



(21)申請案號：112132717

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 08 月 30 日

(51)Int. Cl. :

A61K39/395 (2006.01)

C07K16/18 (2006.01)

A61P7/02 (2006.01)

(30)優先權：2022/09/06美國63/404,061

2023/01/25美國63/440,984

(71)申請人：美商阿雷希昂製藥公司 (美國) ALEXION PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：歐提茲 斯蒂芬 ORTIZ, STEPHAN (US)；蒙特雷昂 強納森 MONTELEONE, JONATHAN (US)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無申請專利範圍項數：51 項圖式數：3共 138 頁

(54)名稱

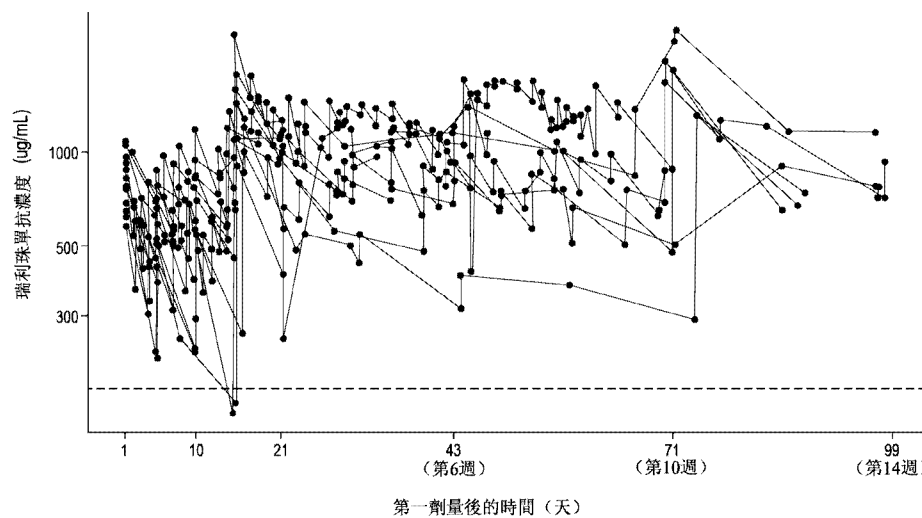
用於治療造血幹細胞移植相關血栓性（HSCT-TMA）的抗 C5 抗體的補充劑量和投與

(57)摘要

本文提供了用於治療特定患者亞群（例如，在維持劑量後 4 週內接受輸注（例如，血小板或紅血球（RBC）輸注）的體重 30 kg 的 HSCT-TMA 患者）的 HSCT-TMA 之方法，該方法包括向該患者投與抗 C5 抗體或其抗原結合片段，其中該抗 C5 抗體或其抗原結合片段根據特定的臨床劑量方案（例如，以特定的負荷、維持和補充劑量，和根據特定的時間表）投與（或用於投與）。

Provided herein are methods for treating HSCT-TMA in a particular patient sub-population (e.g., HSCT-TMA patients with body weight 30 kg who received a transfusion (e.g., platelet or red blood cell (RBC) transfusion) in the 4 weeks following a maintenance dose), comprising administering to the patient an anti-C5 antibody, or antigen binding fragment thereof, wherein the anti-C5 antibody, or antigen binding fragment thereof, is administered (or is for administration) according to a particular clinical dosage regimen (e.g., at particular loading, maintenance, and supplemental dose amounts, and according to a specific schedule).

指定代表圖：



【圖 1】



【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於治療造血幹細胞移植相關血栓性微血管病（HSCT-TMA）的抗C5抗體的補充劑量和投與

【英文發明名稱】 SUPPLEMENTAL DOSAGE AND ADMINISTRATION OF ANTI-C5 ANTIBODIES FOR TREATING HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT-ASSOCIATED THROMBOTIC MICROANGIOPATHY (HSCT-TMA)

【中文】

本文提供了用於治療特定患者亞群（例如，在維持劑量後4週內接受輸注（例如，血小板或紅血球（RBC）輸注）的體重 ≥ 30 kg的HSCT-TMA患者）的HSCT-TMA之方法，該方法包括向該患者投與抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段根據特定的臨床劑量方案（例如，以特定的負荷、維持和補充劑量，和根據特定的時間表）投與（或用於投與）。

【英文】

Provided herein are methods for treating HSCT-TMA in a particular patient sub-population (*e.g.*, HSCT-TMA patients with body weight ≥ 30 kg who received a transfusion (*e.g.*, platelet or red blood cell (RBC) transfusion) in the 4 weeks following a maintenance dose), comprising administering to the patient an anti-C5 antibody, or antigen binding fragment thereof, wherein the anti-C5 antibody, or antigen binding fragment thereof, is administered (or is for administration) according to a particular clinical dosage regimen (*e.g.*, at particular loading, maintenance, and supplemental

dose amounts, and according to a specific schedule).

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於治療造血幹細胞移植相關血栓性微血管病（HSCT-TMA）的抗C5抗體的補充劑量和投與

【英文發明名稱】 SUPPLEMENTAL DOSAGE AND ADMINISTRATION OF ANTI-C5 ANTIBODIES FOR TREATING HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT-ASSOCIATED THROMBOTIC MICROANGIOPATHY (HSCT-TMA)

【技術領域】

【0001】

相關申請的交叉引用

【0002】 本申請要求美國臨時申請案號63/404061（於2022年9月6日提交）和美國臨時申請案號63/440984（於2023年1月25日提交）的優先權和權益。上述申請的全部內容藉由引用併入本文。

【先前技術】

【0003】 血栓性微血管病（Thrombotic microangiopathy，TMA）係造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplant，HSCT）的移植後併發症，可影響10%至35%的HSCT受者（Dvorak等人, *Front Pediatr.* [兒科前沿] 2019;7:133）；Jodele等人, *Blood Rev.* [血液評論] 2015; 29(3):191-204；Seaby等人, *Pediatr Nephrol.* [兒科腎臟病學] 2018;33(9):1489-1500）。其經由內皮損傷出現並影響腎臟和其他器官。據估計，30%的患有HSCT TMA患者將表現出重度疾病（Rosenthal

等人, *J. Blood Med.* [血醫學雜誌] 2016;7:181-186), 並且在該等情況下, 患有 HSCT-TMA 的患者發生全身性血管損傷, 表現為腎損害、漿膜炎、肺性高血壓和多系統器官衰竭。據報導, 患有 HSCT-TMA 的患者在 1 年時的生存率為 18% 至 40% (Wanchoo 等人, *Am. J. Kidney Dis.* [美國腎臟病雜誌] 2018;72(6):857-865)。重度 HSCT-TMA 與大約 80% 的長期發病率和死亡率相關。研究表明, 大多數患者在 6 個月內死亡 (Cho 等人, *Bone Marrow Transplant.* [骨髓移植] 2008;41(9):813-820; Cho 等人, *Transplantation.* [移植] 2010;90(8):918-926; Oran, 2007)。另一項研究顯示了未接受 TMA 靶向療法的重度 HSCT-TMA 患者 9% 的總生存率, 其中所有死亡均發生在 TMA 診斷 10 個月內 (Jodele 等人, *Blood.* [血液] 2014b;124(4):645-653)。

【0004】 在兒童患者中, HSCT-TMA 通常發生在同種異體 HSCT 後早期, 其中中位診斷在 HSCT 後 35 至 47 天, 並且 88% 至 92% 發生在第 +100 天之前。然而, 在 HSCT 後長達 2 年仍有病例報導。自體受者可甚至更早發生 HSCT TMA, 其中中位數為在 HSCT 後 18 天 (Dvorak 等人, *Front Pediatr.* [兒科前沿] 2019;7:133)。

【0005】 內皮損傷係 HSCT-TMA 發病機理的基礎, 其中補體激活失調可能是內皮損傷的結果。與 HSCT-TMA 發生相關並引發內皮損傷的風險因素包括鈣調磷酸酶抑制劑 (CNI)、感染和預處理方案 (高劑量化學治療或全身放射治療) (Khosla 等人, *Bone Marrow Transplant.* [骨髓移植] 2018;53(2):129-137; Masias 等人, *Blood.* [血液] 2017;129(21):2857-2863)。

【0006】 目前, 還沒有經批准的用於治療 HSCT-TMA 的療法。HSCT-TMA 的主要干預涉及停用觸犯劑 (例如 CNI) 和/或治療任何觸發條件 (例如感染的治療) (Dvorak, 等人, *Front Pediatr.* [兒科前沿] 2019;7:133); Seaby 等人, *Pediatr. Nephrol.* [兒科腎臟病學] 2018;33(9):1489-1500)。在一些患者中, 停用觸犯劑和/或治療任何相關的觸發條件並不能逆轉 HSCT-TMA。因此, 本揭露之目的係提供用於治療 HSCT-TMA 患者之改進方法。

【發明內容】

【0007】 藉由本發明，發現根據特定的臨床劑量方案（例如，以特定的負荷和維持劑量，和根據特定的給藥時間表）用瑞利珠單抗（ravulizumab）治療的 HSCT-TMA 患者（接受了一次或多次輸注（例如血小板或紅血球（RBC）輸注））經歷了更快的抗體清除（例如，與未輸注的患者相比），因此用補充劑量的瑞利珠單抗治療 HSCT-TMA 患者的輸注隊列提供了有意義的臨床益處。特別地，使用補充給藥模擬模型，發明人確定了遞送補充劑量的瑞利珠單抗以在給藥間隔期間分別獲得 474（200） $\mu\text{g/mL}$ 與 1350（430） $\mu\text{g/mL}$ 之間的平均（標準差）最小和最大瑞利珠單抗血漿濃度，為在治療期間接受輸注（例如 RBC 輸注）的 HSCT-TMA 患者提供了更有效的治療。特別地，如非限制性實例所例示的，在維持劑量後 4 週向在該維持劑量後 4 週內接受了任何（例如，一次、兩次、三次或更多次）RBC 輸注的體重 $\geq 30\text{ kg}$ 的 HSCT 患者投與補充劑量的瑞利珠單抗。補充瑞利珠單抗劑量方案實現了立即、完全和持續的末端補體抑制。補充給藥方案也應用於有效治療較低體重（例如， $< 30\text{ kg}$ ）和特別地超低體重（例如， $< 20\text{ kg}$ ，特別地 $< 10\text{ kg}$ ）隊列中的 HSCT-TMA 患者。

【0008】 在其他實施方式中，如非限制性實例所例示的，在維持劑量後的指定時間範圍，向在該維持劑量後的指定時間範圍（例如，對於 $< 20\text{ kg}$ 的患者為 2 週，對於 $\geq 20\text{ kg}$ （例如， $20\text{ kg} < 30\text{ kg}$ ； $30\text{ kg} < 40\text{ kg}$ ； $40\text{ kg} < 60\text{ kg}$ ； $60\text{ kg} < 100\text{ kg}$ ；或 $\geq 100\text{ kg}$ ）的患者為 4 週）內接受任何（例如，一次、兩次、三次或更多次）RBC 輸注的體重 $< 30\text{ kg}$ 的 HSCT 患者投與補充劑量的瑞利珠單抗。補充瑞利珠單抗劑量方案實現了立即、完全和持續的末端補體抑制。

【0009】 因此，本文提供了用於治療特定患者亞群（例如，在維持劑量後 4 週內接受輸注（例如，血小板或 RBC 輸注）的體重 $\geq 30\text{ kg}$ 的 HSCT-TMA 患者）

的HSCT-TMA之方法，該方法包括向患者投與抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段根據特定的臨床劑量方案（例如，以特定的負荷、維持和一或多個補充劑量，和根據特定的時間表）投與（或用於投與）。本文還提供了用於治療 特定患者亞群（例如，在維持劑量後2週（< 20 kg）或4週（≥ 20 kg至30 kg）內接受輸注（例如，血小板或RBC輸注）的體重 < 30 kg的HSCT-TMA患者）的HSCT-TMA之方法，該方法包括向患者投與抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段根據特定的臨床劑量方案（例如，以特定的負荷、維持和一或多個補充劑量，和根據特定的時間表）投與（或用於投與）。

【0010】 示例性抗C5抗體係包含分別具有SEQ ID NO:14和11所示序列的重鏈和輕鏈的瑞利珠單抗（ULTOMIRIS®）或其抗原結合片段和變體。在其他實施方式中，抗體包含瑞利珠單抗的重鏈和輕鏈互補決定區（CDR）或可變區（VR）。因此，在一個實施方式中，抗體包含具有SEQ ID NO:12所示序列的瑞利珠單抗重鏈可變（VH）區的CDR1、CDR2和CDR3結構域，以及具有SEQ ID NO:8所示序列的瑞利珠單抗輕鏈可變（VL）區的CDR1、CDR2和CDR3結構域。在另一個實施方式中，抗體包含分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列。在另一個實施方式中，抗體包含分別具有SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8所示胺基酸序列的VH和VL區。在另一個實施方式中，抗體包含如SEQ ID NO:13所示的重鏈恒定區。

【0011】 在另一個實施方式中，抗體包含與人新生兒Fc受體（FcRn）結合的變體人Fc恒定區，其中變體人Fc CH3恒定區在對應於天然人IgG Fc恒定區的甲硫胺酸428和天冬醯胺434的殘基處包含Met429Leu和Asn435Ser取代，各自根據EU編號規定編號。

【0012】 在另一個實施方式中，抗體包含分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，和分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列；以及與人新生兒Fc受體（FcRn）結合的變體人Fc恒定區，其中該變體人Fc CH3恒定區在對應於天然人IgG Fc恒定區的甲硫胺酸428和天冬醯胺434的殘基處包含Met429Leu和Asn435Ser取代，各自根據EU編號規定編號。

【0013】 在另一個實施方式中，抗C5抗體包含BNJ421抗體的重鏈和輕鏈CDR或可變區（WO 2015134894和美國專利案號9,079,949所述）。在另一個實施方式中，抗C5抗體包含7086抗體的重鏈和輕鏈CDR或可變區（參見美國專利案號8,241,628和8,883,158）。在另一個實施方式中，抗C5抗體包含8110抗體的重鏈和輕鏈CDR或可變區（參見美國專利案號8,241,628和8,883,158）。在另一個實施方式中，抗C5抗體包含305LO5抗體的重鏈和輕鏈CDR或可變區（參見美國專利案號9,765,135）。在另一個實施方式中，抗C5抗體包含SKY59抗體的重鏈和輕鏈CDR或可變區。在另一個實施方式中，抗C5抗體包含REGN3918抗體的重鏈和輕鏈CDR或可變區。

【0014】 在另一個實施方式中，抗C5抗體係依庫珠單抗（eculizumab）（SOLIRIS®）的生物類似物。例如，在一個實施方式中，抗C5抗體係例如ABP 959抗體（由美國安進公司（Amgen Inc.，USA）製造）、ELIZARIA®（由俄羅斯Generium JNC公司（Generium JNC，Russia）製造）、SB12（由韓國仁川三星Bioepis公司（Samsung Bioepis，Incheon，South Korea）製造）、ISU305（來自韓國ISU Abxis公司（ISU Abxis，South Korea）的依庫珠單抗生物類似物）、ABLYZE®（來自伊朗CinnaGen公司（CinnaGen，Iran）的依庫珠單抗生物類似物）、BCD 148（來自加拿大魁北克省Biocad醫療公司（Biocad Medical，Quebec，Canada）的依庫珠單抗生物類似物）、特度魯單抗（tesidolumab）（由諾華股份

有限公司（Novartis）製造）、可伐利單抗（Crovalimab）（由羅氏公司（Roche）製造）、CAN106（由中國北海康成製藥有限公司（CanBridge Pharmaceuticals，China）製造）或帕澤利單抗（Pozelimab）（由再生元製藥公司（Regeneron）製造）。

【0015】 在另一個實施方式中，抗體與上述抗體中任意一個競爭結合C5上的相同表位和/或與C5上相同的表位結合。在另一個實施方式中，抗體與上述抗體中任意一個具有至少約90%的可變區胺基酸序列同一性（例如，與SEQ ID NO:12或SEQ ID NO:8具有至少約90%、95%或99%的可變區同一性）。

【0016】 在另一個實施方式中，抗體在pH 7.4和25°C下以在 $0.1 \text{ nM} \leq K_D \leq 1 \text{ nM}$ 範圍內的親和解離常數（ K_D ）結合人C5。在另一個實施方式中，抗體在pH 7.4和25°C下以約0.5 nM的親和解離常數（ K_D ）結合人C5。在另一個實施方式中，抗體在pH 6.0和25°C下以 $K_D \geq 10 \text{ nM}$ 結合人C5。在另一個實施方式中，抗體在pH 6.0和25°C下以約22 nM的 K_D 結合人C5。在又一個實施方式中，抗體的 $\left[\left(\text{抗體或其抗原結合片段在pH 6.0和25°C下對人C5的} K_D \right) / \left(\text{抗體或其抗原結合片段在pH 7.4和25°C對人C5的} K_D \right) \right]$ 大於25。

【0017】 在某些實施方式中，本文所述之劑量方案提供最佳期望響應（例如，有效治療）。在一些實施方式中，有效治療包括在HSCT-TMA患者中獲得立即、完全和持續的末端補體抑制。

【0018】 根據本揭露，提供了用於治療經歷了輸注（例如，血小板或RBC輸注）的患者中HSCT-TMA之方法，其中本揭露的抗C5抗體（或抗原結合片段）以包含分階段給藥、隨後維持給藥和補充給藥的給藥週期投與。在實施方式中，抗C5抗體或其抗原結合片段在（例如，投與週期的）第1天以負荷劑量投與一次，在（例如，投與週期的）第5天以負荷劑量投與一次，在（例如，投與週期的）第10天以負荷劑量投與一次，並且此後從第15天開始每八週投與維持劑量。在另

一個實施方式中，維持劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段在治療（例如，投與週期）之後每八週投與，持續長達兩年的延長期。

【0019】 在實施方式中，抗C5抗體或其抗原結合片段在（例如，投與週期的）第1天以負荷劑量投與一次，在（例如，投與週期的）第5天以負荷劑量投與一次，在（例如，投與週期的）第10天以負荷劑量投與一次，此後從第15天開始每八週投與維持劑量，並投與補充劑量。在實施方式中，向在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。在另一個實施方式中，向在維持劑量的四週內接受RBC輸注的體重 ≥ 30 kg的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者2700 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者3000 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者3300 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者3600 mg。

【0020】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中按以下投與該抗C5抗體或其抗原結合片段：

(a) 在第1天一次，按以下負荷劑量：體重為5至 < 10 kg的患者600 mg，體重為10至 < 20 kg的患者600 mg，體重為20至 < 30 kg的患者900 mg，體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者1200 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者2400 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者2700 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者3000 mg；

(b) 在第5天一次，按以下負荷劑量：體重為5至 < 10 kg的患者300 mg，體重為10至 < 20 kg的患者300 mg，體重為20至 < 30 kg的患者300 mg，體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者300 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者600 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者900 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者900 mg；

(c) 在第10天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重≥ 100 kg的患者900 mg；以及

(d) 在第15天和

(i) 此後每四週，按以下維持劑量：體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg或體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，或者

(ii) 此後每八週，按以下維持劑量：體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或體重≥ 100 kg的患者3600 mg；

並且其中將補充劑量投與於：

(i) 體重< 30 kg的患者，該患者在維持劑量的指定時間範圍內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍按以下劑量投與：

- a. 體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg，其中該指定時間範圍係兩週，
- b. 體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，其中該指定時間範圍係兩週，或
- c. 體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，其中該指定時間範圍係四週，或者

(ii) 體重≥ 30 kg的患者，該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：

- a. 體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，
- b. 體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，
- c. 體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或

d. 體重 ≥ 100 kg 的患者 3600 mg。

【0021】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，和分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，以及與人新生兒Fc受體（FcRn）結合的變體人Fc恒定區，其中變體人Fc CH3恒定區在對應於天然人IgG Fc恒定區的甲硫胺酸428和天冬醯胺434的殘基處包含Met429Leu和Asn435Ser取代，各自根據EU編號規定編號，其中該抗C5抗體按以下投與：

(a) 在第1天一次，按以下負荷劑量：體重為5至 < 10 kg的患者600 mg，體重為10至 < 20 kg的患者600 mg，體重為20至 < 30 kg的患者900 mg，體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者1200 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者2400 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者2700 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者3000 mg；

(b) 在第5天一次，按以下負荷劑量：體重為5至 < 10 kg的患者300 mg，體重為10至 < 20 kg的患者300 mg，體重為20至 < 30 kg的患者300 mg，體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者300 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者600 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者900 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者900 mg；

(c) 在第10天一次，按以下負荷劑量：體重為5至 < 10 kg的患者300 mg，體重為10至 < 20 kg的患者300 mg，體重為20至 < 30 kg的患者300 mg，體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者300 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者600 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者900 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者900 mg；以及

(d) 在第15天和

(i) 此後每四週，按以下維持劑量：體重為5至 < 10 kg的患者300或400 mg或體重為10至 < 20 kg的患者600或800 mg，或者

(ii) 此後每八週，按以下維持劑量：體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或體重≥ 100 kg的患者3600 mg；

並且其中將補充劑量投與於：

(i) 體重< 30 kg的患者，該患者在維持劑量的指定時間範圍內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍按以下劑量投與：

- a. 體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg，其中該指定時間範圍係兩週，
- b. 體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，其中該指定時間範圍係兩週，或
- c. 體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，其中該指定時間範圍係四週，或者

(ii) 體重≥ 30 kg的患者，該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：

- a. 體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，
- b. 體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，
- c. 體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或
- d. 體重≥ 100 kg的患者3600 mg。

【0022】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的瑞利珠單抗，其中瑞利珠單抗按以下投與：

(a) 在第1天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者600 mg，體重為10至< 20 kg的患者600 mg，體重為20至< 30 kg的患者900 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者1200 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者2400 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患

者2700 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者3000 mg；

(b) 在第5天一次，按以下負荷劑量：體重為5至 < 10 kg的患者300 mg，體重為10至 < 20 kg的患者300 mg，體重為20至 < 30 kg的患者300 mg，體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者300 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者600 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者900 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者900 mg；

(c) 在第10天一次，按以下負荷劑量：體重為5至 < 10 kg的患者300 mg，體重為10至 < 20 kg的患者300 mg，體重為20至 < 30 kg的患者300 mg，體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者300 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者600 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者900 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者900 mg；以及

(d) 在第15天和

(i) 此後每四週，按以下維持劑量：體重為5至 < 10 kg的患者300或400 mg或體重為10至 < 20 kg的患者600或800 mg，或者

(ii) 此後每八週，按以下維持劑量：體重為20至 < 30 kg的患者2100 mg，體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者2700 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者3000 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者3300 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者3600 mg；

並且其中將補充劑量投與於：

(i) 體重 < 30 kg的患者，該患者在維持劑量的指定時間範圍內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍按以下劑量投與：

- a. 體重為5至 < 10 kg的患者300或400 mg，其中該指定時間範圍係兩週，
- b. 體重為10至 < 20 kg的患者600或800 mg，其中該指定時間範圍係兩週，或
- c. 體重為20至 < 30 kg的患者2100 mg，其中該指定時間範圍係四週，或者

(ii) 體重 ≥ 30 kg的患者，該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：

- a. 體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者2700 mg，
- b. 體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者3000 mg，
- c. 體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者3300 mg，或
- d. 體重 ≥ 100 kg的患者3600 mg。

【0023】 並且其中該治療使得LDH水平降低至正常水平內或降低至低於視為的ULN水平（例如，在105-333 IU/L（國際單位/升）以內）50%以內，抗C5抗體或其抗原結合片段的血清谷濃度為至少175 $\mu\text{g/mL}$ 或更高，和/或游離C5濃度為0.5 $\mu\text{g/mL}$ 或更低（例如，0.4 $\mu\text{g/mL}$ 、0.3 $\mu\text{g/mL}$ 、0.2 $\mu\text{g/mL}$ 、或0.1 $\mu\text{g/mL}$ 或更低）。

【0024】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重為5至 < 10 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (d) 在第15天和此後每四週，按300 mg的維持劑量；以及

(e) 向在維持劑量的指定時間範圍內接受RBC輸注的患者投與300 mg的補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍投與，其中該指定時間範圍係兩週。

【0025】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重為5至< 10 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (d) 在第15天和此後每四週，按400 mg的維持劑量；以及

(e) 向在維持劑量的指定時間範圍內接受RBC輸注的患者投與400 mg的補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍投與，其中該指定時間範圍係兩週。

【0026】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重為10至< 20 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (d) 在第15天和此後每四週，按600 mg的維持劑量，以及
- (e) 向在維持劑量的指定時間範圍內接受RBC輸注的患者投與600 mg的補充

劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍投與，其中該指定時間範圍係兩週。

【0027】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重為10至< 20 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (d) 在第15天和此後每四週，按800 mg的維持劑量，以及

(e) 向在維持劑量的指定時間範圍內接受RBC輸注的患者投與800 mg的補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍投與，其中該指定時間範圍係兩週。

【0028】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重為20至< 30 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每八週，按2100 mg的維持劑量；以及

(e) 向在維持劑量的指定時間範圍內接受RBC輸注的患者投與2100 mg的補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍投與，其中該指定時間範圍係四週。

【0029】 在一些實施方式中，如有必要，根據如圖3所示的臨床演算法投與補充劑量。在一些實施方式中，如有必要，根據如表7所示的臨床演算法投與補充劑量。

【0030】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按1200 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；以及

(d) 在第15天和此後每八週，按2700 mg的維持劑量，

並且其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與2700 mg的補充劑量。

【0031】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以

下投與至體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按1200 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按2700 mg的維持劑量，

其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與2700 mg的補充劑量，並且其中該治療實現立即、完全和持續的末端補體抑制。

【0032】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按2400 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按600 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按600 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3000 mg的維持劑量，

並且其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與3000 mg的補充劑量。

【0033】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和

CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按2400 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按600 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按600 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3000 mg的維持劑量，

其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與3000 mg的補充劑量，並且其中該治療實現立即、完全和持續的末端補體抑制。

【0034】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按2700 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按900 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3300 mg的維持劑量，

並且其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與3300 mg的補充劑量。

【0035】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、

CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按2700 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按900 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3300 mg的維持劑量，

其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與3300 mg的補充劑量，並且其中該治療實現立即、完全和持續的末端補體抑制。

【0036】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重 ≥ 100 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按3000 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按900 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3600 mg的維持劑量，

並且其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與3600 mg的補充劑量。

【0037】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含

以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重 ≥ 100 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按3000 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按900 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3600 mg的維持劑量，

其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與3600 mg的補充劑量，並且其中該治療實現立即、完全和持續的末端補體抑制。

【0038】 在一些實施方式中，其中患者在第一維持劑量後的2週內經歷RBC輸注，該患者僅在2次維持劑量之間的中間點接受一次輸注後補充劑量的抗C5抗體（例如，瑞利珠單抗）。由於對於某些較低體重的隊列（例如， < 20 kg；參見表8），每四週（Q4W）投與維持劑量，因此第2週之後（例如，維持劑量後14天）投與補充劑量的抗C5抗體（例如，瑞利珠單抗）。

【0039】 在一些實施方式中，其中患者在第一維持劑量後的4週內經歷RBC輸注，該患者僅在2次維持劑量之間的中間點接受一次輸注後補充劑量的抗C5抗體（例如，瑞利珠單抗）。由於每八週（Q8W）投與維持劑量，因此第4週之後（例如，維持劑量後28天）投與補充劑量的抗C5抗體（例如，瑞利珠單抗）。在這樣的實施方式中，如果患者在第二維持給藥期期間沒有經歷任何輸注，則在該維持給藥週期期間不需要補充劑量。同樣，如果患者在第二維持給藥期的後半段期間經歷RBC輸注，則在該維持給藥週期期間不需要補充給藥。換句話說，如果第一次RBC輸注發生在前一次維持劑量後超過4週，則不需要輸注後補充劑

量。此外，如果患者在負荷劑量期期間接受輸注，則不投與補充給藥。

【0040】 在本揭露的一或多種治療方法的一些實施方式中，在給定維持劑量後2週期間（對於體重 < 20 kg的參與者，）或4週期間（對於體重 ≥ 20 kg的參與者），持續補充給藥方案，直至不投與輸注。

【0041】 根據本文所述之治療方法，如果在最後維持劑量後2週或4週內向患者提供任何量的RBC輸注，則在例如該最後維持劑量後僅2週（< 20 kg的患者）或僅4週（≥ 20 kg的患者）向HSCT-TMA患者投與一次輸注後補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）。

【0042】 在另一個實施方式中，投與抗C5抗體或其抗原結合片段持續一或多個投與週期。在一個實施方式中，治療（例如，投與週期）為至少26週、至少52週、至少1.5年、至少2年。

【0043】 在另一個實施方式中，在投與補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）後，實現了立即、完全和持續的末端補體抑制。

【0044】 在一個實施方式中，本文揭露的治療方法還包括投與最佳支持治療（BSC）措施。BSC措施包括但不限於輸血支持、皮質類固醇、透析和抗高血壓藥物。

【0045】 在一個實施方式中，患者以前沒有用依庫珠單抗治療過。在另一個實施方式中，患者以前已用依庫珠單抗治療過。在另一個實施方式中，患者以前已用依庫珠單抗治療，並且（例如，投與週期的）第1天距患者最後一次劑量的依庫珠單抗兩週或更長時間。

【0046】 在另一個方面，所描述的治療方案足以維持抗C5抗體或其抗原結合片段的特定血清谷濃度。在一個實施方式中，例如，治療方案維持抗C5抗體或其抗原結合片段的血清谷濃度為50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、

170、175、180、185、190、200、205、210、215、220、225、230、240、245、250、255、260、265、270、280、290、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395、400、405、410、415、420、425、430、435、440、445、450、455、460、465、470、475、480、485、490、495、500、505、510、515、520、525、530、535、540、545、550、555、560、565、570、575、580、585、590、595、600、605、610、615、620、625、630、635、640、645、650、655、660、665、670、675、680、685、690、695、700 $\mu\text{g/mL}$ 或更高。在一個實施方式中，治療方案維持抗C5抗體或其抗原結合片段的血清谷濃度為100 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、150 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、200 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、250 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、300 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、350 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、400 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、或450 $\mu\text{g/mL}$ 或更高。在另一個實施方式中，治療維持抗C5抗體或其抗原結合片段的血清谷濃度在100 $\mu\text{g/mL}$ 和700 $\mu\text{g/mL}$ 之間；較佳的是在300 $\mu\text{g/mL}$ 和600 $\mu\text{g/mL}$ 之間。在另一個實施方式中，治療維持抗C5抗體或其抗原結合片段的血清谷濃度為約475 $\mu\text{g/mL}$ 。在一個實施方式中，治療方案維持抗C5抗體或其抗原結合片段的血清峰濃度為小於約1800、1780、1760、1740、1720、1700、1680、1660、1640、1620、1600、1580、1560、1540、1520、1500、1480、1460、1440、1420、1400、1380、1360、1340、1320、1300、1280、1260、1240、1220、1200、1180、1160、1140、1120、1100、1080、1060、1040、1020、1000、980、960、940、920、或900 $\mu\text{g/mL}$ 或更小。在實施方式中，治療維持抗C5抗體或其抗原結合片段的血清峰濃度在900 $\mu\text{g/mL}$ 和1800 $\mu\text{g/mL}$ 之間；較佳的是在1050 $\mu\text{g/mL}$ 和1550 $\mu\text{g/mL}$ 之間。在另一個實施方式中，治療維持抗C5抗體或其抗原結合片段的血清峰濃度為約1350 $\mu\text{g/mL}$ 。

【0047】 在另一個實施方式中，為了獲得有效響應，以一定的量和頻率向患者投與抗C5抗體，以維持至少50 μg 、55 μg 、60 μg 、65 μg 、70 μg 、75 μg 、80

μg 、85 μg 、90 μg 、95 μg 、100 μg 、105 μg 、110 μg 、115 μg 、120 μg 、125 μg 、130 μg 、135 μg 、140 μg 、145 μg 、150 μg 、155 μg 、160 μg 、165 μg 、170 μg 、175 μg 、180 μg 、185 μg 、190 μg 、195 μg 、200 μg 、205 μg 、210 μg 、215 μg 、220 μg 、225 μg 、230 μg 、235 μg 、240 μg 、245 μg 、250 μg 、255 μg 、260 μg 、270 μg 、280 μg 、290 μg 、300 μg 、320 μg 、340 μg 、360 μg 、380 μg 、400 μg 、420 μg 、440 μg 、460 μg 、480 μg 、500 μg 、550 μg 、600 μg 、650 μg 、700 μg 、750 μg 、800 μg 、850 μg 、900 μg 、950 μg 、1000 μg 、1050 μg 、1100 μg 、1150 μg 、1200 μg 、1250 μg 、1300 μg 、1350 μg 、1400 μg 、1450 μg 、1500 μg 、1550 μg 、1600 μg 、1650 μg 、1700 μg 、1750 μg 或更多，例如1800 μg 抗體/毫升患者血液。

【0048】 在實施方式中，為了獲得有效響應，以一定的量和頻率向患者投與抗C5抗體（例如，瑞利珠單抗），以維持抗C5抗體（例如，瑞利珠單抗）的最小和最大血漿濃度（ $\pm$ 標準差）在給藥間隔內較佳的是分別在474（ ± 200 ） $\mu\text{g/mL}$ 和1350（ ± 430 ） $\mu\text{g/mL}$ 之間。

【0049】 在另一個實施方式中，為了獲得有效響應，以一定的量和頻率向患者投與抗C5抗體，以維持最小游離C5濃度。在一個實施方式中，例如，以一定的量和頻率向患者投與抗C5抗體，以維持0.5 $\mu\text{g/mL}$ 或更低（例如，0.4 $\mu\text{g/mL}$ 、0.3 $\mu\text{g/mL}$ 、0.2 $\mu\text{g/mL}$ 、或0.1 $\mu\text{g/mL}$ 或更低）的游離C5濃度。

【0050】 可以將抗C5抗體或其抗原結合片段藉由任何合適的方法投與於患者。在一個實施方式中，抗體經配製用於靜脈內投與。

【0051】 本文所提供的治療方法的療效可使用任何適合的方式評估。在一個實施方式中，對於HSCT-TMA患者，治療產生選自由以下組成之群組的至少一種治療效果：與基線相比，微血管病性溶血性貧血、血小板減少、內皮損傷、腎損害、腎衰竭、漿膜炎、肺性高血壓和多系統器官衰竭減少或停止。

【0052】 在另一個實施方式中，治療使得 (a) 在前7天沒有輸血支持的情

況下，血小板計數 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ ，(b) $\text{LDH} < 1.5 \times \text{ULN}$ ，和 (c) 不存在血球裂片（如果在基線時存在血球裂片）。

【0053】 在另一個實施方式中，治療使得 (a) 在前7天沒有輸血支持的情況下，血小板計數 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ ，(b) $\text{LDH} < 1.5 \times \text{ULN}$ ，(c) 不存在血球裂片（如果在基線時存在血球裂片），和 (d) 蛋白尿相對於基線減少至少50%。在一個實施方式中，蛋白尿係指蛋白質/肌酸酐比率 $\geq 0.5 \text{ mg/mg}$ 。

