



(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 202346345 A

(43) 公開日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 01 日

(21) 申請案號：112112383

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 30 日

(51) Int. Cl. :

C07K16/26 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

C12N15/13 (2006.01)

A61P21/00 (2006.01)

(30) 優先權：2022/04/01

歐洲專利局

22166261.2

(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(72) 發明人：蓋奇 艾萊妮 GAKI, ELENI (GR)；麥可艾佛 譚美 MCIVER, TAMMY (GB)；西  
西里安妮 斯蓋爾寇 蕾娜塔 SICILIANI SCALCO, RENATA (IT)；偉格納 凱薩  
琳 蕾 WAGNER, KATHRYN RAE (US)；楊 慧妍 YEUNG, WAI YIN (GB)

(74) 代理人：陳長文；王淑靜；朱淑尹

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：8 項 圖式數：0 共 61 頁

(54) 名稱

面肩胛肱肌失養症 (FSHD) 之新治療

(57) 摘要

本發明提供了一種在面肩胛肱肌失養症 (FSHD) 之治療、預防、延緩進展及/或改善中使用的抗肌肉生長抑制素抗體。

The invention provides an anti-myostatin antibody for use in the treatment, prevention, delaying progression and/or amelioration of Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD).

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 面肩胛肱肌失養症 (FSHD) 之新治療

【英文發明名稱】 New treatment for Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD)

【中文】 本發明提供了一種在面肩胛肱肌失養症 (FSHD) 之治療、預防、延緩進展及/或改善中使用的抗肌肉生長抑制素抗體。

【英文】 The invention provides an anti-myostatin antibody for use in the treatment, prevention, delaying progression and/or amelioration of Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD).

【指定代表圖】

無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 面肩胛肱肌失養症 (FSHD) 之新治療

【英文發明名稱】 New treatment for Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD)

### 【技術領域】

【0001】 本發明涉及一種在面肩胛肱肌失養症 (FSHD) 之治療、預防、延緩進展及/或改善中使用的抗肌肉生長抑制素抗體。

### 【先前技術】

【0002】 面肩胛肱肌失養症 (FSHD) 是一種肌肉失養症，大約 8000 人中有一人受其影響，使其成為最常見的肌肉失養症類型之一 (Deenan 等人，2014 年)。FSHD 是一種遺傳性疾病，可由具有共同下游病理生理途徑的兩種不同機制引起，即 DUX4 轉錄因子表現的去抑制和由此產生的 DUX4 介導的毒性。FSHD 1 型 (FSHD1，95% 的病例) 是一種體染色體顯性遺傳病，其由於染色體 4q35 亞端粒區遠端的 D4Z4 重複序列收縮所致。2 型 FSHD (FSHD2，5% 的病例) 是一種雙基因疾病，其由於 SMCHD1 及 DNMT3B 等基因突變誘導的表觀遺傳修飾所致，但其臨床表現與 FSHD1 相似 (Preston 等人，2020 年)。

【0003】 症狀發作是可變的，從童年到成年，但通常表現在生命的第二個或第三個十年。該疾病的主要特徵是骨骼肌無力和肌肉萎縮，不對稱地影響肌肉 (Wagner 2019)。患者可能會出現與面部肌肉無力相關的困難，例如無法微笑/吹口哨或閉上眼睛、軸向肌肉無力、翼狀肩胛及四肢肌肉無力。該疾病的

進行性導致運動功能障礙，其中一些患者失去行走能力。在發病年齡、嚴重程度及進展速度方面存在相當大的差異。患者可能表現為快速進展的嬰兒期發病形式，或緩慢進展的青年發病形式。呼吸受累發生在一部分患者中，尤其是那些患有最晚期疾病的患者（例如，依賴輪椅的患者）。肌肉外檢查結果（如視網膜血管病變及聽力損失）可能偶爾會出現，且主要限於嬰兒期發病的患者（Statland 等人，2016 年）。

**【0004】** 肌肉生長抑制素（稱為生長分化因子 8 (GDF8)）是一種分泌蛋白，是轉化生長因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 蛋白質超家族的成員。該超家族的成員具有生長調節及形態發生特性（參見，例如，NPL1、NPL2 及 PTL1）。肌肉生長抑制素主要在發育中及成年骨骼肌中表現，且作為肌肉生長的負調節因子發揮作用。成年小鼠中肌肉生長抑制素的系統性過度表現導致肌肉萎縮（參見，例如，NPL3），而相反，肌肉生長抑制素剔除小鼠的特徵是骨骼肌肥大及增生，導致肌肉質量為其野生型同窩小鼠之兩到三倍（參見，例如，NPL4）。

**【0005】** 與 TGF- $\beta$  家族的其他成員一樣，肌肉生長抑制素被合成為包含 N 端前肽域及被視為活性分子的 C 端域的大前驅蛋白（參見，例如，NPL5；PTL2）。兩個肌肉生長抑制素前驅物分子藉由存在於 C 端生長因子域中的單個二硫鍵共價連接。活性成熟肌肉生長抑制素（由 C 端生長因子域組成的二硫鍵鍵合同型二聚體）藉由多步蛋白水解加工從肌肉生長抑制素前驅物中釋放出來。在肌肉生長抑制素活化途徑的第一步中，N 端前肽域及 C 端生長因子域之間的肽鍵 Arg266-Asp267 被同源二聚體前驅物之兩條鏈中的弗林蛋白酶型前蛋白轉化酶(furin-type proprotein convertase)切割。但由此產生的三種肽（兩種前肽和一種成熟的肌肉生長抑制素（即由生長因子域組成的二硫鍵鍵合同型二聚

體) ) 保持結合，形成一種非共價非活性複合物，稱為「潛伏肌肉生長抑制素」。然後可以藉由前肽的降解從潛伏肌肉生長抑制素中釋放出成熟的肌肉生長抑制素。金屬蛋白酶的骨形態發生蛋白 1 (BMP1) 家族的成員切割前肽內的單個肽鍵 Arg98-Asp99，同時釋放成熟的活性肌肉生長抑制素，一種同型二聚體（參見，例如，NPL6）。此外，潛伏肌肉生長抑制素也可以藉由用酸或熱處理解離複合物來在活體外活化（參見，例如，NPL7）。

**【0006】** 肌肉生長抑制素藉由跨膜絲胺酸/蘇胺酸激酶異四聚體受體家族發揮其作用，其活化增強受體轉磷酸化，導致絲胺酸/蘇胺酸激酶活性的刺激。已經表明，肌肉生長抑制素途徑涉及活性肌肉生長抑制素二聚體以高親和力與 IIB 型活化素受體 (ActRIIB) 結合，然後招募且活化低親和力受體、活化素樣激酶 4 (ALK4) 或活化素樣激酶 5 (ALK5)。還表明蛋白質 Smad 2 及 Smad 3 隨後被活化且與 Smad 4 形成複合物，然後轉移到細胞核以活化標靶基因轉錄。已經證明 ActRIIB 能夠在活體內介導肌肉生長抑制素的影響，因為 ActRIIB 的顯性失活形式在小鼠中的表現模擬肌肉生長抑制素基因剔除（參見，例如，NPL8）。

**【0007】** 許多疾病或病症與肌肉萎縮（即肌肉組織的損失或功能障礙）有關，例如肌肉失養症（MD；包括杜顯氏肌肉失養症(Duchenne muscular dystrophy)）、肌肉萎縮性側索硬化症 (ALS)、肌肉萎縮症、脊髓性肌萎縮症 (SMA)；脊髓性肌萎縮伴呼吸窘迫 1 型；僵硬人症候群；Troyer 症候群；格林—巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、器官萎縮、虛弱、充血性阻塞性肺疾病 (COPD)、肌肉減少症和由癌症或其他疾病引起的惡病質，以及腎臟疾病、心力衰竭或疾病以及肝臟疾病。患者將受益於肌肉質量及/或肌肉力量的增加；然

而，目前可用於這些疾病的治療有限。因此，由於其作為骨骼肌生長的負調節因子的作用，肌肉生長抑制素成為用於此類病症或病症的治療性或預防性干預或用於監測此類病症或病症的進展的理想標靶。特別是，抑制肌肉生長抑制素活性的藥劑可能在治療上係有益的。

**【0008】** 肌肉生長抑制素表現的抑制導致肌肉肥大及增生 (NPL9)。肌肉生長抑制素在受傷後負向調節肌肉再生，且肌肉生長抑制素缺失小鼠中肌肉生長抑制素的缺乏導致肌肉再生加速（參見，例如，NPL10）。例如，PTL3、PTL4、PTL5、PTL6 及 PTL7，以及 PTL8、PTL9 及 PTL10 中描述的抗肌肉生長抑制素 (GDF8) 抗體已顯示與肌肉生長抑制素結合且在活體外及活體內抑制肌肉生長抑制素活性，包括與骨骼肌質量的負調節有關的肌肉生長抑制素活性。肌肉生長抑制素中和抗體增加野生型小鼠（參見，例如，NPL11）及 mdx 小鼠（肌肉失養症模型）（參見，例如，NPL12；NPL13）之體重、骨骼肌質量、肌肉量及骨骼肌強度。然而，這些現有技術的抗體都對成熟肌肉生長抑制素有特異性，但對潛伏肌肉生長抑制素沒有特異性，且描述的用於抑制肌肉生長抑制素活性的策略利用了可以結合且中和成熟肌肉生長抑制素的抗體。AAV 介導的卵泡抑素是他莫昔芬(tamoxifen)誘導型 FSHD 小鼠模型（一種重演 DUX4 依賴性肌病表型的疾病模型）中的一種天然肌肉生長抑制素拮抗劑、基因療法，導致肌肉質量及強度增加（Giesige 等人，2018 年）。

**【0009】** FSHD 尚無批准的治療方法；因此，存在大量未滿足的醫療需求，因為該疾病會導致嚴重的發病率且損害受影響患者的生活質量。

## 【發明內容】

【0010】本發明提供了一種用於在面肩胛肱肌失養症 (FSHD) 的治療、預防、延緩進展及/或改善中使用的抗肌肉生長抑制素抗體。

【0011】在一個實施例中，抗肌肉生長抑制素抗體結合潛伏肌肉生長抑制素而不結合成熟肌肉生長抑制素，其中該抗體阻斷來自潛伏肌肉生長抑制素的成熟肌肉生長抑制素的非蛋白質分解、自發釋放且抑制肌肉生長抑制素的活化。

【0012】在一個實施例中，抗肌肉生長抑制素抗體包含六個互補決定區 (CDR)：CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 及 CDRL3，其中 CDRH1 包含 SEQ ID 1 所示之序列，CDRH2 包含 SEQ ID 2 所示之序列，CDRH3 包含 SEQ ID 3 所示之序列，CDRL1 包含 SEQ ID 4 所示之序列，CDRL2 包含 SEQ ID 5 所示之序列且 CDRL3 包含 SEQ ID 6 所示之序列。

