



(10) 申请公布号 CN 115768461 A

(43) 申请公布日 2023. 03. 07

(21) 申请号 202180043588.7

(22) 申请日 2021.04.19

(30) 优先权数据

20170253.7 2020.04.17 EP

63/011,738 2020.04.17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.12.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/060098 2021.04.19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/209644 EN 2021.10.21

(71) 申请人 法明知识产权股份有限公司

地址 荷兰莱顿

(72) 发明人 B·詹内蒂 A·雷兰

J·U·沙勒-马斯

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

专利代理师 左路 林晓红

(51) Int.Cl.

A61K 38/57 (2006.01)

C07K 14/81 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

C07K 14/44 (2006.01)

权利要求书3页 说明书27页 附图10页

(54) 发明名称

使用C1酯酶抑制剂治疗病毒感染相关的急性呼吸窘迫

(57) 摘要

要求保护的本发明涉及与病毒相关的呼吸窘迫的治疗,特别是通过施用补体抑制剂治疗此类呼吸窘迫的方法。可以根据本发明治疗的与病毒相关的呼吸窘迫的类型包括急性呼吸窘迫综合征和相关现象,并且可能与冠状病毒如SARS-CoV-2的感染有关。本发明包括施用补体抑制剂,其可以是重组或纯化的C1抑制剂,以及与其它治疗剂联合施用补体抑制剂。

1. 一种治疗患有呼吸窘迫的患者的方法,包括施用治疗有效量的C1酯酶抑制剂(C1INH),其中所述呼吸窘迫与病毒感染有关。
2. 根据权利要求1的方法,其中所述患者患有急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。
3. 根据权利要求1的方法,其中所述患者患有ARDS样综合征。
4. 根据权利要求1至3任一项的方法,其中所述呼吸窘迫与COVID-19有关。
5. 根据权利要求1至4任一项的方法,其中所述患者患有肺炎。
6. 根据权利要求1至5任一项的方法,其中所述病毒感染是冠状病毒感染。
7. 根据权利要求6的方法,其中所述冠状病毒是SARS-CoV-2。
8. 根据权利要求1至5任一项的方法,其中所述病毒感染是流感病毒感染。
9. 根据权利要求1至8任一项的方法,其中所述患者具有针对SARS-CoV-2的抗体。
10. 根据权利要求1至9任一项的方法,其中所述患者患有缺氧症。
11. 根据权利要求1至10任一项的方法,其中所述患者需要氧气支持。
12. 根据权利要求1至11任一项的方法,其中所述患者需要呼吸机。
13. 根据权利要求1至12任一项的方法,其中在患者需要呼吸机之前施用所述C1INH。
14. 根据权利要求1至13任一项的方法,其中所述患者是人。
15. 根据权利要求1至14任一项的方法,其中所述C1INH具有与内源性人C1酯酶抑制剂的氨基酸序列相同或相似的氨基酸序列。
16. 根据权利要求1至15任一项的方法,其中所述C1INH是重组人C1INH。
17. 根据权利要求1至16任一项的方法,其中所述C1INH具有小于6小时的血浆半衰期。
18. 根据权利要求1至17任一项的方法,其中所述C1INH与内源性血浆来源的人C1INH相比具有不同水平的唾液酸残基。
19. 根据权利要求1至18任一项的方法,其中所述C1INH是在转基因动物中或在重组细胞培养系统中产生的。
20. 根据权利要求19的方法,其中所述C1INH是在转基因兔中产生的。
21. 根据权利要求1至20任一项的方法,其中所述C1INH是Ruconest®。
22. 根据权利要求1至15任一项的方法,其中所述C1INH是血浆来源的人C1酯酶抑制剂。
23. 根据权利要求1至22任一项的方法,其中所述C1INH是通过静脉内施用的。
24. 根据权利要求1至22任一项的方法,其中所述C1INH是通过皮下施用的。
25. 根据权利要求1至22任一项的方法,其中所述C1INH是通过肌肉注射施用的。
26. 根据权利要求1至25任一项的方法,其中所述C1INH是自我施用的。
27. 根据权利要求1至26任一项的方法,其中以至少约25U/kg患者体重的剂量施用所述C1INH。
28. 根据权利要求1至27任一项的方法,其中以至少约50U/kg患者体重的剂量施用所述C1INH。
29. 根据权利要求1至28任一项的方法,其中以约100U/kg的初始剂量施用所述C1INH,随后在至少72小时的时间段内每8小时施用约50U/kg C1INH。
30. 根据权利要求1至28任一项的方法,其中以约100U/kg的初始剂量施用所述C1INH,随后在至少约72小时的时间段内约每12小时施用约50U/kg C1INH。
31. 根据权利要求1至28或权利要求30任一项的方法,其中约每12小时施用一次C1INH,

直到临床症状和炎症标志物降低到初始病理状态的50%以下或达到正常值。

32. 根据权利要求31的方法,其中所述临床症状选自氧气需求、放射线影像体征、呼吸频率及其组合。

33. 根据权利要求31或权利要求32的方法,其中所述炎症标志物选自CRP、D-二聚体、IL-6、铁蛋白及其组合。

34. 根据权利要求1至28任一项的方法,其中在至少约96小时的时间段内约每12小时以约4200单位C1INH的剂量施用所述C1INH。

35. 根据权利要求1至28任一项的方法,其中在至少约96小时的时间段内约每12小时以约50U/kg C1INH的剂量施用所述C1INH。

36. 根据权利要求1至28任一项的方法,其中如果患者体重超过84kg,则在至少约96小时的时间段内约每12小时以约4200单位C1INH的剂量施用C1INH,或如果患者体重至多84kg,则在至少约96小时的时间段内约每12小时施用约50U/kg的C1INH。

37. 根据权利要求1至28任一项的方法,其中以约8400单位C1INH的初始剂量施用所述C1INH,随后在至少约72小时的时间段内约每8小时施用约4200单位C1INH。

38. 根据权利要求1至28任一项的方法,其中以约8400单位C1INH的初始剂量施用所述C1INH,随后在至少约72小时的时间段内约每12小时施用约4200单位C1INH。

39. 根据权利要求1至28或37任一项的方法,其中约每8小时施用一次C1INH,直到临床症状和炎症标志物降低到初始病理状态的50%以下或达到正常值。

40. 根据权利要求1至28或38任一项的方法,其中约每12小时施用一次C1INH,直到临床症状和炎症标志物降低到初始病理状态的50%以下或达到正常值。

41. 根据权利要求39或权利要求40的方法,其中所述临床症状选自氧气需求、放射线影像体征、呼吸频率及其组合。

42. 根据权利要求39至41任一项的方法,其中所述炎症标志物选自CRP、D-二聚体、IL-6、铁蛋白及其组合。

43. 根据权利要求1至42任一项的方法,其中所述治疗导致在24小时内退热。

44. 根据权利要求43的方法,其中所述治疗在48小时内导致退热。

45. 根据权利要求1至44任一项的方法,其中向所述患者施用包含C1INH和药学上可接受的载体的药物组合物。

46. 根据权利要求1至45任一项的方法,其中除了C1INH,还向所述患者施用一种或多种另外的治疗剂。

47. 根据权利要求46的方法,其中所述一种或多种另外的治疗剂选自羟氯喹、氯喹、瑞德西韦、umifenovir、巴洛沙韦、法匹拉韦、洛匹那韦、利托那韦、皮质类固醇、托珠单抗、司妥昔单抗、沙利鲁单抗、依库珠单抗、瑾司鲁单抗、针对补体途径组分的抗体、针对接触途径组分的抗体、针对凝集素途径组分的抗体,及其组合。

48. 根据权利要求46或权利要求47的方法,其中向所述患者施用抗病毒剂。

49. 根据权利要求46至48任一项的方法,其中向所述患者施用羟氯喹或氯喹。

50. 根据权利要求46至49任一项的方法,其中向所述患者施用瑞德西韦。

51. 根据权利要求46至50任一项的方法,其中所述C1INH与治疗性抗体联合施用。

52. 根据权利要求51的方法,其中所述治疗性抗体结合冠状病毒上存在的抗原。

53. 根据权利要求52的方法,其中所述治疗性抗体结合SARS-CoV-2上存在的抗原。
54. 根据权利要求51的方法,其中所述治疗性抗体是针对补体系统组分或结构的抗体。
55. 根据权利要求51的方法,其中所述治疗性抗体结合激肽释放酶。
56. 根据权利要求51的方法,其中所述治疗性抗体结合缓激肽。
57. 根据权利要求51的方法,其中所述治疗性抗体结合IL-6受体。
58. 根据权利要求57的方法,其中所述治疗性抗体是托珠单抗。
59. 根据权利要求51的方法,其中所述治疗性抗体结合C5。
60. 根据权利要求59的方法,其中所述治疗性抗体是依库珠单抗。
61. 根据权利要求51的方法,其中所述治疗性抗体结合C5a。
62. 根据权利要求51的方法,其中所述治疗性抗体是瑾司鲁单抗。
63. 根据权利要求1至62任一项的方法,其中所述患者具有小于20%的肺实质受累。

使用C1酯酶抑制剂治疗病毒感染相关的急性呼吸窘迫

技术领域

[0001] 本公开涉及病毒相关呼吸窘迫的治疗,特别是通过施用C1酯酶抑制剂(C1INH)治疗这种呼吸窘迫的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 补体系统是先天免疫系统不可或缺的一部分,由许多不同的血浆蛋白组成,这些血浆蛋白充当第一道防线,在病原体和垂死细胞调理作用后诱导炎症反应(Walport 2001, N.E.J.M.344:1058-1066;Walport 2001,N.E.J.M.344:1140-1144)。已发现补体系统及特别是凝集素途径与许多病毒的清除相互作用并参与其中(Thielens 2002, Immunobiology205:563-574;Kase et al.1999,Immunology 97:385-392;Bibert et al.2019,PLoS Pathol.15;Schiela et al.,Front.Immunology 9:2177;Bermejo-Jambrina et al.,Front.Immunology9:590)。然而,不受调节的补体激活可能在流感病毒和严重急性呼吸综合征(SARS)冠状病毒(CoV)等病毒引起的急性肺损伤(ALI)的发病机制中发挥作用。一个实验模型表明,补体系统可能通过调节全身促炎反应参与SARS-CoV诱发的肺部疾病。与对照小鼠相比,感染SARS-CoV的补体缺陷小鼠受到的影响较轻,肺部受累减少,并且局部和全身细胞因子水平较低(Gralinski et al.2018,mBio 9(5))。与该发现一致,在MERS-CoV小鼠模型(Jiang et al.2018,Emerg.Microbes Infect.7:77)和流感病毒H7N9猴模型(Sun et al.2015,Clin.Infect.Dis.60:586-595)中发现抑制补体C5a信号传导可减轻肺损伤。当在较早的步骤(C3a)抑制补体级联时,在严重禽流感感染的小鼠模型中也观察到了同样结果(Sun et al.,2013,Am.J.Resp.Cell Mol.Bio.49:221-230)。

[0004] C1酯酶抑制剂(C1INH)是丝氨酸蛋白酶抑制剂的丝氨酸蛋白酶抑制蛋白(serpin)超家族的成员,是一种具有多种靶点和生物学功能的急性期蛋白,例如抑制白细胞以及与内皮细胞和微生物的相互作用。此外,C1INH是补体经典和凝集素途径(补体激活的最早步骤)和接触系统的因子XII和血浆激肽释放酶的天然强抑制剂。C1INH由11号染色体上的单个基因(SERPING1)编码,其由8个外显子和7个内含子组成。完整基因组序列是已知的并编码500个氨基酸的蛋白质,包括22个氨基酸的信号序列(Carter P.et al.1988, Euro.J.Biochem.173:163)。血浆C1INH是一种约105kDa的糖蛋白,是高度糖基化的,其分子量的50%由碳水化合物组成。

[0005] 纯化和重组形式的C1INH已被批准用作并且目前用作治疗剂。目前,有四种C1INH治疗制剂可供使用,其中三种是血浆来源的(Cinryze[®]、Berinert[®]和Haegarda[®])和一种重组体,即重组人C1INH(Ruconest[®], Pharming,Leiden,The Netherlands)。重组人C1INH与血浆来源的C1INH具有相同的蛋白质结构,但具有不同的糖基化模式(含有丰富的寡聚甘露糖残基),这导致其半衰期比血浆来源的C1INH短(3小时相对于30小时)(Davis and Bernstein 2011,Clinical Risk Management 7:265-273;van Veen et al.2012,J.Biotechnology 162:319-326)。尽管对几个级联反应和靶位有相当广泛的干扰,但在以前的研究中尚未证明主要的不良事件或独特的毒性,除了接受重组人C1INH的兔过敏患者的过敏反应的潜在风险之外。

[0006] C1INH治疗制剂用于治疗遗传性血管性水肿(HAE)。HAE最常由SERPING1中的遗传缺陷引起,导致C1INH表达缺失或功能缺陷的C1INH表达。HAE的定义是血管性水肿反复发作,但不伴有荨麻疹或瘙痒症,使用C1INH治疗能够通过替代缺乏或缺失的C1INH来缓解这些急性症状。某些C1INH制剂的长期预防也被用作HAE的治疗,目的是预防或尽量减少血管性水肿发作的次数和严重程度。

[0007] C1INH已被确定可用于治疗其它疾病或病症,其中经典途径补体活性(C1组分)和/或接触系统活性(因子XIIa、激肽释放酶、因子XIa)会导致不希望的免疫或炎症反应(US2005/0223416;Caliezi et al.2000,Pharm.Rev.52(1):91-112)。例如,C1INH已被提议用作减少局部缺血再灌注损伤的治疗剂(US 8,071,532);作为预防抗体介导的移植器官排斥反应的治疗剂(WO 2015/077543);以及作为治疗和预防先兆子痫的治疗剂(WO2019/166556)。

[0008] 本领域仍需要一种治疗病毒相关呼吸系统疾病的方法。在此公开的本发明通过包括向患有病毒相关呼吸窘迫的患者施用治疗有效量的C1INH的方法满足了该需要。

[0009] 发明概述

[0010] 本申请的公开内容涉及治疗患有病毒相关呼吸窘迫的患者的方法,包括施用治疗有效量的补体抑制剂,例如C1酯酶抑制剂(C1INH)。在一些实施方案中,所述患者患有急性呼吸窘迫综合征(ARDS)或ARDS样综合征。在一些实施方案中,所述患者患有肺炎。在一些实施方案中,所述患者是人。

[0011] 在一些实施方案中,所述方法涉及治疗患有冠状病毒感染的患者。例如,在特定实施方案中,所述冠状病毒是SARS-CoV-2。在一些实施方案中,所述患者具有针对SARS-CoV-2的抗体。在一些实施方案中,所述呼吸窘迫与2019冠状病毒病(“COVID-19”)有关。在其它实施方案中,所述方法涉及治疗患有流感病毒感染的患者。

[0012] 在一些实施方案中,所述患者患有缺氧症。在一些实施方案中,所述患者需要氧气支持。在一些实施方案中,所述患者需要呼吸机。在一些实施方案中,在患者需要呼吸机之前施用C1INH。但在其它实施方案中,将C1INH施用于已经使用呼吸机的患者。

[0013] 在一些实施方案中,施用的C1INH具有与内源性人C1INH的氨基酸序列相同或相似的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述C1INH是重组人C1INH。在一些实施方案中,所述C1INH的血浆半衰期小于6小时。在一些实施方案中,所述C1INH与内源性血浆来源的人C1INH相比具有不同水平的唾液酸残基。在一些实施方案中,所述C1INH在转基因动物或重组细胞培养系统中产生。在一些实施方案中,所述C1INH在转基因兔中产生。并且在特定实施方案中,所述C1INH是Ruconest®。或者,在一些实施方案中,所述C1INH是血浆来源的人C1酯酶抑制剂。

[0014] 根据本发明的各种实施方案,可以通过多种生物学途径施用C1INH。例如,在一些实施方案中,C1INH是通过静脉内注射施用的。在一些实施方案中,所述C1INH是通过皮下施用的。并且在一些实施方案中,所述C1INH是通过肌肉注射施用的。在一些实施方案中,所述C1INH是自我施用的。

[0015] 所述C1INH可以在一定的剂量范围内并根据各种施用方案施用。在一些实施方案中,所述C1INH以至少约25U/kg患者体重的剂量施用。在一些实施方案中,所述C1INH以至少约50U/kg患者体重的剂量施用。在一些实施方案中,所述C1INH以至少约60U/kg患者体重的

剂量施用。在一些实施方案中,所述C1INH以至少约100U/kg的初始剂量施用,随后在至少72小时的时间段内每8小时施用至少约50U/kg C1INH。在一些实施方案中,所述C1INH以至少约100U/kg的初始剂量施用,随后在至少72小时的时间段内每12小时施用至少约50U/kg C1INH。在一些实施方案中,每6小时或每12小时施用一次所述C1INH,直到临床症状和炎症标志物降低到初始病理状态的50%以下或达到正常值。

[0016] 在一些实施方案中,在至少约96小时的时间段内约每12小时以约4200单位C1INH的剂量施用所述C1INH。在一些实施方案中,在至少约96小时的时间段内约每12小时以约50U/kg C1INH的剂量施用C1INH。在一些实施方案中,患者的体重决定施用策略,由此如果患者体重超过84kg,则在至少约96小时的时间段内约每12小时以约4200单位C1INH的剂量施用C1INH,或者如果患者体重至多84kg,则在至少约96小时的时间段内约每12小时以约50U/kg的C1INH剂量施用C1INH。在一些实施方案中,以至少约8400单位C1INH的初始剂量施用C1INH,随后在至少72小时的时间内每8小时施用至少约4200单位C1INH。在一些实施方案中,以至少约8400单位C1INH的初始剂量施用C1INH,随后在至少36小时的时间内每12小时施用至少约4200单位C1INH。在一些实施方案中,每8小时或每12小时施用一次C1INH,直到临床症状和炎症标志物降低到初始病理状态的50%以下或达到正常值。在一些实施方案中,用于确定继续治疗多长时间临床症状选自氧气需求、放射线影像体征、呼吸频率及其组合。在一些实施方案中,用于确定继续治疗多长时间炎症标志物选自CRP、D-二聚体、IL-6、铁蛋白及其组合。在一些实施方案中,所述治疗导致在24小时内或48小时内退热。

