

【發明說明書】

【中文發明名稱】

以抗-CD52抗體治療多發性硬化症

【英文發明名稱】

TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS WITH ANTI-CD52
ANTIBODIES

【技術領域】

【先前技術】

CD52為經糖基化、糖基化磷脂醯肌醇(GPI)錨定之細胞表面蛋白，其大量($\geq 500,000$ 個分子/細胞)見於各種正常及惡性淋巴細胞(例如，T細胞及B細胞)上。參見例如Hale等人，*J Biol Regul Homeost Agents* 15:386-391 (2001)；Huh等人，*Blood* 92: Abstract 4199 (1998)；Elsner等人，*Blood* 88:4684-4693 (1996)；Gilleece等人，*Blood* 82:807-812 (1993)；Rodig等人，*Clin Cancer Res* 12:7174-7179 (2006)；Ginaldi等人，*Leuk Res* 22:185-191 (1998)。CD52以較低含量在骨髓細胞，諸如單核細胞、巨噬細胞及樹突狀細胞上表現，幾乎無表現見於成熟自然殺手(NK)細胞、嗜中性球及血液幹細胞上。Id. CD52亦由附睪及輸精管中之上皮細胞產生，且在傳遞通過生殖道期間由精子獲得(Hale等人，2001, *supra*；Domagala等人，*Med Sci Monit* 7:325-331 (2001))。CD52之確切生物功能仍不明確，但一些證據表明，其可涉及T細胞遷移及共刺激(Rowan等人，*Int Immunol* 7:69-77 (1995)；Masuyama等人，*J Exp Med* 189:979-989 (1999)；Watanabe等人，*Clin Immunol* 120:247-259 (2006))。

阿倫單抗為人類化抗人類CD52單株抗體，其呈現有效活體外細胞毒性效果(抗體依賴性細胞介導性細胞毒性(ADCC)及補體依賴性細胞毒性(CDC))以及活體內有效淋巴球耗乏活性。阿倫單抗經批准用於治療慢性淋巴球性白血病(以 Campath-1H[®]、Campath[®] 或 MabCampath[®]出售)。阿倫單抗亦已經批准用於治療復發性形式之多發性硬化症(MS)，包括活動性疾病之復發緩解型MS (RRMS) (以 Lemtrada[®]出售)。由於其安全概況，通常建議為對以其他MS藥物的預先治療已具有不足的回應之患者保留Lemtrada[®]。

MS為影響中樞神經系統之慢性、免疫介導性發炎及神經退化性疾病。其特徵在於由發炎、脫髓鞘及軸突損傷及缺失導致喪失運動及感覺功能(Friese等人, Nat Rev Neurol. 10(4):225-38 (2014); Trapp及 Nave, Ann Rev Neurosci. 231:247-69 (2008))。隨著疾病發展，MS患者顯示廣泛範圍之愈來愈多的肢體失能、疲勞、疼痛及認知障礙的重度臨床症狀。MS在全世界影響超過兩百萬人，且在女性中之流行率比男性高至少2至3倍。其對患者之生活品質具有顯著影響，且預計平均縮短患者壽命五至十年。

儘管各種疾病改變治療(DMT)之商業上可獲得性，在MS治療中仍有顯著未滿足的臨床需要。現行DMT不滿足全部範圍之MS群體，且關於安全性及耐受性具有侷限性。許多DMT具有不便的給藥方案及/或投與模式。未滿足的臨床需要對於進行性MS尤其高。抗CD20抗體奧克珠單抗(ocrelizumab, Ocrevus[®])近來在美國經批准用於治療原發性進行性MS。Betaferon[®] (干擾素β-1b)已在EU經批准以治療活動性疾病之繼發性進行性MS。但仍需要具有更有利的益處:風險概況之高

功效療法以促進各種嚴重程度之MS的積極治療範例。

【發明內容】

本發明提供使用抗人類CD52抗體AB1或相關抗體以用於MS治療之方法。針對兩種復發性形式及進行性形式之MS，MS治療實現出人意料地安全及有效的結果。

在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要之患者(例如，人類患者)之多發性硬化症(MS)的方法，該方法包含以12-60 mg之第一劑量向患者投與人類化單株抗人類CD52 IgG₁抗體，其重鏈互補決定區(CDR)1-3及輕鏈CDR1-3分別包含SEQ ID NO:5-10之胺基酸序列，且在間隔12或更多個月之後，以12-60 mg之第二次劑量向患者投與抗體。在一些實施例中，抗人類CD52抗體包含分別具有SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之胺基酸序列之重鏈可變域及輕鏈可變域。在其他實施例中，抗體包含以下、由以下組成、或基本上由以下組成：分別具有SEQ ID NO:1及SEQ ID NO:2之胺基酸序列之重鏈及輕鏈，重鏈中有或無C端離胺酸。

患者可患有繼發性進行性多發性硬化症(SPMS)(有或無復發)、原發性進行性多發性硬化症(PPMS)、進行性復發性多發性硬化症(PRMS)或復發性多發性硬化症(RMS)。

在一些實施例中，抗CD52抗體藉由靜脈內輸注向患者投與。舉例而言，向患者投與抗CD52抗體，經1-5天以60 mg之第一劑量向患者投與(例如，12 mg/天5天)，且經1-3天以36 mg之第二劑量向患者投與(例如，12 mg/天3天)。在一些實施例中，抗CD52抗體以48 mg之第一劑量及48 mg之第二劑量向患者投與，各經1-4天(例如，12 mg/天4

天)向患者投與。

在一些實施例中，抗CD52抗體藉由皮下注射向患者投與。舉例而言，抗CD52抗體以60 mg之第一劑量及60 mg之第二劑量向患者投與。在一些實施例中，抗CD52抗體以60 mg之第一劑量及36 mg之第二劑量向患者投與。在一些實施例中，抗CD52抗體以36 mg之第一劑量及36 mg之第二劑量向患者投與。在一些實施例中，抗CD52抗體以48 mg之第一劑量及48 mg之第二劑量向患者投與。可以單次注射(亦即，在單個注射部位)或以多次注射(亦即，在多個注射部位)向患者投與各劑量之抗CD52抗體。

在投與抗CD52抗體之前、期間及/或之後，患者可用皮質類固醇(例如，糖皮質激素，諸如甲基潑尼龍(methylprednisolone))、抗組織胺劑、退熱劑或非類固醇消炎藥(NSAID，例如布洛芬(ibuprofen)或萘普生(naproxen))進行藥物治療。舉例而言，在抗體投與之前，可以甲基潑尼龍、布洛芬或萘普生治療患者，且視情況在抗體投與之後以此等藥物中之一或多者治療患者。在一些實施例中，以600 mg萘普生每日兩次(BID)經口(PO)治療患者，64 mg/天甲基潑尼龍PO治療2天，或在抗體投與之前100 mg甲基潑尼龍PO治療。

在本發明之MS治療方法之一些實施例中，患者可相隔12或更多個月，例如相隔12個月、相隔18個月、或相隔24個月以抗CD52抗體給藥。在一些實施例中，第二劑量與第一劑量相同或少於第一劑量。若患者顯示疾病之更新的MS活性或惡化，或在上次給藥後之某一間隔(例如，上次給藥後6個月、48週、12個月、18或24個月)甚至在不存在疾病之更新的MS活性或惡化下，則除最初的兩種劑量之外，可

給予他/她一或多種其他劑量之抗CD52抗體。其他劑量可為12-60 mg/劑量，且可例如與先前劑量相同或少於先前劑量。在一些實施例中，在顯示疾病之更新的MS活性或惡化時，以第一劑量及第二劑量中之各者及以其他劑量給予患者36 mg、48 mg或60 mg之固定劑量之AB1。

在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要之人類患者之多發性硬化症(例如，RMS、SPMS (有或無復發)、PPMS或PRMS)的方法，該方法包含藉由皮下注射以60 mg之第一劑量向患者投與抗人類CD52抗體，其重鏈及輕鏈分別包含SEQ ID NO:1及SEQ ID NO:2之胺基酸序列，且在第12個月，藉由皮下注射以60 mg之第二劑量向患者投與抗體。第一劑量及第二劑量中之各者可以單次注射向患者投與。在抗體投與之前，可以皮質類固醇、抗組織胺劑、退熱劑或NSAID PO治療患者，且/或在抗體投與之後，可以如上所述之此等藥物中之一或多種治療患者。在某些實施例中，在抗體投與之前及/或之後可以阿昔洛韋(acyclovir)及/或甲基潑尼龍PO治療患者。舉例而言，自各抗體治療療程之第一天開始，可每日兩次以200 mg之阿昔洛韋治療患者28天。

本發明亦提供將本文所述之AB1或相關抗CD52抗體用於製造根據本文所述之治療方法治療有需要之人類患者的MS之藥劑之用途。在一些實施例中，治療包含以下或由以下組成：以12-60 mg之第一劑量投與抗體，且在間隔12或更多個月之後，以12-60 mg之第二次劑量投與。在某些實施例中，抗體藉由皮下注射向患者投與。在某些實施例中，抗體為人類化單株抗人類CD52 IgG₁抗體，其重鏈CDR1-3及輕

鏈CDR1-3分別包含SEQ ID NO:5-10之胺基酸序列。

本發明進一步提供本文所述之AB1或相關抗CD52抗體，其用於根據本文所述之治療方法治療有需要之人類患者的MS。在一些實施例中，治療包含以下或由以下組成：以12-60 mg之第一劑量投與抗體，且在間隔12或更多個月之後，以12-60 mg之第二次劑量投與。在某些實施例中，抗體藉由皮下注射向患者投與。在某些實施例中，抗體為人類化單株抗人類CD52 IgG₁抗體，其重鏈CDR1-3及輕鏈CDR1-3分別包含SEQ ID NO:5-10之胺基酸序列。

本發明中亦提供含有單次劑量(例如，12 mg、24 mg、36 mg、48 mg或60 mg)之本文所述之AB1或相關抗CD52抗體的製品、套組及裝置(例如，預填充、單次使用針筒或注射器)，以根據本文所述之治療方法使用。在一些實施例中，製品、套組或裝置用於治療有需要之人類患者之MS。在一些實施例中，治療包含以下或由以下組成：以12-60 mg之第一劑量投與抗體，且在間隔12或更多個月之後，以12-60 mg之第二次劑量投與。在特定實施例中，抗體藉由皮下注射(例如，單次劑量之抗CD52抗體可在用於皮下遞送之容器中)投與。因此，本發明之套組可包含，例如，(1)包含12-60 mg (例如，60 mg)之單次劑量的抗體之容器，其中該容器用於皮下遞送；及(2)與容器有關之標籤。本發明之製品可包含，例如，包含12-60 mg (例如，60 mg)之單次劑量的抗體之容器，其中該容器用於皮下遞送。在某些實施例中，抗體為人類化單株抗人類CD52 IgG₁抗體，其重鏈CDR1-3及輕鏈CDR1-3分別包含SEQ ID NO:5-10之胺基酸序列。在特定實施例中，抗體包含分別具有SEQ ID NO:1及SEQ ID NO:2之胺基酸序列之重鏈

及輕鏈。

【圖式簡單說明】

圖1為展示AB1之臨床研究設計之草圖。

圖2A及圖2B為展示在臨床研究中靜脈內(IV) (圖2A；1 mg、3.5 mg或12 mg)或皮下(SC) (圖2B；12 mg、36 mg或60 mg)給予單次劑量之藥物的患者中隨時間AB1之平均血清濃度的圖式。

圖3A為展示在臨床研究中給予單次IV劑量之安慰劑或1 mg、3.5 mg或12 mg之AB1的患者之淋巴球計數的圖式。EOS：研究結束。CS：皮質類固醇(甲基潑尼龍)。IB：布洛芬。Premed：預藥物治療(抗體投與之前、或之前及之後給予)。

