



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201627007 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：104140843

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 04 日

(51)Int. Cl. : *A61K39/395 (2006.01)*

A61P21/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/12/08 美國

62/088,802

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：寇田賓 派屈克 KORTEBEIN, PATRICK (US)；魯克斯 丹尼爾 ROOKS, DANIEL (US)；克力克斯登 洛伊德 B KLINKSTEIN, LLOYD B. (US)；羅賓歐夫 羅南 ROUBENOFF, RONENN (US)；葛拉斯 大衛 GLASS, DAVID (US)；崔菲利夫 艾斯特拉 TRIFILIEFF, ESTELLE (FR)；帕巴尼可拉沃 迪米翠斯 PAPANICOLAOU, DIMITRIS (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：1 共 79 頁

(54)名稱

用於治療肌力退化症之肌肉生長抑制素 (MYOSTATIN) 或活化素 (ACTIVIN) 拮抗劑

MYOSTATIN OR ACTIVIN ANTAGONISTS FOR THE TREATMENT OF SARCOPENIA

(57)摘要

本發明係關於肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑、其給藥方案及醫藥組合物，其用於治療肌力退化症，尤其年齡相關之肌力退化症。

尤其，已發現該肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑比麥盧單抗(bimagrumab)在為患有肌力退化症之老年人增加骨骼肌強度及功能方面具有治療效益。

The present invention relates to myostatin or activin antagonists, dose regimen and pharmaceutical compositions thereof, for the treatment of sarcopenia, in particular age-related sarcopenia.

Especially, the myostatin or activin antagonist bimagrumab was found to be beneficial in the treatment of older adults with sarcopenia with respect to increasing their skeletal muscle strength and function.

指定代表圖：

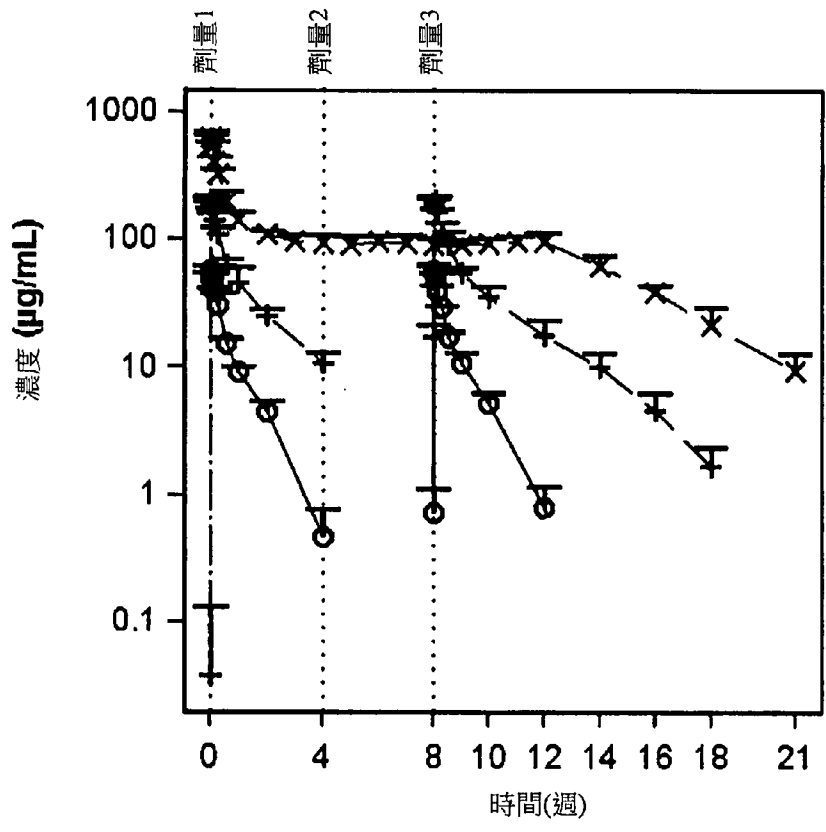


圖1

發明摘要

※ 申請案號：104140843

A61K 39/395 (2006.01)

※ 申請日：104.12.4

※IPC 分類：A61P 21/00 (2006.01)

【發明名稱】

用於治療肌力退化症之肌肉生長抑制素(MYOSTATIN)或活化素(ACTIVIN)拮抗劑

MYOSTATIN OR ACTIVIN ANTAGONISTS FOR THE
TREATMENT OF SARCOPENIA

【中文】

本發明係關於肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑、其給藥方案及醫藥組合物，其用於治療肌力退化症，尤其年齡相關之肌力退化症。

尤其，已發現該肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑比麥盧單抗(bimagrumab)在為患有肌力退化症之老年人增加骨骼肌強度及功能方面具有治療效益。

【英文】

The present invention relates to myostatin or activin antagonists, dose regimen and pharmaceutical compositions thereof, for the treatment of sarcopenia, in particular age-related sarcopenia.

Especially, the myostatin or activin antagonist bimagrumab was found to be beneficial in the treatment of older adults with sarcopenia with respect to increasing their skeletal muscle strength and function.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

用於治療肌力退化症之肌肉生長抑制素(MYOSTATIN)或活化素(ACTIVIN)拮抗劑

MYOSTATIN OR ACTIVIN ANTAGONISTS FOR THE
TREATMENT OF SARCOPENIA

【技術領域】

本發明係關於肌肉生長抑制素、活化素或GDF11拮抗劑、其給藥方案及醫藥組合物，其用於治療肌力退化症，尤其年齡相關之肌力退化症。

【先前技術】

肌力退化症，年齡相關之骨骼肌質量及身體功能之損失(Cruz-Jentoft等人 2010；Fielding等人 2011)，影響約30%的60歲以上及50%在80歲以上的美國男性及女性(Baumgartner等人 1998)。認為肌力退化症導致2-5%老年人之行動性失能(Dam等人 2014)。骨骼肌質量及強度之損失為許多慢性疾病、住院及正常衰老之常見結果，且與罹病、失能、死亡及獨立性喪失有很大關聯(Janssen等人 2004)。老年人肌肉質量及強度之衰退經常顯示為降低之身體功能能力，使得生活品質下降且不良健康事件(例如，跌倒及跌倒後的骨折)之風險增加。當前，對隨著衰老發現之骨骼肌質量及功能之損失不存在標準治療。

許多具有共識的群體基於肌肉質量及功能兩者之變化提出肌力退化症之定義。因此，診斷視低肌肉質量加低肌肉功能之呈現(低肌肉強度/無力或低身體機能)之記錄而定(Cruz-Jentoft等人 2010；

Muscaritoli等人 2010；Fielding等人 2011；Studenski等人 2014)。

歐洲老年人肌力退化症工作組(European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP)推薦用於定義肌力退化症之臨限值，其基於正常健康青年人群之平均肌肉質量，其中截止點計算為低於平均參考值之兩個標準差。此臨限值使用藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)針對男性為 $\leq 7.26 \text{ kg/m}^2$ 及針對女性為 $\leq 5.5 \text{ kg/m}^2$ 之四肢骨骼肌指數(ASMI，以kg為單位之上肢及下肢之骨骼肌/以m為單位之身高²)來運作。

關於肌力退化症之類似共識性定義近期自四個其他合作特別興趣組-「慢性消耗病性惡病體質厭食症(Cachexia-anorexia in chronic wasting diseases)」、「國際肌力退化症工作組(International Working Group on Sarcopenia)」、「老年營養(Nutrition in Geriatrics)」及「亞洲肌力退化症工作組(Asian Working Group for Sarcopenia)」-公佈，其推薦低肌肉質量以及常見步態速度作為身體功能之較佳參數(Muscaritoli等人 2010；Fielding等人 2011；Chen等人 2014)。

虛弱為具有充分表徵之相對離散表型之另一普遍老年症候群，亦導致許多不良後遺症，包括跌倒、住院、收容入院及死亡(Fried等人 2001)。一般認為肌力退化症之病理生理過程構成虛弱個體之功能缺陷之基礎(Cruz-Jentoft等人 2010)。歸因於對此等老年病狀之識別重疊，在2013年，歐盟創新藥物計劃(European Union Innovative Medicines Initiative, IMI)發起開發用於『身體虛弱及肌力退化症』(PF&S)之診斷標準及治療措施的建議。IMI PF&S協會旨在建立PF&S之共識性定義，其將在鹿特丹(Rotterdam)歐洲老年協會(European Geriatrics Society)之2014年會上呈現，隨後公佈且應用於關於鍛煉對PF&S之作用之大型($n = 1500$) EU臨床試驗。然而，PF&S在醫學或科學團體中使用不廣泛，在此階段亦不存在其定義上之共識。根據目

前建議，重要的為應注意PF&S之定義基於肌力退化症之EWGSOP定義，其亦為Novartis建議用於比麥盧單抗(bimagrumab)程式之定義。因此，用於IIB期肌力退化症臨床試驗之人群預期與PF&S人群若不相同，則類似。雖然此為迅速出現之領域，在未來幾年裏定義可能出現額外變化，但在過去十年間社會已集中於當前定義，且大規模變化似乎不大可能。若其在開始肌力退化症之III期試驗前發生，則此將考慮與衛生部門協商。

步態速度易於在臨床及研究環境中進行，在許多國家為老年綜合評估及護理之常見組分。另外，存在大量的基於流行病學及干預之文獻，顯示減緩及下降之步態速度與未來不良身體狀況及健康結果(包括死亡)之間的牢固關聯(Studenski等人 2011)。在用於診斷肌力退化症之共識聲明中所推薦之兩個步態速度截止點在4 m行走測試中為<0.8 m/s及1 m/s，以包括處於增加之功能衰退風險下之患者(Cruz-Jentoft等人 2010；Fielding等人 2011)。迄今為止來自多個研究之觀測資料中26,000名患者的最大分析進一步支持0.8 m/s為截止值，以定義處於增加之不良健康事件風險下之人群(Dam等人 2014)。

基於其「肌力退化症計劃」，國家衛生研究院基金會(Foundation for the National Institute of Health, FNIH)將診斷肌力退化症之焦點設在無力及低肌肉質量上(Studenski等人 2014)。FNIH推薦針對男性<26 kg及針對女性<16 kg為握力強度測試中無力之截止點。參考根據BMI調整之四肢瘦體質，低肌肉質量之推薦截止點設定成針對男性為<0.789及針對女性為<0.512。

較大且快速增長之全球衰老人群的肌肉質量、強度及身體功能之加速損失代表實質上未滿足的醫學需要。因此，高度需要可促進骨骼肌肥大且高地改良患者肌肉功能之藥物療法。

【發明內容】

肌肉調節及ActRII受體

轉型生長因子 β (TGF- β)超家族之若干成員，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性調節動物及人類之骨骼肌質量。配位體訊號傳導經由II型活化素受體(ActRIIA及B兩者；及主要地Smad 2/3路徑)進行，以抑制肌肉蛋白質合成及肌細胞分化及增殖。在發育的動物及人類中任何此等配位體之缺失產生具有增加之肌肉纖維數目及大小的超肌肉表型。歸因於現有肌纖維大小之增加，肌肉生長抑制素水準之產後減少導致骨骼肌之肥大(Lee等人 2005；Lee等人 2010；Trendelenburg等人 2012)。因此，藉由在受體水準下擾亂此訊號傳導路徑來調節肌肉生長之能力比先前藉由直接抗肌肉生長抑制素方法所瞭解的更加具有實質性。

比麥盧單抗

比麥盧單抗，根據本發明所使用之醫藥活性化合物，為經開發以競爭性地結合至活化素受體II型 (ActRII)之完全人類單株抗體(修飾之IgG1、234-235-Ala-Ala, λ 2)，其中親和力比限制肌肉質量生長之其天然配位體、包括肌肉生長抑制素及活化素更大。比麥盧單抗與人類及小鼠ActRIIA及ActRIIB交叉反應且對人類、獼猴、小鼠及大鼠骨骼肌細胞有效。比麥盧單抗以極高親和力(KD 1.7 ± 0.3 pM)結合至人類ActRIIB且以相對較低親和力結合至人類ActRIIA (KD 434 ± 25 pM)，且經調配用於靜脈內(i.v.)投藥。

本發明基於以下治療方法：充分阻斷肌肉生長抑制素或活化素結合至其受體ActRII(較佳為ActRIIB及ActRIIA，或單獨地ActRIIA或ActRIIB)將顯著降低在受體處起作用之抑制骨骼肌生長的肌肉生長抑制素及其他配位體之活性，同時使得彼等配位體中之一些經由替代性II型受體履行其他生理功能(Upton等人 2009)。降低肌肉生長抑制素活性(亦即競爭性可溶ActRII)，造成可溶受體減少之其他方法可能消

耗一系列在其他受體處具有活性之ActRII配位體，可能產生比使用類似比麥盧單抗之受體拮抗劑抗體更大的安全性風險。

其他方法包括使用結合肌肉生長抑制素之諸如LY2495655 (Eli Lilly)之抗體，其隨後將經由ActRII受體抑制或減少訊號傳導。

作為ActRII之強力抑制劑，比麥盧單抗阻斷肌肉生長抑制素、活化素A、GDF11及經由彼等受體作用之可能其他配位體的作用。

本發明因此提供一種肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，較佳為肌肉生長抑制素結合分子或抗體，且更佳為抗ActRII受體抗體，最佳為比麥盧單抗，其用於治療患有年齡相關之肌力退化症之人類患者。

