(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118488853 A
(43)申请公布日 2024.08.13

(21)申请号 202280066217.5
(22)申请日 2022.08.26
(30)优先权数据
63/238,068 2021.08.27 US
63/301,012 2022.01.19 US
63/333,351 2022.04.21 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.03.29
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/075545 2022.08.26
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/028606 EN 2023.03.02
(71)申请人 维纱妮丝生物公司
地址 美国
(72)发明人 L·B·科立克斯泰恩
M·马查茨克
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 黄革生 隋晓平
(51)Int.Cl.
A61K 45/06(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)
A61P 3/00(2006.01)

权利要求书4页 说明书27页
序列表（电子公布） 附图9页

(54)发明名称

组合疗法

(57)摘要

本公开涉及ActRII通路药剂,例如ActRII受体抗体和GLP-1激动剂在治疗代谢病症,包含肥胖症中的组合用途。如本文所提供的,组合治疗减少脂肪量并维持或增加瘦体质量。



CN 118488853 A

1.一种治疗受试者的代谢病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用ActRII受体抗体和胰高血糖素样肽-1受体(GLP-1)激动剂。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述代谢病症选自由以下组成的组:肥胖症、糖尿病、代谢综合征、抗精神病药物相关肥胖症、糖皮质激素诱导的肥胖症、与颅咽管瘤相关的下丘脑性肥胖症、普拉德-威利综合征(Prader-Willi syndrome)和与肥胖症相关的单基因病症。

3.根据权利要求2所述的方法,其中所述与肥胖症相关的单基因病症是巴尔得-别德尔综合征(Bardet-Biedl syndrome)或由包括以下的基因中的一个或多个基因的突变引起的肥胖症中的一种:ADCY3、ALMS1、ARL6、BBS1、BBS2、BBS4、BBS5、BBS7、BBS9、BBS10、BBS12、BDNF、CCDC28B,CEP290、CREBBP、EP300、GNAS、IER3IP1、MC3R、MKKS、MKS1、MRAP2、NTRK2、PCSK1、PHF6、POMC、SH2B1、SIM1、TMEM67、TRIM32、TTC8和VPS13B。

4.根据权利要求2所述的方法,其中所述糖尿病是I型糖尿病或II型糖尿病。

5.根据权利要求2所述的方法,其中所述治疗可用于肥胖症相关的共病,其中病状选自以下的组:葡萄糖不耐受、糖尿病前期、胰岛素抵抗、高甘油三酯、超重相关的身体损害、骨质疏松症、肾病、阻塞性睡眠呼吸暂停、性激素损害、内分泌生殖障碍、骨关节炎、胃肠癌、血脂异常、高血压、心力衰竭、冠心病、中风和/或胆结石。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述受试者的体重指数(BMI)为30或更大。

7.根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述受试者的BMI为27或更大,并且具有一种或多种肥胖症相关的共病。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的方法,其中所述受试者超重。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述受试者为18岁或以上。

10.根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述受试者为45岁或以上。

11.根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述受试者为0-17岁,包含端值的儿童。

12.根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述治疗减少所述受试者的体重。

13.根据权利要求1至10中任一项所述的方法,其中所述治疗减少所述受试者的脂肪量。

14.根据权利要求1至13中任一项所述的方法,其中所述治疗增加所述受试者的瘦体质量。

15.根据权利要求1至13中任一项所述的方法,其中所述治疗减少所述受试者的脂肪量并增加瘦体质量。

16.根据权利要求1至13中任一项所述的方法,其中所述治疗减少所述受试者的脂肪量并维持瘦体质量。

17.根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述治疗减少所述受试者的中心型肥胖。

18.根据权利要求1至17中任一项所述的方法,其中所述治疗改善所述受试者的血糖控制。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的方法,其中所述治疗改善所述ActRII受体抗体

和/或所述胰高血糖素样肽-1受体(GLP-1)激动剂的安全性、功效和/或耐受性。

20.根据权利要求1至19中任一项所述的方法,其中所述治疗的功效通过以下中的至少一者来测量:体重;生物电阻抗分析(BIA);双X线吸收法(DXA);腰围;BMI下降;腰臀比;腰高比;血脂谱;瘦素、脂联素和脂肪素水平;尿液生物标志物;血红蛋白A1c(HgbA1c)水平;证明肌肉力量的手部测力法;葡萄糖水平;胰岛素水平;简易体能状况量表(short physical performance battery;SPPB);体重对生活质量的影响(用于CT的IWQoL-Lite)评估;(36项)健康调查简表(SF-36)评估;稳态模型评估2(HOMA2);以及通过活动描记术进行的身体活动监测。

21.根据权利要求1至20中任一项所述的方法,其中所述抗体包括SEQ ID NO:1-6的氨基酸序列。

22.根据权利要求1至20中任一项所述的方法,其中所述抗体包括SEQ ID NO:7的氨基酸序列或与其具有至少80%序列同一性的序列;和/或包括SEQ ID NO:8的氨基酸序列或与其具有至少80%序列同一性的序列。

23.根据权利要求1至20中任一项所述的方法,其中所述抗体包括SEQ ID NO:9的氨基酸序列或与其具有至少80%序列同一性的序列;和/或包括SEQ ID NO:10的氨基酸序列或与其具有至少80%序列同一性的序列。

24.根据权利要求1至20中任一项所述的方法,其中所述抗体对ActRIIA和ActRIIB具有特异性。

25.根据权利要求1至24中任一项所述的方法,其中所述GLP-1激动剂是抗体、小分子、肽或适体。

26.根据权利要求1至24中任一项所述的方法,其中所述GLP-1激动剂选自由以下组成的组:艾塞那肽(exenatide)、艾塞那肽缓释剂(exenatide extended-release)、度拉糖肽(dulaglutide)、利拉鲁肽(liraglutide)、利西拉肽(lixisenatide)、塞马格鲁肽(semaglutide)、替尔泊肽(tirzepatide)、可妥度肽(cotadutide)、诺利糖肽(noiiglutide)、胃泌酸调节素(oxyntomodulin)、雷塔鲁肽(retatrutide)、阿必鲁肽(albiglutide)、贝那鲁肽(beinaglutide)和PEG-洛塞那肽(PEG-loxenatide)、培美杜肽(pemvidutide)和达那普利隆(danuglipron)。