圖3B為展示在臨床研究中給予單次SC劑量之安慰劑或12 mg、36 mg或60 mg之AB1的患者之淋巴球計數的圖式。EOS：研究結束。IB：布洛芬。Premed：預藥物治療(抗體投與之前、或之前及之後給予)。Prophyl：預防(抗體投與之後給予)。

圖4A為展示在臨床研究中給予單次IV劑量之安慰劑或1 mg、3.5 mg或12 mg之AB1的患者之漿細胞樣樹突狀細胞(pDC)計數的圖式。EOS：研究結束。CS：皮質類固醇(甲基潑尼龍)。IB：布洛芬。Premed：預藥物治療(抗體投與之前、或之前及之後給予)。

圖4B為展示在臨床研究中給予單次SC劑量之安慰劑或12 mg、36 mg或60 mg之AB1的患者之pDC計數的圖式。EOS：研究結束。IB：布洛芬。Premed：預藥物治療(抗體投與之前、或之前及之後給予)。Prophyl：預防(抗體投與之後給予)。

圖5A為展示在臨床研究中給予單次IV劑量之安慰劑或1 mg、3.5

mg或12 mg之AB1的患者之自然殺手(NK)細胞計數的圖式。EOS：研究結束。CS：皮質類固醇(甲基潑尼龍)。IB：布洛芬。Premed：預藥物治療(抗體投與之前、或之前及之後給予)。

圖5B為展示在臨床研究中給予單次SC劑量之安慰劑或12 mg、36 mg或60 mg之AB1的患者之NK細胞計數的圖式。EOS：研究結束。IB：布洛芬。Premed：預藥物治療(抗體投與之前、或之前及之後給予)。Prophyl：預防(抗體投與之後給予)。

圖6A為展示在臨床研究中給予單次IV劑量之安慰劑或1 mg、3.5 mg或12 mg之AB1的患者之CD4⁺ T細胞計數的圖式。EOS：研究結束。CS：皮質類固醇(甲基潑尼龍)。IB：布洛芬。Premed：預藥物治療(抗體投與之前、或之前及之後給予)。

圖6B為展示在臨床研究中給予單次SC劑量之安慰劑或12 mg、36 mg或60 mg之AB1的患者之CD4⁺ T細胞計數的圖式。EOS：研究結束。IB：布洛芬。Premed：預藥物治療(抗體投與之前、或之前及之後給予)。Prophyl：預防(抗體投與之後給予)。

圖7A為展示在臨床研究中給予單次IV劑量之安慰劑或1 mg、3.5 mg或12 mg之AB1的患者之CD8⁺ T細胞計數的圖式。EOS：研究結束。CS：皮質類固醇(甲基潑尼龍)。IB：布洛芬。Premed：預藥物治療(抗體投與之前、或之前及之後給予)。

圖7B為展示在臨床研究中給予單次SC劑量之安慰劑或12 mg、36 mg或60 mg之AB1的患者之CD8⁺ T細胞計數的圖式。EOS：研究結束。IB：布洛芬。Premed：預藥物治療(抗體投與之前、或之前及之後給予)。Prophyl：預防(抗體投與之後給予)。

圖8A為展示在臨床研究中給予單次IV劑量之安慰劑或1 mg、3.5 mg或12 mg之AB1的患者之CD19⁺ B細胞計數的圖式。EOS：研究結束。CS：皮質類固醇(甲基潑尼龍)。IB：布洛芬。Premed：預藥物治療(抗體投與之前、或之前及之後給予)。

圖8B為展示在臨床研究中給予單次SC劑量之安慰劑或12 mg、36 mg或60 mg之AB1的患者之CD19⁺ B細胞計數的圖式。EOS：研究結束。IB：布洛芬。Premed：預藥物治療(抗體投與之前、或之前及之後給予)。Prophyl：預防(抗體投與之後給予)。

圖9A為展示在臨床研究中，在給予單次IV劑量之安慰劑或1 mg、3.5 mg或12 mg之AB1的患者之淋巴球再生期間CD4⁺ T細胞中之調節T (Treg)細胞的百分比的圖式。EOS：研究結束。CS：皮質類固醇(甲基潑尼龍)。IB：布洛芬。Premed：預藥物治療(抗體投與之前、或之前及之後給予)。

圖9B為展示在臨床研究中，在給予給予單次SC劑量之安慰劑或12 mg、36 mg或60 mg之AB1的患者之淋巴球再生期間CD4⁺ T細胞中之調節T (Treg)細胞的百分比的圖式。EOS：研究結束。IB：布洛芬。Premed：預藥物治療(抗體投與之前、或之前及之後給予)。Prophy：預防(抗體投與之後給予)。

圖10A-圖10D為展示在臨床研究中給予單次IV劑量之安慰劑或1 mg、3.5 mg或12 mg之AB1的患者之IFN- γ (A)、IL-6 (B)、TNF- α (C)及IL-1 β (D)隨時間之含量的展示。CS：皮質類固醇(甲基潑尼龍)。IB：布洛芬。Premed：預藥物治療(抗體投與之前、或之前及之後給予)。

圖 11A-11D 為展示在臨床研究中給予單次 SC 劑量之安慰劑或 12 mg、36 mg 或 60 mg 之 AB1 的患者之 IFN- γ (A)、IL-6 (B)、TNF- α (C) 及 IL-1 β (D) 隨時間之含量的展示。IB：布洛芬。Premed：預藥物治療 (抗體投與之前、或之前及之後給予)。Prophy：預防 (抗體投與之後給予)。

圖 12 為展示相對於 AB1 之所觀測濃度，如由群體藥物動力學 (popPK) 模型預測之 AB1 的群體 (左) 及個體 (右) 濃度的一對適配度圖。虛線標誌 1:1 適配。

圖 13 為展示在以 1 mg、3.5 mg、12 mg、36 mg 或 60 mg 之劑量靜脈內 (IV) 及皮下 (SC) 投與 AB1 之情況下隨時間的中值絕對 T 細胞計數 (細胞/nL) 的圖式。圖 14 為展示相對於所觀測之 T 淋巴球數，由基於機制之 PK/藥效學 (PD) 模型預測之群體 (左) 及個體 (右) T 淋巴球數的一對適配度圖。虛線標誌 1:1 適配。

圖 15 為展示在以 12、24、36、48 或 60 mg 投與單次皮下劑量之 AB1 後的第 1 個月，如藉由基於機制之 PK/PD 模型預測之 T 淋巴球耗乏的程度的一對圖式。左：中值 T 細胞計數。右：基線 T 細胞計數上方中值 T 細胞計數之百分比。虛線表示在阿倫單抗研究 CAMMS323 及 CAMMS324 (彙集) 中在第 1 個月中值絕對 T 細胞計數。各劑量下之三角形/誤差條指示在有 500 個虛擬 MS 患者之 100 個臨床試驗中在各試驗中以各劑量單次劑量皮下投與 AB1 之後的第 1 個月 T 細胞計數之模型預測之中值 (5 百分點-95 百分點)。

圖 16 為展示在以每劑量 60 mg 兩次皮下給藥 AB1 之後基於機制之 PK/PD 模型預測之中值 T 淋巴球計數的圖式。左邊的點及右邊的點表

示分別在阿倫單抗研究CAMMS323及CAMMS324 (彙集)中在第一及第二阿倫單抗治療之後1個月的中值絕對T細胞計數；實踐指示在各試驗中有500個虛擬MS患者之100個臨床試驗中，以12個月的間隔在每劑量60 mg兩次皮下給藥AB1之後模型預測之中值T細胞計數。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張來自2017年4月21日申請之美國臨時專利申請案62/488,630；2017年10月20日申請之美國臨時專利申請案62/575,119；及2018年3月23日申請之美國臨時專利申請案62/647,301的優先權。彼等申請案之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

序列表

本申請案含有序列表，該序列表已以ASCII格式、以電子方式提交且以全文引用之方式併入本文中。2018年4月17日形成之序列表之電子複本命名為022548_WO031_SL.txt，且大小為10,330位元組。

本發明提供以AB1或相關抗體(諸如具有與AB1相同的重鏈及輕鏈CDR或相同的重鏈及輕鏈可變域之抗體(例如，人類化IgG₁抗體))對復發性及進行性MS之安全及有效的治療。AB1為人類化抗人類CD52 IgG₁抗體。「人類化」抗體係指抗體之構架區序列及恆定區序列衍生自人類序列之抗體。在一些情況下，彼等構架區及恆定區序列可已相對於同源人類序列經修飾，例如以降低免疫原性、提高親和力及/或提高抗體之穩定性。

AB1在各重鏈中具有單個N鍵聯糖基化位點。AB1之計算分子量(不包括碳水化合物)為約150 kDa。在結合至細胞表面CD52之後，抗

體可觸發含CD52之細胞之ADCC及CDC。因為人體內大多數含CD52之細胞為淋巴球(例如，T細胞及B細胞)，所以AB1或相關抗體為適用於可得益於淋巴球耗乏之患者的有效淋巴球耗乏劑。亦參見WO 2010/132659，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

AB1抗體之重鏈序列(SEQ ID NO:1)展示於以下，其可變域序列為粗體字及斜體字(SEQ ID NO:3)，且其CDR1-3 (分別為SEQ ID NO:5-7)在方框中：

EVQLVESGGG ***LVQPGGSLRL*** ***SCAAS*****GFPFS** ***NYWMNWVRQA*** ***PGKGLEWVGQ***
IRLKSNNYAT ***HYAESVKGRF*** ***TISRDDSKNS*** ***LYLQMNSLKT*** ***EDTAVYYCTP***
IDYWGQGT***TV******SS***ASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEP
VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL GTQTYICNVN
HKPSNTKVDK KVEPKSCDKT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI
SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV
SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP
SRDELTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSGDS
FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK
(SEQ ID NO:1)

AB1抗體之輕鏈序列(SEQ ID NO:2)展示於以下，其可變域序列為粗體字及斜體字(SEQ ID NO:4)，且其CDR1-3 (分別為SEQ ID NO:8-10)在方框中：

DIVMTQTPLS ***LSVTPGQPAS*** ***ISCKSSQSLL*** ***YSNGKTYLNW*** ***VLQKPGQSPQ***
RLIYLVSKLD ***SGVPDRFSGS*** ***GSGTDFTLKI*** ***SRVEAEDVGV*** ***YYCVQGSFHF***
T***FGQGT******KLEI*** KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC (SEQ ID NO:2)

AB1在與阿倫單抗不同的抗原決定基結合至人類CD52，僅有一部分重疊。結晶學分析展示AB1更接近地結合至人類CD52 (GQNDTSQTSSPS；SEQ ID NO:11)上之N鍵聯糖基化位點。AB1接觸殘基5、7-9、11及12，而阿倫單抗接觸殘基6-12。認為此差異導致相比於阿倫單抗，具有不同物理特徵之抗原決定基與AB1之更深結合袋

及阿倫單抗之更淺結合袋的結合相互作用。

本發明中使用之AB1及相關抗體可在例如哺乳動物宿主細胞，諸如CHO細胞、NS0細胞、COS細胞、293細胞及SP2/0細胞中表現。在一些實施例中，移除抗體之重鏈之C端離胺酸。抗體可例如以粉末形式(例如，凍乾形式)或以醫藥水溶液提供，該粉末形式在向患者投與之前在適合之醫藥溶液(例如，磷酸鹽緩衝生理鹽水)復原。在一些實施例中，將包含抗CD52抗體之醫藥組合物提供於製品或套組中，諸如包含含有組合物之容器及與容器有關的標籤的套組。容器可為單獨使用容器，諸如單獨使用瓶(boule)或小瓶，或單獨使用預填充針筒或注射器(用於皮下[SC]遞送)。在一些實施例中，容器以諸如12 mg、24 mg、36 mg、48 mg、60 mg或90 mg之抗體的量含有單次劑量之抗CD52抗體(例如，AB1)，其中容器可為小瓶或預填充針筒或注射器。在一些實施例中，製品或套組包含該等容器中之一個或兩個。在某些實施例中，製品或套組亦包含皮質類固醇、抗組織胺劑、退熱劑或NSAID，例如以用於在投與抗體之前及/或之後經口治療患者。在特定實施例中，製品或套組包含阿昔洛韋及/或甲基潑尼龍。