【0054】 在另一個實施方式中，治療使得產生有利的血液學響應。

【0055】 在另一個實施方式中，治療使得LDH正常化、紅血球和血小板輸注需求得以解決、且血球裂片消失。

【0056】 在另一個實施方式中，治療使得患者能夠在沒有輸血支持的情況下維持血紅素 $\geq 8 \text{ g/dL}$ 。在另一個實施方式中，在沒有輸血支持的情況下，治療使得血紅素 $\geq 8 \text{ g/dL}$ 。

【0057】 在另一個實施方式中，與基線相比，治療使得LDH降低、血小板增加和/或血紅素增加。

【0058】 在另一個實施方式中，與基線相比，治療產生正常水平的血清肌酸酐。

【0059】 在另一個實施方式中，與基線相比，治療使得腎、心血管、肺、CNS和/或GI系統中TMA相關器官功能障礙有改善。

【0060】 在另一個實施方式中，治療實現末端補體抑制。

【0061】 在另一個實施方式中，治療使不良事件減少。

【0062】 在另一個實施方式中，治療促使與血管炎症（例如，脫落腫瘤壞死因子受體1 [TNF-R1]）、內皮損傷和/或激活（例如，凝血酶調節蛋白和脫落血管細胞黏附分子1 [VCAM-1]）、腎損傷（例如，胱蛋白C）和/或補體蛋白和補體激活途徑產物相關的生物標誌物向正常水平轉變。在另一個實施方式中，治療促

使凝血酶調節蛋白（TM）和/或黏結蛋白聚糖-1（SYND1）向正常水平轉變。在另一個實施方式中，治療促使補體因子Ba向正常水平轉變。

【0063】 在另一個實施方式中，治療使得如經由生活品質評估（例如，生活品質評定問卷（PedsQL）量表或EQ-5D-5L問卷）所評估的生活品質相對於基線有所變化。

【0064】 在另一個實施方式中，與基線相比，如藉由乳酸脫氫酶（LDH）水平評估，治療使得溶血減少。在一個實施方式中，根據所揭露的方法治療的患者的LDH水平降低至接近正常水平或降低至高於視為的正常水平（例如，在105-333 IU/L（國際單位/升）以內）10%以內或20%以內。在另一個實施方式中，在整個治療維持期間，患者的LDH水平正常化。在另一個實施方式中，所治療患者的LDH水平在治療維持期間的至少95%的時間裡正常化。在另一個實施方式中，所治療患者的LDH水平在治療維持期間的至少90%、85%或80%的時間裡正常化。在一個實施方式中，在起始治療之前，患者的LDH水平高於正常上限 ≥ 1.5 倍（ $LDH \geq 1.5 \times ULN$ ）。

【0065】 在一個實施方式中，根據所揭露的方法治療的患者的LDH水平降低至正常水平內或降低至低於視為的ULN水平（例如，在105-333 IU/L（國際單位/升）以內）10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%或50%以內。在一個實施方式中，在起始治療之前，患者的LDH水平高於ULN ≥ 1.5 倍（ $LDH \geq 1.5 \times ULN$ ）。

【0066】 在一個實施方式中，與基線相比，根據所揭露的方法治療的患者經歷10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、

35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%或60%的LDH百分比變化。

【0067】 還提供了包含藥物組成物的套組 (kit)，該藥物組成物含有適用於在本文所述之方法 (例如用於有效治療經歷了至少一種輸注 (例如，血小板或RBC輸注) 的HSCT-TMA患者之方法) 中使用的治療有效量的抗C5抗體或其抗原結合片段 (如瑞利珠單抗) 和藥學上可接受的載體。在一個實施方式中，套組包含：(a) 一定劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其包含具有SEQ ID NO:12所示序列的重鏈可變區的CDR1、CDR2和CDR3結構域，以及具有SEQ ID NO:8所示序列的輕鏈可變區的CDR1、CDR2和CDR3結構域；以及(b) 用於在本文所述方法中使用該抗C5抗體或其抗原結合片段的說明書。

【0068】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重為5至< 10 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每四週，按300 mg的維持劑量；以及

(e) 300 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的2週內接受紅血球 (RBC) 輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【0069】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重為5至< 10 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每四週，按400 mg的維持劑量；以及

(e) 400 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的2週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【0070】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重為10至< 20 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每四週，按600 mg的維持劑量，以及

(e) 600 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的2週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【0071】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重為10至< 20 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每四週，按800 mg的維持劑量，以及

(e) 800 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的2週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【0072】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗

體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重為20至< 30 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按900 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每八週，按2100 mg的維持劑量；以及

(e) 2100 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的4週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【0073】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重 ≥ 30 至< 40 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按1200 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每八週，按2700 mg的維持劑量，

以及(e) 2700 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的4週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【0074】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重 ≥ 40 至< 60 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按2400 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按600 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按600 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每八週，按3000 mg的維持劑量，

以及 (e) 3000 mg 的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的4週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【0075】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按2700 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (d) 在第15天和此後每八週，按3300 mg的維持劑量，

以及 (e) 3300 mg 的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的4週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【0076】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重 ≥ 100 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按3000 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (d) 在第15天和此後每八週，按3600 mg的維持劑量，

以及 (e) 3600 mg 的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的4週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【0077】 在另一個方面，提供了抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗（ULTOMIRIS®）），用於在治療在治療的維持期的前半段期間經歷了RBC輸注的HSCT-TMA患者中使用，其中按以下投與該抗C5抗體或其抗原結合片段：

(a) 在第1天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者600 mg，體重為10至< 20 kg的患者600 mg，體重為20至< 30 kg的患者900 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者1200 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者2400 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者2700 mg，或體重≥ 100 kg的患者3000 mg；

(b) 在第5天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重≥ 100 kg的患者900 mg；

(c) 在第10天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重≥ 100 kg的患者900 mg；以及

(d) 在第15天和

(i) 此後每四週，按以下維持劑量：體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg或體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，或者

(ii) 此後每八週，按以下維持劑量：體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或體重≥ 100 kg的患者3600 mg；

並且其中將補充劑量投與於：

(i) 體重< 30 kg的患者，該患者在維持劑量的指定時間範圍內接受RBC輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍按以下劑量投與：

- a. 體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg，其中該指定時間範圍係兩週，
- b. 體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，其中該指定時間範圍係兩週，或

c. 體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，其中該指定時間範圍係四週，或者

(ii) 體重 $\geq$ 30 kg的患者，該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：

- a. 體重 $\geq$ 30至< 40 kg的患者2700 mg，
- b. 體重 $\geq$ 40至< 60 kg的患者3000 mg，
- c. 體重 $\geq$ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或
- d. 體重 $\geq$ 100 kg的患者3600 mg。

【0078】 本文進一步提供了抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗（ULTOMIRIS®））用於治療在治療的維持期的前半段期間經歷了RBC輸注的HSCT-TMA患者之用途，其中按以下投與該抗C5抗體或其抗原結合片段：

(a) 在第1天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者600 mg，體重為10至< 20 kg的患者600 mg，體重為20至< 30 kg的患者900 mg，體重 $\geq$ 30至< 40 kg的患者1200 mg，體重 $\geq$ 40至< 60 kg的患者2400 mg，體重 $\geq$ 60至< 100 kg的患者2700 mg，或體重 $\geq$ 100 kg的患者3000 mg；

(b) 在第5天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重 $\geq$ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重 $\geq$ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重 $\geq$ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重 $\geq$ 100 kg的患者900 mg；

(c) 在第10天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重 $\geq$ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重 $\geq$ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重 $\geq$ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重 $\geq$ 100 kg的患者900 mg；以及

(d) 在第15天和

(i) 此後每四週，按以下維持劑量：體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg 或體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，或者

(ii) 此後每八週，按以下維持劑量：體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或體重≥ 100 kg的患者3600 mg；

並且其中將補充劑量投與於：

(i) 體重< 30 kg的患者，該患者在維持劑量的指定時間範圍內接受RBC輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍按以下劑量投與：

- a. 在維持劑量後兩週，體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg，
- b. 在維持劑量後兩週，體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，或
- c. 在維持劑量後四週，體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，或者

(ii) 體重≥ 30 kg的患者，該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：

- a. 體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，
- b. 體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，
- c. 體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或
- d. 體重≥ 100 kg的患者3600 mg。

【圖式簡單說明】

【0079】 [圖1]係示出了每個患者的瑞利珠單抗藥物動力學（PK）曲線之圖。在第5天和第10天，瑞利珠單抗濃度維持在175 µg/mL閾值（虛線）以上。

【0080】 [圖2]係示出了每個患者的游離C5濃度-時間曲線（即，藥效學（PD）曲線）之圖。所有患者的游離C5濃度均低於0.5 µg/mL閾值（虛線）。

【0081】 [圖3]係描繪用於評估RBC後補充給藥的臨床演算法之示意圖。

【實施方式】**I.定義**

【0082】 如本文所用，術語「受試者」或「患者」係人患者（例如，患有造血幹細胞移植相關血栓性微血管病（HSCT-TMA）的患者）。

【0083】 如本文所用，術語「兒童」患者係被醫生或護理人員分類為屬於非成人類別的人患者，並且可以包括例如新生兒（早產兒和足月兒二者）、嬰兒、兒童和青少年。通常，兒童患者係18歲以下（<18歲）的患者。

【0084】 如本文所用，術語「成人」患者係已經被醫生或護理人員分類為人患者，例如，基於年齡、發育狀態、生理特徵等的例如不是新生兒、嬰兒、兒童或青少年的患者。通常，成年患者係18歲或以上（≥18歲）的患者。

【0085】 HSCT-TMA係由可由移植過程中的數種機制觸發的系統性血管內皮損傷引起的多因素障礙。其經由內皮損傷出現並影響腎臟和其他器官。據估計，30%的患有HSCT TMA患者將表現出重度疾病（Rosenthal等人, *J. Blood Med.* [血醫學雜誌] 2016;7:181-186），並且在該等情況下，患有HSCT-TMA的患者發生全身性血管損傷，表現為腎損害、漿膜炎、肺性高血壓和多系統器官衰竭。在一個實施方式中，TMA診斷基於同時出現的所有以下標準：(a) 新生血小板減少或血小板輸注無效，其中：新生血小板減少定義為血小板計數新下降至 $\leq 50,000/\text{mm}^3$ ，輸注無效定義為輸注後10-60分鐘血小板增量未能超過輸注觸發值，或在至少2次血小板輸注之後的輸注後20-24小時升高低於 $10 \times 10^9/\text{L}$ ，(b) 新生貧血（定義為血紅素新下降至 $\leq 8 \text{ g/dL}$ ）或輸注需求增加（定義為需要實施更頻繁的輸注以便維持血紅素 $\geq 8 \text{ g/dL}$ ），(c) 下列溶血標誌物中的任一者： $\text{LDH} > 1.5 \times \text{ULN}$ 或在周邊血塗片中出現血球裂片 ≥ 2 高倍視野（HPF），(d) 現場尿分析中的蛋白尿，其中蛋白尿定義為蛋白質/肌酸酐比率 $\geq 0.5 \text{ mg/mg}$ 。蛋白尿的存在應

藉由第二次測量（其中兩次測量至少相隔4小時）來確認；(e) 存在高血壓，高血壓定義為存在以下3種情況中的任何一種：在至少間隔1小時的連續2次測量中，收縮壓 ≥ 139 mm Hg或舒張壓大於80 mm Hg。

【0086】 如本文所用，「有效治療」係指產生有益效果的治療，例如，改善疾病或障礙的至少一種症狀。有益效果可以採取相對於基線改善的形式，例如，相對於根據該方法開始療法之前進行的測量或觀察的改善。有效治療可指緩解HSCT-TMA的至少一種症狀（例如，微血管病性溶血性貧血、血小板減少、內皮損傷、腎損害、腎衰竭、漿膜炎、肺性高血壓和多系統器官衰竭）。

【0087】 術語「有效量」係指提供所需生物學、治療和/或預防結果的藥劑的量。該結果可為減少、改善、緩和、減輕、延遲和/或緩解疾病的一或多種體征、症狀或原因，或任何其他期望的生物學系統改變。在一個實例中，「有效量」係抗C5抗體或其抗原結合片段的量，其被臨床證明緩解HSCT-TMA的至少一種症狀（例如，微血管病性溶血性貧血、血小板減少、內皮損傷、腎損害、腎衰竭、漿膜炎、肺性高血壓和多系統器官衰竭）。有效量可以一次或多次投與。

【0088】 如本文所用，術語「負荷劑量」係指在投與週期（例如，在第1、5和10天）期間投與的初始劑量。

【0089】 如本文所用，術語「維持」和「維持期」可互換使用，並且係指治療的第二階段（例如，從第15天開始每八週投與的劑量）。在某些實施方式中，只要觀察到臨床益處就繼續治療或繼續治療直到發生無法控制的毒性或疾病進展。

【0090】 如本文所用，術語「補充劑量」係指投與至在維持劑量後4週內接受了RBC輸注的HSCT-TMA患者（例如，體重 ≥ 30 kg）的額外劑量。

【0091】 如本文所用，術語「血液輸注」係指將全血或部分血液例如經由靜脈注入患者血流的過程。血液可能是由另一個人捐獻的，也可能是從患者身上

抽取並儲存起來備用的。

【0092】 如本文所用，術語「紅血球（RBC）輸注」係指將紅血球（即從捐獻的全血或藉由供體單採獲得的濃縮紅血球）例如經由靜脈輸注到患者的血流中。大多數RBC輸注係輸注濃縮RBC，該等濃縮RBC藉由從全血採集中去除血漿或藉由單採製備，隨後與添加劑一起儲存以增強細胞生存力和儲存期。

【0093】 如本文所用，術語「血清谷水平」係指血清中存在的藥劑（例如，抗C5抗體或其抗原結合片段）或藥物的最低水平。相比之下，「血清峰水平」係指血清中藥劑的最高水平。「平均血清水平」係指血清中藥劑隨時間的平均水平。

【0094】 術語「抗體」描述了包含至少一個抗體來源的抗原結合位點（例如，VH/VL區或Fv、或CDR）的多肽。抗體包括已知形式的抗體，例如，抗體可為人抗體、人源化抗體、雙特異性抗體或嵌合抗體。抗體也可為Fab、Fab'2、ScFv、SMIP、Affibody[®]、奈米抗體或單結構域抗體。抗體也可為以下任何同種型：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgAsec、IgD、IgE或其組合。抗體可為天然存在的抗體或已經藉由蛋白質工程技術改變的抗體（例如，藉由突變、缺失、取代、與非抗體部分軛合）。抗體可以包括例如一或多個變體胺基酸（與天然存在的抗體相比），其改變抗體的特性（例如，功能特性）。許多這樣的改變在本領域中係已知的，它們影響例如半衰期、效應功能和/或患者對抗體的免疫響應。術語抗體還包括包含至少一個抗體衍生的抗原結合位點的人工或工程化的多肽構建體。

II. 抗C5抗體

【0095】 本文所述之抗C5抗體與補體成分C5（例如，人C5）結合並抑制C5裂解成片段C5a和C5b。如上所述，相對於用於治療目的的其他抗C5抗體（例如，依庫珠單抗），這樣的抗體還具有例如改善的藥物動力學特性。

【0096】 適用於本文所述方法的抗C5抗體（或衍生自該抗體的VH/VL結

構域)可以使用本領域已知的方法產生。可替代地,可以使用本領域公認的抗C5抗體。也可以使用與任何該等本領域公認的抗體或本文所述之抗體競爭結合C5的抗體。

【0097】 示例性抗C5抗體係包含分別具有SEQ ID NO:14和11中所示序列的重鏈和輕鏈的瑞利珠單抗或其抗原結合片段和變體。瑞利珠單抗(也稱為ULTOMIRIS®、BNJ441和ALXN1210)描述於WO 2015134894和美國專利案號9,079,949中,它們的全部教導內容藉由引用特此併入。在本文件通篇,術語瑞利珠單抗、BNJ441和ALXN1210可互換使用,但都係指同一抗體。瑞利珠單抗選擇性地結合人補體蛋白C5,在補體激活過程中抑制其裂解為C5a和C5b。這種抑制防止促炎介質C5a的釋放和溶細胞孔形成性攻膜複合物(MAC) C5b-9的形成,同時保留對微生物的調理作用和免疫複合物的清除至關重要的補體激活的近端或早期成分(例如,C3和C3b)。

【0098】 在KEGG藥物數據庫(<https://www.kegg.jp/entry/D11054>)中登記的瑞利珠單抗的多肽序列顯示可變重鏈的N-末端胺基酸係「X」,但是該數據庫沒有說明X係什麼。瑞利珠單抗的化學文摘(CAS)(CAS 1803171-55-2)也顯示N-末端X係焦麩胺酸(在CAS報告中指定為「鏈1焦麩胺酸-1」)。儘管該資訊可能看起來不同於瑞利珠單抗的VH序列,例如,包含SEQ ID NO: 12所示胺基酸序列的重鏈可變區多肽和/或包含SEQ ID NO:14所示胺基酸序列的重鏈多肽,但是在專利序列和藥物數據庫/CAS序列之間存在比對,因為本領域中認識到多肽和/或抗體序列中的N-末端Q在製程開發過程中環化,以產生接近100%的藥物產物轉化為焦麩胺酸鹽(Pryo-Q),如以下中揭露:Liu等人(J Pharm Sci. [藥物科學 雜誌] 2019年10月;108(10):3194-3200) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31145921/>和Nguyen等人(Int. J. Mol. Sci. [國際分子科學雜誌] 2017年7月20日;18(7):1575) <https://www.researchgate.net/figure/Cyclization-reactions-of-N->

terminal-glutamine-and-glutamate-residues-in-a-polypeptide_fig4_318926365。以下文獻中提供了額外資訊：Xu等人 (*MAbs* [單株抗體], 2019年2月/3月;11(2):239-264) 的第7頁和表4以及以下參考出版物：(1) Yu等人, 「Investigation of N-terminal glutamate cyclization of recombinant monoclonal antibody in formulation development [配製物開發中重組單株抗體N-末端麩胺酸環化的研究]」, *J. Pharm. Biomed. Anal.* [藥學和生物醫學分析雜誌], 2006, 42, 455-463和Dick等人, 「Determination of the origin of the N-terminal pyro-glutamate variation in monoclonal antibodies using model peptides [使用模型肽確定單株抗體中N-末端焦麩胺酸鹽轉化的來源]」, *Biotechnol. Bioeng.* [生物技術與生物工程], 2007, 97, 544-553, 其揭露內容藉由引用以其全文併入。

【0099】 在其他實施方式中, 抗體包含瑞利珠單抗的重鏈和輕鏈CDR或可變區。因此, 在一個實施方式中, 抗體包含具有SEQ ID NO:12所示序列的瑞利珠單抗VH區的CDR1、CDR2和CDR3結構域, 以及具有SEQ ID NO:8所示序列的瑞利珠單抗VL區的CDR1、CDR2和CDR3結構域。在另一個實施方式中, 抗體包含分別具有SEQ ID NO:19、18和3所示序列的重鏈CDR1、CDR2和CDR3結構域, 以及分別具有SEQ ID NO:4、5和6所示序列的輕鏈CDR1、CDR2和CDR3結構域。在另一個實施方式中, 抗體包含分別具有SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8所示胺基酸序列的VH和VL區。

【0100】 另一種示例性抗C5抗體係包含分別具有SEQ ID NO:20和11所示序列的重鏈和輕鏈的抗體BNJ421或其抗原結合片段和變體。BNJ421 (也稱為ALXN1211) 描述於WO 2015134894和美國專利案號9,079,949中, 其全部教導內容藉由引用特此併入。

【0101】 在其他實施方式中, 抗體包含BNJ421的重鏈和輕鏈CDR或可變區。因此, 在一個實施方式中, 抗體包含具有SEQ ID NO:12所示序列的BNJ421

VH區的CDR1、CDR2和CDR3結構域，以及具有SEQ ID NO:8所示序列的BNJ421 VL區的CDR1、CDR2和CDR3結構域。在另一個實施方式中，抗體包含分別具有SEQ ID NO:19、18和3所示序列的重鏈CDR1、CDR2和CDR3結構域，以及分別具有SEQ ID NO:4、5和6所示序列的輕鏈CDR1、CDR2和CDR3結構域。在另一個實施方式中，抗體包含分別具有SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8所示胺基酸序列的VH和VL區。

【0102】 CDR的確切邊界根據不同的方法進行了不同的定義。在一些實施方式中，輕鏈或重鏈可變結構域內的CDR或框架區的位置如以下所定義：Kabat等人[(1991)「Sequences of Proteins of Immunological Interest [具有免疫學意義的蛋白質序列].」NIH出版號91-3242, U.S. Department of Health and Human Services [美國衛生與公眾服務部], 貝塞斯達, 馬里蘭州]。在這種情況下，CDR可以稱為「Kabat CDR」（例如，「Kabat LCDR2」或「Kabat HCDR1」）。在一些實施方式中，輕鏈或重鏈可變區的CDR的位置如以下所定義：Chothia等人（*Nature* [自然], 342:877-83, 1989）。因此，該等區域可以稱為「Chothia CDR」（例如，「Chothia LCDR2」或「Chothia HCDR3」）。在一些實施方式中，輕鏈和重鏈可變區的CDR的位置可以如Kabat-Chothia組合定義所定義。在這樣的實施方式中，該等區域可稱為「組合的Kabat-Chothia CDR。」Thomas, C.等人(*Mol. Immunol.* [分子免疫學], 33:1389-401, 1996)舉例說明了根據Kabat和Chothia編號方案鑒定CDR邊界。

【0103】 另一種示例性抗C5抗體係美國專利案號8,241,628和8,883,158中描述的7086抗體。在一個實施方式中，抗體包含7086抗體的重鏈和輕鏈CDR或可變區（參見美國專利案號8,241,628和8,883,158）。在另一個實施方式中，抗體或其抗原結合片段包含分別具有SEQ ID NO:21、22和23所示序列的重鏈CDR1、CDR2和CDR3結構域，以及分別具有SEQ ID NO:24、25和26所示序列的輕鏈

CDR1、CDR2和CDR3結構域。在另一個實施方式中，抗體或其抗原結合片段包含具有SEQ ID NO:27所示序列的7086抗體VH區，以及具有SEQ ID NO:28所示序列的7086抗體VL區。

【0104】 另一種示例性抗C5抗體係美國專利案號8,241,628和8,883,158中也描述的8110抗體。在一個實施方式中，抗體包含8110抗體的重鏈和輕鏈CDR或可變區。在另一個實施方式中，抗體或其抗原結合片段包含分別具有SEQ ID NO:29、30和31所示序列的重鏈CDR1、CDR2和CDR3結構域，以及分別具有SEQ ID NO:32、33和34所示序列的輕鏈CDR1、CDR2和CDR3結構域。在另一個實施方式中，抗體包含具有SEQ ID NO:35所示序列的8110抗體VH區和具有SEQ ID NO:36所示序列的8110抗體VL區。

【0105】 另一種示例性抗C5抗體係美國專利案號9,765,135中描述的305LO5抗體。在一個實施方式中，抗體包含305LO5抗體的重鏈和輕鏈CDR或可變區。在另一個實施方式中，抗體或其抗原結合片段包含分別具有SEQ ID NO:37、38和39所示序列的重鏈CDR1、CDR2和CDR3結構域，以及分別具有SEQ ID NO:40、41和42所示序列的輕鏈CDR1、CDR2和CDR3結構域。在另一個實施方式中，抗體包含具有SEQ ID NO:43所示序列的305LO5抗體VH區和具有SEQ ID NO:44所示序列的305LO5抗體VL區。

【0106】 另一種示例性抗C5抗體係SKY59抗體（Fukuzawa, T.等人，*Sci. Rep.* [科學報導], 7:1080, 2017）。在一個實施方式中，抗體包含SKY59抗體的重鏈和輕鏈CDR或可變區。在另一個實施方式中，抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO:45的重鏈和含有SEQ ID NO:46的輕鏈。

【0107】 在一些實施方式中，抗C5抗體包含REGN3918抗體的重鏈和輕鏈可變區或重鏈和輕鏈（參見美國專利案號10,633,434）。在一些實施方式中，抗C5抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區和輕鏈可變區，該重鏈可變區包含

SEQ ID NO:47所示的序列，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO:48所示的序列。在一些實施方式中，抗C5抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 49所示的重鏈序列，以及SEQ ID NO: 50所示的輕鏈序列。

【0108】 在另一個實施方式中，抗C5抗體係依庫珠單抗（SOLIRIS®）的生物類似物。例如，在一個實施方式中，抗C5抗體係例如ABP 959抗體（由美國安進公司製造的依庫珠單抗生物類似物）、ELIZARIA®（由俄羅斯Generium JNC公司製造的依庫珠單抗生物類似物）、SB12（由韓國仁川三星Bioepis公司製造的依庫珠單抗生物類似物）、ISU305（來自韓國ISU Abxis公司（ISU Abxis, South Korea）的依庫珠單抗生物類似物）、ABLYZE®（來自伊朗CinnaGen公司的依庫珠單抗生物類似物）、BCD 148（來自加拿大魁北克省Biocad醫療公司的依庫珠單抗生物類似物）、特度魯單抗（由諾華股份有限公司製造）、可伐利單抗（由羅氏公司製造）、CAN106（由中國北海康成製藥有限公司製造）或帕澤利單抗（由再生元製藥公司製造）。

【0109】 在一些實施方式中，本文所述之抗C5抗體包含重鏈CDR1，該重鏈CDR1包含以下胺基酸序列或由以下胺基酸序列組成：GHIFS_{NY}WIQ（SEQ ID NO:19）。在一些實施方式中，本文所述之抗C5抗體包含重鏈CDR2，該重鏈CDR2包含以下胺基酸序列或由以下胺基酸序列組成：EILPGSGHTEY_{TEN}FKD（SEQ ID NO:18）。在一些實施方式中，本文所述之抗C5抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含以下胺基酸序列：

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA
PGQGLEWMGE ILPGSGHTEY TENFKDRV_{TM} TRDTSTSTVY MELSSLRSED
TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SS（SEQ ID NO:12）。

【0110】 在一些實施方式中，本文所述之抗C5抗體包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含以下胺基酸序列：

DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCGASENIY GALNWDYQQKP GKAPKLLIYG
ATNLADGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ
GTKVEIK (SEQ ID NO:8)。

【0111】 在一些實施方式中，本文所述之抗C5抗體可以包含與人新生兒Fc受體 (FcRn) 結合的變體人Fc恒定區，其中結合的親和力大於與作為變體人Fc恒定區來源的天然人Fc恒定區結合的親和力。該Fc恒定區相對於作為變體人Fc恒定區來源的天然人Fc恒定區可以包含例如一或多個 (例如，兩個、三個、四個、五個、六個、七個或八個或更多個) 胺基酸取代。取代可以增加含有變體Fc恒定區的IgG抗體在pH 6.0下對FcRn的結合親和力，同時維持相互作用的pH依賴性。用於測試抗體Fc恒定區中的一或多個取代是否增加在pH 6.0下Fc恒定區對FcRn的親和力 (同時維持相互作用的pH依賴性) 之方法在本領域中係已知的並且在工作實例中舉例說明。參見例如WO 2015134894和美國專利案號9,079,949，其中每一個的揭露內容藉由引用以其全文併入本文。

【0112】 增強抗體Fc恒定區對FcRn的結合親和力的取代係本領域已知的，包括，例如，(1) M252Y/S254T/T256E三重取代 (Dall’Acqua, W.等人, *J. Biol. Chem. [生物化學雜誌]*, 281:23514-24, 2006) ；(2) M428L或T250Q/M428L取代 (Hinton, P.等人, *J. Biol. Chem. [生物化學雜誌]*, 279:6213-6, 2004 ；Hinton, P.等人, *J. Immunol. [免疫學雜誌]*, 176:346-56, 2006) ；和(3) N434A或T307/E380A/N434A取代 (Petkova, S.等人, *Int. Immunol. [國際免疫學]*, 18:1759 -69, 2006) 。另外的取代配對：P257I/Q311I、P257I/N434H和D376V/N434H (Datta-Mannan, A.等人, *J. Biol. Chem. [生物化學雜誌]*, 282:1709-17, 2007) ，其中每一個的揭露內容藉由引用以其全文併入本文。

【0113】 在一些實施方式中，變體恒定區在EU胺基酸第255位處具有對纈胺酸的取代。在一些實施方式中，變體恒定區在EU胺基酸位置309處具有對天冬

醯胺的取代。在一些實施方式中，變體Fc恒定區在EU胺基酸位置312處具有對異白胺酸的取代。在一些實施方式中，變體Fc恒定區在EU胺基酸位置386處具有取代。

【0114】 在一些實施方式中，變體Fc恒定區相對於作為其來源的天然恒定區包含不超過30個（例如，不超過29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3或2個）胺基酸取代、插入或缺失。在一些實施方式中，變體Fc恒定區包含一或多個選自由以下組成之群組的胺基酸取代：M252Y、S254T、T256E、N434S、M428L、V259I、T250I和V308F。在一些實施方式中，變體人Fc恒定區在天然人IgG Fc恒定區的位置428處包含甲硫胺酸，在位置434處包含天冬醯胺，各自採用EU編號。在一些實施方式中，變體Fc恒定區包含428L/434S雙取代，如美國專利案號8,088,376中描述。

【0115】 在一些實施方式中，該等突變的精確位置可能由於抗體工程而從天然人Fc恒定區位置偏移。例如，當在IgG2/4嵌合Fc中使用時，428L/434S雙取代可對應於在瑞利珠單抗中發現並描述於美國專利案號9,079,949（其揭露內容藉由引用以其全文併入本文）中的M429L和N435S變體中的429L和435S。

【0116】 在一些實施方式中，變體Fc恒定區相對於天然人Fc恒定區在胺基酸位置237、238、239、248、250、252、254、255、256、257、258、265、270、286、289、297、298、303、305、307、308、309、311、312、314、315、317、325、332、334、360、376、380、382、384、385、386、387、389、424、428、433、434或436（EU編號）處包含取代。在一些實施方式中，取代選自由以下組成之群組：位置237處甲硫胺酸取代甘胺酸；位置238處丙胺酸取代脯胺酸；位置239處離胺酸取代絲胺酸；位置248處異白胺酸取代離胺酸；位置250處丙胺酸、苯丙胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、麩醯胺酸、絲胺酸、纈胺酸、色胺酸或酪胺酸取代蘇胺酸；位置252處苯丙胺酸、色胺酸或酪胺酸取代甲硫胺酸；位置254處蘇

胺酸取代絲胺酸；位置255處麩胺酸取代精胺酸；位置256處天冬胺酸、麩胺酸或麩醯胺酸取代蘇胺酸；位置257處丙胺酸、甘胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、天冬醯胺、絲胺酸、蘇胺酸或纈胺酸取代脯胺酸；位置258處組胺酸取代麩胺酸；位置265處丙胺酸取代天冬胺酸；位置270處苯丙胺酸取代天冬胺酸；位置286處丙胺酸或麩胺酸取代天冬醯胺；位置289處組胺酸取代蘇胺酸；位置297處丙胺酸取代天冬醯胺；位置298處甘胺酸取代絲胺酸；位置303處丙胺酸取代纈胺酸；位置305處丙胺酸取代纈胺酸；位置307處丙胺酸、天冬胺酸、苯丙胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、離胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、天冬醯胺、脯胺酸、麩醯胺酸、精胺酸、絲胺酸、纈胺酸、色胺酸或酪胺酸取代蘇胺酸；位置308處丙胺酸、苯丙胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、脯胺酸、麩醯胺酸或蘇胺酸取代纈胺酸；位置309處丙胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、脯胺酸或精胺酸取代白胺酸或纈胺酸；位置311處丙胺酸、組胺酸或異白胺酸取代麩醯胺酸；位置312處丙胺酸或組胺酸取代天冬胺酸；位置314處離胺酸或精胺酸取代白胺酸；位置315處丙胺酸或組胺酸取代天冬醯胺；位置317處丙胺酸取代離胺酸；位置325處甘胺酸取代天冬醯胺；位置332處纈胺酸取代異白胺酸；位置334處白胺酸取代離胺酸；位置360處組胺酸取代離胺酸；位置376處丙胺酸取代天冬胺酸；位置380處丙胺酸取代麩胺酸；位置382處丙胺酸取代麩胺酸；位置384處丙胺酸取代天冬醯胺或絲胺酸；位置385處天冬胺酸或組胺酸取代甘胺酸；位置386處脯胺酸取代麩醯胺酸；位置387處麩胺酸取代脯胺酸；位置389處丙胺酸或絲胺酸取代天冬醯胺；位置424處丙胺酸取代絲胺酸；位置428處丙胺酸、天冬胺酸、苯丙胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、離胺酸、白胺酸、天冬醯胺、脯胺酸、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、纈胺酸、色胺酸或酪胺酸取代甲硫胺酸；位置433處離胺酸取代組胺酸；位置434處丙胺酸、苯丙胺酸、組胺酸、絲胺酸、色胺酸或酪胺酸取代天冬醯胺；以及位置436處組胺酸取代酪胺酸或苯丙胺酸，均採用EU編號。

【0117】 在一些實施方式中，用於在本文所述之方法中使用的合適的抗C5抗體包含含有SEQ ID NO:14所示的胺基酸序列的重鏈多肽和/或含有SEQ ID NO:11所示的胺基酸序列的輕鏈多肽。可替代地，在一些實施方式中，用於在本文所述之方法中使用的抗C5抗體包含含有SEQ ID NO:20所示的胺基酸序列的重鏈多肽和/或含有SEQ ID NO:11所示的胺基酸序列的輕鏈多肽。

【0118】 在一個實施方式中，抗體在pH 7.4和25°C（以及，否則，在生理條件下）以至少0.1（例如至少0.15、0.175、0.2、0.25、0.275、0.3、0.325、0.35、0.375、0.4、0.425、0.45、0.475、0.5、0.525、0.55、0.575、0.6、0.625、0.65、0.675、0.7、0.725、0.75、0.775、0.8、0.825、0.85、0.875、0.9、0.925、0.95或0.975）nM的親和解離常數（ K_D ）與C5結合。在一個實施方式中，抗體在pH 7.4和25°C下（以及，否則，在生理條件下）以約0.5 nM的親和解離常數（ K_D ）與C5結合。在一些實施方式中，抗C5抗體或其抗原結合片段的 K_D 不大於1（例如，不大於0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3或0.2）nM。在一些實施方式中，抗體在pH 6.0和25°C下（以及，否則，在生理條件下）以約22 nM的 K_D 與C5結合。

【0119】 在其他實施方式中，[(在pH 6.0和25°C時抗體對C5的 K_D)/(在pH 7.4和25°C時抗體對C5的 K_D)]大於21（例如，大於22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500、7000、7500或8000）。

【0120】 用於確定抗體是否與蛋白質抗原結合和/或抗體對蛋白質抗原的親和力的方法係本領域已知的。例如，可以使用多種技術檢測和/或定量抗體與蛋白質抗原的結合，例如但不限於西方墨點法、斑點印跡、表面電漿共振（SPR）

檢測（例如，BIAcore系統；Pharmacia Biosensor AB公司，瑞典烏普薩拉和新澤西州皮斯卡塔韋）或酶聯免疫吸附測定（ELISA；Benny K. C. Lo (2004)「Antibody Engineering: Methods and Protocols [抗體工程：方法和方案],」 Humana出版社 (ISBN: 1588290921)；Johne, B.等人, *J. Immunol. Meth.* [免疫學方法雜誌], 160:191-8, 1993；Jönsson, U.等人, *Ann. Biol. Clin.* [臨床生物學年鑒], 51:19-26, 1993；和 Jönsson, U.等人, *Biotechniques* [生物技術], 11:620-7, 1991）。此外，用於測量親和力（例如，解離和締合常數）之方法在工作實例中進行了闡述。

