ - $FeRn$ 解離速率	第 3 天
$CL_{Ab_1-recycling}$	描述 Ab_1 自內體中之複合物 Ab_1 - $FeRn$ 再結還到血液中的清除率	$L/day/kg$
$CL_{IgG-recycling}$	描述 IgG 自內體中之複合物 IgG - $FeRn$ 再結還到血液中的清除率	$L/day/kg$
$CL_{M2S1-recycling}$	描述 $M2S1$ 自內體中之複合物 $M2S1$ - $FeRn$ 再結還到血液中的清除率	$L/day/kg$

【0069】結合常數 $konAb1-Ag$ 及 $koffAb1-Ag$ 描述 $Ab1$ 抗體之一個臂與 Ag 之結合。因此，具有兩個可用之游離 Fab 臂之游離抗體結合游離 Ag 之概率為抗體中一個臂已與一個 Ag 結合之概率的兩倍。此在模型方程中反映為圖 5 中游離 $Ab1$ 之結合方程中之 $2konAb1-Ag$ 。類似地，與兩個 Ag 結合之抗體丟失 Ag 分子之概率為抗體僅與一個 Ag 結合之概率的 2 倍。此反映於描述與抗體結合之兩個 Ag (即 $AgAb1Ag$) 之解離之方程中，解離速率為 2 倍，即圖 5 中之 $2 koffAb1$ 。

【0070】為了描述 Ab1 之內體內化及 FcRn 再循環，清除項 $CL_{e,Ab1}$ 被添加到血清中 Ab1 之 ODE 方程中，帶有負號，如圖 8 中所示。如圖 9 中所示，在描述內體中游離 Ab1 之方程中，同一項以正號形式出現（並且在針對血清 V_c 及內體 V_e 之間的不同分佈體積進行調整後）。在與 FcRn 結合後，Ab1 經由清除項 $CL_{e,Ab1\ recy}$ 再循環回到血清，此在圖 9 中在內體中在複合物 Ab1-FcRn 之 ODE 方程中以負號形式出現，並在圖 8 中在 Ab1 之血清方程中以正號形式出現。未與核內體中之 FcRn 結合之 Ab1 抗體在圖 9 中用項 $ke_{,Ab1}$ 消除。

【0071】模型中引入了類似的參數及方程以描述 IgG、IgG* 及 M281 之內化及再循環，如圖 7 中所示。

【0072】b) 模型假設之總結

【0073】該模型之主要假設如下：

- 若 Ab1 抗體之第二臂游離或已與另一種 Ag 蛋白結合，則 Ag 與 Ab1 之結合率 ($k_{onAb1-Ag}$ 及 $k_{offAb1-Ag}$) 相同
- 假設該常數之活體外表面電漿子共振 (SPR) 估計反映了活體內情況， k_{offAb1} 被設為每個個體之固定值
- Ag 與 Ab1 之結合僅發生於中央隔室 (在周邊組織中沒有結合)
- 內源性 Ag 之生產率 (k_{inAg}) 及消除率 (CL_{Ag}) 隨時間推移保持不變。
- 到內體之清除過程為線性的且不可飽和的
- 僅游離 Ab1 抗體被再循環 (即 $Ab1Ag$ 及 $AgAb1Ag$ 被再循環為 Ab1)，此係因為我們假設，在內體中，由於 pH 依賴性再循環技術 SMART-Ig Recycling®，Ab1 不與 Ag 結合
- 假定總 [FcRn] 總濃度隨時間推移保持不變

- 自內體至血清中之 FcRn 再循環過程被假定為線性的且不可飽和的 (在與 FcRn 結合後)
- 由於白蛋白與 IgG 結合於不同的 FcRn 抗原決定基，我們認為白蛋白不參與 IgG 抗體之 FcRn 再循環飽和過程
- 僅游離 Ab1、IgG、IgG* 及 M281 自內體中清除 (即所有與 FcRn 結合之分子都被再循環回到血清)
- 我們假設 Ab1、IgG、IgG* 及 M281 在內體中之消除常數相同，即 $k_{eAb1} = k_{eIgG} = k_{eIgG^*} = k_{eM281}$
- 我們假設自體內移除抗體僅發生於內體中。

因此，沒有考慮需要添加其他消除常數之其他並行過程

【0074】 實例 4：模擬及敏感性分析

【0075】 4.1 基本案例模擬

【0076】 使用以下方案對接受單獨的克羅伐單抗或與 IVIg 共投予 (兩種治療均在同一天開始) 之患者進行模擬：

- 克羅伐單抗：對於低於 100 kg 之患者，在第 1 天為 1000 mg IV，並且對於超過 100 kg 之患者為 1500 mg，隨後在第 2、8、15 及 22 天為 340 mg SC
- IVIg：在第 1、2、3、4 及 5 天每天 400 mg/kg
- 使用自模型校準中所包括之來自 COMPOSER 研究之 33 名個體獲得之 EBE 進行模擬。來自經放射性標記之 IVIg 及 M281 研究之個體之 EBE 未用於模擬中，此係因為它們不含有任何有關 C5 抑制之資訊。

- 對於每個個體，假設 C5 基線濃度為 70 ug/mL 且 IgG 基線濃度為 1g/dL。
- 此等模擬之主要輸出為以下項之中位數及最小/最大時程概況值：
- 總 Ab1 藥物濃度 (以 uM 為單位)
- 總 IgG 濃度 (以 uM 為單位)
- 游離 Ab1 (以 uM 為單位)
- 游離 Ab1 互補位濃度 (以 uM 為單位)，即可用於與 Ag 結合之游離 Ab1 臂之數量。該量由 $2 \times [\text{Ab1}] + [\text{Ab1Ag}]$ 總和給出

【0077】此外，附錄中提供了游離 FcRn、游離 IgG、游離克羅伐單抗及複合物 FcRn-克羅伐單抗、FcRn-IgG 之內體時程概況。

【0078】用於比較單獨的克羅伐單抗及克羅伐單抗與 IVIg 之間的模擬之主要度量為谷值時 (在克羅伐單抗投予時) 中位數 PK 濃度之最大降低及完全 C5 抑制之持續時間。

【0079】 4.2 敏感性分析

【0080】為了評定基本案例模擬之穩健性，進行了敏感性分析以在以下情況下使 FcRn 再循環飽和之閾值降低：

- 內體中 FcRn 受體之濃度除以 2
- 內體體積乘以 10
- 基線 IgG 濃度乘以 2

【0081】此外，由於 GBS 為一種急性病症，C5 水準之個體差異尚不清楚；則在該敏感性分析中進行假設基線 C5 濃度自 70 ug/mL 增加至 140 ug/mL 之模擬。

【0082】 所有模擬均使用相同的給藥方案進行，相同的參數集代表實例 4.1 中描述之相同的 33 名患者。此外，使用相同的度量以比較在具有或不具有 IVIg 共投予的情況下之敏感性分析。

【0083】 實例 5：結果

【0084】 5.1 建模

【0085】 該模型 (參見圖 4)，描述 Ag (即 C5) 與 Ab1 (即克羅伐單抗) 之結合及其在內體中與 IgG 之競爭，使用來自 COMPOSER 第 1 部分中 15 名健康志願者、分別來自第 2 部分及第 4 部分之 10 名及 8 名未治療 PNH 之患者的資料以及實例 2 中所描述之經放射性標記之 IgG* 及 M281 資料進行校準。表 1 中給出了來自 COMPOSER 第 1 部分、第 2 部分及第 4 部分之總 Ab1、總 Ag、游離 Ag 之可用樣品數量。

【0086】 為了減少由於引入模型之內體部分而導致之估計不確定性，中心分佈體積之群體參數、Ab1 及其與 Ag 之複合物之體積及隔室間清除率以及 Ag 生產率及清除率被固定為在沒有內體模型之情況下獲得之值，並在 [10] 中進行了描述。此等值報告於表 5 中。

【0087】 自模型校準中獲得之群體參數值報告於表 6 中。

【0088】 圖 10、圖 11、圖 12、圖 13 中報告之個體擬合優度圖顯示，來自 COMPOSER 研究之總 [Ab1]、總 [Ag] 及游離 [Ag] 之濃度時程由模型充分描述。

【0089】 圖 14 中之個體擬合優度圖顯示，該模型充分描述了上圖中之血清中劑量歸一化之經放射性標記 IgG* 及下圖中之全身放射性。

[illegible]