[0017] 在一些实施方案中,向患者施用包含C1INH和药学上可接受的载体的药物组合物。在一些实施方案中,除了C1INH还向患者施用一种或多种另外的治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂选自羟氯喹、氯喹、瑞德西韦(remdesivir)、umifenovir、巴洛沙韦(baloxavir)、法匹拉韦(favipiravir)、洛匹那韦(lopinavir)、利托那韦(ritonavir)、皮质类固醇、托珠单抗(tocilizumab)、司妥昔单抗(siltuximab)、沙利鲁单抗(sarilumab)、依库珠单抗(eculizumab)、瑾司鲁单抗(gimsilumab)、针对补体途径组分的抗体、针对接触途径组分的抗体、针对凝集素途径组分的抗体,及其组合。在一些实施方案中,所述另外施用的治疗剂是抗病毒剂。在一些实施方案中,所述另外施用的治疗剂是羟氯喹或氯喹。在一些实施方案中,所述另外施用的治疗剂是瑞德西韦。

[0018] 在一些实施方案中,还向患者施用除了C1INH之外的治疗性抗体。在一些实施方案中,施用的治疗性抗体结合冠状病毒上存在的抗原。在一些实施方案中,施用的治疗性抗体结合SARS-CoV-2上存在的抗原。在一些实施方案中,施用的治疗性抗体是针对补体系统组分或结构的抗体。在一些实施方案中,施用的治疗性抗体结合激肽释放酶。在一些实施方案中,施用的治疗性抗体结合缓激肽。在一些实施方案中,施用的治疗性抗体与IL-6受体结合。在一些实施方案中,施用的治疗性抗体是托珠单抗。在一些实施方案中,施用的治疗性抗体结合C5。在一些实施方案中,施用的治疗性抗体是依库珠单抗。在一些实施方案中,施用的治疗性抗体结合C5a。在一些实施方案中,施用的治疗性抗体是瑾司鲁单抗。

[0019] 附图简述

[0020] 图1是一张表,其中含有接受C1INH治疗的五名SARS-CoV-2感染患者的临床特征。所呈现的临床特征是在问卷的患者开始使用C1INH治疗时测量的特征。

[0021] 图2是一张表,其中含有图1中评估和列出的参数的正常范围的参考值。

[0022] 图3显示了5名患者在施用C1INH之前的胸部CT扫描,显示磨玻璃样混浊涉及双肺的多个肺段,胸膜下为主,偶尔有实变(例如患者4)。在施用C1INH之前,胸部CT扫描显示中度至重度肺炎。

[0023] 图4A、4B和4C是描绘对患有病毒相关呼吸窘迫的患者施用C1INH的给药方案的图表。为了按照图4A和4B中描述的时间表开始治疗,向患者施用8400单位的C1INH。随后,在所示例的时间段内每12小时(图4A)或每8小时(图4B)向患者施用4200单位的C1INH。在图4C中描述的时间表中,每12小时向患者施用4200U(体重超过84kg)或50U/kg(体重至多84kg)的C1INH。

[0024] 图5显示了5名COVID-19患者服用C1INH后体温随时间的变化。第0天表示第一次施用C1INH当天。在施用C1INH后,观测到两天内五名患者中有四名患者的体温下降。

[0025] 图6A至6D显示了5名COVID-19患者在施用C1INH后炎症标志物随时间的变化。第0天表示第一次施用C1INH当天。所述炎症标记物是C反应蛋白(CRP)(图6A)、LDH(图6B)、铁蛋白(图6C)和IL-6(图6D)。

[0026] 图7A至7D显示了5名COVID-19患者在施用C1INH后补体因子随时间的变化。第0天表示第一次施用C1INH当天。所述补体因子是C1INH抗原浓度(图7A)、CH50(图7B)、补体组分C3(图7C)和补体组分C4(图7D)。

[0027] 图8A至8D显示了5名COVID-19患者在施用C1INH后D-二聚体(图8A)、纤维蛋白原(图8B)、血小板(图8C)和淋巴细胞(图8D)随时间的变化。第0天表示第一次施用C1INH当天。

[0028] 图9显示了5名COVID-19患者在施用C1INH后丙氨酸转氨酶(ALT)随时间的变化。第0天表示第一次施用C1INH当天。

[0029] 发明详述

[0030] 本公开涉及治疗病毒感染相关呼吸窘迫的方法,包括施用C1INH。

[0031] I. 通用术语和表达的定义

[0032] 为了能够更容易地理解本公开,首先定义某些术语。如在本申请中使用的,除非本文另有明确规定,以下每个术语应具有以下含义。在整个申请中阐述了另外的定义。在冲突的情况下,以包括所述定义的本申请为准。除非上下文另有要求,否则单数术语应包括复数,复数术语应包括单数。本文提及的所有出版物、专利和其它参考文献均出于所有目的通过引用整体并入,就好像每个单独的出版物或专利申请都明确且单独地指示通过引用并入。

[0033] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开相关领域的普通技术人员普遍理解的含义。例如,Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press, The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press及Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press,为技术人员提供了本公开中使用的许多术语的通用词典。

[0034] 尽管与本文所述那些相似或等同的方法和材料可用于本公开的实践或测试,但下文描述了合适的方法和材料。所述材料、方法和实施例仅是示例说明性的而不是限制性的。本公开的其它特征和优点将从详细描述和权利要求中显而易见。

[0035] 如本文所用,术语“施用(administer、administering、administration等)”指可

用于使治疗剂例如C1INH递送至生物作用的所需位点的方法。可以与本文所述的制剂和方法一起使用的施用技术可见于例如Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current edition, Pergamon及Remington's, Pharmaceutical Sciences, current edition, Mack Publishing Co., Easton, Pa.施用是指使用本领域技术人员已知的任何各种方法和递送系统,将包含治疗剂的组合物以物理方式引入受试者体内。本文公开的制剂的示例性施用途径包括通过静脉内、肌内、皮下、腹膜内、脊髓或其它肠胃外施用途径,例如通过注射或输注。本文所用短语“肠胃外施用”是指除通过经肠内和局部施用以外的施用方式,通常通过注射,包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、淋巴管内、病灶内、囊内、眼眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下腔、脊髓内、硬膜外和胸骨内注射和输注,以及体内电穿孔。在一些实施方案中,所述制剂通过非肠胃外途径施用,例如口服。其它非肠胃外途径包括局部、表皮或粘膜施用途径,例如经鼻内、阴道、直肠、舌下或局部施用。也可以例如一次、多次和/或在一个或多个延长的时期内进行施用。

[0036] 术语“抗体”是指识别并特异性结合靶标的免疫球蛋白分子,例如蛋白质、多肽、肽、碳水化合物、多核苷酸、脂质或前述的组合。如本文所用,术语“抗体”涵盖多克隆抗体、单克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体、完全人抗体、重组抗体、双特异性抗体、包含全长抗体或其片段的融合蛋白、此类抗体的片段,以及任何其它修饰的免疫球蛋白分子,只要其表现出所需的生物活性即可。抗体可以是五种主要免疫球蛋白类别中的任何类别:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,或其亚类(同种型)(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2),具体取决于分别称为alpha、delta、epsilon、gamma和mu的其重链恒定域的同源性。不同类别的免疫球蛋白具有不同且众所周知的亚基结构和三维构型。抗体可以是裸抗体,也可以与其它分子如毒素、放射性同位素等缀合。

[0037] 与一种或多种其它治疗剂“联合”施用包括以任何顺序同时(同步)或相继施用。

[0038] 组合疗法可提供“协同作用”,即当活性剂一起使用时所达到的效果大于单独使用活性剂所产生的效果之和。当活性剂是以下情况时可以获得协同效应:(1)在组合的单位剂量制剂中共同配制并同时施用或递送;(2)作为单独的制剂连续、交替或平行地递送;(3)通过一些其它方案。当在交替疗法中递送时,当活性剂被顺序施用或递送时,例如通过在单独的注射器中的不同注射,可以获得协同效应。“协同组合”产生的效果大于组合中单个活性剂效果的总和。所述组合疗法可提供“相加”效应,即当活性剂一起使用时所达到的效果等于单独使用活性剂所产生的效果之和。协同效应也可以是任何活性剂作为单一药剂施用所不能达到的效果。

[0039] 术语“C1抑制剂”、“C1酯酶抑制剂”、“C1-INH”和“C1INH”是指作为丝氨酸蛋白酶抑制剂发挥抑制蛋白酶功能的蛋白质或其片段,所述蛋白酶与补体系统相关,例如蛋白酶C1r和C1s以及MASP-1和MASP-2;与激肽释放酶-激肽系统相关,例如血浆激肽释放酶和因子X11a;以及与凝血系统有关,如因子XIa。此外,C1INH可以作为抗炎分子,减少选择素介导的白细胞与内皮细胞的粘附。如本文所用,C1INH可以是天然丝氨酸蛋白酶抑制剂或其活性片段,或者其可以包含重组肽、合成肽、肽模拟物或提供类似功能性质的肽片段,例如抑制蛋白酶C1r和C1s、MASP-1、MASP-2、因子X11a和/或因子XIa。如本文所用,C1INH包括血浆来源的C1INH(例如,从人血浆中纯化)和重组产生的C1INH(例如,在兔或细胞培养系统中产生)。

[0040] 如本文所用,术语“呼吸窘迫”是指患者必须更加努力地呼吸和/或没有获得足够氧气的情况。呼吸窘迫的客观迹象的实例包括例如呼吸频率增加、辅助肌肉使用、低氧血症、高碳酸血症和嗜睡。术语“病毒相关的呼吸窘迫”是指患者的呼吸窘迫,其发生与该患者的病毒感染有关或由该病毒感染引起。

[0041] 如本文所用,术语急性呼吸窘迫综合征(“ARDS”)是指一种以肺部广泛炎症为特征的呼吸窘迫。ARDS的临床特征是(1)急性发作的肺损伤,在1周内有明显的临床伤害并伴有呼吸系统症状的进展,(2)胸部影像学(胸片或CT)上的双侧混浊不能用其它肺部病理学解释(例如积液、肺叶/肺塌陷或结节),(3)不能用心力衰竭或容量超负荷解释的呼吸衰竭,以及(4)PaO₂/FiO₂比率降低。患有“ARDS样综合征”的患者表现出ARDS患者的一些但不是全部临床特征。

[0042] 如本文所用,术语“病毒感染”是指由患者体内存在病毒引起的感染。与病毒感染相关的症状包括病毒的直接影响和由于患者身体(例如其免疫系统)对病毒的反应而发生的对身体的影响或身体内的变化。

[0043] 如本文所用,术语“冠状病毒”是指冠状病毒科病毒的任何现有或未来成员。冠状病毒家族的一个示例性的成员是严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)。冠状病毒家族的另一个成员是严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)。SARS-CoV-2是导致2019冠状病毒病(COVID-19)的病毒。与SARS-CoV和SARS-CoV-2一样,冠状病毒家族的未来成员可能使用血管紧张素转换酶2(ACE-2)作为受体进入细胞。

[0044] 如本文所用,术语“受试者”和“患者”可互换使用。受试者可以是动物。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物,例如非人类动物(例如,牛、猪、马、猫、狗、大鼠、小鼠、猴子或其它灵长类动物等)。在一些实施方案中,受试者是食蟹猴。在一些实施方案中,受试者是人。

[0045] 如本文所用,术语“治疗(treat、treatment、treating)”或“改善”在涉及疾病、病症或医学状况时指的是治疗性治疗和预防性或预防性措施,其中目的是预防、逆转、减轻、改善、抑制、减轻、减缓和/或停止症状或病症的进展或严重程度。术语“治疗”包括减少或减轻病症的至少一种不利影响或症状。如果减少了一种或多种症状或临床标志物,则治疗通常是“有效的”。或者,如果疾病、病症或医学状况的进展降低或停止,则治疗是“有效的”也就是说,“治疗”不仅包括症状或标志物的改善,还包括停止或至少减缓在没有治疗的情况下预期的症状进展或恶化。此外,“治疗”还可以意味着追求或获得有益的结果,或者即使治疗最终不成功也能降低个体患病的机会。需要治疗的对象包括那些已经患有该病症的对象以及那些容易患有该病症的对象或那些需要预防该病症的对象。

[0046] 术语“治疗有效量”是指有效实现所需治疗或预防结果的药物例如C1INH的量。治疗有效量还指在必要的剂量和时间段内有效实现所需治疗效果的量。因此,可以在一次或多次施用中递送治疗有效量。治疗有效量可根据如个体的疾病状态、年龄和体重等因素而变化。在一些情况下,期望的结果是治疗受试者的疾病或病症。在特定实施方案中,期望的结果是治疗与病毒相关的呼吸窘迫或与病毒相关的呼吸障碍。

[0047] 单位、前缀和符号以其Système International de Unites(SI)接受的形式表示。数值范围包括定义范围的数字。本文提供的标题不是对本公开各个方面的限制,可以通过参考整个说明书来获得这些方面。因此,下面直接定义的术语通过参考整个说明书来更充分地定义。

[0048] 如在本公开和权利要求中使用的,单数形式“一个(a、an)”和“所述(the)”包括复数形式,除非上下文另有明确规定。

[0049] 应当理解,只要本文中用语言“包含”来描述实施方案,也提供以“由...组成”和/或“基本上由...组成”描述的其它类似实施方案。在本公开中,“包含(comprises、comprising)”、“含有(containing)和“具有(having)”等可具有美国专利法中赋予其的含义,并且可表示“包括(includes、including)”等;“基本上由...组成(consisting essentially of或consists essentially)”同样具有美国专利法所赋予的含义,并且该术语是开放式的,允许存在比所引用的更多的内容,只要所引用的内容的基本或新颖特征不因所引用的内容的存在而改变,但不包括现有技术实施方案。

[0050] 除非特别说明或从上下文中显而易见,如本文所用,术语“或”应理解为是包括性的。如本文中如“A和/或B”的短语中使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”和“B”。同样,在如“A、B和/或C”的短语中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下每个实施方案:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);和C(单独)。

[0051] 术语“约”是指在特定值或组成的可接受误差范围内的所述值或组成,如本领域普通技术人员所确定的,这将部分取决于所述值或组成是如何测量或确定的,即测量系统的局限性。例如,“约”或“基本上包含”可以表示根据本领域的实践在1个标准差之内或大于1个标准差。或者,“约”或“基本上包含”可表示最多20%的范围。此外,特别是对于生物系统或方法,这些术语可以表示高达一个数量级或高达5倍的值。当在本申请和权利要求中提供特定值或组成时,除非另有说明,否则“约”或“基本上包含”的含义应被假定为在该特定值或组成的可接受的误差范围内。

[0052] 本文提供的任何组合物或方法可以与本文提供的任何其它组合物和方法中的一种或多种组合物和方法组合。

[0053] II.C1酯酶抑制剂

[0054] 在本发明实施方案中,所述C1酯酶抑制剂(C1INH)可以是本领域技术人员已知的任何C1INH。在本发明的一些实施方案中,所述C1INH是血浆来源的C1INH。在本发明的一些实施方案中,所述C1INH是重组C1INH。在本发明的一些实施方案中,所述C1INH具有与人C1INH的氨基酸序列相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述C1INH具有与人C1INH的氨基酸序列相似的氨基酸序列(即,具有与人C1INH至少90%相同,而同时保留C1INH的功能活性的氨基酸序列)。所述重组C1INH可以是本领域技术人员已知的任何重组C1INH。其可以在微生物细胞例如组织培养细胞中重组产生。所述组织培养细胞可以是哺乳动物组织培养细胞,例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或人组织培养细胞(参见例如WO 2016/081889,其通过引用并入本文)。所述重组C1INH可以在转基因动物中产生,例如在转基因非人类哺乳动物中。所述重组C1INH可以在小鼠、山羊、牛、绵羊、猪或兔形目Lagomorpha动物例如兔科动物Leporidae包括兔中产生。在一个实施方案中,所述重组C1INH是根据通过引用并入本文的WO 2001/57079中的方法产生的重组C1INH。在本发明的一些实施方案中,所述C1INH是Ruconest®。

[0055] 在本发明的一些实施方案中,所述C1INH与人血浆来源的C1INH相比是修饰的C1INH。可以对其进行修饰以调节C1INH的血浆半衰期。一种特定修饰的C1INH是缀合的以延长血浆半衰期。一种示例的半衰期延长缀合的C1INH是根据通过引用并入本文的WO 2017/

176798的缀合的C1INH。在一些实施方案中,缀合的C1INH是聚唾液酸(PSA)-缀合的C1INH,或聚乙二醇(PEG)-缀合的C1INH。所述C1INH的修饰与人血浆来源的C1INH相比可以是修饰的碳水化合物结构。与血浆来源的C1INH相比,特定修饰的C1INH具有降低的末端唾液酸残基水平,其中所述降低的末端唾液酸残基水平可导致血浆半衰期减少至小于6小时。与血浆来源的C1INH相比,末端唾液酸残基水平降低的特定C1INH是根据通过引用并入本文的WO 2001/57079、WO 2004/100982和WO 2007/073186的C1INH。