【0121】 如本文所用，術語「 k_a 」係指抗體與抗原締合的速率常數。術語「 k_d 」係指抗體從抗體/抗原複合物中解離的速率常數。並且術語「 K_D 」係指抗體-抗原相互作用的平衡解離常數。平衡解離常數由動力學速率常數的比率推導出， $K_D = k_a/k_d$ 。這樣的確定可以在例如25°C或37°C下進行（參見工作實例）。例如，抗體與人C5結合的動力學可以在pH 8.0、7.4、7.0、6.5和6.0通過BIAcore 3000儀器上的SPR使用抗Fc捕獲方法固定抗體來確定。

【0122】 在一個實施方式中，抗C5抗體或其抗原結合片段阻斷C5裂解成C5a和C5b。通過這種阻斷作用，例如，C5a的促炎作用和細胞表面的C5b-9攻膜複合物（MAC）的產生被抑制。

【0123】 用於確定本文所述之特定抗體是否抑制C5裂解之方法係本領域已知的。抑制人補體成分C5可降低受試者體液中補體的細胞裂解能力。一或多種體液中存在的補體的細胞裂解能力的這樣的降低可以藉由本領域已知的方法來測量，例如藉由常規溶血測定，例如溶血測定（Kabat和Mayer（編輯），「Experimental Immunochemistry [實驗免疫化學], 第2版,」 135-240, 斯普林菲爾德（Springfield）, 伊利諾州, CC Thomas (1961), 第135-139頁），或該測定的其他常規形式，例如雞紅血球溶血法（Hillmen, P.等人, *N. Engl. J. Med.* [新英格蘭醫學雜誌], 350:552-9, 2004）。確定候選化合物是否抑制人C5裂解成C5a和C5b形式

之方法係本領域已知的（Evans, M.等人, *Mol. Immunol.* [分子免疫學], 32:1183-95, 1995）。可以例如藉由本領域已知的方法測量體液中C5a和C5b的濃度和/或生理活性。對於C5b，可以使用如本文討論的針對可溶性C5b-9的一或多種溶血測定。也可以使用本領域已知的其他測定。使用該等或其他合適類型的測定，可以篩選能夠抑制人補體成分C5的候選藥劑。

【0124】 免疫學技術如但不限於ELISA可用於測量C5和/或其分裂產物的蛋白質濃度以確定抗C5抗體或其抗原結合片段抑制C5轉化為生物活性產物的能力。在一些實施方式中，測量C5a的產生。在一些實施方式中，C5b-9新表位特異性抗體用於檢測MAC形成。

【0125】 溶血測定可用於確定抗C5抗體或其抗原結合片段對補體激活的抑制活性。為了確定抗C5抗體或其抗原結合片段對體外血清測試溶液中經典補體途徑介導的溶血的影響，例如，用溶血素包被的綿羊紅血球或用抗雞紅血球抗體敏化的雞紅血球用作靶細胞。藉由將100%裂解視為等於在不存在抑制劑的情況下發生的裂解來對裂解百分比進行歸一化。在一些實施方式中，經典補體途徑由人IgM抗體激活，例如Wieslab[®]經典途徑補體套組（Classical Pathway Complement Kit）（Wieslab[®] COMPL CP310，Euro-Diagnostica公司，瑞典）中所使用。簡而言之，在存在人IgM抗體的情況下，將測試血清與抗C5抗體或其抗原結合片段一起孵育。藉由使混合物與酶軛合的抗C5b-9抗體和螢光底物接觸，並且在適當波長下測量吸光度，來測量所產生的C5b-9的量。作為對照，在不存在抗C5抗體或其抗原結合片段的情況下孵育測試血清。在一些實施方式中，測試血清係用C5多肽重構的C5缺陷血清。

【0126】 為了確定抗C5抗體或其抗原結合片段對替代途徑介導的溶血的影響，可將未敏化的兔或豚鼠紅血球用作靶細胞。在一些實施方式中，血清測試溶液係用C5多肽重構的C5缺陷血清。藉由將100%裂解視為等於在不存在抑制劑

的情況下發生的裂解來對裂解百分比進行歸一化。在一些實施方式中，替代補體途徑由脂多糖分子激活，例如Wieslab®替代途徑補體套組（Alternative Pathway Complement Kit）（Wieslab® COMPL AP330，Euro-Diagnostica公司，瑞典）中所使用。簡而言之，在存在脂多糖的情況下，將測試血清與抗C5抗體或其抗原結合片段一起孵育。藉由使混合物與酶軛合的抗C5b-9抗體和螢光底物接觸，並在適當波長下測量螢光度，來測量所產生的C5b-9的量。作為對照，在不存在抗C5抗體或其抗原結合片段的情況下孵育測試血清。

【0127】 在一些實施方式中，C5活性或其抑制使用CH50eq測定來定量。CH50eq測定係用於測量血清中總經典補體活性之方法。該測試係裂解測定，它使用抗體敏化的紅血球作為經典補體途徑的激活劑和測試血清的各種稀釋以確定提供50%裂解所需的量（CH50）。例如，可以使用分光光度計確定溶血百分比。CH50eq測定提供了末端補體複合物（TCC）形成的間接測量，因為TCC本身直接負責所測量的溶血。該測定係熟悉該項技術者所已知的並且通常實踐的。簡而言之，為了激活經典補體途徑，將未稀釋的血清樣本（例如，重構的人血清樣本）添加到含有抗體敏化的紅血球的微量測定孔中，由此產生TCC。接下來，將激活的血清在微量測定孔中稀釋，該等微量測定孔塗有捕獲試劑（例如，與TCC的一或多種成分結合的抗體）。激活的樣本中存在的TCC與塗布微量測定孔表面的單株抗體結合。洗滌各孔，並將可檢測地標記並識別結合的TCC的檢測試劑添加到每個孔中。可檢測標記可為例如螢光標記或酶標記。測定結果以每毫升CH50單位當量（CH50 U Eq/mL）表示。

【0128】 例如，與末端補體活性有關的抑制包括與在相似條件和等莫耳濃度下的對照抗體（或其抗原結合片段）的作用相比降低至少5%（例如，至少6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%或60%）的例如溶血測定或CH50eq測定中的末端補體活性。如本文所用，顯著抑制

係指給定活性（例如，末端補體活性）被抑制至少40%（例如，至少45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%或更高）。在一些實施方式中，本文所述之抗C5抗體相對於依庫珠單抗的CDR（即，SEQ ID NO:1-6）含有一或多個胺基酸取代，但仍保留溶血測定或CH50eq測定中的依庫珠單抗的補體抑制活性的至少30%（例如，至少31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%）。

【0129】 本文所述之抗C5抗體在人中具有至少20（例如，至少21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54或55）天的血清半衰期。在另一個實施方式中，本文所述之抗C5抗體在人中具有至少40天的血清半衰期。在另一個實施方式中，本文所述之抗C5抗體在人中具有大約43天的血清半衰期。在另一個實施方式中，本文所述之抗C5抗體在人中具有在39天至48天之間的血清半衰期。用於測量抗體的血清半衰期的方法係本領域已知的。在一些實施方式中，本文所述之抗C5抗體或其抗原結合片段的血清半衰期比依庫珠單抗的血清半衰期大至少20%（例如，至少30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、125%、150%、175%、200%、250%、300%、400%或500%），例如，如在工作實例中描述的小鼠模型系統之一（例如，C5缺陷/NOD/scid小鼠或hFcRn轉基因小鼠模型系統）中測量的。

【0130】 在一個實施方式中，抗體與本文所述之抗體競爭結合C5上的相同表位和/或與C5上相同的表位結合。關於兩種或更多種抗體的術語「結合相同的表位」意指抗體結合相同的胺基酸殘基區段，如藉由給定方法所確定的。用於確定抗體是否與本文所描述的抗體結合C5上的相同的表位的技術包括例如表位作圖法，例如抗原:抗體複合物的晶體的x射線分析，以及氫/氘交換質譜法（HDX-

MS)。具有相同VH和VL或相同CDR1、CDR2和CDR3序列的抗體預計會與相同的表位結合。

【0131】 「與另一種抗體競爭結合靶標」的抗體係指抑制（部分或完全抑制）另一種抗體與靶標結合的抗體。兩種抗體是否相互競爭結合靶標，即，一種抗體是否抑制另一種抗體與靶標的結合以及抑制到何種程度，可以使用已知的競爭實驗來確定。在某些實施方式中，抗體與另一種抗體競爭並將另一種抗體與靶標的結合抑制至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。抑制或競爭的水平可能會有所不同，這具體取決於哪種抗體係「阻斷性抗體」（即，首先與靶標一起孵育的抗體）。競爭性抗體可以結合例如相同的表位、重疊的表位或相鄰的表位（例如，如立體阻礙所示）。

【0132】 用於本文所述之方法的本文所述抗C5抗體或其抗原結合片段可使用多種本領域公認的技術產生。單株抗體可以藉由熟悉該項技術者熟悉的各種技術獲得。簡而言之，將來自用所需抗原免疫的動物的脾細胞通常藉由與骨髓瘤細胞融合來永生（Köhler, G.和Milstein, C., *Eur. J. Immunol.* [歐洲免疫學雜誌], 6:511-9, 1976）。永生方法包括用Epstein-Barr二氏病毒（Epstein Barr Virus）、癌基因或反轉錄病毒進行轉化或本領域已知的其他方法。針對對抗原具有所需特異性和親和力的抗體的產生，篩選來自單個永生細胞的集落，並且由該等細胞產生的單株抗體的產率可以藉由各種技術提高，包括注射到脊椎動物宿主的腹膜腔中。可替代地，可以藉由篩選來自人B細胞的DNA文庫來分離編碼單株抗體或其結合片段的DNA序列（Huse, W.等人, *Science* [科學], 246:1275-81, 1989）。

III. 組成物

【0133】 本文還提供了包含抗C5抗體或其抗原結合片段的組成物。在一個實施方式中，組成物包含抗C5抗體，該抗體包含在具有SEQ ID NO:12所示序

列的重鏈可變區中的CDR1、CDR2和CDR3結構域，以及在具有SEQ ID NO:8所示序列的輕鏈可變區中的CDR1、CDR2和CDR3結構域。在另一個實施方式中，抗C5抗體包含分別具有SEQ ID NO:14和11所示序列的重鏈和輕鏈。在另一個實施方式中，抗C5抗體包含分別具有SEQ ID NO:20和11所示序列的重鏈和輕鏈。

【0134】 組成物可以配製成藥物溶液，例如，用於向受試者投與以治療HSCT-TMA。藥物組成物通常包含藥學上可接受的載體。如本文所用，「藥學上可接受的載體」係指並且包括在生理上相容的任何和所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑和抗真菌劑、等滲劑和吸收延遲劑等。組成物可以包含藥學上可接受的鹽，例如酸加成鹽或鹼加成鹽、糖、碳水化合物、多元醇和/或張度調節劑。

【0135】 可以根據標準方法配製組成物。藥物配製物係已建立的領域（參見，例如，Gennaro (2000) 「Remington: The Science and Practice of Pharmacy [雷明頓：藥物科學與實踐]」，第20版, Lippincott, Williams & Wilkins [利平科特威廉姆斯和威爾金斯出版公司] (ISBN: 0683306472)；Ansel等人 (1999) 「Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems [藥物劑型和藥物遞送系統]」，第7版, Lippincott Williams & Wilkins Publishers [利平科特威廉姆斯和威爾金斯出版公司] (ISBN: 0683305727)；以及Kibbe (2000) 「Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association [美國醫藥協會藥物賦形劑手冊]」第3版 (ISBN: 091733096X)）。在一些實施方式中，組成物可以例如配製為合適濃度並且適合於在2°C-8°C（例如，4°C）儲存的緩衝溶液。在一些實施方式中，組成物可以配製用於在低於0°C的溫度（例如，-20°C或-80°C）儲存。在一些實施方式中，組成物可以配製用於在2°C-8°C（例如，4°C）儲存長達2年（例如，1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、1年、1½年或2年）。因此，在一些實施方式中，本文所述之組成物在2°C-8°C（例如，4°C）儲存至少1年係穩定的。

【0136】 藥物組成物可以呈各種形式。該等形式包括例如液體、半固體和固體劑型，如液體溶液（例如可注射和可輸注溶液）、分散劑或混懸劑、片劑、丸劑、粉末、脂質體和栓劑。較佳的形式部分取決於預期的投與方式和治療應用。例如，含有預期用於全身或局部遞送的組成物的組成物可以呈可注射或可輸注溶液的形式。因此，組成物可以配製用於藉由腸胃外方式投與（例如靜脈內、皮下、腹膜內或肌肉內注射）。如本文所用，「腸胃外投與（Parenteral administration 或administered parenterally）」和其他語法上等同的短語係指除腸內和局部投與以外的投與方式，通常藉由注射，並且包括但不限於靜脈內、鼻內、眼內、肺部、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、肺內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊髓內、硬膜外、腦內、顱內、頸動脈內和胸骨內注射和輸注。

IV. 方法

【0137】 本文提供了用於治療 特定患者亞群（例如，在維持劑量後4週內接受輸注（例如，血小板或RBC輸注）的體重< 30 kg或體重≥30 kg的HSCT-TMA患者）的HSCT-TMA之方法，該方法包括向患者投與抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段根據特定的臨床劑量方案（例如，以特定的負荷、維持和一或多個補充劑量，和根據特定的時間表）投與（或用於投與）。

【0138】 在一個實施方式中，抗C5抗體或其抗原結合片段的劑量基於患者的體重。例如，在一個實施方式中，將300 mg或600 mg負荷劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重≥ 5至< 10 kg的患者。在另一個實施方式中，將400 mg維持劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重≥ 5至< 10 kg的患者。在另一個實施方式中，將400 mg補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重≥ 5至< 10 kg的患者。在一些實施方式中，將300 mg或600 mg負荷劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重≥ 10至< 20 kg的患者。在另一個實施方式中，將

800 mg維持劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 10 至 < 20 kg的患者。在另一個實施方式中，將800 mg補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 10 至 < 20 kg的患者。在一些實施方式中，將300 mg或900 mg負荷劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 20 至 < 30 kg的患者。在另一個實施方式中，將2100 mg維持劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 20 至 < 30 kg的患者。在另一個實施方式中，將2100 mg補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 20 至 < 30 kg的患者。

【0139】 例如，在一個實施方式中，將300 mg或1200 mg負荷劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者。在另一個實施方式中，將2700 mg維持劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者。在另一個實施方式中，將2700 mg補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者。

【0140】 在另一個實施方式中，將600 mg或2400 mg負荷劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者。在另一個實施方式中，將3000 mg維持劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者。在另一個實施方式中，將3000 mg補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者。

【0141】 在另一個實施方式中，將900 mg或2700 mg負荷劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者。在另一個實施方式中，將3300 mg維持劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者。在另一個實施方式中，將3300 mg補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者。

【0142】 在另一個實施方式中，將900 mg或3000 mg負荷劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 100 kg的患者。在另一個實施方式中，將3600 mg

維持劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 100 kg的患者。在另一個實施方式中，將3600 mg補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 100 kg的患者。

【0143】 在某些實施方式中，調整劑量方案以提供最佳期望響應（例如，有效響應）。

【0144】 在一些實施方式中，其中患者在第一維持劑量後的4週內經歷RBC輸注，該患者僅在2次維持劑量之間的中間點接受一次輸注後補充劑量的抗C5抗體（例如，瑞利珠單抗）。由於維持劑量對於較低（例如 < 20 kg）體重級別每四週（Q4W）投與，對於較高（例如 ≥ 20 kg）體重級別每八週（Q8W）投與，因此第2週（ < 20 kg的患者）和第4週（ ≥ 20 kg的患者）之後（例如，維持劑量後14天或28天）投與補充劑量的抗C5抗體（例如，瑞利珠單抗）。在這樣的實施方式中，如果患者在第二維持給藥期期間沒有經歷任何輸注，則在該維持給藥週期期間不需要補充劑量。同樣，如果患者在第二維持給藥期的後半段期間經歷RBC輸注，則在該維持給藥週期期間不需要補充給藥。換句話說，如果第一次RBC輸注發生在前一次維持劑量後超過4週，則不需要輸注後補充劑量。此外，如果患者在負荷劑量期期間接受輸注，則不投與補充給藥。

【0145】 根據本文所述之治療方法，如果在最後維持劑量後4週內向患者提供任何量的RBC輸注，則在例如該最後維持劑量後僅4週向HSCT-TMA患者投與一次輸注後補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）。

【0146】 在另一個實施方式中，投與抗C5抗體或其抗原結合片段持續一或多個投與週期。在一個實施方式中，治療（例如，投與週期）係26週。在一個實施方式中，抗C5抗體或其抗原結合片段以負荷劑量在（例如，投與週期的）第1天投與一次，在（例如，投與週期的）第5天投與一次，在（例如，投與週期的）第10天投與一次。在另一個實施方式中，抗C5抗體或其抗原結合片段在（例如，

投與週期的)第1天以負荷劑量投與一次,在(例如,投與週期的)第5天以負荷劑量投與一次,在(例如,投與週期的)第10天以負荷劑量投與一次,並且此後從第15天開始每八週投與維持劑量。在另一個實施方式中,抗C5抗體或其抗原結合片段在治療(例如,投與週期)後每八週投與長達兩年的延長期(例如,劑量為300 mg、600 mg、900 mg、1200 mg、2100 mg、2400 mg、2700 mg、3000 mg、3300 mg或3600 mg)。

【0147】 在另一個實施方式中,向在維持劑量的兩週或四週內接受輸注(例如,血小板或RBC輸注)的患者投與補充劑量,其中該補充劑量在該維持劑量後兩週或四週投與。在實施方式中,向在維持劑量的兩週內接受RBC輸注的體重< 20 kg的患者投與補充劑量,其中該補充劑量在該維持劑量後兩週按以下劑量投與:體重≥ 5至< 10 kg的患者400 mg,體重≥ 10至< 20 kg的患者800 mg。在實施方式中,向在維持劑量的四週內接受RBC輸注的體重≥ 20 < 30 kg的患者投與補充劑量,其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與:體重≥ 20 < 30 kg的患者2100 mg。

【0148】 在另一個實施方式中,向在維持劑量的四週內接受RBC輸注的體重≥ 30 kg的患者投與補充劑量,其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與:體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg,體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg,體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg,或體重≥ 100 kg的患者3600 mg。

【0149】 在一個實施方式中,提供了治療HSCT-TMA人患者之方法,該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段:分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列,以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列,其中按以下投與該抗C5抗體或其抗原結合片段:

(a) 在第1天一次,按以下負荷劑量:體重為5至< 10 kg的患者600 mg,體重

為10至< 20 kg的患者600 mg，體重為20至< 30 kg的患者900 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者1200 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者2400 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者2700 mg，或體重≥ 100 kg的患者3000 mg；

(b) 在第5天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重≥ 100 kg的患者900 mg；

(c) 在第10天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重≥ 100 kg的患者900 mg；以及

(d) 在第15天和

(i) 此後每四週，按以下維持劑量：體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg或體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，或者

(ii) 此後每八週，按以下維持劑量：體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或體重≥ 100 kg的患者3600 mg；

並且其中將補充劑量投與於：

(i) 體重< 30 kg的患者，該患者在維持劑量的指定時間範圍內接受RBC輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍按以下劑量投與：

- a. 體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg，其中該指定時間範圍係兩週，
- b. 體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，其中該指定時間範圍係兩週，或
- c. 體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，其中該指定時間範圍係四週，或

者

(ii) 體重 ≥ 30 kg的患者，該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：

- a. 體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者2700 mg，
- b. 體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者3000 mg，
- c. 體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者3300 mg，或
- d. 體重 ≥ 100 kg的患者3600 mg。

【0150】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，和分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，以及與人新生兒Fc受體（FcRn）結合的變體人Fc恒定區，其中變體人Fc CH3恒定區在對應於天然人IgG Fc恒定區的甲硫胺酸428和天冬醯胺434的殘基處包含Met429Leu和Asn435Ser取代，各自根據EU編號規定編號，其中該抗C5抗體按以下投與：

(a) 在第1天一次，按以下負荷劑量：體重為5至 < 10 kg的患者600 mg，體重為10至 < 20 kg的患者600 mg，體重為20至 < 30 kg的患者900 mg，體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者1200 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者2400 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者2700 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者3000 mg；

(b) 在第5天一次，按以下負荷劑量：體重為5至 < 10 kg的患者300 mg，體重為10至 < 20 kg的患者300 mg，體重為20至 < 30 kg的患者300 mg，體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者300 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者600 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者900 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者900 mg；

(c) 在第10天一次，按以下負荷劑量：體重為5至 < 10 kg的患者300 mg，體重為10至 < 20 kg的患者300 mg，體重為20至 < 30 kg的患者300 mg，體重 ≥ 30 至 < 40

kg的患者300 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者600 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者900 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者900 mg；以及

(d) 在第15天和

(i) 此後每四週，按以下維持劑量：體重為5至 < 10 kg的患者300或400 mg或體重為10至 < 20 kg的患者600或800 mg，或者

(ii) 此後每八週，按以下維持劑量：體重為20至 < 30 kg的患者2100 mg，體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者2700 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者3000 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者3300 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者3600 mg；

並且其中將補充劑量投與於：

(i) 體重 < 30 kg的患者，該患者在維持劑量的指定時間範圍內接受RBC輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍按以下劑量投與：

a. 體重為5至 < 10 kg的患者300或400 mg，其中該指定時間範圍係兩週，
b. 體重為10至 < 20 kg的患者600或800 mg，其中該指定時間範圍係兩週，或

c. 體重為20至 < 30 kg的患者2100 mg，其中該指定時間範圍係四週，或者

(ii) 體重 ≥ 30 kg的患者，該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：

- a. 體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者2700 mg，
- b. 體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者3000 mg，
- c. 體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者3300 mg，或
- d. 體重 ≥ 100 kg的患者3600 mg。

【0151】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的瑞利珠單抗，其中瑞利珠單抗按以下投與：

(a) 在第1天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者600 mg，體重為10至< 20 kg的患者600 mg，體重為20至< 30 kg的患者900 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者1200 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者2400 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者2700 mg，或體重≥ 100 kg的患者3000 mg；

(b) 在第5天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重≥ 100 kg的患者900 mg；

(c) 在第10天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重≥ 100 kg的患者900 mg；以及

(d) 在第15天和

(i) 此後每四週，按以下維持劑量：體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg或體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，或者

(ii) 此後每八週，按以下維持劑量：體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或體重≥ 100 kg的患者3600 mg；

並且其中將補充劑量投與於：

(i) 體重< 30 kg的患者，該患者在維持劑量的指定時間範圍內接受RBC輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍按以下劑量投與：

- a. 體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg，其中該指定時間範圍係兩週，
- b. 體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，其中該指定時間範圍係兩週，或

c. 體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，其中該指定時間範圍係四週，或者

(ii) 體重 $\geq$ 30 kg的患者，該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：

- a. 體重 $\geq$ 30至< 40 kg的患者2700 mg，
- b. 體重 $\geq$ 40至< 60 kg的患者3000 mg，
- c. 體重 $\geq$ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或
- d. 體重 $\geq$ 100 kg的患者3600 mg。

【0152】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的瑞利珠單抗，其中瑞利珠單抗按以下投與：

(a) 在第1天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者600 mg，體重為10至< 20 kg的患者600 mg，體重為20至< 30 kg的患者900 mg，體重 $\geq$ 30至< 40 kg的患者1200 mg，體重 $\geq$ 40至< 60 kg的患者2400 mg，體重 $\geq$ 60至< 100 kg的患者2700 mg，或體重 $\geq$ 100 kg的患者3000 mg；

(b) 在第5天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重 $\geq$ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重 $\geq$ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重 $\geq$ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重 $\geq$ 100 kg的患者900 mg；

(c) 在第10天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重 $\geq$ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重 $\geq$ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重 $\geq$ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重 $\geq$ 100 kg的患者900 mg；以及

(d) 在第15天和

(i) 此後每四週，按以下維持劑量：體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg

或體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，或者

(ii) 此後每八週，按以下維持劑量：體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或體重≥ 100 kg的患者3600 mg；

並且其中將補充劑量投與於：

(i) 體重< 30 kg的患者，該患者在維持劑量的指定時間範圍內接受RBC輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍按以下劑量投與：

- a. 體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg，其中該指定時間範圍係兩週，
- b. 體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，其中該指定時間範圍係兩週，或
- c. 體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，其中該指定時間範圍係四週，或者

(ii) 體重≥ 30 kg的患者，該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：

- a. 體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，
- b. 體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，
- c. 體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或
- d. 體重≥ 100 kg的患者3600 mg。

以及

【0153】 其中治療使得LDH水平降低至正常水平內或降低至低於視為的ULN水平（例如，在105-333 IU/L（國際單位/升）以內）50%以內，抗C5抗體或其抗原結合片段的血清谷濃度為至少175 µg/mL或更高，和/或游離C5濃度為0.5 µg/mL或更低（例如，0.4 µg/mL、0.3 µg/mL、0.2 µg/mL、或0.1 µg/mL或更低）。

【0154】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該

方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重為5至< 10 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (d) 在第15天和此後每四週，按300 mg的維持劑量；以及

(e) 向在維持劑量的兩週內接受RBC輸注的患者投與300 mg的補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【0155】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重為5至< 10 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (d) 在第15天和此後每四週，按400 mg的維持劑量；以及

(e) 向在維持劑量的兩週內接受RBC輸注的患者投與400 mg的補充劑量，並且其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【0156】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ

ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重為10至< 20 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每四週，按600 mg的維持劑量，以及

(e) 向在維持劑量的兩週內接受RBC輸注的患者投與600 mg的補充劑量，並且其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【0157】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重為10至< 20 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每四週，按800 mg的維持劑量，以及

(e) 向在維持劑量的兩週內接受RBC輸注的患者投與800 mg的補充劑量，並且其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【0158】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重為20至< 30 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按900 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每八週，按2100 mg的維持劑量；以及

(e) 向在維持劑量的兩週內接受RBC輸注的患者投與2100 mg的補充劑量，並且其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【0159】 在一些實施方式中，如有必要，根據如圖3所示的臨床演算法投與補充劑量。在一些實施方式中，如有必要，根據如表7所示的臨床演算法投與補充劑量。

【0160】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按1200 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；以及

(d) 在第15天和此後每八週，按2700 mg的維持劑量，

並且其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與2700 mg的補充劑量。

【0161】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗

原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與 至體重 ≥ 40 至 < 60 kg 的患者：

- (a) 在第1天一次，按2400 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按600 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按600 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3000 mg的維持劑量，

並且其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與3000 mg的補充劑量。

【0162】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向該患者投與 有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體 或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與 至體重 ≥ 60 至 < 100 kg 的患者：

- (a) 在第1天一次，按2700 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按900 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3300 mg的維持劑量，

並且其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與3300 mg的補充劑量。

【0163】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向該患者投與 有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體 或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與 至體重 ≥ 100 kg 的患者：

- (a) 在第1天一次，按3000 mg的負荷劑量；

- (b) 在第5天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按900 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3600 mg的維持劑量，

並且其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與3600 mg的補充劑量。

【0164】 在另一個實施方式中，在投與補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）後，實現了立即、完全和持續的末端補體抑制。

【0165】 在一個實施方式中，本文揭露的治療方法還包括投與最佳支持治療（BSC）措施。BSC措施包括但不限於輸血支持、皮質類固醇、透析和抗高血壓藥物。

【0166】 在一個實施方式中，患者以前沒有用依庫珠單抗治療過。在另一個實施方式中，患者以前已用依庫珠單抗治療過。在另一個實施方式中，患者以前已用依庫珠單抗治療，並且（例如，投與週期的）第1天距患者最後一次劑量的依庫珠單抗兩週或更長時間。

V. 結果

【0167】 本文提供了用於治療患者的HSCT-TMA之方法，該方法包括向該患者投與抗C5抗體。HSCT-TMA的症狀包括但不限於例如微血管病性溶血性貧血、血小板減少、內皮損傷、腎損害、腎衰竭、漿膜炎、肺性高血壓和多系統器官衰竭。

【0168】 根據本文所揭露的方法治療的患者經歷至少一種HSCT-TMA體征的改善。與基線相比，治療可產生選自由以下組成之群組的至少一種治療效果：例如微血管病性溶血性貧血、血小板減少、內皮損傷、腎損害、腎衰竭、漿膜炎、肺性高血壓和多系統器官衰竭的減少或停止。

【0169】 在另一個實施方式中，治療使得 (a) 在前7天沒有輸血支持的情

況下，血小板計數 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ ，(b) LDH $< 1.5 \times \text{ULN}$ ，和 (c) 不存在血球裂片（如果在基線時存在血球裂片）。

【0170】 在另一個實施方式中，治療使得 (a) 在前7天沒有輸血支持的情況下，血小板計數 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ ，(b) LDH $< 1.5 \times \text{ULN}$ ，(c) 不存在血球裂片（如果在基線時存在血球裂片），和 (d) 蛋白尿相對於基線減少至少50%。在一個實施方式中，蛋白尿係指蛋白質/肌酸酐比率 $\geq 0.5 \text{ mg/mg}$ 。

【0171】 在另一個實施方式中，治療使得產生有利的血液學響應。

【0172】 在另一個實施方式中，治療使得LDH正常化、紅血球和血小板輸注需求得以解決、且血球裂片消失。

【0173】 在另一個實施方式中，治療使得患者能夠在沒有輸血支持的情況下維持血紅素 $\geq 8 \text{ g/dL}$ 。在另一個實施方式中，在沒有輸血支持的情況下，治療使得血紅素 $\geq 8 \text{ g/dL}$ 。

【0174】 在另一個實施方式中，與基線相比，治療使得LDH降低、血小板增加和/或血紅素增加。

【0175】 在另一個實施方式中，與基線相比，治療產生正常水平的血清肌酸酐。

【0176】 在另一個實施方式中，與基線相比，治療使得腎、心血管、肺、CNS和/或GI系統中TMA相關器官功能障礙有改善。

【0177】 在另一個實施方式中，治療實現末端補體抑制。

【0178】 在另一個實施方式中，治療使不良事件減少。

【0179】 在另一個實施方式中，治療促使與血管炎症（例如，脫落腫瘤壞死因子受體1 [TNF-R1]）、內皮損傷和/或激活（例如，凝血酶調節蛋白和脫落血管細胞黏附分子1 [VCAM-1]）、腎損傷（例如，胱蛋白C）和/或補體蛋白和補體激活途徑產物相關的生物標誌物向正常水平轉變。在另一個實施方式中，治療促

使凝血酶調節蛋白（TM）和/或黏結蛋白聚糖-1（SYND1）向正常水平轉變。在另一個實施方式中，治療促使補體因子Ba向正常水平轉變。

【0180】 在另一個實施方式中，治療使得如經由生活品質評估（例如，生活品質評定問卷（PedsQL）量表或EQ-5D-5L問卷）所評估的生活品質相對於基線有所變化。PedsQL 4.0普適性核心量表係多維兒童自我報告和父母代理報告標準化工具，用於測量2-18歲兒童和青少年的健康相關的生活品質（QoL）。

【0181】 在另一個實施方式中，乳酸脫氫酶（LDH）水平可用於評價對療法的響應性。LDH係血管內溶血的標誌物（Hill, A.等人, *Br. J. Haematol.* [英國血液學雜誌], 149:414-25, 2010；Hillmen, P.等人, *N. Engl. J. Med.* [新英格蘭醫學雜誌], 350:552-9, 2004；Parker, C.等人, *Blood* [血液], 106:3699-709, 2005）。紅血球含有大量的LDH，並且在體外（Van Lente, F.等人, *Clin. Chem.* [臨床化學], 27:1453-5, 1981）和體內（Kato, G.等人, *Blood* [血液], 107:2279-85, 2006）無細胞血紅素與LDH濃度之間的相關性已有報導。溶血的後果與貧血無關（Hill, A.等人, *Haematologica* [血液學], 93(s1):359 Abs.0903, 2008；Kanakura, Y.等人, *Int. J. Hematol.* [國際血液學雜誌], 93:36-46, 2011）。在基線時以及隨後在整個治療期中連續獲得的LDH濃度係溶血的重要量度。正常LDH值範圍係105-333 IU/L（國際單位/升）。

【0182】 LDH水平可以使用任何合適的測試或測定來測量 如以下中描述的那些：Ferri FF編輯 *Ferri's Clinical Advisor* [Ferri臨床診療指南] 2014.費城: 賓夕法尼亞州: Elsevier Mosby [Elsevier Mosby出版社]; 2014: Section IV- Laboratory tests and interpretation of results [第四節-實驗室測試和結果解讀]。LDH濃度可以在從患者獲得的各種樣本中、特別是在血清樣本中測量。如本文所用，術語「樣本」係指來自受試者的生物材料。儘管血清LDH濃度很值得關注，但是樣本可以來自其他來源，包括例如單個細胞、多個細胞、組織、腫瘤、生物流體、生物分

子或前述任一種的上清液或提取物。實例包括為進行生檢而取出的組織、在切除過程中取出的組織、血液、尿液、淋巴組織、淋巴液、腦脊髓液、黏液和糞便樣本。所使用的樣本可以根據測定法的形式、檢測方法以及要測定的腫瘤、組織、細胞或提取物的性質而有所不同。用於製備樣本之方法係本領域已知的，並且可以容易地進行調整以獲得與所用方法相容的樣本。

【0183】 在一個實施方式中，根據所揭露的方法治療的患者的LDH水平降低至正常水平或降低至高於視為的正常水平（例如，在105-333 IU/L以內）10%或20%以內。例如，根據所揭露的方法治療的患者LDH水平降低至正常水平以內或降低至低於視為的ULN水平（例如，在105-333 IU/L（國際單位/升）以內）10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%或50%以內。在一個實施方式中，在起始治療之前，患者的LDH水平高於ULN ≥ 1.5 倍（ $LDH \geq 1.5 \times ULN$ ）。

【0184】 在一個實施方式中，與基線相比，根據所揭露的方法治療的患者經歷10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%或60%的LDH百分比變化。

【0185】 在另一個方面，所描述的治療方案足以維持抗C5抗體或其抗原結合片段的特定血清谷濃度。在一個實施方式中，例如，治療方案維持抗C5抗體或其抗原結合片段的血清谷濃度為50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、

