



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119326881 A

(43) 申请公布日 2025. 01. 21

(21) 申请号 202411307488.2

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2020.02.13

A61K 39/395 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 21/04 (2006.01)

62/805,350 2019.02.14 US

C07K 16/18 (2006.01)

62/814,935 2019.03.07 US

(62) 分案原申请数据

202080021230.X 2020.02.13

(71) 申请人 亚力兄制药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 K·藤田 N·拉姆帕尔 W-J·潘

K·帕特拉

(74) 专利代理机构 广州文冠倪律知识产权代理

事务所(普通合伙) 44348

专利代理师 何锦标 张玉颖

权利要求书5页 说明书78页

序列表(电子公布) 附图15页

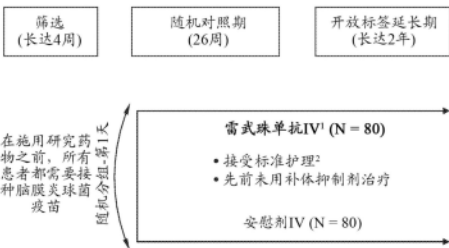
(54) 发明名称

抗C5抗体用于治疗全身型重症肌无力的剂
量和施用

(57) 摘要

提供了使用抗C5抗体或其抗原结合片段来
临床治疗全身型重症肌无力(gMG)的方法。

ALXN1210-MG-306临床方案的
研究设计示意图



¹雷式珠单抗给药方案

负荷剂量=

体重≥40 kg 至<60 kg 的患者为2400 mg, 体重≥60 kg 至<100 kg 的患者为2700 mg, 体重≥100 kg 的患者为3000 mg

维持剂量=

体重≥40 kg 至<60 kg 的患者为3000 mg, 体重≥60 kg 至<100 kg 的患者为3300 mg, 体重≥100 kg 的患者为3600 mg。

²在整个随机对照期内保持稳定的标准护理治疗

缩写: IV = 静脉注射; N = 人数[患者]。

1. 一种用于治疗人患者的重症肌无力(MG)的方法的组合物,所述治疗包括向所述患者施用有效量的所述组合物,其中所述组合物包含抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含如分别在SEQ ID NO:19、18和3中所示的CDR1、CDR2和CDR3重链序列,和如分别在SEQ ID NO:4、5和6中所示的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列。

2. 根据权利要求1使用的组合物,其中所述抗体或所述其抗原结合片段包含与人新生儿Fc受体(FcRn)结合的变体人Fc恒定区,其中变体人Fc CH3恒定区在对应于甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,均采用EU编号。

3. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中所述抗体或所述其抗原结合片段:

(a) 在施用周期的第1天以如下负荷剂量施用一次:

i. 向体重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者施用2400mg,

ii. 向体重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者施用2700mg,或

iii. 向体重 ≥ 100 kg的患者施用3000mg;且

(b) 在所述施用周期的第15天和此后每八周以如下维持剂量:

i. 向体重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者施用3000mg,

ii. 向体重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者施用3300mg,或

iii. 向体重 ≥ 100 kg的患者施用3600mg。

4. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中所述抗体或所述其抗原结合片段包含SEQ ID NO:12的重链可变区和SEQ ID NO:8的轻链可变区。

5. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中所述抗体或所述其抗原结合片段还包含SEQ ID NO:13的重链恒定区。

6. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中所述抗体或所述其抗原结合片段包含:包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列的重链多肽和包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的轻链多肽。

7. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中所述抗体或所述其抗原结合片段在pH 7.4和25°C下以 $0.1\text{nM} \leq K_D \leq 1\text{nM}$ 范围内的亲和力解离常数(K_D)与人C5结合。

8. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中所述抗体或所述其抗原结合片段在pH 6.0和25°C下以 $K_D \geq 10\text{nM}$ 与人C5结合。

9. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中向体重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者施用所述抗体或所述其抗原结合片段:

(a) 在所述施用周期的第1天以2400mg的负荷剂量施用一次;且

(b) 在所述施用周期的第15天和此后每八周以3000mg的维持剂量施用。

10. 根据权利要求1至8中任一项使用的组合物,其中向体重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者施用所述抗体或所述其抗原结合片段:

(a) 在所述施用周期的第1天以2700mg的负荷剂量施用一次;且

(b) 在所述施用周期的第15天和此后每八周以3300mg的维持剂量施用。

11. 根据权利要求1至8中任一项使用的组合物,其中向体重 ≥ 100 kg的患者施用所述抗体或所述其抗原结合片段:

(a) 在所述施用周期的第1天以3000mg的负荷剂量施用一次;且

(b) 在所述施用周期的第15天和此后每八周以3600mg的维持剂量施用。

12. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中所述治疗在所述施用周期期间将所述抗体或所述其抗原结合片段的血清谷浓度维持在100 μ g/mL或更高。

13. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中所述治疗在所述施用周期期间将所述抗体或所述其抗原结合片段的血清谷浓度维持在200 μ g/mL或更高。

14. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中所述治疗将游离抗体或其抗原结合片段浓度维持在0.309至0.5g/mL或更低。

15. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中在所述施用周期之后每八周以3000mg、3300mg或3600mg的剂量施用所述抗体或所述其抗原结合片段,持续长达两年。

16. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中所述抗体或所述其抗原结合片段被配制用于静脉内施用。

17. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中所述患者先前未用补体抑制剂治疗。

18. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中所述施用周期是总共26周的治疗。

19. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中所述治疗导致终末补体抑制。

20. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中所述治疗使得所述患者在治疗26周之后经历重症肌无力日常生活活动(MG-ADL)评分的临床上有意义的改善(降低)。

21. 根据权利要求20使用的组合物,其中所述患者经历的所述临床上有意义的改善是在治疗26周之后所述患者的MG-ADL评分降低至少3分。

22. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中所述治疗引起在治疗26周之后定量重症肌无力(QMG)评分的临床上有意义的改善(降低)。

23. 根据权利要求22使用的组合物,其中所述患者经历的所述临床上有意义的改善是在治疗26周之后所述患者的QMG降低至少5分。

24. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中所述治疗引起在治疗26周之后重症肌无力综合(MGC)评分的临床上有意义的改善(降低)。

25. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中所述治疗引起在治疗26周之后如通过重症肌无力生活质量(MG-QOL 15r)评分所测量的生活质量的气候上有意义的改善(降低)。

26. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中所述治疗引起在治疗26周之后如通过神经QOL疲劳评分所测量的神经疲劳的气候上有意义的改善(降低)。

27. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中所述治疗引起在治疗26周之后如通过欧洲生活质量(EQ-5D-5L)健康状况评分所测量的健康状况的气候上有意义的改善(降低)。

28. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中所述治疗引起在治疗26周之后美国重症肌无力基金会(MGFA)干预后状态(PIS)的临床上有意义的改善(降低)。

29. 根据权利要求1至28中任一项使用的组合物,其中所述重症肌无力是全身型重症肌无力(gMG)。

30. 根据权利要求29使用的组合物,其中所述gMG患者呈抗AChR抗体阳性。

31. 根据前述权利要求中任一项使用的组合物,其中所述抗体是雷武珠单抗。

32. 一种用于治疗人患者的重症肌无力(MG)的试剂盒,所述试剂盒包含:

(a) 一定剂量的抗体或其抗原结合片段,其包含具有SEQ ID NO:12中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,和具有SEQ ID NO:8中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域;和

(b) 根据前述权利要求中任一项使用所述抗体或所述其抗原结合片段的说明书。

33. 根据权利要求32所述的试剂盒,其中所述抗体或所述其抗原结合片段包含与人新生儿Fc受体 (FcRn) 结合的变体人Fc恒定区,其中变体人Fc CH3恒定区在对应于甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,均采用EU编号。

34. 根据权利要求32所述的试剂盒,其中向体重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者施用所述抗体或所述其抗原结合片段:

(a) 在所述施用周期的第1天以2400mg的负荷剂量施用一次;且

(b) 在所述施用周期的第15天和此后每八周以3000mg的维持剂量施用。

35. 根据权利要求32所述的试剂盒,其中向体重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者施用所述抗体或所述其抗原结合片段:

(a) 在所述施用周期的第1天以2700mg的剂量施用一次;且

(b) 在所述施用周期的第15天和此后每八周以3300mg的维持剂量施用。

36. 根据权利要求32所述的试剂盒,其中向体重 ≥ 100 kg的患者施用所述抗体或所述其抗原结合片段:

(a) 在所述施用周期的第1天以3000mg的剂量施用一次;且

(b) 在所述施用周期的第15天和此后每八周以3600mg的维持剂量施用。

37. 根据权利要求32至36中任一项所述的试剂盒,其中所述抗体是雷武珠单抗。

38. 一种用于治疗周期中的施用方法的抗体,其中所述抗体包含具有SEQ ID NO:12中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,和具有SEQ ID NO:8中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。

39. 根据权利要求38使用的抗体,其中所述抗体或所述其抗原结合片段包含与人新生儿Fc受体 (FcRn) 结合的变体人Fc恒定区,其中变体人Fc CH3恒定区在对应于甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,均采用EU编号。

40. 根据权利要求38或权利要求39使用的抗体,其中所述抗体:

(a) 在施用周期的第1天以如下负荷剂量施用一次:

i. 向体重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者施用2400mg,

ii. 向体重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者施用2700mg,或

iii. 向体重 ≥ 100 kg的患者施用3000mg;且

(b) 在所述施用周期的第15天和此后每八周以如下维持剂量:

i. 向体重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者施用3000mg,

ii. 向体重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者施用3300mg,或

iii. 向体重 ≥ 100 kg的患者施用3600mg。

41. 根据权利要求38使用的抗体,其中所述抗体在用于MG患者的多次IV剂量之后确定为安全的、可耐受的、有效的且足够非免疫原性的。

42. 根据权利要求38至41中任一项使用的抗体,其中所述抗体是雷武珠单抗。

43. 一种治疗患有重症肌无力 (MG) 的人患者的方法,所述方法包括向所述患者施用有

效量的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含如分别在SEQ ID NO:19、18和3中所示的CDR1、CDR2和CDR3重链序列,和如分别在SEQ ID NO:4、5和6中所示的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列。

44.根据权利要求43所述的方法,其中所述抗体或所述其抗原结合片段包含与人新生儿Fc受体(FcRn)结合的变体人Fc恒定区,其中变体人Fc CH3恒定区在对应于甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,均采用EU编号。

45.根据权利要求41或权利要求44所述的方法,其中所述抗体或所述其抗原结合片段:

(a) 在施用周期的第1天以如下负荷剂量施用一次:

i. 向体重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者施用2400mg,

ii. 向体重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者施用2700mg,或

iii. 向体重 ≥ 100 kg的患者施用3000mg;且

(b) 在所述施用周期的第15天和此后每八周以如下维持剂量:

i. 向体重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者施用3000mg,

ii. 向体重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者施用3300mg,或

iii. 向体重 ≥ 100 kg的患者施用3600mg。

46.根据权利要求41至45中任一项所述的方法,其中所述抗体或所述其抗原结合片段包含SEQ ID NO:12的重链可变区和SEQ ID NO:8的轻链可变区。

47.根据权利要求43至46中任一项所述的方法,其中所述抗体或所述其抗原结合片段还包含SEQ ID NO:13的重链恒定区。

48.根据权利要求43至47中任一项所述的方法,其中所述抗体或所述其抗原结合片段包含:包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列的重链多肽和包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的轻链多肽。

49.根据权利要求43至48中任一项所述的方法,其中所述抗体或所述其抗原结合片段在pH 7.4和25°C下以 $0.1\text{nM} \leq K_D \leq 1\text{nM}$ 范围内的亲和力解离常数(K_D)与人C5结合。

50.根据权利要求43至49中任一项所述的方法,其中所述抗体或所述其抗原结合片段在pH 6.0和25°C下以 $K_D \geq 10\text{nM}$ 与人C5结合。

51.根据权利要求43至50中任一项所述的方法,其中向体重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者施用所述抗体或所述其抗原结合片段:

(a) 在所述施用周期的第1天以2400mg的负荷剂量施用一次;且

(b) 在所述施用周期的第15天和此后每八周以3000mg的维持剂量施用。

52.根据权利要求43至50中任一项所述的方法,其中向体重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者施用所述抗体或所述其抗原结合片段:

(a) 在所述施用周期的第1天以2700mg的负荷剂量施用一次;且

(b) 在所述施用周期的第15天和此后每八周以3300mg的维持剂量施用。

53.根据权利要求43至50中任一项所述的方法,其中向体重 ≥ 100 kg的患者施用所述抗体或所述其抗原结合片段:

(a) 在所述施用周期的第1天以3000mg的负荷剂量施用一次;且

(b) 在所述施用周期的第15天和此后每八周以3600mg的维持剂量施用。

54.根据权利要求43至53中任一项所述的方法,其中所述治疗在所述施用周期期间将

所述抗体或所述其抗原结合片段的血清谷浓度维持在100 μ g/mL或更高。

55. 根据权利要求43至54中任一项所述的方法,其中所述治疗在所述施用周期期间将所述抗体或所述其抗原结合片段的血清谷浓度维持在200 μ g/mL或更高。

56. 根据权利要求43至55中任一项所述的方法,其中所述治疗将游离抗体浓度维持在0.309至0.5 μ g/mL或更低。

57. 根据权利要求43至56中任一项所述的方法,其中在所述施用周期之后每八周以3000mg、3300mg或3600mg的剂量施用所述抗体或所述其抗原结合片段,持续长达两年。

58. 根据权利要求43至57中任一项所述的方法,其中所述抗体或所述其抗原结合片段被配制用于静脉内施用。

59. 根据权利要求43至58中任一项所述的方法,其中所述患者先前未用补体抑制剂治疗。

60. 根据权利要求43至59中任一项所述的方法,其中所述施用周期是总共26周的治疗。

61. 根据权利要求43至60中任一项所述的方法,其中所述治疗导致终末补体抑制。

62. 根据权利要求43至61中任一项所述的方法,其中所述治疗使得所述患者在治疗26周之后经历重症肌无力日常生活活动(MG-ADL)评分的临床上有意义的改善(降低)。

63. 根据权利要求62所述的方法,其中所述患者经历的所述临床上有意义的改善是在治疗26周之后所述患者的MG-ADL评分降低至少3分。

64. 根据权利要求43至63中任一项所述的方法,其中所述治疗引起在治疗26周之后定量重症肌无力(QMG)评分的临床上有意义的改善(降低)。

65. 根据权利要求64所述的方法,其中所述患者经历的所述临床上有意义的改善是在治疗26周之后所述患者的QMG降低至少5分。

66. 根据权利要求43至65中任一项所述的方法,其中所述治疗引起在治疗26周之后重症肌无力综合(MGC)评分的临床上有意义的改善(降低)。

67. 根据权利要求43至65中任一项所述的方法,其中所述治疗引起在治疗26周之后如通过重症肌无力生活质量(MG-QOL15r)评分所测量的生活质量的气候上有意义的改善(降低)。

68. 根据权利要求43至66中任一项所述的方法,其中所述治疗引起在治疗26周之后如通过神经QOL疲劳评分所测量的神经疲劳的气候上有意义的改善(降低)。

69. 根据权利要求43至68中任一项所述的方法,其中所述治疗引起在治疗26周之后如通过欧洲生活质量(EQ-5D-5L)健康状况评分所测量的健康状况的气候上有意义的改善(降低)。

70. 根据权利要求43至69中任一项所述的方法,其中所述治疗引起在治疗26周之后美国重症肌无力基金会(MGFA)干预后状态(PIS)的气候上有意义的改善(降低)。

71. 根据权利要求43至70中任一项所述的方法,其中所述重症肌无力是全身型重症肌无力(gMG)。

72. 根据权利要求71所述的方法,其中所述gMG患者呈抗AChR抗体阳性。

73. 根据权利要求43至72中任一项所述的方法,其中所述抗体是雷武珠单抗。

抗C5抗体用于治疗全身型重症肌无力的剂量和施用

[0001] 本申请为2021年09月18日进入中国国家阶段、申请号为202080021230.X、申请日为2020年02月13日、发明名称为“抗C5抗体用于治疗全身型重症肌无力的剂量和施用”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2019年2月14日提交的美国临时专利申请第62/805,350号和2019年3月7日提交的美国临时申请第62/814,935号的优先权益,所述申请的全部内容出于所有目的通过引用并入本文。

[0004] 参考以电子方式提交的序列表

[0005] 以电子方式提交的ASCII文本文件(名称:701828AX9_0041PC_ST25_Sequence_Listing.txt;大小:55KB;和创建日期:2020年2月10日)中的序列表的内容通过引用以其整体并入本文。

背景技术

[0006] 补体系统与身体的其它免疫系统协同作用,以抵御细胞和病毒病原体的入侵。至少有25种补体蛋白,它们是血浆蛋白和膜辅因子的复杂集合。血浆蛋白约占脊椎动物血清中球蛋白的10%。补体组分通过在一系列复杂但精确的酶裂解和膜结合事件中相互作用来实现其免疫防御功能。由此产生的补体级联导致产生具有调理、免疫调节和裂解功能的产物。

[0007] 重症肌无力(MG)是一种罕见的令人虚弱的神经肌肉接头(NMJ)的获得性自身免疫系统疾病,是由自身抗体(auto-Ab)与参与NMJ处信号传导的蛋白质结合所引起的神经肌肉传递失效而导致。这些蛋白质包括烟碱乙酰胆碱受体(AChR)或较不常见的参与AChR聚类的肌肉特异性酪氨酸激酶(MuSK)。

[0008] MG可能导致危及生命的呼吸衰竭,称为肌无力危象。MG在美国具有每100,000人14-20人的患病率,影响大约60,000个美国人。其等比例影响男性和女性,但女性发病率在20-30岁最高,与之相比,男性的峰值发作年龄在50-60岁或60-70岁。大约15%到20%的受试者会在其病程期间经历肌无力危象,75%发生在诊断2年内,需要住院和通气支持。MG的死亡率为大约4%,大部分因呼吸衰竭所致。

[0009] 重症肌无力的临床特征为随意骨骼肌的无力和易疲劳。MG最初可表现为眼部肌肉无力,影响眼球和眼睑运动,称为眼型MG(oMG)。百分之十的受试者的疾病限于眼部肌肉。百分之九十的受试者患有全身型MG,具有涉及颈部、头部、脊柱、延髓、呼吸或肢体肌肉的肌肉无力。延髓无力涉及受源自脑干球形部分的神经控制的肌肉,且表现为说话、咀嚼、吞咽和头部控制困难。

[0010] 全身型重症肌无力(gMG)患者与眼型重症肌无力(oMG)人群的不同之处在于神经肌肉炎症和由此产生的临床表现不仅限于眼肌,还涉及所有随意肌群:延髓、呼吸、头部、颈部、躯干或周围肌肉,无论是否累及眼睛。严重的无力和毁灭性后果,包括言语不清、构音障碍、吞咽困难、视力模糊、呼吸急促(活动和休息时)、上肢和下肢无力、行动不便、进行日常

生活活动 (ADL) 的能力明显下降、极度疲劳和需要机械通气的肺衰竭发作是gMG的标志。与孤立性oMG患者相比,gMG患者的发病率更高且疾病负担也更高。gMG是一种罕见的疾病,估计患病率为百万分之145到百万分之278。gMG患者患有毁灭性的炎症性神经肌肉病症,治疗选择有限。

[0011] 因gMG加重而住院很常见,需要呼吸支持,包括继发于呼吸衰竭(例如,肌无力危象)的机械通气和放置肠胃管以获得营养支持和预防吞咽困难相关误吸。据报道,有更晚期gMG的患者在诊断后10年的死亡率增加高达40%。

[0012] 虽然MG无法治愈,但存在降低肌肉无力且改善神经肌肉功能的疗法。当前可用的重症肌无力治疗旨在调节神经肌肉传递,抑制致病抗体的产生或影响,或抑制炎症性细胞因子。目前没有特异性靶向NMJ损伤的潜在病理生理学的专门治疗:抗AChR抗体-AChR相互作用通过经典路径和炎症引起补体活化,从而导致破坏NMJ。不存在矫正MG中的自身免疫缺陷的专门治疗。通过免疫抑制疗法(IST)-也就是目前的护理标准,其通常组合胆碱酯酶抑制剂、皮质类固醇和免疫抑制药物(最常见的是硫唑嘌呤[AZA]、环孢菌素和霉酚酸酯[MMF]),大部分患有MG的受试者的疾病受到合理的控制。然而,这些疗法可能并非对所有患者来说都是最佳的,且有一类受试者对IST的反应不足或无法耐受IST,且还有一些受试者需要通过血浆交换(PE)和/或静脉内免疫球蛋白(IVIg)进行反复治疗以维持临床稳定性。

[0013] 在难以控制的情况下,gMG患者会经历持续的炎症、组织破坏和随之而来的严重并发症,包括严重的肌肉无力、活动能力受损、呼吸急促、肺功能衰竭、极度疲劳、误吸风险和ADL显著受损。这些患者通常在成年时被诊断出来,中位发病年龄为36至60岁。由于与gMG相关的并发症,许多患者无法工作或工作能力下降,难以照顾自己 and 他人,并且需要帮助说话、进食、行走、呼吸和执行ADL。

[0014] 不受控制的终末补体活化与实验性自身免疫性gMG的动物模型以及人其它形式的自身免疫性神经病有关。Auto-Ab识别目标神经或肌肉组织,包括AChR,这导致神经或肌肉表面处不受控制的终末补体活化。

[0015] 自身抗体驱动的不受控制的终末补体活化与膜攻击复合物(MAC)依赖性裂解和活化,以及NMJ处的C5a依赖性炎症导致AChR丢失和神经肌肉传递失效。与这个模型一致,在MG患者的NMJ中发现补体组分C3片段(C3a和C3b)和MAC C5b-9。

[0016] 由于MG无法治愈,且标准护理并非对所有患者都有效,因此需要提供用于治疗这些患者的改进方法。

发明内容

[0017] 本文提供用于治疗人患者的全身型重症肌无力(gMG)的组合物和方法,其包括向患者施用抗C5抗体或其抗原结合片段,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段是根据特定临床剂量方案(即,以特定剂量且根据特定给药时间表)施用(或供施用)。

[0018] 雷武珠单抗(ravulizumab)(也称为抗体BNJ441、ALXN1210或Ultomiris™)包含分别具有SEQ ID NO:14和11中所示序列的重链和轻链,或其抗原结合片段和变体。术语BNJ441、ALXN1210、雷武珠单抗和Ultomiris™可在本文件中互换使用,但均指同一抗体。因此,用于本文所描述的方法中的示例性抗体是雷武珠单抗或包含雷武珠单抗的重链和轻链互补决定区(CDR)或可变区(VR)的抗体。

[0019] 在一些实施方案中,所述抗体包含具有SEQ ID NO:12中所示序列的雷武珠单抗的重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,和具有SEQ ID NO:8中所示序列的雷武珠单抗的轻链可变(VL)区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在一些实施方案中,所述抗体包含如分别在SEQ ID NO:19、18和3中所示的CDR1、CDR2和CDR3重链序列,和如分别在SEQ ID NO:4、5和6中所示的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列。

[0020] 在一些实施方案中,所述抗体包含具有分别在SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列的VH和VL区。在一些实施方案中,所述抗体包含如SEQ ID NO:13中所示的重链恒定区。在一些实施方案中,所述抗体包含与人新生儿Fc受体(FcRn)结合的变体人Fc恒定区,其中变体人Fc CH3恒定区在对应于甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,均采用EU编号。

[0021] 在一些实施方案中,所述抗体包含如分别在SEQ ID NO:19、18和3中所示的CDR1、CDR2和CDR3重链序列,和如分别在SEQ ID NO:4、5和6中所示的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列,以及与人新生儿Fc受体(FcRn)结合的变体人Fc恒定区,其中变体人Fc CH3恒定区在对应于甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,均采用EU编号。

[0022] 在一些实施方案中,所述抗体与上述抗体竞争结合C5上的相同表位,和/或与上述抗体结合于C5上的相同表位。在一些实施方案中,所述抗体与上述抗体具有至少约90%的可变区氨基酸序列同一性(例如,与SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8具有至少约90%、95%或99%的可变区同一性)。

[0023] 在一些实施方案中,所述抗体在pH 7.4和25℃下以 $0.1\text{nM} \leq \text{KD} \leq 1\text{nM}$ 范围内的亲和力和解离常数(KD)与人C5结合。在一些实施方案中,所述抗体在pH 6.0和25℃下以 $\text{KD} \geq 10\text{nM}$ 与人C5结合。在一些实施方案中,所述抗体的[(在pH 6.0和25℃下所述抗体或其抗原结合片段针对人C5的KD)/(在pH 7.4和25℃下所述抗体或其抗原结合片段针对人C5的KD)]大于25。

[0024] 在一些实施方案中,根据本文所描述的方法治疗的患者在开始治疗之前的3年内或在开始治疗时接种了针对脑膜炎球菌感染的疫苗。在一些实施方案中,在接受脑膜炎球菌疫苗后不到2周接受治疗的患者也用适当的预防性抗生素治疗直至接种后2周。在一些实施方案中,根据本文所描述的方法治疗的患者接种针对脑膜炎球菌血清型A、C、Y、W135和/或B的疫苗。

[0025] 在一些实施方案中,抗C5抗体或其抗原结合片段的剂量是基于患者的体重。举例来说,在一些实施方案中,基于患者的体重向患者施用约2400mg、约2700mg、约3000mg、约3300mg和/或约3600mg的抗C5抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,向体重 ≥ 40 至 $< 60\text{kg}$ 的患者施用2400mg或3000mg的抗C5抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,向体重 ≥ 60 至 $< 100\text{kg}$ 的患者施用2700mg或3300mg的抗C5抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,向体重 $\geq 100\text{kg}$ 的患者施用3000mg或3600mg的抗C5抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,调整剂量方案以提供最佳的期望反应(例如,有效反应)。

[0026] 在一些实施方案中,抗C5抗体或其抗原结合片段在施用周期的第1天施用一次,在施用周期的第15天施用一次,且此后每八周施用一次。在一些实施方案中,抗C5抗体或其抗原结合片段在施用周期后每八周施用一次,持续长达两年的延长期(例如,以3000mg、

3300mg或3600mg的剂量)。

[0027] 在一些实施方案中,抗C5抗体或其抗原结合片段施用一个或多个施用周期。在一些实施方案中,施用周期是26周。在一些实施方案中,治疗包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11个周期。在一些实施方案中,治疗持续人患者的一生。

[0028] 在一些实施方案中,患者在治疗过程期间从接受一种C5抑制剂转换为不同的C5抑制剂。不同的抗C5抗体可在不同的治疗期期间施用。举例来说,在一些实施方案中,提供了一种治疗正在用依库珠单抗(eculizumab)治疗的患有补体相关病症(例如,全身型重症肌无力(gMG))的人患者的方法,所述方法包括停止用依库珠单抗治疗且将患者转换为用替代补体抑制剂治疗。举例来说,在一些实施方案中,患者在治疗期(例如,26周)期间用依库珠单抗治疗,随后在延长期期间用另一种抗C5抗体(例如,雷武珠单抗)治疗。在一些实施方案中,在诱导阶段期间的施用周期的第1、8、15和22天以900mg的剂量向患者施用依库珠单抗,随后在施用周期的第19天和此后每两周一次施用1200mg的依库珠单抗维持剂量(例如,总共26周),接着用雷武珠单抗治疗长达两年的延长期。在一些实施方案中,提供一种治疗正在用雷武珠单抗治疗的患有补体相关病症的人患者的方法,所述方法包含停止用雷武珠单抗治疗且将患者转换为用替代补体抑制剂治疗。举例来说,患者在治疗期(例如,26周)期间用雷武珠单抗治疗,随后在延长期期间用另一种抗C5抗体(例如,依库珠单抗)治疗。

[0029] 示例性替代补体抑制剂包括但不限于抗体或其抗原结合片段、小分子、多肽、多肽类似物、肽模拟物、siRNA和适体。在一些实施方案中,替代补体抑制剂抑制补体组分C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、因子D、因子B、备解素、MBL、MASP-1、MASP-2中的一种或多种或其生物活性片段。在一些实施方案中,替代补体抑制剂抑制与C5a相关的过敏毒性活性的产生和/或与C5b相关的膜攻击复合物的组装中的一者或两者。在一些实施方案中,替代补体抑制剂选自自由以下组成的组:CR1、LEX-CR1、MCP、DAF、CD59、因子H、眼镜蛇毒液因子、FUT-175、补体抑素(complestatin)和K76 C00H。

[0030] 在一些实施方案中,所描述的治疗方案足以维持抗C5抗体或其抗原结合片段的特定血清谷浓度。举例来说,在一些实施方案中,治疗将抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200、205、210、215、220、225、230、240、245、250、255、260、265、270、280、290、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395或400 μ g/ml或更高。在一些实施方案中,治疗将抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在100 μ g/ml或更高。在一些实施方案中,治疗将抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在150 μ g/ml或更高。在一些实施方案中,治疗将抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在200 μ g/ml或更高。在一些实施方案中,治疗将抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在250 μ g/ml或更高。在一些实施方案中,治疗将抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在300 μ g/ml或更高。在一些实施方案中,治疗将抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在100 μ g/ml与200 μ g/ml之间。在一些实施方案中,治疗将抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在约175 μ g/ml。

[0031] 在一些实施方案中,为了获得有效响应,以维持每毫升患者血液至少50 μ g、55 μ g、60 μ g、65 μ g、70 μ g、75 μ g、80 μ g、85 μ g、90 μ g、95 μ g、100 μ g、105 μ g、110 μ g、115 μ g、120 μ g、125 μ g、

130 μ g、135 μ g、140 μ g、145 μ g、150 μ g、155 μ g、160 μ g、165 μ g、170 μ g、175 μ g、180 μ g、185 μ g、190 μ g、195 μ g、200 μ g、205 μ g、210 μ g、215 μ g、220 μ g、225 μ g、230 μ g、235 μ g、240 μ g、245 μ g、250 μ g、255 μ g或260 μ g抗体的量和频率向患者施用抗C5抗体。在一些实施方案中,以维持每毫升患者血液50 μ g到250 μ g抗体的量和频率向患者施用抗C5抗体。在一些实施方案中,以维持每毫升患者血液100 μ g到200 μ g抗体的量和频率向患者施用抗C5抗体。在一些实施方案中,以维持每毫升患者血液175 μ g抗体的量和频率向患者施用抗C5抗体。

[0032] 在一些实施方案中,为了获得有效响应,以维持最小游离C5浓度的量和频率向患者施用抗C5抗体。举例来说,在一些实施方案中,以维持游离C5浓度为0.2 μ g/mL、0.3 μ g/mL、0.4 μ g/mL、0.5 μ g/mL或更低的量和频率向患者施用抗C5抗体。在一些实施方案中,以维持游离C5浓度为0.309至0.5 μ g/mL或更低的量和频率向患者施用抗C5抗体。在一些实施方案中,本文所描述的治疗在整个治疗期间使游离C5浓度降低超过99%。在一些实施方案中,治疗在整个治疗期间使游离C5浓度降低超过99.5%。

[0033] 抗C5抗体或其抗原结合片段可通过任何合适的方式向患者施用。在一些实施方案中,抗体被配制用于静脉内施用。

[0034] 可使用任何合适的手段来评定本文所提供的治疗方法的功效。在一些实施方案中,对于gMG患者,治疗产生至少一种治疗效果,其选自由以下组成的组但不限于:炎症、组织破坏、严重无力、言语不清、构音障碍、吞咽困难、视力模糊、呼吸急促(活动和休息时)、上肢和下肢无力、活动能力受损、进行日常生活活动(ADL)的能力显著下降、极度疲劳和需要机械通气的肺衰竭发作的减轻或停止。在另一个实施方案中,患者在一个或多个gMG严重程度的测量中具有临床上有意义的改善(降低),所述测量选自由以下组成的组:MG-ADL、QMG、MG-QOL 15r、神经QOL疲劳、EQ-5D-5L、MGFA-PIS和/或MGC。