[0056] III. 施用包含C1INH的药物组合物的方法

[0057] 根据本发明的C1INH可以作为药物组合物的一部分施用。在一些实施方案中,所述药物组合物包含C1INH和药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含C1INH和药学上可接受的载体。在一些实施方案中,所述药物组合物包含C1INH和药学上可接受的稳定剂。因此,本文提供了包含在生理学上可接受的载体、赋形剂和/或稳定剂中具有所需纯度的C1INH的组合物。可接受的载体、赋形剂或稳定剂在使用的剂量和浓度下对接受者无毒。关于药学上可接受的载体、赋形剂和稳定剂的指导可见于例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 22nd ed., Pharmaceutical Press (2012); Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 20th ed. (2003); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)。

[0058] 根据本发明的药物组合物可以通过本领域技术人员已知的任何方式施用,例如但不限于通过静脉内、透皮和皮下施用。WO 2001/57079、WO 2004/100982和WO2007/073186中广泛描述了通过静脉内施用。皮下施用可以如WO 2014/145519、US9616111B2和EP 2968434 B1中所述进行,所述专利通过引用并入本文。

[0059] 如本文所用,一个单位(U)的C1酯酶抑制剂是1ml人血浆中存在的C1INH的量。一个这样的单位相当于大约275 μ g血浆来源的C1INH。在一些实施方案中,施用治疗有效量的C1INH。所述C1INH的施用剂量范围为每次施用25U/kg体重至100U/kg体重。在一些实施方案中,所述C1INH可以以每次施用约50U/kg体重至约100U/kg体重范围内的剂量施用。每次施用的剂量可以是25U/kg体重、50U/kg体重或100U/kg体重。每次施用的总剂量可以是例如500U、600U、700U、800U、900U、1000U、1100U、1200U、1300U、1400U、1500U、1600U、1700U、1800U、1900U、2000U、2100U、2200U、2300U、2400U、2500U、2600U、2700U、2800U、2900U、3000U、3500U、4000U、4200U、4500U、4900U、5000U、5600U、6000U、6300U、7000U、7500U、8000U、8400U或9000U的C1抑制剂。

[0060] 在一些实施方案中,包含C1INH的组合物是无菌的。可以容易地产生无菌组合物,例如通过无菌过滤膜过滤。

[0061] IV. 治疗呼吸窘迫的方法

[0062] 在一些实施方案中,本发明提供了通过施用治疗有效量的C1INH来治疗患有与病毒感染相关的呼吸窘迫的患者的方法。所述C1INH可以是本文公开的C1INH的任何变体。

[0063] 在一些实施方案中,所述呼吸窘迫是ARDS。在一些实施方案中,所述呼吸窘迫是非典型ARDS或ARDS样综合征。在一些实施方案中,所述呼吸窘迫是低氧血症或缺氧(定义为 $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg)。在一些实施方案中,所述呼吸窘迫是肺炎。在一些实施方案中,所述呼

吸窘迫由增加的肺血管通透性、增加的浸润肺的炎性骨髓细胞或指示肺功能降低或不佳的其它肺病理变化所证实。

[0064] 在一些实施方案中,所述病毒感染是冠状病毒感染。例如,在一些实施方案中,所述冠状病毒感染是SARS-CoV感染、SARS-CoV-2感染或MERS-CoV感染。在一些实施方案中,所述冠状病毒感染是使用血管紧张素转化酶2(ACE-2)作为进入细胞的受体的冠状病毒。在其它实施方案中,所述病毒感染是流感病毒感染。在其它实施方案中,所述病毒感染是由引起呼吸窘迫的未知来源的病毒引起的感染。

[0065] 本发明的实施方案可以在SARS-CoV-2感染的任何阶段开始施用C1INH,如Siddiqi et al.2020, Journal of Heart and Lung Transplantation ([https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(20\)31473-X/fulltext](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/fulltext))所定义。因此,在本发明的一些实施方案中,治疗从患有I期(轻度)SARS-CoV-2感染的患者开始。在本发明的一些实施方案中,治疗从患有II期(中度)SARS-CoV-2感染的患者开始。以及在本发明的一些实施方案中,治疗从患有III期(严重)SARS-CoV-2感染的患者开始。在一些实施方案中,治疗在患者不需要氧气支持时开始。在一些实施方案中,治疗在患者不需要呼吸机的帮助时开始。在一些实施方案中,治疗在患者需要氧气支持时或之后开始(例如向患者施用氧气)。在一些实施方案中,治疗在患者使用呼吸机时或之后开始。

[0066] 在一些实施方案中,根据本发明的C1INH每月至少一次或至少每周一次施用于受试者。在一些实施方案中,C1INH每月施用至少一次、两次、三或四次。在一些实施方案中,C1INH每周施用至少一次、两次、三次、四次、五次、六次或七次。在一些实施方案中,C1INH每隔一天、每天或每天两次施用。在一些实施方案中,在初始施用后,每两小时一次、每三小时一次、每四小时一次、每五小时一次、每六小时一次、每七小时一次、每八小时一次、每九小时一次、每十小时一次、每十一小时一次或每十二小时一次施用所述C1INH。

[0067] 在一些实施方案中,C1INH仅施用一次。在一些实施方案中,C1INH治疗持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天或根据需要更长时间。在一些实施方案中,持续进行C1INH治疗直至患者不再呼吸窘迫。在一些实施方案中,持续进行C1INH治疗直至病毒感染消退,例如通过降低的病毒载量显示。在一些实施方案中,持续进行C1INH治疗直到通过实时PCR检测不到血液中的病毒感染。在一些实施方案中,持续进行C1INH治疗直到炎症标志物如CRP、D-二聚体、IL-2、IL-6、IL-7、铁蛋白或GM-CSF恢复到基线水平。在一些实施方案中,持续进行C1INH治疗直至通过临床体征观察到病情改善,例如氧需求减少、放射线影像体征改善或生命体征(例如呼吸频率)改善。

[0068] 在一些实施方案中,治疗患有呼吸窘迫的患者的方法包括联合施用C1INH和一种或多种另外的治疗剂。所述一种或多种另外的治疗剂可以是抗病毒治疗剂。所述另外的一种或多种治疗剂可以靶向补体途径、接触途径或凝集素途径的组分。可与C1INH组合使用的示例性治疗剂包括血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂(ARB)、羟氯喹、氯喹、瑞德西韦、umifenovir、巴洛沙韦、法匹拉韦、洛匹那韦、利托那韦、皮质类固醇、托珠单抗、司妥昔单抗、沙利鲁单抗、依库珠单抗、瑾司鲁单抗、针对补体途径组分的抗体、针对接触途径组分的抗体、针对凝集素途径组分的抗体,及其组合。

[0069] 在一些实施方案中,治疗患有呼吸窘迫的患者的方法包括施用C1INH和治疗性抗

体。在一些实施方案中,所述治疗性抗体结合补体途径、接触途径或凝集素途径的组分。在一些实施方案中,所述治疗性抗体结合激肽释放酶。在一些实施方案中,所述治疗性抗体结合缓激肽。在一些实施方案中,所述治疗性抗体结合IL-6受体(例如托珠单抗)或IL-6(例如西妥昔单抗或沙利鲁单抗)。在一些实施方案中,所述治疗性抗体结合C5(例如依库珠单抗)。在一些实施方案中,所述治疗性抗体结合C5a。在一些实施方案中,所述治疗性抗体结合冠状病毒上存在的抗原。在一些实施方案中,所述治疗性抗体与SARS-CoV-2上存在的抗原结合。在一些实施方案中,所述治疗性抗体是瑾司鲁单抗。

[0070] 本文实施方案中描述的医学治疗表述为:“一种治疗患有呼吸窘迫的患者的方法,包括施用治疗有效量的C1酯酶抑制剂(C1INH),其中所述呼吸窘迫与病毒感染有关。”以下部分列出了等效方式,例如:“用于治疗患有呼吸窘迫的患者的C1酯酶抑制剂(C1INH),其中所述呼吸窘迫与病毒感染有关,所述治疗包括给患者施用治疗有效量的C1INH”;以及“C1酯酶抑制剂(C1INH)在制备用于治疗患有呼吸窘迫的患者的药物中的用途,其中所述呼吸窘迫与病毒感染有关,所述治疗包括为患者施用治疗有效量的C1INH。”

[0071] 所述实施方案的这些等效方式及其特征可以互换使用。

[0072] 进一步的实施方案

[0073] 1. 一种治疗患有呼吸窘迫的患者的方法,包括施用治疗有效量的C1酯酶抑制剂(C1INH),其中所述呼吸窘迫与病毒感染有关。

[0074] 2. 实施方案1的方法,其中所述患者患有急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。

[0075] 3. 实施方案1的方法,其中所述患者患有ARDS样综合征。

[0076] 4. 实施方案1至3任一项的方法,其中所述呼吸窘迫与COVID-19有关。

[0077] 5. 实施方案1至4任一项的方法,其中所述患者患有肺炎。

[0078] 6. 实施方案1至5任一项的方法,其中所述病毒感染是冠状病毒感染。

[0079] 7. 实施方案6的方法,其中所述冠状病毒是SARS-CoV-2。

[0080] 8. 实施方案1至5任一项的方法,其中所述病毒感染是流感病毒感染。

[0081] 9. 实施方案1至8任一项的方法,其中所述患者具有针对SARS-CoV-2的抗体。

[0082] 10. 实施方案1至任一项的方法,其中所述患者患有缺氧症。

[0083] 11. 实施方案1至10任一项的方法,其中所述患者需要氧气支持。

[0084] 12. 实施方案1至11任一项的方法,其中所述患者需要呼吸机。

[0085] 13. 实施方案1至12任一项的方法,其中在患者需要呼吸机之前施用C1INH。

[0086] 14. 实施方案1至13任一项的方法,其中所述患者是人。

[0087] 15. 实施方案1至14任一项的方法,其中所述C1INH具有与内源性人C1酯酶抑制剂的氨基酸序列相同或相似的氨基酸序列。

[0088] 16. 实施方案1至15任一项的方法,其中所述C1INH是重组人C1INH。

[0089] 17. 实施方案1至16任一项的方法,其中所述C1INH具有小于6小时的血浆半衰期。

[0090] 18. 实施方案1至17任一项的方法,其中所述C1INH与内源性血浆来源的人C1INH相比具有不同水平的唾液酸残基。

[0091] 19. 实施方案1至18任一项的方法,其中所述C1INH在转基因动物中或在重组细胞培养系统中产生。

[0092] 20. 实施方案19的方法,其中所述C1INH在转基因兔中产生。

- [0093] 21. 实施方案1至20任一项的方法,其中所述C1INH是Ruconest®。
- [0094] 22. 实施方案1至15任一项的方法,其中所述C1INH是血浆来源的人C1酯酶抑制剂。
- [0095] 23. 实施方案1至22任一项的方法,其中所述C1INH是通过静脉内施用的。
- [0096] 24. 实施方案1至22任一项的方法,其中所述C1INH是通过皮下施用的。
- [0097] 25. 实施方案1至22任一项的方法,其中所述C1INH是通过肌内施用的。
- [0098] 26. 实施方案1至25任一项的方法,其中所述C1INH是自我施用的。
- [0099] 27. 实施方案1至26任一项的方法,其中以至少约25U/kg患者体重的剂量施用所述C1INH。
- [0100] 28. 实施方案1至27任一项的方法,其中以至少约50U/kg患者体重的剂量施用所述C1INH。
- [0101] 29. 实施方案1至28任一项的方法,其中以约100U/kg的初始剂量施用所述C1INH,随后在至少72小时的时间段内每8小时施用约50U/kg C1INH。
- [0102] 30. 实施方案1至28任一项的方法,其中以约100U/kg的初始剂量施用C1INH,随后在至少约72小时的时间段内约每12小时施用约50U/kg C1INH。
- [0103] 31. 实施方案1至28或实施方案30任一项的方法,其中大约每12小时施用一次C1INH,直到临床症状和炎症标志物降低到初始病理状态的50%以下或达到正常值。
- [0104] 32. 实施方案31的方法,其中所述临床症状选自氧气需求、放射线影像体征、呼吸频率及其组合。
- [0105] 33. 实施方案31或实施方案32的方法,其中所述炎症标志物选自CRP、D-二聚体、IL-6、铁蛋白及其组合。
- [0106] 34. 实施方案1至28任一项的方法,其中在至少约96小时的时间段内约每12小时以约4200单位C1INH的剂量施用所述C1INH。
- [0107] 35. 实施方案1至28任一项的方法,其中在至少约96小时的时间段内约每12小时以约50U/kg C1INH的剂量施用所述C1INH。
- [0108] 36. 实施方案1至28任一项的方法,其中如果患者体重超过84kg,则在至少约96小时的时间段内约每12小时以约4200单位C1INH的剂量施用所述C1INH,或如果患者体重至多84kg,则在至少约96小时的时间段内约每12小时施用约50U/kg C1INH。
- [0109] 37. 实施方案1至28任一项的方法,其中以约8400单位C1INH的初始剂量施用所述C1INH,随后在至少约72小时的时间段内约每8小时施用约4200单位C1INH。
- [0110] 38. 实施方案1至28任一项的方法,其中以约8400单位C1INH的初始剂量施用所述C1INH,随后在至少约72小时的时间段内约每12小时施用约4200单位C1INH。
- [0111] 39. 实施方案1至28或37任一项的方法,其中约每8小时施用一次C1INH,直到临床症状和炎症标志物降低到初始病理状态的50%以下或达到正常值。
- [0112] 40. 实施方案1至28或38任一项的方法,其中约每12小时施用一次C1INH,直到临床症状和炎症标志物降低到初始病理状态的50%以下或达到正常值。
- [0113] 41. 实施方案39或实施方案40的方法,其中所述临床症状选自氧气需求、放射线影像体征、呼吸频率及其组合。
- [0114] 42. 实施方案39至41任一项的方法,其中所述炎症标志物选自CRP、D-二聚体、IL-6、铁蛋白及其组合。

- [0115] 43. 实施方案1至42任一项的方法,其中所述治疗导致在24小时内退热。
- [0116] 44. 实施方案43的方法,其中所述治疗导致在48小时内退热。
- [0117] 45. 实施方案1至44任一项的方法,其中向患者施用包含C1INH和药学上可接受的载体的药物组合物。
- [0118] 46. 实施方案1至45任一项的方法,其中除了C1INH还向患者施用一种或多种另外的治疗剂。
- [0119] 47. 实施方案46的方法,其中一种或多种另外的治疗剂选自羟氯喹、氯喹、瑞德西韦(remdesivir)、umifenovir、巴洛沙韦(baloxavir)、法匹拉韦(favipiravir)、洛匹那韦(lopinavir)、利托那韦(ritonavir)、皮质类固醇、托珠单抗(tocilizumab)、司妥昔单抗(siltuximab)、沙利鲁单抗(sarilumab)、依库珠单抗(eculizumab)、瑾司鲁单抗(gimsilumab)、针对补体途径组分的抗体、针对接触途径组分的抗体、针对凝集素途径组分的抗体,及其组合。
- [0120] 48. 实施方案46或实施方案47的方法,其中向患者施用抗病毒剂。
- [0121] 49. 实施方案46至48任一项的方法,其中向患者施用羟氯喹或氯喹。
- [0122] 50. 实施方案46至49任一项的方法,其中向患者施用瑞德西韦。
- [0123] 51. 实施方案46至50任一项的方法,其中所述C1INH与治疗性抗体联合施用。
- [0124] 52. 实施方案51的方法,其中所述治疗性抗体结合冠状病毒上存在的抗原。
- [0125] 53. 实施方案52的方法,其中所述治疗性抗体结合SARS-CoV-2上存在的抗原。
- [0126] 54. 实施方案51的方法,其中所述治疗性抗体是针对补体系统组分或结构的抗体。
- [0127] 55. 实施方案51的方法,其中所述治疗性抗体结合激肽释放酶。
- [0128] 56. 实施方案51的方法,其中所述治疗性抗体结合缓激肽。
- [0129] 57. 实施方案51的方法,其中所述治疗性抗体结合IL-6受体。
- [0130] 58. 实施方案57的方法,其中所述治疗性抗体是托珠单抗。
- [0131] 59. 实施方案51的方法,其中所述治疗性抗体结合C5。
- [0132] 60. 实施方案59的方法,其中所述治疗性抗体是依库珠单抗。
- [0133] 61. 实施方案51的方法,其中所述治疗性抗体结合C5a。
- [0134] 62. 实施方案51的方法,其中所述治疗性抗体是瑾司鲁单抗(gimsilumab)。
- [0135] 63. 实施方案1至62任一项的方法,其中所述患者具有小于20%的肺实质受累。
- [0136] 64. 一种用于治疗患有呼吸窘迫的患者的C1酯酶抑制剂(C1INH),其中所述呼吸窘迫与病毒感染有关并且所述治疗包括对患者施用治疗有效量的C1INH。
- [0137] 65. 实施方案64所述用途的C1INH,其中所述患者患有急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。
- [0138] 66. 实施方案64所述用途的C1INH,其中所述患者患有ARDS样综合征。
- [0139] 67. 实施方案64至66任一项所述用途的C1INH,其中所述呼吸窘迫与COVID-19相关。
- [0140] 68. 实施方案64至67任一项所述用途的C1INH,其中所述患者患有肺炎。
- [0141] 69. 实施方案64至68任一项所述用途的C1INH,其中所述病毒感染是冠状病毒感染。
- [0142] 70. 实施方案69所述用途的C1INH,其中所述冠状病毒是SARS-CoV-2。

