



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113825767 A

(43) 申请公布日 2021. 12. 21

(21) 申请号 202080032470.X

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22) 申请日 2020.04.30

代理人 李波 李唐

(30) 优先权数据

62/840701 2019.04.30 US

(51) Int.Cl.

C07K 16/10 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.10.29

A61P 31/14 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/030619 2020.04.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/223435 EN 2020.11.05

(71) 申请人 免疫医疗有限公司

地址 英国剑桥郡

申请人 圣诺菲·帕斯图尔公司

(72) 发明人 A·A·罕 V·皮埃尔

权利要求书3页 说明书46页

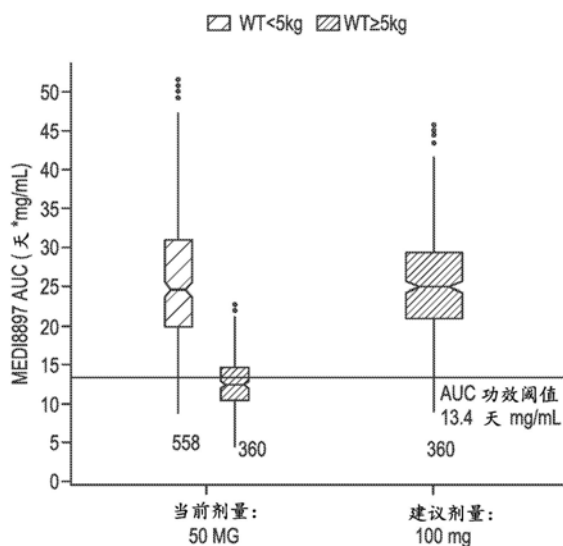
序列表14页 附图33页

(54) 发明名称

包含抗RSV抗体的组合物和剂量方案

(57) 摘要

在一方面中,本披露内容描述了治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法。这些方法包括用于施用包含固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段的组合物的剂量方案。在另一方面中,本披露内容描述了用于治疗或预防RSV感染的药物组合物。在又一方面中,本披露内容描述了包含尼索维单抗的药用单位剂量。



1. 一种治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法,该方法包括:

确定该患者的年龄;

针对在生命的第二年的患者,施用包含200毫克(mg)固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段的组合物;

针对在生命的第一年的患者,测定该患者的重量;以及

针对具有至少5千克(kg)的重量的患者,施用包含100mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段的组合物,

其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在RSV A的中和测定中具有5.0ng/ml或更小的IC₅₀,或在RSV B9320的中和测定中具有3.0ng/ml或更小的IC₅₀,或两者。

2. 一种治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法,该方法包括向具有至少5千克(kg)的重量的患者施用200毫克(mg)固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段,其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在RSV A的中和测定中具有5.0ng/ml或更小的IC₅₀,或在RSV B9320的中和测定中具有3.0ng/ml或更小的IC₅₀,或两者。

3. 一种治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法,该方法包括:

测定患者的重量;

向具有至少5千克(kg)的重量的患者施用200毫克(mg)固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段,其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在RSV A的中和测定中具有5.0ng/ml或更小的IC₅₀,或在RSV B9320的中和测定中具有3.0ng/ml或更小的IC₅₀,或两者;

向具有最多5kg的重量的患者施用100mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段,其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在RSV A的中和测定中具有5.0ng/ml或更小的IC₅₀,或在RSV B9320的中和测定中具有3.0ng/ml或更小的IC₅₀,或两者。

4. 一种治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法,该方法包括

确定该患者的年龄;以及

向年龄为3个月或更大的患者施用200毫克(mg)固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段,其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在RSV A的中和测定中具有5.0ng/ml或更小的IC₅₀,或在RSV B9320的中和测定中具有3.0ng/ml或更小的IC₅₀,或两者。

5. 一种治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法,该方法包括:

确定患者的年龄;

向年龄为3个月或更大的患者施用200毫克(mg)固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段;

向年龄为最多3个月的患者施用100mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段,

其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在RSV A的中和测定中具有5.0ng/ml或更小的IC₅₀,或在RSV B9320的中和测定中具有3.0ng/ml或更小的IC₅₀,或两者。

6. 一种治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法,该方法包括:

确定患者的年龄;

向年龄为6个月或更大的患者施用200毫克(mg)固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段;

向年龄为最多6个月的患者施用100mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段，

其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在RSV A的中和测定中具有5.0ng/ml或更小的IC₅₀，或在RSV B9320的中和测定中具有3.0ng/ml或更小的IC₅₀，或两者。

7. 一种治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法，该方法包括：

确定该患者是否正经历其第一或第二RSV季节；

针对经历其第二RSV季节的患者，施用包含200毫克(mg)固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段的组合物；

针对经历其第一RSV季节的患者，测定该患者的重量；以及

针对具有至少5千克(kg)的重量的患者，施用包含100mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段的组合物，

其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在RSV A的中和测定中具有5.0ng/ml或更小的IC₅₀，或在RSV B9320的中和测定中具有3.0ng/ml或更小的IC₅₀，或两者。

8. 一种治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法，该方法包括

确定该患者是否正经历其第一或第二RSV季节；以及

向正经历其第二RSV季节的患者施用200毫克(mg)固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段，其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在RSV A的中和测定中具有5.0ng/ml或更小的IC₅₀，或在RSV B9320的中和测定中具有3.0ng/ml或更小的IC₅₀，或两者。

9. 一种治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法，该方法包括：

确定该患者是否正经历其第一或第二RSV季节；

向患者施用200毫克(mg)固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段，其中该患者正经历其第二RSV季节；

向患者施用100mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段，其中该患者正经历其第一RSV季节；

其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在RSV A的中和测定中具有5.0ng/ml或更小的IC₅₀，或在RSV B9320的中和测定中具有3.0ng/ml或更小的IC₅₀，或两者。

10. 如权利要求1至9中任一项所述的方法，其中该抗RSV单克隆抗体包括尼索维单抗或其中该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包括尼索维单抗的抗原结合片段。

11. 如权利要求1至10中任一项所述的方法，该方法包括以组合物形式施用该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段，该组合物包含离子赋形剂、缓冲剂、糖和表面活性剂，

其中该离子赋形剂包含80mM的浓度的L-精氨酸盐酸盐，

其中该缓冲剂包含30mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐，

其中该糖包含120mM蔗糖，

其中该表面活性剂包含0.01% (w/v) 至0.05% (w/v) 范围内的聚山梨醇酯-80，并且

其中该组合物具有5.5至6.5范围内的pH。

12. 一种用于治疗或预防RSV感染的药物组合物，该组合物包含100mg尼索维单抗，其中该组合物施用于在生命的第一年的患者或正经历其第一RSV季节的患者，该患者具有至少5kg的重量。

13. 一种用于治疗或预防RSV感染的药物组合物，该组合物包含200mg尼索维单抗，其中

该组合物施用于在生命的第二年的患者或正经历其第二RSV季节的患者。

14. 如权利要求12或13所述的药物组合物,其中该患者展现大于13.4天·mg/mL的 $AUC_{0-\infty}$ 。

15. 如权利要求12至14中任一项所述的药物组合物,该药物组合物进一步包含离子赋形剂、缓冲剂、糖和表面活性剂,

其中该离子赋形剂包含80mM的浓度的L-精氨酸盐酸盐,

其中该缓冲剂包含30mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐,

其中该糖包含120mM蔗糖,

其中该表面活性剂包含0.01% (w/v) 至0.05% (w/v) 范围内的聚山梨醇酯-80,并且

其中该组合物具有5.5至6.5范围内的pH。

16. 一种药用单位剂量,其包含100mg尼索维单抗,其中所述单位剂量适于肌肉施用。

17. 一种药用单位剂量,其包含200mg尼索维单抗,其中所述单位剂量适于肌肉施用。

18. 如权利要求16或17所述的药用单位剂量,其中该药用单位剂量包含存在于组合物中的尼索维单抗,该组合物进一步包含离子赋形剂、缓冲剂、糖和表面活性剂,

其中该离子赋形剂包含80mM的浓度的L-精氨酸盐酸盐,

其中该缓冲剂包含30mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐,

其中该糖包含120mM蔗糖,

其中该表面活性剂包含0.01% (w/v) 至0.05% (w/v) 范围内的聚山梨醇酯-80,并且

其中该组合物具有5.5至6.5范围内的pH。

19. 如权利要求16至18中任一项所述的药用单位剂量,其中该组合物中的尼索维单抗在2°C至8°C稳定至少3个月,如通过高效尺寸排阻色谱法 (HPSEC) 所测定的。

20. 如权利要求16至19中任一项所述的药用单位剂量,其中该尼索维单抗以100mg/mL的浓度存在。

包含抗RSV抗体的组合物和剂量方案

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求了2019年4月30日提交的美国临时申请序列号62/840,701的权益,将其通过引用并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请包含经由EFS-Web向美国专利和商标局以电子方式提交的ASCII文本文件形式的序列表,其名称为“0490-000006W001_ST25.txt”,大小为24千字节并且创建于2020年4月29日。由于该序列表是以电子方式提交的,所以该以电子方式提交的序列表充当依照37CFR§1.821(c)要求的纸质复印件以及依照§1.821(e)要求的CRF两者。将该序列表中所含的信息通过引用并入本文。

背景技术

[0005] 呼吸道合胞病毒(RSV)是世界范围内的婴儿和儿童中下呼吸道感染的最常见原因。几乎所有儿童在生命的前2年期间均感染RSV。2005年,RSV在5岁和更小的儿童中导致超过3千万的新的下呼吸道感染发作,估计全球导致66,000-199,000人死亡。

[0006] 尽管所有儿童在其原发性感染期间均有严重下呼吸道感染的风险,但3个月龄和更小的健康足月婴儿比任何其他组导致更多RSV相关的住院治疗。婴儿期的严重疾病具有引起急性和长期肺后遗症(包含在整个儿童期反复喘息发作)的潜能。

[0007] 目前,唯一批准的用于RSV疾病的预防是帕利珠单抗(palivizumab)(SYNAGIS;英商梅迪繆思公司(MedImmune),盖瑟斯堡(Gaithersburg),马里兰州(MD))。帕利珠单抗是RSV融合(F)特异性免疫球蛋白G单克隆抗体,指示用于预防高风险儿童(包含35周或更少胎龄出生的早产儿)中由RSV引起的严重下呼吸道疾病。部分由于帕利珠单抗预防的高成本,来自美国儿科学会(American Academy of Pediatrics)的最近指南不推荐其用于在29周胎龄时或之后出生的健康早产儿。此外,安全且有效的活性疫苗仍然难以找到。因此,用于RSV预防、尤其用于健康足月婴儿的其他方式将是有利的。

发明内容

[0008] 本披露内容描述了包含抗RSV抗体或其片段的剂量方案的方法;药物组合物;以及用于治疗或预防患者的RSV感染的药用单位剂量。

[0009] 在一方面中,本披露内容描述了治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法。

[0010] 在一些实施例中,治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法包括确定患者的年龄。针对在生命的第二年的患者,该方法包括施用包含200毫克(mg)固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段的组合物。针对在生命的第一年的患者,该方法包括测定该患者的重量,并且针对具有至少5千克(kg)的重量的患者,该方法包括施用包含100mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段的组合物。

[0011] 在一些实施例中,治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法包括向具有至少5kg的重量的患者施用200mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0012] 在一些实施例中,治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法包括测定患者的重量,以及向具有至少5kg的重量的患者施用200mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段,或向具有最多5kg的重量的患者施用100mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0013] 在一些实施例中,具有至少5kg的重量的患者具有最多10kg、最多15kg或最多20kg的重量。

[0014] 在一些实施例中,治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法包括确定该患者的年龄,以及向年龄为3个月或更大的患者施用200mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段。在一些实施例中,治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法包括确定该患者的年龄,以及向年龄为6个月或更大的患者施用200mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0015] 在一些实施例中,治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法包括确定该患者的年龄,以及向年龄为3个月或更大的患者施用200mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段,以及向年龄为最多3个月的患者施用100mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0016] 在一些实施例中,治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法包括确定该患者的年龄,以及向年龄为6个月或更大的患者施用200mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段,以及向年龄为最多6个月的患者施用100mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0017] 在一些实施例中,治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法包括确定患者是否正经历其第一或第二RSV季节。针对正经历其第二RSV季节的患者,该方法包括施用包含200毫克(mg)固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段的组合物。针对正经历其第一RSV季节的患者,该方法包括测定该患者的重量;并且针对具有至少5千克(kg)的重量的患者,施用包含100mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段的组合物。

[0018] 在一些实施例中,治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法包括确定患者是否正经历其第一或第二RSV季节;以及向正经历其第二RSV季节的患者施用200毫克(mg)固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0019] 在一些实施例中,治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法包括确定患者是否正经历其第一或第二RSV季节。当患者正经历其第二RSV季节时,该方法包括向患者施用200毫克(mg)固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段。当患者正经历其第一RSV季节时,该方法包括向患者施用100mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段,其中该患者正经历其第一RSV季节。

[0020] 在一些实施例中,抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在RSV A的中和测定中具有5.0ng/ml或更小的IC50,或在RSV B9320的中和测定中具有3.0ng/ml或更小的IC50,或两者。

[0021] 在一些实施例中,抗RSV单克隆抗体包含尼索维单抗(nirsevimab)。在一些实施例中,抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包含尼索维单抗的抗原结合片段。

[0022] 在一些实施例中,该方法可包括施用在组合物中的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段。在一些实施例中,组合物包含离子赋形剂、缓冲剂、糖和/或表面活性剂。在一些实

施例中,离子赋形剂包含80mM的浓度的L-精氨酸盐酸盐。在一些实施例中,缓冲剂包含30mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐。在一些实施例中,糖包含120mM蔗糖。在一些实施例中,表面活性剂包含0.01% (w/v) 至0.05% (w/v) 范围内的聚山梨醇酯-80。在一些实施例中,组合物可具有在5.5至6.5范围内的pH。在一些实施例中,抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段能以100mg/mL的浓度存在于组合物中。

[0023] 在另一方面中,本披露内容描述了用于治疗或预防RSV感染的药物组合物。在一些实施例中,药物组合物可包含100mg尼索维单抗,并且该组合物可施用于在生命的第一年的患者,该患者具有至少5kg的重量。在一些实施例中,药物组合物可包含200mg尼索维单抗,并且该组合物可施用于在生命的第二年的患者。

[0024] 在一些实施例中,在施用药物组合物后,患者展现大于13.4天·mg/mL的 $AUC_{0-\infty}$ 。

[0025] 在一些实施例中,药物组合物包含离子赋形剂、缓冲剂、糖和/或表面活性剂。在一些实施例中,离子赋形剂包含80mM的浓度的L-精氨酸盐酸盐。在一些实施例中,缓冲剂包含30mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐。在一些实施例中,糖包含120mM蔗糖。在一些实施例中,表面活性剂包含0.01% (w/v) 至0.05% (w/v) 范围内的聚山梨醇酯-80。在一些实施例中,组合物可具有在5.5至6.5范围内的pH。在一些实施例中,其尼索维单抗能以100mg/mL的浓度存在于组合物中。

[0026] 在又一方面中,本披露内容描述了包含尼索维单抗的药用单位剂量。在一些实施例中,药用单位剂量包含100mg尼索维单抗。在一些实施例中,药用单位剂量包含200mg尼索维单抗。在一些实施例中,单位剂量适于肌内施用。

[0027] 在一些实施例中,药用单位剂量包括包含尼索维单抗的组合物。在一些实施例中,组合物包含离子赋形剂、缓冲剂、糖和/或表面活性剂。在一些实施例中,离子赋形剂包含80mM的浓度的L-精氨酸盐酸盐。在一些实施例中,缓冲剂包含30mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐。在一些实施例中,糖包含120mM蔗糖。在一些实施例中,表面活性剂包含0.01% (w/v) 至0.05% (w/v) 范围内的聚山梨醇酯-80。在一些实施例中,组合物可具有在5.5至6.5范围内的pH。在一些实施例中,其尼索维单抗能以100mg/mL的浓度存在于组合物中。

[0028] 在一些实施例中,组合物中的尼索维单抗在2°C至8°C稳定至少3个月,如通过高效尺寸排阻色谱法 (HPSEC) 所测定的。

[0029] 如本文所用,术语“抗体”或“免疫球蛋白”是指由两条重链和两条轻链(各自包含可变区和恒定区)组成的四聚体糖蛋白。抗原结合部分可通过重组DNA技术或通过酶或化学裂解完整抗体来产生。术语“抗体”包括单克隆抗体、多克隆抗体、嵌合抗体、人抗体和人源化抗体。

[0030] 如本文所用,术语“抗体”或“其抗原结合片段”包括通过常规杂交瘤技术、通过噬菌体展示和/或重组技术产生的人造抗体,例如单克隆抗体 (mAb) 和/或其抗原结合片段。这些术语包括完整免疫球蛋白分子,例如包括多克隆抗体、单克隆抗体 (mAb)、单特异性抗体、双特异性抗体、多特异性抗体、以及其部分、片段、区、肽和衍生物(通过任何已知技术(例如但不限于酶裂解、肽合成或重组技术)提供),例如不含轻链、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、scFv、抗体片段、双价抗体、Fd、CDR区或能够结合抗原或表位的抗体的任何部分或肽序列的免疫球蛋白。抗体或其抗原结合片段可以是人抗体、人源化抗体、动物抗体(例如骆驼抗体)或嵌合抗体。在一个实施例中,“其抗原结合片段”是单链抗体、单链可变片段 (scFv)、Fab片段或

F(ab')₂片段。

[0031] 如本文所用,术语“单克隆抗体”是指自基本上同源抗体的群体获得的抗体,即,除可少量存在的可能天然存在的突变外,构成该群体的单个抗体均相同。

[0032] 术语“包含”及其变化形式不具有限制含义,其中这些术语出现在说明书和权利要求中。

[0033] 除非另外说明,否则“一个/种”(“a/an”)、“该(the)”和“至少一个/种(at least one)”可互换使用并且意指一个/种或多于一个/种。

[0034] 另外在本文中,借助端点对数值范围进行的描述包括隶属该范围的全部数值(例如,1至5包括1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5等)。

[0035] 对于本文中披露的、包括离散步骤的任何方法,这些步骤可以按任何可行顺序实施。并且,如果适宜,两个或更多个步骤的任何组合可以同时实施。

[0036] 本发明的以上概述不意在描述本发明的每个所披露的实施例或每一个实施方式。以下描述是更具体地例示说明性实施例。在贯穿本申请的数个地方,经由实例列表提供指导,这些实例可以以各种组合使用。在每种情况下,该列表仅作为代表性群组发挥作用并且不应当解释为排他性列表。

[0037] 所有标题均是为了方便读者并且不应用于限制该标题之后的文字的含义,除非如此规定。

[0038] 贯穿本说明书所提及的“一个实施例(one embodiment)”或“一个实施例(an embodiment)”、“某些实施例”或“一些实施例”等意指结合实施例描述的特定特征、构型、组成或性质包括于本披露内容的至少一个实施例中。因此,贯穿本说明书中的各个地方出现的这些词组不一定是指本披露内容的相同实施例。此外,特定特征、构型、组成或性质可以以任何合适的方式组合在一个或多个实施例中。

[0039] 除非另有指示,否则本说明书和权利要求中使用的表示组分的量、分子量等的所有数值皆应理解为在所有情况下由术语“约”修饰。因此,除非另外相反地指明,否则本说明书和权利要求中所述的数值参数是可根据本发明寻求获得的期望性质而变化的近似值。最低限度地,并且并非试图限制权利要求的范围的等效项的原则,每一数值参数均应至少根据所报告有效数字的数量并且通过应用普通的舍入技术来解释。

[0040] 虽然阐述本发明的广泛范围的数字范围和参数是近似值,但是在具体实例中阐述的数值被尽可能地精确地报道。然而,全部数值固有地含有由其相应的测试测量结果中发现的标准偏差必然引起的范围。

附图说明

[0041] 图1A-图1B显示尼索维单抗轻链核苷酸序列(SEQ ID NO:11)和翻译(SEQ ID NO:1)。CDR加下划线,并且可变区与恒定区之间的划分由“|”标记。

[0042] 图2A-图2C显示尼索维单抗重链核苷酸序列(SEQ ID NO:12)和翻译(SEQ ID NO:2)。CDR加下划线,并且可变区与恒定区之间的划分由“|”标记。圈出为了增加尼索维单抗的血清半衰期而引入的Fc结构域的CH2区中的三个氨基酸取代(M252Y/S254T/T256E;“YTE”)的位置。

[0043] 图3显示2b期研究设计的示意图,如实例1中进一步描述的。ADA=抗药物抗体;IM

=肌内;LRTI=下呼吸道感染;PK=药代动力学。在筛选期间,在第91、151、361天,以及在对LRTI进行住院治疗时收集PK和ADA样品。自筛选至第361天进行安全性评价。*筛选和第1天的访视可在同一天发生。

[0044] 图4显示给药后150天内所有医疗关注的下呼吸道感染的发生率,如实例1中进一步描述的。LRTI=下呼吸道感染;RSV=呼吸道合胞病毒。

[0045] 图5显示给药后150天内首次医疗关注的、RSV确认的LRTI的时间的Kaplan-Meier图,如实例1中进一步描述的。LRTI=下呼吸道感染;No=数量;RSV=呼吸道合胞病毒。P值从分层的对数秩检验和Wilcoxon检验获得,其中2个分层因子(随机化年龄和半球)作为分层。

[0046] 图6A-图6B显示用于给药后150天内医疗关注的、RSV确认的LRTI(观察到)的发生率的亚组分析的森林图,如实例1中进一步描述的。CI=置信区间;LRTI=下呼吸道感染;RRR=相对风险降低;RSV=呼吸道合胞病毒。

[0047] 图7显示示例性群体药代动力学(popPK)分析工作流程的示意图,如实例2中进一步描述的。

[0048] 图8显示示例性群体药代动力学(popPK)结构模型的示意图。

[0049] 图9A显示1b/2a期和2b期中暴露于尼索维单抗的婴儿的矫正月龄(postmenstrual age)。图9B显示1b/2a期和2b期中暴露于尼索维单抗的婴儿的基线体重分布。

[0050] 图10显示通过研究可获得的PK数据的分布。研究1-健康成人志愿者中的1期研究(Griffin等人2017, Antimicrob Agents Chemother. [抗微生物药剂与化学疗法] 61 (3), pii:e01714-16);研究2-32至<35周胎龄(GA)的健康早产儿中的1b/2a期研究(Domachowske等人Pediatr Infect Dis J. [儿科传染病杂志] 2018;37 (9):886-892);以及研究3-29至<35周GA的健康早产儿中的2b期研究(实例1)。

[0051] 图11显示大小和成熟对尼索维单抗的全身清除率的影响。

[0052] 图12显示拟合优度图:观察到的相对于个体(左图)以及观察到的相对于群体(右图)的预测的尼索维单抗浓度。

[0053] 图13A-图13C显示条件加权残差的诊断图。图13A显示群体预测的尼索维单抗浓度(mcg/mL)。图13B显示给药后时间(天)。图13C显示条件加权残差的密度。

[0054] 图14显示通过排定的访视对婴儿PK数据的视觉预测检查。

[0055] 图15显示通过AUC四分位数分层的2b期研究中医疗关注的、呼吸道合胞病毒确认的下呼吸道感染(MALRTI)结果的Kaplan-Meier图。 $AUC_{0-\infty}$ =自时间0至无穷大的浓度-时间曲线下面积;MALRTI=医疗关注的、呼吸道合胞病毒确认的下呼吸道感染;Q=四分位数。该图仅提供来自经As治疗的群体中的受试者的数据,这些受试者具有至少一个可测量的给药后尼索维单抗血清浓度。

[0056] 图16显示按地理区域对MALRTI的视觉预测检查(VPC),北半球在左图中,南半球在右图中。指示线反映安慰剂组中的婴儿,即血清AUC四分位数为1和AUC四分位数为2或更大的那些婴儿的观察估计值。围绕每条线的区域表示环绕每一层的中值的模型预测的95%置信区间。

[0057] 图17显示最终风险模型中协变量效应的森林图。

[0058] 图18显示暴露四分位数跨越年龄和体重的分布。 $AUC_{0-\infty}$ =自时间0至无穷大的浓

度-时间曲线下面积;Q=四分位数。该图仅提供来自经As治疗的群体中的受试者的数据,这些受试者具有至少一个可测量的给药后尼索维单抗血清浓度。5kg下的水平实线以及3和6个月下的垂直虚线突出了在各种年龄和体重范围之间Q1分布的差异。

[0059] 图19显示体重和年龄对暴露和功效的影响。最低AUC四分位数中受试者中的尼索维单抗的功效与安慰剂无区别;Q2至Q4中的AUC范围是体内临床功效目标。

[0060] 图20显示2b期群体中超过5kg的尼索维单抗的建议剂量的预测AUC分布,以匹配如在第一RSV季节中在最多5kg下所观察到的暴露。AUC=浓度-时间曲线下面积。x轴上方的数字是指每一类别中的受试者的数目。预计的AUC值被估计为所有婴儿的施用剂量与全身清除率的比率,如由群体-PK模型估计值所推导出。当来自重量 \geq 5kg的2b期群体的360名婴儿被给予50mg(研究剂量)相对于100mg(建议)尼索维单抗时,呈粉色的预计的AUC分布突出了针对这些婴儿的预计暴露。呈黄色的盒形图图解说明来自重量 $<$ 5kg的2b期群体的婴儿的AUC分布。该图仅提供来自经As治疗的群体中的受试者的数据,这些受试者具有至少一个可测量的给药后尼索维单抗血清浓度。

[0061] 图21显示第1RSV季节中3期和2/3期群体中虚拟婴儿的年龄和体重的分布。所有虚拟婴儿在给药时重量为1.5kg或 $>$ 34周胎龄(GA)。剂量是单一固定的50mg IM剂量或100mg IM剂量。盒表示四分位距(第25至第75百分位数),顶部和底部误差条分别显示在第75或第25百分位数的1.5倍内的最大值。

[0062] 图22显示第1RSV季节中3期和2/3期群体中虚拟婴儿的预测AUC。所有虚拟婴儿在给药时重量为1.5kg或 $>$ 34周胎龄(GA)。剂量是单一固定的50mg IM剂量或100mg IM剂量。虚线反映 $13.4\text{天}\cdot\text{mg/mL}$ 的目标AUC阈值。盒表示四分位距(第25至第75百分位数),顶部和底部误差条分别显示在第75或第25百分位数的1.5倍内的最大值。

[0063] 图23显示第2RSV季节中2/3期群体中虚拟婴儿的年龄和体重的分布。剂量是单一固定的200mg IM剂量。盒表示四分位距(第25至第75百分位数),顶部和底部误差条分别显示在第75或第25百分位数的1.5倍内的最大值。

[0064] 图24显示第2RSV季节中2/3期群体中虚拟婴儿的预测AUC。剂量是单一固定的200mg IM剂量。虚线反映 $13.4\text{天}\cdot\text{mg/mL}$ 的目标AUC阈值。盒表示四分位距(第25至第75百分位数),顶部和底部误差条分别显示在第75或第25百分位数的1.5倍内的最大值。

[0065] 图25显示包括尼索维单抗(1G7)、1F5、2D10和D25的各种抗体对RSV A2(左图)和RSVB 9320(右图)的体外中和各自抑制RSV A2和RSV B9320,如微量中和测定中所测量的。

[0066] 图26显示包括D25、尼索维单抗(1G7)和尼索维单抗的变体(1G7-GLM、B12-1、E3-5和E9-2)的各种抗体对RSV A2(左图)和RSVB 9320(右图)的体外中和,如微量中和测定中所测量的(c+v=细胞加病毒)。

[0067] 图27A-图27B显示在美国RSV季节期间出生月对示例性患者年龄的影响。图27A显示四月出生的患者(由未填充的箭头指示)可在其出生当年的十月经历其第二RSV季节(此时约7个月龄,由填充的箭头指示)。图27B显示六月出生的患者(由未填充的箭头指示)可在约7个月龄时(由填充的箭头指示)经历其第一RSV季节。

具体实施方式

[0068] 本披露内容描述了包含抗RSV抗体或其片段的剂量方案的方法;药物组合物;以及

用于治疗或预防患者的RSV感染的药用单位剂量。在一些实施例中，抗RSV抗体或其片段包括尼索维单抗(也称为MEDI8897)或尼索维单抗的片段。

[0069] 在一方面中，本披露内容描述了抗RSV抗体或其抗原结合片段的剂量方案。特别地，剂量方案基于年龄或重量或两者为患者提供固定剂量。在一些实施例中，抗RSV抗体或其抗原结合片段包括单克隆抗体或单克隆抗体的抗原结合片段。

[0070] 在一些实施例中，抗RSV抗体或其抗原结合片段在体外中和测定中具有最多10ng/ml的IC₅₀值。在示例性体外中和测定中，HEp-2细胞被RSV和抗体或其抗原结合片段感染。在一些实施例中，对于RSV A亚型(包括例如RSV A2)，IC₅₀是至少1ng/ml、至少2ng/ml、至少3ng/ml、至少4ng/ml、至少5ng/ml、至少6ng/ml、至少7ng/ml或至少8ng/ml。在一些实施例中，对于RSV亚型(包括例如RSV A2)，IC₅₀是最多9ng/ml、最多8ng/ml、最多7ng/ml、最多6ng/ml、最多5ng/ml、最多4ng/ml、最多3ng/ml或最多2ng/ml。在一些实施例中，对于RSV B亚型(包括例如RSV B9320)，IC₅₀是至少1ng/ml、至少2ng/ml、至少3ng/ml、至少4ng/ml、至少5ng/ml、至少6ng/ml、至少7ng/ml或至少8ng/ml。在一些实施例中，对于RSV B亚型(包括例如RSV B9320)，IC₅₀是最多9ng/ml、最多8ng/ml、最多7ng/ml、最多6ng/ml、最多5ng/ml、最多4ng/ml、最多3ng/ml或最多2ng/ml。在一个实施例中，如实例3和/或4中所述在体外中和测定中测量IC₅₀，包括例如针对RSV A2和/或RSV B9320。

[0071] 在一些实施例中，抗RSV抗体或其抗原结合片段包括人抗体或其抗原结合片段。人抗体用于人类疗法可减小由于人类个体中针对非人类序列的免疫反应所致的副作用的可能性。在另一个实施例中，抗体或其抗原结合片段可被人源化。在另一个实施例中，抗RSV抗体或其抗原结合片段可为嵌合抗体或其抗原结合片段。

[0072] 在一些实施例中，抗RSV抗体或其抗原结合片段可具有IgG、IgA、IgM或IgE同种型。在一个实施例中，抗RSV抗体或其抗原结合片段具有IgG同种型。

[0073] 在一些实施例中，抗RSV抗体或其抗原结合片段具有低或中性等电点(pI)，等电点即蛋白质无净电荷时的pH。在一些实施例中，抗RSV抗体或其抗原结合片段的pI是在pH 5.5、至少pH 6、至少pH 6.3、至少pH 6.4。在一些实施例中，抗RSV抗体或其抗原结合片段的pI是最多pH 6.7、最多pH 7、最多pH 7.5。在一个示例性实施例中，抗RSV抗体或其抗原结合片段可具有在例如约pH 5.5至约pH 7.5的范围内的pI。在一个示例性实施例中，抗RSV抗体或其抗原结合片段可具有在pH 6.4至pH 6.7的范围内的pI。在一个实施例中，抗RSV抗体或其抗原结合片段具有pH 6.4的pI。

[0074] 在一些实施例中，抗RSV抗体或其抗原结合片段包括尼索维单抗(也称为MEDI8897)或尼索维单抗的抗原结合片段。尼索维单抗是重组人免疫球蛋白(Ig)G1 κ (衍生自D25的 κ 单克隆抗体)。尼索维单抗通过结合至RSV F蛋白的融合前构型上的高度保守的中和表位来中和RSV。这种结合防止RSV F蛋白介导病毒和细胞膜之间的融合，该融合是病毒进入的基本步骤。

