



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I812606 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 08 月 21 日

(21)申請案號：106144972

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 12 月 21 日

(51)Int. Cl. : A61K45/06 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

(30)優先權：2016/12/21 美國

62/437,097

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：加利多 塔尼亞 瑟薇亞 GARITO, TANIA SILVIA (IT)；羅賓歐夫 羅南

ROUBENOFF, RONENN (US)；札卡利亞 馬久利 ZAKARIA, MARJORIE (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2010/144452A1

期刊 Laszlo B.Tanko et al.; Dose Activin Receptor Blockade by Bimagrumab (BYM338) Pose Detrimental Effects on Bone Healing in a Rat Fibula Osteotomy Model? ;Calcif Tissue Int ;99 ;2016 ;310-321.

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：6 共 92 頁

(54)名稱

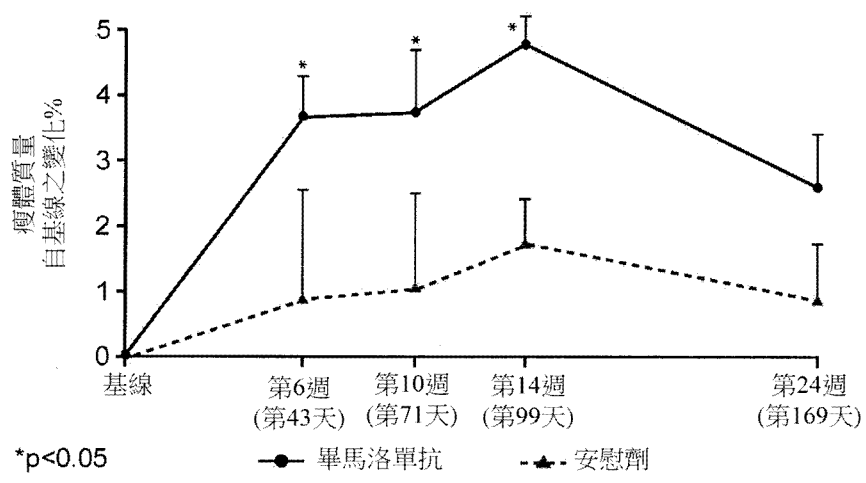
藉由改善身體組成治療肥胖、過重病症、中央肥胖及相關共病症之方法

(57)摘要

本發明係關於用於改善身體組成，(例如)用於治療中央肥胖、肥胖或過重病症及相關共病症之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑或受體拮抗劑。本發明亦關於藉由改善血糖控制，特定言之藉由增加胰島素敏感度來治療第 II 型糖尿病之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑或受體拮抗劑。

The present invention relates to myostatin or activin antagonists or receptor antagonists for use in improving body composition, e.g., for the treatment of central adiposity, obesity or overweight condition and related comorbidities. The present invention also relates to myostatin or activin antagonists or receptor antagonists for the treatment of type II diabetes by improving glycemic control, in particular by increasing insulin sensitivity.

指定代表圖：



【圖1A】



I812606

【發明摘要】

【中文發明名稱】

藉由改善身體組成治療肥胖、過重病症、中央肥胖及相關共病症之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING OBESITY, OVERWEIGHT CONDITION, CENTRAL ADIPOSITY AND RELATED COMORBIDITIES BY IMPROVING BODY COMPOSITION

【中文】

本發明係關於用於改善身體組成，(例如)用於治療中央肥胖、肥胖或過重病症及相關共病症之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑或受體拮抗劑。

本發明亦關於藉由改善血糖控制，特定言之藉由增加胰島素敏感度來治療第II型糖尿病之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑或受體拮抗劑。

【英文】

The present invention relates to myostatin or activin antagonists or receptor antagonists for use in improving body composition, e.g., for the treatment of central adiposity, obesity or overweight condition and related comorbidities.

The present invention also relates to myostatin or activin antagonists or receptor antagonists for the treatment of type II diabetes by improving glycemic control, in particular by increasing insulin sensitivity.

【指定代表圖】

圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

藉由改善身體組成治療肥胖、過重病症、中央肥胖及相關共病症之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING OBESITY, OVERWEIGHT CONDITION, CENTRAL ADIPOSITY AND RELATED COMORBIDITIES BY IMPROVING BODY COMPOSITION

【技術領域】

本發明係關於藉由改善身體組成，即，藉由增加瘦肉質量同時減少脂肪質量，亦藉此減輕中央肥胖，來治療肥胖及相關共病症，諸如第II型糖尿病之肌肉生長抑制素(myostatin)、活化素或GDF11拮抗劑或受體拮抗劑、給藥方案。

【先前技術】

在2014年，估計全球有超過十九億成年人(39%)過重；其中，有六億(13%)係肥胖(世界衛生組織(World Health Organization) 2015)。最新的估計指明在美國有約略七千八百萬成年人係肥胖(Jensen等人 2014)，69%係過重或肥胖及35%係肥胖(Ogden等人 2014)。肥胖為總死亡率的一項風險因子及據估計在2010年在全球已引起三百四十萬例死亡例(Lim等人 2012)。有許多共病症與肥胖相關聯，諸如第2型糖尿病、高血壓、血脂異常、冠心病(Apovian等人 2015)。胰島素抗性係一種耐受胰島素之症狀，其使得激素有效性減小，引起肌肉組織中葡萄糖吸收之減小從而導致葡萄糖氧化及糖原合成受損，及肝臟中肝葡萄糖生成缺乏抑制。在肥胖症中，

由於脂肪分解活性之增強引起內臟脂肪質量增加及血漿游離脂肪酸(FFA)增加，透過減損胰島素作用使胰島素抗性惡化(Reaven等人，1988)；此係一種稱為脂毒性之機制(DeFronzo，2004)。骨骼肌細胞中高濃度之FFA會導致葡萄糖之通過Glut4轉運體之胰島素刺激細胞內運輸減少(Dresner等人，1999)，在肝細胞中會導致糖生成作用之速率及自肝臟釋放葡萄糖之速率增加及回應於FFA之短暫增加自 β 細胞分泌胰島素之增加或回應於慢性增加之水平之抑制效應(Boden，1997)。由於胰島素抗性及脂毒性所致，需要更多胰島素來引起自脂肪及肌肉細胞之葡萄糖吸收、及肝臟中之糖原合成(Cefalu等人，2016)。由胰臟 β 細胞過度產生胰島素係對胰島素抗性之生理反應及可導致 β 細胞功能衰退及最終導致糖尿病前期及第2型糖尿病(Donath等人，2005)。遺傳傾向、年齡及生活方式(過重/肥胖及不活動)係胰島素抗性之風險因子。此外，與第2型糖尿病相關聯之胰島素抗性會造成血糖控制不足，從而導致口服降血糖藥(OHA)失效，及最終需要開始胰島素治療。

體重減輕5-10%與胰島素敏感度、血糖控制、高血壓及血脂異常之顯著且臨床上有意義之改善相關聯。

透過膳食諮詢及規律運動改變生活方式係體重減輕及血糖控制之首要步驟(Cefalu等人，2016)。因此，有氧運動訓練藉由透過增加經胰島素刺激之葡萄糖運輸-磷酸化(Glut4)而增加肌肉中之糖原合成來改善胰島素抗性患者之胰島素敏感度(Perseghin等人，1996)。

肥胖之治療具有挑戰性。生活方式之干預在藉由密集諮詢設定臨床試驗中有效，但於實際生活中因難以堅持及維持而無效。肥胖之藥物療法受到限制，其有相關的副作用，並會導致脂肪體質量(FBM)及瘦體質量

(LBM)均有減少(Heymsfield等人 2014)。體重減輕研究始終顯示瘦體組織減輕為身體組成減輕的約~1/4。26位過重或肥胖族群者在膳食及行為干預下之綜合分析顯示平均體重減輕>10 kg。該分析顯示熱量限制量值與就瘦體質量而言之體重減輕百分比顯著($p=0.006$)相關聯。與女性($20\pm 7\%$)相比較，男性中瘦體質量變化與體重減輕之比率更大($p=0.08$)($X\pm SD$ ； $27\pm 7\%$)(Chaston等人 2007)。例如，在停經後女性中，在體重減輕期間就脂肪質量每減少1 kg而言，瘦體組織減少約0.26 kg(Chmelo等人 2016)。重要的是，隨著體重增加失去的瘦體質量僅會部分地回復，即，在下一年度中就每回復1 kg脂肪質量而言，僅回復0.12 kg瘦體組織，表示瘦體組織持續存在負差額(Chmelo等人 2016)。其他研究已顯示隨著體重的回復，已回復約一半(45%)的總脂肪質量，但失去的瘦體質量則未恢復。報告包括呈有氧活動形式之運動對身體組成之影響及觀測到無脂肪質量之減少量係單純飲食組之大約一半的肥胖試驗(Heymsfield等人 2014)表明增加運動方案可部分保護防止瘦體質量減少。不存在能保持或建立瘦體質量同時促進脂肪質量減少之經實證之肥胖干預。

活化素2型受體(ActRIIA及ActRIIB，共同簡寫為ActRII)調節歸屬於轉變生長因子 β (TGF- β)超家族(諸如肌肉生長抑制素、GDF-11及活化素)之配體之信號。肌肉生長抑制素、活化素A及GDF-11為骨骼肌生長之負調節劑，經由ActRII受體訊息傳遞路徑起作用以抑制肌肉蛋白合成及肌細胞分化及增殖。在正常或高脂肪餵食小鼠中，臨床前報告指出就肌肉生長抑制素剔除基因小鼠或藉由可溶性ActRIIB隔離肌肉生長抑制素中任一者而言，所觀察到肌肉質量之增加係與全身胰島素敏感度之改善(藉由葡萄糖及胰島素耐受測試及藉由高胰島素血-正常血糖鉗制測量)及對飲食誘發

性及遺傳性肥胖之抗性相關聯(Guo等人，2009；Akpan等人，2009)。藉由抗體抑制ActRIIB已經顯示可在以正常或高脂肪飲食為主食的小鼠中降低白色脂肪組織，同時增加骨骼肌質量，其中的機制尚未完全明瞭但可能包括誘導褐色脂肪組織活性(Fournier等人 2012)。

畢馬洛單抗(Bimagrumab)(BYM338，一種重組人類單株抗體)以較其天然配體大的親和力競爭性結合至ActRII。畢馬洛單抗係開發用於肌肉萎縮適應症且已於健康志願者、罹患偶發性包涵體肌炎(sIBM)之患者及罹患肌少症之患者中顯示骨骼肌質量顯著增加。在先前研究中，單一劑量之畢馬洛單抗引起大腿肌肉體積增加，藉由磁共振成像測得在健康瘦體成年人中於10週後相較於安慰劑增加約6%，及脂肪質量減少至一可比較程度(Roubenoff及Papanicolaou，New treatments for muscle wasting: an update on bimagrumab and other treatments. ICFSR 2015的摘要)。單一劑量之畢馬洛單抗對身體組成產生顯著影響，在過重/肥胖糖尿病前期患者中，脂肪質量最大減小~8%及瘦體質量增加~3%(DXA)(Garito T，Diabetes Obesity and Metabolism，2017)。對總體重之淨效應係中性。胰島素敏感度改善~18%，如藉由兩步驟高胰島素血正常血糖鉗制測得。此效應與HbA1c之0.2%之絕對減小相關聯，該絕對減小係與在類似群體中預防發展成糖尿病相關聯之效應大小(DeFronzo等人 2011，Knowler等人 2002)。在受偶發性包涵體肌炎(sIBM)影響之患者中，連續1年每4週i.v.投與10 mg/kg畢馬洛單抗總共12次，導致體重漸減：在第52週時，相較於經安慰劑治療之患者的270克，接受畢馬洛單抗10 mg/kg之患者每月平均減輕3.68 kg；相較於在安慰劑治療組中750克之減少量，瘦體質量平均增加1.6 kg；相較於經安慰劑治療之患者中的120克，脂肪體質量平均

減少5.05 kg(數據未公開的BYM338B2203)。

WO2013/006437(Novartis AG)係關於代謝病症(包括肥胖)之治療，但其係關於以增加褐色脂肪組織及其產熱活動作為減少脂肪之機制，而不是關於減少脂肪(白色脂肪組織)以及增加瘦體質量。在BYM338X2206中，存在一種ActRIIB阻斷BAT活性之有益效果之趨勢，然而在統計學上並不顯著；該趨勢可係BAT中粒線體氧化代謝之活化之結果，如由臨床前數據所支持[Fournier等人，2012]。有趣的是，臨床前研究已顯示不僅細胞內三酸甘油酯為維持BAT能量代謝之主要燃料，而且冷挑戰(cold challenge)亦可導致BAT脂質接近完全耗乏[Ouillet等人，2012]。然後，該種機制可導致BAT體積減小，在該研究中，回應於畢馬洛單抗治療，亦觀察到此點。BYM338X2206中BAT質量及活性的缺乏顯著結果決定中斷關於該路徑的研究。

肥胖或過重病症及其相關共病症(特定言之第II型糖尿病)之治療呈現實質、未被滿足的醫療需求。因此，亟需可藉由改變瘦體質量對脂肪質量之比率來改善身體組成及藉此達成體重減輕或減少中央肥胖及改善患者血糖狀態之藥物治療劑。

在罹患第2型糖尿病之肥胖及過重個體中設計當前的治療以評估畢馬洛單抗對身體組成之影響及該等變化對血糖參數之代謝影響。其意圖評估脂肪質量減少連同瘦體質量增加(即體重中性干預)是否有利地改善胰島素敏感度及血糖參數(例如HbA1c)，藉此呈現在肥胖、過重或甚至在具有正常BMI之個人中用於標靶脂肪減少(諸如中央肥胖(腹部或軀幹肥胖))之策略之模型。

【發明內容】

本發明係以充分阻斷肌肉生長抑制素或活化素結合至其受體 ActRII(較佳係 ActRIIB 及 ActRIIA、或單獨的 ActRIIA 或 ActRIIB)之治療方法顯著降低肌肉生長抑制素及其他抑制骨骼肌生長之配體作用於該等受體之活性，同時允許部分該等配體經由替代性 II 型受體執行其他生理功能為基礎(Upton 等人 2009)。降低肌肉生長抑制素活性(即競爭性可溶性 ActRII)從而建立可溶性受體槽(receptor sink)之其他方法會耗乏一些在其他受體處具有活性的 ActRII 配體，從而潛在地相較使用受體拮抗劑抗體(例如畢馬洛單抗)產生更大的安全性風險。

作為 ActRII 之一種有效抑制劑，畢馬洛單抗阻斷肌肉生長抑制素、活化素 A、GDF11 及可能之通過該等受體作用之其他配體之效應。

因此，本發明提供一種肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑或受體拮抗劑，較佳係肌肉生長抑制素結合分子或抗體，及更佳係抗-ActRII 受體抗體，最佳係畢馬洛單抗，其用於改善身體組成。

因此，本發明提供一種肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑或受體拮抗劑，較佳係肌肉生長抑制素結合分子或抗體，及更佳係抗-ActRII 受體抗體，最佳係畢馬洛單抗，其用於治療肥胖或過重病症。

在一相似態樣中，本發明提供一種肌肉生長抑制素或活化素受體拮抗劑，較佳係肌肉生長抑制素受體拮抗劑，較佳係肌肉生長抑制素或活化素結合分子或抗體，及甚至更佳係抗-ActRII 受體抗體，最佳係畢馬洛單抗，其藉由改善身體組成來治療患者之肥胖，藉此增加瘦體質量，及減少脂肪質量。

在一相似態樣中，本發明提供一種活化素拮抗劑，較佳係抗-ActRII 受體抗體，最佳係畢馬洛單抗，其用於治療、預防或減輕與肥胖或過重病

症有關之共病症。

在另一個態樣中，本發明提供一種活化素拮抗劑，較佳係抗-ActRII受體抗體，最佳係畢馬洛單抗，其用於改善罹患第II型糖尿病之患者之血糖控制。

本發明進一步提供針對用於本文中之肌肉生長抑制素受體拮抗劑畢馬洛單抗之特定給藥方案。

【圖式簡單說明】

在下文中，參考附圖詳細地描述本發明，其中：

圖1. 自基線之身體組成變化，依DXA評估。數據表示為算術平均值(SE)。A：瘦體質量。B：脂肪體質量。

圖2. 就診及治療組之IVGTT之胰島素濃度對時間。數據表示為算術平均值(SE)。

圖3. 在步驟1及2下之個體的自基線脂肪體質量變化百分比(依DXA測得)相對M/I。區A及B顯示就步驟1及步驟2而言體脂肪質量之減少與胰島素敏感度之增加之間之線性及顯著關係。在步驟1及2下之個體的自基線瘦體質量之變化百分比(依DXA測得)相對M/I。在步驟1(C)及2(D)下，瘦體質量變化與胰島素敏感度之間似乎無關係。

圖4. HbA_{1c}自基線之絕對變化相對時間。數據表示為算術平均值(SE)。

圖5. 藉由治療之算術平均(SD)濃度-時間圖。藥物動力學分析顯示非線性清除率分佈。

圖6 顯示研究設計。

【實施方式】

下文中，更詳細地描述本發明並進行舉例。

本發明提供以下實施例：

1. 一種肌肉生長抑制素或活化素或活化素受體拮抗劑，其用於改善人類個體之身體組成，藉此瘦肉質量增加，及脂肪質量減少。
2. 一種肌肉生長抑制素或活化素或活化素受體拮抗劑，其用於治療人類個體之中央肥胖，其中該個體為肥胖、過重或具正常BMI。
3. 一種用於根據實施例1或2之用途之肌肉生長抑制素或活化素或活化素受體拮抗劑，其中該患者具有 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 之BMI。
4. 一種用於根據實施例1或2之用途之肌肉生長抑制素或活化素或活化素受體拮抗劑，其中該患者具有 ≥ 25 且 $< 30 \text{ kg/m}^2$ 之BMI。
5. 一種用於根據實施例1或2之用途之肌肉生長抑制素或活化素或活化素受體拮抗劑，其中該患者具有 < 25 之BMI。
6. 一種用於根據實施例1-5中任一項之用途之肌肉生長抑制素或活化素或活化素受體拮抗劑，其中中央肥胖減輕。
7. 一種用於治療、預防或減輕肥胖或過重病症及相關共病症之肌肉生長抑制素或活化素或活化素受體拮抗劑。
8. 一種用於根據實施例7之用途之肌肉生長抑制素或活化素或活化素受體拮抗劑，其中與肥胖或過重病症相關之共病症係選自由以下組成之群：第2型糖尿病、葡萄糖耐受不良、糖尿病前期、胰島素抗性、高三酸甘油酯、身體障礙、骨質疏鬆症、腎病、阻塞性睡眠呼吸中止、性激素障礙、內分泌生殖障礙(諸如多囊性卵巢症候群或男性性腺功能低下症)、骨關節炎、胃腸癌、血脂異常、高血壓、心臟衰竭、冠心病、中風、膽結石、性腺激素分佈變化。

9. 一種用於根據實施例7-8之用途之肌肉生長抑制素或活化素或活化素受體拮抗劑，其用於治療、減輕或預防第II型糖尿病。

10. 一種用於根據實施例7-9之用途之肌肉生長抑制素或活化素或活化素受體拮抗劑，其中改善身體組成包括減輕中央肥胖。

11. 一種用於根據實施例10之用途之肌肉生長抑制素或活化素或活化素受體拮抗劑，其用於預防第II型糖尿病及治療肥胖或過重病症。

12. 一種用於根據實施例11之用途之肌肉生長抑制素或活化素或活化素受體拮抗劑，其用於改善血糖控制。

13. 一種用於根據實施例12之用途之肌肉生長抑制素或活化素或活化素受體拮抗劑，其中改善血糖控制係藉由改善胰島素敏感度來達成。

14. 一種肌肉生長抑制素或活化素或活化素受體拮抗劑，其用於改善罹患第II型糖尿病之患者之血糖控制。

15. 一種用於根據實施例14之用途之肌肉生長抑制素或活化素或活化素受體拮抗劑，其中改善血糖控制係藉由改善胰島素敏感度來達成。

16. 一種用於根據實施例14-15之用途之肌肉生長抑制素或活化素或活化素受體拮抗劑，其中該患者罹患肥胖或過重病症。

17. 一種用於根據實施例16之用途之肌肉生長抑制素或活化素或活化素受體拮抗劑，其中DTSQ評分(糖尿病治療滿意度問卷評分)或IWQOL/IWQOL-lite(體重對生活品質之影響)評分或與肥胖及/或糖尿病相關之其他PRO獲得改善。