[0035] 在一些实施方案中,治疗导致终末补体抑制。

[0036] 在一些实施方案中,本公开提供一种包括向患者施用治疗有效量的雷武珠单抗的方法,其中患者对与烟碱乙酰胆碱受体结合的自身抗体(抗AChR)呈阳性且显示出明显的全身无力或重症肌无力的延髓体征和症状,且其中向患者施用雷武珠单抗至少26周。在一些实施方案中,患者先前已接受针对重症肌无力的疗法,包括抗胆碱酯酶抑制剂疗法和免疫抑制剂疗法(IST),且需要长期血浆交换或长期IVIg来维持临床稳定性。

[0037] 在一些实施方案中,通过本文提供的方法治疗的患者在治疗26周后经历重症肌无力日常生活活动(MG-ADL)评分的临床上有意义的改善(降低)。在一些实施方案中,治疗效果将通过在第26周时MG-ADL总评分相对于基线的变化上雷武珠单抗组与安慰剂组之间的平均值差异来估计,而不考虑救援疗法。相应估计值的较低值将指示有益的治疗效果。在一些实施方案中,如本文所定义,当患者的健康处于危险中时,如果未施用救援疗法(例如,紧急情况),或如果患者经历临床恶化,则将允许救援疗法。在一些实施方案中,救援疗法包括高剂量皮质类固醇、PP/PE或IVIg。在一些实施方案中,患者经历的临床上有意义的改善是在治疗26周后患者的MG-ADL评分降低至少3分。在一些实施方案中,对应于第26周MG-ADL 3分反应的二分终点而不考虑救援疗法的治疗效果将通过雷武珠单抗组相较于安慰剂组的相应终点的比例的优势比(OR)来估计。

[0038] 在一些实施方案中,通过本文提供的方法治疗的患者在治疗26周后经历定量重症肌无力(QMG)评分的临床上有意义的改善(降低)。在一些实施方案中,与相对于基线连续终

点的变化相对应的治疗效果将通过在第26周时QMG评分相对于基线的变化上雷武珠单抗组与安慰剂组之间的平均值差异来估计,而不考虑救援疗法。相应估计值的较低值将指示有益的治疗效果。在一些实施方案中,患者经历的临床上有意义的改善是在治疗26周之后患者的QMG评分降低至少5分。在一些实施方案中,对应于第26周QMG 5分反应的二分终点而不考虑救援疗法的治疗效果将通过雷武珠单抗组相较于安慰剂组的相应终点的比例的优势比(OR)来估计。

[0039] 在一些实施方案中,通过本文提供的方法治疗的患者在治疗26周之后经历重症肌无力综合(MGC)评分的临床上有意义的改善(降低)。在一些实施方案中,与相对于基线连续终点的变化相对应的治疗效果将通过在第26周时MGC评分相对于基线的变化上雷武珠单抗组与安慰剂组之间的平均值差异来估计,而不考虑救援疗法。相应估计值的较低值将指示有益的治疗效果。

[0040] 在一些实施方案中,通过本文提供的方法治疗的患者在治疗26周之后经历如通过修订的15-组分重症肌无力生活质量(MG-QOL 15r)评分所测量的生活质量临床上有意义的改善(降低)。在一些实施方案中,与相对于基线连续终点的变化相对应的治疗效果将通过在第26周时MG-QOL1 5r评分相对于基线的变化上雷武珠单抗组与安慰剂组之间的平均值差异来估计,而不考虑救援疗法。相应估计值的较低值将指示有益的治疗效果。

[0041] 在一些实施方案中,通过本文提供的方法治疗的患者在治疗26周之后经历如通过神经QOL疲劳评分所测量的神经疲劳的临床上有意义的改善(降低)。在一些实施方案中,与相对于基线连续终点的变化相对应的治疗效果将通过在第26周时神经QOL评分相对于基线的变化上雷武珠单抗组与安慰剂组之间的平均值差异来估计,而不考虑救援疗法。相应估计值的较低值将指示有益的治疗效果。

[0042] 在一些实施方案中,通过本文提供的方法治疗的患者在治疗26周之后经历如通过EQ-5D-5L健康状况评分所测量的健康状况的临床上有意义的改善(增加)。在一些实施方案中,通过本文提供的方法治疗的患者在治疗26周之后经历如通过EQ-5D-5L指数评分所测量的健康状况的临床上有意义的改善(增加)。在一些实施方案中,通过本文提供的方法治疗的患者在治疗26周之后经历如通过EQ-5D-5L VAS评分所测量的健康状况的临床上有意义的改善(增加)。在一些实施方案中,与相对于基线连续终点的变化相对应的治疗效果将通过在EQ-5D-5L健康状况评分(例如,第26周时EQ-5D-5L指数评分或EQ-5D-5L VAS评分)相对于基线的变化上雷武珠单抗组与安慰剂组之间的平均值差异来估计,而不考虑救援疗法。相应估计值的较低值将指示有益的治疗效果。

[0043] 在一些实施方案中,通过本文提供的方法治疗的患者在治疗26周之后经历如通过MGFA-PIS评分所测量的健康状况的临床上有意义的改善(增加)。与MGFA-PIS终点相对应的治疗效果将通过在第26周时雷武珠单抗组相较于安慰剂组的此终点的顺序类别(从最佳结果开始)的累积比例的比例优势比(OR)来估计,而不考虑救援疗法。OR>1的估计值将指示有益的治疗效果。

[0044] 在一些实施方案中,通过本文提供的方法治疗的患者在治疗26周之后经历如通过本文所定义的全因住院或临床恶化的发生率降低所测量的健康状况的临床上有意义的改善(增加)。在一些实施方案中,26周内与本文所定义的全因住院或临床恶化的二分终点相对应而不考虑救援疗法的治疗效果将通过雷武珠单抗组相较于安慰剂组的相应终点的比

例的优势比 (OR) 来估计。对应于综合住院终点的 $OR < 1$ 的估计值将指示有益的治疗效果, 同样, 对应于响应者终点的 $OR > 1$ 的估计值将指示有益的治疗效果。

[0045] 在一些实施方案中, 本公开提供一种治疗有需要的患者的全身型重症肌无力的方法, 其包括向患者施用雷武珠单抗, 其中患者对与烟碱乙酰胆碱受体结合的自身抗体 (抗 AChR) 呈阳性, 且在接受针对重症肌无力的疗法 (包括抗胆碱酯酶抑制剂疗法和免疫抑制剂疗法 (IST)) 时显示出明显的全身无力或重症肌无力的延髓体征和症状, 或需要长期血浆交换或长期IVIg来维持临床稳定性; 其中使用如本文定义的分阶段给药时间表来施用雷武珠单抗, 且其中患者在选自以下组成的组的至少一种全身型重症肌无力严重程度测量中具有临床上有意义的改善 (降低): MG-ADL、QMG、MG-QOL 15r、神经QOL疲劳、EQ-5D-5L、MGFA-PIS和/或MGC。

[0046] 在一些实施方案中, 本公开提供一种治疗有需要的患者的全身型重症肌无力的方法, 其包括向患者施用雷武珠单抗, 其中患者对与烟碱乙酰胆碱受体结合的自身抗体 (抗 AChR) 呈阳性, 且在接受针对重症肌无力的疗法 (包括抗胆碱酯酶抑制剂疗法和免疫抑制剂治疗 (IST)) 时显示出明显的全身无力或重症肌无力的延髓体征和症状, 且需要长期血浆交换或长期IVIg来维持临床稳定性; 其中使用如本文公开的分阶段给药时间表来施用雷武珠单抗, 且其中患者在选自以下组成的组的两种全身型重症肌无力严重程度测量中具有临床上有意义的改善 (降低): MG-ADL、QMG、MG-QOL 15r、神经QOL疲劳、EQ-5D-5L、MGFA-PIS和/或MGC。

[0047] 在一些实施方案中, 本公开提供一种治疗有需要的患者的全身型重症肌无力的方法, 其包括向患者施用雷武珠单抗, 其中患者对与烟碱乙酰胆碱受体结合的自身抗体 (抗 AChR) 呈阳性, 且在接受针对重症肌无力的疗法 (包括抗胆碱酯酶抑制剂疗法和免疫抑制剂疗法 (IST)) 时显示出明显的全身无力或重症肌无力的延髓体征和症状, 或需要长期血浆交换或长期IVIg来维持临床稳定性; 其中使用如本文公开的分阶段给药时间表来施用雷武珠单抗, 且其中患者在选自以下组成的组的三种全身型重症肌无力严重程度测量中具有临床上有意义的改善 (降低): MG-ADL、QMG、MG-QOL 15r、神经QOL疲劳、EQ-5D-5L、MGFA-PIS和/或MGC。在一些实施方案中, 患者在选自以下组成的组的四种全身型重症肌无力严重程度测量中具有临床上有意义的改善 (降低): MG-ADL、QMG、MG-QOL 15r、神经QOL疲劳、EQ-5D-5L、MGFA-PIS和/或MGC。在一些实施方案中, 患者在五种全身型重症肌无力严重程度测量中具有临床上有意义的改善 (降低), 其中所述五种全身型重症肌无力严重程度测量为MG-ADL、QMG、MG-QOL 15r、神经QOL疲劳、EQ-5D-5L、MGFA-PIS和/或MGC。在一些实施方案中, 患者在六种全身型重症肌无力严重程度测量中具有临床上有意义的改善 (降低), 其中五种全身型重症肌无力严重程度测量为MG-ADL、QMG、MG-QOL 15r、神经QOL疲劳、EQ-5D-5L、MGFA-PIS和/或MGC。在一些实施方案中, 患者在七种全身型重症肌无力严重程度测量中具有临床上有意义的改善 (降低), 其中五种全身型重症肌无力严重程度测量为MG-ADL、QMG、MG-QOL 15r、神经QOL疲劳、EQ-5D-5L、MGFA-PIS和/或MGC。

[0048] 在一些实施方案中, 本公开提供一种治疗有需要的患者的全身型重症肌无力的方法, 其包括通过静脉内输注施用雷武珠单抗。在一些实施方案中, 皮下施用雷武珠单抗。在一些实施方案中, 雷武珠单抗包含根据SEQ ID NO:12的重链氨基酸序列和根据SEQ ID NO:11的轻链氨基酸序列。在一些实施方案中, 雷武珠单抗是包含根据SEQ IDNO:14的重链氨基

酸序列和根据SEQ ID NO:11的轻链氨基酸序列的雷武珠单抗变体。

[0049] 在一些实施方案中,本公开提供一种治疗有需要的患者的全身型重症肌无力的方法,其包括施用抗C5抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体是包含根据SEQ ID NO:27的重链可变区氨基酸序列和根据SEQ ID NO:28的轻链可变区氨基酸序列的抗C5抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述抗体是包含根据SEQ ID NO:35的重链可变区氨基酸序列和根据SEQ ID NO:36的轻链可变区氨基酸序列的抗C5抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述抗体是包含根据SEQ ID NO:43的重链可变区氨基酸序列和根据SEQ ID NO:44的轻链可变区氨基酸序列的抗C5抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述抗体是包含根据SEQ ID NO:45的重链可变区氨基酸序列和根据SEQ ID NO:46的轻链可变区氨基酸序列的抗C5抗体或其抗原结合片段。

[0050] 在一些实施方案中,本公开提供一种治疗有需要的患者的全身型重症肌无力的方法,其包括施用治疗有效量的在患者血清中维持50与100 μ g/mL之间的浓度的雷武珠单抗。

[0051] 在一些实施方案中,本公开提供一种治疗有需要的患者的全身型重症肌无力的方法,其包括施用治疗有效量的雷武珠单抗,其中患者在治疗至少26周后停止施用一种或多种IST。

[0052] 在一些实施方案中,本公开提供一种治疗有需要的患者的全身型重症肌无力的方法,其包括施用治疗有效量的雷武珠单抗,其中患者在治疗至少26周后对长期血浆交换或长期IVIg的需要减少以维持临床稳定性。

[0053] 在一些实施方案中,本公开提供一种治疗有需要的患者的全身型重症肌无力的方法,其包括施用治疗有效量的雷武珠单抗,其中患者在治疗至少26周后不再需要长期血浆交换或长期IVIg来维持临床稳定性。

[0054] 在一些实施方案中,本公开提供一种治疗有需要的患者的全身型重症肌无力的方法,其包括施用治疗有效量的雷武珠单抗,其中患者在治疗至少26周后对长期血浆交换或长期IVIg的需要减少以维持临床稳定性。

[0055] 在一些实施方案中,本公开提供一种用于治疗人患者的重症肌无力(MG)的方法中的组合物,所述治疗包括向患者施用有效量的组合物,其中所述组合物包含抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含如分别在SEQ ID NO:19、18和3中所示的CDR1、CDR2和CDR3重链序列,和如分别在SEQ ID NO:4、5和6中所示的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列。

[0056] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含与人新生儿Fc受体(FcRn)结合的变体人Fc恒定区,其中变体人Fc CH3恒定区在对应于甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,均采用EU编号。

[0057] 在一些实施方案中,包含所述抗体或其抗原结合片段的组合物:(a)在施用周期的第1天以如下剂量施用一次:向体重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者施用2400mg,向体重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者施用2700mg,或向体重 ≥ 100 kg的患者施用3000mg;且(b)在施用周期的第15天和此后每八周以如下剂量施用:向体重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者施用3000mg,向体重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者施用3300mg,或向体重 ≥ 100 kg的患者施用3600mg。

[0058] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:12的重链可变区和SEQ ID NO:8的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段还包含SEQ ID NO:13的重链恒定区。

[0059] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含:包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列的重链多肽,和包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的轻链多肽。

[0060] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段在pH 7.4和25℃下以 $0.1\text{nM} \leq \text{KD} \leq 1\text{nM}$ 范围内的亲和力解离常数(KD)与人C5结合。在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段在pH 6.0和25℃下以 $\text{KD} \geq 10\text{nM}$ 与人C5结合。

[0061] 在一些实施方案中,向体重 ≥ 40 至 $< 60\text{kg}$ 的患者施用所述抗体或其抗原结合片段:(a)在施用周期的第1天以2400mg的负荷剂量施用一次;且(b)在施用周期的第15天和此后每八周以3000mg的维持剂量施用。

[0062] 在一些实施方案中,向体重 ≥ 60 至 $< 100\text{kg}$ 的患者施用所述抗体或其抗原结合片段:(a)在施用周期的第1天以2700mg的负荷剂量施用一次;且(b)在施用周期的第15天和此后每八周以3300mg的维持剂量施用。

[0063] 在一些实施方案中,向体重 $\geq 100\text{kg}$ 的患者施用所述抗体或其抗原结合片段:(a)在施用周期的第1天以3000mg的负荷剂量施用一次;且(b)在施用周期的第15天和此后每八周以3600mg的维持剂量施用。

[0064] 在一些实施方案中,用所述抗体或其抗原结合片段进行治疗在施用周期期间将所述抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在 $100\text{ }\mu\text{g/mL}$ 或更高。在一些实施方案中,用所述抗体或其抗原结合片段进行治疗在施用周期期间将所述抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在 $200\text{ }\mu\text{g/mL}$ 或更高。

[0065] 在一些实施方案中,用所述抗体或其抗原结合片段进行治疗将游离抗体或其抗原结合片段浓度维持在 0.309 至 $0.5\text{ }\mu\text{g/mL}$ 或更低。

[0066] 在一些实施方案中,在施用周期之后每八周以3000mg、3300mg或3600mg的剂量施用所述抗体或其抗原结合片段,持续长达两年。

[0067] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段被配制用于静脉内施用。

[0068] 在一些实施方案中,用所述抗体或其抗原结合片段治疗的患者先前未用补体抑制剂治疗。

[0069] 在一些实施方案中,施用周期是总共26周的治疗。

[0070] 在一些实施方案中,用所述抗体或其抗原结合片段进行治疗导致终末补体抑制。

[0071] 在一些实施方案中,用所述抗体或其抗原结合片段进行治疗使得患者在治疗26周之后经历重症肌无力日常生活活动(MG-ADL)评分的临床上有意义的改善(降低)。在一些实施方案中,患者经历的临床上有意义的改善是在治疗26周之后患者的MG-ADL评分降低至少3分。

[0072] 在一些实施方案中,用抗体或其抗原结合片段进行治疗引起在治疗26周之后定量重症肌无力(QMG)评分的临床上有意义的改善(降低)。在一些实施方案中,患者经历的临床上有意义的改善是在治疗26周之后患者的QMG降低至少5分。

[0073] 在一些实施方案中,用抗体或其抗原结合片段进行治疗引起在治疗26周之后重症肌无力综合(MGC)评分的临床上有意义的改善(降低)。

[0074] 在一些实施方案中,用抗体或其抗原结合片段进行治疗引起在治疗26周之后如通过重症肌无力生活质量(MG-QOL 15r)评分所测量的生活质量的气候上有意义的改善(降低)。

[0075] 在一些实施方案中,用抗体或其抗原结合片段进行治疗引起在治疗26周之后如通过神经QOL疲劳评分所测量的神经疲劳的临床上有意义的改善(降低)。

[0076] 在一些实施方案中,用抗体或其抗原结合片段进行治疗引起在治疗26周之后如通过欧洲生活质量(EQ-5D-5L)健康状态评分所测量的健康状态的临床上有意义的改善(降低)。

[0077] 在一些实施方案中,用抗体或其抗原结合片段进行治疗引起在治疗26周之后美国重症肌无力基金会(MGFA)干预后状态(PIS)的临床上有意义的改善(降低)。

[0078] 在一些实施例例中,重症肌无力是全身型重症肌无力(gMG)。在一些实施方案中,gMG患者呈抗AChR抗体阳性。

[0079] 在一些实施方案中,所述抗体是雷武珠单抗。

[0080] 在一些实施方案中,提供一种用于治疗人患者的重症肌无力(MG)的试剂盒,所述试剂盒包含:(a)一定剂量的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:12中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,和具有SEQ ID NO:8中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,和(b)在前述权利要求中任一项的方法中使用所述抗体或其抗原结合片段的说明书。

[0081] 在一些实施方案中,试剂盒的所述抗体或其抗原结合片段包含与人新生儿Fc受体(FcRn)结合的变体人Fc恒定区,其中变体人Fc CH3恒定区在对应于甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,均采用EU编号。

[0082] 在一些实施方案中,向体重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者施用所述试剂盒的所述抗体或其抗原结合片段:(a)在施用周期的第1天以2400mg的负荷剂量施用一次;且(b)在施用周期的第15天和此后每八周以3000mg的维持剂量施用。

[0083] 在一些实施方案中,向体重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者施用所述试剂盒的所述抗体或其抗原结合片段:(a)在施用周期的第1天以2700mg的剂量施用一次;且(b)在施用周期的第15天和此后每八周以3300mg的维持剂量施用。

[0084] 在一些实施方案中,向体重 ≥ 100 kg的患者施用所述试剂盒的所述抗体或其抗原结合片段:(a)在施用周期的第1天以3000mg的剂量施用一次;且(b)在施用周期的第15天和此后每八周以3600mg的维持剂量施用。

[0085] 在一些实施方案中,所述抗体是雷武珠单抗。

[0086] 在一些实施方案中,本公开提供一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:12中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,和具有SEQ ID NO:8中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,提供了,所述抗体用于在治疗周期中施用。

[0087] 在一些实施方案中,所述抗体包含与人新生儿Fc受体(FcRn)结合的变体人Fc恒定区,其中变体人Fc CH3恒定区在对应于甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,均采用EU编号。

[0088] 在一些实施方案中,所述抗体:(a)在施用周期的第1天以如下剂量施用一次:向体重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者施用2400mg,向体重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者施用2700mg,或向体重 ≥ 100 kg的患者施用3000mg;且(b)在施用周期的第15天和此后每八周以如下剂量施用:向体重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者施用3000mg,向体重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者施用3300mg,或向体重 ≥ 100 kg的患者施用3600mg。

[0089] 在一些实施方案中,在用于MG患者的多次IV剂量后,确定所述抗体是安全的、可耐受的、有效的且足够非免疫原性的。

[0090] 在一些实施方案中,所述抗体是雷武珠单抗。

[0091] 在一些实施方案中,提供一种治疗患有MG的人患者的方法,所述方法包括向患者施用有效量的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含如分别在SEQ ID NO:19、18和3中所示的CDR1、CDR2和CDR3重链序列,和如分别在SEQ ID NO:4、5和6中所示的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列。

[0092] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含与人新生儿Fc受体 (FcRn) 结合的变体人Fc恒定区,其中变体人Fc CH3恒定区在对应于甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,均采用EU编号。

[0093] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段:(a) 在施用周期的第1天以如下剂量施用一次:向体重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者施用2400mg,向体重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者施用2700mg,或向体重 ≥ 100 kg的患者施用3000mg;且(b) 在施用周期的第15天和此后每八周以如下剂量施用:向体重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者施用3000mg,向体重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者施用3300mg,或向体重 ≥ 100 kg的患者施用3600mg。

[0094] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:12的重链可变区和SEQ ID NO:8的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段还包含SEQ ID NO:13的重链恒定区。

[0095] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含:包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列的重链多肽,和包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的轻链多肽。

[0096] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段在pH 7.4和25℃下以 $0.1\text{nM} \leq K_D \leq 1\text{nM}$ 范围内的亲和力解离常数(K_D)与人C5结合。在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段在pH 6.0和25℃下以 $K_D \geq 10\text{ nM}$ 与人C5结合。

[0097] 在一些实施方案中,向体重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者施用所述抗体或其抗原结合片段:(a) 在施用周期的第1天以2400mg的剂量施用一次;且(b) 在施用周期的第15天和此后每八周以3000mg的剂量施用。

[0098] 在一些实施方案中,向体重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者施用所述抗体或其抗原结合片段:(a) 在施用周期的第1天以2700mg的剂量施用一次;且(b) 在施用周期的第15天和此后每八周以3300mg的剂量施用。

[0099] 在一些实施方案中,向体重 ≥ 100 kg的患者施用所述抗体或其抗原结合片段:(a) 在施用周期的第1天以3000mg的剂量施用一次;且(b) 在施用周期的第15天和此后每八周以3600mg的剂量施用。

[0100] 在一些实施方案中,用所述抗体或其抗原结合片段进行治疗在施用周期期间将所述抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在 $100\mu\text{g/mL}$ 或更高。在一些实施方案中,用所述抗体或其抗原结合片段进行治疗在施用周期期间将所述抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在 $200\mu\text{g/mL}$ 或更高。

[0101] 在一些实施方案中,用所述抗体或其抗原结合片段进行治疗将游离抗体或抗原结合片段浓度维持在 0.309 至 $0.5\mu\text{g/mL}$ 或更低。

[0102] 在一些实施方案中,在施用周期之后每八周以3000mg、3300mg或3600mg的剂量施

用所述抗体或其抗原结合片段,持续长达两年。

[0103] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段被配制用于静脉内施用。

[0104] 在一些实施方案中,患者先前未用补体抑制剂治疗。

[0105] 在一些实施方案中,施用周期是总共26周的治疗。在一些实施方案中,治疗导致终末补体抑制。

[0106] 在一些实施方案中,用所述抗体或其抗原结合片段进行治疗使得患者在治疗26周之后经历重症肌无力日常生活活动(MG-ADL)评分的临床上有意义的改善(降低)。在一些实施方案中,患者经历的临床上有意义的改善是在治疗26周之后患者的MG-ADL评分降低至少3分。

[0107] 在一些实施方案中,用所述抗体或其抗原结合片段进行治疗引起在治疗26周之后定量重症肌无力(QMG)评分的临床上有意义的改善(降低)。在一些实施方案中,患者经历的临床上有意义的改善是在治疗26周之后患者的QMG降低至少5分。

[0108] 在一些实施方案中,用所述抗体或其抗原结合片段进行治疗引起在治疗26周之后重症肌无力综合(MGC)评分的临床上有意义的改善(降低)。

[0109] 在一些实施方案中,用所述抗体或其抗原结合片段进行治疗引起在治疗26周之后如通过重症肌无力生活质量(MG-QOL 15r)评分所测量的生活质量临床上有意义的改善(降低)。

[0110] 在一些实施方案中,用所述抗体或其抗原结合片段进行治疗引起在治疗26周之后如通过神经QOL疲劳评分所测量的神经疲劳的临床上有意义的改善(降低)。

[0111] 在一些实施方案中,用所述抗体或其抗原结合片段进行治疗引起在治疗26周之后如通过欧洲生活质量(EQ-5D-5L)健康状况评分所测量的健康状况的临床上有意义的改善(降低)。

[0112] 在一些实施方案中,用所述抗体或其抗原结合片段进行治疗引起在治疗26周之后美国重症肌无力基金会(MGFA)干预后状态(PIS)的临床上有意义的改善(降低)。

[0113] 在一些实施方案中,重症肌无力是全身型重症肌无力(gMG)。在一些实施方案中,gMG患者呈抗AChR抗体阳性。

[0114] 在一些实施方案中,所述抗体是雷武珠单抗。

[0115] 此外,本公开涵盖以任何组合与任何其它上述实施方案一起使用的任何上述实施方案。

附图说明

[0116] 图1是描绘在gMG患者中进行的III期ALXN1210-MG-306临床试验的设计的示意图。

[0117] 图2是描绘参与III期ALXN1210-MG-306研究的患者的雷武珠单抗每8周给药方案与依库珠单抗每2周给药方案(包括实际输注天数)的示意图。

[0118] 图3A、图3B和图3C是本文公开的临床试验中使用的欧洲生活质量调查(EQ-5D-5L)健康状况问卷。

[0119] 图4是在患者基线/筛选时测量的哥伦比亚自杀严重程度评定量表(C-SSRS)。

[0120] 图5是自患者上次访视以来测量的哥伦比亚自杀严重程度评定量表(C-S SRS)。

具体实施方式

[0121] 如本文所使用,术语“受试者”或“患者”是人患者(例如,患有全身型重症肌无力(gMG)的患者)。如本文所使用,术语“受试者”和“患者”是可互换的。

[0122] 如本文所使用,短语“需要长期血浆交换”是指在过去12个月内至少每3个月定期对患者使用血浆交换疗法以控制肌肉无力。

[0123] 如本文所使用,短语“需要长期IVIg”是指在过去12个月内至少每3个月定期对患者使用IVIg疗法以控制肌肉无力。

[0124] 如本文所使用,短语“临床恶化”是指经历MG危象的患者,其定义为严重到足以需要插管或手术后延迟拔管的MG无力,其中呼吸衰竭是由于呼吸肌的无力、伴随呼吸肌无力的严重延髓(口咽)肌无力,或是患者的主要特征;或当除复视或眼睑下垂以外的任何一项单独的MG日常生活活动(MG-ADL)项目出现明显症状恶化至3分或相对于基线恶化2分时;或根据研究员或研究员指定的医生的意见,向如果不给予救援疗法(例如,紧急情况),那么其健康将处于危险之中的患者施用救援疗法。

[0125] 如本文所使用,“有效治疗”是指产生有益效果的治疗,例如改善疾病或病症的至少一种症状。有益效果可采取相对于基线改善的形式,即相对于根据方法开始治疗之前进行的测量或观察的改善。有效治疗可以指例如减轻MG的至少一种症状。

[0126] 术语“有效量”是指提供所需生物、治疗和/或预防结果的药剂的量。结果可以是疾病的一种或多种体征、症状或原因的减少、改善、缓和、减轻、延迟和/或缓解,或生物系统的任何其它所需改变。在一个实施例中,“有效量”是例如经临床证实可用于缓解MG的至少一种症状的抗C5抗体或其抗原结合片段的量。可以一次或多次施用来施用有效量。

[0127] 如本文所使用,术语“诱导”和“诱导阶段”可互换使用且指给药方案的第一阶段。

[0128] 如本文所使用,术语“维持”和“维持阶段”可互换使用且指给药方案的第二阶段。在一些实施方案中,只要观察到临床益处或直到出现无法控制的毒性或疾病进展,就继续治疗。雷武珠单抗给药的维持阶段可持续6周至受试者的生命。根据一些实施方案,维持阶段持续26-52、26-78、26-104、26-130、26-156、26-182、26-208周或更长。在一些实施方案中,维持阶段持续大于26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、78、104、130、156或182周。根据一些实施方案,维持阶段持续大于1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80年,或更多年。在一些实施方案中,维持阶段持续受试者的余生。

[0129] 在一些实施方案中,雷武珠单抗多阶段给药方案包括第三阶段。当MG患者必须进行抢救程序以维持临床稳定性时使用第三阶段,且包括施用血浆交换/血浆置换(PE/PP)和/或给药IVIg。在血浆置换后的这个阶段,施用一定剂量的雷武珠单抗以替代血浆交换/血浆置换期间损失的药物。根据一些实施方案,如果在非给药日提供PE/PP或IVIg救援疗法,则需要给药补充研究药物,例如雷武珠单抗。在另一个实施方案中,如果在给药日提供PE/PP或IVIg输注,则必须在研究药物施用之前进行。根据一些实施方案,如果在非计划给药访视时施用PE/PP或IVIg,则在PE/PP疗程完成之后4小时向接受PE/PP的患者施用补充剂量。在另一个实施方案中,接受IVIg的患者在最后一个IVIg连续疗程完成后4小时施用补充剂量。在一些实施方案中,补充剂量可或可不根据PE/PP或IVIg而变化(表1和表2)。在一些实施方案中,如果在计划的给药访视中施用PE/PP或IVIg,则在完成PE/PP或IVIg后60分钟

将进行常规给药。在一些实施方案中,补充剂量和常规计划剂量之间不需要间隙。

[0130] 表1:当PE/PP在非计划给药访视时作为救援疗法施用时的补充剂量

研究期	雷武珠单抗或 安慰剂给药	体重 (kg) ¹	雷武珠单 抗剂量(mg)	体积(mL)			总计
				雷武珠单抗	安慰剂	稀释剂(0.9% 氯化钠)	
雷武珠单抗组							
随机对照	负荷剂量 (第1天)	≥40至<60	1200	120	0	120	240
		≥60至<100	1500	150	0	150	300
		≥100	1500	150	0	150	300
	维持剂量 (第15、71、127天)	≥40至<60	1500	150	0	150	300
		≥60至<100	1800	180	0	180	360
		≥100	1800	180	0	180	360
开放标签 延长	盲化剂量 ² (第183天)	≥40至<60	600	60	0	60	120
		≥60至<100	600	60	0	60	120
		≥100	600	60	0	60	120
	开放标签维持剂量 (第197到869天q8w)	≥40至<60	1500	150	0	150	300
		≥60至<100	1800	180	0	180	360
		≥100	1800	180	0	180	360
安慰剂组							
随机对照	负荷剂量 (第1天)	≥40至<60	0	0	120	120	240
		≥60至<100	0	0	150	150	300
		≥100	0	0	150	150	300
	维持剂量 (第15、71、127天)	≥40至<60	0	0	150	150	300
		≥60至<100	0	0	180	180	360
		≥100	0	0	180	180	360
开放标签 延长	盲负荷剂量 ³ (第183天)	≥40至<60	600	60	0	60	120
		≥60至<100	600	60	0	60	120
		≥100	600	60	0	60	120
	开放标签维持剂量 (第197到869天,q8w)	≥40至<60	1500	150	0	150	300
		≥60至<100	1800	180	0	180	360
		≥100	1800	180	0	180	360