[0075] 尼索维单抗具有如图1中所示的全长轻链氨基酸序列(SEQ ID NO:1)和如图2中所示的全长重链氨基酸序列(SEQ ID NO:2)。

[0076] 尼索维单抗具有以下CDR序列：QASQDIVNYLN(SEQ ID NO:3)的轻链CDR-L1、VASNLET(SEQ ID NO:4)的轻链CDR-L2、QQYDNLPLT(SEQ ID NO:5)的轻链CDR-L3、DYIIN(SEQ ID NO:6)的重链CDR-H1、GIIPVLGTVHYGPKFQG(SEQ ID NO:7)的重链CDR-H2和

ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8) 的重链CDR-H3。6个CDR在图1和图2中加下划线。

[0077] 尼索维单抗具有图1的氨基酸残基1至107的轻链可变序列 (SEQ ID NO:9) 和图2的氨基酸残基1至126的重链可变序列 (SEQ ID NO:10)。

[0078] 编码尼索维单抗的全长轻链的氨基酸的核苷酸也示于图1 (SEQ ID NO:11) 中。编码尼索维单抗的全长重链的氨基酸的核苷酸也示于图2 (SEQ ID NO:12) 中。

[0079] 尼索维单抗由RSV mAb 1G7pOE YTE载体编码,以2018年9月21日的ATCC专利命名PTA-125141保藏于美国模式培养物保藏所 (American Type Culture Collection, ATCC[®]) (10801大学大道 (University Boulevard), 马纳萨斯 (Manassas), 弗吉尼亚州 (Va.) 20110-2209, 美国)。该保藏符合用于专利程序目的的微生物保藏的国际认可布达佩斯条约 (Budapest Treaty on the International Recognition of the Deposit of Microorganisms for the Purposes of Patent Procedure)。

[0080] 含有尼索维单抗的载体RSV mAb 1G7 pOE以2018年9月21日的ATCC专利命名PTA-125140保藏于美国模式培养物保藏所 (ATCC[®]) (10801大学大道 (University Boulevard), 马纳萨斯 (Manassas), 弗吉尼亚州 (Va.) 20110-2209, 美国)。该保藏符合用于专利程序目的的微生物保藏的国际认可布达佩斯条约 (Budapest Treaty on the International Recognition of the Deposit of Microorganisms for the Purposes of Patent Procedure)。

[0081] 尼索维单抗结合RSV F上的高度保守表位,并且中和一组不同的RSV A和B毒株,其活性比帕利珠单抗高>50倍。在相似的血清浓度下,在感染RSV A或B亚型的棉鼠中,在将肺部病毒负荷降低>3log方面,预防性施用尼索维单抗的效力是帕利珠单抗的9倍。(Zhu等人 Sci Transl Med. [科学转化医学] 2017;9 (388) .pii:eaaj1928.) 尼索维单抗抗体被工程化为在高度保守的片段可结晶区中具有3个氨基酸改变 (M257Y/S259T/T261E[YTE])。这种YTE修饰将抗体的血清半衰期 ($t_{1/2}$) 延长超过典型的21-28天。在健康成人的1期安慰剂对照研究中,尼索维单抗具有有利的安全性概况和85-117天的延长平均 $t_{1/2}$,血清中检测到的RSV中和抗体的水平增加超过150天。(Griffin等人 Antimicrob Agents Chemother. [抗微生物药剂与化学疗法] 2016;61:e01714-e01716。)

[0082] 在1b/2a期剂量递增研究中,使32-35周胎龄的健康早产儿随机接受尼索维单抗 (10mg、25mg或50mg) 或安慰剂的单次肌肉注射,并且观察到尼索维单抗在健康早产儿中具有有利的安全性概况并且在单次50mg肌肉 (IM) 剂量后支持免受RSV影响达典型5个月季节的持续时间。(Domachowske等人 Pediatr Infect Dis J. [儿科传染病杂志] 2018;37 (9) : 886-892。)

[0083] 尼索维单抗的1b/2a期研究中的药代动力学数据表明,在大多数婴儿中,单一50mg剂量维持指示免受RSV疾病影响的抗体浓度达至少5个月。(Domachowske等人 Pediatr Infect Dis J. [儿科传染病杂志] 2018;37 (9) :886-892。)

[0084] 在一些实施例中,抗RSV单克隆抗体或抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段可包含与SEQ ID NO:1 (尼索维单抗的轻链序列) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列和/或与SEQ ID NO:2 (尼索维单抗的重链序列) 具有至少70%、至

少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。在一些实施例中,抗RSV单克隆抗体可包含含有SEQ ID NO:1和/或SEQ ID NO:2的序列。

[0085] 在一些实施例中,抗RSV单克隆抗体或抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段可包含与序列QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;与序列VASNLET (SEQ ID NO:4) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;与序列QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;与序列DYIIN (SEQ ID NO:6) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;与序列GIIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;和/或与序列ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。

[0086] 在一些实施例中,抗RSV单克隆抗体或抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段可包含QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3)、VASNLET (SEQ ID NO:4)、QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5)、DYIIN (SEQ ID NO:6)、GIIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) 和/或ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8)。

[0087] 在一些实施例中,抗RSV单克隆抗体或抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段可包含与尼索维单抗的相应CDR序列相差一个氨基酸的轻链可变区CDR序列或重链可变区CDR序列。在一些实施例中,抗RSV单克隆抗体或抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段可包含与尼索维单抗的相应CDR序列相差两个氨基酸的轻链可变区CDR序列或重链可变区CDR序列。

[0088] 在一些实施例中,抗RSV单克隆抗体或抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段可包含与SEQ ID NO:9的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列和/或与SEQ ID NO:10的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。

[0089] 出乎意料地,并且如本披露内容的实例中进一步描述的,健康成人和婴儿中的所有累积的药代动力学数据(参见Griffin等人2017, *Antimicrob Agents Chemother.* [抗微生物药剂与化学疗法] 61 (3), pii:e01714-16; Domachowske等人 *Pediatr Infect Dis J.* [儿科传染病杂志] 2018; 37 (9): 886-892; 和实例1) 和来自具有各种早产程度的婴儿中的2b期研究的功效数据(参见实例1) 的群体药代动力学和暴露-反应分析揭示,尽管50mg IM剂量的尼索维单抗将尼索维单抗血清浓度维持在预计在整个RSV季节具有保护性的水平,但在较重的婴儿中观察到降低的功效。

[0090] 基于棉鼠中的RSV攻击研究(该模型已证明是目标浓度的可靠预测因子并且用于帕利珠单抗的剂量选择),选择6.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的目标血清浓度用于2b期研究。基于群体-PK模型(其用于鉴定在整个5个月RSV季节中维持尼索维单抗血清浓度高于6.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的剂量),选择50mg IM剂量用于2b期研究。并且,实际上,Domachowske等人报道,尼索维单抗的1b/2a期研究中的药代动力学数据表明单一50mg剂量在大多数婴儿中维持抗体血清浓度高于6.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 达至少5个月。(Pediatr Infect Dis J.[儿科传染病杂志]2018;37(9):886-892。)

[0091] 然而,使用在利用固定的50-mg剂量的2b期研究中获得的数据完成的数据分析和建模产生13.4天 $\cdot\text{mg}/\text{mL}$ 的新近定义的临床有效的 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 暴露目标。尽管50-mg剂量在重量 $<5\text{kg}$ 的97%的婴儿中导致达到13.4天 $\cdot\text{mg}/\text{mL}$ 天的有效的 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 暴露目标,但50mg剂量对于重量 $\geq 5\text{kg}$ 的 $>59\%$ 的婴儿是次最佳的。

[0092] 额外建模(参见实例2)指示不同的固定剂量(包括例如按重量施用)将确保足够剂量以维持尼索维单抗血清浓度高于目标AUC,其在整个RSV季节中的2b期研究中表明是临床有效的。那些剂量是:对于进入其第一RSV季节的最多5kg的婴儿,单一固定的50mg IM剂量;对于进入其第一RSV季节的具有至少5kg的重量的婴儿,单一固定的100mg IM剂量;以及对于进入其第二RSV季节的婴儿,单一固定的200mg IM剂量。在生命的第二年,大多数婴儿在给药时的体重预计在10kg至15kg的范围内。

[0093] 施用方法

[0094] 在一方面中,本披露内容描述了治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法。

[0095] 在一些实施例中,该方法包括确定该患者的年龄。例如,可确定患者是否处于生命的第一年或生命的第二年。在一些实施例中,患者的年龄可为至少1个月、至少3个月、至少6个月或至少12个月(即一岁)。在一些实施例中,患者的年龄可为最多一岁或最多两岁。

[0096] 在一些实施例中,确定该患者的年龄可包括确定患者的胎龄。例如,在一些实施例中,患者的胎龄可为至少20周、至少21周、至少22周、至少23周、至少24周、至少25周、至少26周、至少27周、至少28周、至少29周、至少30周、至少31周、至少32周、至少33周、至少34周、至少35周、至少36周、至少37周、至少38周或至少39周。在一个示例性实施例中,患者的胎龄可为至少29周。

[0097] 在一些实施例中,该方法包括确定患者是否正经历患者的第一RSV季节或第二RSV季节。例如,在美国,其中RSV季节发作范围为自九月中旬至十一月中旬,并且季节偏差范围为自四月中旬至五月中旬,四月出生的患者可在其出生当年的十月(此时约7个月龄)经历其第二RSV季节(参见图27A),而六月出生的患者可在同一年的十二月(此时也约7个月龄)经历其第一RSV(参见图27B)。

[0098] 在一些实施例中,经历患者的第一RSV季节的患者可为至少1个月龄、至少3个月龄、或至少6个月龄。在一些实施例中,经历患者的第二RSV季节生命的患者的年龄为至少6个月并且最多2岁。

[0099] 在一些实施例中,该方法包括测定该患者的重量。例如,在一些实施例中,患者可具有至少4千克(kg)、至少5kg、至少6kg、至少7kg、至少8kg、至少9kg或至少10kg的重量。在一些实施例中,患者可具有最多5kg、最多6kg、最多7kg、最多8kg、最多9kg、最多10kg、最多11kg、最多12kg、最多13kg、最多14kg、最多15kg、最多16kg、最多17kg、最多18kg、最多19kg或最多20kg的重量。在一个示例性实施例中,患者可具有至少5kg并且最多20kg的重量。

[0100] 在一些实施例中,患者可患有慢性肺病 (CLD)。早产儿由于出生时肺不成熟以及由于例如使用机械呼吸机和/或使用高浓度氧治疗引起的肺损伤而处于CLD的增加了的风险。患有CLD的婴儿由于RSV感染而处于发病的特定风险。(Carpenter等人2004 *Pediatr Infect Dis J.* [儿科传染病杂志]23 (增刊1):S33-40。)

[0101] 在一些实施例中,患者可患有先天性心脏病 (CHD)。在一些实施例中,CHD可包括血液动力学显著的CHD,其可不利地影响肺血流量。患有血液动力学显著的CHD的儿童具有较大的RSV相关住院率 (Boyce等人2000 *J Pediatr.* [儿科杂志]137 (6):865-870),并且患有因RSV而住院的CHD的儿童处于需要重症监护和机械通气的增加的风险 (Altman等人2000 *Pediatr Cardiol.* [儿科心脏病学]21 (5):433-438)。

[0102] 在一些实施例中,患者可患有唐氏综合征 (Down's Syndrome)。据报道,患有唐氏综合征的儿童比无唐氏综合征的儿童具有显著更高的严重RSV感染的风险 (Beckhaus等人, *Pediatrics* [儿科学]2018;142 (3):e20180225)。

[0103] 在一些实施例中,患者可表现出免疫缺陷。免疫缺陷可为原发性免疫缺陷或获得性免疫缺陷。若干研究已报道,RSV感染在具有先天性或获得性免疫缺陷的婴儿 (包括例如患有HIV感染的婴儿或造血干细胞和实体器官移植接受者) 中比在健康婴儿中更频繁或更严重 (参见例如Lanari等人, *J Immunol Res.* [免疫学研究杂志]2014;2014:850831)。

[0104] 在一些实施例中,该方法包括施用包含固定剂量的抗RSV抗体或其抗原结合片段 (包括例如尼索维单抗或其抗原结合片段) 的组合物。在一些实施例中,抗RSV抗体或其抗原结合片段的固定剂量可包括50mg剂量、100mg剂量、150mg剂量、200mg剂量、250mg剂量或300mg剂量。

[0105] 在一些实施例中,该方法包括根据患者的年龄和/或重量施用组合物。

[0106] 例如,在一个示例性实施例中,该方法可包括针对在生命的第二年的患者施用包含200mg固定剂量的尼索维单抗的组合物。

[0107] 在另一个示例性实施例中,该方法可包括针对具有至少5kg的重量的患者施用包含200mg固定剂量的尼索维单抗的组合物。

[0108] 在一个示例性实施例中,该方法可包括根据患者的重量针对在生命的第一年的患者施用包含50mg或100mg固定剂量的抗RSV抗体或其抗原结合片段的组合物。例如,针对具有最多5kg的重量的患者,可施用包含50mg固定剂量的尼索维单抗的组合物。另外或可替代地,针对具有至少5kg的重量的患者,可施用包含100mg固定剂量的尼索维单抗的组合物。

[0109] 在另一个示例性实施例中,该方法可包括针对年龄为3个月或更大的患者施用包含200mg固定剂量的抗RSV抗体或其抗原结合片段的组合物。

[0110] 在一个另外的示例性实施例中,该方法可包括确定该患者的年龄以及针对年龄为3个月或更大的患者施用包含200mg固定剂量的抗RSV抗体或其抗原结合片段的组合物、针对年龄为最多3个月的患者施用包含100mg固定剂量的抗RSV抗体或其抗原结合片段的组合物。

[0111] 在一个额外示例性实施例中,该方法可包括测定患者的重量以及针对具有至少5kg的重量的患者施用包含200mg固定剂量的抗RSV抗体或其抗原结合片段的组合物、针对具有最多5kg的重量的患者施用包含100mg固定剂量的抗RSV抗体或其抗原结合片段的组合物。

[0112] 在一些实施例中,该方法包括根据患者正经历的RSV季节(即第一RSV季节或第二RSV季节)和/或患者的重量施用组合物。

[0113] 例如,在一个示例性实施例中,该方法可包括针对经历其第一RSV季节的患者施用包含100mg固定剂量的尼索维单抗的组合物。

[0114] 在另一个示例性实施例中,该方法可包括针对经历其第二RSV季节的患者施用包含200mg固定剂量的尼索维单抗的组合物。

[0115] 在一个额外示例性实施例中,该方法可包括确定患者的RSV季节和患者的重量。该方法可进一步包括针对经历其第一RSV季节并且具有至少5kg的重量的患者施用包含100mg固定剂量的抗RSV抗体或其抗原结合片段的组合物、以及针对经历其第二RSV季节的患者施用包含200mg固定剂量的抗RSV抗体或其抗原结合片段的组合物。在一些实施例中,该方法可进一步包括针对经历其第一RSV季节并且具有最多5kg的重量的患者施用包含50mg固定剂量的抗RSV抗体或其抗原结合片段的组合物。

[0116] 在一些实施例中,剂量可在RSV季节开始时施用。在美国,例如,RSV季节发作范围为自九月中旬至十一月中旬,其中季节峰值范围为自十二月晚期至二月中旬,并且季节偏差范围为自四月中旬至五月中旬。(Rose等人2018MMWR Morb Mortal Wkly Rep.[发病率和死亡率周报]67:71-76。)较低纬度(例如佛罗里达)具有比国家的大多数区域更早的RSV季节发作和更长的持续时间。(同上)。相比之下,在南半球的大部分,RSV流行通常发生在五月与九月之间,但在热带或亚热带气候,RSV爆发经常与雨季相关。(Sricharoenchai等人2016 J Hum Virol Retrovirol[人类病毒学与逆转录病毒学杂志]3(1):00076。)

[0117] 在一些实施例中,剂量可肠胃外施用。在一些实施例中,剂量可经肌内施用。

[0118] 在一些实施例中,患者展现大于10天·mg/mL、11天·mg/mL、12天·mg/mL、13天·mg/mL或14天·mg/mL的 $AUC_{0-\infty}$ 。在一个示例性实施例中,患者展现大于13.4天·mg/mL的 $AUC_{0-\infty}$ 。如实例2中进一步描述的,预计在整个典型5个月RSV季节中产生大于13.4天·mg/mL的血清AUC的尼索维单抗剂量在生命的第一年期间的婴儿中和在生命的第二年期间的高危儿童中提供抵抗RSV的最佳保护。

[0119] 在一些实施例中,该方法包括预防性地施用包含抗RSV抗体或其抗原结合片段的组合物,以预防或延迟RSV感染的发展。预防性治疗可在患者表现出RSV感染症状之前开始。施用可在RSV感染的诊断或症状发展之前、期间或之后进行。症状发展后开始的治疗可引起RSV症状的严重程度降低,或完全去除RSV的症状。

[0120] 包含抗RSV抗体或其抗原结合片段的组合物的施用可在其他治疗之前、期间和/或之后发生。这种组合疗法可包括在使用另一种抗病毒化合物期间和/或之后施用抗RSV抗体或其抗原结合片段。抗RSV抗体或其抗原结合片段的施用可与其他药剂的施用在时间上间隔数小时、数天或甚至数周。

[0121] 组合物

[0122] 在另一方面中,本披露内容描述了包含抗RSV抗体或其抗原结合片段的组合物。在一些实施例中,该组合物包含尼索维单抗或其抗原结合片段。在一些实施例中,该组合物包含治疗有效量的抗RSV抗体或其抗原结合片段。在一些实施例中,该组合物可包含如WO 2018/160722 A1中所述的配制品。在一些实施例中,该组合物包括药物组合物。药物组合物可进一步包含药学上可接受的稀释剂、载体、增溶剂、乳化剂、防腐剂和/或辅助剂。另外,本

披露内容提供了通过施用这种药物组合物治疗患者的方法。

[0123] 在某些实施例中,组合物中所包含的可接受的材料在所采用的剂量和浓度下对接受者无毒。在某些实施例中,药物组合物可含有用于改变、维持或保留例如组合物的pH、渗透性、黏度、澄清度、颜色、等渗性、气味、无菌性、稳定性、溶解或释放速率、吸收或渗透速率的配制材料。在此类实施例中,合适的配制材料包括但不限于氨基酸(例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸);抗微生物剂;抗氧化剂(例如抗坏血酸、亚硫酸钠或亚硫酸氢钠);缓冲剂(例如硼酸盐、碳酸氢盐、Tris-HCl、柠檬酸盐、磷酸盐或其他有机酸);膨胀剂(例如甘露醇或甘氨酸);螯合剂(例如乙二胺四乙酸(EDTA));络合剂(例如咖啡因、聚乙烯吡咯烷酮、 β -环糊精或羟丙基- β -环糊精);填充剂;单糖;二糖;以及其他糖类(例如葡萄糖、蔗糖、甘露糖或糊精);蛋白质(例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白);着色剂、调味剂和稀释剂;乳化剂;亲水聚合物(例如聚乙烯吡咯烷酮);低分子量多肽;成盐抗衡离子(例如钠);防腐剂(例如苯扎氯铵、苯甲酸、柳酸、硫柳汞、苯乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯己定、山梨酸或过氧化氢);溶剂(例如甘油、丙二醇或聚乙二醇);糖醇(例如甘露醇或山梨醇);悬浮剂;表面活性剂或润湿剂(例如普朗尼克(Pluronic)、PEG、山梨聚糖酯、聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯-20、聚山梨醇酯-80)、曲通(triton)、氨丁三醇、卵磷脂、胆固醇、泰洛沙泊(tyloxapal));稳定性增强剂(例如蔗糖或山梨醇);张力增强剂(例如碱金属卤化物、氯化钠或氯化钾、甘露醇、山梨醇);递送媒介物;稀释剂;赋形剂和/或药用辅助剂。

[0124] 合适的媒介物或载体可为注射用水、生理盐水溶液或人工脑脊髓液。在一些实施例中,媒介物或载体可补充有用于肠胃外施用的组合物中常见的其他材料。中性缓冲盐水或与血清白蛋白混合的盐水是另外的示例性媒介物。

[0125] 在一些实施例中,组合物包含缓冲剂。示例性缓冲剂包含pH7.0-8.5的Tris缓冲剂、pH 4.0-5.5的乙酸盐缓冲剂或pH 5.5-7.4的组氨酸缓冲剂。在一些实施例中,组合物包含组氨酸或组氨酸盐酸盐或其混合物。当缓冲剂包含氨基酸(例如组氨酸)时,氨基酸或氨基酸盐可包括生理活性(例如L-形式)的氨基酸。在一些实施例中,所包含的缓冲剂的浓度可为至少20mM、至少30mM、至少40mM、至少50mM、至少60mM、至少70mM、至少80mM、至少90mM、至少100mM、至少110mM、至少120mM、至少130mM、至少140mM或至少150mM。在一些实施例中,所包含的缓冲剂的浓度可为最多50mM、最多60mM、最多70mM、最多80mM、最多90mM、最多100mM、最多110mM、最多120mM、最多130mM、最多140mM、最多150mM或最多160mM。在一个示例性实施例中,缓冲剂包含30mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐。

[0126] 在一些实施例中,组合物可包含含有例如山梨醇或其合适代替物的保湿剂。

[0127] 这些配制组分能以对于施用位点可接受的浓度存在。在某些实施例中,缓冲剂可用于将组合物维持在生理pH或稍微低于该生理pH。在一些实施例中,组合物的pH可为至少5、至少5.1、至少5.2、至少5.3、至少5.4、至少5.5、至少5.6、至少5.7、至少5.8、至少5.9、至少6.0、至少6.1、至少6.2、至少6.3、至少6.4、至少6.5、至少6.6、至少6.7、至少6.8、至少6.9、至少7.0、至少7.1、至少7.2、至少7.3、至少7.4、至少7.5、至少7.6、至少7.7、至少7.8或至少7.9。在一些实施例中,组合物的pH可为最多5.1、最多5.2、最多5.3、最多5.4、最多5.5、最多5.6、最多5.7、最多5.8、最多5.9、最多6.0、最多6.1、最多6.2、最多6.3、最多6.4、最多6.5、最多6.6、最多6.7、最多6.8、最多6.9、最多7.0、最多7.1、最多7.2、最多7.3、最多7.4、最多7.5、最多7.6、最多7.7、最多7.8、最多7.9或最多8.0。在一个示例性实施例中,组合物

的pH可在5至8的范围内。在一个示例性实施例中,组合物的pH可在5.5至6.5的范围内。在一个示例性实施例中,组合物的pH可为6.0。

[0128] 在一些实施例中,组合物可包含离子赋形剂。为了改变配制品中的抗体的电荷状态、改变配制品中的抗体的分布和/或胶体稳定配制品中的抗体,抗体配制品中可包含离子赋形剂。在一些实施例中,离子赋形剂可包含带电荷的氨基酸,包括例如赖氨酸和/或精氨酸。在一些实施例中,离子赋形剂可包含盐,包括例如精氨酸盐酸盐(精氨酸-HCl)、赖氨酸盐酸盐(赖氨酸-HCl)或氯化钠(NaCl)。在一些实施例中,氨基酸或氨基酸盐可包含生理活性(例如L-形式)的氨基酸。在一些实施例中,所包含的离子赋形剂的浓度可为至少20mM、至少30mM、至少40mM、至少50mM、至少60mM、至少70mM、至少80mM、至少90mM、至少100mM、至少110mM、至少120mM、至少130mM、至少140mM或至少150mM。在一些实施例中,所包含的离子赋形剂的浓度可为最多50mM、最多60mM、最多70mM、最多80mM、最多90mM、最多100mM、最多110mM、最多120mM、最多130mM、最多140mM、最多150mM或最多160mM。在一个示例性实施例中,离子赋形剂能以50mM至150mM范围内的浓度存在。在一个示例性实施例中,离子赋形剂能以75mM至100mM范围内的浓度存在。在示例性实施例中,离子赋形剂可包含以75mM或80mM的浓度存在的L-精氨酸盐酸盐。

[0129] 在一些实施例中,包含抗RSV抗体或其抗原结合片段的组合物可进一步包含糖,包括例如蔗糖。在一些实施例中,组合物可包含最多0.5% (w/v) 蔗糖、最多1% (w/v) 蔗糖、最多5% (w/v) 蔗糖、最多10% (w/v) 蔗糖或最多15% (w/v) 蔗糖。在一些实施例中,所包含的糖的浓度可为至少50mM、至少60mM、至少70mM、至少80mM、至少90mM、至少100mM、至少110mM、至少120mM、至少130mM、至少140mM或至少150mM。在一些实施例中,所包含的糖的浓度可为最多60mM、最多70mM、最多80mM、最多90mM、最多100mM、最多110mM、最多120mM、最多130mM、最多140mM、最多150mM或最多160mM。在一个示例性实施例中,糖包括100mM至140mM范围内的浓度的蔗糖。例如,组合物可包含120mM的浓度的蔗糖。

[0130] 在一些实施例中,包含抗RSV抗体或其抗原结合片段的组合物可进一步包含表面活性剂,包括例如聚山梨醇酯。聚山梨醇酯可包括例如聚山梨醇酯-20、聚山梨醇酯-40、聚山梨醇酯-60和聚山梨醇酯-80。在一些实施例中,所包含的表面活性剂的浓度可为0.0001% (w/v)、至少0.001% (w/v)、至少0.002% (w/v)、至少0.01% (w/v)、至少0.02% (w/v)、至少0.03% (w/v)、至少0.04% (w/v)、至少0.05% (w/v)、至少0.06% (w/v)、至少0.07% (w/v)、至少0.08% (w/v)、至少0.09% (w/v)或至少0.1% (w/v)。在一些实施例中,所包含的表面活性剂的浓度可为最多0.0001% (w/v)、最多0.0005% (w/v)、最多0.001% (w/v)、最多0.002% (w/v)、最多0.01% (w/v)、最多0.02% (w/v)、最多0.03% (w/v)、最多0.04% (w/v)、最多0.05% (w/v)、最多0.06% (w/v)、最多0.07% (w/v)、最多0.08% (w/v)、最多0.09% (w/v)或最多0.1% (w/v)。例如,在一个示例性实施例中,所包含的表面活性剂的浓度可在0.001% (w/v)至0.5% (w/v)的范围内、在0.002% (w/v)至0.1% (w/v)的范围内或在0.01% (w/v)至0.05% (w/v)的范围内。在一个示例性实施例中,包含0.01% (w/v)至0.05% (w/v)的范围内的聚山梨醇酯-80。在一个另外的示例性实施例中,组合物中包含0.02% (w/v)聚山梨醇酯-80。在另一个示例性实施例中,组合物中包含0.04% (w/v)聚山梨醇酯-80。

[0131] 在一些实施例中,抗RSV抗体或其抗原结合片段的浓度可为至少50mg/mL、至少60mg/mL、至少70mg/mL、至少80mg/mL、至少90mg/mL、至少100mg/mL、至少110mg/mL、至少

120mg/mL、至少130mg/mL、至少140mg/mL或至少150mg/mL。在一些实施例中,抗RSV抗体或其抗原结合片段的浓度可为最多60mg/mL、最多70mg/mL、最多80mg/mL、最多90mg/mL、最多100mg/mL、最多110mg/mL、最多120mg/mL、最多130mg/mL、最多140mg/mL、最多150mg/mL或最多160mg/mL。在一个示例性实施例中,抗RSV抗体或其抗原结合片段能以100mg/ml至165mg/ml范围内的浓度存在。在一个示例性实施例中,尼索维单抗的浓度可为100mg/mL。

[0132] 在一些实施例中,可于-20℃至-70℃储存组合物。

[0133] 在一些实施例中,可于2℃至8℃储存组合物。在一些实施例中,本文所述的配制品于室温或于2℃至8℃范围内的温度(包括例如5℃)稳定达延长的储存时段。如本文所用,室温通常是在22℃至25℃范围内的温度。合适地,药物配制品在2℃至8℃范围内(包括例如5℃)的温度储存至少一个月、至少三个月或至少六个月后是稳定的。如本文所用,术语“稳定”达一储存时段(或“稳定性”)用于指示配制品抵抗聚集、降解、半抗体形成和/或片段化。单克隆抗体的稳定性可通过与参考物相比的聚集、降解、半抗体形成或片段化的程度来评价,如通过高效尺寸排阻色谱法(HPSEC)、静态光散射(SLS)、傅里叶变换红外光谱(Fourier Transform Infrared Spectroscopy, FTIR)、圆二色性(CD)、尿素解折叠技术、固有色氨酸荧光、差示扫描量热法和/或ANS结合技术所测量的。

[0134] 当涵盖肠胃外施用,使用的治疗性组合物能以药学上可接受的媒介物中包含抗RSV抗体或其抗原结合片段的无热原、肠胃外可接受的水溶液形式提供。在一些实施例中,特别适于肠胃外注射的媒介物是无菌蒸馏水,其中抗体被配制为适当保存的无菌等渗溶液。另外或可替代地,适于肠胃外施用的配制品可包含抗RSV抗体或其抗原结合片段的无菌水性制剂、或抗RSV抗体或其抗原结合片段的无菌粉末的分散体,该无菌水性制剂或分散体可与接受者的血液等渗。可包含在液体制剂中的等渗剂包括糖、缓冲剂和氯化钠。抗RSV抗体或其抗原结合片段的溶液可在水中制备,任选地与无毒表面活性剂混合。抗RSV抗体或其抗原结合片段的分散体可在水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)、植物油、甘油酯及其混合物中制备。在一些实施例中,最终剂型可以是无菌的、流体,并且在制造和储存条件下稳定。例如,必需流动性可通过使用脂质体、在分散体的情形下通过使用适当粒径、或通过使用表面活性剂来实现。液体制剂的灭菌可通过任何保留抗RSV抗体或其抗原结合片段的生物活性的方便方法、例如通过过滤灭菌来实现。制备粉末的方法包括真空干燥和冷冻干燥无菌可注射溶液。随后的微生物污染可使用各种抗微生物剂(例如,抗菌剂、抗病毒剂和抗真菌剂,包括对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸、硫柳汞等)来防止。在延长时段内抗RSV抗体或其抗原结合片段的吸收可通过包含用于延迟的试剂(例如单硬脂酸铝和明胶)来实现。

[0135] 在某些实施例中,组合物可包含抗RSV抗体或其抗原结合片段与试剂的配制品,该试剂例如可注射微球体、生物蚀解颗粒、聚合化合物(例如聚乳酸或聚乙醇酸)、珠粒或脂质体,其可提供产物的受控或持续释放,该产物可经由贮库注射递送。在某些实施例中,也可使用透明质酸,其具有促进循环中持续时间的作用。在某些实施例中,可植入药物递送装置可用于引入抗体。

[0136] 在一些实施例中,组合物可方便地以单位剂型提供。例如,示例性药用单位剂量包括50mg剂量的尼索维单抗、100mg剂量的尼索维单抗或200mg剂量的尼索维单抗。这种单位剂量可通过药学领域中众所周知的任何方法来制备。在一些实施例中,单位剂量适于肠胃

外施用,包括例如肌内施用。

[0137] 示例性方法实施例-患者年龄和重量

[0138] 1.一种治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法,该方法包括:

[0139] 确定该患者的年龄;

[0140] 针对在生命的第二年的患者,施用包含200毫克(mg)固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段的组合物;

[0141] 针对在生命的第一年的患者,测定该患者的重量;以及

[0142] 针对具有至少5千克(kg)的重量的患者,施用包含100mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段的组合物,

[0143] 其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在RSV A的中和测定中具有5.0ng/ml或更小的IC50,或在RSV B9320的中和测定中具有3.0ng/ml或更小的IC50,或两者。