18. 一種用於根據任一前述實施例之用途之肌肉生長抑制素或活化素或活化素受體拮抗劑，其中該肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑為抗-ActRII受體抗體。

19. 一種用於根據實施例18之用途之肌肉生長抑制素或活化素或活化素受體拮抗劑，其中該抗-ActRII受體抗體為畢馬洛單抗。

20. 一種用於根據實施例19之用途之肌肉生長抑制素或活化素或活化素受體拮抗劑，其中畢馬洛單抗係意欲以3 mg/kg或10 mg/kg之劑量投與。

21. 一種用於根據實施例20之用途之肌肉生長抑制素或活化素或活化素受體拮抗劑，其中畢馬洛單抗係意欲每4週投與。

22. 一種改善有此需要的患者之身體組成藉此增加瘦體質量及減少脂肪質量之治療方法，其包括投與肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑或活化素受體拮抗劑。

23. 一種治療有此需要的患者之中央肥胖之方法，其中該個體係肥胖、過重或具有正常BMI，其包括投與肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑或活化素受體拮抗劑。

24. 根據實施例22或23之治療方法，其中該患者具有 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 之BMI。

25. 根據實施例22或23之治療方法，其中該患者具有 $\geq 25 - < 30 \text{ kg/m}^2$ 之BMI。

26. 根據實施例22或23之治療方法，其中該患者具有 < 25 之BMI。

27. 根據實施例22至26中任一項之治療方法，其中中央肥胖經減輕。

28. 一種治療、預防或減輕與肥胖或過重病相之共病症之方法，其包括投與肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑或活化素受體拮抗劑。

29. 根據實施例28之方法，其中與肥胖或過重病相之共病症係選自由以下組成之群：第2型糖尿病、葡萄糖耐受不良、糖尿病前期、胰島

素抗性、高三酸甘油酯、身體障礙、骨質疏鬆症、腎病、阻塞性睡眠呼吸中止、性激素障礙、內分泌生殖障礙(諸如多囊性卵巢症候群或男性性腺功能低下症)、骨關節炎、胃腸癌、血脂異常、高血壓、心臟衰竭、冠心病、中風、膽結石、性腺激素分佈變化。

30. 一種根據實施例22-29之治療、預防或減輕第II型糖尿病之方法。

31. 一種改善罹患第II型糖尿病之患者之血糖控制之方法，其包括投與肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑或活化素受體拮抗劑。

32. 根據實施例31之方法，其中改善血糖控制係藉由改善胰島素敏感度來達成。

33. 根據實施例30-32之方法，其中該患者罹患肥胖或過重病症。

34. 根據實施例28-33中任一項之方法，其中DTSQ評分(糖尿病治療滿意度問卷評分)或IWQOL/IWQOL-lite(體重對生活品質之影響)評分或與肥胖及/或糖尿病相關之其他PRO獲得改善。

35. 根據任何前述實施例之方法，其中該肌肉生長抑制素或活化素受體拮抗劑為抗-ActRII受體抗體。

36. 根據實施例36之方法，其中該抗-ActRII受體抗體為畢馬洛單抗。

37. 根據實施例37之方法，其中畢馬洛單抗係意欲以3 mg/kg或10 mg/kg之劑量投與。

38. 根據實施例37-38之方法，其中畢馬洛單抗係意欲每4週投與。

或者，根據實施例39，畢馬洛單抗係較佳每4週以210或700 mg之劑量投與。

根據任何上述實施例，其中該第II型糖尿病患者係用先前技術抗糖尿病療法治療，該療法為任何已核可之抗糖尿病藥物，以單藥療法形式或以組合形式，包含胰島素。

本發明亦包括一種根據任何前述實施例之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑(包括給藥、給藥方案、投藥間隔時間及特定患者及終點)於製造用於治療根據上述實施例1-39中任一項之疾病或病症之藥物之用途。

本發明亦包括治療方法，其包括投與根據任何前述實施例之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑(包括給藥、給藥方案、投藥間隔時間及特定患者及終點)。

每一實施例、方法或用途可在本發明範圍內彼此組合。

肌肉調節及ActRII受體

轉變生長因子 β (TGF- β)超家族中之若干成員(包括肌肉生長抑制素、活化素A及生長分化因子11(GDF11))在整個生命週期中負面調節動物及人類之骨骼肌質量。配體訊息傳遞經由II型活化素受體(ActRIIA及B；及主要係Smad 2/3路徑)進行，以抑制肌肉蛋白合成及肌細胞分化及增殖。在發展動物及人類中缺少任何該等配體會導致具有增加之肌纖維數量及尺寸之超級肌肉表現型。產後肌肉生長抑制素之濃度減小，由於已存在的肌纖維尺寸增加而導致骨骼肌過度生長(Lee等人 2005；Lee等人 2010；Trendelenburg等人 2012)。因此，藉由在受體濃度下擾亂該訊息傳遞路徑來調節肌肉生長之能力相比先前藉由直接抗肌肉生長抑制素方法所認識到者大得多。

畢馬洛單抗

畢馬洛單抗(依本發明使用的醫藥活性化合物)為經開發以相比其限制

肌肉質量生長之天然配體(包括肌肉生長抑制素及活化素)更大的親和力競爭結合至活化素II型受體(ActRII)之完全人類單株抗體(經改質之IgG1，234-235-Ala-Ala， λ 2)。畢馬洛單抗具有與人類及小鼠ActRIIA及ActRIIB之交叉反應性及對人類、石蟹獼猴、小鼠及大鼠骨骼肌細胞有效。畢馬洛單抗以極高的親和力(KD 1.7 ± 0.3 pM)結合至人類ActRIIB及以相對更低的親和力結合至人類ActRIIA(KD 434 ± 25 pM)，及係經調配以用於靜脈內(i.v.)投與。

畢馬洛單抗之製備已述於WO2010/125003中。

畢馬洛單抗包括含有至少一個按順序包含SEQ ID N° 1之高度變異區CDR1、SEQ ID N° 2之CDR2及SEQ ID N° 3之CDR3之免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)之抗原結合位點。

本發明之範圍內亦包括具有1個、2個或3個自重鏈之CDR1、CDR2及/或CDR3之序列中任一者變化之殘基之抗體之用途。

畢馬洛單抗亦包括含有至少一個按順序包含SEQ ID N° 4之高度變異區CDR1、SEQ ID N° 5之CDR2及SEQ ID N° 6之CDR3或其CDR等效物之免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)之抗原結合位點。

本發明之範圍亦包含具有1個、2個或3個自輕鏈之CDR1、CDR2及/或CDR3之序列中任一者變化之殘基之抗體之用途。

畢馬洛單抗亦包含SEQ ID N° 7或SEQ ID N° 8之輕鏈及SEQ ID N° 9之重鏈。

根據本發明，亦包括一種與輕鏈及/或重鏈具有95%同一性之抗體之用途。

本文提供畢馬洛單抗之序列表。

研究設計.

研究CBYM338X2206為探索性Ib期、隨機化、雙盲、安慰劑對照、單中心、單劑量研究，係自21-Aug-2012至25-Oct-2014在Profil Institute for Clinical Research, Inc.(Chula Vista, CA)下進行。將十六位具有胰島素抗性之健康志願者依10:6之比率隨機分配以歷時約2小時接受30 mg/kg 畢馬洛單抗或安慰劑之單一劑量i.v.輸注，接著進行4-小時之觀察期。在該單一劑量治療期後，進行24-週之隨訪期。指導所有個體在整個研究期間維持其目前(篩選時)程度之身體活動及運動行為。主要試驗指標係確定畢馬洛單抗對全身胰島素敏感度及身體組成之影響。於藥物治療之後，在基線及在10週(第71天)時評估患者，及然後隨訪24週。依據ICH優良臨床實踐三方協調指導原則(Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice)、適用之當地法規及赫爾辛基宣言道德準則(ethical principles laid down in the Declaration of Helsinki)設計該臨床研究。依Sunrise網站獨立機構審查委員會(independent Institutional Review Board (IRB) for the site of Sunrise)(FL, 33323, USA)審查研究協議及所有修正。

群體. 該研究中包括18至65歲且提供知情同意書之成年男性及女性個體。其他納入標準為18至45 kg/m²之身體質量指數(BMI)及葡萄糖耐受不良(定義為在口服75 g葡萄糖(OGTT)後 2小時140-199 mg/dl之血糖或穩態模型評估-胰島素抗性(HOMA-IR) \geq 2.6)之確診。計算如下：HOMA-IR = 空腹血糖(單位為mg/dL) \times 空腹胰島素(單位為mU/L) / 405。主要排除標準為任何疾病(特定言之糖尿病)、處於睪固酮、生長激素、全身性糖皮質激素療法中之患者及具生育能力的女性。

高胰島素血正常血糖鉗制. (Le等人, 2009)在接受標準化晚餐(10 kcal/kg; 50%碳水化合物、30%脂肪、20%蛋白質)後, 接著空腹過夜至少12小時, 將個體連接至Biostator(Life Science Instruments, Elkhart, IN, USA)。將一隻手放在加熱墊下以允許採集動脈化靜脈血樣本。以1 mU.kg⁻¹.min⁻¹之速率靜脈內輸注胰島素180分鐘(步驟1)以使動脈化靜脈血糖維持在90 mg/dL之目標值。在180分鐘後, 將胰島素輸注速率增加至2.5 mU.kg⁻¹ min⁻¹再多持續180分鐘(步驟2), 穩態高胰島素血症足以防止肝葡萄糖輸出。在步驟2結束時, 終止胰島素輸注。在整個正常血糖高胰島素血鉗制期間(步驟1及2), 及尤其在兩個時期的最後30分鐘(在準穩態下)期間, 記錄將血糖含量維持在90 mg/dL所需之20% v/v葡萄糖的輸注速率(葡萄糖輸注速率或GIR), 單位為mg.kg⁻¹.min⁻¹。使用GIR來計算胰島素敏感度指數(即, M、M1、S1)。將胰島素敏感度測量之穩態期定義為步驟1及2中自150–180分鐘之時間。兩步驟H-E鉗制程序之總持續時間為約7小時。於步驟1中在0分鐘、150分鐘、160分鐘、170分鐘、180分鐘及於步驟2中在增加至更高胰島素輸注速率後150分鐘、160分鐘、170分鐘及180分鐘採集用於測量血清胰島素及葡萄糖濃度之血液樣本。

IVGTT. 在空腹過夜最少8-小時後, 對個體進行靜脈內葡萄糖耐受性測試以評估第一階段之胰島素釋放。在-5分鐘及0分鐘採集用於葡萄糖及胰島素之基礎血液樣本。在0分鐘時, 以D50(含在無菌水中之50%溶液)投與一推注量之葡萄糖0.3 g/kg體重。在2分鐘內完成該推注量之傳遞。在2分鐘、4分鐘、6分鐘、8分鐘、10分鐘、15分鐘及20分鐘時採集血液樣本, 之後移走插管。

用於BAT評估之PET FDG-18/CT掃描. 在基線及在第10週時, 在

「冷」暴露及在「溫和」(或熱中性)條件中，對所有個體進行利用放射性¹⁸氟-脫氧-葡萄糖(FDG)及與電腦斷層攝影術(CT)相關之正電子發射斷層攝影術(PET)(Virtanen KA等人，2009)。在冷暴露下之BAT活化係藉由使個體在穿著輕薄衣服、在鄰近掃描室、設置在17-18°C環境溫度的房間中待上1小時使個體冷卻來達成。在PET/CT掃描本身期間，利用設置為17-18°C之掃描室溫度來維持冷暴露。在溫和條件(22-24°C之溫度)中得到之掃描係於在冷條件下達成者之前一天或後一天進行。在過夜空腹條件下獲得所有掃描。在肩區動態擷取後，立即掃描小腿以成像腓腸肌及比目魚肌作為快及慢縮肌組織之實例。使用來自每一體素及來自主動脈之時間-活性曲線量化PET圖像，利用PMOD軟體，在128 x 128 x 63矩陣中，得到微莫耳葡萄糖/100 g/min之身體代謝率測量之成像，預期值在5-15範圍內。藉由比較利用「冷」及「溫和」條件獲得的PET掃描，自每個數據組獲取定量測量。

DXA掃描. (Albanese等人，2003)使所有個體在基線、在第6週、第10週、第14週及第24週，在集中掃描分析(Novartis CRO)下完成全身雙重能量X-射線吸光測定(DXA)掃描。所有掃描需要個體仰臥在DXA台上及使用校正假體以確保DXA讀取值之一致性。從該等掃描計算瘦體質量(LBM)及脂肪體質量(FBM)之絕對值及自基線之相對變化。檢查歷時1-2分鐘。DXA全身掃描之有效劑量為2.1 μSv。

統計分析. 在Novartis員工的指導下進行數據之分析。分析由高胰島素血正常血糖鉗制評估之藥效動力學(PD)變量(M/I)，相關試驗指標係自基線值的變化，及個別分析該等試驗指標。在分析之前，對每一試驗指標進行對數轉變。藉由以治療(畢馬洛單抗及安慰劑)作為固定效應及以對數

基線值作為共變量之ANCOVA模型分析與基線之對數轉變比。將治療估計、治療差異之對比(畢馬洛單抗-安慰劑)及對應之90%置信區間進行反轉變。提供用於治療比較之相對基線之百分比及相對基線之經安慰劑調整之百分比、及對應之90%置信區間。藉由時間點、治療組及步驟提供PD變量之初始值、自基線之百分比變化及絕對變化之敘述性統計。藉由IVGTT得出葡萄糖及胰島素分佈的AUC(曲線下面積)及C_{max}(最大值)。使用用於重複測量之混合效應模型個別分析DXA參數及體重數據以及HbA_{1c}、空腹胰島素及葡萄糖。相關試驗指標均係自基線值的改變。藉由以治療(畢馬洛單抗及安慰劑)、訪問及交互訪問*治療作為固定因素、以對數基線/基線值作為共變量及以個體作為隨機因素之ANCOVA模型分析DXA參數及體重之對數轉變比及自基線之變化。將治療估計、治療差異之對比(畢馬洛單抗-安慰劑)及對應之90%置信區間進行反轉變。提供用於治療比較之相對基線之百分比及相對基線之經安慰劑調整之百分比、及對應之90%置信區間。

結果

試驗群體。 入選該研究之健康志願者主要係白種人(94%)、男性(81%)及大程度上過重或肥胖(平均BMI 29.3 kg/m²，範圍：21.1-37.7，中值28.6 kg/m²)。所有個體具胰島素抗性，如藉由HOMA-IR ≥ 2.6所界定，及無糖尿病；在畢馬洛單抗及安慰劑組中，平均HbA_{1c}分別為5.49% (±0.39)及5.35% (±0.24)。總共入選16位個體，10位在畢馬洛單抗組中及6位在安慰劑組中。除了安慰劑組中之個體年齡(平均年齡為47.3歲)稍微大於畢馬洛單抗組中之42.2歲以外，兩個組就基線特徵而言相類似。所有基線實驗室實測值相類似。

身體組成變化. 在第10週時觀察到畢馬洛單抗於身體組成上之顯著治療效應，如藉由雙重能量X-射線吸光測定(DXA)掃描所測得。如所期，總瘦體質量(LBM)係隨畢馬洛單抗增加(在第10週時，平均值為2.7%[90%置信區間(CI) 0.45，5.01； $p=0.049$])(圖1A)，早在第6週(第一給藥後掃描)時即觀察到治療效應及到研究結束(第24週)前趨勢朝向基線。另外，當相較於安慰劑(平均值-7.9%)時，在第10週時於畢馬洛單抗組中觀察到總脂肪體質量(FBM)顯著減小[90% CI -12.5，-3； $p=0.011$]；早在第6週(第一給藥後掃描)時即觀察到該效應並持續直到研究結束，在第24週時之平均值為-6.5%[90% CI -11.2，-1.5； $p=0.034$](圖1B)。有趣的是，在6週後畢馬洛單抗於LBM之效應達到平線區水平，相較於在FBM中觀察到的持續減小，在第6週及第14週間僅再增加~1%。在整個研究中，在任一組中，對體重無顯著影響；在第10週時，相較於基線，利用畢馬洛單抗之LBM之絕對增加量為平均2 Kg(± 1.4 kg)，相比較之下，在安慰劑組中為750 g (± 2.1 kg)，然而FBM之絕對減少量就畢馬洛單抗而言為平均2.3 Kg(± 1.7 kg)及就安慰劑而言為470 g(± 0.7 kg)。

胰島素敏感度及HbA_{1c}. 藉由2步驟高胰島素血正常血糖鉗制測定胰島素敏感度，及報告為針對血清胰島素含量(I)作調整之胰島素敏感度(M)之比。在第10週時畢馬洛單抗對胰島素敏感度(M/I)之治療效應顯示就步驟1而言增加21.8%[90% CI -8.9，62.7； $p=0.250$]及就步驟2而言增加18.2%[90% CI -7.4，50.9； $p=0.247$]。亦利用靜脈內葡萄糖耐受性測試(IVGTT)來評估胰島素敏感度。在第10週時畢馬洛單抗之治療效應指示胰島素對葡萄糖挑戰的反應顯著減小，於葡萄糖水平上無治療效應。胰島素之曲線下面積(AUC)減小38%[90% CI -52.6，-19； $p=0.008$]及胰島素之

最大濃度(Cmax)減小30.4%[90% CI -48.7, -5.6; p=0.056](圖2)。相較於安慰劑組，在畢馬洛單抗組中未觀察到空腹血漿葡萄糖之差異(p=0.674)，然而，相較於畢馬洛單抗組，在安慰劑組中觀察到葡萄糖AUC顯著減小(10.3%，p=0.011)。在高胰島素血正常血糖鉗制下，觀察到在體脂肪質量之減少與胰島素敏感度之增加之間之線性及顯著關係(就步驟1而言，p=0.041，就步驟2而言，p=0.028)，然而，在瘦體質量變化與胰島素敏感度之間未觀察到該種關聯(就步驟1而言，p=0.982，就步驟2而言，p=0.411)(圖3)。早在第6週時即觀察到畢馬洛單抗於HbA_{1c}之治療效應及顯示0.22%之減小[90%CI -0.31, -0.12; p<0.001]持續直到24週時隨訪期結束，平均值-0.24%[90%CI -0.33, -0.14; p<0.001](圖4)。安慰劑組顯示在約第18週時HbA_{1c}緩慢劣化，平均值0.11%[CI90% -0.01, 0.24; p=0.144]，然而非統計學上顯著。

褐色脂肪組織(BAT). BAT之產熱能力由在中性環境溫度(即「溫和」22-24°C)下及在90分鐘冷暴露(即「冷」17-18°C)結束時測得之葡萄糖代謝率差(Δ GMR)界定。在用畢馬洛單抗治療之前，該冷挑戰導致GMR自 $0.56 \pm 0.15 \mu\text{mol}/100 \text{ g}/\text{min}$ 增加至 $0.67 \pm 0.24 \mu\text{mol}/100 \text{ g}/\text{min}$ (+19%，N=15，p=0.12)。在藥物投與後第10週，安慰劑組顯示產熱反應減小之趨勢；在畢馬洛單抗組中未觀察到該進展成進一步損及BAT活性(Δ GMR_[冷-溫和]安慰劑 $-0.23 \pm 0.27 \mu\text{mol}/\text{min}$ 相對BYM338： $0.06 \pm 0.35 \mu\text{mol}/\text{min}$ ，p=0.11)。在畢馬洛單抗組中於第10週時亦觀察到BAT體積減小之趨勢，然而，在安慰劑組中未偵測到對BAT體積之效應(BYM338： $-36.9 \pm 44.8 \text{ mL}$ 相對安慰劑： $-4.7 \pm 18.8 \text{ mL}$ ，p=0.12)。