[0132] 1剂量方案将基于患者来自先前研究/筛选访视的最近记录体重。

[0133] 2在第183天(第26周)向随机分组到雷武珠单抗组且进入开放标签延长期的患者给予盲化剂量。

[0134] 3在第183天(第26周)对随机分组到安慰剂组且进入开放标签延长期的患者组予盲负荷剂量。

[0135] 表2:当静脉注射免疫球蛋白在非计划给药访视时作为救援疗法施用时的补充剂量

研究期	雷武珠单抗或 安慰剂给药	体重 (kg) ¹	雷武珠单抗 剂量 (mg)	体积(mL)			
				雷武珠单抗	安慰剂	稀释剂 (0.9% 氯化钠)	总计
雷武珠单抗组							
随机对照	负荷剂量 (第1天)	> 40至< 60	600	60	0	60	120
		≥ 60至< 100	600	60	0	60	120
		≥ 100	600	60	0	60	120
	维持剂量 (第15、 71、 127天)	> 40至< 60	600	60	0	60	120
		≥ 60至< 100	600	60	0	60	120
		≥ 100	600	60	0	60	120
开放标签 延长	盲化剂量 ² (第183天)	> 40至< 60	600	60	0	60	120
		≥ 60至< 100	600	60	0	60	120
		≥ 100	600	60	0	60	120
	开放标签维持剂量 (第197到869天q8w)	> 40至< 60	600	60	0	60	120
		≥ 60至< 100	600	60	0	60	120
		≥ 100	600	60	0	60	120
安慰剂组							
随机对照	负荷剂量 (第1天)	> 40至< 60	0	0	60	60	120
		≥ 60至< 100	0	0	60	60	120
		≥ 100	0	0	60	60	120
	维持剂量 (第15、 71、 127天)	> 40至< 60	0	0	60	60	120
		≥ 60至< 100	0	0	60	60	120
		≥ 100	0	0	60	60	120
开放标签 延长	盲负荷剂量 ³ (第183天)	> 40至< 60	600	60	0	60	120
		≥ 60至< 100	600	60	0	60	120
		≥ 100	600	60	0	60	120
	开放标签维持剂量 (第197到869天, q8w)	> 40至< 60	600	60	0	60	120
		≥ 60至< 100	600	60	0	60	120
		≥ 100	600	60	0	60	120

[0137] 1剂量方案将基于患者来自先前研究/筛选访视的最近记录体重。

[0138] 2在第183天(第26周)向随机分组到雷武珠单抗组且进入开放标签延长期的患者给予盲化剂量。

[0139] 3在第183天(第26周)对随机分组到安慰剂组且进入开放标签延长期的患者给予盲负荷剂量。

[0140] 如本文所使用,术语“负荷剂量”是指向患者施用的初始剂量。负荷量可以是例如2400mg、2700mg或3000mg。负荷剂量可基于体重滴定。

[0141] 如本文所使用,术语“维持剂量”或“维持阶段”是指在负荷剂量之后向患者施用的剂量。举例来说,维持剂量可以是3000mg、3300mg或3600mg。维持剂量可基于体重滴定。

[0142] 如本文所使用,术语“血清谷水平”是指存在于血清中的药剂(例如,抗C5抗体或其抗原结合片段)或药物的最低浓度。相反,“峰值血清水平”是指血清中药剂的最高浓度。“平均血清水平”是指血清中药剂随时间的平均浓度。

[0143] 在一个实施方案中,所描述的治疗方案足以维持抗C5抗体或其抗原结合片段的特定血清谷浓度。举例来说,在一个实施方案中,治疗将抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200、205、210、215、220、225、230、240、245、250、255、260、265、270、280、290、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395或400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或更高。在一个实施方案中,治疗将抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或更高。在另一个实施方案中,治疗将抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或更高。在另一个实施方案中,治疗将抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或更高。在另一个实施方案中,治疗将抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或更高。在另一个实施方案中,治疗将抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或更高。在另一个实施方案中,治疗将抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 与200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间。在另一个实施方案中,治疗将抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷浓度维持在约175 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

[0144] 在另一个实施方案中,为了获得有效响应,以维持所需最小游离C5浓度的量和频率向患者施用抗C5抗体或其抗原结合片段。举例来说,在一个实施方案中,以维持游离C5浓度为0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或更低的量和频率向患者施用抗C5抗体或其抗原结合片段。在另一个实施方案中,,以维持游离C5浓度为0.309至0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或更低的量和频率向患者施用抗C5抗体或其抗原结合片段。在另一个实施方案中,本文所描述的治疗在整个治疗期间将游离C5浓度降低大于99%。在另一个实施方案中,治疗在整个治疗期间将游离C5浓度降低大于99.5%。

[0145] 术语“抗体”描述包含至少一个抗体衍生的抗原结合位点(例如,VH/VL区或Fv,或CDR)的多肽。抗体包括已知形式的抗体。抗体可以是例如人抗体、人源化抗体、双特异性抗体、嵌合抗体或骆驼抗体。抗体还可以是Fab、Fab'2、scFv、SMIP、亲和体(Affibody)[®]、纳米体或单结构域抗体。抗体也可以是以下同种型中的任何一种:IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgAsec、IgD和IgE,以及杂交同种型,例如,IgG2/4。抗体可以是天然存在的抗体,或可以通过蛋白质工程技术(例如,通过突变、缺失、取代、与非抗体部分结合)改变的抗体。抗体可包括例如一种或多种变体氨基酸(与天然存在的抗体相比),其改变抗体的特性(例如,功能特性)。所属领域已知许多这类改变,其影响例如患者体内抗体的半衰期、效应子功能和/或免疫反应。术语抗体还包括包含至少一个抗体衍生的抗原结合位点的人工

或工程化多肽构建体。

[0146] 抗C5抗体

[0147] 本文所描述的抗C5抗体与补体组分C5(例如,人补体C5)结合且抑制C5裂解为片段C5a和C5b。适用于本文的抗C5抗体(或VH/VL结构域或由其衍生的其它抗原结合片段)可以使用所属领域已知的方法产生。也可以使用所属领域认可的抗C5抗体。也可以使用与任何这些所属领域公认的抗体竞争结合于C5的抗体。

[0148] 依库珠单抗(也称为**Soliris**[®])是包含具有分别在SEQ ID NO:10和11中所示的序列的重链和轻链的抗C5抗体,或其抗原结合片段和变体。依库珠单抗描述于PCT/US2007/006606中,其教导内容在此通过引用并入。在一个实施方案中,抗C5抗体包含具有SEQ ID NO:7中所示序列的依库珠单抗的VH区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,和具有SEQ ID NO:8中所示序列的依库珠单抗的VL区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,抗体包含具有分别在SEQ ID NO:1、2和3中所示序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,和具有分别在SEQ ID NO:4、5和6中所示序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,抗体包含具有分别在SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列的VH和VL区。

[0149] 雷武珠单抗(也称为BNJ441、ALXN 1210或**Ultomiris**[®])是一种包含具有分别在SEQ ID NO:14和11中所示的序列的重链和轻链的抗C5抗体,或其抗原结合片段或变体。雷武珠单抗描述于PCT/US2015/019225和美国专利第9,079,949号中,其教导内容在此通过引用并入。雷武珠单抗选择性地与人补体蛋白C5结合,从而在补体活化期间抑制其裂解为C5a和C5b。这种抑制阻止促炎介质C5a的释放和细胞裂解成孔膜攻击复合物(MAC) C5b-9的形成,同时保留对微生物调理和免疫复合物清除至关重要的补体活化的近端或早期组分(例如C3和C3b)。

[0150] 在一个实施方案中,抗体包含雷武珠单抗的重链和轻链CDR或可变区。因此,在一个实施方案中,抗体包含具有SEQ ID NO:12中所示序列的雷武珠单抗的VH区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,和具有SEQ ID NO:8中所示序列的雷武珠单抗的VL区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,抗体包含具有分别在SEQ ID NO:19、18和3中所示序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,和具有分别在SEQ ID NO:4、5和6中所示序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,抗体包含具有分别在SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列的VH和VL区。

[0151] 另一种示例性抗C5抗体是包含具有分别在SEQ ID NO:20和11中所示的序列的重链和轻链的抗体BNJ421,或其抗原结合片段和变体。BNJ421描述于PCT/US2015/019225和美国专利第9,079,949号中,其全部教导内容在此通过引用并入。

[0152] 在一些实施方案中,抗体包含BNJ421的重链和轻链CDR或可变区。因此,在一个实施方案中,抗体包含具有SEQ ID NO:12中所示序列的BNJ421的VH区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,和具有SEQ ID NO:8中所示序列的BNJ421的VL区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,抗体包含具有分别在SEQ ID NO:19、18和3中所示序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,和具有分别在SEQ ID NO:4、5和6中所示序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,抗体包含具有分别在SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列的VH和VL区。

[0153] CDR的确切边界已根据不同的方法进行了不同定义。在一些实施方案中,轻链或重

链可变结构域内的CDR或框架区的位置可如Kabat等人[(1991)“Sequences of Proteins of Immunological Interest.”NIH出版物第91-3242号,U.S.Department of Health and Human Services,Bethesda,MD]所定义。在这种情况下,CDR可以称为“Kabat CDR”(例如,“Kabat LCDR2”或“Kabat HCDR1”)。在一些实施方案中,轻链或重链可变区的CDR的位置可如Chothia等人(Nature,342:877-83,1989)所定义。因此,这些区域可以称为“Chothia CDR”(例如,“Chothia LCDR2”或“Chothia HCDR3”)。在一些实施方案中,轻链或重链可变区的CDR的位置可如由Kabat-Chothia组合定义所定义。在这类实施方案中,这些区域可称为“组合Kabat-Chothia CDR”(Thomas,T.等人,Mol.Immunol.,33:1389-401,1996)。

[0154] 另一种示例性抗C5抗体是美国专利第8,241,628号和第8,883,158号中描述的7086抗体。在一个实施方案中,抗体包含7086抗体的重链和轻链CDR或可变区(参见美国专利第8,241,628号和第8,883,158号)。在另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含具有分别在SEQ ID NO:21、22和23中所示序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,和具有分别在SEQ ID NO:24、25和26中所示序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:27中所示序列的7086抗体的VH区,和具有SEQ ID NO:28中所示序列的7086抗体的VL区。

[0155] 另一种示例性抗C5抗体是同样在美国专利第8,241,628号和第8,883,158号中描述的8110抗体。在一个实施方案中,抗体包含8110抗体的重链和轻链CDR或可变区。在另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含具有分别在SEQ ID NO:29、30和31中所示序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,和具有分别在SEQ ID NO:32、33和34中所示序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,抗体包含具有SEQ ID NO:35中所示序列的8110抗体的VH区,和具有SEQ ID NO:36中所示序列的8110抗体的VL区。

[0156] 另一种示例性抗C5抗体是US2016/0176954A1中描述的305L05抗体。在一个实施方案中,抗体包含305L05抗体的重链和轻链CDR或可变区。在另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含具有分别在SEQ ID NO:37、38和39中所示序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,和具有分别在SEQ ID NO:40、41和42中所示序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,抗体包含具有SEQ ID NO:43中所示序列的305L05抗体的VH区,和具有SEQ ID NO:44中所示序列的305L05抗体的VL区。

[0157] 另一种示例性抗C5抗体是SKY59抗体(Fukuzawa T.等人,Sci.Rep.,7:1080,2017)。在一个实施方案中,抗体包含SKY59抗体的重链和轻链CDR或可变区。在另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:包含SEQ ID NO:45的重链和包含SEQ ID NO:46的轻链。

[0158] 另一种示例性抗C5抗体是PCT/US2017/037226和US2017/0355757A1中描述的H4H12166PP抗体。在一个实施方案中,抗体包含H4H12166PP抗体的重链和轻链CDR或可变区。在另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:47中所示序列的H4H12166PP抗体的VH区,和具有SEQ ID NO:48中所示序列的H4H12166PP抗体的VL区。在另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:包含SEQ ID NO:49的重链和包含SEQ ID NO:50的轻链。

[0159] 在一个实施方案中,患者用依库珠单抗治疗,且接着转换为用7086抗体、8110抗体、305L05抗体、SKY59抗体、H4H12166PP抗体或雷武珠单抗治疗。在另一个实施方案中,患

者在治疗过程期间从抗C5抗体(例如依库珠单抗、7086抗体、8110抗体、305L05抗体、SKY59抗体或H4H12166PP抗体)转换为另一种抗C5抗体(例如雷武珠单抗)。在一个特定实施方案中,患者在治疗过程期间从依库珠单抗转换为雷武珠单抗。

[0160] 在一些实施方案中,本文所描述的抗C5抗体包含重链CDR 1,所述重链CDR1包含以下氨基酸序列或由以下氨基酸序列组成:GHIFSNIWIQ(SEQ ID NO:19)。在一些实施方案中,本文所描述的抗C5抗体包含重链CDR2,所述重链CDR2包含以下氨基酸序列或由以下氨基酸序列组成:EILPGSGHTEYTENFKD(SEQ ID NO:18)。在一些实施方案中,本文所描述的抗C5抗体包含:包含以下氨基酸序列的重链可变区:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGHIFSNWIQWVRQAPGQGLEWMGEIL

[0161] PGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMEISSLRSED TAVYYCARYFFGSS
PNWYFDVWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:12)。

[0162] 在一些实施方案中,本文所描述的抗C5抗体包含:包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGA

[0163] TNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCONVLNTPITFGQGT
KVEIK (SEQ ID NO:8)。

[0164] 在一些实施方案中,本文所描述的抗C5抗体可包含变体人Fc恒定区,所述变体人Fc恒定区以比衍生出变体人Fc恒定区的天然人Fc恒定区更大的亲和力结合到人新生儿Fc受体(FcRn)。Fc恒定区相对于衍生出变体人Fc恒定区的天然人Fc恒定区可包含例如一个或多个(例如两个、三个、四个、五个、六个、七个或八个或更多个)氨基酸取代。取代可在pH 6.0下增加含有变体Fc恒定区的IgG抗体对FcRn的结合亲和力,同时保持相互作用的pH依赖性。用于测试抗体的Fc恒定区中的一个或多个取代是否在pH 6.0下增加Fc恒定区对FcRn的亲和力(同时保持相互作用的pH依赖性)的方法是所属领域中已知的且在工作实施例中示例说明(参见,例如,PCT/US2015/019225和美国专利第9,079,949号,其中每个专利的公开内容均通过引用以其整体并入本文)。

[0165] 增强抗体Fc恒定区对FcRn的结合亲和力的取代是所属领域中已知的,且包括例如(1) M252Y/S254T/T256E三重取代(Dall'Acqua,W.等人,J Biol.Chem.,281:23514-24,2006);(2) M428L或T250Q/M428L取代(Hinton,P.等人,J Biol.Chem.,279:6213-6,2004;Hint on,P.等人,J Immunol.,176:346-56,2006);(3) N434A或T307/E380A/N434A取代(Petkova,S.等人,Int.Immunol.,18:1759-69,2006)。本文还涵盖另外的取代配对,例如P257I/Q311I、P257I/N434H和D376V/N434H(Datta-Mannan,A.等人,J Biol.Chem.,282:1709-17,2007)。

[0166] 在一些实施方案中,变体恒定区在EU氨基酸残基255处具有缬氨酸的取代。在一些实施方案中,变体恒定区在EU氨基酸残基309处具有天冬酰胺的取代。在一些实施方案中,变体恒定区在EU氨基酸残基312处具有异亮氨酸的取代。在一些实施方案中,变体恒定区在EU氨基酸残基386处具有取代。

[0167] 在一些实施方案中,变体Fc恒定区相对于衍生其的天然恒定区包含不超过30个(例如不超过29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、

6、5、4、3或2个)氨基酸取代、插入或缺失。在一些实施方案中,变体Fc恒定区包含一个或多个选自以下组成的组的氨基酸取代:M252Y、S254T、T256E、N434S、M428L、V259I、T250I和V308F。在一些实施方案中,变体人Fc恒定区包含位置428处的甲硫氨酸和位置434处的天冬酰胺,均采用EU编号。在一些实施方案中,变体Fc恒定区包含如在例如美国专利第8,088,376号中描述的428L/434S双取代。

[0168] 在一些实施方案中,这些突变的精确位置可能由于抗体工程化而从天然人Fc恒定区位置偏移。举例来说,当用于IgG2/4嵌合Fc中时,428L/434S双取代可对应于429L和435S,如在BNJ441(雷武珠单抗)中发现且在美国专利第9,079,949号中描述的M429L和N435S变体中,其公开内容通过全文引用并入本文中。

[0169] 在一些实施方案中,变体恒定区相对于天然人Fc恒定区在氨基酸位置237、238、239、248、250、252、254、255、256、257、258、265、270、286、289、297、298、303、305、307、308、309、311、312、314、315、317、325、332、334、360、376、380、382、384、385、386、387、389、424、428、433、434或436(EU编号)处包含取代。在一些实施方案中,取代选自以下组成的组:位置237处甲硫氨酸取代甘氨酸;位置238处丙氨酸取代脯氨酸;位置239处赖氨酸取代丝氨酸;位置248处异亮氨酸取代赖氨酸;位置250处丙氨酸、苯丙氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、缬氨酸、色氨酸或酪氨酸取代苏氨酸;位置252处苯丙氨酸、色氨酸或酪氨酸取代甲硫氨酸;位置254处苏氨酸取代丝氨酸;位置255处谷氨酸取代精氨酸;位置256处天冬氨酸、谷氨酸或谷氨酰胺取代苏氨酸;位置257处丙氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、天冬酰胺、丝氨酸、苏氨酸或缬氨酸取代脯氨酸;位置258处组氨酸取代谷氨酸;位置265处丙氨酸取代天冬氨酸;位置270处苯丙氨酸取代天冬氨酸;位置286处丙氨酸或谷氨酸取代天冬酰胺;位置289处苏氨酸取代组氨酸;位置297处丙氨酸取代天冬酰胺;位置298处甘氨酸取代丝氨酸;位置303处丙氨酸取代缬氨酸;位置305处丙氨酸取代缬氨酸;位置307处丙氨酸、天冬氨酸、苯丙氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、天冬酰胺、脯氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、丝氨酸、缬氨酸、色氨酸或酪氨酸取代苏氨酸;位置308处丙氨酸、苯丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、谷氨酰胺或苏氨酸取代缬氨酸;位置309处丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、脯氨酸或精氨酸取代亮氨酸或缬氨酸;位置311处丙氨酸、组氨酸或异亮氨酸取代谷氨酰胺;位置312处丙氨酸或组氨酸取代天冬氨酸;位置314处赖氨酸或精氨酸取代亮氨酸;位置315处丙氨酸或组氨酸取代天冬酰胺;位置317处丙氨酸取代赖氨酸;位置325处甘氨酸取代天冬酰胺;位置332处缬氨酸取代异亮氨酸;位置334处亮氨酸取代赖氨酸;位置360处组氨酸取代赖氨酸;位置376处丙氨酸取代天冬氨酸;位置380处丙氨酸取代谷氨酸;位置382处丙氨酸取代谷氨酸;位置384处丙氨酸取代天冬酰胺或丝氨酸;位置385处天冬氨酸或组氨酸取代甘氨酸;位置386处脯氨酸取代谷氨酰胺;位置387处谷氨酸取代脯氨酸;位置389处丙氨酸或丝氨酸取代天冬酰胺;位置424处丙氨酸取代丝氨酸;位置428处丙氨酸、天冬氨酸、苯丙氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、亮氨酸、天冬酰胺、脯氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸、色氨酸或酪氨酸取代甲硫氨酸;位置433处赖氨酸取代组氨酸;位置434处丙氨酸、苯丙氨酸、组氨酸、丝氨酸、色氨酸或酪氨酸取代天冬酰胺;和位置436处组氨酸取代酪氨酸或苯丙氨酸,均采用EU编号。

[0170] 用于本文所描述的方法中的合适抗C5抗体可包含:包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列的重链多肽,和/或包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的轻链多肽。替代地,用于本文所描

述的方法中的抗C5抗体可包含:包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的重链多肽,和/或包含SEQID NO:11的氨基酸序列的轻链多肽。

[0171] 在一个实施方案中,抗体在pH 7.4和25℃下(且否则,在生理条件下)以至少0.1(例如至少0.15、0.175、0.2、0.25、0.275、0.3、0.325、0.35、0.375、0.4、0.425、0.45、0.475、0.5、0.525、0.55、0.575、0.6、0.625、0.65、0.675、0.7、0.725、0.75、0.775、0.8、0.825、0.85、0.875、0.9、0.925、0.95或0.975)nM的亲和力解离常数(K_D)与C5结合。在一些实施方案中,抗C5抗体或其抗原结合片段的 K_D 不大于1(例如不大于0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3或0.2)nM。

[0172] 在一些实施方案中,[(在pH 6.0、25℃下抗体针对C5的 K_D)/(在pH 7.4、25℃下抗体针对C5的 K_D)]大于21(例如大于22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500、7000、7500或8000)。

[0173] 用于确定抗体是否与蛋白质抗原结合和/或抗体对蛋白质抗原的亲和力的方法是所属领域已知的。举例来说,抗体对蛋白质抗原的亲和力可使用多种技术来检测且定量,例如(但不限于)蛋白质印迹法(Western blot)、斑点印迹法、表面等离子共振(SPR)方法(例如BIAcore system;Pharmacia Biosensor AB,Uppsala,Sweden和Piscataway,N.J.),或酶联免疫吸附分析(ELISA)(参见例如Benny K.C.Lo(2004)“Antibody Engineering:Methods and Protocols,”Humana Press (ISBN:1588290921);Johne,B.等人,J.Immunol.Meth.,160:191-8,1993;Jönsson,U.等人,Ann.Biol.Clin.,51:19-26,1993;Jönsson,U.等人,Biotechniques,11:620-7,1991)。用于测量例如亲和力(例如解离和缔合常数)的额外方法在工作实施例阐述。

[0174] 如本文所使用,术语“ k_a ”是指抗体与抗原缔合的速率常数。术语“ k_d ”是指抗体从抗体/抗原复合物中解离的速率常数。术语“KD”是指抗体-抗原相互作用的平衡解离常数。平衡解离常数由动力学速率常数的比值推导出, $K_D = k_d/k_a$ 。这类测定优选在25℃或37℃下测量。抗体与人C5结合的动力学可例如使用抗Fc捕获方法以固定抗体,在pH 8.0、7.4、7.0、6.5和6.0下通过BIAcore 3000仪器上的表面等离子体共振(SPR)来测定。

[0175] 用于确定本文所描述的特定抗体是否抑制C5裂解的方法是所属领域已知的。人补体组分C5的抑制可降低补体在受试者体液中的细胞裂解能力。体液中的补体的细胞裂解能力的这类降低可通过所属领域已知的方法测量,例如通过常规溶血分析,例如Kabat和Mayer(编),“Experimental Immunochemistry,第2版,”135-240,Springfield,IL,CC Thomas (1961),第135-139页描述的溶血分析,或所述分析的常规变体,例如鸡红细胞溶血法(Hillmen,P.等人,N.Engl.J.Med.,350:552-9,2004)。用于确定候选化合物是否抑制人C5裂解成形式C5a和C5b的方法是所属领域已知的(Evans,M.等人,Mol.Immunol.,32:1183-95,1995)。体液中的C5a和C5b的浓度和/或生理活性可例如通过所属领域已知的方法测量。对于C5b,可使用本文讨论的溶血分析或可溶性C5b-9分析。也可使用所属领域中已知的其它分析。使用这些或其它合适的分析,可筛选能够抑制人补体组分C5的候选药剂。

[0176] 免疫学技术(例如但不限于ELISA)可用于测量C5和/或其裂解产物的蛋白质浓度以确定抗C5抗体或其抗原结合片段抑制C5转化为生物活性产物的能力。在一些实施方案

中,测量C5a生成。在一些实施方案中,C5b-9新表位特异性抗体用于检测终末补体的形成。

[0177] 溶血分析可用于确定抗C5抗体或其抗原结合片段对补体活化的抑制活性。为了确定抗C5抗体或其抗原结合片段对体外血清试溶液中经典补体路径介导的溶血的影响,例如溶血素包被的绵羊红细胞或抗鸡红细胞抗体致敏的鸡红细胞用作靶细胞。通过考虑100%裂解等于在不存在抑制剂的情况下发生的裂解来将裂解百分比归一化。在一些实施方案中,经典补体路径是由人IgM抗体活化,例如,如在Wieslab®经典路径补体试剂盒(Wieslab®COMPL CP310,Euro-Diagnostica,Sweden)中使用。简而言之,在人IgM抗体的存在下,将测试血清与抗C5抗体或其抗原结合片段一起培育。通过将混合物与酶共轭的抗C5b-9抗体和荧光底物接触且测量适当波长下的吸光度来测量所产生的C5b-9的量。作为对照,测试血清在不存在抗C5抗体或其抗原结合片段的情况下培育。在一些实施方案中,测试血清是用C5多肽重构的C5缺乏血清。

[0178] 为了确定抗C5抗体或其抗原结合片段对旁路路径介导的溶血的影响,未致敏的兔或豚鼠红细胞可用作靶细胞。在一些实施方案中,血清测试溶液是用C5多肽重构的C5缺乏血清。通过考虑100%裂解等于在不存在抑制剂的情况下发生的裂解来将裂解百分比归一化。在一些实施方案中,替代补体路径是由脂多糖分子活化,例如,如在Wieslab®替代路径补体试剂盒(Wieslab®COMPL AP330,Euro-Diagnostica,Sweden)中使用。简而言之,在脂多糖的存在下,将测试血清与抗C5抗体或其抗原结合片段一起培育。通过将混合物与酶共轭的抗C5b-9抗体和荧光底物接触且测量适当波长下的荧光来测量所产生的C5b-9的量。作为对照,测试血清在不存在抗C5抗体或其抗原结合片段的情况下培育。

[0179] 在一些实施方案中,C5活性或其抑制使用CH50eq分析进行量化。CH50eq分析是一种用于测量血清中总经典补体活性的方法。这种测试是一种裂解分析,其使用抗体致敏的红细胞作为经典补体路径的活化剂且对测试血清进行各种稀释,以确定产生50%裂解(CH50)所需的量。举例来说,可使用分光光度计测定溶血百分比。CH50eq分析提供终末补体复合物(TCC)形成的间接测量,因为TCC本身直接负责所测量的溶血。简而言之,为了活化经典补体路径,将未稀释的血清样本(例如重组人血清样本)添加到含有抗体致敏红细胞的微量分析孔中,从而产生TCC。接着,将活化的血清样本在涂有捕获试剂(例如与TCC的一种或多种组分结合的抗体)的微量分析孔中稀释。活化样本中存在的TCC与涂布微量分析孔表面的单克隆抗体结合。洗涤孔且向每个孔中添加检测试剂,所述试剂可检测地标记且识别结合的TCC。可检测标记可以是例如荧光标记或酶标记。分析结果以每毫升CH50单位当量(CH50 U Eq/mL)表示。

[0180] 抑制,例如与终末补体活性有关的抑制,包括在类似条件且在等摩尔浓度下,在例如溶血分析或CH50eq分析中,与对照抗体(或其抗原结合片段)的作用相比,终末补体的活性至少降低5%(例如,至少降低6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%或60%)。如本文所使用,实质性抑制是指对给定活性(例如终末补体活性)的抑制为至少40%(例如至少45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%或更高)。在一些实施方案中,本文所描述的抗C5抗体相对于依库珠单抗的CDR含有一个或多个氨基酸取代(即,SEQ ID NO:1-6),但在溶血分析或CH50eq分析中,仍保留至少30%(例如至少31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、

90%或95%)依库珠单抗的补体抑制活性。

[0181] 本文所描述的抗C5抗体在人中具有至少20(例如至少21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54或55)天的血清半衰期。在另一个实施方案中,本文所描述的抗C5抗体在人中具有至少40天的血清半衰期。在另一个实施方案中,本文所描述的抗C5抗体在人中具有大约43天的血清半衰期。在另一个实施方案中,本文所描述的抗C5抗体在人中具有39天与48天之间的血清半衰期。用于测量抗体的血清半衰期的方法是所属领域已知的。在一些实施方案中,本文所描述的抗C5抗体或其抗原结合片段具有比依库珠单抗的血清半衰期长至少20%(例如至少30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、125%、150%、175%、200%、250%、300%、400%、500%)的血清半衰期,例如,如在工作实施例中所描述的一个小鼠模型系统(例如C5缺陷型/NOD/scid小鼠或hFcRn转基因小鼠模型系统)中所测量。

[0182] 在一个实施方案中,抗体与本文所描述的抗体竞争结合C5上的相同表位,和/或与本文所描述的抗体结合于C5上的相同表位。关于两种或多种抗体的术语“与相同表位结合”是指抗体与相同的氨基酸残基片段结合,如通过给定方法所确定。用于确定抗体是否与本文所描述的抗体结合于“C5上的相同表位”的技术包括例如表位定位方法,例如对抗原:抗体复合物晶体的x射线分析,其提供表位原子分辨率和氢/氘交换质谱(HDX-MS)。其它方法监测抗体与肽抗原片段或抗原的突变变体的结合,其中由于抗原序列内氨基酸残基的修饰而失去结合通常认为是表位组分的指示。还可使用用于表位定位的计算组合方法。这些方法依赖于所关注抗体从组合噬菌体展示肽库中亲和分离特定短肽的能力。预期具有相同VH和VL或相同CDR1、2和3序列的抗体与相同表位结合。

[0183] “与另一种抗体竞争结合目标”的抗体是指抑制(部分或完全)另一种抗体与目标结合的抗体。两种抗体是否相互竞争结合于目标,即,一种抗体是否以及在多大程度上抑制另一种抗体与目标的结合,可使用已知的竞争实验来确定。在一些实施方案中,抗体与另一抗体竞争且抑制另一抗体与目标的结合至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。抑制或竞争的水平可能会有所不同,取决于哪种抗体是“阻断抗体”(即首先与目标一起培育的冷抗体)。竞争抗体可结合到例如相同表位、重叠表位或相邻表位(例如,通过空间位阻来证明)。

[0184] 用于本文所描述的方法中的本文所描述的抗C5抗体或其抗原结合片段可使用多种所属领域公认的技术产生。单克隆抗体可通过所属领域的技术人员熟悉的各种技术获得。简而言之,来自用所需抗原免疫的动物的脾细胞永生化,通常通过与骨髓瘤细胞融合(Köhler,G.和Milstein,C.,Eur.J.Immunol.,6:511-9,1976)。永生化的替代方法包括用埃-巴二氏病毒(Epstein Barr Virus)、癌基因或逆转录病毒转化,或所属领域中众所周知的其它方法。筛选由单个永生化细胞产生的菌落,以产生对抗原具有所需特异性和亲和力的抗体,且可通过各种技术(包括注射到脊椎动物的腹膜腔中)提高这类细胞产生的单克隆抗体的产量。替代地,可通过从人B细胞中筛选DNA库来分离编码单克隆抗体或其结合片段的DNA序列(Huse,W.等人.,Science,246:1275-81,1989)。

[0185] 组合物

[0186] 提供包含单独或与预防剂、治疗剂和/或药学上可接受的载剂组合的雷武珠单抗

的药物组合物。包含本文所提供的雷武珠单抗的药物组合物用于例如诊断、检测或监测病症,预防、治疗、控制或改善病症或其一种或多种症状,和/或用于研究中。单独或与预防剂、治疗剂和/或药学上可接受的载剂组合的药物组合物的配制物在所属领域中已知。

[0187] 此外,本文提供包含抗C5抗体或其抗原结合片段的组合物,其用于本文所描述的治疗方法中,其中患者在治疗过程期间从一种抗C5抗体(例如依库珠单抗)转换为另一种抗C5抗体(例如雷武珠单抗)。

[0188] 组合物可配制成药物溶液,例如用于向受试者施用以治疗或预防MG。组合物可包括药学上可接受的载体。如本文所使用,“药学上可接受的载剂”是指且包括任何和所有生理上相容的溶剂、分散介质、包衣、抗菌和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。组合物可包括药学上可接受的盐,例如酸加成盐或碱加成盐、糖、碳水化合物、多元醇和/或张力调节剂。