【0013】在一個實施例中，該抗肌肉生長抑制素抗體包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

【0014】在一個實施例中，該抗肌肉生長抑制素抗體包含重鏈，其包含 SEQ ID 9 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID 10 之胺基酸序列。

【0015】在一個實施例中，每四週以 90 mg 的劑量向個體投予抗肌肉生長抑制素抗體。

【0016】在特定實施例中，抗肌肉生長抑制素抗體為 GYM329。

## 【實施方式】

【0017】 本文所提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考文獻均以全文引用的方式併入。

【0018】 除非另有說明，否則本申請中使用的命名法基於 IPUAC 系統命名法。

【0019】 除非另有定義，否則本文所使用之技術及科學術語具有與本發明所屬技術領域之普通技術人員所一般理解之相同意義。Singleton 等人，*Dictionary of Microbiology and Molecular Biology*，第 2 版，J. Wiley & Sons (New York, N.Y.1994) 及 March, *Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure*，第 4 版，John Wiley & Sons (New York, N.Y.1992) 向熟習此項技術者提供關於本申請案中所用之許多術語的一般指導。在本文中引用的所有參考文獻，包括專利申請和公開，是藉由引用方式全部併入。

【0020】 為了解釋本說明書的目的，將應用以下定義，並且只要合適，以單數形式使用的術語亦將包括複數，反之亦然。應理解，本文所用之術語僅出於描述特定具體實施例之目的，且不意欲作為限制性的。除非另有說明，否則本說明書及申請專利範圍中使用的下列術語具有以下給出的含義：

【0021】 互換使用的「個體」或「受試者」為哺乳動物。哺乳動物包括但不限於馴養的動物（例如牛、綿羊、貓、狗及馬）、靈長類動物（例如人類及非人類靈長類動物諸如猴）、兔以及嚙齒動物（例如小鼠及大鼠）。在某些實施例中，受試者或個體為人類。在本發明之一個特定實施例中，個體為患有 FSHD 的人類。

【0022】 術語「患者」係指被診斷患有 FSHD 的人類（例如男性或女性）。

【0023】術語「活性醫藥成分」(或「API」)表示醫藥組成物中具有特定生物活性之化合物或分子。

【0024】術語「醫藥上可接受之賦形劑」、「醫藥上可接受之載劑」及「治療上惰性之賦形劑」可以互換使用，並且表示醫藥組成物中之任何醫藥上可接受之成分，此等成分不具有治療活性並且對所投予之個體無毒，例如用於調配醫藥產品之崩解劑、粘合劑、填充劑、溶劑、緩沖劑、張力劑、穩定劑、抗氧化劑、界面活性劑、載劑、稀釋劑或潤滑劑。

【0025】術語「醫藥組成物」係指以下製劑，其形式為允許其中所含之活性成分的生物活性有效，並且不含對組成物將投予之個體具有不可接受之毒性的其他組分。術語「醫藥上可接受之」表示可用於製備醫藥組成物的材料的屬性，該醫藥組成物通常是安全、無毒的並且在生物學上或其他方面都不是不合需要的並且

【0026】術語「C<sub>max</sub>」(以 ng/mL 為單位表示)意指最大觀察血漿濃度。

【0027】術語「T<sub>max</sub>」(以小時為單位表示，或研究人群中 T<sub>max</sub> 的中位數小時數)意指藥物投予後觀察到的達到 C<sub>max</sub> 的時間；如果它出現在多個時間點，則 T<sub>max</sub> 定義為具有該值的第一個時間點。

【0028】術語「AUC<sub>0-24h</sub>」(以 ng·h/mL 為單位表示)意指血漿濃度時間曲線(AUC)下的面積。

【0029】術語「緩衝劑」或「緩衝劑系統」表示醫藥上可接受之賦形劑或賦形劑混合物，其穩定醫藥製劑的 pH。合適的緩衝劑是本領域眾所周知的並且可以在文獻中找到。具體的醫藥上可接受之緩衝劑包括檸檬酸緩衝劑、蘋

果酸鹽緩衝劑、馬來酸鹽緩衝劑或酒石酸鹽緩衝劑，最特定而言酒石酸鹽緩衝劑。本發明的特定緩衝劑系統組合有機酸及其選擇的鹽，例如檸檬酸三鈉及檸檬酸，蘋果酸及蘋果酸鈉，酒石酸鉀鈉及酒石酸，或酒石酸二鈉及酒石酸，特定而言酒石酸鉀鈉及酒石酸。可替代地，有機酸（特定而言酒石酸）可以單獨用作「酸化劑」，而不是酸及相應鹽的組合。獨立於所用的緩衝劑，可以用本領域已知的酸或鹼調節 pH，例如鹽酸、乙酸、磷酸、硫酸及檸檬酸、氫氧化鈉及氫氧化鉀。特別的酸化劑是酒石酸。

**【0030】** 術語「抗氧化劑」表示醫藥上可接受之賦形劑，其防止活性藥物成分的氧化。抗氧化劑包含抗壞血酸、麩胱甘肽、半胱胺酸、甲硫胺酸、維生素 E TPGS、EDTA。

**【0031】** 如本文所用，術語「治療有效量」係指足以治療、改善或預防所鑑定的疾病或病症，或表現出可檢測的治療、預防或抑制作用的化合物的量。該作用可以藉由例如臨床狀況的改善或症狀的減輕來檢測。個體之精確有效量將取決於個體的體重、體型及健康狀況；病症的性質及程度；以及選擇用於投予的治療劑或治療劑組合。如果藥物已獲得美國食品藥品監督管理局 (FDA) 批准，「治療有效量」係指 FDA 或其對應外國機構批准用於治療已確定疾病或病症的劑量。

**【0032】** 如本文所用，「需要 GYM329 治療」（或「需要抗肌肉生長抑制素抗體治療」）的患者係將從投予 GYM329 中獲益的患者。

**【0033】** 根據本發明，「GYM329」又稱為 RO7204239，係指「抗肌肉生長抑制素抗體」，其中該抗體包含六個互補決定區 (CDR)：CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 及 CDRL3，其中 CDRH1 包含 SEQ ID 1

所示之序列，CDRH2 包含 SEQ ID 2 所示之序列，CDRH3 包含 SEQ ID 3 所示之序列，CDRL1 包含 SEQ ID 4 所示之序列，CDRL2 包含 SEQ ID 5 所示之序列且 CDRL3 包含 SEQ ID 6 所示之序列。GYM329 可由以下定義：重鏈可變區，其包含 SEQ ID 7 之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID 8 之胺基酸序列。GYM 329 的製備及使用方法描述於可根據 WO2016098357 及 WO2017/104783 生產。已知 GYM 329 係經過 Fc 改造的，能夠從血漿中去除抗原。

**【0034】** 術語「宿主細胞」、「宿主細胞株」及「宿主細胞培養物」可互換使用且係指已向其中引入外源核酸的細胞，包括該等細胞的子代細胞。宿主細胞包括「轉化子」和「轉化細胞」，其包括原代轉化細胞及由其衍生的子代細胞，而與傳代次數無關。子代細胞之核酸含量可能與親代細胞不完全相同，但可能含有突變。本文中包括具有與原始轉化細胞中篩選或選擇的功能或生物活性相同的功能或生物活性的突變子代細胞。

**【0035】** 術語「抗肌肉生長抑制素抗體」及「結合至肌肉生長抑制素之抗體」係指能夠以足夠親和力結合肌肉生長抑制素，從而使得該抗體可用作靶向肌肉生長抑制素之診斷劑及/或治療劑。在一個實施例中，抗肌肉生長抑制素抗體與無關、非肌肉生長抑制素蛋白質結合之程度低於該抗體與肌肉生長抑制素結合約 10%，其藉由例如放射免疫測定 (RIA) 所量測。在某些實施例中，與肌肉生長抑制素結合之抗體具有 1  $\mu$ M 或更低、100 nM 或更低、10 nM 或更低、1 nM 或更低、0.1 nM 或更低、0.01 nM 或更低、或 0.001 nM 或更低（例如 10<sup>-8</sup> M 或更低，例如 10<sup>-8</sup> M 至 10<sup>-13</sup> M，例如 10<sup>-9</sup> M 至 10<sup>-13</sup> M）之解離

常數 (Kd)。在某些實施例中，抗肌肉生長抑制素抗體結合至肌肉生長抑制素之表位，其在不同物種的肌肉生長抑制素之間是保守的。

**【0036】** 本文中的術語「抗體」以最廣義使用且涵蓋各種抗體結構，包括但不限於單株抗體、多株抗體、多特異性抗體 (例如，雙特異性抗體) 及抗體片段，只要其等展示出所欲抗原結合活性即可。

「抗體片段」係指除完整抗體以外的分子，其包含結合完整抗體所結合抗原之完整抗體的一部分。抗體片段之實例包括但不限於：Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')<sub>2</sub>；雙功能抗體、線性抗體、單鏈抗體分子 (例如，scFv)；及抗體片段形成的多特異性抗體。

**【0037】** 與參考抗體「結合至相同抗原表位之抗體」涉及將參考抗體在競爭分析中與其抗原之結合阻斷的抗體，及/或反之，參考抗體將該抗體在競爭分析中與其抗原之結合阻斷。本文提供示例性競爭性檢定。

**【0038】** 「人類抗體」為具有胺基酸序列之抗體，該胺基酸序列對應於由人類或人類細胞產生或自利用人類抗體譜系或其他人類抗體編碼序列之非人類來源衍生之抗體之胺基酸序列。人抗體的該定義特定地排除包含非人抗原結合殘基之人源化抗體。

**【0039】** 「人源化」抗體係指包含來自非人類 HVR 之胺基酸殘基及來自人類 FR 之胺基酸殘基之嵌合抗體。在某些實施例中，人源化抗體將包括實質上所有至少一個 (且通常兩個) 變異域，其中所有或實質上所有 HVR (例如 CDR) 對應於非人抗體之其等，及所有或實質上所有 FR 對應對於人抗體之其等。人源化抗體視情況可包含衍生自人抗體之抗體恆定區之至少一部分。抗體 (例如非人類抗體) 之「人源化形式」係指已經歷人源化之抗體。

如本文中所使用的術語「單株抗體 (monoclonal antibody)」，指代獲自實質上同質抗體群體之抗體，即群體中包含的個別抗體為相同的及/或結合相同抗原決定基，但不包括 (例如) 含有天然生成之突變或產生於單株抗體製劑生產過程中的可能的變異抗體，此等變異體通常以少量存在。與通常包括針對不同決定位 (抗原決定基) 之不同抗體之多株抗體製劑相反，單株抗體製劑之每個單株抗體係針對於抗原上的單一決定位。因此，修飾詞「單株」表示抗體之特徵係獲自實質上同源之抗體群體，並且不應解釋為需要藉由任何特定方法生產該抗體。例如，意欲根據本發明使用的單株抗體可藉由多種技術來製造，包括但不限於融合瘤方法、重組 DNA 方法、噬菌體展示方法、及利用包含全部或部分人免疫球蛋白基因座之基因轉殖動物之方法，本文描述此等方法及用於製備單株抗體之其他示例性方法。