肌肉力量. 藉由大腿推蹬機(leg press)測得之畢馬洛單抗於肌肉力量

之治療效應顯示在第14週時增加33%[90% CI -5.5, 87.1; p=0.168]及在研究結束時(第24週)增加45.3%[90% CI 3.3, 104.4; p=0.073]之趨勢。該等效應未達到統計顯著性。

藥物動力學. 畢馬洛單抗在過重及肥胖個體中之藥物動力學與在瘦體及體重過輕個體中所觀察到者一致及呈現標的介導的藥物處置(TMDD)分佈，其中非線性清除率減小之臨限值為約10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (圖5)。由於非線性清除率之減小可能與受體飽和度之減小相關聯，因此30 mg/kg之單一劑量似乎允許受體飽和直至第10週(71天)，在該時間發揮對身體組成及胰島素敏感度之治療效應。

不良事件. 在該研究期間，不存在嚴重不良事件(SAE)及導致研究中斷之不良事件(AE)。在經畢馬洛單抗治療之個體中有30%報告粉刺、肌肉痙攣及肌痛而經安慰劑治療之個體中則無。在畢馬洛單抗組中有10%顯示腹瀉、肌無力及肌肉骨骼僵硬而在安慰劑組中則無。雖然上呼吸道感染為最常報告之AE之一，但其等疑似與研究治療無關。於暴露至畢馬洛單抗之後，在10位個體中有2位偵測到抗藥物抗體(ADA)且未中和至ActRIIA或ActRIIB中任一者。該等ADA與不利的安全性發現或經改變之藥物暴露無關。

討論

單一劑量之畢馬洛單抗導致在抗胰島素、非糖尿病個體中被視為臨床上有意義之量值的HbA_{1c}及胰島素敏感度之減小。畢馬洛單抗之該等代謝效應在無體重之有意義減輕或生活方式改變下與身體組成之顯著變化相關聯。向前看試驗(Look AHEAD trial)證實在一年時體重減輕5-10%引起心血管風險因子在臨床上的顯著改善及糖尿病預防計劃(The Diabetes

Prevention Program)顯示體重減輕5%使得發展出新第2型糖尿病之5-年風險降低58%(Diabetes Prevention Program Research Group, 2002)。風險降低可能與內臟脂肪質量回應於該等組合干預之減小相關聯。單一劑量之畢馬洛單抗導致總LBM顯著增加2.7%(2Kg \pm 1.4)，而向具有正常蛋白質攝入(1.2 g/kg/天)之體重減輕方案增加運動至多維持基線總LBM，且未顯示增加瘦體質量(Longland等人，2016)。此外，在第10週時，畢馬洛單抗導致總FBM顯著及持續地減小7.9%(2.3 Kg \pm 1.7)，據吾人所知，此係至今從未利用任何其他抗肥胖藥物觀察到之組合效應。該等變化之淨結果係中性體重效應與顯著減輕之身體肥胖(即，軟組織質量中脂肪質量百分比減小)之組合，此與更為健康舒適之身體組成產生共鳴。甚至在抗胰島素個體之異源群中，該等身體組成變化對胰島素敏感度及由此對血糖參數之代謝影響顯著。因此，畢馬洛單抗具有處理肥胖症之代謝改變之新穎作用機制。在罹患肥胖症之患者，特定言之彼等罹患中央肥胖/肥胖症者中，需要進一步的研究以進一步探究用畢馬洛單抗長時間治療使瘦體質量持續增加是否亦可尤其在與熱量受限制飲食組合之情況下促使體重減輕且使組織肥胖繼續相對減輕。

HbA_{1c}之改善或許反映餐後葡萄糖濃度減小，因為未觀察到對空腹血糖濃度的影響。對餐後葡萄糖濃度之效應可反映周邊胰島素敏感度之增加。所觀察到治療效應於減小之HbA_{1c}上之轉變高於利用二甲雙胍或生活方式干預所觀察到者(在5個月時，HbA_{1c}降低至~0.1%)(Diabetes Prevention program Research Group, 2002)，然而其與在類似群體中利用利拉魯肽(liraglutide)3.0 mg qd所觀察到者(在第56週時，HbA_{1c}降低至0.23%)相當(Pi-Sunyer等人，2015)。藉由高胰島素血正常血糖鉗制及藉

由IVGTT測得之畢馬洛單抗對胰島素敏感度之效應與在類似群體中吡格列酮(pioglitazone)(45 mg)及利拉魯肽(1.8 mg)連同熱量限制之效應相當，儘管三個研究中所使用的指數略有不同(DeFronzo等人，2011；Kim等人，2013；Matsuda等人，1999)。需要更多且更大規模之研究以探究當向更為同源之抗胰島素第2型糖尿病組投藥時，延長利用畢馬洛單抗之治療是否發揮更大效應。

總體而言，畢馬洛單抗係安全且具良好耐受性，在此主要係過重及肥胖個體之新群體中無重大安全性發現。不良事件係輕微且短暫的且與先前利用畢馬洛單抗之臨床經驗一致，即粉刺(特定言之在該研究所使用的劑量水平下)、自發性肌肉收縮及肌痛。尚不清楚粉刺之生物學解釋及有待進一步探究。

該短持續時間治療研究之主要發現包括瘦體質量快速增加與脂肪質量減少之組合，其共同地使得身體肥胖顯著減輕而不改變體重。該等變化在未使用身體運動及飲食限制下使得身體組成朝著「合適脂肪」表現型改變。

此外，在無體重減輕下身體組成之該等變化反映牽連內臟之體重減輕對血糖參數之代謝影響。

該試驗之限制包括以下事實：該試驗為利用少數個體之初步探索性研究；群體就身體質量指數(該試驗包括正常體重、過重及肥胖個體)及身體脂肪分佈而言係異源的。因此，畢馬洛單抗對胰島素敏感度及HbA_{1c}之效應量之評估係受限的。該研究沒有且無法評估畢馬洛單抗對身體脂肪之各種隔間之影響，因此，吾人無法評價對內臟、皮下及肝臟脂肪含量之效應。未系統性地審查所觀察到胰島素敏感度改善之機制；其可能係繼發於

減小之肌細胞內脂肪(Kuhlmann等人, 2003)含量, 及/或總體減小之脂肪質量, 因為在FBM與利用鉗制測得之胰島素敏感度(M/I)之間觀察到顯著相關性, 而對LBM則未觀察到(圖3)。此外, 亦可涉及循環脂聯素之增加, 此在測試健康志願者中重複畢馬洛單抗給藥之早期研究中觀察到。

歷時至少6個月給予畢馬洛單抗10 mg/kg治療之最新研究證實, 雖然對骨骼肌質量(過度生長)之影響在治療2-3個月後傾向於達到最大, 但對體脂肪質量之影響則隨著更長時間之治療而增大及最終超過肌肉增量之量值, 由此促進體重減輕。此外, 利用DEXA之局部測量指示體脂肪質量減少之主要部分係來自軀幹, 此包括皮下及內臟脂肪質量。然而, 習知的DEXA無法區分此兩組分, 因而此觀察不排除潛在牽連內臟脂肪儲積(fat depot)之可能性。需要使用更先進成像技術(諸如全身CT或MRI)之更多且更大規模之研究來闡明, 在延長畢馬洛單抗之治療期間對軀幹脂肪質量之該等效應是否可在罹患中央肥胖之患者(通常係抗胰島素及第2型糖尿病患者)中帶來特定益處, 及如果是, 則其如何轉變為改善胰島素敏感度、代謝情況及最終臨床上有意義的HbA_{1c}之減小。

尚不清楚肝胰島素敏感度之增加對所觀察到畢馬洛單抗有益效果之貢獻。然而, 先前關於畢馬洛單抗之研究與對抗肌肉生長抑制素抗體之臨床前觀察一致地指示循環脂聯素濃度之劑量依賴性增加。脂聯素為在肝臟中除了帶來骨骼肌中之胰島素敏感度之外亦可帶來改善之肝胰島素敏感度之具有已知直接作用之脂肪衍生之激素。吾人推測骨骼肌之組織肥胖之減輕(藉由瘦體質量增加與肌間脂肪質量減少之組合)及全身與局部發炎之減少可導致改善肌肉收縮性及由此導致該等個體之功能表現及活動度。藉由1-大腿推蹬機對肌肉力量之影響指示一種趨勢, 但該等發現由於小的樣本

數量及參與者之異源性而不具決定性。批准使用更大樣本數量之其他研究來以更針對性的方式探究該問題。總言之，畢馬洛單抗可提供用於治療肥胖症之代謝併發症(諸如胰島素抗性)之新穎方法。亦有可能的是，畢馬洛單抗可為透過對身體組成之有意義效應及脂聯素之增加之針對第2型糖尿病之新穎胰島素敏化治療劑。不同於傾向於增加體重及脂肪質量之針對第2型糖尿病之可採行的治療劑，畢馬洛單抗可逆轉中央肥胖及因此第2型糖尿病之潛在病理生理學之重要特徵。

實例2:研究性計劃

研究設計

BYM338X2211為非驗證性、隨機化、個體及研究者盲目、安慰劑對照、平行組研究，其審查罹患第2型糖尿病之過重/肥胖患者中靜脈內畢馬洛單抗之48-週治療期。選入約60位患者並將其隨機分組。針對同意視需要選用之MRI之患者，評估其肝臟、內臟及皮下脂肪含量。

群體	罹患第2型糖尿病之約60位肥胖患者(BMI：28(含)-40(含)) 男性及女性，年齡在18(含)-65(含)歲間
主要納入標準	<ul style="list-style-type: none"> • 藉由既往病史、身體檢查、生命特徵、心電圖及實驗室篩選測試確定處於穩定健康狀態之年齡在18歲(含)至65歲(含)之男性及女性。 • 篩選時HbA1c在7%(含)與10%(含)之間、正接受二甲雙胍或DPP4抑制劑單藥療法、在隨機分組之前穩定治療約3個月之第2型糖尿病。 • 篩選時身體質量指數(BMI)為28 kg/m²(含)至40 kg/m²(含)。 • 篩選時體重在65 kg(含)與140 kg(含)之間，及根據病史(患者自述)具有穩定體重(±5 kg)及在篩選前3個月內體力活動穩定。 • 在篩選時，生命特徵應如下：口腔體溫在35.0-37.5 °C之間

	<ul style="list-style-type: none"> 收縮壓，90至150 mm Hg 舒張壓，50至90 mm Hg 脈搏率，50-100 bpm
主要排除標準	<ul style="list-style-type: none"> 懷孕或授乳(哺乳)婦女，其中懷孕定義為女性受孕之後直到妊娠結束的狀態，其係藉由陽性hCG實驗測試確認。 育齡婦女(定義為所有生理上能夠懷孕的婦女)，除非其在給藥期間及在停用研究藥物後6個月使用極有效的避孕方法。 除第2型外之糖尿病，諸如第1型糖尿病、手術誘發性糖尿病；「脆性」第2型糖尿病(依研究者判斷)、篩選前一年嚴重低血糖發作史或不自覺低血糖。 臨床上顯著心律不整、不穩定型心絞痛、心肌梗塞或中風、冠狀動脈繞道移植手術或在篩選的6個月內或針對塗藥支架1年內之經皮冠狀動脈干預(例如血管成形術或支架置入)之病史。 在篩選的3個月內使用任何抗肥胖藥物、營養補充劑或用於減重之成藥產品。在篩選的3個月內使用已知會引起體重增加之藥物，諸如一些抗驚厥藥及精神治療藥品(例如氯氮平(clozapine))。

篩選(第-21天至第-8天)

使參與者接受現場篩選訪問以確定其針對研究的資格。安排在篩選後合格入選的個體進行基線評估。

計劃的生活方式干預(針對於藥品評估及研究之美國衛生及公共服務食品及藥品管理局(U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research 2008)

包括500 kcal之每日熱量短缺、遵循美國糖尿病協會(American Diabetes Association)(ADA)針對最佳血糖控制之指導原則之飲食及至少1.2 g/kg/天之蛋白質攝入以支持肌肉合成代謝之針對減重之飲食諮詢。患者接受針對體力活動之諮詢及鼓勵其遵循美國衛生及公共服務部(U.S Department of Health and Human Services)(2008)指導原則(請參見SOM)。一旦確認資格，即在篩選時開始該等干預。

基線(第-7天至第-1天)

在給藥(第1天)之前，使在篩選後合格入選之患者返回診所進行基線評估。為有利於研究進行，患者可選擇在第-1天定居以在第1天給藥之前完成基線評估。

隨機分組及給藥(第1天)

基於篩選及基線評估，將合格患者以1:1比隨機分組以接受畢馬洛單抗或安慰劑中任一者。隨機分組：依基線BMI將患者分為2層：

- BMI在28 kg/m²(含)與33kg/m²(含)之間及
- BMI超過33 kg/m²(含)且至高40 kg/m²(含)。

藉由歷時30分鐘靜脈內輸注進行畢馬洛單抗或安慰劑之投與，接著進入包括安全性及耐受性及PK取樣之觀察期。在所有評估後，當研究者判斷其為醫學上穩定(處在良好一般健康狀態中及不需要進一步觀察)時，可允許患者離開研究現場。

治療期(第1天-第336天)

患者在整個研究中依合格標準(參見納入標準)繼續接受背景單藥療法。所有參與者可繼續接受針對其糖尿病之照護及可進行其背景療法之調適。

畢馬洛單抗或安慰劑之投與係藉由每4週一次歷時30分鐘靜脈內輸注接著進行1-小時觀察期總共十二次給藥來完成。畢馬洛單抗係基於體重以10 mg/kg進行給藥，就體重而言1200 mg之劑量上限等於及大於120 kg。安慰劑係以D5W(5%葡萄糖溶液)提供。

患者接受定期監測及在整個研究中接受關於飲食及體力活動的建議作為其每月現場訪問之一部分。

要求患者在治療期間內大約每4週返回研究現場進行給藥。在該等訪問期間，評估患者之安全性、耐受性、PK及療效。

治療期在最後一次給藥(在第308天/第44週)後4週時結束。

隨訪期(第364天-第392天)

在完成治療期後，患者具有8週之隨訪期，其中定期監測安全性及療效(在第52週)直到研究訪問結束(EOS)，該結束發生在最後一次研究藥物投與後12週。

研究設計之基本原則

該研究設計之要素的基本原理包括：

- **隨機分組**：為了降低治療組間個體特徵(例如年齡、BMI)之不平衡的機會。
- **分層**：選擇BMI作為分層參數，因為其係回應於身體組成/體重及HbA1c之參數(內部數據)的重要預測子。該患者群體中BMI之預期中位值為33 kg/m²(內部數據)，因此，2個高於(含)及低於(含)中值之層確保個體在每一層中在安慰劑與活性成分間之平衡代表，即2組間具有大約相似大小之層。
- **個體-及研究者-盲性**：為減輕治療分配中偏斜之風險，對不良事

件進行報告及因果評估。此外，該設計減少由知曉其治療分配之個體所做出的刻意或非刻意行為改變之可能混淆效應。

- **安慰劑組**：包括安慰劑以為畢馬洛單抗提供比較組且其經包括以允許雙盲設計。

- **生活方式干預**：利用抗肥胖藥之試驗必須在利用生活方式干預之第一線療法背景下展現對體重/身體組成之治療效益。500 Kcal之每日能量短缺係標準方法及預期可在治療期間引起體重減輕。其亦可增強畢馬洛單抗對身體組成及體重之效應。美國糖尿病協會(ADA)行走計劃係針對該研究中之群體類型定制且係體力活動之溫和、易於實施之方法。已知運動可增強畢馬洛單抗對肌肉功能之效應，其可支持畢馬洛單抗對身體組成及體重之治療效益。

- **足夠的蛋白質攝取**：此對於最佳肌肉維持/生長而言係重要的，建議1.2 g/kg/天之蛋白質含量以補償熱量短缺。

糖尿病療法之照護標準：患者維持其糖尿病的照護治療標準，使得能夠評估畢馬洛單抗對血糖參數的增加治療效益。口服糖尿病單藥療法支持選擇處於其疾病狀態之早期及因此無顯著共病症之患者。單藥療法係限於二甲雙胍或DPP4抑制劑，因為該等藥物較不可能影響體重及因此混淆研究結果。

給藥/療程之基本原則、投藥途徑及治療之持續時間

給藥基本原則

在健康志願者(HV)及sIBM患者中，10 mg/kg劑量之畢馬洛單抗經顯示可提供暴露水平(即高於10 µg/mL)，在該水平下，觀察到合成代謝效應且於4週的給藥時間間隔 [CBYM338X2102(N=6 位個體)]、

CBYM338X2104(N=47 位 個 體)] 內 維 持 持 續 至 多 六 次 給 藥 [CBYM338X2109(N=35 位 個 體)] 及 至 多 一 年 [CBYM338B2203 (N=54 位 sIBM 患 者)]。畢馬洛單抗之最小標的暴露臨限值為約 10 µg/mL，濃度低於 10 µg/mL 時觀察到非線性清除率，表明失去完全受體飽和及標的介導之藥物處置。迄今，在臨床研究中，HV 中持續至少 4 週及 sIBM 患者中超過一年約在 10 µg/mL 或超過 10 µg/mL 之畢馬洛單抗濃度係安全、具良好耐受性的，且展現大腿肌肉體積增加。石蟹獼猴中之 26-週毒物學研究顯示在 NOAEL 下之慢性暴露(300 mg/kg/週)之 AUC 及 C_{max} 分別為穩態下在 10 mg/kg 下之人類暴露的約 300-倍及 55-倍。

該研究中之給藥係以具有至多 120 kg 體重之患者的體重為基礎，及就體重介於 120 kg 與 140 kg 之間之患者而言限制在 1200 mg 以內。以體重為基礎之給藥已經證實可減小個體/患者中暴露之可變性，且係視需要實施。因為大的體重及身體組成(脂肪質量%相對瘦體質量%)對畢馬洛單抗之藥物動力學、暴露及安全性概況之影響之不確定性，故針對 >120 kg 之體重選擇上限劑量。迄今，肥胖個體中的藥物動力學數據受到限制，及在利用畢馬洛單抗在具有胰島素抗性之過重至肥胖個體(N=10)及肥胖健康個體(N=6)中進行之研究中，經給藥個體之最大體重為 116 kg。就 116 kg 之最大體重而言，畢馬洛單抗之迄今投與之最大量為 3500 mg(在 30 mg/kg 之劑量下)，經 i.v. 且以單一劑量形式投與。該劑量未顯示過度暴露且未引起安全性顧慮。選擇該等個體之上限劑量以避免過度暴露及維持畢馬洛單抗含量在 4-週給藥時間間隔內的安全合成代謝效應臨限值附近。具體而言，所選擇的 1200 mg 之量就 120-140 kg 之體重範圍而言等同於在 10 至 8.6 mg/kg 範圍內之基於體重之劑量，預期該劑量導致在畢馬洛單抗之

安全及有效範圍內之暴露水平且過度暴露風險最小。

治療持續時間之基本原則

選擇48週之治療持續時間以獲得時間分佈以及畢馬洛單抗對體脂肪質量之最大效應。雖然就畢馬洛單抗而言，通常會於瘦體質量增加上觀察到上限效應，但脂肪質量之減少在24週及甚至長至64週之期間內看來未達平線(內部數據)。

隨訪期之基本原則

選擇8週之經延長之隨訪期以監測在停止治療後畢馬洛單抗對體脂肪質量、瘦體質量及血糖控制之治療效應之持久性。在最後一次投藥後12週進行之EOS訪問涵蓋與合成代謝作用相關聯之畢馬洛單抗暴露之淘汰期(約8週)。

選擇比較物之基本原則

在該研究中，基於以下基本原則，使用安慰劑作為比較物：

- 需要安慰劑比較物以維持雙盲設計。
- 安慰劑組不欲作為畢馬洛單抗之主要療效比較物，因為畢馬洛單抗治療組中自基線之變化為療效之主要決定因素。

選擇背景療法之基本原則

此為罹患T2D之患者之抗肥胖試驗，主要目標係畢馬洛單抗對身體組成之影響。雖然可能歸因於經改善之身體組成而發生血糖控制之改善，但在整個過程中患者仍需維持其背景T2D療法以避免血糖控制惡化。T2D治療因研究群體之均勻性及為能夠解讀數據而受限於單藥療法。單藥療法受限於對體重具有最小影響之類別，包括二甲雙胍、第一線治療劑及DPP4抑制劑。若在研究期間觀察到血糖控制之改善，則允許減少抗糖尿