27.根据权利要求1至25中任一项所述的方法,其中所述GLP-1激动剂是双重GLP-1激动剂和GIP激动剂。

28.根据权利要求1至25中任一项所述的方法,其中所述GLP-1激动剂是双重GLP-1激动剂和GCG激动剂。

29.根据权利要求1至25中任一项所述的方法,其中所述GLP-1激动剂是GIP/GLP-1/胰高血糖素受体的三重激动剂。

30.根据权利要求1至29中任一项所述的方法,其中所述ActRII受体抗体以约3mg/kg至约50mg/kg的剂量施用。

31.根据权利要求1至29中任一项所述的方法,其中所述ActRII受体抗体以约10mg/kg至约30mg/kg的剂量施用。

32.根据权利要求1至29中任一项所述的方法,其中所述ActRII受体抗体以约10mg/kg的剂量施用。

33.根据权利要求1至29中任一项所述的方法,其中所述ActRII受体抗体以约30mg/kg的剂量施用。

34.根据权利要求1至29中任一项所述的方法,其中所述ActRII受体抗体以约200mg至约400mg的剂量每周施用一次。

35.根据权利要求1至29中任一项所述的方法,其中所述ActRII受体抗体以约300mg的剂量每周施用一次。

36.根据权利要求1至35中任一项所述的方法,其中所述ActRII受体抗体施用包含在施用所述ActRII受体抗体和所述GLP-1激动剂之前,在第0天或第0周施用至少一个负荷剂量的ActRII受体抗体。

37.根据权利要求36所述的方法,其中所述负荷剂量的所述ActRII受体抗体以约10mg/kg至约30mg/kg的剂量施用。

38.根据权利要求1至37中任一项所述的方法,其中所述ActRII受体抗体每天施用至少一次、每周施用至少一次、每周施用至少两次、每周施用至少三次、每2周施用至少一次、每4周施用至少一次、每6周施用至少一次或每12周施用至少一次。

39.根据权利要求1至37中任一项所述的方法,其中所述ActRII受体抗体在第0周、约第4周施用,并且此后每12周施用至少一次。

40.根据权利要求1至39中任一项所述的方法,其中所述GLP-1激动剂以约0.005mg至约3.0mg的剂量每周施用。

41.根据权利要求1至39中任一项所述的方法,其中所述GLP-1激动剂剂量根据以下方案每周递增地增加:约0.2mg至约3.0mg、约0.1至约1.0mg、约0.25mg至约2.4mg和约0.25mg至约0.5mg。

42.根据权利要求1至39中任一项所述的方法,其中所述GLP-1激动剂剂量在约第0周至约第4周以约0.25mg的剂量,并且在第5周以及此后以约0.5mg的剂量每周施用。

43.根据权利要求1至39中任一项所述的方法,其中所述GLP-1激动剂剂量在约第0周至约第4周以约0.25mg的剂量,在约第5周至约第8周以约0.5mg的剂量,在约第8周至约第12周以约1.0mg的剂量,在约第12周至约第15周以约1.7mg的剂量,在约第16周至约第20周以约2.4mg的剂量,并且在约第20周以及此后以约2.4mg的剂量每周施用。

44.根据权利要求1至39中任一项所述的方法,其中所述GLP-1激动剂剂量以约5.0mg、约10mg或约15mg的剂量每周施用。

45.根据权利要求1至44中任一项所述的方法,其中所述ActRII受体抗体和/或所述GLP-1激动剂是静脉内施用的。

46.根据权利要求1至44中任一项所述的方法,其中所述ActRII受体抗体和/或所述GLP-1激动剂是皮下施用的。

47.根据权利要求1至46中任一项所述的方法,其中所述ActRII受体抗体在所述GLP-1激动剂之前施用。

48.根据权利要求47所述的方法,其中所述ActRII受体抗体在施用所述GLP-1激动剂之前至少12周、之前至少10周、之前至少8周、之前至少6周、之前至少4周、之前至少2周、之前至少1周、之前至少1天或之前至少1小时施用。

49.根据权利要求1至46中任一项所述的方法,其中所述GLP-1激动剂在所述ActRII受

体抗体之前施用。

50.根据权利要求49所述的方法,其中所述GLP-1激动剂在所述ActRII受体抗体之前至少2周、之前至少1周、之前至少5天、之前至少4天、之前至少2天、之前至少1天、之前至少6小时或之前至少1小时施用。

51.根据权利要求1至46中任一项所述的方法,其中所述ActRII受体抗体和所述GLP-1激动剂是共同施用的。

52.根据权利要求1至51中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

53.一种组合,其包括ActRII受体抗体和GLP-1激动剂。

54.根据权利要求53所述的组合,其中所述ActRII受体抗体包括SEQ ID NO:1-6的氨基酸序列。

55.根据权利要求53所述的组合,其中所述ActRII受体抗体包括SEQ ID NO:7的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的序列;并且包括SEQ ID NO:8的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的序列。

56.根据权利要求53所述的组合,其中所述ActRII受体抗体包括SEQ ID NO:9的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的序列;并且包括SEQ ID NO:10的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的序列。

57.根据权利要求53所述的组合,其中所述ActRII受体抗体包括人IgG1Fc结构域,所述人IgG1 Fc结构域相对于根据EU编号方案的人IgG1 Fc结构域具有选自由以下组成的组的修饰:259I、252Y、307Q、308F、428L、434H、434F、434Y、434A、434M和434S。