170、175、180、185、190、200、205、210、215、220、225、230、240、245、
250、255、260、265、270、280、290、300、305、310、315、320、325、330、
335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395、400、
405、410、415、420、425、430、435、440、445、450、455、460、465、470、
475、480、485、490、495、500、505、510、515、520、525、530、535、540、
545、550、555、560、565、570、575、580、585、590、595、600、605、610、
615、620、625、630、635、640、645、650、655、660、665、670、675、680、
685、690、695、700 $\mu\text{g/mL}$ 或更高。在一個實施方式中，治療方案維持抗C5抗體
或其抗原結合片段的血清谷濃度為100 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、150 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、200
 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、250 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、300 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、350 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、400
 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、或450 $\mu\text{g/mL}$ 或更高。在另一個實施方式中，治療維持抗C5抗體
或其抗原結合片段的血清谷濃度在100 $\mu\text{g/mL}$ 和700 $\mu\text{g/mL}$ 之間；較佳的是在300
 $\mu\text{g/mL}$ 和600 $\mu\text{g/mL}$ 之間。在另一個實施方式中，治療維持抗C5抗體或其抗原結
合片段的血清谷濃度為約475 $\mu\text{g/mL}$ 。在一個實施方式中，治療方案維持抗C5抗
體或其抗原結合片段的血清峰濃度為小於約1800、1780、1760、1740、1720、1700、
1680、1660、1640、1620、1600、1580、1560、1540、1520、1500、1480、1460、
1440、1420、1400、1380、1360、1340、1320、1300、1280、1260、1240、1220、
1200、1180、1160、1140、1120、1100、1080、1060、1040、1020、1000、980、
960、940、920、或900 $\mu\text{g/mL}$ 或更小。在實施方式中，治療維持抗C5抗體或其抗
原結合片段的血清峰濃度在900 $\mu\text{g/mL}$ 和1800 $\mu\text{g/mL}$ 之間；較佳的是在1050
 $\mu\text{g/mL}$ 和1550 $\mu\text{g/mL}$ 之間。在另一個實施方式中，治療維持抗C5抗體或其抗原結
合片段的血清峰濃度為約1350 $\mu\text{g/mL}$ 。

【0186】 在另一個實施方式中，為了獲得有效響應，以一定的量和頻率向
患者投與抗C5抗體，以維持至少50 μg 、55 μg 、60 μg 、65 μg 、70 μg 、75 μg 、80

μg 、85 μg 、90 μg 、95 μg 、100 μg 、105 μg 、110 μg 、115 μg 、120 μg 、125 μg 、130 μg 、135 μg 、140 μg 、145 μg 、150 μg 、155 μg 、160 μg 、165 μg 、170 μg 、175 μg 、180 μg 、185 μg 、190 μg 、195 μg 、200 μg 、205 μg 、210 μg 、215 μg 、220 μg 、225 μg 、230 μg 、235 μg 、240 μg 、245 μg 、250 μg 、255 μg 、260 μg 、270 μg 、280 μg 、290 μg 、300 μg 、320 μg 、340 μg 、360 μg 、380 μg 、400 μg 、420 μg 、440 μg 、460 μg 、480 μg 、500 μg 、550 μg 、600 μg 、650 μg 、700 μg 、750 μg 、800 μg 、850 μg 、900 μg 、950 μg 、1000 μg 、1050 μg 、1100 μg 、1150 μg 、1200 μg 、1250 μg 、1300 μg 、1350 μg 、1400 μg 、1450 μg 、1500 μg 、1550 μg 、1600 μg 、1650 μg 、1700 μg 、1750 μg 或更多，例如1800 μg 抗體/毫升患者血液。

【0187】 在實施方式中，為了獲得有效響應，以一定的量和頻率向患者投與抗C5抗體（例如，瑞利珠單抗），以維持抗C5抗體（例如，瑞利珠單抗）的最小和最大血漿濃度（ $\pm$ 標準差）在給藥間隔內較佳的是分別在474（ ± 200 ） $\mu\text{g/mL}$ 和1350（ ± 430 ） $\mu\text{g/mL}$ 之間。

【0188】 在一個實施方式中，根據所揭露的方法治療的患者具有0.5 $\mu\text{g/mL}$ 或更低（例如，0.4 $\mu\text{g/mL}$ 、0.3 $\mu\text{g/mL}$ 、0.2 $\mu\text{g/mL}$ 、或0.1 $\mu\text{g/mL}$ 或更低）的游離C5濃度。

【0189】 在另一個實施方式中，根據所揭露的方法治療的患者實現了立即、完全和持續的末端補體抑制。

VI. 套組和單位劑型

【0190】 本文還提供了包含藥物組成物的套組，該藥物組成物含有適用於在前述方法中使用的治療有效量的抗C5抗體或其抗原結合片段（如瑞利珠單抗），以及藥學上可接受的載體。套組視需要還可以包含說明書，該說明書例如包含投與時間表，以允許從業者（例如，醫師、護士或患者）投與其中包含的組成物，由此將該組成物投與於患有HSCT-TMA的患者。套組還可以包含注射器。

【0191】 視需要，套組包含單劑量藥物組成物的多個包裝，每個包裝含有用於根據上文提供的方法單次投與的有效量的抗C5抗體或其抗原結合片段。投與一或多種藥物組成物所需的儀器或設備也可以包含在套組中。例如，套組可以提供含有一定量的抗C5抗體或其抗原結合片段的一或多個預填充注射器。

【0192】 在一個實施方式中，用於治療人類兒童患者的HSCT-TMA的套組包含：(a) 一定劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其包含具有SEQ ID NO:12所示序列的重鏈可變區的CDR1、CDR2和CDR3結構域，以及具有SEQ ID NO:8所示序列的輕鏈可變區的CDR1、CDR2和CDR3結構域；以及 (b) 根據本文描述的任何方法使用抗C5抗體或其抗原結合片段的說明書。

【0193】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重為5至< 10 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每四週，按300 mg的維持劑量；以及

(e) 300 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的2週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【0194】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重為5至< 10 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每四週，按400 mg的維持劑量；以及

(e) 400 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的2週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【0195】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重為10至< 20 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每四週，按600 mg的維持劑量，以及

(e) 600 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的2週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【0196】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重為10至< 20 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每四週，按800 mg的維持劑量，以及

(e) 800 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的2週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在維持劑量後兩週投與。

【0197】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重為20至< 30 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按900 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每八週，按2100 mg的維持劑量；以及

(e) 2100 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的4週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【0198】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按1200 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每八週，按2700 mg的維持劑量，

以及(e) 2700 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的4週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【0199】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按2400 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按600 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按600 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每八週，按3000 mg的維持劑量，

以及(e) 3000 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的4週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【0200】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按2700 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按900 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3300 mg的維持劑量，

以及 (e) 3300 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的4週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【0201】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重 ≥ 100 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按3000 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按900 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3600 mg的維持劑量，

以及 (e) 3600 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的4週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【0202】 以下實例僅是示例性的，並且不應以任何方式解釋為限制本揭露的範圍，因為在閱讀了本揭露之後，許多變化和等效內容對於熟悉該項技術者來說將是顯而易見的。本申請通篇所引用的所有參考文獻、GENBANK條目、專利以及公佈的專利申請的內容均清楚地藉由引用併入本文。

實例

實例1：瑞利珠單抗在全球3期研究中的劑量確認分析，以評估造血幹細胞移植後發生血栓性微血管病的成人和青少年的藥物動力學/藥效學

【0203】 進行了藥物動力學-藥效學（PK-PD）分析，以確認在3期研究中用於治療HSCT-TMA患者的瑞利珠單抗劑量方案，該研究描述於WO/2022/036151中，其內容藉由引用明確併入本文。此外，在本研究中，針對在治療期間接受血小板或RBC輸注的患者實施了新的補充給藥方案。

【0204】 用於治療患有HSCT-TMA（NCT04543591）的成人和青少年（年齡≥12歲）的瑞利珠單抗3期研究的第1階段係開放標籤、單組期，旨在確認瑞利珠單抗劑量方案。參與者在第1、5和10天接受基於體重的負荷劑量，隨後在第15天接受維持劑量，並且此後每8週接受維持劑量。在任何血小板或紅血球（RBC）輸注後24小時內給予補充劑量。補充劑量的數量沒有限制。在治療期期間採集血液樣本進行分析。一旦至少前10名入組患者完成第21天，就進行劑量確認分析（DCA）。

【0205】 DCA涉及三個步驟。步驟1：PK和游離C5（主要PD）數據視覺化。先前建立的指示完全C5抑制的閾值用於憑經驗確認劑量方案產生適當的瑞利珠單抗濃度，並提供對游離C5的立即、完全和持續抑制。步驟2：瑞利珠單抗濃度-時間數據的群體藥物動力學（popPK）建模。將體重和輸注應用於先前開發的aHUS popPK模型，以個性化每個HSCT-TMA患者的預測暴露量，並從患者群體水平評估該等因素的影響。標準評估用於模型鑒定。步驟3：使用合格的popPK模型進行模擬，以確認/調整瑞利珠單抗劑量方案（包括輸注相關的補充劑量）。進行濃度-時間曲線的蒙特卡洛（Monte Carlo）模擬，以評估隨機產生的暴露（基於PK參數的群體可變性）是否會保持在PK閾值以上，從而確保完全的末端補體抑制。

【0206】 在經驗評估中納入了來自14名患者的總共361個PK觀察（圖1和

2)，揭示了使用本研究方案的劑量方案可同時滿足PK和PD閾值。此外，圖2顯示，第5天和第10天的負荷劑量適當地控制了補體複合物的高基線水平，其中瑞利珠單抗濃度維持在 > 175 µg/mL。合格的popPK模型很好地表徵了劑量-濃度關係。此外，還確定了RBC輸注後清除更快。考慮到這一點，模擬的重點係調整/優化瑞利珠單抗的輸注相關補充給藥。

【0207】 模擬證實，補充劑量方案可以更新，以便在維持劑量後4週向在該維持劑量後4週內接受RBC輸注的體重 ≥ 30 kg的患者投與補充劑量的瑞利珠單抗。劑量模擬預測給藥間隔期間的平均（標準差）最小和最大濃度分別為474（200）µg/mL和1350（430）µg/mL。更新的劑量方案總結於表1中。輸注後補充給藥時間表如表2所示。發生一次或多次RBC輸注時應採取的措施的總結如表3所示。

[表1]：更新的瑞利珠單抗基於體重的劑量方案

體重 ^a	負荷期劑量			維持劑量 (第15天開始)	補充劑量 ^b
	第1天	第5天	第10天		
30至< 40 kg	1200 mg	300 mg	300 mg	2700 mg Q8W	2700 mg
40至< 60 kg	2400 mg	600 mg	600 mg	3000 mg Q8W	3000 mg
60至< 100 kg	2700 mg	900 mg	900 mg	3300 mg Q8W	3300 mg
≥ 100 kg	3000 mg	900 mg	900 mg	3600 mg Q8W	3600 mg

^a基於體重的給藥係基於輸注訪視當天記錄的患者體重。如果無法獲得輸注當天的體重，則使用先前研究訪視期間記錄的體重。

^b在維持劑量後4週，向在該維持劑量後4週內接受了任何紅血球輸注的體重 ≥ 30 kg的參與者投與補充劑量的瑞利珠單抗。負荷期期間不需要補充給藥，血小板輸注後也不需要補充給藥。Q8W，每8週。

[表2]：輸注後補充給藥時間表

常規方案訪視	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14
天	D1	D5	D10	D15	D21	D29	D43	D57	D71	D85	D99	D127	D155	D183
瑞利珠單抗/ 安慰劑常規給 藥方案（負荷 + 維持）	X	X	X	X					X			X		
根據患者接受 RBC輸注的時 間，需要輸注 後補充給藥。							X				X		X	

[表3]：發生一次或多次RBC輸注時應採取的措施

如果發生一次或多次RBC輸注：	應採取的措施：
D15（維持劑量後）和D43之間	在D43給予輸注後補充劑量
D44和D71之間	在下一個維持劑量（D71）之前，不需要輸注後補充劑量
D71（維持劑量後）和D99之間	在D99給予輸注後補充劑量
D100和D127之間	在下一個維持劑量（D127）之前，不需要輸注後補充劑量
D127（維持劑量後）和D155之間	在D155給予輸注後補充劑量
D155後	在治療期結束之前，不需要輸注後補充劑量

【0208】 這一徹底的DCA證實，更新的補充瑞利珠單抗劑量方案實現了立即、完全和持續的末端補體抑制。因此，劑量方案已優化用於瑞利珠單抗對HSCT-TMA的療效和安全性的3期研究的第2階段（雙盲、隨機、安慰劑對照期）。

實例2：體重低於30 kg的患者的給藥方案

【0209】 進行了PK-PD分析，以確認在3期研究中用於治療HSCT-TMA患者的瑞利珠單抗劑量方案，基本上如以上實例1和WO/2022/036151中所述。在本

研究中，針對在治療期間接受血小板或RBC輸注的體重低於30 kg的患者實施了補充給藥方案。輸注後補充給藥時間表如表4所示。

[表4]：體重低於30 kg的患者的輸注後補充給藥時間表

體重	負荷期劑量			維持劑量	補充劑量
	第1天	第5天	第10天	第15天開始	
5至< 10 kg	600 mg	300 mg	300 mg	300 mg q4w	MD後兩週，300 mg
10至< 20 kg	600 mg	300 mg	300 mg	600 mg q4w	MD後兩週，600 mg
20至< 30 kg	900 mg	300 mg	300 mg	2100 mg q8w	MD後四週，2100 mg

【0210】 對十名患者進行了可能的劑量確認分析（DCA）評估。十名患者中有一名無法評估。其中兩名患者接受了高頻RBC輸注（稱為「高瑞利珠單抗清除」）。七名患者在治療期間PK > 175 mcg/mL（稱為「低頻RBC輸注」）。

【0211】 9/9的患者的初始DCA失敗（<175 mcg/mL）。然而，在進一步研究後，確定「高瑞利珠單抗清除」患者係DCA失敗的原因。除去這兩名劑量未確認的患者（22%）後，DCA確認了其餘7/9的患者的劑量。然而，< 30 kg的患者可以從修訂的劑量方案中進一步受益，因為不可能知道患者何時可能成為「高瑞利珠單抗清除」患者。

實例3：體重低於30 kg的患者的修訂給藥方案

【0212】 在實例2中，表4所述之劑量方案被確認用於7/9的患者（22%）。然而，已經確定，某些體重< 30 kg且頻繁輸注RBC的患者（例如，體重< 30 kg的「高瑞利珠單抗清除」患者）可能無法維持目標谷水平（175 mcg/mL），因此無法實現完全的C5抑制。因此，這一特定患者組可以從修訂的劑量方案中進一步受益。因此，基本上根據實例1-2和WO/2022/036151中描述的方法（有指出的修改），在該患者組中評估表5所述之修訂的給藥方案。

[表5]：體重低於30 kg的患者的修訂給藥時間表

體重	負荷期劑量			維持劑量	補充劑量
	第1天	第5天	第10天	第15天開始	
5至< 10 kg	600 mg	300 mg	300 mg	400 mg q4w	MD後兩週，400 mg
10至< 20 kg	600 mg	300 mg	300 mg	800 mg q4w	MD後兩週，800 mg
20至< 30 kg	900 mg	300 mg	300 mg	2100 mg q8w (與實例2的劑量相比沒有變化)	MD後四週，2100 mg (與實例2的劑量相比沒有變化)

【0213】 對於所有患者，當患者達到表6所述維持劑量之間的中間點時，評估是否需要RBC輸注後補充劑量的瑞利珠單抗。對於體重 ≥ 30 kg的參與者，如果參與者自最後維持劑量以來接受了至少1次RBC輸注，則投與RBC輸注後補充劑量。對於體重 < 20 kg或體重 ≥ 20至 < 30 kg的參與者，遵循臨床演算法來評估是否需要RBC輸注後補充給藥。

[表6]：RBC輸注後補充給藥的時機

體重	RBC輸注後補充劑量的評估時機
< 20 kg	每次維持劑量後2週（±3天）（即第29、57、85、113、141和169天）。*
≥ 20至 < 30 kg	每次維持劑量後4週（±3天）（即第43、99和155天）。*
≥ 30 kg	每次維持劑量後4週（±3天）（即第43、99和155天）。*

*對於每個體重類別，補充劑量在相同的視窗內投與。如果在預定研究訪視的同時需要補充給藥，則可以在該訪視時給藥。

【0214】 當RBC輸注日頻率超過 > 3.5天/週時（即，當 > 10%的患者谷水平 < 175 mcg/mL時的閾值），修訂的給藥方案觸發臨床演算法。特別地，臨床演算法監測RBC輸注天數（至少1次RBC輸注的天數）和臨床惡化。此前，研究者僅評估參與者自最後維持劑量以來是否接受了至少一次RBC輸注。修訂的給

藥方案旨在同時增加維持劑量和補充劑量，以緩解問題。臨床演算法在圖3中示出，並在表7中總結。

[表7]：RBC輸注後補充給藥的必要性評估

體重	用於評估RBC輸注後補充給藥的臨床演算法
< 20 kg	1. 自最後維持劑量以來，參與者是否接受過任何RBC輸注？ - 如果是，請繼續問題#2 - 如果否，則等待下一次預定的維持劑量 2. 自最後維持劑量以來，參與者是否在 > 7天接受過RBC輸注？ - 如果是，請繼續問題#3 - 如果否，則投與補充劑量 3. 參與者是否符合臨床惡化的標準？ - 如果是，研究者必須與醫學監查員聯繫，以確定參與者是否應繼續研究治療並接受補充劑量 - 如果否，請繼續問題#4 4. 根據研究者的臨床判斷，參與者是否從研究治療中獲益？ - 如果是，則投與補充劑量 - 如果否，研究者必須確定是否需要停止研究治療
≥ 20至 < 30 kg	1. 自最後維持劑量以來，參與者是否接受過任何RBC輸注？ - 如果是，請繼續問題#2 - 如果否，則等待下一次預定的維持劑量 2. 自最後維持劑量以來，參與者是否在>14天接受過RBC輸注？ - 如果是，請繼續問題#3 - 如果否，則投與補充劑量 3. 參與者是否符合臨床惡化的標準？ - 如果是，與醫學監查員聯繫，以確定參與者是否應繼續研究治療並接受補充劑量 - 如果否，請繼續問題#4

	4. 根據研究者的臨床判斷，參與者是否從研究治療中獲益？ • 如果是，則投與補充劑量 • 如果否，研究者必須確定是否需要停止研究治療
≥30 kg	1. 自最後維持劑量以來，參與者是否接受過任何RBC輸注？ • 如果是，則投與補充劑量 • 如果否，則等待下一次預定的維持劑量

【0215】 對於所有參與者，如果沒有進行RBC輸注，則不需要補充給藥。

【0216】 對於表現出臨床惡化的患者，在第15天投與第一維持劑量後的治療期期間，允許補充劑量的瑞利珠單抗。臨床惡化定義為符合以下2個或更多個標準：

- 1. 血清肌酸酐較基線翻倍或新的透析需求；
- 2. 與基線相比，LDH增加 > 25%；
- 3. 與基線相比，血小板減少 > 25%；
- 4. 與基線相比，血紅素減少 > 10%；和/或
- 5. 隨時增加對血小板或RBC的需求。

【0217】 臨床惡化的標準藉由至少間隔8小時（理想間隔24小時）收集的兩個獨立樣本確認。

【0218】 根據本揭露的補充給藥方案總結在下表8中：

[表8]：補充給藥方案

體重	負荷期劑量			第15天的維持劑量	補充劑量
	第1天	第5天	第10天		
5至< 10 kg	600 mg	300 mg	300 mg	400 mg q4w	MD後2週，400 mg
10 < 20 kg	600 mg	300 mg	300 mg	800 mg q4w	MD後2週，800 mg

20 < 30 kg	900 mg	300 mg	300 mg	2100 mg q8w	MD後4週，2100 mg
30 < 40 kg	1200 mg	300 mg	300 mg	2700 mg q8w	MD後4週，2700 mg
40 < 60 kg	2400 mg	600 mg	600 mg	3000 mg q8w	MD後4週，3000 mg
60 < 100 kg	2700 mg	900 mg	900 mg	3300 mg q8w	MD後4週，3300 mg
≥ 100 kg	3000 mg	900 mg	900 mg	3600 mg q8w	MD後4週，3600 mg

【0219】 在投與瑞利珠單抗的任何補充給藥訪視期間進行的最低評估包括尿液懷孕試驗、給藥前PK/PD血液樣本採集和生命徵象。

序列總結

SEQ ID NO:1 GYIFSNYWIQ
SEQ ID NO:2 EILPGSGSTEYTENFKD
SEQ ID NO:3 YFFGSSPNWYFDV
SEQ ID NO:4 GASENIYGALN
SEQ ID NO:5 GATNLAD
SEQ ID NO:6 QNVLNTPLT
SEQ ID NO:7 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGSTEY TENFKDRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SS
SEQ ID NO:8 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGASENIY GALNWFYQQKP GKAPKLLIYG ATNLADGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ GTKVEIK

SEQ ID NO:9

ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV
HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDPHKPS NTKVDKTVR
KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP
EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC
KVSNGKLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG
FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSG GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN
VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLKG

SEQ ID NO:10

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWVQWVRQA PGQGLEWMGE
ILPGSGSTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF
FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SSTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSNFGT
QTYTCNVDPK PSNTKVDKTV ERKCCVECP CPAPPVAGPS VLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSQEEMT NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLKG

SEQ ID NO:11

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGASENIY GALNWKQKPK GKAPKLLIYG
ATNLADGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSTLT LSKADYEEKH VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEK

SEQ ID NO:12

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWVQWVRQA PGQGLEWMGE
ILPGSGHTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF
FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SS

SEQ ID NO:13

ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV
HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDPHKPS NTKVDKTVR

KCCVECPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP
EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC
KVS NKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG
FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSG GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN
VFSCSVLHEA LHSYHTQKSL SLSLGK

SEQ ID NO:14

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE
ILPGSGHTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF
FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSNFGT
QTYTCNVDPK PSNTKVDKTV ERKCCVECPCP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLDSG
SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVLH EALHSYHTQK SLSLSLGK

SEQ ID NO:15

ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV
HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VTSSNFGTQT YTCNVDPKPS NTKVDKTVR
KCCVECPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL YITREPEVTC VVVDVSHEDP
EVQFNWYVDG MEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC
KVS NKGLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG
FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPMLDSG GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN
VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK

SEQ ID NO:16

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE
ILPGSGSTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF
FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVTSSNFGT
QTYTCNVDPK PSNTKVDKTV ERKCCVECPCP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD
TLYITREPEV TCVVVDVSHD DPEVQFNWYV DGMEVHNAKT KPREEQFNST
FRVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP APIEKTISKT KGQPREPQVY

TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPMLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK
SEQ ID NO:17 GASENIYHALN
SEQ ID NO:18 EILPGSGHTEYTENFKD
SEQ ID NO:19 GHIFSNIYWIQ
SEQ ID NO:20 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGHTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSNFGT QTYTCNVDPHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK
SEQ ID NO:21 SYAIS
SEQ ID NO:22 GIGPFFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO:23 DTPYFDY
SEQ ID NO:24 SGDSIPNYYVY
SEQ ID NO:25 DDSNRPS
SEQ ID NO:26 QSFDSLSNAEV
SEQ ID NO:27

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISVWRQA PGQGLEWMGG IGPFFGTANY AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDT PYFDYWGGGT LVTVSS
SEQ ID NO:28 DIELTQPPSV SVAPGQTARI SCSGDSIPNY YVYWYQQKPG QAPVLVIYDD SNRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISGTQAE DEADYYCQSF DSSLNAEVFG GGTKLTVL
SEQ ID NO:29 NYIS
SEQ ID NO:30 IIDPDDSYTEYSPSFQG
SEQ ID NO:31 YEYGGFDI
SEQ ID NO:32 SGDNIGNSYVH
SEQ ID NO:33 KDNDRPS
SEQ ID NO:34 GTYDIESYV
SEQ ID NO:35 EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT NYISWVRQMP GKGLEWMGII DPDDSYTEYS PSFQGQVTIS ADKSISTAYL QWSSLKASDT AMYYCARYEY GGFDIWGGGT LVTVSS
SEQ ID NO:36 SYELTQPPSV SVAPGQTARI SCSGDNIGNS YVHWYQQKPG QAPVLVIYKD NDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISGTQAE DEADYYCGTY DIESYVFGGG TKLTVL
SEQ ID NO:37 SSYYVA
SEQ ID NO:38 AIYTGSGATYKASWAKG

SEQ ID NO:39 DGGYDYPHAMHY
SEQ ID NO:40 QASQNIGSSLA
SEQ ID NO:41 GASKTHS
SEQ ID NO:42 QSTKVGSSYGNH
SEQ ID NO:43 QVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTSH SSYYVAWVRQ APGKGLEWVG AIYTGSGATY KASWAKGRFT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCASD GGYDYPHAM HYWGQGTLVT VSS
SEQ ID NO:44 DVVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQNIG SSLAWYQQKP GQAPRLLIYG ASKTHSGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDVATYYCQS TKVGSSYGNH FGGGTKVEIK
SEQ ID NO:45 QVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTVH SSYYMAWVRQ APGKGLEWVG AIFTGSGAEY KAEWAKGRVT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCASD AGYDYPHAM HYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL RRGPKVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVLHEALHA HYTRKELSLS P
SEQ ID NO:46 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SSLAWYQQKP GKAPKLLIYG ASETESGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN TKVGSSYGNT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT

HQGLSSPVTK SFNRGEC
SEQ ID NO:47 QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSSN YNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGTLV TVSS
SEQ ID NO:48 AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP SRFAGRGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:49 QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSSNY NPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO:50 AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP SRFAGRGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS SLTTLTKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【符號說明】

【0220】 無

【生物材料寄存】

【0221】 無

```
<?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="FCP070164.SEQ.xml" softwareName="WIPO Sequence"
softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-12-25">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>112132717</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2023-08-30</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>AXJ-306TW</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/404,061</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-09-06</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">美商阿雷希昂製藥公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>Alexion Pharmaceuticals, Inc.</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">用於治療造血幹細胞移植相關血栓性微血管病
(HSCT-TMA) 的抗C5抗體的補充劑量和投與</InventionTitle>
  <InventionTitle languageCode="en">SUPPLEMENTAL DOSAGE AND ADMINISTRATION OF
ANTI-C5 ANTIBODIES FOR TREATING HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT-ASSOCIATED
THROMBOTIC MICROANGIOPATHY (HSCT-TMA)</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>50</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <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="q1">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GYIFSNIYWIQ</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EILPGSGSTEYTENFKD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <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="q3">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YFFGSSPNWYFDV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <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="q4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GASENIYGALN</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>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="q5">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GATNLAD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 6">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</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>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QNVLNTPLT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q7">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEYTE
    NFKDRVMTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8" >
  <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="q8">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWTQQKPGKAPKLLIYGATNLDGVPSRF
    SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLTPLTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 9" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>326</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..326</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDQualifier id="q9">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVV
VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQP
REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMH EALHNHYTQKSLSLGLK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <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="q10">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEYTE
NFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE
STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTKVER
KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
```

```
SNGQPENNYKTTTPVLDSGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLGLGK</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql1">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWHYQQKPGKAPKLLIYGATNLDGVPSRF
SGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQNVLTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="ql2">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGHTEYTE
NFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLLTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>326</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..326</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql3">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
```

```
VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>448</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..448</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGHTEYTE
NFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE
STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVR
KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequ
ence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>326</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..326</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q15">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVV
VDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQP
REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>448</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..448</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>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEYTE
NFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE
STAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQYTCNV DHKPSNTKVDKTV ER
KCCVECP PCP APPVAGPSVFLFPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVS VLT VVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTTPMLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequ
ence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <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="q17">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GASENIYHALN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EILPGSGHTEYTENFKD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <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="q19">
```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GHIFSNIWIQ</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 20" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>448</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..448</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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNIWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGHTEYTE
    NFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE
    STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVR
    KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
    VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
    ESNQGPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequ
    ence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber=" 21" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <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="q21">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SYAIS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 22" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</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>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIGPFFGTANYAQKFQG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 23" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <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="q23">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DTPYFDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 24" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
<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="q24">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGDSIPNYYVY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <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="q25">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>DDSNRPS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 26" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <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="q26">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QSFDSLNAEV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 27" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q27">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISVWRQAPQGQLEWMGGIGPFFGTANYAQ
KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQGTLLTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q28">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYVYVYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSFDSLLNAEVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
```