**【0040】** 術語「嵌合 (chimeric)」抗體指代其中重鏈及/或輕鏈的一部分源自特定來源或物種，而重鏈及/或輕鏈的其餘部分源自不同來源或物種的抗體。

**【0041】** 抗體之「類別」係指為其重鏈所具有的恆定域或恆定區之類型。有五大類抗體：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，且此等類別中之若干者可進一步分成亞類 (同型)，例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 及 IgA2。對應於不同類別之免疫球蛋白抗體的重鏈恆定域分別稱為  $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$  及  $\mu$ 。

**【0042】** 術語「表位」包括能夠由抗體結合的任何決定位。表位為抗原的由靶向該抗原的抗體結合之區域，且包括直接接觸抗體的特定胺基酸。表位決定位可以包括分子的化學活性表面基團，諸如胺基酸、糖側鏈、磷醯基或磺醯基，且可具有特定的三維結構特徵，及/或特定的電荷特徵。通常，對特定標

靶抗原具有特異性的抗體將優先識別蛋白質及/或大分子之複雜混合物中標靶抗原上的表位。

**【0043】** 本文中的術語「Fc 區」，用於定義包含至少一部分恆定區的免疫球蛋白重鏈的 C 端區。該術語包括天然序列 Fc 區域和變異體 Fc 區域。在一個實施例中，人 IgG 重鏈 Fc 區域從 Cys226 或 Pro230 延伸至重鏈之羧基端。然而，Fc 區域的 C 端離胺酸 (Lys447) 可以存在或可以不存在。除非本文另有說明，否則 Fc 區或恆定區中胺基酸殘基之編號根據 EU 編號系統 (也稱為 EU 指數) 進行，如 Kabat 等人所述 (Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第 5 版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991)。

**【0044】** 術語「包含 Fc 區抗體」係指包含 Fc 區之抗體。例如，在抗體純化過程中，或藉由重組工程化編碼抗體之核酸，可去除 Fc 區之 C 端離胺酸 (根據 EU 編號系統之殘基 447)。因此，包含根據本發明之具有 Fc 區的抗體的組合物可包含具有 K447 的抗體、去除所有 K447 的抗體，或具有和不具有 K447 殘基的抗體的混合物。

**【0045】** 「框架 (framework)」或「FR」係指除高度可變區 (hypervariable region) (HVR) 殘基之外的可變域殘基。可變域之 FR 通常由四個 FR 域組成：FR1、FR2、FR3、及 FR4。因此，HVR 及 FR 序列通常以如下順序出現在 VH (或 VL) 中：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

**【0046】** 術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」在本文中可互換使用，係指具有與天然抗體結構實質上類似的結構之抗體或具有含有本文定義的 Fc 區的重鏈之抗體。

【0047】 「功能 Fc 區」具有天然序列 Fc 區之「效應功能」。例示性

「效應功能」包括 C1q 結合；CDC；Fc 受體結合；ADCC；吞噬作用；細胞表面受體（例如 B 細胞受體；BCR）之下調等。此類效應功能一般需要 Fc 區與結合域（例如抗體可變域）組合，且可使用例如在本文之定義中揭示之各種分析來評定。

【0048】 如本文所使用之術語「肌肉生長抑制素」係指來自任何脊椎動物來源之任何天然肌肉生長抑制素，該脊椎動物包括哺乳動物，諸如靈長類動物（例如，人類）以及嚙齒動物（例如，小鼠及大鼠）。除非另有說明，術語「肌肉生長抑制素」係指具有 SEQ ID NO：11 所示之胺基酸序列且含有如 SEQ ID NO：12 或 13 所示之人類肌肉生長抑制素之端前肽域的人類肌肉生長抑制素蛋白。該術語涵蓋「全長」、未處理之肌肉生長抑制素以及在細胞處理中得到的任何形式的肌肉生長抑制素。該術語亦涵蓋天然肌肉生長抑制素變異體，例如剪接變異體或等位基因變異體。例示性人類肌肉生長抑制素（原肌肉生長抑制素）之胺基酸序列顯示於 SEQ ID NO: 11 中。人類肌肉生長抑制素之例示性 N 端前肽域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:12 或 13 所示。活性成熟肌肉生長抑制素為二硫鍵鍵合同型二聚體，由兩個 C 端生長因子域組成。無活性的潛伏肌肉生長抑制素為兩種前肽及成熟肌肉生長抑制素的非共價結合複合物。如本文所揭示，本發明之抗體結合無活性的潛伏肌肉生長抑制素，但不結合成熟的活性肌肉生長抑制素同型二聚體。在一些實施例中，本發明之抗體結合由肌肉生長抑制素前肽 (SEQ ID NO：13) 之胺基酸 21-100 組成的片段內的表位，但不結合成熟的活性肌肉生長抑制素同型二聚體。

【0049】術語「可變區 (variable region)」或「可變域 (variable domain)」係指抗體重鏈或輕鏈之參與抗體與抗原結合之域。天然抗體之重鏈及輕鏈 (分別為 VH 及 VL) 之可變域通常具有類似的結構，且每個域均包含四個保守性骨架區 (FR) 及三個高度可變區 (HVR)。(參見例如 Kindt et al., Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007)。) 單個 VH 或 VL 域可能足以賦予抗原結合特異性。此外，可以使用 VH 或 VL 域從結合抗原的抗體中分離結合特定抗原的抗體，以分別篩選互補 VL 或 VH 域的文庫。例如參見 Portolano 等人，J. Immunol. 150:880-887 (1993)；Clarkson 等人，Nature 352:624-628 (1991)。

【0050】「變異體 Fc 區」包含由於至少一種胺基酸修飾 (改變)，較佳一個或多個胺基酸取代，而不同於天然序列 Fc 區的胺基酸序列。較佳地，與天然序列 Fc 區或親本多肽的 Fc 區相比，變異體 Fc 區具有至少一個胺基酸置換，例如，天然序列 Fc 區或親本多肽的 Fc 區中約一個至約十個胺基酸置換，較佳地約一個至約五個胺基酸置換。本文的變異體 Fc 區較佳地與天然序列 Fc 區及/或親本多肽的 Fc 區具有至少約 80% 的同源性，最佳地與其具有至少約 90% 的同源性，更佳地具有至少約 95% 的同源性。

【0051】如本文所用，術語「載體」指代能夠傳遞與其連接之另一核酸的核酸分子。該術語包括作為自我複製核酸結構之載體以及併入已引入該宿主細胞的基因體中的載體。某些載體能夠指導與其可操作地連接的核酸的表現。此類載體在本文中稱為「表現載體」。

【0052】如本申請所用，術語「高度可變區」或「HVR」係指抗體可變域之區域中的每個區域，該等區域在序列中係高度變異的 (「互補性決定區」

或「CDR」)及/或形成結構上定義的環(「高度可變環」)及/或包含抗原接觸殘基(「抗原接觸」)。通常,抗體包含六個HVR;三個在VH中(H1、H2、H3),且三個在VL中(L1、L2、L3)。在本文中,例示性HVR包括:(a)在胺基酸殘基26-32(L1)、50-52(L2)、91-96(L3)、26-32(H1)、53-55(H2)及96-101(H3)處出現的高度可變環(Chothia及Lesk,J. Mol. Biol. 196:901-917(1987));(b)在胺基酸殘基24-34(L1)、50-56(L2)、89-97(L3)、31-35b(H1)、50-65(H2)及95-102(H3)處出現的CDR(Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,NIH,Bethesda,MD(1991));(c)在胺基酸殘基27c-36(L1)、46-55(L2)、89-96(L3)、30-35b(H1)、47-58(H2)及93-101(H3)處出現的抗原接觸(MacCallum等人,J. Mol. Biol. 262:732-745(1996));以及(d)(a)、(b)及/或(c)的組合,包括HVR胺基酸殘基46-56(L2)、47-56(L2)、48-56(L2)、49-56(L2)、26-35(H1)、26-35b(H1)、49-65(H2)、93-102(H3)及94-102(H3)。除非另做指示,否則可變域中之HVR殘基及其他殘基(例如FR殘基)在本文中根據Kabat et al.(同上文)進行編號。

**【0053】** 在一些實施例中,本發明之分離的抗肌肉生長抑制素抗體為單株抗體。在一些實施例中,本發明之分離的抗肌肉生長抑制素抗體為人類抗體、人源化抗體或嵌合抗體。在一些實施例中,本發明之分離的抗肌肉生長抑制素抗體為結合肌肉生長抑制素的抗體片段。在一些實施例中,本發明之分離的抗肌肉生長抑制素抗體為結合潛伏肌肉生長抑制素的抗體片段。在一些實施例中,本發明之分離的抗肌肉生長抑制素抗體為全長IgG抗體。

**【0054】** 本發明之包含變異體 Fc 區之抗體或多肽（及視情況任何其他治療劑）可藉由任何合適的方式投予，包括腸胃外、肺內及鼻內投予，且如果需要局部治療，則可以採用病灶內投予。腸胃道外輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投予。給藥可透過任何合適的途徑進行，例如透過注射，例如靜脈內或皮下注射，部分取決於短暫給藥還是長期給藥。本文中考慮各種給藥方案，其包括但不限於在多種時間點單次或多次投予、快速注射投予和脈衝輸注。

**【0055】** 本發明之包含變異體 Fc 區之抗體或多肽可按照與良好醫學實踐一致的方式進行配製、給藥及投予。在此情況中考量的因素包括待治療的特定疾病、待治療的特定哺乳動物、個別患者的臨床狀況、疾病原因、遞送藥劑的部位、投予方法、投予日程及醫療從業人員已知的其他因素。該抗體並非必須、但可以視情況與一種或多種目前用於預防或治療所述疾病之藥劑一起配製。此等其他治療劑的有效量取決於存在於調製劑中存在的抗體量、病症或治療的類型以及上文討論的其他因素。這些藥物通常以與本文中所述相同的劑量和投予途徑，或本文中所述劑量的約 1% 至 99%，或以經驗上/臨床上確定為適當的任意劑量和透過任意途徑使用。

為了預防或治療疾病，本發明之抗體的合適劑量將取決於疾病的進程以及抗體係出於預防或治療目的、先前的治療而投予。在一次或一系列的治療中適宜地對患者投予本發明之包含變異體 Fc 區之抗體或多肽。根據疾病的類型及嚴重程度，約 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  至 15  $\text{mg}/\text{kg}$ （例如 0.1 $\text{mg}/\text{kg}$  – 10 $\text{mg}/\text{kg}$ ）的抗體可為例如藉由一次或多次分開的投予或藉由連續輸注來對患者投予的初始候選劑量。特別地，抗肌肉生長抑制素可以間歇地、每週、每三週或特定而言每四週、更特定