- [0143] 71. 实施方案64至68任一项所述用途的C1INH,其中所述病毒感染是流感病毒感染。
- [0144] 72. 实施方案64至71任一项所述用途的C1INH,其中所述患者具有针对SARS-CoV-2的抗体。
- [0145] 73. 实施方案64至72任一项所述用途的C1INH,其中所述患者患有缺氧症。
- [0146] 74. 实施方案64至73任一项所述用途的C1INH,其中所述患者需要氧气支持。
- [0147] 75. 实施方案64至74任一项所述用途的C1INH,其中所述患者需要呼吸机。
- [0148] 76. 实施方案64至75任一项所述用途的C1INH,其中在患者需要呼吸机之前施用C1INH。
- [0149] 77. 实施方案64至76任一项所述用途的C1INH,其中所述患者是人。
- [0150] 78. 实施方案64至77任一项所述用途的C1INH,其中所述C1INH具有与内源性人C1酯酶抑制剂的氨基酸序列相同或相似的氨基酸序列。
- [0151] 79. 实施方案64至78任一项所述用途的C1INH,其中所述C1INH是重组人C1INH。
- [0152] 80. 实施方案64至79任一项所述用途的C1INH,其中所述C1INH具有小于6小时的血浆半衰期。
- [0153] 81. 实施方案64至80任一项所述用途的C1INH,其中所述C1INH与内源性血浆来源的人C1INH相比具有不同水平的唾液酸残基。
- [0154] 82. 实施方案64至81任一项所述用途的C1INH,其中所述C1INH是在转基因动物或重组细胞培养系统中产生的。
- [0155] 83. 实施方案82所述用途的C1INH,其中所述C1INH在转基因兔中产生。
- [0156] 84. 实施方案64至83任一项所述用途的C1INH,其中所述C1INH是Ruconest®。
- [0157] 85. 实施方案64至78任一项所述用途的C1INH,其中所述C1INH是血浆来源的人C1酯酶抑制剂。
- [0158] 86. 实施方案64至85任一项所述用途的C1INH,其中所述C1INH是通过静脉内施用的。
- [0159] 87. 实施方案64至85任一项所述用途的C1INH,其中所述C1INH是通过皮下施用的。
- [0160] 88. 实施方案64至85任一项所述用途的C1INH,其中所述C1INH是通过肌肉注射施用的。
- [0161] 89. 实施方案64至88任一项所述用途的C1INH,其中所述C1INH是自我施用的。
- [0162] 90. 实施方案64至89任一项所述用途的C1INH,其中以至少约25U/kg患者体重的剂量施用所述C1INH。
- [0163] 91. 实施方案64至90任一项所述用途的C1INH,其中以至少约50U/kg患者体重的剂量施用所述C1INH。
- [0164] 92. 实施方案64至91任一项所述用途的C1INH,其中以约100U/kg的初始剂量施用C1INH,随后在至少72小时的时间段内每8小时施用约50U/kg C1INH。
- [0165] 93. 实施方案64至91任一项所述用途的C1INH,其中以约100U/kg的初始剂量施用C1INH,随后在至少约72小时的时间段内约每12小时施用约50U/kg C1INH。
- [0166] 94. 实施方案64至91或实施方案93任一项所述用途的C1INH,其中大约每12小时施用一次C1INH,直到临床症状和炎症标志物降低到初始病理状态的50%以下或达到正常值。

- [0167] 95. 实施方案94所述用途的C1INH,其中所述临床症状选自氧气需求、放射线影像体征、呼吸频率及其组合。
- [0168] 96. 实施方案94或实施方案95所述用途的C1INH,其中所述炎症标志物选自CRP、D-二聚体、IL-6、铁蛋白及其组合。
- [0169] 97. 实施方案64至91任一项所述用途的C1INH,其中在至少约96小时的时间段内约每12小时以约4200单位C1INH的剂量施用所述C1INH。
- [0170] 98. 实施方案64至91任一项所述用途的C1INH,其中在至少约96小时的时间段内约每12小时以约50U/kg C1INH的剂量施用所述C1INH。
- [0171] 99. 实施方案64至91任一项所述用途的C1INH,其中如果患者体重超过84kg,则在至少约96小时的时间段内约每12小时以约4200单位C1INH的剂量施用C1INH,或者如果患者体重至多84kg,则在至少约96小时的时间段内约每12小时服用约50U/kg C1INH。
- [0172] 100. 实施方案64至91任一项所述用途的C1INH,其中以约8400单位C1INH的初始剂量施用C1INH,随后在至少约72小时的时间段内约每8小时施用约4200单位C1INH。
- [0173] 101. 实施方案64至91任一项所述用途的C1INH,其中以约8400单位C1INH的初始剂量施用C1INH,随后在至少约72小时的时间段内约每12小时施用约4200单位C1INH。
- [0174] 102. 实施方案64至91或100任一项所述用途的C1INH,其中约每8小时施用一次C1INH,直到临床症状和炎症标志物降低到初始病理状态的50%以下或达到正常值。
- [0175] 103. 实施方案64至91或101任一项所述用途的C1INH,其中约每12小时施用一次C1INH,直到临床症状和炎症标志物降低到初始病理状态的50%以下或达到正常值。
- [0176] 104. 实施方案102或实施方案103所述用途的C1INH,其中临床症状选自氧气需求、放射线影像体征、呼吸频率及其组合。
- [0177] 105. 实施方案102至104任一项所述用途的C1INH,其中所述炎症标志物选自CRP、D-二聚体、IL-6、铁蛋白及其组合。
- [0178] 106. 实施方案64至105任一项所述用途的C1INH,其中所述治疗在24小时内导致退热。
- [0179] 107. 实施方案106所述用途的C1INH,其中所述治疗在48小时内导致退热。
- [0180] 108. 实施方案64至107任一项所述用途的C1INH,其中向患者施用包含C1INH和药学上可接受的载体的药物组合物。
- [0181] 109. 实施方案64至108任一项所述用途的C1INH,其中还向患者施用除了C1INH之外一种或多种治疗剂。
- [0182] 110. 实施方案109所述用途的C1INH,其中所述一种或多种另外的治疗剂选自羟氯喹、氯喹、瑞德西韦(remdesivir)、umifenovir、巴洛沙韦(baloxavir)、法匹拉韦(favipiravir)、洛匹那韦(lopinavir)、利托那韦(ritonavir)、皮质类固醇、托珠单抗(tocilizumab)、司妥昔单抗(siltuximab)、沙利鲁单抗(sarilumab)、依库珠单抗(eculizumab)、瑾司鲁单抗(gimsilumab)、针对补体途径组分的抗体、针对接触途径组分的抗体、针对凝集素途径组分的抗体,及其组合。
- [0183] 111. 实施方案109或实施方案10所述用途的C1INH,其中向患者施用抗病毒剂。
- [0184] 112. 实施方案109至111任一项所述用途的C1INH,其中向患者施用羟氯喹或氯喹。
- [0185] 113. 实施方案109至112任一项所述用途的C1INH,其中向患者施用瑞德西韦。

- [0186] 114. 实施方案109至112任一项所述用途的C1INH,其中所述C1INH与治疗性抗体联合施用。
- [0187] 115. 实施方案114所述用途的C1INH,其中所述治疗性抗体结合冠状病毒上存在的抗原。
- [0188] 116. 实施方案115所述用途的C1INH,其中所述治疗性抗体结合SARS-CoV-2上存在的抗原。
- [0189] 117. 实施方案114所述用途的C1INH,其中所述治疗性抗体是针对补体系统组分或结构的抗体。
- [0190] 118. 实施方案114所述用途的C1INH,其中所述治疗性抗体结合激肽释放酶。
- [0191] 119. 实施方案114所述用途的C1INH,其中所述治疗性抗体结合缓激肽。
- [0192] 120. 实施方案114所述用途的C1INH,其中所述治疗性抗体结合IL-6受体。
- [0193] 121. 实施方案120所述用途的C1INH,其中所述治疗性抗体是托珠单抗。
- [0194] 122. 实施方案114所述用途的C1INH,其中所述治疗性抗体结合C5。
- [0195] 123. 实施方案122所述用途的C1INH,其中所述治疗性抗体是依库珠单抗。
- [0196] 124. 实施方案114所述用途的C1INH,其中所述治疗性抗体结合C5a。
- [0197] 125. 实施方案114所述用途的C1INH,其中所述治疗性抗体是瑾司鲁单抗。
- [0198] 126. 实施方案64至125任一项所述用途的C1INH,其中所述患者具有小于20%的肺实质受累。
- [0199] 127. C1酯酶抑制剂(C1INH)在制备治疗患有呼吸窘迫的患者的药物中的用途,其中所述呼吸窘迫与病毒感染有关,并且所述治疗包括为患者施用治疗有效量的C1INH。
- [0200] 128. 实施方案127的用途,其中所述患者患有急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。
- [0201] 129. 实施方案127的用途,其中所述患者患有ARDS样综合征。
- [0202] 130. 实施方案127至129任一项的用途,其中所述呼吸窘迫与COVID-19相关。
- [0203] 131. 实施方案127至130任一项的用途,其中所述患者患有肺炎。
- [0204] 132. 实施方案127至131任一项的用途,其中所述病毒感染是冠状病毒感染。
- [0205] 133. 实施方案6的用途,其中所述冠状病毒是SARS-CoV-2。
- [0206] 134. 实施方案127至131任一项的用途,其中所述病毒感染是流感病毒感染。
- [0207] 135. 实施方案127至134任一项的用途,其中所述患者具有针对SARS-CoV-2的抗体。
- [0208] 136. 实施方案127至135任一项的用途,其中所述患者患有缺氧症。
- [0209] 137. 实施方案127至136任一项的用途,其中所述患者需要氧气支持。
- [0210] 138. 实施方案127至137任一项的用途,其中所述患者需要呼吸机。
- [0211] 139. 实施方案127至138任一项的用途,其中在患者需要呼吸机之前施用C1INH。
- [0212] 140. 实施方案127至139任一项的用途,其中所述患者是人。
- [0213] 141. 实施方案127至140任一项的用途,其中所述C1INH具有与内源性人C1酯酶抑制剂的氨基酸序列相同或相似的氨基酸序列。
- [0214] 142. 实施方案127至141任一项的用途,其中所述C1INH是重组人C1INH。
- [0215] 143. 实施方案127至142任一项的用途,其中C1INH具有小于6小时的血浆半衰期。
- [0216] 144. 实施方案127至143任一项的用途,其中所述C1INH与内源性血浆来源的人

C1INH相比具有不同水平的唾液酸残基。

[0217] 145. 实施方案127至144任一项的用途,其中所述C1INH在转基因动物中或在重组细胞培养系统中产生。

[0218] 146. 实施方案141的用途,其中所述C1INH在转基因兔中产生。

[0219] 147. 实施方案127至145任一项的用途,其中所述C1INH是Ruconest®。

[0220] 148. 实施方案127至141任一项的用途,其中所述C1INH是血浆来源的人C1酯酶抑制剂。

[0221] 149. 实施方案127至148任一项的用途,其中所述C1INH是通过静脉内施用的。

[0222] 150. 实施方案127至148任一项的用途,其中所述C1INH是通过皮下施用的。

[0223] 151. 实施方案127至148任一项的用途,其中所述C1INH是通过肌肉注射施用的。

[0224] 152. 实施方案127至151任一项的用途,其中所述C1INH是自我施用的。

[0225] 153. 实施方案127至152任一项的用途,其中以至少约25U/kg患者体重的剂量施用C1INH。

[0226] 154. 实施方案127至153任一项的用途,其中以至少约50U/kg患者体重的剂量施用C1INH。

[0227] 155. 实施方案127至154任一项的用途,其中以约100U/kg的初始剂量施用C1INH,随后在至少72小时的时间段内每8小时施用约50U/kg C1INH。

[0228] 156. 实施方案127至154任一项的用途,其中以约100U/kg的初始剂量施用C1INH,随后在至少约72小时的时间段内约每12小时施用约50U/kg C1INH。

[0229] 157. 实施方案127至154或实施方案30任一项的用途,其中约每12小时施用一次C1INH,直到临床症状和炎症标志物降低到初始病理状态的50%以下或达到正常值。

[0230] 158. 实施方案157的用途,其中所述临床症状选自氧气需求、放射线影像体征、呼吸频率及其组合。

[0231] 159. 实施方案157或实施方案158的用途,其中所述炎症标志物选自CRP、D-二聚体、IL-6、铁蛋白及其组合。

[0232] 160. 实施方案127至154任一项的用途,其中在至少约96小时的时间段内约每12小时以约4200单位C1INH的剂量施用C1INH

[0233] 161. 实施方案127至154任一项的用途,其中在至少约96小时的时间段内约每12小时以约50U/kg C1INH的剂量施用C1INH。

[0234] 162. 实施方案127至154任一项的用途,其中如果患者体重超过84kg,则在至少约96小时的时间段内约每12小时以约4200单位C1INH的剂量施用C1INH,或如果患者体重至多84kg,则在至少约96小时的时间段内约每12小时施用约50U/kg的C1INH。

[0235] 163. 实施方案127至154任一项的用途,其中以约8400单位C1INH的初始剂量施用C1INH,随后在至少约72小时的时间段内约每8小时施用约4200单位C1INH。

[0236] 164. 实施方案127至154任一项的用途,其中以约8400单位C1INH的初始剂量施用C1INH,随后在至少约72小时的时间段内约每12小时施用约4200单位C1INH。

[0237] 165. 实施方案127至154或163任一项的用途,其中约每8小时施用一次C1INH,直到临床症状和炎症标志物降低到初始病理状态的50%以下或达到正常值。

[0238] 166. 实施方案127至154或164任一项的用途,其中约每12小时施用一次C1INH,直

到临床症状和炎症标志物降低到初始病理状态的50%以下或达到正常值。

[0239] 167. 实施方案165或实施方案166的用途,其中所述临床症状选自氧气需求、放射线影像体征、呼吸频率及其组合。

[0240] 168. 实施方案165至167任一项的用途,其中所述炎症标志物选自CRP、D-二聚体、IL-6、铁蛋白及其组合。

[0241] 169. 实施方案127至168任一项的用途,其中所述治疗导致在24小时内退热。

[0242] 170. 实施方案169的用途,其中所述治疗导致在48小时内退热。

[0243] 171. 实施方案127至170任一项的用途,其中向患者施用包含C1INH和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0244] 172. 实施方案127至171任一项的用途,其中除了C1INH还向患者施用一种或多种另外的治疗剂。

[0245] 173. 实施方案172的用途,其中所述一种或多种另外的治疗剂选自羟氯喹、氯喹、瑞德西韦、umifenovir、巴洛沙韦、法匹拉韦、洛匹那韦、利托那韦、皮质类固醇、托珠单抗、司妥昔单抗、沙利鲁单抗、依库珠单抗、瑾司鲁单抗、针对补体途径组分的抗体、针对接触途径组分的抗体、针对凝集素途径组分的抗体,及其组合。

[0246] 174. 实施方案172或实施方案173的用途,其中向患者施用抗病毒剂。

[0247] 175. 实施方案172至174任一项的用途,其中向患者施用羟氯喹或氯喹。

[0248] 176. 实施方案172至175任一项的用途,其中向患者施用瑞德西韦。

[0249] 177. 实施方案172至176任一项的用途,其中所述C1INH与治疗性抗体联合施用。

[0250] 178. 实施方案177的用途,其中所述治疗性抗体结合冠状病毒上存在的抗原。

[0251] 179. 实施方案178的用途,其中所述治疗性抗体结合SARS-CoV-2上存在的抗原。

[0252] 180. 实施方案177的用途,其中所述治疗性抗体是针对补体系统组分或结构的抗体。

[0253] 181. 实施方案177的用途,其中所述治疗性抗体结合激肽释放酶。

[0254] 182. 实施方案177的用途,其中所述治疗性抗体结合缓激肽。

[0255] 183. 实施方案177的用途,其中所述治疗性抗体结合IL-6受体。

[0256] 184. 实施方案183的用途,其中所述治疗性抗体是托珠单抗。

[0257] 185. 实施方案177的用途,其中所述治疗性抗体结合C5。

[0258] 186. 实施方案185的用途,其中所述治疗性抗体是依库珠单抗。

[0259] 187. 实施方案177的用途,其中所述治疗性抗体结合C5a。

[0260] 188. 实施方案177的用途,其中所述治疗性抗体是瑾司鲁单抗。

[0261] 189. 实施方案127至188任一项的用途,其中患者具有小于20%的肺实质受累。

实施例

[0262] 实施例1:给患有呼吸窘迫的COVID-19患者施用C1INH

[0263] 招募了5名实验室确认的使用定量逆转录酶-聚合酶链反应(PCR)诊断的COVID-19患者,以恩慈疗法方式使用重组人C1INH(Ruconest®Pharming,荷兰)。所有患者都被诊断为患有严重的COVID-19,至少18岁,并且在接受标准治疗(包括羟氯喹(HCQ)和洛匹那韦/利托那韦(洛匹那韦/r))24小时后显示出持续或进展的疾病证据。其它标准包括C反应蛋白至少

为30mg/L,以及在环境空气中静息氧饱和度<93%。这五名患者的年龄从53岁到85岁不等,患有中度到重度COVID-19感染。这些患者包括四名男性患者和一名女性患者。到医院就诊时最常见的症状是疲劳(4/5)、发烧(2/5)、咳嗽(4/5)和腹泻(3/5)。在C1INH治疗的当天,所有患者的国家早期预警评分2(NEWS)得分至少为5分,这与急性恶化和院内死亡的风险增加相一致(Lee et al.2018,Journal of Critical Care47:222-226)。