[0189] 组合物可根据已知方法配制(Gennaro(2000)“Remington:The Science and Practice of Pharmacy,”第20版,Lippincott,Williams&Wilkins(ISBN:0683306472); Ansel等人(1999)“Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,”第7版,Lippincott Williams&Wilkins Publishers(ISBN:0683305727);和Kibbe(2000)“Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association,”第3版(ISBN:091733096X))。在一些实施方案中,组合物可配制为例如合适浓度的缓冲溶液且适合于在2-8℃(例如,4℃)下存储。在一些实施方案中,组合物可被配制以用于在低于0℃的温度(例如-20℃或-80℃)下存储。在一些实施方案中,组合物可配制以在2-8℃(例如4℃)下存储长达2年(例如,1个月、2个月、3个月、4个月、5月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年、1¹/₂年或2年)。因此,在一些实施方案中,本文所描述的组合物在2-8℃(例如,4℃)下稳定存储至少1年。

[0190] 药物组合物可以是多种形式。这些形式包括例如液体、半固体和固体剂型,例如液体溶液(例如,可注射和可输注溶液)、分散剂或热悬浮液、片剂、丸剂、散剂、脂质体和栓剂。优选的形式部分取决于预期施用方式和治疗应用。包含预期用于全身或局部递送的组合物的组合物可以是例如呈可注射或可输注溶液的形式。组合物可配制成通过肠胃外方式施用(例如静脉内、皮下、腹膜内或肌肉内注射)。如本文所使用,“肠胃外施用”、“肠胃外施用”和其它语法上等效的短语是指肠内和局部施用以外的施用方式,通常通过注射,包括(但不限于)静脉内、鼻内、眼内、肺部、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、肺内(intrapulmonary)、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、包膜下、蛛网膜下、椎管内、硬膜外、脑内、颅内、颈内和胸骨内注射和输注。在一个实施方案中,抗体被配制用于静脉内施用。

[0191] 本文提供的雷武珠单抗或其它抗C5抗体(例如依库珠单抗、BNJ 421、7086、8110、SKY59和H4H12166PP)的治疗或预防有效量的的示例性非限制性范围是600到5000mg,例如900到2000mg。应注意,剂量值可能会随着待缓解的病症的类型和严重程度而变化。应进一步理解,对于任何特定受试者,特定剂量方案可根据个体需要和施用或监督组合物施用的人员的专业判断随时间调整,且本文所阐述的剂量范围仅是示例性的且旨在限制所主张方法的范围或实践。

[0192] 组合疗法

[0193] 本文所提供的抗C5抗体还可与一种或多种用于治疗MG的额外药物或治疗剂一起

施用。额外药剂可以是例如所属领域公认可用于治疗MG的治疗剂。组合还可包括多于一种另外药剂,例如两种或三种额外药剂。在各种实施方案中,结合剂与作为蛋白质、肽、碳水化合物、药物、小分子或遗传物质(例如DNA或RNA)的药剂一起施用。在各种实施方案中,药剂是一种或多种胆碱酯酶抑制剂、一种或多种皮质类固醇和/或一种或多种免疫抑制药物(最常见的是硫唑嘌呤[AZA]、环孢素和/或霉酚酸酯[MMF])。

[0194] 方法

[0195] 本文提供用于治疗人患者的补体相关疾病(例如, MG, 例如, gMG, 例如, 当患者抗呈抗AChR抗体阳性时的gMG)的方法,其包含向患者施用抗C5抗体或其抗原结合片段,其中抗C5抗体或其抗原结合片段根据特定临床剂量方案(即,以特定剂量且根据特定给药时间表)施用(或供施用)。

[0196] 在一些实施方案中, MG包括gMG。在一些实施方案中, gMG的特征在于包括对结合到AChR的自身抗体呈阳性的受试者或患者,所述受试者或患者在接受MG的当前标准护理,例如胆碱酯酶抑制剂治疗和IST时继续表现出明显的全身无力或MG的延髓体征和症状,或所述受试者或患者需要长期血浆交换或长期IVIg以维持临床稳定性。

[0197] 在一个实施方案中,抗C5抗体或其抗原结合片段在施用周期的第1天施用一次,在施用周期的第15天施用一次,和此后每八周施用一次。在一个实施方案中,抗C5抗体或其抗原结合片段在施用周期之后每八周施用,持续长达两年的延长期(例如以3000mg、3300mg或3600mg的剂量)。

[0198] 在另一个实施方案中,抗C5抗体或其抗原结合片段施用一个或多个施用周期。在一个实施方案中,施用周期是总共26周的治疗。在另一个实施方案中,治疗包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11个周期。在另一个实施方案中,治疗持续人患者的一生。

[0199] 在另一个实施方案中,患者在治疗过程期间从接受一种C5抑制剂转换到不同的C5抑制剂。不同的抗C5抗体可在个别的治疗期间施用。举例来说,在一个实施方案中,提供一种治疗患有补体相关病症(例如MG)的正在用依库珠单抗治疗的人患者的方法,所述方法包含停止用依库珠单抗治疗且将患者转换到用替代补体抑制剂治疗。在另一个实施方案中,提供一种治疗患有补体相关病症的正在用雷武珠单抗治疗的人患者的方法,所述方法包含停止用雷武珠单抗治疗和将患者转换到用替代补体抑制剂治疗。

[0200] 示例性替代补体抑制剂包括(但不限于)抗体或其抗原结合片段、小分子、多肽、多肽类似物、肽模拟物、siRNA和适体。在一个实施方案中,替代补体抑制剂抑制以下中的一种或多种:补体组分C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、因子D、因子B、备解素、MBL、MASP-1、MASP-2或其生物活性片段。在另一个实施方案中,替代补体抑制剂抑制与C5a相关的过敏毒性活性和/或与C5b相关的膜攻击复合物的组装。在另一个实施方案中,替代补体抑制剂选自CR1、LEX-CR1、MCP、DAF、CD59、因子H、眼镜蛇毒因子、FUT-175、补体抑素和K76 COOH。

[0201] 示例性替代抗C5抗体包括但不限于(i)依库珠单抗,(ii)包含以下的抗体或其抗原结合片段:分别包含SEQ ID NO:21、22和23的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,和分别包含SEQ ID NO:24、25和26的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域,(iii)包含以下的抗体或其抗原结合片段:包含SEQ ID NO:27的重链可变区和包含SEQ ID NO:28的轻链可变区,(iv)包含以下的抗体或其抗原结合片段:分别包含SEQ ID NO:29、30和31的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,和分别包含SEQ ID NO:32、33和34的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域,(v)包含以下的抗体

或其抗原结合片段:包含SEQ ID NO:35的重链可变区和包含SEQ ID NO:36的轻链可变区,(vi)包含以下的抗体或其抗原结合片段:分别包含SEQ ID NO:37、38和39的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,和分别包含SEQ ID NO:40、41和42的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域,(vii)包含以下的抗体或其抗原结合片段:包含SEQ ID NO:43的重链可变区和包含SEQ ID NO:44的轻链可变区;和(viii)包含以下的抗体或其抗原结合片段:包含SEQ ID NO:45的重链和包含SEQ ID NO:46的轻链。

[0202] 在另一个实施方案中,患者用雷武珠单抗治疗,接着转用7086抗体、8110抗体、305L05抗体、SKY59抗体、H4H12166PP抗体或依库珠单抗治疗。在另一个实施方案中,患者在治疗过程期间从抗C5抗体(例如依库珠单抗、7086抗体、8110抗体、305L05抗体、SKY59抗体或H4H12166PP抗体)转换为另一种抗C5抗体(例如雷武珠单抗)。在一个特定实施方案中,患者在治疗过程期间从依库珠单抗转换为雷武珠单抗。

[0203] 在一个实施方案中,根据特定的临床给药方案(例如,以特定的剂量和或根据特定给药时间表)施用抗C5抗体(或用于施用)。在一个实施方案中,抗C5抗体以固定剂量施用,所述固定剂量与患者体重无关。如本文所使用,术语“固定剂量(fixed dose)”、“固定剂量(flat dose)”和“固定剂量(flat-fixed dose)”可互换使用,且是指无需考虑患者的体重或体表面积(BSA)而向患者施用的剂量。因此,固定剂量不作为mg/kg剂量,而是作为抗C5抗体或其抗原结合片段的绝对量提供。

[0204] 在一个实施方案中,抗C5抗体以10mg、20mg、25mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、825mg、850mg、875mg、900mg、925mg、950mg、975mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg、1600mg、1700mg、1800mg、1900mg、2000mg、2100mg、2200mg、2300mg、2400mg、2500mg、2600mg、2700mg、2800mg、2900mg、3000mg、3100mg、3200mg、3300mg、3400mg、3500mg、3600mg、3700mg、3800mg、3900mg、4000mg、4100mg、4200mg、4300mg、4400mg、4500mg、4600mg、4700mg、4800mg、4900mg、5000mg、5100mg、5200mg、5300mg、5400mg、5500mg、5600mg、5700mg、5800mg、5900mg、6000mg、6100mg、6200mg、6300mg、6400mg、6500mg、6600mg、6700mg、6800mg、6900mg、7000mg、7100mg、7200mg、7300mg、7400mg、7500mg、7600mg、7700mg、7800mg、7900mg、8000mg、8100mg、8200mg、8300mg、8400mg、8500mg、8600mg、8700mg、8800mg、8900mg、9000mg、9100mg、9200mg、9300mg、9400mg、9500mg、9600mg、9700mg、9800mg、9900mg、10000mg、10100mg、10200mg、10300mg、10400mg、10500mg、10600mg、10700mg、10800mg、10900mg或11000mg的固定剂量施用,而无需考虑患者的体重。

[0205] 在另一个实施方案中,抗C5抗体的剂量是基于患者的体重。在另一个实施方案中,向体重 ≥ 40 至 < 60 kg的患者施用10mg、20mg、25mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、825mg、850mg、875mg、900mg、925mg、950mg、975mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg、1600mg、1700mg、1800mg、1900mg、2000mg、2100mg、2200mg、2300mg、2400mg、2500mg、2600mg、2700mg、2800mg、2900mg、3000mg、3100mg、3200mg、3300mg、3400mg、3500mg、3600mg、3700mg、3800mg、3900mg、4000mg、4100mg、4200mg、4300mg、4400mg、4500mg、4600mg、

4700mg、4800mg、4900mg、5000mg、5100mg、5200mg、5300mg、5400mg、5500mg、5600mg、5700mg、5800mg、5900mg、6000mg、6100mg、6200mg、6300mg、6400mg、6500mg、6600mg、6700mg、6800mg、6900mg、7000mg、7100mg、7200mg、7300mg、7400mg、7500mg、7600mg、7700mg、7800mg、7900mg、8000mg、8100mg、8200mg、8300mg、8400mg、8500mg、8600mg、8700mg、8800mg、8900mg、9000mg、9100mg、9200mg、9300mg、9400mg、9500mg、9600mg、9700mg、9800mg、9900mg、10000mg、10100mg、10200mg、10300mg、10400mg、10500mg、10600mg、10700mg、10800mg、10900mg或11000mg的抗C5抗体或其抗原结合片段。

[0206] 在另一个实施方案中,向体重 ≥ 60 至 < 100 kg的患者施用10mg、20mg、25mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、825mg、850mg、875mg、900mg、925mg、950mg、975mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg、1600mg、1700mg、1800mg、1900mg、2000mg、2100mg、2200mg、2300mg、2400mg、2500mg、2600mg、2700mg、2800mg、2900mg、3000mg、3100mg、3200mg、3300mg、3400mg、3500mg、3600mg、3700mg、3800mg、3900mg、4000mg、4100mg、4200mg、4300mg、4400mg、4500mg、4600mg、4700mg、4800mg、4900mg、5000mg、5100mg、5200mg、5300mg、5400mg、5500mg、5600mg、5700mg、5800mg、5900mg、6000mg、6100mg、6200mg、6300mg、6400mg、6500mg、6600mg、6700mg、6800mg、6900mg、7000mg、7100mg、7200mg、7300mg、7400mg、7500mg、7600mg、7700mg、7800mg、7900mg、8000mg、8100mg、8200mg、8300mg、8400mg、8500mg、8600mg、8700mg、8800mg、8900mg、9000mg、9100mg、9200mg、9300mg、9400mg、9500mg、9600mg、9700mg、9800mg、9900mg、10000mg、10100mg、10200mg、10300mg、10400mg、10500mg、10600mg、10700mg、10800mg、10900mg或11000mg的抗C5抗体或其抗原结合片段。

[0207] 在一个实施方案中,向体重 ≥ 100 kg的患者施用10mg、20mg、25mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、825mg、850mg、875mg、900mg、925mg、950mg、975mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg、1600mg、1700mg、1800mg、1900mg、2000mg、2100mg、2200mg、2300mg、2400mg、2500mg、2600mg、2700mg、2800mg、2900mg、3000mg、3100mg、3200mg、3300mg、3400mg、3500mg、3600mg、3700mg、3800mg、3900mg、4000mg、4100mg、4200mg、4300mg、4400mg、4500mg、4600mg、4700mg、4800mg、4900mg、5000mg、5100mg、5200mg、5300mg、5400mg、5500mg、5600mg、5700mg、5800mg、5900mg、6000mg、6100mg、6200mg、6300mg、6400mg、6500mg、6600mg、6700mg、6800mg、6900mg、7000mg、7100mg、7200mg、7300mg、7400mg、7500mg、7600mg、7700mg、7800mg、7900mg、8000mg、8100mg、8200mg、8300mg、8400mg、8500mg、8600mg、8700mg、8800mg、8900mg、9000mg、9100mg、9200mg、9300mg、9400mg、9500mg、9600mg、9700mg、9800mg、9900mg、10000mg、10100mg、10200mg、10300mg、10400mg、10500mg、10600mg、10700mg、10800mg、10900mg或11000mg。在一些实施方案中,调整剂量方案以提供最佳的所需响应(例如,有效响应)。

[0208] 在另一个实施方案中,以毫克/公斤(mg/kg)剂量施用抗C5抗体。在一个实施方案中,以0.1mg/kg、0.25mg/kg、0.5mg/kg、0.75mg/kg、1.0mg/kg、1.25mg/kg、1.50mg/kg、1.75mg/kg、2.0mg/kg、2.25mg/kg、2.50mg/kg、2.75mg/kg、3.0mg/kg、3.25mg/kg、3.50mg/

kg、3.75mg/kg、4.0mg/kg、4.25mg/kg、4.50mg/kg、4.75mg/kg、5.0mg/kg、5.25mg/kg、5.50mg/kg、5.75mg/kg、6.0mg/kg、6.25mg/kg、6.50mg/kg、6.75mg/kg、7.0mg/kg、7.25mg/kg、7.50mg/kg、7.75mg/kg、8.0mg/kg、8.25mg/kg、8.50mg/kg、8.75mg/kg、9.0mg/kg、9.25mg/kg、9.50mg/kg、9.75mg/kg、10.0mg/kg、11.25mg/kg、11.50mg/kg、11.75mg/kg、12.0mg/kg、12.25mg/kg、12.50mg/kg、12.75mg/kg、13.0mg/kg、13.25mg/kg、13.50mg/kg、13.75mg/kg、14.0mg/kg、14.25mg/kg、14.50mg/kg、14.75mg/kg、15.0mg/kg、15.25mg/kg、15.50mg/kg、15.75mg/kg、16.0mg/kg、16.25mg/kg、16.50mg/kg、16.75mg/kg、17.0mg/kg、17.25mg/kg、17.50mg/kg、17.75mg/kg、18.0mg/kg、18.25mg/kg、18.50mg/kg、18.75mg/kg、19.0mg/kg、19.25mg/kg、19.50mg/kg、19.75mg/kg、20.0mg/kg、20.25mg/kg、20.50mg/kg、20.75mg/kg、21.0mg/kg、21.25mg/kg、21.50mg/kg、21.75mg/kg、22.0mg/kg、22.25mg/kg、22.50mg/kg、22.75mg/kg、23.0mg/kg、23.25mg/kg、23.50mg/kg、23.75mg/kg、24.0mg/kg、24.25mg/kg、24.50mg/kg、24.75mg/kg或25.0mg/kg的剂量施用抗C5抗体或其抗原结合片段。

[0209] 在一个实施方案中,每周一次、每周两次、每周三次、每周四次、每周五次、每周六次或每天施用抗C5抗体。在另一个实施方案中,抗C5抗体每天施用两次。在另一个实施方案中,每两周一次、每三周一次、每四周一次、每五周一次、每六周一次、每七周一次、每八周一次、每九周一次、每十周一次、每十一周一次或每十二周一次施用抗C5抗体。在另一个实施方案中,抗C5抗体在第1天以负荷剂量施用,随后在第15天和此后每八周以不同的维持剂量施用。

[0210] 在另一个实施方案中,为了获得有效响应,以维持最小游离C5浓度的量和频率向患者施用抗C5抗体。在一个实施方案中,以将游离C5浓度维持在0.2μg/mL、0.3μg/mL、0.4μg/mL、0.5μg/mL或更低的量和频率向患者施用抗C5抗体。在另一个实施方案中,以将游离C5浓度维持在0.309至0.5μg/mL或更低的量和频率向患者施用抗C5抗体。

[0211] 在一些实施方案中,根据本文所描述的方法治疗的患者在开始研究药物之前的三年内或在开始研究药物时接种了抗脑膜炎球菌感染的疫苗。在一个实施方案中,在接受脑膜炎球菌疫苗后不到两周开始治疗的患者接受适当的预防性抗生素治疗,直到接种疫苗后两周。在另一个实施方案中,根据本文所描述的方法治疗的患者接种针对抗脑膜炎球菌血清型A、C、Y、W135和/或B的疫苗。

[0212] 结果

[0213] 在一些实施方案中,MG的治疗包括与MG相关的一种或多种症状的改进或改善。与MG相关的症状包括肌肉无力和易疲劳。主要受MG影响的肌肉包括控制眼睛和眼睑运动、面部表情、咀嚼、说话、吞咽、呼吸、颈部运动和四肢运动的肌肉。

[0214] 在一些实施方案中,MG的治疗包括MG进展的临床标志物的改善。这些标志物包括MG-ADL评分、疾病严重程度的QMG评分、MGC、NIF、用力肺活量、MGFA干预后状态和其它生活质量测量。在一些实施方案中,MG-ADL是用于测量MG改善的主要评分。

[0215] MG-ADL是一份8分问卷,关注MG受试者的相关症状和日常生活活动(ADL)功能表现(表3)。MG-ADL的8个项目来源于原始13个项目QMG的基于症状的组分,以评定与MG影响相关的继发于眼部(2个项目)、延髓(3个项目)、呼吸(1个项目)和大运动或肢体(2个项目)损伤的残疾。在这个功能状态仪器中,将每个反应分级为0(正常)到3(最严重)。MG-ADL总评分范

围为0-24。在一个实施方案中,患者的MG-ADL的临床上有意义的改善是例如治疗26周之后评分降低3分或更多。

[0216] 目前的QMG评分系统包括13个项目:眼部(2个项目)、面部(1个项目)、延髓(2个项目)、粗大运动(6个项目)、轴向(1个项目)和呼吸(1个项目);每个分级为0到3级,其中3级为最严重(表4)。QMG总评分范围为0-39。QMG评分系统是对MG治疗的客观评估,且基于前哨肌群的定量测试。MGFA工作组已建议将QMG评分用于MG治疗的前瞻性研究(Benatar, M.等人, Muscle Nerve, 45:909-17, 2012)。在一个实施方案中,患者的QMG的临床上有意义的改善是例如治疗26周之后评分降低5分或更多。

[0217] 表3:MG-ADL概况

项目	0 级	1 级	2 级	3 级	评分(0、1、2、3)
1. 说话	正常	言语间歇性含糊不清或有鼻音	始终含糊不清或有鼻音, 但可让人理解	言语难以理解	
2. 咀嚼	正常	难以咀嚼固态食物	难以咀嚼软质食物	插胃管	
3. 吞咽	正常	很少出现哽噎	经常哽噎, 被迫改变饮食	插胃管	
4. 呼吸	正常	运动时呼吸急促	静息时呼吸急促	依赖呼吸机	
5. 刷牙或梳头的能力受损	无	费力, 但不需要休息期	需要休息期	无法完成这些功能中的一个	
6. 从椅子上站起来的能力受损	无	轻度, 有时使用手臂	中度, 总是使用手臂	重度, 需要辅助	
7. 复视	无	出现, 但并非每天都出现	每天出现, 但并非始终出现	始终出现	
8. 眼睑下垂	无	出现, 但并非每天都出现	每天出现, 但并非始终出现	始终出现	

[0219] 表4:疾病严重程度的QMG评分

[0220] 表4:疾病严重程度的QMG评分

定量重症肌无力测试表格

患者姓名: _____ 患者编号: _____ 日期: _____
 性别: _____ 身高(in): _____ 体重(kg): _____
 评价人: _____ 偏手性: _____ 偏脚性: _____ 检查时间: _____
 抗胆碱酯酶药物: _____
 备注: _____

测试项目虚弱	无	轻度	中度	重度	评分
等级	0	1	2	3	
复视 (侧向凝视)秒	60	11-59	1-10	自发的	
上睑下垂(向上凝视)秒	60	11-59	1-10	自发的	
面部肌肉	正常 闭睑	完全, 虚弱, 有部分阻力	完全, 无阻力	不完全	
吞咽 4盎司水(1/2杯)	正常	轻度咳嗽 或清喉	严重咳嗽 哽噎或 鼻反流	能吞咽 (未尝试测试)	
大声计数 1-50的发音 (构音障碍发作)	计数50无 构音障碍	计数30-49 出现构音障碍	计数10-29 出现构音障碍	计数9 出现构音障碍	
右臂伸展 (90°, 坐姿)秒	240	90-239	10-89	0-9	
左臂伸展 (90°, 坐姿)秒	240	90-239	10-89	0-9	
用力肺活量	≥80%	65-79%	50-64%	<50%	
右手抓握: 男性(Kg):女性	≥45 ≥30	15-44 10-29	5-14 5-9	0-4 0-4	
左手抓握: 男性(Kg):女性	≥35 ≥25	15-34 10-24	5-14 5-9	0-4 0-4	
抬头 (45%, 仰卧)秒	120	30-119	1-29	0	
右腿伸展 (45-50%, 仰卧)秒	100	31-99	1-30	0	
左腿伸展 (45-50%, 仰卧)秒	100	31-99	1-30	0	

总MG评分: _____

[0222] MGC是经过验证的用于测量患有MG的受试者的临床状态的评价工具(16)。MGC评价10个最常受MG影响的重要功能领域,且量表针对并入受试者报告的结果的临床意义进行加权(表5;Burns,T.等人,Muscle Nerve,54:1015-22,2016)。MGC将在筛选时、第1天、第1-4周、第8周、第12周、第16周、第20周和第26周或ET时(访视1-6、8、10、12、14和17或ET)执行。在一个实施方案中,患者MGC的临床上有意义的改善是例如治疗26周之后评分降低3分或更多。

[0223] 表5:MG综合量表

[0224]

上睑下垂, 向上凝视(PE)	>45秒	0	11-45秒	1	1-10秒	2	即刻	3
侧面复视, 左凝视或右凝视(PE)	>45秒	0	11-45秒	1	1-10秒	2	即刻	4
闭眼(PE)	正常	0	轻度虚弱(可用力强制睁开)	0	中度虚弱(可容易地强制睁开)	1	重度虚弱(不能保持眼睛闭合)	2
说话(Pt)	正常	0	言语间歇性含糊不清或有鼻音	2	始终含糊不清或有鼻音, 但可让人理解	4	难以理解	6
咀嚼(Pt)	正常	0	难以咀嚼固体食物	2	难以咀嚼软质食物	4	插胃管	6
吞咽(Pt)	正常	0	很少出现吞咽困难或哽噎	2	经常吞咽困难(改变饮食)	5	插胃管	6
呼吸	正常	0	运动时SOB	2	静息时SOB	4	呼吸机	9
颈部曲线/眼神(最弱, PE)	正常	0	轻度	1	中度(约50%虚弱+/-15%)	3	重度	4
肩部外展(PE)	正常	0	轻度	2	中度(约50%虚弱+/-15%)	4	重度	5
髋部屈曲	正常	0	轻度	2	中度(约50%虚弱+/-15%)	4	重度	5
		0		15		33		50

[0225] 修订版重症肌无力生活质量15项量表(MG-QOL 15r)是一种专门针对MG患者的健康相关QoL评估工具(表6)。MG-QOL 15r旨在提供患者对损伤和残疾的感知信息,确定疾病表现的耐受程度,且易于管理和解释。MG-QOL 15r由患者完成。评分越高表明MG相关功能障碍的程度越大,且对MG相关功能障碍的不满程度也越高。患者的MG-QOL 15的临床上有意义的改善是治疗26周之后评分下降。

[0226] 表6:修订版MG-QOL15r量表

请指出每项陈述的
真实程度
(在过去几周内)

1. 我对我的MG感到沮丧

2. 我因我的MG而用眼有困难
(例如, 复视)

3. 我因MG而进食有困难

4. 我因MG而限制了我的
社交活动

5. 我的MG限制了我享受业余爱
好和有趣活动的的能力

6. 我因我的MG而很难满足我
的家人需要

7. 我不得不为我的MG制定
计划

[0227] 8. 我因我的MG而被执行我的
工作(包括在家工作)方面的限
制所困扰

9. 我因MG而说话有困难

10. 我因我的MG而失去了一
些个人独立性(例如, 驾驶、
购物、出差)

11. 我对我的MG感到抑郁

12. 我因MG而走路有困难

13. 我因我的MG而在公共场所
走动有困难

14. 我的MG让我感觉不知所措

15. 我因MG而在满足我的个人
仪容需要方面有困难

根本没有 0	有点 1	非常大 2

总MGQOL-R评分

[0228] 神经QOL疲劳是由受试者或患者完成的可靠且经过验证的简短19项疲劳调查。评分越高表明疲劳越严重和MG对活动的影响越大(表7;Gershon,R.等人,Qual.LifeRes.,21:475-86,2012)。患者的神经QOL疲劳评分的临床上有意义的改善反映在治疗26周之后评分降低方面。

[0229] 表7:神经QOL疲劳

37

[0230]

	在过去 7 天中...	从未	很少	有时	经常	始终
NQFTG13	我感到精疲力尽	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
NQFTG11	我觉得没有精力	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
NQFTG15	我感到疲劳	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
NQFTG06	我太累了，没法做家务	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
NQFTG07	我太累了，不想出门	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
NQFTG10	我因为太累而感到受挫，没法做 我想做的事情	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
NQFTG14	我感到很累	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
NQFTG02	我不得不限制我的社交活动，因 为我很累	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
NQFTG01	由于疲劳，我需要帮助才能进行 日常活动	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
NQFTG03	我需要在白天睡觉	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
NQFTG04	我因为太累而难以开始做事	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
NQFTG05	我因为太累而难以完成事情	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
NQFTG08	我太累了，没法短途行走	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
NQFTG09	我太累了，没法吃饭	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
NQFTG12	我太累了，需要在白天休息	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

[0231]	NQFTG16	我总是感到无力	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	NQFTG17	由于无力, 我需要帮助来进行我的日常活动	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	NQFTG18	我不得不限制我的社交活动, 因为我身体无力	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	NQFTG20	因为我身体太无力, 我不得不强迫自己起床做事	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

[0232] 欧洲生活质量-5L (EQ-5D-5L) 是自我评价的与健康相关的QoL问卷调查 (图3A、图3B和图3C)。EQ-5D-5L基本上由2页组成: EQ-5D描述性量表 (图3B) 系统和EQ视觉模拟量表 (EQ VAS) (图3C)。所述量表以5组分量表测量QoL, 包括运动性、自我护理、日常活动、疼痛/不适和焦虑/抑郁。每个级别都根据描述所述领域的问题程度的等级进行评级 (例如, 我走路没有问题、轻微问题、中度问题、严重问题或无法行走)。要求患者通过在五个尺度中的每个尺度中最合适的陈述旁边的方框中打勾来表明他/她的健康状态。这个决定产生一个1位数字, 表示为所述维度选择的级别。五个维度的数字可组合成一个描述患者健康状况的5位数字。患者的EQ-5D的临床上有意义的改善反映为治疗26周之后每一类别的评分下降。这个工具还具有一个整体健康量表 (EQ VAS), 其中评级者选择1到100之间的数字来描述他们的健康状况, 100是可以想象的最佳健康状况。EQ VAS在纵向的视觉模拟量表上记录患者自我评级的健康状况, 其中端点标记为‘您可以想象的最佳健康状况’和‘您可以想象的最差健康状况’。VAS可用作反映患者自身判断的健康定量测量结果。患者的EQ VAS的临床上有意义的改善反映为治疗26周之后评分增加。EQ-5D-5L与世界卫生组织5份健康问卷的维度之间的相关性证明了收敛效度, ($r=0.43, p<0.001$) (参见, Janssen, M. 等人, Qual. Life Res., 22:1717-27, 2013)。EQ-5D-5L方法是可靠的, 使用平均为0.78和0.73的组间系数进行平均重测信度 (Brooks, R., Health Policy, 37:53-72, 1996; Chaudhury, C. 等人, Biochemistry, 45:4983-90, 2006)。

[0233] 患有日益严重的MG的受试者可能患有潜在的致命呼吸并发症, 包括严重的呼吸肌无力。密切监测呼吸功能以获取MG受试者呼吸衰竭的证据, 且如果用力肺活量 (FVC) 或NIF的连续测量持续下降、上呼吸道完整性丧失 (难以处理口腔分泌物、吞咽、或说话) 或在出现呼吸衰竭的情况下, 建议呼吸机支持。在进行QMG时进行作为QMG中的测试项目之一的FVC。使用NIF仪表进行NIF。

[0234] 使用MGFA干预后状态 (MGFA-PIS) 评定MG临床状态。可评定MG的改善、未改变、更糟、恶化和死亡以及最小表现 (MM) 的状况类别的变化 (表8)。

[0235] 表8: MGFA-PIS

完全稳定缓解 (CSR)	患者至少1年没有MG的症状或体征, 且在此期间未接受过MG治疗。由精通神经肌肉疾病评估的人员仔细检查, 没有任何肌肉无力。接受单独的眼睑闭合无力。
药物缓解 (PR)	标准与CSR相同, 除了患者继续接受某种形式的MG治疗外。服用胆碱酯酶抑制剂的患者排除在这一类别之外, 因为所述抑制剂的使用表明存在无力情形。
最轻微表现 (MM)	患者没有MG引起的功能受限症状, 但在检查某些肌肉时出现一定程度的无力。此分类认识到, 在其它方面符合CSR或PR定义的某些患者实际存在无力情形, 只有通过仔细检查才能发现。
MM-0	患者至少1年未接受MG治疗。
MM-1	患者接受某种形式的免疫抑制, 但未接受胆碱酯酶抑制剂或其它对症治疗
MM-2	患者至少1年仅接受低剂量胆碱酯酶抑制剂(< 120 mg吡啶斯的明(pyridostigmine)/天)。
[0236] MM-3	患者在过去一年中接受了胆碱酯酶抑制剂或其它对症治疗以及某种形式的免疫抑制。
状态变化 改善(I)	治疗前临床表现实质性减少, 或方案中所定义的MG药物持续实质性减少。在前瞻性研究中, 这应定义为QMG评分的具体下降。
未改变(U)	治疗前临床表现无实质性变化或方案中所定义的MG药物未减少。在前瞻性研究中, 这应根据QMG评分的最大变化来定义。
更糟(W)	治疗前临床表现实质性增加或方案中所定义的MG药物实质性增加。在前瞻性研究中, 这应定义为QMG评分的具体增加。
恶化(E)	符合CSR、PR或MM标准, 但随后出现超过这些标准所允许情形的临床表现的患者。
死于MG (MG的D)	死于MG、MG治疗并发症的患者, 或在胸腺切除术后30天内死亡的患者。列出原因(参见发病率和死亡率表)。