而言每四週進行投予。可投予初始較高的負載劑量，隨後投予一個或多個較低劑量。藉由習用技術和測定很容易監測此治療的進展。

**【0056】** 根據本發明，抗肌肉生長抑制素可以配製在包含抗體及醫藥上可接受之載劑的醫藥調配物中。

**【0057】** 例示性凍乾抗體調配物如美國第 6,267,958 號專利所述。水性抗體調配物包括美國專利第 6,171,586 號及 WO 2006/044908 中所述之調配物，後者調配物包括組胺酸-乙酸鹽緩衝液。

**【0058】** 在另一態樣中，本發明提供包含本文提供的抗肌肉生長抑制素抗體的醫藥調配物，例如用於 FSHD。在一個實施例中，醫藥調配物包含本文所提供之抗肌肉生長抑制素抗體及醫藥上可接受之載劑。

**【0059】** 本發明之包含變異體 Fc 區之抗體或多肽可藉由任何合適的方式投予，包括腸胃外、肺內及鼻內投予，並且如果需要局部治療，則可以採用病灶內投予。腸胃道外輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投予。給藥可透過任何合適的途徑進行，例如透過注射，例如靜脈內或皮下注射，部分取決於短暫給藥還是長期給藥。本文中考慮各種給藥方案，其包括但不限於在多種時間點單次或多次投予、快速注射投予和脈衝輸注。更特定而言，抗肌肉生長抑制素抗體之根據本發明之投予係每四週，更特定而言透過皮下注射進行投予。

**【0060】** 在另一態樣中，本發明提供了製備藥物或醫藥調配物的方法，包含將本文提供的抗肌肉生長抑制素抗體與醫藥上可接受之載劑混合，例如用於治療 FSHD。

**【0061】** 根據本發明，肌肉生長抑制素抑制劑用於治療 FSHD 的有效量為達到臨床療效及安全性的量。在一些實施例中，有效量為增強肌肉功能，例如力量產生及運動功能的量。在一些實施例中，有效量為增強需要快肌纖維（例如，II 型纖維）的運動功能的量。在一些實施例中，運動功能包含肌肉的偏心收縮。在一些實施例中，肌肉生長抑制素治療之有效量為足以進行以下的量：延緩或減輕疾病（例如，肌肉萎縮症）進展；維持疾病狀態（例如，藉由合適的運動功能測試、血漿蛋白標記物、代謝標記物等測量/監測）；延緩 a 運動神經元的損失；防止或延緩未成熟肌肉標記物的表現；預防、減輕或延緩肌肉內脂肪沉積（例如，肌肉組織的脂肪替代）；防止代謝失調；預防或減少骨質流失或骨折頻率；與未接受肌肉生長抑制素抑制劑的對照相比，將擴展 Hammersmith 功能運動量表評分提高 > 1 分；減緩惡化速度；延緩擴展 Hammersmith 功能運動量表在 12 個月、24 個月或 36 個月的時間段內的退化（例如，進行性下降）；及/或，與未接受肌肉生長抑制素抑制劑的對照相比，將 CHOP INTEND 評分增加 > 1 分；及/或，與未接受肌肉生長抑制素抑制劑的對照相比，將 MFM-32 評分提高 > 1 分。

**【0062】** 根據此處所描述的發明，下文描述了本發明的更特定實施例：

**【0063】** 實施例 1：一種用於有需要的個體中 FSHD 之治療、預防、延緩進展及/或改善的方法，其中向該有需要的個體投予抗肌肉生長抑制素抗體。

**【0064】** 實施例 2：如實施例 1 之方法，其中該抗肌肉生長抑制素抗體與潛伏肌肉生長抑制素結合且不與成熟肌肉生長抑制素結合，其中該抗體阻擋成熟肌肉生成抑制素從潛伏肌肉生成抑制素之非蛋白質分解的自發性釋出且抑制肌肉生長抑制素之活化。

【0065】 實施例 3：如實施例 1 或 2 之方法，其中該抗肌肉生長抑制素抗體包含六個互補決定區 (CDR)：CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 及 CDRL3，其中 CDRH1 包含 SEQ ID 1 所示之序列，CDRH2 包含 SEQ ID 2 所示之序列，CDRH3 包含 SEQ ID 3 所示之序列，CDRL1 包含 SEQ ID 4 所示之序列，CDRL2 包含 SEQ ID 5 所示之序列且 CDRL3 包含 SEQ ID 6 所示之序列。

【0066】 實施例 4：如實施例 1 至 3 之方法，其中該抗肌肉生長抑制素抗體包含：VH 鏈，其包含 SEQ ID 7 之胺基酸序列；及 VL 鏈，其包含 SEQ ID 8 之胺基酸序列。

【0067】 實施例 5：如實施例 1 至 4 之方法，其中該抗肌肉生長抑制素抗體包含：重鏈，其包含 SEQ ID 9 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID 10 之胺基酸序列。

【0068】 實施例 6. 如實施例 1 至 5 之方法，其中該抗肌肉生長抑制素抗體以 90 mg 之劑量每四週投予個體，較佳為人類個體。

【0069】 實施例 7：如實施例 1 至 6 之方法，其中該抗肌肉生長抑制素抗體係經皮下投予。

【0070】 實施例 8：一種抗肌肉生長抑制素抗體用於製造藥物之用途，該藥物用於有需要的個體中 FSHD 之治療、預防、延緩進展及/或改善。

【0071】 實施例 9：如實施例 8 之用途，其中該抗肌肉生長抑制素抗體與潛伏肌肉生長抑制素結合且不與成熟肌肉生長抑制素結合，其中該抗體阻擋成熟肌肉生成抑制素從潛伏肌肉生成抑制素之非蛋白質分解的自發性釋出且抑制肌肉生長抑制素之活化。

【0072】 實施例 10：如實施例 8 或 9 之用途，其中該抗肌肉生長抑制素抗體包含六個互補決定區 (CDR)：CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 及 CDRL3，其中 CDRH1 包含 SEQ ID 1 所示之序列，CDRH2 包含 SEQ ID 2 所示之序列，CDRH3 包含 SEQ ID 3 所示之序列，CDRL1 包含 SEQ ID 4 所示之序列，CDRL2 包含 SEQ ID 5 所示之序列且 CDRL3 包含 SEQ ID 6 所示之序列。

【0073】 實施例 11：如實施例 8 至 10 之用途，其中該抗肌肉生長抑制素抗體包含：VH 鏈，其包含 SEQ ID 7 之胺基酸序列；及 VL 鏈，其包含 SEQ ID 8 之胺基酸序列。

【0074】 實施例 12：如實施例 8 至 11 之用途，其中該抗肌肉生長抑制素抗體包含：重鏈，其包含 SEQ ID 9 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID 10 之胺基酸序列。

【0075】 實施例 13.如實施例 8 至 12 之用途，其中該抗肌肉生長抑制素抗體以 90 mg 之劑量每四週投予個體，較佳為人類個體。

【0076】 實施例 14：如實施例 8 至 13 之用途，其中該抗肌肉生長抑制素抗體係經皮下投予。

【0077】 實施例 15：一種用於治療 FSHD 之醫藥調配物，其包含抗肌肉生長抑制素抗體。

【0078】 實施例 16：如實施例 15 之醫藥調配物，其中該抗肌肉生長抑制素抗體與潛伏肌肉生長抑制素結合且不與成熟肌肉生長抑制素結合，其中該抗體阻擋成熟肌肉生成抑制素從潛伏肌肉生成抑制素之非蛋白質分解的自發性釋出且抑制肌肉生長抑制素之活化。

【0079】 實施例 17：如實施例 15 或 16 之醫藥調配物，其中該抗肌肉生長抑制素抗體包含六個互補決定區 (CDR)：CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 及 CDRL3，其中 CDRH1 包含 SEQ ID 1 所示之序列，CDRH2 包含 SEQ ID 2 所示之序列，CDRH3 包含 SEQ ID 3 所示之序列，CDRL1 包含 SEQ ID 4 所示之序列，CDRL2 包含 SEQ ID 5 所示之序列且 CDRL3 包含 SEQ ID 6 所示之序列。

【0080】 實施例 18：如實施例 15 至 17 之醫藥調配物，其中該抗肌肉生長抑制素抗體包含：VH 鏈，其包含 SEQ ID 7 之胺基酸序列；及 VL 鏈，其包含 SEQ ID 8 之胺基酸序列。

【0081】 實施例 19：如實施例 15 至 18 之醫藥調配物，其中該抗肌肉生長抑制素抗體包含：重鏈，其包含 SEQ ID 9 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID 10 之胺基酸序列。

【0082】 實施例 20：如實施例 15 至 19 之醫藥調配物，其中該抗肌肉生長抑制素抗體包含：重鏈，其包含 SEQ ID 9 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID 10 之胺基酸序列。

【0083】 實施例 21：如實施例 15 至 20 之醫藥調配物，其中該抗肌肉生長抑制素抗體以 90 mg 之劑量每四週投予個體，較佳為人類個體。

【0084】 實施例 22：如實施例 15 至 21 之醫藥調配物，其中該醫藥調配物係經皮下投予。

【0085】 實施例 23：一種用於治療 FSHD 之藥物，其包含抗肌肉生長抑制素抗體。

【0086】 實施例 24：如實施例 23 之藥物，其中該抗肌肉生長抑制素抗體與潛伏肌肉生長抑制素結合且不與成熟肌肉生長抑制素結合，其中該抗體阻擋成熟肌肉生成抑制素從潛伏肌肉生成抑制素之非蛋白質分解的自發性釋出且抑制肌肉生長抑制素之活化。

【0087】 實施例 25：如實施例 23 或 24 之藥物，其中該抗肌肉生長抑制素抗體包含六個互補決定區 (CDR)：CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 及 CDRL3，其中 CDRH1 包含 SEQ ID 1 所示之序列，CDRH2 包含 SEQ ID 2 所示之序列，CDRH3 包含 SEQ ID 3 所示之序列，CDRL1 包含 SEQ ID 4 所示之序列，CDRL2 包含 SEQ ID 5 所示之序列且 CDRL3 包含 SEQ ID 6 所示之序列。

【0088】 實施例 26：如實施例 23 至 25 之藥物，其中該抗肌肉生長抑制素抗體包含：VH 鏈，其包含 SEQ ID 7 之胺基酸序列；及 VL 鏈，其包含 SEQ ID 8 之胺基酸序列。

【0089】 實施例 27：如實施例 23 至 26 之藥物，其中該抗肌肉生長抑制素抗體包含：重鏈，其包含 SEQ ID 9 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID 10 之胺基酸序列。