多發性硬化症之類型

MS，亦稱為播散性硬化症，為在其臨床、病理及放射學表現中表徵為大量不均一性的複雜疾病。其為自體免疫症狀，其中免疫系統攻擊中樞神經系統，導致脫髓鞘(Compston及Coles, Lancet 372(9648):1502-17 (2008))。MS破壞稱為髓鞘之脂肪層，其環繞且電絕緣神經纖維。幾乎任何神經症狀可出現疾病，其通常發展為生理及認知失能(Compston及Coles, 2008)。新的症狀可呈離散攻擊(復發性形

式)出現，或隨時間緩慢積累(進行性形式) (Lublin等人, *Neurology* 46(4):907-11 (1996))。在各攻擊之間，症狀可完全消失(緩解)，但尤其隨著疾病發展，永久性神經問題常常出現(Lublin等人, 1996)。已描述發展之數種次型或模式，且其對於預後以及治療性決策為重要的。在1996年，美國國家多發性硬化症協會(the United States National Multiple Sclerosis Society)標準化四個次型定義：復發緩解型、繼發性進行性、原發性進行性及進行性復發性(Lublin等人, 1996)。

復發緩解型次型(RRMS)的特徵在於不可預測的急性攻擊，稱為惡化或復發，繼之以相對安靜(緩解)且無疾病活性之新標誌的數月至數年的週期。此描述患有MS之大多數個體之最初病程。RRMS為最非均勻及複雜表型之疾病，表徵為不同程度之疾病活性及嚴重性，尤其在早期階段。發炎為主要的，但亦存在神經退化。脫髓鞘在急性復發期間出現，持續數天至數月，繼之以在不存在疾病活性之緩解週期期間部分或完全恢復。RRMS影響約65-70%之MS群體，且往往會發展為繼發性進行性MS。

繼發性進行性MS (SPMS)開始於復發緩解型病程，但隨後發展為各急性攻擊之間之進行性神經衰退而無任何確切緩解週期，即使偶爾復發，可呈現出輕微緩解或平穩段。在經批准之疾病改變療法的可獲得性之前，自MS之天然病史研究之資料證明一半的RRMS患者將在10年內轉變為SPMS，且90%在25年內轉變為SPMS。SPMS影響大約20-25%的所有患有MS之人。

原發性進行性次型(PPMS)的特徵在於在最初的MS症狀出現之後失能之逐漸但穩定的發展而無明顯的緩解(Miller等人, *Lancet Neurol*

6(10):903-12 (2007))。其特徵在於自發作失能發展，伴隨有偶爾暫時的輕微改善或平穩段。小百分比之PPMS患者可經歷復發。大約10%之所有患有MS之個體患有PPMS。原發性進行性次型之發作之年齡通常晚於其他次型(Miller等人, 2007)。男性及女性同等地受影響。

進行性復發性MS (PRMS)之特徵在於穩定的神經衰退，伴隨有急性攻擊，其可能或可能不會繼之以一些恢復。此在上文描述之所有次型中最不常見。

亦已描述具有非標準行為之病例，有時稱為邊緣型形式之MS (Fontaine, Rev. Neurol. (Paris) 157 (8-9 Pt 2):929-34 (2001))。此等形式包括德維奇病(Devic's disease)、巴洛同心性硬化症(Balo concentric sclerosis)、希爾德氏彌漫性硬化症(Schilder's diffuse sclerosis)及馬堡多發性硬化症(Marburg multiple sclerosis) (Capello等人, Neurol. Sci. 25 Suppl 4:S361-3 (2004)；Hainfellner等人, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 55(12):1194-6 (1992))。

調節短語「復發性形式之MS」(RMS)通常涵蓋伴隨有復發之RRMS及SPMS兩者。短語通常係指三種不同患者次型：伴隨有復發之RRMS、SPMS，及在MRI上具有在時間及空間播散病灶之跡象的臨床上分離的脫髓鞘事件(參見例如 European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use's 「Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis」 (Rev. 2, 2015))。

多發性硬化症之治療

本發明係關於以AB1或相關抗體治療各種形式之MS。可治療的

MS之類型包括復發性MS(諸如復發緩解型MS)、原發性進行性MS及有或無復發之繼發性進行性MS。在本發明之上下文中，藉助於測試，諸如磁共振成像(MRI)、脊椎抽液，誘發電位測試及對血液樣品之實驗室分析，藉由例如症狀之病史及神經檢驗，MS患者為已經診斷患有一種形式之MS的患者。

本發明治療方法可用作第一線治療以治療未經治療的患者，亦即，尚未以除皮質類固醇外之MS藥物治療之患者。本發明治療方法亦可用於治療已以除皮質類固醇外之MS藥物治療的患者，但此等患者可尚未對先前治療有所回應，或已經歷疾病之惡化或更新的疾病活性。

本發明之治療方法將具有經改良之耐受性及更方便的給藥途徑及方案。在一些實施例中，本發明提供藉由皮下注射以單次劑量(例如，60 mg)，繼之以在第12個月另一單次劑量(例如，60或36 mg)之AB1治療RMS或進行性MS。以阿倫單抗(Lemtrada[®])之現行抗CD52抗體治療需要五天的IV輸注，在藉由再三天的IV輸注後繼續12個月。每日的Lemtrada[®]治療需要患者在診所或醫院中花費多達八小時，其包括4-6小時的輸注時間及預先用藥及輸注後觀測的時間。因此，投與單個年度皮下劑量之本發明之實施例將大大降低MS治療的健保成本且提高患者舒適度及順應性。

此外，本發明治療方法已顯著減少輸注相關之反應且因此有利於其安全概況。不受理論束縛，本發明人推測此優點歸功於本發明治療之慢淋巴球耗乏動力學且歸功於所得較低含量之淋巴球裂解引發的促炎性細胞介素釋放。AB1在人體內亦具有低免疫原性。此經改良之

安全概況不期望會不利地影響本發明治療方法之功效，因為在以AB1治療的患者中觀測到有效活體內T淋巴球及B淋巴球耗乏，且觀測到可接受之再生之動力學(參見以下實例)。

本發明治療方法可單獨或與其他MS藥物組合使用。當前可用之MS藥物包括例如經口藥物，諸如Aubagio[®] (特立氟胺(teriflunomide))、Gilenya[®] (芬戈莫德(fingolimod))及Tecfidera[®] (反丁烯二酸二甲酯)；輸注藥物，諸如Lemtrada[®] (阿倫單抗)及Tysabri[®] (那他珠單抗(natalizumab))；及可注射劑，諸如Rebif[®] (干擾素- β 1a)、Plegridy[®] (聚乙二醇化干擾素- β 1a)、Copaxone[®] (乙酸格拉替美(glatiramer acetate))及Zinbryta[®] (達利珠單抗(daclizumab))。

在一些實施例中，抗CD52抗體AB1或相關抗體可每3、6、12、18或24或更多個月向MS患者靜脈內投與。在一些實施例中，IV治療需要根據以下方案給出兩種年度劑量：(1)經1-5天之每日輸注(例如，12 mg/天5天)向患者投與60 mg之AB1，且12個月之後，經1-5天之每日輸注(例如，12 mg/天分別5天或3天)向患者投與60 mg或36 mg之AB1；或(2)經1-4天之每日輸注(例如，12 mg/天4天)向患者投與48 mg之AB1，且12個月之後，經1-4天之每日輸注(例如，12 mg/天4天)再投與48 mg。各輸注可持續2-4小時。

因此，在一些實施例中，向患者靜脈內投與12 mg/天之AB1達5天，且12個月之後，靜脈內投與12 mg/天之AB1達3天。

在一些實施例中，向患者靜脈內投與12 mg/天之AB1達5天，且12個月之後，靜脈內投與12 mg/天之AB1達5天。

在一些實施例中，向患者靜脈內投與12 mg/天之AB1達4天，且

12個月之後，靜脈內投與12 mg/天之AB1達4天。

在一些實施例中，給予患者12 mg、36 mg、48 mg或60 mg之固定IV劑量之AB1或相關抗體。

為使IV投與中輸注相關之反應(IAR；亦即，在抗體投與之後24小時內之治療引發不良事件)降至最低，在抗體投與之前，藉由IV或經口(PO)，可以皮質類固醇(諸如甲基潑尼龍)、NSAID (諸如布洛芬或萘普生)、退熱劑及/或抗組織胺劑治療患者。若需要，則在抗體投與之後，亦可以該等藥劑中之一或多種治療患者。舉例而言，患者可以600 mg萘普生PO BID預治療；以64 mg/天甲基潑尼龍PO × 2天預處理；以100 mg甲基潑尼龍PO預治療；以125 mg甲基潑尼龍IV (抗體投與前30-60分鐘)預治療；或在抗體投與之前及之後2小時以400 mg布洛芬PO治療。

在一些較佳實施例中，抗CD52抗體可每3、6、12、18或24個月向MS患者皮下(SC)投與。示例性SC治療需要根據以下方案中之一種給出之AB1的兩種年度劑量：(1) 60 mg之單次SC劑量，且12個月之後，另外60 mg之單次SC劑量；(2) 60 mg之單次SC劑量，且12個月之後，36 mg之單次SC劑量；(3) 36 mg之單次SC劑量，且12個月之後，另外36 mg之單次SC劑量；或(4) 48 mg之單次SC劑量，且12個月之後，另外48 mg之單次SC劑量。SC注射之體積較佳較小，例如，不大於1.2 mL/注射部位。可將各SC劑量以單次注射或以多次注射給予患者。

因此，在一些實施例中，以單次注射向患者投與60 mg之單次SC劑量的AB1，且12個月之後，以單次注射投與60 mg之單次SC劑量的AB1。

在一些實施例中，向患者以多次注射投與60 mg之單次SC劑量的AB1，且12個月之後，以多次注射投與60 mg之單次SC劑量的AB1。

在一些實施例中，向患者以單次注射投與60 mg之單次SC劑量的AB1，且12個月之後，以單次注射投與36 mg之單次SC劑量的AB1。

在一些實施例中，向患者以多次注射投與60 mg之單次SC劑量的AB1，且12個月之後，以多次注射投與36 mg之單次SC劑量的AB1。

在一些實施例中，向患者以單次注射投與36 mg之單次SC劑量的AB1，且12個月之後，以單次注射投與36 mg之單次SC劑量的AB1。

在一些實施例中，向患者以多次注射投與36 mg之單次SC劑量的AB1，且12個月之後，以多次注射投與36 mg之單次SC劑量的AB1。

在一些實施例中，向患者以單次注射投與48 mg之單次SC劑量的AB1，且12個月之後，以單次注射投與48 mg之單次SC劑量的AB1。

在一些實施例中，向患者以多次注射投與48 mg之單次SC劑量的AB1，且12個月之後，以多次注射投與48 mg之單次SC劑量的AB1。

在一些實施例中，給予患者12 mg、36 mg、48 mg或60 mg之固定SC劑量之AB1。

為使SC投與中之不良事件降至最低，可在抗體投與之前以皮質類固醇(諸如甲基潑尼龍)、NSAID (諸如布洛芬或萘普生)、退熱劑及/或抗組織胺劑治療患者。若需要，則在抗體投與之後，亦可以該等藥劑中之一或多種治療患者。舉例而言，患者可以600 mg之萘普生鈉PO BID預治療；以64 mg/天之甲基潑尼龍PO × 2天預治療；以100mg甲基潑尼龍PO預治療；在抗體投與之前及之後兩小時以400 mg布洛芬PO治療；在抗體投與之後6小時及9小時以400 mg布洛芬PO治療；或