[0237] 施用雷武珠单抗的患者表现出降低的MG-ADL。在一些实施方案中, 受试者具有大于6分的初始MG-ADL评分。在一些实施方案中, 受试者具有大于0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23分的初始MG-ADL评分。在一些实施方案中, 在用雷武珠单抗治疗一个疗程后, 受试者的MG-ADL评分降低至小于6分。在一些实施方案中, 在用雷武珠单抗治疗之后, MG-ADL分数降低至少1分、至少2分、至少3分、至少4分、至少5分、至少6分、至少7分、至少8分、至少9分、至少10分、至少11分、至少12分、至少13分、至少14分、至少15分、至少16分、至少17分、至少18分、至少19分、至少20分、至少21分、至少22分、至少23分或至少24分。在一些实施方案中, 在使用雷武珠单抗一个疗程后, 患者的MG-ADL评分降低至少1分。在一些实施方案中, 在使用雷武珠单抗一个疗程后, 患者的MG-ADL降低了1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24分。

[0238] 根据一些实施方案, 使用雷武珠单抗的疗程持续26周。根据一些实施方案, 疗程持续26-52、26-78、26-104、26-130、26-156、26-182、26-208周或更长。在一些实施方案中, 疗程持续超过26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、78、104、130、156或182周。根据一些实施方案, 疗程持续超过1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80年, 或更多年。在一些实施方案中, 疗程持续受试者的余生。

[0239] 根据一些实施方案, 在治疗过程中, 与MG相关的一种或多种症状或评分在治疗过程中改善且在整个治疗过程中保持在改善的水平。举例来说, 在用特异性结合C5的治疗性抗体治疗26周之后, MG-ADL可以改善, 且接着在治疗期间保持改善的水平, 即用特异性结合C5的治疗性抗体治疗52周。结合C5的治疗性抗体的一个实例是雷武珠单抗。

[0240] 在一些实施方案中,第一个改善迹象出现在用特异性结合C5的治疗性抗体治疗26周时。根据一些实施方案,第一个改善迹象出现在用特异性结合C5的治疗性抗体治疗的第1-26、26-52、52-78、78-104、104-130、130-156、156-182或182-208周之间。在一些实施方案中,第一个改善迹象发生在第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、78、104、130、156或182周。

[0241] 在一些实施方案中,MG包括难治性gMG。在一些实施方案中,难治性gMG的特征在于包括对结合到AChR的自身抗体呈阳性的受试者或患者,其在接受重症肌无力的当前标准护理,例如胆碱酯酶抑制剂治疗和IST时继续表现出明显的全身无力或MG的延髓体征和症状,或需要长期血浆交换或长期IVIg以维持临床稳定性。在一些实施方案中,难治性gMG的特征在于包括对在接受重症肌无力的当前标准护理,例如胆碱酯酶抑制剂治疗和IST时继续表现出明显的全身无力或MG的延髓体征和症状,或需要长期血浆交换或长期IVIg以维持临床稳定性的受试者或患者。

[0242] 试剂盒和单位剂型

[0243] 本文还提供了试剂盒,其包括适合用于前述方法的治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物含有抗C5抗体或其抗原结合片段,例如雷武珠单抗,和药学上可接受的载剂。试剂盒还可任选地包括说明书,例如包括施用时间表,以允许从业者(例如,医师、护士或患者)施用包含在其中的组合物以向患有MG的患者施用所述组合物。试剂盒还可包括注射器。

[0244] 试剂盒可任选地包括单剂量药物组合物的多个包装,每个包装含有有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段以用于根据上文提供的方法单次施用。试剂盒中还可包括施用药物组合物所需的仪器或装置。试剂盒可提供一个或多个包含一定量的抗C5抗体或其抗原结合片段的预填充注射器。

[0245] 以下实施例仅是说明性的,且不应解释为以任何方式限制本公开的范围,因为在阅读本公开后,许多变化和等同物对于所属领域的技术人员将变得显而易见。整个本申请中所引用的所有参考文献、Genbank条目、专利和公布的专利申请的内容均通过引用明确地并入本文中。

[0246] 实施例

[0247] 实施例1:3期、随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究,以评估雷武珠单抗在患有全身型重症肌无力的未使用补体抑制剂治疗的成年患者中的安全性和功效。

[0248] 进行了一项3期、随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究,以评估通过静脉(IV)输注向患有gMG的成年患者施用的雷武珠单抗的安全性和功效。ALXN1210-MG-306研究示意图展示于图1中。

[0249] 1. 研究原理

[0250] 雷武珠单抗以高亲和力特异性结合人终末补体组分(C5),抑制C5酶促裂解,且从而防止生成促炎/促血栓形成补体活化产物C5a以及细胞溶解性和促炎/促血栓形成膜攻击复合物C5b-9,其负责抗体介导的NMJ破坏、乙酰胆碱受体的丢失和与gMG相关的神经肌肉传递失效。依库珠单抗以商品名Soliris®经批准用于治疗例如gMG。

[0251] 与依库珠单抗一样,雷武珠单抗也提供基本上立即且完全的C5抑制,但雷武珠单抗在整个延长的给药间隔中进一步提供持续的补体抑制;其被专门设计(且随后被证明)以

相对于依库珠单抗具有增加的半衰期。因此,雷武珠单抗需要比依库珠单抗(每2周一次[q2w])较低频率的输注(每8周一次[q8w])。鉴于gMG是一种具有显著治疗负担的慢性疾病,雷武珠单抗给药方案的相对便利性可能会提高患者满意度和治疗依从性,且最终导致改善的健康结果。

[0252] 雷武珠单抗的药代动力学(PK)/药效学概况增强,PK谷值比依库珠单抗少,有可能提高治疗效果,同时保持与依库珠单抗相似的安全性。q8w给药方案将不完全补体抑制的风险降至最低。输注频率相对较低(每年6次输注)(图2),这为通过减少错过的工作或上学天数、更好的治疗依从性和改善的可及性来提高生活质量(QoL)提供了潜力。雷武珠单抗提供方便的给药和立即起效,在第一次输注结束时具有有效且完全的终末补体抑制作用。已对雷武珠单抗的给药方案进行了优化,以通过利用在整个给药间隔期间提供立即、完全且持续的C5抑制的基于体重的给药模式,减少整个成人体重范围内的暴露差异。因此,雷武珠单抗可最大程度地降低炎症风险,包括C5a募集和炎性细胞活化以及直接MAC复合物诱导的运动神经终板损伤(Kusner, L等人, Expert Rev. Clin. Immunol., 4:43-52, 2008)。

[0253] 2. 风险收益评估

[0254] 雷武珠单抗为患者和医生提供了更少给药频率的选择,这使得那些可能未开始依库珠单抗治疗、可能因给药频率而停止依库珠单抗或目前每2周接受依库珠单抗的患者有更多机会获得护理。

[0255] 脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*)

[0256] 由脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*/N.meningitidis)引起的感染易感性增加是与补体抑制相关的已知风险。与雷武珠单抗相关的主要风险是脑膜炎球菌感染的风险。如本文所描述,已制定具体的风险缓解措施来解决此风险。

[0257] 免疫原性

[0258] 任何治疗性蛋白质(包括雷武珠单抗)的施用都可能诱导免疫原性反应,可能导致抗药抗体(ADA)。潜在的临床后果的范围可能包括严重的超敏反应和由于中和ADA的发展所致的疗效下降(PK和/或PD中和)(Casadevall, N. 等人, N. Engl. J. Med., 346:469-75, 2002; Li, J. 等人, Blood, 98:3241-8, 2001)。

[0259] 在雷武珠单抗IV临床研究中用雷武珠单抗治疗的261名阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)患者中,1名患者发生了治疗时出现的ADA。在研究ALXN1210-HV-104中,在3名用雷武珠单抗皮下(SC)治疗的健康受试者和1名用雷武珠单抗IV治疗的健康受试者中观察到治疗时出现的ADA。所有ADA阳性滴度值都较低,且依库珠单抗交叉反应性为阴性。免疫原性对雷武珠单抗的PK或PD没有明显影响。

[0260] 如表10和表11中所描述且如本文中另外所描述进行这项研究的免疫原性监测。

[0261] 局部和全身性反应

[0262] IV施用的蛋白质治疗具有引起局部(输注部位反应)和全身反应(输注相关反应)的潜在风险。输注部位反应是位于IV施用部位的那些反应,且可能包括例如红斑、瘙痒和瘀伤的反应。输液相关反应是本质上是全身性的那些反应,可能是免疫或非免疫介导的反应,通常发生在施用后数小时内。免疫介导的反应可能包括过敏反应(例如过敏反应(anaphylaxis)),而非免疫介导的反应是非特异性的(例如头痛、头晕、恶心)。如本文所描述,对这些反应的监测作为本研究的常规安全性评定的一部分进行。

[0263] 3. 目标

[0264] 研究的主要目标是基于MG-ADL概况的改善, 评定雷武珠单抗与安慰剂相比在治疗gMG方面的功效。研究的次要目标是基于QMG总分的改善, 评定雷武珠单抗与安慰剂相比在治疗gMG方面的功效。

[0265] 这项研究的探索性目标是 (1) 在整个研究中评估雷武珠单抗在治疗gMG方面的PK/PD和免疫原性, (2) 基于全因住院或临床恶化的发生率, 评定雷武珠单抗与安慰剂相比在治疗gMG方面的功效, (3) 基于生活质量测量的改善, 评定雷武珠单抗与安慰剂相比在治疗gMG方面的功效, 和 (4) 基于整个研究中的其它功效终点, 评定雷武珠单抗在治疗gMG方面的功效。

[0266] 这项研究的安全性目标是表征雷武珠单抗在治疗gMG方面的总体安全性。

[0267] 4. 终点

[0268] 研究的主要功效终点是随机对照期第26周MG-ADL总评分相对于基线的变化。

[0269] 研究的次要功效终点是第26周QMG总评分相对于基线的变化。

[0270] 研究的探索性功效终点包括以下:

- [0271] • 血清雷武珠单抗浓度随时间的变化;
- [0272] • 血清C5浓度随时间的变化;
- [0273] • 治疗中出现的抗药抗体随时间的发生率;
- [0274] • 在随机对照期的26周内, 全因住院或临床恶化的发生率;
- [0275] • 第26周修订的15种组分重症肌无力生活质量 (MG-QOL 15r) 评分相对于基线的变化;
- [0276] • 第26周神经QOL疲劳评分相对于基线的变化;
- [0277] • 第26周MG-ADL总评分相对于基线提高至少3分;
- [0278] • 第26周QMG总评分相对于基线提高至少5分;
- [0279] • 第26周重症肌无力综合 (MGC) 评分相对于基线的变化;
- [0280] • 第26周美国重症肌无力基金会 (MGFA) 干预后状态 (PIS);
- [0281] • 第26周欧洲生活质量 (EQ-5D-5L) 相对于基线的变化。

[0282] 这项研究的安全性终点是 (1) 不良事件和严重不良事件随时间的发生率和 (2) 生命体征和实验室定估相对于基线的变化。

[0283] 研究的目标和终点总结在本文的表9中。

[0284] 表9: 研究ALXN1210-MG-306的目标和终点

[0285]

目标	终点
主要	
基于重症肌无力日常生活活动(MG-ADL)概况的改善, 评定雷武珠单抗与安慰剂相比在治疗 gMG 方面的功效。	随机对照期第 26 周 MG-ADL 总评分相对于基线的变化。
次要	
基于定量重症肌无力(QMG)总评分的改善, 评定雷武珠单抗与安慰剂相比在治疗 gMG 方面的功效。	第 26 周 QMG 总评分相对于基线的变化。
探索性	
- 为了评估在整个研究过程中, 雷武珠单抗在治疗 gMG 方面的 PK/PD 和免疫原性。 - 基于全因住院或临床恶化的发生率, 评定雷武珠单抗与安慰剂相比在治疗 gMG 方面的功效。 - 基于生活质量测量的改善, 评定雷武珠单抗与安慰剂相比在治疗 gMG 方面的功	- 血清雷武珠单抗浓度随时间的变化; - 游离血清 C5 浓度随时间的变化。 - 治疗中出现的抗药抗体随时间的发生率。 - 在随机对照期的 26 周内, 全因住院或临床恶化的发生率。 - 第 26 周修订版 15 组分重症肌无力生活质量(MG-QOL15r)评分相对于基线

[0286]	效。 基于整个研究中的其它功效终点评定雷武珠单抗在治疗 gMG 方面的功效。	的变化。 - 第 26 周神经 QOL 疲劳评分相对于基线的变化。 - 第 26 周 MG-ADL 总评分相对于基线提高至少 3 分。 - 第 26 周 QMG 总评分相对于基线提高至少 5 分。 - 第 26 周重症肌无力综合 (MGC) 评分相对于基线的变化。 - 第 26 周美国重症肌无力基金会 (MGFA) 干预后状态 (PIS)。 - 第 26 周欧洲生活质量 (EQ-5D-5L) 相对于基线的变化。
安全性		
	为了表征雷武珠单抗在治疗 gMG 方面的整体安全性。	- 不良事件和严重不良事件随时间的发生率。 - 生命体征和实验室评定相对于基线的变化。

[0287] 5. 整体设计

[0288] ALXN1210-MG-306 是一项 3 期、随机、双盲、平行组、安慰剂对照、多中心研究,旨在评估雷武珠单抗治疗患有 gMG 的患者的安

[0289] 全性和功效。ALXN1210-MG-306 研究示意图如图 1 中所示。大约 1560 名符合条件的患者按地区 (北美、欧洲、亚太地区和日本) 进行分层且 1:1 随机分组为 2 个治疗组中的 1 个: (1) 雷武珠单抗输注或 (2) 安慰剂输注。这项研究有 3 个时期: 筛选期、随机对照期和开放标签延长 (OLE) 期。

[0290] 在 26 周随机对照期和第 183 天 (第 26 周) 评定后, 安慰剂组中的患者接受雷武珠单抗的盲化负荷剂量且雷武珠单抗组中的患者接受 900mg 的盲化雷武珠单抗剂量。从第 28 周开始, 所有患者开始开放标签雷武珠单抗维持剂量 q8w。对于雷武珠单抗组中的患者, 选择 900mg 的盲化雷武珠单抗剂量以确保维持完全 C5 抑制直到第 28 周 (第 197 天) 的下一个计划维持剂量。

[0291] 在施用最后一剂研究药物后八周, 所有登记的患者在第 132 周 (± 2 天) 返回研究结束 (EOS) 访视 (第 30 次访视), 在此期间进行最终研究评定。如果患者退出研究, 或提前完成

研究(在第29次访视之前;第124周),例如如果雷武珠单抗在第29次访视之前已登记或批准(根据国家特定法规),则鼓励患者在施用最后一剂研究药物之日后8周(± 2 天)返回提前终止(ET)/EOS访视,在此期间如本文所描述进行最终计划的安全性评定。从施用最后一剂研究药物之日起8周,尝试跟踪所有患者的安全性。

[0292] 在筛选访视时正在用IST治疗的患者可在整个随机对照和OLE期间继续服用其基线IST。然而,IST的剂量不得改变,且在研究的随机对照期间不得添加或停止新的IST,除非研究人员认为在医学上是必要的。在整个研究过程中,如果患者出现如本文研究方案所定义的临床恶化,则允许救援疗法(例如,高剂量皮质类固醇、血浆置换/血浆交换或静脉注射免疫球蛋白)。用于特定患者的救援疗法由研究员自行决定。

[0293] 在整个研究过程中,如果患者出现本文所定义的临床恶化,则允许进行救援疗法(例如高剂量皮质类固醇、PP/PE或IVIg)。用于特定患者的救援疗法由研究员自行决定。

[0294] 这项研究的主要终点在第26周(第183天)测量。测量且分析终点,而不考虑救援疗法。对于那些完成研究的患者,如方案中所定义,EOS访视定义为患者在(最多)2年OLE期间的最后一次访视。包括在向患者施用最后一剂研究药物后开始的8周安全性随访,个别患者的整体研究持续时间估计长达132周(从登记到安全性随访结束)。患者积极参与的时间段估计长达132周(从登记到EOS访视)。

[0295] 随机对照期和OLE期的活动时间表(SOA)分别提供于表10和表11中。

[0296] 筛选期(第1天前2到4周)

[0297] 在筛选访视时,在获得知情同意后,通过病史审查、人口统计数据和实验室评定筛选患者的研究资格。病史审查包括确认本方案的纳入准则中定义的MG诊断、MG的既往治疗/治疗的病史(例如,胸腺切除术、IST,包括皮质类固醇、IVIg和PE/PP)、MG恶化或危象的病史,包括每次恶化/危象的持续时间、每次恶化/危象时服用的药物和每次恶化/危象的治疗。

[0298] 如果所有纳入准则和排除准则均不满足,则患者接种脑膜炎奈瑟氏球菌疫苗,如果在其参加研究之前的3年内尚未接种疫苗。在接受脑膜炎球菌疫苗后不到2周开始研究药物治疗的患者接受适当的预防性抗生素治疗,直到接种疫苗后2周。

[0299] 如果患者在筛选期间出现临床恶化或MG危象,则会通知发起人。在与发起人讨论后,决定患者是否可以继续研究。

[0300] 患者数量

[0301] 对患者进行筛查,直到登记到足够多的患者以达到估计总共160名患者,每组大约80名患者。

[0302] 随机分组

[0303] 在随机分组时,根据研究纳入和排除准则重新评定所有患者的资格。接种疫苗,在随机分组时继续满足所有纳入准则且无任何排除准则[第1天]),且已经被研究员批准随机分组的所有患者1:1随机分组为2个治疗组中的1个:(1)雷武珠单抗输注或(2)安慰剂输注。使用交互回应技术对患者进行集中随机分组。随机分组按地区(北美、欧洲、亚太地区和日本)分层。

[0304] 在整个研究过程中,如果施用救援疗法(例如,紧急情况),或者如果患者出现本方案中定义的临床恶化,则当患者的健康处于危险中时,允许进行救援疗法(例如,高剂量皮

质类固醇、PP/PE或IVIg)。用于特定患者的救援疗法由研究员自行决定。

[0305] 患者被告知临床恶化或MG危象的潜在体征和症状,且被指示在通知研究员症状发作的48小时内联系研究员进行评估。在评估访视时,研究员或研究员的指定人员执行本方案规定的评定。研究员或指定人员确定患者是否符合本文定义的临床恶化的定义,且相应地治疗患者。

[0306] 这项研究的主要终点在第26周(第183天)测量,而不考虑救援疗法。

[0307] 随机分组到雷武珠单抗组的患者在第1天接受雷武珠单抗的盲化负荷剂量,随后在第15天(第2周)和此后q8w接受雷武珠单抗的盲化维持剂量,总共18周的治疗。随机分组到安慰剂组的患者在第1天接受盲化剂量的安慰剂,随后在第15天(第2周)和此后q8w接受盲化剂量的安慰剂,总共18周。雷武珠单抗和安慰剂均通过静脉输注施用。

[0308] 在26周随机对照期和第183天(第26周)评定后,安慰剂组中的患者接受雷武珠单抗的盲化负荷剂量且雷武珠单抗组中的患者接受900mg的盲化雷武珠单抗剂量;选择900mg剂量以确保维持完全C5抑制直到第28周(第197天)的下一个计划维持剂量。从第28周开始,所有患者开始开放标签雷武珠单抗维持剂量q 8w。

[0309] 每位患者的OLE期从患者在第26周(第183天)接受一剂雷武珠单抗时开始,且持续长达2年或直到产品登记或批准(根据国家特定法规),以先发生者为准。

[0310] 在表10中显示随机对照期结束时的筛选活动时间表,且在表11中显示延长期的筛选活动时间表。

[0311] 表10:活动时间表:随机对照期结束时的筛选

[0312]

期/阶段	筛 选	随机对照期												临 床 恶化 ¹ n
研究访视	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13/ET ²	
研究天数		D1	D8	D15	D22	D29	D57	D71	D85	D99	D127	D155	D183	
窗口(天数)			± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	
周数	-4 到- 2 W		W1	W2	W3	W4	W8	W10	W12	W14	W18	W22	W26	
知情同意书	X													
评定纳入/排除 准则	X	X												
病史	X													
MG 病史	X													
MGFA 临床 分类 ³	X	X												
体重	X		X				X			X		X	X	
身高	X													
HIV- (1 和 2) 测试	X													
生命体征和脉 搏血氧饱和 度 ⁴	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体检	X												X	X
简化体检 ⁵		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
伴随药物	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
非药物治疗	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[0313]

MG 治疗状态	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
住院状态		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
不良事件	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MG-QOL15r	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
神经 QOL 疲劳	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EQ-5D-5L	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MG-ADL ^{3,6}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
QMG ^{3,7}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MGC ^{3,7}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MGFA-PIS ³		X				X	X		X	X	X	X	X	
C-SSRS 基线/筛选版本		X												
C-SSRS 自上次访视以后版本									X	X			X	
ECG	X												X	
AChR Ab	X								X				X	X
临床实验室测试 ⁸	X	X		X				X			X		X	X
妊娠测试 ⁹	X	X		X				X			X		X	
PK, 游离 C5 ¹⁰		B/P		T/P				T/P			T/P		T	X
ADA ¹⁰		X						X			X		X	X
脑膜炎奈瑟球菌疫苗 ¹¹	X													
患者安全性信息卡 ¹²		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
随机化 ¹³		X												
研究药物输注 ¹⁴		X		X				X			X			

[0314] 1在通知研究员症状发作后48小时内尽快进行临床恶化的评估。额外评估访视由研究员自行决定安排。

[0315] 2如果患者在随机对照期期间提前退出研究,则进行提前终止访视。

[0316] 3参考例如表3。

[0317] 4生命体征和脉搏血氧饱和度包括收缩压和舒张压(毫米汞柱[mmHg])、脉搏血氧

饱和度(氧饱和度[S_{O2}])、心率(节拍/分钟)和体温(摄氏度[°C]或华氏度[°F])。在给药日,在研究药物施用前和患者休息至少5分钟后采集生命体征。

[0318] 5如有必要,基于患者的健康状况和研究员的临床判断进行。

[0319] 6在整个研究过程中,MG日常生活活动(MG-ADL)评定由经过适当培训的临床评估员进行,优选是同一位评估员。如果访视间隔小于7天,则MG-ADL的召回期是前7天或自上次访视以来。

[0320] 7如果患者正在服用胆碱酯酶抑制剂,则在评定前至少暂停10小时。

[0321] 8临床实验室测试在中心实验室进行。

[0322] 9在指定的时间点对所有育龄患者进行妊娠测试。血清妊娠测试在筛选时进行;在所有其它要求的时间点进行尿妊娠测试。在指定访视时,向有生育潜力的患者施用雷武珠单抗之前需要尿检阴性结果。额外妊娠测试(尿液或血清)也可根据研究员的判断在任何访视时进行。

[0323] 1₀在给药前(开始输注研究药物前30分钟内)采集血清PK、游离C5(PD)和ADA的基线(B)和谷值(T)血样。在完成研究药物输注后30分钟内采集血清PK/PD样本的峰值(P)血样。在施用剂量之前,通过为剂量输注创建的静脉通路抽取T样本。P样本取自患者另一侧的未输注手臂。在第183天(第26周),T样本被视为随机对照期评定且P样本被视为延长期评定。所有采集时间都记录在eCRF中。在临床恶化的情况下,如果本文描述了补充给药,则采集用于血清PK/PD和ADA分析的血样。

[0324] 11为了降低脑膜炎球菌感染(脑膜炎奈瑟氏球菌)的风险,所有患者都在开始研究药物之前或开始研究药物时的3年内接种抗脑膜炎球菌感染疫苗。在接受脑膜炎球菌疫苗后不到2周开始研究药物治疗的患者接受适当的预防性抗生素治疗,直到接种疫苗后2周。

[0325] 1₂在第一次给药研究药物之前,患者会得到一张患者安全性信息卡。在整个研究期间的每次访视中,研究人员确保患者拥有患者安全性信息卡。

[0326] 13继续满足所有纳入准则且无任何排除准则且已被研究员批准随机分组的所有患者均通过交互回应技术(IRT)进行集中随机分组。

[0327] 1₄研究药物在完成所有其它测试和程序后通过输注静脉内施用,排除用于PK/PD、游离C5和ADA的峰值采血。

[0328] 缩写: AChRAb=乙酰胆碱受体抗体; ADA=抗药抗体; B=基线样本; C5=补体组分5;

[0329] C-SSRS=哥伦比亚自杀严重程度评定量表; D=天数; ECG=心电图; EQ-5D-5L=欧洲生活质量; ET=提前终止;

[0330] HIV=人免疫缺陷病毒; MG=重症肌无力; MG-ADL=重症肌无力日常生活活动概况; MGC=重症肌无力综合评分; MGFA=美国重症肌无力基金会; MGFA-PIS=MGFA干预后状态; N.meningitidis=脑膜炎奈瑟菌;

[0331] P=峰值样本; PK/PD=药代动力学/药效学; QMG=定量重症肌无力的疾病严重程度评分; QoL=生活质量;

[0332] T=谷值样本; W=周。

[0333]

表 11：活动时间表：延长期

期	开放标签延长																	临床恶化 ¹	
研究访视	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
研究天数 ²	D1 83	D19 7	D21 1	D25 3	D26 7	D28 1	D30 9	D36 5	D42 1	D47 7	D53 3	D53 3	D64 5	D70 1	D75 7	D81 3	D86 9	D925 /ET ³ /EOS	
周数	W2 6	W2 8	W3 0	W3 6	W3 8	W4 0	W4 4	W52	W6 0	W6 8	W7 6	W7 6	W9 2	W1 00	W10 8	W1 16	W1 24	W 132	
窗口(天数)		± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	
体重		X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
生命体征和脉搏		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血氧饱和度 ⁴																			X
体检																		X	
简化体检 ⁵		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
伴随药物		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
非药物治疗		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MG 治疗状态		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[0335]

卡 ¹²																			
雷武珠单抗输注 ¹³	X	X		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

- 1 在通知研究员症状发作后 48 小时内尽快进行临床恶化的评估。额外评估访视由研究员自行决定安排。
- 2 延长期从第 183 天(第 26 周)给药开始时开始。
- 3 如果患者在延长期间提前退出研究，则将进行提前终止访视。
- 4 生命体征和脉搏血氧饱和度包括收缩压和舒张压(毫米汞柱[mmHg])、脉搏血氧饱和度(氧饱和度[SO₂])、心率(节拍/分钟)和体温(摄氏度[°C]或华氏度[°F])。在给药日，在研究药物施用前和患者休息至少 5 分钟后采集生命体征。
- 5 如有必要，基于患者的健康状况和研究员的临床判断进行。
- 6 参考例如表 3。
- 7 在整个研究过程中，MG-ADL 由受过适当培训的临床评估员进行，优选是同一位评估员。如果访视间隔小于 7 天，则 MG-ADL 的召回期是前 7 天或自上次访视以来。
- 8 如果患者正在服用胆碱酯酶抑制剂，则在评定前暂停给药至少 10 小时。

[0336]

9 临床实验室测试在中心实验室进行。

10 在指定的时间点对所有育龄患者进行妊娠测试。血清妊娠测试在第 925/ET/EOS 天进行；在所有其它要求的时间点进行尿妊娠测试。在指定访视时，向有生育潜力的患者施用雷武珠单抗之前需要尿检阴性结果。额外妊娠测试(尿液或血清)也可根据研究员的判断在任何访视时进行。

11 在给药前(开始输注研究药物前 30 分钟内)采集用于血清 PK、游离 C5 (PD)和 ADA 的谷值(T)血样。在完成研究药物输注后 30 分钟内采集用于血清 PK/PD 的峰值(P)血样。在施用剂量之前，通过为剂量输注创建的静脉通路抽取 T 样本。P 样本取自患者另一侧的未输注手臂。在第 183 天(第 26 周)，T 样本被视为随机对照期评定且 P 样本被视为延长期评定。所有采集时间都记录在 eCRF 中。在临床恶化的情况下，如果本文描述了补充给药，则采集用于血清 PK/PD 和 ADA 分析的血样。

12 在第一次给药研究药物之前，患者会得到一张患者安全性信息卡。在整个研究期间的每次访视中，人员确保患者拥有患者安全性信息卡。

[0337] 6. 标准方案定义

[0338] 表12:研究和随访阶段的缩写和定义

[0339]

缩写或专业术语	解释
Ab	抗体
AChR	乙酰胆碱受体
AE	不良事件
aHUS	非典型溶血性尿毒症综合征
ANCOVA	协方差分析
AZA	硫唑嘌呤
BP	血压
C5	补体蛋白 5
C _{MAX}	最高浓度
C _{MIN}	最低浓度
eCRF	电子病例报告表
C-SSRS	哥伦比亚-自杀严重程度评级量表
ECG	心电图
EDC	电子数据采集
EIU	宫内暴露
EOI	所关注事件
EOS	研究结束
EQ-5D	EuroQoL
ET	提前终止
EU	欧盟
FAS	全分析集
FVC	用力肺活量
GCP	良好临床规范
gMG	全身型重症肌无力

[0340]

HAHA	人抗人抗体
HCG	人绒毛膜促性腺激素
HR	心率
IB	研究员手册
ICF	知情同意书表
ICH	国际协调会议
ICU	重症监护病房
IEC	独立伦理委员会
IVIg	静脉注射免疫球蛋白 G
IP	研究产品
IRB	机构审查委员会
IST	免疫抑制剂疗法
IV	静脉内
IVIg	静脉注射免疫球蛋白
IXRS	交互式语音或网络响应系统
mAb	单克隆抗体
MedDRA	药事管理医学词典
MG	重症肌无力
MG-ADL	MG 日常生活活动概况
MGC	重症肌无力综合量表
MGFA	美国重症肌无力基金会
MM	最轻表现
MMF	霉酚酸酯
MMT	徒手肌力测试
MTX	甲氨蝶呤
MuSK	肌肉特异性酪氨酸激酶
NIF	负力吸气
NMJ	神经肌肉接头

[0341]

oMG	眼型重症肌无力
PD	药效学
PE	血浆置换或血浆交换
PI	主要研究员
PIS	干预后状态
PK	药代动力学
PNH	阵发性睡眠性血红蛋白尿症
PP	符合方案人群
QOL	生活质量
QMG	定量重症肌无力
RR	呼吸率
RSI	参考安全性信息
SAE	严重不良事件
SAP	统计分析计划
SFEMG	单纤维肌电图
SOC	系统器官类别
TEAE	治疗紧急不良事件
TESAE	治疗紧急 SAE
US	美国
VAS	视觉模拟量表
WHODrug	世界卫生组织药物词典

[0342] 临床恶化

[0343] 对于这个方案,临床恶化定义如下:

[0344] 1. 经历MG危象的患者,所述MG危象定义为因MG而无力,所述MG严重到足以使得需要插管法或在手术后延迟拔管。呼吸衰竭是由于呼吸肌肉无力所致。严重延髓(口咽部)肌肉无力常伴随呼吸肌肉无力,或可为一些患者的主要特征;或者,

[0345] 2. 显著症状性变差至评分为3分,或除复视或眼睑下垂以外的个别MG日常生活活动(MG-ADL)项目中的任一项变差2分;或者,

[0346] 3. 向患者施用救援治疗,研究员或研究员指定的医生认为如果不进行救援治疗,所述患者的健康会处于危险中(例如,紧急情况)。

[0347] 计划外访视

[0348] 在特殊情况下,根据研究员的自行决定,允许在规定的访视之外进行额外的(计划外的)访视。程序、测试和评定由研究员自行决定进行,且努力将相应的数据映射到适当的访视。

[0349] 经过适当培训的临床评估员

[0350] 经过适当培训的临床评估员是经过MG-ADL、QMG和MGC评定认证的研究人员。只有经过适当培训的临床评估员才能管理这些评定。经过适当培训的临床评估员是神经科医生、物理治疗师或由研究员委派的其它研究团队成员。仅研究员或神经科医生进行手动肌肉试验(MMT)、MGC组分、MGFA-PIS和美国重症肌无力基金会(MGFA)分级。这个方案的临床评估员培训和认证在研究员会议上或通过发起人指定的在线培训门户进行。