```
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q29">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NYIS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q30">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>IIDPDDSYTEYSPSFQG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 31">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q31">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YEGGFDI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 32">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <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="q32">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGDNIGNSYVH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <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="q33">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KDNRPS</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 34">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q34">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GTYDIESYV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 35">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q35">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTEYSPS
FQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLLTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q36">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
  <INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q37">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SSYYVA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 38">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q38">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AIYTGSGATYKASWAKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 39" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <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="q39">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DGGYDYPTAMHY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 40" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <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="q40">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QASQNI GSSLA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <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="q41">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GASKTHS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 42">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q42">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QSTKVGSSYGNH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 43">
  <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>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QSTKVGSSYGNH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDQualifier id="q43">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSHSSYYVAWVRQAPGKGLEWVGAIYTGSGATYKA
SWAKGRFTISKDTSKNQVLTMTNMDPVDATYYCASDGGYDYPHAMHYWGQGTLLTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
  <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="q44">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNI GSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASKTHSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSTKVGSSYGNHFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
  <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="q45">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQAPGKGLEWVGAI FTGSGAEYKA
EWAKGRVTISKDTSKNQVVL TMTNMDPVD TATYYCASDAGYDYP THAMHYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS
GGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE
PKSCDKHTHTCPPCPAPELRRGPKVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVLHEALHAHYTRKELSLSP</INSDSeq_s
equence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
  <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="q46">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSSLAWYQQKPGKAPKLLIYGASETESGVPSRF
SGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQNTKVGSSYGNTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q47">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTVIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSSNYPNPS
LKSRAITISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 48">
  <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="q48">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGI RNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
    AGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 49">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <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="q49">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSSNYNPS
LKSRAITISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST
AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK</INSDSeq_seque
nce>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q50">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGI RNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
AGRGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
```

EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
 </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種治療患有造血幹細胞移植相關血栓性微血管病（HSCT-TMA）的人患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中按以下投與該抗C5抗體或其抗原結合片段：

(a) 在第1天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者600 mg，體重為10至< 20 kg的患者600 mg，體重為20至< 30 kg的患者900 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者1200 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者2400 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者2700 mg，或體重≥ 100 kg的患者3000 mg；

(b) 在第5天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重≥ 100 kg的患者900 mg；

(c) 在第10天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重≥ 100 kg的患者900 mg；以及

(d) 在第15天和

(i) 此後每四週，按以下維持劑量：體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg或體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，或者

(ii) 此後每八週，按以下維持劑量：體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或體重≥ 100 kg的患者3600 mg；

並且其中將補充劑量投與於：

(i) 體重 < 30 kg的患者，該患者在維持劑量的指定時間範圍內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍按以下劑量投與：

- a. 體重為5至 < 10 kg的患者300或400 mg，其中該指定時間範圍係兩週，
- b. 體重為10至 < 20 kg的患者600或800 mg，其中該指定時間範圍係兩週，或
- c. 體重為20至 < 30 kg的患者2100 mg，其中該指定時間範圍係四週，或者

(ii) 體重 ≥ 30 kg的患者，該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：

- a. 體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者2700 mg，
- b. 體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者3000 mg，
- c. 體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者3300 mg，或
- d. 體重 ≥ 100 kg的患者3600 mg。

【請求項2】如請求項1所述之方法，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段進一步包含與人新生兒Fc受體（FcRn）結合的變體人Fc恒定區，其中該變體人Fc恒定區在對應於天然人IgG Fc恒定區的甲硫胺酸428和天冬醯胺434的殘基處包含Met429Leu和Asn435Ser取代，各自採用EU編號。

【請求項3】如請求項1或2所述之方法，其中該抗C5抗體包含SEQ ID NO:12所示的重鏈可變區和SEQ ID NO:8所示的輕鏈可變區。

【請求項4】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該抗C5抗體進一步包含SEQ ID NO:13所示的重鏈恒定區。

【請求項5】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該抗體包含含有SEQ

ID NO:14所示的胺基酸序列的重鏈多肽和含有SEQ ID NO:11所示的胺基酸序列的輕鏈多肽。

【請求項6】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該抗C5抗體在pH 7.4和25°C下以 $0.1 \text{ nM} \leq K_D \leq 1 \text{ nM}$ （例如，約0.5 nM）範圍內的親和解離常數（ K_D ）結合人C5。

【請求項7】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該抗C5抗體在pH 6.0和25°C下以 $K_D \geq 10 \text{ nM}$ （例如，約22 nM）結合人C5。

【請求項8】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該抗C5抗體投與於體重為5至< 10 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每四週，按300 mg的維持劑量；以及

(e) 向在維持劑量的2週內接受RBC輸注的患者投與300 mg的補充劑量，並且其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【請求項9】如請求項1-7中任一項所述之方法，其中該抗C5抗體投與於體重為5至< 10 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每四週，按400 mg的維持劑量；以及

(e) 向在維持劑量的2週內接受RBC輸注的患者投與400 mg的補充劑量，並且其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【請求項10】如請求項1-7中任一項所述之方法，其中該抗C5抗體投與於體

重為10至< 20 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (d) 在第15天和此後每四週，按600 mg的維持劑量，以及
- (e) 向在維持劑量的2週內接受RBC輸注的患者投與600 mg的補充劑量，並且其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【請求項11】如請求項1-7中任一項所述之方法，其中該抗C5抗體投與於體重為10至< 20 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (d) 在第15天和此後每四週，按800 mg的維持劑量，以及
- (e) 向在維持劑量的2週內接受RBC輸注的患者投與800 mg的補充劑量，並且其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【請求項12】如請求項1-7中任一項所述之方法，其中該抗C5抗體投與於體重為20至< 30 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (d) 在第15天和此後每八週，按2100 mg的維持劑量；以及
- (e) 向在維持劑量的4週內接受RBC輸注的患者投與2100 mg的補充劑量，並且其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【請求項13】如請求項8-12中任一項所述之方法，其中如有必要，根據如圖

3所示的臨床演算法投與該補充劑量。

【請求項14】如請求項1-7中任一項所述之方法，其中該抗C5抗體投與於體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按1200 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (d) 在第15天和此後每八週，按2700 mg的維持劑量。

【請求項15】如請求項14所述之方法，其中該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，然後在該維持劑量後四週投與2700 mg的補充劑量。

【請求項16】如請求項1-7中任一項所述之方法，其中該抗C5抗體投與於體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按2400 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按600 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按600 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3000 mg的維持劑量。

【請求項17】如請求項16所述之方法，其中該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，然後在該維持劑量後四週投與3000 mg的補充劑量。

【請求項18】如請求項1-7中任一項所述之方法，其中該抗C5抗體投與於體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按2700 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按900 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3300 mg的維持劑量。

【請求項19】如請求項18所述之方法，其中該患者在維持劑量的四週內接受

紅血球（RBC）輸注，然後在該維持劑量後四週投與3300 mg的補充劑量。

【請求項20】如請求項1-7中任一項所述之方法，其中該抗C5抗體投與於體重 ≥ 100 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按3000 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按900 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3600 mg的維持劑量。

【請求項21】如請求項20所述之方法，其中該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，然後在該維持劑量後四週投與3600 mg的補充劑量。

【請求項22】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該治療維持該抗C5抗體的血清谷濃度為175 $\mu\text{g/mL}$ 或更高。

【請求項23】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該治療維持該抗C5抗體的血清谷濃度為200 $\mu\text{g/mL}$ 或更高。

【請求項24】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該抗C5抗體經配製用於靜脈內投與。

【請求項25】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該治療為包含總共26週治療的投與週期。

【請求項26】如前述請求項中任一項所述之方法，其中與基線相比，該治療使得微血管病性溶血性貧血、血小板減少、內皮損傷、腎損害、腎衰竭、漿膜炎、肺性高血壓和多系統器官衰竭減少或停止。

【請求項27】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該治療使得 (a) 在前7天沒有輸血支持的情況下，血小板計數 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ ，(b) $\text{LDH} < 1.5 \times \text{ULN}$ ，和 (c) 不存在血球裂片（如果在基線時存在血球裂片）。

【請求項28】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該治療使得 (a) 在前

7天沒有輸血支持的情況下，血小板計數 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ ，(b) $\text{LDH} < 1.5 \times \text{ULN}$ ，(c) 不存在血球裂片（如果在基線時存在血球裂片），和(d) 蛋白尿相對於基線減少至少50%。

【請求項29】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該治療使得產生有利的血液學響應。

【請求項30】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該治療使得LDH正常化、紅血球和血小板輸注需求得以解決、且血球裂片消失。

【請求項31】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該治療使得在沒有輸血支持的情況下，血紅素 $\geq 8 \text{ g/dL}$ 。

【請求項32】如前述請求項中任一項所述之方法，其中與基線相比，該治療使得LDH降低、血小板增加和/或血紅素增加。

【請求項33】如前述請求項中任一項所述之方法，其中與基線相比，該治療產生正常水平的血清肌酸酐。

【請求項34】如前述請求項中任一項所述之方法，其中與基線相比，該治療使得腎、心血管、肺、CNS和/或GI系統中TMA相關器官功能障礙有改善。

【請求項35】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該治療實現末端補體抑制。

【請求項36】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該治療使得不良事件減少。

【請求項37】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該治療促使與血管炎症（例如，脫落腫瘤壞死因子受體1 [TNF-R1]）、內皮損傷和/或激活（例如，凝血酶調節蛋白和脫落血管細胞黏附分子1 [VCAM-1]）、腎損傷（例如，胱蛋白C）和/或補體蛋白和補體激活途徑產物相關的生物標誌物向正常水平轉變。

【請求項38】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該治療促使凝血酶調

節蛋白 (TM) 和/或黏結蛋白聚糖-1 (SYND1) 以及視需要補體因子Ba向正常水平轉變。

【請求項39】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該治療使得如通過生活品質評估所評估的生活品質相對於基線有所變化。

【請求項40】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該生活品質評估係生活品質評定問卷 (PedsQL) 量表或EQ-5D-5L問卷)。

【請求項41】如前述請求項中任一項所述之方法，其中與基線相比，該治療使得乳酸脫氫酶 (LDH) 水平降低。

【請求項42】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該治療使得該患者中游離C5濃度降低或紅血球 (RBC) 溶血降低；特別地其中與未經治療的患者相比，該治療產生0.5 µg/mL或更低的游離C5濃度和/或20%或更低的RBC溶血。

【請求項43】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該人患者係兒童患者或成人患者，較佳的是兒童患者。

【請求項44】如前述請求項中任一項所述之方法，其中該人患者係輸注了RBC的患者，較佳的是在用該抗C5抗體治療的維持給藥期期間接受了RBC輸注的患者。

【請求項45】如前述請求項中任一項所述之方法，該方法進一步包括投與一或多種最佳支持治療 (BSC) 措施。

【請求項46】如請求項45所述之方法，其中該一或多種BSC措施選自由以下組成之群組：輸血支持、皮質類固醇、透析和抗高血壓藥物。

【請求項47】一種用於治療人患者的造血幹細胞移植相關血栓性微血管病 (HSCT-TMA) 的套組，該人患者在用抗C5抗體或其抗原結合片段治療的維持期的前半段期間經歷了RBC移植，該套組包含：

(a) 負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，該抗C5抗體或其

抗原結合片段包含具有SEQ ID NO:12所示序列的重鏈可變區的CDR1、CDR2和CDR3結構域，以及具有SEQ ID NO:8所示序列的輕鏈可變區的CDR1、CDR2和CDR3結構域；以及

(b) 用於在前述請求項中任一項所述之方法中使用該抗C5抗體或其抗原結合片段的說明書。

【請求項48】一種抗C5抗體或其抗原結合片段，用於在治療在治療的維持期的前半段期間經歷了RBC輸注的HSCT-TMA患者中使用，其中按以下投與該抗C5抗體或其抗原結合片段：

(a) 在第1天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者600 mg，體重為10至< 20 kg的患者600 mg，體重為20至< 30 kg的患者900 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者1200 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者2400 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者2700 mg，或體重≥ 100 kg的患者3000 mg；

(b) 在第5天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重≥ 100 kg的患者900 mg；

(c) 在第10天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重≥ 100 kg的患者900 mg；以及

(d) 在第15天和

(i) 此後每四週，按以下維持劑量：體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg或體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，或者

(ii) 此後每八週，按以下維持劑量：體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，

體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者2700 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者3000 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者3300 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者3600 mg；

並且其中將補充劑量投與於：

(i) 體重 < 30 kg的患者，該患者在維持劑量的指定時間範圍內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該指定時間範圍按以下劑量投與：

a. 體重為5至 < 10 kg的患者300或400 mg，其中該指定時間範圍係兩週，
b. 體重為10至 < 20 kg的患者600或800 mg，其中該指定時間範圍係兩週，或

c. 體重為20至 < 30 kg的患者2100 mg，其中該指定時間範圍係四週，或者

(ii) 體重 ≥ 30 kg的患者，該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：

- a. 體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者2700 mg，
- b. 體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者3000 mg，
- c. 體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者3300 mg，或
- d. 體重 ≥ 100 kg的患者3600 mg。

【請求項49】抗C5抗體或其抗原結合片段用於治療在治療的維持期的前半段期間經歷了RBC輸注的HSCT-TMA患者之用途，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與：

(a) 在第1天一次，按以下負荷劑量：體重為5至 < 10 kg的患者600 mg，體重為10至 < 20 kg的患者600 mg，體重為20至 < 30 kg的患者900 mg，體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者1200 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者2400 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者2700 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者3000 mg；

(b) 在第5天一次，按以下負荷劑量：體重為5至 < 10 kg的患者300 mg，體重

為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重≥ 100 kg的患者900 mg；

(c) 在第10天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重≥ 100 kg的患者900 mg；以及

(d) 在第15天和

(i) 此後每四週，按以下維持劑量：體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg或體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，或者

(ii) 此後每八週，按以下維持劑量：體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或體重≥ 100 kg的患者3600 mg；

並且其中將補充劑量投與於：

(i) 體重< 30 kg的患者，該患者在維持劑量的指定時間範圍內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該指定時間範圍按以下劑量投與：

- a. 體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg，其中該指定時間範圍係兩週，
- b. 體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，其中該指定時間範圍係兩週，或
- c. 體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，其中該指定時間範圍係四週，或者

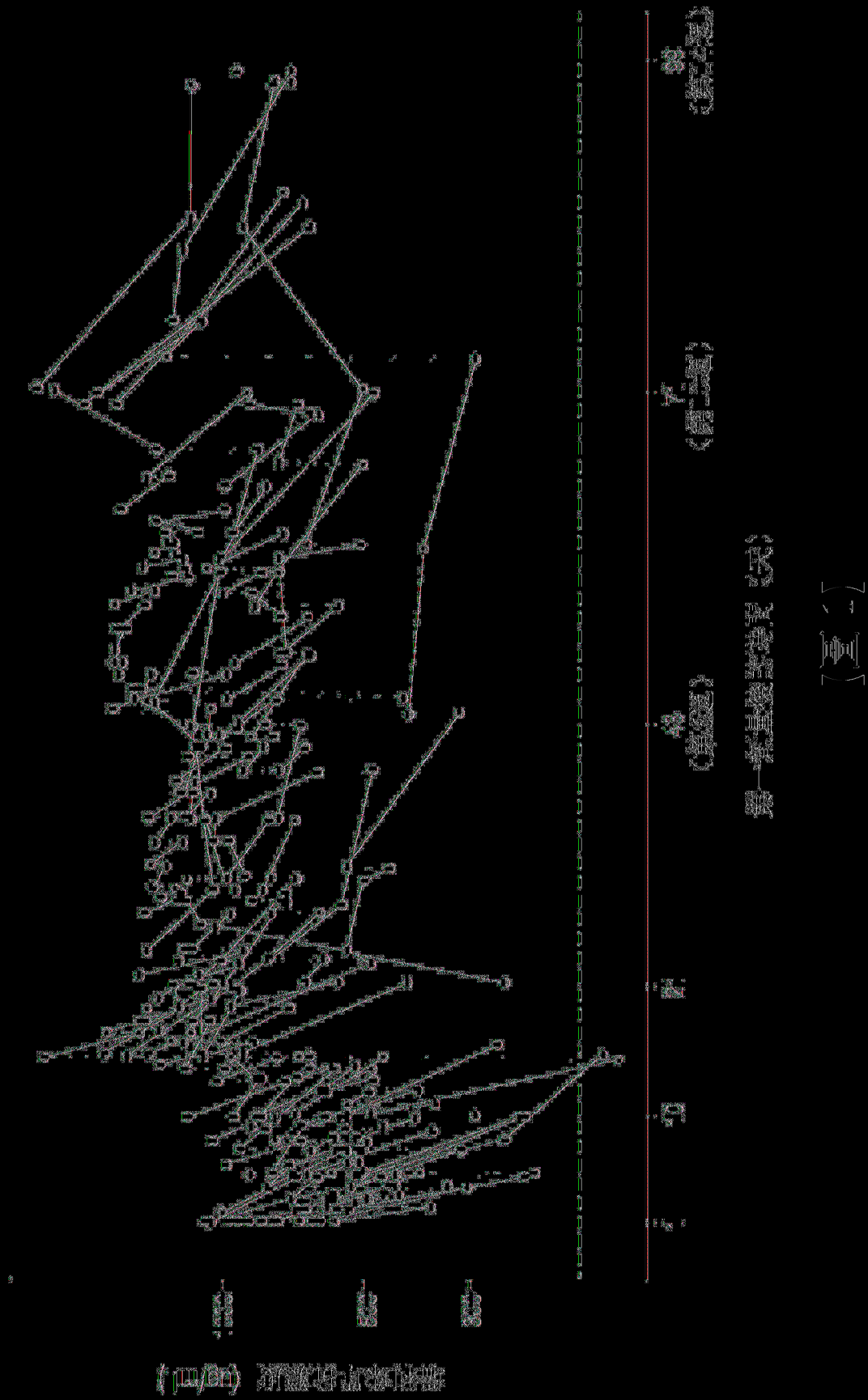
(ii) 體重≥ 30 kg的患者，該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：

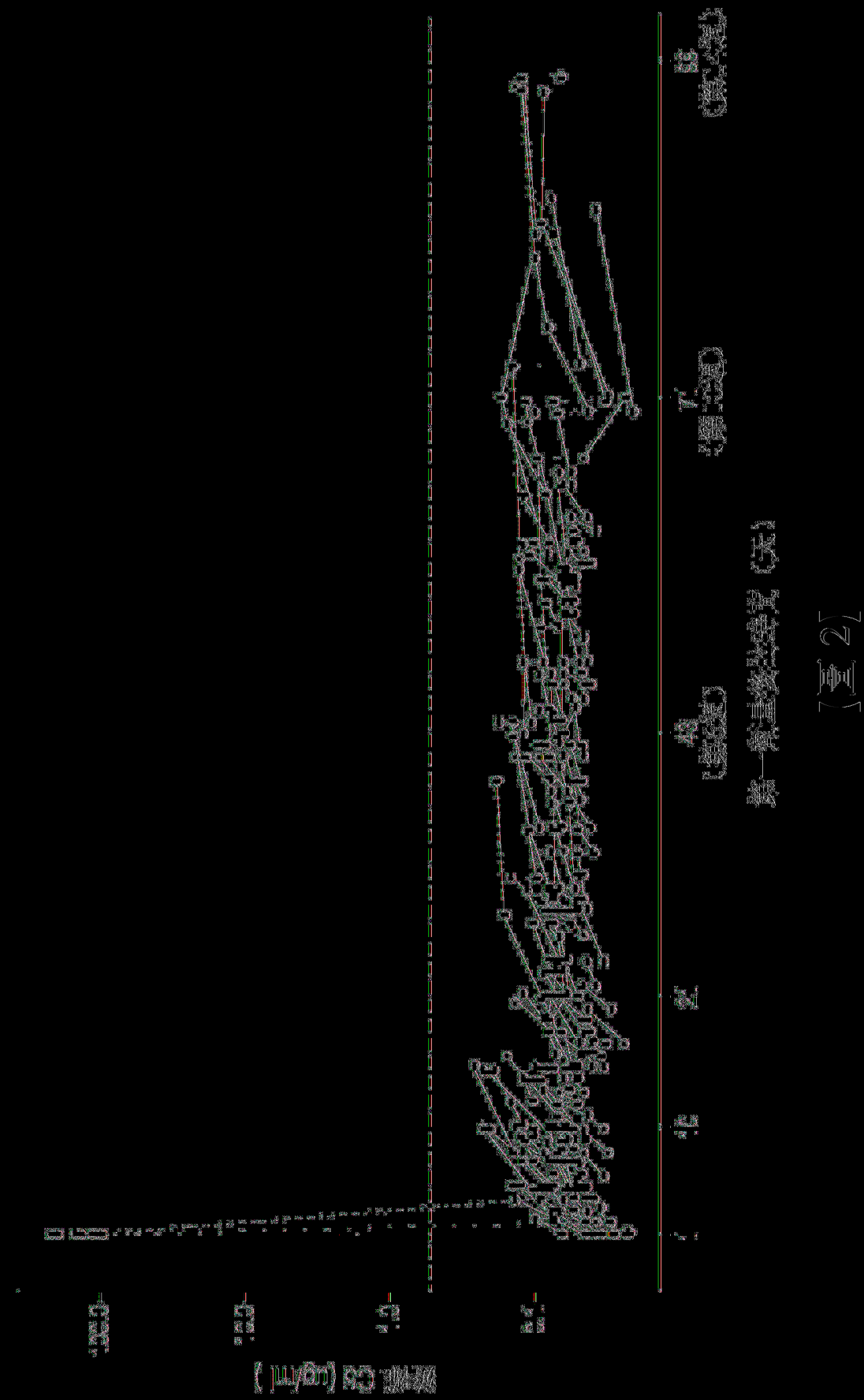
- a. 體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，

- b. 體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者3000 mg，
- c. 體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者3300 mg，或
- d. 體重 ≥ 100 kg的患者3600 mg。

【請求項50】如請求項48所述之抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段係瑞利珠單抗（ULTOMIRIS®）。

【請求項51】如請求項49所述之用途，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段係瑞利珠單抗（ULTOMIRIS®）。







(圖3)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於治療造血幹細胞移植相關血栓性微血管病（HSCT-TMA）的抗C5抗體的補充劑量和投與

【英文發明名稱】 SUPPLEMENTAL DOSAGE AND ADMINISTRATION OF ANTI-C5 ANTIBODIES FOR TREATING HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT-ASSOCIATED THROMBOTIC MICROANGIOPATHY (HSCT-TMA)

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於治療特定患者亞群的HSCT-TMA之方法，該方法包括根據特定的臨床劑量方案向該患者投與抗C5抗體或其抗原結合片段。

相關申請的交叉引用

【0002】 本申請要求美國臨時申請案號63/404061（於2022年9月6日提交）和美國臨時申請案號63/440984（於2023年1月25日提交）的優先權和權益。上述申請的全部內容藉由引用併入本文。

【先前技術】

【0003】 血栓性微血管病（Thrombotic microangiopathy，TMA）係造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplant，HSCT）的移植後併發症，可影響10%至35%的HSCT受者（Dvorak等人, *Front Pediatr.* [兒科前沿] 2019;7:133）；Jodele等人, *Blood Rev.* [血液評論] 2015; 29(3):191-204；Seaby等人, *Pediatr Nephrol.* [兒科腎臟病學] 2018;33(9):1489-1500）。其經由內皮損傷出現並影響腎

臟和其他器官。據估計，30%的患有HSCT-TMA患者將表現出重度疾病(Rosenthal 等人, *J. Blood Med.* [血醫學雜誌] 2016;7:181-186)，並且在該等情況下，患有HSCT-TMA的患者發生全身性血管損傷，表現為腎損害、漿膜炎、肺性高血壓和多系統器官衰竭。據報導，患有HSCT-TMA的患者在1年時的生存率為18%至40% (Wanchoo等人, *Am. J. Kidney Dis.* [美國腎臟病雜誌] 2018;72(6):857-865)。重度HSCT-TMA與大約80%的長期發病率和死亡率相關。研究表明，大多數患者在6個月內死亡(Cho等人, *Bone Marrow Transplant.* [骨髓移植] 2008;41(9):813-820；Cho等人, *Transplantation.* [移植] 2010;90(8):918-926; Oran, 2007)。另一項研究顯示了未接受TMA靶向療法的重度HSCT-TMA患者9%的總生存率，其中所有死亡均發生在TMA診斷10個月內(Jodele等人, *Blood.* [血液] 2014b;124(4):645-653)。

【0004】 在兒童患者中，HSCT-TMA通常發生在同種異體HSCT後早期，其中中位診斷在HSCT後35至47天，並且88%至92%發生在第+100天之前。然而，在HSCT後長達2年仍有病例報導。自體受者可甚至更早發生HSCT-TMA，其中中位數為在HSCT後18天(Dvorak等人, *Front Pediatr.* [兒科前沿] 2019;7:133)。

【0005】 內皮損傷係HSCT-TMA發病機理的基礎，其中補體激活失調可能是內皮損傷的結果。與HSCT-TMA發生相關並引發內皮損傷的風險因素包括鈣調磷酸酶抑制劑(CNI)、感染和預處理方案(高劑量化學治療或全身放射治療)(Khosla等人, *Bone Marrow Transplant.* [骨髓移植] 2018;53(2):129-137；Masias等人, *Blood.* [血液] 2017;129(21):2857-2863)。

【0006】 目前，還沒有經批准的用於治療HSCT-TMA的療法。HSCT-TMA的主要干預涉及停用觸犯劑(例如CNI)和/或治療任何觸發條件(例如感染的治療)(Dvorak, 等人, *Front Pediatr.* [兒科前沿] 2019;7:133)；Seaby等人, *Pediatr. Nephrol.* [兒科腎臟病學] 2018;33(9):1489-1500)。在一些患者中，停用觸犯劑和/或治療任何相關的觸發條件並不能逆轉HSCT-TMA。因此，本揭露之目的係提

供用於治療HSCT-TMA患者之改進方法。

【發明內容】

【0007】 藉由本發明，發現根據特定的臨床劑量方案（例如，以特定的負荷和維持劑量，和根據特定的給藥時間表）用瑞利珠單抗（ravulizumab）治療的HSCT-TMA患者（接受了一次或多次輸注（例如血小板或紅血球（RBC）輸注））經歷了更快的抗體清除（例如，與未輸注的患者相比），因此用補充劑量的瑞利珠單抗治療HSCT-TMA患者的輸注隊列提供了有意義的臨床益處。特別地，使用補充給藥模擬模型，發明人確定了遞送補充劑量的瑞利珠單抗以在給藥間隔期間分別獲得474（200） $\mu\text{g/mL}$ 與1350（430） $\mu\text{g/mL}$ 之間的平均（標準差）最小和最大瑞利珠單抗血漿濃度，為在治療期間接受輸注（例如RBC輸注）的HSCT-TMA患者提供了更有效的治療。特別地，如非限制性實例所例示的，在維持劑量後4週向在該維持劑量後4週內接受了任何（例如，一次、兩次、三次或更多次）RBC輸注的體重 $\geq 30\text{ kg}$ 的HSCT患者投與補充劑量的瑞利珠單抗。補充瑞利珠單抗劑量方案實現了立即、完全和持續的末端補體抑制。補充給藥方案也應用於有效治療較低體重（例如， $< 30\text{ kg}$ ）和特別地超低體重（例如， $< 20\text{ kg}$ ，特別地 $< 10\text{ kg}$ ）隊列中的HSCT-TMA患者。

【0008】 在其他實施方式中，如非限制性實例所例示的，在維持劑量後的指定時間範圍，向在該維持劑量後的指定時間範圍（例如，對於 $< 20\text{ kg}$ 的患者為2週，對於 $\geq 20\text{ kg}$ （例如， $20\text{ kg} < 30\text{ kg}$ ； $30\text{ kg} < 40\text{ kg}$ ； $40\text{ kg} < 60\text{ kg}$ ； $60\text{ kg} < 100\text{ kg}$ ；或 $\geq 100\text{ kg}$ ）的患者為4週）內接受任何（例如，一次、兩次、三次或更多次）RBC輸注的體重 $< 30\text{ kg}$ 的HSCT患者投與補充劑量的瑞利珠單抗。補充瑞利珠單抗劑量方案實現了立即、完全和持續的末端補體抑制。

【0009】 因此，本文提供了用於治療特定患者亞群（例如，在維持劑量後

4週內接受輸注（例如，血小板或RBC輸注）的體重 ≥ 30 kg的HSCT-TMA患者）的HSCT-TMA之方法，該方法包括向患者投與抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段根據特定的臨床劑量方案（例如，以特定的負荷、維持和一或多個補充劑量，和根據特定的時間表）投與（或用於投與）。本文還提供了用於治療 特定患者亞群（例如，在維持劑量後2週（ < 20 kg）或4週（ ≥ 20 kg至30 kg）內接受輸注（例如，血小板或RBC輸注）的體重 < 30 kg的HSCT-TMA患者）的HSCT-TMA之方法，該方法包括向患者投與抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段根據特定的臨床劑量方案（例如，以特定的負荷、維持和一或多個補充劑量，和根據特定的時間表）投與（或用於投與）。

【0010】 示例性抗C5抗體係包含分別具有SEQ ID NO:14和11所示序列的重鏈和輕鏈的瑞利珠單抗（ULTOMIRIS®）或其抗原結合片段和變體。在其他實施方式中，抗體包含瑞利珠單抗的重鏈和輕鏈互補決定區（CDR）或可變區（VR）。因此，在一個實施方式中，抗體包含具有SEQ ID NO:12所示序列的瑞利珠單抗重鏈可變（VH）區的CDR1、CDR2和CDR3結構域，以及具有SEQ ID NO:8所示序列的瑞利珠單抗輕鏈可變（VL）區的CDR1、CDR2和CDR3結構域。在另一個實施方式中，抗體包含分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列。在另一個實施方式中，抗體包含分別具有SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8所示胺基酸序列的VH和VL區。在另一個實施方式中，抗體包含如SEQ ID NO:13所示的重鏈恒定區。

【0011】 在另一個實施方式中，抗體包含與人新生兒Fc受體（FcRn）結合的變體人Fc恒定區，其中變體人Fc CH3恒定區在對應於天然人IgG Fc恒定區的甲硫胺酸428和天冬醯胺434的殘基處包含Met429Leu和Asn435Ser取代，各自根

據EU編號規定編號。

【0012】 在另一個實施方式中，抗體包含分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，和分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列；以及與人新生兒Fc受體（FcRn）結合的變體人Fc恒定區，其中該變體人Fc CH3恒定區在對應於天然人IgG Fc恒定區的甲硫胺酸428和天冬醯胺434的殘基處包含Met429Leu和Asn435Ser取代，各自根據EU編號規定編號。

【0013】 在另一個實施方式中，抗C5抗體包含BNJ421抗體的重鏈和輕鏈CDR或可變區（WO 2015134894和美國專利案號9,079,949所述）。在另一個實施方式中，抗C5抗體包含7086抗體的重鏈和輕鏈CDR或可變區（參見美國專利案號8,241,628和8,883,158）。在另一個實施方式中，抗C5抗體包含8110抗體的重鏈和輕鏈CDR或可變區（參見美國專利案號8,241,628和8,883,158）。在另一個實施方式中，抗C5抗體包含305LO5抗體的重鏈和輕鏈CDR或可變區（參見美國專利案號9,765,135）。在另一個實施方式中，抗C5抗體包含SKY59抗體的重鏈和輕鏈CDR或可變區。在另一個實施方式中，抗C5抗體包含REGN3918抗體的重鏈和輕鏈CDR或可變區。

【0014】 在另一個實施方式中，抗C5抗體係依庫珠單抗（eculizumab）（SOLIRIS®）的生物類似物。例如，在一個實施方式中，抗C5抗體係例如ABP 959抗體（由美國安進公司（Amgen Inc.，USA）製造）、ELIZARIA®（由俄羅斯Generium JNC公司（Generium JNC，Russia）製造）、SB12（由韓國仁川三星Bioepis公司（Samsung Bioepis，Incheon，South Korea）製造）、ISU305（來自韓國ISU Abxis公司（ISU Abxis，South Korea）的依庫珠單抗生物類似物）、ABLYZE®（來自伊朗CinnaGen公司（CinnaGen，Iran）的依庫珠單抗生物類似物）、BCD 148（來自加拿大魁北克省Biocad醫療公司（Biocad Medical，Quebec，

Canada) 的依庫珠單抗生物類似物)、特度魯單抗 (tesidolumab) (由諾華股份有限公司 (Novartis) 製造)、可伐利單抗 (Crovalimab) (由羅氏公司 (Roche) 製造)、CAN106 (由中國北海康成製藥有限公司 (CanBridge Pharmaceuticals, China) 製造) 或帕澤利單抗 (Pozelimab) (由再生元製藥公司 (Regeneron) 製造)。

【0015】 在另一個實施方式中，抗體與上述抗體中任意一個競爭結合C5上的相同表位和/或與C5上相同的表位結合。在另一個實施方式中，抗體與上述抗體中任意一個具有至少約90%的可變區胺基酸序列同一性 (例如，與SEQ ID NO:12或SEQ ID NO:8具有至少約90%、95%或99%的可變區同一性)。

【0016】 在另一個實施方式中，抗體在pH 7.4和25°C下以在 $0.1 \text{ nM} \leq K_D \leq 1 \text{ nM}$ 範圍內的親和解離常數 (K_D) 結合人C5。在另一個實施方式中，抗體在pH 7.4和25°C下以約0.5 nM的親和解離常數 (K_D) 結合人C5。在另一個實施方式中，抗體在pH 6.0和25°C下以 $K_D \geq 10 \text{ nM}$ 結合人C5。在另一個實施方式中，抗體在pH 6.0和25°C下以約22 nM的 K_D 結合人C5。在又一個實施方式中，抗體的 $[(\text{抗體或其抗原結合片段在pH 6.0和25°C下對人C5的} K_D) / (\text{抗體或其抗原結合片段在pH 7.4和25°C對人C5的} K_D)]$ 大於25。

【0017】 在某些實施方式中，本文所述之劑量方案提供最佳期望響應 (例如，有效治療)。在一些實施方式中，有效治療包括在HSCT-TMA患者中獲得立即、完全和持續的末端補體抑制。

【0018】 根據本揭露，提供了用於治療經歷了輸注 (例如，血小板或RBC輸注) 的患者中HSCT-TMA之方法，其中本揭露的抗C5抗體 (或抗原結合片段) 以包含分階段給藥、隨後維持給藥和補充給藥的給藥週期投與。在實施方式中，抗C5抗體或其抗原結合片段在 (例如，投與週期的) 第1天以負荷劑量投與一次，在 (例如，投與週期的) 第5天以負荷劑量投與一次，在 (例如，投與週期的)

第10天以負荷劑量投與一次，並且此後從第15天開始每八週投與維持劑量。在另一個實施方式中，維持劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段在治療（例如，投與週期）之後每八週投與，持續長達兩年的延長期。

【0019】 在實施方式中，抗C5抗體或其抗原結合片段在（例如，投與週期的）第1天以負荷劑量投與一次，在（例如，投與週期的）第5天以負荷劑量投與一次，在（例如，投與週期的）第10天以負荷劑量投與一次，此後從第15天開始每八週投與維持劑量，並投與補充劑量。在實施方式中，向在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。在另一個實施方式中，向在維持劑量的四週內接受RBC輸注的體重 ≥ 30 kg的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者2700 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者3000 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者3300 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者3600 mg。

【0020】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中按以下投與該抗C5抗體或其抗原結合片段：

(a) 在第1天一次，按以下負荷劑量：體重為5至 < 10 kg的患者600 mg，體重為10至 < 20 kg的患者600 mg，體重為20至 < 30 kg的患者900 mg，體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者1200 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者2400 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者2700 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者3000 mg；

(b) 在第5天一次，按以下負荷劑量：體重為5至 < 10 kg的患者300 mg，體重為10至 < 20 kg的患者300 mg，體重為20至 < 30 kg的患者300 mg，體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者300 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者600 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者

900 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者900 mg；

(c) 在第10天一次，按以下負荷劑量：體重為5至 < 10 kg的患者300 mg，體重為10至 < 20 kg的患者300 mg，體重為20至 < 30 kg的患者300 mg，體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者300 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者600 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者900 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者900 mg；以及

(d) 在第15天和

(i) 此後每四週，按以下維持劑量：體重為5至 < 10 kg的患者300或400 mg或體重為10至 < 20 kg的患者600或800 mg，或者

(ii) 此後每八週，按以下維持劑量：體重為20至 < 30 kg的患者2100 mg，體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者2700 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者3000 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者3300 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者3600 mg；

並且其中將補充劑量投與於：

(i) 體重 < 30 kg的患者，該患者在維持劑量的指定時間範圍內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍按以下劑量投與：

- a. 體重為5至 < 10 kg的患者300或400 mg，其中該指定時間範圍係兩週，
- b. 體重為10至 < 20 kg的患者600或800 mg，其中該指定時間範圍係兩週，或
- c. 體重為20至 < 30 kg的患者2100 mg，其中該指定時間範圍係四週，或者

(ii) 體重 ≥ 30 kg的患者，該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：

- a. 體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者2700 mg，
- b. 體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者3000 mg，

- c. 體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者3300 mg，或
- d. 體重 ≥ 100 kg的患者3600 mg。