[0144] 2.如实施例1所述的方法,其中该抗RSV单克隆抗体或该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包含与SEQ ID NO:1具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列和/或与SEQ ID NO:2具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。

[0145] 3.如前述实施例中任一项所述的方法,其中该抗RSV单克隆抗体或该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:1和/或SEQ ID NO:2的序列。

[0146] 4.如前述实施例中任一项所述的方法,其中该抗RSV单克隆抗体或该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包含:

[0147] 与序列QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;

[0148] 与序列VASNLET (SEQ ID NO:4) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;

[0149] 与序列QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;

[0150] 与序列DYIIN (SEQ ID NO:6) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;

[0151] 与序列GIIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;和/或

[0152] 与序列ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。

[0153] 5. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该抗RSV单克隆抗体或该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包含QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3)、VASNLET (SEQ ID NO:4)、QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5)、DYIIN (SEQ ID NO:6)、GIIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) 和/或 ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8)。

[0154] 6. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该抗RSV单克隆抗体或该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包含QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3)、VASNLET (SEQ ID NO:4)、QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5)、DYIIN (SEQ ID NO:6)、GIIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) 和 ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8)。

[0155] 7. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该抗RSV单克隆抗体包含与SEQ ID NO:9的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列和/或与SEQ ID NO:10的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。

[0156] 8. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该抗RSV单克隆抗体包括尼索维单抗或其中该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包括尼索维单抗的抗原结合片段。

[0157] 9. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中具有至少5kg的重量的患者具有最多10kg、最多15kg或最多20kg的重量。

[0158] 10. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中在生命的第一年的患者为至少1个月龄、至少3个月龄或至少6个月龄。

[0159] 11. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中在生命的第二年的患者的年龄为至少一岁并且最多2岁。

[0160] 12. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该患者具有至少29周的胎龄。

[0161] 13. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该患者展现大于13.4天·mg/mL的AUC_{0-∞}。

[0162] 14. 如前述实施例中任一项所述的方法, 该方法包括在RSV季节开始时施用该剂量。

[0163] 15. 如前述实施例中任一项所述的方法, 该方法包括经肌内施用该剂量。

[0164] 16. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该患者表现出唐氏综合征、免疫缺陷、先天性肺病或先天性心脏病或其组合。

[0165] 17. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该患者表现出先天性肺病或先天性心脏病或两者。

[0166] 18. 如前述实施例中任一项所述的方法, 该方法包括施用在包含离子赋形剂、缓冲剂、糖和表面活性剂中的至少一种的组合物中的该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0167] 19. 如实施例28所述的方法, 其中该离子赋形剂包含80mM的浓度的L-精氨酸盐酸盐。

[0168] 20. 如实施例18或实施例19所述的药用单位剂量, 其中该缓冲剂包含30mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐, 该糖包含120mM蔗糖, 并且该表面活性剂包含0.01% (w/v) 至0.05% (w/v) 范围内的聚山梨醇酯-80。

[0169] 21. 如实施例18至20中任一项所述的方法, 其中该组合物中的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在2°C至8°C稳定至少3个月, 如通过高效尺寸排阻色谱法 (HPSEC) 所测定的。

[0170] 22. 如实施例18至21中任一项所述的方法, 其中该组合物具有5.5至6.5范围内的pH。

[0171] 23. 如实施例18至22中任一项所述的方法, 其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段以100mg/mL的浓度存在于该组合物中。示例性方法实施例-患者年龄或重量

[0172] 1. 一种治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法, 该方法包括向具有至少5千克(kg)的重量的患者施用200毫克(mg)固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段, 其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在RSV A的中和测定中具有5.0ng/ml或更小的IC50, 或在RSV B9320的中和测定中具有3.0ng/ml或更小的IC50, 或两者。

[0173] 2. 一种治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法, 该方法包括:

[0174] 测定该患者的重量;

[0175] 向具有至少5千克(kg)的重量的患者施用200毫克(mg)固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段, 其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在RSV A的中和测定中具有5.0ng/ml或更小的IC50, 或在RSV B9320的中和测定中具有3.0ng/ml或更小的IC50, 或两者;

[0176] 向具有最多5kg的重量的患者施用100mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段, 其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在RSV A的中和测定中具有5.0ng/ml或更小的IC50, 或在RSV B9320的中和测定中具有3.0ng/ml或更小的IC50, 或两者。

[0177] 3. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中具有至少5kg的重量的患者具有最多10kg、最多15kg或最多20kg的重量。

[0178] 4. 一种治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法, 该方法包括

[0179] 确定该患者的年龄; 以及

[0180] 向年龄为3个月或更大的患者施用200毫克(mg)固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段, 其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在RSV A的中和测定中具有5.0ng/ml或更小的IC50, 或在RSV B9320的中和测定中具有3.0ng/ml或更小的IC50, 或两者。

[0181] 5. 如实施例4所述的方法, 其中该患者是6个月或更大。

[0182] 6. 如实施例4或实施例5所述的方法, 其中该患者是最多两岁。

[0183] 7. 一种治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法, 该方法包括:

[0184] 确定患者的年龄;

[0185] 向年龄为3个月或更大的患者施用200毫克(mg)固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段;

[0186] 向年龄为最多3个月的患者施用100mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段,

[0187] 其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在RSV A的中和测定中具有5.0ng/ml或更小的IC50, 或在RSV B9320的中和测定中具有3.0ng/ml或更小的IC50, 或两者。

[0188] 8. 如实施例7所述的方法, 其中年龄为3个月或更大的患者是最多两岁。

- [0189] 9.一种治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法,该方法包括:
- [0190] 确定患者的年龄;
- [0191] 向年龄为6个月或更大的患者施用200毫克(mg)固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段;
- [0192] 向年龄为最多6个月的患者施用100mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段,
- [0193] 其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在RSV A的中和测定中具有5.0ng/ml或更小的IC₅₀,或在RSV B9320的中和测定中具有3.0ng/ml或更小的IC₅₀,或两者。
- [0194] 10.如实施例9所述的方法,其中年龄为6个月或更大的患者是最多两岁。
- [0195] 11.如前述实施例中任一项所述的方法,其中该患者具有至少29周的胎龄。
- [0196] 12.如前述实施例中任一项所述的方法,其中该患者展现大于13.4天·mg/mL的AUC_{0-∞}。
- [0197] 13.如前述实施例中任一项所述的方法,该方法包括在RSV季节开始时施用该剂量。
- [0198] 14.如前述实施例中任一项所述的方法,该方法包括经肌内施用该剂量。
- [0199] 15.如前述实施例中任一项所述的方法,其中该患者表现出唐氏综合征、免疫缺陷、先天性肺病或先天性心脏病或其组合。
- [0200] 16.如前述实施例中任一项所述的方法,其中该患者表现出先天性肺病或先天性心脏病或两者。
- [0201] 17.如前述实施例中任一项所述的方法,该方法包括施用在包含离子赋形剂、缓冲剂、糖和表面活性剂中的至少一种的组合物中的该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段。
- [0202] 18.如实施例17所述的方法,其中该离子赋形剂包含80mM的浓度的L-精氨酸盐酸盐。
- [0203] 19.如实施例17或实施例18所述的方法,其中该缓冲剂包含30mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐,该糖包含120mM蔗糖,和/或该表面活性剂包含0.01% (w/v) 至0.05% (w/v) 范围内的聚山梨醇酯80。
- [0204] 20.如实施例18至19中任一项所述的方法,其中该组合物中的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在2°C至8°C稳定至少3个月,如通过高效尺寸排阻色谱法(HPSEC)所测定的。
- [0205] 21.如实施例18至20中任一项所述的方法,其中该组合物具有5.5至6.5范围内的pH。
- [0206] 22.如实施例18至21中任一项所述的方法,其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段以100mg/mL的浓度存在于该组合物中。
- [0207] 23.如前述实施例中任一项所述的方法,其中该抗RSV单克隆抗体或该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包含与SEQ ID NO:1具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列和/或与SEQ ID NO:2具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。

[0208] 24. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该抗RSV单克隆抗体或该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:1和/或SEQ ID NO:2的序列。

[0209] 25. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该抗RSV单克隆抗体或该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包含:

[0210] 与序列QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;

[0211] 与序列VASNLET (SEQ ID NO:4) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;

[0212] 与序列QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;

[0213] 与序列DYIIN (SEQ ID NO:6) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;

[0214] 与序列GIIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;和/或

[0215] 与序列ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。

[0216] 26. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该抗RSV单克隆抗体或该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包含QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3)、VASNLET (SEQ ID NO:4)、QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5)、DYIIN (SEQ ID NO:6)、GIIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) 和/或ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8)。

[0217] 27. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该抗RSV单克隆抗体或该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包含QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3)、VASNLET (SEQ ID NO:4)、QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5)、DYIIN (SEQ ID NO:6)、GIIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) 和ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8)。

[0218] 28. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该抗RSV单克隆抗体包含与SEQ ID NO:9的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列和/或与SEQ ID NO:10的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。

[0219] 29. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该抗RSV单克隆抗体包括尼索维单抗或其中该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包括尼索维单抗的抗原结合片段。

[0220] 示例性方法实施例- 患者的RSV季节和重量

- [0221] 1.一种治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法,该方法包括:
- [0222] 确定该患者是否正经历其第一或第二RSV季节;
- [0223] 针对经历其第二RSV季节的患者,施用包含200毫克(mg)固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段的组合物;
- [0224] 针对经历其第一RSV季节的患者,测定该患者的重量;以及
- [0225] 针对具有至少5千克(kg)的重量的患者,施用包含100mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段的组合物,
- [0226] 其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在RSV A的中和测定中具有5.0ng/ml或更小的IC50,或在RSV B9320的中和测定中具有3.0ng/ml或更小的IC50,或两者。
- [0227] 2.如实施例1所述的方法,其中该抗RSV单克隆抗体或该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包含与SEQ ID NO:1具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列和/或与SEQ ID NO:2具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。
- [0228] 3.如前述实施例中任一项所述的方法,其中该抗RSV单克隆抗体或该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:1和/或SEQ ID NO:2的序列。
- [0229] 4.如前述实施例中任一项所述的方法,其中该抗RSV单克隆抗体或该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包含:
- [0230] 与序列QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;
- [0231] 与序列VASNLET (SEQ ID NO:4) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;
- [0232] 与序列QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;
- [0233] 与序列DYIIN (SEQ ID NO:6) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;
- [0234] 与序列GIIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;和/或
- [0235] 与序列ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。
- [0236] 5.如前述实施例中任一项所述的方法,其中该抗RSV单克隆抗体或该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包含QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3)、VASNLET (SEQ ID NO:4)、QQYDNLPLT

(SEQ ID NO:5)、DYIIN (SEQ ID NO:6)、GIIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) 和/或 ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8)。

[0237] 6. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该抗RSV单克隆抗体或该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包含QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3)、VASNLET (SEQ ID NO:4)、QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5)、DYIIN (SEQ ID NO:6)、GIIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) 和 ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8)。

[0238] 7. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该抗RSV单克隆抗体包含与SEQ ID NO:9的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列和/或与SEQ ID NO:10的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。

[0239] 8. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该抗RSV单克隆抗体包括尼索维单抗或其中该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包括尼索维单抗的抗原结合片段。

[0240] 9. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中具有至少5kg的重量的患者具有最多10kg、最多15kg或最多20kg的重量。

[0241] 10. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中经历其第一RSV季节的患者为至少1个月龄、至少3个月龄或至少6个月龄。

[0242] 11. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中经历其第二RSV季节生活的患者的年龄为至少6个月并且最多2岁。

[0243] 12. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该患者具有至少29周的胎龄。

[0244] 13. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该患者展现大于13.4天·mg/mL的AUC_{0-∞}。

[0245] 14. 如前述实施例中任一项所述的方法, 该方法包括在RSV季节开始时施用该剂量。

[0246] 15. 如前述实施例中任一项所述的方法, 该方法包括经肌内施用该剂量。

[0247] 16. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该患者表现出唐氏综合征、免疫缺陷、先天性肺病或先天性心脏病或其组合。

[0248] 17. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该患者表现出先天性肺病或先天性心脏病或两者。

[0249] 18. 如前述实施例中任一项所述的方法, 该方法包括施用在包含离子赋形剂、缓冲剂、糖和表面活性剂中的至少一种的组合物中的该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0250] 19. 如实施例28所述的方法, 其中该离子赋形剂包含80mM的浓度的L-精氨酸盐酸盐。

[0251] 20. 如实施例18或实施例19所述的药用单位剂量, 其中该缓冲剂包含30mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐, 该糖包含120mM蔗糖, 并且该表面活性剂包含0.01% (w/v) 至0.05% (w/v) 范围内的聚山梨醇酯-80。

[0252] 21. 如实施例18至20中任一项所述的方法, 其中该组合物中的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在2°C至8°C稳定至少3个月, 如通过高效尺寸排阻色谱法 (HPSEC) 所测定

的。

[0253] 22. 如实施例18至21中任一项所述的方法,其中该组合物具有5.5至6.5范围内的pH。

[0254] 23. 如实施例18至22中任一项所述的方法,其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段以100mg/mL的浓度存在于该组合物中。示例性方法实施例-患者的RSV季节

[0255] 1. 一种治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法,该方法包括

[0256] 确定该患者是否正经历其第一或第二RSV季节;以及

[0257] 向正经历其第二RSV季节的患者施用200毫克(mg)固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段,其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在RSV A的中和测定中具有5.0ng/ml或更小的IC₅₀,或在RSV B9320的中和测定中具有3.0ng/ml或更小的IC₅₀,或两者。

[0258] 2. 如实施例1所述的方法,其中该患者是3个月或更大。

[0259] 3. 如实施例1所述的方法,其中该患者是6个月或更大。

[0260] 4. 如实施例1至3中任一项所述的方法,其中该患者是最多两岁。

[0261] 5. 一种治疗或预防有需要的患者的RSV感染的方法,该方法包括:

[0262] 确定该患者是否正经历其第一或第二RSV季节;

[0263] 向患者施用200毫克(mg)固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段,其中该患者正经历其第二RSV季节;

[0264] 向患者施用100mg固定剂量的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段,其中该患者正经历其第一RSV季节;

[0265] 其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在RSV A的中和测定中具有5.0ng/ml或更小的IC₅₀,或在RSV B9320的中和测定中具有3.0ng/ml或更小的IC₅₀,或两者。

[0266] 8. 如实施例7所述的方法,其中该患者是最多两岁。

[0267] 9. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中该患者具有至少5kg的重量。

[0268] 10. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中该患者具有至少29周的胎龄。

[0269] 11. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中该患者展现大于13.4天·mg/mL的AUC_{0-∞}。

[0270] 12. 如前述实施例中任一项所述的方法,该方法包括在RSV季节开始时施用该剂量。

[0271] 13. 如前述实施例中任一项所述的方法,该方法包括经肌内施用该剂量。

[0272] 14. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中该患者表现出唐氏综合征、免疫缺陷、先天性肺病或先天性心脏病或其组合。

[0273] 15. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中该患者表现出先天性肺病或先天性心脏病或两者。

[0274] 16. 如前述实施例中任一项所述的方法,该方法包括施用在包含离子赋形剂、缓冲剂、糖和表面活性剂中的至少一种的组合物中的该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0275] 17. 如实施例16所述的方法,其中该离子赋形剂包含80mM的浓度的L-精氨酸盐酸盐。

[0276] 18. 如实施例16或实施例17所述的方法,其中该缓冲剂包含30mM L-组氨酸/L-组

氨酸盐酸盐,该糖包含120mM蔗糖,和/或该表面活性剂包含0.01% (w/v) 至0.05% (w/v) 范围内的聚山梨醇酯80。

[0277] 19.如实施例17至19中任一项所述的方法,其中该组合物中的抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段在2°C至8°C稳定至少3个月,如通过高效尺寸排阻色谱法(HPSEC)所测定的。

[0278] 20.如实施例17至21中任一项所述的方法,其中该组合物具有5.5至6.5范围内的pH。

[0279] 21.如实施例17至21中任一项所述的方法,其中该抗RSV单克隆抗体或其抗原结合片段以100mg/mL的浓度存在于该组合物中。

[0280] 22.如前述实施例中任一项所述的方法,其中该抗RSV单克隆抗体或该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包含与SEQ ID NO:1具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列和/或与SEQ ID NO:2具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。

[0281] 23.如前述实施例中任一项所述的方法,其中该抗RSV单克隆抗体或该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:1和/或SEQ ID NO:2的序列。

[0282] 24.如前述实施例中任一项所述的方法,其中该抗RSV单克隆抗体或该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包含:

[0283] 与序列QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;

[0284] 与序列VASNLET (SEQ ID NO:4) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;

[0285] 与序列QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;

[0286] 与序列DYIIN (SEQ ID NO:6) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;

[0287] 与序列GIIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;和/或

[0288] 与序列ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8) 具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。

[0289] 25.如前述实施例中任一项所述的方法,其中该抗RSV单克隆抗体或该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包含QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3)、VASNLET (SEQ ID NO:4)、

QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5)、DYIIN (SEQ ID NO:6)、GIIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) 和/或 ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8)。

[0290] 26. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该抗RSV单克隆抗体或该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包含QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3)、VASNLET (SEQ ID NO:4)、QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5)、DYIIN (SEQ ID NO:6)、GIIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) 和 ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8)。

[0291] 27. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该抗RSV单克隆抗体包含与SEQ ID NO:9的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列和/或与SEQ ID NO:10的序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。

[0292] 28. 如前述实施例中任一项所述的方法, 其中该抗RSV单克隆抗体包括尼索维单抗或其中该抗RSV单克隆抗体的抗原结合片段包括尼索维单抗的抗原结合片段。

[0293] 示例性药用单位剂量实施例

[0294] 1. 一种药用单位剂量, 其包含100mg 尼索维单抗, 其中所述单位剂量适于肌肉施用。

[0295] 2. 一种药用单位剂量, 其包含200mg 尼索维单抗, 其中所述单位剂量适于肌肉施用。

[0296] 3. 如前述实施例中任一项所述的药用单位剂量, 其中该药用单位剂量包含含有尼索维单抗的组合物, 该组合物进一步包含离子赋形剂、缓冲剂、糖和表面活性剂中的至少一种。

[0297] 4. 如实施例3所述的药用单位剂量, 其中该离子赋形剂包含80mM的浓度的L-精氨酸盐酸盐。

[0298] 5. 如实施例3或实施例4所述的药用单位剂量, 其中该缓冲剂包含30mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐, 该糖包含120mM蔗糖, 并且该表面活性剂包含0.01% (w/v) 至0.05% (w/v) 范围内的聚山梨醇酯-80。

[0299] 6. 如实施例3至5中任一项所述的药用单位剂量, 其中该组合物中的尼索维单抗在2°C至8°C稳定至少3个月, 如通过高效尺寸排阻色谱法 (HPSEC) 所测定的。

[0300] 7. 如实施例3至6中任一项所述的药用单位剂量, 其中该组合物具有5.5至6.5范围内的pH。

[0301] 8. 如前述实施例中任一项所述的药用单位剂量, 其中该尼索维单抗以100mg/mL的浓度存在。

[0302] 示例性药物组合物实施例

[0303] 1. 一种用于治疗或预防RSV感染的药物组合物, 该组合物包含100mg 尼索维单抗, 其中该组合物施用于在生命的第一年的患者, 该患者具有至少5kg的重量。

[0304] 2. 如实施例1所述的药物组合物, 其中当该患者进入其第一RSV季节时, 施用该组合物。

[0305] 3. 一种用于治疗或预防RSV感染的药物组合物, 该组合物包含100mg 尼索维单抗,

其中该组合物施用于进入其第一RSV季节的患者。

[0306] 4. 一种用于治疗或预防RSV感染的药物组合物,该组合物包含200mg尼索维单抗,其中该组合物施用于在生命的第二年的患者。

[0307] 5. 如实施例3所述的药物组合物,其中该患者正进入其第二RSV季节。

[0308] 6. 一种用于治疗或预防RSV感染的药物组合物,该组合物包含200mg尼索维单抗,其中该组合物施用于进入其第二RSV季节的患者。

[0309] 7. 如前述实施例中任一项所述的药物组合物,其中该患者表现出先天性肺病或先天性心脏病或两者。

[0310] 8. 如前述实施例中任一项所述的药物组合物,其中该患者展现大于13.4天·mg/mL的AUC_{0-∞}。

[0311] 9. 如前述实施例中任一项所述的药物组合物,该药物组合物具有5.5至6.5范围内的pH。

[0312] 10. 如前述实施例中任一项所述的药物组合物,该药物组合物进一步包含离子赋形剂、缓冲剂、糖和表面活性剂中的至少一种。

[0313] 11. 如实施例10所述的药物组合物,该药物组合物包含80mM的浓度的L-精氨酸盐酸盐。

[0314] 12. 如实施例10或11中任一项所述的药物组合物,其中该缓冲剂包含30mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐,该糖包含120mM蔗糖,并且该表面活性剂包含0.01% (w/v) 至0.05% (w/v) 范围内的聚山梨醇酯-80。

[0315] 13. 如前述实施例中任一项所述的药物组合物,其中该药物组合物中的尼索维单抗在2°C至8°C稳定至少3个月,如通过高效尺寸排阻色谱法 (HPSEC) 所测定的。

[0316] 14. 如前述实施例中任一项所述的药用单位剂量,其中该尼索维单抗以100mg/mL的浓度存在。

[0317] 通过下列实例来阐释本发明。应理解,特定实例、材料、量和程序应根据本文所述的本发明的范围和精神宽泛地解释。

[0318] 实例

[0319] 实例1-2b期研究

[0320] 此实例描述了尼索维单抗的2b期研究。该研究的主要目标是比较尼索维单抗相对于安慰剂在给药后的前150天(即第151天;典型的5个月RSV季节的持续时间)期间减轻医疗关注的RSV确认的下呼吸道感染(LRTI)的功效。次要功效目标包括比较尼索维单抗相对于安慰剂减少由于确认的RSV而在第151天住院治疗。其他目标包括比较尼索维单抗相对于安慰剂的安全性和耐受性,并评估对尼索维单抗的药代动力学(PK)和抗药物抗体(ADA)反应。

[0321] 2b期研究的6.8μg/mL的目标血清浓度是基于棉鼠中的RSV攻击研究,该模型已证明是目标浓度的可靠预测因子并且用于帕利珠单抗的剂量选择(Synagis Summary of Product Characteristics [Synagis产品特性概述], 2018)。基于群体-PK模型(用于鉴定在整个RSV季节中维持尼索维单抗血清浓度高于6.8μg/mL的剂量),选择50-mg IM剂量用于2b期研究。尼索维单抗通过实现医疗关注的RSV确认的LRTI的统计学显著相对风险降低(RRR)(当与安慰剂相比时)来达到此暴露目标(在>95%受试者中实现)和本研究中的主要终点,同时展现安全性。

[0322] 2b期研究是随机双盲安慰剂对照研究,其评估尼索维单抗在29周0天与34周6天胎龄之间出生并且进入其第一RSV季节的健康早产儿中的安全性、功效、PK和免疫原性(参见图3)。基于疫苗接种和免疫联合委员会(Joint Committee on Vaccination and Immunisation)、美国儿科学会(American Academy of Pediatrics)或其他地方或国家准则,考虑到安慰剂比较组,受试者不适合用帕利珠单抗进行RSV预防。以2:1的比率对受试者进行随机分组,以接受50mg单一IM剂量的尼索维单抗或安慰剂。根据半球(北半球、南半球)以及根据随机分组时的受试者年龄(≤ 3 个月、 >3 个月至 ≤ 6 个月、 >6 个月)对随机化进行分层。给药后追踪受试者360天。

[0323] 在整个研究中监测受试者的LRTI。评估所有寻求对呼吸道疾病的医疗关注的受试者(在住院或门诊环境中)的LRTI的发生。通过呼吸道分泌物的诊断测试和LRTI存在的临床评估,评价初次住院治疗呼吸道疾病、住院治疗期间呼吸道恶化或寻求门诊医疗关注(包含对呼吸道疾病的急诊室就诊)的受试者的RSV。主要使用美国FDA批准和Conformité Européenne标记的体外诊断性实时RT-PCR测定(Lyra RSV+hMPV测定,基代尔公司(Quidel Corporation),圣地亚哥(San Diego),加利福尼亚州(CA);www.quidel.com)来进行针对RSV的测试。对RSV LRTI的诊断需要通过主要的RT-PCR测定来获得对RSV呈阳性的呼吸道样品。

[0324] 受试者群体

[0325] 处置。截至初步分析的数据截止(DCO)日期,所有受试者皆入选并且直至第151天可获得所有随机分组的受试者的完整数据集。总之,随机分组1,453名受试者(969名受试者,尼索维单抗;484名受试者,安慰剂),其中1,447名受试者接受单一剂量的尼索维单抗(968名受试者)或安慰剂(479名受试者;表1)。随机分组至安慰剂组的两名受试者没有正确地接受尼索维单抗;这两名受试者均包括在尼索维单抗组下的As治疗的群体中。

[0326] 大多数受试者完成了第151天的功效随访(948名受试者[97.8%],尼索维单抗;474名受试者[97.9%],安慰剂)。截至DCO日期,676名受试者(46.5%)完成研究,并且710名(48.9%)正在进行中。研究的中值天数是252(范围,229至289天)。

[0327] 人口统计。人口统计特征和基线特征在尼索维单抗组与安慰剂组之间是相当的(表2)。总之,52%的受试者是男性,72%是白人,并且35%有兄弟姐妹入选了该研究。

[0328] 功效

[0329] 主要终点-医疗关注的RSV确认的LRTI的发生率

[0330] 基于意向治疗(ITT)群体中的初步分析,与安慰剂相比,50mg IM的单一剂量的尼索维单抗导致至第151天医疗关注的RSV确认的LRTI的发生率的相对风险降低(RRR)70.2%(95%CI:52.4%、81.3%)($p < 0.0001$;表3)。基于符合方案群体中的相同初步分析模型和ITT群体中的支持性Cochran Mantel-Haenszel检验,观察到类似结果(表3)。

[0331] 至第151天,所有医疗关注的LRTI(方案确定的和非方案确定的)的发生率在尼索维单抗组中为19.7%,并且在安慰剂组中为25.8%。如表3中所示,在尼索维单抗组中的2.6%的受试者以及在安慰剂组中的9.5%的受试者中均观察到方案确定的RSV确认的LRTI。各组间非RSV LRTI(方案确定的或非方案确定的)的发生率通常类似(图4),这表明尼索维单抗组中其他病毒引起的感染未增加。

[0332] 通过Kaplan-Meier分析确认了尼索维单抗至第151天的功效($p < 0.0001$;图5)。

[0333] 亚组分析. 亚组分析显示了半球、随机分组时的年龄、出生时的重量、第1天的重量、胎龄 (GA) 以及入选该研究的兄弟姐妹的一致结果, 其中各亚组与治疗之间无统计学上显著的相互作用, 并且在所有亚组中直至第151天的相对风险降低相对于安慰剂偏好尼索维单抗 (图6)。尽管对 >5kg 的婴儿表现出功效, 但其小于针对较小重量的婴儿所观察到的功效。额外 PK 暴露-功效分析显示, 100mg 的剂量将针对 ≥ 5 kg 的婴儿给出相似的暴露, 预测功效会提高。

[0334] 表1

[0335] 受试者处置、初步分析

参数	安慰剂	尼索维单抗	总计
随机分组的受试者	484	969	1453
北半球	329 (68.0%)	659 (68.0%)	988 (68.0%)
南半球	155 (32.0%)	310 (32.0%)	465 (32.0%)
经治疗的受试者 ^a	481 (99.4%)	966 (99.7%)	1447 (99.6%)
完成 151 天功效随访	474 (97.9%)	948 (97.8%)	1422 (97.9%)
完成该研究	221 (45.7%)	455 (47.0%)	676 (46.5%)
[0336] 早期中断	27 (5.6%)	40 (4.1%)	67 (4.6%)
死亡	4 (0.8%) ^b	2 (0.2%)	6 (0.4%)
失访	9 (1.9%)	17 (1.8%)	26 (1.8%)
被父母/法定代理人中断	12 (2.5%)	19 (2.0%)	31 (2.1%)
其他	2 (0.4%)	2 (0.2%)	4 (0.3%)
正在进行中的受试者	236 (48.8%)	474 (48.9%)	710 (48.9%)
截至 DCO 的研究时的天数, 中值 (min, max)	252.0 (229, 289)	251.5 (229, 289)	252.0 (229, 289)

[0337] DCO=数据截止;max=最大值;min=最小值。

[0338] 百分比计算中的分母是基于随机分组的受试者的数目。

[0339] ^a随机分组至安慰剂组的两名受试者没有正确地接受尼索维单抗。这两名受试者均包括在尼索维单抗组下的As治疗的群体中。

[0340] ^b在第361天后, 安慰剂组中4例死亡中的一例发生。

[0341] 表2

[0342] 人口统计特征和基线特征-意向治疗群体

特征	安慰剂 (N = 484)	尼索维单抗 (N = 969)	总计 (N = 1453)
随机分组时的年龄 (月), 平均值 (SD)	3.28 (2.31)	3.29 (2.22)	3.29 (2.25)
第 1 天时的重量 (kg), 平均值 (SD)	4.51 (1.96)	4.60 (1.92)	4.57 (1.93)
性别: 男性	260 (53.7%)	501 (51.7%)	761 (52.4%)
种族			
白人	355 (73.3%)	693 (71.6%)	1048 (72.2%)
黑人或非裔美国人	67 (13.8%)	189 (19.5%)	256 (17.6%)
亚洲人	10 (2.1%)	5 (0.5%)	15 (1.0%)
美洲印第安人或阿拉斯加土著	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
夏威夷土著或其他太平洋岛屿居民	3 (0.6%)	8 (0.8%)	11 (0.8%)
其他	43 (8.9%)	61 (6.3%)	104 (7.2%)
检查的多个类别	5 (1.0%)	12 (1.2%)	17 (1.2%)
胎龄 (周), 平均值 (SD)	32.7 (1.5)	32.7 (1.4)	32.7 (1.4)
胎龄 > 29 至 ≤ 32 周	165 (35.6%)	326 (35.0%)	491 (35.2%)
胎龄 > 32 周	299 (64.4%)	606 (65.0%)	905 (64.8%)
入选该研究的兄弟姐妹	172 (35.5%)	336 (34.7%)	508 (35.0%)

[0344] SD=标准偏差。

[0345] 表3

[0346] 给药后150天的医疗关注的RSV确认的LRTI的发生率

分析	安慰剂 (N = 484)	尼索维单抗 (N = 969)	相对风险降低 (95% CI)	P 值
具有稳健方差的泊松回归				
观察到的事件	46 (9.5%)	25 (2.6%)	NA	
需要插补的受试者 ^a	9 (1.9%)	21 (2.2%)	NA	
功效			70.2% (52.4%, 81.3%)	< 0.0001
分层 Cochran-Mantel-Haenszel 检验				
观察到的事件	46 (9.5%)	25 (2.6%)	NA	
功效			72.9% (56.5%, 83.1%)	< 0.0001

[0348] CI=置信区间;LRTI=下呼吸道感染;NA=不适用;RSV=呼吸道合胞病毒。

[0349] ^a无事件并且直至给药后150天未追踪的受试者。

[0350] 次要终点-RSV LRTI住院治疗的发生率

[0351] 基于意向治疗 (ITT) 群体中的初步分析模型,与安慰剂相比,50mg IM的单一剂量的尼索维单抗导致至第151天RSV LRTI住院治疗的发生率的相对风险降低 (RRR) 78.8% (95%CI:52.3%、90.6%) (p=0.0002;表4)。基于符合方案群体中的相同初步分析模型和ITT群体中的支持性Cochran Mantel-Haenszel检验,观察到类似结果 (表4)。