58.根据权利要求53所述的组合,其中所述ActRII受体抗体包括人IgG1Fc结构域,所述人IgG1 Fc结构域相对于根据EU编号方案的人IgG1 Fc结构域具有选自M428L和/或N434S的修饰。

59.根据权利要求54至58中任一项所述的组合,其中所述抗体对ActRIIA和ActRIIB具有特异性。

60.根据权利要求53至59中任一项所述的组合,其中所述GLP-1激动剂选自由以下组成的组:艾塞那肽、艾塞那肽缓释剂、度拉糖肽、利拉鲁肽、利西拉肽、塞马格鲁肽、替尔泊肽、可妥度肽、诺利糖肽、胃泌酸调节素、雷塔鲁肽、阿必鲁肽、贝那鲁肽和PEG-洛塞那肽、培美杜肽和达那普利隆。

61.根据权利要求53至60中任一项所述的组合,其中所述GLP-1激动剂是双重GLP-1激动剂和GIP激动剂、双重GLP-1激动剂和GCG激动剂或GIP/GLP-1/胰高血糖素受体的三重激动剂。

62.一种药物组合物,其包括根据权利要求53至61中任一项所述的组合以及药学上可接受的赋形剂。

组合疗法

[0001] 相关申请交叉引用

[0002] 本申请要求于2021年8月27日提交的美国临时专利申请第63/238,068号、于2022年1月19日提交的美国临时专利申请第63/301,012号和于2022年4月21日提交的美国临时专利申请第63/333,351号的优先权,所述文献的内容通过引用整体并入。

[0003] 通过引用并入序列表

[0004] 电子序列表的内容(VRNS_009_03WO_SeqList_ST26.xml;大小:10,557字节;创建日期:2022年8月25日)通过引用整体并入本文。

背景技术

[0005] 由于代谢和脂肪储存的调节涉及复杂的生物反馈系统,因此如肥胖症等代谢病症的治疗仍然难以实现。迄今为止,有效调节代谢功能障碍的药物通常表现出若干副作用,这限制了其在可能需要长期治疗的患者群体中,并且具体地肥胖患者群体中的有用性。因此,需要另外的组合物和方法来治疗包含肥胖症的代谢病症。

发明内容

[0006] 本公开涉及ActRII通路药剂,例如ActRII受体拮抗剂,例如ActRII受体抗体和胰高血糖素样肽-1受体(GLP-1)激动剂的双重施用,用于治疗代谢病症。发现包括ActRII通路抗体和GLP-1激动剂的本公开的组合治疗减少脂肪量并维持或增加瘦体质量。本文所提供的组合治疗可以通过减少脂肪量、增加瘦体质量、改善血糖控制来改善代谢功能障碍,并且还可以改善这些药剂中的一种或两种对受试者的耐受性和/或功效。

[0007] 本文提供了治疗受试者的代谢病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用ActRII受体抗体和胰高血糖素样肽-1受体(GLP-1)激动剂。在一些实施例中,所述代谢病症选自由以下组成的组:肥胖症、糖尿病、代谢综合征、抗精神病药物相关肥胖症、糖皮质激素诱导的肥胖症、与颅咽管瘤相关的下丘脑性肥胖症、普拉德-威利综合征(Prader-Willi syndrome)和与肥胖症相关的单基因病症。在一些实施例中,所述糖尿病是I型糖尿病或II型糖尿病。

[0008] 在一些实施例中,所述与肥胖症相关的单基因病症是巴尔得-别德尔综合征(Bardet-Biedl syndrome)或由包括以下的基因中的一个或多个基因的突变引起的肥胖症中的一种:ADCY3、ALMS1、ARL6、BBS1、BBS2、BBS4、BBS5、BBS7、BBS9、BBS10、BBS12、BDNF、CCDC28B,CEP290、CREBBP、EP300、GNAS、IER3IP1、MC3R、MKKS、MKS1、MRAP2、NTRK2、PCSK1、PHF6、POMC、SH2B1、SIM1、TMEM67、TRIM32、TTC8和VPS13B。

[0009] 在一些实施例中,其中所述治疗可用于肥胖症相关的共病,其中病状选自以下的组:葡萄糖不耐受、糖尿病前期、胰岛素抵抗、高甘油三酯、超重相关的身体损害、骨质疏松症、肾病、阻塞性睡眠呼吸暂停、性激素损害、内分泌生殖障碍、骨关节炎、胃肠癌、血脂异常、高血压、心力衰竭、冠心病、中风和/或胆结石。

[0010] 在一些实施例中,所述受试者的体重指数(BMI)为30或更大。在一些实施例中,所

述受试者的BMI为27或更大,并且具有一种或多种肥胖症相关的共病。

[0011] 在一些实施例中,所述受试者超重。在一些实施例中,所述受试者为18岁或以上。在一些实施例中,所述受试者为45岁或以上。在一些实施例中,所述受试者为0-17岁,包含端值的儿童。

[0012] 在一些实施例中,所述治疗减少所述受试者的体重。在一些实施例中,所述治疗减少所述受试者的脂肪量。在一些实施例中,所述治疗增加所述受试者的瘦体质量。在一些实施例中,所述治疗减少所述受试者的脂肪量并增加瘦体质量。在一些实施例中,所述治疗减少所述受试者的脂肪量并维持瘦体质量。在一些实施例中,所述治疗减少所述受试者的中心型肥胖。在一些实施例中,所述治疗改善所述受试者的血糖控制。