【0021】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，和分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，以及與人新生兒Fc受體（FcRn）結合的變體人Fc恒定區，其中變體人Fc CH3恒定區在對應於天然人IgG Fc恒定區的甲硫胺酸428和天冬醯胺434的殘基處包含Met429Leu和Asn435Ser取代，各自根據EU編號規定編號，其中該抗C5抗體按以下投與：

(a) 在第1天一次，按以下負荷劑量：體重為5至 < 10 kg的患者600 mg，體重為10至 < 20 kg的患者600 mg，體重為20至 < 30 kg的患者900 mg，體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者1200 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者2400 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者2700 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者3000 mg；

(b) 在第5天一次，按以下負荷劑量：體重為5至 < 10 kg的患者300 mg，體重為10至 < 20 kg的患者300 mg，體重為20至 < 30 kg的患者300 mg，體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者300 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者600 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者900 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者900 mg；

(c) 在第10天一次，按以下負荷劑量：體重為5至 < 10 kg的患者300 mg，體重為10至 < 20 kg的患者300 mg，體重為20至 < 30 kg的患者300 mg，體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者300 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者600 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者900 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者900 mg；以及

(d) 在第15天和

(i) 此後每四週，按以下維持劑量：體重為5至 < 10 kg的患者300或400 mg

或體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，或者

(ii) 此後每八週，按以下維持劑量：體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或體重≥ 100 kg的患者3600 mg；

並且其中將補充劑量投與於：

(i) 體重< 30 kg的患者，該患者在維持劑量的指定時間範圍內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍按以下劑量投與：

- a. 體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg，其中該指定時間範圍係兩週，
- b. 體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，其中該指定時間範圍係兩週，或
- c. 體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，其中該指定時間範圍係四週，或者

(ii) 體重≥ 30 kg的患者，該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：

- a. 體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，
- b. 體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，
- c. 體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或
- d. 體重≥ 100 kg的患者3600 mg。

【0022】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的瑞利珠單抗，其中瑞利珠單抗按以下投與：

(a) 在第1天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者600 mg，體重為10至< 20 kg的患者600 mg，體重為20至< 30 kg的患者900 mg，體重≥ 30至< 40

kg的患者1200 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者2400 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者2700 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者3000 mg；

(b) 在第5天一次，按以下負荷劑量：體重為5至 < 10 kg的患者300 mg，體重為10至 < 20 kg的患者300 mg，體重為20至 < 30 kg的患者300 mg，體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者300 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者600 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者900 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者900 mg；

(c) 在第10天一次，按以下負荷劑量：體重為5至 < 10 kg的患者300 mg，體重為10至 < 20 kg的患者300 mg，體重為20至 < 30 kg的患者300 mg，體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者300 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者600 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者900 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者900 mg；以及

(d) 在第15天和

(i) 此後每四週，按以下維持劑量：體重為5至 < 10 kg的患者300或400 mg或體重為10至 < 20 kg的患者600或800 mg，或者

(ii) 此後每八週，按以下維持劑量：體重為20至 < 30 kg的患者2100 mg，體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者2700 mg，體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者3000 mg，體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者3300 mg，或體重 ≥ 100 kg的患者3600 mg；

並且其中將補充劑量投與於：

(i) 體重 < 30 kg的患者，該患者在維持劑量的指定時間範圍內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍按以下劑量投與：

- a. 體重為5至 < 10 kg的患者300或400 mg，其中該指定時間範圍係兩週，
- b. 體重為10至 < 20 kg的患者600或800 mg，其中該指定時間範圍係兩週，或
- c. 體重為20至 < 30 kg的患者2100 mg，其中該指定時間範圍係四週，或

者

(ii) 體重 ≥ 30 kg的患者，該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：

- a. 體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者2700 mg，
- b. 體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者3000 mg，
- c. 體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者3300 mg，或
- d. 體重 ≥ 100 kg的患者3600 mg。

【0023】 並且其中該治療使得LDH水平降低至正常水平內或降低至低於視為的ULN水平（例如，在105-333 IU/L（國際單位/升）以內）50%以內，抗C5抗體或其抗原結合片段的血清谷濃度為至少175 $\mu\text{g/mL}$ 或更高，和/或游離C5濃度為0.5 $\mu\text{g/mL}$ 或更低（例如，0.4 $\mu\text{g/mL}$ 、0.3 $\mu\text{g/mL}$ 、0.2 $\mu\text{g/mL}$ 、或0.1 $\mu\text{g/mL}$ 或更低）。

【0024】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重為5至 < 10 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (d) 在第15天和此後每四週，按300 mg的維持劑量；以及

(e) 向在維持劑量的指定時間範圍內接受RBC輸注的患者投與300 mg的補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍投與，其中該指定時間範

圍係兩週。

【0025】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重為5至< 10 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (d) 在第15天和此後每四週，按400 mg的維持劑量；以及

(e) 向在維持劑量的指定時間範圍內接受RBC輸注的患者投與400 mg的補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍投與，其中該指定時間範圍係兩週。

【0026】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重為10至< 20 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (d) 在第15天和此後每四週，按600 mg的維持劑量，以及

(e) 向在維持劑量的指定時間範圍內接受RBC輸注的患者投與600 mg的補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍投與，其中該指定時間範圍係兩週。

【0027】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重為10至< 20 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (d) 在第15天和此後每四週，按800 mg的維持劑量，以及

(e) 向在維持劑量的指定時間範圍內接受RBC輸注的患者投與800 mg的補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍投與，其中該指定時間範圍係兩週。

【0028】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重為20至< 30 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每八週，按2100 mg的維持劑量；以及

(e) 向在維持劑量的指定時間範圍內接受RBC輸注的患者投與2100 mg的補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍投與，其中該指定時間範圍係四週。

【0029】 在一些實施方式中，如有必要，根據如圖3所示的臨床演算法投與補充劑量。在一些實施方式中，如有必要，根據如表7所示的臨床演算法投與補充劑量。

【0030】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按1200 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；以及

(d) 在第15天和此後每八週，按2700 mg的維持劑量，

並且其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與2700 mg的補充劑量。

【0031】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和

CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按1200 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按2700 mg的維持劑量，

其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與2700 mg的補充劑量，並且其中該治療實現立即、完全和持續的末端補體抑制。

【0032】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按2400 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按600 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按600 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3000 mg的維持劑量，

並且其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與3000 mg的補充劑量。

【0033】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、

CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按2400 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按600 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按600 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3000 mg的維持劑量，

其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與3000 mg的補充劑量，並且其中該治療實現立即、完全和持續的末端補體抑制。

【0034】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按2700 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按900 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3300 mg的維持劑量，

並且其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與3300 mg的補充劑量。

【0035】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含

以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按2700 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按900 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3300 mg的維持劑量，

其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與3300 mg的補充劑量，並且其中該治療實現立即、完全和持續的末端補體抑制。

【0036】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重 ≥ 100 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按3000 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按900 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3600 mg的維持劑量，

並且其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與3600 mg的補充劑量。

【0037】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者、較佳的是

輸注了RBC的HSCT-TMA患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重 ≥ 100 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按3000 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按900 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3600 mg的維持劑量，

其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與3600 mg的補充劑量，並且其中該治療實現立即、完全和持續的末端補體抑制。

【0038】 在一些實施方式中，其中患者在第一維持劑量後的2週內經歷RBC輸注，該患者僅在2次維持劑量之間的中間點接受一次輸注後補充劑量的抗C5抗體（例如，瑞利珠單抗）。由於對於某些較低體重的隊列（例如， < 20 kg；參見表8），每四週（Q4W）投與維持劑量，因此第2週之後（例如，維持劑量後14天）投與補充劑量的抗C5抗體（例如，瑞利珠單抗）。

【0039】 在一些實施方式中，其中患者在第一維持劑量後的4週內經歷RBC輸注，該患者僅在2次維持劑量之間的中間點接受一次輸注後補充劑量的抗C5抗體（例如，瑞利珠單抗）。由於每八週（Q8W）投與維持劑量，因此第4週之後（例如，維持劑量後28天）投與補充劑量的抗C5抗體（例如，瑞利珠單抗）。在這樣的實施方式中，如果患者在第二維持給藥期期間沒有經歷任何輸注，則在該維持給藥週期期間不需要補充劑量。同樣，如果患者在第二維持給藥期的後半段期間經歷RBC輸注，則在該維持給藥週期期間不需要補充給藥。換句話說，如

果第一次RBC輸注發生在前一次維持劑量後超過4週，則不需要輸注後補充劑量。此外，如果患者在負荷劑量期期間接受輸注，則不投與補充給藥。

【0040】 在本揭露的一或多種治療方法的一些實施方式中，在給定維持劑量後2週期間（對於體重 < 20 kg的參與者，）或4週期間（對於體重 ≥ 20 kg的參與者），持續補充給藥方案，直至不投與輸注。

【0041】 根據本文所述之治療方法，如果在最後維持劑量後2週或4週內向患者提供任何量的RBC輸注，則在例如該最後維持劑量後僅2週（< 20 kg的患者）或僅4週（≥ 20 kg的患者）向HSCT-TMA患者投與一次輸注後補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）。

【0042】 在另一個實施方式中，投與抗C5抗體或其抗原結合片段持續一或多個投與週期。在一個實施方式中，治療（例如，投與週期）為至少26週、至少52週、至少1.5年、至少2年。

【0043】 在另一個實施方式中，在投與補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）後，實現了立即、完全和持續的末端補體抑制。

【0044】 在一個實施方式中，本文揭露的治療方法還包括投與最佳支持治療（BSC）措施。BSC措施包括但不限於輸血支持、皮質類固醇、透析和抗高血壓藥物。

【0045】 在一個實施方式中，患者以前沒有用依庫珠單抗治療過。在另一個實施方式中，患者以前已用依庫珠單抗治療過。在另一個實施方式中，患者以前已用依庫珠單抗治療，並且（例如，投與週期的）第1天距患者最後一次劑量的依庫珠單抗兩週或更長時間。

【0046】 在另一個方面，所描述的治療方案足以維持抗C5抗體或其抗原結合片段的特定血清谷濃度。在一個實施方式中，例如，治療方案維持抗C5抗體或其抗原結合片段的血清谷濃度為50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、

100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200、205、210、215、220、225、230、240、245、250、255、260、265、270、280、290、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395、400、405、410、415、420、425、430、435、440、445、450、455、460、465、470、475、480、485、490、495、500、505、510、515、520、525、530、535、540、545、550、555、560、565、570、575、580、585、590、595、600、605、610、615、620、625、630、635、640、645、650、655、660、665、670、675、680、685、690、695、700 $\mu\text{g/mL}$ 或更高。在一個實施方式中，治療方案維持抗C5抗體或其抗原結合片段的血清谷濃度為100 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、150 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、200 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、250 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、300 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、350 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、400 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、或450 $\mu\text{g/mL}$ 或更高。在另一個實施方式中，治療維持抗C5抗體或其抗原結合片段的血清谷濃度在100 $\mu\text{g/mL}$ 和700 $\mu\text{g/mL}$ 之間；較佳的是在300 $\mu\text{g/mL}$ 和600 $\mu\text{g/mL}$ 之間。在另一個實施方式中，治療維持抗C5抗體或其抗原結合片段的血清谷濃度為約475 $\mu\text{g/mL}$ 。在一個實施方式中，治療方案維持抗C5抗體或其抗原結合片段的血清峰濃度為小於約1800、1780、1760、1740、1720、1700、1680、1660、1640、1620、1600、1580、1560、1540、1520、1500、1480、1460、1440、1420、1400、1380、1360、1340、1320、1300、1280、1260、1240、1220、1200、1180、1160、1140、1120、1100、1080、1060、1040、1020、1000、980、960、940、920、或900 $\mu\text{g/mL}$ 或更小。在實施方式中，治療維持抗C5抗體或其抗原結合片段的血清峰濃度在900 $\mu\text{g/mL}$ 和1800 $\mu\text{g/mL}$ 之間；較佳的是在1050 $\mu\text{g/mL}$ 和1550 $\mu\text{g/mL}$ 之間。在另一個實施方式中，治療維持抗C5抗體或其抗原結合片段的血清峰濃度為約1350 $\mu\text{g/mL}$ 。

【0047】 在另一個實施方式中，為了獲得有效響應，以一定的量和頻率向

患者投與抗C5抗體，以維持至少50 µg、55 µg、60 µg、65 µg、70 µg、75 µg、80 µg、85 µg、90 µg、95 µg、100 µg、105 µg、110 µg、115 µg、120 µg、125 µg、130 µg、135 µg、140 µg、145 µg、150 µg、155 µg、160 µg、165 µg、170 µg、175 µg、180 µg、185 µg、190 µg、195 µg、200 µg、205 µg、210 µg、215 µg、220 µg、225 µg、230 µg、235 µg、240 µg、245 µg、250 µg、255 µg、260 µg、270 µg、280 µg、290 µg、300 µg、320 µg、340 µg、360 µg、380 µg、400 µg、420 µg、440 µg、460 µg、480 µg、500 µg、550 µg、600 µg、650 µg、700 µg、750 µg、800 µg、850 µg、900 µg、950 µg、1000 µg、1050 µg、1100 µg、1150 µg、1200 µg、1250 µg、1300 µg、1350 µg、1400 µg、1450 µg、1500 µg、1550 µg、1600 µg、1650 µg、1700 µg、1750 µg或更多，例如1800 µg抗體/毫升患者血液。

【0048】 在實施方式中，為了獲得有效響應，以一定的量和頻率向患者投與抗C5抗體（例如，瑞利珠單抗），以維持抗C5抗體（例如，瑞利珠單抗）的最小和最大血漿濃度(±標準差)在給藥間隔內較佳的是分別在474(±200) µg/mL和1350(±430) µg/mL之間。

【0049】 在另一個實施方式中，為了獲得有效響應，以一定的量和頻率向患者投與抗C5抗體，以維持最小游離C5濃度。在一個實施方式中，例如，以一定的量和頻率向患者投與抗C5抗體，以維持0.5 µg/mL或更低（例如，0.4 µg/mL、0.3 µg/mL、0.2 µg/mL、或0.1 µg/mL或更低）的游離C5濃度。

【0050】 可以將抗C5抗體或其抗原結合片段藉由任何合適的方法投與於患者。在一個實施方式中，抗體經配製用於靜脈內投與。

【0051】 本文所提供的治療方法的療效可使用任何適合的方式評估。在一個實施方式中，對於HSCT-TMA患者，治療產生選自由以下組成之群組的至少一種治療效果：與基線相比，微血管病性溶血性貧血、血小板減少、內皮損傷、腎損害、腎衰竭、漿膜炎、肺性高血壓和多系統器官衰竭減少或停止。

【0052】 在另一個實施方式中，治療使得 (a) 在前7天沒有輸血支持的情況下，血小板計數 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ ，(b) $\text{LDH} < 1.5 \times \text{ULN}$ ，和 (c) 不存在血球裂片（如果在基線時存在血球裂片）。

【0053】 在另一個實施方式中，治療使得 (a) 在前7天沒有輸血支持的情況下，血小板計數 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ ，(b) $\text{LDH} < 1.5 \times \text{ULN}$ ，(c) 不存在血球裂片（如果在基線時存在血球裂片），和 (d) 蛋白尿相對於基線減少至少50%。在一個實施方式中，蛋白尿係指蛋白質/肌酸酐比率 $\geq 0.5 \text{ mg/mg}$ 。

【0054】 在另一個實施方式中，治療使得產生有利的血液學響應。

【0055】 在另一個實施方式中，治療使得LDH正常化、紅血球和血小板輸注需求得以解決、且血球裂片消失。

【0056】 在另一個實施方式中，治療使得患者能夠在沒有輸血支持的情況下維持血紅素 $\geq 8 \text{ g/dL}$ 。在另一個實施方式中，在沒有輸血支持的情況下，治療使得血紅素 $\geq 8 \text{ g/dL}$ 。

【0057】 在另一個實施方式中，與基線相比，治療使得LDH降低、血小板增加和/或血紅素增加。

【0058】 在另一個實施方式中，與基線相比，治療產生正常水平的血清肌酸酐。

【0059】 在另一個實施方式中，與基線相比，治療使得腎、心血管、肺、CNS和/或GI系統中TMA相關器官功能障礙有改善。

【0060】 在另一個實施方式中，治療實現末端補體抑制。

【0061】 在另一個實施方式中，治療使不良事件減少。

【0062】 在另一個實施方式中，治療促使與血管炎症（例如，脫落腫瘤壞死因子受體1 [TNF-R1]）、內皮損傷和/或激活（例如，凝血酶調節蛋白和脫落血管細胞黏附分子1 [VCAM-1]）、腎損傷（例如，胱蛋白C）和/或補體蛋白和補體

激活途徑產物相關的生物標誌物向正常水平轉變。在另一個實施方式中，治療促使凝血酶調節蛋白（TM）和/或黏結蛋白聚糖-1（SYND1）向正常水平轉變。在另一個實施方式中，治療促使補體因子Ba向正常水平轉變。

【0063】 在另一個實施方式中，治療使得如經由生活品質評估（例如，生活品質評定問卷（PedsQL）量表或EQ-5D-5L問卷）所評估的生活品質相對於基線有所變化。

【0064】 在另一個實施方式中，與基線相比，如藉由乳酸脫氫酶（LDH）水平評估，治療使得溶血減少。在一個實施方式中，根據所揭露的方法治療的患者的LDH水平降低至接近正常水平或降低至高於視為的正常水平（例如，在105-333 IU/L（國際單位/升）以內）10%以內或20%以內。在另一個實施方式中，在整個治療維持期間，患者的LDH水平正常化。在另一個實施方式中，所治療患者的LDH水平在治療維持期間的至少95%的時間裡正常化。在另一個實施方式中，所治療患者的LDH水平在治療維持期間的至少90%、85%或80%的時間裡正常化。在一個實施方式中，在起始治療之前，患者的LDH水平高於正常上限 ≥ 1.5 倍（ $LDH \geq 1.5 \times ULN$ ）。

【0065】 在一個實施方式中，根據所揭露的方法治療的患者的LDH水平降低至正常水平內或降低至低於視為的ULN水平（例如，在105-333 IU/L（國際單位/升）以內）10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%或50%以內。在一個實施方式中，在起始治療之前，患者的LDH水平高於ULN ≥ 1.5 倍（ $LDH \geq 1.5 \times ULN$ ）。

【0066】 在一個實施方式中，與基線相比，根據所揭露的方法治療的患者經歷10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、

22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%或60%的LDH百分比變化。

【0067】 還提供了包含藥物組成物的套組 (kit)，該藥物組成物含有適用於在本文所述之方法 (例如用於有效治療經歷了至少一種輸注 (例如，血小板或RBC輸注) 的HSCT-TMA患者之方法) 中使用的治療有效量的抗C5抗體或其抗原結合片段 (如瑞利珠單抗) 和藥學上可接受的載體。在一個實施方式中，套組包含：(a) 一定劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其包含具有SEQ ID NO:12所示序列的重鏈可變區的CDR1、CDR2和CDR3結構域，以及具有SEQ ID NO:8所示序列的輕鏈可變區的CDR1、CDR2和CDR3結構域；以及(b) 用於在本文所述方法中使用該抗C5抗體或其抗原結合片段的說明書。

【0068】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重為5至< 10 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每四週，按300 mg的維持劑量；以及

(e) 300 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的2週內接受紅血球 (RBC) 輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【0069】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重為5至< 10 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每四週，按400 mg的維持劑量；以及

(e) 400 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的2週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【0070】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重為10至< 20 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每四週，按600 mg的維持劑量，以及

(e) 600 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的2週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【0071】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重為10至< 20 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每四週，按800 mg的維持劑量，以及

(e) 800 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的2週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【0072】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重為20至< 30 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按900 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每八週，按2100 mg的維持劑量；以及

(e) 2100 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的4週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【0073】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重 ≥ 30 至< 40 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按1200 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每八週，按2700 mg的維持劑量，

以及(e) 2700 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的4週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【0074】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重 ≥ 40 至< 60 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按2400 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按600 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按600 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每八週，按3000 mg的維持劑量，

以及 (e) 3000 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的4週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【0075】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按2700 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按900 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按900 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每八週，按3300 mg的維持劑量，

以及 (e) 3300 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的4週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【0076】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重 ≥ 100 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按3000 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按900 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按900 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每八週，按3600 mg的維持劑量，

以及 (e) 3600 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的4週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【0077】 在另一個方面，提供了抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗（ULTOMIRIS®）），用於在治療在治療的維持期的前半段期間經歷了RBC輸注的HSCT-TMA患者中使用，其中按以下投與該抗C5抗體或其抗原結合

片段：

(a) 在第1天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者600 mg，體重為10至< 20 kg的患者600 mg，體重為20至< 30 kg的患者900 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者1200 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者2400 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者2700 mg，或體重≥ 100 kg的患者3000 mg；

(b) 在第5天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重≥ 100 kg的患者900 mg；

(c) 在第10天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重≥ 100 kg的患者900 mg；以及

(d) 在第15天和

(i) 此後每四週，按以下維持劑量：體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg或體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，或者

(ii) 此後每八週，按以下維持劑量：體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或體重≥ 100 kg的患者3600 mg；

並且其中將補充劑量投與於：

(i) 體重< 30 kg的患者，該患者在維持劑量的指定時間範圍內接受RBC輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍按以下劑量投與：

a. 體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg，其中該指定時間範圍係兩週，

b. 體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，其中該指定時間範圍係兩

週，或

c. 體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，其中該指定時間範圍係四週，或者

(ii) 體重 $\geq$ 30 kg的患者，該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：

- a. 體重 $\geq$ 30至< 40 kg的患者2700 mg，
- b. 體重 $\geq$ 40至< 60 kg的患者3000 mg，
- c. 體重 $\geq$ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或
- d. 體重 $\geq$ 100 kg的患者3600 mg。

【0078】 本文進一步提供了抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗（ULTOMIRIS®））用於治療在治療的維持期的前半段期間經歷了RBC輸注的HSCT-TMA患者之用途，其中按以下投與該抗C5抗體或其抗原結合片段：

(a) 在第1天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者600 mg，體重為10至< 20 kg的患者600 mg，體重為20至< 30 kg的患者900 mg，體重 $\geq$ 30至< 40 kg的患者1200 mg，體重 $\geq$ 40至< 60 kg的患者2400 mg，體重 $\geq$ 60至< 100 kg的患者2700 mg，或體重 $\geq$ 100 kg的患者3000 mg；

(b) 在第5天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重 $\geq$ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重 $\geq$ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重 $\geq$ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重 $\geq$ 100 kg的患者900 mg；

(c) 在第10天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重 $\geq$ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重 $\geq$ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重 $\geq$ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重 $\geq$ 100 kg的患者900 mg；以及

(d) 在第15天和

(i) 此後每四週，按以下維持劑量：體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg或體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，或者

(ii) 此後每八週，按以下維持劑量：體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或體重≥ 100 kg的患者3600 mg；

並且其中將補充劑量投與於：

(i) 體重< 30 kg的患者，該患者在維持劑量的指定時間範圍內接受RBC輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍按以下劑量投與：

- a. 在維持劑量後兩週，體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg，
- b. 在維持劑量後兩週，體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，或
- c. 在維持劑量後四週，體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，或者

(ii) 體重≥ 30 kg的患者，該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：

- a. 體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，
- b. 體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，
- c. 體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或
- d. 體重 ≥ 100 kg的患者3600 mg。

【圖式簡單說明】

【0079】 [圖1]係示出了每個患者的瑞利珠單抗藥物動力學（PK）曲線之圖。在第5天和第10天，瑞利珠單抗濃度維持在175 µg/mL閾值（虛線）以上。

【0080】 [圖2]係示出了每個患者的游離C5濃度-時間曲線（即，藥效學（PD）曲線）之圖。所有患者的游離C5濃度均低於0.5 µg/mL閾值（虛線）。

【0081】 [圖3]係描繪用於評估RBC後補充給藥的臨床演算法之示意圖。

【實施方式】

I.定義

【0082】 如本文所用，術語「受試者」或「患者」係人患者（例如，患有造血幹細胞移植相關血栓性微血管病（HSCT-TMA）的患者）。

【0083】 如本文所用，術語「兒童」患者係被醫生或護理人員分類為屬於非成人類別的人患者，並且可以包括例如新生兒（早產兒和足月兒二者）、嬰兒、兒童和青少年。通常，兒童患者係18歲以下（<18歲）的患者。

【0084】 如本文所用，術語「成人」患者係已經被醫生或護理人員分類為人患者，例如，基於年齡、發育狀態、生理特徵等的例如不是新生兒、嬰兒、兒童或青少年的患者。通常，成年患者係18歲或以上（≥18歲）的患者。

【0085】 HSCT-TMA係由可由移植過程中的數種機制觸發的系統性血管內皮損傷引起的多因素障礙。其經由內皮損傷出現並影響腎臟和其他器官。據估計，30%的患有HSCT TMA患者將表現出重度疾病（Rosenthal等人, *J. Blood Med.* [血醫學雜誌] 2016;7:181-186），並且在該等情況下，患有HSCT-TMA的患者發生全身性血管損傷，表現為腎損害、漿膜炎、肺性高血壓和多系統器官衰竭。在一個實施方式中，TMA診斷基於同時出現的所有以下標準：(a) 新生血小板減少或血小板輸注無效，其中：新生血小板減少定義為血小板計數新下降至 $\leq 50,000/\text{mm}^3$ ，輸注無效定義為輸注後10-60分鐘血小板增量未能超過輸注觸發值，或在至少2次血小板輸注之後的輸注後20-24小時升高低於 $10 \times 10^9/\text{L}$ ，(b) 新生貧血（定義為血紅素新下降至 $\leq 8 \text{ g/dL}$ ）或輸注需求增加（定義為需要實施更頻繁的輸注以便維持血紅素 $\geq 8 \text{ g/dL}$ ），(c) 下列溶血標誌物中的任一者：LDH $> 1.5 \times \text{ULN}$ 或在周邊血塗片中出現血球裂片 ≥ 2 高倍視野（HPF），(d) 現場尿分析中

的蛋白尿，其中蛋白尿定義為蛋白質/肌酸酐比率 ≥ 0.5 mg/mg。蛋白尿的存在應藉由第二次測量（其中兩次測量至少相隔4小時）來確認；(e) 存在高血壓，高血壓定義為存在以下3種情況中的任何一種：在至少間隔1小時的連續2次測量中，收縮壓 ≥ 139 mm Hg或舒張壓大於80 mm Hg。

【0086】 如本文所用，「有效治療」係指產生有益效果的治療，例如，改善疾病或障礙的至少一種症狀。有益效果可以採取相對於基線改善的形式，例如，相對於根據該方法開始療法之前進行的測量或觀察的改善。有效治療可指緩解HSCT-TMA的至少一種症狀（例如，微血管病性溶血性貧血、血小板減少、內皮損傷、腎損害、腎衰竭、漿膜炎、肺性高血壓和多系統器官衰竭）。

【0087】 術語「有效量」係指提供所需生物學、治療和/或預防結果的藥劑的量。該結果可為減少、改善、緩和、減輕、延遲和/或緩解疾病的一或多種體征、症狀或原因，或任何其他期望的生物學系統改變。在一個實例中，「有效量」係抗C5抗體或其抗原結合片段的量，其被臨床證明緩解HSCT-TMA的至少一種症狀（例如，微血管病性溶血性貧血、血小板減少、內皮損傷、腎損害、腎衰竭、漿膜炎、肺性高血壓和多系統器官衰竭）。有效量可以一次或多次投與。

【0088】 如本文所用，術語「負荷劑量」係指在投與週期（例如，在第1、5和10天）期間投與的初始劑量。

【0089】 如本文所用，術語「維持」和「維持期」可互換使用，並且係指治療的第二階段（例如，從第15天開始每八週投與的劑量）。在某些實施方式中，只要觀察到臨床益處就繼續治療或繼續治療直到發生無法控制的毒性或疾病進展。

【0090】 如本文所用，術語「補充劑量」係指投與至在維持劑量後4週內接受了RBC輸注的HSCT-TMA患者（例如，體重 ≥ 30 kg）的額外劑量。

【0091】 如本文所用，術語「血液輸注」係指將全血或部分血液例如經由

靜脈注入患者血流的過程。血液可能是由另一個人捐獻的，也可能是從患者身上抽取並儲存起來備用的。

【0092】 如本文所用，術語「紅血球（RBC）輸注」係指將紅血球（即從捐獻的全血或藉由供體單採獲得的濃縮紅血球）例如經由靜脈輸注到患者的血流中。大多數RBC輸注係輸注濃縮RBC，該等濃縮RBC藉由從全血採集中去除血漿或藉由單採製備，隨後與添加劑一起儲存以增強細胞生存力和儲存期。

【0093】 如本文所用，術語「血清谷水平」係指血清中存在的藥劑（例如，抗C5抗體或其抗原結合片段）或藥物的最低水平。相比之下，「血清峰水平」係指血清中藥劑的最高水平。「平均血清水平」係指血清中藥劑隨時間的平均水平。

【0094】 術語「抗體」描述了包含至少一個抗體來源的抗原結合位點（例如，VH/VL區或Fv、或CDR）的多肽。抗體包括已知形式的抗體，例如，抗體可為人抗體、人源化抗體、雙特異性抗體或嵌合抗體。抗體也可為Fab、Fab'2、ScFv、SMIP、Affibody[®]、奈米抗體或單結構域抗體。抗體也可為以下任何同種型：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgAsec、IgD、IgE或其組合。抗體可為天然存在的抗體或已經藉由蛋白質工程技術改變的抗體（例如，藉由突變、缺失、取代、與非抗體部分軛合）。抗體可以包括例如一或多個變體胺基酸（與天然存在的抗體相比），其改變抗體的特性（例如，功能特性）。許多這樣的改變在本領域中係已知的，它們影響例如半衰期、效應功能和/或患者對抗體的免疫響應。術語抗體還包括包含至少一個抗體衍生的抗原結合位點的人工或工程化的多肽構建體。

II. 抗C5抗體

【0095】 本文所述之抗C5抗體與補體成分C5（例如，人C5）結合並抑制C5裂解成片段C5a和C5b。如上所述，相對於用於治療目的的其他抗C5抗體（例如，依庫珠單抗），這樣的抗體還具有例如改善的藥物動力學特性。

【0096】 適用於本文所述方法的抗C5抗體（或衍生自該抗體的VH/VL結構域）可以使用本領域已知的方法產生。可替代地，可以使用本領域公認的抗C5抗體。也可以使用與任何該等本領域公認的抗體或本文所述之抗體競爭結合C5的抗體。

【0097】 示例性抗C5抗體係包含分別具有SEQ ID NO:14和11中所示序列的重鏈和輕鏈的瑞利珠單抗或其抗原結合片段和變體。瑞利珠單抗（也稱為ULTOMIRIS®、BNJ441和ALXN1210）描述於WO 2015134894和美國專利案號9,079,949中，它們的全部教導內容藉由引用特此併入。在本文件通篇，術語瑞利珠單抗、BNJ441和ALXN1210可互換使用，但都係指同一抗體。瑞利珠單抗選擇性地結合人補體蛋白C5，在補體激活過程中抑制其裂解為C5a和C5b。這種抑制防止促炎介質C5a的釋放和溶細胞孔形成性攻膜複合物（MAC）C5b-9的形成，同時保留對微生物的調理作用和免疫複合物的清除至關重要的補體激活的近端或早期成分（例如，C3和C3b）。

【0098】 在KEGG藥物數據庫（<https://www.kegg.jp/entry/D11054>）中登記的瑞利珠單抗的多肽序列顯示可變重鏈的N-末端胺基酸係「X」，但是該數據庫沒有說明X係什麼。瑞利珠單抗的化學文摘（CAS）（CAS 1803171-55-2）也顯示N-末端X係焦麩胺酸（在CAS報告中指定為「鏈1焦麩胺酸-1」）。儘管該資訊可能看起來不同於瑞利珠單抗的VH序列，例如，包含SEQ ID NO: 12所示胺基酸序列的重鏈可變區多肽和/或包含SEQ ID NO:14所示胺基酸序列的重鏈多肽，但是在專利序列和藥物數據庫/CAS序列之間存在比對，因為本領域中認識到多肽和/或抗體序列中的N-末端Q在製程開發過程中環化，以產生接近100%的藥物產物轉化為焦麩胺酸鹽（Pryo-Q），如以下中揭露：Liu等人（J Pharm Sci. [藥物科學 雜誌] 2019年10月;108(10):3194-3200）<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31145921/>和Nguyen等人（Int. J. Mol. Sci. [國際分子科學雜誌] 2017年7月20

日;18(7):1575) https://www.researchgate.net/figure/Cyclization-reactions-of-N-terminal-glutamine-and-glutamate-residues-in-a-polypeptide_fig4_318926365。以下文獻中提供了額外資訊：Xu等人 (*MAbs* [單株抗體], 2019年2月/3月;11(2):239-264) 的第7頁和表4以及以下參考出版物：(1) Yu等人, 「Investigation of N-terminal glutamate cyclization of recombinant monoclonal antibody in formulation development [配製物開發中重組單株抗體N-末端麩胺酸環化的研究]」, *J. Pharm. Biomed. Anal.* [藥學和生物醫學分析雜誌], 2006, 42, 455-463和Dick等人, 「Determination of the origin of the N-terminal pyro-glutamate variation in monoclonal antibodies using model peptides [使用模型肽確定單株抗體中N-末端焦麩胺酸鹽轉化的來源]」, *Biotechnol. Bioeng.* [生物技術與生物工程], 2007, 97, 544-553, 其揭露內容藉由引用以其全文併入。