【0090】 實施例 28：如實施例 23 至 27 之藥物，其中該抗肌肉生長抑制素抗體包含：重鏈，其包含 SEQ ID 9 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID 10 之胺基酸序列。

【0091】 實施例 29：如實施例 23 至 28 之藥物，其中該抗肌肉生長抑制素抗體以 90 mg 之劑量每四週投予個體，較佳為人類個體。

【0092】 實施例 30：如實施例 23 至 29 之藥物，其中該藥物係經皮下投予。

表 1：抗肌肉生長抑制素抗體 GYM329 CDR 序列

CDR	抗體 GYM329	SEQ ID #
CDRH1	HDDIS	SEQ ID 1
CDRH2	IISYAGSTYYASWAKG	SEQ ID 2
CDRH3	GVPAYSHGGDL	SEQ ID 3
CDRL1	TTSQSVYHENWLS	SEQ ID 4
CDRL2	WASTLAY	SEQ ID 5
CDRL3	AGGYGGGRYA	SEQ ID 6

表 2：抗肌肉生長抑制素抗體 GYM329 胺基酸序列

	胺基酸序列	SEQ ID #
重鏈可變區	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGI DLSHDDISWVRQAPGKGLEWVSIISYA GSTYYASWAKGRLTISKDTSKNQVVL MTNMDPVDTATYYCARGVPAYSHGG DLWGQGTLLTVSS	SEQ ID 7
輕鏈可變區	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCTTSQS VYHENWLSWFQQKPGQPPKLLIYWAS TLAYGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DAATYYCAGGYGGGRYAFGQGTKVEI K	SEQ ID 8
重鏈	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGI DLSHDDISWVRQAPGKGLEWVSIISYA GSTYYASWAKGRLTISKDTSKNQVVL MTNMDPVDTATYYCARGVPAYSHGG DLWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEYLGGDSV FLFPPKPKDVLMIKRTPEVTCVVIDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLPLHRDWLNGKEYK CKVSNKALPKPIEKTISKAKGQRREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVLH EALHAHTTRKELSLSP	SEQ ID 9

輕鏈	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCTTSQS VYHENWLSWFQQKPGQPPKLLIYWAS TLAYGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPE DAATYYCAGGYGGGRYAFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	SEQ 10
----	--	--------

【0093】 以下實例僅旨在說明本發明的實施，而不是以限制的方式提供。

【0094】 實例 1：

【0095】 II 期、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究，用於評估 GYM329 (RO7204239) 在患有 FSHD 的走動的成人參與者中之藥效學、安全性、耐受性、藥物動力學及療效。

【0096】 該研究將入組大約 48 名參與者。有一個篩選期（最多 28 天）來確定參與者的資格，然後在滿足所有要求的情況下參加研究。然後，參與者將完成為期 3 週的預治療期，以在為期 52 週的雙盲治療期之隨機化（1:1，RO7204239：安慰劑）之前透過手腕及腳踝上的可穿戴裝置收集基線運動資料。

【0097】 RO7204239 或安慰劑將每 4 週藉由 SC 注射到腹部進行投予。

【0098】 一旦參與者完成為期 52 週的雙盲治療期，參與者將可以選擇轉入 OLE 期，在此期間所有參與者將接受 RO7204239 達另外 52 週，除非 FSHD 中 RO7204239 的開發停止。

【0099】 主要分析將在治療 52 週後進行，藉由磁共振成像 (MRI) 以及肌肉力量及運動功能的探索性終點進行測量。

**【0100】** 將藉由非盲 iDMC 定期評估不良事件、嚴重不良事件、局部及全身注射反應、生命體徵、實驗室參數、ECG 以及超聲心動圖測試的性質、頻率、嚴重性及時序。

**【0101】** 將從所有參與者處獲取用於評估 PK、PD 及 ADA 型態的血液樣品。

**【0102】** 獨立審查機構將收集、存儲及審查成像資料。不符合參與本研究標準（篩選失敗）的個體可根據研究者的判斷，有資格獲得一次重新篩選的機會（每位個體共進行 2 次篩選）。若個體在之前簽署同意書後 29 天內重新篩選，則無需重新簽署同意書。研究者將篩選失敗的原因記錄在篩選日誌中。

**【0103】** 每個參與者的研究持續時間劃分如下：

- 篩選：第 -52 天到第 -24 天
- 入組：第 -23 天
- 預治療期：第 -22 天到第 -2 天
- 隨機化：第 -1 天
- 基線：第 -1 天到第 1 天
- 基線評估將在研究治療給藥前完成。
- 開始治療：第 1 天
- 雙盲治療期：52 週
- 開放標籤擴展期：52 週
- 安全性隨訪：RO7204239 之最後一個劑量後 3 個月

**【0104】** 研究設計的依據

**【0105】** 研究群體的依據

【0106】 這項研究將入組基因診斷為 FSHD1 或 FSHD2 的個體，因為這兩種 FSHD 類型具有相同的表型（Hamel 及 Tawil 2018）。RO7204239 有可能對 FSHD1 患者和 FSHD2 患者均有效，因為其作用機制不依賴於潛在的 FSHD 遺傳學。

【0107】 只有走動的參與者才會被納入研究。來自神經肌肉疾病患者的資料表明，肌肉生長抑制素的循環濃度隨著疾病進展而降低（Burch 等人 2017）。考慮到肌肉生長抑制素是 RO7204239 的標靶，在本研究中，由於疾病進展較輕，功能性肌肉維持更好，因此在本研究中，走動的 FSHD 患者被認為最有可能證明抗肌肉生長抑制素治療的益處。

【0108】 對照群組的基本原理

【0109】 本研究中的對照組接受安慰劑。

【0110】 FSHD 通常是一種緩慢進展的疾病，但在表現及進展速度方面差異很大。就一年內骨骼肌 MRI 參數及臨床結果的預期變化而言，FSHD 的自然史資料有限；因此，重要的是要將這些變化與 RO7204239 治療引起的任何影響區分開來。

【0111】 由於沒有批准的 FSHD 治療，因此使用安慰劑對照被認為係合乎道德且合理的。此外，可能是 FSHD 患者標準護理治療的一部分的對症藥物（例如止痛藥）在本研究中被允許作為伴隨藥物。

【0112】 參加本研究的所有參與者最終將接受 RO7204239 治療。接受安慰劑的參與者可以選擇在 52 週的 OLE 期中接受 RO7204239。

【0113】 綜上所述，為了對 RO7204239 的藥效學、安全性、耐受性及療效進行可靠評估，使用安慰劑對照係合理且必要的。

**【0114】 主要終點選擇的依據**

**【0115】** 主要終點基於骨骼肌體積變化的 MRI 評估。定量肌肉 MRI 已被證明與 FSHD 之臨床結果測量有很強的相關性，且能夠檢測早期肌肉變化（Mul 等人，2017 年）。根據其作用機制，收縮肌肉體積之增加被認為是 RO7204239 生物活性的證據。

**【0116】** 鑑於脂肪浸潤沿肌肉長度可能係不均勻的（Janssen 等人 2014），與橫截面積測量相比，選擇 MRI 體積測量來評估主要終點，橫截面積測量被認為是肌肉體積變化的替代指標並將作為次要終點進行評估。

**【0117】** 選擇股四頭肌來評估主要終點，因為其為 FSHD 中受影響的肌肉（Tasca 等人 2016），其中受累及脂肪浸潤程度變化（Mul 等人 2017），以允許觀察到效果。此外，股四頭肌為行走及上下樓梯之功能性重要肌肉，且在 FSHD 中其收縮橫截面積與肌肉力量顯著相關（Lassche 等人 2020）。

**【0118】 劑量及時間表的理由**

**【0119】** RO7204239 為人源化 mAb，每 4 週經 SC 投予至腹部。在 BP40484 研究中，一項調查 RO7204239 在健康成人參與者中的藥效學、安全性、耐受性、藥物動力學及免疫原性的 SAD 研究中，高達 90 mg 的單劑量耐受性良好，且顯示出標靶接合（即持續總潛伏、無潛伏及成熟肌肉生長抑制素抑制）。

**【0120】** 因此，選擇每 4 週 90 mg 之劑量作為本研究的給藥方案。預計這將提供  $\geq 95\%$  的總潛伏肌肉生長抑制素抑制，且完全的肌肉生長抑制素抑制有望轉化為本研究中的最大可能效果。

**【0121】 研究群體**

【0122】 在此研究中入組大約 48 名 FSHD 患者。

【0123】 入選標準

僅當滿足以下所有標準時，參與者才有資格被納入研究：

- 簽署知情同意書時的年齡為  $\geq 18$  歲及  $\leq 65$  歲
- FSHD1 或 FSHD2 之遺傳驗證，包括以下之一：
  - 對於 FSHD1：寬鬆染色體 4 單倍型上染色體 4q35 亞端粒區中之 D4Z4 重複序列之雜合致病性收縮
  - 對於 FSHD2：寬鬆染色體 4 單倍型上染色體 4q35 亞端粒區中之 D4Z4 重複序列之低甲基化，以及雜合 SMCHD1 致病性變異體或雜合 DNMT3B 致病性變異體
- 根據研究者的臨床判斷，臨床檢查結果與 FSHD 一致
- 走動，其中走動被定義為在篩選時能夠在  $> 4$  及  $\leq 12$  秒內獨力步行/跑步 10 米（即，不使用輔助裝置，如手杖、拐杖或助行器，或人/手持式輔助）
- Ricci 臨床嚴重程度量表評分  $\geq 2.5$  及  $\leq 4$
- 同意在臨床研究期間保持相同頻率及強度的物理治療、職業治療以及其他形式的運動治療。
- 能夠且願意遵守研究方案並完成所有研究程序、測量及訪視
- 對於有生育潛力的女性參與者：同意禁慾（避免異性性交）或使用避孕措施，其定義如下：

女性參與者在治療期期間並且在 RO7204239 之最後一個劑量後的 17 個月內必須保持禁慾或使用每年失敗率  $< 1\%$  的避孕方法。

如果女性參與者處於月經初潮後且未達到停經後狀態（連續  $\geq 12$  個月閉經，且無更年期以外之其他原因），並且未因手術（亦即，移除卵

巢、輸卵管及/或子宮) 或研究者確定之其他原因(例如, 穆勒氏管發育不全(Müllerian agenesis)) 而永久性不育, 則視為具有生育能力。根據此定義, 進行輸卵管結紮的女性參與者被認為具有生育能力。生育潛力的定義可以與本地的指南或法規相適應。