[0352] 根据RSV亚型的功效

[0353] 尼索维单抗表现出对抗RSV A和RSV B亚型的活性 (表5)。RSV A和RSV B亚型导致直至第151天RSV LRTI总体和住院治疗的比例相似。由任一亚型所致的发生率在尼索维单抗组中相对于安慰剂组中显著降低。

[0354] 表4

[0355] 给药后150天的RSVLRTI住院治疗的发生率

分析	安慰剂 (N = 484)	尼索维单抗 (N = 969)	相对风险降低 (95% CI)	P 值
具有稳健方差的泊松回归				
观察到的事件	20 (4.1%)	8 (0.8%)	NA	
需要插补的受试者 ^a	9 (1.9%)	21 (2.2%)	NA	
功效			78.8% (52.3%, 90.6%)	0.0002

[0356]

分层 Cochran-Mantel-Haenszel 检验

观察到的事件	20 (4.1%)	8 (0.8%)	NA	
功效			80.0% (55.0%, 91.1%)	< 0.0001

[0357]

[0358] CI = 置信区间; LRTI = 下呼吸道感染; RSV = 呼吸道合胞病毒。

[0359] ^a无事件并且直至给药后150天未追踪的受试者。

[0360] 表5

[0361] 直至给药后150天根据RSV亚型的功效的概述

终点	安慰剂 (N = 484)	尼索维单抗 (N = 969)
医疗关注的 RSV 确认的 LRTI 的发生率	46 (9.5%)	25 (2.6%)
RSV A	24 (5.0%)	11 (1.1%)
RSV B	22 (4.5%)	14 (1.4%)
RSV LRTI 住院治疗的发生率	20 (4.1%)	8 (0.8%)
RSV A	12 (2.5%)	5 (0.5%)
RSV B	8 (1.7%)	3 (0.3%)

[0362]

[0363] LRTI = 下呼吸道感染; RSV = 呼吸道合胞病毒。

[0364] 安全性

[0365] 不良事件的概述

[0366] 在As治疗的群体中, 尼索维单抗组的治疗紧急不良事件 (TEAE) 率在TEAE类别中通常与安慰剂组相当或更低 (表6)。总之, 尼索维单抗组中83.7%的受试者和安慰剂组中83.9%的受试者具有至少1个TEAE。在这两组中, 2.5%的受试者在给药后≤1天发生TEAE。与安慰剂组相比, 尼索维单抗组具有在给药后≤7天发生的TEAE (分别为15.2%相对于12.5%)、严重程度≥3级的TEAE (分别为12.3%相对于7.4%) 或TESAE (分别为16.7%相对于10.4%) 的较低发生率。

[0367] 在研究期间截至初步分析的DCO第361天, 报告五例死亡, 包括尼索维单抗组中的2名受试者 (0.2%) 和安慰剂组中的3名受试者 (0.6%)。安慰剂组中的一个额外受试者在第367天死亡。根据研究者, 这些死亡均与研究治疗无关。

[0368] 总之, 治疗有关的AE (尼索维单抗2.3%, 安慰剂2.1%); 特别关注的不良事件 (AESI), 包括超敏反应、免疫复合物病和血小板减少症 (尼索维单抗0.5%, 安慰剂0.6%); 以及NOCD (尼索维单抗0.3%, 安慰剂0.8%) 的发生率较低, 并且在安慰剂组与尼索维单抗组之间通常是相当的。收集涉及皮肤和皮下组织 (包括尿布疹) 的TEAE作为皮肤反应, 其中一些例外是可明确诊断的皮肤反应, 例如脓疱病、水痘和疥疮。在两个治疗组中, 以相似的

受试者百分比报告了皮肤反应(尼索维单抗28.2%，安慰剂26.5%)。

[0369] 不良事件

[0370] TEAE概况在尼索维单抗组与安慰剂组之间通常是相当的(表7)。上呼吸道感染(URTI)是两组中最常见的TEAE(38.5%尼索维单抗,32.6%安慰剂)。类似地,在每一年龄组(≤3个月、>3至≤6个月或>6个月)内,总体或给药后≤1天或≤7天具有TEAE的受试者的百分比在尼索维单抗组与安慰剂组之间是相当的(表6、表8)。

[0371] 根据研究者,具有治疗有关TEAE的受试者的百分比在尼索维单抗组与安慰剂组之间总体上并且在3个年龄组之间大致相似(表6、表8)。在超过2名受试者中未报告任一治疗有关事件。

[0372] 严重不良事件

[0373] 通常,相对于安慰剂组,尼索维单抗组中存在较低治疗紧急严重不良事件(TESAE)率的趋势(总体:10.4%尼索维单抗,16.7%安慰剂;(表9))。基于尼索维单抗组的最常见的TESAE是细支气管炎(2.1%尼索维单抗,4.2%安慰剂)、下呼吸道感染(1.4%尼索维单抗,2.7%安慰剂)、肺炎(1.4%尼索维单抗,2.1%安慰剂)和支气管炎(1.2%尼索维单抗,2.3%安慰剂)。没有一个TESAE被认为与研究者的研究治疗有关(表6)。

[0374] 特别关注的不良事件

[0375] 在尼索维单抗组中有5名受试者(0.5%)并且在安慰剂组中有3名受试者(0.6%)报告AESI(表10)。所有事件的严重程度为1级。报告为AESI的瘀点的TEAE是1天持续时间,并且由现场研究者基于父母的阐述来报告。没有针对瘀点的实验室评价。

[0376] 表6

[0377] 治疗紧急不良事件的概述

具有以下受试者 ^a	安慰剂 (N = 479)	尼索维单抗 (N = 968)	总计 (N = 1447)
至少 1 个事件	402 (83.9%)	810 (83.7%)	1212 (83.8%)
至少 1 个在给药后≤1 天发生的事件	12 (2.5%)	24 (2.5%)	36 (2.5%)
至少 1 个在给药后≤7 天发生的事件	73 (15.2%)	121 (12.5%)	194 (13.4%)
至少 1 个研究产品有关的事件	10 (2.1%)	22 (2.3%)	32 (2.2%)
至少 1 个≥3 级严重程度的事件	59 (12.3%)	72 (7.4%)	131 (9.1%)
死亡 (5 级严重程度)	3 (0.6%) ^b	2 (0.2%)	5 (0.3%)
至少 1 个严重事件	80 (16.7%)	101 (10.4%)	181 (12.5%)
[0378] 至少 1 个严重和/或≥3 级严重程度事件	92 (19.2%)	114 (11.8%)	206 (14.2%)
至少 1 个研究产品有关的严重事件	0	0	0
至少 1 个 AESI	3 (0.6%)	5 (0.5%)	8 (0.6%)
至少 1 个研究产品有关的 AESI	3 (0.6%)	5 (0.5%)	8 (0.6%)
至少 1 个皮肤反应	127 (26.5%)	273 (28.2%)	400 (27.6%)
至少 1 个研究产品有关的皮肤反应	4 (0.8%)	9 (0.9%)	13 (0.9%)
至少 1 个皮肤超敏反应	3 (0.6%)	5 (0.5%)	8 (0.6%)
至少 1 个研究产品有关的皮肤超敏反应	3 (0.6%)	5 (0.5%)	8 (0.6%)
至少 1 个 NOCD	4 (0.8%)	3 (0.3%)	7 (0.5%)
至少 1 个研究产品有关的 NOCD	0	0	0

[0379] AESI=特别关注的不良事件;NOCD=新发慢性疾病。

[0380] ^d不管事件的数目如何,针对每一类别对受试者计数一次。

[0381] ^b第361天后安慰剂组中发生一例额外死亡。

[0382] 表7

[0383] 在尼索维单抗组中发生的十个最常见的治疗紧急不良事件 (根据优选术语)

优选术语 (MedDRA 21.0 版)	安慰剂 (N = 479)	尼索维单抗 (N = 968)	总计 (N = 1447)
具有至少 1 个事件的受试者	402 (83.9%)	810 (83.7%)	1212 (83.8%)
上呼吸道感染	156 (32.6%)	373 (38.5%)	529 (36.6%)
鼻咽炎	83 (17.3%)	140 (14.5%)	223 (15.4%)
胃肠炎	41 (8.6%)	105 (10.8%)	146 (10.1%)
[0384] 鼻炎	43 (9.0%)	102 (10.5%)	145 (10.0%)
发热	53 (11.1%)	94 (9.7%)	147 (10.2%)
支气管炎	55 (11.5%)	93 (9.6%)	148 (10.2%)
细支气管炎	51 (10.6%)	89 (9.2%)	140 (9.7%)
腹泻	45 (9.4%)	88 (9.1%)	133 (9.2%)
下呼吸道感染	50 (10.4%)	82 (8.5%)	132 (9.1%)
结膜炎	36 (7.5%)	75 (7.7%)	111 (7.7%)

[0385] MedDRA = 监管活动医学词典。

[0386] 表8

[0387] 根据年龄和给药后时间的治疗紧急不良事件

参数	安慰剂 (N = 479)	尼索维单抗 (N = 968)	总计 (N = 1447)
具有至少 1 个事件的受试者	402 (83.9%)	810 (83.7%)	1212 (83.8%)
年龄 ≤ 3 个月	211/255 (82.7%)	423/517 (81.8%)	634/772 (82.1%)
年龄 > 3 个月至 ≤ 6 个月	126/150 (84.0%)	272/320 (85.0%)	398/470 (84.7%)
年龄 > 6 个月	65/74 (87.8%)	115/131 (87.8%)	180/205 (87.8%)
具有至少 1 个在给药后 ≤ 1 天发生的事件的受试者	12 (2.5%)	24 (2.5%)	36 (2.5%)
[0388] 年龄 ≤ 3 个月	2/255 (0.8%)	10/517 (1.9%)	12/772 (1.6%)
年龄 > 3 个月至 ≤ 6 个月	7/150 (4.7%)	10/320 (3.1%)	17/470 (3.6%)
年龄 > 6 个月	3/74 (4.1%)	4/131 (3.1%)	7/205 (3.4%)
具有至少 1 个在给药后 ≤ 7 天发生的事件的受试者	73 (15.2%)	121 (12.5%)	194 (13.4%)
年龄 ≤ 3 个月	36/255 (14.1%)	58/517 (11.2%)	94/772 (12.2%)
年龄 > 3 个月至 ≤ 6 个月	21/150 (14.0%)	42/320 (13.1%)	63/470 (13.4%)
年龄 > 6 个月	16/74 (21.6%)	21/131 (16.0%)	37/205 (18.0%)

[0389] 表9

[0390] 在尼索维单抗组中发生的十个最常见的治疗紧急严重不良事件 (根据优选术语)

	优选术语 (MedDRA 21.0 版)	安慰剂 (N = 479)	尼索维单抗 (N = 968)	总计 (N = 1447)
[0391]	具有至少 1 个严重事件的受试者	80 (16.7%)	101 (10.4%)	181 (12.5%)
	细支气管炎	20 (4.2%)	20 (2.1%)	40 (2.8%)
	下呼吸道感染	13 (2.7%)	14 (1.4%)	27 (1.9%)
	肺炎	10 (2.1%)	14 (1.4%)	24 (1.7%)
	支气管炎	11 (2.3%)	12 (1.2%)	23 (1.6%)
	胃肠炎	4 (0.8%)	8 (0.8%)	12 (0.8%)
	病毒性肺炎	2 (0.4%)	7 (0.7%)	9 (0.6%)
	病毒性下呼吸道感染	3 (0.6%)	5 (0.5%)	8 (0.6%)
	发热	1 (0.2%)	3 (0.3%)	4 (0.3%)
	上呼吸道感染	3 (0.6%)	3 (0.3%)	6 (0.4%)
	感染性哮喘	0	2 (0.2%)	2 (0.1%)

[0392] MedDRA = 监管活动医学词典。

[0393] 表10

[0394] 根据年龄和优选术语的特别关注的不良事件

年龄	优选术语 (MedDRA 21.0 版)	安慰剂 (N = 479)	尼索维单抗 (N = 968)	总计 (N = 1447)
	具有至少 1 个 AESI 的受试者	3 (0.6%)	5 (0.5%)	8 (0.6%)
	年龄 ≤ 3 个月			
	具有至少 1 个事件的受试者	0/255	3/517 (0.6%)	3/772 (0.4%)
	疹	0/255	2/517 (0.4%)	2/772 (0.3%)
[0395]	瘀点	0/255	1/517 (0.2%)	1/772 (0.1%)
	年龄 > 3 个月至 ≤ 6 个月			
	具有至少 1 个事件的受试者	3/150 (2.0%)	1/320 (0.3%)	4/470 (0.9%)
	疹	2/150 (1.3%)	1/320 (0.3%)	3/470 (0.6%)
	丘疹	1/150 (0.7%)	0/320	1/470 (0.2%)
	年龄 > 6 个月			
	具有至少 1 个事件的受试者	0/74	1/131 (0.8%)	1/205 (0.5%)
	斑疹	0/74	1/131 (0.8%)	1/205 (0.5%)

[0396] AESI = 特别关注的不良事件; MedDRA = 监管活动医学词典。

[0397] 药代动力学

[0398] 在单次固定的 50mg IM 剂量的尼索维单抗后, 超过 95% 的第 151 天的可测量的尼索维单抗血清浓度大于 6.8 μg/mL 的非临床 EC₉₀ 目标 (表 11)。

[0399] 尽管排定的 PK 取样方案是稀疏的, 但可通过 26 名婴儿的非分室分析、利用来自非排定的访视的足够额外 PK 样品估计 AUC_{0-∞} 和表观 t_{1/2}。总之, 中值 AUC_{0-∞} 和估计的表观 t_{1/2} 分别为 5.3 天 · mg/mL (范围, 3.2 至 10.2 天 · mg/mL) 和 56.5 天 (范围, 46.8 至 81.1 天)。

[0400] 表 11

[0401] 根据排定的 PK 取样时间点 - As 治疗的群体、具有可用血清样品的尼索维单抗受试

者,观察的尼索维单抗血清浓度的概述(研究D5290C00003)

参数 ($\mu\text{g/mL}$)	第 91 天 (N = 881)	第 151 天 (N = 848)	第 361 天 (N = 372)
[0402] 平均值 (SD)	36.0 (10.9)	18.9 (7.36)	1.91 (1.08)
几何平均值 (%CV)	34.2 (30.3)	17.5 (38.9)	1.64 (56.3)
范围	4.18, 71.9	2.24, 61.54	0.51, 6.21

[0403] CV=变异是数;PK=药代动力学;SD=标准偏差。

[0404] 包括仅来自尼索维单抗组中的具有至少一个可测量的给药后尼索维单抗血清样品的受试者的数据。

[0405] 抗药物抗体

[0406] 总之,抗药物抗体(ADA)的价格和滴度较低,并且在ADA阳性受试者中,对PK或安全性无作用。在具有可用于测试的血清样品的受试者中,在基线后在尼索维单抗组中的4.3%(40/921)受试者和安慰剂组中的2.8%(13/466)受试者中检测到ADA:在第91天(尼索维单抗1.2%,安慰剂0.9%),在第151天(尼索维单抗2.0%,安慰剂1.4%),以及第361天(尼索维单抗3.5%,安慰剂1.5%)。ADA滴度在尼索维单抗组中在1:50至1:3,200范围内,并且在安慰剂组中在1:50至1:200范围内。

[0407] 在基线后呈ADA阳性的尼索维单抗受试者中,在第151天在4/17名受试者(23.5%)以及第361天在10/15名受试者(66.7%)中观察到靶向YTE结构域的ADA。两名尼索维单抗受试者第361天具有NAbs。在基线后呈ADA阳性的安慰剂受试者中,在第361天在3/3个受试者中观察到靶向YTE结构域的ADA;1名受试者第361天具有NAbs。

[0408] 尼索维单抗抗性

[0409] 使所有103个RSV阳性血清样品(来自40名给予尼索维单抗的受试者和63名给予安慰剂的受试者;通过Lyra RSV+hMPV实时RT-PCR测定所测定的)经受F基因的Sanger测序,并产生完整全长F基因序列,以用于用53个RSV A和50个RSV B序列进行的分析。在这些样品中,84个(来自29名给予尼索维单抗的受试者和55名给予安慰剂的受试者)代表在第一季(至第151天)内发生的LRTI(方案确定的和非方案确定的)的独特发生率。从来自患有URTI(4名给予尼索维单抗、3名给予安慰剂)、150天窗口外的LRTI(6名给予尼索维单抗、2名给予安慰剂)的受试者错误收集的样品、或在导致相同序列的单一临床发生期间来自相同受试者(1名给予尼索维单抗、3名给予安慰剂)的多次样品收集中分离剩余的19个序列。将所有F基因序列与共有序列进行比对和比较,以鉴定尼索维单抗结合位点内的潜在氨基酸变化(表12)。尼索维单抗结合位点中RSV A中的氨基酸变化K209R以及RSV B中的I206M+Q209R已在未给予研究药物的受试者中的先前研究中观察到,并且已显示无尼索维单抗易感性变化(Zhu等人,2018 J Infect Dis.[传染病杂志]218(4):572-580)。在鉴定的与共有序列相比具有尼索维单抗结合位点变化的两种其他病毒中,一种编码F序列中的N208S变化,并且另一分离株编码I64I/T+K68K/E+I206M+Q209R的变化。N208S变化先前已在临床前工作中得到鉴定,并且RSV B9320背景中的这一突变导致对尼索维单抗的易感性显著转变。I64T+K68E+I206M+Q209R组合先前未天然观察到,并且经工程化以在结合位点中具有这4个突变的重组RSV B9320病毒显示尼索维单抗易感性的转变。在来自因LRTI而住院的给予尼索维单抗的受试者的鼻样品中鉴定出这2种含有抗性相关突变的病毒。

[0410] 表12

[0411] F的尼索维单抗结合位点内的氨基酸变化和易感性概况

RSV 亚型	尼索维单抗结合位点中鉴定的氨基酸变化	受试者 ID	序列的数目 ^a		尼索维单抗 IC ₅₀ (ng/mL)	相对于参考病毒的变化倍数
			安慰剂	尼索维单抗		
[0412] RSV A	K209R	20029290003 20029290004	0	2	4.2 ^b	0.8 ^b
RSV B	N208S	20029560006	0	1	54161 ^c	24618 ^c
	I206M, Q209R	多个 ^d	12	5	0.4 ^c	0.1 ^c
	I64I/T, K68K/E, I206M, Q209R	20029540026	0	1	> ULOQ	> 72 ^e

[0413] IC₅₀ = 半数最大抑制浓度; ID = 身份证明; No = 数量; RSV = 呼吸道合胞病毒; ULOQ = 量化上限。

[0414] ^e RSV A和RSV B序列的总数分别是53和50

[0415] ^f 描述于报告ID8897-0013中

[0416] ^g 描述于Zhu等人, 2018J Infect Dis. [传染病杂志] 218(4): 572-80。

[0417] ^h 受试者ID: 20030680022、20033400003、20034020002、20034470001、20034150008、20032830004、20033140005、20032860005、20029480034、20030780004、20032760007、20029980006、20029980007、20030680014、20032820006、20030070001、20029600002。

[0418] ⁱ 中和测定中构建且测试的重组病毒含有I64T+K68E+I206M+Q209R氨基酸。

[0419] 实例2

[0420] 2b期研究的结果(参见实例1)证明了单一50-mg IM尼索维单抗剂量在胎龄为29周至<35周范围内的早产儿中的临床功效。进一步分析确定,实例1中评估的固定50-mg剂量导致在接受尼索维单抗的968名婴儿中具有平均13.2mg/kg(四分位距[IQR], 8.33, 17.2mg/kg)和83个独特剂量水平的重量正规化剂量的广泛分布。剂量水平的这一广泛分布促进了暴露-反应分析,而未研究该群体中的多个固定剂量或潜在地易于出错的个体化的基于重量的剂量。

[0421] 群体-PK和暴露-反应分析按以下目的执行: 1) 表征成人和早产儿中的尼索维单抗PK的受试者间可变性的相关来源, 2) 探索尼索维单抗血清暴露与医疗关注的RSV确认的LRTI的主要功效结果之间的关系, 以及3) 执行剂量优化分析以鉴定用于未来研究的一个或多个临床剂量。

[0422] 研究数据

[0423] 群体药代动力学(popPK)数据集包括来自以下的临床血清药代动力学(PK)数据: 健康成年志愿者中的1期研究(Griffin等人2017, Antimicrob Agents Chemother. [抗微生物药剂与化学疗法] 61(3), pii: e01714-16)、32周至<35周胎龄(GA)的健康早产儿中的1b/2a期研究(Domachowske等人Pediatr Infect Dis J. [儿科传染病杂志] 2018; 37(9): 886-892)、以及29周至<35周GA的健康早产儿中的2b期研究(实例1)。暴露-反应分析数据集由来自2b期的功效数据组成, 并且包括来自popPK分析的经验贝叶斯估计值(Bayes estimates)(基于来自102名成人的1530个浓度以及988名婴儿的总共2348个浓度, 其中分别43和134个

浓度低于定量限值)。

[0424] 样品和数据收集

[0425] 研究设计、剂量和群体的详情概述于表13中。

[0426] 表13

[0427] PK分析数据集中包括的临床研究的概述

研究 # 期/状态	研究设计/ 目的	群体 (Npk; N BLQ)	研究药物 剂量和 途径	PK 取样时间	ADA
D5290C00001 1期 完成	设计: 单 递增 剂量, R, DB, PC 目的: 安全, PK	健康成人 102 (1530; 43)	IV: 300 mg (n=6), 1000 mg (n=6), 3000 mg (n=6) IM: 100 mg (n=6), 300 mg (n=78)	0.8 h, 并且在 研究第2、4、 6、8、15、 22、31、61、 91、121、 151、181、271 和 361 天	研究第6、 31、91、181和 361 天
[0428] D5290C00002 1b/2a期 完成	设计: 单 递增 剂量, R, DB, PC 目的: 安全, PK	32周至<35周 GA的、进入 其第一RSV 季节的健康 早产儿 ^a 71 (278; 50)	IM: 10 mg (n=8), 25 mg (n=31), 50 mg (n=32)	研究第0、8、 31、151、361 天	研究第31、 151和361 天
D5290C00003 2b期, 关键 完成 ^{b,c}	设计: 单 剂量 R, DB, PC 目的: 安全, 有效, PK	29周至<35周 GA并且≤8个 月龄、进入 其第一RSV 季节的健康 早产儿 ^a 917 (2270; 84)	IM: 50 mg (n=968)	研究第91、 151、361 天	研究第91、 151和361 天

[0429] DB=双盲;GA=胎龄;IM=肌内;IV=静脉内;PC=安慰剂对照;PK=药代动力学;R=随机分组;

[0430] RSV=呼吸道合胞病毒。

[0431] ^a根据地方准则,不符合接受帕利珠单抗治疗的早产儿群体。

[0432] ^b主要分析的结果呈现于简报第3.3.1节;最终分析将包括在更新的调查员手册(计划于2019年初)中。

[0433] ^c液体配制品。所有其他研究均使用该研完药物的冻干配制品

[0434] 生物分析方法

[0435] 使用验证的荧光ELISA方法测量人血清样品中的尼索维单抗浓度(量化下限(LLOQ)值为0.5µg/mL)。使用电化学发光(ECL)、溶液相、桥接免疫测定来检测、确认和滴定人血清中的抗药物抗体(ADA)。

[0436] 数据集准备和处理

[0437] 使用SAS(SAS研究所有限公司,Cary,北卡罗来纳州(NC),美国)和R(R统计计算基金会(R Foundation for Statistical Computing),维也纳,奥地利)软件汇集PK和临床功效数据。使用数据定义表和规范来执行SAS程序,之后进行验证和质量控制以确保所有原始或衍生变量的数据一致性、可靠性和准确性。popPK数据包括人口统计相关参数,例如基线以及随时间变化的年龄和体重、性别、族群、种族、胎龄和地理位置。衍生的参数包括矫正月龄,其被估计为胎龄和实龄的总和。先前已描述了用于失去基线或基线后体重的插补方法(Robbie 等人于参考章节“Robbie等人2013 Antimicrob Agents Chemother.[抗微生物药

剂与化学疗法]57:6147-53”)。

[0438] 通过使用R软件合并来自NONMEM程序(Icon plc公司,都柏林,爱尔兰)的含有估计的个别PK参数输出(例如基线清除率、预计的 AUC_{inf} 、 AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-150})的数据框与2b期研究的人口统计数据集,来汇集暴露-反应数据集。

[0439] 数据处置

[0440] popPK分析中包括来自1期和1b/2a期中给予尼索维单抗的所有受试者的血清PK数据。对于2b期,排除51名无可量化的给药后PK的婴儿。因此,暴露反应分析中仅包括暴露于尼索维单抗的剩余917名受试者和来自安慰剂组的479名婴儿。

[0441] 群体药代动力学和暴露-反应建模策略

[0442] 群体药代动力学:结构和统计模型

[0443] 具有一阶吸收、分布清除率以及线性中心消除的二室模型充分表征了来自这两个研究的PK数据。图7和图8分别显示popPK分析工作流和结构模型的示意图。

[0444] 评估针对全身清除率、中央室分布容积和吸收速率的受试者间差异(BSV)项。在体重对清除率和容积的异速缩放(allometric scaling)后,来自这两个研究的协变量模型仅包括体重和成熟对清除率的影响。应注意,清除率和吸收的ETA分布显著偏离这些参数的正态假设。因此,使用box-cox变换来解决此问题,这促进了密集取样的成人数据和婴儿的稀疏PK数据的同时拟合。当前工作的策略包括使用来自先前popPK模型的基础估计值作为该分析的初始结构模型。评价异速缩放的体重和成熟对清除率的影响。协变量分析中还包括额外协变量,例如抗药物抗体对清除率的影响、族群对分布容积的影响。使用全模型方法、之后使用单变量消除进行最终协变量选择。为了在参数估计期间使效率最大化,对PK参数进行mu引用,并且在NONMEM内使用重要性取样预期最大化估计算法。图7中概述了关于建模方法和工作流的详情。

[0445] 模型评估

[0446] 使用标准诊断和拟合优度(GOF)图来评价popPK模型的适当性。PK参数估计值的似真性和精密度也用作模型选择的标准。使用Perlspeaks NONMEM (PsN) (Lindbom等人,2004 Comput Methods Programs Biomed.[生物医学中的计算机方法和程序]75(2):85-94),对按群体(例如,成人相对于婴儿)替换分层的500个取样数据集执行非参数自举以评价模型的稳健性并生成参数估计值的置信区间。为了进一步评价模型适当性,使用最终协变量模型参数执行基于仿真的视觉预测检查。采取类似方法用于暴露反应模型的定性和评估。

[0447] 暴露度量和暴露-反应分析

[0448] 使用最终协变量popPK模型生成PK参数的经验贝叶斯估计值,以进行暴露-反应(ER)分析。使用R软件,将cox比例风险模型拟合至ER数据集,以执行2b期(PCR确认的RSV阳性医疗关注的下呼吸道感染(MALRTI))的主要功效结果的半参数探索性四分位数分析。

[0449] 具体地,使用到事件的时间(time-to-event)方法表征第一MALRTI事件的发生率。存活函数定义为研究中的个体在大于0的时间经历事件的概率。根据等式1中所示的以下关系估计无MALRTI发生的概率:

$$[0450] \quad (1) \text{Surv}(t) = \exp\left(-\int_0^t \text{haz}(t)dt\right)$$

[0451] 在任何时间t的存活率=指数(-瞬时风险dt的积分)。

[0452] 概率密度函数(在此情形下也是在任何时间t的MALRTI的概率)被估计为瞬时风险和在时间t的存活率的乘积,如等式2中所示。

$$[0453] \quad (2) \text{pdf}(t) = \text{haz}(t) * \exp\left(-\int_0^t \text{haz}(t)dt\right)$$

[0454] 确定在时间=t时发生MALRTI的婴儿的概率密度函数,而存活率函数用于具有正确审查的功效数据(例如,在感兴趣的时间(给药后150天)内无已知的MALRTI发生率)、或研究中断、或在审查时间之前取消同意的婴儿。值得注意的是,评估Schoenfeld残差图以评价在150天观察时段内探索性模型的恒定风险假设。

[0455] NONMEM用于执行多变量ER分析以鉴定影响2b期研究中婴儿中的MALRTI风险的有影响的协变量(表14)。在基础模型开发期间评估各种参数分布,例如Weibull和Gompertz。在NONMEM中使用Laplacian方法来确定目标函数和对数似然函数。使最终模型自举,并且生成视觉预测检查并根据相关协变量进行分层。

[0456] 表14

[0457] 风险模型中筛选的协变量

协变量	类型	评价的参数
预计的AUC _{inf}	连续的/分类的	基线风险和形状(如果是Weibull)
区域	分类的	基线风险和形状(如果是Weibull)
重量	连续的	基线风险和形状(如果是Weibull)
矫正月龄	连续的	基线风险和形状(如果是Weibull)

[0459] 模拟方法

[0460] 使用最终popPK模型预测晚期至足月婴儿(GA>35,3期研究)和早产儿以及患有先天性心脏病和肺病的儿童(GA<29,CHD/CLD,2/3期)中的尼索维单抗血清PK。使用随机取样产生虚拟婴儿的基线特征,其中将Fenton氏生长曲线图(Fenton和Kim,2013 BMC Pediatrics.[儿科学]13:59-72)或Olsen等人所述的(2015 Pediatrics[儿科学]135:e572-81)替换给早产儿,并将CDC/WHO曲线图(可在万维网www.cdc.gov/growthcharts/who/girls_length_weight.htm上获得)替换给足月至晚期足月婴儿。应注意,虚拟婴儿限于基线处最少36周的矫正月龄以模拟早产儿的临床过程,即,直至在NICU中在34周或更高的矫正月龄时临床上稳定才向婴儿给药。为了捕获成熟的作用,使用前述用于体重的插补算法来确定随时间变化的体重。对3期群体的单一RSV季节和2/3期群体的两个连续季节的虚拟婴儿的PK概况和暴露度量进行概述和制表。

[0461] 药代动力学结果

[0462] 患者特征

[0463] popPK分析数据集包括来自1090个个体的3881个血清PK观察结果。基线特征概述于表15中。中值(范围)基线出生后年龄和矫正月龄的范围分别为3个月(0.1-11.9个月)和13.9个月(7.4-19.7个月)(图9A)。基线体重在1.6kg至11.1kg的范围内,中值为6.8kg(图9B)。出生后年龄和矫正月龄以及体重的广泛分布促进了大小和成熟对PK参数的影响的表征。所有研究中观察到的血清浓度如图10和表16中所阐释。

[0464] PopPK协变量模型

[0465] 使用一阶指数函数针对早熟对PK参数的影响进行建模,如等式3-4中所阐释:

$$[0466] \quad (3) \quad CL_i = CL_{pop} * \left(\frac{WT_i}{70}\right)^{\theta 1} * \left(1 - (1 - \beta_{CL}) * e^{\left(-\left(PAGE_i - \left(\frac{40}{4.25}\right)\right) * \frac{LN(2)}{T50_{CL}}\right)}\right) * e^{\eta_{CL}}$$

$$[0467] \quad (4) \quad V_i = V_{pop} * \left(\frac{WT_i}{70}\right)^{\theta 2} * e^{\eta_V}$$

[0468] β_{CL} (β_{CL}) 代表早产儿相对于足月婴儿的清除率的分数变化, 而 $T50_{CL}$ 表示该参数相对于成人参数的相应成熟半衰期。 $PAGE_i$ 代表每一婴儿的胎龄和出生后年龄(月)的总和。成人的胎龄插补至40周。

[0469] 具有自举估计值的最终群体PK协变量模型参数示于表17中。大小和成熟对清除率的影响描绘于图11中。

[0470] 由于在中央室分布容积上包含成熟不会改善模型拟合, 因此仅对此参数保留异速缩放。基于模型分析, 针对清除率和分布容积二者的受试者间差异 (BSV) 小于30%。基线和随时间变化的体重以及矫正月龄是最有影响的清除率预测因子。