表 6 模型群體參數估計值

參數	單位	估計值 (RSE, %)	變異係數 (RSE, %)
固定效應參數			
β_1	天/kg	0.00696 (76%)	CV: 271% (82%)
$\beta_1 \times \text{Age}$, $\beta_1 \times \text{Age}^2$	天/kg	0.0103 (7%)	CV: 25.5% (20%)
β_2	天/kg	0.0079 (100%)	CV: 82% (42%)
$\beta_2 \times \text{Age}$	天/kg	0.0198 (17%)	CV: 36.3% (36%)
γ_0	kg	0.0227 (101%)	CV: 102% (31%)
$\gamma_0 \times \text{Age}$	kg	0.0503 (6%)	CV: 6.7% (61%)
γ_1	kg	0.367 (111%)	CV: 424% (26%)
β_3	天/kg	0.00289 (104%)	CV: 109% (85%)
β_4	天	4.23e-14 (65%)	CV: 55.3% (113%)
γ_2	kg	0.00207 (109%)	CV: 213% (26%)
$\beta_5 \times \text{Age}$	天/kg	0.0132 (125%)	CV: 82.1% (229%)
$\beta_6 \times \text{Age}$	天/kg	0.0726 (120%)	CV: 88.8% (76%)
$\beta_7 \times \text{Age}$	天/kg	1.15e-11 (NaN)	CV: 9080% (NaN)
$\text{Age}^2 \times \beta_1$, $\text{Age}^2 \times \beta_2$	天/天	90.2 (66%)	CV: 150% (38%)
隨機效應參數			
$\text{WT} \times \text{Age}$, $\text{Age}^2 \times \text{Age}$	%	0.020	%
Age , Age^2	%	2.26e-16 (149%)	%
Age , Age^2	%	20.1 (3%)	%
Age , Age^2	%	24 (3%)	%
Age , Age^2	%	0.112 (30%)	%
Age , Age^2	%	27.5 (1%)	%
Age , Age^2	%	2.4e-6 (1.67e-15%)	%
Age , Age^2	%	5.9 (21%)	%
Age , Age^2	%	0.0028 (76%)	%
Age , Age^2	%	0.52 (67%)	%
Age , Age^2	%	70.8 (25%)	%
Age , Age^2	%	3.5 (1%)	%
Age , Age^2	%	4.6 (20.5%)	%
Age , Age^2	%	5.04e-5 (2.87e-17%)	%
模型參數			
$\text{CV: } 2.27e1$, $\text{VIC: } 2.28e1$, $\text{VIC: } 2.30e3$	則行參數	$\text{RDM: } 1.2e015$, $\text{ZTA: } 2.0e1$, $\text{ZTA: } 1.2e1$	

模型參數在表 4 中定義，RSE：估計值之相對標準誤差，CV：變異係數，ORV：目標函數值，AIC：艾凱克訊息準則，BIC：貝氏訊息準則，WT：體重，a：相加誤差，b：比例誤差 SD。WT 對清除率之影響應用於

以下參數：CLe, Ab1、CLe, Ab1Ag、CLe, AgAb1Ag、CLe, IgG、CLe, M281、Q IgG、CLe, Ab1 recy、CLe, IgG recy、CLe, M281 rec

【0092】實例 6：模擬及敏感性分析

【0093】6.1 基本案例模擬

【0094】使用模型校準中使用之來自 COMPOSER 研究之 33 名個體之個體參數估計值 (即 EBE) 進行模擬。

【0095】僅接受克羅伐單抗或克羅伐單抗與 IVIg 之個體之模擬結果顯示於圖 16 中，其中時間 0 對應於開始治療之第 1 天。

【0096】附錄 1 中之圖 21 呈現血清及內體中克羅伐單抗及 IgG 濃度之中位數及最小/最大模擬概況。僅接受克羅伐單抗或同時接受克羅伐單抗及 IVIg 之個體之 33 個個體概況分別繪示於圖 22 及圖 23 中。

【0097】當在 GBS 中與推薦劑量之 IVIg 共投予時，觀察到克羅伐單抗之血清濃度降低，因為其競爭以進行 FcRn 再循環。在 IVIg 存在之情況下，克羅伐單抗中位數谷值濃度在第 8 天下降 19%。

【0098】模擬時間內之中位數克羅伐單抗濃度保持高於約 100 ug/mL 之閾值濃度，其為用作實現完全 C5 活性抑制之參考的值。當查看其中觀察到完全抑制之預期游離 C5 概況時，可確認完全抑制。此外，克羅伐單抗游離互補位之最小值始終保持在 0 以上，此表明在 72 天之時段內始終存在克羅伐單抗結合儲備以捕獲游離 C5 分子。

【0099】6.2 敏感性分析

【0100】 為了評定模型中所做假設之穩健性，對影響 FcRn 再循環效率之模型參數進行敏感性分析。此外，由於 GBS 為一種急性病症，C5 水準之個體差異尚不清楚；則進行假設基線 C5 濃度增加之模擬。

【0101】 該分析代表克羅伐單抗 PK 變化誘導之 C5 抑制減少方面之潛在「最壞情況」。以下模型參數特意逐一修改，如下：

1. 內體中 FcRn 之總濃度 [FcRn]總除以因數 22。內體體積 V_e 乘以因數 10
3. 內源性 IgG 之生產率增加 2 倍，從而導致 IgG 之基線濃度加倍至 2 g/dL 之值
4. 基線時 C5 之濃度增加 2 倍，自 70 ug/mL 增加至 140 ug/mL

【0102】 敏感性分析第 1 號之結果示於圖 17 中。當內體中 FcRn 之濃度 [FcRn]總 除以因數 2 時，IVIg 對克羅伐單抗 PK 之影響更高；在這種情況下，在 IVIg 存在之情況下，克羅伐單抗中位數濃度在第 8 天在谷值時降低 27%。值得注意的是，在基本案例模擬中，這種降低為約 19%。在 40 天時段內，中位數概況保持高於 100 ug/ml 閾值，並且克羅伐單抗游離互補位之最小值始終嚴格保持為正，此確保完全的 C5 抑制。

【0103】 圖 18 中敏感性分析 2 號之結果表明，內體體積增加 10 倍改變了克羅伐單抗之 PK 概況。然而，可在具有或不具有 IVIg 共投予之情況下，觀察到克羅伐單抗中位數濃度沒有差異。

【0104】 在第 3 號分析中，如圖 19 中所示，將 IgG 之基線內源性水準增加 2 倍 (自 1 g/dL 增加至 2 g/dL) 導致第 8 天之中位數克羅伐單抗濃度降低

22%；然而，在 40 天時段期間，克羅伐單抗游離互補位之值始終嚴格為正。值得注意的是，在基本案例模擬中，這種降低為約 19%。

【0105】最後，在敏感性分析第 4 號中，進行假設基線 C5 濃度增加 2 倍 (140 ug/mL) 之模擬，並且結果提供于圖 20 中。克羅伐單抗中位數谷值濃度在第 8 天下降 22%。

【0106】此等敏感性分析表明，即使當考慮關於驅使 FcRn 再循環克羅伐單抗之一些關鍵參數的不確定性，基於中位數 PK 概況，預期所提議之克羅伐單抗給藥策略會提供充分的 C5 抑制持續至少 40 天時段。

【0107】實例 7 討論

【0108】[10] 中報導之先前開發之克羅伐單抗模型被擴展以解釋當 IVIg 共投予時 FcRn 再循環之飽和。該模型之一關鍵假設為當抗體未與 FcRn 結合時，抗體消除僅發生於內體中 (如文獻 [9] 中通常所假設)。因此，抗體之半衰期取決於抗體可結合內體中之 FcRn 受體並被再循環之程度。因此，FcRn 受體之濃度及內體之體積為待估計之關鍵參數，以定量 FcRn 再循環何時將飽和並將影響克羅伐單抗血清濃度。在我們的資料集中添加 M281 PK/PD 概況提供了必要的信息以估計此兩個參數，此係因為 M281 與 FcRn 之結合明顯使 IgG 自內體至血清之再循環飽和，如圖 3 中所示。我們注意到表 6 中報告之內體中 FcRn 受體濃度之群體估計值 $[FcRn]_{\text{總}} = 42.3 \text{ uM}$ 與 Kendrik 之出版物 [12] 中的報告值 41.2 uM 相匹配 (即 $[FcRn]_{\text{總}} = R_{\text{tot}} / v_3 = 14 \text{ umol} / 0.34 \text{ L}$)。然而，內體之估計體積 $V_e = 0.14 \text{ L}$ (假設體重為 70 kg) 比同一出版物中報告之體積 (即 $v_3 = 0.34 \text{ L}$) 低 2.4，此促使使用 M281 資料來估計此參數。