病治療以防止低血糖症。

治療

研究性治療及對照藥物

研究藥物BYM338(畢馬洛單抗) 150 mg LIVI(瓶裝液體) 係由Novartis製備且供應給研究現場作為開放標籤整體藥物。研究藥物之製備詳述於一個別的藥房手冊中。安慰劑為呈水輸液形式之5%葡萄糖(D5W)，由現場供應。

表1 研究藥物之綜述

研究藥物名稱	調配物	外觀(例如，近似尺寸、顏色等)	包裝	供應商
BYM338(畢馬洛單抗)	瓶裝液體	水輸液	開放標籤整體藥物	Novartis
安慰劑	液體	水輸液		現場

研究藥物必需在研究現場由指定人員接收，安全且恰當地處理及儲存，並保存在僅研究者及指定人員可存取的安全位置。於接收後，應依藥物標籤上指示的使用說明儲存研究藥物。必需適當地監測儲存條件及保持適宜之溫度記錄作為原始數據。必須保存患者特定分配過程之適宜文件。整體藥物標籤係用當地語言，符合各國家的法規要求，及包括藥物之儲存條件但無患者相關訊息。

其他研究治療

該試驗中不包括除研究藥物及對照藥物外之其他治療。

背景療法

要求二甲雙胍或DPP4抑制劑作為合格入選該研究之患者之背景療法。

治療組

將患者以1:1比率分配至以下2個治療組中之一個組

研究治療係定義為：

- BYM338(畢馬洛單抗) 每月10 mg/kg至最大1200 mg(給藥12次)
- 安慰劑，每月(給藥12次)

療效/藥效動力學

下文明確說明藥效動力學評估，評估方法及記錄明確說明於 Site Operations Manual(SOM)中。進行評估/在指定時間點採集樣本。

由CRO集中讀取MRI及DXA圖像。

在所有患者中獲得藥效動力學(PD)樣本並評估。

1. 葡萄糖控制評估

空腹胰島素及葡萄糖

在不同時間點測定空腹血糖及胰島素

HbA1c

HbA1c反映過去3個月的平均葡萄糖濃度及因此提供該時間期間畢馬洛單抗之有用的血糖控制指數。其係用於評估任何抗糖尿病藥物之血糖療效之標準試驗指標。HbA1c為與降低糖尿病性併發症風險相關聯之主要血糖參數。

HOMA-IR

患者在篩選時經歷空腹胰島素及葡萄糖，使用胰島素抗性(HOMA-IR)及HOMA-IR的倒數之穩態評估模型，估計胰島素抗性程度。

QUICKI

進行QUICKI評估，因為在罹患糖尿病及具有高空腹血糖濃度(例如>170 mg/dl)之患者中其相比HOMA-IR更好地估計胰島素抗性(Yokoyama

等人 2004)。QUICKI為使用空腹血糖及胰島素水平導出之胰島素敏感度指數值及向利用HOMA-IR獲得者提供額外及互補之信息(Hrebícek等人 2002)。

2. 成像

DXA掃描

使用雙重能量X-射線吸光測定(DXA)以評估身體組成變化，包括總脂肪及瘦體質量(FBM及LBM)及四肢骨骼脂肪及肌肉質量(aFBM及aLBM)。DXA儀器使用x-射線源，其產生並分成兩種能量以測定骨礦物質質量及軟組織，藉由該種測定估計脂肪及無脂肪質量(或瘦體質量)。該檢查係快速(~5-6分鐘)、精確(0.5-1%)且非侵入性。DXA掃描儀具有檢測小至5%之肌肉質量變化所需的精確度。

品質保證係使用DXA掃描以確定身體組成中之重要問題。DXA儀器製造商及模型應保持一致及應在整個研究中監測其校準。使用標準化掃描蒐集協議及適宜且不變之掃描蒐集及分析軟體為達成一致結果的比要條件。同樣地，由於掃描解讀之可變性，因此由有經驗的員工使用集中掃描分析係重要的。

數據收集及處理說明於由支援該研究之成像CRO所書寫的成像章程中。

MRI掃描

使用磁共振成像(MRI)來評估肝臟中脂肪百分比變化(脂肪分數%或%FF)、腹部區域之內臟及皮下脂肪組織體積以及脊椎旁肌肉橫截面積及相關聯之脂肪含量(肌肉間脂肪組織-IMAT及肌肉FF含量)。藉由使用針對水/脂肪分離最佳化及適於MRI系統能力之成像脈衝序列，在軸平面內獲

得所有圖像。

3. 人體測量

- 身高
- 體重
- 腰圍
- 臀圍
- 腰圍對臀圍比
- 計算身體質量指數(BMI)(體重(kg)/[身高(m)]²)

4. 身體機能之性能測量

運動計劃

鼓勵ADA行走指南。關於其他詳細內容請參見SOM。

計時坐站

計時坐站測試類似簡易體能狀況量表(Short Physical Performance Battery)(Patel等人 2014)之一個組成部分，其評估個人不用手臂一次性從椅子上起立且接著連續多次之能力。該測試不需要先進技術且可在診所或類似大小的空間內實行。坐站測試之描述(包括設備清單、設置及指導描述)可參見SOM。

握力測試

該測試之目的係測量手及前臂肌肉之最大等長肌力。通常，具有強壯手的人傾向於在別處強壯，因此，該測試通常用作肌力之一般測試。

5. 患者自述結果

PRO：體重對生活品質之影響

體重對生活品質之影響(IWQOL-Lite)係用於定量評估其體重如何影

響其日常生活之個人感知之調查工具。該工具特別有價值之處係使用超出體重減輕之身體測量之度量驗證肥胖之治療有效性。

DTSQ(糖尿病治療滿意度問卷)

在1980年代早期首先開發出糖尿病治療滿意度問卷(DTSQ)。其現被廣泛地使用，特定言之用於臨床試驗中，但亦可用於例行臨床監測。其可以超過100種語言取得。原始DTSQ現稱為量表版本(DTSQs)，以將其與已經開發以克服可能最大效應之DTSQ修改版本(DTSQc)(即其中回答者在基線時得到最大或接近最大滿意度評分及在隨訪期可能顯示沒有改善或改善很小)作區分。

主要變量之分析

該研究之主要目標係評估在治療期間的第24週及第48週時畢馬洛單抗對脂肪質量之影響。

變量

主要療效變量為在第24週及第48週時脂肪質量自基線之變化。

統計模型、假設及分析方法

該研究設計可基於以下雙重標準實現療效之評估：1)脂肪質量之統計顯著性(優異之治療效應，1-側10%水平)；及2)脂肪質量變化之臨床相關性(中值治療效應估計值為5%或更大)。在罹患T2D之過重/肥胖群體中，體重減輕5%已顯示轉化為臨床效益(Franz等人 2015)。預期與體重減輕類似量值之脂肪質量減小轉化為類似群體中之類似臨床效益，諸如血糖控制。

隨機分組係依BMI類別(≥ 28 kg/m² 且 ≤ 33 kg/m²， > 33 kg/m² 至 ≤ 40 kg/m²)分層，以達成兩個治療組中BMI分佈之大致平衡。33 kg/m²

之截止值代表該群體中之預期中值BMI(基於內部數據)，因此，預期該兩個隨機分組層具有類似大小。然而，不強制相等大小之層。較小的層中目標選入最少10位患者以確保兩個層中治療效應之準確精度。

使用經時描述脂肪質量之縱向模型(時間經模型化為連續變量)，使用從兩個隨機分組層收集的所有數據及針對基線脂肪質量、治療組、基線BMI以隨機截距及隨機斜率進行調整。自該模型估計第24週及第48週時脂肪質量之變化。作為一支持性分析，藉由治療組呈現在第24週及第48週時達到至少5%脂肪減少量之患者的比例。

錯失值/審查/停藥之處理

上文所述之主要分析模型係在數據隨機錯失的假設下有效。若任一組中退出率大於10%，則使用其他分析方法以評估用於錯失數據處理之不同方法之結果之敏感度。

敏感度分析

若退出率高於預期，則可使用其他模型(諸如模式-混合模型)，以評估主要療效結論對錯失數據之敏感性。

次要變量之分析

尤為關注之次要療效變量為第24週及第48週時HbA1c之變化。

葡萄糖控制及胰島素敏感度之其他參數(空腹血糖及胰島素、HOMA-IR、QUICKI)及人體測量(體重、BMI、腰圍、腰圍對臀圍比及瘦體質量(LBM)，如藉由DXA測得)為其他次要療效變量。

療效/藥效動力學

以與脂肪質量類似之方式分析HbA1c之次要變量，以評估畢馬洛單抗療法對HbA1c之統計顯著性(優異之治療效應，1-側10%水平)及該效應

之臨床相關性(中值治療效應為0.5%)。使用一種模型以經時描述HbA1c及自該模型估計所有相關時間點(包括第48週)時的HbA1c變化。該分析考量在背景抗糖尿病藥物或劑量改變之後所審查的觀察值。預期該分析無偏差，因為背景藥物/劑量之調整係基於所觀察到的數據(HbA1c、FPG)，從而使得在藥物改變之後審查的數據極有可能隨機錯失(MAR)。可在該模型中考量針對背景抗糖尿病藥物之其他調整。作為代謝變化之一支持性分析，可進行背景抗糖尿病藥物之增加(及減少)的概述。背景抗糖尿病藥物之改變定義為每日劑量之變化及/或第二藥劑之新增。

定義

術語「肥胖」就青年及成年人而言均係基於BMI，但該等定義並非直接可比較的。成年人中，存在一基於健康風險之設定分割點，而在兒童中，該定義係統計性的及係基於與參考群體之比較。BMI係經計算為體重(單位為千克)/身高(單位為米)的平方，捨入至小數第一位。成年人肥胖定義為BMI大於或等於30 kg/m²。青年人肥胖定義為BMI大於或等於2000個CDC生長曲線圖之年齡-及性別-特異性第95個百分位。

術語「過重病症」係基於BMI $\geq 25 - < 30$ kg/m²。

過重病症亦可與致命性疾病(中風、MI、心臟衰竭、猝死，諸如糖尿病、高血壓、早發冠心病家族史等)之至少一種其他風險因子相關聯。

此外，本文中之過重病症可與致命性疾病(中風、MI、心臟衰竭、猝死，諸如糖尿病、高血壓、早發冠心病家族史等)之至少一種其他風險因子相關聯。

因為不同個體可具有相同BMI，但脂肪及肌肉質量百分比不同，因此BMI並非始終為分類過重及肥胖之良好指數。高百分比之肌肉質量可導

致高BMI，甚至伴隨低百分比的脂肪；在該情況中，基於BMI分類，個體可被錯誤地認為過重或肥胖。使用除BMI外的其他指數，即腰圍及體型指數-ABSI-(Bouchi等人，2015)；在臨床試驗中通常使用藉由DXA及MRI的成像來量化肌肉、脂肪及脂肪分佈之百分比。

本文中使用的術語「身體組成」來描述人體中脂肪及肌肉之百分比。因為肌肉組織相比脂肪組織佔身體空間較小，因此身體組成及體重決定瘦的程度。

相同性別及體重之兩個人可能因為其等具有不同身體組成而看起來彼此完全不同。

「瘦體質量」為身體組成之組分，其係由總體重減去體脂肪重量計算得：總體重為瘦體加上脂肪。

以公式描述：

$$\text{LBM} = \text{BW} - \text{BF}$$

瘦體質量等於體重減去體脂肪

$$\text{LBM} + \text{BF} = \text{BW}$$

瘦體質量加上體脂肪等於體重

通常不引述總身體質量中瘦體之百分比-其通常為60-90%。相反地，計算互補的體脂肪百分比，其通常為10-40%。瘦體質量(LBM)已經描述為就開立恰當水平之藥物及評估代謝病症而言係優於總體重之指數，因為就代謝而言，體脂肪關係不大。

術語「脂肪質量」係指嚴格地由脂肪組成之人體之該部分。其可利用雙重能量吸光測定DXA、MRI或生物電阻抗技術測量。

術語「中央肥胖」係指下列：

肥胖定義為脂肪組織異常或過度脂肪累積之病症。過多脂肪的量(絕對值)及其介於不同脂肪儲積之間之區域性分佈在確定肥胖對健康影響中均發揮重要作用。肥胖可被分類為中央肥胖/男性型肥胖(android obesity)及周邊肥胖/女性型肥胖(gynoid obesity)，男性型肥胖更通常係針對男性而言，而女性型肥胖更常係女性之特徵。

文獻中有實質性證據認為並非所有肥胖皆與不良代謝特性及增加心血管風險相關聯。事實上，體脂肪分佈(即腹部脂肪質量對周邊脂肪質量之相對存在)被認為是較肥胖程度本身佳之代謝及心血管風險的指標。在傾向於累積脂肪於軀幹區域中之男性中，漸增之BMI與漸增之CV風險相關聯，而在女性中，一般而言，BMI為心血管風險之不良指標/替代品。

軀幹脂肪質量可再細分為皮下(SC)脂肪(在腹壁中)及內臟脂肪組織(在腹腔內)。皮下及內臟脂肪就其解剖、細胞組成、內分泌功能及細胞調節而言顯著不同。與SC相比，VAT遭受發炎及免疫細胞之細胞、血管、神經支配及浸潤更多，此轉化為更高的代謝活性及促發炎細胞激素之增加釋放，且直接及間接牽連胰島素抗性、第2型糖尿病及心血管疾病風險。相對地，尤其係大腿及屁股之脂肪儲積的皮下脂肪質量與賦予胰島素敏化、抗發炎及抗-致動脈粥樣硬化效應之脂聯素之固有分泌相關聯。低度發炎與肌肉萎縮相關聯，此繼而可進一步使胰島素敏感度惡化及增加發展出第2型糖尿病之相對風險。

因此，甚至在無明顯肥胖(即BMI<30 kg/m²)下，中央及周邊脂肪儲積間之失衡(中央肥胖)可與共同驅動加速動脈粥樣硬化形成之顯著胰島素抗性、代謝變化及全身低度發炎相關聯。

在臨床實踐中，廣泛地使用人體測量(諸如腰圍或腰圍對臀圍比)來估

計腹部肥胖，但該等人體測量無法於腹部區域中區分內臟及皮下脂肪及因此會存在不準確度。更先進的技術(諸如電腦斷層攝影術(CT)或雙重能量X-射線吸光測定(DXA))可提供脂肪質量之更直接的評估/測量。CT在區分VAT與SAT中具有優點，而DXA可用於評估預定解剖區域(手臂、腿、軀幹)之間體脂肪質量之分佈及有助於區分男性型肥胖與女性型肥胖。

術語「第II型糖尿病」(稱為第2型糖尿病，先前稱為「非胰島素依賴性糖尿病」或「成年發作型糖尿病」)佔所有糖尿病的90–95%，涵蓋具有胰島素抗性及通常相對(而非絕對)胰島素缺乏之個體。至少在初期及通常在其一生中，該等個體可無需胰島素治療而生存。第2型糖尿病的原因有多種。

雖然尚不知曉明確病因，但並未發生B-細胞之自體免疫破壞，且患者不具有糖尿病之任何其他已知原因。大多數(但非全部)罹患第2型糖尿病之患者係過重或肥胖。超重本身會引起一些程度之胰島素抗性。依傳統體重標準非肥胖或過重的患者可能具有增加之主要分佈在腹部區域中之體脂肪之百分比。由於高血糖症係逐漸地發展，因此第2型糖尿病經常會經過多年未被診斷出來，且在早期階段，通常不夠嚴重到會讓患者注意到典型的糖尿病症狀。然而，即使未被診斷出來，患者仍處在發展出大血管及微血管併發症之增加風險中。

術語「肥胖或過重之共病症」：肥胖與包括(但不限於)第2型糖尿病或葡萄糖耐受不良、糖尿病前期、高三酸甘油酯、身體障礙、骨質疏鬆症、腎病、阻塞性睡眠呼吸中止、性激素障礙、內分泌生殖障礙(諸如多囊性卵巢症候群或男性性腺功能低下症)、骨關節炎、胃腸癌、血脂異常、高血壓、心臟衰竭、冠心病及中風、膽結石、高血壓、性腺激素分佈變化之

嚴重慢性病症相關聯。

「葡萄糖耐受不良」定義為不能夠恰當地代謝葡萄糖。

「胰島素敏感度」描述身體對胰島素效應之敏感程度。被稱為具胰島素敏感性者將需要比具低敏感性者更少量的胰島素來降低血糖水平。每個人的胰島素敏感性不同，醫師可進行測試來確定個體對胰島素的敏感性程度。

「胰島素抗性」定義為耐受胰島素，使得激素有效性減小，引起肌肉組織中葡萄糖吸收減少從而導致葡萄糖氧化及糖原合成受損，及肝臟中抑制肝葡萄糖產生不足之狀況。在肥胖者中，藉由強化之脂肪分解活性引起之增加之內臟脂肪質量與血漿游離脂肪酸(FFA)升高透過損及胰島素作用使胰島素抗性惡化(Reaven等人，1988)；此係一種稱為脂毒性之機制(DeFronzo，2004)。

本文中，術語「改善胰島素敏感度」及「治療/減低胰島素抗性」應被解釋為等效。

骨骼肌細胞中高濃度之FFA導致葡萄糖經由Glut4轉運體之胰島素刺激細胞內轉運減少(Dresner等人，1999)，肝細胞中高濃度之FFA導致葡萄糖生成速率及葡萄糖自肝臟釋放速率增加及回應FFA之短暫增加胰島素自 β 細胞分泌增強或回應慢性增加之水平抑制效應增強(Boden，1997)。作為胰島素抗性及脂毒性之結果，需要更多胰島素來引起自脂肪及肌細胞吸收葡萄糖及在肝臟中合成糖原(Cefalu等人，2016)。胰臟 β 細胞過度產生胰島素係針對胰島素抗性之生理反應及可導致 β 細胞功能衰減及最終會導致糖尿病前期及第2型糖尿病(Donath等人，2005)。術語「改善胰島素敏感度」係指對葡萄糖之全身反應性，該敏感度可藉由以下測定：

1. 胰島素敏感度指數-測量內源性胰島素藉由抑制肝臟釋放葡萄糖及刺激周邊消耗葡萄糖來降低細胞外流體中之葡萄糖之能力，及

2. 葡萄糖-鉗制技術，其測量胰島素濃度變化對葡萄糖清除率-葡萄糖吸收率/每單位體表面積之血漿葡萄糖濃度之影響。

「糖尿病前期」為在糖尿病之前之血糖異常高(例如100-125 mg/dL)之前期階段。

受損空腹血糖及受損葡萄糖耐受性為糖尿病前期之臨床定義類似(就其背景內容而言，葡萄糖水平過高)但生理上不同之兩個態樣。胰島素抗性、代謝症候群(或症候群X)及糖尿病前期彼此緊密相關且具有重疊態樣。

針對第2型糖尿病之「抗糖尿病治療」包括：

- **二甲雙胍**. 一般而言，二甲雙胍為針對第2型糖尿病開立之第一藥物。其藉由改善身體組織對胰島素之敏感度以致身體可更有效地使用胰島素來發揮作用。二甲雙胍亦降低肝臟中之葡萄糖產生。二甲雙胍本身可能無法足夠地降低血糖。

- **DPP-4抑制劑**. 此等藥物亦降低血糖水平。其等不會引起體重增加。此等藥物之實例為西他列汀(sitagliptin)、沙西列汀(saxagliptin)、維格列汀(vildagliptin)及利拉利汀(linagliptin)。

- **磺醯脲**. 此等藥物幫助身體分泌更多胰島素。此類別中之藥物實例包括格列苯脲(glyburide)、格列吡嗪(glipizide)及格列美脲(glimepiride)。可能之副作用包括低血糖及體重增加。