在抗體投與之後4、8及12小時以400 mg布洛芬PO治療。

在一些實施例中，在抗體投與之前及/或之後可以諸如阿昔洛韋之抗病毒藥物治療患者。舉例而言，自以抗體之各治療療程之第一天開始，可每日兩次以200 mg阿昔洛韋治療患者28天。

在最初兩個劑量之抗體投與之後，若患者經歷疾病之更新的MS活性或惡化，則藉由IV或SC可給予患者一或多個其他劑量。舉例而言，在以下之情況下可指示重新治療：(1)在先前年內，經3個月確診，患者已經歷 ≥ 1 點之確診的失能惡化，或更多在篩選EDSS評分 < 6.0 之患者中；(2)在先前年內，經3個月，患者已經歷 ≥ 0.5 點之確診的失能惡化，或更多在篩選EDSS評分 ≥ 6.0 之患者中；(3)在先前年內，患者已經歷一或多次復發；及/或(4)由於其上次MRI，患者在腦或脊髓MRI上已積累兩種或更多種獨特病灶，其包含鈣增強病灶(例如，任何維度上至少3 mm)及/或新的或增大的MRI T2病灶(例如，任何維度上至少3 mm，或展示至少3 mm的增量)。在一些情況下，在上次給藥之後以某一間隔(例如，在上次給藥後6個月、48週、12個月、18個月或24個月)給予患者一或多個其他劑量，甚至在他/她尚未呈現疾病之更新的MS活性或惡化時。其他劑量可與先前劑量相同或少於先前劑量，且可為12-60 mg/劑量。舉例而言，若已SC各給予患者60 mg之兩個初始劑量的AB1，則可SC給予他/她36 mg、48 mg或60 mg之一或多個其他劑量的AB1。在一些實施例中，IV或SC給予患者36 mg、48 mg或60 mg之固定劑量的AB1以用於第一劑量療程及第二劑量療程中之各者且用於在疾病之更新的MS活性或惡化時投與的其他劑量。

由於嚴重感染之增大風險期望伴隨有淋巴球耗乏，因此患有已

知活性感染之患者可能無法以AB1治療，直至完全控制感染。

此外，淋巴球耗乏有時可引起次級自體免疫。因此，在一些情況下，已以抗CD52抗體治療之患者應針對任何次級自體免疫之標誌監測且及時治療。次級自體免疫包括，例如，特發性血小板減少性紫癜(ITP)、自體免疫甲狀腺疾病(例如，格雷氏病疾病(Grave's disease))、自體免疫血球減少症(諸如自體免疫嗜中性球減少症、自體免疫溶血性貧血及自體免疫淋巴球減少症)及包括抗腎小球基底膜(GBM)疾病(古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)之腎病變。風險最小化活性包括以週期性間隔進行之實驗室試驗，該等間隔開始於最初的AB1劑量之前且持續直至多達48個月，或視需要更久，在上次投與之後以監測自體免疫疾病之早期標誌。舉例而言，可進行以下血液測試：(1)帶有細胞分類之全血球計數(在治療起始之前及其後每月間隔)；(2)血清肌酐含量(在治療起始之前及其後每月間隔)；(3)顯微鏡之尿分析(在治療起始之前及其後每月間隔)；及(4)甲狀腺功能之測試，諸如促甲狀腺激素含量及抗甲狀腺過氧化酶(在治療起始之前及其後每3個月)。此外，可量測抗細胞核抗體、抗平滑肌抗體及抗線粒體抗體；在偵測抗細胞核抗體之情況下，可進行額外的檢定以量測抗雙股DNA抗體、抗核糖核蛋白抗體及抗La抗體。可量測抗血小板抗體以偵測自體免疫血小板減少症；且量測血液血小板含量可用以判定抗血小板抗體之存在是否引起血小板數減少。

額外的治療後監測可對根據本發明治療之患者進行，該監測包括例如全血檢查(full bloodwork)，其包括肝酶(諸如丙胺酸轉胺酶)之含量、血紅素含量及血容比量測、葡萄糖含量等；腎功能；及心血管

功能。

在MS患者中IV或SC投與抗CD52抗體導致劑量依賴性淋巴球耗乏、抗體之所需生物活性。耗乏在所有淋巴球亞群，包括T細胞、B細胞、NK細胞、漿細胞樣樹突狀細胞(pDC)及其各種子組中出現。如以下實例中所述之研究所示，CD4⁺ T細胞之再生有利於調節T細胞。在一些實施例中，在AB1給藥後，相比於淋巴球之基線絕對計數，患者之淋巴球或淋巴球亞群之絕對計數減少了60-100%、80-100%或超過90%。在一些實施例中，在AB1給藥後，患者之淋巴球或淋巴球亞群之絕對計數在24小時與20天之間、在48小時與15天之間、在3天與12天之間、在5天與10天之間或在6天與8天之間減少了超過90%。在一些實施例中，在AB1給藥之後12個月，患者之絕對T淋巴球計數仍減少了超過60-100%、75-100%、80-100%或90-100%。在一些實施例中，第二次AB1給藥後的T淋巴球耗乏與第一次AB1給藥後的T淋巴球耗乏類似。在一些實施例中，第二次AB1給藥後的T淋巴球耗乏比第二次阿倫單抗治療後觀測到的更完全，該治療由3天每天IV輸注12 mg (總計=36 mg)組成。

本發明之抗CD52抗體治療會對RMS患者有效。功效可藉由以下指示：年度復發率(ARR)及/或復發時間減少，及/或如經數年(諸如五年)量測之失能發展延遲。在一些實施例中，可藉由本發明之治療實現之主要臨床評估指標為：(1)450或更多個患者之群體中年度復發率(ARR)減少45%或更多，假設對照組中之ARR為0.29至0.49 ($\alpha = 0.05$ ，雙邊)；及/或(2)如藉由900或更多個患者之群體中EDSS評估，6個月確診的失能惡化(CDW)降低35%或更多的風險，假設對照組中第2年

前15%至20%事件率($\alpha = 0.05$ ，雙邊)。

本發明之抗CD52抗體治療亦會對進行性MS (SPMS及PPMS)患者有效。功效可藉由以下指示：預防或延遲失能發展，諸如藉由EDSS加複合物量測(EDSS、定時的25步行走 (T25FW)、9個空穴-Peg測試 (9-HPT))之6個月確診的失能惡化(CDW)。在一些實施例中，如在800或更多個患者之群體中藉由EDSS加複合物量測評估，可藉由本發明之治療實現之主要臨床評估指標對6個月CDW降低25%或更多的風險。在一些實施例中，在基線評分為5.5或更低時對EDSS之失能發展定義為自基線EDSS增量 ≥ 1.0 點，且在基線評分大於5.5時 ≥ 0.5 。在一些實施例中，對T25FW之失能發展定義為自基線評分惡化 $> 20\%$ 。在一些實施例中，對9HPT之失能發展定義為自基線評分惡化 $> 20\%$ 。

次要臨床功效評估指標包括以下之改善：失能、復發、MRI衍生之參數、神經評定量表、認知障礙之量度、疲勞量表、可走動指數及如由患者及醫師評估之變化之臨床整體效果，以及不存在疾病活性(例如，不存在MRI活性、復發及發展)。舉例而言，次要臨床評估指標可包括，例如如藉由EDSS加複合物量度評估，確診的失能惡化之時間(經例如至少三個月確診)；如藉由在例如第6、12及24個月腦MRI偵測，新的及/或增大的T2高信號病灶之總數；如藉由在例如第6個月至第24個月腦MRI偵測，腦體積的變化；經例如六個月確診，具有確診的失能改善(CDI)之患者之比例；及年度復發率；或該等評估指標之任何組合。

又其他臨床功效評估指標可包括，例如如藉由EDSS評估，確診的失能惡化之發作時間(例如，3或6個月)；如藉由T25FW測試評估，

確診的失能惡化之發作時間(例如，3或6個月)；如藉由9HPT評估，確診的失能惡化之發作時間(例如，3或6個月)；EDSS自基線之變化，例如在第12及/或24個月；T25FW測試自基線之變化，例如在第12及/或24個月；9-HPT自基線至例如第12及/或24個月之效能的變化；無疾病活性跡象(NEDA)之患者的比例；如藉由腦MRI在例如第6、12及24個月偵測，Gd增強之T1高信號病灶之總數；如藉由腦MRI自基線至例如第24個月偵測，腦體積的變化；如藉由腦MRI自基線至例如第24個月偵測，總T2病變體積的變化；及患者報導結果；或其任何組合。

除非另有定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語具有與一般熟習本發明所屬之技術者通常所理解相同之意義。下文描述示例性方法及材料，但類似或等效於本文所述之方法及材料之方法及材料亦可用於實施或測試本發明。本文中提及的所有公開案及其他文獻均以全文引用之方式併入本文中。倘若有衝突，本說明書(包括定義)將占主導。儘管本文中引用多個文件，但此引用不構成此等文件中之任一者形成本領域中公共常識之部分的許可。在整個本說明書、示例性實施例及申請專利範圍中，詞語「包含(comprise)」或諸如「包含(comprises)」或「包含(comprising)」之變體應理解為暗示包括所述整數或整數群但不排除任何其他整數或整數群。該等材料、方法及實例僅具說明性且不希望具限制性。

實例

實例1：在動物模型中針對復發性及進行性MS的抗CD52治療

抗小鼠CD52抗體之活性(Turner等人, *Journal of Neuroimmunology* 285:4-12 (2015))在動物模型中針對復發性/進行性MS進行評估。以

PLP肽(髓鞘之組分)使小鼠免疫以引發類似於MS之表型。小鼠顯現復發性形式之疾病，其隨時間轉變為進行性疾病。在疾病之初期以抗CD52抗體治療使得小鼠之臨床評分顯著降低，且此結果在整個實驗之剩餘部分中持續。相比於媒劑對照，在小鼠開始進入疾病之進行性階段時，後期之治療亦使得臨床評分顯著降低。綜合而言，此等資料表明，在疾病之復發性或進行性階段靶向CD52將使得疾病之症狀顯著減少。

實例2：非臨床藥理學及安全性研究

AB1之非臨床藥理學研究在人類CD52轉殖基因小鼠中進行。此動物模型使用遠親雜交CD-1小鼠品系形成，且轉基因處於人類CD52啟動子的控制下放入。小鼠呈現與人體內觀測的類似的人類CD52之分佈模式及表現程度。投與AB1後之淋巴球耗乏藉由流動式細胞測量術分析評估，其中T淋巴球藉由CD3表現識別，且B淋巴球藉由CD19表現識別。將AB1皮下(SC)及靜脈內(IV)投與至轉殖基因小鼠導致劑量依賴性淋巴球耗乏，伴有適當且暫時的血清細胞介素增加。淋巴球之再生隨時間出現。B淋巴球比T淋巴球再生地更快。與最低藥理學活性(淋巴球耗乏)相關之最低劑量為0.05 mg/kg以用於IV及0.5 mg/kg以用於SC。

AB1之單次劑量藥物動力學在huCD52基因轉殖小鼠模型中IV或SC投與後評估。在所有劑量測試下，用於IV投與及SC投與之AB1的藥物動力學概況與單室模型一致。AB1之最終消除半衰期($t_{1/2}$)在此研究中測試之劑量範圍內保持極其一致：56.3 ± 16.7小時以用於SC投與之 0.5 mg/kg AB1，及57.0 ± 18.5小時以用於IV投與之0.5 mg/kg