【0109】在校准後，該模型為圖 14 中 IVIg 之 PK 及如圖 10、圖 11、圖 12 及圖 13 中所顯示之克羅伐單抗對 C5 抑制之 PK/PD 提供足夠的擬合優度。然而，如可在圖 10、圖 11、圖 12 及圖 13 之第二列中所見，總 [Ag] 之部分差異性無法在個體水平下捕獲。該模型不能夠匹配總 Ag 之差異性，此係因為在該模型中假定 Ag 之生產率 (即 $kinAg$) 隨時間推移保持不變。對於接受安慰劑之 6 名健康志願者 (即個體 11002、11003、11006、11010、11012、11015)，這一點在圖 10 及圖 11 中特定突出顯示，該等健康志願者具有恆定的經預測總 Ag 濃度 (即水平綠線)，而所量測之總 Ag 在 300nM 範圍內變化。

【0110】在群體水準下，由於 IgG 及 M281 之個體資料有限，參數之估計精度通常很差 (即 RSE 高於 50%)，如表 6 中所給出。

【0111】此等發現證明了為何在建模過程期間，描述血清中克羅伐單抗及 C5 之 PK/PD 的模型參數被固定為表 5 中給出之群體值，以減少關於描述 FcRn 再循環過程之參數的估計不確定性。表 5 中之值藉由未明確描述內體中發生之過程之模型獲得並在 [10] 中給出。

【0112】為了不傳導關於群體參數估計值之不確定性，僅進行了使用個體 EBE 參數之模擬。此等 EBE 為從 COMPOSER 臨床研究中接受克羅伐單抗之 33 名個體所獲得。從來自經放射性標記之 IVIg 及 M281 研究之個體所獲得之 EBE 參數未用於模擬中，此係因為該等參數不攜帶任何關於克羅伐單抗 PK/PD 之資訊。

【0113】模擬表明，當以 400 mg/kg 之劑量連續 5 天與 IVIg 共投予時，所選之克羅伐單抗給藥方案 (對於低於 100 kg 之患者，在第 1 天為 1000 mg IV，並且對於超過 100 kg 之患者為 1500 mg，隨後在第 2、8、15 及 22 天為

340 mg SC) 提供高於 100 ug/mL 參考閾值 (對於完全 C5 抑制) 之中位數克羅伐單抗 PK 概況。IVIg 共投予之最大影響發生在第 8 天，中位數血清克羅伐單抗濃度降低 19%。游離互補位之水準在 72 天時段內始終嚴格保持為正，即使考慮到預測之最小值 (其對應於少數個體) 亦如此，如可在圖 23 中之個體概況中所觀察。

【0114】 敏感性分析藉由評定將 FcRn 受體濃度降低 2 倍、將內體體積增加 10 倍及將 IgG 基線水準增加 2 倍之影響來證明結果之穩健性。在所有此等情況下，中位數克羅伐單抗血清濃度在 40 天時段內保持高於 100 ug/mL，並且游離互補位之最小值在 40 天時段內嚴格保持為正。

【0115】 C5 基線自 70 ug/mL 增加至 140 ug/mL 對中位數 PK 水準有輕微影響，此係因為第 8 天之中位數血清克羅伐單抗濃度之降低自 19% 增加至 22%。與游離克羅伐單抗相比，克羅伐單抗-C5 複合物之內體內化速度更快 (即 $CL_e, Ab1=0.00696$ L/天/kg 且 $CL_e, Ab1Ag=CL_e, AgAb1Ag=0.0103$ L/天/kg)，推動了此種增加，此導致在整體上更快地消除克羅伐單抗。

【0116】 因此，預期所選之克羅伐單抗給藥方案涵蓋維持持續完全 C5 抑制超過 28 天 (儘管共投予 IVIg) 之治療目標。

【0117】 實例 8 總結/結論

【0118】 使用機械數學模型研究 IVIg 輸注對同時接受兩種治療之個體中之克羅伐單抗 PK 及 PD 概況之影響。該 PK/PD 模型描述克羅伐單抗與 C5 之結合，並預測游離 C5 及游離克羅伐單抗互補位隨時間推移之濃度 (其定量可用於結合 C5 分子之游離克羅伐單抗位點之儲備)。

【0119】該模型亦包括血清中內源性 IgG 之 PK 模型以及 IgG 及克羅伐單抗競爭結合內體中之 FcRn 受體。該模型之此部分允許定量 IVIg 之推薦治療劑量對克羅伐單抗 PK 濃度之影響。該模型亦包括對用於估計 FcRn 受體濃度及內體體積之 M281 抗 FcRn 抗體 PK 及 PD 之描述。

【0120】使用群體方法同時校準克羅伐單抗 PK/PD 模型、IVIg PK 模型及 M281 PK/PD 模型。構建包含 33 名健康志願者及未治療 PNH 之患者的克羅伐單抗 COMPOSER 資料、來自文獻 [12] 之六名個體之經放射性標記之 IgG 資料以及已公佈之 M281 單株抗 FcRn 抗體之 PK/PD SAD 及 MAD 資料 [13,14] 之合併資料集，並用於模型校準。

【0121】接著使用自臨床研究 COMPOSER 之 33 名個體獲得之個體參數估計值進行模擬及敏感性分析，以定量 IVIg 共投予對克羅伐單抗 PK 及 PD 概況之影響。此等資料包括於校準資料集中。

【0122】在此等模擬中使用以下克羅伐單抗及 IVIg 之劑量及給藥方案：

- 克羅伐單抗：對於低於 100 kg 之患者，在第 1 天為 1000 mg IV，並且對於超過 100 kg 之患者為 1500 mg，隨後在第 2、8、15 及 22 天為 340 mg SC
- IVIg：在第 1、2、3、4 及 5 天每天 400 mg/kg

【0123】IVIg 劑量及給藥方案係基於急性 GBS 之標準治療 (400mg/kg QD，連續 5 天)。

【0124】此建模及模擬分析之主要結論為：

- 當同時接受 IVIg 時，第 8 天之中位數克羅伐單抗血清濃度之預測最大降低為 19%。

- 克羅伐單抗中位數血清濃度在 72 天內保持高於約 100 ug/mL，即預期提供完全 C5 活性之參考閾值。此時段涵蓋 28 天之 BN43118 研究之預期靶向治療持續時間。
- 游離互補位之水準始終嚴格保持為正，此表明始終存在可用之 克羅伐單抗結合儲備。
- 敏感性分析表明，即使當諸如 FcRn 受體濃度、IgG 及 C5 之基線水準以及內體體積之模型參數在減少 FcRn 再循環克羅伐單抗之方向上發生變化時，完全的 C5 抑制仍會在 40 天時段內維持。

【0125】總體而言，根據模擬結果及敏感性分析，所選之克羅伐單抗給藥方案可提供至少 40 天之完全 C5 抑制。

【0126】總之，所提出之建模方法提供一種工具以了解 IVIg 及克羅伐單抗在 FcRn 再循環上之相互作用，並經由模擬定量 IVIg 對克羅伐單抗 PK 水準、克羅伐單抗游離結合位點及游離 C5 之影響。

【0127】根據本研究結果，選擇以下給藥方案以在臨床研究 BN43118 中進行測試

- 克羅伐單抗：對於低於 100 kg 之患者，在第 1 天為 1000 mg IV，並且對於超過 100 kg 之患者為 1500 mg，隨後在第 2、8、15 及 22 天為 340 mg SC

【0128】然而，為確保所選劑量足以實現完全 C5 抑制，研究 BN43118 計劃進行劑量確認步驟；將評定來自 10 名 GBS 個體之實際 PK 資料，以確認所選劑量之足夠性。