[0471] 模型评估

[0472] 对拟合优度(图12、图13)和视觉预测检查(图14)图的观察未揭示模型中的任何相关偏差或错误规定。自举结果阐释了当所有自举数据集成功收敛时最终协变量模型的稳定性。自举程序的95%置信区间(CI)包含所有参数的原始模型的中值估计值。

[0473] 表15

[0474] 群体PK分析数据集中包含的受试者人口统计特征和基线特征

	研究 D5290C00001 N=102 成人	研究 D5290C00002 N=71 婴儿	研究 D5290C00003 N=968 婴儿	p值
胎龄 (周), 平均值 (SD)	40.0 (0.00)	33.1 (0.78)	32.7 (1.42)	<0.001
基线年龄 (月), 平均值 (SD)	377 (94.6)	6.50 (2.64)	3.27 (2.20)	0.000
矫正月龄 (月), 平均值 (SD)	387 (94.6)	14.3 (2.64)	10.9 (2.22)	0.000
基线体重 (kg), 平均值 (SD)	78.0 (14.9)	6.81 (1.89)	4.59 (1.91)	0.000
性别: 女性, N (%)	54 (52.9%)	42 (59.2%)	467 (48.2%)	0.155
种族背景, N (%):				
美洲土著	0 (0.00%)	1 (1.41%)	0 (0.00%)	
亚洲人	0 (0.00%)	1 (1.41%)	5 (0.52%)	
黑人/非裔美国人	56 (54.9%)	41 (57.7%)	187 (19.3%)	
高加索人	46 (45.1%)	8 (11.3%)	693 (71.7%)	
夏威夷人	0 (0.00%)	0 (0.00%)	8 (0.83%)	
多种族	0 (0.00%)	2 (2.82%)	12 (1.24%)	
其他	0 (0.00%)	18 (25.4%)	62 (6.41%)	
结果: 事件, N (%)	0 (%)	0 (%)	25 (2.58%)	
从PK分析中排除的, N (%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	55 (5.68%)	0.002
族群, N (%):				<0.001
N/A	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.10%)	
西班牙裔	3 (2.94%)	8 (11.3%)	225 (23.2%)	
非西班牙裔	99 (97.1%)	63 (88.7%)	742 (76.7%)	
治疗, N (%):				
MEDI8897 10 mg IM	0 (0.00%)	8 (11.3%)	0 (0.00%)	
MEDI8897 50 mg IM	0 (0.00%)	32 (45.1%)	968 (100%)	
MEDI8897 25 mg IM	0 (0.00%)	31 (43.7%)	0 (0.00%)	
MEDI8897 100 mg IM	6 (5.88%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
MEDI8897 1000 mg IV	6 (5.88%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
MEDI8897 300 mg IM	78 (76.5%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
MEDI8897 300 mg IV	6 (5.88%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
MEDI8897 3000 mg IV	6 (5.88%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	

[0475] 表16

[0476] 根据研究访视而分层的婴儿的PK样品的分布

	研究 D5290C00002 N=278	研究 D5290C00003 N=2268	p值
治疗:			0.000
MEDI8897 10 MG IM	29 (10.4%)	N/A	
MEDI8897 25 MG IM	124 (44.6%)	N/A	
MEDI8897 50 mg IM	125 (45.0%)	2268 (100%)	
ADA 阳性N(%)	80 (28.8%)	84 (3.70%)	
半球:			
南半球	253 (91.0%)	895 (39.5%)	<0.001
分数LLOQ N (%)	50 (18.0%)	101 (4.45%)	<0.001
PK 样品访视:			<0.001
第8天	70 (25.2%)	N/A	
第31天	70 (25.2%)	N/A	
第91天	0 (0.00%)	904 (39.9%)	
第151天	70 (25.2%)	872 (38.4%)	
第361天	68 (24.5%)	425 (18.7%)	
非排定的	0 (0.00%)	67 (2.95%)	
排除的	0 (0.00%)	38 (1.68%)	0.018

[0477] 表17

[0478] 具有自举估计值的最终群体PK协变量模型参数

参数	估计值 (RSE %)	BSV 估计值 %CV (RSE%) [收缩 %]	自举 估计值* (95% CI)	BSV 估计值 %CV (95%CI)
CL(L/天)**	43.3	26.7(13) [41]	0.042 (0.04 – 0.045)	28.9 (24.9 – 34.0)
Vp (L)**	2990	24.3 (8) [13]	3.08 (0.29 – 0.33)	28.8 (22.6 – 35.7)
Q (L)**	443		0.44 (0.44 – 0.45)	
V _D (L)**	1780		1.72 (1.66 – 1.78)	
k _A (1/天)	0.446	49 (21) [71]	0.52 (0.44 – 0.59)	58 (35.7 – 86.6)
F1	0.767		0.75 (0.74 – 0.77)	
Box-cox CL 形状 ^a	1.05		1.16 (0.40 – 2.0)	
c _{oh} log 规模	0.205		0.30 (0.45 – 0.10)	
β-CL	0.292		11.5 (7.5 – 17.2)	
T ₅₀ -CL (月)	16.7		0.60 (0.59 – 0.61)	
CL _{exp}	0.599		0.89 (0.87 – 0.92)	
V _{exp}	0.919		0.27 (0.23 – 0.31)	
Box-cox k _A 形状 ^a	0.752		45.2% (22.5 – 62.2)	
Corr CL-Vp	54.3 (14.1%)			
Corr Vp-k _A	12.2 (126%)			
Corr CL-k _A	-10 (113%)			

[0480] • (*) 总共500个自举取样数据集以95%的收敛速度运行

[0481] • (a) 异速缩放至其各自指数并且参考体重为70kg

[0482] • (b) $\eta_{trans,i} = \left(\frac{e^{\eta_{1i}} - 1}{\theta_n} \right)$ 其中 η_{1i} 和 θ_n 分别表示未转换的受试者间差异和形状参数。

[0483] $\bullet \%CV = \sqrt{\exp(\omega) - 1}$; $\text{Corr}_{\text{CL-Vp}} = \omega_{\text{CL-Vp}} / (\sqrt{\omega_{\text{CL}} * \omega_{\text{Vp}}})$

[0484] 暴露-反应结果

[0485] cox比例风险模型的结果揭示了尼索维单抗暴露与医疗关注的下呼吸道感染的风险之间的正关系(图15)。对于模型中评价的任何协变量,不违反恒定风险假设。最终模型和自举参数的估计值示于表18中。

[0486] 为了进一步研究这些结果,在NONMEM中执行参数性到事件的时间分析。指数风险模型充分地描述了如由视觉预测检查(VPC)所阐释的数据(图16)。表征了地理区域和AUC四分位数对MALRTI风险的影响并将其保留在最终协变量模型中(图17)。

[0487] 鉴于基线体重对清除率和因此对预计的 AUC_{inf} 的显著影响,使用R软件的Maxstat包执行基于秩的分析以确定沿着体重和体重正规化剂量的连续分布的最佳分界点,从而促进具有次最佳暴露的婴儿的剂量优化(Hothorn和Lausen,2003 Computational Statistics&Data Analysis.[计算统计学与数据分析]43(2):525-55)。4.6kg的基线体重被确定为来自该分析的最佳体重分界点。此外,探索性分析揭示具有Q1血清AUC的婴儿有朝向更高体重的相关趋势(图18、图19和表19)。

[0488] 体重为5kg或更高的婴儿中仅有40%具有血清 $AUC \geq Q2$,相比之下体重为最多5kg的婴儿中有97%。与接受安慰剂或血清AUC低于13.4天·mg/mL的婴儿相比, $AUC \geq Q2$ 的婴儿具有较低MALRTI风险,其中风险比(HR)和95%置信区间(CI)为0.17(0.09,0.32)。这些结果支持血清AUC低于Q1的婴儿中较高剂量的100mg IM以匹配暴露,并因此匹配在血清 $AUC \geq Q2$ 的婴儿中观察到的益处(图20)。

[0489] 表18

[0490] 具有自举的最终模型估计值的参数表

描述	模型估计值 (%RSE)	自举估计值 (95%CI)
基线危险(1/天)	0.00051 (18.6)	0.00052 (0.00034, 0.00072)
[0491] 最低AUC四分位数(Q1)对基线风险的影响	-0.569 (55.4)	-0.591 (-1.33, -0.0103)
区域对基线风险的影响	0.686 (34.7)	0.675 (0.204, 1.14)
$AUC \geq Q2$ 对基线风险的影响	-1.77 (18.3)	-1.79 (-2.58, -1.18)

[0492] $h(i) = h_0 * \exp(\beta_1 * AUC_Q1 + \beta_2 * REGION + \beta_j * AUC_Q2)$

[0493] 表19

[0494] 根据AUC四分位数分层的基线特征的概述

	安慰剂 N=479	Q1 N=230	Q2 N=229	Q3 N=229	Q4 N=229
[0495] WT (kg)	4.51 (1.96)	6.83 (1.30)	5.25 (1.06)	3.71 (0.95)	2.52 (0.56)
C_{max} (µg/mL)	0.00 (0.00)	54.5 (7.89)	62.4 (9.15)	72.2 (13.2)	82.7 (15.1)
年龄(月)	3.28 (2.31)	5.79 (1.73)	3.93 (1.44)	2.22 (0.96)	1.07 (0.59)
PAGE(月)	10.8 (2.31)	13.4 (1.72)	11.5 (1.40)	9.81 (0.94)	8.61 (0.54)

[0496] 模拟

[0497] 使用来自CDC/WHO生长曲线图和Olsen等人所述的(Pediatrics.[儿科学]2015; 135:e572-81)的、足月婴儿和早产儿的数据来模拟虚拟婴儿的基线特征。这些数据包括在R软件中的childSDS包v0.6.4中。首先,对虚拟婴儿的数据进行取样,其中用剂量施用1.5kg的最小基线体重替换胎龄在24至40周范围内的第3至第97百分位数体重。随后,汇集模拟数据以模仿在出生后最多8个月龄时给予的3期试验(>35GA)和2/3期试验(<29GA或具有CHD/CLD的足月婴儿)的预计群体。模拟结果(表20)进一步支持在第一RSV季节中超过5kg的婴儿的100mg的建议剂量。预计超过95%的婴儿达到高于目标阈值的血清AUC。所有年龄组中的平均 C_{max} 皆在安全界限内或先前耐受尼索维单抗暴露。另外,从模拟曲线的非分室分析获得的PK参数在年龄组及剂量之间是相似的,这进一步证实了暴露-匹配方法对于建议的给药策略的适当性。

[0498] 利用表20中所示的建议剂量以及在第1(图21)和第2(图23)RSV季节中的预期的体重分布,预测在大多数婴儿中AUC将是相似的,在很大程度上与目标AUC重叠并且高于目标AUC(图22、图24)。

[0499] 结论

[0500] 基于暴露-反应分析,预期在整个典型的5个月RSV季节中导致血清AUC高于13.4天·mg/mL的尼索维单抗剂量在处于生命的第一年期间的婴儿中以及在处于生命的第二年期间的高风险儿童中提供对抗RSV的最佳保护。使用最终popPK模型,模拟指示,预计单一固定的50mg剂量(在<5kg的婴儿中)或100mg剂量(在≥5kg的婴儿中)导致至少80%的群体在生命的第一年的第一RSV季节中具有高于13.4天·mg/mL的预计 $AUC_{0-\infty}$ 。另外,预计单一固定的200-mg尼索维单抗剂量导致至少80%的群体具有高于13.4天·mg/mL的预计 $AUC_{0-\infty}$,并且预计其对于生命的第二年的儿童是安全并且有效的。

[0501] 表20

[0502] 第1和第2 RSV季节中的模拟体重和暴露

		<29 GA N=1234	29-<35 GA N=2905	≥35 GA N=1993
50mg 剂量 (第1 RSV 季节)	体重 (kg)	3.0 (1.3)	3.7 (0.9)	3.0 (1)
	PAGE (月)	8.4 (1.5)	8.8 (1.2)	9.6 (1)
	C _{max} (µg/mL)	191 (82)	173 (63)	155 (55)
	半衰期 (天)	63.3 (29)	62.7 (39)	66.7 (40)
	预计的 AUC _{inf}	27 (24)	26.5 (24)	25.7 (24)
	%超过AUC阈值:	99	99	99
100 mg 剂量 (第1 RSV 季节)	体重 (kg)	6.0 (0.5)	6.5 (1)	6.5 (0.7)
	PAGE (月)	11.9 (0.8)	13.3 (1.3)	12.8 (1.7)
	C _{max} (µg/mL)	159 (31)	155 (32)	154(32)
	半衰期 (天)	63.9 (26)	62.6 (22)	66.6 (40)
	预计的 AUC _{inf}	27 (22)	26 (3)	26 (22)
	%超过AUC阈值	99	99	99
200 mg 剂量 (第2 RSV 季节)	体重 (kg)	10.8 (1.1)	11.3 (1.3)	11.4 (1.2)
	PAGE (月)	21.6 (2.2)	22.9 (2.6)	22.8 (2.1)
	C _{max} (µg/mL)	235 (62)	221 (57)	226 (62)
	半衰期 (天)	61 (41)	60 (16)	60 (19)
	预计的 AUC _{inf}	24 (26)	22 (26)	23 (27)
	%超过AUC阈值:	97	95	95

[0503] 实例3

[0505] 如下进行微量中和测定:简言之,将2倍系列稀释的MAb以15µL/孔的体积引入384孔微量滴定板中的HEp-2细胞培养基中。随后,将15µL RSV A2或RSV B 9320病毒稀释至HEp-2细胞培养基中至浓度范围为80-150pfu/孔,并添加至包括仅含HEp-2细胞培养基的对照孔的每个孔中,并将板于37°C和5%CO₂下孵育1.5小时。向每个孔中添加30µL的2.5x10⁵个细胞/mL的HEp-2细胞,并于37°C和5%CO₂下孵育板。在对于RSV A2 3天后或对于RSV B9320 4天后,去除培养基,并且添加30µL冰冷的80%丙酮/20%PBS以固定细胞。

[0506] 通过使用靶向RSV F的C位点的辣根过氧化物酶缀合的抗RSV F MAb(1331H)进行的酶联免疫吸附测定(ELISA)来测量病毒复制(Beeler和van Wyke Coelingh, J Virol.[病毒学杂志]63(7):2941-2950(1989))。将1331H MAb在PBS中以1:6,000稀释,并向每个孔中添加30µL。在37°C孵育两小时后,将板用PBS-T洗涤三次。向每个孔中添加30µL TMB过氧化酶,并将板在室温在黑暗中孵育15分钟。通过向每个孔中添加15µL的2N H₂SO₄来终止反应。通过使用酶标仪监测450nm处的吸亮度来测量底物转化。使用Graphpad Prism中的非线性拟合算法,使用具有可变斜率曲线拟合的log(抑制剂)相对于反应来计算IC₅₀值,并且其表示450nm下测量的吸亮度减少50%所需的MAb的浓度。

[0507] 结果提供于图25中,其显示尼索维单抗、1F5、2D10和D25在微量中和中各自抑制RSV A2和RSV B9320复制。这些抗体中的每一种的可变区的序列示于表20A和表20B中。尼索维单抗是最有效的,之后是1F5、2D10,然后是D25。

[0508] 表20A

轻链可变区		
[0509]	DIQMTQSPSS LSAAVGDRVITTCQASQDIV NYLNWYQQKPGKAPKLLIYV ASNLETGVPS RFSGSGSGTD FSLTISSLQP EDVATYYCQQ YDNLPLTFGG GTKVEIK	SEQ ID NO:9

[0510] 表20B

重链可变区		
[0511]	D25 QVQLVQSGAE VKKPGSSVMV SCQASGGPLR NYIINWLRQA PGQGPEWMGG IIPVLGTVHY APKFQGRVTI TADESTDTAY IHLISLRSED TAMYYCATET ALVVSTTYLP HYFDNWGQGT LVTVSS	SEQ ID NO:13
尼索维 单抗	QVQLVQSGAE VKKPGSSVMV SCQASGG LLE DYIINWVRQA PGQGPEWMGG IIPVLGTVHY GPKFQGRVTI TADESTDTAY MELSSLRSED TAMYYCATET ALVVSETYLP HYFDNWGQGT LVTVSS	SEQ ID NO:10
	1F5 QVQLVQSGAE VKKPGSSVMV SCQASGG P LLE DYIINWVRQA PGQGPEWMGG IIPVLGTVHY GPKFQGRVTI TADESTDTAY MELSSLRSED TAMYYCATET ALVVSTTYLP HYFDNWGQGT LVTVSS	SEQ ID NO:14
	2D10 QVQLVQSGAE VKKPGSSVMV SCQASGG P LLE DYIINWVRQA PGQGPEWMGG IIPVLGTVHY GPKFQGRVTI TADESTDTAY MELSSLRSED TAMYYCATET ALVVSTTY R P HYFDNWGQGT LVTVSS	SEQ ID NO:15

[0512] 实例4

[0513] 如WO 2015/011391中所述使用棉鼠模型。通过在抗体重链中掺入种系残基来制备尼索维单抗的变体(1G7-GLM、B12-1、E3-5和E9-2)以改变等电点(pI)。那些变体的重链可变区的序列示于表21中;用“~”命名的残基表示相对于尼索维单抗作出的修饰。

[0514] 使用ELISA方法测定在肺收获当天棉鼠血清样品中的人IgG的浓度。通过结合至微量滴定板的山羊抗人抗体捕获人抗体。将山羊抗人IgG(H+L)抗体(0.5μg/mL,于1×PBS中)以30μL的体积涂覆在Nunc Maxisorp 384孔微量滴定板上在4°C过夜。洗涤板,然后将其用60μL的PBS+3%热灭活山羊血清的溶液在室温下封闭1小时。去除封闭缓冲液并且如下施加样品:将稀释于测定缓冲液中的两倍系列稀释的标准人抗体用于标准曲线,浓度范围为500ng/ml至0.488ng/ml。使用4参数曲线拟合来拟合标准曲线。

[0515] 结果提供于图26中,该图显示,本文所述的变体在中和RSV A2和RSV B9320二者方面具有比D25较低的IC50。这也表明抵抗A2或B9320病毒的活性没有损失,其中用E9-2和B12-1观察到活性增加,用1G7GLM和E3-5观察到抵抗B9320病毒的活性仅有标称损失。

[0516] 表21

1G7-GLM	1G7-GLM (pI 7.31) ~ ~ QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGLLEDYIINWVRQAPGQGPEWMGGIIPVLG ~ ~ TVHYGPKFQGRVTITADESTSTAYMHLSSLRSEDAMYYCARETALVVSTTYLPHY FDNWGQGTLLVTVSS	SEQ ID NO:16
B12-1	B12-1 (pI 6.97) ~ ~ QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGLLEDYIINWVRQAPGQGPEWMGGIIPVLG ~ ~ TVHYGPKFQGRVTITADESTDTAYMHLSSLRSEDAMYYCATETALVVSTTYLPHY FDNWGQGTLLVTVSS	SEQ ID NO:17
E3-5	E3-5 (pI 6.94) ~ ~ QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGLLEDYIINWVRQAPGQGPEWMGGIIPVLG ~ ~ TVHYGPKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDAMYYCATETALVVSTTYLPHY FDNWGQGTLLVTVSS	SEQ ID NO:18
E9-2	E9-2 (pI 7.13) ~ ~ QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGLLEDYIINWVRQAPGQGPEWMGGIIPVLG ~ ~ TVHYGPKFQGRVTITADESTSTAYMHLSSLRSEDAMYYCATETALVVSTTYLPHY FDNWGQGTLLVTVSS	SEQ ID NO:19

[0518] 将本文引用的所有专利、专利申请和出版物以及电子可用材料(包括例如在例如GenBank和RefSeq中的核苷酸序列提交,以及在例如SwissProt、PIR、PRF、PDB中的氨基酸序列提交,以及来自GenBank和RefSeq中的注释编码区的翻译)的完整披露内容通过引用并入本文。在本申请的披露内容与通过引用并入本文的任何文献的披露内容之间存在任何不一致的情况下,应以本申请的披露内容为准。仅出于清楚理解目的而给出上述详细说明和实例。不应从中理解到任何不必要的限制。本发明不限于所显示和描述的确切细节,因为对本领域技术人员显而易见的变化形式将包括在由权利要求限定的本发明内。

	130	135	140	145	150	155	160
	Lys Val Gln Trp Lys	Val Asp Asn Ala Leu	Gln Ser Gly Asn Ser	Gln			
	Glu Ser Val Thr Glu	Gln Asp Ser Lys Asp	Ser Thr Tyr Ser	Leu Ser			
	Ser Thr Leu Thr Leu	Ser Lys Ala Asp Tyr	Glu Lys His Lys	Val Tyr			
	Ala Cys Glu Val Thr	His Gln Gly Leu Ser	Ser Pro Val Thr	Lys Ser			
	Phe Asn Arg Gly Glu	Cys					
	<210>	2					
	<211>	456					
	<212>	PRT					
	<213>	人工					
[0002]	<220>						
	<223>	尼索维单抗重链					
	<400>	2					
	Gln Val Gln Leu Val	Gln Ser Gly Ala Glu	Val Lys Lys Pro	Gly Ser			
	Ser Val Met Val Ser	Cys Gln Ala Ser Gly	Gly Leu Leu Glu	Asp Tyr			
	Ile Ile Asn Trp Val	Arg Gln Ala Pro Gly	Gln Gly Pro Glu	Trp Met			
	Gly Gly Ile Ile Pro	Val Leu Gly Thr Val	His Tyr Gly Pro	Lys Phe			
	Gln Gly Arg Val Thr	Ile Thr Ala Asp Glu	Ser Thr Asp Thr	Ala Tyr			
	Met Glu Leu Ser Ser	Leu Arg Ser Glu Asp	Thr Ala Met Tyr	Tyr Cys			
	Ala Thr Glu Thr Ala	Leu Val Val Ser Glu	Thr Tyr Leu Pro	His Tyr			

	100		105		110															
	Phe	Asp	Asn	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser				
			115					120					125							
	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr				
		130					135					140								
	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro				
	145					150					155					160				
	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val				
					165					170					175					
	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser				
				180					185					190						
	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile				
			195					200					205							
[0003]	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val				
		210					215					220								
	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala				
	225					230					235					240				
	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro				
					245					250					255					
	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val				
				260					265					270						
	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val				
			275					280					285							
	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln				
		290					295					300								
	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln				
	305					310					315					320				
	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala				
					325					330					335					

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445

[0004] Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 3
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工

<220>
 <223> 尼索维单抗轻链 CDR-L1

<400> 3

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Val Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 4
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工

<220>
 <223> 尼索维单抗轻链 CDR-L2

<400> 4

Val Ala Ser Asn Leu Glu Thr

1 5

<210> 5
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工

<220>
 <223> 尼索维单抗轻链 CDR-L3

<400> 5

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Leu Thr
 1 5

<210> 6
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工

<220>
 <223> 尼索维单抗重链 CDR-H1

<400> 6

[0005]

Asp Tyr Ile Ile Asn
 1 5

<210> 7
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工

<220>
 <223> 尼索维单抗重链 CDR-H2

<400> 7

Gly Ile Ile Pro Val Leu Gly Thr Val His Tyr Gly Pro Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 8
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工

<220>
 <223> 尼索维单抗重链 CDR-H3

<400> 8

Glu Thr Ala Leu Val Val Ser Glu Thr Tyr Leu Pro His Tyr Phe Asp
 1 5 10 15

Asn

<210> 9
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工

<220>
 <223> 尼索维单抗轻链可变区

<400> 9

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ala Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Val Asn Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

[0006]

Tyr Val Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 10
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> 人工

<220>
 <223> 尼索维单抗重链可变区

<400> 10

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1	5	10	15
Ser Val Met Val Ser Cys Gln Ala Ser Gly Gly Leu Leu Glu Asp Tyr	20	25	30
Ile Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met	35	40	45
Gly Gly Ile Ile Pro Val Leu Gly Thr Val His Tyr Gly Pro Lys Phe	50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asp Thr Ala Tyr	65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys	85	90	95
Ala Thr Glu Thr Ala Leu Val Val Ser Glu Thr Tyr Leu Pro His Tyr	100	105	110
Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	115	120	125

[0007]

<210>	11	
<211>	642	
<212>	DNA	
<213>	人工	
<220>		
<223>	尼索维单抗轻链	
<400>	11	
	gacatccaga tgaccagtc ccctcctct ctgtctgctg ccgtgggcga cagagtgacc	60
	atcacctgtc aggcctccca ggacatcgtg aactacctga actggtatca gcagaagccc	120
	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgtg gctccaacc tggaaaccgg cgtgcctcc	180
	agattctccg gctctggctc tggcaccgac ttcagcctga ccatetccag cctgcagcct	240
	gaggacgtgg ccacctacta ctgccagcag tacgacaacc tgcccctgac ctttggcgga	300
	ggcaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccccc	360
	agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc tccgtggtgt gcctgctgaa caattctac	420
	ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagtg gacaacgcc tcgagtcgg caacagccag	480
	gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc	540

	ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc	600
	ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcbgagt gc	642
	<210> 12	
	<211> 1368	
	<212> DNA	
	<213> 人工	
	<220>	
	<223> 尼索维单抗重链	
	<400> 12	
	caagtgcagc tgggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ccggctcctc cgtgatgggtg	60
	tectgccagg cttctggcgg cctgctggaa gattacatca tcaactgggt gcgacaggcc	120
	ccaggccagg gacctgaatg gatgggcgga atcatccccg tgctgggcac cgtgcactac	180
	ggccctaagt tccagggcag agtgaccatc accgccgacg agtctaccga caccgcctac	240
	atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccatgt actactgcgc caccgagaca	300
	gccctggtgg tgtccgagac atacctgccc cactacttcg acaactgggg ccagggaaacc	360
	ctcgtgaccg tctctcagc ctccaccaag ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc	420
[0008]	tccaagtcca cctccggcgg caccgccgct ctgggctgcc tggatgaagga ctacttcct	480
	gagcctgtga ccgtgtcctg gaactctggc gcctgacct ctggcgtgca caccttcct	540
	gccgtgctgc agtctccgg cctgtactcc ctgtctccg tggtagacagt gccttcctcc	600
	tcctgggca ccagacctc catctgcaac gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg	660
	gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac aaaactcaca catgccacc gtgcccagca	720
	cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttt ctgttcctc ctaagcctaa ggacaccctg	780
	tacatcacc gggagcctga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgtcca cgaggacct	840
	gaggtgaagt tcaattgta cgtggacggc gtggaggtgc acaacgcaa gaccaagcct	900
	cgggaggagc agtacaactc cacctaccgg gtggtgtctg tgctgaccgt gctgcaccag	960
	gactggctga acggcaaaga atacaagtgc aaagtctcca acaaggcct gcctgcccc	1020
	atcgagaaaa ccacttccaa agccaaagg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg	1080
	cctccctccc gcgaggagat gaccaagaac caggtgtccc tgacctgtct ggtgaagggc	1140
	ttctaccctt ccgatatgc cgtggagtgg gactccaacg gccagcctga gaacaactac	1200
	aagaccacc ctctgtgct ggactccgac ggctccttct tctgtactc caagctgacc	1260
	gtggacaagt cccggtggca gcagggaac gtgttctct gctccgtgat gcacagagct	1320

ctgcacaacc actacaccca gaaaagcctc tcctgtctc cgggtaaa

1368

<210> 13
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> 人工

<220>
 <223> D25 重链可变区

<400> 13

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Met Val Ser Cys Gln Ala Ser Gly Gly Pro Leu Arg Asn Tyr
 20 25 30

Ile Ile Asn Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Val Leu Gly Thr Val His Tyr Ala Pro Lys Phe
 50 55 60

[0009]

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Ile His Leu Ile Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Thr Glu Thr Ala Leu Val Val Ser Thr Thr Tyr Leu Pro His Tyr
 100 105 110

Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 14
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> 人工

<220>
 <223> 1F5 重链可变区

<400> 14

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Met Val Ser Cys Gln Ala Ser Gly Gly Pro Leu Glu Asp Tyr
20 25 30

Ile Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Val Leu Gly Thr Val His Tyr Gly Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Glu Thr Ala Leu Val Val Ser Thr Thr Tyr Leu Pro His Tyr
100 105 110

Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

[0010]

<210> 15
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 2D10 重链可变区

<400> 15

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Met Val Ser Cys Gln Ala Ser Gly Gly Pro Leu Glu Asp Tyr
20 25 30

Ile Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Val Leu Gly Thr Val His Tyr Gly Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Glu Thr Ala Leu Val Val Ser Thr Thr Tyr Arg Pro His Tyr
100 105 110

Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 16
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 1G7-GLM 重链可变区

<400> 16

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Leu Leu Glu Asp Tyr
20 25 30

[0011]

Ile Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Val Leu Gly Thr Val His Tyr Gly Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Thr Ala Leu Val Val Ser Thr Thr Tyr Leu Pro His Tyr
100 105 110

Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 17
<211> 126
<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> B12-1 重链可变区

<400> 17

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Leu Leu Glu Asp Tyr
20 25 30

Ile Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Val Leu Gly Thr Val His Tyr Gly Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0012]

Ala Thr Glu Thr Ala Leu Val Val Ser Thr Thr Tyr Leu Pro His Tyr
100 105 110

Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 18

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> E3-5 重链可变区

<400> 18

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Leu Leu Glu Asp Tyr
20 25 30

Ile Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met

100

105

110

[0014]

Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

D I Q M T Q S P S S L S A A V G D R V T
 1 GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCC CCC TCC TCT CTG TCT GCT GCC GTG GGC GAC AGA GTG ACC

 I T C Q A S Q TCC CAG GAC ATC GTG AAC TAC CTG AAC TGG TAT CAG CAG AAG CCC
 61 ATC ACC TGT CAG GCC TCC CAG GAC ATC GTG AAC TAC CTG AAC TGG TAT CAG CAG AAG CCC

 G K A P K L L I Y V A S N L E T G V P S
 121 GGC AAG GCC CCC AAG CTG CTG ATC TAC GTG GCC TCC AAC CTG GAA ACC GGC GTG CCC TCC

 R F S G S G S G T D F S L T I S S L Q P
 181 AGA TTC TCC GGC TCT GGC TCT GGC ACC GAC TTC AGC CTG ACC ATC TCC AGC CTG CAG CCT

 E D V A T Y Y C Q Y D N L P L T F G G
 241 GAG GAC GTG GCC ACC TAC TAC TGC CAG CAG TAC GAC AAC CTG CCC CTG ACC TTT GGC GGA

 G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P
 301 GGC ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGA ACT GTG GCT GCA CCA TCT GTC TTC ATC TTC CCC CCC

 S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y
 361 AGC GAC GAG CAG CTG AAG AGC GGC ACC GCC TCC GTG TGC CTG AAC AAC TTC TAC

图1A

```

P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q
421 CCC CGC GAG GCC AAG GTG CAG TGG AAG GTG GAC AAC GCC CTG CAG TCC GGC AAC AGC CAG

E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T
481 GAG AGC GTC ACC GAG CAG GAC GAC TCC ACC TAC AGC CTG AGC AGC ACC CTG ACC

L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G
541 CTG AGC AAG GCC GAC TAC GAG AAG CAC AAG GTG TAC GCC TGC GAG GTG ACC CAC CAG GGC

L S S P V T K S F N R G E C
601 CTG TCC AGC CCC GTG ACC AAG AGC TTC AAC AGG GGC GAG TGC
    
```