在一類似態樣中，本發明提供一種肌肉生長抑制素拮抗劑，較佳為肌肉生長抑制素結合分子或抗體，且更佳為抗ActRII受體抗體，最佳為比麥盧單抗，其用於治療患有虛弱或身體虛弱或身體虛弱及肌力退化症之人類患者。

已觀測到，活化素A水準可能隨著年齡而增加(未公開之資料)。

活化素可為活化素A或活化素B中之任一者或其二聚體活化素AB。

因此，另一方法包括使用將經由ActRII受體抑制或降低訊號傳導之活化素拮抗劑。

亦已知活化素在過度表現時可逆地誘導肌肉萎縮。此等結果強調除惡病體質中及潛在地其他肌肉萎縮症(包括肌力退化症)中之肌肉生長抑制素外靶向活化素之治療可能性(Chen等人, FASEB J. 2014年4月; 28(4):1711-23)。

在一類似態樣中，本發明提供一種活化素拮抗劑，較佳為抗ActRII受體抗體，最佳為比麥盧單抗，其用於治療患有虛弱或身體虛弱或身體虛弱及肌力退化症之人類患者。

本發明進一步提供一種用於肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑比

麥盧單抗之特定給藥方案，其用於治療患有年齡相關之肌力退化症之人類患者。根據本發明，比麥盧單抗以每4週一次約70 mg、約210 mg或約700 mg之給藥方案靜脈內投與。術語「約」在本文中意謂 $\pm 20\%$ 。

該治療之優勢為患者在其身體機能、其肌肉強度及/或其肌肉質量/體積方面得到改良。

【圖式簡單說明】

在下文中，參照附圖詳細描述本發明，其中：

圖1展示群組1、2及3之比麥盧單抗之算術平均(SD)濃度。

第1組：對個體進行3次每月一次的10 mg/kg之i.v.輸注(+)

第2組：對個體進行3次每月一次的3 mg/kg之i.v.輸注(o)

第3組：對個體進行單次30 mg/kg之i.v.輸注(x)

【實施方式】

在下文中，更詳細描述且例示本發明。

本發明提供於其以下態樣中：

1. 一種肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其用於治療患有年齡相關之肌力退化症之人類患者。

2. 如態樣1所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中人類患者為年齡在50歲或50歲以上、較佳60歲或60歲以上、更佳65歲或65歲以上、甚至更佳70歲或70歲以上之男性或絕經後女性。

在一個態樣中，本發明係關於如態樣1或2所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑為抗ActRII受體抑制劑。

3. 如態樣1或2或如前述態樣所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑為抗ActRII受體抗體。

4. 如態樣3所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中抗

ActRII受體抗體為比麥盧單抗。

5. 如態樣4所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑以每4週一次約70 mg、約210mg或約700-750mg之給藥方案靜脈內投與，其中「約」意謂 $\pm 20\%$ 。

6. 如態樣1至5中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中治療包含在治療下最遲24週後，由以下中之至少一者指示之身體機能增加(或行動性增加)：

(a) 6分鐘行走測試(6MWT)中，行走距離增加至少20 m、較佳至少50 m；

(b) 行走400 m所需時間(400 m行走測試)減少至少20秒、較佳50秒；

(c) 簡易身體機能量表(SPPB)評分增加至少0.3點、較佳至少0.5點、更佳至少0.8點、甚至更佳至少1.0點；

(d) 4 m路程內步態速度(4MGS)增加至少0.03 m/s、較佳至少0.05 m/s、更佳至少0.08 m/s、甚至更佳至少0.10 m/s；

與治療前之資料(基線)相比。

7. 如態樣1至5中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中治療包含由以下中之至少一者指示之(骨骼)肌肉質量增加：

(a) 在治療下最遲24週後，針對男性達到至少 7.26 kg/m^2 或針對女性達到至少 5.5 kg/m^2 的值之四肢骨骼肌指數(ASMI)增加，該ASMI定義為四肢骨骼肌質量除以身高之平方；

(b) 在治療下最遲24週後，針對男性達到至少19.75 kg或針對女性達到至少15.02 kg的值之四肢瘦(身體)質量(AL(B)M)增加；

(c) 在治療下最遲24週後，針對男性達到至少0.789 kg或針對女性達到至少0.512 kg的值之根據身體質量指數(BMI)調整之AL(B)M增加；

(d) 在治療下8週後至少5%、更佳7%之大腿肌肉體積(TMV)增加，與治療前之資料(基線)相比；

該ASMI及AL(B)M藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)量測且該TMV藉由磁共振成像(MRI)量測。

8. 如態樣1至5中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中治療包含增加肌肉強度，由在治療下最遲24週後，在手握力強度測試中針對男性達到至少26 kg、較佳30 kg或針對女性達到至少16 kg、較佳20 kg的值所指示。

9. 如態樣1至5中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中治療包含增加(骨骼)肌肉質量，由在治療下最遲24週後，態樣6之標準中之至少一者所指示的身體機能增加(或行動性增加)，及由態樣7之標準中之至少一者所指示。

10. 如態樣1至5中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中治療包含在治療下最遲24週後，由態樣6之標準中之至少一者所指示的身體機能增加(或行動性增加)，及由態樣8之標準所指示的肌肉強度增加。

11. 如態樣1至5中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中治療包含在治療下最遲24週後，由態樣7之標準中之至少一者所指示的骨骼肌質量增加，及由態樣8之標準所指示的肌肉強度增加。

12. 如態樣1至5中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中治療包含在治療下最遲24週後，由態樣6之標準中之至少一者所指示的身體機能增加(或行動性增加)，及由態樣7之標準中之至少一者所指示的骨骼肌質量增加，及由態樣8之標準所指示的肌肉強度增加。

在一較佳實施例中，本發明提供如態樣1至5中任一項所使用之

肌肉生長抑制素拮抗劑比麥盧單抗，其中治療包含增加骨骼肌質量，由在治療下最遲24週後，根據身體質量指數(BMI)調整之AL(B)M增加所指示，針對男性達到至少0.789 kg或針對女性達到至少0.512 kg的值，該AL(B)M藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)量測；增加肌肉強度，由及在治療下最遲24週後，在手握力強度測試中針對男性達到至少26 kg或針對女性達到至少16 kg的值所指示。

在另一較佳實施例中，本發明提供如態樣1至5中任一項所使用之肌肉生長抑制素拮抗劑比麥盧單抗，其中治療包含增加骨骼肌質量，由在治療下最遲24週後，四肢骨骼肌指數(ASMI)增加所指示，針對男性達到至少7.26 kg/m²或針對女性達到至少5.5 kg/m²的值，該ASMI定義為四肢骨骼肌質量除以身高之平方，且ASMI藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)量測；及增加肌肉強度，由在治療下最遲24週後，在手握力強度測試中針對男性達到至少30 kg或針對女性達到至少20 kg的值所指示。

在另一較佳實施例中，本發明提供如態樣1至5中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑比麥盧單抗，其中治療包含增加身體機能(或增加行動性)，由與治療前之資料(基線)相比，至少0.05 m/s之4 m路程內步態速度(4MGS)增加所指示；及增加(骨骼)肌肉質量，由在治療下最遲24週後，增加四肢骨骼肌指數(ASMI)，針對男性達到至少7.26 kg/m²或針對女性達到至少5.5 kg/m²的值所指示，該ASMI定義為四肢骨骼肌質量除以身高之平方且藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)量測。

13. 如態樣1至12中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中肌力退化症由經以下中之至少一者所指示的低身體機能(或行動性限制)之標準所定義：

(a) 6分鐘行走測試(6MWT)中< 400 m之行走距離；

(b) 400 m行走測試中 > 15 min之時間；

(c) ≤ 8 之簡易身體機能量表(SPPB)評分；

(d) ≤ 1 m/s、較佳 ≤ 0.8 m/s、更佳 < 0.8 m/s、甚至更佳 < 0.8 m/s但 ≥ 0.3 m/s之4 m路程內步態速度。

14. 如態樣1至12中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中肌力退化症由經以下中之至少一者所指示的低肌肉質量(或低骨骼肌質量)之標準所定義：

(a) 針對男性 ≤ 7.26 kg/m²或針對女性 ≤ 5.5 kg/m²之四肢骨骼肌指數(ASMI)，該ASMI定義為四肢骨骼肌質量除以身高之平方；

(b) 針對男性 ≤ 19.75 kg或針對女性 ≤ 15.02 kg之四肢瘦(身體)質量(AL(B)M)；

(c) 針對男性 ≤ 0.789 kg或針對女性 ≤ 0.512 kg的根據身體質量指數(BMI)調整之AL(B)M；

該ASMI及AL(B)M藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)量測且該TMV藉由磁共振成像(MRI)量測。

15. 如態樣1至12中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中肌力退化症由低肌肉強度(或無力)之標準所定義，該低肌肉強度(或無力)之標準由手握力強度測試中針對男性 < 30 kg、較佳 < 26 kg或針對女性 < 20 kg、較佳 < 16 kg之值所指示。

16. 如態樣1至12中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中肌力退化症由如態樣13中所定義之低身體機能標準中之至少一者定義，且由如態樣14中所定義之低肌肉質量標準中之至少一者定義。

17. 如態樣1至12中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中肌力退化症由如態樣14中所定義之低肌肉質量標準中之至少一者定義，且由如態樣15中所定義之低肌肉強度標準所定義。

18. 如態樣1至12中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中肌力退化症由如態樣13中所定義之低身體機能標準中之至少一者定義，且由如態樣15中所定義之低肌肉強度標準所定義。

19. 如態樣1至12中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中肌力退化症由如態樣13中所定義之低身體機能標準中之至少一者定義，且由如態樣14中所定義之低肌肉質量標準中之至少一者定義，且由如態樣15中所定義之低肌肉強度標準所定義。

在一較佳實施例中，本發明提供如態樣1至12中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑比麥盧單抗，其中肌力退化症由如由針對男性 ≤ 0.789 kg或針對女性 ≤ 0.512 kg的根據身體質量指數(BMI)調整之AL(B)M所指示的低肌肉質量標準所定義，該AL(B)M藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)量測；且由如由手握力強度測試中針對男性 < 26 kg或針對女性 < 16 kg的值所指示之低肌肉強度標準所定義。

在另一較佳實施例中，本發明提供如態樣1至12中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑比麥盧單抗，其中肌力退化症由如由針對男性 ≤ 7.26 kg/m²或針對女性 ≤ 5.5 kg/m²的四肢骨骼肌指數(ASMI)所指示之低肌肉質量標準所定義，該ASMI定義為四肢骨骼肌質量除以身高之平方，該ASMI藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)量測；且由如由手握力強度測試中針對男性 < 30 kg或針對女性 < 20 kg的值所指示之低肌肉強度標準所定義。

在另一較佳實施例中，本發明提供如態樣1至12中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑比麥盧單抗，其中肌力退化症由經 ≤ 1 m/s、較佳 < 0.8 m/s之4 m路程內步態速度所指示的低身體機能(或行動性限制)標準所定義，且由如由針對男性 ≤ 7.26 kg/m²或針對女性 ≤ 5.5 kg/m²的四肢骨骼肌指數(ASMI)所指示之低肌肉質量標準所定

義，該ASMI定義為四肢骨骼肌質量除以身高之平方，該ASMI藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)量測。

在另一較佳實施例中，本發明提供如態樣1至12中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑比麥盧單抗，其中肌力退化症由 $< 0.8 \text{ m/s}$ 之4 m路程內步態速度定義，且由手握力強度測試中針對男性 $< 30 \text{ kg}$ 或針對女性 $< 20 \text{ kg}$ 之值定義，且由針對男性 $\leq 7.26 \text{ kg/m}^2$ 或針對女性 $\leq 5.5 \text{ kg/m}^2$ 之四肢骨骼肌指數(ASMI)定義，該ASMI定義為四肢骨骼肌質量除以身高之平方，該ASMI藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)量測。

在另一較佳實施例中，本發明提供如態樣1至12中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑比麥盧單抗，其中肌力退化症由 $< 0.8 \text{ m/s}$ 之4 m路程內步態速度定義，且由針對男性 $\leq 7.26 \text{ kg/m}^2$ 或針對女性 $\leq 5.5 \text{ kg/m}^2$ 之四肢骨骼肌指數(ASMI)定義，該ASMI定義為四肢骨骼肌質量除以身高之平方，該ASMI藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)量測。

20. 一種醫藥組合物，其包含如態樣4至19中任一項所使用之比麥盧單抗，其中該組合物提供為經濃縮之水溶液，且其中比麥盧單抗之濃度為100至200 mg/mL，較佳為135至165 mg/mL，更佳為約150 mg/mL。

21. 如態樣20之醫藥組合物，其中該經濃縮之水溶液用等張水溶液、較佳5%右旋糖稀釋以用於靜脈內投藥，且其中經稀釋溶液中比麥盧單抗之濃度為0.2至10 mg/mL。