[0013] 在一些实施例中,所述治疗改善所述ActRII受体抗体和/或所述胰高血糖素样肽-1受体(GLP-1)激动剂的安全性、功效和/或耐受性。

[0014] 在一些实施例中,所述治疗的功效通过以下中的至少一者来测量:体重;生物电阻抗分析(BIA);双X线吸收法(DXA);腰围;BMI下降;腰臀比;腰高比;血脂谱;瘦素、脂联素和脂肪素水平;尿液生物标志物;血红蛋白A1c(HgbA1c)水平;证明肌肉力量的手部测力法;葡萄糖水平;胰岛素水平;简易体能状况量表(short physical performance battery;SPPB);体重对生活质量的影响(用于CT的IWQoL-Lite)评估;(36项)健康调查简表(SF-36)评估;稳态模型评估2(HOMA2);以及通过活动描记术的进行身体活动监测。

[0015] 在一些实施例中,所述抗体包括SEQ ID NO:1-6的氨基酸序列。

[0016] 在一些实施例中,所述抗体包括SEQ ID NO:7的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的序列;并且包括SEQ ID NO:8的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的序列。在一些实施例中,所述抗体包括SEQ ID NO:9的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的序列;并且包括SEQ ID NO:10的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的序列。

[0017] 在一些实施例中,所述抗体对ActRIIA和ActRIIB具有特异性。

[0018] 在一些实施例中,所述GLP-1激动剂是抗体、小分子、肽或适体。

[0019] 在一些实施例中,所述GLP-1激动剂选自由以下组成的组:艾塞那肽、艾塞那肽缓释剂、度拉糖肽、利拉鲁肽、利西拉肽、塞马格鲁肽、替尔泊肽、可妥度肽、诺利糖肽、胃泌酸调节素(例如,玛仕度肽(mazdutide))、雷塔鲁肽、阿必鲁肽、贝那鲁肽和PEG-洛塞那肽、培美杜肽和达那普利隆。

[0020] 在一些实施例中,所述GLP-1激动剂是双重GLP-1激动剂和GIP激动剂。在一些实施例中,所述GLP-1激动剂是双重GLP-1激动剂和GCG激动剂。在一些实施例中,所述GLP-1激动剂是GIP/GLP-1/胰高血糖素受体的三重激动剂。

[0021] 在一些实施例中,所述ActRII受体抗体以约3mg/kg至约50mg/kg的剂量施用。在一些实施例中,所述ActRII受体抗体以约10mg/kg至约30mg/kg的剂量施用。在一些实施例中,所述ActRII受体抗体以约10mg/kg的剂量施用。在一些实施例中,所述ActRII受体抗体以约30mg/kg的剂量施用。在一些实施例中,所述ActRII受体抗体以约200mg至约400mg的剂量每周施用一次。

[0022] 在一些实施例中,所述ActRII受体抗体以约300mg的剂量每周施用一次。

[0023] 在一些实施例中,所述ActRII受体抗体施用包含在施用所述ActRII受体抗体和所

述GLP-1激动剂之前,在第0天或第0周施用至少一个负荷剂量的ActRII受体抗体。在一些实施例中,所述负荷剂量的所述ActRII受体抗体以约10mg/kg至约30mg/kg的剂量施用。

[0024] 在一些实施例中,所述ActRII受体抗体每天施用至少一次、每周施用至少一次、每周施用至少两次、每周施用至少三次、每2周施用至少一次、每4周施用至少一次、每6周施用至少一次或每12周施用至少一次。在一些实施例中,所述ActRII受体抗体在第0周、约第4周施用,并且此后每12周施用至少一次。

[0025] 在一些实施例中,所述GLP-1激动剂以约0.005mg至约3.0mg的剂量每周施用。在一些实施例中,所述GLP-1激动剂剂量根据以下方案每周递增地增加:约0.2mg至约3.0mg、约0.1至约1.0mg、约0.25mg至约2.4mg和约0.25mg至约0.5mg。在一些实施例中,所述GLP-1激动剂剂量在约第0周至约第4周以约0.25mg的剂量,并且在第5周以及此后以约0.5mg的剂量每周施用。

[0026] 在一些实施例中,所述GLP-1激动剂剂量在约第0周至约第4周以约0.25mg的剂量,在约第5周至约第8周以约0.5mg的剂量,在约第8周至约第12周以约1.0mg的剂量,在约第12周至约第15周以约1.7mg的剂量,在约第16周至约第20周以约2.4mg的剂量,并且在约第20周以及此后以约2.4mg的剂量每周施用。

[0027] 在一些实施例中,所述GLP-1激动剂剂量以约5.0mg、约10mg或约15mg的剂量每周施用。

[0028] 在一些实施例中,所述ActRII受体抗体和/或所述GLP-1激动剂是静脉内施用的。在一些实施例中,所述ActRII受体抗体和/或所述GLP-1激动剂是皮下施用的。

[0029] 在一些实施例中,所述ActRII受体抗体在所述GLP-1激动剂之前施用。

[0030] 在一些实施例中,所述ActRII受体抗体在施用所述GLP-1激动剂之前至少12周、之前至少10周、之前至少8周、之前至少6周、之前至少4周、之前至少2周、之前至少1周、之前至少1天或之前至少1小时施用。

[0031] 在一些实施例中,所述GLP-1激动剂在所述ActRII受体抗体之前施用。

[0032] 在一些实施例中,所述GLP-1激动剂在所述ActRII受体抗体之前至少2周、之前至少1周、之前至少5天、之前至少4天、之前至少2天、之前至少1天、之前至少6小时或之前至少1小时施用。在一些实施例中,所述ActRII受体抗体和所述GLP-1激动剂是共同施用的。

[0033] 本文提供了一种组合,所述组合包括ActRII受体抗体和GLP-1激动剂。

[0034] 在一些实施例中,所述ActRII受体抗体包括SEQ ID NO:1-6的氨基酸序列。在一些实施例中,所述ActRII受体抗体包括SEQ ID NO:7的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的序列;并且包括SEQ ID NO:8的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的序列。在一些实施例中,所述ActRII受体抗体包括SEQ ID NO:9的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的序列;并且包括SEQ ID NO:10的氨基酸序列或与其具有至少90%序列同一性的序列。