- **噻唑啉二酮**. 如同二甲雙胍，此等藥物使身體組織對胰島素更敏感。此類別之藥物與體重增加及其他更嚴重副作用(諸如心臟衰竭及骨折

風險之增加)相關聯。因為該等風險，故此等藥物一般不是首選治療。

吡格列酮為噻唑啉二酮之一個實例。

- **GLP-1受體促效劑.**此等藥物減慢消化及有助於減低血糖濃度。其之使用通常會伴隨一些體重減輕。此類別之藥物不建議單獨使用。

艾塞那肽(exenatide)及利拉魯肽為GLP-1受體促效劑之實例。

- **SGLT2抑制劑.**此等為市場上最新的糖尿病藥物。其等藉由防止腎臟再吸收糖進入血液中來起作用。相反地，糖係於尿液中排除。

實例包括坎格列淨(canagliflozin)及格列吡嗪(dapagliflozin)。

- **胰島素療法.**部分罹患第2型糖尿病者亦需要胰島素療法。在過去，胰島素療法係用作終極手段，但現今通常因為其益處而較早開立。

因為正常消化會干預胰島素的經口攝取，因此胰島素必需用注射的。根據需要，可整日整夜使用胰島素類型之混合物。通常，罹患第2型糖尿病者以晚上一次長效性注射開始胰島素之使用。

胰島素注射涉及使用細針及針筒或胰島素筆型注射器(除了套管填裝胰島素之外看起來類似於墨水鋼筆之裝置)。

存在許多類型之胰島素，及其等各自以不同方式起作用。實例包括：賴麩胰島素(insulin glulisine)、賴脯胰島素(insulin lispro)、天冬胺醯胰島素(insulin aspart)、甘精胰島素(insulin glargine)、地特胰島素(insulin detemir)、魚精蛋白鋅胰島素(insulin isophane)。

實例

下文中，更詳細地且特定言之參考實例描述本發明，然而，該等實例不意欲限制本發明。

實例1：畢馬洛單抗改善抗胰島素個體中之身體組成及胰島素敏感度

研究設計. 研究CBYM338X2206為探索性Ib期、隨機化、雙盲、安慰劑對照、單中心、單劑量研究，係自21-Aug-2012至25-Oct-2014在Profil Institute for Clinical Research, Inc.(Chula Vista, CA)下進行。將十六位具有胰島素抗性之健康志願者依10:6之比率隨機分配以歷時約2小時接受30 mg/kg畢馬洛單抗或安慰劑之單一劑量i.v.輸注，接著進行4-小時之觀察期。在該單一劑量治療期後，進行24-週之隨訪期。指導所有個體在整個研究期間維持其目前(篩選時)程度之身體活動及運動行為。主要試驗指標係確定畢馬洛單抗對全身胰島素敏感度及身體組成之影響。於藥物治療之後，在基線及在10週(第71天)時評估患者，及然後隨訪24週。依據ICH優良臨床實踐三方協調指導原則(Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice)、適用之當地法規及赫爾辛基宣言道德準則(ethical principles laid down in the Declaration of Helsinki)設計該臨床研究。依Sunrise網站獨立機構審查委員會(independent Institutional Review Board (IRB) for the site of Sunrise)(FL, 33323, USA)審查研究協議及所有修正。

群體. 該研究中包括18至65歲且提供知情同意書之成年男性及女性個體。其他納入標準為18至45 kg/m²之身體質量指數(BMI)及葡萄糖耐受不良(定義為在口服75 g葡萄糖(OGTT)後 2小時140-199 mg/dl之血糖或穩態模型評估-胰島素抗性(HOMA-IR) ≥ 2.6)之確診。計算如下： $HOMA-IR = \text{空腹血糖(單位為mg/dL)} \times \text{空腹胰島素(單位為mU/L)} / 405$ 。主要排除標準為任何疾病(特定言之糖尿病)、處於睪固酮、生長激素、全身性糖皮質激素療法中之患者及具生育能力的女性。

高胰島素血正常血糖鉗制. (Le等人，2009)在接受標準化晚餐(10

kcal/kg；50%碳水化合物、30%脂肪、20%蛋白質)後，接著空腹過夜至少12小時，將個體連接至Biostat (Life Science Instruments, Elkhart, IN, USA)。將一隻手放在加熱墊下以允許採集動脈化靜脈血樣本。以1 mU.kg⁻¹.min⁻¹之速率靜脈內輸注胰島素180分鐘(步驟1)以使動脈化靜脈血糖維持在90 mg/dL之目標值。在180分鐘後，將胰島素輸注速率增加至2.5 mU.kg⁻¹ min⁻¹再多持續180分鐘(步驟2)，穩態高胰島素血症足以防止肝葡萄糖輸出。在步驟2結束時，終止胰島素輸注。在整個正常血糖高胰島素血鉗制期間(步驟1及2)，及尤其在兩個時期的最後30分鐘(在準穩態下)期間，記錄將血糖含量維持在90 mg/dL所需之20% v/v葡萄糖的輸注速率(葡萄糖輸注速率或GIR)，單位為mg.kg⁻¹.min⁻¹。使用GIR來計算胰島素敏感度指數(即，M、M1、S1)。將胰島素敏感度測量之穩態期定義為步驟1及2中自150–180分鐘之時間。兩步驟H-E鉗制程序之總持續時間為約7小時。於步驟1中在0分鐘、150分鐘、160分鐘、170分鐘、180分鐘及於步驟2中在增加至更高胰島素輸注速率後150分鐘、160分鐘、170分鐘及180分鐘採集用於測量血清胰島素及葡萄糖濃度之血液樣本。

IVGTT. 在空腹過夜最少8-小時後，對個體進行靜脈內葡萄糖耐受性測試以評估第一階段之胰島素釋放。在-5分鐘及0分鐘採集用於葡萄糖及胰島素之基礎血液樣本。在0分鐘時，以D50(含在無菌水中之50%溶液)投與一推注量之葡萄糖0.3 g/kg體重。在2分鐘內完成該推注量之傳遞。在2分鐘、4分鐘、6分鐘、8分鐘、10分鐘、15分鐘及20分鐘時採集血液樣本，之後移走插管。

用於BAT評估之PET FDG-18/CT掃描. 在基線及在第10週時，在「冷」暴露及在「溫和」(或熱中性)條件中，對所有個體進行利用放射性

¹⁸氟-脫氧-葡萄糖(FDG)及與電腦斷層攝影術(CT)相關之正電子發射斷層攝影術(PET)(Virtanen KA等人, 2009)。在冷暴露下之BAT活化係藉由使個體在穿著輕薄衣服、在鄰近掃描室、設置在17-18°C環境溫度的房間中待上1小時使個體冷卻來達成。在PET/CT掃描本身期間, 利用設置為17-18°C之掃描室溫度來維持冷暴露。在溫和條件(22-24°C之溫度)中得到之掃描係於在冷條件下達成者之前一天或後一天進行。在過夜空腹條件下獲得所有掃描。在肩區動態擷取後, 立即掃描小腿以成像腓腸肌及比目魚肌作為快及慢縮肌組織之實例。使用來自每一體素及來自主動脈之時間-活性曲線量化PET圖像, 利用PMOD軟體, 在128 x 128 x 63矩陣中, 得到微莫耳葡萄糖/100 g/min之身體代謝率測量之成像, 預期值在5-15範圍內。藉由比較利用「冷」及「溫和」條件獲得的PET掃描, 自每個數據組獲取定量測量。

DXA掃描. (Albanese等人, 2003)使所有個體在基線、在第6週、第10週、第14週及第24週, 在集中掃描分析(Novartis CRO)下完成全身雙重能量X-射線吸光測定(DXA)掃描。所有掃描需要個體仰臥在DXA台上及使用校正假體以確保DXA讀取值之一致性。從該等掃描計算瘦體質量(LBM)及體脂肪質量(FBM)之絕對值及自基線之相對變化。檢查歷時1-2分鐘。DXA全身掃描之有效劑量為2.1 μSv。

統計分析. 在Novartis員工的指導下進行數據之分析。分析由高胰島素血正常血糖鉗制評估之藥效動力學(PD)變量(M/I), 相關試驗指標係自基線值的變化, 及個別分析該等試驗指標。在分析之前, 對每一試驗指標進行對數轉變。藉由以治療(畢馬洛單抗及安慰劑)作為固定效應及以對數基線值作為共變量之ANCOVA模型分析與基線之對數轉變比。將治療估

計、治療差異之對比(畢馬洛單抗-安慰劑)及對應之90%置信區間進行反轉變。提供用於治療比較之相對基線之百分比及相對基線之經安慰劑調整之百分比、及對應之90%置信區間。藉由時間點、治療組及步驟提供PD變量之初始值、自基線之百分比變化及絕對變化之敘述性統計。藉由IVGTT得出葡萄糖及胰島素分佈的AUC(曲線下面積)及C_{max}(最大值)。使用用於重複測量之混合效應模型個別分析DXA參數及體重數據以及HbA_{1c}、空腹胰島素及葡萄糖。相關試驗指標均係自基線值的改變。藉由以治療(畢馬洛單抗及安慰劑)、訪問及交互訪問*治療作為固定因素、以對數基線/基線值作為共變量及以個體作為隨機因素之ANCOVA模型分析DXA參數及體重之對數轉變比及自基線之變化。將治療估計、治療差異之對比(畢馬洛單抗-安慰劑)及對應之90%置信區間進行反轉變。提供用於治療比較之相對基線之百分比及相對基線之經安慰劑調整之百分比、及對應之90%置信區間。

結果

試驗群體. 入選該研究之健康志願者主要係白種人(94%)、男性(81%)及大程度上過重或肥胖(平均BMI 29.3 kg/m²，範圍：21.1-37.7，中值28.6 kg/m²)。所有個體具胰島素抗性，如藉由HOMA-IR ≥ 2.6所界定，及無糖尿病；在畢馬洛單抗及安慰劑組中，平均HbA_{1c}分別為5.49% (±0.39)及5.35% (±0.24)。總共入選16位個體，10位在畢馬洛單抗組中及6位在安慰劑組中。除了安慰劑組中之個體年齡(平均年齡為47.3歲)稍微大於畢馬洛單抗組中之42.2歲以外，兩個組就基線特徵而言相類似。所有基線實驗室實測值相類似。

身體組成變化. 在第10週時觀察到畢馬洛單抗於身體組成上之顯著治

療效應，如藉由雙重能量X-射線吸光測定(DXA)掃描所測得。如所期，總瘦體質量(LBM)係隨畢馬洛單抗增加(在第10週時，平均值為2.7%[90%置信區間(CI) 0.45, 5.01; $p=0.049$])(圖1A)，早在第6週(第一給藥後掃描)時即觀察到治療效應及到研究結束(第24週)前趨勢朝向基線。另外，當相較於安慰劑(平均值-7.9%)時，在第10週時於畢馬洛單抗組中觀察到總脂肪體質量(FBM)顯著減小[90% CI -12.5, -3; $p=0.011$]; 早在第6週(第一給藥後掃描)時即觀察到該效應並持續直到研究結束，在第24週時之平均值為-6.5%[90% CI -11.2, -1.5; $p=0.034$](圖1B)。有趣的是，在6週後畢馬洛單抗於LBM之效應達到平線區水平，相較於在FBM中觀察到的持續減小，在第6週及第14週期間僅再增加~1%。在整個研究中，在任一組中，對體重無顯著影響；在第10週時，相較於基線，利用畢馬洛單抗之LBM之絕對增加量為平均2 Kg(± 1.4 kg)，相比較之下，在安慰劑組中為750 g (± 2.1 kg)，然而FBM之絕對減少量就畢馬洛單抗而言為平均2.3 Kg(± 1.7 kg)及就安慰劑而言為470 g(± 0.7 kg)。

胰島素敏感度及HbA_{1c}. 藉由2步驟高胰島素血正常血糖鉗制測定胰島素敏感度，及報告為針對血清胰島素含量(I)作調整之胰島素敏感度(M)之比。在第10週時畢馬洛單抗對胰島素敏感度之治療效應(M/I)顯示就步驟1而言增加21.8%[90% CI -8.9, 62.7; $p=0.250$]及就步驟2而言增加18.2%[90% CI -7.4, 50.9; $p=0.247$]。亦利用靜脈內葡萄糖耐受性測試(IVGTT)來評估胰島素敏感度。在第10週時畢馬洛單抗之治療效應指示胰島素對葡萄糖挑戰的反應顯著減小，於葡萄糖水平上無治療效應。胰島素之曲線下面積(AUC)減小38%[90% CI -52.6, -19; $p=0.008$]及胰島素之最大濃度(C_{max})減小30.4%[90% CI -48.7, -5.6; $p=0.056$](圖2)。相較

於安慰劑組，在畢馬洛單抗組中未觀察到空腹血漿葡萄糖之差異 ($p=0.674$)，然而，相較於畢馬洛單抗組，在安慰劑組中觀察到葡萄糖 AUC 顯著減小 (10.3%， $p=0.011$)。在高胰島素血正常血糖鉗制下，觀察到在體脂肪質量之減少與胰島素敏感度之增加之間之線性及顯著關係(就步驟1而言， $p=0.041$ ，就步驟2而言， $p=0.028$)，然而，在瘦體質量變化與胰島素敏感度之間未觀察到該種關聯(就步驟1而言， $p=0.982$ ，就步驟2而言， $p=0.411$)(圖3)。早在第6週時即觀察到畢馬洛單抗於HbA_{1c}之治療效應及顯示0.22%之減小[90%CI -0.31， -0.12； $p<0.001$]持續直到24週時隨訪期結束，平均值-0.24%[90%CI -0.33， -0.14； $p<0.001$](圖4)。安慰劑組顯示在約第18週時HbA_{1c}緩慢劣化，平均值0.11%[CI90% -0.01， 0.24； $p=0.144$]，然而非統計學上顯著。

褐色脂肪組織(BAT). BAT之產熱能力由在中性環境溫度(即「溫和」22-24°C)下及在90分鐘冷暴露(即「冷」17-18°C)結束時測得之葡萄糖代謝率差(Δ GMR)界定。在用畢馬洛單抗治療之前，該冷挑戰導致GMR自 0.56 ± 0.15 $\mu\text{mol}/100$ g/min增加至 0.67 ± 0.24 $\mu\text{mol}/100$ g/min(+19%， $N=15$ ， $p=0.12$)。在藥物投與後第10週，安慰劑組顯示產熱反應減小之趨勢；在畢馬洛單抗組中未觀察到該進展成進一步損及BAT活性(Δ GMR_[冷-溫和]安慰劑 -0.23 ± 0.27 $\mu\text{mol}/\text{min}$ 相對BYM338： 0.06 ± 0.35 $\mu\text{mol}/\text{min}$ ， $p=0.11$)。在畢馬洛單抗組中於第10週時亦觀察到BAT體積減小之趨勢，然而，在安慰劑組中未偵測到對BAT體積之效應(BYM338： -36.9 ± 44.8 mL 相對安慰劑： -4.7 ± 18.8 mL， $p=0.12$)。

肌肉力量. 藉由大腿推蹬機測得之畢馬洛單抗於肌肉力量之治療效應顯示在第14週時增加33%[90% CI -5.5， 87.1； $p=0.168$]及在研究結束時

(第24週)增加45.3%[90% CI 3.3, 104.4; p=0.073]之趨勢。該等效應未達到統計顯著性。

藥物動力學. 畢馬洛單抗在過重及肥胖個體中之藥物動力學與在瘦體及體重過輕個體中所觀察到者一致及呈現標的介導的藥物處置(TMDD)分佈，其中非線性清除率減小之臨限值為約10 µg/mL(圖5)。由於非線性清除率之減小可能與受體飽和度之減小相關聯，因此30 mg/kg之單一劑量似乎允許受體飽和直至第10週(71天)，在該時間發揮對身體組成及胰島素敏感度之治療效應。

不良事件. 在該研究期間，不存在嚴重不良事件(SAE)及導致研究中斷之不良事件(AE)。在經畢馬洛單抗治療之個體中有30%報告粉刺、肌肉痙攣及肌痛而經安慰劑治療之個體中則無。在畢馬洛單抗組中有10%顯示腹瀉、肌無力及肌肉骨骼僵硬而在安慰劑組中則無。雖然上呼吸道感染為最常報告之AE之一，但其等疑似與研究治療無關。於暴露至畢馬洛單抗之後，在10位個體中有2位偵測到抗藥物抗體(ADA)且未中和至ActRIIA或ActRIIB中任一者。該等ADA與不利的安全性發現或經改變之藥物暴露無關。

討論

單一劑量之畢馬洛單抗導致在抗胰島素、非糖尿病個體中被視為臨床上有意義之量值的HbA_{1c}及胰島素敏感度之減小。畢馬洛單抗之該等代謝效應在對體重及生活方式改變無影響下與身體組成之顯著變化相關聯。向前看試驗(Look AHEAD trial)證實在一年時體重減輕5-10%引起心血管風險因子在臨床上的顯著改善及糖尿病預防計劃顯示體重減輕5%使得發展出新第2型糖尿病之5-年風險降低58%(Diabetes Prevention Program

Research Group, 2002)。單一劑量之畢馬洛單抗導致總LBM顯著增加2.7%(2Kg \pm 1.4)，而向具有正常蛋白質攝入(1.2 g/kg/天)之體重減輕方案增加運動至多維持基線總LBM，且未顯示增加瘦體質量(Longland等人，2016)。此外，在第10週時，畢馬洛單抗導致總FBM顯著及持續地減小7.9%(2.3 Kg \pm 1.7)，據吾人所知，此係至今從未利用任何其他抗肥胖藥物觀察到之組合效應。該等身體組成變化之淨結果以更好地定義為健康體型之中性體重效應告終；然而，該等變化對血糖參數及胰島素敏感度之代謝影響顯著。畢馬洛單抗具有處理肥胖之代謝併發症之新穎作用機制，然而，在罹患肥胖之患者中需要進一步的研究以評估利用畢馬洛單抗之較長的治療期除了尤其在與熱量限制飲食及攝取足夠的蛋白質以支持畢馬洛單抗之合成代謝作用組合之情況下改善身體組成參數之外是否導致體重減輕。

HbA_{1c}之改善或許反映餐後葡萄糖濃度減小，因為未觀察到對空腹血糖濃度的影響。此可反映周邊胰島素敏感度增加，其可能係藉由在骨骼肌水平下之改善所驅動。於HbA_{1c}之該種治療效應高於利用二甲雙胍或生活方式干預所獲得者(在5個月時，HbA_{1c}降低至~0.1%)(Diabetes Prevention program Research Group, 2002)，然而其與在類似群體中利用利拉魯肽3.0 mg qd所觀察到者(在第56週時，HbA_{1c}降低至0.23%)相當(Pi-Sunyer等人，2015)。藉由高胰島素血正常血糖鉗制及藉由IVGTT，畢馬洛單抗對胰島素敏感度之效應與在類似群體中吡格列酮(45 mg)及利拉魯肽(1.8 mg)連同熱量限制之效應相當，儘管三個研究中所使用的指數略有不同(DeFronzo等人，2011；Kim等人，2013；Matsuda等人，1999)。在糖尿病患者中需要更多且更大規模的研究以評估利用畢馬洛單抗之治療是否改

善該群體之胰島素敏感度並轉化至HbA_{1c}之臨床上有意義之減少。

最新的人類研究已證實冷暴露及運動可如何增進褐色脂肪組織(BAT)活性(Ouellet等人, 2012; Dinas等人, 2014)及在過重個體中BAT活性通常係如何受損(Van de Lans等人, 2014)。吾人研究之結果顯示肥胖及胰島素抗性個體中BAT之產熱能力傾向於隨時間劣化及可使用FDG-PET/CT僅在4週時間內偵測到, 此外, 可藉由用畢馬洛單抗治療個體來防止該種惡化。ActR_{II}阻斷之該種有益效應可係BAT中粒線體氧化代謝之活化之結果, 如由臨床前數據所證實(Fournier等人 2012)。有趣的是, 臨床前研究已顯示不僅細胞內三酸甘油酯為維持BAT能量代謝之主要燃料, 而且冷挑戰亦可導致BAT脂質幾乎完全耗乏(Slocum等人, 2013; Ouellet等人, 2012, Cinti 2009, Baba等人 2010)。然後, 該機制可係亦回應畢馬洛單抗治療而於此處觀察到的BAT體積縮小之基礎。利用畢馬洛單抗之較長治療期與身體活動項目的組合之進一步研究必將支持該假設。總體而言, 畢馬洛單抗係安全且具良好耐受性, 在此主要係過重及肥胖個體之新群體中無重大安全性發現。不良事件係輕微且短暫的且與先前利用畢馬洛單抗之臨床經驗一致, 即粉刺(特定言之在該研究所使用的劑量水平下)、不自主肌肉收縮及肌痛。尚不清楚粉刺之生物學解釋及有待進一步探究。