22. 如態樣21之醫藥組合物，其中該經稀釋溶液以1-10 mL/min、較佳2-4 mL/min之輸注流動速率靜脈內投與。

23. 用於治療年齡相關之肌力退化症之比麥盧單抗，其中比麥盧

單抗以每4週一次約70 mg之給藥方案靜脈內投與。

24. 用於治療年齡相關之肌力退化症之比麥盧單抗，其中比麥盧單抗以每4週一次約210 mg之給藥方案靜脈內投與。

25. 用於治療年齡相關之肌力退化症之比麥盧單抗，其中比麥盧單抗以每4週一次約700 mg之給藥方案靜脈內投與。

本發明亦包含如任一前述態樣之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑(包括給藥、給藥方案、投藥間隔及特定患者及終點)之用途，其用於製備用於治療肌力退化症、身體虛弱、虛弱或身體虛弱及肌力退化症之藥劑。

本發明亦包含治療肌力退化症、身體虛弱、虛弱或身體虛弱及肌力退化症之方法，其包含投與如任一前述態樣之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑(包括給藥、給藥方案、投藥間隔及特定患者及終點)。

每一態樣、方法或用途可在本發明範疇內與彼此組合。

比麥盧單抗之製備已描述於WO2010/125003中。

比麥盧單抗包含包括至少一個免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)之抗原結合位點，該至少一個免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)在序列中包含高變區 SEQ ID NO1之CDR1、SEQ ID NO2之CDR2及SEQ ID NO3之CDR3。

與重鏈之CDR1、CDR2及/或CDR3的序列中之任一者相比有1、2或3個殘基改變的抗體之用途亦包含在本發明範疇內。

比麥盧單抗亦包含包括至少一個免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)之抗原結合位點，該至少一個免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)在序列中包含高變區 SEQ ID NO4之CDR1、SEQ ID NO5 之CDR2及SEQ ID NO6之CDR3或其CDR等效物。

與輕鏈之CDR1、CDR2及/或CDR3的序列中之任一者相比有1、

2、或3個殘基改變的抗體之用途亦包含在本發明範疇內。

比麥盧單抗亦包含輕鏈SEQ ID NO7或SEQ ID NO8及重鏈SEQ ID NO9。

根據本發明，亦包含與該輕鏈及/或該重鏈具有95%一致性的抗體之用途。

比麥盧單抗之序列表

- <110> 瑞士商諾華公司

<120> 用於治療肌力退化症之肌肉生長抑制素(MYOSTATIN)或活化素(ACTIVIN)拮抗劑

<130> PAT056568-FF

<160> 9

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工

<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> 人工

<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> 人工

<220>
<223> 重鏈CDR3

<400> 3

Gly Gly Trp Phe Asp Tyr
1 5

<210> 4
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<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> 人工

<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> 人工

<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> 人工

<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> 人工

<220>
<223> 輕鍵

<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 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> 9
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工

<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 Gln 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 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys



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

根據本發明之術語「肌力退化症」、「虛弱」、「身體虛弱」、「身體虛弱及肌力退化症」通常均定義為低肌肉質量及減弱的行動性。

術語「肌力退化症之治療」或「虛弱、身體虛弱、身體虛弱及肌力退化症之治療」因此包含提高行動性及降低跌倒之風險。特定言之，肌力退化症之治療包含導致住院之有害跌倒或跌倒之風險，且經指示以保持獨立性。

根據本發明之術語「肌力退化症」及其他術語諸如「虛弱」、「身體虛弱」、「身體虛弱及肌力退化症」亦由以下替代性定義來定義：

1. 肌力退化症由經以下中之至少一者指示的低身體機能(或行動性限制)標準所定義：

(a) 6分鐘行走測試(6MWT)中 < 400 m之行走距離；

(b) 400 m行走測試中 > 15 min之時間；

(c) ≤ 8 之簡易身體機能量表(SPPB)評分；

(d) ≤ 1 m/s、較佳 < 0.8 m/s、更佳 < 0.8 m/s或 ≤ 0.8 m/s但 ≥ 0.3 m/s之4 m路程內步態速度。

2. 肌力退化症由經以下中之至少一者指示的低肌肉質量(或低骨骼肌質量)標準所定義：

(a) 針對男性 ≤ 7.26 kg/m²或針對女性 ≤ 5.5 kg/m²之四肢骨骼肌指數(ASMI)，該ASMI定義為四肢骨骼肌質量除以身高之平方；

(b) 針對男性 ≤ 19.75 kg或針對女性 ≤ 15.02 kg之四肢瘦(身體)質量(AL(B)M)；

(c) 針對男性 ≤ 0.789 kg或針對女性 ≤ 0.512 kg的根據身體質量指數(BMI)調整之AL(B)M；

該ASMI及AL(B)M藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)量測且該TMV藉由磁共振成像(MRI)量測。

3. 肌力退化症由經手握力強度測試中針對男性 $< 30\text{ kg}$ 、較佳 $< 26\text{ kg}$ 或針對女性 $< 20\text{ kg}$ 、較佳 $< 16\text{ kg}$ 的值所指示之低肌肉強度(或無力)標準所定義。

根據本發明之術語「肌力退化症」較佳由以下替代性定義來定義：

4. 肌力退化症由如定義1中所定義之低身體機能標準中之至少一者定義，且由如定義2中所定義之低肌肉質量標準中之至少一者定義。

5. 肌力退化症由如定義2中所定義之低肌肉質量標準中之至少一者定義，且由如定義3中所定義之低肌肉強度標準所定義。

6. 肌力退化症由如定義1中所定義之低身體機能標準中之至少一者定義，且由如定義3中所定義之低肌肉強度標準所定義。

7. 肌力退化症由如定義1中所定義之低身體機能標準中之至少一者定義，且由如定義2中所定義之低肌肉質量標準中之至少一者定義，且由如定義3中所定義之低肌肉強度標準所定義。

在根據本發明之肌力退化症之尤佳定義中，肌力退化症由如由針對男性 $\leq 0.789\text{ kg}$ 或針對女性 $\leq 0.512\text{ kg}$ 的根據身體質量指數(BMI)調整之AL(B)M所指示的低肌肉質量標準所定義，該AL(B)M藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)量測；且由如由手握力強度測試中針對男性 $< 26\text{ kg}$ 或針對女性 $< 16\text{ kg}$ 的值所指示之低肌肉強度標準所定義。

在根據本發明之肌力退化症之另一尤佳定義中，肌力退化症由如由針對男性 $\leq 7.26\text{ kg/m}^2$ 或針對女性 $\leq 5.5\text{ kg/m}^2$ 的四肢骨骼肌指數(ASMI)所指示之低肌肉質量標準所定義，該ASMI定義為四肢骨骼肌質量除以身高之平方，該ASMI藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)量測；且由如由手握力強度測試中針對男性 $< 30\text{ kg}$ 或針對女性 $< 20\text{ kg}$ 的值所指示之低肌肉強度標準所定義。

在根據本發明之肌力退化症之另一尤佳定義中，肌力退化症由經 $\leq 1 \text{ m/s}$ 、較佳 $< 0.8 \text{ m/s}$ 之4 m路程內步態速度所指示的低身體機能(或行動性限制)標準所定義，且由如由針對男性 $\leq 7.26 \text{ kg/m}^2$ 或針對女性 $\leq 5.5 \text{ kg/m}^2$ 的四肢骨骼肌指數(ASMI)所指示之低肌肉質量標準所定義，該ASMI定義為四肢骨骼肌質量除以身高之平方，該ASMI藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)量測。

在根據本發明之肌力退化症之另一尤佳定義中，肌力退化症由 $> 0.8 \text{ m/s}$ 之4 m路程內步態速度定義，且由手握力強度測試中針對男性 $< 30 \text{ kg}$ 或針對女性 $< 20 \text{ kg}$ 之值定義，且由針對男性 $\leq 7.26 \text{ kg/m}^2$ 或針對女性 $\leq 5.5 \text{ kg/m}^2$ 之四肢骨骼肌指數(ASMI)定義，該ASMI定義為四肢骨骼肌質量除以身高之平方，該ASMI藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)量測。

在根據本發明之肌力退化症之另一尤佳定義中，肌力退化症由 $\leq 0.8 \text{ m/s}$ 之4 m路程內步態速度定義，且由針對男性 $\leq 7.26 \text{ kg/m}^2$ 或針對女性 $\leq 5.5 \text{ kg/m}^2$ 之四肢骨骼肌指數(ASMI)定義，該ASMI定義為四肢骨骼肌質量除以身高之平方，該ASMI藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)量測。

實例

在下文中，參照實例更詳細地且具體地描述本發明，然而該等實例不意欲限制本發明。

實例1：

用BYM338 (比麥盧單抗)治療之具有行動性限制之肌力退化症成人中的概念驗證研究

進行隨機、雙盲、安慰劑對照之多中心(USA，5個中心)研究以評估BYM338對具有行動性限制之肌力退化症成人中之骨骼肌的影響。

主要目標：

- 表徵相較於安慰劑，以i.v.輸注投與之BYM338對具有行動性限制之肌力退化症成人的大腿肌肉體積(藉由MRI評估)之藥力學(PD)效果。

- 評估BYM338對此等老年患者之步態速度之影響。

次要目標：

- 分析以i.v.輸注投與至具有肌力退化症之老年人之BYM338的安全性及耐受性。

- 測定具有低肌肉質量之老年人群的輸注BYM338之藥物動力學(PK)概況。

測試產品、劑量及投藥模式：

30 mg/kg，以i.v.輸注投與，以液體形式於每小瓶具有150 mg BYM338劑量之小瓶中遞送。

統計方法：

主要目標為評估與安慰劑相比，BYM338之一或兩次i.v.劑量對增加大腿中段肌肉體積及步態速度之初步功效。

主要終點為與安慰劑相比，8週(用於中間分析)時接受BYM338之患者中藉由MRI之TMV與基線相比的變化，及根據基線後與基線之比的16週第一劑量後之步態速度。

亦在2週(僅對於肌肉質量增加)、4及20週(僅對於步態速度)及24週時評估主要終點，以記錄超出第16週之兩個結果之任何降低。以下假設驅動8週時間點之選擇：BYM338對TMV之可量測、劑量後之影響很可能在該時間下觀測到，而為獲得對步態速度之臨床上顯著影響，16週為所需的。

為了比較BYM338組對安慰劑組，對於藉由MRI評估之肌肉質量，在對數級別上執行共變數分析模型。將值用指數轉換反轉換以估

計比基線之比率之LS平均值。共變數分析模型包括治療及基線(對數轉換)。對各時間點下比基線之比率及BYM338組與安慰劑組之間的比較提供P值。對於各時間點，獨立地考慮各值。在相應90%信賴區間下計算各治療組之最小均方平均值以及相對於安慰劑之差異。

對於步態速度，將相同模型應用於與基線相比之絕對變化，其中治療及基線作為共變量。不需要反轉換。提供與對數級別上用於藉由MRI評估之肌肉質量之模型相同的結果。對於步態速度，亦將相同模型應用於基線處藉由評分分層之值：基線處之高值(≥ 0.8 m/s)及基線處之低值(<0.8 m/s)。

亦對藉由DXA(瘦體質量)、握力強度、樓梯攀爬、1-RM腿推舉及身體活動性監測(ActivPAL)評估之參數進行用以描述藉由MRI之肌肉體積的相同共變數分析。

對於6分鐘行走測試，執行用於步態速度之相同模型(於與基線相比之絕對變化上)。亦根據基線值進行分層分析：高值(≥ 300 m)及低值(<300 m)。

PK參數之描述性統計包括平均值、SD及CV、最小值及最大值。在呈現幾何平均值時，其按原樣陳述。由於Tmax通常藉由非參數法評估，因此對於此參數，給出中值及範圍。

不進行研究曝露與主要PD終點之間的關係之探索性分析。

研究人群：關鍵入選/排除標準

診斷及主要入選標準：

對於此研究有資格之關鍵標準包括：

1. 65歲或65歲以上之男性及女性，自椅子站起或在平坦表面上行走超過10分鐘或攀爬一段樓梯有困難。
2. 4公尺內 <1.0 m/s但 ≥ 0.4 m/s之步態速度。
3. 藉由DXA針對男性 ≤ 7.25 kg/m²及針對女性 ≤ 5.67 kg/m²之四肢

骨骼肌指數(以kg為單位之骨骼肌/以m為單位之身高²)。

4. 患者體重必須在40與120 kg之間且身體質量指數(BMI)在18-32 kg/m²範圍內。

排除標準：

1. 在參加時或在參加之30天或5個半衰期(其中更久者；或因局部調整所需而更久)內使用其他研究藥物，及針對基於局部調整對參與研究試驗之任何其他限制。

2. 針對抗體療法之過敏病史。

3. 臨床上顯著之ECG異常之病史，根據研究者之觀點，該等ECG異常可能指示活躍的心臟病。

4. 過去5年內經治療或未經治療的任何器官系統之惡性腫瘤病史(除皮膚之局部基底細胞癌以外)，無論是否存在局部復發或轉移之跡象。

5. 已知造成惡病體質或肌肉萎縮之不為癌症之疾病，包括但不限於充血性心臟衰竭、COPD、慢性腎病(使用MDRD等式估計GFR<30 mL/min)、類風濕性關節炎、原發性肌病、中風、HIV感染、肺結核或其他慢性感染、不受控糖尿病等。