【0099】 在其他實施方式中, 抗體包含瑞利珠單抗的重鏈和輕鏈CDR或可變區。因此, 在一個實施方式中, 抗體包含具有SEQ ID NO:12所示序列的瑞利珠單抗VH區的CDR1、CDR2和CDR3結構域, 以及具有SEQ ID NO:8所示序列的瑞利珠單抗VL區的CDR1、CDR2和CDR3結構域。在另一個實施方式中, 抗體包含分別具有SEQ ID NO:19、18和3所示序列的重鏈CDR1、CDR2和CDR3結構域, 以及分別具有SEQ ID NO:4、5和6所示序列的輕鏈CDR1、CDR2和CDR3結構域。在另一個實施方式中, 抗體包含分別具有SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8所示胺基酸序列的VH和VL區。

【0100】 另一種示例性抗C5抗體係包含分別具有SEQ ID NO:20和11所示序列的重鏈和輕鏈的抗體BNJ421或其抗原結合片段和變體。BNJ421 (也稱為ALXN1211) 描述於WO 2015134894和美國專利案號9,079,949中, 其全部教導內容藉由引用特此併入。

【0101】 在其他實施方式中, 抗體包含BNJ421的重鏈和輕鏈CDR或可變

區。因此，在一個實施方式中，抗體包含具有SEQ ID NO:12所示序列的BNJ421 VH區的CDR1、CDR2和CDR3結構域，以及具有SEQ ID NO:8所示序列的BNJ421 VL區的CDR1、CDR2和CDR3結構域。在另一個實施方式中，抗體包含分別具有SEQ ID NO:19、18和3所示序列的重鏈CDR1、CDR2和CDR3結構域，以及分別具有SEQ ID NO:4、5和6所示序列的輕鏈CDR1、CDR2和CDR3結構域。在另一個實施方式中，抗體包含分別具有SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8所示胺基酸序列的VH和VL區。

【0102】 CDR的確切邊界根據不同的方法進行了不同的定義。在一些實施方式中，輕鏈或重鏈可變結構域內的CDR或框架區的位置如以下所定義：Kabat等人[(1991)「Sequences of Proteins of Immunological Interest [具有免疫學意義的蛋白質序列].」NIH出版號91-3242, U.S. Department of Health and Human Services [美國衛生與公眾服務部], 貝塞斯達, 馬里蘭州]。在這種情況下，CDR可以稱為「Kabat CDR」（例如，「Kabat LCDR2」或「Kabat HCDR1」）。在一些實施方式中，輕鏈或重鏈可變區的CDR的位置如以下所定義：Chothia等人（*Nature* [自然], 342:877-83, 1989）。因此，該等區域可以稱為「Chothia CDR」（例如，「Chothia LCDR2」或「Chothia HCDR3」）。在一些實施方式中，輕鏈和重鏈可變區的CDR的位置可以如Kabat-Chothia組合定義所定義。在這樣的實施方式中，該等區域可稱為「組合的Kabat-Chothia CDR。」Thomas, C.等人(*Mol. Immunol.* [分子免疫學], 33:1389-401, 1996)舉例說明了根據Kabat和Chothia編號方案鑒定CDR邊界。

【0103】 另一種示例性抗C5抗體係美國專利案號8,241,628和8,883,158中描述的7086抗體。在一個實施方式中，抗體包含7086抗體的重鏈和輕鏈CDR或可變區（參見美國專利案號8,241,628和8,883,158）。在另一個實施方式中，抗體或其抗原結合片段包含分別具有SEQ ID NO:21、22和23所示序列的重鏈CDR1、

CDR2和CDR3結構域，以及分別具有SEQ ID NO:24、25和26所示序列的輕鏈 CDR1、CDR2和CDR3結構域。在另一個實施方式中，抗體或其抗原結合片段包含具有SEQ ID NO:27所示序列的7086抗體VH區，以及具有SEQ ID NO:28所示序列的7086抗體VL區。

【0104】 另一種示例性抗C5抗體係美國專利案號8,241,628和8,883,158中也描述的8110抗體。在一個實施方式中，抗體包含8110抗體的重鏈和輕鏈CDR或可變區。在另一個實施方式中，抗體或其抗原結合片段包含分別具有SEQ ID NO:29、30和31所示序列的重鏈CDR1、CDR2和CDR3結構域，以及分別具有SEQ ID NO:32、33和34所示序列的輕鏈CDR1、CDR2和CDR3結構域。在另一個實施方式中，抗體包含具有SEQ ID NO:35所示序列的8110抗體VH區和具有SEQ ID NO:36所示序列的8110抗體VL區。

【0105】 另一種示例性抗C5抗體係美國專利案號9,765,135中描述的305LO5抗體。在一個實施方式中，抗體包含305LO5抗體的重鏈和輕鏈CDR或可變區。在另一個實施方式中，抗體或其抗原結合片段包含分別具有SEQ ID NO:37、38和39所示序列的重鏈CDR1、CDR2和CDR3結構域，以及分別具有SEQ ID NO:40、41和42所示序列的輕鏈CDR1、CDR2和CDR3結構域。在另一個實施方式中，抗體包含具有SEQ ID NO:43所示序列的305LO5抗體VH區和具有SEQ ID NO:44所示序列的305LO5抗體VL區。

【0106】 另一種示例性抗C5抗體係SKY59抗體（Fukuzawa, T.等人，*Sci. Rep.* [科學報導], 7:1080, 2017）。在一個實施方式中，抗體包含SKY59抗體的重鏈和輕鏈CDR或可變區。在另一個實施方式中，抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO:45的重鏈和含有SEQ ID NO:46的輕鏈。

【0107】 在一些實施方式中，抗C5抗體包含REGN3918抗體的重鏈和輕鏈可變區或重鏈和輕鏈（參見美國專利案號10,633,434）。在一些實施方式中，抗

C5抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區和輕鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO:47所示的序列，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO:48所示的序列。在一些實施方式中，抗C5抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 49所示的重鏈序列，以及SEQ ID NO: 50所示的輕鏈序列。

【0108】 在另一個實施方式中，抗C5抗體係依庫珠單抗（SOLIRIS®）的生物類似物。例如，在一個實施方式中，抗C5抗體係例如ABP 959抗體（由美國安進公司製造的依庫珠單抗生物類似物）、ELIZARIA®（由俄羅斯Generium JNC公司製造的依庫珠單抗生物類似物）、SB12（由韓國仁川三星Bioepis公司製造的依庫珠單抗生物類似物）、ISU305（來自韓國ISU Abxis公司（ISU Abxis, South Korea）的依庫珠單抗生物類似物）、ABLYZE®（來自伊朗CinnaGen公司的依庫珠單抗生物類似物）、BCD 148（來自加拿大魁北克省Biocad醫療公司的依庫珠單抗生物類似物）、特度魯單抗（由諾華股份有限公司製造）、可伐利單抗（由羅氏公司製造）、CAN106（由中國北海康成製藥有限公司製造）或帕澤利單抗（由再生元製藥公司製造）。

【0109】 在一些實施方式中，本文所述之抗C5抗體包含重鏈CDR1，該重鏈CDR1包含以下胺基酸序列或由以下胺基酸序列組成：GHIFS NYWIQ（SEQ ID NO:19）。在一些實施方式中，本文所述之抗C5抗體包含重鏈CDR2，該重鏈CDR2包含以下胺基酸序列或由以下胺基酸序列組成：EILPGSGHTEY TENFKD（SEQ ID NO:18）。在一些實施方式中，本文所述之抗C5抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含以下胺基酸序列：

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA
PGQGLEWMGE ILPGSGHTEY TENFKDRV TM TRDTSTSTVY MELSSLRSED
TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SS（SEQ ID NO:12）。

【0110】 在一些實施方式中，本文所述之抗C5抗體包含輕鏈可變區，該輕

鏈可變區包含以下胺基酸序列：

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGASENIY GALNWYQQKP GKAPKLLIYG
ATNLADGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ
GTKVEIK (SEQ ID NO:8)。

【0111】 在一些實施方式中，本文所述之抗C5抗體可以包含與人新生兒Fc受體(FcRn)結合的變體人Fc恒定區，其中結合的親和力大於與作為變體人Fc恒定區來源的天然人Fc恒定區結合的親和力。該Fc恒定區相對於作為變體人Fc恒定區來源的天然人Fc恒定區可以包含例如一或多個(例如，兩個、三個、四個、五個、六個、七個或八個或更多個)胺基酸取代。取代可以增加含有變體Fc恒定區的IgG抗體在pH 6.0下對FcRn的結合親和力，同時維持相互作用的pH依賴性。用於測試抗體Fc恒定區中的一或多個取代是否增加在pH 6.0下Fc恒定區對FcRn的親和力(同時維持相互作用的pH依賴性)之方法在本領域中係已知的並且在工作實例中舉例說明。參見例如WO 2015134894和美國專利案號9,079,949，其中每一個的揭露內容藉由引用以其全文併入本文。

【0112】 增強抗體Fc恒定區對FcRn的結合親和力的取代係本領域已知的，包括，例如，(1) M252Y/S254T/T256E三重取代(Dall'Acqua, W.等人, *J. Biol. Chem.* [生物化學雜誌], 281:23514-24, 2006)；(2) M428L或T250Q/M428L取代(Hinton, P.等人, *J. Biol. Chem.* [生物化學雜誌], 279:6213-6, 2004；Hinton, P.等人, *J. Immunol.* [免疫學雜誌], 176:346-56, 2006)；和(3) N434A或T307/E380A/N434A取代(Petkova, S.等人, *Int. Immunol.* [國際免疫學], 18:1759 -69, 2006)。另外的取代配對：P257I/Q311I、P257I/N434H和D376V/N434H(Datta-Mannan, A.等人, *J. Biol. Chem.* [生物化學雜誌], 282:1709-17, 2007)，其中每一個的揭露內容藉由引用以其全文併入本文。

【0113】 在一些實施方式中，變體恒定區在EU胺基酸第255位處具有對纈

胺酸的取代。在一些實施方式中，變體恒定區在EU胺基酸位置309處具有對天冬醯胺的取代。在一些實施方式中，變體恒定區在EU胺基酸位置312處具有對異白胺酸的取代。在一些實施方式中，變體恒定區在EU胺基酸位置386處具有取代。

【0114】 在一些實施方式中，變體Fc恒定區相對於作為其來源的天然恒定區包含不超過30個（例如，不超過29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3或2個）胺基酸取代、插入或缺失。在一些實施方式中，變體Fc恒定區包含一或多個選自由以下組成之群組的胺基酸取代：M252Y、S254T、T256E、N434S、M428L、V259I、T250I和V308F。在一些實施方式中，變體人Fc恒定區在天然人IgG Fc恒定區的位置428處包含甲硫胺酸，在位置434處包含天冬醯胺，各自採用EU編號。在一些實施方式中，變體Fc恒定區包含428L/434S雙取代，如美國專利案號8,088,376中描述。

【0115】 在一些實施方式中，該等突變的精確位置可能由於抗體工程而從天然人Fc恒定區位置偏移。例如，當在IgG2/4嵌合Fc中使用時，428L/434S雙取代可對應於在瑞利珠單抗中發現並描述於美國專利案號9,079,949（其揭露內容藉由引用以其全文併入本文）中的M429L和N435S變體中的429L和435S。

【0116】 在一些實施方式中，變體恒定區相對於天然人Fc恒定區在胺基酸位置237、238、239、248、250、252、254、255、256、257、258、265、270、286、289、297、298、303、305、307、308、309、311、312、314、315、317、325、332、334、360、376、380、382、384、385、386、387、389、424、428、433、434或436（EU編號）處包含取代。在一些實施方式中，取代選自由以下組成之群組：位置237處甲硫胺酸取代甘胺酸；位置238處丙胺酸取代脯胺酸；位置239處離胺酸取代絲胺酸；位置248處異白胺酸取代離胺酸；位置250處丙胺酸、苯丙胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、麩醯胺酸、絲胺酸、纈胺酸、色胺酸或酪胺酸

取代蘇胺酸；位置252處苯丙胺酸、色胺酸或酪胺酸取代甲硫胺酸；位置254處蘇胺酸取代絲胺酸；位置255處麩胺酸取代精胺酸；位置256處天冬胺酸、麩胺酸或麩醯胺酸取代蘇胺酸；位置257處丙胺酸、甘胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、天冬醯胺、絲胺酸、蘇胺酸或纈胺酸取代脯胺酸；位置258處組胺酸取代麩胺酸；位置265處丙胺酸取代天冬胺酸；位置270處苯丙胺酸取代天冬胺酸；位置286處丙胺酸或麩胺酸取代天冬醯胺；位置289處組胺酸取代蘇胺酸；位置297處丙胺酸取代天冬醯胺；位置298處甘胺酸取代絲胺酸；位置303處丙胺酸取代纈胺酸；位置305處丙胺酸取代纈胺酸；位置307處丙胺酸、天冬胺酸、苯丙胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、離胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、天冬醯胺、脯胺酸、麩醯胺酸、精胺酸、絲胺酸、纈胺酸、色胺酸或酪胺酸取代蘇胺酸；位置308處丙胺酸、苯丙胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、脯胺酸、麩醯胺酸或蘇胺酸取代纈胺酸；位置309處丙胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、脯胺酸或精胺酸取代白胺酸或纈胺酸；位置311處丙胺酸、組胺酸或異白胺酸取代麩醯胺酸；位置312處丙胺酸或組胺酸取代天冬胺酸；位置314處離胺酸或精胺酸取代白胺酸；位置315處丙胺酸或組胺酸取代天冬醯胺；位置317處丙胺酸取代離胺酸；位置325處甘胺酸取代天冬醯胺；位置332處纈胺酸取代異白胺酸；位置334處白胺酸取代離胺酸；位置360處組胺酸取代離胺酸；位置376處丙胺酸取代天冬胺酸；位置380處丙胺酸取代麩胺酸；位置382處丙胺酸取代麩胺酸；位置384處丙胺酸取代天冬醯胺或絲胺酸；位置385處天冬胺酸或組胺酸取代甘胺酸；位置386處脯胺酸取代麩醯胺酸；位置387處麩胺酸取代脯胺酸；位置389處丙胺酸或絲胺酸取代天冬醯胺；位置424處丙胺酸取代絲胺酸；位置428處丙胺酸、天冬胺酸、苯丙胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、離胺酸、白胺酸、天冬醯胺、脯胺酸、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、纈胺酸、色胺酸或酪胺酸取代甲硫胺酸；位置433處離胺酸取代組胺酸；位置434處丙胺酸、苯丙胺酸、組胺酸、絲胺酸、色胺酸或酪胺酸取代天冬醯胺；

以及位置436處組胺酸取代酪胺酸或苯丙胺酸，均採用EU編號。

【0117】 在一些實施方式中，用於在本文所述之方法中使用的合適的抗C5抗體包含含有SEQ ID NO:14所示的胺基酸序列的重鏈多肽和/或含有SEQ ID NO:11所示的胺基酸序列的輕鏈多肽。可替代地，在一些實施方式中，用於在本文所述之方法中使用的抗C5抗體包含含有SEQ ID NO:20所示的胺基酸序列的重鏈多肽和/或含有SEQ ID NO:11所示的胺基酸序列的輕鏈多肽。

【0118】 在一個實施方式中，抗體在pH 7.4和25°C（以及，否則，在生理條件下）以至少0.1（例如至少0.15、0.175、0.2、0.25、0.275、0.3、0.325、0.35、0.375、0.4、0.425、0.45、0.475、0.5、0.525、0.55、0.575、0.6、0.625、0.65、0.675、0.7、0.725、0.75、0.775、0.8、0.825、0.85、0.875、0.9、0.925、0.95或0.975）nM的親和解離常數（ K_D ）與C5結合。在一個實施方式中，抗體在pH 7.4和25°C下（以及，否則，在生理條件下）以約0.5 nM的親和解離常數（ K_D ）與C5結合。在一些實施方式中，抗C5抗體或其抗原結合片段的 K_D 不大於1（例如，不大於0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3或0.2）nM。在一些實施方式中，抗體在pH 6.0和25°C下（以及，否則，在生理條件下）以約22 nM的 K_D 與C5結合。

【0119】 在其他實施方式中， $[(\text{在pH } 6.0 \text{ 和 } 25^\circ\text{C} \text{ 時抗體對C5的 } K_D)/(\text{在pH } 7.4 \text{ 和 } 25^\circ\text{C} \text{ 時抗體對C5的 } K_D)]$ 大於21（例如，大於22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500、7000、7500或8000）。

【0120】 用於確定抗體是否與蛋白質抗原結合和/或抗體對蛋白質抗原的親和力的方法係本領域已知的。例如，可以使用多種技術檢測和/或定量抗體與

蛋白質抗原的結合，例如但不限於西方墨點法、斑點印跡、表面電漿共振（SPR）檢測（例如，BIAcore系統；Pharmacia Biosensor AB公司，瑞典烏普薩拉和新澤西州皮斯卡塔韋）或酶聯免疫吸附測定（ELISA；Benny K. C. Lo (2004)「Antibody Engineering: Methods and Protocols [抗體工程：方法和方案],」 Humana出版社 (ISBN: 1588290921)；Johne, B.等人, *J. Immunol. Meth.* [免疫學方法雜誌], 160:191-8, 1993；Jönsson, U.等人, *Ann. Biol. Clin.* [臨床生物學年鑒], 51:19-26, 1993；和 Jönsson, U.等人, *Biotechniques* [生物技術], 11:620-7, 1991)。此外，用於測量親和力（例如，解離和締合常數）之方法在工作實例中進行了闡述。

【0121】 如本文所用，術語「 k_a 」係指抗體與抗原締合的速率常數。術語「 k_d 」係指抗體從抗體/抗原複合物中解離的速率常數。並且術語「 K_D 」係指抗體-抗原相互作用的平衡解離常數。平衡解離常數由動力學速率常數的比率推導出， $K_D = k_a/k_d$ 。這樣的確定可以在例如25°C或37°C下進行（參見工作實例）。例如，抗體與人C5結合的動力學可以在pH 8.0、7.4、7.0、6.5和6.0通過BIAcore 3000儀器上的SPR使用抗Fc捕獲方法固定抗體來確定。

【0122】 在一個實施方式中，抗C5抗體或其抗原結合片段阻斷C5裂解成C5a和C5b。通過這種阻斷作用，例如，C5a的促炎作用和細胞表面的C5b-9攻膜複合物（MAC）的產生被抑制。

【0123】 用於確定本文所述之特定抗體是否抑制C5裂解之方法係本領域已知的。抑制人補體成分C5可降低受試者體液中補體的細胞裂解能力。一或多種體液中存在的補體的細胞裂解能力的這樣的降低可以藉由本領域已知的方法來測量，例如藉由常規溶血測定，例如溶血測定（Kabat和Mayer（編輯），「Experimental Immunochemistry [實驗免疫化學], 第2版,」 135-240, 斯普林菲爾德（Springfield）, 伊利諾州, CC Thomas (1961), 第135-139頁），或該測定的其他常規形式，例如雞紅血球溶血法（Hillmen, P.等人, *N. Engl. J. Med.* [新英格蘭醫

學雜誌], 350:552-9, 2004)。確定候選化合物是否抑制人C5裂解成C5a和C5b形式之方法係本領域已知的(Evans, M.等人, *Mol. Immunol.* [分子免疫學], 32:1183-95, 1995)。可以例如藉由本領域已知的方法測量體液中C5a和C5b的濃度和/或生理活性。對於C5b, 可以使用如本文討論的針對可溶性C5b-9的一或多種溶血測定。也可以使用本領域已知的其他測定。使用該等或其他合適類型的測定, 可以篩選能夠抑制人補體成分C5的候選藥劑。

【0124】 免疫學技術如但不限於ELISA可用於測量C5和/或其分裂產物的蛋白質濃度以確定抗C5抗體或其抗原結合片段抑制C5轉化為生物活性產物的能力。在一些實施方式中, 測量C5a的產生。在一些實施方式中, C5b-9新表位特異性抗體用於檢測MAC形成。

【0125】 溶血測定可用於確定抗C5抗體或其抗原結合片段對補體激活的抑制活性。為了確定抗C5抗體或其抗原結合片段對體外血清測試溶液中經典補體途徑介導的溶血的影響, 例如, 用溶血素包被的綿羊紅血球或用抗雞紅血球抗體敏化的雞紅血球用作靶細胞。藉由將100%裂解視為等於在不存在抑制劑的情況下發生的裂解來對裂解百分比進行歸一化。在一些實施方式中, 經典補體途徑由人IgM抗體激活, 例如Wieslab[®]經典途徑補體套組(Classical Pathway Complement Kit)(Wieslab[®] COMPL CP310, Euro-Diagnostica公司, 瑞典)中所使用。簡而言之, 在存在人IgM抗體的情況下, 將測試血清與抗C5抗體或其抗原結合片段一起孵育。藉由使混合物與酶軛合的抗C5b-9抗體和螢光底物接觸, 並且在適當波長下測量吸光度, 來測量所產生的C5b-9的量。作為對照, 在不存在抗C5抗體或其抗原結合片段的情況下孵育測試血清。在一些實施方式中, 測試血清係用C5多肽重構的C5缺陷血清。

【0126】 為了確定抗C5抗體或其抗原結合片段對替代途徑介導的溶血的影響, 可將未敏化的兔或豚鼠紅血球用作靶細胞。在一些實施方式中, 血清測試

溶液係用C5多肽重構的C5缺陷血清。藉由將100%裂解視為等於在不存在抑制劑的情況下發生的裂解來對裂解百分比進行歸一化。在一些實施方式中，替代補體途徑由脂多糖分子激活，例如Wieslab®替代途徑補體套組（Alternative Pathway Complement Kit）（Wieslab® COMPL AP330，Euro-Diagnostica公司，瑞典）中所使用。簡而言之，在存在脂多糖的情況下，將測試血清與抗C5抗體或其抗原結合片段一起孵育。藉由使混合物與酶軛合的抗C5b-9抗體和螢光底物接觸，並在適當波長下測量螢光度，來測量所產生的C5b-9的量。作為對照，在不存在抗C5抗體或其抗原結合片段的情況下孵育測試血清。

【0127】 在一些實施方式中，C5活性或其抑制使用CH50eq測定來定量。CH50eq測定係用於測量血清中總經典補體活性之方法。該測試係裂解測定，它使用抗體敏化的紅血球作為經典補體途徑的激活劑和測試血清的各種稀釋以確定提供50%裂解所需的量（CH50）。例如，可以使用分光光度計確定溶血百分比。CH50eq測定提供了末端補體複合物（TCC）形成的間接測量，因為TCC本身直接負責所測量的溶血。該測定係熟悉該項技術者所已知的並且通常實踐的。簡而言之，為了激活經典補體途徑，將未稀釋的血清樣本（例如，重構的人血清樣本）添加到含有抗體敏化的紅血球的微量測定孔中，由此產生TCC。接下來，將激活的血清在微量測定孔中稀釋，該等微量測定孔塗有捕獲試劑（例如，與TCC的一或多種成分結合的抗體）。激活的樣本中存在的TCC與塗布微量測定孔表面的單株抗體結合。洗滌各孔，並將可檢測地標記並識別結合的TCC的檢測試劑添加到每個孔中。可檢測標記可為例如螢光標記或酶標記。測定結果以每毫升CH50單位當量（CH50 U Eq/mL）表示。

【0128】 例如，與末端補體活性有關的抑制包括與在相似條件和等莫耳濃度下的對照抗體（或其抗原結合片段）的作用相比降低至少5%（例如，至少6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%或

60%) 的例如溶血測定或CH50eq測定中的末端補體活性。如本文所用，顯著抑制係指給定活性（例如，末端補體活性）被抑制至少40%（例如，至少45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%或更高）。在一些實施方式中，本文所述之抗C5抗體相對於依庫珠單抗的CDR（即，SEQ ID NO:1-6）含有一或多個胺基酸取代，但仍保留溶血測定或CH50eq測定中的依庫珠單抗的補體抑制活性的至少30%（例如，至少31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%）。

【0129】 本文所述之抗C5抗體在人中具有至少20（例如，至少21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54或55）天的血清半衰期。在另一個實施方式中，本文所述之抗C5抗體在人中具有至少40天的血清半衰期。在另一個實施方式中，本文所述之抗C5抗體在人中具有大約43天的血清半衰期。在另一個實施方式中，本文所述之抗C5抗體在人中具有在39天至48天之間的血清半衰期。用於測量抗體的血清半衰期的方法係本領域已知的。在一些實施方式中，本文所述之抗C5抗體或其抗原結合片段的血清半衰期比依庫珠單抗的血清半衰期大至少20%（例如，至少30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、125%、150%、175%、200%、250%、300%、400%或500%），例如，如在工作實例中描述的小鼠模型系統之一（例如，C5缺陷/NOD/scid小鼠或hFcRn轉基因小鼠模型系統）中測量的。

【0130】 在一個實施方式中，抗體與本文所述之抗體競爭結合C5上的相同表位和/或與C5上相同的表位結合。關於兩種或更多種抗體的術語「結合相同的表位」意指抗體結合相同的胺基酸殘基區段，如藉由給定方法所確定的。用於確定抗體是否與本文所描述的抗體結合C5上的相同的表位的技術包括例如表位

作圖法，例如抗原:抗體複合物的晶體的x射線分析，以及氫/氘交換質譜法(HDX-MS)。具有相同VH和VL或相同CDR1、CDR2和CDR3序列的抗體預計會與相同的表位結合。

【0131】 「與另一種抗體競爭結合靶標」的抗體係指抑制（部分或完全抑制）另一種抗體與靶標結合的抗體。兩種抗體是否相互競爭結合靶標，即，一種抗體是否抑制另一種抗體與靶標的結合以及抑制到何種程度，可以使用已知的競爭實驗來確定。在某些實施方式中，抗體與另一種抗體競爭並將另一種抗體與靶標的結合抑制至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。抑制或競爭的水平可能會有所不同，這具體取決於哪種抗體係「阻斷性抗體」（即，首先與靶標一起孵育的抗體）。競爭性抗體可以結合例如相同的表位、重疊的表位或相鄰的表位（例如，如立體阻礙所示）。

【0132】 用於本文所述之方法的本文所述抗C5抗體或其抗原結合片段可使用多種本領域公認的技術產生。單株抗體可以藉由熟悉該項技術者熟悉的各種技術獲得。簡而言之，將來自用所需抗原免疫的動物的脾細胞通常藉由與骨髓瘤細胞融合來永生代（Köhler, G.和Milstein, C., *Eur. J. Immunol.* [歐洲免疫學雜誌], 6:511-9, 1976）。永生代方法包括用Epstein-Barr二氏病毒（Epstein Barr Virus）、癌基因或反轉錄病毒進行轉化或本領域已知的其他方法。針對對抗原具有所需特異性和親和力的抗體的產生，篩選來自單個永生代細胞的集落，並且由該等細胞產生的單株抗體的產率可以藉由各種技術提高，包括注射到脊椎動物宿主的腹膜腔中。可替代地，可以藉由篩選來自人B細胞的DNA文庫來分離編碼單株抗體或其結合片段的DNA序列（Huse, W.等人, *Science* [科學], 246:1275-81, 1989）。

III. 組成物

【0133】 本文還提供了包含抗C5抗體或其抗原結合片段的組成物。在一

個實施方式中，組成物包含抗C5抗體，該抗體包含在具有SEQ ID NO:12所示序列的重鏈可變區中的CDR1、CDR2和CDR3結構域，以及在具有SEQ ID NO:8所示序列的輕鏈可變區中的CDR1、CDR2和CDR3結構域。在另一個實施方式中，抗C5抗體包含分別具有SEQ ID NO:14和11所示序列的重鏈和輕鏈。在另一個實施方式中，抗C5抗體包含分別具有SEQ ID NO:20和11所示序列的重鏈和輕鏈。

【0134】 組成物可以配製成藥物溶液，例如，用於向受試者投與以治療HSCT-TMA。藥物組成物通常包含藥學上可接受的載體。如本文所用，「藥學上可接受的載體」係指並且包括在生理上相容的任何和所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑和抗真菌劑、等滲劑和吸收延遲劑等。組成物可以包含藥學上可接受的鹽，例如酸加成鹽或鹼加成鹽、糖、碳水化合物、多元醇和/或張度調節劑。

【0135】 可以根據標準方法配製組成物。藥物配製物係已建立的領域（參見，例如，Gennaro (2000) 「Remington: The Science and Practice of Pharmacy [雷明頓：藥物科學與實踐]」，第20版, Lippincott, Williams & Wilkins [利平科特威廉姆斯和威爾金斯出版公司] (ISBN: 0683306472)；Ansel等人 (1999) 「Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems [藥物劑型和藥物遞送系統]」，第7版, Lippincott Williams & Wilkins Publishers [利平科特威廉姆斯和威爾金斯出版公司] (ISBN: 0683305727)；以及Kibbe (2000) 「Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association [美國醫藥協會藥物賦形劑手冊]」第3版 (ISBN: 091733096X)）。在一些實施方式中，組成物可以例如配製為合適濃度並且適合於在2°C-8°C（例如，4°C）儲存的緩衝溶液。在一些實施方式中，組成物可以配製用於在低於0°C的溫度（例如，-20°C或-80°C）儲存。在一些實施方式中，組成物可以配製用於在2°C-8°C（例如，4°C）儲存長達2年（例如，1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、1年、1½年或2年）。因此，在一些實施方式中，本文所述

之組成物在2°C-8°C（例如，4°C）儲存至少1年係穩定的。

【0136】 藥物組成物可以呈各種形式。該等形式包括例如液體、半固體和固體劑型，如液體溶液（例如可注射和可輸注溶液）、分散劑或混懸劑、片劑、丸劑、粉末、脂質體和栓劑。較佳的形式部分取決於預期的投與方式和治療應用。例如，含有預期用於全身或局部遞送的組成物的組成物可以呈可注射或可輸注溶液的形式。因此，組成物可以配製用於藉由腸胃外方式投與（例如靜脈內、皮下、腹膜內或肌肉內注射）。如本文所用，「腸胃外投與（Parenteral administration或administered parenterally）」和其他語法上等同的短語係指除腸內和局部投與以外的投與方式，通常藉由注射，並且包括但不限於靜脈內、鼻內、眼內、肺部、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、肺內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊髓內、硬膜外、腦內、顱內、頸動脈內和胸骨內注射和輸注。

IV. 方法

【0137】 本文提供了用於治療特定患者亞群（例如，在維持劑量後4週內接受輸注（例如，血小板或RBC輸注）的體重<30 kg或體重≥30 kg的HSCT-TMA患者）的HSCT-TMA之方法，該方法包括向患者投與抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段根據特定的臨床劑量方案（例如，以特定的負荷、維持和一或多個補充劑量，和根據特定的時間表）投與（或用於投與）。

【0138】 在一個實施方式中，抗C5抗體或其抗原結合片段的劑量基於患者的體重。例如，在一個實施方式中，將300 mg或600 mg負荷劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重≥5至<10 kg的患者。在另一個實施方式中，將400 mg維持劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重≥5至<10 kg的患者。在另一個實施方式中，將400 mg補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重≥5至<10 kg的患者。在一些實施方式中，將300 mg或600 mg負荷劑量的抗C5抗

體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 10 至 < 20 kg的患者。在另一個實施方式中，將800 mg維持劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 10 至 < 20 kg的患者。在另一個實施方式中，將800 mg補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 10 至 < 20 kg的患者。在一些實施方式中，將300 mg或900 mg負荷劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 20 至 < 30 kg的患者。在另一個實施方式中，將2100 mg維持劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 20 至 < 30 kg的患者。在另一個實施方式中，將2100 mg補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 20 至 < 30 kg的患者。

【0139】 例如，在一個實施方式中，將300 mg或1200 mg負荷劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者。在另一個實施方式中，將2700 mg維持劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者。在另一個實施方式中，將2700 mg補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 30 至 < 40 kg的患者。

【0140】 在另一個實施方式中，將600 mg或2400 mg負荷劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者。在另一個實施方式中，將3000 mg維持劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者。在另一個實施方式中，將3000 mg補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者。

【0141】 在另一個實施方式中，將900 mg或2700 mg負荷劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者。在另一個實施方式中，將3300 mg維持劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者。在另一個實施方式中，將3300 mg補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者。

【0142】 在另一個實施方式中，將900 mg或3000 mg負荷劑量的抗C5抗體

或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 100 kg的患者。在另一個實施方式中，將3600 mg維持劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 100 kg的患者。在另一個實施方式中，將3600 mg補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段投與於體重 ≥ 100 kg的患者。

【0143】 在某些實施方式中，調整劑量方案以提供最佳期望響應（例如，有效響應）。

【0144】 在一些實施方式中，其中患者在第一維持劑量後的4週內經歷RBC輸注，該患者僅在2次維持劑量之間的中間點接受一次輸注後補充劑量的抗C5抗體（例如，瑞利珠單抗）。由於維持劑量對於較低（例如 < 20 kg）體重級別每四週（Q4W）投與，對於較高（例如 ≥ 20 kg）體重級別每八週（Q8W）投與，因此第2週（ < 20 kg的患者）和第4週（ ≥ 20 kg的患者）之後（例如，維持劑量後14天或28天）投與補充劑量的抗C5抗體（例如，瑞利珠單抗）。在這樣的實施方式中，如果患者在第二維持給藥期期間沒有經歷任何輸注，則在該維持給藥週期期間不需要補充劑量。同樣，如果患者在第二維持給藥期的後半段期間經歷RBC輸注，則在該維持給藥週期期間不需要補充給藥。換句話說，如果第一次RBC輸注發生在前一次維持劑量後超過4週，則不需要輸注後補充劑量。此外，如果患者在負荷劑量期期間接受輸注，則不投與補充給藥。

【0145】 根據本文所述之治療方法，如果在最後維持劑量後4週內向患者提供任何量的RBC輸注，則在例如該最後維持劑量後僅4週向HSCT-TMA患者投與一次輸注後補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）。

【0146】 在另一個實施方式中，投與抗C5抗體或其抗原結合片段持續一或多個投與週期。在一個實施方式中，治療（例如，投與週期）係26週。在一個實施方式中，抗C5抗體或其抗原結合片段以負荷劑量在（例如，投與週期的）第1天投與一次，在（例如，投與週期的）第5天投與一次，在（例如，投與週期的）

第10天投與一次。在另一個實施方式中，抗C5抗體或其抗原結合片段在（例如，投與週期的）第1天以負荷劑量投與一次，在（例如，投與週期的）第5天以負荷劑量投與一次，在（例如，投與週期的）第10天以負荷劑量投與一次，並且此後從第15天開始每八週投與維持劑量。在另一個實施方式中，抗C5抗體或其抗原結合片段在治療（例如，投與週期）後每八週投與長達兩年的延長期（例如，劑量為300 mg、600 mg、900 mg、1200 mg、2100 mg、2400 mg、2700 mg、3000 mg、3300 mg或3600 mg）。

【0147】 在另一個實施方式中，向在維持劑量的兩週或四週內接受輸注（例如，血小板或RBC輸注）的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後兩週或四週投與。在實施方式中，向在維持劑量的兩週內接受RBC輸注的體重< 20 kg的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後兩週按以下劑量投與：體重≥ 5至< 10 kg的患者400 mg，體重≥ 10至< 20 kg的患者800 mg。在實施方式中，向在維持劑量的四週內接受RBC輸注的體重≥ 20 < 30 kg的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：體重≥ 20 < 30 kg的患者2100 mg。

【0148】 在另一個實施方式中，向在維持劑量的四週內接受RBC輸注的體重≥ 30 kg的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或體重≥ 100 kg的患者3600 mg。

【0149】 在一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中按以下投與該抗C5抗體或其抗原結合片段：

(a) 在第1天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者600 mg，體重為10至< 20 kg的患者600 mg，體重為20至< 30 kg的患者900 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者1200 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者2400 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者2700 mg，或體重≥ 100 kg的患者3000 mg；

(b) 在第5天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重≥ 100 kg的患者900 mg；

(c) 在第10天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重≥ 100 kg的患者900 mg；以及

(d) 在第15天和

(i) 此後每四週，按以下維持劑量：體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg或體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，或者

(ii) 此後每八週，按以下維持劑量：體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或體重≥ 100 kg的患者3600 mg；

並且其中將補充劑量投與於：

(i) 體重< 30 kg的患者，該患者在維持劑量的指定時間範圍內接受RBC輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍按以下劑量投與：

- a. 體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg，其中該指定時間範圍係兩週，
- b. 體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，其中該指定時間範圍係兩週，或

c. 體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，其中該指定時間範圍係四週，或者

(ii) 體重 $\geq$ 30 kg的患者，該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：

- a. 體重 $\geq$ 30至< 40 kg的患者2700 mg，
- b. 體重 $\geq$ 40至< 60 kg的患者3000 mg，
- c. 體重 $\geq$ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或
- d. 體重 $\geq$ 100 kg的患者3600 mg。

【0150】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，和分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，以及與人新生兒Fc受體（FcRn）結合的變體人Fc恒定區，其中變體人Fc CH3恒定區在對應於天然人IgG Fc恒定區的甲硫胺酸428和天冬醯胺434的殘基處包含Met429Leu和Asn435Ser取代，各自根據EU編號規定編號，其中該抗C5抗體按以下投與：

(a) 在第1天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者600 mg，體重為10至< 20 kg的患者600 mg，體重為20至< 30 kg的患者900 mg，體重 $\geq$ 30至< 40 kg的患者1200 mg，體重 $\geq$ 40至< 60 kg的患者2400 mg，體重 $\geq$ 60至< 100 kg的患者2700 mg，或體重 $\geq$ 100 kg的患者3000 mg；

(b) 在第5天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重 $\geq$ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重 $\geq$ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重 $\geq$ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重 $\geq$ 100 kg的患者900 mg；

(c) 在第10天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重

為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重≥ 100 kg的患者900 mg；以及

(d) 在第15天和

(i) 此後每四週，按以下維持劑量：體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg 或體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，或者

(ii) 此後每八週，按以下維持劑量：體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或體重≥ 100 kg的患者3600 mg；

並且其中將補充劑量投與於：

(i) 體重< 30 kg的患者，該患者在維持劑量的指定時間範圍內接受RBC輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍按以下劑量投與：

a. 體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg，其中該指定時間範圍係兩週，
b. 體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，其中該指定時間範圍係兩週，或

c. 體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，其中該指定時間範圍係四週，或者

(ii) 體重≥ 30 kg的患者，該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：

- a. 體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，
- b. 體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，
- c. 體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或
- d. 體重 ≥ 100 kg的患者3600 mg。

【0151】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該

方法包括向該患者投與有效量的瑞利珠單抗，其中瑞利珠單抗按以下投與：

(a) 在第1天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者600 mg，體重為10至< 20 kg的患者600 mg，體重為20至< 30 kg的患者900 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者1200 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者2400 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者2700 mg，或體重≥ 100 kg的患者3000 mg；

(b) 在第5天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重≥ 100 kg的患者900 mg；

(c) 在第10天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重≥ 100 kg的患者900 mg；以及

(d) 在第15天和

(i) 此後每四週，按以下維持劑量：體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg或體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，或者

(ii) 此後每八週，按以下維持劑量：體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或體重≥ 100 kg的患者3600 mg；

並且其中將補充劑量投與於：

(i) 體重< 30 kg的患者，該患者在維持劑量的指定時間範圍內接受RBC輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍按以下劑量投與：

a. 體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg，其中該指定時間範圍係兩週，

b. 體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，其中該指定時間範圍係兩

週，或

c. 體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，其中該指定時間範圍係四週，或者

(ii) 體重 $\geq$ 30 kg的患者，該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：

- a. 體重 $\geq$ 30至< 40 kg的患者2700 mg，
- b. 體重 $\geq$ 40至< 60 kg的患者3000 mg，
- c. 體重 $\geq$ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或
- d. 體重 $\geq$ 100 kg的患者3600 mg。

【0152】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的瑞利珠單抗，其中瑞利珠單抗按以下投與：

(a) 在第1天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者600 mg，體重為10至< 20 kg的患者600 mg，體重為20至< 30 kg的患者900 mg，體重 $\geq$ 30至< 40 kg的患者1200 mg，體重 $\geq$ 40至< 60 kg的患者2400 mg，體重 $\geq$ 60至< 100 kg的患者2700 mg，或體重 $\geq$ 100 kg的患者3000 mg；

(b) 在第5天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重 $\geq$ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重 $\geq$ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重 $\geq$ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重 $\geq$ 100 kg的患者900 mg；

(c) 在第10天一次，按以下負荷劑量：體重為5至< 10 kg的患者300 mg，體重為10至< 20 kg的患者300 mg，體重為20至< 30 kg的患者300 mg，體重 $\geq$ 30至< 40 kg的患者300 mg，體重 $\geq$ 40至< 60 kg的患者600 mg，體重 $\geq$ 60至< 100 kg的患者900 mg，或體重 $\geq$ 100 kg的患者900 mg；以及

(d) 在第15天和

(i) 此後每四週，按以下維持劑量：體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg或體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，或者

(ii) 此後每八週，按以下維持劑量：體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或體重≥ 100 kg的患者3600 mg；

並且其中將補充劑量投與於：

(i) 體重< 30 kg的患者，該患者在維持劑量的指定時間範圍內接受RBC輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後的指定時間範圍按以下劑量投與：

a. 體重為5至< 10 kg的患者300或400 mg，其中該指定時間範圍係兩週，
b. 體重為10至< 20 kg的患者600或800 mg，其中該指定時間範圍係兩週，或

c. 體重為20至< 30 kg的患者2100 mg，其中該指定時間範圍係四週，或者

(ii) 體重≥ 30 kg的患者，該患者在維持劑量的四週內接受紅血球（RBC）輸注，其中該補充劑量在該維持劑量後四週按以下劑量投與：

- a. 體重≥ 30至< 40 kg的患者2700 mg，
- b. 體重≥ 40至< 60 kg的患者3000 mg，
- c. 體重≥ 60至< 100 kg的患者3300 mg，或
- d. 體重≥ 100 kg的患者3600 mg。

以及

【0153】 其中治療使得LDH水平降低至正常水平內或降低至低於視為的ULN水平（例如，在105-333 IU/L（國際單位/升）以內）50%以內，抗C5抗體或其抗原結合片段的血清谷濃度為至少175 µg/mL或更高，和/或游離C5濃度為0.5 µg/mL或更低（例如，0.4 µg/mL、0.3 µg/mL、0.2 µg/mL、或0.1 µg/mL或更低）。

【0154】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重為5至< 10 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (d) 在第15天和此後每四週，按300 mg的維持劑量；以及