[0351] 重症肌无力评定的职责

[0352] MG评定的职责列于表13中。在整个研究过程中,MG评定由经过适当培训的临床评估员在一天中大致相同的时间进行,且优选是同一名评估员。

[0353] 表13:MG评定和职责

[0354]	评定	评估员
	MG-ADL	受过适当培训的临床评估员
[0355]	QMG	受过适当培训的临床评估员
	MGC	受过适当培训的临床评估员
	MGC (MMT 组分)	研究员或神经科医生
	MGFA-PIS	研究员或神经科医生
	MGFA 分类	研究员或神经科医生

[0356] 缩写:MG-ADL=重症肌无力日常生活活动概况;MGC=重症肌无力综合量表;MGFA=美国重症肌无力基金会;MGFA-PIS=美国重症肌无力基金会干预后状态;MMT=徒手肌力测试;QMG=疾病严重程度的定量重症肌无力评分。

[0357] 研究设计的科学原理

[0358] 已发表的数据支持MG-ADL概况是对患有gMG的患者的治疗反应随时间变化的既定、敏感和客观评定(Howard,J.等人,Muscle Nerve,56:328-30,2016)。

[0359] 根据国际人用药技术要求协调委员会(ICH)和良好临床实践(GCP)指南,所评估的安全性参数通常用于临床研究中。

[0360] 选择安慰剂作为对照,且允许患者在整个研究过程中继续使用标准护理治疗(例如IST)进行稳定治疗,从而允许比较在向患有gMG的患者施用除患者标准护理治疗以外的当前护理标准治疗时雷武珠单抗的安全性和功效。

[0361] 考虑到疾病的异质性和症状严重程度的波动,没有单一的国际护理标准被接受,且用补体抑制剂药物的靶向治疗,例如最近引入的依库珠单抗,尚未广泛用于全球患者,且也尚未被视为所有患有gMG的患者的护理标准。安慰剂对照研究允许评估治疗效果且允许

双盲设计；在考虑包括神经学量表在内的终点时要保持的重要研究条件，已知神经学量表特别容易产生安慰剂效应。本研究的安慰剂对照部分限于26周，此后所有患者均在OLE期间过渡到使用雷武珠单抗的开放标签治疗长达2年。在整个研究过程中的所有时间点，鼓励医生优先考虑患者安全性，且如果患者出现临床恶化，则允许进行全面的救援疗法。

[0362] 剂量的合理性

[0363] 目前正在对PNH和aHUS患者的3期临床研究中研究雷武珠单抗，从所有研究中广泛收集PK/PD数据。基于对健康志愿者的1期和2期PK/PD数据以及PNH患者的PK/PD/功效(乳酸脱氢酶)和安全性数据的综合建模和模拟分析，选择用于这些适应症的雷武珠单抗剂量方案，且将其视为在每个给药间隔内和所有患者的整个治疗过程中实现对终末补体活性的立即、完全、持续抑制的最佳选择。在当前研究中，在患有gMG的患者中测试基于体重的3期剂量方案(表14)。

[0364] 表14:雷武珠单抗基于体重的给药

[0365]	体重(kg)	负荷剂量(mg)	维持剂量(mg) (q8w 施用)
	≥ 40 至< 60	2400	3000
	≥ 60 至< 100	2700	3300
	≥ 100	3000	3600

[0366] 缩写:q8w=每8周。

[0367] 与批准用于治疗患有aHUS的成人和儿童患者和患有gMG对的成人患者的依库珠单抗标签一致，在伴随PP/PE救援疗法的情况下以50%的量给予雷武珠单抗的补充剂量(如果由于小瓶配置而不是300mg的整数，则四舍五入)和。对于患有gMG的成人患者，在伴随IVIg救援疗法的情况下给予雷武珠单抗的补充剂量(以600mg的量)。基于PK模拟选择每周600mg雷武珠单抗补充剂量，考虑到描述IVIg共施用对依库珠单抗PK/PD的影响的已发表数据(表1;表2;Fitzpatrick,A.等人,J Peripher.Nerv.Syst.,16:84-91,2011)。

[0368] 如果在非给药日提供PE/PP或IVIg救援疗法，则需要补充研究药物(或安慰剂)给药；如果在给药日提供PE/PP或IVIg输注，则不需要补充研究药物(或安慰剂)给药，但其发生在研究药物施用之前。如果在计划给药访视时施用PE/PP或IVIg，则在完成PE/PP或IVIg后60分钟进行常规给药。如果在非计划给药访视时施用PE/PP或IVIg，则对于接受PE/PP的患者：在PE/PP疗程完成后4小时施用补充剂量；对于接受IVIg的患者：如本文所描述在IVIg的最后一个连续疗程完成后4小时施用补充剂量。

[0369] 最近在患有PNH的患者中完成的3期研究的雷武珠单抗的有利获益/风险概况在上述研究的剂量方案下证实立刻(第一剂或负荷剂量后)、完全(游离C5<0.5μg/mL)和持续(在整个活性治疗疗程中)的终末补体抑制。

[0370] 在26周随机对照期和第183天(第26周)评定后，安慰剂组中的患者接受雷武珠单抗的盲化负荷剂量且雷武珠单抗组中的患者接受900mg的盲化雷武珠单抗剂量；选择900mg剂量以确保维持完全C5抑制直到第28周(第197天)的下一个计划维持剂量。在第28周(第197天)开始，所有患者开始开放标签雷武珠单抗维持剂量q8w。

[0371] 提议的q8w给药方案有助于研究一系列PK药物暴露,所述PK药物暴露有助于评定患有gMG的患者的雷武珠单抗暴露-反应关系。雷武珠单抗的安全性和耐受性已经在健康志愿者和患者的广泛PK暴露范围内确定,包括在建议的gMG剂量方案下预期的那些PK暴露。

[0372] 研究结束定义

[0373] 如果出现以下情况,则认为患者已完成研究:

[0374] • 患者已完成研究的所有阶段,包括OLE期的最后一次访视,或

[0375] • 如果研究提前完成,则患者已完成研究的所有适用期,包括EOS访视

[0376] • 患者提前完成研究(且完成EOS访视),因为研究药物已登记或批准(根据国家特定法规)

[0377] 主要终点的测量在随机对照期的最后一位患者的最后一次访视后完成。EOS被定义为研究中最后一名患者的最后一次访视日期,或全球研究中最后一名患者的活动时间表(参见表10和表11)中所示的最后一次计划程序的日期。研究完成日期对应于研究中的最终患者进行检查或接受主要或次要终点和AE干预的最后一次访视。

[0378] 7. 研究人群

[0379] 不允许对招募和登记准则的方案偏离进行前瞻性批准,也称为方案豁免。

[0380] 纳入准则

[0381] 仅当以下所有准则都适用时,患者才有资格参与研究:

[0382] 年龄

[0383] 1.男性和女性患者在签署知情同意书时年龄 ≥ 18 岁

[0384] 患者类型和疾病特征

[0385] 2.在筛选访视日期之前至少6个月(180天)被诊断为MG,如方案特定准则所确认(见下文)。

[0386] 3.通过以下测试进行MG诊断:

[0387] a.筛选时确认的抗AChR Ab血清学测试呈阳性,和

[0388] b.以下中的一项

[0389] • 由单纤维肌电图或重复神经刺激证实的神经肌肉传递测试异常病史;

[0390] • 抗胆碱酯酶测试(例如,依乐氯铵(edrophonium chloride)测试)阳性病史;

[0391] • 如治疗医师所评定,口服胆碱酯酶抑制剂的MG体征显示改善。

[0392] 4.筛选时美国重症肌无力基金会临床分类为II到IV级。

[0393] 5.筛选和随机分组时(第1-天),MG-ADL概况 ≥ 6 。

[0394] 6.接受以下任一项治疗的患者正在接受治疗且在筛选访视日期之前在以下指定的时间段内服用稳定剂量:

[0395] • 硫唑嘌呤(AZA):服用AZA ≥ 6 个月(180天)且已服用稳定剂量 ≥ 2 个月(60天);

[0396] • 免疫抑制治疗(例如霉酚酸酯[MMF]、甲氨蝶呤[MTX]、环孢素[CYC]、他克莫司(tacrolimus)[TAC]或环磷酰胺[CY]),服用IST ≥ 3 个月(90天),且服用稳定剂量 ≥ 1 个月(30天);

[0397] • 口服皮质类固醇,服用稳定剂量 ≥ 4 周(28天);

[0398] • 胆碱酯酶抑制剂,在筛选访视时服用稳定剂量 ≥ 2 周(14天)。

[0399] 7.为了降低脑膜炎球菌感染(脑膜炎奈瑟氏球菌)的风险,所有患者都在开始研究

药物之前的3年内或在开始研究药物时接种抗脑膜炎球菌感染疫苗。在接受脑膜炎球菌疫苗后不到2周开始研究药物治疗的患者接受适当的预防性抗生素治疗,直到接种疫苗后2周。

[0400] 体重

[0401] 8.筛选时体重 $\geq 40\text{kg}$ 。

[0402] 怀孕和避孕

[0403] 9.育龄患者和有育龄伴侣的患者在治疗期间和最后一剂研究药物后的8个月内使用避孕方法来避免怀孕。

[0404] 知情同意书

[0405] 10.能够签署知情同意书。作为知情同意书的一部分:

[0406] • 研究员或其代表向患者或其合法授权代表解释研究性质且回答有关研究的所有问题。

[0407] • 患者被告知他们的参与是自愿的。患者或其合法授权代表必须签署符合21CFR 50、当地法规、ICH指南、健康保险便携性和责任法案要求(如适用)和IRB/IEC或研究中心要求的知情同意书。

[0408] • 医疗记录包括一份声明,说明在患者参加研究之前已获得书面知情同意书,和获得书面同意书的日期。获得知情同意书的授权人也签署了ICF。

[0409] • 患者在参与研究期间重新同意最新版本的知情同意书(ICF)。向患者提供ICF的副本。

[0410] • 研究员保留已签名ICF的原始版本。向患者提供已签名ICF的副本。

[0411] • 除非有更新的ICF,否则重新筛选的患者不需要签署另一份ICF。

[0412] 排除准则

[0413] 如果以下任何准则适用,则患者被排除在研究之外:

[0414] 医疗条件

[0415] 1.任何活动的或未经治疗的胸腺瘤。有胸腺癌或胸腺恶性肿瘤病史,除非在筛选前 ≥ 5 年内没有复发证据的情况下被认为已通过充分治疗治愈;

[0416] 2.筛选前12个月内有胸腺切除史;

[0417] 3.对研究药物中所含任何成分的过敏史,包括对鼠类蛋白质的过敏史;

[0418] 4.脑膜炎奈瑟菌感染史;

[0419] 5.人免疫缺陷病毒(HIV)感染(由HIV-1或HIV-2抗体效价证明);

[0420] 6.研究员认为干扰患者完全参与研究、给患者带来任何额外风险或混淆患者评定或研究结果的已知医疗或心理状况或风险因素;

[0421] 7.筛选前4周(28天)内因任何原因住院 ≥ 24 小时的病史;

[0422] 8.研究员认为在筛选访视时或随机分组前的任何时间,与MG危象/恶化或临床恶化一致的临床特征;

[0423] 9.计划怀孕或正在怀孕或哺乳的女性患者;

[0424] 10.筛选时或第1天妊娠测试结果呈阳性的女性患者。

[0425] 先前/伴随治疗

[0426] 11.在以下指定的时间段内使用以下:

- [0427] • 随机分组 (第1天) 前4周 (28天) 内进行IVIg;
- [0428] • 随机分组 (第1天) 前4周 (28天) 内使用PE;
- [0429] • 筛选前6个月 (180天) 内使用利妥昔单抗 (rituximab)。
- [0430] 12. 先前接受过补体抑制剂 (例如依库珠单抗) 治疗的患者。
- [0431] 先前/同期临床研究经验
- [0432] 13. 在这项研究第1天开始研究药物之前30天内或在研究药物的5个半衰期内参与另一项介入治疗研究或使用任何实验性治疗, 以较大者为准。
- [0433] 筛选失败
- [0434] 筛选失败定义为同意参加临床研究但随后未随机分组到治疗组的患者。需要最少的一组筛查失败信息来确保筛查失败患者的透明报告, 以满足综合报告试验标准的发布要求, 且回应监管机构的询问。最少信息包括人口统计学、筛查失败细节、资格准则和任何严重不良事件 (SAE)。
- [0435] 不符合参与这项研究准则 (筛选失败) 的个体可基于研究员和医学监督员之间的讨论和协议重新筛选一次。
- [0436] 在筛选期间经历gMG临床恶化或急剧发作/危象的患者将被视为筛选失败。研究员认为, 此类患者一旦接受治疗且病情稳定, 可经主办方批准重新筛选。在登记之前, 必须存在至少28天的临床稳定性。患者在重新筛选时必须满足所有纳入标准且不满足任何排除标准才能进入研究。
- [0437] 8. 研究药物
- [0438] 施用的研究药物
- [0439] 在pH 7.0下配制雷武珠单抗, 且以30mL一次性小瓶形式提供。每瓶雷武珠单抗含有含300mg雷武珠单抗 (10mg/mL) 的10mM磷酸钠、150mM氯化钠、0.02%聚山梨醇酯80和注射用水。比较产品配制成匹配的无菌、透明、无色溶液, 具有相同的缓冲组分, 但不含活性成分。额外细节呈现于表15中。
- [0440] 表15: 施用的研究药物

[0441]

产品名称	雷武珠单抗	安慰剂
剂型	一次性 30 mL 小瓶中的浓缩无菌、不含防腐剂的水溶液(10 mg/mL)	一次性 30 mL 小瓶中的无菌、不含防腐剂的水溶液
施用途径	静脉输注	静脉输注
给药说明	有关给药说明, 请参阅药房手册	有关给药说明, 请参阅药房手册
包装和标签	玻璃小瓶, 且用具有铝制顶封盖和翻盖的丁基橡胶塞子塞住。研究药物将以试剂盒形式提供。	玻璃小瓶, 且用具有铝制顶封盖和翻盖的丁基橡胶塞子塞住。研究药物将以试剂盒形式提供。
物理描述	基本无颗粒的液体溶液	基本无颗粒的液体溶液
制造商	Alexion Pharmaceuticals, Inc.或合同制造组织	Alexion Pharmaceuticals, Inc.或合同制造组织

[0442] 来源:产品规格

[0443] 如表16中所指示施用研究药物。

[0444] 在随机对照期间,雷武珠单抗或安慰剂治疗组中的患者分别在第1天(第2次访视)接受基于体重的雷武珠单抗或安慰剂的负荷剂量。在第4次访视(第2周)时,在随机对照期结束时,雷武珠单抗或安慰剂治疗组的患者q 8w分别接受基于体重的维持剂量或雷武珠单抗或安慰剂(参见表16)。在完成随机对照期后,患者进入OLE期。

[0445] 在26周随机对照期和第183天(第26周)评定后,安慰剂组中的患者接受雷武珠单抗的盲化负荷剂量且雷武珠单抗组中的患者接受900mg的盲化雷武珠单抗剂量;选择900mg剂量以确保维持完全C5抑制直到第28周(第197天)的下一个计划维持剂量。从第28周开始,所有患者开始开放标签雷武珠单抗维持剂量q8w。

[0446] 表16:基于体重给药的参考图表

[0447]

研究期	雷武珠单抗或 安慰剂给药	体重(kg) ¹	雷武珠单抗 剂量(mg)	雷武珠单抗 体积 (mL)	安慰剂 体积 (mL)	稀释剂(0.9% 氯化钠) 体积(mL)	总体积 (mL)
雷武珠单抗组							
随机对照	负荷剂量 (第1天)	≥ 40至< 60	2400	240	0	240	480
		≥ 60至< 100	2700	270	0	270	540
		≥ 100	3000	300	0	300	600
	维持剂量 (第15、71、127天)	≥ 40至< 60	3000	300	0	300	600
		≥ 60至< 100	3300	330	0	330	660
		≥ 100	3600	360	0	360	720
开放标签延长	盲化剂量 ² (第183天)	≥ 40至< 60	900	90	150	240	480
		≥ 60至< 100	900	90	180	270	540
		≥ 100	900	90	210	300	600
	开放标签维持剂量 (第197到869天q8w)	≥ 40至< 60	3000	300	0	300	600
		≥ 60至< 100	3300	330	0	330	660
		≥ 100	3600	360	0	360	720
安慰剂组							
随机对照	负荷剂量 (第1天)	≥ 40至< 60	0	0	240	240	480
		≥ 60至< 100	0	0	270	270	540
		≥ 100	0	0	300	300	600
	维持剂量 (第15、71、127天)	≥ 40至< 60	0	0	300	300	600
		≥ 60至< 100	0	0	330	330	660
		≥ 100	0	0	360	360	720
开放标签延长	盲化负荷剂量 ³ (第183天)	≥ 40至< 60	2400	240	0	240	480
		≥ 60至< 100	2700	270	0	270	540
		≥ 100	3000	300	0	300	600
	开放标签维持剂量 (第197到869天，q8w)	≥ 40至< 60	3000	300	0	300	600
		≥ 60至< 100	3300	330	0	330	660
		≥ 100	3600	360	0	360	720

[0448] 1剂量方案是基于患者来自先前研究/筛选访视的最近记录体重。

[0449] ₂在第183天(第26周)向随机分组到雷武珠单抗组且进入开放标签延长期的患者给予盲化剂量。

[0450] 制备/处理/存储/责任

[0451] 基于联邦、州和地方法规,在收到所有必需的基本文件后,将研究药物发布到现场。

[0452] 只有参加研究的患者才能接受研究药物,且只有经授权的现场工作人员才能供应或管理研究药物。所有研究药物都根据标记的存储条件存储在安全、环境控制和受监控(手动或自动)区域中,仅限研究员和授权的现场工作人员访视。

[0453] 研究药物制备

[0454] 研究药物由现场研究团队中经过训练的成员制备且施用。仅向经确认有资格参与入选患者施用研究药物。

[0455] 根据研究中心特定的当地标准,由合格且经过研究培训的药学人员进行雷武珠单抗和安慰剂剂量的制备。

[0456] 使用无菌产品的无菌技术进行用于制备且施用研究药物的材料的处理和制备。

[0457] 所有研究患者、研究现场人员、发起人工作人员、发起人指定人员和与研究进行直

接相关的所有工作人员都对患者的治疗分配不知情。

[0458] 有关研究药物的制备和剂量施用以及研究药物处置的更多详细信息,请参见药房手册。

[0459] 存储

[0460] 研究员或指定人员确认所有接受的研究药物在运输过程中保持适当的温度条件,且在使用研究药物之前报告并解决任何差异。

[0461] 到达研究地点后,研究药物立即从运输冷却器中取出且存储在2℃至8℃ (36°F至46°F) 的冷藏条件下。药剂师立即记录研究药物的接收情况,且在小瓶损坏和/或运输过程中出现温度偏移时通知经销商。研究药物存储在安全、限制访问的存储区,且每天监测温度。

[0462] 在施用前,研究药物的稀释溶液在2℃至8℃ (36°F至46°F) 下存储长达24小时。在施用前使溶液升温至室温。

[0463] 混合药物产品在施用前处于室温。不通过除环境空气温度以外的方式(例如,通过使用微波或其它热源)加热材料。

[0464] 包装和标签

[0465] 雷武珠单抗的初级包装由带有塞子和密封件的30mL的小瓶(I型硼硅酸盐玻璃)组成。次级包装由单个小瓶纸盒组成。初级(小瓶)和次级(纸箱)包装均包括带有相关信息的小册子标签。额外细节呈现于表13和药房手册中。安慰剂具有与雷武珠单抗相同的外观。

[0466] 问责

[0467] 当现场收到药品货物时,药剂师核实内容物,在随货物提供的包装发票上签名,且将原始副本保存在药房活页夹中以供现场监督员审查。此外,向IRT系统报告研究药物接收(以及接收时研究药物的状况),以允许药物随机分配、再供应、估计和药物过期控制。

[0468] 除非另有通知,否则空瓶和带有残留物质的小瓶在销毁之前由研究监督员保存以供检查和问责,或按照当地药房临床研究药物的标准操作程序进行处理。使用和未使用的小瓶的销毁,无论是本地还是集中,都有适当的记录。药物问责通过IRT系统进行管理,关于管理IRT药物问责模块的详细说明包括在IRT用户指南中。IRT模块分两个阶段执行问责,其中现场人员在系统中完成初始问责条目,随后由研究监督员确认现场正确输入所有研究药物的适当状态。药剂师或指定人员保留准确的记录,证明收到的研究药物的日期和数量、分配给谁(逐个患者核算),和意外或故意销毁的任何研究药物的账目。这些药物问责记录可根据要求随时提供,且在整个研究过程中进行审查。

[0469] 每个试剂盒都有标签和药剂师记录患者编号和姓名首字母的位置。

[0470] 研究监督员在研究期间检查库存。此外,库存记录随时可供监管机构、当地监管机构或独立审计师检查。

[0471] 额外信息请参阅药房手册。

[0472] 处理和处置

[0473] 提供给研究员的所有临床研究材料都存储在安全的地方,且由经过适当培训的人员分配且分发。保存接收、分配且销毁的研究药物数量的详细记录。

[0474] 为满足关于药物问责的监管要求,所有剩余的雷武珠单抗库存在研究结束时根据适用法规进行核对且销毁或返还到Alexion。

[0475] 其它信息请参考药房手册。

[0476] 随机分组

[0477] 在研究员确认患者符合条件后,患者在第1天被随机分组。患者按地区(北美、欧洲、亚太和日本)分层且1:1随机分组成雷武珠单抗IV输注或安慰剂IV输注。使用IRT对患者进行集中随机分组。

[0478] 盲化

[0479] 所有调查现场人员、发起人工作人员、发起人指定人员、与研究进行直接相关的工作人员和所有患者都不知晓患者治疗分配。通过使用与雷武珠单抗和安慰剂相同的研究药物试剂盒和标签来维持双盲。安慰剂具有与雷武珠单抗相同的外观。随机代码由IRT供应商维护。在26周随机对照期和第183天(第26周)评定后,安慰剂组中的患者接受雷武珠单抗的盲化负荷剂量且雷武珠单抗组中的患者接受900mg的盲化雷武珠单抗剂量。从第28周开始,所有患者开始开放标签雷武珠单抗维持剂量q8w。对于雷武珠单抗组中的患者,选择900mg的盲化雷武珠单抗剂量以确保维持完全C5抑制直到第28周(第197天)的下一个计划维持剂量。

[0480] 揭盲只应考虑患者的安全性。如果研究员认为有必要揭盲,则研究员应合理尝试联系发起人以讨论可能的揭盲。在做出合理的尝试后,研究员使用IRT对患者的治疗分配进行揭盲。研究员记下揭盲的日期、时间和原因。研究员还通知医疗监督员所述患者是非盲的;但是,其未向医疗监督员透露患者的治疗分配。

[0481] 当不良事件(AE)出乎意料或相关且严重时,仅对特定患者进行揭盲。盲化由负责正在进行的研究的人员(例如管理人员、监督员、研究员等)和研究结束时负责数据分析和结果解释的人员(例如生物测定人员)维持。只有需要参与向卫生当局、独立伦理委员会(IEC)和/或机构审查委员会(IRB)才能获得非盲信息。

[0482] 在研究期间任何非盲的患者都中止研究。

[0483] 除非出于安全原因判断非盲信息是必要的,否则研究员仅接收盲化信息。

[0484] 伴随治疗

[0485] 记录患者在筛选开始前28天内服用或接受的既往药物(包括维生素和草药制剂),包括排除准则和程序(任何治疗干预,例如手术/活检或物理治疗)中讨论的那些药物,直到第一剂研究药物。此外,收集第一剂研究药物前3年的脑膜炎球菌疫苗接种史。

[0486] 记录研究期间进行的所有药物使用和程序。这包括所有处方药、草药产品、维生素、矿物质、非处方药和任何其它当前药物。从第一次输注研究药物到患者最后一剂研究药物后8周记录伴随药物。还记录伴随药物的任何变化。研究员自行决定是否服用被认为是在研究期间患者的护理标准或治疗任何AE所必需的任何伴随药物,以及除本文定义为禁用药物的那些药物以外的任何其它药物。但是,研究员有责任确保记录有关所有药物的详细信息。

[0487] 研究药物依从性

[0488] 在研究员或指定人员的监督下在受控环境中施用研究药物,从而确保研究药物施用的依从性。

[0489] 姑息护理和支持性护理

[0490] 在研究过程中允许对潜在病况进行姑息护理和支持性护理。

[0491] 允许的药物

[0492] 在某些情况和限制下,允许使用以下部分中描述的药物。

[0493] 胆碱酯酶抑制剂

[0494] 对于在筛选时接受胆碱酯酶抑制剂进入研究的患者,其胆碱酯酶抑制剂的剂量和时间表在整个随机对照和OLE期间保持稳定,除非有迫切的医疗需求。允许因并发疾病或其它医学恶化原因而需要增加胆碱酯酶治疗,但在可行的情况下尽快将剂量恢复到研究开始时的剂量水平,且将更改通知发起人。

[0495] 1.在进行QMG和MGC测试前至少10小时停止胆碱酯酶抑制剂治疗。

[0496] 2.如果基于临床评估考虑减少胆碱酯酶抑制剂,则在改变剂量之前获得发起人批准,以便患者继续研究。

[0497] 免疫抑制剂

[0498] 研究期间允许以下免疫抑制剂:皮质类固醇、AZA、MMF、MTX、TAC、CYC或CY。用于个别患者的免疫抑制剂及其适当的剂量水平由治疗医师/研究员自行决定。

[0499] 1.皮质类固醇:对于进入研究接受口服皮质类固醇,例如泼尼松(prednisone)的患者,在整个双盲研究期(即随机对照期)期间,没有改变剂量/时间表。如果基于临床评估,在随机对照期间考虑减少或逐渐降低类固醇剂量,则在改变之前获得发起人批准,以便患者继续研究。如果随后增加剂量水平,则剂量水平增加不超过基线(随机治疗开始时)报告的剂量水平。

[0500] 2.高剂量类固醇为经历本文定义的临床恶化的患者保留。如果患者因临床恶化需要救援疗法,应尽一切努力在施用后24小时内通知发起人。

[0501] 3.AZA、MMF、MTX、TAC、CYC或CY:对于进入研究接受上述免疫抑制剂的患者,免疫抑制剂的给药方案在整个随机对照期间不改变。如果由于与给定免疫抑制剂相关的已知毒性或副作用而考虑改变给药方案,则在改变剂量之前获得发起人批准,以便患者继续参与研究。在26周随机对照期间不添加或替代不同的免疫抑制剂。

[0502] 血浆交换/血浆置换/静脉注射免疫球蛋白

[0503] 允许经历本文定义的临床恶化的患者使用PE/PP或IVIg。用于特定患者的救援疗法由研究员自行决定。如果患者需要救援疗法,应尽一切努力在24小时内通知发起人。

[0504] 如果在非给药日提供PE/PP或IVIg救援疗法,则需要补充研究药物(或安慰剂)给药;如果在给药日提供PE/PP或IVIg输注,则其必须发生在研究药物施用之前。

[0505] 1.如果在非计划给药访视中施用PE/PP或IVIg

[0506] a.接受PE/PP的患者:在PE/PP疗程完成后4小时施用补充剂量。

[0507] b.接受IVIg的患者:在最后一个IVIg连续疗程完成后4小时施用补充剂量。

[0508] c.补充剂量可或可不根据PE/PP或IVIg而变化(表1和表2)。

[0509] 2.如果在非计划给药访视时施用PE/PP或IVIg,

[0510] a.在PE/PP或IVIg完成后60分钟后定期给药。

[0511] 3.补充剂量和常规计划剂量之间不需要间隙。

[0512] 不允许的药物

[0513] 研究期间禁止以下同时使用的药物:

[0514] • 利妥昔单抗

[0515] • 依库珠单抗(或其它补体抑制剂)

[0516] 患者在研究期间的任何时间使用利妥昔单抗或依库珠单抗(或其它补体抑制剂)都会导致患者停止研究。

[0517] 救援疗法

[0518] 如果不施用救援疗法(例如,紧急情况),或如果患者出现本文定义的临床恶化,则当患者的健康处于危险中时,允许进行救援疗法(例如,高剂量皮质类固醇、PP/PE或IVIg)。用于特定患者的救援疗法由研究员自行决定。记录救援药物施用的日期和时间以及抢救药物的名称和剂量方案。

[0519] 如果患者需要救援疗法,应尽一切努力在24小时内通知发起人。

[0520] 研究结束后的干预

[0521] 在研究参与完成时,患者返回到其治疗医师的护理。

[0522] 9. 研究干预的中止和患者中止/退出

[0523] 研究干预的中止

[0524] 患者可根据自己的要求随时退出研究,或由研究员出于安全、行为、合规或管理原因自行决定随时退出。如果患者停止研究治疗,则研究员尝试执行(如果患者同意)为ET访视指定的评估,或如果不可能,则在施用最后一剂研究药物后8周进行随访电话(表10和表11)。还尝试从施用最后一剂研究药物之日起对所有患者进行总计8周的安全性随访。尽快通知发起人和现场监督员。如果患者退出研究或撤回同意书,则不会收集其它数据。退出研究的患者不会被替换。

[0525] 如果在研究期间发生以下任何情况,患者将停止研究药物:

[0526] 1. 研究药物施用后1到14天出现的严重超敏反应(例如支气管痉挛伴喘息或需要呼吸机支持,或症状性低血压或血清病样反应);

[0527] 2. 严重的失控感染;

[0528] 3. 怀孕或计划怀孕;或

[0529] 4. 发起人认为这符合患者的最佳利益。

[0530] 5. 使用利妥昔单抗、依库珠单抗(或其它补体抑制剂)

[0531] 研究员在患者停止研究药物之前联系医疗监督员。如果患者停止治疗,则鼓励患者在患者的最后一剂研究药物后8周返回ET访视(表10和表11)。

[0532] 记录治疗停止的原因(例如,患者撤回同意书、患者退出程序、医师决定、AE或eCRF中指定的其它原因)。

[0533] 如果女性患者因怀孕而永久停用研究药物,则研究员会根据当地法律法规进行合理的随访尝试,直到得知怀孕结果。

[0534] 如果患者撤回披露未来信息的同意书,则发起人将保留且继续使用在撤回同意书之前收集的所有数据。

[0535] 如果患者退出研究,则患者可要求销毁任何采集但未检测的样本,且研究员将其记录在现场研究记录中并通知现场监督员和发起人。

[0536] 失访

[0537] 如果患者反复未能返回进行计划随访且无法与研究中心联系,则患者被视为失访。

[0538] 如果患者未能返回诊所进行所需研究访视,则必须采取以下措施:

[0539] 1.现场会尝试尽快与患者联系且重新安排错过的访视,且就维持指定访视时间表的重要性向患者提供建议且确定患者是否希望和/或应该继续研究。

[0540] 2.在患者被视为失访之前,研究员或指定人员会尽一切努力重新与患者联系(如有可能,打3次电话,且如有必要,向患者最后已知的邮寄地址或当地等效地址发送一封经过认证的信件)。这些联系尝试记录在患者的病历中。

[0541] 3.如果患者仍然无法联系到,则认为患者已撤回同意书,且未来错过的访视不视为方案偏离。

[0542] 10.研究评定和程序

[0543] 功效评定

[0544] 住院

[0545] 从患者签署ICF到OLE期间收集与全因住院相关的信息。住院定义为所有医疗机构的入院,无论其与MG的潜在关系如何。收集入院/出院日期、住院原因、与MG的关系以及其它相关信息。

[0546] 住院包括以下内容:

[0547] 1.与MG相关的急诊室就诊,无论是否入院,无论持续时间长短;

[0548] 2.计划外进入医疗机构,无论与MG的关系如何;