該研究之主要發現包括在對體重無影響下身體組成之顯著正向變化。利用畢馬洛單抗之治療在無運動及節食下導致身體組成朝著「合適脂肪」表現型轉變。此外, 在無體重減輕下身體組成之該等變化反映體重減輕對血糖參數之代謝影響。

該試驗之限制包括以下事實: 該試驗為利用少數個體之初步探索性研究; 群體就身體質量指數而言係異源的且包括正常體重、過重及肥胖個

體；畢馬洛單抗對胰島素敏感度及HbA_{1c}之效應量之評估係受限的，因為該群體係處在抗胰島素狀態中；該研究未評估畢馬洛單抗對身體脂肪之各種隔間之影響，因此，吾人無法評論對內臟、皮下及肝臟脂肪含量之影響。尚未研究所觀察到胰島素敏感度改善之機制；其可能係繼發於減小之肌細胞內脂肪(Kuhlmann等人，2003)含量，及/或總體減小之脂肪質量，因為在FBM與利用鉗制測得之胰島素敏感度(M/I)之間觀察到顯著相關性，而對LBM則未觀察到(圖3)。尚不知曉畢馬洛單抗改變肝胰島素敏感度之程度。吾人推測瘦體質量之增加可導致該等個體中功能及活動度之改善。藉由1-大腿推蹬機對肌肉力量之影響指示一種趨勢，但並不顯著且不具決定性。批准使用更大樣本數量之重複研究來評估該問題。總言之，畢馬洛單抗可提供用於治療肥胖症之代謝併發症(諸如胰島素抗性)之新穎方法。亦有可能的是，畢馬洛單抗可為透過對身體組成之有意義效應之針對第2型糖尿病之新穎胰島素敏化治療劑。不同於傾向於增加體重及脂肪質量之針對第2型糖尿病之可採行的治療劑，畢馬洛單抗可逆轉第2型糖尿病之潛在病理生理學之重要特徵。

實例2：臨床研究

研究設計

BYM338X2211為非驗證性、隨機化個體及研究者盲目、安慰劑對照、平行組研究，其審查罹患第2型糖尿病之過重/肥胖患者中靜脈內畢馬洛單抗之48-週治療期。選入約60位患者並將其隨機分組。針對同意視需要選用之MRI之患者，評估其肝臟、內臟及皮下脂肪含量。

群體	罹患第2型糖尿病之約60位肥胖患者(BMI：28(含)-40(含)) 男性及女性，年齡在18(含)-65(含)歲間
主要納入標準	<ul style="list-style-type: none"> • 藉由既往病史、身體檢查、生命特徵、心電圖及實驗室篩選測試確定處於穩定健康狀態之年齡在18歲(含)至65歲(含)之男性及女性。 • 篩選時HbA1c在7%(含)與10%(含)之間、正接受二甲雙胍或DPP4抑制劑單藥療法、在隨機分組之前穩定治療約3個月之第2型糖尿病。 • 篩選時身體質量指數(BMI)為28 kg/m²(含)至40 kg/m²(含)。 • 篩選時體重在65 kg(含)與140 kg(含)之間，及根據病史(患者自述)具有穩定體重(±5 kg)及在篩選前3個月內體力活動穩定。 • 在篩選時，生命特徵應如下：口腔體溫在35.0-37.5 °C之間 • 收縮壓，90至150 mm Hg 舒張壓，50至90 mm Hg 脈搏率，50-100 bpm
主要排除標準	<ul style="list-style-type: none"> • 懷孕或授乳(哺乳)婦女，其中懷孕定義為女性受孕之後直到妊娠結束的狀態，其係藉由陽性hCG實驗測試確認。 • 育齡婦女(定義為所有生理上能夠懷孕的婦女)，除非其在給藥期間及在停用研究藥物後6個月使用極有效的避孕方法。 • 除第2型外之糖尿病，諸如第1型糖尿病、手術誘發性糖尿病；「脆性」第2型糖尿病(依研究者判斷)、篩選前一年嚴重低血糖發作史或不自覺低血糖。 • 臨床上顯著心律不整、不穩定型心絞痛、心肌梗塞或中風、冠狀動脈繞道移植手術或在篩選的6個月內或針對塗藥支架1年內之經皮冠狀動脈干預(例如血管成形術或支架置入)之病史。 • 在篩選的3個月內使用任何抗肥胖藥物、營養補充劑或用於減重之成藥產品。在篩選的3個月內使用已知會引起體重增加之藥物，諸如一些抗驚厥藥及精神治療藥品(例如氯氮平)。

篩選(第-21天至第-8天)

使參與者接受現場篩選訪問以確定其針對該研究的資格。安排在篩選後合格入選的個體進行基線評估。

計劃的生活方式干預(針對於藥品評估及研究之美國衛生及公共服務食品及藥品管理局(U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research 2008)包括500 kcal之每日熱量短缺、遵循美國糖尿病協會(American Diabetes Association)(ADA)針對最佳血糖控制之指導原則之飲食及至少1.2 g/kg/天之蛋白質攝入以支持肌肉合成代謝之針對減重之飲食諮詢。患者接受針對體力活動之諮詢及鼓勵其遵循美國衛生及公共服務部(U.S Department of Health and Human Services)(2008)指導原則(請參見SOM)。一旦確認資格，即在篩選時開始該等干預。

基線(第-7天至第-1天)

在給藥(第1天)之前，使在篩選後合格入選之患者返回診所進行基線評估。為有利於研究進行，患者可選擇在第-1天定居以在第1天給藥之前完成基線評估。

隨機分組及給藥(第1天)

基於篩選及基線評估，將合格患者以1:1比隨機分組以接受畢馬洛單抗或安慰劑中任一者。隨機分組係依據基線BMI分為2個層：

- BMI在28 kg/m²(含)與33kg/m²(含)之間及
- BMI超過33 kg/m²(含)且至高40 kg/m²(含)。

藉由歷時30分鐘靜脈內輸注進行畢馬洛單抗或安慰劑之投與，接著進入包括安全性及耐受性及PK取樣之觀察期。在所有評估後，當研究者判斷其為醫學上穩定(處在良好一般健康狀態中及不需要進一步觀察)時，

可允許患者離開研究現場。

治療期(第1天-第336天)

患者在整個研究中依合格標準(參見納入標準)繼續接受背景單藥療法。所有參與者可繼續接受針對其糖尿病之照護及可進行其背景療法之調適。

畢馬洛單抗或安慰劑之投與係藉由每4週一次歷時30分鐘靜脈內輸注接著進行1-小時觀察期總共十二次給藥來完成。畢馬洛單抗係基於體重以10 mg/kg進行給藥，就體重而言1200 mg之劑量上限等於及大於120 kg。安慰劑係以D5W(5%葡萄糖溶液)提供。

患者接受定期監測及在整個研究中接受關於飲食及體力活動的建議作為其每月現場訪問之一部分。

要求患者在治療期間內大約每4週返回研究現場進行給藥。在該等訪問期間，評估患者之安全性、耐受性、PK及療效。

治療期在最後一次給藥(在第308天/第44週)後4週時結束。

隨訪期(第364天-第392天)

在完成治療期後，患者具有8週之隨訪期，其中定期監測安全性及療效(在第52週)直到研究訪問結束(EOS)，該結束發生在最後一次研究藥物投與後12週。

研究設計之基本原則(圖6)

該研究設計之要素的基本原則包括：

- **隨機分組**：為了降低治療組間個體特徵(例如年齡、BMI)之不平衡的機會。
- **分層**：選擇BMI作為分層參數，因為其係回應於身體組成/體重及

HbA1c之參數(內部數據)的重要預測子。該患者群體中BMI之預期中位值為33 kg/m²(內部數據)，因此，2個高於(含)及低於(含)中值之層確保個體在每一層中在安慰劑與活性成分間之平衡代表，即2組間具有大約相似大小之層。

- **個體-及研究者-盲性**：為減輕治療分配中偏斜之風險，對不良事件進行報告及因果評估。此外，該設計減少由知曉其治療分配之個體所做出的刻意或非刻意行為改變之可能混淆效應。

- **安慰劑組**：包括安慰劑以為畢馬洛單抗提供比較組且其經包括以允許雙盲設計。

- **生活方式干預**：利用抗肥胖藥之試驗必須在利用生活方式干預之第一線療法背景下展現對體重/身體組成之治療效益。500 Kcal之每日能量短缺係標準方法及預期可在治療期間引起體重減輕。其亦可增強畢馬洛單抗對身體組成及體重之效應。美國糖尿病協會(ADA)行走計劃係針對該研究中之群體類型定制且係體力活動之溫和、易於實施之方法。已知運動可增強畢馬洛單抗對肌肉功能之效應，其可支持畢馬洛單抗對身體組成及體重之治療效益。

- **足夠的蛋白質攝取**：此對於最佳肌肉維持/生長而言係重要的，建議1.2 g/kg/天之蛋白質含量以補償熱量短缺。

糖尿病療法之照護標準：患者維持其糖尿病的照護治療標準，使得能夠評估畢馬洛單抗對血糖參數的增加治療效益。口服糖尿病單藥療法支持選擇處於其疾病狀態之早期及因此無顯著共病症之患者。單藥療法係限於二甲雙胍或DPP4抑制劑，因為該等藥物較不可能影響體重及因此混淆研究結果。

給藥/療程之基本原則、投藥途徑及治療之持續時間

給藥基本原則

在健康志願者(HV)及sIBM患者中，10 mg/kg劑量之畢馬洛單抗經顯示可提供暴露水平(即高於10 µg/mL)，在該水平下，觀察到合成代謝效應且於4週的給藥時間間隔 [CBYM338X2102(N=6位個體)、CBYM338X2104(N=47位個體)]內維持持續至多六次給藥 [CBYM338X2109(N=35位個體)]及至多一年 [CBYM338B2203 (N=54位sIBM患者)]。畢馬洛單抗之最小標的暴露臨限值為約10 µg/mL，濃度低於10 µg/mL時觀察到非線性清除率，表明失去完全受體飽和及標的介導之藥物處置。迄今，在臨床研究中，HV中持續至少4週及sIBM患者中超過一年約在10 µg/mL或超過10 µg/mL之畢馬洛單抗濃度係安全、具良好耐受性的，且展現大腿肌肉體積增加。石蟹獼猴中之26-週毒物學研究顯示在NOAEL下之慢性暴露(300 mg/kg/週)之AUC及C_{max}分別為穩態下在10 mg/kg下之人類暴露的約300-倍及55-倍。

該研究中之給藥係以具有至多120 kg體重之患者的體重為基礎，及就體重介於120 kg與140 kg之間之患者而言限制在1200 mg以內。以體重為基礎之給藥已經證實可減小個體/患者中暴露之可變性，且係視需要實施。因為大的體重及身體組成(脂肪質量%相對瘦體質量%)對畢馬洛單抗之藥物動力學、暴露及安全性概況之影響之不確定性，故針對>120 kg之體重選擇上限劑量。迄今，肥胖個體中的藥物動力學數據受到限制，及在利用畢馬洛單抗在具有胰島素抗性之過重至肥胖個體(N=10)及肥胖健康個體(N=6)中進行之研究中，經給藥個體之最大體重為116 kg。就116 kg之最大體重而言，畢馬洛單抗之迄今投與之最大量為3500 mg(在30

mg/kg之劑量下)，經i.v.且以單一劑量形式投與。該劑量未顯示過度暴露且未引起安全性顧慮。選擇該等個體之上限劑量以避免過度暴露及維持畢馬洛單抗含量在4-週給藥時間間隔內的安全合成代謝效應臨限值附近。具體而言，所選擇的1200 mg之量就120-140 kg之體重範圍而言等同於在10至8.6 mg/kg範圍內之基於體重之劑量，預期該劑量導致在畢馬洛單抗之安全及有效範圍內之暴露水平且過度暴露風險最小。

治療持續時間之基本原則

選擇48週之治療持續時間以獲得時間分佈以及畢馬洛單抗對體脂肪質量之最大效應。雖然就畢馬洛單抗而言，通常會於瘦體質量增加上觀察到上限效應，但脂肪質量之減少在24週及甚至長至64週之期間內看來未達平線(內部數據)。

隨訪期之基本原則

選擇8週之經延長之隨訪期以監測在停止治療後畢馬洛單抗對體脂肪質量、瘦體質量及血糖控制之治療效應之持久性。在最後一次投藥後12週進行之EOS訪問涵蓋與合成代謝作用相關聯之畢馬洛單抗暴露之淘汰期(約8週)。

選擇比較物之基本原則

在該研究中，基於以下基本原則，使用安慰劑作為比較物：

- 需要安慰劑比較物以維持雙盲設計。
- 安慰劑組不欲作為畢馬洛單抗之主要療效比較物，因為畢馬洛單抗治療組中自基線之變化為療效之主要決定因素。

選擇背景療法之基本原則

此為罹患T2D之患者之抗肥胖試驗，主要目標係畢馬洛單抗對身體

組成之影響。雖然可能歸因於經改善之身體組成而發生血糖控制之改善，但該試驗主要不是糖尿病試驗。因此，患者需在整個過程中維持其背景T2D療法以避免血糖控制惡化。T2D治療因研究群體之均勻性及為能夠解讀數據而受限於單藥療法。單藥療法受限於對體重具有最小影響之類別，包括二甲雙胍、第一線治療劑及DPP4抑制劑。若在研究期間觀察到血糖控制之改善，則允許減少抗糖尿病治療以防止低血糖症。

治療

研究性治療及對照藥物

研究藥物BYM338(畢馬洛單抗) 150 mg LIVI(瓶裝液體)係由Novartis製備且供應給研究現場作為開放標籤整體藥物。研究藥物之製備詳述於一個別的藥房手冊中。安慰劑為呈水輸液形式之5%葡萄糖(D5W)，由現場供應。

表2 研究藥物之綜述

研究藥物名稱	調配物	外觀(例如，近似尺寸、顏色等)	包裝	供應商
BYM338(畢馬洛單抗)	瓶裝液體	水輸液	開放標籤整體藥物	Novartis
安慰劑	液體	水輸液		現場

研究藥物必需在研究現場由指定人員接收，安全且恰當地處理及儲存，並保存在僅研究者及指定人員可存取的安全位置。於接收後，應依藥物標籤上指示的使用說明儲存研究藥物。必需適當地監測儲存條件及保持適宜之溫度記錄作為原始數據。必須保存患者特定分配過程之適宜文件。整體藥物標籤係用當地語言，符合各國家的法規要求，及包括藥物之儲存條件但無患者相關訊息。

其他研究治療

該試驗中不包括除研究藥物及對照藥物外之其他治療。

背景療法

要求二甲雙胍或DPP4抑制劑作為合格入選該研究之患者之背景療法。

治療組

將患者以1:1比率分配至以下2個治療組中之一個組

研究治療係定義為：

- BYM338(畢馬洛單抗) 每月10 mg/kg至最大1200 mg(給藥12次)
- 安慰劑，每月(給藥12次)

療效/藥效動力學

下文明確說明藥效動力學評估，評估方法及記錄明確說明於 Site Operations Manual(SOM)中。進行評估/在指定時間點採集樣本。

在所有患者中獲得藥效動力學(PD)樣本並評估。

1. 葡萄糖控制評估

空腹胰島素及葡萄糖

在不同時間點測定空腹血糖及胰島素。

HbA1c

HbA1c反映過去3個月的平均葡萄糖濃度及因此提供該時間期間畢馬洛單抗之有用的血糖控制指數。其係用於評估任何抗糖尿病藥物之血糖療效之標準試驗指標。HbA1c為與降低糖尿病性併發症風險相關聯之主要血糖參數。

HOMA-IR

患者在篩選時經歷空腹胰島素及葡萄糖，使用胰島素抗性(HOMA-

IR)及HOMA-IR的倒數之穩態評估模型，估計胰島素抗性程度。

QUICKI

進行QUICKI評估，因為在罹患糖尿病及具有高空腹血糖濃度(例如>170 mg/dl)之患者中其相比HOMA-IR更好地估計胰島素抗性(Yokoyama 等人 2004)。QUICKI為使用空腹血糖及胰島素水平導出之胰島素敏感度指數值及向利用HOMA-IR獲得者提供額外及互補之信息(Hrebíček 等人 2002)。

2. 成像

DXA掃描

使用雙重能量X-射線吸光測定(DXA)以評估身體組成變化，包括總脂肪及瘦體質量(FBM及LBM)及四肢骨骼脂肪及肌肉質量(aFBM及aLBM)。DXA儀器使用x-射線源，其產生並分成兩種能量以測定骨礦物質質量及軟組織，藉由該種測定估計脂肪及無脂肪質量(或瘦體質量)。該檢查係快速(~5-6分鐘)、精確(0.5-1%)且非侵入性。DXA掃描儀具有檢測小至5%之肌肉質量變化所需的精確度。

品質保證係使用DXA掃描以確定身體組成中之重要問題。DXA儀器製造商及模型應保持一致及應在整個研究中監測其校準。使用標準化掃描蒐集協議及適宜且不變之掃描蒐集及分析軟體為達成一致結果的必要條件。同樣地，由於掃描解讀之可變性，因此由有經驗的員工使用集中掃描分析係重要的。

數據收集及處理說明於由支援該研究之成像CRO所書寫的成像章程中。

MRI掃描

使用磁共振成像(MRI)來評估肝臟中脂肪百分比變化(脂肪分數%或%FF)、腹部區域之內臟及皮下脂肪組織體積以及脊椎旁肌肉橫截面積及相關聯之脂肪含量(肌肉間脂肪組織-IMAT及肌肉FF含量)。藉由使用針對水/脂肪分離最佳化及適於MRI系統能力之成像脈衝序列，在軸平面內獲得所有圖像。

如同DXA掃描，將MRI掃描送至成像中心以進行集中讀取及將結果對研究者、患者及資助者保持盲目直到已完成研究且已上鎖保存資料庫後為止。然而，可視患者醫療照護之需向研究者適當地揭示與研究分析無關的醫學上顯著之附帶發現(例如腫瘤)。詳細資訊可參見成像手冊。

3. 人體測量

- 身高
- 體重
- 腰圍
- 臀圍
- 腰圍對臀圍比
- 計算身體質量指數(BMI)(體重(kg)/[身高(m)]²)

4. 身體機能之性能測量

運動計劃

鼓勵ADA行走指南。關於其他詳細內容請參見SOM。

計時坐站

計時坐站測試類似簡易體能狀況量表(Patel等人 2014)之一個組成部分，其評估個人不用手臂一次性從椅子上起立且接著連續多次之能力。該測試不需要先進技術且可在診所或類似大小的空間內實行。坐站測試之描

述(包括設備清單、設置及指導描述)可參見SOM。

握力測試

該測試之目的係測量手及前臂肌肉之最大等長肌力。通常，具有強壯手的人傾向於在別處強壯，因此，該測試通常用作肌力之一般測試。

5. 患者自述結果

PRO：體重對生活品質之影響

體重對生活品質之影響(IWQOL-Lite)係用於定量評估其體重如何影響其日常生活之個人感知之調查工具。該工具特別有價值之處係使用超出體重減輕之身體測量之度量驗證肥胖之治療有效性。

DTSQ(糖尿病治療滿意度問卷)