图1B

```

Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S V M V
1 CAA GTG CAG CTG GTG CAG TCT GGC GCC GAA GTG AAG AAA CCC GGC TCC TCC GTG ATG GTG
S C Q A S G G L L E D Y I I N W V R Q A
61 TCC TGC CAG GCT TCT GGC GGC CTG GAA GAT TAC ATC ATC AAC TGG GTG CGA CAG GCC
P G Q G G P E W M G G I I P V L G T F V H Y
121 CCA GGC CAG GGA CCT GAA TGG ATG GGC GGA ATC ATC CCC GTG CTG GGC ACC GTG CAC TAC
G P K F Q G R V T I T A D E S T D T A Y
181 GGC CCT AAG TTC CAG GGC AGA GTG ACC ATC ACC GCC GAC GAG TCT ACC GAC ACC GCC TAC
M E L S S L R S E D T A M Y Y C A T E T
241 ATG GAA CTG TCC TCC CTG CCG AGC GAG GAC ACC GCC ATG TAC TAC TGC GCC ACC GAG ACA
A L V V S S E T Y L P H Y F D N W G Q G T
301 GCC CTG GTG TCC GAG ACA TAC CTG CCC CAC TAC TTC GAC AAC TGG GGC CAG GGA ACC
L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S
361 CTC GTG ACC GTC TCC TCA GCC TCC ACC AAG GGC CCA TCG GTC TTC CCC CTG GCA CCC TCC
S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P
421 TCC AAG TCC ACC TCC GGC GGC ACC GCC GCT CTG GGC TGC CTG GTG AAG GAC TAC TTC CCT
E P V V T V S W N S G A L T S G V H T F P
481 GAG CCT GTG ACC GTG TCC TGG AAC TCT GGC GCC CTG ACC TCT GGC GTG CAC ACC TTC CCT

```

图2A

A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S
 541 GCC GTG CTG CAG TCC TCC GGC CTG TAC TCC CTG TCC TCC GTG GTG ACA GTG CCT TCC TCC TCC
 S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V
 601 TCC CTG GGC ACC CAG ACC TAC ATC TGC AAC GTG AAC CAC AAG CCC AGC AAC ACC AAG GTG
 D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A
 661 GAC AAG AGA GTT GAG CCC AAA TCT TGT GAC AAA ACT CAC ACA TGC CCA CCG TGC CCA GCA
 P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L
 721 CCT GAA CTC CTG GGG GGA CCG TCA GTC TTT CTG TTC CCT CCT AAG CCT AAG GAC ACC CTG
 Y I R E P E V T C V V D V S H E D P
 781 TAC ATC ACC CGG GAG CCT GAA GTG ACC TGC GTG GTG GAT GTG TCC CAC GAG GAC CCT
 E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P
 841 GAG GTG AAG TTC AAT TGG TAC GTG GAC GGC GTG GAG GTG CAC AAC GCC AAG ACC AAG CCT
 R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q
 901 CGG GAG GAG CAG TAC AAC TCC ACC TAC CGG GTG TCT GTG CTG ACC GTG CTG CAC CAG
 D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P
 961 GAC TGG CTG AAC GGC AAA GAA TAC AAG TGC AAA GTC TCC AAC AAG GCC CTG CCT GCC CCC
 I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L
 1021 ATC GAG AAA ACC ATC TCC AAA GCC AAA GGG CAG CCC CGA GAA CCA CAG GTG TAC ACC CTG

图2B

```

P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G
1081 CCT CCC TCC CGC GAG GAG ATG ACC AAG AAC CAG GTG TCC CTG ACC TGT CTG GTG AAG GGC

F Y TAC CCT TCC GAT ATC GCC GTG GAG TGG GAG TCC AAC GGC CAG CCT GAG AAC AAC TAC
1141 TTC TAC CCT TCC GAT ATC GCC GTG GAG TGG GAG TCC AAC GGC CAG CCT GAG AAC AAC TAC

K T P P V L D S D G S F F L Y S K L T
1201 AAG ACC ACC CCT CCT GTG CTG GAC TCC GAC GGC TCC TTC TTC CTG TAC TCC AAG CTG ACC

V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A
1261 GTG GAC AAG TCC CGG TGG CAG CAG GGC AAC GTG TTC TCC TGC TCC GTG ATG CAC GAG GCT

L H N H Y T Q K S L S L S P G K
1321 CTG CAC AAC CAC TAC ACC CAG AAA AGC CTC TCC CTG TCT CCG GGT AAA