(e) 向在維持劑量的兩週內接受RBC輸注的患者投與300 mg的補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【0155】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重為5至< 10 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；
- (d) 在第15天和此後每四週，按400 mg的維持劑量；以及

(e) 向在維持劑量的兩週內接受RBC輸注的患者投與400 mg的補充劑量，並且其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【0156】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別

如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重為10至< 20 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每四週，按600 mg的維持劑量，以及

(e) 向在維持劑量的兩週內接受RBC輸注的患者投與600 mg的補充劑量，並且其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【0157】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重為10至< 20 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每四週，按800 mg的維持劑量，以及

(e) 向在維持劑量的兩週內接受RBC輸注的患者投與800 mg的補充劑量，並且其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【0158】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗

原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重為20至< 30 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按900 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每八週，按2100 mg的維持劑量；以及

(e) 向在維持劑量的兩週內接受RBC輸注的患者投與2100 mg的補充劑量，並且其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【0159】 在一些實施方式中，如有必要，根據如圖3所示的臨床演算法投與補充劑量。在一些實施方式中，如有必要，根據如表7所示的臨床演算法投與補充劑量。

【0160】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與至體重 ≥ 30 至< 40 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按1200 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；以及

(d) 在第15天和此後每八週，按2700 mg的維持劑量，

並且其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與2700 mg的補充劑量。

【0161】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ

ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與 至體重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按2400 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按600 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按600 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3000 mg的維持劑量，

並且其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與3000 mg的補充劑量。

【0162】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向該患者投與 有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與 至體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按2700 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按900 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3300 mg的維持劑量，

並且其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與3300 mg的補充劑量。

【0163】 在另一個實施方式中，提供了治療HSCT-TMA人患者之方法，該方法包括向該患者投與 有效量的包含以下的抗C5抗體或其抗原結合片段：分別如SEQ ID NO:19、18和3所示的CDR1、CDR2和CDR3重鏈序列，以及分別如SEQ ID NO:4、5和6所示的CDR1、CDR2和CDR3輕鏈序列，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）按以下投與 至體重 ≥ 100 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按3000 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按900 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3600 mg的維持劑量，

並且其中該患者在維持劑量的四週內接受RBC輸注，然後在該維持劑量後四週投與3600 mg的補充劑量。

【0164】 在另一個實施方式中，在投與補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段（例如，瑞利珠單抗）後，實現了立即、完全和持續的末端補體抑制。

【0165】 在一個實施方式中，本文揭露的治療方法還包括投與最佳支持治療（BSC）措施。BSC措施包括但不限於輸血支持、皮質類固醇、透析和抗高血壓藥物。

【0166】 在一個實施方式中，患者以前沒有用依庫珠單抗治療過。在另一個實施方式中，患者以前已用依庫珠單抗治療過。在另一個實施方式中，患者以前已用依庫珠單抗治療，並且（例如，投與週期的）第1天距患者最後一次劑量的依庫珠單抗兩週或更長時間。

V. 結果

【0167】 本文提供了用於治療患者的HSCT-TMA之方法，該方法包括向該患者投與抗C5抗體。HSCT-TMA的症狀包括但不限於例如微血管病性溶血性貧血、血小板減少、內皮損傷、腎損害、腎衰竭、漿膜炎、肺性高血壓和多系統器官衰竭。

【0168】 根據本文所揭露的方法治療的患者經歷至少一種HSCT-TMA體征的改善。與基線相比，治療可產生選自由以下組成之群組的至少一種治療效果：例如微血管病性溶血性貧血、血小板減少、內皮損傷、腎損害、腎衰竭、漿膜炎、肺性高血壓和多系統器官衰竭的減少或停止。

【0169】 在另一個實施方式中，治療使得 (a) 在前7天沒有輸血支持的情況下，血小板計數 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ ，(b) $\text{LDH} < 1.5 \times \text{ULN}$ ，和 (c) 不存在血球裂片（如果在基線時存在血球裂片）。

【0170】 在另一個實施方式中，治療使得 (a) 在前7天沒有輸血支持的情況下，血小板計數 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ ，(b) $\text{LDH} < 1.5 \times \text{ULN}$ ，(c) 不存在血球裂片（如果在基線時存在血球裂片），和 (d) 蛋白尿相對於基線減少至少50%。在一個實施方式中，蛋白尿係指蛋白質/肌酸酐比率 $\geq 0.5 \text{ mg/mg}$ 。

【0171】 在另一個實施方式中，治療使得產生有利的血液學響應。

【0172】 在另一個實施方式中，治療使得LDH正常化、紅血球和血小板輸注需求得以解決、且血球裂片消失。

【0173】 在另一個實施方式中，治療使得患者能夠在沒有輸血支持的情況下維持血紅素 $\geq 8 \text{ g/dL}$ 。在另一個實施方式中，在沒有輸血支持的情況下，治療使得血紅素 $\geq 8 \text{ g/dL}$ 。

【0174】 在另一個實施方式中，與基線相比，治療使得LDH降低、血小板增加和/或血紅素增加。

【0175】 在另一個實施方式中，與基線相比，治療產生正常水平的血清肌酸酐。

【0176】 在另一個實施方式中，與基線相比，治療使得腎、心血管、肺、CNS和/或GI系統中TMA相關器官功能障礙有改善。

【0177】 在另一個實施方式中，治療實現末端補體抑制。

【0178】 在另一個實施方式中，治療使不良事件減少。

【0179】 在另一個實施方式中，治療促使與血管炎症（例如，脫落腫瘤壞死因子受體1 [TNF-R1]）、內皮損傷和/或激活（例如，凝血酶調節蛋白和脫落血管細胞黏附分子1 [VCAM-1]）、腎損傷（例如，胱蛋白C）和/或補體蛋白和補體

激活途徑產物相關的生物標誌物向正常水平轉變。在另一個實施方式中，治療促使凝血酶調節蛋白（TM）和/或黏結蛋白聚糖-1（SYND1）向正常水平轉變。在另一個實施方式中，治療促使補體因子Ba向正常水平轉變。

【0180】 在另一個實施方式中，治療使得如經由生活品質評估（例如，生活品質評定問卷（PedsQL）量表或EQ-5D-5L問卷）所評估的生活品質相對於基線有所變化。PedsQL 4.0普適性核心量表係多維兒童自我報告和父母代理報告標準化工具，用於測量2-18歲兒童和青少年的健康相關的生活品質（QoL）。

【0181】 在另一個實施方式中，乳酸脫氫酶（LDH）水平可用於評價對療法的響應性。LDH係血管內溶血的標誌物（Hill, A.等人, *Br. J. Haematol.* [英國血液學雜誌], 149:414-25, 2010；Hillmen, P.等人, *N. Engl. J. Med.* [新英格蘭醫學雜誌], 350:552-9, 2004；Parker, C.等人, *Blood* [血液], 106:3699-709, 2005）。紅血球含有大量的LDH，並且在體外（Van Lente, F.等人, *Clin. Chem.* [臨床化學], 27:1453-5, 1981）和體內（Kato, G.等人, *Blood* [血液], 107:2279-85, 2006）無細胞血紅素與LDH濃度之間的相關性已有報導。溶血的後果與貧血無關（Hill, A.等人, *Haematologica* [血液學], 93(s1):359 Abs.0903, 2008；Kanakura, Y.等人, *Int. J. Hematol.* [國際血液學雜誌], 93:36-46, 2011）。在基線時以及隨後在整個治療期中連續獲得的LDH濃度係溶血的重要量度。正常LDH值範圍係105-333 IU/L（國際單位/升）。

【0182】 LDH水平可以使用任何合適的測試或測定來測量 如以下中描述的那些：Ferri FF編輯 *Ferri's Clinical Advisor* [Ferri臨床診療指南] 2014.費城: 賓夕法尼亞州: Elsevier Mosby [Elsevier Mosby出版社]; 2014: Section IV- Laboratory tests and interpretation of results [第四節-實驗室測試和結果解讀]。LDH濃度可以在從患者獲得的各種樣本中、特別是在血清樣本中測量。如本文所用，術語「樣本」係指來自受試者的生物材料。儘管血清LDH濃度很值得關注，但是樣本可以

來自其他來源，包括例如單個細胞、多個細胞、組織、腫瘤、生物流體、生物分子或前述任一種的上清液或提取物。實例包括為進行生檢而取出的組織、在切除過程中取出的組織、血液、尿液、淋巴組織、淋巴液、腦脊髓液、黏液和糞便樣本。所使用的樣本可以根據測定法的形式、檢測方法以及要測定的腫瘤、組織、細胞或提取物的性質而有所不同。用於製備樣本之方法係本領域已知的，並且可以容易地進行調整以獲得與所用方法相容的樣本。

【0183】 在一個實施方式中，根據所揭露的方法治療的患者的LDH水平降低至正常水平或降低至高於視為的正常水平（例如，在105-333 IU/L以內）10%或20%以內。例如，根據所揭露的方法治療的患者LDH水平降低至正常水平以內或降低至低於視為的ULN水平（例如，在105-333 IU/L（國際單位/升）以內）10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%或50%以內。在一個實施方式中，在起始治療之前，患者的LDH水平高於ULN $\geq$ 1.5倍（LDH $\geq$ 1.5 $\times$ ULN）。

【0184】 在一個實施方式中，與基線相比，根據所揭露的方法治療的患者經歷10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%或60%的LDH百分比變化。

【0185】 在另一個方面，所描述的治療方案足以維持抗C5抗體或其抗原結合片段的特定血清谷濃度。在一個實施方式中，例如，治療方案維持抗C5抗體或其抗原結合片段的血清谷濃度為50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、

100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200、205、210、215、220、225、230、240、245、250、255、260、265、270、280、290、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395、400、405、410、415、420、425、430、435、440、445、450、455、460、465、470、475、480、485、490、495、500、505、510、515、520、525、530、535、540、545、550、555、560、565、570、575、580、585、590、595、600、605、610、615、620、625、630、635、640、645、650、655、660、665、670、675、680、685、690、695、700 $\mu\text{g/mL}$ 或更高。在一個實施方式中，治療方案維持抗C5抗體或其抗原結合片段的血清谷濃度為100 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、150 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、200 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、250 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、300 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、350 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、400 $\mu\text{g/mL}$ 或更高、或450 $\mu\text{g/mL}$ 或更高。在另一個實施方式中，治療維持抗C5抗體或其抗原結合片段的血清谷濃度在100 $\mu\text{g/mL}$ 和700 $\mu\text{g/mL}$ 之間；較佳的是在300 $\mu\text{g/mL}$ 和600 $\mu\text{g/mL}$ 之間。在另一個實施方式中，治療維持抗C5抗體或其抗原結合片段的血清谷濃度為約475 $\mu\text{g/mL}$ 。在一個實施方式中，治療方案維持抗C5抗體或其抗原結合片段的血清峰濃度為小於約1800、1780、1760、1740、1720、1700、1680、1660、1640、1620、1600、1580、1560、1540、1520、1500、1480、1460、1440、1420、1400、1380、1360、1340、1320、1300、1280、1260、1240、1220、1200、1180、1160、1140、1120、1100、1080、1060、1040、1020、1000、980、960、940、920、或900 $\mu\text{g/mL}$ 或更小。在實施方式中，治療維持抗C5抗體或其抗原結合片段的血清峰濃度在900 $\mu\text{g/mL}$ 和1800 $\mu\text{g/mL}$ 之間；較佳的是在1050 $\mu\text{g/mL}$ 和1550 $\mu\text{g/mL}$ 之間。在另一個實施方式中，治療維持抗C5抗體或其抗原結合片段的血清峰濃度為約1350 $\mu\text{g/mL}$ 。

【0186】 在另一個實施方式中，為了獲得有效響應，以一定的量和頻率向

患者投與抗C5抗體，以維持至少50 μg 、55 μg 、60 μg 、65 μg 、70 μg 、75 μg 、80 μg 、85 μg 、90 μg 、95 μg 、100 μg 、105 μg 、110 μg 、115 μg 、120 μg 、125 μg 、130 μg 、135 μg 、140 μg 、145 μg 、150 μg 、155 μg 、160 μg 、165 μg 、170 μg 、175 μg 、180 μg 、185 μg 、190 μg 、195 μg 、200 μg 、205 μg 、210 μg 、215 μg 、220 μg 、225 μg 、230 μg 、235 μg 、240 μg 、245 μg 、250 μg 、255 μg 、260 μg 、270 μg 、280 μg 、290 μg 、300 μg 、320 μg 、340 μg 、360 μg 、380 μg 、400 μg 、420 μg 、440 μg 、460 μg 、480 μg 、500 μg 、550 μg 、600 μg 、650 μg 、700 μg 、750 μg 、800 μg 、850 μg 、900 μg 、950 μg 、1000 μg 、1050 μg 、1100 μg 、1150 μg 、1200 μg 、1250 μg 、1300 μg 、1350 μg 、1400 μg 、1450 μg 、1500 μg 、1550 μg 、1600 μg 、1650 μg 、1700 μg 、1750 μg 或更多，例如1800 μg 抗體/毫升患者血液。

【0187】 在實施方式中，為了獲得有效響應，以一定的量和頻率向患者投與抗C5抗體（例如，瑞利珠單抗），以維持抗C5抗體（例如，瑞利珠單抗）的最小和最大血漿濃度（ $\pm$ 標準差）在給藥間隔內較佳的是分別在474（ ± 200 ） $\mu\text{g/mL}$ 和1350（ ± 430 ） $\mu\text{g/mL}$ 之間。

【0188】 在一個實施方式中，根據所揭露的方法治療的患者具有0.5 $\mu\text{g/mL}$ 或更低（例如，0.4 $\mu\text{g/mL}$ 、0.3 $\mu\text{g/mL}$ 、0.2 $\mu\text{g/mL}$ 、或0.1 $\mu\text{g/mL}$ 或更低）的游離C5濃度。

【0189】 在另一個實施方式中，根據所揭露的方法治療的患者實現了立即、完全和持續的末端補體抑制。

VI. 套組和單位劑型

【0190】 本文還提供了包含藥物組成物的套組，該藥物組成物含有適用於在前述方法中使用的治療有效量的抗C5抗體或其抗原結合片段（如瑞利珠單抗），以及藥學上可接受的載體。套組視需要還可以包含說明書，該說明書例如包含投與時間表，以允許從業者（例如，醫師、護士或患者）投與其中包含的組

成物，由此將該組成物投與於患有HSCT-TMA的患者。套組還可以包含注射器。

【0191】 視需要，套組包含單劑量藥物組成物的多個包裝，每個包裝含有用於根據上文提供的方法單次投與的有效量的抗C5抗體或其抗原結合片段。投與一或多種藥物組成物所需的儀器或設備也可以包含在套組中。例如，套組可以提供含有一定量的抗C5抗體或其抗原結合片段的一或多個預填充注射器。

【0192】 在一個實施方式中，用於治療人類兒童患者的HSCT-TMA的套組包含：(a) 一定劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其包含具有SEQ ID NO:12所示序列的重鏈可變區的CDR1、CDR2和CDR3結構域，以及具有SEQ ID NO:8所示序列的輕鏈可變區的CDR1、CDR2和CDR3結構域；以及 (b) 根據本文描述的任何方法使用抗C5抗體或其抗原結合片段的說明書。

【0193】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重為5至< 10 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每四週，按300 mg的維持劑量；以及

(e) 300 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的2週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【0194】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重為5至< 10 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每四週，按400 mg的維持劑量；以及

(e) 400 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的2週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【0195】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重為10至< 20 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每四週，按600 mg的維持劑量，以及

(e) 600 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的2週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後兩週投與。

【0196】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重為10至< 20 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按600 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每四週，按800 mg的維持劑量，以及

(e) 800 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的2週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在維持劑量後兩週投與。

【0197】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重為

20至< 30 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按900 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每八週，按2100 mg的維持劑量；以及

(e) 2100 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的4週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【0198】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重 ≥ 30 至< 40 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按1200 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按300 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按300 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每八週，按2700 mg的維持劑量，

以及(e) 2700 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的4週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【0199】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重 ≥ 40 至< 60 kg的患者：

(a) 在第1天一次，按2400 mg的負荷劑量；

(b) 在第5天一次，按600 mg的負荷劑量；

(c) 在第10天一次，按600 mg的負荷劑量；

(d) 在第15天和此後每八週，按3000 mg的維持劑量，

以及(e) 3000 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的4週內接受RBC

輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【0200】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按2700 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按900 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3300 mg的維持劑量，

以及(e) 3300 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的4週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【0201】 在另一個實施方式中，套組包含負荷、維持和補充劑量的抗C5抗體或其抗原結合片段，其中該抗C5抗體或其抗原結合片段按以下投與至體重 ≥ 100 kg的患者：

- (a) 在第1天一次，按3000 mg的負荷劑量；
- (b) 在第5天一次，按900 mg的負荷劑量；
- (c) 在第10天一次，按900 mg的負荷劑量；以及
- (d) 在第15天和此後每八週，按3600 mg的維持劑量，

以及(e) 3600 mg的補充劑量，按以下說明：向在維持劑量的4週內接受RBC輸注的患者投與補充劑量，其中該補充劑量在該維持劑量後四週投與。

【0202】 以下實例僅是示例性的，並且不應以任何方式解釋為限制本揭露的範圍，因為在閱讀了本揭露之後，許多變化和等效內容對於熟悉該項技術者來說將是顯而易見的。本申請通篇所引用的所有參考文獻、GENBANK條目、專利以及公佈的專利申請的內容均清楚地藉由引用併入本文。

實例

實例1：瑞利珠單抗在全球3期研究中的劑量確認分析，以評估造血幹細胞移植後發生血栓性微血管病的成人和青少年的藥物動力學/藥效學

【0203】 進行了藥物動力學-藥效學（PK-PD）分析，以確認在3期研究中用於治療HSCT-TMA患者的瑞利珠單抗劑量方案，該研究描述於WO/2022/036151中，其內容藉由引用明確併入本文。此外，在本研究中，針對在治療期間接受血小板或RBC輸注的患者實施了新的補充給藥方案。

【0204】 用於治療患有HSCT-TMA（NCT04543591）的成人和青少年（年齡≥12歲）的瑞利珠單抗3期研究的第1階段係開放標籤、單組期，旨在確認瑞利珠單抗劑量方案。參與者在第1、5和10天接受基於體重的負荷劑量，隨後在第15天接受維持劑量，並且此後每8週接受維持劑量。在任何血小板或紅血球（RBC）輸注後24小時內給予補充劑量。補充劑量的數量沒有限制。在治療期期間採集血液樣本進行分析。一旦至少前10名入組患者完成第21天，就進行劑量確認分析（DCA）。

【0205】 DCA涉及三個步驟。步驟1：PK和游離C5（主要PD）數據視覺化。先前建立的指示完全C5抑制的閾值用於憑經驗確認劑量方案產生適當的瑞利珠單抗濃度，並提供對游離C5的立即、完全和持續抑制。步驟2：瑞利珠單抗濃度-時間數據的群體藥物動力學（popPK）建模。將體重和輸注應用於先前開發的aHUS popPK模型，以個性化每個HSCT-TMA患者的預測暴露量，並從患者群體水平評估該等因素的影響。標準評估用於模型鑒定。步驟3：使用合格的popPK模型進行模擬，以確認/調整瑞利珠單抗劑量方案（包括輸注相關的補充劑量）。進行濃度-時間曲線的蒙特卡洛（Monte Carlo）模擬，以評估隨機產生的暴露（基於PK參數的群體可變性）是否會保持在PK閾值以上，從而確保完全的末端補體抑制。

【0206】 在經驗評估中納入了來自14名患者的總共361個PK觀察（圖1和2），揭示了使用本研究方案的劑量方案可同時滿足PK和PD閾值。此外，圖2顯示，第5天和第10天的負荷劑量適當地控制了補體複合物的高基線水平，其中瑞利珠單抗濃度維持在> 175 µg/mL。合格的popPK模型很好地表徵了劑量-濃度關係。此外，還確定了RBC輸注後清除更快。考慮到這一點，模擬的重點係調整/優化瑞利珠單抗的輸注相關補充給藥。

【0207】 模擬證實，補充劑量方案可以更新，以便在維持劑量後4週向在該維持劑量後4週內接受RBC輸注的體重 ≥ 30 kg的患者投與補充劑量的瑞利珠單抗。劑量模擬預測給藥間隔期間的平均（標準差）最小和最大濃度分別為474（200）µg/mL和1350（430）µg/mL。更新的劑量方案總結於表1中。輸注後補充給藥時間表如表2所示。發生一次或多次RBC輸注時應採取的措施的總結如表3所示。

[表1]：更新的瑞利珠單抗基於體重的劑量方案

體重 ^a	負荷期劑量			維持劑量 (第15天開始)	補充劑量 ^b
	第1天	第5天	第10天		
30至< 40 kg	1200 mg	300 mg	300 mg	2700 mg Q8W	2700 mg
40至< 60 kg	2400 mg	600 mg	600 mg	3000 mg Q8W	3000 mg
60至< 100 kg	2700 mg	900 mg	900 mg	3300 mg Q8W	3300 mg
≥ 100 kg	3000 mg	900 mg	900 mg	3600 mg Q8W	3600 mg

^a基於體重的給藥係基於輸注訪視當天記錄的患者體重。如果無法獲得輸注當天的體重，則使用先前研究訪視期間記錄的體重。

^b在維持劑量後4週，向在該維持劑量後4週內接受了任何紅血球輸注的體重 ≥ 30 kg的參與者投與補充劑量的瑞利珠單抗。負荷期期間不需要補充給藥，血小板輸注後也不需要補充給藥。Q8W，每8週。

[表2]：輸注後補充給藥時間表

常規方案訪視	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14
天	D1	D5	D10	D15	D21	D29	D43	D57	D71	D85	D99	D127	D155	D183
瑞利珠單抗/ 安慰劑常規給 藥方案（負荷 + 維持）	X	X	X	X					X			X		
根據患者接受 RBC輸注的時 間，需要輸注 後補充給藥。							X				X		X	

[表3]：發生一次或多次RBC輸注時應採取的措施

如果發生一次或多次RBC輸注：	應採取的措施：
D15（維持劑量後）和D43之間	在D43給予輸注後補充劑量
D44和D71之間	在下一個維持劑量（D71）之前，不需要輸注後補充劑量
D71（維持劑量後）和D99之間	在D99給予輸注後補充劑量
D100和D127之間	在下一個維持劑量（D127）之前，不需要輸注後補充劑量
D127（維持劑量後）和D155之間	在D155給予輸注後補充劑量
D155後	在治療期結束之前，不需要輸注後補充劑量

【0208】 這一徹底的DCA證實，更新的補充瑞利珠單抗劑量方案實現了立即、完全和持續的末端補體抑制。因此，劑量方案已優化用於瑞利珠單抗對HSCT-TMA的療效和安全性的3期研究的第2階段（雙盲、隨機、安慰劑對照期）。

實例2：體重低於30 kg的患者的給藥方案

【0209】 進行了PK-PD分析，以確認在3期研究中用於治療HSCT-TMA患

者的瑞利珠單抗劑量方案，基本上如以上實例1和WO/2022/036151中所述。在本研究中，針對在治療期間接受血小板或RBC輸注的體重低於30 kg的患者實施了補充給藥方案。輸注後補充給藥時間表如表4所示。

[表4]：體重低於30 kg的患者的輸注後補充給藥時間表

體重	負荷期劑量			維持劑量	補充劑量
	第1天	第5天	第10天	第15天開始	
5至< 10 kg	600 mg	300 mg	300 mg	300 mg q4w	MD後兩週，300 mg
10至< 20 kg	600 mg	300 mg	300 mg	600 mg q4w	MD後兩週，600 mg
20至< 30 kg	900 mg	300 mg	300 mg	2100 mg q8w	MD後四週，2100 mg

【0210】 對十名患者進行了可能的劑量確認分析（DCA）評估。十名患者中有一名無法評估。其中兩名患者接受了高頻RBC輸注（稱為「高瑞利珠單抗清除」）。七名患者在治療期間PK > 175 mcg/mL（稱為「低頻RBC輸注」）。

【0211】 9/9的患者的初始DCA失敗（<175 mcg/mL）。然而，在進一步研究後，確定「高瑞利珠單抗清除」患者係DCA失敗的原因。除去這兩名劑量未確認的患者（22%）後，DCA確認了其餘7/9的患者的劑量。然而，< 30 kg的患者可以從修訂的劑量方案中進一步受益，因為不可能知道患者何時可能成為「高瑞利珠單抗清除」患者。

實例3：體重低於30 kg的患者的修訂給藥方案

【0212】 在實例2中，表4所述之劑量方案被確認用於7/9的患者（22%）。然而，已經確定，某些體重< 30 kg且頻繁輸注RBC的患者（例如，體重< 30 kg的「高瑞利珠單抗清除」患者）可能無法維持目標谷水平（175 mcg/mL），因此無法實現完全的C5抑制。因此，這一特定患者組可以從修訂的劑量方案中進一步受益。因此，基本上根據實例1-2和WO/2022/036151中描述的方法（有指出的修改），在該患者組中評估表5所述之修訂的給藥方案。

[表5]：體重低於30 kg的患者的修訂給藥時間表

體重	負荷期劑量			維持劑量	補充劑量
	第1天	第5天	第10天	第15天開始	
5至< 10 kg	600 mg	300 mg	300 mg	400 mg q4w	MD後兩週，400 mg
10至< 20 kg	600 mg	300 mg	300 mg	800 mg q4w	MD後兩週，800 mg
20至< 30 kg	900 mg	300 mg	300 mg	2100 mg q8w (與實例2的劑量相比沒有變化)	MD後四週，2100 mg (與實例2的劑量相比沒有變化)

【0213】 對於所有患者，當患者達到表6所述維持劑量之間的中間點時，評估是否需要RBC輸注後補充劑量的瑞利珠單抗。對於體重 ≥ 30 kg的參與者，如果參與者自最後維持劑量以來接受了至少1次RBC輸注，則投與RBC輸注後補充劑量。對於體重 < 20 kg或體重 ≥ 20至 < 30 kg的參與者，遵循臨床演算法來評估是否需要RBC輸注後補充給藥。

[表6]：RBC輸注後補充給藥的時機

體重	RBC輸注後補充劑量的評估時機
< 20 kg	每次維持劑量後2週（±3天）（即第29、57、85、113、141和169天）。*
≥ 20至 < 30 kg	每次維持劑量後4週（±3天）（即第43、99和155天）。*
≥ 30 kg	每次維持劑量後4週（±3天）（即第43、99和155天）。*

*對於每個體重類別，補充劑量在相同的視窗內投與。如果在預定研究訪視的同時需要補充給藥，則可以在該訪視時給藥。

【0214】 當RBC輸注日頻率超過 > 3.5天/週時（即，當 > 10%的患者谷水平 < 175 mcg/mL時的閾值），修訂的給藥方案觸發臨床演算法。特別地，臨床演算法監測RBC輸注天數（至少1次RBC輸注的天數）和臨床惡化。此前，研究

者僅評估參與者自最後維持劑量以來是否接受了至少一次RBC輸注。修訂的給藥方案旨在同時增加維持劑量和補充劑量，以緩解問題。臨床演算法在圖3中示出，並在表7中總結。

[表7]：RBC輸注後補充給藥的必要性評估

體重	用於評估RBC輸注後補充給藥的臨床演算法
< 20 kg	1. 自最後維持劑量以來，參與者是否接受過任何RBC輸注？ - 如果是，請繼續問題#2 - 如果否，則等待下一次預定的維持劑量 2. 自最後維持劑量以來，參與者是否在 > 7天接受過RBC輸注？ - 如果是，請繼續問題#3 - 如果否，則投與補充劑量 3. 參與者是否符合臨床惡化的標準？ - 如果是，研究者必須與醫學監查員聯繫，以確定參與者是否應繼續研究治療並接受補充劑量 - 如果否，請繼續問題#4 4. 根據研究者的臨床判斷，參與者是否從研究治療中獲益？ - 如果是，則投與補充劑量 - 如果否，研究者必須確定是否需要停止研究治療
≥ 20至 < 30 kg	1. 自最後維持劑量以來，參與者是否接受過任何RBC輸注？ - 如果是，請繼續問題#2 - 如果否，則等待下一次預定的維持劑量 2. 自最後維持劑量以來，參與者是否在>14天接受過RBC輸注？ - 如果是，請繼續問題#3 - 如果否，則投與補充劑量 3. 參與者是否符合臨床惡化的標準？ - 如果是，與醫學監查員聯繫，以確定參與者是否應繼續研究治療並接受補充劑量

	• 如果否，請繼續問題#4 4. 根據研究者的臨床判斷，參與者是否從研究治療中獲益？ • 如果是，則投與補充劑量 • 如果否，研究者必須確定是否需要停止研究治療
≥30 kg	1. 自最後維持劑量以來，參與者是否接受過任何RBC輸注？ • 如果是，則投與補充劑量 • 如果否，則等待下一次預定的維持劑量

【0215】 對於所有參與者，如果沒有進行RBC輸注，則不需要補充給藥。

【0216】 對於表現出臨床惡化的患者，在第15天投與第一維持劑量後的治療期間，允許補充劑量的瑞利珠單抗。臨床惡化定義為符合以下2個或更多個標準：

- 1. 血清肌酸酐較基線翻倍或新的透析需求；
- 2. 與基線相比，LDH增加 > 25%；
- 3. 與基線相比，血小板減少 > 25%；
- 4. 與基線相比，血紅素減少 > 10%；和/或
- 5. 隨時增加對血小板或RBC的需求。

【0217】 臨床惡化的標準藉由至少間隔8小時（理想間隔24小時）收集的兩個獨立樣本確認。

【0218】 根據本揭露的補充給藥方案總結在下表8中：

[表8]：補充給藥方案

體重	負荷期劑量			第15天的維持劑量	補充劑量
	第1天	第5天	第10天		
5至< 10 kg	600 mg	300 mg	300 mg	400 mg q4w	MD後2週，400 mg
10 < 20 kg	600 mg	300 mg	300 mg	800 mg q4w	MD後2週，800 mg

第80頁，共 87 頁(發明說明書)

20 < 30 kg	900 mg	300 mg	300 mg	2100 mg q8w	MD後4週，2100 mg
30 < 40 kg	1200 mg	300 mg	300 mg	2700 mg q8w	MD後4週，2700 mg
40 < 60 kg	2400 mg	600 mg	600 mg	3000 mg q8w	MD後4週，3000 mg
60 < 100 kg	2700 mg	900 mg	900 mg	3300 mg q8w	MD後4週，3300 mg
≥ 100 kg	3000 mg	900 mg	900 mg	3600 mg q8w	MD後4週，3600 mg

【0219】 在投與瑞利珠單抗的任何補充給藥訪視期間進行的最低評估包括尿液懷孕試驗、給藥前PK/PD血液樣本採集和生命徵象。

序列總結

SEQ ID NO:1 GYIFSNYWIQ
SEQ ID NO:2 EILPGSGSTEYTENFKD
SEQ ID NO:3 YFFGSSPNWYFDV
SEQ ID NO:4 GASENIYGALN
SEQ ID NO:5 GATNLAD
SEQ ID NO:6 QNVLNTPLT
SEQ ID NO:7 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGSTEY TENFKDRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SS
SEQ ID NO:8 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGASENIY GALNWYQQKP GKAPKLLIYG ATNLADGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ GTKVEIK

SEQ ID NO:9

ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV
HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDPHKPS NTKVDKTVR
KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP
EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC
KVSNGKLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG
FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDS GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN
VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLGK

SEQ ID NO:10

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE
ILPGSGSTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF
FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSNFGT
QTYTCNVDPK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSQEEMT NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LLSLGK

SEQ ID NO:11

DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCGASENIY GALNWHYQKPK GKAPKLLIYG
ATNLADGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEK

SEQ ID NO:12

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE
ILPGSGHTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF
FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SS

SEQ ID NO:13

ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV
HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDPHKPS NTKVDKTVR

KCCVECPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP
EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC
KVSNGKLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG
FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSG GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN
VFSCSVLHEA LHSYHTQKSL SLSLKG

SEQ ID NO:14

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE
ILPGSGHTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF
FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSNFGT
QTYTCNVDPK PSNTKVDKTV ERKCCVECPCP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNGKLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLDSG
SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVLH EALHSYHTQK SLSLKG

SEQ ID NO:15

ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV
HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VTSSNFGTQT YTCNVDPKPS NTKVDKTVR
KCCVECPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL YITREPEVTC VVVDVSHEDP
EVQFNWYVDG MEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC
KVSNGKLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG
FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPMLDSG GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN
VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK

SEQ ID NO:16

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE
ILPGSGSTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF
FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVTSSNFGT
QTYTCNVDPK PSNTKVDKTV ERKCCVECPCP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD
TLYITREPEV TCVVVDVSHD DPEVQFNWYV DGMEVHNAKT KPREEQFNST
FRVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNGKLP APIEKTISKT KGQPREPQVY

TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPMLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK
SEQ ID NO:17 GASENIYHALN
SEQ ID NO:18 EILPGSGHTEYTENFKD
SEQ ID NO:19 GHIFSNIYWIQ
SEQ ID NO:20 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE ILPGSGHTEY TENFKDRVMT TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSNFGT QTYTCNVDPHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK
SEQ ID NO:21 SYAIS
SEQ ID NO:22 GIGPFFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO:23 DTPYFDY
SEQ ID NO:24 SGDSIPNYYVY
SEQ ID NO:25 DDSNRPS
SEQ ID NO:26 QSFDSSLNAEV
SEQ ID NO:27

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISVWRQA PGQGLEWMGG IGPFFGTANY AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDT PYFDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO:28 DIELTQPPSV SVAPGQTARI SCSGDSIPNY YVYWYQQKPG QAPVLVIYDD SNRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISGTQAE DEADYYCQSF DSSLNAEVFG GGTKLTVL
SEQ ID NO:29 NYIS
SEQ ID NO:30 IIDPDDSYTEYSPSFQG
SEQ ID NO:31 YEYGGFDI
SEQ ID NO:32 SGDNIGNSYVH
SEQ ID NO:33 KDNDRPS
SEQ ID NO:34 GTYDIESYV
SEQ ID NO:35 EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT NYISWVRQMP GKGLEWMGII DPDDSYTEYS PSFQGQVTIS ADKSISTAYL QWSSLKASDT AMYYCARYEY GGFDIWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO:36 SYELTQPPSV SVAPGQTARI SCSGDNIGNS YVHWYQQKPG QAPVLVIYKD NDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISGTQAE DEADYYCGTY DIESYVFGGG TKLTVL
SEQ ID NO:37 SSYYVA
SEQ ID NO:38 AIYTGSGATYKASWAKG

SEQ ID NO:39 DGGYDYPHAMHY
SEQ ID NO:40 QASQNIGSSLA
SEQ ID NO:41 GASKTHS
SEQ ID NO:42 QSTKVGSSYGNH
SEQ ID NO:43 QVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTSH SSYYVAWVRQ APGKGLEWVG AIYTGSGATY KASWAKGRFT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCASD GGYDYPHAM HYWGQGTLVT VSS
SEQ ID NO:44 DVVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQNIG SSLAWYQQKP GQAPRLLIYG ASKTHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDVATYYCQS TKVGSSYGNH FGGGTKVEIK
SEQ ID NO:45 QVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTVH SSYYMAWVRQ APGKGLEWVG AIFTGSGAEY KAEWAKGRVT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCASD AGYDYPHAM HYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYPPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL RRGPKVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSGGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVLHEALHA HYTRKELSLS P
SEQ ID NO:46 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SSLAWYQQKP GKAPKLLIYG ASETESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN TKVGSSYGNT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT

HQGLSSPVTK SFNRGEC
SEQ ID NO:47 QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTVIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSSN YNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGTLV TVSS
SEQ ID NO:48 AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP SRFAGRGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:49 QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTVIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSSNY NPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK
SEQ ID NO:50 AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP SRFAGRGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【符號說明】

【0220】 無

【生物材料寄存】

【0221】 無