[0549] 3.在医院机构接受的MG相关输注/治疗的住院治疗(例如IVIg、PP、PE、呼吸机支持)。

[0550] 住院不包括以下内容:

[0551] 1.常规研究药物施用;

[0552] 2.康复设施;

[0553] 3.临终关怀设施;

[0554] 4.护理/辅助生活/延续护理设施;

[0555] 5.门诊护理设施;

[0556] 6.计划入院以治疗已有病况(即,在获得知情同意书之前开始的病况);

[0557] 7.计划/未计划的门诊手术(例如,用作手术设施);

[0558] 8.与MG无关的急诊室就诊,无需入院;

[0559] 9.医院机构的门诊输注/治疗管理(例如IVIg、PP)。

[0560] 临床恶化

[0561] 从患者签署ICF到OLE期间收集与如本文所定义的临床恶化相关的信息。在通知研究员症状发作48小时内尽快进行临床恶化的评估访视。本文所定义的额外未计划访视由研究员自行决定安排。在这次访视中完成了以下测试和程序:

[0562] 1.测量生命体征和脉搏血氧饱和度,包括对收缩压和血压(BP)、体温(°C或°F)、氧饱和度(SO2)和心率(HR)的评定。

[0563] 2.记录任何新药物或伴随药物的变化,包括对MG的所有治疗。

[0564] 3.评估且记录自上次访视以来任何新的AE或AE的变化。

[0565] 4.在整个研究过程中,由经过适当培训的评估员(优先是同一名评估员)施用MG-ADL。召回期为前7天或自上次访视以来,以较早者为准。

[0566] 5.施用QMG和MGC的临床评定;在整个研究过程中,由经过适当培训的评估员(优选是同一评估员)在一天中大致相同的时间执行这些评定。

[0567] 6.为AChR自动Ab测试采集血样。

[0568] 7.采集血样用于临床实验室测试(表17)。表17中详述的测试由中心实验室执行。本文详述纳入或排除患者的方案特定要求。在研究期间的任何时间进行额外测试。

[0569] 8.如果医学上表明对临床恶化的评估,则由研究员自行决定进行额外测试。

[0570] 9.临床恶化访视时或期间的PK/PD采样:

[0571] a.如果未施用研究药物,则采集1份血样用于PK和游离C5分析。

[0572] b.如果在临床恶化访视时施用研究药物,则根据方案时间表,采集2份血样,谷值和峰值,在[1]研究药物输注前5到90分钟和[2]在完成研究药物输注后30分钟内。

[0573] c.如果患者在临床恶化时接受PP/PE或IVIg,则施用补充剂量的研究药物。[1]在PP/PE或IVIg前5到90分钟,[2]在PP/PE或IVIg后且在研究药物输注之前,和[3]在完成研究药物输注后30分钟内,采集血样用于PK和游离C5。

[0574] 表17:方案要求的安全性实验室评定

实验室 评定	参数		
血液学	血小板计数 RBC计数 血红蛋白 血细胞比容	RBC指数: 分布宽度 平均红细胞体积 平均红细胞 血红蛋白 网织红细胞%	WBC计数与差异: 嗜中性粒细胞 淋巴细胞 单核细胞 嗜酸性粒细胞 嗜碱性粒细胞
临床 化学	BUN C反应蛋白 肌酐 氯化物 钾 碳酸氢盐 钠 葡萄糖(非空腹)	AST/SGOT ALT/SGPT 碱性磷酸酶, γ谷氨酰转移酶	总胆红素和直接胆红素 总蛋白 白蛋白 尿酸
凝血	国际标准化比值, 部分凝血活酶时间, 凝血酶原时间		
常规尿分析	外观、颜色、比重、pH、葡萄糖、蛋白质、肌酐、血液、酮、胆红素、尿胆素原、亚硝酸盐、显微镜检查(如果血液或蛋白质异常)		
其它筛选测试	血清/尿液β-hCG妊娠测试(育龄患者需要) 血清促卵泡激素测试(自认为已绝经的患者需要) HIV-1和HIV-2抗体 每次测试的结果必须输入到eCRF中。		
补体 活性	游离C5		

[0576] 缩写:ALT=丙氨酸转氨酶;AST=天冬氨酸转氨酶;BUN=血尿素氮;C5=补体组分5;eCRF=电子病例报告表;hCG=人绒毛膜促性腺激素;HIV-1=人免疫缺陷病毒1型;HIV-2=人免疫缺陷病毒2型;RBC=红细胞;SGOT=血清谷草转氨酶;SGPT=血清谷丙转氨酶;WBC=白细胞。

[0577] 安全性评定

[0578] 体检

[0579] 体检包括对以下器官/身体系统的评定:皮肤、头部、耳朵、眼睛、鼻子、喉咙、颈部、淋巴结、脉搏、胸部、心脏、腹部、四肢;肌肉骨骼和一般神经系统检查。简化体检包括基于研

究员判断和患者症状的身体系统相关检查。为了同一性,尽一切努力由相同的合格研究人员进行体检。

[0580] 生命体征和脉搏血氧饱和度

[0581] 每次访视时都会测量生命体征和脉搏血氧饱和度,且包括对收缩和舒张BP (mmHg)、体温(°C或°F)、S02和HR(每分钟节拍)的评定。在患者仰卧或坐下至少5分钟后获得生命体征。理想情况下,使用同一只手臂测量每位患者的BP。

[0582] 心电图

[0583] 如活动时间表(表10和表11)所概述,使用自动计算HR并测量PR、QRS、QT和QTc间隔时间的ECG机器,获得单次12导联心电图(ECG)。患者在采集ECG前仰卧大约5到10分钟,且在采集ECG期间保持仰卧但清醒。

[0584] 研究员或指定人员负责审查ECG以评估ECG是否在正常范围内且确定结果的临床意义。

[0585] 临床安全性实验室评定

[0586] 实验室评定在中心实验室设施进行测试。跟踪任何临床显着的异常结果,直到解决或稳定。

[0587] 本文定义的所有协议要求的实验室评定均根据实验室手册和活动时间表(表10和表11)进行。

[0588] 研究员审查实验室报告,记录所述审查,且记录研究期间发生的任何临床相关变化。实验室报告与源文件一起归档。

[0589] 与潜在疾病相关的临床上有意义的异常实验室发现不被视为AE,除非研究员判断其比对患者状况的预期更严重。

[0590] 如果这类值在研究员判断合理的时间内未恢复到正常/基线,则确定病因且通知发起人。

[0591] 尿液分析和尿液化学

[0592] 分析(表17)中列出的尿液样本的参数。如果宏观分析结果异常,则对尿液样本进行显微镜检查。

[0593] 还分析尿液样本以测量蛋白质和肌酐,从而计算尿蛋白:肌酐比率。

[0594] 病毒血清学

[0595] 所有患者在入选前都需要进行HIV-1和HIV-2的人免疫缺陷病毒测试。呈HIV阳性的患者不被入选。

[0596] 免疫原性评定

[0597] 在研究药物施用之前,采集血样以测试血清中是否存在针对雷武珠单抗的ADA。适当时进行抗体回应的进一步表征,包括结合和中和抗体、PK/PD、安全性和雷武珠单抗的活性。根据活动时间表(表10和表11),在从所有患者采集的血清样本中评估了针对雷武珠单抗的抗体。筛选血清样本中与雷武珠单抗结合的抗体,且报告确认的阳性样本的效价。雷武珠单抗的抗体检测和表征由发起人或在发起人监督下使用经过验证的分析进行。

[0598] 自杀风险监测

[0599] 哥伦比亚自杀严重程度评定量表

[0600] 哥伦比亚自杀严重程度评定量表(C-SSRS;图4和图5)是一种经过验证的问卷,广

泛用于初级护理、临床实践、监测、研究和机构环境,以评定自杀意念和行为(Posner.K.等人,Am.J Psychiatry,168:1266-77,2011)。C-SSRS由研究员或经过适当培训的指定人员管理。C-SSRS按照活动时间表(表10和表11)中所规定进行评定。正在实施C-SSRS以确保正在经历自杀意念或行为的患者得到适当识别且充分管理。

[0601] 不良事件和严重不良事件

[0602] 不良事件由患者(或适当时由护理人员、代理人或患者的合法授权代表)报告给研究员或合格的指定人员。

[0603] 研究员或合格的指定人员负责检测、记录和记录符合AE或SAE定义的事件,且负责随访被认为与研究药物或研究程序相关的严重事件;或导致患者停止研究药物的事件。

[0604] 收集不良事件和严重不良事件信息的时间段和频率

[0605] 从签署ICF直到施用最后一剂研究药物后8周,收集所有AE。

[0606] 记录开始于研究药物开始之前但在获得知情同意书之后的医疗事件。

[0607] 记录所有SAE且在24小时内向发起人或指定人员报告。研究员在知晓后24小时内向发起人提交任何更新的SAE数据。

[0608] 在研究参与结束后,研究员没有义务积极寻找AE或SAE。然而,如果研究员在患者退出研究后的任何时间获悉任何SAE,包括死亡,则无论事件是否与研究药物相关,研究员均会立即通知发起人。

[0609] 检测不良事件和严重不良事件的方法

[0610] 检测AE和/或SAE时,注意不要引入偏差。对患者进行开放式且非引导性口头询问是询问AE发生情况的优选方法。

[0611] 不良事件和严重不良事件的随访

[0612] 在最初的AE/SAE报告之后,要求研究员在随后的访视/联系时主动跟踪每个患者。将跟踪所有SAE,直到解决、稳定、事件以其它方式解释或患者失访(如本文所定义)。

[0613] 严重不良事件的监管报告要求

[0614] • 研究员在第一次知晓事件的24小时内通知发起人SAE。

[0615] • 发起人有法律责任将临床研究中的研究药物的安全性告知当地监管机构和其它监管机构。发起人遵守与向监管机构IRB/IEC和研究员进行安全性报告相关的国家特定监管要求。

[0616] • 国际医学科学组织理事会(CIOMS)或MedWatch的报告是根据当地法规要求和发起人政策针对疑似意外严重不良反应(SUSAR)准备的,且在必要时转发给研究员。Alexion报告SUSAR的程序符合美国联邦法规(CFR)第21篇代码312.32和欧盟临床试验指令2001/20/EC以及相关的详细规定。

[0617] • 参与国的指导文件或国家监管要求,以及适用时的IRB/IEC。

[0618] • 收到来自发起人的描述SAE的研究员安全性报告或其它特定安全性信息(例如,SAE总结或列表)的研究员审查且确认所述报告,且适当时根据当地要求通知IRB/IEC。

[0619] 怀孕

[0620] 对于有生育能力的患者,在筛选时和EOS/ET时进行血清妊娠测试(即, β -人绒毛膜促性腺激素)。如活动时间表(表10和表11)所示,在所有其它要求的时间点进行尿液妊娠测试。在向有生育能力的患者施用雷武珠单抗前,需要进行阴性妊娠测试。

[0621] 如果报告怀孕,则研究员在得知怀孕的24小时内通知发起人。

[0622] 异常妊娠结果(例如,自然流产、胎儿死亡、死胎、先天性异常和异位妊娠)被视为SAE且进行报告。

[0623] 疫苗和抗生素预防

[0624] 正如任何终末补体拮抗剂,使用雷武珠单抗增加患者对脑膜炎球菌感染(脑膜炎奈瑟球菌)的易感性。为了降低脑膜炎球菌感染的风险,所有患者都在开始研究药物之前或开始研究药物时3年内接种抗脑膜炎球菌感染疫苗。在接受脑膜炎球菌疫苗后不到2周开始研究药物治疗的患者接受适当的预防性抗生素治疗,直到接种疫苗后2周。

[0625] 推荐使用针对血清型A、C、Y、W135和B的疫苗(如有),以预防常见的致病性脑膜炎球菌血清型。患者根据当前的国家疫苗接种指南或使用补体抑制剂(例如依库珠单抗)进行疫苗接种的当地实践接种或重新接种疫苗。

[0626] 接种疫苗可能不足以预防脑膜炎球菌感染。应根据官方指南和当地实践考虑适当使用抗菌剂。监测所有患者的脑膜炎球菌感染的早期迹象,如果怀疑感染,立即评估,且在必要时用适当的抗生素进行治疗。

[0627] 为了提高风险意识且促进患者在研究过程中经历的任何潜在感染体征或症状的快速公开,为患者提供随时随身携带的安全卡。如活动时间表(表10和表11)中所述,在每次访视时对潜在风险、体征和症状进行额外讨论和解释,作为审查患者安全卡的一部分。记录了脑膜炎奈瑟菌的疫苗接种情况。

[0628] 研究药物施用反应

[0629] 局部和全身性反应

[0630] 输注部位反应是位于IV研究药物施用部位的那些反应,且包括例如红斑、瘙痒和瘀伤的所述反应。输注相关反应是实质上全身性且可能为免疫或非免疫介导的所述反应,通常发生在研究药物给药后数小时内。免疫介导的反应包括过敏反应(例如,过敏反应),而非免疫介导的反应是非特异性的(例如头痛、头晕、恶心)。对这些反应的监测是这项研究的常规安全性评定的一部分。

[0631] 输注相关反应

[0632] 输注相关反应定义为在开始静脉输注期间或24小时内发生的全身性AE(例如,发烧、寒战、潮红、HR和BP改变、呼吸困难、恶心、呕吐、腹泻和全身性皮疹),其由研究员评估为可能、很可能或肯定与研究药物相关。

[0633] 特别关注的不良事件

[0634] 这项研究收集脑膜炎球菌感染作为特别关注的不良事件(AESI)。

[0635] 药代动力学

[0636] 获得血样以评估在活动时间表中指定的时间点和窗口期内治疗前和治疗后的血清雷武珠单抗浓度(参见,表10和表11)。在分配窗口之外获得的样本被视为方案偏离。未使用的样本保留长达5年,以在必要时进行额外评定。

[0637] 药效学

[0638] 在活动时间表(表10和表11)指定的时间点和窗口期内获得血样,以评定治疗前后的血清游离C5。在分配窗口之外获得的样本被视为方案偏离。未使用的样本保留长达5年,以在必要时进行额外评定。

[0639] 生物标志物

[0640] 在活动时间表(表10和表11)中指定的时间点获得血样,用于AChR自体Ab评定。

[0641] 医疗资源利用和健康经济学

[0642] 在整个研究期间,由研究员或指定人员为所有患者收集与医疗遭遇相关的医疗资源利用和健康经济学数据。记录数据。方案要求的程序、测试和接触被排除在外。

[0643] 收集的数据用于进行探索性经济分析,且包括:

[0644] • 接受医疗护理的次数和持续时间,包括手术和其它选定的程序(住院和门诊);

[0645] • 住院持续时间(总天数或住院时间,包括病房(例如重症监护室)的持续时间);

[0646] • 诊断和治疗测试和程序的数量和类型;

[0647] • 门诊就医和治疗(包括医生或急诊室就诊、测试和程序以及药物治疗)。

[0648] 11.统计考虑

[0649] 本文描述的统计方法将在单独的SAP中进一步阐述。SAP是在数据库锁定之前开发且完成的。使用SAS®统计软件系统9.4版或更高版本进行分析。统计分析包括汇总数据表格、推论分析、按患者列表和数字。功效分析的推断基于2侧I型错误(α)=5%。连续变量的汇总统计至少包括n、平均值、标准差、最小值、中位值和最大值。对于分类变量,呈现了频率和百分比。

[0650] 分析和报告的基线值基于第一剂研究药物当天或之前的最后一次非缺失测量。用于分析和报告的治疗组基于表18中概述的常规。形成‘总计’组以报告人口统计数据、基线特征和其它研究前信息,例如研究前SAE、病史或既往药物治疗。SAP中描述了功效数据估算的详细信息。不估算缺失的安全数据。

[0651] 统计假设

[0652] 主要假设

[0653] 这项研究的主要假设是,在第26周雷武珠单抗在改善MG-ADL总评分方面优于安慰剂。

[0654] 基于主要终点的治疗效果是通过第26周雷武珠单抗组与安慰剂组之间的MG-ADL总评分的基线变化的平均值差异来估计,而无关于救援疗法1。相应估计值的较低值指示有益的治疗效果。

[0655] 次要假设

[0656] 以下次要假设包括在按研究进行的多重性调整中(假设主要终点的零假设被拒绝)且如本文所提供。

[0657] 雷武珠单抗在改善第26周QMG总评分方面优于安慰剂。

[0658] 与探索性功效目标相关的假设

[0659] 1.雷武珠单抗在26周内降低全因住院或临床恶化的发生率方面优于安慰剂。

[0660] 2.雷武珠单抗在第26周MG-QOL1 5r总评分的改善方面优于安慰剂。

[0661] 3.雷武珠单抗在第26周神经QOL疲劳总评分的改善方面优于安慰剂。

[0662] 4.雷武珠单抗在第26周MGC总评分的改善方面优于安慰剂。

[0663] 5.雷武珠单抗在第26周QMG 5分反应(QMG总评分相对于基线提高 ≥ 5 分)方面优于安慰剂。

[0664] 6.雷武珠单抗在第26周MG-ADL 3分反应(MG-ADL总评分相对于基线提高 ≥ 3 分)方

面优于安慰剂。

[0665] 7. 雷武珠单抗在第26周MGFA-PIS方面优于安慰剂。

[0666] 8. 雷武珠单抗在第26周EQ-5D-5L指数评分的改善方面优于安慰剂。

[0667] 9. 雷武珠单抗在第26周EQ-5D-5L VAS评分的改善方面优于安慰剂。

[0668] 与基线连续终点的变化相对应的治疗效果的估计与主要终点类似。

[0669] 与以下二分终点相对应的治疗效果是通过雷武珠单抗组与安慰剂组中相应终点的比例的优势比 (OR) 来估计：

[0670] a. 26周内全因住院或临床恶化的发生率，不考虑救援疗法。

[0671] b. 第26周QMG 5分反应，不考虑救援疗法。

[0672] c. 第26周MG-ADL 3分反应，不考虑救援疗法。

[0673] 对应于综合住院终点的OR<1的估计值指示有益的治疗效果，同样，对应于响应者终点的OR>1的估计值指示有益的治疗效果。

[0674] 在第26周，与安慰剂组相比，与MGFA-PIS终点相对应的治疗效果将通过在雷武珠单抗组中的这个终点的累积比例相较于普通类别 (从最佳结果开始) 的比例OR来估计，而无关救援疗法。OR>1的估计值指示有益的治疗效果。

[0675] 样本量确定

[0676] 大约160名患者以1:1比率 (雷武珠单抗: 安慰剂组) 被随机分配到按地区 (北美、欧洲、亚太和日本) 分层的雷武珠单抗和安慰剂组，以确保至少90%标称功率以拒绝基于2侧I类误差 (α) = 5%的主要和次要终点无治疗差异的无效假设。与统计功率计算相关的假设基于研究ECU-MG-301。详细信息如本文所定义提供。

[0677] 表18: 研究ALXN1210-MG-306分析集

[0678]	群体	描述
	随机分组集	按随机治疗组分组的所有随机分组患者 (用于报告性格、人口统计学和基线特征)。
	PK分析集(PKAS)	具有至少1个有效基线后PK浓度的所有用雷武珠单抗治疗的患者。
	全分析集(FAS)	按随机治疗组分组的接受至少1剂研究药物的所有随机分组患者
	符合方案集(PPS)	(用于报告疗效数据)。 按随机治疗组分组的在随机对照期间没有任何重大方案偏离1的FAS子集 (用于报告关键疗效数据)。
	安全性集(SS)	按实际接受的治疗分组的接受至少1剂研究药物的所有患者 (用于报告暴露量 and 安全性数据)。对于将根据他们实际接受的治疗而非根据随机分组计划进行分析的患者，他们必须在整个随机对照期持续时间内接受所述治疗。
	开放标签延长集	从第26周开始接受至少1剂雷武珠单抗的所有患者 (用于报告OLE期的所有数据)。

[0679] 1出于此目的，将在数据库锁定和研究揭盲之前确定适用的重大方案偏离。

[0680] 统计学分析

[0681] 登记和处置

[0682] 呈现了筛选的患者数量、筛选失败和随机分组的患者。登记信息按分层因素和治疗组分组呈现。总结了随机对照期、OLE期和整个研究中停药的患者数量和原因。

[0683] 人口统计数据、基线特征、纳入和排除标准以及方案偏离

[0684] 所有人口统计信息和基线特征按治疗组和总体报告。未对治疗组之间的同质性进行统计学检验。

[0685] 总结了不符合特定纳入或排除标准的患者的数量和百分比。基于预先指定的类别,提供了重大方案偏离的类似总结。

[0686] 医疗/手术史、体检和重症肌无力病史

[0687] 医疗和手术史按《医疗监管活动词典 (MedDRA) 》第20.1版或更高版本由系统器官类 (SOC) 和优先术语进行汇总。还总结了MG和异常体检。

[0688] 先前和伴随药物

[0689] 出于分析和报告的目的,在第一剂研究药物之前开始的任何药物都被视为先前药物;在第一剂研究药物时或之后开始的药物被视为伴随药物。总结了所有先前和伴随药物,包括研究期间的MG特异性药物和救援疗法 (如果有)。

[0690] 功效分析

[0691] 主要疗效分析

[0692] 使用所有可用的纵向数据 (完整或部分), 重复测量的混合效应模型 (MMRM) 用于主要功效终点 (第26周MG-ADL总评分的基线变化), 而与患者是否接受救援疗法无关。救援疗法包括高剂量皮质类固醇、PP/PE或IVIg。如果未施用救援疗法 (例如, 紧急情况), 或者如果患者经历临床恶化, 则在患者的健康处于危险之中时允许使用。对于主要分析, 不估算缺失数据。所述模型包括在每个预先指定的时间点作为响应变量的MG-ADL的基线评分的变化、治疗的固定分类效应、研究访视和治疗与研究访视的相互作用、地区; 以及基线MG-ADL总评分的固定协变量。在第26周通过访视治疗期的对比评估治疗效果。非结构化协方差矩阵用于对每个患者内重复测量之间的相关性进行建模。如果出现收敛问题, 则会实施其它协方差结构 (详情将在SAP中提供)。Kenward-Rogers方法用于估计分母自由度。

[0693] 主要终点的敏感性分析

[0694] 对主要功效终点进行了两项敏感性分析, 以探索MMRM结果对主要功效分析的稳健性:

[0695] 1. 基于安慰剂的敏感性分析:

[0696] 基于安慰剂的敏感性分析考虑了缺失数据的非随机缺失 (MNAR) 机制, 其中假设早期停用雷武珠单抗的患者在停用雷武珠单抗后遵循与安慰剂组相似的结果轨迹, 考虑到停用前的观察值。

[0697] 2. 临界点敏感性分析:

[0698] 这种方法假设停用雷武珠单抗治疗的患者经历恶化, 定义为主要功效终点的预先指定调整。

[0699] 次要和探索性终点分析

[0700] 与基线变化相关的所有连续次要和探索性终点的分析与主要终点类似。

[0701] 使用具有治疗组、区域的逻辑回归模型分析临床恶化或全因住院的复合终点。还以类似的方式分析各个组分 (分别是临床恶化和全因住院)。

[0702] 使用混合效应重复测量模型分析QMG 5点和MG-ADL 3点回应终点。所述模型包括在每个预先指定的时间点作为因变量的反应变量、治疗的固定分类效应、研究访视和治疗与研究访视的相互作用和地区; 以及基线QMG或MG-ADL总评分的固定协变量 (取决于响应变量)。在第26周通过访视治疗期的对比评估治疗效果。非结构化协方差矩阵用于对每个患者内重复测量之间的相关性进行建模。如果出现收敛问题, 则会实施其它协方差结构 (详

情将在SAP中提供)。

[0703] 第26周MGFA-PIS终点被视为有序量表。使用治疗作为固定分类效应且根据区域进行调整,对累积优势度(从最佳结果开始在不同类别中累积)进行逻辑回归。

[0704] 基于OLE集对长期功效数据进行描述性总结。

[0705] 主要和次要终点的多重性调整

[0706] 本研究旨在强有力地控制 $\alpha=0.05$ 的总体2侧I型误差。首先在 $\alpha=0.05$ 时检验主要的无效假设。如果统计上有意义,则在 $\alpha=0.05$ 时检验次要功效假设。

[0707] 主要和次要终点的符合方案分析

[0708] 对主要和次要终点的符合方案的补充分析基于符合方案集(PPS)以与FAS相同的方式进行。

[0709] 安全性分析

[0710] 根据不良事件、临床实验室检查结果、生命体征结果和ECG异常评估雷武珠单抗的安全性和耐受性。基于所考虑的研究期间,对安全人群和OLE集进行安全性分析。

[0711] 不良事件分析

[0712] AE的分析和报告基于治疗中出现的不良事件(TEAE),包括治疗中出现的严重不良事件(TESAE),定义为随机对照期间第一剂雷武珠单抗时或之后发生的AE。治疗中出现的AE和TESAE通过MedDRA SOC和优选术语、严重程度以及与研究药物的关系进行总结。生成患者年调整事件率以表征长期安全性特征。

[0713] 临床实验室参数、生命体征测量和心电图参数分析

[0714] 描述性地总结了每次访视时的实验室测量值以及其相对于基线的变化和相对于基线的偏移(如果适用)。还使用描述性分析总结了重要的ECG、生命体征和脉搏血氧测定结果。

[0715] 其它安全性分析

[0716] 生成每个C-SSRS类别和偏移分析中的患者数量和百分比。总结了妊娠测试的结果。

[0717] 药代动力学和药效学分析

[0718] 报告且总结了药代动力学参数,例如峰值和谷值血清雷武珠单抗浓度。使用稀疏的PK数据进行雷武珠单抗的群体PK分析,以表征患有gMG的患者中雷武珠单抗的PK。使用群体PK分析估计关键的雷武珠单抗PK参数,例如清除率、分布体积和终末半衰期。还评估了内在和外在因素对雷武珠单抗PK的潜在影响。报告且总结了药效学数据(治疗前和治疗后的游离C5)。探索PK与PD之间的相关性。如果适用,考虑额外分析。

[0719] 免疫原性分析

[0720] 在研究期间评估血清雷武珠单抗中ADA的存在。通过总结出现可检测ADA的患者数量和百分比来分析免疫原性结果。评估了ADA与雷武珠单抗浓度、PD参数、功效和TEAE的相关性。

[0721] 探索性生物标志物分析

[0722] 描述性地总结了每次访视时乙酰胆碱受体抗体水平以及其相对于基线的变化。

[0723] 中期分析

[0724] 在随机对照期间未计划对研究ALXN1210-MG-306进行中期分析。当最后一名患者完成随机对照期、数据库已锁定且研究随机分组时间表未盲化时,进行主要分析。根据法规要求,在OLE期间进行定期分析和报告。在研究结束时进行最终分析和报告。

[0725] 关于样本量确定的其它详情

[0726] 功率计算基于在研究ECU-MG-301中观察到的MG-ADL总评分相对于基线的纵向变化。采用基于模拟的方法,根据MG-ADL中基于模型的治疗效果计算功率。根据第26周MG-ADL总评分相对于基线的变化,总共需要160名患者以确保至少90%的功率以拒绝无治疗效果的无效假设。SAP中提供了更多详细信息。

[0727] 主要终点敏感性分析的其它详情

[0728] 为评估主要分析的可信度,基于对雷武珠单抗组足够不利的假设,计划进行以下敏感性分析,以构成对主要分析的令人信服的压力测试。

[0729] 基于安慰剂的敏感性分析

[0730] 基于安慰剂的敏感性分析考虑了缺失数据的MNAR机制,其中假设早期停用雷武珠单抗组的患者在停用雷武珠单抗后遵循与安慰剂组相似的结果轨迹,考虑了停用前的观察值(Little,R.&Yau,L,Biometrics,52:1324-33,1996;Ratitch,B.等人,Pharm.Stat.,12:337-47,2013)。假设早期停用安慰剂的患者具有与继续接受随机治疗的安慰剂患者相似的未观察到的结果。如果在所关注的时间点接受,则停用雷武珠单抗后退出的功效概况与安慰剂组中的患者相似的假设提供了可归因于雷武珠单抗组中的患者的功效估计,同时将早期停用后的功效限制为安慰剂组的功效。

[0731] 临界点敏感性分析

[0732] 基于 δ 调整的压力测试方法(临界点分析)来进行额外敏感性分析。这种方法假设,与继续研究到下一次访视的患者的观察功效评分相比,停止积极治疗的患者在主要功效终点经历由预先指定的调整(δ)定义的恶化(O'Kelley M RB,Statistics in Practice.第1版Chichester,West Sussex,UK:John Wiley&Sons,Ltd;2014.第257-368页)。由于QMG总评分的负变化表明改善,因此 δ 的预设值是一个非负的固定量。对于每个 δ 值,确定治疗效果,且标称2侧p值超过0.05的 δ 值被视为“临界点”,即当假设退出的患者在停药访视后经历这种固定恶化时,从主要分析得出的积极结论会逆转。在确定这样的临界点之后,临床判断将应用于这个临界点所依据的假设的合理性。预计这种方法将告知根据关于缺失数据的不同假设,推翻研究结论需要什么。将 δ 值设为零被视为等同于主要分析。

[0733] 序列总结

[0734]

SEQ ID NO:1
GYIFSNIWIQ
SEQ ID NO:2
EILPGSGSTEYTENFKD
SEQ ID NO:3
YFFGSSPNWYFDV
SEQ ID NO:4
GASENIYGALN
SEQ ID NO:5
GATNLAD
SEQ ID NO:6
QNVLNTPLT
SEQ ID NO:7
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNIWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEYTEN FKDRVMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSS
SEQ ID NO:8
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCGASENIYGALNWIYQQKPGKAPKLLIYGATNLADGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:9
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHY TQKSLSLSLGK
SEQ ID NO:10
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNIWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEYTEN FKDRVMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGLVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS

[0735]

VVTVPSSNFGTQTYTCNV~~D~~HKPSNTKV~~D~~KTVERKCCVECP~~P~~CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS~~D~~GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV~~M~~HEALHNHYTQKS
LSLSL~~G~~K

SEQ ID NO:11

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCGASENIYGALNWYQOKPGKAPKLLIYGATNLADGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQNVLNTP~~L~~TFGQGTKVEIKRTVAAPS~~V~~FIFPPSDEQLK
SGTASV~~V~~CLLN~~N~~FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:12

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGGLEWMGEILPGSGHTEYTEN
FKDRVTMTRDTSTSTVYME~~L~~SSLRSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGT~~L~~TVSS

SEQ ID NO:13

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNV~~D~~HKPSNTKV~~D~~KTVERKCCVECP~~P~~CPAPPVAGPSVFLFPPKPK
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDI~~A~~VEWESNGQPENNYKTTTPVLDS~~D~~GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV~~L~~HEALH~~S~~HY
TQKSLSLSL~~G~~K

SEQ ID NO:14

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGGLEWMGEILPGSGHTEYTEN
FKDRVTMTRDTSTSTVYME~~L~~SSLRSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGT~~L~~TVSSASTK
GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSNFGTQTYTCNV~~D~~HKPSNTKV~~D~~KTVERKCCVECP~~P~~CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS~~D~~GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV~~L~~HEALH~~S~~HYTQKS
LSLSL~~G~~K

[0736]

SEQ ID NO:15

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVRKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPK
KDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVH
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:16

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEYTEN
FKDRVIMTRDTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSSASTK
GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVTSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVRKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL
YITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVH
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKS
LSLSPGK

SEQ ID NO:17

GASENIYHALN

SEQ ID NO:18

EILPGSGHTEYTENFKD

SEQ ID NO:19

GHIFSNYWIQ

SEQ ID NO:20

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGHTEYTEN
FKDRVIMTRDTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSSASTK
GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVRKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSCVMHEALHNHYTQKS
LSLSLGK

[0737]