```

A

图2C

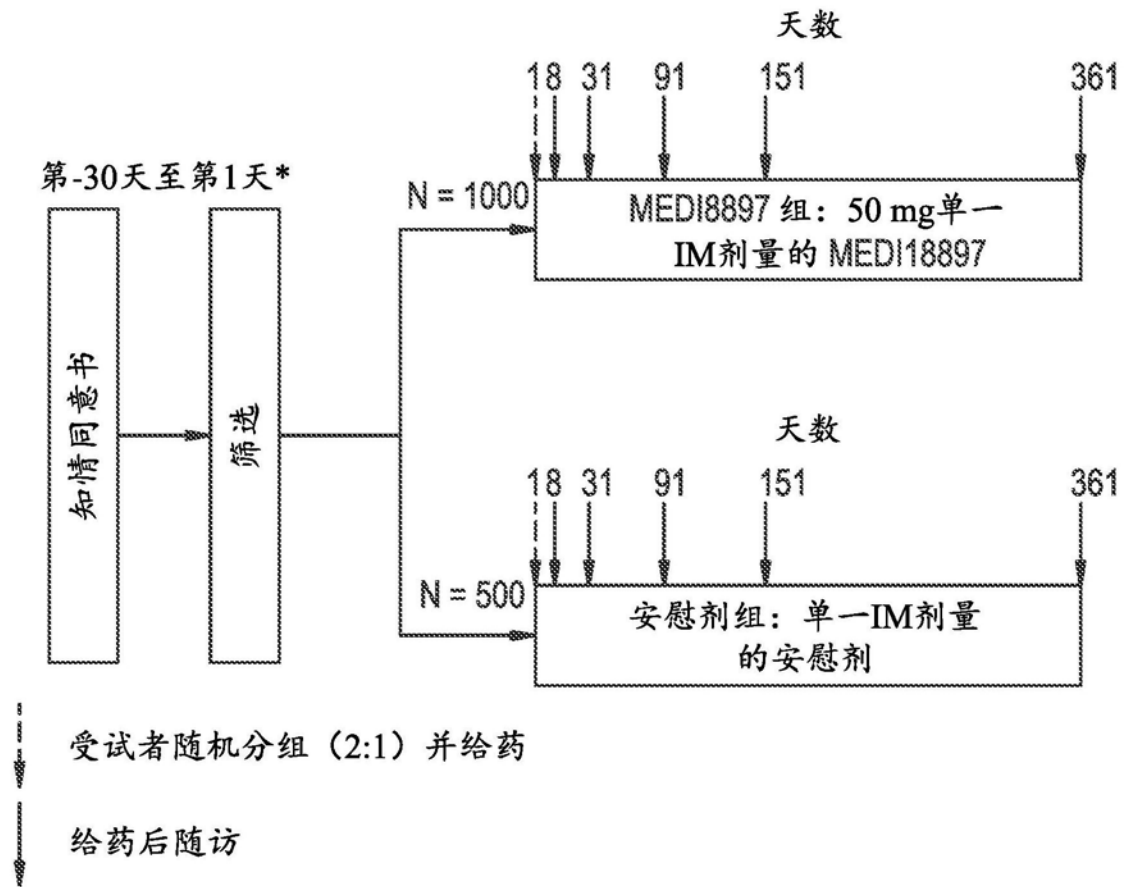


图3

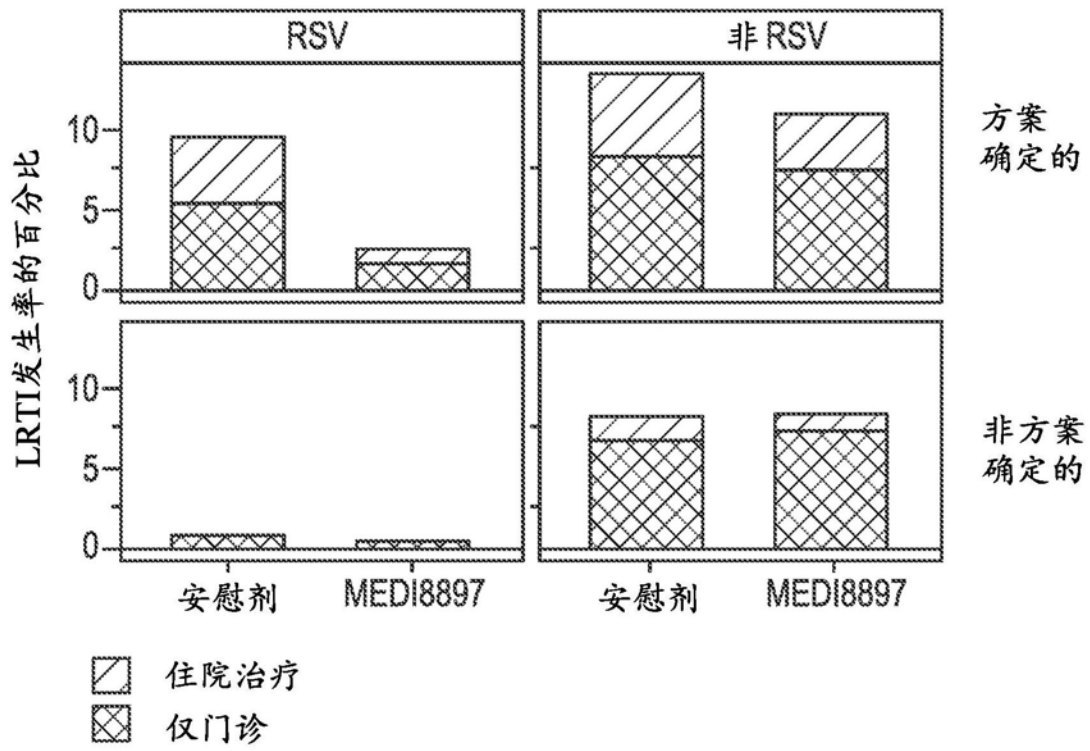


图4

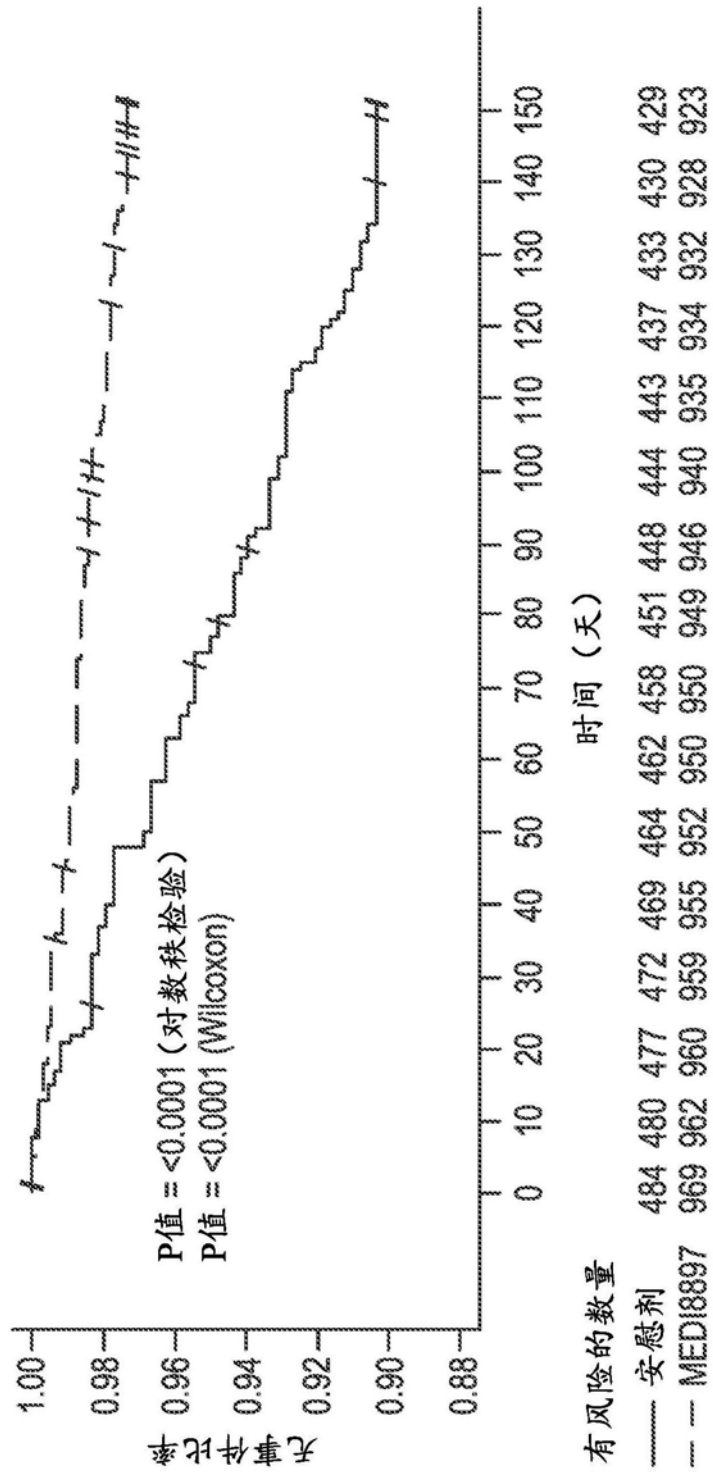


图5

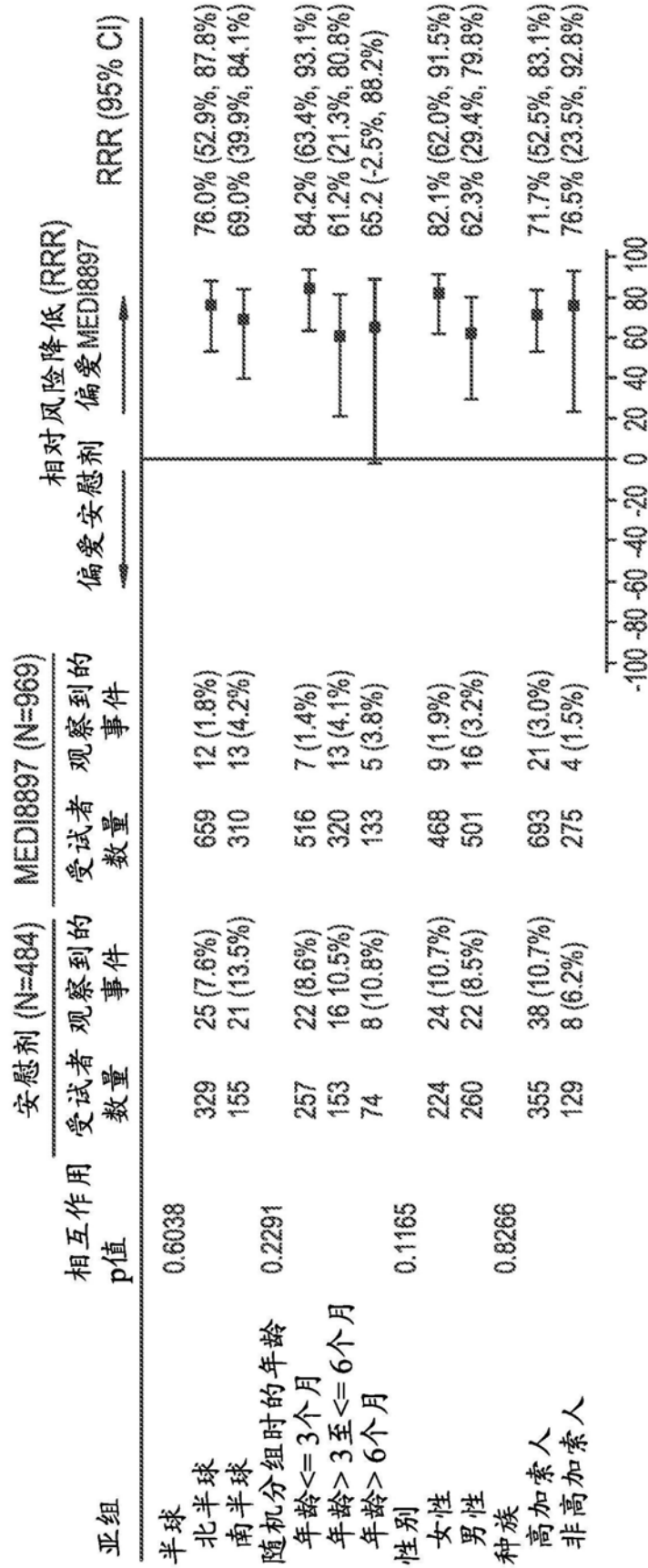


图6A

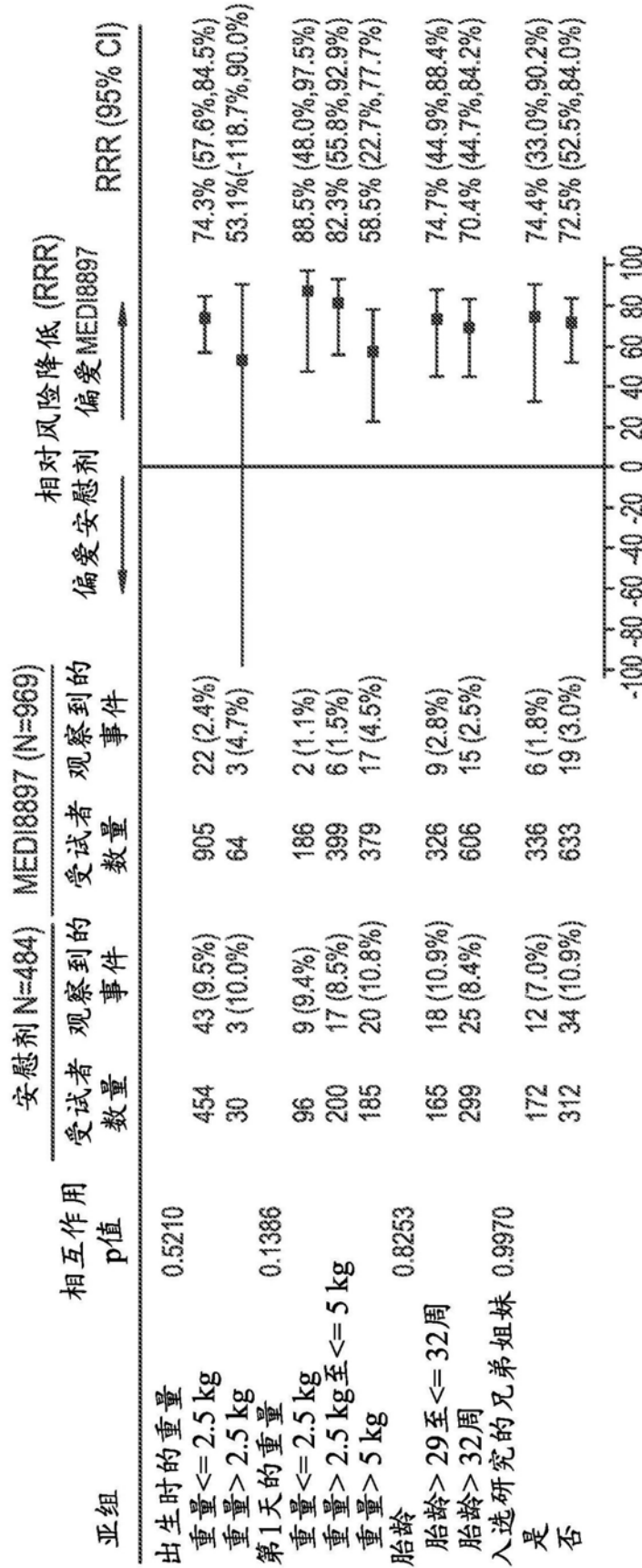


图6B

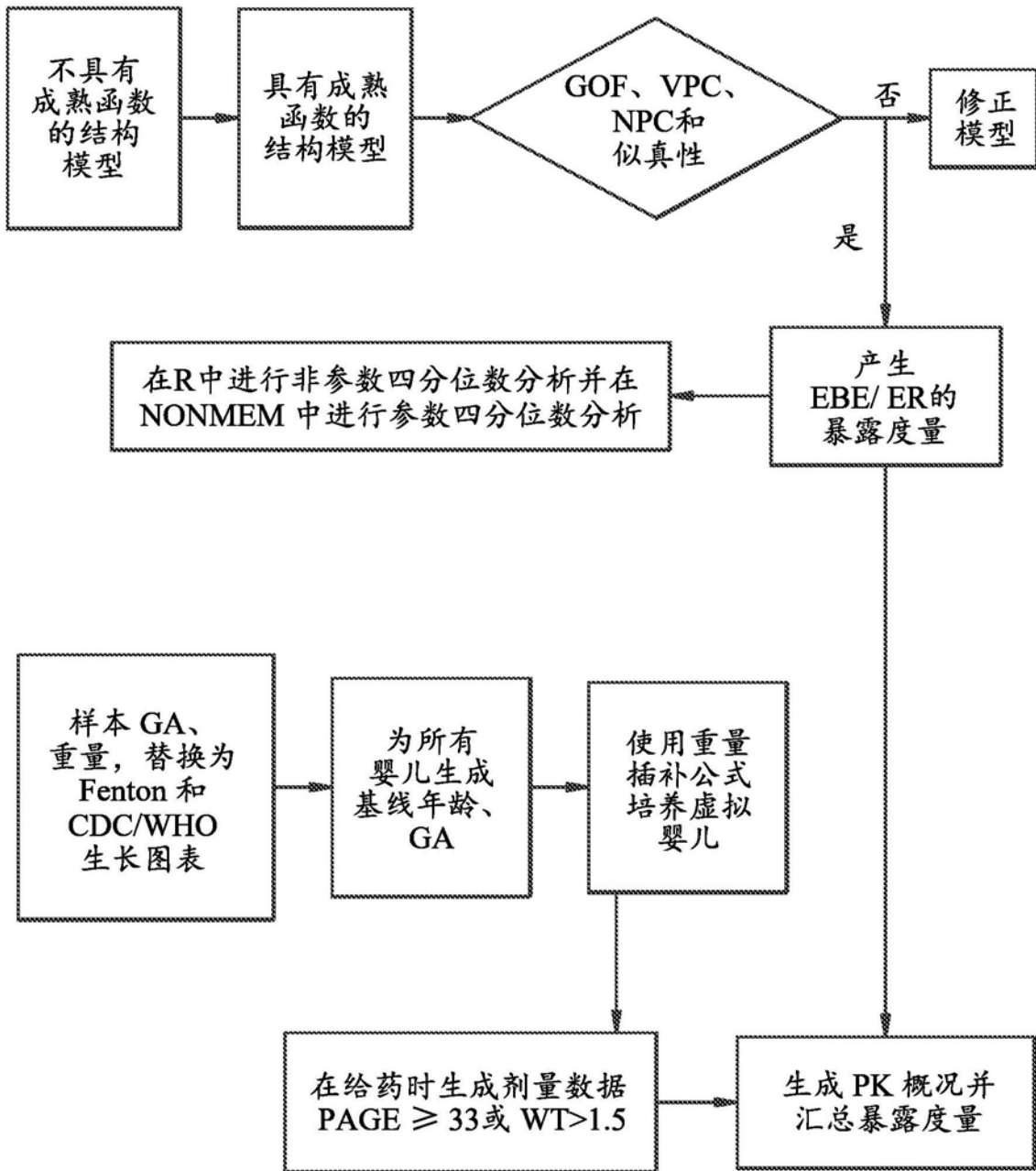


图7

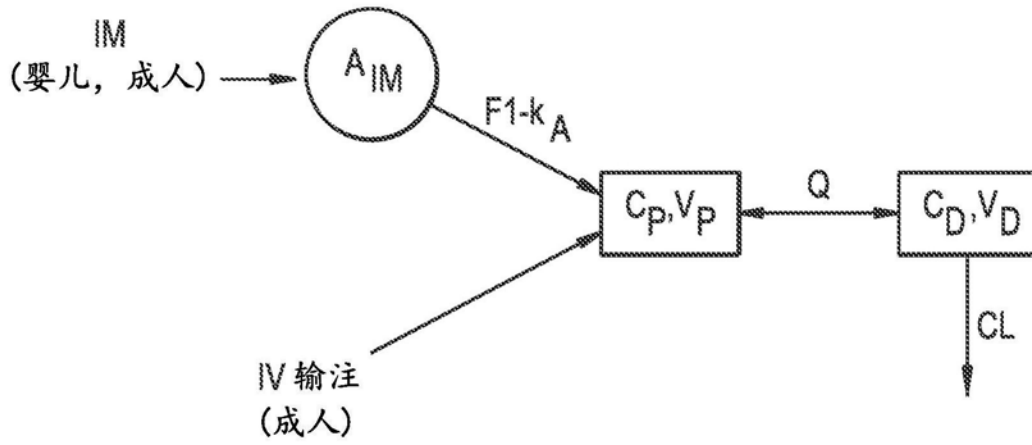


图8

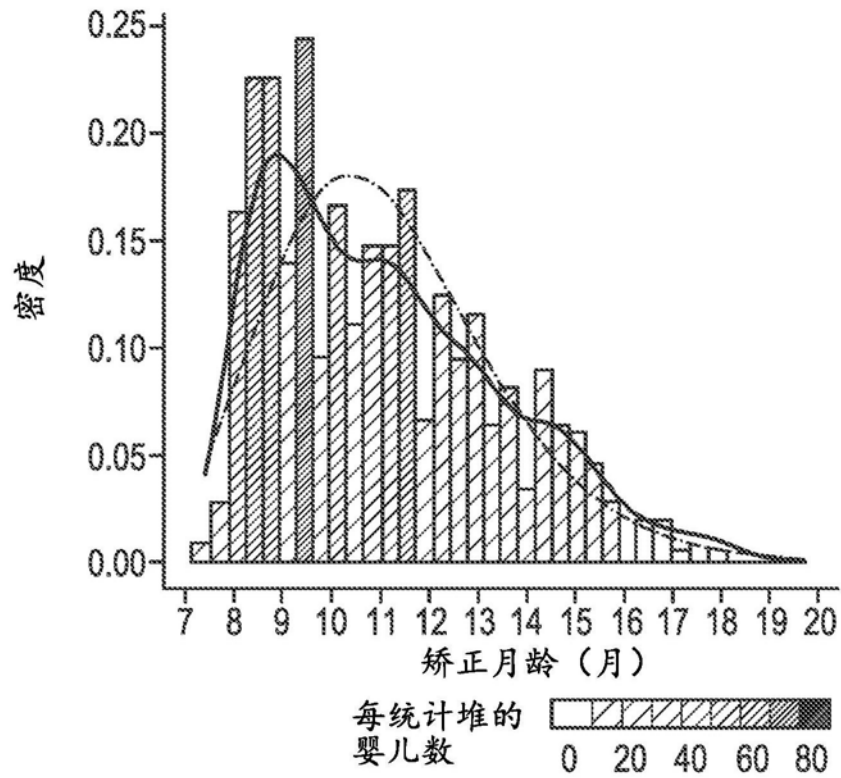


图9A

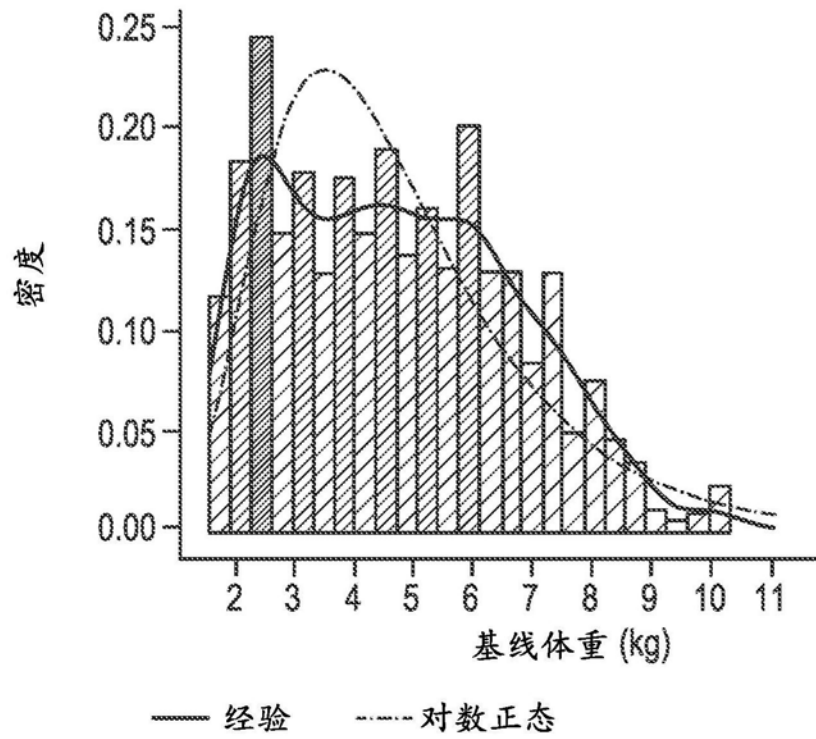


图9B

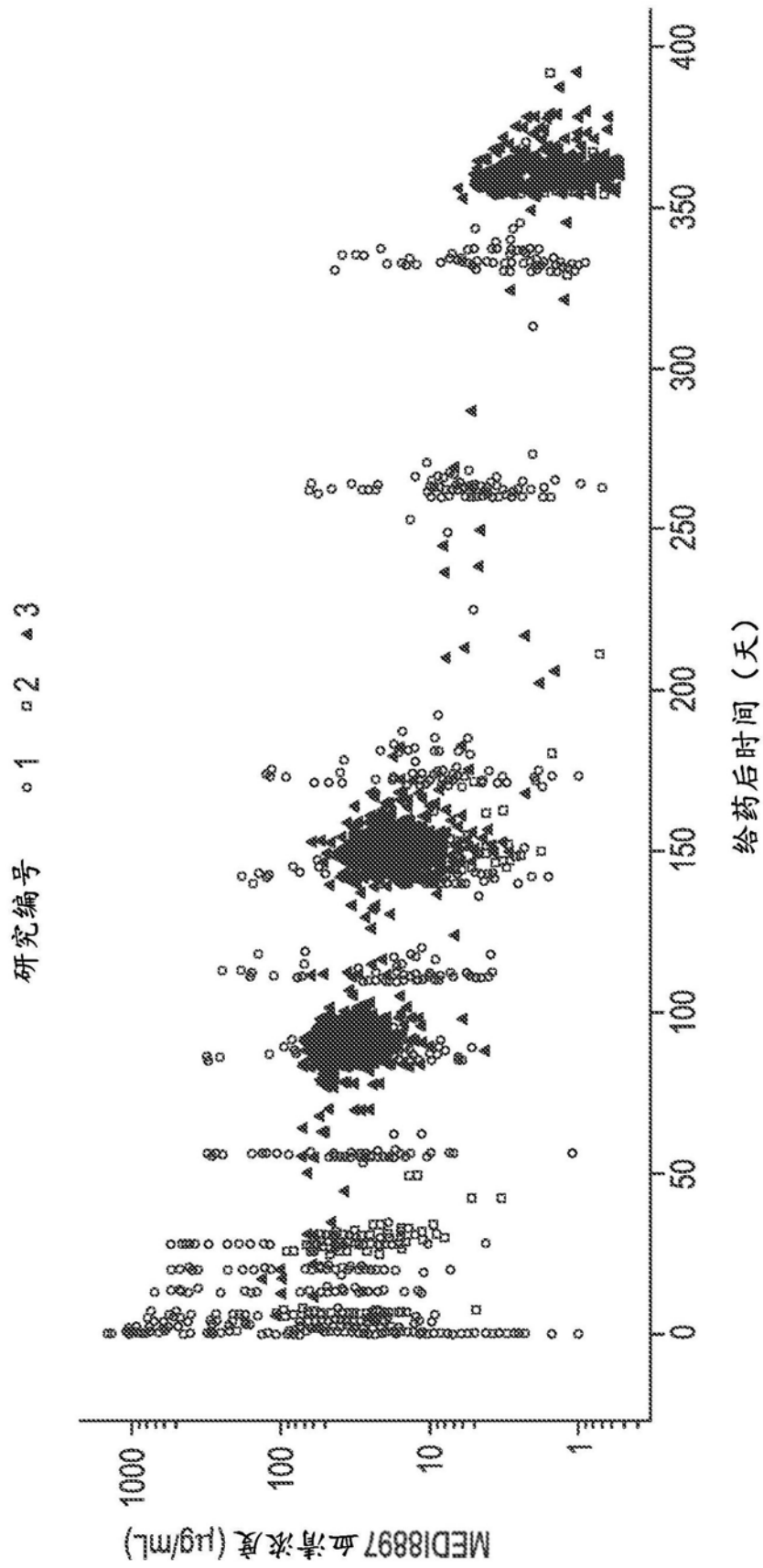


图10

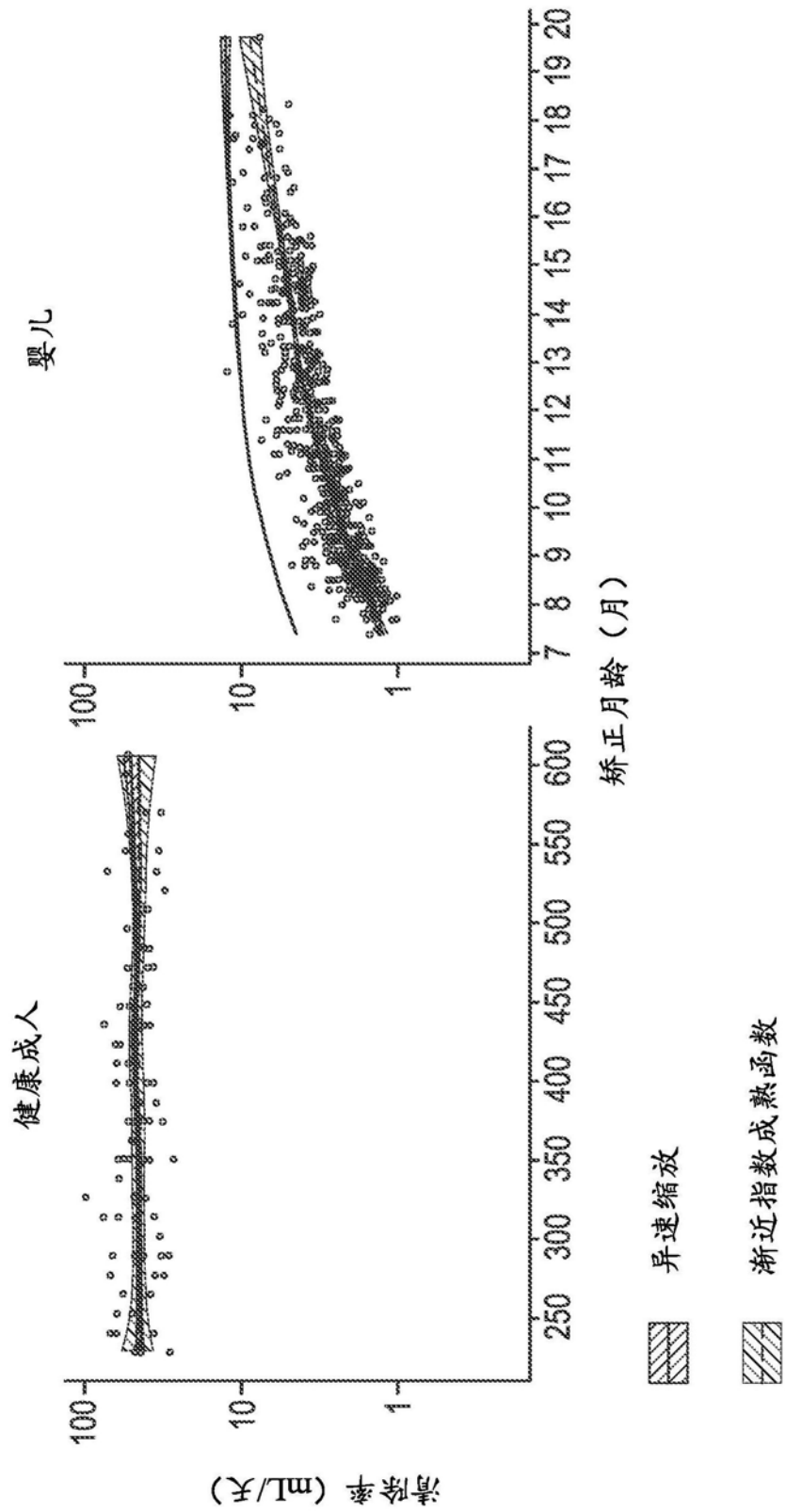


图11

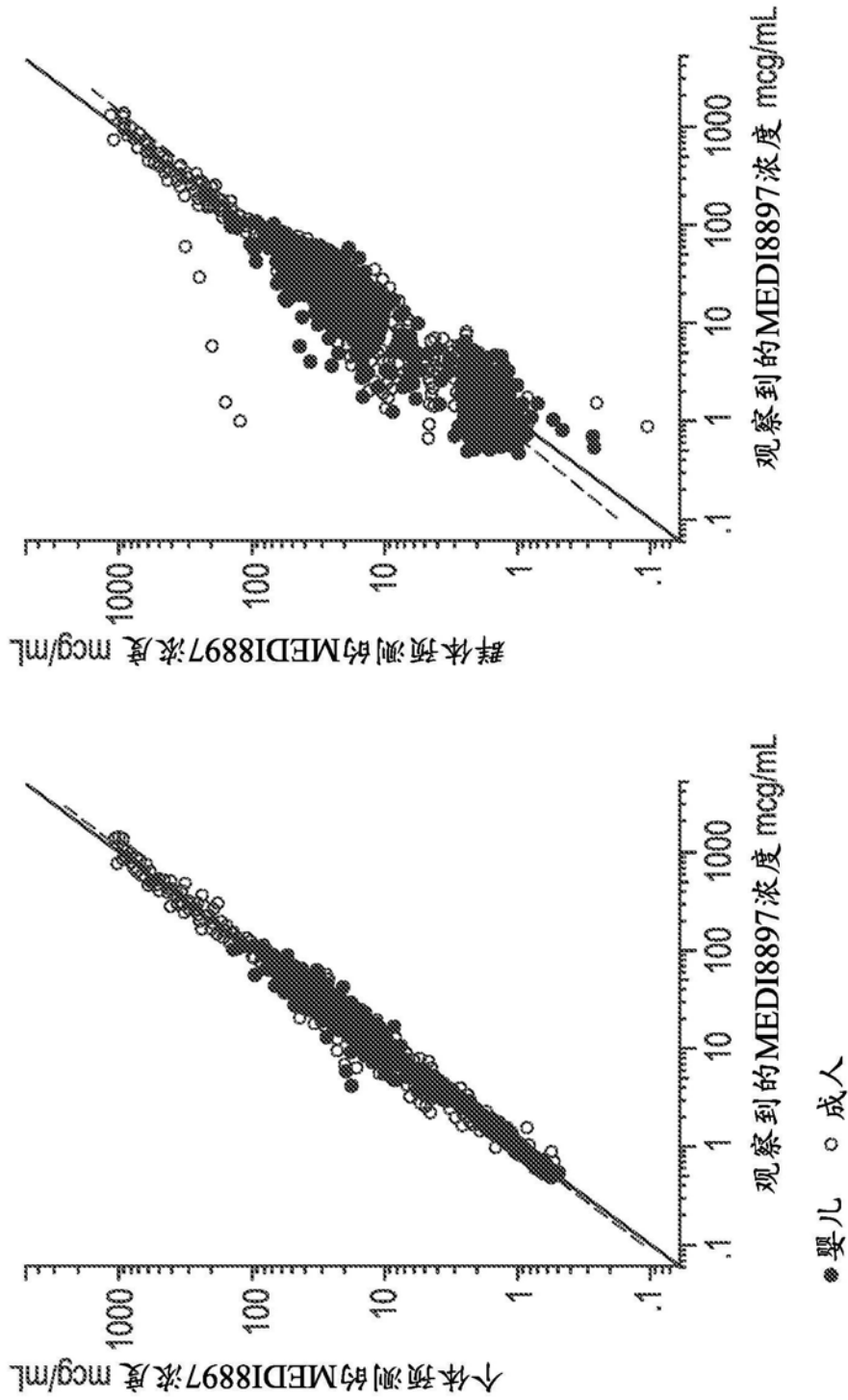


图12

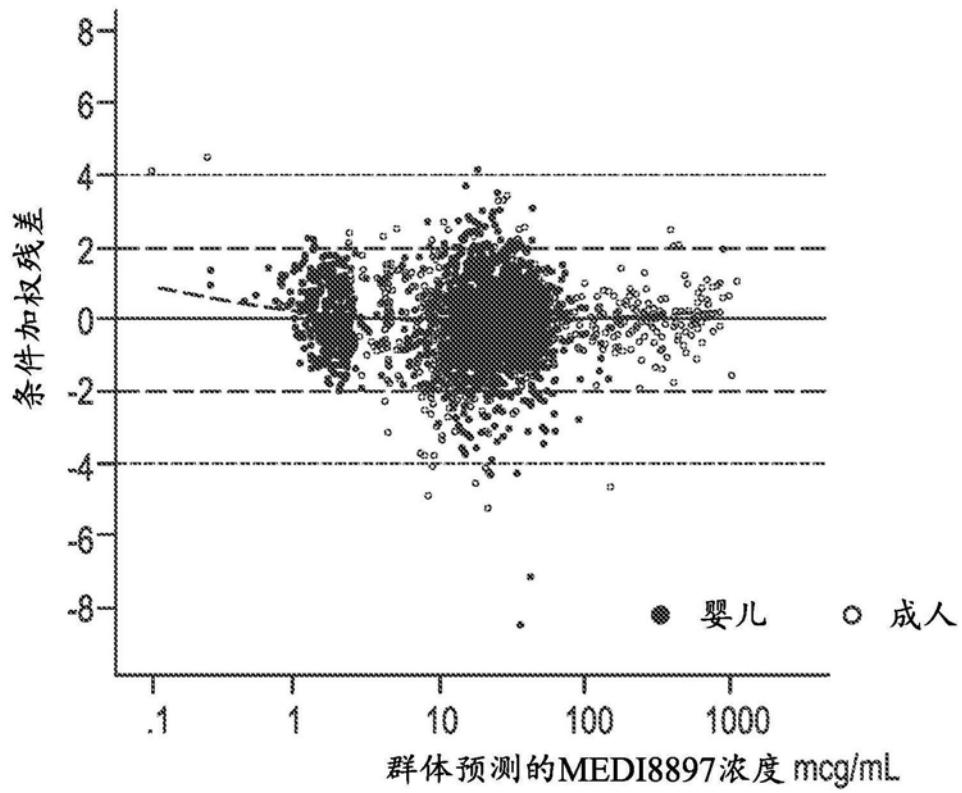


图13A

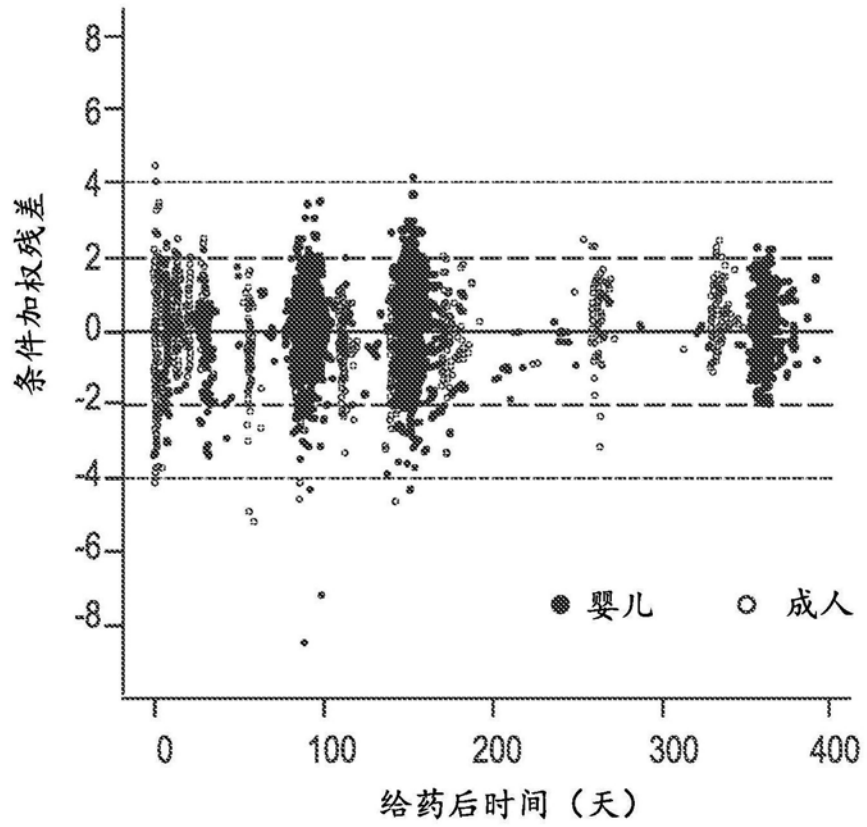


图13B

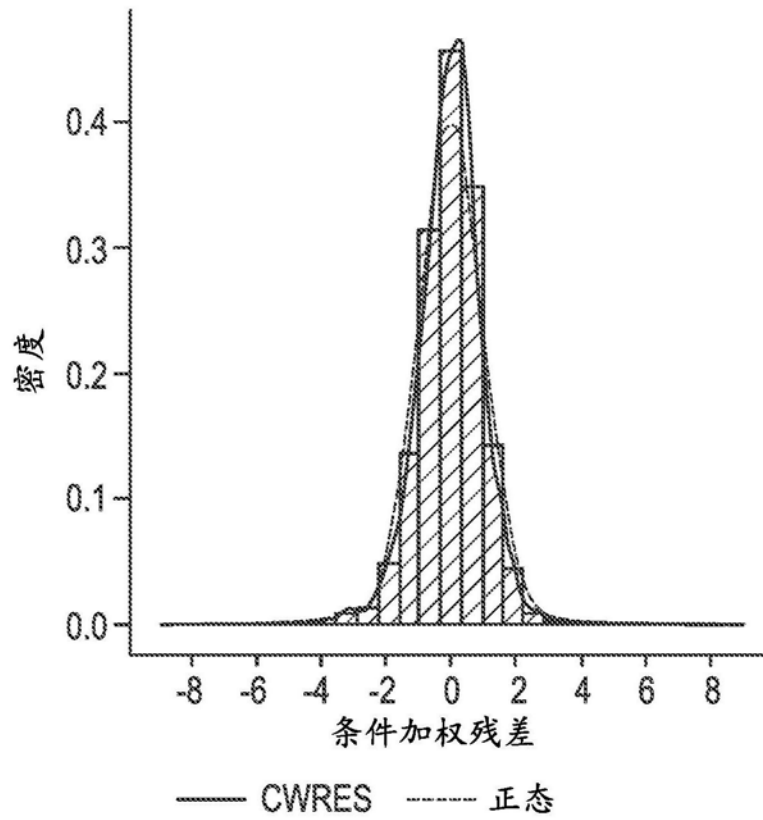