6. 已知造成蛋白質或能量之吸收障礙之疾病，包括發炎性腸病、乳糜瀉、短腸症候群、胰臟功能不全等。

7. 如由異常肝功能測試，諸如SGOT (AST)、SGPT (ALT)、 γ -GT、鹼性磷酸酶或血清膽紅素所指示之肝病或肝臟損傷(除吉爾伯特氏病(Gilbert's Disease)外)。藉由以下標準指導研究者：

- 以上所列之任何單種轉胺酶不超過3×正常上限(ULN)。

- 若總膽紅素濃度增加大於1.5 × ULN，則需要總膽紅素分化為直接及間接反應膽紅素。在任何情況下，血清膽紅素不超過1.6 mg/dL (27 μ mol/L)之值。

8. 使用已知影響肌肉質量之任何處方藥物，包括雄激素補充劑、抗雄激素(諸如LHRH促效劑)、重組人類生長激素(rhGH)、胰島素、口服β促效劑、乙酸甲地孕酮、屈大麻酚等。

9. 在初始給藥前之八週(或因局部調整所需而更久)內捐獻或損失400 ml或400 ml以上之血液。

10. 在第一次給藥前之14天內血漿捐獻(> 250 ml)。

11. 在篩檢時血紅素水準低於11.0 g/dL。

12. 在給藥前之兩週內顯著病痛。

13. 自主功能障礙(例如昏厥、心悸等之復發性發作)之近期(在過去三年內)及/或復發性病史。

14. 具有已知幽閉恐懼症之患者，在其身體中存在將阻止MRI評估之實行的起搏器及/或鐵磁性材料。

15. 患者一個月吸一個以上香菸、菸斗或雪茄。

參與者流程表

• 個體分佈-患者(所有患者)之n(百分比)

	30 mg/kg BYM338 N=19	安慰劑 N=21	總計 N=40
患者			
完成的	15 (78.9%)	17 (81.0%)	32 (80.0%)
未繼續的	3 (15.8%)	2 (9.5%)	5 (12.5%)
因不良事件而退出的	1 (5.3%)		1 (2.5%)
未能隨訪的	1 (5.3%)		1 (2.5%)
撤回承諾之個體	1 (5.3%)	2 (9.5%)	3 (7.5%)
缺失*EOS訪問資料	1 (5.3%)	2 (9.5%)	3 (7.5%)

* 三名患者 (BYM338 : 1003/5104 ; 安慰劑 : 1002/5141 及 1003/5109)缺失研究完成資料

基線特徵

• 人口統計概述(安全性分析集)

		30 BYM338 N=19	mg/kg 安慰劑 N=21	總計 N=40
年齡(歲)	平均值(SD)	71.6 (6.34)	72.4 (4.62)	72.0 (5.45)
	中值	69.0	73.0	73.0
	範圍	65 - 86	65 - 83	65 - 86
性別- n(%)	男性	13 (68%)	8 (38%)	21 (53%)
	女性	6 (32%)	13 (62%)	19 (48%)
優勢人種- n(%)	白種人	18 (95%)	21 (100%)	39 (98%)
	黑人	1 (5%)		1 (3%)
種族- n(%)	西班牙人/拉丁美洲人	15 (79%)	13 (62%)	28 (70%)
	其他	4 (21%)	8 (38%)	12 (30%)
身高(cm)	平均值(SD)	166.5 (9.3)	165.2 (8.7)	165.8 (8.9)
	中值	167.6	163.0	164.5
	範圍	144.0 - 182.0	152.0 - 185.0	144.0 - 185.0
體重(kg)	平均值(SD)	69.0 (10.8)	71.4 (10.3)	70.3 (10.5)
	中值	70.9	68.2	69.6
	範圍	47.7 - 91.4	55.1 - 100.0	47.7 - 100.0
BMI (kg/m ²)	平均值(SD)	24.9 (3.7)	26.2 (3.5)	25.6 (3.6)
	中值	25.2	25.8	25.7
	範圍	18.0 - 30.9	19.1 - 32.0	18.0 - 32.0

功效之概述

主要結果

• 總大腿肌肉體積-與基線相比之變化百分比(PD分析集)

治療	統計	與基線相比 與基線相比 與基線相比 與基線相比 與基線相比之 之 變化 % 之 變化 % 之 變化 % 變化% (%) (%) (%) (%) (%)			
		W4D29	W8D57	W16D113	EOS
30 mg/kg BYM338	n	17	17	16	14
	平均值(SD)	6.1 (2.6)	8.0 (3.7)	7.7 (5.3)	4.8 (5.8)
	CV%平均值	41.9	46.2	68.8	121.1
	中值	5.9	8.3	7.7	4.5
	最小值-最大值	2.1 - 10.8	0.73 - 15.7	0.015 - 17.6	-3.9 - 15.0
安慰劑	n	19	18	17	16
	平均值(SD)	0.16 (3.4)	0.35 (3.3)	0.42 (5.1)	-1.01 (4.4)
	CV%平均值	2151.1	955.7	1224.4	-437.3
	中值	0.54	1.11	1.21	-0.05
	最小值-最大值	-9.39 - 5.93	-10.2 - 5.9	-16.3 - 6.7	-15.9 - 2.8

CV% = 變異係數(%)=sd/平均值*100；

基線為第-1天值

- 關於與基線相比之步態速度絕對變化(m/s)之ANCOVA結果-藉由基線評分分層-藥力學分析集

基線處之 狀況	訪問	治療/對比	患者數目	P值	估計值	90% CI	
						下限	上限
基線處之 高 值 (≥ 0.8 m/s)	W2D15	30 mg/kg BYM338	10		0.05	-0.04	0.13
		安慰劑	12		-0.00	-0.07	0.07
		30 mg/kg BYM338相對於安慰劑之差異		0.501	0.05	-0.07	0.16
	W4D29	30 mg/kg BYM338	9		0.06	0.01	0.12
		安慰劑	12		0.03	-0.02	0.07
		30 mg/kg BYM338相對於安慰劑之差異		0.442	0.03	-0.04	0.11
	W6D43	30 mg/kg BYM338	9		0.10	0.02	0.19
		安慰劑	12		0.03	-0.04	0.10
		30 mg/kg BYM338相對於安慰劑之差異		0.304	0.07	-0.05	0.19
	W8D57	30 mg/kg BYM338	9		0.13	0.05	0.20
		安慰劑	12		0.06	-0.01	0.12
		30 mg/kg BYM338相對於安慰劑之差異		0.232	0.07	-0.03	0.17
	W10D71	30 mg/kg BYM338	9		0.15	0.08	0.22
		安慰劑	12		0.07	0.01	0.13
		30 mg/kg BYM338相對於安慰劑之差異		0.194	0.08	-0.02	0.18
	W12D85	30 mg/kg BYM338	9		0.12	0.02	0.22
		安慰劑	12		0.10	0.02	0.22
		30 mg/kg BYM338相對於安慰劑之差異		0.851	0.02	-0.12	0.15
	W16D113	30 mg/kg BYM338	8		0.11	0.01	0.22
		安慰劑	11		0.09	0.00	0.18
		30 mg/kg BYM338相對於安慰劑之差異		0.786	0.02	-0.12	0.16
	W20D141	30 mg/kg BYM338	9		0.19	0.11	0.27
		安慰劑	11		0.14	0.07	0.22
		30 mg/kg BYM338相對於安慰劑之差異		0.449	0.05	-0.06	0.17
	EOS	30 mg/kg BYM338	9		0.17	0.08	0.26
		安慰劑	11		0.11	0.03	0.19
		30 mg/kg BYM338相對於安慰劑之差異		0.401	0.06	-0.06	0.19

基線處之 狀況	訪問	治療/對比	患者數目	P值	估計值	90% CI	
						下限	上限
基線處之 低 值 (<0.8 m/s)	W2D15	30 mg/kg BYM338	8		0.23	0.10	0.35
		安慰劑	8		0.28	0.15	0.41
		30 mg/kg BYM338相對於安慰劑之差異		0.599	-0.05	-0.23	0.12
	W4D29	30 mg/kg BYM338	9		0.29	0.18	0.40
		安慰劑	8		0.21	0.09	0.33
		30 mg/kg BYM338相對於安慰劑之差異		0.389	0.08	-0.08	0.25
	W6D43	30 mg/kg BYM338	9		0.29	0.15	0.43
		安慰劑	8		0.27	0.12	0.41
		30 mg/kg BYM338相對於安慰劑之差異		0.853	0.02	-0.18	0.22
	W8D57	30 mg/kg BYM338	8		0.36	0.27	0.46
		安慰劑	8		0.38	0.28	0.47
		30 mg/kg BYM338相對於安慰劑之差異		0.824	-0.02	-0.15	0.12
	W10D71	30 mg/kg BYM338	8		0.43	0.35	0.51
		安慰劑	7		0.36	0.28	0.45
		30 mg/kg BYM338相對於安慰劑之差異		0.328	0.07	-0.05	0.19
	W12D85	30 mg/kg BYM338	8		0.34	0.24	0.43
		安慰劑	7		0.30	0.20	0.41
		30 mg/kg BYM338相對於安慰劑之差異		0.686	0.03	-0.11	0.18
	W16D113	30 mg/kg BYM338	8		0.50	0.44	0.56
		安慰劑	7		0.35	0.28	0.41
		30 mg/kg BYM338相對於安慰劑之差異		0.009	0.15	0.06	0.24
	W20D141	30 mg/kg BYM338	8		0.51	0.39	0.64
		安慰劑	7		0.40	0.27	0.54
		30 mg/kg BYM338相對於安慰劑之差異		0.310	0.11	-0.08	0.30
	EOS	30 mg/kg BYM338	7		0.42	0.30	0.55
		安慰劑	7		0.37	0.25	0.49
		30 mg/kg BYM338相對於安慰劑之差異		0.604	0.05	-0.12	0.23

CI：信賴區間

模型：與基線相比之變化=治療+基線

基線：第一治療劑量前之最後值(篩檢或第-1天)。

次要結果

PK參數之概述統計(藥物動力學分析集)

劑量	統計	Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUC0-56 (天*µg/mL)	AUClast (天*µg/mL)
1	n	19	19	16	7
	平均值(SD)	707 (118)		6060 (1100)	6550 (870)
	CV%平均值	16.8		18.2	13.3
	幾何平均值	697		5970	6500
	CV%幾何平均值	17.1		18.3	13.2
	中值	702	2.57	5970	6610
	(最小值/最大值)	530 - 903	1.83 - 6.28	3840 - 8940	5500 - 7820
2	n	9	9	9	9
	平均值(SD)	808 (162)		9130 (1770)	9690 (2110)
	CV%平均值	20.0		19.4	21.8
	幾何平均值	794		8990	9500
	CV%幾何平均值	20.3		19.0	20.8
	中值	812	2.15	9150	9590
	(最小值/最大值)	595 - 1060	2.08 - 2.32	6550- 12900	6870- 14400

CV% = 變異係數(%)=sd/平均值*100；

CV%幾何平均值 = (sqrt (exp. (對數轉換資料之方差)-1))*100

安全性之概述

安全性結果

- 不良事件整體及頻繁影響之系統器官類別-患者之n(百分比)(安全性分析集)

	30 mg/kg BYM338 N=19 n (%)	安慰劑 N=21 n (%)	總計 N=40 n (%)
具有AE之患者	16 (84.2%)	12 (57.1%)	28 (70.0%)
肌骨骼及結締組織病症	13 (68.4%)	8 (38.1%)	21 (52.5%)
神經系統病症	4 (21.1%)	4 (19.0%)	8 (20.0%)
腸胃病症	6 (31.6%)	2 (9.5%)	8 (20.0%)
感染及侵染	5 (26.3%)	2 (9.5%)	7 (17.5%)
皮膚及皮下組織病症	3 (15.8%)	2 (9.5%)	5 (12.5%)
研究	2 (10.5%)	2 (9.5%)	4 (10.0%)
呼吸道、胸及縱隔病症	1 (5.3%)	1 (4.8%)	2 (5.0%)
一般病症及投藥位點病狀	1 (5.3%)	1 (4.8%)	2 (5.0%)
血管病症	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
生殖系統及乳房病症	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
傷害、中毒及程序併發症	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
免疫系統病症	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)

	30 mg/kg BYM338 N=19 n (%)	安慰劑 N=21 n (%)	總計 N=40 n (%)
耳及迷路病症	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
心臟病症	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
血液及淋巴系統病症	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)