年失敗率 < 1% 的避孕方法之實例包括雙側輸卵管結紮術、男性絕育術、抑制排卵的激素避孕藥、子宮內激素釋放裝置及宮內銅節育器。應根據臨床試驗的持續時間以及個體之優選及慣常生活方式來評估性禁慾的可靠性。週期性禁慾(例如, 日曆、排卵、症狀熱或排卵後方法) 和戒斷都不是足夠有效的避孕方法。如果當地指南或法規有要求, 請在當地知情同意書中說明當地公認之合適避孕方法以及有關禁慾可靠性的資訊。

- 對於男性參與者: 同意禁慾(避免異性性交) 或使用避孕方法, 並且同意不捐贈精子, 其定義如下:

如果有一個未懷孕的有生育能力的女性伴侶, 則男性參與者必須在治療期間以及 RO7204239 之最後一個劑量後的 120 天內禁慾或使用一起導致每年失敗率 < 1% 的避孕套加上其他避孕方法。在同一時期, 男性參與者必須避免捐獻精子。

對於妊娠的女性伴侶, 男性參與者必須在治療期間及 RO7204239 之最後一個劑量後 120 天保持禁慾或使用避孕套, 以免使胚胎暴露於藥物。

應根據臨床試驗的持續時間以及個體之優選及慣常生活方式來評估性禁慾的可靠性。週期性禁慾(例如, 日曆、排卵、症狀熱或排卵後方法) 和戒斷都不是足夠有效的避孕方法。如果當地指南或法規有要求, 請

在當地知情同意書中說明當地公認之合適避孕方法以及有關禁欲可靠性的資訊。

### 【0124】排除標準

如果參與者符合下列標準中之任一者，則將其排除在研究之外：

- 妊娠或母乳哺育，或打算在研究期間或 RO7204239 之最後一個劑量後 17 個月內妊娠。

有生育能力的女性參與者必須在開始研究治療之前的 14 天內血清妊娠試驗結果呈陰性。

- 當前或先前給予抗肌肉生長抑制素療法
- 在篩選前 90 天內或藥物的 5 個半衰期內接受任何研究性療法治療，以較長者為準
- MRI 掃描的禁忌症（包括但不限於幽閉恐懼症、起搏器、人工心臟瓣膜、人工耳蝸、心臟或活體內存在異物金屬物體，包括顱內血管夾、胰島素泵等）、難以保持長時間仰臥體位，或任何其他可能與 MRI 結合造成潛在危險的臨床病史或檢查結果
- 篩選時存在相對於平均三次重複測量之臨床顯著 ECG 異常或存在表明針對參與者之安全風險的心血管疾病（例如，心功能不全、冠狀動脈疾病、心肌病、充血性心力衰竭、先天性長 QT 症候群家族史、猝死家族史）
- 篩選時超聲心動圖存在臨床顯著異常檢查結果，但二尖瓣瓣膜脫垂除外，其不會將參與者排除在研究之外
- 篩選前 1 個月內有任何重大疾病
- 確定或推測對 RO7204239 或其製劑成分過敏（例如過敏反應）

- 伴隨疾病或臨床實驗室測試之醫學狀況或異常，其可能干擾或其治療可能干擾研究的進行，或者會對本研究的參與者造成不可接受的風險。在不確定或有問題的結果的情況下，可以在隨機化之前重複篩選期間進行的測試以確認資格
- 惡性腫瘤病史（皮膚原位基底細胞癌及子宮頸原位癌除外，其已被切除且消退，具有病理學上有記錄的清潔邊緣）
- 任何需要正性肌力支持的過敏反應的臨床相關病史
- 用於 SC 注射之區域（腹部）中的任何異常皮膚狀況、色素沉著或病變，且會阻止對 RO7204239 的潛在注射部位反應的可視化
- 篩選前 90 天內或更長時間內上肢或下肢的固定、外科手術、骨折或外傷，在研究者判斷這可能影響運動功能評估的情況下
- 計劃在研究期間進行任何可能影響運動功能評估的手術，包括在篩選前 12 個月內進行過肩胛骨固定手術或計劃進行至研究結束的參與者。
- 篩選前 12 個月內濫用藥物或根據研究者的判斷有濫用藥物的風險
- 入組前 90 天內使用過以下藥物：
  - 口服沙丁胺醇或其他  $\beta_2$  腎上腺素能促效劑
  - 肌酸
  - 生長激素
  - IGF-1
  - 辜酮、氧雄龍(Oxandrolone )或其他合成代謝類固醇
  - 長期口服或腸胃外使用皮質類固醇（允許吸入皮質類固醇使用），除了需要控制注射反應之外
  - 預期會增加或減少肌肉體積或力量的藥劑

#### 【0125】研究治療及合併療法

【0126】 研究治療被定義為根據研究方案擬施予研究參與者的任何研究治療、上市產品、安慰劑或醫療器械。

【0127】 本研究的試驗用藥 (IMP) 為 RO7204239 及安慰劑。

【0128】 投予的研究治療

【0129】 表 1 提供了為本研究分配的研究治療的描述。

表 1 研究治療描述

	<b>RO7204239</b>	<b>RO7204239-匹配安慰劑</b>
用途	實驗	安慰劑比較
藥品種類	IMP	IMP
藥物形式	1.0 mL 無菌、無防腐劑的注射液，含有 80 mg RO7204239	1.0 mL 無菌、無防腐劑的注射液
單位劑量強度	80 mg/mL	NA
劑量水準	90 mg/Q4W	NA
調配物	請參閱研究者手冊	NA
包裝	3 mL 玻璃小瓶內	3 mL 玻璃小瓶內
標籤	根據當地要求	根據當地要求
投予途徑	SC 注射	SC 注射
來源	實驗委託者 <sup>a</sup>	實驗委託者 <sup>a</sup>

IMP = 試驗用藥；NA = 不適用；Q4W = 每 4 週；SC = 皮下。

<sup>a</sup>稀釋劑也將由實驗委託者提供。

【0130】 RO7204239 (GYM329)

【0131】 RO7204239 將裝在 3 mL 玻璃小瓶（含有 80 mg/mL）中，且必須準備好在適當的無菌條件下給藥。溶液必須根據需要進行稀釋，且在注射前使用針頭過濾器進行過濾。準備注射的溶液最好立即使用。藥房手冊中提供了詳細說明。

【0132】 RO7204239 將每 4 週藉由腹部 SC 注射進行投予。投予體積在藥房手冊中有描述。在每次進行這種治療的研究訪視時，每次注射都應在腹部之

輪轉象限中在單獨位置進行。RO7204239 將在臨床中心由中心工作人員進行投予。在雙盲治療期的前兩次投予及 OLE 的前兩次投予後，將在中心對參與者進行最低 6 小時的監測。對於所有其他投予，參與者將被監測 2 小時（或者如果研究者/中心工作人員認為有必要，則監測更長時間）。

【0133】 只有參加研究的參與者可以接受 RO7204239，只有授權人員可以提供 RO7204239，且只有授權人員或經過培訓的研究人員可以投予研究藥物。

【0134】 安慰劑

【0135】 與 RO7204239 具有相同外觀、成分（RO7204239 除外）及相同體積的安慰劑將藉由 SC 注射投予至隨機分配至安慰劑組的所有參與者，且將以相同的劑量方案（每 4 週）進行投予。

【0136】 功效評定

【0137】 FSHD 綜合功能結果測量

【0138】 FSHD 綜合功能結果測量 (FSHD-COM) 是對疾病相關功能負擔區域的評估。該測量為基於表現的功能綜合結果測量，其將多個功能域及單個評估員執行的項目組合成一個測量，且捕獲患者識別的疾病負擔的關鍵組成部分。較低的分數與更好的功能相關（Eichinger 等人 2018）。

【0139】 FSHD-COM 包括 18 個項目，分為 5 個身體區域（腿部功能、手臂及肩部功能、軀幹功能、手部功能以及平衡）。每個項目都按 5 級順序量表評分，其中 0 代表「未受影響/正常表現」，4 代表「嚴重受影響」。總分將根據項目分數的總和計算，範圍為 0-72，得分越高代表功能負擔越高。還將針對 5 個身體區域中的每一個計算子量表分數。

【0140】 該量表將由經過培訓的臨床評估員（物理治療師或其他接受過 FSHD-COM 執行培訓的合格專業人員）執行。如果可能，同一名評估員應在整個研究過程中跟隨參與者。分數將記錄在評分表及 eCRF 上。

【0141】 FSHD-COM 大約需要 35 分鐘才能完成，包括在 6 分鐘步行距離之前的 10 分鐘休息。

【0142】 藉由肌力測定之肌肉力量

【0143】 將使用手持式測力計評估肌肉力量。所有評估都應在右側及左側進行。

【0144】 將測試以下內容：

- 肘部屈曲
- 肘部伸展
- 肩部外展
- 膝蓋屈曲
- 膝蓋伸展
- 腳踝背屈

【0145】 對於每次測試，將在評估計劃中指定的時間點在右側及左側收集三個最大肌肉力量（峰值力量）值。所有值都將轉移到適當的 eCRF。出於資料分析的目的，將僅分析每次訪視每側每次測試的最高值。

【0146】 臨床評估員的培訓及中心肌力測定評估執行的質量保證將在運動功能及力量評估研究手冊以及中心手冊中進行描述。可以在中心對肌力測定評估進行影片記錄，以便由專業理療師進行集中質量審查。所有收集的影片在接受集中之前都將使用模糊技術進行遮蔽（匿名）

**【0147】** 主要終點

**【0148】** 主要療效終點為治療第 52 週股四頭肌 CMV 相對於基線的百分比變化，如部分 3（表 3）中所定義。將在每個時間點導出藉由 MRI 評估的股四頭肌 CMV 相對於基線的百分比變化。

**【0149】** 主要估計量定義為以下屬性：

**【0150】** 群體：在如由研究納入及排除標準所定義之 FSHD1 或 FSHD2 參與者之隨機化時為可走動的，在簽署知情同意書時年齡為 18-65 歲

變量：藉由 MRI 評估之股四頭肌 CMV

治療：

- RO7204239 90 mg 每 4 週藉由 SC 注射或
- 安慰劑每 4 週藉由 SC 注射

併發事件：

- 提前退出研究治療（RO7204239 或安慰劑）
- 死亡

併發事件的處理：

- 由於研究藥物相關原因（例如治療相關的不良事件、缺乏療效等）而提前退出研究治療。所有可用資料都將包含在治療政策策略的分析中。
- 由於非研究藥物相關原因（例如死亡）而提前退出研究治療。將應用假設的治療策略，假設參與者繼續其隨機治療直到主要分析時間點。

群體水平的總結：RO7204239 組及安慰劑組在治療 52 週後藉由 MRI 評估的股四頭肌 CMV 相對於基線的平均百分比變化的差異。

第 52 週時 CMV 相對於基線的百分比變化定義為

$$\frac{\text{第 52 週時的 CMV} - \text{基線時的 CMV}}{\text{基線時的 CMV}} \times 100\%$$

【0151】 待檢驗的假設為 RO7204239 組及安慰劑組在第 52 週時藉由 MRI 評估的股四頭肌 CMV 相對於基線的平均百分比變化的差異 ( $\delta$ )：