[0264] 五名患者在给予C1INH前后的临床信息是通过查阅医院信息系统获得的,包括以下内容:人口统计学数据、从症状出现到入院的天数和主要症状;关于各种治疗的数据,包括机械通气和类固醇;临床数据,包括体温和序贯器官衰竭评估(SOFA)评分,实验室数据,包括白细胞计数、淋巴细胞计数、评估肝脏和肾脏功能的化学组,炎症因子,包括CRP、原钙蛋白和白细胞介素(IL)-6,补体因子,包括CH50、C3和C4,C1INH抗原浓度;胸部计算机断层扫描的数据;以及托珠单抗或雷米替尼治疗、机械通气、急性呼吸窘迫综合征、细菌性肺炎和多器官功能障碍综合征的信息。图1包含了SARS-CoV-2感染者在开始接受C1INH治疗前的临床特征表。图2提供了所评估的临床特征的正常范围参考值。按照医院的标准操作程序,每隔1至2天在早晨进行血液检查,并从同一采血中进行额外的补体测量。

[0265] 胸部CT扫描显示所有患者在被给予C1INH之前都有中度至重度肺炎,包括双侧磨玻璃样阴影和/或肺实变,主要是胸膜下分布,涉及11%至39%的肺实质。图3显示了治疗前的CT扫描结果。

[0266] 每位患者通过静脉内注射施用8400单位的C1INH的初始负荷剂量。随后,在接下来的三天里,每位患者每隔12小时通过静脉内注射施用4200单位的C1INH。图4A显示了用于所有五名患者的给药方案。图4B显示了替代的(未使用的)给药方案。所有患者在接受C1INH治疗期间还接受了COVID-19的标准治疗(HCQ加洛匹那韦/r)。所有患者开始都使用洛匹那韦/r,但在第5天之前,有3名患者因严重腹泻(患者2伴有急性慢性肾衰竭)而停止使用。

[0267] 该研究的主要目的是根据WHO的7点结果量表评估患者的临床进展至少到第7天(或直至改善一个或两个类别的时间)。该量表的步骤是:

- [0268] • 未住院,活动不受限制;
- [0269] • 未住院,活动受限;
- [0270] • 住院,不需要补充氧气;
- [0271] • 住院,需要补充氧气;
- [0272] • 住院,使用无创通气或高流量氧气装置;
- [0273] • 住院,使用侵入性机械通气或体外膜氧合(ECMO);
- [0274] • 死亡。

[0275] 该研究的次要目的是根据以下方面评估患者的临床进展:

- [0276] • 疾病的进展;
- [0277] • 呼吸功能的变化;
- [0278] • 需要插管(14天后需要插管的患者比例);
- [0279] • 进展到ARDS。

[0280] 最后,该研究的探索性目的是监测以下变量:

- [0281] • 安全性:将监测参与者的不良事件,这些不良事件将被记录,包括严重程度、严重性和因果关系;

- [0282] • 生存的参与者比例, 没有被送入ICU进行有创或无创通气, 并且在14天(或到达终点的时间)内不需要服用托珠单抗;
- [0283] • 需要无创或机械通气的呼吸衰竭;
- [0284] • 3天内CRP增加>100%;
- [0285] • 3天内D-二聚体增加>100%;
- [0286] • SpO₂下降>3%;
- [0287] • 第5天和第14天的胸部浸润(浸润物增加>15%);
- [0288] • 临床治愈的时间(肺部影像改善, 体温正常2天, 临床状况改善);
- [0289] • ICU住院时间;
- [0290] • 有创或无创通气的时间;
- [0291] • 休克时间(48小时内无发热);
- [0292] • CRP、LDH、D-二聚体、IL-6和铁蛋白的基线变化;
- [0293] • 病毒学清除的时间;
- [0294] • 国家早期预警评分2评分系统变化的时间(目的:<3);
- [0295] • 第14天肺部影像的改善(与基线相比的变化);
- [0296] • 恢复SO₂的时间(>93%);
- [0297] • 血液样本和鼻咽拭子上的COVID-19病毒量;
- [0298] • 下列参数的血浆水平变化: IL-6、D-二聚体、LDH、CRP、甘油三酯、铁蛋白、凝血因子、CH50、C3和C4。

[0299] 所有患者都完成了治疗, 没有明显的过敏反应。治疗医生没有记录到因C1INH而出现在的治疗不良事件。在使用C1INH治疗期间, 活化部分凝血活酶时间(aPTT)的测量保持稳定或下降。尽管观察到危重COVID-19患者中血栓栓塞并发症发生率较高, 但在这些患者中没有发现这种并发症。患者2在第2天出现了严重的急性慢性肾衰竭, 血清肌酐在第5天(峰值)比基线增加了2.5倍。这是由于COVID-19感染和洛匹那韦/r治疗引起的严重腹泻所致。在用乳酸林格氏液和碳酸氢钠液积极补充水分并停止使用洛匹那韦/r后, 他的肾功能在出院前几乎恢复到基线。

[0300] 令人惊讶的是, 鉴于患者在治疗开始时存在的疾病水平以及COVID-19患者的正常疾病进展, 五名患者中有四名在治疗后一天内明显改善。在观察过程中, 所有的监测参数都恢复正常。三名患者在重组人C1INH治疗后一周内痊愈离院。所有患者在三周内康复(范围为6-20天)。

[0301] 结果

[0302] 除患者4外, 所有患者在C1INH治疗开始后的48小时内都立即出现了体温下降。图5显示了C1INH施用后体温随时间的变化, 其中第0天表示首次C1INH施用当天。此外, (患者1和5)在5天后撤除了氧气补充。

[0303] 患者2的氧气需求稳定后, 急性肾衰竭和随后的水化导致第4天继发于失代偿性心衰的氧气需求增加(NT-proBNP从入院时的1' 047增加到39' 156ng/L), 给予了托珠单抗(尽管LDH、IL-6和铁蛋白有所改善), 这可能混淆了C1INH对呼吸的任何影响。患者2在肾功能改善后出院。

[0304] 对于患者3, C1INH在入院期间晚期(第7天)被施用, 当时患者的病情已经大规模进

展,CT扫描显示两天内肺实质受累率从7%增加到39%。因此,在开始使用C1INH后仅12小时,施用了两次托珠单抗来挽救该患者的生命。与几位有类似肺部受累的老年患者相比,尽管立即用托西利珠单抗治疗,但这些患者在48小时内死亡,而这位患者的病情在接下来的几天里趋于稳定,在C1INH治疗后的第12天,他被转移到康复机构,没有氧气需求。

[0305] 患者4在第2天仍然发烧,氧气需求明显增加(从2升到8升的低流量鼻插管吸氧),重复CT扫描显示肺实质受累增加(从21%到36%)。因此,患者被插管,并注射了托西利珠单抗和阿莫西林/克拉维酸。随后,患者在10天后拔管,最终在第20天出院。

[0306] 有三名患者记录了肝功能测试的升高(见图9)。在患者1中,ALT在第5天上升到最高2.5倍ULN,这归因于洛匹那韦/r或阿莫西林/克拉维酸。在患者3中,ALT在第5天上升到最高2倍的ULN,这是由于托珠单抗引起的。在患者5中,ALT在第3天上升到最高5倍ULN,这归因于洛匹那韦/r和扑热息痛(同时,LDH和铁蛋白在最初下降后再次上升)。肝脏包括门静脉系统超声检查未见异常。所有的肝功能测试都呈下降趋势,或在出院前已恢复到基线。

[0307] 实验室测试

[0308] 在用C1INH治疗之前,所有患者的炎症标志物都适度升高(见图1)。治疗后,三名患者的CRP、LDH和铁蛋白在48-72小时内下降(患者1、2、5),患者3在5天内下降(见图6A-6C)。在患者5中,LDH和铁蛋白在最初下降后的第2天再次上升,这很可能是由于药物引起的肝损伤(而不是COVID-19感染)。患者1和5的IL-6也迅速下降,而患者2、3和4在被给予托珠单抗后则急剧上升(见图6D)。同样,血液中的淋巴细胞在患者1和5中明显增加,在患者2和3中保持稳定(见图8D)。相反,尽管用C1INH治疗,患者4的炎症标志物进一步增加(见图6A-6C)。还监测了D-二聚体(图8A)、纤维蛋白原(图8B)和血小板(图8C)的时间变化。

[0309] 在第一次注射C1INH之前,以及在第2次和第4次注射之前再次测量抗原性C1INH浓度。所有患者的C1INH水平在第1次注射前已经中度升高(范围0.45-0.71g/L,正常范围0.21-0.39),并在整个治疗过程中保持稳定(见图7A)。令人感兴趣的是,患者1和5的经典补体途径活性(CH50)和C3水平上升,而其它患者则相反(见图7B-7C)。一名患者(患者2)在治疗过程中显示C4水平下降(见图7D)。

[0310] 3/5的患者鼻咽拭子中的SARS-CoV-2病毒量在5天后下降,1/5的患者鼻咽拭子中的病毒量在10天后下降。

[0311] 总结

[0312] 由SARS-CoV-2引起的严重肺炎的特点是发热、促炎性标志物升高和淋巴细胞减少。过度反应的免疫系统被认为对观察到的临床情况有贡献,包括激活补体系统和Kallikrein系统。在这个病例系列中,首次对感染SARS-CoV-2的患者采取了抑制补体系统和Kallikrein系统的策略。五名患有COVID-19重症肺炎的非危重病人用C1INH治疗,从入院后一天的中位数开始,持续48小时,C1INH是经典和凝集素途径激活和Kallikrein系统的强效抑制剂。用C1INH治疗48小时是可行的,而且耐受性良好,没有出现任何治疗医生认为是C1INH引起的治疗上的突发不良事件。特别是,没有观察到继发性细菌感染。除一名患者外,SARS-CoV-2病毒载量分别在5天和10天内下降,因此该系列病例中没有出现病毒清除障碍的信号。

[0313] 除一名患者外,所有患者的临床状况都得到了改善,这体现在大多数患者立即恢复活力,氧气需求和实验室炎症标志物得到改善。重要的是,4/5患者没有恶化,没有需要进

入重症监护室和进行有创或无创通气。因此,除了一名患者(患者4)需要机械通气外,其它患者的治疗效果都很好。鉴于4/5患者的IL-6水平在病程中明显升高(>80ng/ml),这是非常引人注目的,最近的一项研究显示,这一发现可以预测呼吸衰竭和机械通气(Herold T.et al.2020,see medRxiv preprint at <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20047381>)。鉴于这些数据,可以考虑在COVID-19患者中使用C1INH来阻断补体系统和kallikrein系统的激活。

[0314] 一些COVID-19患者可能存在C1INH的相对缺乏,有利于补体系统和kallikrein系统的持续广泛激活。因此,在选定的COVID-19患者中,通过施用C1INH来补充C1INH是一个非常合理的治疗选择。在这方面,值得注意的是,所有五个患者的补体水平都没有升高,这可能反映了受累器官的消耗。值得注意的是,两名反应最好的患者(患者1和5)在被施用C1INH后,显示出补体C3和CH50水平持续上升,这可能反映了CS的激活减少。相比之下,其它反应较差或延迟的患者的补体水平下降。

[0315] 未来在临床试验中评估的另一个方面来自于患者3的病程。该患者入院5天后病情迅速恶化,显示出高烧和肺部受累在两天内从7%增加到39%。不过,在使用C1INH和托珠单抗后,他还是在没有侵入性通气的情况下存活了下来,这是值得注意的,因为类似的病人在使用托珠单抗治疗后也没有存活。同样,在已发表的抑制IL-6的病例系列中,有20-30%的患者未能存活(Gritti G.et al.2020,medRxiv preprint <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20048561>)。据信托珠单抗不会明显干扰补体激活或Kallikrein-激酶(“KK”)系统。因此,在选定的具有压倒性炎症反应的患者中,应研究抑制IL-6信号传导和补体KK系统激活的联合方法。

[0316] 患者的选择很重要,特别是考虑炎症的阶段。治疗时间点可能是与C1INH疗效相关的一个关键因素。如果在病程的早期给药,C1INH作为拯救治疗可能表现得更好。在这方面,患者3和4的肺实质受累程度超过20%,可能代表了不太适合使用C1INH治疗的炎症阶段(或只适合与其它炎症级联抑制剂联合治疗)。

[0317] 实施例2:测试C1INH对患有呼吸窘迫的COVID-19患者的影响的临床试验

[0318] 为了分析C1INH对SARS-CoV-2感染和由此产生的COVID-19疾病的影响,将进行一项受控随机2期临床研究,以测试Ruconest®的疗效。本研究的标题是“重组人C1酯酶抑制剂预防COVID-19住院患者严重SARS-CoV-2感染:一项随机、平行组、开放标签、多中心先导试验(PROTECT-COVID-19)。该研究将招募至多120名患有严重COVID-19感染的患者,如有必要,可以根据中期分析的结果调整样本量。

[0319] 肺炎是COVID-19最常见的严重表现,主要表现为发热、咳嗽、呼吸困难和胸部影像学可见的双侧浸润。急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种危及生命的并发症,与补体激活引发的异常炎症反应有关。C1酯酶抑制剂(C1-INH)是补体和凝集素途径激活的直接天然抑制剂,并且是已知最有效的炎症级联天然抑制剂。我们假设在严重的Covid-19期间,施用Ruconest®将抵消上述有害的补体激活。

[0320] 目的

[0321] 本研究的主要目的是确定将72小时的C1INH治疗加入非重症COVID-19成人参与者的标准护理治疗是否会在入组后7天内影响疾病严重程度,通过WHO临床改进序数量表评估。在第7天(或改善一类或两类的时间)的WHO 7点结果量表是:

- [0322] • 未住院,活动不受限制;
- [0323] • 未住院,活动受限;
- [0324] • 住院,不需要补充氧气;
- [0325] • 住院,需要补充氧气;
- [0326] • 住院,使用无创通气或高流量氧气设备;
- [0327] • 住院,接受有创机械通气或ECMO;
- [0328] • 死亡。
- [0329] 次要目的是确定C1INH是否会 (1) 缩短入组后14天内临床改善的时间(从随机化到WHO序数量表改善两点或存活出院的时间,以先到者为准); (2) 增加入组后14天内存活且不需要有创或无创通气的参与者比例;或 (3) 降低入组后14天内出现急性肺损伤(由 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比率 $<300\text{mmHg}$ 定义)的受试者比例。
- [0330] 其它待观察的因素包括:
- [0331] • 安全性:将监测参与者的不良事件,并将记录这些事件,包括严重程度、严重性和因果关系;
- [0332] • 在14天内(或到终点的时间)没有被送入ICU进行有创或无创通气并且不需要施用托珠单抗的参与者的比例;
- [0333] • 需要无创或机械通气的呼吸衰竭;
- [0334] • 3天内CRP升高 $>100\%$;
- [0335] • 3天内D-二聚体增加 $>100\%$;
- [0336] • SpO_2 降低 $>3\%$;
- [0337] • 第5天和第14天出现胸部浸润(浸润增加 $>15\%$);
- [0338] • 临床治愈时间(肺部影像学改善,体温正常2天,临床状况好转);
- [0339] • ICU住院时间;
- [0340] • 有创或无创通气的时长;
- [0341] • 退热时间(不发热48小时);
- [0342] • 直至第14天的生物标志物水平的变化:CRP、LDH、D-二聚体、铁蛋白、IL-6、淋巴细胞计数;
- [0343] • 病毒清除时间;
- [0344] • 根据国家早期预警评分2评分系统的改变时间(目标: <3);
- [0345] • 第14天肺部影像学改善(相对于基线的变化);
- [0346] • SO_2 恢复($>93\%$)的时间;
- [0347] • 血液样本和鼻咽拭子上的COVID-19病毒载量;
- [0348] • 以下参数的血浆水平变化:IL-6、D-二聚体、LDH、CRP、甘油三酯、铁蛋白、凝血因子、CH50、C3、C4。
- [0349] 研究群体
- [0350] 招募大约120名患有严重COVID-19的患者。为了符合资格,患者必须年龄在18至85岁之间,因确诊COVID-19感染而入院(通过PCR示出SARS-CoV-2结果呈阳性),在胸部CT扫描中显示肺部受累的证据,在过去10天内出现症状并且有进展为需要机械通气的至少一个额外危险因素:1) 动脉高血压,2) 年龄 >50 岁,3) 肥胖($\text{BMI}>30.0\text{kg/m}^2$),4) 心血管疾病史,5) 慢

性肺病,7)慢性肾病,6)C-反应蛋白>35mg/L,7)环境空气中静息氧饱和度<94%。

[0351] 排除标准包括对正在研究的药物类别(C1酯酶抑制剂)的禁忌症、入组前用托珠单抗或另一种I1-6R或I1-6抑制剂治疗、对兔子过敏或疑似过敏的病史、怀孕或母乳喂养、积极或计划的用任何前体补体抑制剂治疗,肝硬化(任何Child-Pugh评分),目前入住ICU或预计在接下来的24小时内入住,目前正在接受有创或无创通气,以及在之前30天内参与另一项研究药物研究(其它COVID-19研究除外)。

[0352] 治疗

[0353] 将患者随机分配到两个治疗组。第1组(标准治疗加Ruconest®组)将接受初始剂量100U/kg Ruconest,此后根据研究者的判断在72小时的标准护理之上每8小时接受50U/kg Ruconest®。第2组(标准治疗组)将根据研究者的判断接受标准治疗。

[0354] Ruconest®是从表达编码人类C1INH基因的兔奶中纯化的。Ruconest®以无菌、无防腐剂、白色/灰白色冻干粉的形式提供,用于注射用重建。每瓶含有2100单位的Ruconest®,937mg蔗糖、83.3mg柠檬酸钠二水合物和1.0mg柠檬酸一水合物。一个国际单位(U)的C1INH活性定义为1mL合并的正常血浆中存在的C1INH活性的等效值。在用14mL无菌注射用水重建后,每瓶含有在pH 6.8的20mM柠檬酸钠缓冲液中150URuconest/mL;小瓶仅供一次性使用。