AB1。

在轉殖基因小鼠中進行之安全性研究展示，轉殖基因小鼠(分別在雄性及雌性中為 $68.6 \pm 37.8 \mu\text{g/mL}$ 及 $48.2 \pm 44.3 \mu\text{g/mL}$)中C_{max}之6個月NOAEL (觀測不到不利效果水平)下的暴露比率與60 mg (C_{max} 4.01 $\mu\text{g/mL}$)下人類單次劑量暴露為17倍及12倍。

實例3：活體外人類全血檢定中之細胞介素回應

發展活體外人類全血檢定以比較血液中細胞介素對AB1之回應與細胞介素對阿倫單抗之回應。對來自六個供體之全血進行任一抗體之六種濃度(0.01、0.075、0.5、1、5及50 $\mu\text{g/mL}$)中之各者的測試，且量測三種細胞介素(TNF- α 、IFN- γ 及IL-6)。在所有細胞介素之所有供體中之峰值最大回應下觀測對兩種抗體之間的統計學上顯著差異。在峰值回應下，AB1得到IFN- γ 之低8-10倍的細胞介素回應，及TNF- α 之低5倍的回應。資料表明，與阿倫單抗相比，AB1使得活體外較少促炎性細胞介素釋放，其可歸因於與阿倫單抗相比以AB1觀測到之細胞耗乏之變化的動力學，且其在患者中期望轉變為經改善之耐受性。

實例4：AB1臨床研究

在隨機、雙盲、安慰劑對照臨床研究中研究作為MS治療劑之AB1。給予18-65歲患有進行性多發性硬化症之男性及女性(包括PPMS、SPMS及進行性復發性MS患者)依次遞增的單次IV或SC劑量範圍內之特定劑量的AB1。研究持續時間為至多8週，其中在各劑量/治療之後4週篩選及4週跟蹤。研究之主要評估指標為不良事件(AE)發病率。IAR定義為自IV輸注或SC注射之時間直至輸注或注射後24小時出現之治療引發AE。次要評估指標包括淋巴球計數(包括對先天性免疫

細胞(漿細胞樣樹突狀細胞及自然殺手細胞)及後天性免疫細胞(CD4⁺及CD8⁺細胞、CD4⁺ Treg細胞及CD19⁺ B細胞)之藥物效應動力學效果)。圖1說明研究設計。

在此研究中，總計44名患者隨機分為7個群組。前四個群組接受依次遞增的單次劑量範圍內之安慰劑或特定劑量之AB1 (圖1)。IV給予三種劑量含量之AB1 (1 mg、3.5 mg及12 mg)。對於最高IV劑量(12 mg；群組3或3B；圖1)，給予患者皮質類固醇甲基潑尼龍(藉由IV 125 mg，之前30-60 min；群組3)或布洛芬(400 mg經口，抗體投與之前及之後兩小時；群組3B)以使IAR降至最低。

在檢視IV資料之後，SC投與在另三個群組患者中開始。第一個群組SC患者接受12 mg之SC劑量之AB1；亦在AB1投與之前及之後2小時經口給予此等患者400 mg的布洛芬。第二個群組患者接受36 mg之Sc劑量之AB1；AB1投與後6及9小時經口給予此等患者400 mg布洛芬。第三個群組患者接受60 mg之SC劑量之AB1；亦在AB1投與之後4、8及12小時經口給予此等患者400 mg的布洛芬。以10 mg/ml提供呈液態水溶液的AB1。在多次注射部位(3或5次注射1.2 ml中12 mg之抗體)給予接受36 mg或60 mg之AB1的患者單次SC劑量。

除中值時間之外，基線上之人口統計特徵在所有群組中類似，由於IV群組(17.0年)中之第一次診斷比SC群組(5.4年)中的高。總體而言，對於IV群組，群體之平均年齡為54歲(SD：6.3，整個群組之範圍為38至64歲)，55.0%之患者為女性，所有患者為白種人(100%)，平均身體質量指數(BMI)為25.80 kg/m² (SD：5.07，整個群組之範圍為17.6至38.2 kg/m²)，且平均擴展失能狀態量表(EDSS)評分為5.6 (SD：

1.7)。總體而言，對於SC群組，群體之平均年齡為50歲(SD：9.4，整個群組之範圍為21至61歲)，50.0%之患者為女性，所有患者為白種人(100%)，平均BMI為25.64 kg/m² (SD：3.08，整個群組之範圍為19.2至29.5 kg/m²)，且平均EDSS平分為5.6 (SD：1.3)。

A.治療引發不良事件

無死亡或重度或嚴重AE，亦即，嚴重治療引發不良事件(TEAE)或3級或更高AE，據報道以AB1治療。對於IV治療，TEAE之發病率及事件之嚴重性(不包括具有皮質類固醇(CS)預先用藥之12 mg IV)顯示與增加之劑量無明顯的關係。IV投與之後最常見TEAE為頭痛(9/15個AB1治療之患者比4/5個安慰劑患者)、噁心(6/15個AB1治療之患者比0/5個安慰劑患者)及體溫升高(6/15個AB1治療之患者比0/5個安慰劑患者)。總體而言，在IV投與之後報導IAR之患者之數目在報導59個事件之AB1組中為12/15個患者[80.0%]，且在報導3個事件之安慰劑組中為3/5名患者[60.0%]。在AB1 IV組中報導之最高嚴重性IAR為具有報導18個事件之9/15名患者(60%)的2級。特別受關注之TEAE (AESI)在3名IV患者中報導：3.5 mg AB1 IV組中之1名患者具有適度強度之丙胺酸轉胺酶增加(在第1天正常值[ULN]之4.25 ×上限)，12 mg AB1 IV組中之1名患者具有輕微強度之血小板減少症(在第3天86 × 10⁹/L)，及12 mg AB1 IV組中之1名患者具有輕微強度之血小板減少症(在第3天89 × 10⁹/L)及適度強度之丙胺酸轉胺酶增加(在第7天3.21 × ULN)。除接近正常值之下限(LLN)的一種血小板計數之外，在EOS時所有異常實驗室值在正常範圍中。

對於SC投與，包括安慰劑患者之所有患者報導至少1個TEAE。

在嚴重性方面，在12、36及60 mg SC組中觀測到之2級/1級比率分別為0.20、0.28及0.21。與SC投與相關之IAR出現於89% (16/18)之AB1患者及83% (5/6)之SC安慰劑患者中。SC投與後最常見TEAE為注射部位紅斑(15/18名AB1治療之患者比1/6名安慰劑患者)、升高之體溫(14/18名AB1治療之患者比0/6名安慰劑患者)、頭痛(13/18名AB1治療之患者比2/6名安慰劑患者)、乏力(8/18名AB1治療之患者比0/6名安慰劑患者)及注射部位水腫(7/18名AB1治療之患者比0/6名安慰劑患者)。AESI在60 mg AB1 SC組中以1名患者中報導，該患者患有肝酶增加(在第2天3.95XULN)但在5天內恢復。

B.藥物動力學結果

圖2A展示藉由IV給予抗體(1 mg、3.5 mg或12 mg)之患者中之AB1的藥物動力學(PK)。通常在輸注結束時觀測到最大AB1血清濃度，其後其似乎呈雙指數衰退。在1 mg之低劑量下可不表徵末期。在12 mg劑量之後，與最終斜率相關之平均終半衰期($t_{1/2z}$)為大約11天；輸注後平均全部人體清除率(CL)為27.6 mL/h；且單次IV輸注劑量(V_{ss})後穩態下平均分佈體積為8.64 L。對於IV劑量自1 mg至12 mg之12倍增加，觀測到之平均最大血清濃度(C_{max})增大了11.2倍，而自時間零至對應於高於定量限制之上次濃度的即時計算的血清濃度對時間曲線下之平均面積(AUC_{last})增大了167倍。對於在IV劑量中自3.5 mg至12 mg之3.43倍增加，平均 C_{max} 增大了3.70倍，而平均 AUC_{last} 增大了5.2倍。

圖2B展示藉由SC投與抗體之患者之AB1的藥物動力學。在單次SC劑量之後，以達至6.0至7.5天之 C_{max} (t_{max})之中值時間吸收AB1，且

平均表觀 $t_{1/2z}$ 為大約13天(308-315 h)。下表1展示皮下投與AB1之藥物動力學參數。平均血清AB1 C_{max} 及血清濃度對外推至無窮大(AUC)值之時間曲線下的面積按比例大約自12 mg增大至36 mg，且小於按比例自36 mg增大至60 mg。對於在SC劑量中自12 mg至60 mg之5倍增加，平均 C_{max} 增大了4.28倍，而平均 AUC_{last} 增大了4.69倍。在12 mg及36 mg之SC劑量下生物可用性為大約100%，且在60 mg之SC劑量下生物可用性為大約82%。

表1 皮下投與AB1之藥物動力學參數

	AB1參數之平均± SD (幾何平均值) [CV%]		
	SC 12 mg	SC 36 mg	SC 60 mg
N	6	6	6
C_{max} (µg/mL)	0.938 ± 0.300	2.71 ± 0.621	4.01 ± 0.409
t_{max}^a (h)	145.24 (139.75 - 263.52)	144.41 (96.00 - 216.93)	181.82 (145.83 - 217.77)
$t_{1/2z}$ (h)	308 ± 104	315 ± 117	312 ± 130
AUC_{last} (µg•h/mL)	369 ± 105	937 ± 348	1730 ± 526
AUC (µg•h/mL)	553 ± 144	1510 ± 368	1900 ± 266
CL/F (mL/h)	22.9 ± 7.06	25.0 ± 6.89	321 ± 4.67
V_{ss}/F (mL)	NC ± NC	NC ± NC	NC ± NC
F (%)	119	108	81.5

^a：中值(最小-最大)

NC：未計算

在12 mg、36 mg及60 mg SC劑量下之平均 C_{max} 值分別為12 mg IV劑量下之平均 C_{max} 值的36.9%、107%及158%，指示36 mg SC劑量之平均 C_{max} 與12 mg IV劑量(4小時輸注)之平均 C_{max} 類似。

C.藥物效應動力學結果

淋巴球耗乏為AB1之主要所需藥物效應動力學(PD)效果。在IV及SC兩組中觀測到劑量依賴性淋巴球耗乏，確定AB1之所需生物活性。

耗乏之最大程度在所有AB1劑量組中為劑量相關的且極顯著的，平均絕對淋巴球計數在12 mg IV (97.5%)、36 mg SC (92.2%)及60 mg SC (95.4%)中自基線降低了大於90%。淋巴球耗乏在12 mg SC下之一些患者中不完全，且相對於60 mg群組在36 mg群組中延遲。淋巴球恢復在展示較不完全耗乏之較低劑量組中較早開始。在第15天(D15)自基線之平均絕對淋巴球計數減少在60 mg SC組中仍大於90%，且在12 mg及36 mg SC組中超過80%。在D29自基線之平均絕對淋巴球計數減少在60 mg SC及12 mg IV組中仍大於80%，且在36 mg SC組中接近80%。

(i) IV投與

如圖3A中所示，在所有AB1 IV組中觀測到劑量依賴性淋巴球耗乏。在最低IV劑量組(1 mg；n=3)中，在治療後12小時，平均淋巴球計數在基線自1.945 /nL減少至0.464 /nL之最低點。在EOS淋巴球計數仍低於基線(1.356 /nL)。在最高AB1 IV劑量組(12 mg；n=9)中，在治療後6小時，平均計數自在基線2.791 /nL減少至0.069 /nL之最低點，且在EOS保持大體上低於基線(0.520 /nL)。在接受AB1 IV之所有組中觀測到所有淋巴球亞群，包括T細胞、B細胞、NK細胞及其各種子組中之耗乏。