[0035] 在一些实施例中,所述ActRII受体抗体包括人IgG1 Fc结构域,所述人IgG1 Fc结构域相对于根据EU编号方案的人IgG1 Fc结构域具有选自由以下组成的组的修饰:259I、252Y、307Q、308F、428L、434H、434F、434Y、434A、434M和434S。在一些实施例中,所述ActRII受体抗体包括人IgG1Fc结构域,所述人IgG1 Fc结构域相对于根据EU编号方案的人IgG1 Fc结构域具有选自M428L和/或N434S的修饰。

[0036] 本文还提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合和药学上可接受的赋形剂。

附图说明

[0037] 图1是设计用于比较示例性ActRII受体抗体比玛卢单抗和胰高血糖素样肽-1受体(GLP-1)激动剂塞马格鲁肽在组合或单独给药时对脂肪损失的影响的临床研究的示意图。示意图包含第0周的负荷剂量。

[0038] 图2是ActRII受体抗体和GLP1激动剂对饮食诱导的肥胖小鼠的影响的临床前研究的概述。

[0039] 图3是GLP1激动剂塞马格鲁肽和ActRII受体抗体单独和组合对饮食诱导的肥胖小鼠中的循环激活素A的影响的条形图。

[0040] 图4A-4C是GLP1激动剂塞马格鲁肽和ActRII受体抗体单独和组合对通过MRI测量的脂肪量、研究结束时死后测量的腹股沟脂肪重量和饮食诱导的肥胖小鼠的循环瘦素水平的影响的条形图。

[0041] 图5是GLP1激动剂塞马格鲁肽和ActRII受体抗体单独和组合对通过在研究结束时对死后腓肠肌进行称重来评估的饮食诱导的肥胖小鼠的瘦体肌肉质量的影响的条形图。

[0042] 图6是如通过RNAseq评估的在饮食诱导的肥胖小鼠的腹股沟脂肪中对GLP1激动剂塞马格鲁肽和ActRII受体抗体的组合作出应答的mRNA转录物水平变化的图表。

[0043] 图7是GLP1激动剂塞马格鲁肽、替尔泊肽和利拉鲁肽单独以及与ActRII受体抗体组合对饮食诱导的肥胖小鼠的体重随时间变化的影响的折线图,其中在第11天改变两个替尔泊肽组中的替尔泊肽的剂量以诱导更好的食物摄入量。

[0044] 图8是GLP1激动剂塞马格鲁肽、替尔泊肽和利拉鲁肽单独以及与ActRII受体抗体组合对饮食诱导的肥胖小鼠的通过MRI测量的身体脂肪随时间变化的影响的折线图。

[0045] 图9是GLP1激动剂塞马格鲁肽、替尔泊肽和利拉鲁肽单独以及与ActRII受体抗体组合对饮食诱导的肥胖小鼠研究结束时收集的肾周脂肪的重量的影响的条形图。

[0046] 图10是GLP1激动剂塞马格鲁肽、替尔泊肽和利拉鲁肽单独以及与ActRII受体抗体组合对饮食诱导的肥胖小鼠的食物摄入量随时间变化的影响的折线图。

[0047] 图11是GLP1激动剂塞马格鲁肽、替尔泊肽和利拉鲁肽单独以及与ActRII受体抗体组合对饮食诱导的肥胖小鼠的瘦体质量随时间变化的影响的折线图。

[0048] 图12A是GLP1激动剂塞马格鲁肽、替尔泊肽和利拉鲁肽单独以及与ActRII受体抗体组合对饮食诱导的肥胖小鼠的定量旷场实验中的行进距离随时间变化的影响的折线图。

[0049] 图12B是GLP1激动剂塞马格鲁肽、替尔泊肽和利拉鲁肽单独以及与ActRII受体抗体组合对饮食诱导的肥胖小鼠的定量旷场实验中的速度随时间变化的影响的折线图。

[0050] 图13是GLP1激动剂替尔泊肽单独以及与ActRII受体抗体组合对饮食诱导的肥胖小鼠的脂肪量随时间变化的影响的折线图。

[0051] 图14是GLP1激动剂替尔泊肽单独以及与ActRII受体抗体组合对饮食诱导的肥胖小鼠的瘦体质量随时间变化的影响的折线图。

具体实施方式

[0052] 本公开的组合物和方法提供了用于治疗代谢病症,包含肥胖症的组合,所述组合包括ActRII通路药剂,例如ActRII受体拮抗剂,例如ActRII受体抗体和胰高血糖素样肽-1受体(GLP-1)激动剂。如本文所提供的,组合显著减少脂肪量并维持或增加瘦体质量。

[0053] ActRII受体拮抗剂和GLP-1激动剂两者导致人受试者的脂肪量显著减少,1年内减少20%以上。然而,尽管单独施用的ActRII受体拮抗剂也增加瘦体质量,但单独施用的GLP-1激动剂提供减少瘦体质量的不利影响。

[0054] 本公开证明了ActRII受体拮抗剂和胰高血糖素样肽-1受体(GLP-1)激动剂的组合引起脂肪量显著和协同减少,而同时维持或增加瘦体质量的惊人效果。

[0055] I.定义

[0056] 除非在本文另外定义,否则本文使用的科学和技术术语应该具有本领域普通技术人员通常理解的含义。通常,与本文所描述的化学、分子生物学、细胞生物学、免疫学、药理学以及蛋白质化学结合使用的命名法及其技术是本领域熟知和常用的命名法和技术。

[0057] 必须注意,除非上下文另外明确指示,否则如在本文和所附权利要求中所使用的,单数形式“一个(a)”、“和(and)”和“所述(the)”包含复数指代物。因此,例如,提及“药剂”是指此类候选物中的一种或混合物,并且提及“方法”包含提及相同步骤和本领域技术人员已知的方法等等。