$H_0: \delta=0$  (空) 相對於  $H_1: \delta \neq 0$  (備選)

【0152】 檢驗將在雙側 5% 顯著性水平進行：

【0153】 將使用混合模型重複測量 (MMRM) 分析計算治療效果的估計值。該模型將包括藉由 MRI 評估的股四頭肌 CMV 相對於基線的百分比變化作為因變量。該模型的自變量將包括基線 CMV、治療組、時間及治療與時間的相互作用。將應用非結構化方差-協方差矩陣結構。RO7204239 及安慰劑在第 52 週藉由 MRI 評估的股四頭肌 CMV 相對於基線的平均百分比變化的估計治療差異將以 95% 置信區間呈現。CMV 相對於基線的百分比變化、實際 CMV 及 CMV 相對於基線的實際變化也將在每個時間點按治療組及研究期進行總結。

【0154】 如果適用，來自入組群體但不在療效分析群體中的患者的療效結果將單獨列出。

【0155】 主要安全終點如下，如部分 3 表 2 中所定義。

【0156】 不良事件的發生率、嚴重程度及因果關係，其中嚴重程度根據 NCI CTCAE v5.0 確定

【0157】 生命體徵、體格檢查結果、ECG、超聲心動圖及臨床實驗室結果相對於基線的變化

局部及全身注射反應的發生率

異常實驗室檢查結果的發生率

異常 ECG 參數的發生率

異常超聲心動圖參數的發生率

異常生命體徵的發生率

【0158】 所有安全分析將主要基於安全群體。

【0159】 安全性將透過對研究治療暴露、不良事件、生命體徵異常結果、ECG、超聲心動圖及實驗室評估的總結進行評估，且也可以透過對體格檢查結果、超聲心動圖、實驗室檢查、生命體徵及 ECG 測試結果之變化的總結結果進行評估。

【0160】 研究治療暴露（如治療持續時間、接受的總劑量及劑量調整）將按治療組及研究期用描述性統計進行總結。

【0161】 所有逐字記錄不良事件術語將映射到監管活動醫學詞典同義詞庫術語，且不良事件嚴重程度將根據 NCI CTCAE v5.0 分級。在第一劑研究藥物治療後或之後發生的所有不良事件，嚴重不良事件、導致死亡的不良事件、特別關注的不良事件以及導致研究治療中止的不良事件（即，治療中出現的不良事件），將按映射的術語、適當的同義詞庫級別及嚴重程度等級進行總結。對於嚴重程度不同的事件，總結中將使用最高等級。不良事件結果將按治療組及研究期進行總結。將列出死亡及死亡原因。在預治療期期間觀察到的任何嚴重不良事件也將針對入組群體進行總結及列出。

【0162】 實驗室檢查、生命體徵、超聲心動圖及 ECG 測試評估的異常結果將在每個時間點按治療組及研究期進行總結。可按時間顯示實驗室檢查、生命體徵（脈率、呼吸頻率、血壓、脈搏血氧飽和度及體溫）、超聲心動圖及 ECG 資料相對於基線結果的相關變化，並在適當時鑒定等級。此外，可使用選定實驗室檢查的移位表來在適當時總結基線時及基線後的最高嚴重程度等級。

**【0163】** 次要終點**【0164】** 次要療效終點如下，定義見部分 3（表 3）：

總潛伏及無潛伏肌肉生長抑制素以及成熟肌肉生長抑制素的血清濃度相對於基線的變化

在治療第 28 週時藉由 MRI 評估的股四頭肌 CMV 相對於基線的百分比變化

在治療第 28 週及第 52 週時藉由 MRI 評估的脛骨前肌 CMV 相對於基線的百分比變化

在治療第 28 週及第 52 週時藉由 MRI 評估的肱二頭肌 CMV 相對於基線的百分比變化

在治療第 28 週及第 52 週時藉由 MRI 評估的近端下肢肌肉中骨骼肌收縮面積相對於基線的百分比變化

在治療第 28 週及第 52 週時藉由 MRI 評估的遠端下肢肌肉中骨骼肌收縮面積相對於基線的百分比變化

在治療第 28 週及第 52 週時藉由 MRI 評估的近端上肢中骨骼肌收縮面積相對於基線的百分比變化

在治療第 28 週及第 52 週時藉由 MRI 評估的近端下肢肌肉之脂肪分數相對於基線的變化

在治療第 28 週及第 52 週時藉由 MRI 評估的遠端下肢肌肉之脂肪分數相對於基線的變化

在治療第 28 週及第 52 週時藉由 MRI 評估的近端上肢肌肉之脂肪分數相對於基線的變化

【0165】 將對療效分析群體中每個個體的直到第 52 週的資料進行次要療效終點的所有分析。如果適用，納入群體但未納入療效分析群體中的患者的療效結果將單獨列出。

【0166】 在不控制多重性的情況下，將在雙側 5% 的顯著性水平下測試次要終點中的每一個。

【0167】 連續的次要療效終點將使用 MMRM 進行分析，類似於對主要療效終點的描述。將報告估計的治療差異及相應的 95% 置信區間。

【0168】 所有次要療效終點結果也將在每個時間點按治療組及研究期進行總結。

表 3

主要目標	相應的終點
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 評估 RO7204239 與安慰劑相比的藥效學效果 (MRI)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 在治療第 52 週時藉由雙側 MRI 評估的股四頭肌收縮肌肉體積 (CMV) 相對於基線的百分比變化</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 評估 RO7204239 與安慰劑相比的安全性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 不良事件的發生率、嚴重程度及因果關係，其中嚴重程度根據 NCI CTCAE v5.0 確定</li> <li>● 生命體徵、體格檢查結果、ECG、超聲心動圖及臨床實驗室結果相對於基線的變化</li> <li>● 局部及全身注射反應的發生率</li> <li>● 異常實驗室檢查結果的發生率</li> <li>● 異常 ECG 參數的發生率</li> <li>● 異常超聲心動圖參數的發生率</li> <li>● 異常生命體徵的發生率</li> </ul>
次要目標	相應終點
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 評估 RO7204239 與安慰劑相比的藥效學效果 (血清及 MRI)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 總潛伏及無潛伏肌肉生長抑制素以及成熟肌肉生長抑制素的血清濃度相對於基線的變化</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 在治療第 28 週時藉由雙側 MRI 評估的股四頭肌 CMV 相對於基線的百分比變化</li> <li>● 在治療第 28 週及第 52 週時藉由雙側 MRI 評估的脛骨前肌 CMV 相對於基線的百分比變化</li> <li>● 在治療第 28 週及第 52 週時藉由雙側 MRI 評估的肱二頭肌 CMV 相對於基線的百分比變化</li> <li>● 在治療第 28 週及第 52 週時藉由雙側 MRI 評估的近端下肢肌肉中骨骼肌收縮面積相對於基線的百分比變化</li> <li>● 在治療第 28 週及第 52 週時藉由雙側 MRI 評估的遠端下肢肌肉中骨骼肌收縮面積相對於基線的百分比變化</li> <li>● 在治療第 28 週及第 52 週時藉由雙側 MRI 評估的近端上肢肌肉中骨骼肌收縮面積相對於基線的百分比變化</li> <li>● 在治療第 28 週及第 52 週時藉由雙側 MRI 評估的近端下肢肌肉之脂肪分數相對於基線的變化</li> <li>● 在治療第 28 週及第 52 週時藉由雙側 MRI 評估的遠端下肢肌肉之脂肪分數相對於基線的變化</li> <li>● 在治療第 28 週及第 52 週時藉由雙側 MRI 評估的近端上肢肌肉之脂肪分數相對於基線的變化</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 評估 RO7204239 PK 參數</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 指定時間點的 RO7204239 血清濃度</li> <li>● <math>C_{max}</math></li> <li>● AUC</li> <li>● <math>C_{trough}</math></li> <li>● 其他適當的 PK 參數</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 評估對 RO7204239 的免疫反應</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 基線時的 ADA 患病率及研究期間的 ADA 發生率</li> </ul>

探索性目標	相應終點
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 評估 RO7204239 與安慰劑相比的效果</li> </ul>	<p>在治療第 52 週時 FSHD 綜合功能結果測量總分及子量表評分相對於基線的變化</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 在治療第 52 週時藉由肌力測定評估的肘部屈曲強度（右側及左側）相對於基線的變化</li> <li>● 在治療第 52 週時藉由肌力測定評估的肘部伸展強度（右側及左側）相對於基線的變化</li> <li>● 在治療第 52 週時藉由肌力測定評估的肩部外展強度（右側及左側）相對於基線的變化</li> <li>● 在治療第 52 週時藉由肌力測定評估的膝蓋屈曲強度（右側及左側）相對於基線的變化</li> <li>● 在治療第 52 週時藉由肌力測定評估的膝蓋伸展強度（右側及左側）相對於基線的變化</li> <li>● 在治療第 52 週時藉由肌力測定評估的腳踝背屈強度（右側及左側）相對於基線的變化</li> <li>● 在治療第 52 週時綜合 MMT 評分相對於基線的變化</li> <li>● 在治療第 52 週時可達工作空間（右側及左側）的變化</li> <li>● 在治療第 28 週及第 52 週時藉由全身 DXA 掃描評估的瘦肌肉質量相對於基線的變化</li> <li>● 在治療第 52 週時對變化的臨床總體印像量表改善的參與者比例</li> <li>● 在治療第 52 週時對變化的患者總體印像量表改善的參與者比例</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>在治療第 52 週時對嚴重程度的臨床總體印像量表改善的參與者比例</li> <li>在治療第 52 週時對嚴重程度的患者總體印像量表改善的參與者比例</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>評估 RO7204239 與安慰劑相比對參與者活動能力的效果</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>在治療第 52 週時藉由可穿戴裝置測量的步行速度之第 95 個百分位數相對於基線的變化</li> <li>在治療第 52 週時爬樓梯速度之第 95 個百分位數相對於基線的變化</li> <li>在治療第 52 週時步幅之第 95 個百分位數相對於基線的變化</li> <li>在治療第 52 週時藉由可穿戴裝置測量的手腕垂直加速度功率相對於基線的變化</li> <li>在治療第 52 週時藉由可穿戴裝置測量的手腕角速度相對於基線的變化</li> <li>在治療第 52 週時藉由可穿戴裝置測量的跌倒次數相對於基線的變化</li> <li>在治療第 52 週時藉由參與者報告的跌倒測量的跌倒次數相對於基線的變化</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>評估與安慰劑相比接受 RO7204239 治療的參與者的健康相關生活質量</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>在治療第 52 週時 FSHD 健康指數總分及子量表分數相對於基線的變化</li> <li>在治療第 52 週時 FSHD-Rasch 構建的總體殘疾量表總分相對於基線的變化</li> <li>在治療第 52 週時基於 EuroQol EQ-5D-5L 指數的評分相對於基線的變化</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>評估 RO7204239 PK/PD 效果</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PK 及 PD、ADA、安全性及/或療效終點之間的關係</li> </ul>