● 不良事件-患者(所有患者)之n(百分比)-安全性分析集

	30 mg/kg BYM338 N=19 n (%)	安慰劑 N=21 n (%)	總計 N=40 n (%)
具有AE之患者	16 (84.2%)	12 (57.1%)	28 (70.0%)
肌肉痙攣	9 (47.4%)	4 (19.0%)	13 (32.5%)
肌肉抽搐	3 (15.8%)	1 (4.8%)	4 (10.0%)
肢體不適	2 (10.5%)	2 (9.5%)	4 (10.0%)
腹瀉	4 (21.1%)	0	4 (10.0%)
肢端疼痛	1 (5.3%)	2 (9.5%)	3 (7.5%)
嘔吐	2 (10.5%)	0	2 (5.0%)
皮膚剝落	0	2 (9.5%)	2 (5.0%)
感覺異常	1 (5.3%)	1 (4.8%)	2 (5.0%)
肌痛	0	2 (9.5%)	2 (5.0%)
肌肉緊繃	1 (5.3%)	1 (4.8%)	2 (5.0%)
感覺遲鈍	1 (5.3%)	1 (4.8%)	2 (5.0%)
頭痛	1 (5.3%)	1 (4.8%)	2 (5.0%)
血壓增加	1 (5.3%)	1 (4.8%)	2 (5.0%)
血液肌酸磷酸激酶增加	1 (5.3%)	1 (4.8%)	2 (5.0%)
背部疼痛	1 (5.3%)	1 (4.8%)	2 (5.0%)
痤瘡	2 (10.5%)	0	2 (5.0%)
眩暈	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
泌尿道感染	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
上呼吸道感染	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
齒脫落	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
軟組織損傷	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
軟組織病症	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
皮膚皸裂	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
竇性心律不整	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
過敏性鼻炎	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
呼吸道感染	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
膿疱型疹	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
搔癢病	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
會陰膿腫	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
丘疹	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
頸部疼痛	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
噁心	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
鼻充血	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
肌骨骼不適	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
肌骨骼胸痛	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)

	30 mg/kg BYM338 N=19 n (%)	安慰劑 N=21 n (%)	總計 N=40 n (%)
肌無力	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
肌肉疲勞	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
不適感	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
顱內靜脈竇血栓	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
輸注位點反應	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
高血壓	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
帶狀疱疹	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
毛髮生長異常	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
齒齦發炎	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
胃食道逆流病	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
纖維囊性乳房病	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
跌倒	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
紅斑	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
藥物過敏	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
頭暈	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
支氣管炎	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
關節痛	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
貧血	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
上腹痛	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
腹痛	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)

按總計欄中之頻率排列

● 不良事件-患者(所有患者)之n(百分比)-疑似治療相關(安全性分析集)

	30 mg/kg BYM338 N=19 n (%)	安慰劑 N=21 n (%)	總計 N=40 n (%)
具有AE之患者	13 (68.4%)	6 (28.6%)	19 (47.5%)
肌肉痙攣	9 (47.4%)	4 (19.0%)	13 (32.5%)
肌肉抽搐	2 (10.5%)	1 (4.8%)	3 (7.5%)
肌痛	0	2 (9.5%)	2 (5.0%)
肌肉緊繃	1 (5.3%)	1 (4.8%)	2 (5.0%)
感覺遲鈍	1 (5.3%)	1 (4.8%)	2 (5.0%)
皮膚剝落	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
膿皰型疹	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
感覺異常	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
丘疹	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
肢端疼痛	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
肌肉疲勞	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
不適感	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
肢體不適	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
輸注位點反應	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)
毛髮生長異常	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
紅斑	0	1 (4.8%)	1 (2.5%)

	30 mg/kg BYM338 N=19 n (%)	安慰劑 N=21 n (%)	總計 N=40 n (%)
腹瀉	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
痤瘡	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)
腹痛	1 (5.3%)	0	1 (2.5%)

按總計欄中之頻率排列

AE之清單-皮膚及皮下

治療	中心/患者	研究天數	AE (較佳術語)	嚴重度	與研究藥物之關係	EOS訪問外繼續
30 mg/kg BYM338	1001/5112	23	丘疹	輕度	懷疑	否
		33	丘疹	輕度	懷疑	否
	1002/5114	41	痤瘡	輕度	不懷疑	否
	1002/5114	150	毛髮生長異常	輕度	懷疑	否
安慰劑	1005/5134	43	痤瘡	中度	懷疑	否
	1004/5135	72	搔癢病	輕度	不懷疑	否
		85	皮膚剝落	輕度	懷疑	否
			紅斑	輕度	懷疑	否
	1005/5140	112	皮膚剝落	輕度	不懷疑	否
			皮膚皸裂	輕度	不懷疑	否

結論：

歷經16週之BYM338之一或兩次劑量在以下方面有效：增加具有肌力退化症之老年人中之肌肉質量，及促進具有較大行動性失能之患者中之身體功能的臨床上有意義之改良。另外，用BYM338治療為安全的且耐受良好，且產生暗示不具有治療相關之免疫原性訊號的標靶介導之藥物處置之藥物動力學概況，此均與BYM338之先前研究一致。來自此研究之資料支持對具有較低骨骼肌質量及減弱身體功能以引起功能能力之臨床上有意義之改良及健康風險及成本之降低的老年人群中之BYM338之進一步評估。

實例2：藥理學、毒理學、藥物動力學及藥力學

當前藥理學、毒理學、藥物動力學及藥力學上可用之所有資訊獲自活體外實驗、動物試驗、毒理學研究及早期人類研究。迄今為止，比麥盧單抗大體上安全且耐受良好且在增加19-86歲成人中之肌肉質量方面有效。來自先前研究之發現及相關資料簡要地描述如下。

人類安全性及耐受性資料

約450個成人參加使用比麥盧單抗之早期開發臨床試驗，在資料

可用之六個研究中155個成年男性及女性接受活性藥物之單次($n=134$)或多次($n=21$)劑量。劑量水準以i.v.輸注形式介於0.01 mg/kg至30 mg/kg。

迄今為止研究結果表明比麥盧單抗為安全的且耐受良好。當前之安全性概況為有利的，迄今為止不良事件限於若干較小臨床症狀，其中兩個受到密切關注(痤瘡及肌肉痙攣)。

迄今為止已在研究參與者中觀測到痤瘡及週期性、大部分輕度強度之非自主肌肉收縮(稱為「絞痛或痙攣」)之短暫情況，其中症狀在接受最高劑量之藥物(30 mg/kg)之彼等個體中出現得更頻繁。由於AE (痤瘡或肌肉絞痛之惡化)若干個體退出較早期研究。然而，在具有肌力退化症及行動性限制之個體中之概念驗證研究(CBYM338X2201)中，無一人歸因於AE而退出。

迄今為止，基於臨床前、毒理學及臨床發現，效益/風險概況為積極的且支持將得益於增加之瘦組織的具有骨骼肌損失之患者中之繼續開發。

人類藥物動力學資料

單一及重複i.v.投藥後之比麥盧單抗之PK展示起因於如大鼠及食蟹獼猴毒理學研究中所描述的標靶介導之藥物處置(TMDD)之類似非線性動力學跡象。基於初步PK隔室模型化，清除率飽和之損失似乎在低於約10-30 $\mu\text{g/mL}$ 之臨限血清濃度下發生。半衰期介於19天(概況之線性部分)至5天(歸因於TMDD之最大清除率)。

對於AUClast，比麥盧單抗之PK在0.1至30 mg/kg i.v.之範圍內不與劑量成比例，但對於Cmax，確實展示與劑量成比例。3次每月一次的10 mg/kg i.v.之連續劑量後，存在曝露之輕微積聚(基於AUCtau比為1.25)。每月一次投與3 mg/kg i.v.產生持續約一週之清除率飽和(亦即比麥盧單抗濃度高於臨限值)，而10 mg/kg提供歷經4週之整個給藥間隔的清除率飽和。健康日本血統志願者、年齡大至83歲之老年人、肥胖成人及具有sIBM之患者的PK概況類似於健康青年之概況。

30 mg/kg之單次i.v.劑量後PK概況類似，無論其以30分鐘抑或2小時輸注形式投與。sIBM及肌力退化症患者中之PK概況類似於健康個體中所見之PK概況。來自多次劑量研究(CBYM338X2102)之三個群組之平均濃度概況展示於圖1中。

人類藥力學資料

在多次劑量研究中，所關注之主要PD終點為大腿肌肉體積(TMV)自基線至多個末端時間點之變化。平均TMV在接受比麥盧單抗之所有三個群組中增加，且在接受安慰劑之個體中保持穩定。在第1組(10 mg/kg)及第2組(3 mg/kg)中，用藥物一週後觀測到1.4%及2.9%之可量測變化，且在兩個群組中繼續增加，自第8週(最終劑量)至第12週在第1組中穩定在約5.7%且在第2組中穩定在4.9%。第3組展示在第4週4.2%之自基線之組內平均增加，自第12週至第21週穩定在約7%。接受3或10 mg/kg之個體展示TMV在第1週0.7%至6.8%且在第12週3.7%至13%之間的與安慰劑相比之增加範圍。與安慰劑相比，第3組中之增加範圍為在第4週0至6%至在第21週(EOS) 0至11%。研究結束時TMV朝向基線值恢復，其中第1組仍超出基線3.4%且第2組在基線處。除了針對3 mg/kg之最終(研究結束)量測值以外，在所有時間點與基線值相比之所有變化在統計上均不同於安慰劑。

在具有行動性限制之肌力退化症老年人中之概念驗證試驗(CBYM338X2201)中，來自關於40名年齡在65-86歲之患者的第一可解釋結果之資料表明：

- 在第8週及第16週觀測到相對於安慰劑超出基線約8% ($p < 0.001$)之TMV增加，且在第24週維持高於基線。
- 藉由針對以基線行動性之步態速度之治療相互作用的基線與治療作用大小相關。藉由0.8 m/s之步態速度機能對樣品分層，在於基線處具有緩慢步態速度(< 0.8 m/s)之患者子組中，觀測到統計上及臨床

上有意義的治療差異($p=0.009$)。

- 類似地，6MWT受基線機能影響。在16週發現具有較低基線6MWT (< 300 m)之患者中之顯著治療作用($p=0.02$)且在24週/EOS維持。

- 類似於在健康志願者(年齡19-83歲)及具有偶發性包涵體肌炎之患者(年齡大至78歲)中所觀測概況之安全性概況，大部分輕度嚴重度之肌肉痙攣為最頻繁之不良事件。

實例3：28週、隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心、平行組劑量範圍發現研究，以評估每月一次比麥盧單抗70、210及700 mg之劑量對具有肌力退化症之老年人中之骨骼肌強度及功能的影響

目的及基本原理：

此研究之目的為測定在比麥盧單抗之多次劑量水準下重複給藥對具有肌力退化症之老年人中之患者功能、骨骼肌質量及強度的功效。另外，此研究將產生關於具有肌力退化症之老年人中之比麥盧單抗之安全性、耐受性及藥物動力學的資料。

隨機、平行組、安慰劑對照之設計將允許在比麥盧單抗之3種不同劑量方案與安慰劑對於具有肌力退化症之老年人群之肌肉量及患者身體功能的變化之作用之間進行無偏比較。

主要目標：

主要目標為評估在具有肌力退化症之老年人中，相對於安慰劑，每4週靜脈內給出之比麥盧單抗對如藉由自基線至第25週之變化評估的6分鐘行走距離測試(6MWT)之影響。

次要目標：

評估在具有肌力退化症之老年人中，與安慰劑相比，比麥盧單抗對如藉由諸如以下的量度來評估之歷經24週投與之比麥盧單抗多次劑量的安全性及耐受性之影響：生命體征、臨床實驗變數、心電圖

(ECG)、心動回聲圖及不良事件(AE)。

評估在具有肌力退化症之老年人中，與安慰劑相比，比麥盧單抗對如藉由簡易身體機能量表(SPPB)評分中自基線至第25週之變化所量測的身體機能改良之影響。

評估在具有肌力退化症之老年人中，與安慰劑相比，比麥盧單抗對如藉由4公尺內之步態速度(GS；量測為SPPB之組分)在第25週時與基線相比的變化所量測之行動性提高之影響。

評估在具有肌力退化症之老年人中，與安慰劑相比，比麥盧單抗對如藉由自基線至第25週之變化而評估的藉由DXA量測之總瘦體質量及四肢骨骼肌指數(ASMI)的影響。

研究設計：

其為隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組研究設計，其中約280名肌力退化症患者隨機分至四組每月一次治療組：安慰劑、比麥盧單抗70 mg、比麥盧單抗210 mg或比麥盧單抗700 mg。

研究將由以下時間段組成：20天之篩檢時間段，隨後28天之執行中時間段及24週之治療時間段，隨後4週之隨訪時間段。在執行中時間段期間，將對所有個體進行一週3次之鍛煉程式、每天維生素D補充及機能量度。在執行中時間段即將結束之際，將再評估個體之資格(使用基線資格標準)且有資格的個體將隨機指派至四種每月一次治療組之一。

人群：

研究人群將為年齡為70歲及70歲以上之在社區居住的符合如由歐洲老年肌力退化症工作組(EWGSOP)所定義之肌力退化症之標準(Cruz-Jentoft等人2010)之男性及女性。

入選標準：

1. 具有自報之行動性限制的70歲或70歲以上之男性及絕經後女

性，該等行動性限制諸如自椅子站起、在平坦表面上行走超過10分鐘或攀爬一段樓梯困難；

- 若女性已具有具適當臨床概況(例如，年齡適當，血管舒張症狀病史)之12個月的天然(自發性)閉經或至少六週以前接受手術雙側卵巢切除術(接受或未接受子宮切除術)或輸卵管結紮，則將其視為絕經後且不具有生育可能性。在單獨卵巢切除術之情況下，僅在女性之生殖狀態已藉由追蹤激素水準評估而確認時將其視為不具有生育可能性。