[0355] 将C1INH(Ruconest®)通过外周或中心静脉通路缓慢静脉注射(4200U剂量注射5分钟,8400U剂量注射10分钟)。无论体重如何,均选择8400U(初始剂量)和4200U(后续剂量)的统一剂量。C1INH的许可剂量是基于体重的(体重不足84kg为50U/kg,体重>84kg为4200U)。这是基于在患者中至少达到0.7U/ml C1INH的水平(C1INH活性正常下限)的目标。模拟研究表明,通过许可剂量可以实现这一目标。然而,这些模拟还表明,与体重<84kg的患者使用4200U相比,使用50U/kg时C1INH水平会更低。对于目前的试验,目的不是纠正潜在的绝对C1INH缺乏(如在遗传性血管性水肿中),而是确保绝大多数患者的血清浓度水平至少达到两倍,无论体重如何,所有患者都将使用固定剂量。

[0356] 在C1INH水平正常的患者中,所选剂量将使血浆C1-抑制剂活性分别增加至少100%(4200U)和200%(8400U)。为了最大限度地提高疗效,将在72小时内重复施用C1INH。每次施用的最大注射量为28ml(4200U)和56ml(8400U)。每8小时施用一次C1INH(参见图4B)。

[0357] 出于多种原因选择重复施用C1INH。首先,由SARS-CoV-2引起的过度炎症是一种可能持续数天的现象,因此需要持续抑制CS和KK系统。其次,C1INH的消除半衰期为2.5小时。第三,在以50U/kg的剂量施用C1INH后4到6小时内,C-INH活性下降至施用前水平。因此,为了在72小时间隔内的大部分时间内产生超生理学的C1INH,选择了先施用负荷剂量,然后重复注射C1INH。

[0358] 暴露于C1INH的时间约为74小时(直至第一次给药后64小时最后一次给药后10小时)。参与者将在最后一次给药后在医院接受至少12小时的随访,并在4周后通过结构化电话访谈进行随访。

[0359] 统计学方法

[0360] 第7天的主要终点WHO 7点结果量表将通过非参数对数秩检验进行分析,该检验按其基线值分层,双侧 α 水平为5%。次要终点是改善至少2点的时间。只有在对主要终点(先验有序假设)进行显著性检验后,才会检验次要终点。因此,不需要进行 α 调整。

[0361] 根据Pocock调整的水平 $\alpha_p=0.0221$,计划对40名和80名患者进行两次适应性中期分析。序贯组的结果通过逆正态法合并(Lehmacher,Wassmer,1999)。没有预先指定的无效边际,但数据安全监测委员会(Data Safety Monitoring Board)可以在中期结果不充分的情况下停止该研究。

[0362] 实施例3:测试C1INH对患有呼吸窘迫的COVID-19患者中的影响的临床试验

[0363] 为了分析C1INH对SARS-CoV-2感染和由此产生的COVID-19疾病的影响,进行一项受控随机2期临床研究,以测试Ruconest®的效力。该研究的题目为“重组人C1酯酶抑制剂(rhC1INH)(Ruconest®)预防COVID-19住院患者的严重SARS-CoV-2感染:随机、平行组、开放标签、多中心在美国进行的先导试验(PROTECT-COVID-19-US)”。该研究招募大约120名患有严重COVID-19感染的患者,并计划在40名和80名患者后进行两次中期分析。

[0364] 除了护理标准(SOC)或按站点分层的SOC之外,参与者将以2:1的比例随机分配到rhC1INH治疗。入院后将尽早进行筛查、知情同意和随机分组,通常在入院后48小时内完成。在知情同意后当天(=第0天)开始的入院期间,除了护理标准(SOC)或SOC之外,参与者还将接受静脉注射rhC1INH。两组将继续接受针对COVID-19感染的SOC治疗。在4天治疗期之前和期间收集血样。随访将包括出院前的这段时间以及治疗后3个月每周一次的远程医疗访谈或电话,以评估潜在的不良事件和结果。

[0365] 肺炎是COVID-19最常见的严重表现,主要表现为发热、咳嗽、呼吸困难和胸部影像学可见的双侧浸润。急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种危及生命的并发症,与补体激活引发的异常炎症反应有关。C1酯酶抑制剂(C1-INH)是补体和凝集素途径激活的直接天然抑制剂,并且是已知最有效的炎症级联天然抑制剂。我们假设在严重Covid-19期间施用Ruconest®将抵消上述有害的补体激活。

[0366] 目的

[0367] 本研究的主要目的是确定将96小时(即4天)的C1INH治疗加入非重症COVID-19成人参与者的标准护理治疗是否会在入组后7天内影响疾病严重程度,通过WHO临床改进序数量表评估。在第7天(或改善一类或两类的时间)的WHO 7点结果量表是:

[0368] • 未住院,活动不受限制;

[0369] • 未住院,活动受限;

[0370] • 住院,不需要补充氧气;

[0371] • 住院,需要补充氧气;

[0372] • 住院,使用无创通气或高流量氧气设备;

[0373] • 住院,接受有创机械通气或ECMO;

[0374] • 死亡。

[0375] 次要目的是确定C1INH是否会(1)缩短入组后14天内临床改善的时间(从随机化到WHO序数量表改善两点或存活出院的时间,以先到者为准);(2)增加入组后14天内存活且不需要有创或无创通气的参与者比例;或(3)降低入组后14天内出现急性肺损伤(由Berlin严重程度标准定义)的受试者比例。

[0376] 其它待观察的因素包括:

[0377] • 本研究将评估如果将rhC1INH添加到SOC与仅SOC治疗相比在COVID-19感染情况下的安全性,通过测量治疗后直至3个月的不良事件发生率进行评估。

- [0378] • 14天内WHO序数量表相对于基线的变化。
- [0379] • 幸存者直至第28天的住院时间。
- [0380] • 在第7天和第14天进展为需要机械通气的参与者比例。
- [0381] • 在第7天和第14天需要ICU治疗的参与者比例。
- [0382] • 直至第28天的ICU住院时间。
- [0383] • 直至第28天未使用呼吸机的天数。
- [0384] • 全因死亡率(从随机分组到4周内死亡的时间)。
- [0385] • 直至第14天的生物标志物水平的变化:CRP、LDH、D-二聚体、铁蛋白、IL-6、淋巴细胞计数。
- [0386] • 通过PCR示出上呼吸道或下呼吸道样本中SARS-CoV-2的病毒学清除时间(从入组到至少相隔12小时的两次阴性检测中的第一次检测的时间)。
- [0387] • 在14天内接受如托珠单抗或免疫球蛋白等额外抗炎治疗的患者比例。
- [0388] • 退热时间(温度 $<38.0^{\circ}\text{C}$ 持续至少48小时)。
- [0389] • 直至第28天的临床改善(退热、氧饱和度($>93\%$)和呼吸频率正常化)的时间。
- [0390] • 直至第28天的补充氧气持续时间。
- [0391] • 在患者亚组中,rhC1INH在COVID-19患者中的药代动力学和药效学将通过测量rhC1INH的浓度以及C1-INH和蛋白质(如C3、C4)的活性来表征。
- [0392] 研究群体
- [0393] 招募大约120名患有严重COVID-19的患者。
- [0394] 满足以下所有纳入标准的参与者有资格参加研究:
- [0395] • 签署的知情同意书;
- [0396] • 男或女年龄18-85岁;
- [0397] • 因确诊COVID-19感染而入院(通过SARS-CoV-2PCR结果呈阳性确诊);
- [0398] • 预计在入组后的接下来四(4)个日历日内继续住院;
- [0399] • 胸部CT扫描或胸部X光检查显示肺部受累的证据(例如磨玻璃影);
- [0400] • 在过去10天内出现症状或在过去5天内出现呼吸急促。症状包括发热或一种呼吸系统症状(随后出现的患者可能已经发展到可能不适合C1INH治疗的炎症状态)。呼吸系统症状包括咳嗽、咽痛、咯血、气短、流鼻涕或胸痛;以及
- [0401] • 至少有一项进展为需要机械通气的额外风险因素:1) 动脉高血压,2) 年龄 >50 岁,3) 肥胖症($\text{BMI}>30.0\text{kg}/\text{m}^2$),4) 心血管疾病史,5) 慢性肺病,6) 慢性肾病,7) C-反应蛋白 $>35\text{mg}/\text{L}$,8) 环境空气中静息氧饱和度 $<94\%$ 。心血管疾病包括冠状动脉疾病、脑血管疾病、外周动脉疾病、风湿性心脏病、先天性心脏病和近期(<3 个月)深静脉血栓形成或肺栓塞等病史。慢性肺病包括慢性阻塞性肺病、哮喘、职业性肺病、间质性肺病或肺动脉高压等病史。慢性肾病定义为估算肾小球滤过率(根据慢性肾脏疾病流行病学协作公式) $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 至少三个月的病史。
- [0402] 存在以下任何一项排除标准将导致参与者被排除在外:
- [0403] • 正在研究的药物类别(C1酯酶抑制剂)的禁忌症,例如已知对某类药物或研究产品超敏或过敏;
- [0404] • 入组前(24小时内)用托珠单抗或另一种IL-6R或IL-6抑制剂治疗;

- [0405] • 对兔子过敏或疑似过敏的病史；
- [0406] • 具有生育潜能且在随机分组前、出院后和整个随访研究期间未使用至少一种避孕方法(口服避孕药、屏障法、经批准的避孕植入物或禁欲)的女性；
- [0407] • 怀孕或哺乳或筛选时血清 β -人绒毛膜促性腺激素(hCG)妊娠试验呈阳性的女性；
- [0408] • 使用任何其它补体抑制剂的积极或计划治疗；
- [0409] • 慢性肝病(任何Child-Pugh评分为B或C)；
- [0410] • 无能力或无法提供知情同意；
- [0411] • 目前入住ICU或预计在接下来的24小时内入住；
- [0412] • 目前正在接受有创或无创通气(高流量氧疗除外)；
- [0413] • 在治疗时间的选项中,认为在接下来的24小时内死亡是迫在眉睫且不可避免的；
- [0414] • 在本研究之前和期间的30天内参与另一项研究药物研究,但有以下豁免:1)参与COVID-19药物试验至少在入院前48小时开始(例如使用羟氯喹进行暴露后预防),和2)在入住ICU期间参与COVID-19药物试验；
- [0415] • 任何不受控制的或重大的并发疾病,这将使患者处于更大的风险或限制对研究要求的依从性,由研究者自行决定；
- [0416] • 以前参加过本研究；和
- [0417] • 研究人员、他/她的家庭成员、雇员和其它受抚养人的登记。
- [0418] 受试者可以随时自愿退出研究参与而无需提供理由。受试者可能会因为出现需要护理的新健康状况或协议禁止的药物治疗、不可接受的不良事件、拒绝继续治疗,或者如果符合受试者的最佳利益则由研究者酌情决定退出。在随机化之前撤回知情同意或在随机化之前违反选择标准的受试者被定义为筛选失败。将不会对筛选失败者进行跟进。撤回知情同意、在获得知情同意后不符合纳入/排除标准或被诊断患有其它疾病(例如流感感染)且未接受任何研究药物治疗的参与者将退出研究。在服用任何剂量的研究药物后出现I型过敏反应的患者将停止进一步的研究干预。退出或中止的参与者将不会被替换。
- [0419] 治疗
- [0420] 将患者随机分配到两个治疗组。第1组(标准治疗加Ruconest®组)将根据研究者的判断在标准护理之上接受Ruconest®。第2组(标准治疗组)将根据研究者的判断接受标准治疗。
- [0421] RhC1INH (Ruconest®)由荷兰生产公司Pharming Technologies, B.V.提供。RhC1INH是用于静脉注射的人C1-INH的重组类似物。所述分子的一级和二级结构以及靶蛋白酶选择性与血浆来源的C1-INH一致。Ruconest®是从表达编码人类C1INH基因的兔奶中纯化的。Ruconest®以无菌、无防腐剂、白色/灰白色冻干粉的形式提供,用于注射用重建。每瓶含有2100单位的Ruconest®、937mg蔗糖、83.3mg柠檬酸钠二水合物和1.0mg柠檬酸一水合物。一个国际单位(U)的C1INH活性定义为1mL合并的正常血浆中存在的C1INH活性的等效值。在用14mL无菌注射用水重建后,每瓶含有在pH 6.8的20mM柠檬酸钠缓冲液中150U Ruconest/mL;小瓶仅供一次性使用。
- [0422] 随机化后,药剂师将打开相应的密封盒,重建相应数量的rhC1INH小瓶并准备研究

药物。RhC1INH仅供静脉内使用。重建的溶液在大约五分钟内以缓慢的静脉注射方式施用。如果体重 $<84\text{kg}$ ，rhC1INH治疗急性血管性水肿发作的推荐剂量为 $50\text{U}/\text{kg}$ ，如果体重 $>84\text{kg}$ ，则为 4200U 。

[0423] 将Ruconest®以 $50\text{U}/\text{kg}$ 的剂量 ($150\text{U}/\text{ml}$) (最大剂量为 4200U) 通过外周或中心静脉通路缓慢静脉注射，每12小时注射约5分钟；持续4天。总共施用8剂。rhC1INH的许可剂量是基于体重的 (体重不足 84kg 为 $50\text{U}/\text{kg}$ ，体重 $>84\text{kg}$ 为 4200U) (参见图4C)。这是基于至少达到在遗传性血管性水肿患者中的 $0.7\text{U}/\text{ml}$ C1-INH水平的目标 (C1-INH活性的正常下限)。

[0424] 然而，这些模拟还表明，与体重 $<84\text{kg}$ 的患者使用 4200U 相比，使用 $50\text{U}/\text{kg}$ 时C1-INH水平会更低。对于目前的试验，目的不是纠正潜在的绝对C1-INH缺乏 (如在遗传性血管性水肿中)，而是确保绝大多数患者的血清浓度水平至少达到两倍，我们将使用许可剂量。

[0425] 在C1-INH水平正常的患者中，所选剂量将使血浆C1-抑制剂活性分别增加至少100% (4200U)。为了最大限度地提高疗效，rhC1INH将在4天内重复施用。每次施用的最大注射量为 28ml (4200U)。

[0426] 出于多种原因选择重复施用rhC1INH。首先，由SARS-CoV-2引起的过度炎症是一种可能持续数天的现象，因此需要持续抑制CS和KK系统。其次，rhC1INH的消除半衰期为2.5小时。第三，在以 $50\text{U}/\text{kg}$ 的剂量施用rhC1INH后4到6小时内，C-INH活性下降至施用前水平。

[0427] 暴露于rhC1INH的时间约为4天。参与者将在最后一次给药后在医院接受至少12小时的随访，并在4周后通过结构化电话访谈进行随访。

[0428] 统计学方法

[0429] 第7天的主要终点WHO 7点结果量表将通过非参数对数秩检验进行分析，该检验按其基线值分层，双侧 α 水平为5%。次要终点是改善至少2点的时间。只有在对主要终点 (先验有序假设) 进行显著性检验后，才会检验次要终点。因此，不需要进行 α 调整。

[0430] 根据Pocock调整的水平 $\alpha_p = 0.0221$ ，计划对40名和80名患者进行两次适应性中期分析。序贯组的结果通过逆正态法合并 (Lehmacher, Wassmer, 1999)。没有预先指定的无效边际，但数据安全监测委员会 (Data Safety Monitoring Board) 可以在中期结果不充分的情况下停止该研究。

[0431] 现在已经全面描述了本发明，本领域的普通技术人员将理解，可以在不影响本发明或其任何实施方案的范围的条件、配制和其它参数的广泛和等效范围内进行相同的实践。

[0432] 鉴于本文公开的本发明的说明书和实践，本发明的其它方面对于本领域技术人员而言是显而易见的。本说明书和实施例仅被认为是示例性的，本发明的真实范围和精神由所附权利要求指示。

	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4	患者 5
性别	男性	男性	男性	女性	男性
年龄, 岁	60	77	85	54	53
BMI (持续或最近)	27.7	28.4	22.4	31.2	22.6
吸烟 (正在吸烟或有过 既往)	无	是	是	无	无
同患病	CKD, 高血压, 高胆固醇血症, 痛风	CKD, CVD, 糖尿病, 高血压, PAD	CVD, 高血压	哮喘, 高血压, 甲减	无
从出现症状至入院的天数	15	4	4	6	7
从入院至 conestatalfa 的天数	1	1	7	1	2
症状	发热, 腹泻, 乏力, 咳嗽, 胸痛	咳嗽, 咽痛	乏力, 腹泻, 肌肉痛	咳嗽, 腹泻, 乏力, 肌肉痛, 呼吸困难	发热, 咳嗽, 乏力, 呼吸困难
肺损害, %	14	18	39	21	11
SOFA 评分, 第 0 天	1	2	2	1	2
NEWS2 评分, 第 0 天	5	5	9	8	7
SARS-Cov-2 病毒载量, 第 0 天, 拷贝/ml	23'500	36'046'600	1'000	611'900	33'400
呼吸速率, 第 0 天, /分钟	21	25	22	22	24
CRP, 第 0 天, mg/L	203	235	223	106	31
铁蛋白, 第 0 天, µg/L	1280	567	3736	560	1805
LDH, 第 0 天, U/L	379	466	483	366	584
D-二聚体, 第 0 天, µg/Ml	1.2	4.2	1.0	0.6	1.7
IL-6, 第 0 天, ng/L	60	187	141	55	32

图1

参数	正常范围	单位
CRP	<10	mg/L
IL-6	<7	ng/L
LDH	135-225	U/L
铁蛋白	30-300 (男性) 10-200 (女性)	$\mu\text{g/L}$
D-二聚体	0.19-0.5	$\mu\text{g/ml}$
ALT	9-59 (男性) 8-41 (女性)	U/L
CH50	70-180	U Eq/ml
C3	0.8-1.8	g/L
C4	0.1-0.4	g/L
C1INH	0.21-0.39	g/L
纤维蛋白原	1.7-4.0	g/L
aPTT	25-34	秒
血小板	150-450	$\times 10^9/\text{L}$
淋巴细胞	0.9-3.3	$\times 10^9/\text{L}$