[0058] 如本文所使用的,当应用于一个或多个所关注值时,术语“大约”或“约”是指在大小和/或类似范围内与所述参考值类似的值。在某些实施例中,除非另有规定或另外从上下文显而易见(除了此些数字将会超过可能值的100%的情况),否则术语“大约”或“约”是指在规定的参考值的在任一方向(大于或小于)的10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小的值的范围。

[0059] 在提供了值范围的情况下,应当理解的是,介于所述范围的上限与下限之间的每个中间值(到下限的单位的十分之一,除非另外明确说明)以及所述范围中的任何其它所陈述或中间值均涵盖于本发明内。可以独立地包括在较小范围内的这些较小范围的上限和下限也涵盖在本公开内,受所述范围内任何具体排除的限值的限制。在所陈述的范围包含限值中的一个或两个限值的情况下,排除被包含在内的限值中的任一个或两个限值的范围也包含在本公开内。

[0060] 如本文所使用的,术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”是指任何长度的氨基酸的聚合物。这些术语还涵盖已经修饰的氨基酸聚合物;例如,以包含二硫键形成、糖基化、脂化、磷酸化或与标记组分缀合。

[0061] 如本文所使用的,当涉及两个序列的比较时,术语“同一性”和“相同”是指本文所提供的序列与参考序列的比对中的精确匹配残基的百分比,如由BLAST算法或本领域已知的其它比对算法生成的比对。可以基于本文所提供的全长序列和全长参考序列的比对来计算同一性。如果参考序列长于本文所提供的序列,则还可以基于本文所提供的序列和参考序列的部分比对来计算同一性。如果参考序列短于本文所提供的序列,则还可以基于本文所提供的序列和参考序列的部分比对来计算同一性。因此,根据上述内容,当比对两个序列时,如果在两个序列的比对中,主题序列中至少x%(向下舍入)的残基与查询序列中对应的残基进行了精确匹配比对,则查询序列与主题序列“共享至少x%同一性”,其中分子是精确

匹配的数量,并且分母是查询序列的长度。在一些实施例中,分母可以可替代地是查询序列的长度减去两个或多个不匹配残基的任何间隙。当主题序列具有可变位置(例如,表示为X的残基)时,与查询序列中的任何残基的比对被计算为匹配。

[0062] 术语“治疗(treatment)”、“治疗(treating)”等在本文中用于通常意指用治疗剂获得期望的药理学和/或生理学效果。所述效果在完全或部分地预防疾病或其症状方面可以是预防性的,例如减少受试者体内发生疾病或其症状的可能性,和/或在完全或部分地减少症状或部分或完全治愈疾病和/或由疾病引起的不良反应方面可以是治疗性的。如本文所使用的,“治疗”覆盖了对哺乳动物的疾病的任何治疗并且包含:(a)预防疾病在可能倾向于患有疾病但尚未被诊断为患有疾病的受试者身上发生;(b)抑制或减缓疾病的发作或发展;或(c)减轻疾病,例如使疾病或与疾病相关的症状消退。可以在疾病发作之前、期间或之后施用治疗剂。发展中的疾病的治疗可以是备受关注的,其中治疗稳定或减少患者的非所要临床症状。在一些实施例中,治疗可以在受影响组织中的功能完全丧失之前进行。在一些实施例中,将在疾病的症状阶段期间,并且在一些实施例中,在疾病的症状阶段之后,施用主题疗法。

[0063] 术语“负荷剂量”是指除了本文所提供的组合疗法之外施用的一种或多种剂量的治疗剂。如本文所使用的,“负荷剂量”可以是指一种或多种ActRII受体抗体的剂量,其浓度与作为组合疗法的一部分的ActRII受体抗体的剂量的浓度相同、更低或更高。

[0064] 术语“个体”、“受试者”和“患者”在本文中可互换地使用并且是指期望进行治疗或疗法的任何受试者。受试者可以是哺乳动物受试者。哺乳动物受试者包含例如人、非人灵长类动物、啮齿动物(例如,大鼠、小鼠)、兔类动物(例如,兔)、有蹄类动物(例如,牛、羊、猪、马、山羊等)等。在一些实施例中,受试者是人。在一些实施例中,受试者是非人灵长类动物,例如食蟹猴。在一些实施例中,受试者是伴侣动物(例如,猫、狗)。

[0065] 如本文所使用的代谢病症是指影响哺乳动物代谢失调的病症,所述病症包含但不限于:肥胖症、糖尿病(I型和II型)、代谢综合征、抗精神病药物相关肥胖症、糖皮质激素诱导的肥胖症、与颅咽管瘤相关的下丘脑性肥胖症和单基因病症相关肥胖症。与人类肥胖症相关的单基因病症可以包含但不限于巴尔得-别德尔综合征,以及由以下基因中的一个或多个的突变引起的病症:ADCY3、ALMS1、ARL6、BBS1、BBS2、BBS4、BBS5、BBS7、BBS9、BBS10、BBS12、BDNF、CCDC28B、CEP290、CREBBP、EP300、GNAS、IER3IP1、MC3R、MKKS、MKS1、MRAP2、NTRK2、PCSK1、PHF6、POMC、SH2B1、SIM1、TMEM67、TRIM32、TTC8和VPS13B或其组合。代谢病症也可能与复杂的基因病症,例如普拉德-威利综合征相关。

[0066] 如本文所使用的,体重指数或“BMI”计算为以千克(kg)为单位的体重除以以米平方(m^2)为单位的身高,舍入到小数点后一位。如本文所使用的,成年人中的“肥胖症”被定义为BMI大于或等于30kg/m^2。人青年中的“肥胖症”被定义为BMI大于或等于2000CDC生长图表的年龄和性别特异性第95百分位。术语“超重”被定义BMI大于或等于25且小于30。