淋巴球耗乏為劑量依賴性的。所有淋巴球子組通常展示類似的暫時概況。IV組中之最低點始終見於治療後6至12個小時內，在大多數情況下藉由EOS之細胞計數後續逐漸且僅部分恢復。較低劑量組(<12 mg)中之一些患者完全恢復至B細胞及NK細胞之基線值。

pDC計數在IV AB1之後保持穩定且與安慰劑相當(圖4A)。NK細

胞計數展示相對於安慰劑，在IV AB1之後顯著的耗乏，但在第10天前恢復(圖5A)。CD4⁺、CD8⁺及CD19⁺淋巴球計數劑量依賴性地降低，且相對於SC (針對CD4⁺及CD8⁺ T淋巴球12-24小時，且針對CD19⁺淋巴球48-72小時)以IV (六小時)投與更快速(圖6A、圖7A及圖8A)。在最高IV劑量組中於研究結束時平均計數> 90%低於基線。

表型與調節T細胞(Treg)一致之CD4⁺細胞在基線及EOS評估。Treg細胞為涉及MS之發病機制之一子組免疫重要的細胞。與其他T細胞子組一致，Treg細胞計數在所有AB1組中以劑量依賴性方式耗乏。然而，如CD4⁺細胞之百分比，在所有IV組中Treg細胞以劑量依賴性方式與基線相比在EOS有所增加(圖9A)。

(ii) SC投與

如圖3B中所示，在所有AB1 SC組中觀測到劑量依賴性淋巴球耗乏。在最低SC劑量組(12 mg；n=6)中，在治療後第4天，平均淋巴球計數自在基線2.459 /nL減少至0.566 /nL之最低點。在EOS淋巴球計數仍低於基線(0.779 /nL)。在最高SC劑量組(60 mg；n=6)中，在治療後4天，平均計數自在基線2.484 /nL減少至0.114 /nL之最低點，且在EOS保持大體上低於基線(0.286 /nL)。在60 mg SC組中數種時間點下觀測到，最低個體患者值為0.05 /nL。在藉由SC注射接受AB1之所有組中觀測到所有淋巴球亞群，包括T細胞、B細胞、NK細胞及其各種子組中之耗乏。

所有淋巴球子組通常展示類似的暫時概況。治療後自6至48小時出現，SC組中最低點之時序可變；始終不獲得最大耗乏直至48小時，且在更高劑量群組中通常出現地更早。在大多數情況下觀測到藉

由EOS之細胞計數之後續逐漸且僅部分恢復。淋巴球再生在展示較不完全耗乏之較低劑量組中較早開始，但藉由EOS患者通常不完全恢復至T或B細胞之基線值。

pDC計數在SC AB1之後保持穩定且與安慰劑相當(圖4B)。NK細胞計數展示相對於安慰劑，在SC AB1之後顯著的耗乏，但在第10天前恢復(圖5B)。CD4⁺、CD8⁺及CD19⁺淋巴球計數劑量依賴性地降低，且相對於IV以SC投與較不快速(圖6B、圖7B及圖8B)。在兩個最高SC劑量群組中於研究結束時平均計數> 90%低於基線。

在基線及EOS評估Treg細胞。與其他T細胞子組一致，Treg細胞計數在所有SC AB1組中以劑量依賴性方式耗乏。然而，如CD4⁺細胞之百分比，在所有SC組中Treg細胞以劑量依賴性方式與基線相比在EOS有所增加(圖9B)。在最高劑量組(60 mg；n=6)中觀測到最大平均增量，自基線的7.131%升高至EOS的32.559% (第1月)。為了比較，在Lemtrada[®]研究中同時點之Treg百分比在基線為3.59%，且在第1月增大至12.44%。

總之，在至多60 mg SC之劑量中，此階段1b研究建立AB1之安全性。12 mg之最大IV劑量及36及60 mg之SC劑量不誘發任何重度或嚴重AE，且實現持續持續淋巴球耗乏的所需藥物效應動力學效果。在huCD52基因轉殖小鼠模型中此研究以及臨床前研究證明AB1誘發淋巴球耗乏及與針對Lemtrada[®]觀測到的類似的再生。值得注意地，亦觀測到主要淋巴球子組之比例的類似變化，包括Treg之百分比增加。

另外，在AB1投與之後，在INF- γ 、IL-6、TNF- α 及IL-1 β 中觀測到細胞介素增加。對於IV，增加在抗體投與之後即刻開始，在四至十

二小時內達至峰值(圖10A-10D)。對於SC，細胞介素增加大約在抗體投與之後兩小時開始，在四至十二小時內達至峰值(圖11A-11D)。對於IV及SC兩者，增加通常為劑量依賴性的(不包括類固醇之12 mg群組)，且在同一天開始減少且在第3天前標準化。在誘發相當的淋巴球耗乏之劑量下，包括相比於具有布洛芬預藥物之12 mg IV組，具有布洛芬預防之60 mg SC組，與IV組相比，IL-6、TNF α 及IL-1 β 之平均峰值細胞介素含量在所有SC組中顯著較低。在最高劑量之各IV及SC投與中量測之INF- γ 之平均最大含量類似。全部資料指示AB1 SC治療將具有經改良之安全性及耐受性及降低之免疫原性。

相比於Lemtrada[®]之IV投與，AB1之將更多SC投方便且有成本效益的(SC比IV；單次劑量比多天輸注)。此外，如在不存在類固醇預先用藥下藉由IAR之低嚴重性證明，AB1 SC治療將具有降低之免疫原性潛能及經改良之安全性及耐受性。由於淋巴球耗乏在12 mg SC下在一些患者中不完全，且相對於在60 mg SC下之患者在36 mg SC下在一些患者中延遲，60 mg SC可為較佳劑量以確保淋巴球在所有患者中耗乏且以獲得最佳治療效果。

實例5：藥物動力學及藥物效應動力學模型化以支援劑量選擇

發展群體藥物動力學(PK)/藥物效應動力學(PD)模型以表徵AB1暴露及T淋巴球耗乏與MS患者之再生之間的關係，且進行臨床試驗模擬(CTS)以支援劑量及給藥方案選擇。

A. 群體藥物動力學

自上述研究，在AB1 IV或SC投與之後，使用來自33名患有進行性MS之患者彙集數據發展群體藥物動力學(popPK)模型。各患者提供

總計15個樣品以用於PK分析：給藥前；及IV或SC投與後2、4、8、24、36、48、72、96、144、216、336、672、1416及2136小時。

群體PK分析在 Monolix 版本 4.4 中實施隨機逼近期望最大化 (Stochastic Approximation Expectation Maximization，SAEM)演算法進行。AB1之PK最佳由具有一級吸收及線性消除之2室模型描述。選定PK參數上之個體間變化率(IIV)由指數模型描述，且殘餘誤差由額外及比例誤差模型之組合描述。

模型參數估計值概述於表2中。模型估計AB1典型清除率(CL)及穩態分佈體積分別為0.62公升/天(27.5 mL/hr)及8.96 L。此等估計值與如上所述之AB1之所報導PK特性一致。AB1之典型生物可用性固定於如上所述之1的所報導值。PK參數以良好的精確度(相對標準誤差[RSE]% < 30%)估計，且IIV對於CL及分佈之中心體積(Vc) (分別為26%變化係數(CV)及30% CV)為適當的。popPK模型之適合性藉由如圖12中所示之適配度圖進一步證明。總體而言，popPK模型良好地表徵SC或IV投與後在患有進行性MS之患者中之AB1暴露。

表2 AB1群體PK模型之參數估計值

參數(單位)	定義	群體平均值		個體間變化率	
		估計值	%RSE	估計值	%RSE
Ka (1/天)	吸收率常數	0.56	15	0.61	17
CL (公升/天)	清除率	0.62	6	0.26	20
Vc (L)	分佈之中心體積	4.86	8	0.30	19
Vp (L)	分佈之周邊體積	4.10	10	0.34	25
Q (公升/天)	分佈清除率	3.39	10	--	--
F	生物可用性	1	固定	--	--
Vss (L)	分佈之總體積	8.96	--	--	--
σ1	比例殘餘誤差	0.11	10	--	--
σ2	額外殘餘誤差	0.07	15	--	--

B.藥物動力學/藥物效應動力學關係

患者之AB1治療後暴露-回應(T淋巴球)關係藉由圖形探索分析及群體PK/PD模型化評估。圖13中提供AB1治療後中值T細胞耗乏及再生概況。投與後，AB1誘發迅速及長效的循環T淋巴球之耗乏，繼之以緩慢再生階段。在所有AB1劑量組中，T淋巴球耗乏之最大程度為劑量依賴性的及極顯著的，確定AB1之所需生物活性。在12 mg IV劑量之後以及在36及60 mg SC劑量之後，中值絕對T淋巴球計數自基線減少大於90%。T淋巴球恢復在展示不完全耗乏之較低劑量下開始較早。在第12月自基線降低之中值絕對T淋巴球計數在60 mg SC下仍> 80%，且在36 mg SC及12 mg IV劑量下接近80%。

C.基於機制之PK/PD模型以用於T淋巴球之AB1治療效果

對T淋巴球動力學(耗乏及再生)具有直接及間接治療效果的基於機制之PK/PD模型使用來自患者之彙集數據發展。在給藥前；在AB1 IV或SC投與後6、12、24、48及72小時；7、10及15天；及1、3、6、9、12、18及24個月收集用於PK/PD分析之T淋巴球。PK/PD分析在Monolix版本4.4中實施SAEM演算法依序進行。此模型用於描述T淋巴球動力學之生理內穩定、前驅體T淋巴球之增殖、時間相依性遷移、自循環血液消除及反饋調節。

在AB1投與之後，T淋巴球之耗乏直接由具有Emax功能之AB1全身性濃度刺激以模擬藉由ADCC或CDC的AB1誘發之T細胞裂解。Emax為循環T細胞耗乏之最大刺激之量度。另外，T細胞遷移至循環血液中間接藉由AB1濃度抑制。表3中概述模型參數估計值。一般而言，大部分參數之精確度在整個中高(%RSE < 30%)。另外，該模型

估計T淋巴球基線值為 $1,680 \times 10^6$ /L，其與上文所述之研究一致。T淋巴球遷移時間估計為2.44天，其在淋巴球在人體內遷移之文獻報導時間窗口內(Mager等人, J Clin Pharmacol 43:1216-1227 (2003))。此外，基於機制之PK/PD模型之適合性藉由如圖14中所示之適配度圖證明。總體而言，在SC或IV投與之後，回應於來自患有進行性MS之患者之AB1治療之T淋巴球之暴露-回應關係良好地表徵為PK/PD模型。

表3 AB1群體PK模型之參數估計值

參數(單位)	定義	群體平均值		個體間變化率	
		估計值	%RSE	估計值	%RSE
基礎(10^6 /L)	基線下之T細胞	1680	7	0.41	13
MTT (天)	T細胞遷移轉變時間	2.44	12	0.61	15
E _{max}	循環T細胞耗乏之最大刺激效果	33	Fixed	0.56	27
EC50 (mg/L)	濃度實現循環T細胞耗乏之50%	4.16	21	1.12	14
SL (1/(mg/L))	前驅體T細胞遷移之線性抑制效果	0.0034	45	1.53	26
Circ_L (10^6 /L)	循環T細胞之生理下限	10	44	1.93	19
Kdeg (1/天)	循環T細胞耗乏率常數	7.22	12	0.57	16
FB	對前驅體T細胞遷移之負反饋功率係數	0.0004	30	1.1	26
σ ₁	額外殘餘誤差	0.11	5	--	--