【0129】縮寫詞彙表

AbI	克羅伐單抗
Ag	C5
AIC	艾凱克訊息準則
AUC	血清濃度-時間曲線下面積
BIC	貝氏訊息準則
BLQ	低於定量極限
BW	體重
C5	補體成分 5
Cavg	C 平均值
CCOD	臨床截止日期
CL	清除率
Cmax	最大濃度
C 谷值	谷值/最低濃度
CV	變異係數
DV	因變數 (觀察到之濃度)
EBE	經驗貝氏估計值
FcRn	新生兒 Fc 受體
GBS	格林-巴利症候群
GPI-AP	多醣磷脂肌醇 (Glycosylphosphatidylinositol, GPI) 錨定蛋白
IPRED	個體預測值
IVIg、IVIG	靜脈內注射免疫球蛋白
IWRES	個體加權殘差
ka	吸收常數
kg	公斤
L	公升
LIA	脂質體免疫測定
LOESS	局部加權散布圖平滑法
LOQ	定量極限
LRT	對數似然比檢驗
μ	微
M	莫耳
MAC	攻膜複合體
MW	分子量
m2	平方公尺
mg	毫克
min	分鐘
mL	毫升
mol	莫耳
n	奈
No	編號
NLME	非線性混合效應模型
ODE	常微分方程
OFV	目標函數值
PD	藥效學

pI	等電點
PK	藥物動力學
PK/PD	藥物動力學/藥效學
PNH	陣發性夜間血紅素尿症
PRED	群體預測值
Q	隔室間清除率
RSE	相對標準誤差
SAE	嚴重不良事件
SD	標準偏差
SDTM	研究資料製表模型
SMART-Ig	序貫單株抗體再循環技術
SPR	表面電漿子共振
ss	穩態
t1/2	半衰期
U	單位
UA	無法評定
V	分布體積
VPC	視覺後驗預測檢查
WRES	加權殘差
WT	重量

【0130】 序列：

SEQ ID NO:	說明	序列
1	克羅伐單抗重鏈	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQ APGKGLEWVGAIFTGSGAEYKAEWAKGRVTISKDTSKNQV VLTMTNMDPVDATATYYCASDAGYDYPHAMHYWGQGTLT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL RRGPKVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHLQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHA HYTRKELSLSP*
2	克羅伐單抗輕鏈	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISSSLAWYQQKP GKAPKLLIYGASETESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQP EDFATYYCQNTKVGSSYGNTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC*
3	305LO15 之重鏈可變域 (VH)	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQ APGKGLEWVGAIFTGSGAEYKAEWAKGRVTISKDTSKNQV VLTMTNMDPVDATATYYCASDAGYDYPHAMHYWGQGTLT VSS*
4	經修飾之人 IgG1 重鏈	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT

SEQ ID NO:	說明	序列
	恆定域 (CH) 變異體 SG115	YICNVNHHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELRRG PKVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHAHYT RKELSLSP*
5	305LO15 之輕鏈可變域 (VL)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSSLAWYQQKP GKAPKLLIYGASETESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQP EDFATYYCQNTKVGSSYGNTFGGGTKVEIK*
6	人輕鏈恆定域 (CL) (SK1)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="C254783SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-07-
26">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>EP</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
    <FilingDate></FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>P37481</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>EP</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>22166585.4</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-04-04</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (F. Hoffmann-La Roche
AG)</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>F. Hoffmann-La Roche AG</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="en">Dosage and administration regimen for the
treatment or prevention of Guillan-Barre Syndrome by the use of the anti-C5
antibody crovalimab</InventionTitle>
  <InventionTitle languageCode="zh">用於藉由使用抗 C5 抗體克羅伐單抗治療或預防格
林-巴利症候群之劑量及投予方案</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>6</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q1">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQAPGKGLEWVGAIFTGSGAEYKA
EWAKGRVTISKDTSKNQVLTMTNMDPVDATATYYCASDAGYDYPHTAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS
GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE
PKSCDKHTHTCPPCPAPELRRGPKVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVLHEALHAHYTRKELSLSP</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q2">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSSLAWYQQKPGKAPKLLIYGASETESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNTKVGSSYGNTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INS
DSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q3">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQAPGKGLEWVGAIFTGSGAEYKA
EWAKGRVTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCASDAGYDYPHTAMHYWGQGLTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>328</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..328</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q4">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELRRGPKVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVLHEALHAHYTRKELSLSP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q5">