ADA = 抗藥物抗體；AUC = 濃度時間-曲線下的面積； $C_{max}$  = 最大觀察濃度； $C_{trough}$  = 谷濃度；CTCAE = 不良事件通用術語標準；DXA = 雙能 X 射線吸收測定法；FSHD = 面肩胛肱肌失養症；MMT = 手法肌力測試；MRI = 磁共振成像；NCI = 美國國家癌症研究所；PD = 藥效學；PK = 藥物動力學。

【0169】 參考文獻

- Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996;37:53-72.
- Burch PM, Pogoryelova O, Palandra J, et al. Reduced serum myostatin concentrations associated with genetic muscle disease progression. *J Neurol* 2017;264(3):541-53.
- Deenan JCW, Arnts H, van der Maarel SM, et al. Population-based incidence and prevalence of facioscapulohumeral dystrophy. *Neurology* 2014;83(12):1056-9.
- Eichinger K, Heatwole C, Iyadurai S, et al. Facioscapular muscular dystrophy functional composite outcome measure. *Muscle Nerve* 2018;58:72-8.
- EuroQol Group. EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199-208.
- Giesige CR, Wallace LM, Heller KN, et al. AAV-mediated follistatin gene therapy improves functional outcomes in the TIC-DUX4 mouse model of FSHD. *JCI Insight* 2018;3(22):e123538.
- Hamel J, Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: Update on pathogenesis and future treatments. *Neurotherapeutics* 2018;15(4):863-71.
- Han JJ, Kurillo G, Abresch RT, et al. Reachable workspace in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) by Kinect. *Muscle Nerve* 2015;51(2):168-75.
- Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ5D-5L). *Qual-Life Res* 2011;20:1727-36.
- Janssen BH, Voet NB, Nabuurs CI, et al. Distinct disease phases in muscles of facioscapulohumeral dystrophy patients identified by MR detected fat infiltration. *PLoS One* 2014;9(1):e85416.

- Janssen MF, Pickard AS, Golicki D, et al. Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D3L across eight patient groups: a multi-country study. *Qual- Life Res* 2013;22:1717-27.
- Lassche S, Voermans NC, Schreuder T, et al. Reduced specific force in patients with mild and severe facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2021;63:60–7.
- LoRusso S, Johnson N, McDermott MP, et al. Clinical trial readiness to solve barriers to drug development in FSHD (ReSolve): Protocol of a large, international, multi-center prospective study. *BMC Neurol* 2019;19:224.
- Mul K, Vincenten SCC, Voermans NC, et al. Adding quantitative muscle MRI to the FSHD clinical trial toolbox. *Neurology* 2017;89(20):2057-65.
- Muramatsu, H., Kuramochi, T., Katada, H. et al. Novel myostatin-specific antibody enhances muscle strength in muscle disease models. *Sci Rep* 2021;11:2160.
- Personius KE, Pandya S, King WM, et al. Facioscapulohumeral dystrophy natural history study: standardization of testing procedures and reliability of measurements. The FSH DY Group. *Phys Ther* 1994;74:253-63.
- Preston MK, Tawil R, Wang LH. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. 在 : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1999 [Updated 2020 Feb 6]:1993-2021.
- Statland JM, Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Continuum (Minneap Minn)* 2016;22(6):1916-31.

- Tasca G, Monforte M, Ottaviani P, et al. Magnetic resonance imaging in a large cohort of facioscapulohumeral muscular dystrophy patients: Pattern refinement and implications for clinical trials. *Ann Neurol* 2016;79:854-64.
- Tawil R, Kissel JT, Heatwole C, et al. Evidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology* 2015;85(4):357-64.
- Wagner KR. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophies. *Continuum (Minneap Minn)* 2019;25(6):1662-81.

```
<?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="C254391SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-07-
18">
  <ApplicantFileReference>P37477-WO</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>EP</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>22166261.2</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-04-01</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">New treatment for Facioscapulohumeral
muscular dystrophy (FSHD)</InventionTitle>
  <InventionTitle languageCode="zh">面肩胛肱肌失養症 (FSHD) 之新治療
</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>13</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>CDR sequence</INSDQualifier_value>
              <NonEnglishQualifier_value>CDR 序列</NonEnglishQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..5</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_sequence>HDDIS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q3">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CDR sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>CDR 序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..16</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>IISYAGSTYYASWAKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q5">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CDR sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>CDR 序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="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>GVPAYSHGGDL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q7">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CDR sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>CDR 序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q8">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TTSQSVYHENWLS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q9">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CDR sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>CDR 序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q10">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>WASTLAY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q11">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CDR sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>CDR 序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q12">
            <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>

```

```
<INSDSeq_sequence>AGGYGGGRYA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 7" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q13">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>VH antibody domain</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>VH 抗體域</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q14">
            <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>QVQLVESGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSHDDISWVRQAPGKGLEWVSIISYAGSTYYASW
  AKGRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARGVPAYSHGGDLWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q15">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>VL antibody domain</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>VL 抗體域</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q16">
            <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>DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCTTSQSVYHENWLSWVQKPGQPPKLLIYWASTLAYGVPS
    RFGSGSGTDFTLTISSLQPEDAATYYCAGGYGGGRYAFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 9" >

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q17">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Heavy chain antibody</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>重鏈抗體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q18">
          <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>QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSHDDISWVRQAPGKGLEWVSIISYAGSTYYASW
  AKGRLTISKDTSKNQVVL TMTNMDPVD TATYYCARGVPAYSHGGDLWGQGLVTVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
  ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
  DKHTHTCPPCPAPEYLGGDSVFLFPPKPKDVLMI SRTPEVTCVVIDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
  RVVSVLPVLRDNLNGKEYKCKVSNKALPKPIEKTISKAKGQRREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
  WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVLHEALHAHTTRKELSLSP</INSDSeq_seque
  nce>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q19">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Light chain antibody</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>輕鏈抗體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q20">
            <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>DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCTTSQSVYHENWLSWFQQKPGQPPKLLIYWASTLAYGVPS
    RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDAATYYCAGGYGGGRYAFGGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
    YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSPPVTKSFNRGEC</INS
    DSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>375</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..375</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q21">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MQKLQLCVYIYLFMLIVAGPVDLNENSEQKENVEKEGLCNACTWRQNTKSSRIEAIKIQILS
  KLRLETAPNISKDVIRQLLPKAPPLRELIDQYDVQRDDSSDGSLEDDDYHATTETIITMPTESDFLMQVDGKPKCCFFKF
  SSKIQYNKVVKAQLWIYLRPVETPTTVFVQILRLIKPMKDGRYTGIRSLKLDMNPGTGIWQSIDVKTVLQNWLKQPESN
  LGIEIKALDENGHDLAFTFPGGEDGLNPFLEVKVTDTPKRSRRDFGLDCDEHSTESRCCRYPLTVDFEAFGWDWIIAPK
  RYKANYCSGECEVFVFLQKYPHTLVHQANPRGSAGPCCTPTKMSPINMLYFNGKEQIIYGKIPAMVVDRCGCS</INSDS
  eq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>242</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..242</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q22">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ENSEQKENVEKEGLCNACTWRQNTKSSRIEAIKIQILSKLRLETAPNISKDVI RQLLPKAPP
LRELIDQYDVQRDDSSDGSLEDDDYHATTETIITMPTESDFLMQVDGKPKCCFFKFSSKIQYNKVVKAQLWIYLRPVETP
TTVFVQILRLIKPMKDGTRYTGIRSLKLDMPGTGIWQSIDVKTVLQNLKQPESNLGIEIKALDENGHDLAVTFPPGPE
DGLNPFLEVKVTDTPKRSRR</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>266</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..266</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q23">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MQKLQLCVYIYLFMLIVAGPVDLNENSEQKENVEKEGLCNACTWRQNTKSSRIEAIKIQILS
KLRLLETAPNISKDVIRQLLPKAPPLRELIDQYDVQRDDSSDGSLEDDDYHATTETIITMPTESDFLMQVDGKPKCCFFKF
SSKIQYNKVVKAQLWIYLRPVETPTTVFVQILRLIKPMKDGTRYTGIRSLKLDMNPGTGIWQSIDVKTVLQNWLKQPESN
LGIEIKALDENGHDLAVTFPGPGEDGLNPFLEVKVTDTPKRSRR</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種在面肩胛肱肌失養症 (FSHD) 之治療、預防、延緩進展及/或改善中使用的抗肌肉生長抑制素 (anti-myostatin) 抗體。

### 【請求項2】

如請求項 1 使用之抗肌肉生長抑制素抗體，其中該抗肌肉生長抑制素抗體與潛伏肌肉生長抑制素結合且不與成熟肌肉生長抑制素結合，其中該抗體阻擋成熟肌肉生成抑制素從潛伏肌肉生成抑制素之非蛋白質分解的自發性釋出且抑制肌肉生長抑制素之活化。

### 【請求項3】

如請求項 1 或 2 使用之抗肌肉生長抑制素抗體，其中該抗肌肉生長抑制素抗體包含六個互補決定區 (CDR): CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 及 CDRL3，其中 CDRH1 包含 SEQ ID 1 所示之序列，CDRH2 包含 SEQ ID 2 所示之序列，CDRH3 包含 SEQ ID 3 所示之序列，CDRL1 包含 SEQ ID 4 所示之序列，CDRL2 包含 SEQ ID 5 所示之序列且 CDRL3 包含 SEQ ID 6 所示之序列。

### 【請求項4】

如請求項 1 至 3 使用之抗肌肉生長抑制素抗體，其中該抗肌肉生長抑制素抗體包含：VH 鏈，其包含 SEQ ID 7 之胺基酸序列；及 VL 鏈，其包含 SEQ ID 8 之胺基酸序列。

### 【請求項5】

如請求項 1 至 4 使用之抗肌肉生長抑制素抗體，其中該抗肌肉生長抑制素抗體包含：重鏈，其包含 SEQ ID 9 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ. ID. 10 之胺基酸序列。

**【請求項6】**

如請求項 1 至 5 使用之抗肌肉生長抑制素抗體，其用於患者（特定而言有需要之患者）中，特定而言其中該患者為人類（諸如男性或女性人類）。

**【請求項7】**

如請求項 1 至 6 使用之抗肌肉生長抑制素抗體，其中該抗肌肉生長抑制素抗體以 90 mg 之劑量每四週投予個體，較佳為人類個體。

**【請求項8】**

如請求項 1 至 7 使用之抗肌肉生長抑制素抗體，其中該抗肌肉生長抑制素抗體係經皮下投予。