在1980年代早期首先開發出糖尿病治療滿意度問卷(DTSQ)。其現被廣泛地使用，特定言之用於臨床試驗中，但亦可用於例行臨床監測。其可以超過100種語言取得。原始DTSQ現稱為量表版本(DTSQs)，以將其與已經開發以克服可能最大效應之DTSQ修改版本(DTSQc)(即其中回答者在基線時得到最大或接近最大滿意度評分及在隨訪期可能顯示沒有改善或改善很小)作區分。

主要變量之分析

該研究之主要目標係評估在治療期間的第24週及第48週時畢馬洛單抗對脂肪質量之影響。

變量

主要療效變量為在第24週及第48週時脂肪質量自基線之變化。

統計模型、假設及分析方法

該研究設計可基於以下雙重標準實現療效之評估：1)脂肪質量之統

計顯著性(優異之治療效應，1-側10%水平)；及2)脂肪質量變化之臨床相關性(中值治療效應估計值為5%或更大)。在罹患T2D之過重/肥胖群體中，體重減輕5%已顯示轉化為臨床效益(Franz等人 2015)。預期與體重減輕類似量值之脂肪質量減小轉化為類似群體中之類似臨床效益，諸如血糖控制。

隨機分組係依BMI類別(≥ 28 kg/m²且 ≤ 33 kg/m²， > 33 kg/m²至 ≤ 40 kg/m²)分層，以達成兩個治療組中BMI分佈之大致平衡。33 kg/m²之截止值代表該群體中之預期中值BMI(基於內部數據)，因此，預期該兩個隨機分組層具有類似大小。較小的層中目標選入最少10位患者以確保兩個層中治療效應之準確精度。

使用經時描述脂肪質量之縱向模型(時間更模型化為連續變量)，使用從兩個隨機分組層收集的所有數據及針對基線脂肪質量、治療組、基線BMI以隨機截距及隨機斜率進行調整。自該模型估計第24週及第48週時脂肪質量之變化。作為一支持性分析，藉由治療組呈現在第24週及第48週時達到至少5%脂肪減少量之患者的比例。

錯失值/審查/停藥之處理

上文所述之主要分析模型係在數據隨機錯失的假設下有效。若任一組中退出率大於10%，則使用其他分析方法以評估用於錯失數據處理之不同方法之結果之敏感度。

敏感度分析

若退出率高於預期，則可使用其他模型(諸如模式-混合模型)，以評估主要療效結論對錯失數據之敏感性。

次要變量之分析

尤為關注之次要療效變量為第24週及第48週時HbA1c之變化。

葡萄糖控制及胰島素敏感度之其他參數(空腹血糖及胰島素、HOMA-IR、QUICKI)及人體測量(體重、BMI、腰圍、腰圍對臀圍比及瘦體質量(LBM)，如藉由DXA測得)為其他次要療效變量。

療效/藥效動力學

以與脂肪質量類似之方式分析HbA1c之次要變量，以評估畢馬洛單抗療法對HbA1c之統計顯著性(優異之治療效應，1-側10%水平)及該效應之臨床相關性(中值治療效應為0.5%)。使用一種模型以經時描述HbA1c及自該模型估計所有相關時間點(包括第48週)時的HbA1c變化。該分析考量在背景抗糖尿病藥物或劑量改變之後所審查的觀察值。預期該分析無偏差，因為背景藥物/劑量之調整係基於所觀察到的數據(HbA1c、FPG)，從而使得在藥物改變之後審查的數據極有可能隨機錯失(MAR)。可在該模型中考量針對背景抗糖尿病藥物之其他調整。作為代謝變化之一支持性分析，可進行背景抗糖尿病藥物之增加(及減少)的概述。背景抗糖尿病藥物之改變定義為每日劑量之變化及/或第二藥劑之新增。

參考文獻

以下參考文獻之全部內容，特定言之其定義及與肌肉減少症、肌肉質量、肌肉力量、(身體)功能、行動力、虛弱相關之描述、臨床測試方法之描述及診斷標準之描述，係以引用之方式併入本文中。

Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH等人 (2015) Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 第342-62頁。

Akpan I., Goncalves M.D., Dhir R., Yin X., Pistilli E.E., Bogdanovich S., Khurana T.S., Ucran J., Lachey J.及Ahima R.S.(2009) The effects of a soluble activin type IIB receptor on obesity and insulin sensitivity. *Int. J. Obes. (Lond)*; 33:1265-1273。

Albanese C.V., Diessel E. 及 Genant H.K.(2003) Clinical applications of body composition measurements using DXA. *J. Clin. Densitom.*, 第6卷, 第2期, 75-85。

Baba S., Jacene H.A., Engles J.M., Honda H.及Wahl R.L.(2010) CT Hounsfield units of brown adipose tissue increase with activation: preclinical and clinical studies. *J. Nucl.Med.* (2):246-50。

Boden G. (1997) Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes.* 46(1):3-10。

Breitbart A, Auger-Messier M, Molkenin JD等人 (2011) Myostatin from the heart: local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 第H1973-82頁。

Cannon, B. 及 Nedergaard, J. (2004). Brown adipose tissue:

function and physiological significance. *Physiol. Rev.* 84, 277–359。

Cefalu W.T., Bakris G, Blonde L., Boulton A.J.M., D'Alessio D., Hill Golden S., De Groot M., Greene E.L., Hu F.B., LeRoith D. 等人 (2016). Standards of medical care in diabetes. *The journal of clinical and applied research and education* 第39卷, Suppl. 1 第1-119頁。

Chaston TB, Dixon JB, O'Brien PE (2007) Changes in fat-free mass during significant weight loss: a systematic review. *Int J Obes (Lond)* 第 743-50頁。

Chmelo EA, Beavers DP, Lyles MF 等人 (2016) Legacy effects of short-term intentional weight loss on total body and thigh composition in overweight and obese older adults. *Nutr Diabetes* p. e203。

DeFronzo R.A. (2004) Dysfunctional fat cells, lipotoxicity and type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl.*; (143):9-21。

DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M., Bray G.A., Buchanan T.A., Clement S.C., Henry R.R., Hodis H.N., Kitabchi A.E. 等人; ACT NOW Study. (2011) Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance. *N. Engl. J. Med.*; 364:1104-1115。

Diabetes Prevention Program Research Group (2002). Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N. Engl. J. Med.* 346, 393–403。

Dinas PC, Nikaki A, Jamurtas AZ, Prassopoulos V, Efthymiadou R, Koutedakis Y, Georgoulas P, Flouris AD. (2015). Association between habitual physical activity and brown adipose tissue activity in

individuals undergoing PET-CT scan. Clin Endocrinol (Oxf). 82(1):147-54。

Donath M.Y., Ehses J.A., Maedler K., Schumann D.M., Ellingsgaard H., Eppler E.及Reinecke M. (2005). Mechanisms of β -Cell Death in Type 2 Diabetes. Diabetes, 54: S108-S113。

Dresner A., Laurent D, Marcucci M, Griffin M.E., Dufour S, Cline G.W., Slezak L.A., Andersen D.K., Hundal R.S., Rothman D.L. 等人 (1999) Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. J Clin. Invest. 103(2):253–259。

Fournier B., Murray B., Gutzwiller S., Marcaletti S., Marcellin D., Bergling S., Brachat S., Persohn E., Pierrel E., Bombard F.等人(2012) Blockade of the activin receptor Iib activates functional brown adipogenesis and thermogenesis by inducing mitochondrial oxidative metabolism. Mol. Cell Biol. 32:2871–2879。

Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S 等人 (2015) Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J. Acad. Nutr. Diet. 第1447-1463頁。

Garito T等人(2017) Bimagrumab improves body composition and insulin sensitivity in insulin-resistant individuals. Diabetes Obes Metab p1– 9。

Guo T., Jou W., Chanturiya T., Portas J., Gavrilova O.及McPherron

AC (2009) Myostatin inhibition in muscle, but not adipose tissue, decreases fat mass and improves insulin sensitivity. PLoS ONE; 4:1-10。

Heymsfield SB, Gonzalez MC, Shen W 等人 (2014) Weight loss composition is one-fourth fat-free mass: a critical review and critique of this widely cited rule. *Obes Rev* p. 310-21。

Hrebíček J, Janout V, Malincíková J 等人 (2002) Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* p. 144-7。

Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM 等人 (2014) 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* p. S102-38。

Kim S.H., Abbasi F., Lamendola C., Liu A., Ariel D., Schaaf P., Grove K., Tomasso V., Ochoa H., Liu Y.V. 等人 (2013). Benefits of liraglutide treatment in overweight and obese older individuals with prediabetes. *Diabetes Care.* 36(10):3276-82。

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE 等人 (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 第393-403頁。

Kuhlmann J., Neumann-Haefelin C., Belz U., Kalisch J., Juretschke

H.P., Stein M., Kleinschmidt E., Kramer W., Herling A.W.(2003) Intramyocellular lipid and insulin resistance: a longitudinal in vivo ¹H-spectroscopic study in Zucker diabetic fatty rats. *Diabetes* 52(1):138-44 ◦

Le D.S., Brookshire T., Krakoff J.及Bunt JC. (2009) Repeatability and reproducibility of the hyperinsulinemic-euglycemic clamp and the tracer dilution technique in a controlled inpatient setting. *Metabolism* 58:304-310 ◦

Lee SJ, Reed LA, Davies MV等人 (2005) Regulation of muscle growth by multiple ligands signaling through activin type II receptors. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*; 102 (50):18117-18122 ◦

Lim SS, Vos T, Flaxman AD等人 (2012) A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* p. 2224-60 ◦

Lee S.J.及McPherron A.C. (2001) Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 98(16): 9306-11 ◦

Longland T.M., Oikawa S.Y., Mitchell C.J., Devries M.C., Phillips S.M. 2016. Higher compared with lower dietary protein during an energy deficit combined with intense exercise promotes greater lean mass gain and fat mass loss: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 103(3):738-46 ◦

Matsuda M. 及 DeFronzo R.A. (1999) Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the

euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* (9):1462-70。

Mechanick JI, Garber AJ, Handelsman Y 等人 (2012) American Association of Clinical Endocrinologists' position statement on obesity and obesity medicine. *Endocr Pract* p. 642-8。

Ouellet V., Labbé S.M., Blondin D.P., Phoenix S., Guérin B., Haman F., Turcotte E.E., Richard D. 及 Carpentier A.C. (2012) Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J. Clin. Invest.* 122(2):545-52。

Ogden CL, Carroll MD, Kit BK 等人 (2014) Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* p. 806-14。

Ogden C.L., Carroll M.D., Fryar C.D. 及 Flegal K.M. (2015) Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011–2014. *CDC NCHS Data brief.* n219。

Patel MS, Mohan D, Andersson YM 等人 (2014) Phenotypic characteristics associated with reduced short physical performance battery score in COPD. *Chest* p.1016-24。

Perseghin G., Price T.B., Petersen K.F, Roden M., Cline G.W., Gerow K, Rothman D.L. 及 Shulman G.I. (1996) Increased Glucose Transport–Phosphorylation and Muscle Glycogen Synthesis after Exercise Training in Insulin-Resistant Subjects. *N. Engl. J. Med.* 335:1357-1362。

Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K., Greenway F., Halpern A.,

Krempf M., Lau D.C., le Roux C.W., Violante Ortiz R. 等人(2015). A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2;373(1):11-22 ◦

Reaven, G.M., Hollenbeck, C., Jeng, C.-Y., Wu, M.S. 及 Chen, Y.-D. (1988). Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24h in patients with NIDDM. *Diabetes.* 37:1020–1024 ◦

Saito M., Okamatsu-Ogura Y., Matsushita M., Watanabe K., Yoneshiro T., Nio-Kobayashi J., Iwanaga T., Miyagawa M., Kameya T, Nakada K., Kawai Y. 及 Tsujisaki M. (2009). High Incidence of Metabolically Active Brown Adipose Tissue in Healthy Adult Humans Effects of Cold Exposure and Adiposity. *Diabetes.* 58(7):1526–1531 ◦

Silljé HH, de Boer RA (2010) Myostatin: an overlooked player in heart failure? *Eur. J. Heart Fail.* p. 420-2 ◦

Slocum N., Durrant J.R., Bailey D., Yoon L., Jordan H., Barton J., Brown R.H., Clifton L., Milliken T., Harrington W. 等人 (2013). Responses of brown adipose tissue to diet-induced obesity, exercise, dietary restriction and ephedrine treatment. *Exp. Toxicol. Pathol.* 65(5):549-57 ◦

Stabin MG (2008) Radiopharmaceuticals for nuclear cardiology: radiation dosimetry, uncertainties, and risk. *J. Nucl. Med.* p. 1555-63 ◦

Suzuki ST, Zhao B, Yang J (2008) Enhanced muscle by myostatin propeptide increases adipose tissue adiponectin, PPAR-alpha, and PPAR-

gamma expressions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* p. 767-73 ◦

Tomlinson B, Cruickshank JM, Hayes Y等人 (1990) Selective beta-adrenocceptor partial agonist effects of pindolol and xamoterol on skeletal muscle assessed by plasma creatinine kinase changes in healthy subjects. *Br J Pharmacol*; 30:665-672 ◦

Trendelenburg AU, Meyer A, Jacobi C 等人 (2012) TAK-1/p38/nNFkB signaling inhibits myoblast differentiation by increasing levels of Activin A. *Skeletal Muscle*; 2(1):3 ◦

U.S. Department of Health and Human Services (2008) 2008 physical activity guidelines for Americans ◦

U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2008) Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention. 第1-5頁.

Van der Lans A.A., Wierdsma R., Vosselman M.J., Schrauwen P., Brans B.及Van Marken Lichtenbelt W.D. (2014). Cold-activated brown adipose tissue in human adults: methodological issues. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 307(2):R103-113 ◦

Van Marken Lichtenbelt W.D., Vanhommerig J.W., Smulders N.M., Drossaerts J.M.A.F.L., Kemerink G.J., Bouvy N.D., Schrauwen P. 及 Teule G.J.J. (2009) Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men. *N. Engl. J. Med.* 360:1500-1508 ◦

Virtanen, K.A., Lidell, M.E., Orava, J., Heglund, M., Westergren,

R., Niemi, T., Taittonen, M., Laine, J., Savisto, N.J., Enerbäck, S. 及 Nuutila, P. (2009). Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N. Engl. J. Med.* 360, 1518–1525。

World Health Organization (2015) World Health Organization obesity and overweight fact sheet。

Xia Y, Schneyer AL (2009) The biology of activin: recent advances in structure, regulation and function. *J. Endocrinol.* 第1-12頁。

Yokoyama H, Emoto M, Fujiwara S 等人 (2004) Quantitative insulin sensitivity check index and the reciprocal index of homeostasis model assessment are useful indexes of insulin resistance in type 2 diabetic patients with wide range of fasting plasma glucose. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 第1481頁。

Yoneshiro, T., Aita, S., Matsushita, M., Okamatsu-Ogura, Y., Kameya, T., Kawai, Y., Miyagawa, M., Tsujisaki, M. 及 Saito, M. (2011). Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans. *Obesity (Silver Spring)* 19, 1755–1760。

【序列表】

<110> 瑞士商諾華公司

<120> 藉由改善身體組成治療肥胖、過重病症、中央肥胖及相關共病症之方法

<130> PAT057544-US-PSP

<160> 9

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 重鏈 CDR1

<400> 1

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Ser Tyr Ile Asn
1 5 10

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 重鏈 CDR2

<400> 2

Thr Ile Asn Pro Val Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 重鏈 CDR3

<400> 3

Gly Gly Trp Phe Asp Tyr
1 5

<210> 4
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 輕鏈 CDR1

<400> 4

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Tyr Val Asn
 1 5 10

<210> 5
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 輕鏈 CDR2

<400> 5

Leu Met Ile Tyr Gly Val Ser Lys Arg Pro Ser
 1 5 10

<210> 6
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 輕鏈 CDR3

<400> 6

Gly Thr Phe Ala Gly Gly Ser Tyr Tyr Gly
 1 5 10

<210> 7
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 輕鏈

<400> 7

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
 20 25 30

Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45
 Met Ile Tyr Gly Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Phe Ala Gly Gly
 85 90 95
 Ser Tyr Tyr Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 115 120 125
 Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
 145 150 155 160
 Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
 165 170 175
 Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 180 185 190
 His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
 195 200 205
 Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215

<210> 8
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 輕鏈

<400> 8

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Met Ile Tyr Gly Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Phe Ala Gly Gly
 85 90
 Ser Tyr Tyr Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 115 120 125
 Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
 145 150 155 160
 Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
 165 170 175
 Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 180 185 190
 His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
 195 200 205
 Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215

<210> 9
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 重鏈

<400> 9

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Ser
 20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Thr Ile Asn Pro Val Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Glu Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 180 185 190
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205
 Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300

Thr 305	Val	Leu	His	Gln	Asp 310	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys 315	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys 320
Val	Ser	Asn	Lys	Ala 325	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile 330	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser 335	Lys
Ala	Lys	Gly	Gln 340	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln 345	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro 350	Pro	Ser
Arg	Glu	Glu 355	Met	Thr	Lys	Asn	Gln 360	Val	Ser	Leu	Thr	Cys 365	Leu	Val	Lys
Gly	Phe 370	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile 375	Ala	Val	Glu	Trp	Glu 380	Ser	Asn	Gly	Gln
Pro 385	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys 390	Thr	Thr	Pro	Pro	Val 395	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly 400
Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr 405	Ser	Lys	Leu	Thr	Val 410	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp 415	Glu
Gln	Gly	Asn	Val 420	Phe	Ser	Cys	Ser	Val 425	Met	His	Glu	Ala	Leu 430	His	Asn
His	Tyr	Thr 435	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu 440	Ser	Pro	Gly	Lys 445			

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種活化素(activin)受體拮抗劑於製造用於治療、預防或減輕人類個體之肥胖或過重病症從而使瘦體質量增加及脂肪質量減少之藥物之用途，其中該活化素受體拮抗劑為抗-ActRII受體抗體，該抗體包含SEQ ID NOS: 1-6之互補決定區(CDRS)。

【第2項】

一種活化素受體拮抗劑於製造用於治療、預防或減輕人類個體之中央肥胖之藥物之用途，其中該個體係肥胖、過重或具正常BMI，其中該活化素受體拮抗劑為抗-ActRII受體抗體，其包含SEQ ID NOS: 1-6之互補決定區(CDRS)。

【第3項】

如請求項1之用途，其中該人類個體具有BMI ≥ 30 kg/m²、具有BMI ≥ 25 且 < 30 kg/m²、或具有BMI < 25 。

【第4項】

如請求項1之用途，其中減輕中央型肥胖(central adiposity)。

【第5項】

如請求項1之用途，其中該治療、預防或減輕肥胖或過重病症係減少相關共病症，該相關共病症係選自以下組成之群之病症：第2型糖尿病、葡萄糖耐受不良、糖尿病前期、胰島素抗性、高三酸甘油酯、身體障礙、骨質疏鬆症、腎病、阻塞性睡眠呼吸中止、性激素障礙、內分泌生殖障礙、骨關節炎、胃腸癌、血脂異常、高血壓、心臟衰竭、冠心病、中風、膽結石及性腺激素分佈變化。

【第6項】

如請求項5之用途，其中該藥物係用於治療、減輕或預防第2型糖尿病。

【第7項】

如請求項6之用途，其中該藥物係用於改善血糖控制。

【第8項】

如請求項7之用途，其中改善血糖控制係藉由改善胰島素敏感度來達成。

【第9項】

一種活化素受體拮抗劑於製造用於改善罹患第2型糖尿病之患者之血糖控制之藥物之用途，其中該活化素受體拮抗劑為抗-ActRII受體抗體，該抗體包含SEQ ID NOS: 1-6之互補決定區(CDRS)。

【第10項】

如請求項9之用途，其中改善血糖控制係藉由改善胰島素敏感度來達成。

【第11項】

如請求項9之用途，其中該患者係罹患肥胖或過重病症。

【第12項】

如請求項11之用途，其中DTSQ評分(糖尿病治療滿意度問卷評分(Diabetes treatment satisfaction questionnaire score))或IWQOL/IWQOL-lite(體重對生活品質之影響(Impact of Weight on Quality of Life))評分或與肥胖及/或糖尿病相關之其他患者報告結果(PRO)獲得改善。