```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSSLAWYQQKPGKAPKLLIYGASETESGVPSRF
SGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQNTKVGSSYGNTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q6">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種抗 C5 抗體，其用於治療或預防個體的 GBS 之方法中，其中該方法包含以下步驟

- a) 靜脈內投予 1500 mg 之負載劑量的該抗 C5 抗體一次
- b) 隨後向該個體皮下投予至少一次 340 mg 劑量之該抗 C5 抗體。

【請求項2】

如請求項 1 之抗 C5 抗體，其中在開始靜脈內投予該抗 C5 抗體後 1 天至 3 週，向該個體投予 340 mg 之皮下投予劑量至少一次。

【請求項3】

如請求項 2 之抗 C5 抗體，其中 IVIg 係與該抗 C5 抗體組合使用，用於治療或預防個體的 GBS 之方法中。

【請求項4】

如請求項 3 之抗 C5 抗體，其中靜脈內投予 400 mg/kg 劑量之 IVIg 至少一次。

【請求項5】

如請求項 4 之抗 C5 抗體，其中在第 1、2、3、4 及 5 天每天靜脈內投予該 400 mg/kg 劑量之 IVIg。

【請求項6】

如請求項 2 至 5 之抗 C5 抗體，其中在開始靜脈內投予該抗 C5 抗體後 1 天，向該個體投予 340 mg 之皮下投予負載劑量的該抗 C5 抗體一次。

【請求項7】

如請求項 2 至 6 之抗 C5 抗體，其中在開始靜脈內投予該抗 C5 抗體

後 1 週或 2 週，向該個體皮下投予至少一次 340 mg 之額外負載劑量的該抗 C5 抗體。

【請求項8】

如請求項 2 至 7 中任一項之抗 C5 抗體，其中在開始每週一次靜脈內投予該抗 C5 抗體後 1 週及 2 週，向該個體皮下投予 340 mg 之額外負載劑量的該抗 C5 抗體。

【請求項9】

如請求項 6 或請求項 7 之抗 C5 抗體，其中以至少 4 週之時間間隔重複向該個體皮下投予 340 mg 劑量之該抗 C5 抗體若干次。

【請求項10】

如請求項 1 至 9 中任一項之抗 C5 抗體，其中該方法係藉由以下投予步驟進行：

- (i) 向該個體靜脈內投予 1500 mg 之負載劑量的該抗 C5 抗體一次；
- (ii) 在開始靜脈內投予該抗 C5 抗體後 1 天，向該個體皮下投予 340 mg 劑量之該抗 C5 抗體；
- (iii) 在開始每週一次靜脈內投予該抗 C5 抗體後 1 週、2 週及 3 週，向該個體皮下投予 340 mg 之負載劑量的該抗 C5 抗體。

【請求項11】

如請求項 1 至 10 中任一項之抗 C5 抗體，其中該抗 C5 抗體係與 IVIG 組合使用，其中該 IVIg

- (a) 係在與 1(i) 之該 C5 抗體之該負載劑量的同一天靜脈內投予 400 mg/kg 之 IVIg 一次
- (b) 係在開始靜脈內投予該抗 C5 抗體後 1 天、2 天、3 天及 4 天，每天靜脈內投予 400 mg/kg 之 IVIg。

【請求項12】

如請求項 1 至 11 中任一項之抗 C5 抗體，其中該個體接受過至少一種用於治療或預防 C5 相關疾病之醫藥產品的先前治療，其中在該醫藥產品的最後劑量後，向該個體投予 1500 mg 之靜脈內投予負載劑量的該抗 C5 抗體。

【請求項13】

如請求項 1 至 12 中任一項之抗 C5 抗體，其中該個體具有超過 100 kg 的體重。

【請求項14】

如請求項 1 至 13 中任一項之抗 C5 抗體，其中在該個體之生物樣品中所判定的抗 C5 抗體濃度為 100 µg/ml 或更高。

【請求項15】

如請求項 1 至 14 中任一項之抗 C5 抗體，其中該抗 C5 抗體為克羅伐單抗 (Crovalimab)。

【請求項16】

一種抗 C5 抗體及 IVIg 之組合，其用於治療或預防個體、較佳為具有超過 100 kg 之體重的個體的 GBS 之方法中，其中該方法包含以下連續步驟：

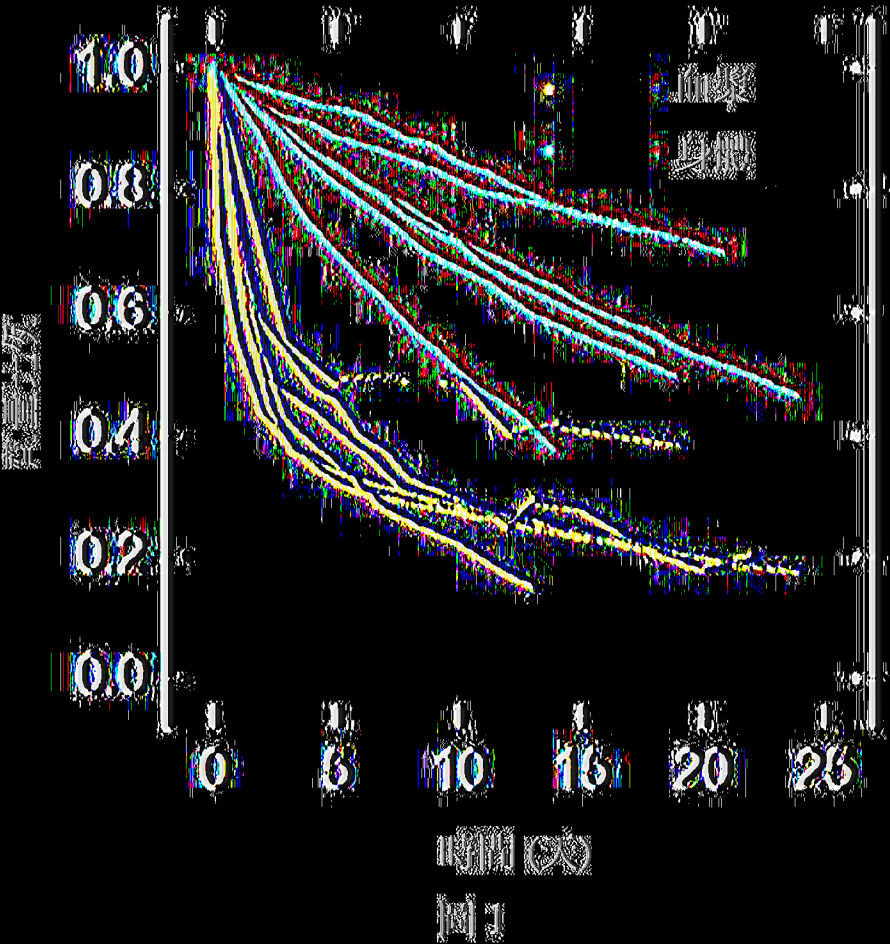
(i) 向該個體靜脈內投予 1500 mg 之負載劑量的該抗 C5 抗體一次，且在同一天靜脈內投予 400 mg/kg 之 IVIg 一次；

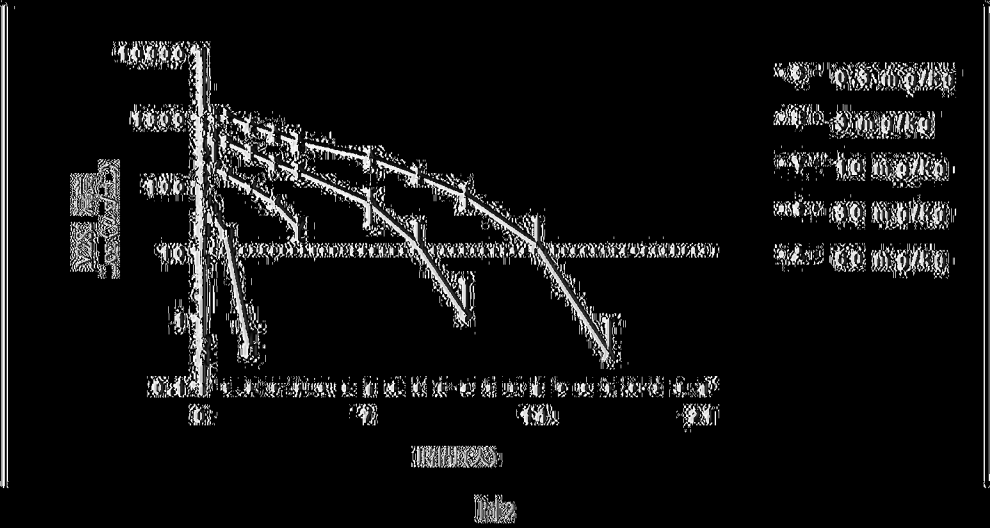
(ii) 在開始靜脈內投予該抗 C5 抗體後 1 天，向該個體皮下投予 340 mg 之維持劑量的該抗 C5 抗體，且在同一天靜脈內投予 400 mg/kg 之 IVIg；

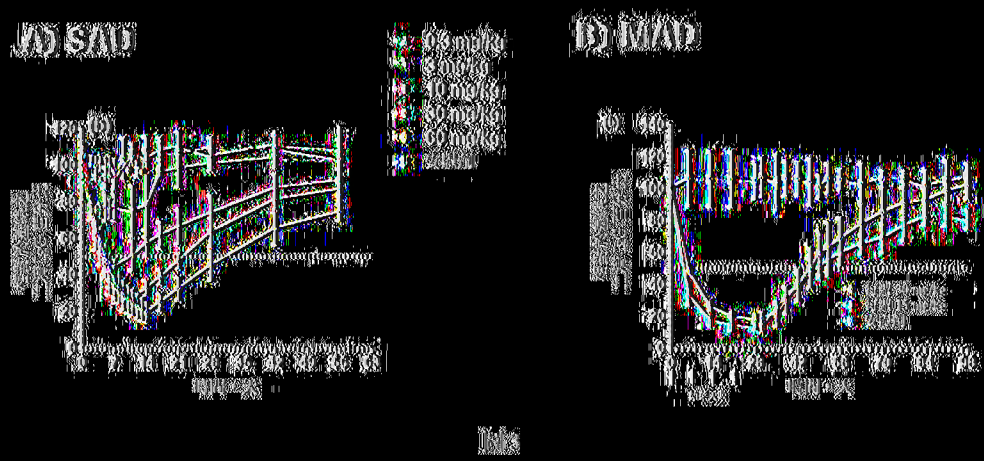
(iii) 在開始靜脈內投予該抗 C5 抗體後 2 天、3 天及 4 天，每天靜