图13C

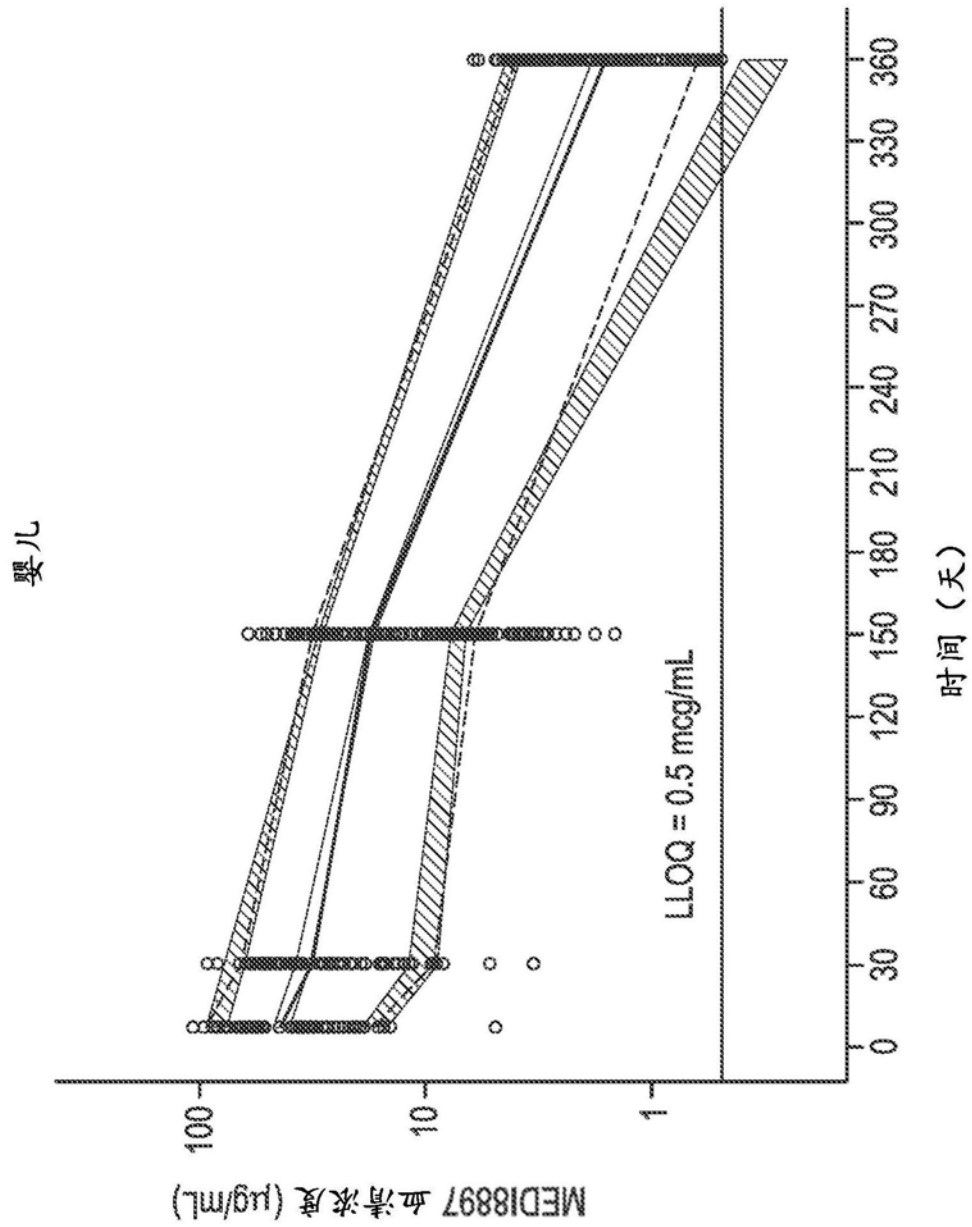


图14

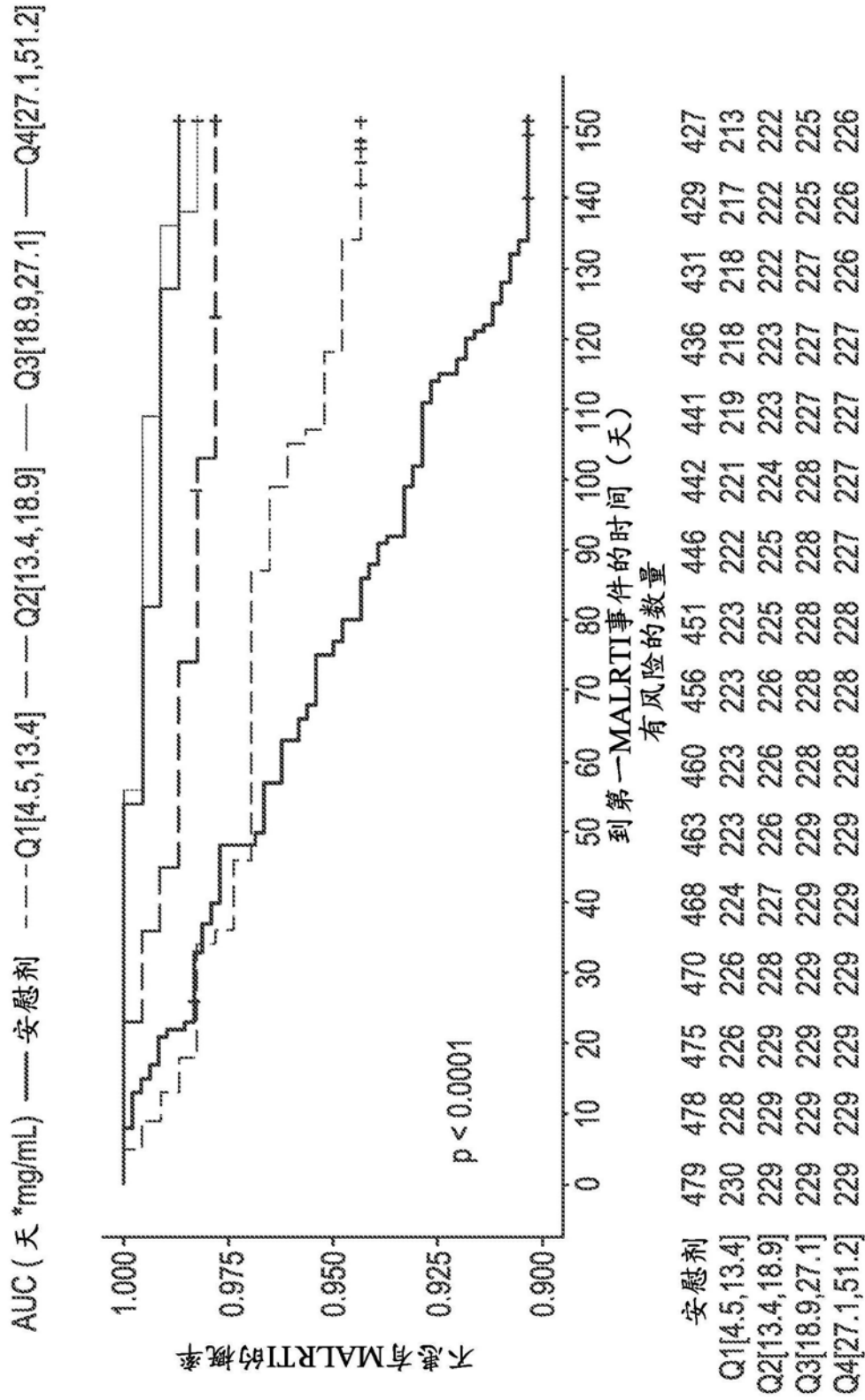


图15

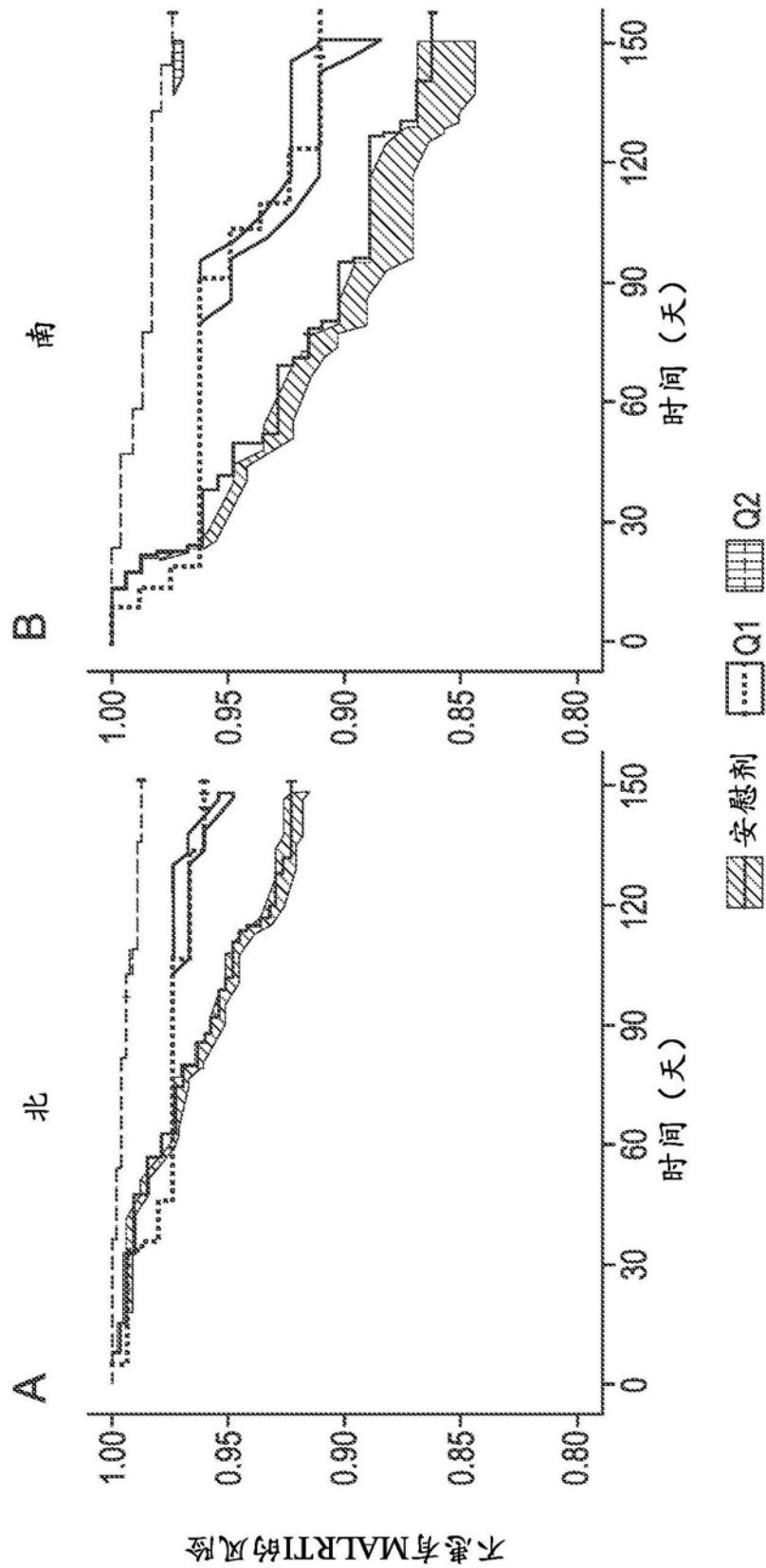


图16

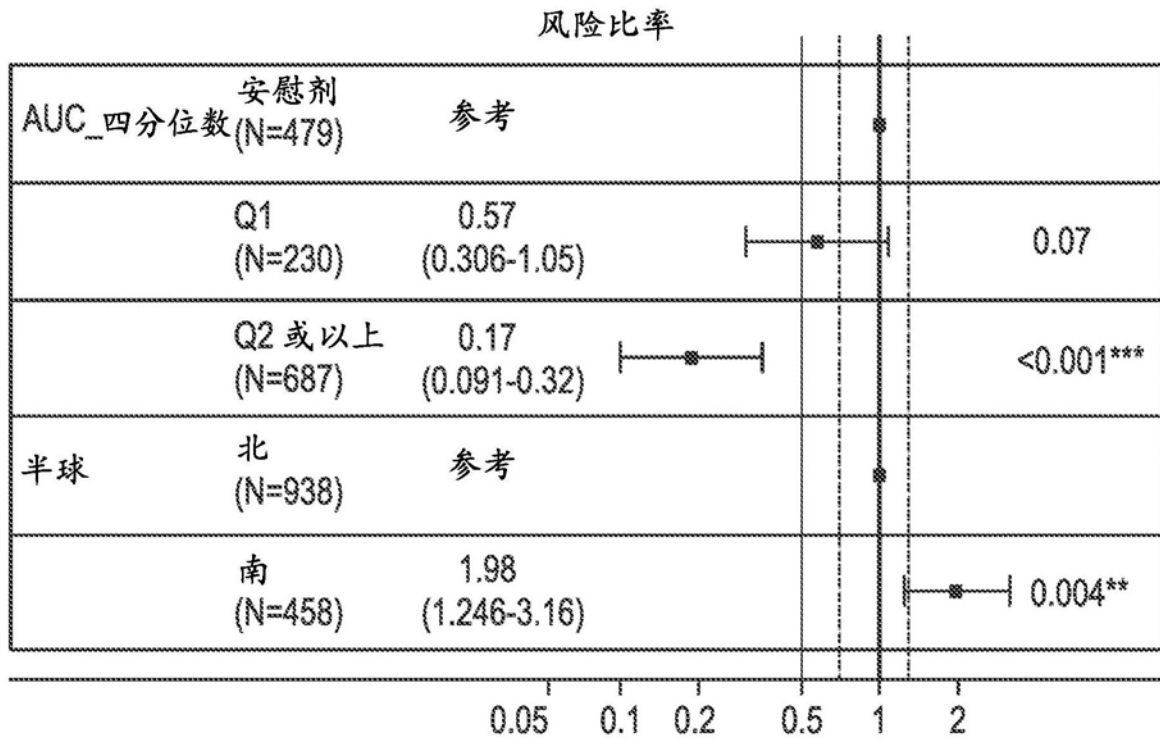


图17

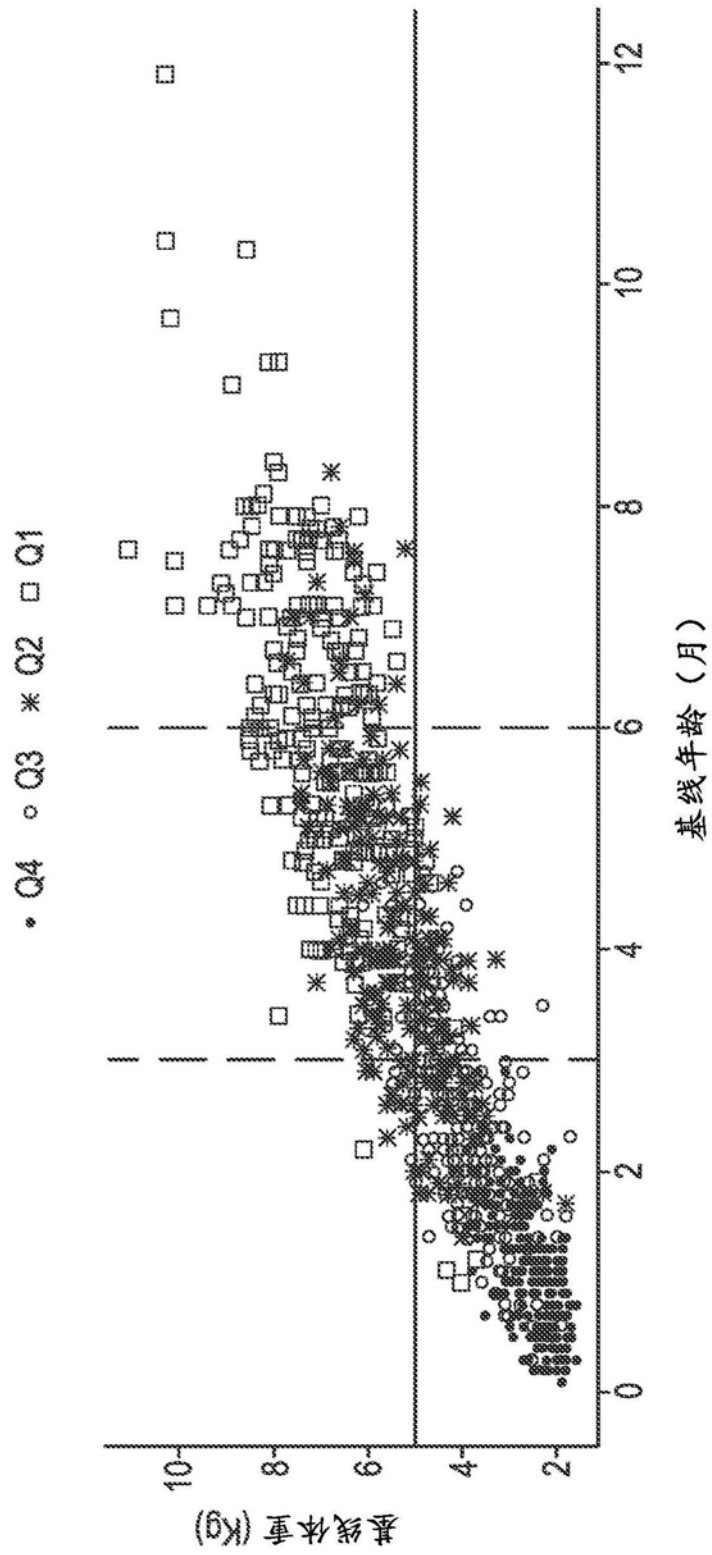


图18

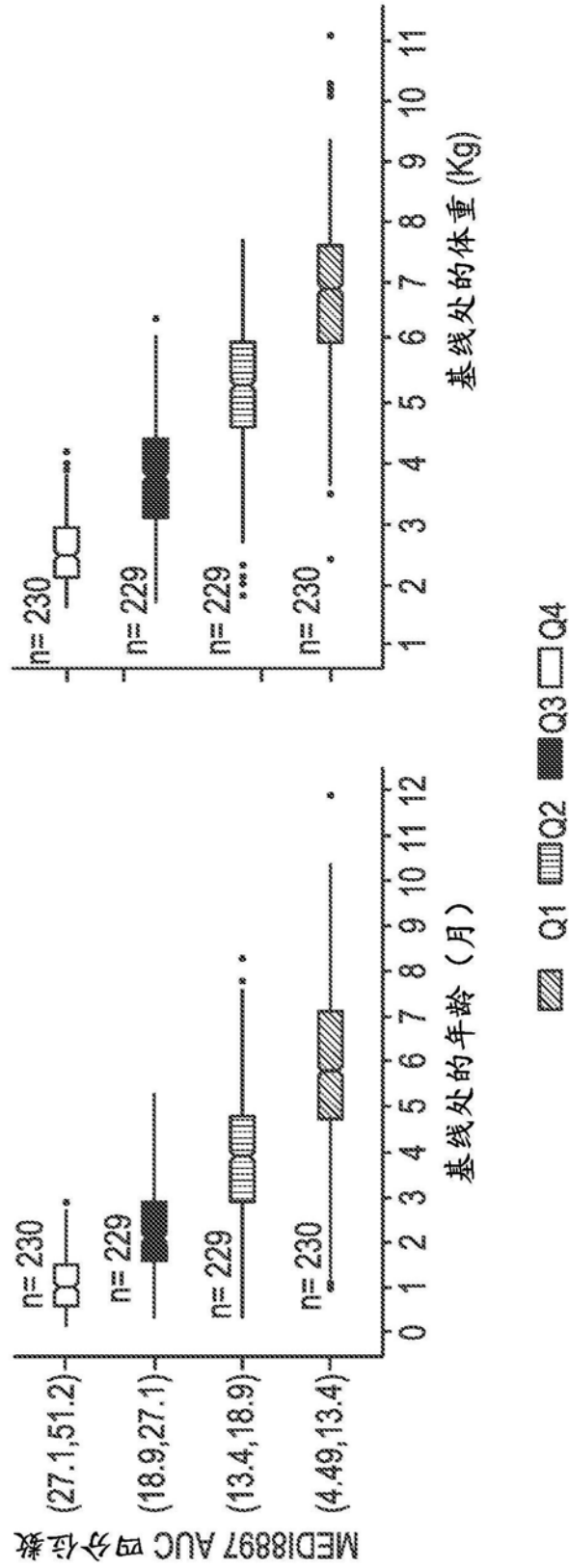


图19

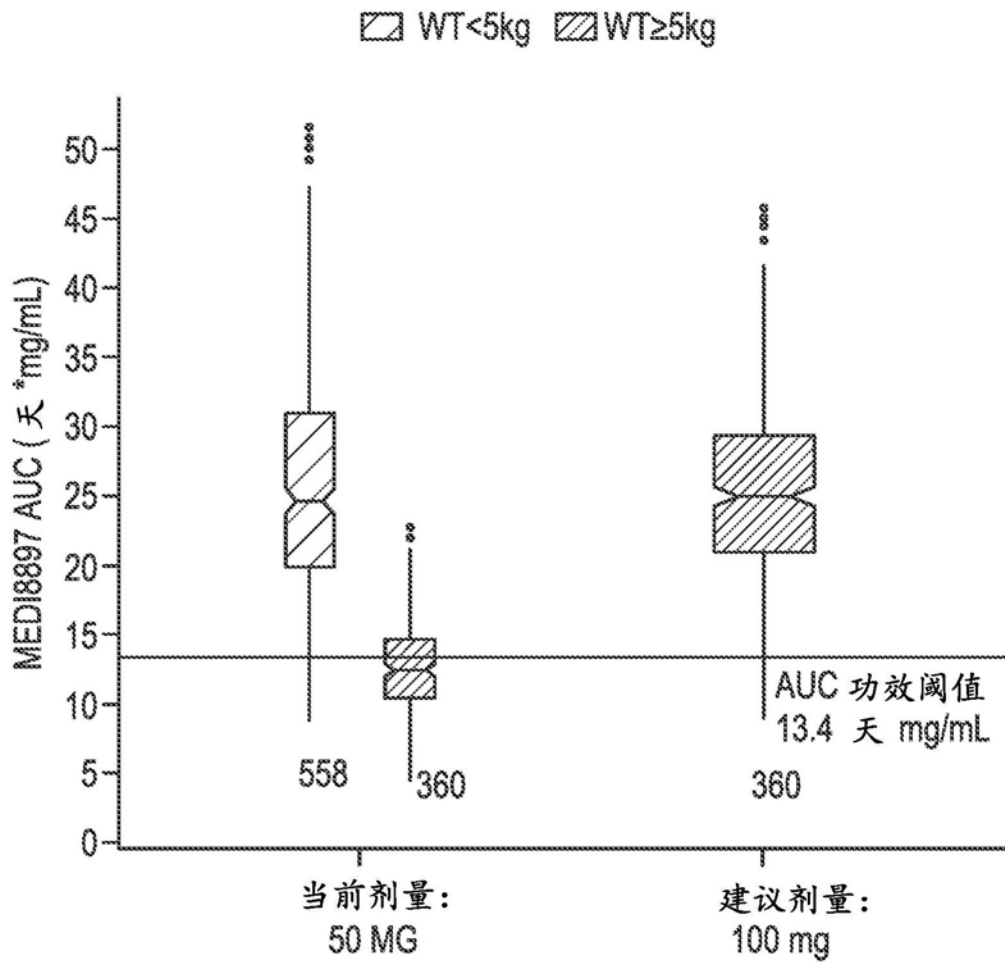


图20

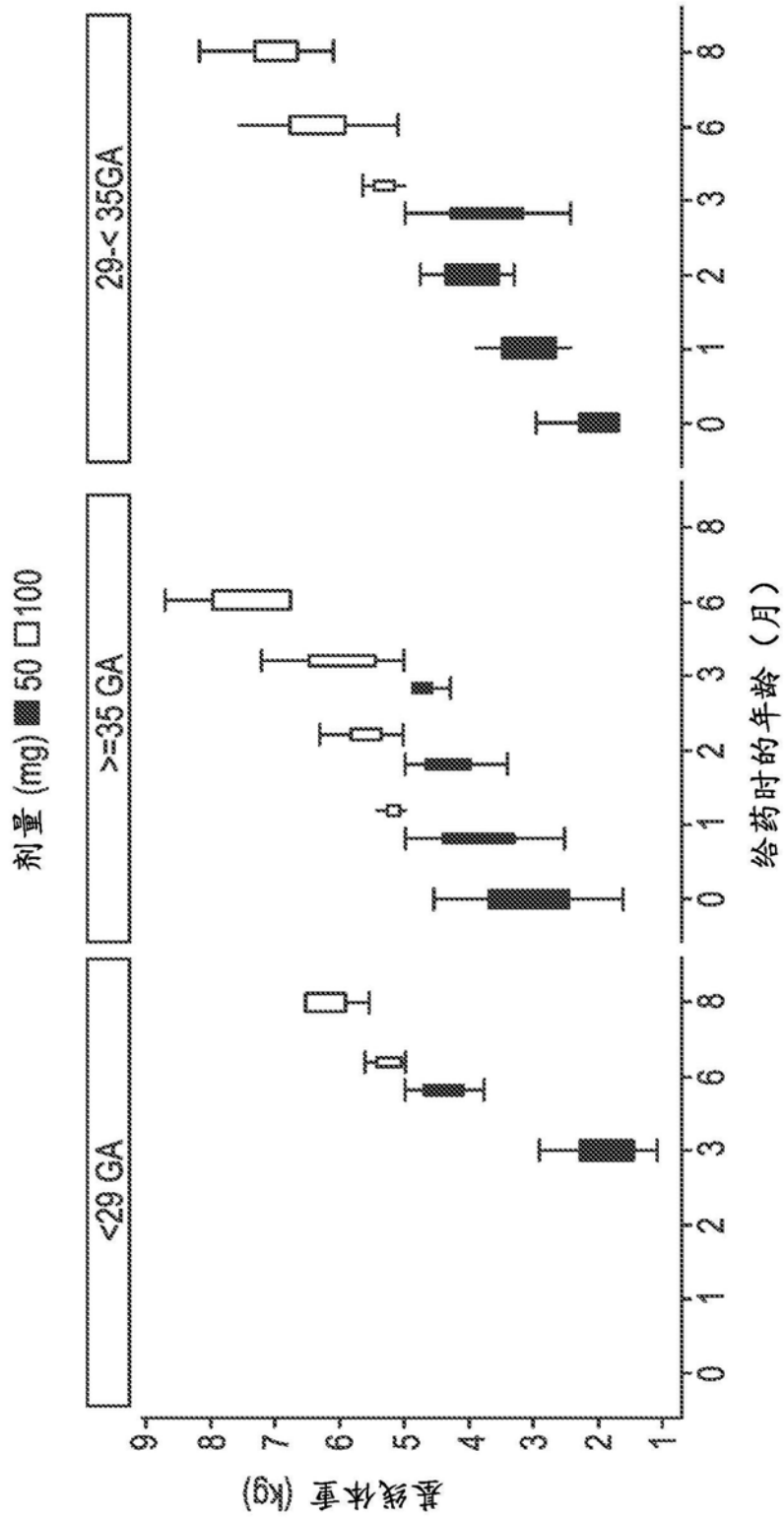


图21

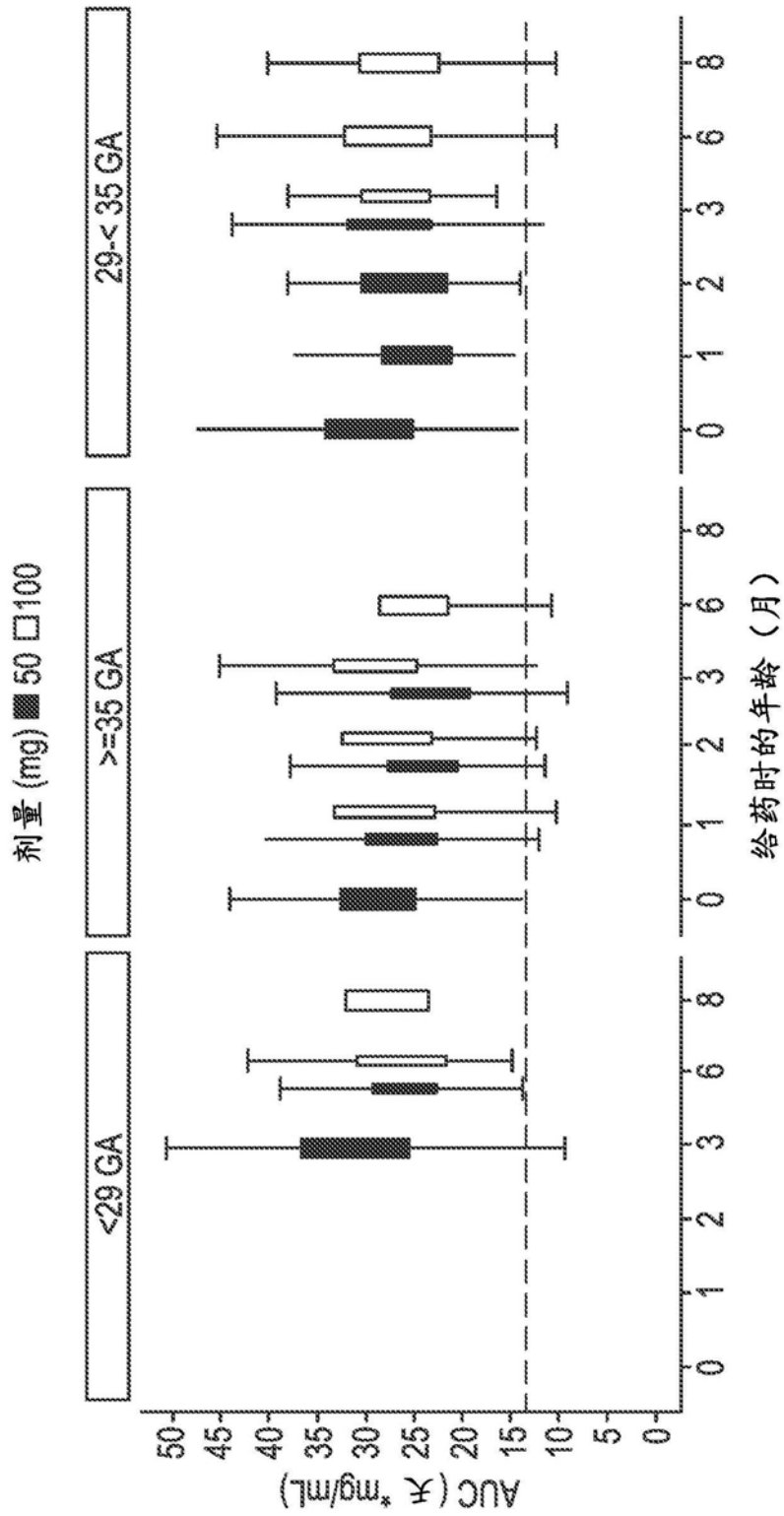


图22

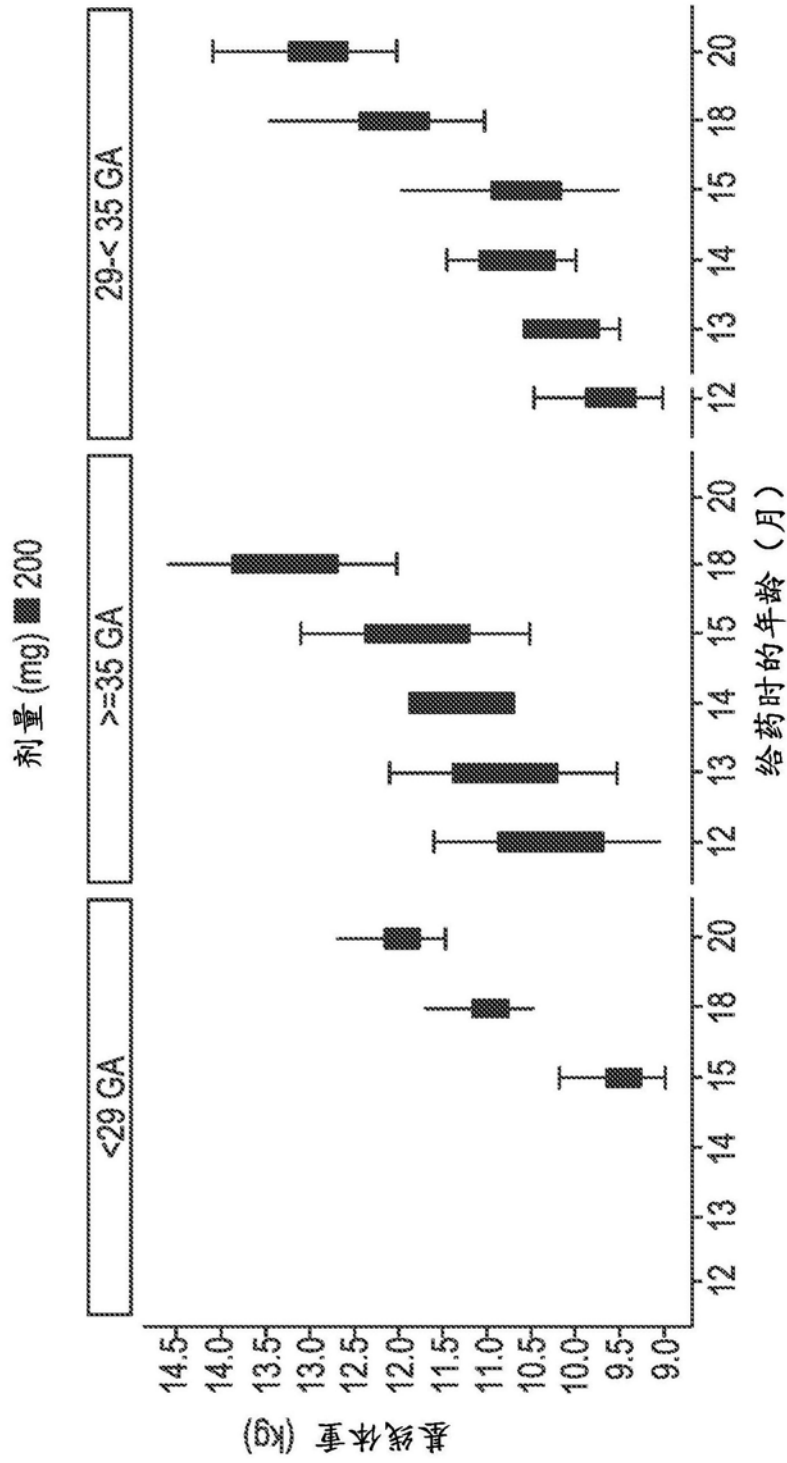


图23

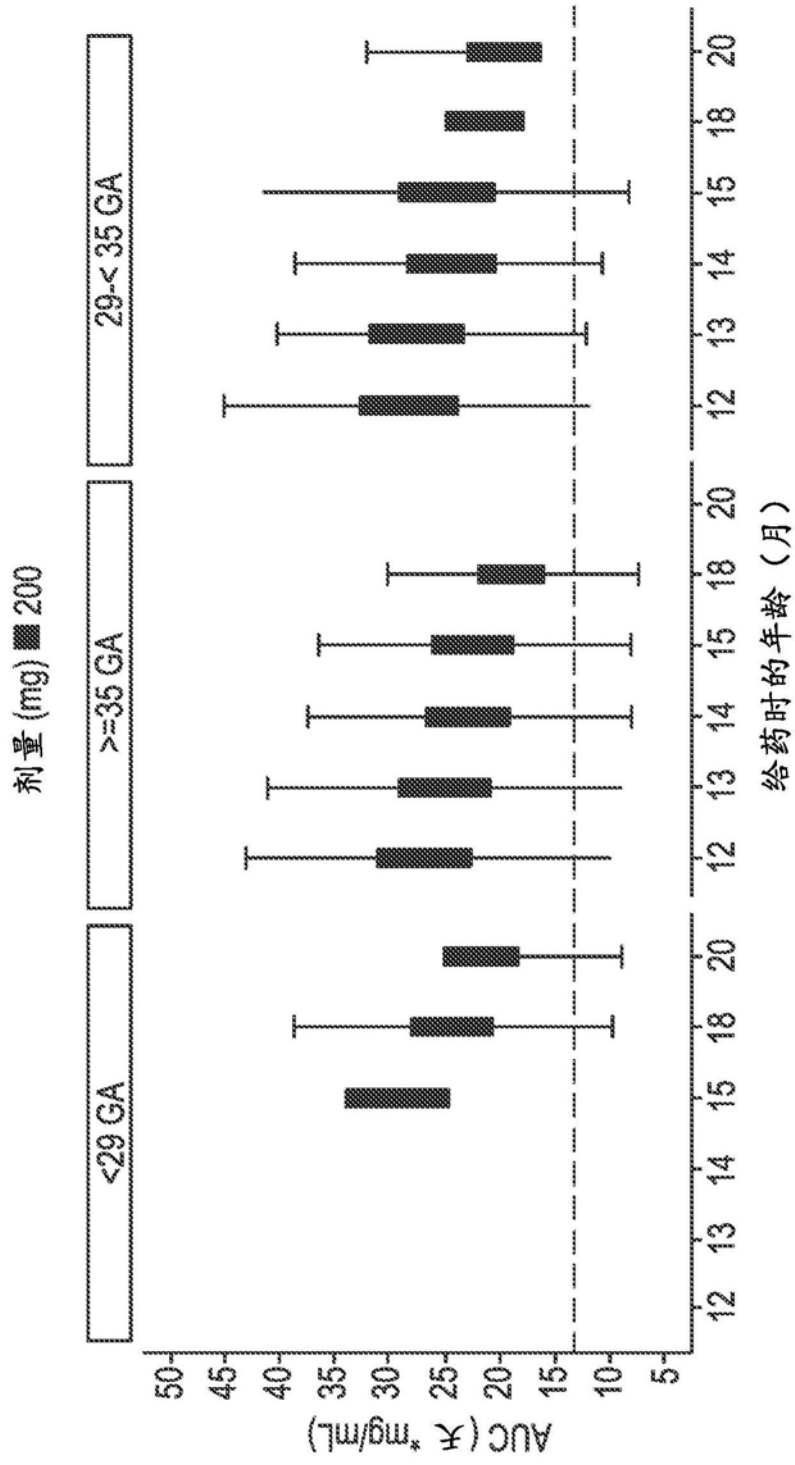


图24

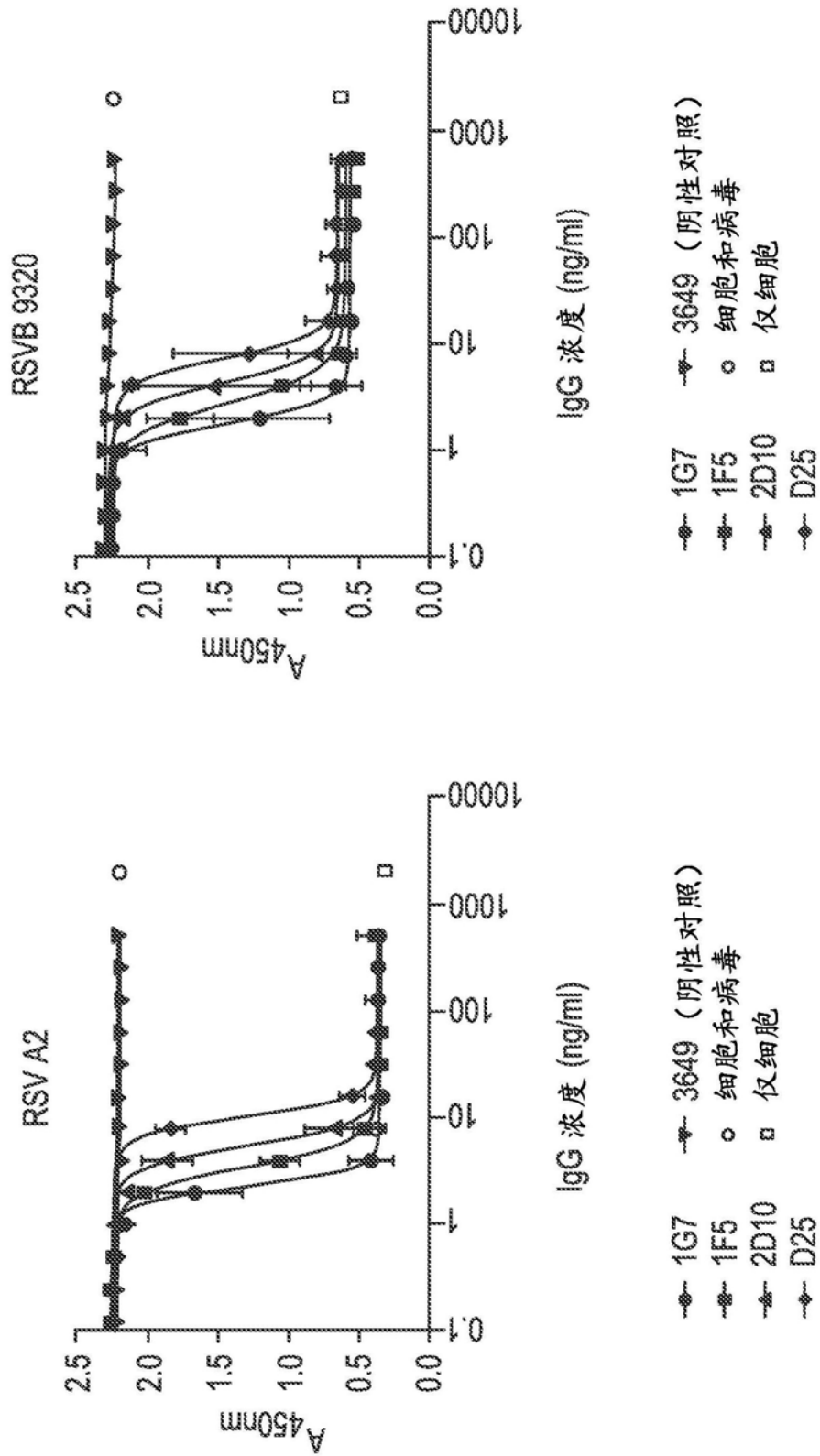


图25

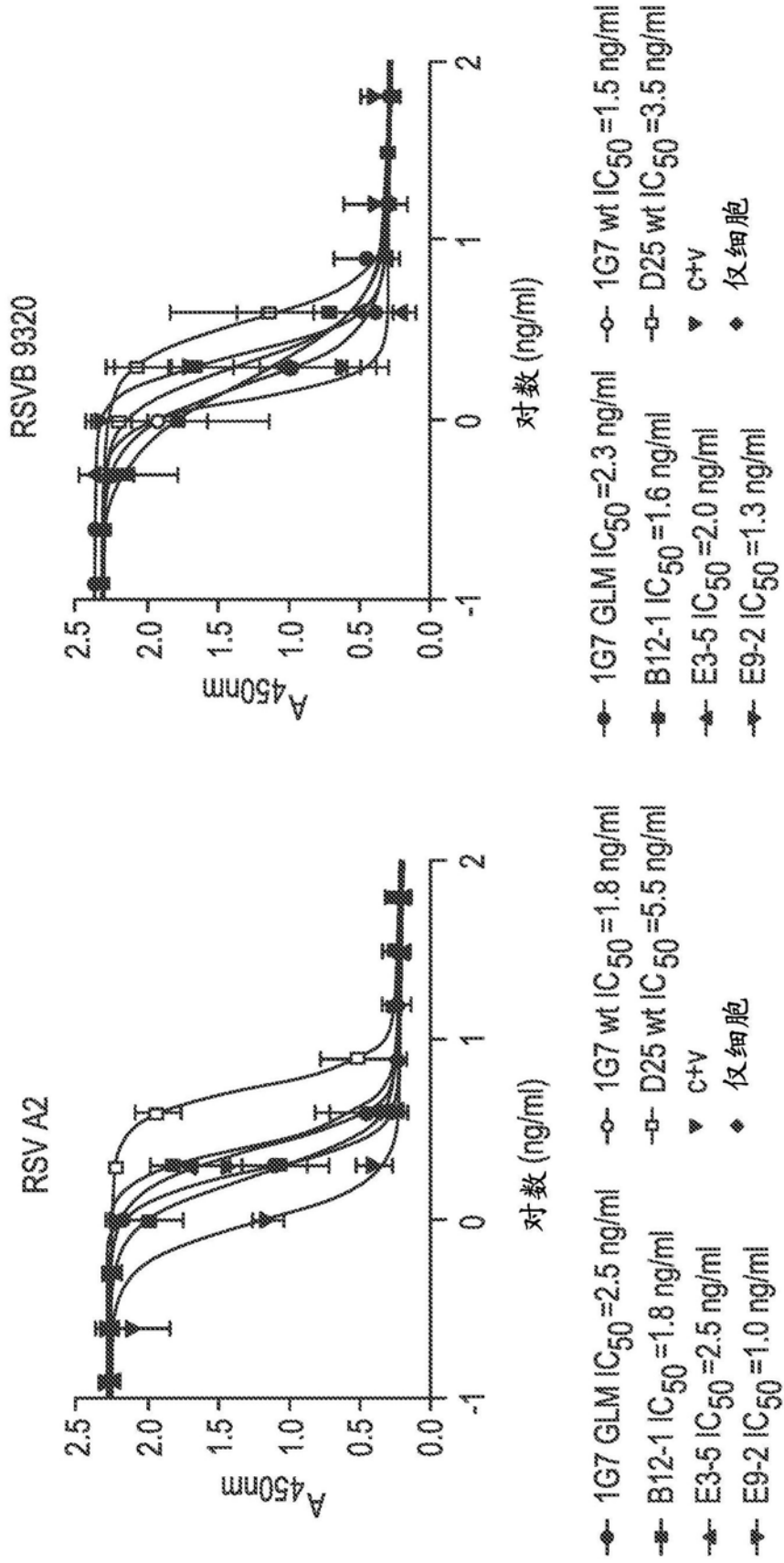


图26

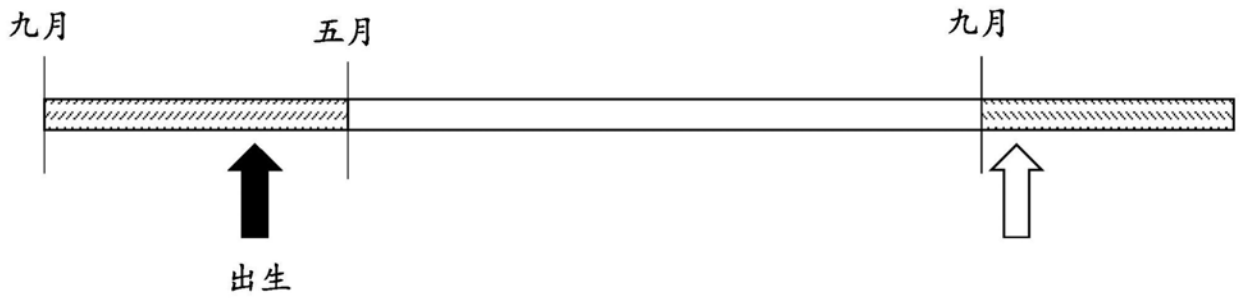


图27A

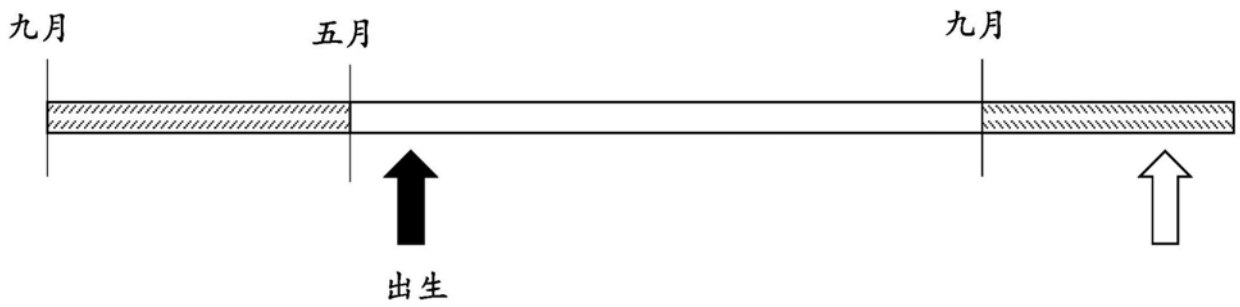


图27B