图2

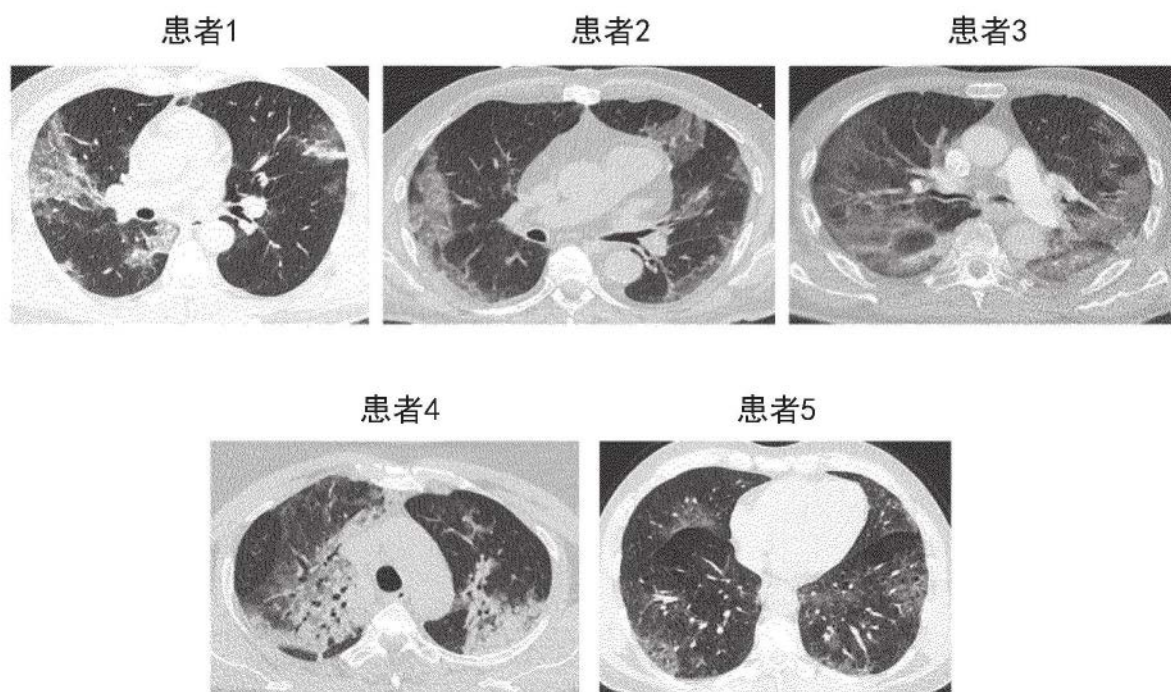


图3

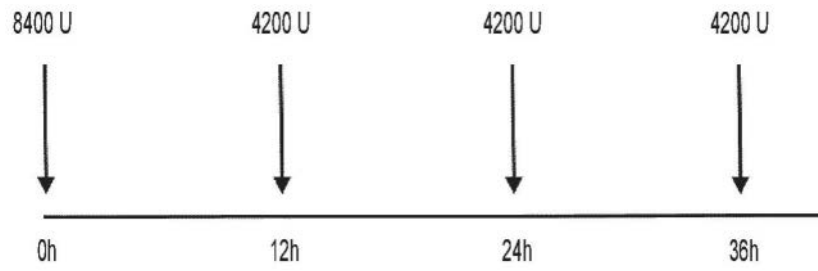


图4A

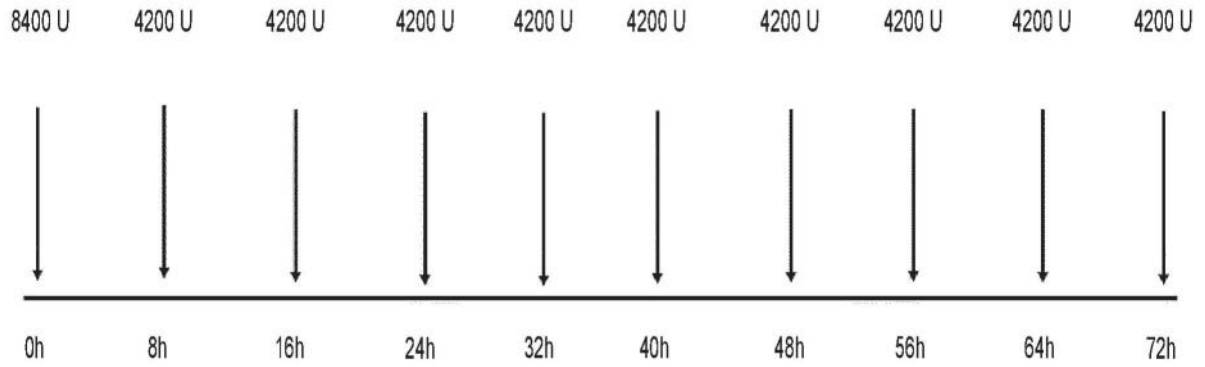


图4B

50 U/kg (体重直至 84 kg)
或
4200 U (体重 > 84 kg)

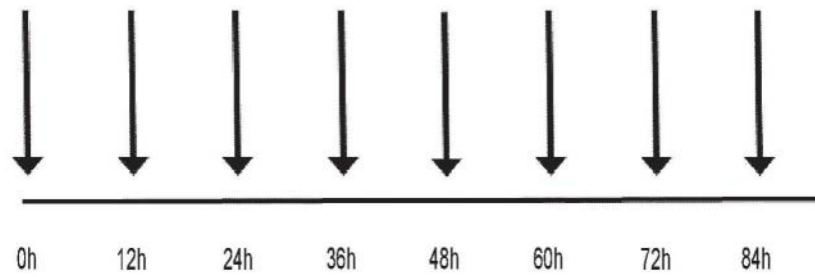


图4C

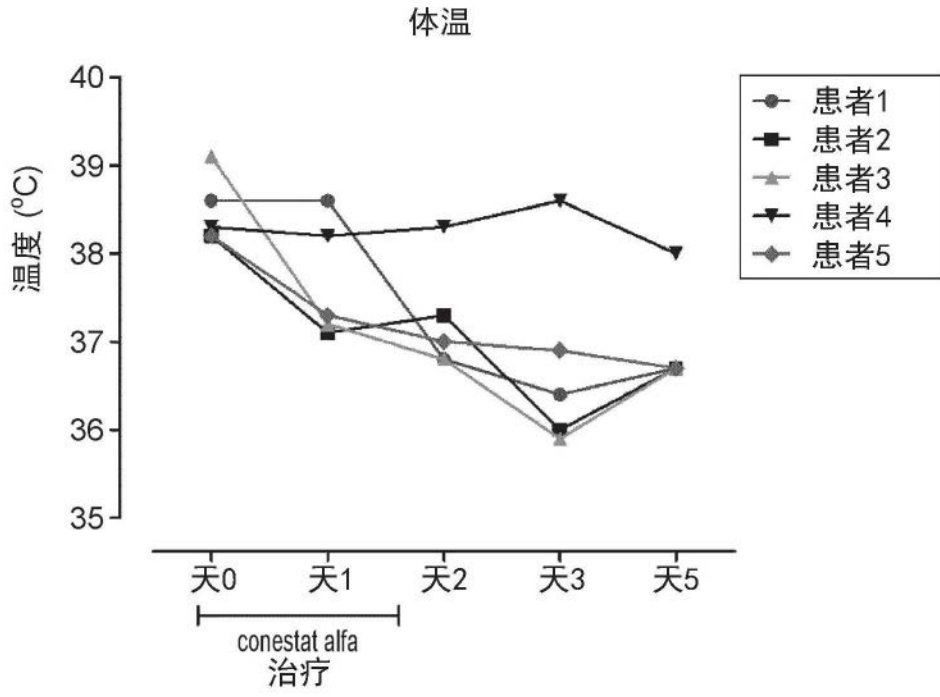


图5

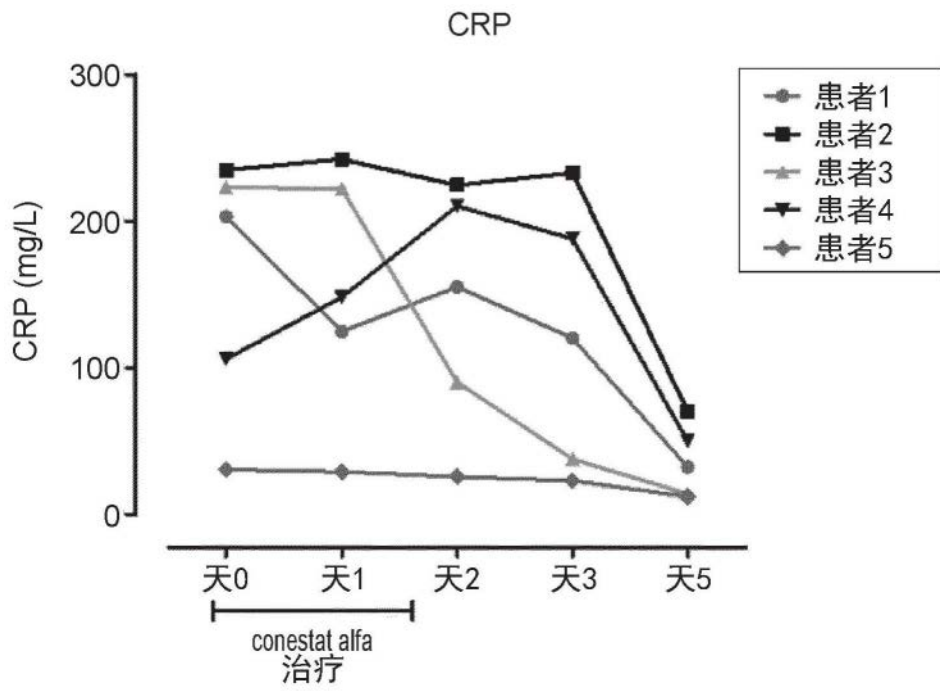


图6A

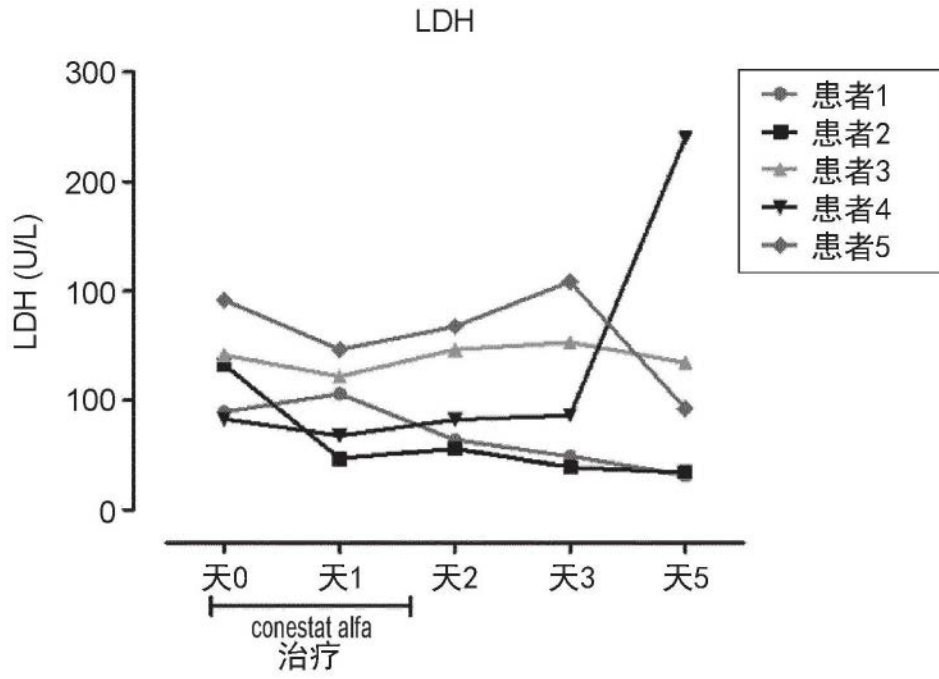


图6B

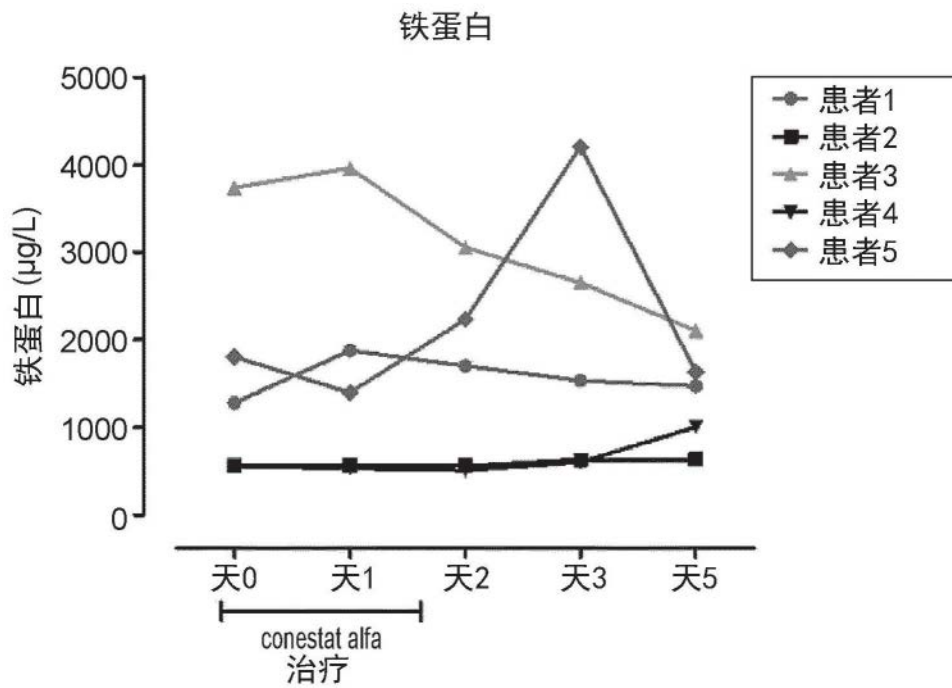


图6C

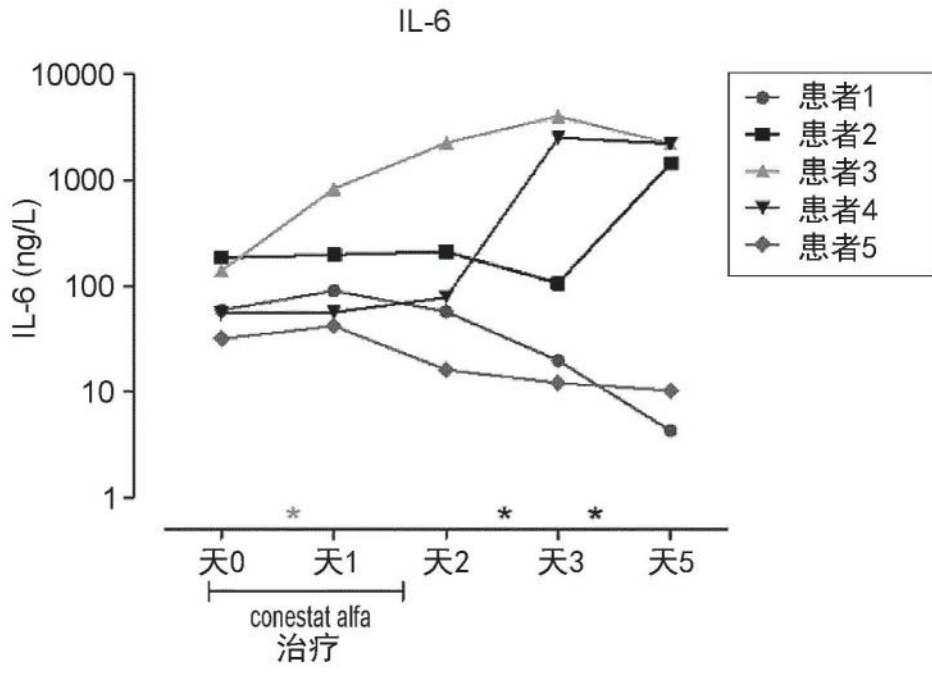