【第13項】

如請求項1、2及9中任一項之用途，其中該抗-ActRII受體抗體包含SEQ ID NO. 7或SEQ ID NO. 8及SEQ ID NO. 9之胺基酸序列。

【第14項】

如請求項13之用途，其中該抗-ActRII受體抗體為畢馬洛單抗(bimagrumab)。

【第15項】

如請求項13之用途，其中該抗-ActRII受體抗體係意欲以3 mg/kg或10 mg/kg之劑量投與。

【第16項】

如請求項13之用途，其中該抗-ActRII受體抗體係意欲每4週投與。

【第17項】

如請求項13之用途，其中該抗-ActRII受體抗體係以3 mg/kg或10 mg/kg之劑量投與且係每4週投與。

【第18項】

如請求項1至12中任一項之用途，其中該抗-ActRII受體抗體係意欲以3 mg/kg或10 mg/kg之劑量投與。

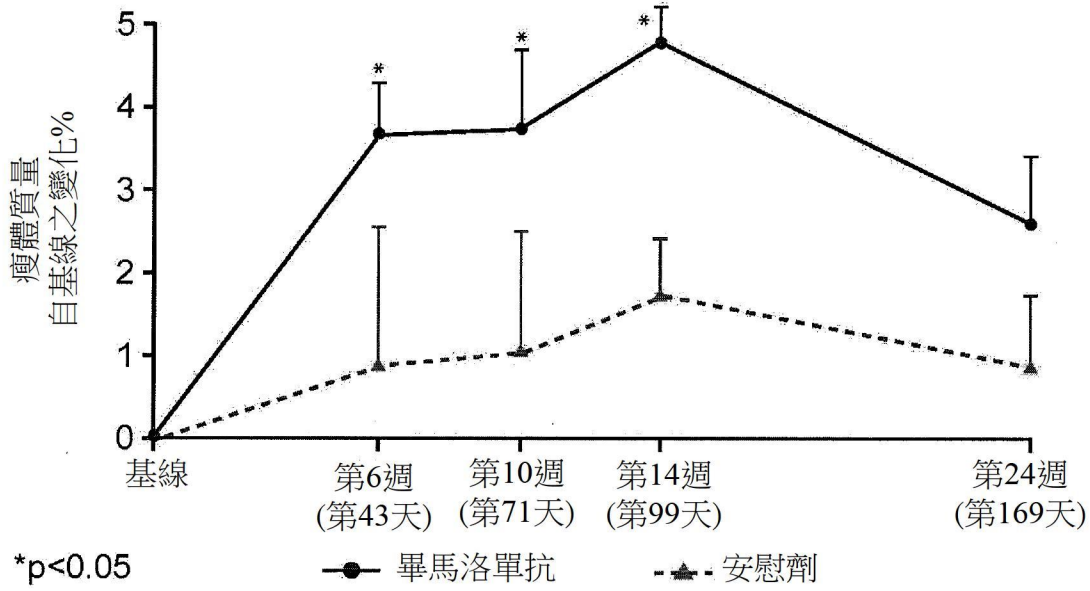
【第19項】

如請求項1至12中任一項之用途，其中該抗-ActRII受體抗體係意欲每4週投與。

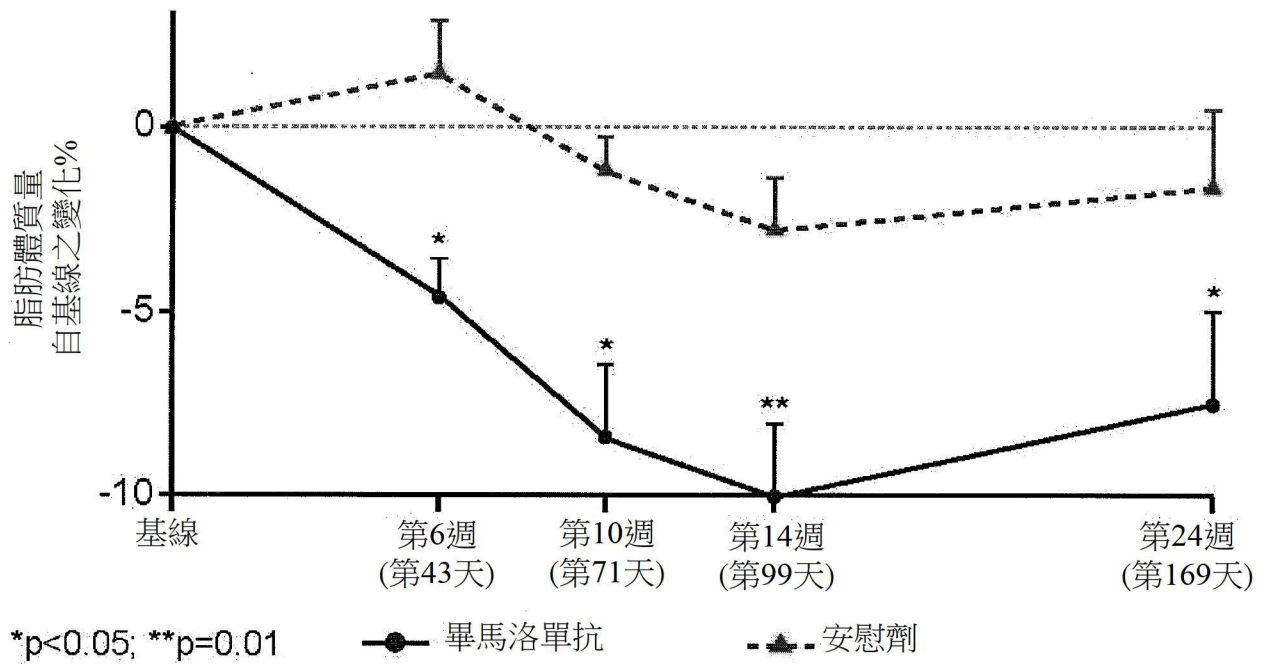
【第20項】

如請求項1至12中任一項之用途，其中該抗-ActRII受體抗體係以3 mg/kg或10 mg/kg之劑量投與且係每4週投與。

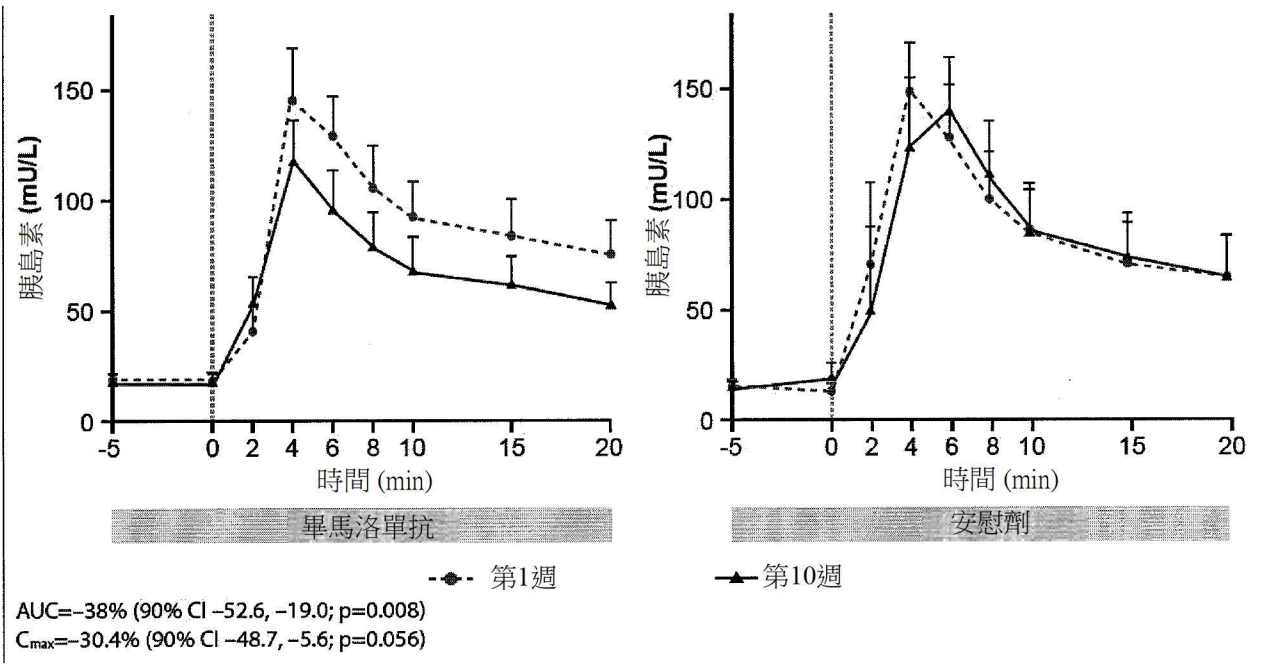
【發明圖式】



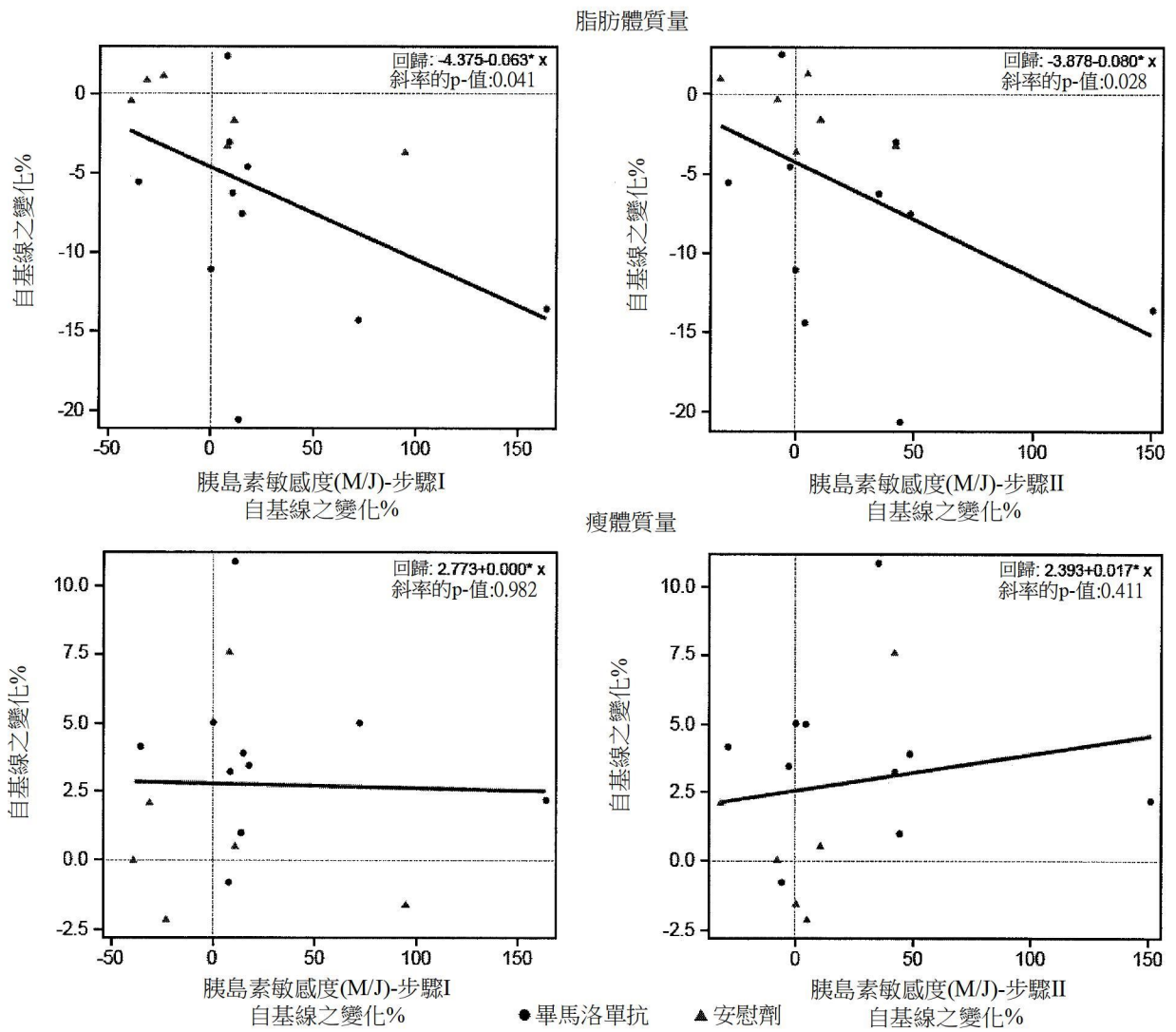
【圖1A】



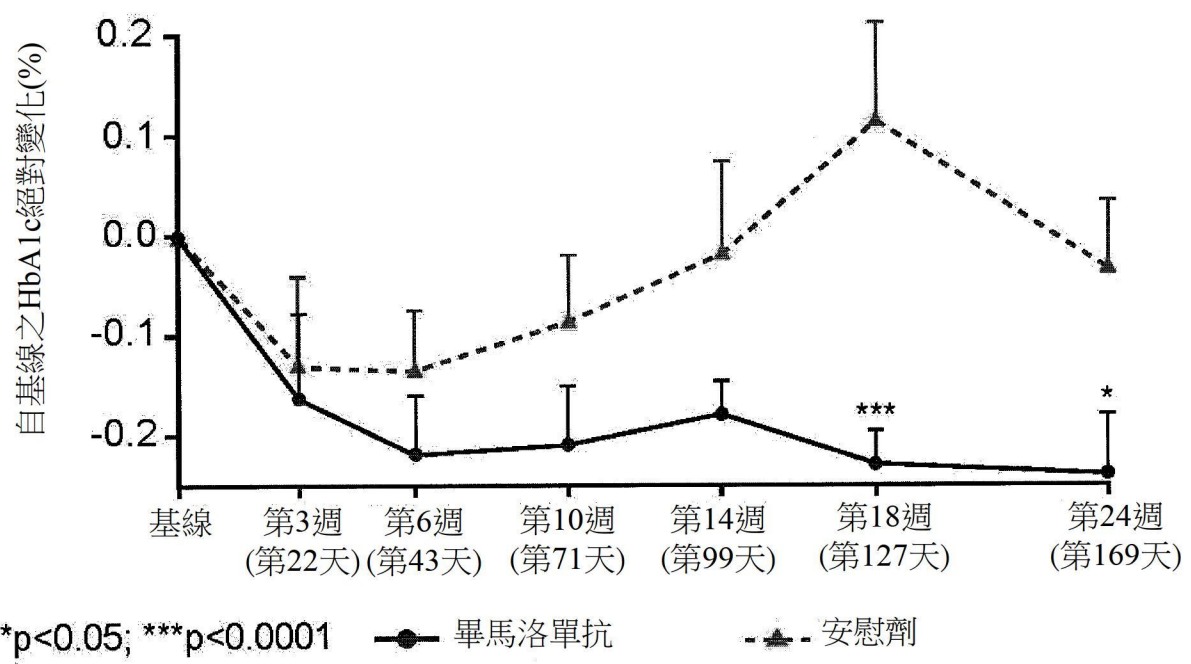
【圖1B】



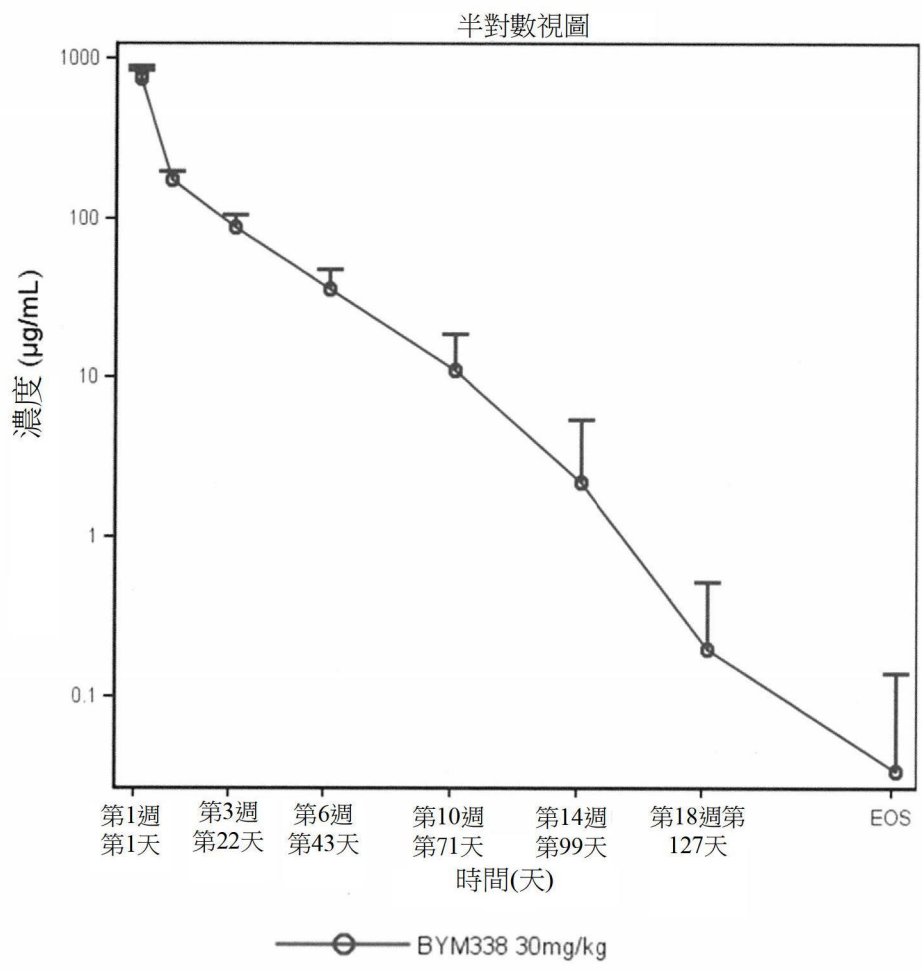
【圖2】



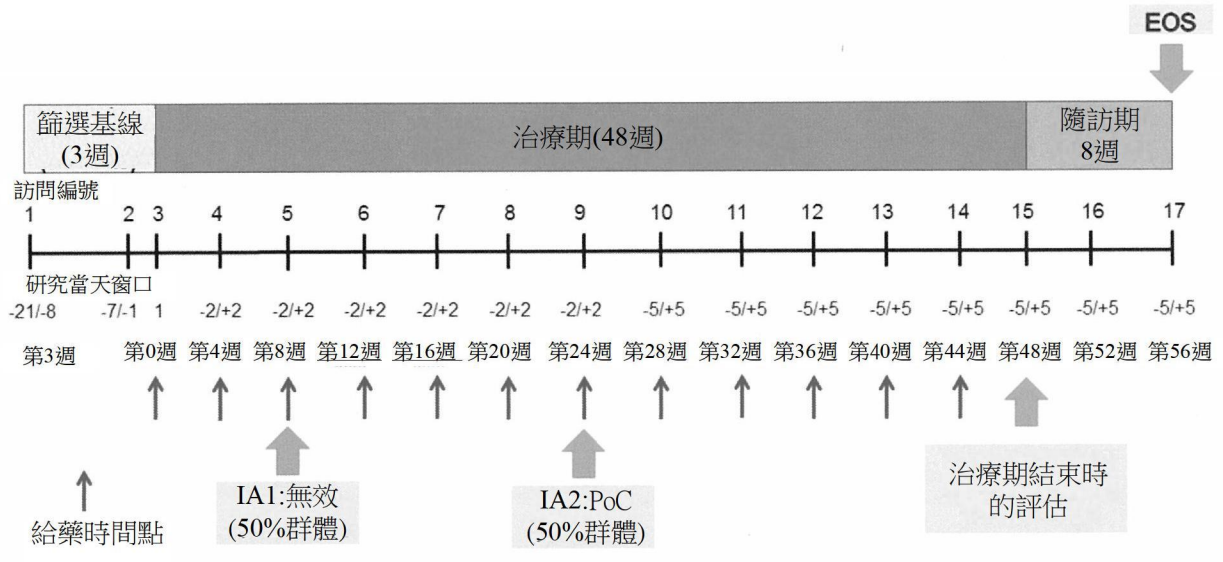
【圖3】



【圖4】



【圖5】



【圖6】