2. 在篩檢及基線下 $< 0.8 \text{ m/s}$ 但 $\geq 0.3 \text{ m/s}$ 之4公尺內步態速度；

3. 藉由DXA之四肢骨骼肌指數(以kg為單位之骨骼肌/以m為單位之身高²)：

4. 在篩檢期間待評估之男性 $\leq 7.26 \text{ kg/m}^2$ 及女性 $\leq 5.5 \text{ kg/m}^2$ 。

5. 僅日本及臺灣(JAPAN AND TAIWAN ONLY)：在篩檢期間待評估之男性 $\leq 7.0 \text{ kg/m}^2$ 及女性 $\leq 5.4 \text{ kg/m}^2$ (Chen等人 2014)；

6. 個體必須稱重至少40.0 kg以參與研究且身體質量指數(BMI)在18.0-30.0 kg/m^2 範圍內；

7. 藉由確立之飲食評估方法估計，在篩檢前之4週內每天平常飲食攝入 $\geq 20 \text{ kcal/kg}$ 體重及 $\geq 0.8 \text{ g蛋白質/kg}$ 。

排除標準：

限制身體機能評估之醫學病狀

1. 以下病史：過去6個月內對下肢功能具有持久性負面影響或具有任何顯著損害之下肢骨折(例如股骨、脛骨)，或不利地影響步態之疾病(例如，晚期周邊血管疾病中之間歇性跛行、脊狹窄或嚴重的膝或髖骨關節炎)；

2. 重大精神疾病(例如癡呆症/阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、精神分裂症、抑鬱症或躁鬱症)之確診；

3. 在篩檢時患者健康問卷-9 (Patient Health Questionnaire -9 , PHQ-9)評分> 10之個體；

4. 具有顯著持久性神經或功能缺陷之神經損傷/病症(例如具有半身輕癱之中風、脊髓損傷、肌肉萎縮症、肌病、重症肌無力、帕金森氏病(Parkinson's disease)、周邊多發性神經病)；

5. 篩檢之前6個月內之眼外傷、眼科手術或眼睛雷射治療；

6. 篩檢及基線下界定為25-OH-維生素D水準< 12.0 ng/mL之維生素D缺乏；

7. 在篩檢時血紅素濃度低於11.0 g/dL。

與肌肉損失相關之醫學病狀

8. 慢性腎病[估計腎小球濾過率(GFR) < 30 mL/min]；

9. 在醫學研究委員會呼吸困難量表(Medical Research Council Dyspnea Scale)上嚴重度級別> 2的經確認之慢性阻塞性肺病之病史；

10. 不受控之甲狀腺功能低下或甲狀腺功能亢進。在篩檢前6週中已改變其激素替代療法劑量之甲狀腺功能低下患者對於研究不夠資格；

11. 基礎肌肉疾病，包括肌病(例如皮肌炎、多發性肌炎等)或肌肉萎縮症之病史或當前活躍的肌病(例如皮肌炎、多發性肌炎等)或肌肉萎縮症；

12. 經確認之類風濕性關節炎、後天免疫缺乏症候群(AIDS)或1型糖尿病；

13. 已知造成蛋白質或能量之吸收障礙之腸胃疾病病史或進行中的腸胃疾病，諸如發炎性腸病、乳糜瀉、短腸症候群、胰臟功能不全；

肝臟相關之病狀

14. 異常肝功能測試，諸如SGOT (AST)、SGPT (ALT)、鹼性磷酸酶或血清膽紅素(除吉爾伯特氏病外)。應藉由以下標準指導研究者：

- 任何單種轉胺酶可不超過3×正常上限(ULN)。應儘快地再檢查升高達至3× ULN且包括3× ULN之單個參數，且始終在參加/隨機化之前再檢查，以排除任何實驗錯誤。
- 若總膽紅素濃度增加至高於ULN，則總膽紅素應分化為直接及間接反應膽紅素。在任何情況下，血清膽紅素應不超過1.6 mg/dL (27 μmol/L)之值。

15. 嚴重活躍的急性或慢性肝病(例如肝硬化)或具有肝毒性可能性之病狀(例如已知的膽囊或膽管疾病、急性或慢性胰臟炎)之已知病史或存在；

心血管病狀

16. 在篩檢或基線下>180或<90 mm Hg之收縮血壓或>100或<50 mm Hg之舒張血壓或惡性高血壓；

17. 分類為紐約心臟協會(New York Heart Association) III類及IV類之心臟衰竭(例如心肌病)或肥厚性心肌病之確診；

18. 篩檢之6個月或對於藥物-溶離支架1年內不穩定絞痛症、心肌梗塞、冠狀動脈繞道接枝手術或經皮冠狀動脈介入術(例如血管成形術或支架置入術)、深靜脈血栓/肺栓塞之病史；

19. 嚴重之心肌瓣膜病症或缺損(例如主動脈或二尖瓣狹窄或間隔缺損或人工心臟瓣膜之存在)；

20. 嚴重之肺高血壓；

21. 重大心臟傳導/電生理病症(例如家族性長QT症候群)之病史，或扭轉型心動過速(Torsades de Pointes)或延長QT症候群之已知家族病史，或在篩檢或基線下QTcF針對男性≥ 450 msec (弗里德瑞西

亞校正(Fridericia Correction))及針對女性 ≥ 460 msec (藉由局部ECG讀取)；

22. 經確認之顯著心律不整(例如第2 AV阻滯莫氏(Mobitz) II型/3度心傳導阻滯、SVT、VTach、自動心律轉變器/除顫器)。在休息時，具有不受控室性響應之任何當前前述之室性心律不齊(平均心跳速率 >100 次跳動/分鐘[bpm])，而不管醫學或裝置療法；

其他醫學或生命病狀

23. 對治療投與之抗體過敏之病史；

24. 胸疼痛、嚴重呼吸短促或在篩檢或基線評估期間其他安全性問題之出現；

25. 周邊靜脈通路之缺乏；

26. 活躍的癌症(亦即在當前治療下)或在過去5年需要治療之癌症，不包括非黑色素瘤皮膚癌或預後極好之癌症(例如早期前列腺癌或乳癌、子宮頸原位癌)；

27. 不受控之2型糖尿病(亦即HbA1C $\geq 8.0\%$ 或頻繁低血糖)；

28. 顯著凝血病，血小板計數少於 $75,000$ 個/ mm^3 ；

29. 在篩檢之4週內需要住院或用IV抗感染藥或抗生素治療之活躍的全身性感染；

30. 任何慢性活躍的感染(例如HIV、B型或C型肝炎、肺結核等)。

接受用於潛在肺結核感染之化學預防之個體對於研究有資格；

31. 活躍的酒精/藥物濫用，或篩檢之前 < 12 月有酒精/藥物治療；持續禁慾下篩檢前 > 12 月已成功完成酒精/藥物治療程式之個體為有資格的；

32. 個體在篩檢期間具有，根據研究者之觀點，可能干擾研究之參與、可能混淆研究結果或造成投與比麥盧單抗之額外安全性風險的

任何醫學病狀或實驗發現(例如未解釋或臨床上顯著之實驗結果)；

33. 個體計劃在12個月內離開研究區域或連續> 4週離開研究區域；

34. 無論其處於何處，均需要來自另一人之日常及規律(例如每天)輔助以完成一或多種日常生活活動(ADL；例如沐浴、穿衣、如廁)之個體；

35. 在篩檢時具有性腺功能低下(睪固酮< 250 ng/dl)之男性；

36. 在篩檢時微型精神狀態檢查(Mini Mental State Examination)評分< 24之個體；

禁止藥物

37. 隨機化前之3個月內，已知影響肌肉質量之任何療法之使用，包括雄激素、雄激素補充劑[包括非處方脫氫表雄酮(DHEA)]、促性腺激素釋放激素(GnRH)類似物、抗雄激素、抗雌激素(例如他莫昔芬(tamoxifen))、具有已知雄激素組分之孕酮(例如乙酸炔諾酮、乙酸甲地孕酮、高劑量替勃龍(tibolone) (2.5 mg)、重組人類生長激素、生長激素受體拮抗劑(例如培維索孟(pegvisomant))、口服選擇性β-2促效劑或屈大麻酚；及以肌肉合成代謝物出售之不為蛋白質之任何營養補充劑。

38. 當前參加涉及研究藥物或藥物之仿單核准適應症外使用之臨床試驗，或在過去30天(或參加之5個半衰期或直至PD作用預期返回至基線(其中更久者；或因局部調整所需而更久))內自臨床試驗未繼續，或同時參加科學上或醫學上判定與此研究不相容的任何其他類型之醫學研究。

39. 篩檢或隨機化之前，以大於或等於10毫克(mg)強的松(prednisone)當量之日劑量之進行中的皮質類固醇使用或全身性皮質類固醇使用至少3個月(在過去一年)的病史；

40. 隨機化之前6個月內，使用血管內皮生長因子(VEGF)抑制劑(例如貝伐單抗(bevacizumab))；

41. 隨機化之6個月內，使用抗體免疫抑制療法(例如，利妥昔單抗(rituximab)或iv免疫球蛋白、TNF α 抑制劑)；

42. 隨機化之3個月內，使用非抗體免疫抑制療法(例如環孢靈、甲胺喋呤、他克莫司(tacrolimus)、環磷醯胺)；

43. 篩檢前之三個月內起始之 β 阻斷劑之長期使用。

研究及參考療法：

安慰劑、比麥盧單抗70 mg、比麥盧單抗210 mg或比麥盧單抗700 mg

功效評估：

- 評估功能改良之6分鐘行走測試(6MWT)
- 評估強度之手握力強度測試
- 評估功能改良之簡易身體機能量表(SPPB)
- 評估功能改良之步態速度(GS為SPPB之組分)
- 評估功能改良之400 m行走測試
- 藉由DXA評估之總瘦體質量(LBM)及四肢骨胳質量指數(ASMI)，分別用以量測臂及腿之瘦體質量及骨骼肌質量。
- 患者報告之結果問卷

安全性評估：

- 身體檢查
- 生命體徵
- 身高及體重
- 實驗室評估
- 尿分析
- ECG

- 心動回聲圖
- 跌倒日記
- PK
- IG

其他評估：

- 三軸加速計健康監測
- PG

資料分析：

在核心研究期中在6個月所量測之主要變量(6MWT)將藉由MCP-MOD方法論分析(Pinheiro等人 (2006))。將指定三個候選級別-位置之家族之集合，且最佳對比將衍生自此等家族。

研究設計之基本原理

隨機、平行組、安慰劑對照之設計將允許在比麥盧單抗之3種不同劑量方案與安慰劑關於具有肌力退化症之老年人群之肌肉量及患者身體功能的變化之作用之間進行無偏比較。

研究人群將包含年齡在70歲或70歲以上之具有肌力退化症及肌肉相關之緩慢步態速度(GS)之特徵的男性及女性。參加此研究之人群應反映具有低骨骼肌質量及行動性限制之老年人在共同罹病、多藥療法、身體功能狀況、生理儲備及身體活動模式方面的通常不均勻性。來自此設計及人群之關於藥物安全性、耐受性、藥物動力學及藥力學之資料應在具有類似共同罹病、功能狀況及行動性限制之老年人之較大人群中提供對比麥盧單抗的可能有益或不良作用之評估。

約280名患者將以1:1:1:1比率(0 mg:70 mg:210 mg:700 mg)隨機化，每治療隊組約70名患者，其中預期每隊組60名即完成。隨機化將用以對老年樣品人群之預期不均勻性做出解釋且用以將組之間的選擇、年齡、性別及基線差異降至最低。與接受安慰劑之患者相比，預

期投與比麥盧單抗之患者在接受藥物後將展現肌肉質量(ASMI)之較大增加，且此肌肉增加將轉化成身體功能之改良，如六分鐘行走距離(6MWT)之增加、簡易身體機能量表(SPPB)評分之提高及其他次要結果可見。

完成4週之進行鍛煉程式後，預期患者在機能量度上得到稍微改良。因此，將用於在經鑑別結果中測定隨時間推移之變化之基線評估將在4週執行中時間段結束時獲得。為了跨越所有患者標準化鍛煉程式，將在整個研究中維持每週三次鍛煉環節之排程。

此研究之主要終點將為在研究藥物之24週後之6MWT期間所完成的距離。吾人假設6MWT距離中臨床上有意義的變化(>50 m)將在第25週，最後劑量後之一個月觀測到。基於初步結果，可更早觀測到對6MWT距離之積極作用。SPPB(站立平衡、4公尺步態速度(GS)及反覆的椅子站起)、400 m行走測試、手握力強度及健康狀況及功能之患者報告結果(GPAQ、SF36、EQ-5D)將提供資料，以評估肌肉量之變化對患者功能狀況改良的潛在廣泛臨床影響(參見章節6.5)。

新穎行動性監測技術可用以追蹤每天身體活動及跌倒。此探索性結果量度將用以驗證此健康監測記錄此患者人群中之跌倒及自主身體活動之能力(參見章節6.9.1)。

已將生物標記樣品併入試驗中以進一步探究使用比麥盧單抗之臨床益處之有效及可靠生物標記的鑑別，以預測與規律鍛煉組合之多次劑量治療後總瘦體質量之變化，且理想地預測功能改良(參見章節6.5及章節6.9)。