D.對T淋巴球之AB1治療效果之模擬

為支援AB1之第一劑量的劑量選擇，基於機制之PK/PD模型用於進行CTS以預測在虛擬MS群體中經1年治療期在第1月於不同AB1劑量下T淋巴球的暴露-回應關係。在患有RRMS (CAMMS323及CAMMS324)之患者中的兩個階段3研究中，彼等結果相比於以12 mg/天× 5天 (總計=60 mg)投與IV阿倫單抗後觀測到之T淋巴球計數。在各試驗中各劑量下對具有500個虛擬MS患者之100個試驗中，模擬在

單次SC投與12、24、36、48及60 mg之AB1後的第1月的T淋巴球耗乏之程度。

在AB1 SC單次劑量投與後第1月T淋巴球耗乏之模型預測程度展示於圖15中。T淋巴球耗乏之預測程度之描述性統計概述於表4中。表4展示相對於第一次阿倫單抗治療後第1月的觀測計數，藉由第一次AB1治療後第1月的絕對T淋巴球計數之群體PK/PD模型之模擬預測。對於研究之100個重複(500個患者/治療/試驗)，進行及概述模擬。

表4 相對於第1次阿倫單抗治療後第1月觀測到的計數第1次AB1治療後第1月的預測絕對T淋巴球計數

方案	T細胞計數(× 10 ⁶ /L)		基線T細胞%	
	預測中值(第5個百分位數-第95個百分位數)	參考 ^a	預測中值(第5個百分位數-第95個百分位數)	參考 ^a
12 mg SC	150 (130 - 160)	50 (20 , 130)	9.2 (8.3 - 10.1)	3.6
24 mg SC	100 (87 - 110)		6.1 (5.4 - 7.0)	
36 mg SC	80 (68 - 86)		4.7 (4.2 - 5.1)	
48 mg SC	60 (55 - 69)		3.8 (3.4 - 4.3)	
60 mg SC	50 (47 - 61)		3.3 (3.0 - 3.7)	

^a 阿倫單抗研究CAMMS323及CAMMS324 (彙集)中之中值(Q1，Q3)絕對T淋巴球細胞計數；在第0月之第1循環期間藉由5次每日12 mg IV輸注投與

一般而言，AB1誘發劑量依賴性T細胞耗乏，且預測兩個阿倫單抗階段3研究CAMMS323及CAMMS324 (在第1月中值為50 × 10⁶/L總T

淋巴球計數)中之所觀測T淋巴球回應用60 mg SC方案實現。另外，CTS指示與阿倫單抗60 mg IV之效果相當，AB1 60 mg SC方案在實現T淋巴球耗乏之程度方面比其他模擬方案更有效，支援60 mg SC作為選定第一治療劑量以實現MS患者中之所需PD效果。

在最初的注射之後12個月給予之AB1之第二SC注射的目的為實現與第一SC注射類似的淋巴球耗乏。在60 mg作為AB1劑量以用於第一治療的情況下，在各試驗中之各劑量下具有500個虛擬MS患者之100個試驗中，在36 mg SC及60 mg SC的第二治療之後一個月對CTS進行比較T淋巴球耗乏之程度。結果進一步表明將60 mg用於第二治療將產生相比於以60 mg IV阿倫單抗投與觀測到的第1月之T淋巴球耗乏之類似程度(表格4及5)。

表5展示相對於第一及第二阿倫單抗治療後第1月觀測到的計數，藉由在第二AB1治療後第1月絕對T淋巴球計數之群體PK/PD模型之模擬預測。對於研究之100個重複(500個患者/治療/試驗)，進行及概述模擬。

表5 相對於第2次阿倫單抗治療後第1月觀測到的計數第2次AB1治療後第1月的預測絕對T淋巴球計數

治療(第一次治療/ 第二次治療)	T細胞計數($10^6/L$)			基線T細胞%	
	預測中值(第5個百分位數-第95個百分位數)	觀測(阿倫單抗第 ^a)	觀測(阿倫單抗第二療程 ^b)	預測中值(第5個百分位數-第95個百分位數)	參考 ^b
60 mg SC / 36 mg SC	70 (63 - 83)	50	80	27.8 (24.9 - 30.0)	16.3
60 mg SC / 60 mg SC	50 (47 - 60)			20.0 (18.0 - 22.2)	

^a 阿倫單抗研究CAMMS323及CAMMS324 (彙集)中之中值絕對T淋巴球細胞計數；在第0月之第1療程期間藉由5次每日12 mg IV輸注IV投與60 mg

^b 阿倫單抗研究CAMMS323及CAMMS324 (彙集)中之中值絕對T淋巴球細胞計數；在第12月之第2療程期間藉由3次每日12 mg IV輸注IV投與36 mg

藉由CTS預測之對以60 mg SC AB1之兩個年度治療之PD回應與對圖16中之標準阿倫單抗治療方案的回應相比。模擬資料展示，作為第一及第二治療之60 mg AB1 SC注射將與各治療類似地耗乏T淋巴球，且其耗乏與由以下組成之第二阿倫單抗治療後觀測的相比更完全：3次每日各IV輸注12 mg (總計=36 mg)。

實例6：以SC AB1治療復發性MS

此實例描述RMS患者之治療方案，其藉由單次SC劑量投與(藉由健保提供者或在健保提供者之監督下自我投與) 60 mg之AB1，繼之以之後60 mg一年之另一單次SC劑量，且隨後在後續年中作為所需再治療的任一者。治療方案可包括阿昔洛韋(例如，自各抗體治療療程之第一天開始，每日兩次以200 mg之阿昔洛韋PO 28天)。另外或或者，治療方案可包括甲基潑尼龍。

術語「RMS」包括患有復發的RRMS、SPMS之患者，及在MRI上具有在時間及空間播散病灶之跡象的臨床上分離的脫髓鞘事件(參見例如，European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use's 「Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis」 (Rev. 2, 2015))。預防及/或修改復發特徵以及預防或延遲失能由於復發之積累為治療RMS有意義的目標。疾病病狀由公認標準評估，諸如擴展失能狀態量表(EDSS)、MS功能性複合物(MSFC)及MRI。吾人預期以兩種

劑量之 60 mg SC 相隔一年治療 RMS 將實現兩個目標，且此治療之功效將相當於或優於以例如 14 mg QD PO 之特立氟胺 (Aubagio®) 或 Lemtrada® 之治療。治療之功效為指示例如以下之臨床評估指標：(1) 患者之群體(例如，450 名或更多)中年度復發率 (ARR) 降低(例如，45% 或更多)，假設對照組中之 ARR 為 0.29 至 0.49 ($\alpha=0.05$ ，雙邊)(例如，24 個月無復發患者之比例的增加)；(2) 如藉由患者之群體(例如，900 名或更多)中 EDSS 評估，3 個月或 6 個月確診的失能惡化 (CDW) 的風險降低，假設在第 2 年前對照組中之事件率為 15% 至 20% ($\alpha=0.05$ ，雙邊)；(3) 如由腦 MRI 偵測(例如，在第 6、12 及 24 個月)，罹患新的或增大的 T1-及/或 T2-高信號病灶之減少；(4) 經至少六個月確診失能改善 (CDI) 的增加；(5) 腦體積缺失(例如，如自基線或第 6 個月至第 24 個月之腦 MRI 偵測)減少；(6) 自基線至第 12 及/或 24 個月的 EDSS 改善；(7) 自基線至第 12 及/或 24 個月定時的 25 步行走的改善；(8) 在 9 個空穴 peg 測試中自基線至第 12 及/或 24 個月的改良；(9) 加複合物評分自基線至第 24 個月的改良；(10) 在研究結束時已發展為 SPMS 之參與下診斷患有 RRMS 之患者的比例減少；(11) 在第 24 個月之前無疾病活性跡象 (NEDA) 之患者的比例增加；(12) 自基線至第 12 及/或 24 個月低對比度視力的增加；(13) 9 個空穴 peg 測試之持續的 20% 增加之發作的增加的時間至少 12 週；及/或(14) 在定時的 25 步行走中持續的 20% 增加之發作的增加的時間至少 12 週。此等評估指標之任何組合(例如，(1) 單獨或與其他評估指標中之任一者組合)可指示治療之功效。

在兩個年度 SC 劑量的 AB1 之後，患者可按需要重新以另一 SC 劑量之 AB1 治療，例如當患者顯示更新的 MS 活性時。舉例而言，可在

以情況下指示重新治療：(1)在先前年內，患者已經歷一或多次復發，或(2)由於其上次MRI，患者在腦或脊髓MRI上已積累兩種或更多種獨特病灶，其包含鈣增強病灶(例如，任何維度上至少3 mm)及/或新的或增大的MRI T2病灶(例如，任何維度上至少3 mm，或展示至少3 mm的增量)。

在各劑量之AB1之後，針對如上所述任何次級自體免疫之發展監測患者。

實例7：以SC AB1治療原發性進行性MS

此實例描述原發性進行性MS患者之治療方案，其藉由單次SC劑量投與(藉由健保提供者或在健保提供者之監督下自我投與) 60 mg之AB1，繼之以之後60 mg一年之另一SC劑量，且隨後在後續年中作為所需再治療的任一者。治療方案可包括阿昔洛韋(例如，自各治療療程之第一天開始，每日兩次以200 mg之阿昔洛韋PO 28天)。另外或者，治療方案可包括甲基潑尼龍。吾人預期，藉由減輕神經退化及神經發炎，治療將有益於患者。

疾病病狀藉由公認標準，諸如EDSS、MSFC及MRI評估。治療之功效可藉由例如以下之臨床評估指標指示：(1)如藉由在患者之群體(例如，800個或更多)中EDSS加複合物量度(EDSS，定時的25步行走(T25FW)、9個空穴Peg測試(9-HPT))評估，確診的失能發展之增加的時間，或對6個月CDW的風險降低(例如，25%或更多)。次要臨床評估指標可包括，例如(2)如藉由EDSS加複合物量度評估，確診的失能惡化之時間(經例如至少三個月確診)；(3)如藉由在例如第6、12及24個月腦MRI偵測，新的及/或增大的T2高信號病灶之總數；(4)如藉由

在例如第6個月至第24個月腦MRI偵測，腦體積的變化；(5)經例如六個月確診，具有確診的失能改善(CDI)之患者之比例；及(6)年度復發率。又其他評估指標可包括，例如(7)如藉由EDSS評估，確診的失能惡化之發作時間（例如，3或6個月）；(8)如藉由9HPT評估，確診的失能惡化之發作時間(例如，3或6個月)；(9)EDSS自基線之變化，例如在第12及/或24個月；(10)T25FW測試自基線之變化，例如在第12及/或24個月；(11)9-HPT自基線至例如第12及/或24個月中之效能的變化；(12)如藉由在例如第6、12及24個月腦MRI偵測，Gd增強之T1高信號病灶之總數；(13)如藉由腦MRI自基線至例如第24個月偵測，腦體積的變化；(14)如藉由腦MRI自基線至例如第24個月偵測，總T2病變體積之變化；及(15)患者報導結果。此等評估指標之任何組合(例如，(1)單獨，或與(2)-(6)中之任一者或所有之組合，及/或與(7)-(15)中之任一者或所有之組合)可指示治療之功效。

在兩個年度SC劑量的AB1之後，患者可按需要重新以另一SC劑量之AB1治療，例如當患者顯示更新的MS活性時。舉例而言，在以下之情況下可指示重新治療：(1)在先前年內，經3個月確診，患者已經歷 ≥ 1 點之確診的失能惡化，或更多在篩選EDSS評分 < 6.0 之患者中；(2)在先前年內，經3個月，患者已經歷 ≥ 0.5 點之確診的失能惡化，或更多在篩選EDSS評分 ≥ 6.0 之患者中；(3)在先前年內，患者已經歷一或多次復發；及/或(4)由於其上次MRI，患者在腦或脊髓MRI上已積累兩種或更多種獨特病灶，其包含釧增強病灶(例如，任何維度上至少3 mm)及/或新的或增大的MRI T2病灶(例如，任何維度上至少3 mm，或展示至少3 mm的增量)。