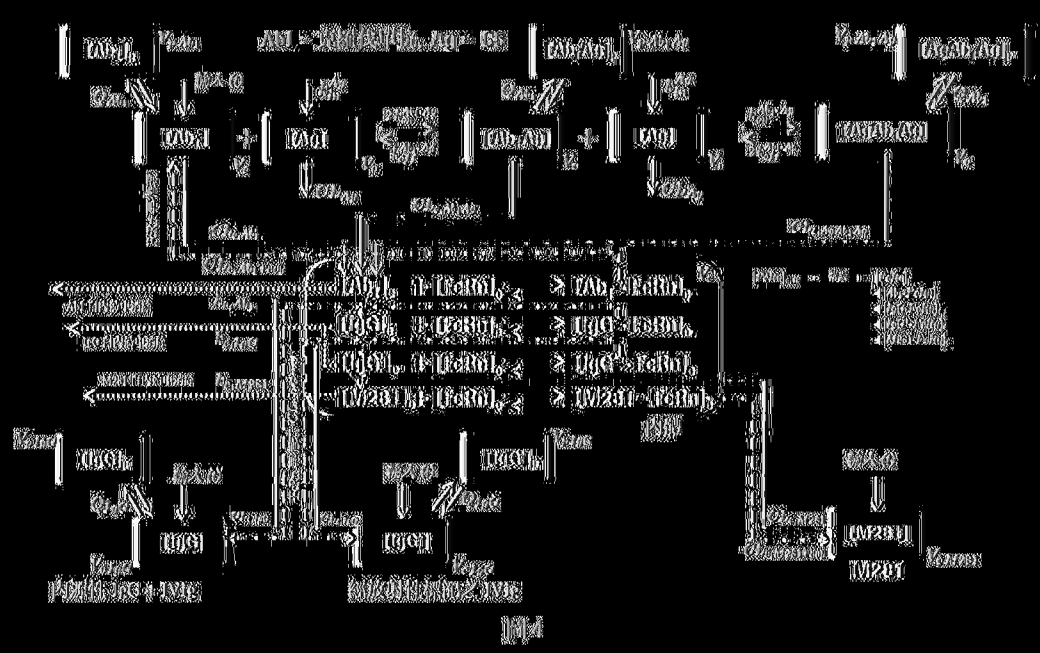
脈內投予 400 mg/kg 之 IVIg

(IV) 在開始每週一次靜脈內投予該抗 C5 抗體後 1 週 (7 天)、2 週 (14 天) 及 3 週 (21 天)，向該個體皮下投予 340 mg 之維持劑量的該抗 C5 抗體。











$$\begin{aligned} \frac{d[P_{\text{OC}}]}{dt} &= -\frac{f_{\text{und}}(0)}{V_0} - \frac{Q_{\text{P}_{\text{OC}}/V_0}}{V_0} [P_{\text{OC}}] - \frac{Q_{\text{P}_{\text{OC}}}}{V_0} ([P_{\text{OC}}] - [P_{\text{OC}}]_b) \\ &\quad + \frac{Q_{\text{P}_{\text{OC}}/V_0, \text{max}}}{V_0} [P_{\text{OC}}]_b \\ \frac{d[P_{\text{OC}}]_b}{dt} &= \frac{Q_{\text{P}_{\text{OC}}}}{V_0} ([P_{\text{OC}}] - [P_{\text{OC}}]_b) \\ \frac{d[P_{\text{OC}}^*]}{dt} &= -\frac{f_{\text{und}}(0)}{V_0} - \frac{Q_{\text{P}_{\text{OC}}^*/V_0}}{V_0} [P_{\text{OC}}^*] - \frac{Q_{\text{P}_{\text{OC}}^*}}{V_0} ([P_{\text{OC}}^*] - [P_{\text{OC}}^*]_b) \\ &\quad + \frac{Q_{\text{P}_{\text{OC}}^*/V_0, \text{max}}}{V_0} [P_{\text{OC}}^*]_b \\ \frac{d[P_{\text{OC}}^*]_b}{dt} &= \frac{Q_{\text{P}_{\text{OC}}^*}}{V_0} ([P_{\text{OC}}^*] - [P_{\text{OC}}^*]_b) \\ \frac{d[P_{\text{ZS}}]}{dt} &= -\frac{f_{\text{und}}(0)}{V_0} - \frac{Q_{\text{P}_{\text{ZS}}/V_0}}{V_0} [P_{\text{ZS}}] - \frac{Q_{\text{P}_{\text{ZS}}/V_0, \text{max}}}{V_0} [P_{\text{ZS}}]_b \end{aligned}$$

[圖 6]

$$\begin{aligned} \frac{d(P_{100})}{dt} = & -\frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}+P_{101}) + \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}P_{101}P_{100} \\ & + \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}) + \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}P_{100}) \\ & + \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}) + \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}P_{100}) \\ & + \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}) + \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}P_{100}) \\ & + \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}) + \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}P_{100}) \\ \frac{d(P_{101})}{dt} = & \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}) - \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}+P_{101}) + \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}P_{100}P_{100} \\ \frac{d(P_{100}+P_{101})}{dt} = & \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}+P_{101}) - \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}+P_{101}) + \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}P_{100}P_{100} \\ \frac{d(P_{100})}{dt} = & \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}+P_{101}) - \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}+P_{101}) + \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}P_{100}P_{100} \\ \frac{d(P_{101})}{dt} = & \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}) - \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}+P_{101}) + \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}P_{100}P_{100} \\ \frac{d(P_{100}+P_{101})}{dt} = & \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}+P_{101}) - \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}+P_{101}) + \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}P_{100}P_{100} \\ \frac{d(P_{100})}{dt} = & \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}) - \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}+P_{101}) + \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}P_{100}P_{100} \\ \frac{d(P_{101})}{dt} = & \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}) - \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}+P_{101}) + \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}P_{100}P_{100} \\ \frac{d(P_{100}+P_{101})}{dt} = & \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}+P_{101}) - \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}+P_{101}) + \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}P_{100}P_{100} \end{aligned}$$

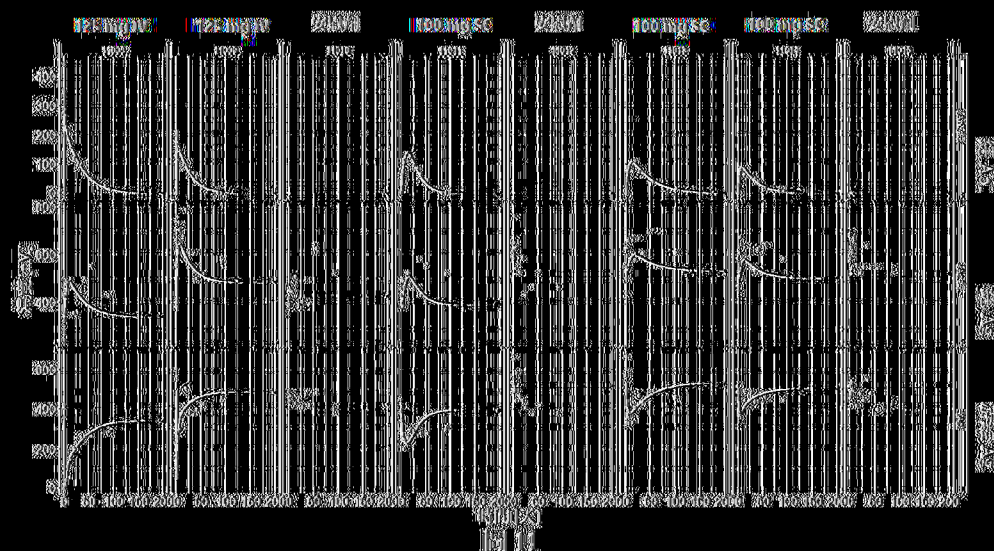
$$\frac{d(P_{100})}{dt} = \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}+P_{101}) - \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}(P_{100}+P_{101}) + \frac{C_{100}P_{100}}{V_0}P_{100}P_{100}$$

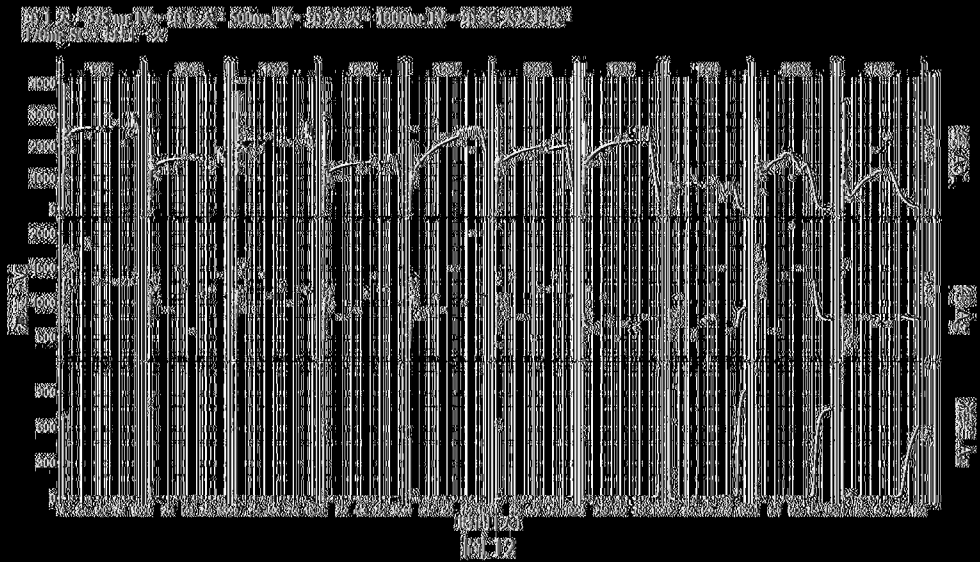
11

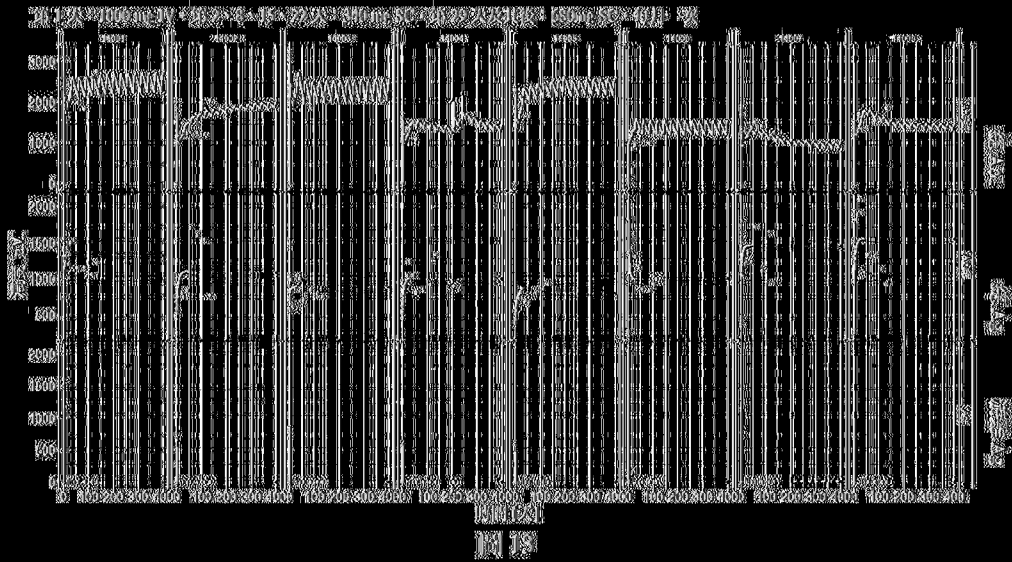
$$\frac{d[M]_t}{dt} = -k_p \frac{[M]_t}{[M]_0} + \frac{k_{tr}}{k_p} \frac{[M]_t}{[M]_0} + \frac{k_{tr}}{k_p} \frac{[M]_t}{[M]_0} + \dots$$

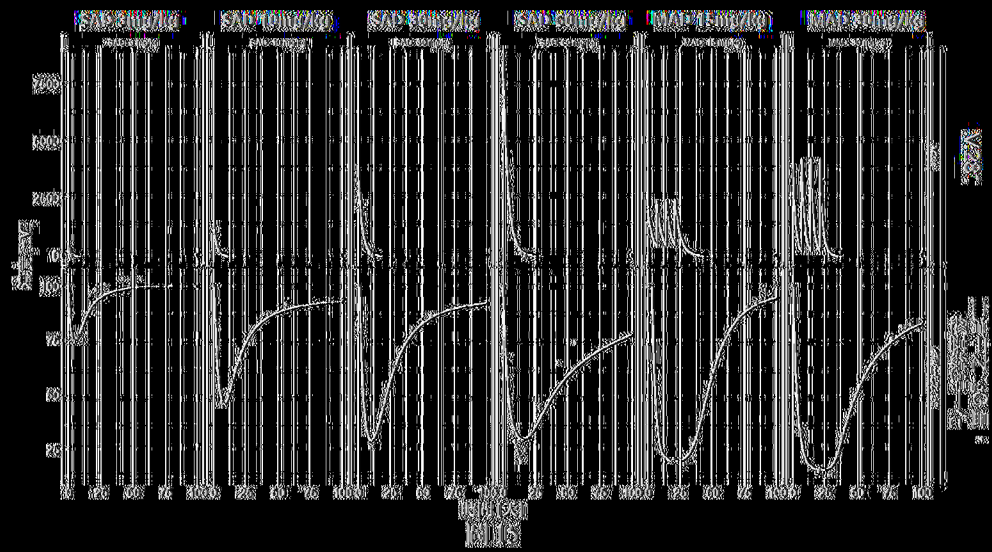
$$\frac{d[M]_t}{dt} = -k_p \frac{[M]_t}{[M]_0} + \frac{k_{tr}}{k_p} \frac{[M]_t}{[M]_0} + \frac{k_{tr}}{k_p} \frac{[M]_t}{[M]_0} + \dots$$

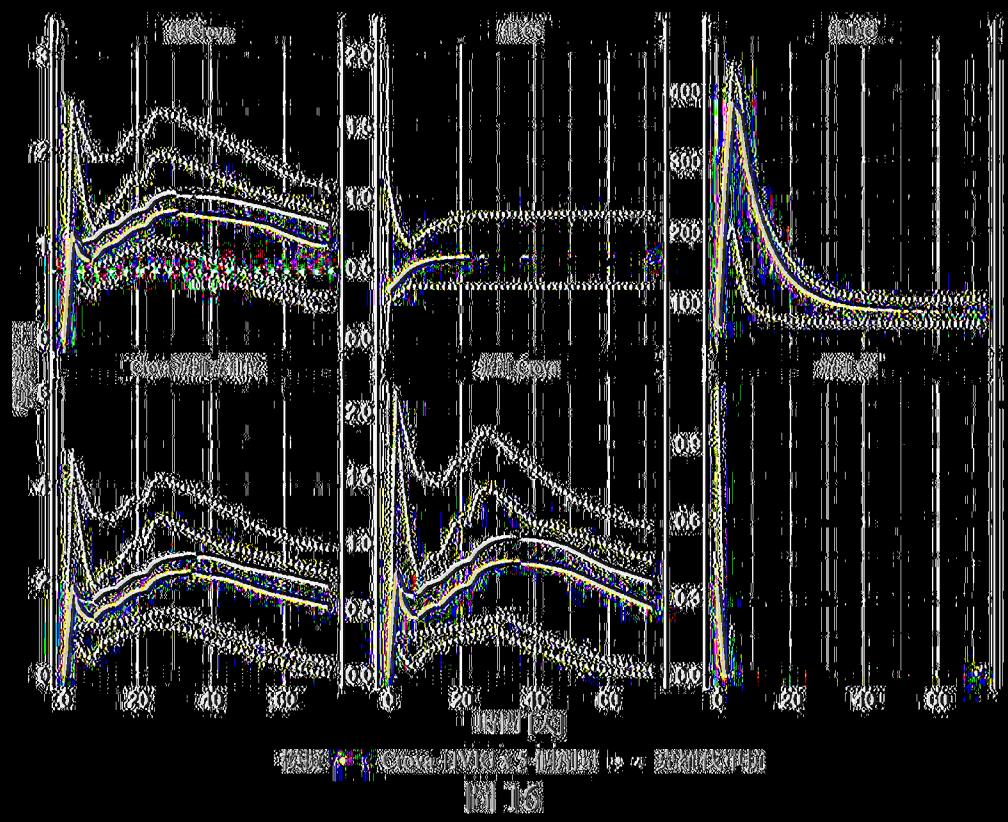
圖 11

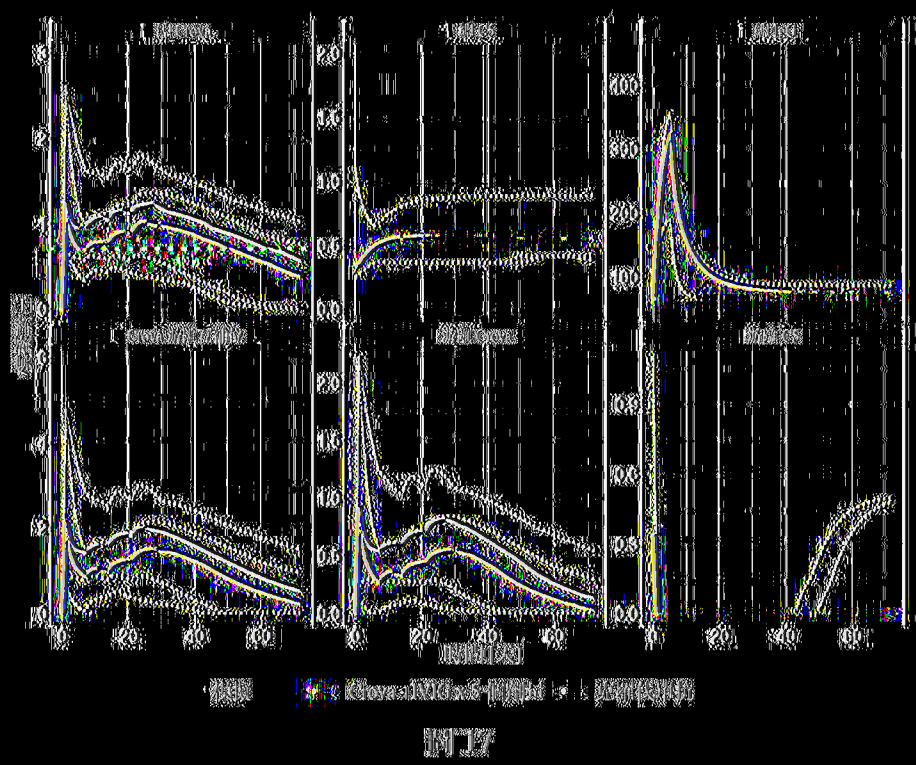












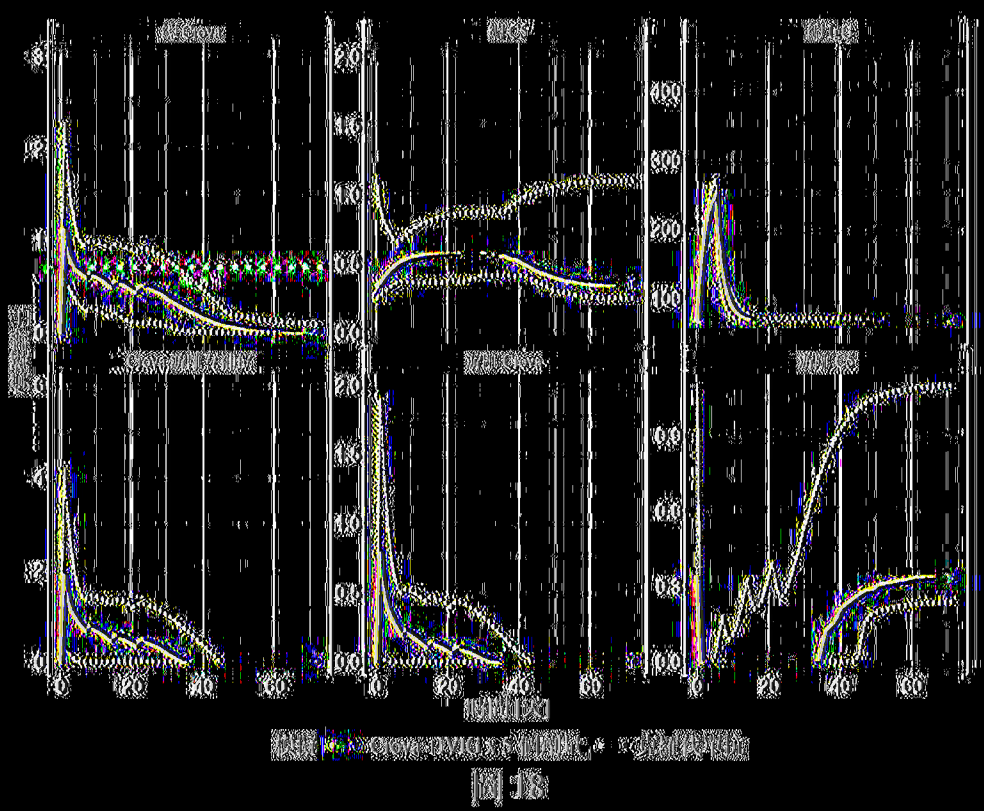
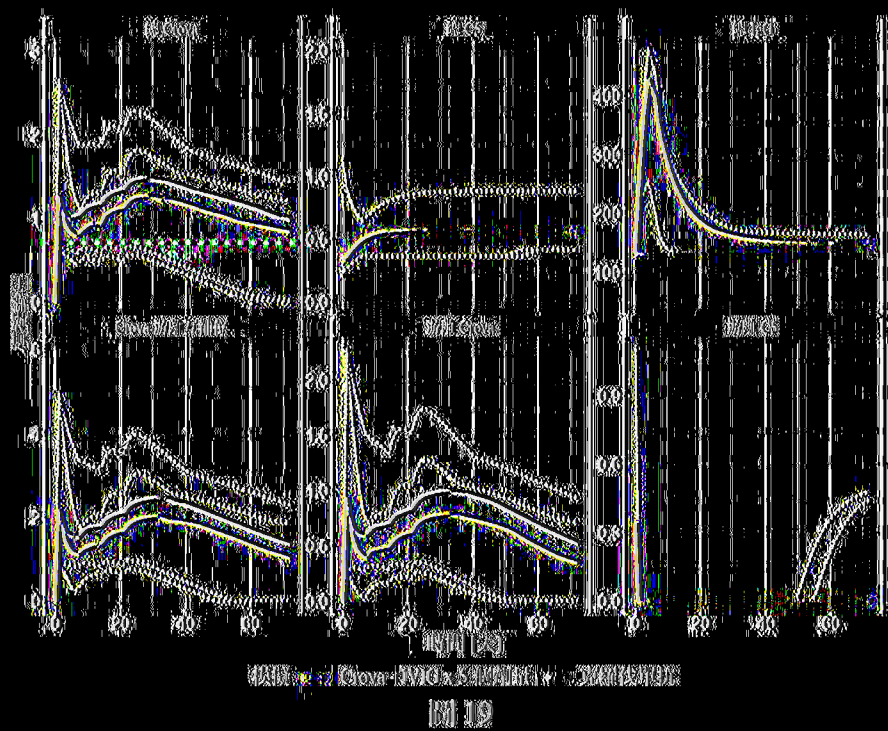
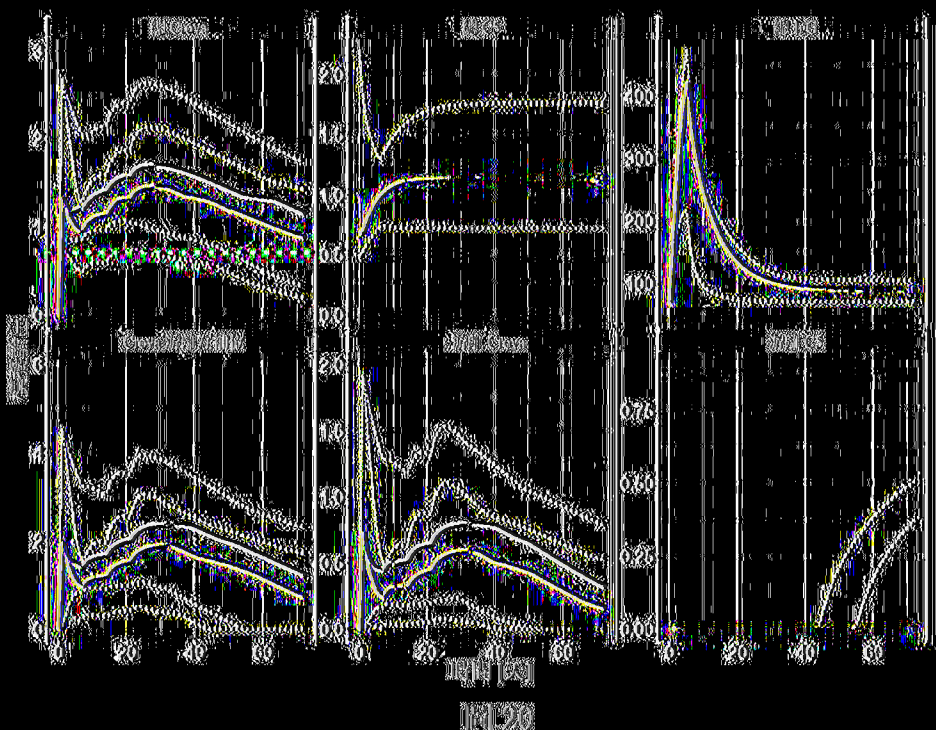


圖 18





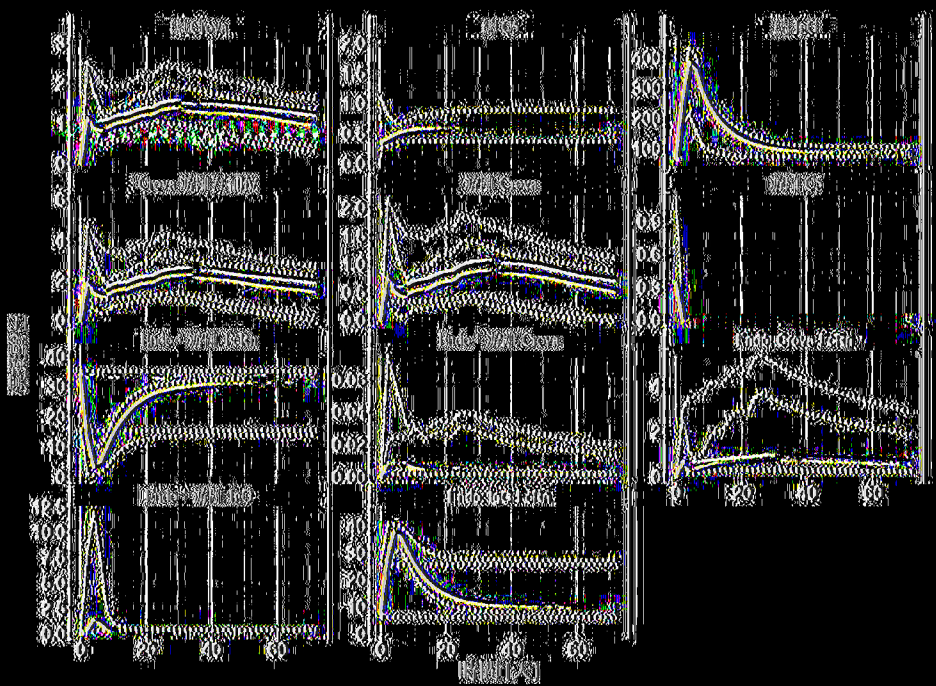


Figure 21: Time evolution of various quantities for different parameters.