[0067] 术语“肥胖症相关的共病”、“肥胖症相关的病状”和“肥胖症相关的病症”可以互换使用,并且是指取决于受试者的肥胖症的健康状况。在一些实施例中,肥胖症相关的共病或病状增加受试者的死亡风险。肥胖症相关的共病包含但不限于:高血压(high blood pressure/hypertension)、高LDL脂蛋白胆固醇、低HDL胆固醇、高甘油三酯水平(血脂异常)、2型糖尿病、冠心病、中风、胆囊疾病、骨关节炎、睡眠呼吸暂停、呼吸问题、癌症、胃食管

反流病、重度COVID-19、总体死亡率、较低的生活质量、精神疾病如临床抑郁症、焦虑症和其它精神病症以及身体疼痛和身体功能困难。

[0068] “瘦体质量”被定义为受试者的身体总质量减去受试者的脂肪量并减去受试者的骨质量。瘦体质量和脂肪量可以通过例如生物电阻抗分析(BIA)、磁共振成像(MRI)或双X线吸收法(DXA)来测量。

[0069] 如本文所使用的,“抗体”包含与特定抗原发生免疫反应的免疫球蛋白分子,并且包含多克隆抗体和单克隆抗体两者。所述术语包含人源化抗体、嵌合抗体(例如,具有人恒定区的鼠可变区)和经缀合的抗体。术语“抗体”还包含抗体的抗原结合形式,包含保留抗原结合能力的片段(例如,Fab'、F(ab')$_2$、Fab、含有在一条链中连接在一起的VH和VL序列的单链可变片段(scFv)、单链抗体片段(scAb))。片段可结晶区(Fc)也可以与任何前述抗原结合片段连接。术语抗体还包含二价或双特异性分子、双抗体、三抗体和四抗体。

[0070] II.ActRII通路调节剂

[0071] ActRII受体抗体

[0072] 激活素受体II B(ActRIIB)是肌肉生长抑制素、激活素和骨形态发生蛋白(BMP)的受体。肌肉生长抑制素与该受体之间的相互作用通过Smad依赖性通路调节骨骼肌分化的抑制。认为通过抑制或防止肌肉生长抑制素例如通过ActRII受体抗体与ActRIIB结合,可以诱导骨骼肌的形成。激活素受体II A(ActRIIA)的调节也在肌肉生长的调节中起作用(Morvan等人2017)。

[0073] 与ActRIIA和ActRIIB结合的示例性ActRII受体抗体显示不仅增加瘦体肌肉质量,而且还减少脂肪量并改善人类临床研究中的血糖控制(WO2010125003A1、WO2018116201A1,所述文献的内容以其整体并入,以及Heymsfield等人2021;4(1):e2033457,《美国医学会杂志(JAMA)》)。在一些实施例中可以使用的示例性ActRII受体抗体包含分离和结构表征的人重组抗体,如WO2010125003A1中所描述的。

[0074] 在一些实施例中,本公开的示例性抗体包含比玛卢单抗(BYM338)的序列。下表提供了比玛卢单抗的相关CDR、VH、VL、HC和LC氨基酸序列。

[0075] 比玛卢单抗序列

[0076]

比玛卢单抗重链互补决定区(CDR)

CDRH1 - GYTFTSSYIN (SEQ ID NO: 1)

CDRH2 - TINPVSGSTSYAQKFQ (SEQ ID NO: 2)

CDRH3 - GGWFDY (SEQ ID NO: 3)

比玛卢单抗轻链互补决定区(CDR)

CDRL1 - TGTSSDVGSYNYVN (SEQ ID NO: 4)

CDRL2 - MIYGVSKRPS (SEQ ID NO: 5)

CDRL3 - GTFAGGSYYG (SEQ ID NO: 6)

比玛卢单抗可变重链(VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSSYINWVRQAPGQGLEWMGTINPVSGSTSY
AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGGWFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 7)

[0077]

比玛卢单抗可变轻链（VL）

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNYVNWYQQHPGKAPKLMIYGVSKRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCGTFAGGSYYGVFGGGTKLTVLGQ
(SEQ ID NO: 8)

比玛卢单抗重链（HC）

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSSYINWVRQAPGQGLEWMGTINPVSGSTSY
AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGGWFDYWGQGTLVTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 9)

比玛卢单抗轻链（LC）

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNYVNWYQQHPGKAPKLMIYGVSKRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCGTFAGGSYYGVFGGGTKLTVLGQPKAAPSV
TLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAAS
SYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
(SEQ ID NO: 10)

[0078] 在一些实施例中,本公开的示例性ActRII受体抗体包括可变重链,所述可变重链包括SEQ ID NO:1(CDRH1)、SEQ ID NO:2(CDRH2)和SEQ ID NO:3(CDRH3)的CDR氨基酸序列。

[0079] 在一些实施例中,本公开的示例性ActRII受体抗体包括可变轻链,所述可变轻链包括SEQ ID NO:4(CDRL1)、SEQ ID NO:5(CDRL2)和SEQ ID NO:6(CDRL3)的CDR氨基酸序列。

[0080] 在一些实施例中,本公开的示例性ActRII受体抗体包括可变重链,所述可变重链包括SEQ ID NO:1(CDRH1)、SEQ ID NO:2(CDRH2)和SEQ ID NO:3(CDRH3)的CDR氨基酸序列;并且包括可变轻链,所述可变轻链包括SEQ ID NO:4(CDRL1)、SEQ ID NO:5(CDRL2)和SEQ ID NO:6(CDRL3)的CDR氨基酸序列。

[0081] 在一些实施例中,本公开的示例性ActRII受体抗体包括:可变重链,所述可变重链包括SEQ ID NO:7的氨基酸序列或与其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%,97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或可变轻链,所述可变轻链包括SEQ ID NO:8的氨基酸序列或与其具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%,97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0082] 在一些实施例中,本公开的示例性ActRII受体抗体包括:重链,所述重链包括SEQ ID NO:9的氨基酸序列或与其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%,97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列;和/或轻链,所述轻链包括SEQ ID NO:10的氨基酸序列或与其具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%,97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。