在各劑量之AB1之後，針對如上所述任何次級自體免疫之發展監測患者。

實例8：以SC AB1治療繼發性進行性MS

此實例描述繼發性進行性MS患者之治療方案，其藉由單次SC劑量投與(藉由健保提供者或在健保提供者之監督下自我投與) 60 mg之AB1，繼之以之後60 mg一年之另一SC劑量，且隨後在後續年中作為所需再治療的任一者。治療方案可包括阿昔洛韋(例如，自各治療療程之第一天開始，每日兩次以200 mg之阿昔洛韋PO 28天)。另外或者，治療方案可包括甲基潑尼龍。吾人預期，藉由減輕神經退化及神經發炎，治療將有益於患者。

疾病病狀藉由公認標準，諸如EDSS、MSFC及MRI評估。治療之功效可藉由例如以下之臨床評估指標指示：(1)如藉由在患者之群體(例如，800個或更多)中EDSS加複合物量度(EDSS，定時的25步行走(T25FW)、9個空穴Peg測試(9-HPT))評估，確診的失能發展之增加的時間，或對6個月CDW的風險降低(例如，25%或更多)。次要臨床評估指標可包括，例如(2)年度復發率；(3)如藉由EDSS加複合物評估，確診的失能惡化(CDW)之時間(經至少3個月確診)；(4)如藉由在例如第6、12及24個月腦MRI偵測，新的及/或增大的T2高信號病灶之總數；(5)如藉由在例如第6個月至第24個月腦MRI偵測，腦體積的變化；及(6)經六個月確診，具有確診的失能改善(CDI)之患者之比例。又其他評估指標可包括，例如(7)如藉由EDSS評估，確診的失能發展之發作時間(例如，3或6個月)；(8)如藉由T25FW測試評估，確診的失能發展之發作時間(例如，3或6個月)；(9)如藉由9HPT評估，確診的

失能發展之發作時間(例如，3或6個月)；(10)EDSS自基線之變化，例如在第12及/或24個月；(11)T25FW測試自基線之變化，例如在第12及/或24個月；(12)9-HPT自基線至例如第12及/或24個月之效能的變化；(13)無疾病活性跡象(NEDA)之患者的比例；(14)如藉由腦MRI在例如第6、12及24個月偵測，Gd增強之T1高信號病灶之總數；(15)如藉由腦MRI自基線至例如第24個月偵測，腦體積的變化；(16)如藉由腦MRI自基線至例如第24個月偵測，總T2病變體積的變化；及(17)患者報導結果。此等評估指標之任何組合(例如，(1)單獨，或與(2)-(6)中之任一者或所有之組合，及/或與(7)-(17)中之任一者或所有之組合)可指示治療之功效。

在兩個年度SC劑量的AB1之後，患者可按需要重新以另一SC劑量之AB1治療，例如當患者顯示更新的MS活性時。舉例而言，在以下之情況下可指示重新治療：(1)在先前年內，經3個月確診，患者已經歷 ≥ 1 點之確診的失能惡化，或更多在篩選EDSS評分 < 6.0 之患者中；(2)在先前年內，經3個月，患者已經歷 ≥ 0.5 點之確診的失能惡化，或更多在篩選EDSS評分 ≥ 6.0 之患者中；(3)在先前年內，患者已經歷一或多次復發；及/或(4)由於其上次MRI，患者在腦或脊髓MRI上已積累兩種或更多種獨特病灶，其包含鈆增強病灶(例如，任何維度上至少3 mm)及/或新的或增大的MRI T2病灶(例如，任何維度上至少3 mm，或展示至少3 mm的增量)。

在各劑量之AB1之後，針對如上所述任何次級自體免疫之發展監測患者。

【序列表】

<110> 美商建新公司
<120> 以抗-CD52抗體治療多發性硬化症
<130> 022548.W003i
<140>
<141>
<150> 62/647,301
<151> 2018-03-23
<150> 62/575,119
<151> 2017-10-20
<150> 62/488,630
<151> 2017-04-21
<160> 11
<170> PatentIn版本3.5
<210> 1
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 來源
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Pro Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

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

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

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

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 2
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 2
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Val Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 3
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 3
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Pro Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 4
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 4

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30
Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Val Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95
Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 5
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 5
Gly Phe Pro Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn
1 5 10

<210> 6
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 6
Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 7
Thr Pro Ile Asp Tyr
1 5

<210> 8
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 8
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 9
Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 10
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 10
Val Gln Gly Ser His Phe His Thr
1 5

<210> 11
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 11
Gly Gln Asn Asp Thr Ser Gln Thr Ser Ser Pro Ser
1 5 10



201841653

【發明摘要】

【中文發明名稱】

以抗-CD52抗體治療多發性硬化症

【英文發明名稱】

TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS WITH ANTI-CD52
ANTIBODIES

【中文】

本發明係關於使用人類化抗人類CD52 IgG₁單株抗體治療復發性及進行性形式之多發性硬化症。

【英文】

The present invention relates to treatment of relapsing and progressive forms of multiple sclerosis using a humanized anti-human CD52 IgG₁ monoclonal antibody.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種治療有需要之人類患者之多發性硬化症(MS)的方法，其包含：

以12-60 mg之第一劑量向該患者投與人類化單株抗人類CD52 IgG₁抗體，其重鏈CDR1-3及輕鏈CDR1-3分別包含SEQ ID NO:5-10之胺基酸序列，及

在間隔12或更多個月之後，以12-60 mg之第二劑量向該患者投與該抗體。

【第2項】

如請求項1之方法，其中該抗體包含分別具有SEQ ID NO:3及SEQ ID NO:4之胺基酸序列的重鏈可變域及輕鏈可變域。

【第3項】

如請求項2之方法，其中該抗體包含分別具有SEQ ID NO:1及SEQ ID NO:2之胺基酸序列的重鏈及輕鏈。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該患者患有復發性多發性硬化症(RMS)。

【第5項】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該患者患有繼發性進行性多發性硬化症(SPMS)。

【第6項】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該患者患有原發性進行性

多發性硬化症(PPMS)。

【第7項】

如請求項1至6中任一項之方法，其中該抗體藉由靜脈內輸注向該患者投與。

【第8項】

如請求項7之方法，其中經1-5天向該患者投與之該第一劑量為60 mg，且經1-3天向該患者投與之該第二劑量為36 mg。

【第9項】

如請求項8之方法，其中該第一劑量以12 mg/天向該患者投與5天，且該第二劑量以12 mg/天向該患者投與3天。

【第10項】

如請求項7之方法，其中經1-4天向該患者投與之該第一劑量及該第二劑量中之各者為48 mg。

【第11項】

如請求項10之方法，其中該第一劑量及該第二劑量中之各者以12 mg/天向該患者投與4天。

【第12項】

如請求項1至6中任一項之方法，其中該抗體藉由皮下注射向該患者投與。

【第13項】

如請求項12之方法，其中該第一劑量及該第二劑量均為60 mg。

【第14項】

如請求項12之方法，其中該第一劑量為60 mg且該第二劑量為36

mg。

【第15項】

如請求項12之方法，其中該第一劑量及該第二劑量均為36 mg。

【第16項】

如請求項12之方法，其中該第一劑量及該第二劑量均為48 mg。

【第17項】

如請求項12至16中任一項之方法，其中各劑量以單次注射投與。

【第18項】

如請求項1至17中任一項之方法，其中該患者在各投與步驟之前、期間及/或之後用皮質類固醇、抗組織胺劑、退熱劑或NSAID進行藥物治療。

【第19項】

如請求項18之方法，其中該患者在各投與步驟之前及/或之後用甲基潑尼龍(methylprednisolone)進行藥物治療。

【第20項】

如請求項18之方法，其中該患者在各投與步驟之前及/或之後用布洛芬(ibuprofen)進行藥物治療。

【第21項】

如請求項18之方法，其中該患者在各投與步驟之前及/或之後用萘普生(naproxen)進行藥物治療。

【第22項】

如請求項1至21中任一項之方法，其進一步包含若該患者顯示該

疾病之更新的MS活性或惡化，則以12-60 mg之劑量向該患者投與另一劑量之該抗體。

【第23項】

一種治療有需要之人類患者之多發性硬化症(MS)的方法，其包含：

以60 mg之第一劑量藉由皮下注射向該患者投與抗人類CD52抗體，其重鏈及輕鏈分別包含SEQ ID NO:1及SEQ ID NO:2之胺基酸序列，及

在第12個月以60 mg之第二劑量藉由皮下注射向該患者投與該抗體。

【第24項】

如請求項23之方法，其中該患者患有RMS、SPMS或PPMS。

【第25項】

如請求項23或24之方法，其中該第一劑量及該第二劑量中之各者以單次注射投與。

【第26項】

如請求項23至25中任一項之方法，其中該患者在該等投與步驟中之各者之前及/或之後以皮質類固醇、抗組織胺劑、退熱劑或NSAID經口治療。

【第27項】

如請求項23至26中任一項之方法，其中該患者以阿昔洛韋(acyclovir)經口治療。

【第28項】

如請求項27之方法，其中自各抗體治療療程之第一天開始，該阿昔洛韋以200 mg每日兩次向該患者投與28天。

【第29項】

如請求項23至25中任一項之方法，其中該患者以甲基潑尼龍經口治療。

【第30項】

一種人類化單株抗人類CD52 IgG₁抗體之用途，該抗體之重鏈CDR1-3及輕鏈CDR1-3分別包含SEQ ID NO:5-10的胺基酸序列，該抗體用於製造用於治療有需要之人類患者之多發性硬化症(MS)的藥劑，其中該治療包含以12-60 mg之第一劑量投與該抗體，且在間隔12或更多個月之後，以12-60 mg之第二劑量投與。

【第31項】

如請求項30之用途，其中該抗體藉由皮下注射向該患者投與。

【第32項】

一種人類化單株抗人類CD52 IgG₁抗體之用途，在如請求項1至29中任一項之方法中，該抗體用於治療有需要之人類患者之多發性硬化症(MS)。

【第33項】

一種人類化單株抗人類CD52 IgG₁抗體，其重鏈CDR1-3及輕鏈CDR1-3分別包含SEQ ID NO:5-10之胺基酸序列，其用於治療有需要之人類患者之多發性硬化症(MS)，其中該抗體以12-60 mg之第一劑量投與，且在間隔12或更多個月之後，以12-60 mg之第二劑量投與。

【第34項】

如請求項33之抗體，其中該抗體藉由皮下注射向該患者投與。

【第35項】

一種人類化單株抗人類CD52 IgG₁抗體，在如請求項1至29中任一項之方法中，該抗體用於治療有需要之人類患者的多發性硬化症(MS)。

【第36項】

一種套組，其包含：

a)包含12-60 mg之單次劑量之人類化單株抗人類CD52 IgG₁抗體的容器，該抗體之重鏈CDR1-3及輕鏈CDR1-3分別包含SEQ ID NO:5-10之胺基酸序列，其中該容器用於皮下遞送；及

b)與該容器有關之標籤。

【第37項】

一種適用於治療有需要之人類患者之多發性硬化症(MS)的製品，其包含包括12-60 mg之單次劑量之人類化單株抗人類CD52 IgG₁抗體的容器，該抗體之重鏈CDR1-3及輕鏈CDR1-3分別包含SEQ ID NO:5-10之胺基酸序列，其中該容器用於皮下遞送。

【第38項】

如請求項36之套組或如請求項37之製品，其中該抗體包含分別具有SEQ ID NO:1及SEQ ID NO:2之胺基酸序列的重鏈及輕鏈。

【第39項】

如請求項36之套組或如請求項37之製品，其中該容器包含60 mg之單次劑量的該抗體。