劑量/方案、治療持續時間之基本原理

劑量及頻率

此研究將評估歷經21週時間段，每4週總計六次劑量所投與之比麥盧單抗70、210或700 mg之固定i.v.劑量。

用於先前研究之mg/kg劑量之固定劑量當量基於近期比麥盧單抗肌力退化症PoC研究CBYM338X2201中之平均患者體重(70 kg)計算。六次劑量將用以評估治療對預期身體功能改良之持久性及用於機能評估範圍之時程，且用以避免受在繼續給藥下不維持之早期變化誤導(Papanicolaou等人 2013)。

已在多個研究中評估30 mg/kg比麥盧單抗之一及兩次i.v.劑量，且在年齡大至78歲之健康男性及女性以及年齡大至86歲的具有偶發性包涵體肌炎(sIBM)或肌力退化症之患者中顯示為安全的且耐受良好。來自多次劑量研究(CBYM338X2102)之安全性資料展示與30 mg/kg之單次劑量相比，3或10 mg/kg之三次劑量下改良之安全性/耐受性概況。

基於來自較早臨床研究之資料，六次每月一次700 mg (10 mg/kg當量) 比麥盧單抗之劑量預期充分地阻斷使得能夠有效響應之ActRII受體，持續總計約7個月(治療時間段)(參見圖1-2)。在特定劑量水準下，骨骼肌上受體阻斷之實際持續時間尚未確定。依據抗體生物學及老年患者人群(包括患有行動性限制之肌力退化症者)中使用比麥盧單抗之經驗，並未預期比麥盧單抗在此研究中會與個體所使用之其他藥物產生不利之相互作用。

在健康志願者(CBYM338X2101)中，針對10 mg/kg及30 mg/kg之單次劑量，藉由MRI評估之大腿肌肉體積(TMV)同等地增加，但30 mg/kg劑量之作用持續更久。在三次連續每月一次比麥盧單抗之劑量(CBYM338X2102)下，3 mg/kg及10 mg/kg下健康成人中之TMV同等地增加，但威信3 mg/kg劑量導致持續大約一週之完整受體佔據，而在10 mg/kg劑量下其為大約四週(參見章節1.1.3)。因此，3 mg/kg劑量當量(210 mg)及10 mg/kg劑量當量(700 mg)預期在肌力退化症患者之建議研究中均有效，與30 mg/kg相比具有更少副作用。在健康志願者

(CBYM338X2101)中，輸注1 mg/kg比麥盧單抗之單次劑量後，觀測到對TMV之有限且短暫的影響。因此預期1 mg/kg劑量在此研究中為非有效或最小有效之劑量。

因為3次連續每月一次劑量後報告極小積聚(基於AUCtau比較之約1.25之因子)，且因為3次劑量後達成穩態，所以6次每月一次劑量後比麥盧單抗之曝露預期與三次劑量後所觀測的相當，其已顯示為安全的且耐受良好。總計6個月之治療持續時間得到如下表中所示之食蟹獼猴中之26週毒理學研究支持。

食蟹獼猴及人類中之比較藥物動力學：

物種	性別	途徑	劑量 (mg/kg/週或mg/kg) ^a	AUC (µg*d/mL) ^b	Cmax (µg/mL)
食蟹獼猴	M (N=6)	i.v.	300	35600	11700
	F (N=6)	i.v.	300	30500	10800
人類	M+F ^c	i.v.	3	261	56.3
	(N=11)		10	1100	195

^a)針對食蟹獼猴(26週毒理學研究，每週一次投藥)及針對人類(CBYM338X2102，每月一次投藥)之多次劑量

^b) 在NOAEL (第176天)下之26週毒理學研究之最後劑量後，食蟹獼猴之AUC0-168h(亦即AUCtau)，及CBYM338X2102研究中最後劑量後人類之AUC0-28d(亦即AUCtau)。

^c)由於女性太少而不能導出概述統計，因此平均彙集之男性及女性

選擇比較劑之基本原理：

在此安慰劑對照研究中，安慰劑輸注將用作比較劑；將不使用藥物比較劑。由於若干結果量度在本質上為行為且視患者或觀測者之信念而定，因此使用安慰劑。因此，知曉治療任務可能會使重要的結果量度有所傾向。另外，安慰劑對照研究提供最佳情形以將起因於藥物之不良事件與由基礎病狀或「背景雜訊」產生之彼等事件區分開。

由於針對肌力退化症不存在審批通過之藥物療法且並不知曉比麥盧單抗是否有效，所以使用安慰劑亦在倫理上適當。

功效/藥力學評估

藥力學評估在下文詳述。研究中之功效量測將包括：

- 評估身體功能之6分鐘行走測試(6MWT)
- 評估強度之手握力強度測試
- 評估身體功能之簡易身體機能量表(SPPB)
- 評估身體功能之步態速度(GS為SPPB之組分)
- 評估身體功能之400 m行走測試
- 藉由 DXA 評估之總瘦體質量(LBM)及四肢骨胳質量指數

(ASMI)，分別用以量測臂及腿之瘦體質量及骨骼肌質量。

身體功能評估將藉由經培訓現場人員在所有位置進行以確保標準結果。

6分鐘行走測試：

6分鐘行走測試(6MWT)為簡單、經濟且可複製之測試，其量測一人在6分鐘中可行走多少公尺。隨時間推移之6MWT之重複量測已用於研究許多肌骨胳、肺部及心血管病狀且在研究藥物試驗中為經證實之結果。

患者將由測試管理員使用指令碼指示且確立測試協定。測試應基於個體(患者及測試者)地進行，不存在不為進行測試之經培訓人員之意見或支持的額外意見或支持。若在基線時需要行走幫助，則將要求患者使用最小輔助性行走幫助，根據患者觀點，其將使得患者安全地完成6MWT測試。在整個研究中，在進行所有測試時應鼓勵患者使用相同之行走幫助。出於安全性原因(例如平衡之降低)，必要時改變行走幫助以進行測試為准許的。測試應在與基線評估當天大致相同之時間下發生，以防止任何可能的日變化。只要可能相同的測試管理

員應對患者進行所有重複測試，以降低測試機能中之技術員相關之差異。

手握力強度：

手握力測力法作為代理頻繁用於臨床及研究設置以評估整體肌肉強度。Jamar®液壓手測力計為快速、可靠且易於使用之裝置，通常由不同患者人群、包括老年患者中之康復專家使用。

簡易身體機能量表：

在流行病研究及門診診所中，簡易身體機能量表(SPPB)已經展示高度預測社區居住之老年人中之後續失能、住院、收容入院及死亡(Guralnik等人 2000；Studenski等人 2003)。對於共同罹病及自報功能狀況之水準及嚴重度，即使在調節後，失能仍保持。總體而言，SPPB可視為反映若干基礎生理減弱之全球健康狀況之非特異但高度敏感之指標。

SPPB藉由量測身體功能之三個域評估下肢功能：站立平衡之維持、通常步態速度及下肢強度及能力。相應任務包括三個靜態位置，減少支撐基礎以挑戰平衡、4公尺內以通常速度行走及在不使用臂的情況下能夠自椅子起來一次且隨後連續五次。最終評分為三個任務組之組合，且使用0-12之標準化級別，其中更高的評分反映更高水準之功能。在SPPB評分上1.0之變化視為臨床上相關。

步態速度：

在6公尺路程之4公尺距離內，此研究中之步態速度將作為SPPB之一部分來評估。此測試評估個人的通常行走速度，該通常行走速度定義為個人通常自一個地點行走至另一地點(例如自一個商店行走至另一商店)之速度。

通常步態速度表示評估老年人之最適合的身體機能量度中之一者。步態速度與身體活動水準、下肢肌肉之強度之變化、虛弱及跌倒

相關(Newman等人 2003, Chandler等人 1998, Cesari等人 2005)。

步態速度為良好確立之身體功能之量度，其已展示預測不同社區居住之老年人群中之未來失能，且響應於干預(例如身體活動及康復)對身體狀況中之變化敏感(Barthuly等人 2012)。如由緩慢或下降之步態速度所量測，不良功能機能與增加之失能、住院及死亡風險有關(Studenski等人 2011)，而步態速度之提高與死亡風險之降低相關(Hardy等人 2007)。針對此等原因，已將步態速度建議為老年人群中之整體健康之關鍵指標。

400公尺行走測試：

400公尺行走測試為心肺健康、下肢肌肉功能及一般行動性之量度。在此自定時之行走測試期間，患者受到指令以其通常步伐或在無時間之任何預期的情況下行走400公尺。已將在少於15分鐘中行走400公尺之能力建議為用於社區步行之足夠能力之指標。已將『行動性失能』定義為在15分鐘或不到15分鐘中不可能性行走400公尺。健康老年人應能夠在6分鐘中完成400公尺測試(Simonsick等人 2000)。400公尺距離亦與具行動性相關之難度的通常進行之自報量度的參考距離(1/4哩)相當(Rosow及Breslau 1966)。400公尺行走為在各測試時間點下所進行之最終機能評估；在6MWT與400公尺行走評估之間將提供適當休息(最少60分鐘)。或者，可在單獨的一天進行400公尺行走測試。

藉由DXA評估之總瘦體質量及四肢骨胳質量指數(ASMI)：

雙能量X射線吸光測定法(DXA)將用以評估總瘦體質量(LBM)及四肢骨胳質量指數(ASMI)之變化。DXA儀器使用所產生之x射線源且分成兩個能量以量測骨礦物質量及軟組織，自其估計脂肪及不含脂肪之質量(或瘦體質量)。測驗為快速(約5-6 min)、精確(0.5-1%)且非侵入性的DXA掃描器具有所要求之精確度以偵測如5%那樣小之肌肉質

量變化。

自DXA掃描之輻射曝露最小。輻射保護及量測國家委員會(The National Council of Radiation Protection and Measurements, NCRP)推薦用於一般人群之不頻繁曝露之每年有效劑量極限為5,000 μSv 且10 μSv 之每年有效劑量視為可忽略的個別劑量。成年人上之DXA全身掃描之有效劑量為5 μSv 。在此研究中每個個體自DXA之輻射曝露總量將為約25 μSv 。此輻射量相當於約3.6天之背景曝露(在海平面大約0.3 $\mu\text{Sv/h}$)。

研究已展示在使用DXA掃描以測定身體組成中品質保證為重要問題。DXA儀器製造商及型號應保持一致且應在整個研究中監測其校準。為獲得一致結果，使用標準化掃描擷取協定及適當且不改變之掃描擷取及分析軟體為必需的。同樣，由於掃描解釋中之變化性，由有經驗之工作人員使用集中掃描分析為重要的。

參考文獻

以下參考文獻之全部內容，尤其與肌力退化症、肌肉質量、肌肉強度、(身體)機能、行動性、無力有關之臨床測試方法及診斷標準之其定義及描述以引用之方式併入本文中。

Barthuly AM, Bohannon RW, Gorack W (2012) Gait speed is a responsive measure of physical performance for patients undergoing short-term rehabilitation. *Gait Posture*; 36(1):61-4.

Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al (1998) Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 755-63.

Biomarkers Definitions Working Group. (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*; 69:89-95.

Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BW, et al (2005) Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people-results from the Health, Aging and Body Composition Study. J Am Geriatr Soc; 53:1675-80.

Chandler JM, Duncan PW, Kochersberger G, et al (1998) Is lower extremity strength gain associated with improvement in physical performance and disability in frail, community- dwelling elders? Arch Phys Med Rehabil;79(1):24-30.

Chen JL, Walton KL, Winbanks CE, Murphy KT, Thomson RE, Mankanji Y, Qian H, Lynch GS, Harrison CA, Gregorevic P (2014). Elevated expression of activins promotes muscle wasting and cachexia. FASEB J. Apr;28(4):1711-23.

Chen L-K, Liu L-K, Woo J, et al (2014) Sarcopenia in Asia: Consensus report of the Aisan working group for sarcopenia. JAMDA; 15 95-101.

Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al (2010) Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age and Ageing; 39: 412-423.

Dam T-T, Peters KW, Fragala M, et al. (2014) An evidence-based comparison of operational criteria for the presence of sarcopenia. J Gerontol Med Sci 69: 584-590.

Fielding R, Vellas B, Evans W, et al (2011) Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. International Working Group on Sarcopenia. J Am Med Dir Assoc;12: 249-256.

Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, et al (2004) American Society of Echocardiography Recommendations for Use of Echocardiography in Clinical Trials. J Am Soc Echocardiogr; 17:1086-1119.

Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, et al (2000) Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. J Gerontol A Biol Sci Med Sci; 55(4):M221-31.

Hardy SE, Perera S, Roumani YF, et al (2007) Improvement in usual gait speed predicts better survival in older adults. J Am Geriatr Soc; 55(11):1727-34.

Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, et al (2004) The healthcare costs of sarcopenia in the United States. J Am Geriatr Soc. Jan;52(1):80-5.

Kwon S, Perera S, Pahor M, et al (2009) What is a meaningful change in physical performance? Findings from a clinical trial in older adults (the LIFE-P study). J Nutr Health Aging. 2009 Jun;13(6):538-44.

Lee SJ, Lee YS, Zimmers TA, et al (2010) Regulation of muscle mass by follistatin and activins. Mol.Endocrinol.; 24 (10):1998-2008.

Lee SJ, Reed LA, Davies MV, et al (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.

Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, et al (2011) Sarcopenia with limited mobility: An international consensus. J Am Med Dir Assoc 12: 403-409.

Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, et al (2010) Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia- anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". Clin Nutr. Apr;29(2):154-9. doi: 10.1016/j.clnu.2009.12.004.

Newman AB, Haggerty CL, Kritchevsky SB, et al; Health ABC Collaborative Research Group (2003). Walking performance and cardiovascular response: associations with age and morbidity - the Health, Aging and Body Composition Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci; Aug; 58(8):715-20.

Papanicolaou DA, Ather SN, Zhu H, et al (2013) A phase IIA randomized, placebo-controlled clinical trial to study the efficacy and safety of the selective androgen receptor modulator (SARM), MK-0773 in female participants with sarcopenia. J Nutr Health Aging. 2013;17(6):533-43

Perera, S, Moody SH, Woodman, RC, et al (2006) Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. J Am Geriatr Soc. May;54(5):743-9

Pinheiro JC, Bornkamp B. and Bretz F. (2006). Design and analysis of dose finding studies combining multiple comparisons and modeling procedures, Journal of Biopharmaceutical Statistics, 16, 639-656

Rosow I, Breslau N (1966) A Guttman health scale for the aged. J Gerontol. Oct;21(4):556-9. Simonsick EM, Gardner AW, and Poehlman ET (2000) Assessment of physical function and exercise tolerance in older adults: reproducibility and comparability of five measures. Aging (Milano). Aug;12(4):274-80

Stabin MG (2009); Nuclear Medicine Radiation Risks. J Nucl Med. Feb 17.

Studenski SA, Peters KW, Alley DE, et al (2014) The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, study description, conference recommendations and final estimates. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 69(5): 547-558.

Studenski S, Perera S, Patel K, et al (2011) Gait speed and survival in older adults. JAMA; 305(1):50-8.

Studenski S, Perera S, Wallace D, et al (2003) Physical performance measures in the clinical setting. J Am Geriatr Soc; 51(3):314-22.

Tomlinson B, Cruickshank JM, Hayes Y, et al (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; 105: 665-672.

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

縮寫/定義：

6MWT	6分鐘行走測試
abs	絕對
ADA	抗藥物抗體
AE	不良事件
AF	心房顫動
ALT	丙胺酸轉胺酶
ALP	鹼性磷酸酶

ANCOVA	共變數分析
ActRIIA/B	II型活化素受體A及B
AST	天冬胺酸轉胺酶
AWGS	亞洲肌力退化症工作組
b.i.d.	一天兩次
BMI	身體質量指數
BUN	血尿素氮
CD-ROM	緊密光碟-唯讀記憶體
CFR	美國聯邦法規
CK	肌酐激酶
CRF	病例報告/記錄表格(紙質或電子)
CO ₂	二氧化碳
CRO	合同研究組織
C-SSRS	哥倫比亞自殺嚴重度評定量表
CTC	常見毒性標準
CV	變異係數
EC	倫理委員會
ECG	心電圖
EDC	電子資料擷取
ELISA	酶聯結免疫吸附分析法
EWGSOP	歐洲老年肌力退化症工作組
DMC	資料監測委員會
FDA	食品與藥物管理局
FSH	促卵泡激素
GCP	優良臨床實踐
GDF-11	生長分化因子11

γ -GT	γ -麩胺醯轉移酶
GLP	優良實驗室實踐
GS	步態速度
h	小時
HIV	人類免疫缺乏病毒
ICH	人用藥品註冊技術要求國際協調會
IEC	獨立倫理委員會
i.v.	靜脈內
IRB	機構審查委員會
IRT	互動響應技術
LFT	肝功能測試(升高之血清轉胺酶及/或膽紅素水準)
LDH	乳酸去氫酶
LIVI	小瓶中之液體
LLQ	定量下限
LLN	正常下限
MedDRA	用於監管活動之醫學詞典
mg	毫克
MI	心肌梗塞
ml	毫升
MMSE	微型精神狀態檢查
OC/RDC	臨床試驗資料管理系統/遠端資料擷取
o.d.	一天一次
PA	前後方向
PD	藥力學
PIQ	蛋白質攝入問卷
PK	藥物動力學

p.o.	口服
PRO	患者報告之結果
RBC	紅血球
REB	研究倫理委員會
SAE	嚴重不良事件
SCID	嚴重聯合免疫缺乏
SD	標準差
SGOT	血清麩胺草乙酸轉胺酶
SGPT	血清麩胺丙酮酸轉胺酶
sIBM	偶發性包涵體肌炎
SPPB	簡易身體機能量表
SUSAR	疑似未預期之嚴重不良反應
TBL	總膽紅素
TGF- β	轉型生長因子 β
TK	毒物動態學
TMDD	標靶介導之藥物處置
TMV	大腿肌肉體積
ULN	正常上限
ULQ	定量上限
WBC	白血球
WHO	世界衛生組織
WOCBP	具有生育可能性之女性

C_{max}：藥物投與後所觀測之最大血漿(或血清或血液)濃度[質量/體積]

C_{min}：藥物投與後所觀測之最低血漿(或血清或血液)濃度[質量/體積]

Tmax：藥物投與後達至最大濃度之時間[時間]

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 瑞士商諾華公司
<120> 用於治療肌力退化症之肌肉生長抑制素(MYOSTATIN)或活化素(ACTIVIN)拮抗劑
<130> PAT056568-WO-PCT

<160> 9
<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<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> 人工

<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> 人工

<220>

<223> 重鏈CDR3

<400> 3

Gly Gly Trp Phe Asp Tyr
1 5

<210> 4

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工

<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> 人工

<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> 人工

<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> 人工

<220>
<223> 輕鍵

<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> 人工

<220>
<223> 輕鍵

<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 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> 9
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工

<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 Gln 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 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305 310 315 320

Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440

申請專利範圍

1. 一種肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其用於治療患有年齡相關之肌力退化症之人類患者。
2. 如請求項1所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中該等人類患者為年齡在50歲或50歲以上、較佳60歲或60歲以上、更佳65歲或65歲以上、甚至更佳70歲或70歲以上之男性或絕經後女性。
3. 如請求項1或2所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中該肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑為抗ActRII受體抗體。
4. 如請求項3所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中該抗ActRII受體抗體為比麥盧單抗(bimagrumab)。
5. 如請求項4所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中該肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑以每4週一次約70 mg之給藥方案經靜脈內投與。
6. 如請求項4所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中該肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑以每4週一次約210 mg之給藥方案經靜脈內投與。
7. 如請求項4所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中該肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑以每4週一次約700 mg之給藥方案經靜脈內投與。
8. 如請求項1至7中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中該治療包含增加骨骼肌質量，由在治療下最遲24週後，根據身體質量指數(BMI)調整之AL(B)M增加，針對男性達到至少0.789 kg或針對女性達到至少0.512 kg的值所指示，該AL(B)M藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)量測；及增加肌肉強

度，由在治療下最遲24週後，在手握力強度測試中針對男性達到至少26 kg或針對女性達到至少16 kg的值所指示。

9. 如請求項1至7中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中該治療包含增加骨骼肌質量，由在治療下最遲24週後，增加四肢骨骼肌指數(ASMI)，針對男性達到至少7.26 kg/m²或針對女性達到至少5.5 kg/m²的值所指示，該ASMI定義為四肢骨骼肌質量除以身高之平方，且ASMI藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)量測；及增加肌肉強度，由在治療下最遲24週後，在手握力強度測試中，針對男性達到至少30 kg或針對女性達到至少20 kg的值所指示。
10. 如請求項1至7中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中該治療包含增加身體機能(或增加行動性)，由與治療前之資料(基線)相比，4 m路程內步態速度(4MGS)增加至少0.05 m/s所指示；及由在治療下最遲24週後，針對男性達到至少7.26 kg/m²或針對女性達到至少5.5 kg/m²的值之四肢骨骼肌指數(ASMI)增加所指示之(骨骼)肌肉質量增加，該ASMI定義為四肢骨骼肌質量除以身高之平方且藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)量測。
11. 如請求項1至10中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中肌力退化症由如由針對男性 ≤ 0.789 kg或針對女性 ≤ 0.512 kg的根據身體質量指數(BMI)調整之AL(B)M所指示之低肌肉質量標準所定義，該AL(B)M藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)量測；且由如由該手握力強度測試中針對男性 < 26 kg或針對女性 < 16 kg的值所指示之低肌肉強度標準所定義。
12. 如請求項1至10中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中肌力退化症由如由針對男性 ≤ 7.26 kg/m²或針對女性 $\leq$

5.5 kg/m²的四肢骨骼肌指數(ASMI)所指示之低肌肉質量標準所定義，該ASMI定義為四肢骨骼肌質量除以身高之平方，該ASMI藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)量測；且由如由該手握力強度測試中針對男性< 30 kg或針對女性< 20 kg的值所指示之低肌肉強度標準所定義。

13. 如請求項1至10中任一項所使用之肌肉生長抑制素或活化素拮抗劑，其中肌力退化症由≤ 1 m/s、較佳≤ 0.8 m/s或更佳< 0.8 m/s之4 m路程內步態速度所指示的低身體機能(或行動性限制)標準所定義，且由如由針對男性≤ 7.26 kg/m²或針對女性≤ 5.5 kg/m²的四肢骨骼肌指數(ASMI)所指示之該低肌肉質量標準所定義，該ASMI定義為四肢骨骼肌質量除以身高之平方，該ASMI藉由雙能量X射線吸光測定法(DXA)量測。
14. 一種醫藥組合物，其包含如請求項4至13中任一項所使用之比麥盧單抗，其中該組合物呈濃縮之水溶液提供，且其中比麥盧單抗之濃度為100至200 mg/mL，較佳為135至165 mg/mL，更佳為約150 mg/mL。
15. 如請求項14之醫藥組合物，其中該濃縮水溶液使用等張水溶液、較佳5%右旋糖稀釋，以用於靜脈內投藥，且其中該經稀釋溶液中比麥盧單抗之濃度為0.2至10 mg/mL。
16. 如請求項15之醫藥組合物，其中該經稀釋溶液以1-10 mL/min、較佳2-4 mL/min之輸注流動速率經靜脈內投與。

圖式

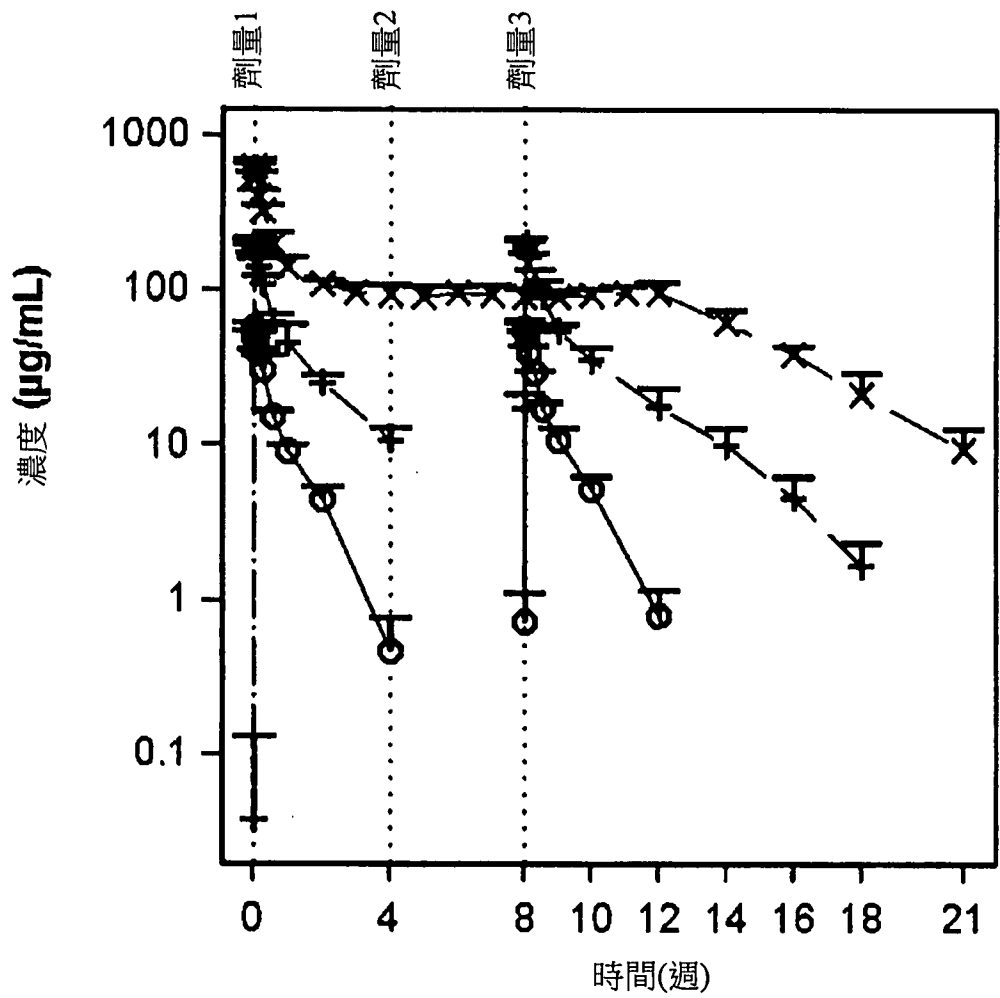


圖1