图6D

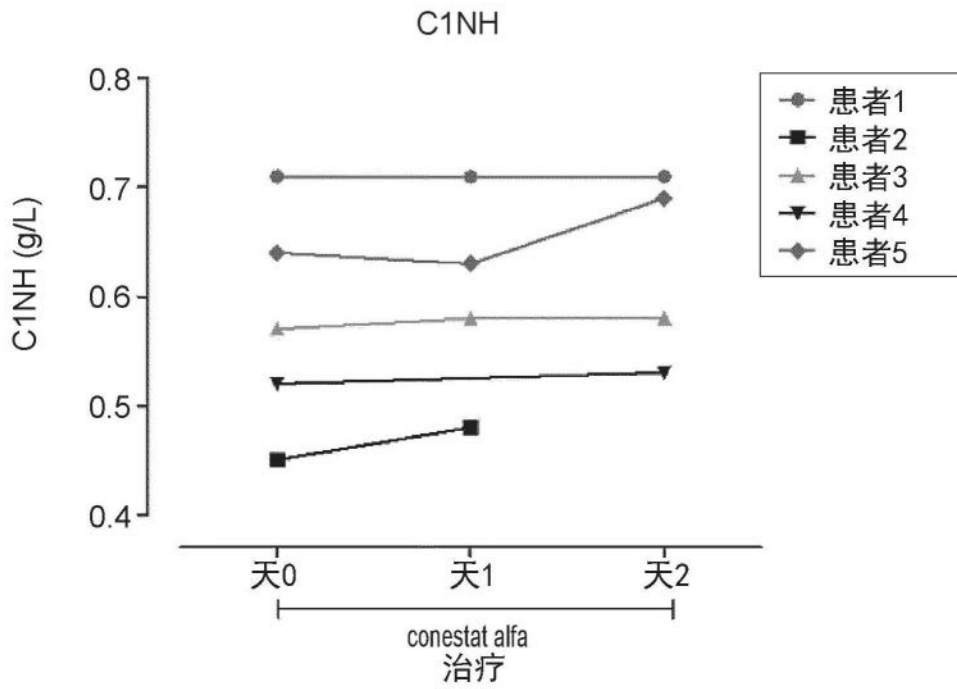


图7A

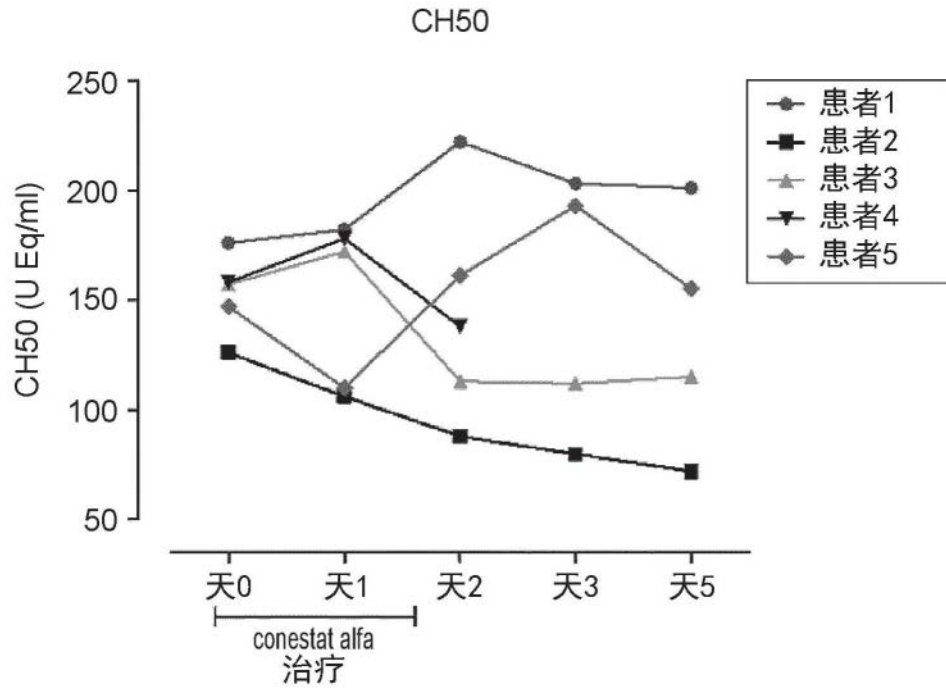


图7B

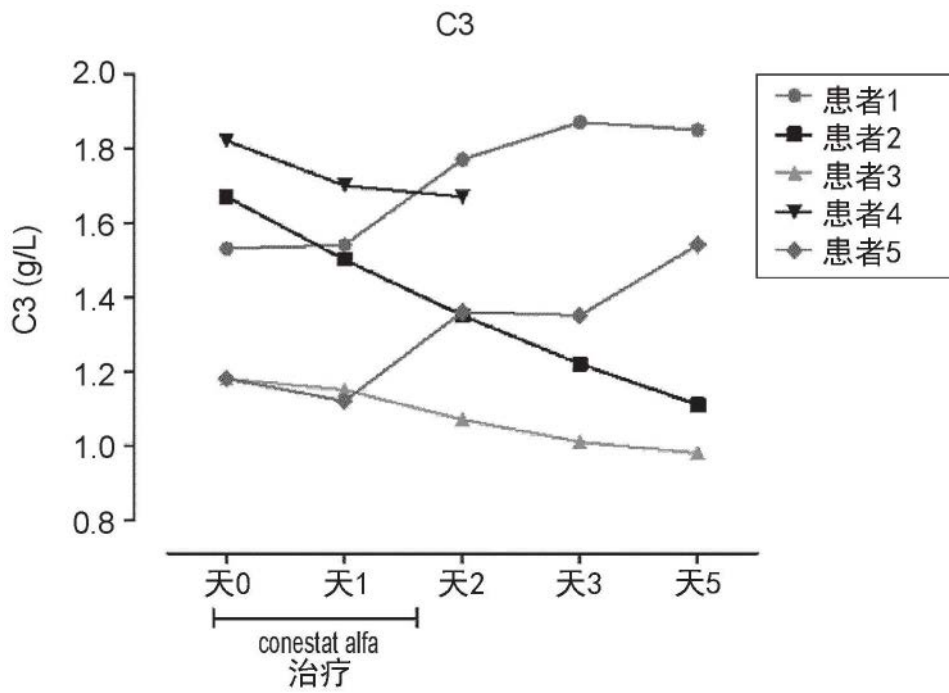


图7C

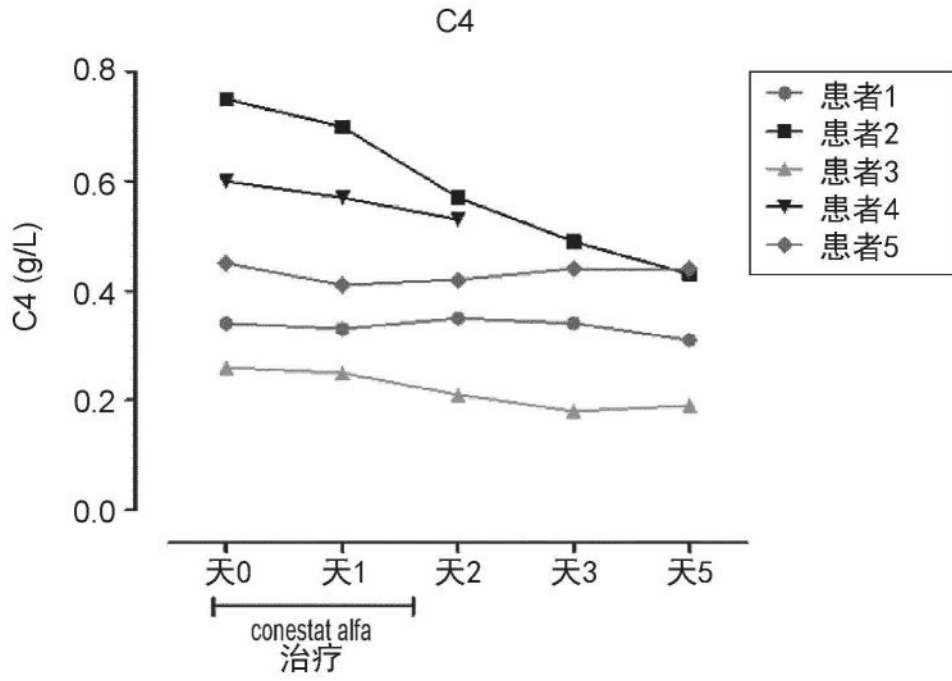


图7D

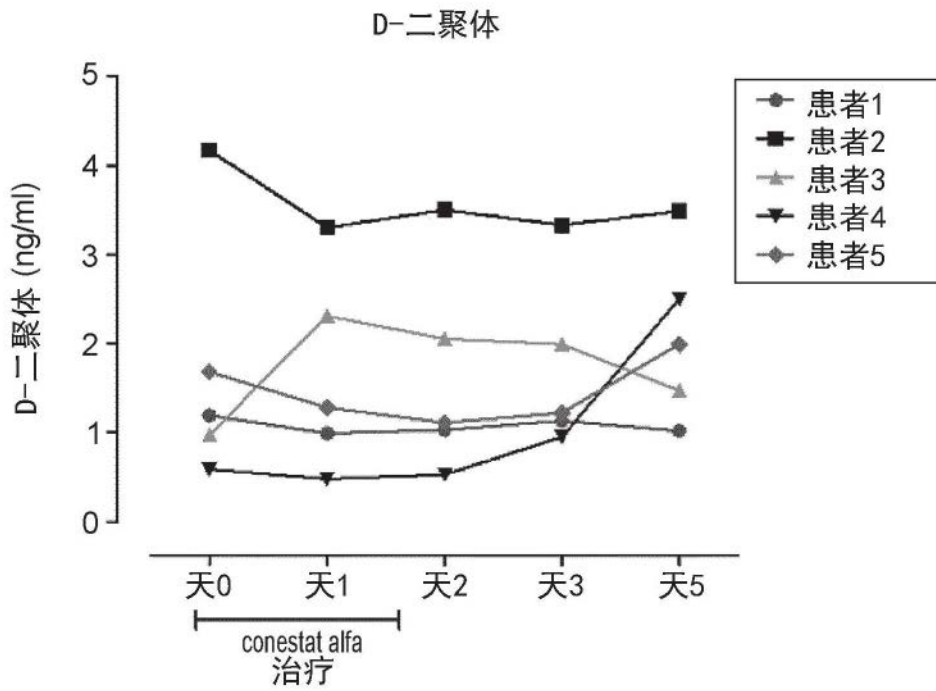


图8A

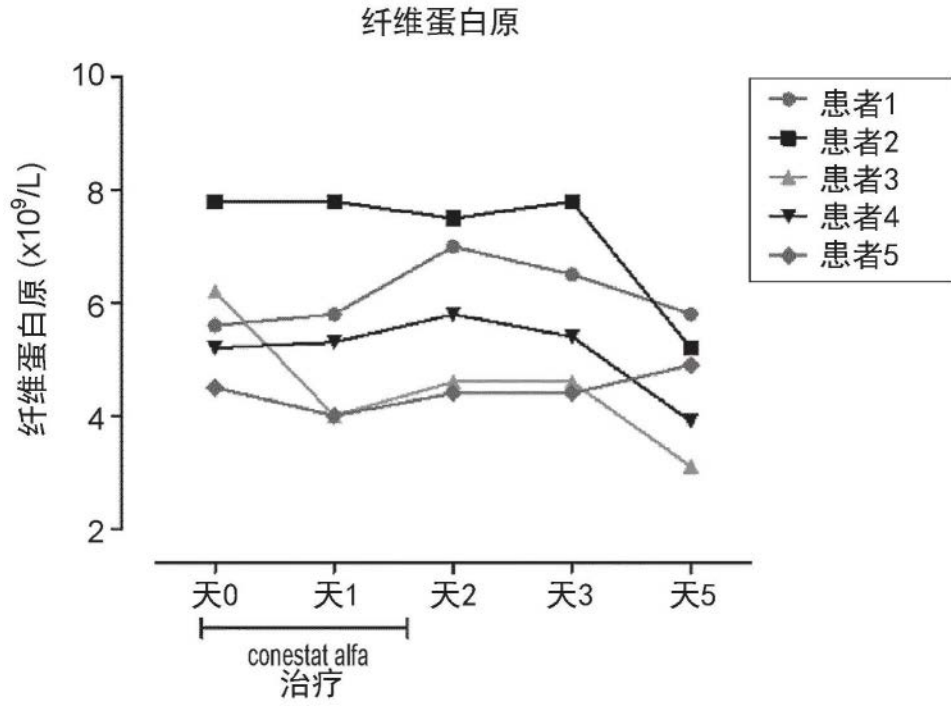


图8B

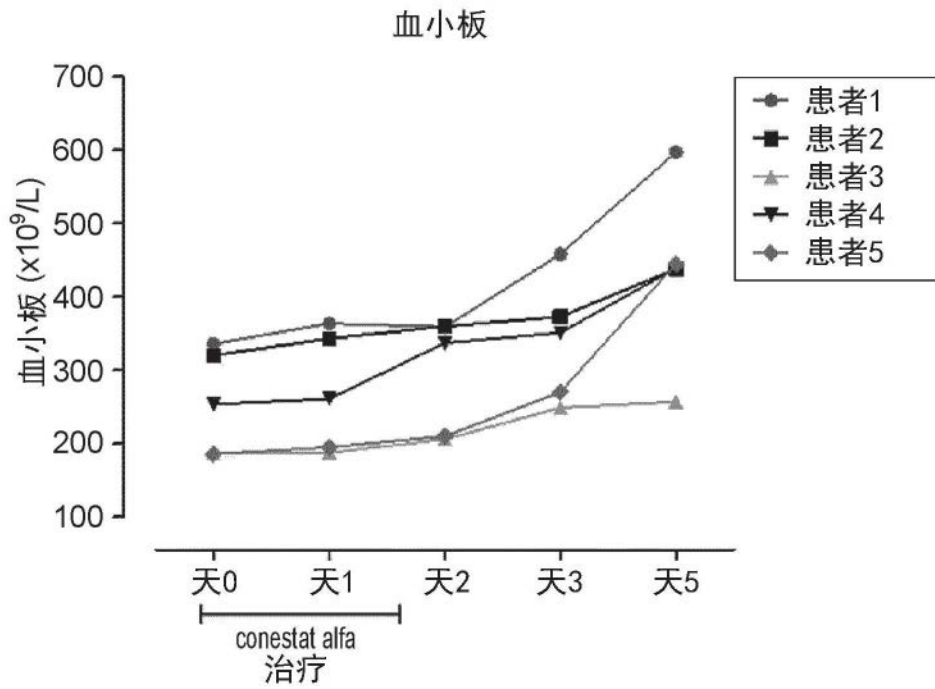


图8C

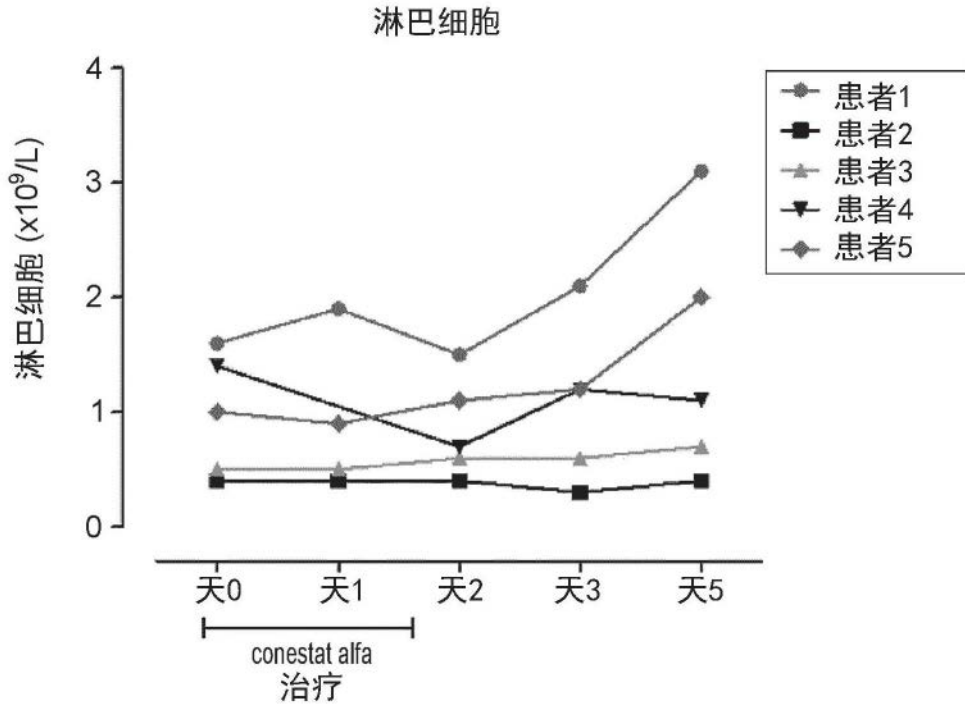


图8D

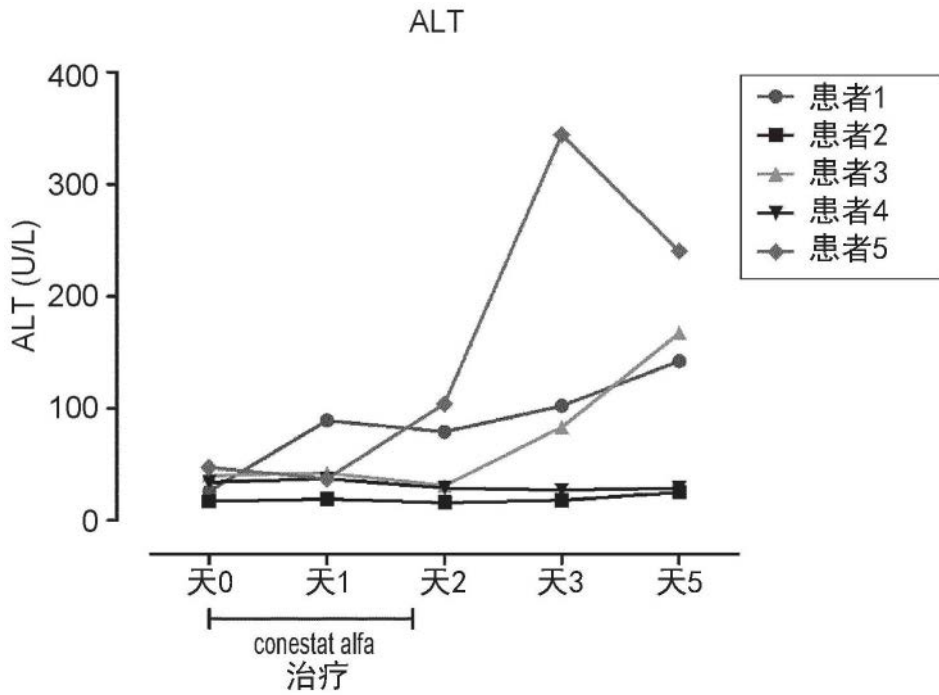


图9