SEQ ID NO:21
SYAIS
SEQ ID NO:22
GIGPFFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO:23
DTPYFDY
SEQ ID NO:24
SGDSIPNYYVY
SEQ ID NO:25
DDSNRPS
SEQ ID NO:26
QSFDSLSNAEV
SEQ ID NO:27
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAI SVWRQAPGQGLEWMGGIGPFFGTANYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDTPYFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:28
DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYVYQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFSG SNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSFDSLSNAEVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:29
NYIS
SEQ ID NO:30
IIDPDDSYTEYSPSFQG
SEQ ID NO:31
YEYGGFDI
SEQ ID NO:32
SGDNIGNSYVH

[0738]

SEQ ID NO:33
KDNDRPS
SEQ ID NO:34
GTYDIESYV
SEQ ID NO:35
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTEYSPSF QGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARYEYGGFDIWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:36
SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSG SNSGNTATLTISGTQAEDEADYCYCGTYDIESYVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:37
SSYYVA
SEQ ID NO:38
AIYTGSGATYKASWAKG
SEQ ID NO:39
DGGYDYPHAMHY
SEQ ID NO:40
QASQNIGSSLA
SEQ ID NO:41
GASKTHS
SEQ ID NO:42
QSTKVGSSYGNH
SEQ ID NO:43
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSHSSYYVAWVRQAPGKGLEWVGAIYTGSGATYKAS WAKGRFTISKDTSKNQVVLTMNMDPVDATYYCASDGGYDYPHAMHYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:44
DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASKTHSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLOPEDVATYYCQSTKVGSSYGNHFGGGTKVEIK

[0739]

SEQ ID NO:45

QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQAPGKGLEWVGAI FTGSGAEYKAE
WAKGRVTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATATYYCASDAGYDYPHTAMHYWGQGLTVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS
SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELRRGPKVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVLHEALHAH
YTRKELSLSP

SEQ ID NO:46

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSSLAWYQQKPGKAPKLLIYGASETESGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQNTKVGSSYGNTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADY
EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:47

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTVIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSSNYPNPSL
KSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO:48

AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFA
GRGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIK

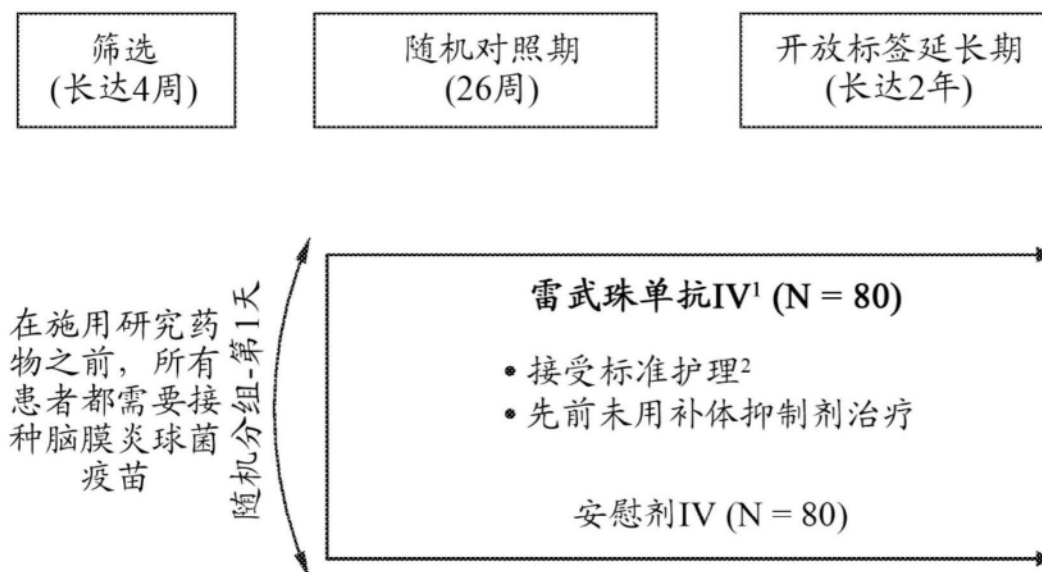
SEQ ID NO:49

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTVIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSSNYPNPSL
KSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGLTVTVSSASTKGP
SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVSVV
TVPSSSLGKTYTCNVNHHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSL
SLSLGK

SEQ ID NO:50

AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFA
GRGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYKHK
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

ALXN1210-MG-306临床方案的研究设计示意图



¹雷武珠单抗给药方案

负荷剂量=

体重 ≥ 40 kg 至 < 60 kg 的患者为2400 mg，体重 ≥ 60 kg 至 < 100 kg 的患者为2700 mg，体重 ≥ 100 kg 的患者为3000 mg

维持剂量=

体重 ≥ 40 kg 至 < 60 kg 的患者为3000 mg，体重 ≥ 60 kg 至 < 100 kg 的患者为3300 mg，体重 ≥ 100 kg 的患者为3600 mg。

²在整个随机对照期内保持稳定的标准护理治疗

缩写：IV = 静脉注射；N = 人数[患者]。

图1

给药示意图

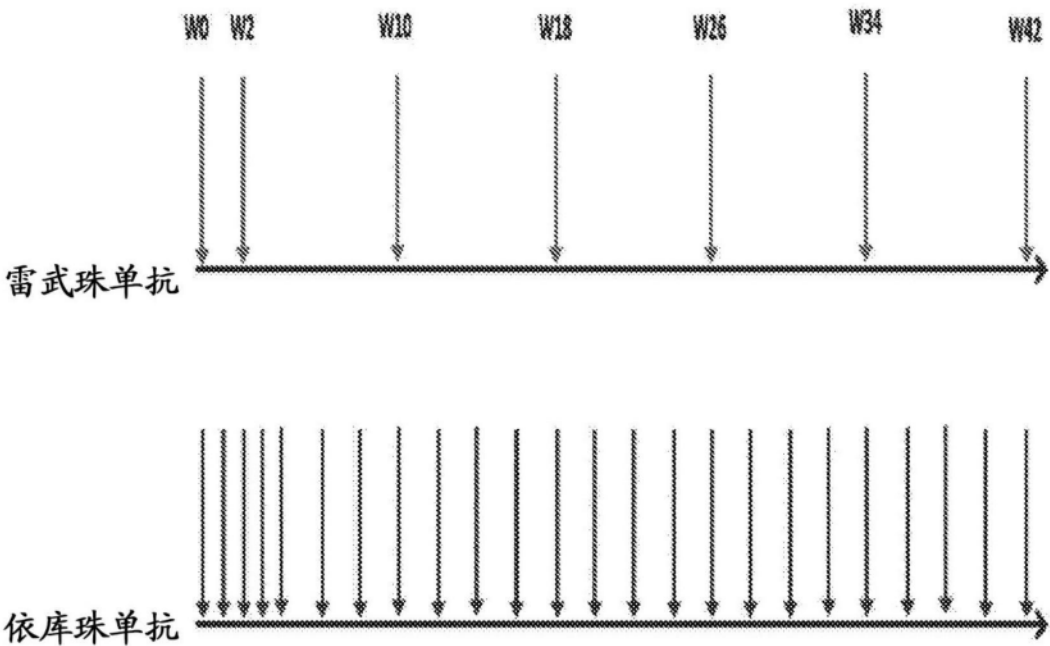


图2

欧洲生活质量-5L (EQ-5D-5L) 健康问卷



标题(由研究组填写)	
研究编号: <u>ALXN1210-MG-306</u>	受试者ID: _____
填写日期: _____	填写人: 患者

健康问卷

美国英语版本

USA (英语)© 2009 EuroQol Group EQ-5D™是 EuroQol Group的商标

图3A

欧洲生活质量-5L(EQ-5D) 描述性量表健康问卷

我行走没有困难	1111
我行走有一点困难	1112
我行走有中度困难	1113
我行走有严重问题	1114
我无法行走	1115
自我护理	
我自己洗澡或穿衣没有困难	1111
我自己洗澡或穿衣有一点困难	1112
我自己洗澡或穿衣有中度困难	1113
我自己洗澡或穿衣有严重困难	1114
无法自己洗澡或穿衣	1115
日常活动(例如工作、学习、家务、家庭或休闲活动)	
我进行日常活动没有困难	1111
我进行日常活动有一点困难	1112
我进行日常活动有中度困难	1113
我进行日常活动有严重困难	1114
我无法进行日常活动	1115
疼痛/不舒服	
我没有疼痛或不舒服	1111
我有一点疼痛或不舒服	1112
我有中度疼痛或不舒服	1113
我有严重疼痛或不舒服	1114
我有非常严重的疼痛或不舒服	1115
焦虑/抑郁	
我没有焦虑或抑郁	1111
我有一点焦虑或抑郁	1112
我有中度焦虑或抑郁	1113
我有严重焦虑或抑郁	1114
我有非常严重的焦虑或抑郁	1115

2.

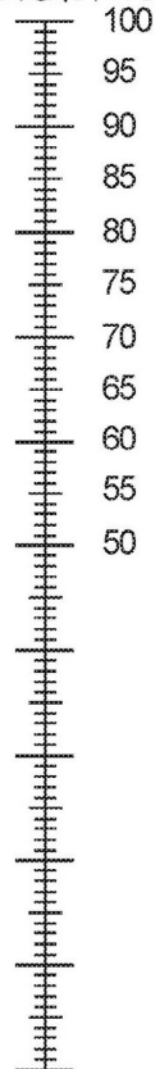
USA (英语) © 2009 EuroQol Group EQ-5D™ 是 EuroQol Group 的商标

图3B

欧洲生活质量-5L视觉模拟量表(EQ VAS)健康问卷

- 我们想知道您今天健康状况的好坏。
- 这个量表上有从0到100的数字。
- 100表示您能想象到的最佳健康状况。
0表示您能想象到的最差健康状况。
- 在量表上标记X以指示您今天的健康状况如何。
- 现在，请在下面的方框中写下您在量表上标记的数字。

您能想象到的
最佳健康状况



您今天的健康状况=

图3C

哥伦比亚自杀严重程度评定量表 -基线/筛选(1/14/09版本)

由研究组填写

研究编号: ALXN1210-MG-306 受试者ID: _____

填写日期: _____ 填写人: ☐ 评估员(姓名首字母): _____

哥伦比亚自杀严重程度 评定量表 (C-SSRS)

自上次访视以后
1/14/09版本

Posner, K.; Brent, D.; Lucas, C.; Gould, M.; Stanley, B.; Brown, G.;
Fisher, P.; Zelazny, J.; Burke, A.; Oquendo, M.; Mann, J.

免责声明

这个量表旨在供接受过量表执行培训的个人使用。哥伦比亚自杀严重程度评定量表中所包含的问题为建议性调查。最后,对是否存在自杀意念或行为的判定取决于执行所述量表的个体的判断。

这个量表中行为性自杀事件的定义是基于哥伦比亚自杀史表格 (The Columbia Suicide History Form)中使用的那些定义,其由医学博士John Mann和医学博士Maria Oquendo开发, Conte Center for the Neuroscience of Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032. (Oquendo M. A., Halberstam B.及Mann J. J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. 于M.B. First [编] Standardized Evaluation in Clinical Practice, 第103-130页, 2003中。)

如需重印C-SSRS, 请联系Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032; 如需咨询和培训, 请联系posnerk@nyspi.columbia.edu

© 2008 The Research Foundation for Mental Hygiene, Inc.

C-SSRS 自上次访视以后 - 美国/英语-Mapi .
C-SSRS-SinceLastVisit_AU.5_eng-USori.doc

图4

哥伦比亚-自杀严重程度评定量表- 基线/筛选(1/14/09版本)(接上页)

自杀意念	
询问问题1和2，如果对这两个问题的回答均为否，请转至“自杀行为”部分。如果对问题2的答案为“是”，请询问问题3、4和5。如果对问题1和/或2的答案为“是”，请完成下面的“意念强度”部分。	自上次 访视以后
1.希望死去 受试者承认有希望死去或不再生存的想法，或者希望睡着后不再醒来。 你曾希望自己死去或者希望自己睡着后不再醒来吗？ 如果是，请描述：	是 否 ☐ ☐
2.不具体的主动自杀想法 在评价期间，有想要结束生命/自杀的一般的不具体的想法(例如，“我想过自杀”)，但没想过自杀的方式/相关方法、意图或计划。 您确实有过自杀的想法吗？ 如果是，请描述：	是 否 ☐ ☐
3.有方法(非计划)但无行动意图的主动自杀意念 在评价期间，受试者承认有自杀的想法且想过至少一种方法。这不同于制定了时间、地点或方法细节的具体计划(例如，想过自杀的方法但没有具体计划)。包括这样的人，他会说，“我想过服用过量药物，但我从没有一个关于何时何地以及何种形式来执行的具体计划...我绝没有想要实行它。” 你想过会如何自杀吗？ 如果是，请描述：	是 否 ☐ ☐
4.有行动意图但无具体计划的主动自杀意念 有自杀的主动自杀想法，且受试者报告有<u>实施这些想法的意图</u>，而不是“我有想法，但我肯定不会实施这些想法。” 你有过这些想法并有过实施这些想法的意图吗？ 如果是，请描述：	是 否 ☐ ☐
5.有具体计划和意图的主动自杀意念 想过自杀，全部或部分地制定出了计划的细节，且受试者具有实施计划的意图。 你已经开始制定或者已经制定出了自杀的细节吗？您打算实施这个计划吗？ 如果是，请描述：	是 否 ☐ ☐

图4

哥伦比亚自杀严重程度评定量表- 基线/筛选(1/14/09版本) (接上页)

意念强度	
以下各项按照最强烈的意念类型(即: 上面的1-5, 其中1为最不强烈, 5为最强烈)来评定。 最强烈的意念: _____ 类型编号(1-5) 意念描述	最强烈的
频率 您产生这些想法的次数有多少? (1)一周少于一次 (2)一周一次 (3)一周2-5次 (4)每天一次或几乎每天一次 (5)一天多次	_____
持续时间 当您有自杀想法时, 这些想法会持续多久? (1)短暂的时间-仅仅几秒或几分钟 (4) 4-8小时/几乎一天 (2)不到1小时/一段时间 (5)超过8小时/持久或连续的时间 (3) 1-4小时/很长时间	_____
可控性 如果您愿意的话, 您能停止自杀或希望死去的想法? (1)能轻易地控制这些想法 (2)能控制这些想法, 几乎没有困难 (3)能控制这些想法, 但有些困难 (4)能控制这些想法, 但非常困难 (5)不能控制这些想法 (6)不想控制这些想法	_____
制止因素 有没有什么因素-某人或某物(例如, 家庭、宗教、死亡的痛苦)-曾制止您希望死去的念头或实施自杀的想法? (1)制止因素的确曾制止过您的自杀企图 (2)制止因素可能制止过您 (3)不确定制止因素是否制止过您 (4)制止因素很可能没有制止过您 (5)制止因素绝对没有制止过您 (6)不符合	_____
自杀意念的产生原因 哪些原因使您希望自己死去或自杀? 是为了结束痛苦或终止您当时的感受(换句话说, 这种痛苦或您当时的感受使您无法继续忍受), 还是为了引起他人的关注, 反应或报复他人? 还是两者都有? (1)完全是为了引起他人的关注, 反应或报复他人 (2)主要是为了引起他人的关注, 反应或报复他人 (3)既是为了引起他人的关注, 反应或报复他人, 也是为了结束/终止痛苦 (4)主要是为了结束或终止痛苦(您无法继续忍受这种痛苦或您当时的感受) (5)完全是为了结束或终止痛苦(您无法继续忍受这种痛苦或您当时的感受) (6)不符合	_____

图4

哥伦比亚自杀严重程度评定量表-
基线/筛选(1/14/09版本)(接上页)

自杀行为	自上次 访视以后
(勾选所有符合的选项。只要这些选项是独立的事件; 必须询问所有类型) 实际尝试: 一个潜在的有些想要自杀的自我伤害行为。行为在某种程度上被看作是一种自杀的方法。不一定是100%的意图。如果有任何与所述行为相关的死亡意图/愿望, 则可以认为是实际的自杀尝试。不一定要已经有了任何损伤或伤害, 而只要有损伤或伤害的潜在可能。譬如, 一个人把枪口塞到嘴里且扣动了扳机, 但因为枪是坏掉的, 所以没有损伤的结果, 但这也被视作尝试。 推断意图: 即使一个人否认想要死去的意图/愿望, 也可以在临床上从行为或环境进行推断。举例来说, 明显不是意外的高度致命行为(例如, 向头部开枪、从高楼层的窗户跳下)只能被推断为自杀, 而无法推断为其它意图。同样, 如果有人否认想要死去的意图, 但他们意识到他们的行为可能是致命的, 则可以推断为有意图。 您做过自杀尝试吗? 您做过伤害自己的事吗? 您做过可能导致自己死亡的危险的事情吗? 您做了什么事情? 您曾将_____作为结束您生命的方式吗? 当您_____时, 您想过死(即使只有一点这样的想法)吗? 当您_____时, 您曾试图结束自己的生命吗? 或者您想过您可能会因_____而死吗? 或者您这样做纯粹是因为其它原因/没有任何自杀意图(如: 为了释放压力、感觉好些、获得同情, 或使其它事情发生)吗?(没有自杀意图的自我伤害行为) 如果是, 请描述: _____	是 否 ☐ ☐ 总的 尝试次数 _____
受试者有过非自杀性的自我伤害行为吗?	是 否 ☐ ☐
被中断的尝试: 一个人在开始可能的自我伤害行为时被(一个外在环境因素)打断(如果没被打断的话, 实际的尝试就会发生)。 服药过量: 手里拿着药片但被阻止吞下去。一旦他们吞下任何药片, 这就变成了一次尝试, 而不是一次中断的尝试。开枪自杀: 拿枪指向自己, 但枪被别人拿走或以某种方式被阻止扣动扳机。一旦他们扣动扳机, 即使枪没有开火, 这也是一种尝试。跳楼: 准备跳下, 但被人抓住且从窗台上拉下来。上吊: 把套索环绕在脖子上, 但还没有开始上吊便被阻止这样做。 是否有一次您开始做某事以便结束自己的生命, 但某人在您真正开始前就阻止了您呢? 如果是, 请描述: _____	是 否 ☐ ☐ 总的被 中断次数 _____
放弃的尝试: 开始采取措施准备进行自杀尝试, 但在他们真正实施任何自我毁灭行为之前就停止了。实例类似于中断的尝试, 不同之处是个人阻止了自己, 而不是被其它事物阻止。 是否有一次您开始做某事以试图结束自己的生命, 但在真正开始前您就停止了这样的行为呢? 如果是, 请描述: _____	是 否 ☐ ☐ 总的 放弃次数 _____

图4

哥伦比亚自杀严重程度评定量表- 基线/筛选(1/14/09版本)(接上页)

预备的行动或行为: 朝向迫切进行自杀尝试的行动或准备。这可包括语言或思想之外的任何事务,例如执行一种具体方法(例如, 购买药片、购买枪支)或为自杀死亡做准备(例如, 赠送物品、写自杀遗书)。		是 否 ☐ ☐	
您为自杀尝试或准备自杀采取了行动(例如: 收集药片、获取枪支、将贵重物品送入或写自杀遗书)吗? 如果是, 请描述:			
自杀行为: 在评价期期间发生了自杀行为?		是 否 ☐ ☐	
自杀:		是 否 ☐ ☐	
仅对实际尝试作答	最致命的尝试日期	最致命的尝试日期	最初/首次尝试日期
实际的致命性/医疗损害: 0. 没有身体损伤或很轻的身体损伤(例如, 表皮擦伤) 1. 轻度身体损伤(例如, 说话无精打采; 一度烧伤; 轻度出血; 扭伤) 2. 中度身体损伤; 需要就医(例如, 有意识但困乏, 有些反应; 二度烧伤; 主要血管出血) 3. 中重度身体损伤; 需要住院治疗且可能接受重症监护(例如, 处于昏睡状态但反射完好; 不足身体面积20%的三度烧伤; 大量失血但能恢复; 严重骨折) 4. 重度身体损伤; 需要住院治疗并接受重症监护(例如, 处于昏睡状态并失去反射功能; 超过身体面积20%的三度烧伤; 大量失血且生命体征不稳定; 要害部位的严重损伤) 5. 死亡	输入代码	输入代码	输入代码
潜在的致命性: 仅在实际致命性=0时才回答 在没有医疗损害的情况下, 实际尝试的可能致命性(例如, 虽然没有实际医疗伤害, 但有可能造成非常严重的致命性: 把枪口塞在嘴里且扣动了扳机, 但枪没有开火, 因此没有医疗伤害; 躺在火车正迎面驶来的铁轨上, 但在火车碾过之前被拉走)。	输入代码	输入代码	输入代码
0 = 行为可能不会造成伤害 1 = 行为可能造成危害但不会导致死亡 2 = 尽管有医疗救护但行为仍可能导致死亡			

© 2008 Research Foundation for Mental Hygiene, Inc.
 C-SSRS-自上次访视以后(1/14/09版本)

第2页, 共2页

图4

哥伦比亚自杀严重程度评定量表-
自上次访视以后(1/14/09版本)

由研究组填写

研究编号: ALXN110-MG-306 受试者ID: _____

填写日期: _____ 填写人: ☐ 评估员(姓名首字母): _____

哥伦比亚自杀严重程度

评定量表

(C-SSRS)

自上次访视以后
1/14/09版本

Posner, K.; Brent, D.; Lucas, C.; Gould, M.; Stanley, B.; Brown, G.; Fisher, P.; Zelazny, J.; Burke, A.; Oquendo, M.; Mann, J.

免责声明

这个量表旨在供接受过量表执行培训的个人使用。哥伦比亚自杀严重程度评定量表中所包含的问题为建议性调查。最后,对是否存在自杀意念或行为的判定取决于执行所述量表的个体的判断。

这个量表中行为性自杀事件的定义是基于哥伦比亚自杀史表格 (The Columbia Suicide History Form) 中使用的那些定义, 其由医学博士 John Mann 和医学博士 Maria Oquendo 开发, Conte Center for the Neuroscience of Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032. (Oquendo M. A., Halberstam B. 及 Mann J. J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. 于 M.B. First [编] Standardized Evaluation in Clinical Practice, 第 103-130 页, 2003 中。)

如需重印C-SSRS, 请联系 Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032; 如需咨询和培训, 请联系 posnerk@nyspi.columbia.edu

© 2008 The Research Foundation for Mental Hygiene, Inc.

C-SSRS 自上次访视以后, 美国/英语-Mapi.

图5

哥伦比亚自杀严重程度评定量表- 自上次访视以后(1/14/09版本)(接上页)

自杀意念	
询问问题1和2，如果对这两个问题的回答均为否，请转至“自杀行为”部分。如果对问题2的答案为“是”，请询问问题3、4和5。如果对问题1和/或2的答案为“是”，请完成下面的“意念强度”部分。	自上次 访视以后
1.希望死去 受试者承认有希望死去或不再生存的想法，或者希望睡着后不再醒来。 你曾希望自己死去或者希望自己睡着后不再醒来吗？ 如果是，请描述：	是 否 ☐ ☐
2.不具体的主动自杀想法 在评价期间，有想要结束生命/自杀的一般的不具体的想法(例如，“我想过自杀”)，但没想过自杀的方式/相关方法、意图或计划。 您确实有过自杀的想法吗？ 如果是，请描述：	是 否 ☐ ☐
3.有方法(非计划)但无行动意图的主动自杀意念 在评价期间，受试者承认有自杀的想法且想过至少一种方法。这不同于制定了时间、地点或方法细节的具体计划(例如，想过自杀的方法但没有具体计划)。包括这样的人，他会说，“我想过服用过量药物，但我从没有一个关于何时何地以及何种形式来执行的具体计划...我绝没有想要实行它。” 你想过会如何自杀吗？ 如果是，请描述：	是 否 ☐ ☐
4.有行动意图但无具体计划的主动自杀意念 有自杀的主动自杀想法，且受试者报告有<u>实施这些想法的意图</u>，而不是“我有想法，但我肯定不会实施这些想法。” 你有过这些想法并有过实施这些想法的意图吗？ 如果是，请描述：	是 否 ☐ ☐
5.有具体计划和意图的主动自杀意念 想过自杀，全部或部分地制定出了计划的细节，且受试者具有实施计划的意图。 你已经开始制定或者已经制定出了自杀的细节吗？您打算实施这个计划吗？ 如果是，请描述：	是 否 ☐ ☐

图5

哥伦比亚自杀严重程度评定量表- 自上次访视以后(1/14/09版本)(接上页)

意念强度	
以下各项按照最强烈的意念类型(即: 上面的1-5, 其中1为最不强烈, 5为最强烈)来评定。 最强烈的意念: _____ 类型编号(1-5) 意念描述	最强烈的
频率 您产生这些想法的次数有多少? (1)一周少于一次 (2)一周一次 (3)一周2-5次 (4)每天一次或几乎每天一次 (5)一天多次	_____
持续时间 当您有自杀想法时, 这些想法会持续多久? (1)短暂的时间-仅仅几秒或几分钟 (4) 4-8小时/几乎一天 (2)不到1小时/一段时间 (5)超过8小时/持久或连续的时间 (3) 1-4小时/很长时间	_____
可控性 如果您愿意的话, 您能停止自杀或希望死去的想法? (1)能轻易地控制这些想法 (2)能控制这些想法, 几乎没有困难 (3)能控制这些想法, 但有些困难 (4)能控制这些想法, 但非常困难 (5)不能控制这些想法 (6)不想控制这些想法	_____
制止因素 有没有什么因素-某人或某物(例如, 家庭、宗教、死亡的痛苦)-曾制止您希望死去的念头或实施自杀的想法? (1)制止因素的确曾制止过您的自杀企图 (2)制止因素可能制止过您 (3)不确定制止因素是否制止过您 (4)制止因素很可能没有制止过您 (5)制止因素绝对没有制止过您 (6)不符合	_____
自杀意念的产生原因 哪些原因使您希望自己死去或自杀? 是为了结束痛苦或终止您当时的感受(换句话说, 这种痛苦或您当时的感受使您无法继续忍受), 还是为了引起他人的关注, 反应或报复他人? 还是两者都有? (1)完全是为了引起他人的关注, 反应或报复他人 (2)主要是为了引起他人的关注, 反应或报复他人 (3)既是为了引起他人的关注, 反应或报复他人, 也是为了结束/终止痛苦 (4)主要是为了结束或终止痛苦(您无法继续忍受这种痛苦或您当时的感受) (5)完全是为了结束或终止痛苦(您无法继续忍受这种痛苦或您当时的感受) (6)不符合	_____

图5

哥伦比亚自杀严重程度评定量表-
自上次访视以后(1/14/09版本)(接上页)

自杀行为		自上次 访视以后
(勾选所有符合的选项, 只要这些选项是独立的事件; 必须询问所有类型)		
实际尝试: 一个潜在的有些想要自杀的自我伤害行为。行为在某种程度上被看作是一种自杀的方法。不一定是100%的意图。如果有任何与所述行为相关的死亡意图/愿望, 则可以认为是实际的自杀尝试。不一定要已经有了任何损伤或伤害, 而只要有损伤或伤害的潜在可能。譬如, 一个人把枪口塞到嘴里且扣动了扳机, 但因为枪是坏掉的, 所以没有损伤的结果, 但这也被视作尝试。		是 ☐ 否 ☐
推断意图: 即使一个人否认想要死去的意图/愿望, 也可以在临床上从行为或环境进行推断。举例来说, 明显不是意外的高度致命行为(例如, 向头部开枪、从高楼层的窗户跳下)只能被推断为自杀, 而无法推断为其它意图。同样, 如果有人否认想要死去的意图, 但他们意识到他们的行为可能是致命的, 则可以推断为有意图。		
您做过自杀尝试吗? 您做过伤害自己的事吗? 您做过可能导致自己死亡的危险的事情吗? 您做了什么事情? 您曾将_____作为结束您生命的方式吗? 当您_____时, 您想过死(即使只有一点这样的想法)吗? 当您_____时, 您曾试图结束自己的生命吗? 或者您想过您可能会因_____而死吗? 或者您这样做纯粹是因为其它原因/没有任何自杀意图(如: 为了释放压力、感觉好些、获得同情, 或使其它事情发生)吗?(没有自杀意图的自我伤害行为)		总的 尝试次数 _____
如果是, 请描述: _____		是 ☐ 否 ☐
受试者有过非自杀性的自我伤害行为吗?		是 ☐ 否 ☐
被中断的尝试: 一个人在开始可能的自我伤害行为时被(一个外在环境因素)打断(如果没被打断的话, 实际的尝试就会发生)。 服药过量: 手里拿着药片但被阻止吞下去。一旦他们吞下任何药片, 这就变成了一次尝试, 而不是一次中断的尝试。开枪自杀: 拿枪指向自己, 但枪被别人拿走或以某种方式被阻止扣动扳机。一旦他们扣动扳机, 即使枪没有开火, 这也是一种尝试。跳楼: 准备跳下, 但被人抓住且从窗台上拉下来。上吊: 把套索环绕在脖子上, 但还没有开始上吊便被阻止这样做。		是 ☐ 否 ☐
是否有一次您开始做某事以便结束自己的生命, 但某人在您真正开始前就阻止了您呢? 如果是, 请描述: _____		总的被 中断次数 _____
放弃的尝试: 开始采取措施准备进行自杀尝试, 但在他们真正实施任何自我毁灭行为之前就停止了。实例类似于中断的尝试, 不同之处是个人阻止了自己, 而不是被其它事物阻止。		是 ☐ 否 ☐
是否有一次您开始做某事以试图结束自己的生命, 但在真正开始前您就停止了这样的行为呢? 如果是, 请描述: _____		总的 放弃次数 _____

图5

哥伦比亚自杀严重程度评定量表- 自上次访视以后(1/14/09版本)(接上页)

预备的行动或行为: 朝向迫切进行自杀尝试的行动或准备。这可包括语言或思想之外的任何事务,例如执行一种具体方法(例如, 购买药片、购买枪支)或为自杀死亡做准备(例如, 赠送物品、写自杀遗书)。	是 否 ☐ ☐
您为自杀尝试或准备自杀采取了行动(例如: 收集药片、获取枪支、将贵重物品送入或写自杀遗书)吗? 如果是, 请描述:	
自杀行为: 在评价期期间发生了自杀行为?	是 否 ☐ ☐
自杀:	是 否 ☐ ☐
仅对实际尝试作答	最致命的尝试日期
实际的致命性/医疗损害: 0.没有身体损伤或很轻的身体损伤(例如, 表皮擦伤) 1.轻度身体损伤(例如, 说话无精打采; 一度烧伤; 轻度出血; 扭伤)。	输入代码
2.中度身体损伤; 需要就医(例如, 有意识但困乏, 有些反应; 二度烧伤; 主要血管出血)。	
3.中重度身体损伤; 需要住院治疗且可能接受重症监护(例如, 处于昏睡状态但反射完好; 不足身体面积20%的三度烧伤; 大量失血但能恢复; 严重骨折)。	
4.重度身体损伤; 需要住院治疗并接受重症监护(例如, 处于昏睡状态并失去反射功能; 超过身体面积20%的三度烧伤; 大量失血且生命体征不稳定; 要害部位的严重损伤)。	_____
5.死亡	
潜在的致命性: 仅在实际致命性=0时才回答 在没有医疗损害的情况下, 实际尝试的可能致命性(例如, 虽然没有实际医疗伤害, 但有可能造成非常严重的致命性: 把枪口塞在嘴里且扣动了扳机, 但枪没有开火, 因此没有医疗伤害; 躺在火车正迎面驶来的铁轨上, 但在火车碾过之前被拉走)。	输入代码
0 =行为可能不会造成伤害 1 =行为可能造成危害但不会导致死亡 2 =尽管有医疗救护但行为仍可能导致死亡	_____

© 2008 Research Foundation for Mental Hygiene, Inc.
 C-SSRS-自上次访视以后(1/14/09版本)

第2页, 共2页

图5