[0083] 在一些实施例中,本公开的ActRII受体抗体具有Fc结构域,例如人IgG1 Fc结构域、人IgG2 Fc结构域、人IgG3 Fc结构域或人IgG4 Fc结构域。在一些实施例中,Fc结构域为野生型。在一些实施例中,Fc结构域经修饰,例如经修饰以增加血清半衰期。在一些实施例中,Fc结构域是人IgG1Fc结构域,并经修饰以增加血清半衰期。在一些实施例中,增加血清

半衰期的修饰相对于根据EU编号方案的人IgG1 Fc结构域包含以下中的一个或多个:259I、252Y、307Q、308F、428L、434H、434F、434Y、434A、434M和434S。在一些实施例中,修饰相对于根据EU编号方案的人IgG1 Fc结构域包含以下中的一个或多个:259I/434S、308F/434S、308F/428L/434S、259I/308F/434S、307Q/308F/434S、250I/308F/434S和308F1319L/434S。

[0084] 在一些实施例中,ActRII受体抗体以100nM或更小、10nM或更小、1nM或更小的KD与ActRIIB结合。优选地,ActRII受体抗体以100pM或更低(即100pM、50pM、10pM、1pM或更小)的亲和力与ActRIIB结合。在一些实施例中,ActRII受体抗体以介于10与20pM之间的亲和力与ActRIIB结合。

[0085] 在一些实施例中,ActRII受体抗体与ActRIIB的结合亲和力是与ActRIIA的结合亲和力的5倍、更优选地10倍、仍更优选地50倍、仍更优选地100倍。在一些实施例中,ActRII受体抗体以100pM或更高(即250pM、500pM、1nM、5nM或更高)的亲和力与ActRIIA结合。

[0086] 其它ActRII通路药剂

[0087] 在其它实施例中,本文所描述的组合治疗包含与ActrRII受体配体结合,例如与肌肉生长抑制素或激活素直接结合的药剂。此类药剂包含但不限于肌肉生长抑制素抑制剂(例如,肌肉生长抑制素抗体或肌肉生长抑制素小分子拮抗剂)、激活素抑制剂(例如,激活素抗体或激活素小分子拮抗剂)或可以充当任选地进一步用Fc稳定的“配体汇(ligand sink)”的ActRIIB或ActRIIA的可溶性细胞外部分。因此,在一些实施例中,本文提供了用于治疗本公开的代谢病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用与GLP-1激动剂组合的ActRII通路药剂(除了ActRII受体抗体以外),其中所述药剂选自由以下组成的组:肌肉生长抑制素抑制剂、激活素抑制剂或ActrII受体的可溶性部分。

[0088] 在一些实施例中,ActRII通路药剂(除了ActRII受体抗体以外)和GLP-1激动剂两者的施用表现出有益效果,其中相对于单独施用GLP-1激动剂,作为GLP-1激动剂治疗的一部分施用的ActRII通路药剂(除了ActRII受体抗体以外)降低看到效果所需的GLP-1激动剂的剂量,和/或增加GLP-1激动剂的治疗效果。在一些实施例中,证明了有益效果,其中相对于单独施用ActRII通路药剂,GLP-1激动剂降低看到效果所需的ActRII通路药剂(除了ActRII受体抗体以外)的剂量,和/或增加ActRII通路药剂的治疗效果。在一些实施例中,相对于单独的ActRII通路药剂或GLP-1药剂,有益效果是组合的安全性增加。在一些实施例中,相对于单独的ActRII通路药剂或GLP-1药剂,有益效果是组合的功效增加。在一些实施例中,相对于单独的ActRII通路药剂或GLP-1药剂,有益效果是耐受性增加。

[0089] III.GLP-1激动剂

[0090] 胰高血糖素样肽-1受体是在与激素胰高血糖肽样肽1(GLP-1)结合时刺激胰岛素分泌的胰腺β细胞受体。GLP-1是一种肠促胰岛素激素,所有这些激素都对血糖调节胰岛素释放作出应答。GLP-1激动剂模拟GLP-1肽的作用,并在结合时激活GLP-1受体,从而刺激胰岛素分泌。

[0091] 然而,GLP-1激动剂在有效剂量下表现出显著的副作用和耐受性问题。GLP-1激动剂还已经显示减少治疗期间受试者的瘦体质量。GLP-1激动剂(例如,塞马格鲁肽)的警告和预防措施包含但不限于:甲状腺C细胞肿瘤、急性胰腺炎、急性胆囊疾病、低血糖、急性肾损伤、重度胃肠道不良反应、超敏反应,例如过敏反应和血管性水肿、2型糖尿病受试者的糖尿病视网膜病变并发症、心率增加以及自杀行为和想法。用GLP-1激动剂(例如,塞马格鲁肽)

治疗的受试者中至少5％报告的不良反应包含恶心、腹泻、呕吐、便秘、腹痛、头痛、疲劳、消化不良、头晕、腹胀、打嗝、2型糖尿病患者的低血糖、肠胃气胀、胃肠炎和胃食管反流病。因此,需要用GLP-1激动剂优化剂量和治疗。

[0092] 如本文所提供的,本公开的GLP-1激动剂可以是肽、抗体、小分子或适体。在一些实施例中,GLP-1激动剂是肽或肽类似物,包含但不限于:艾塞那肽、艾塞那肽缓释剂、度拉糖肽、利拉鲁肽、利西拉肽、塞马格鲁肽、替尔泊肽、可妥度肽、诺利糖肽、可妥度肽、胃泌酸调节素或培美杜肽。在一些实施例中,GLP-1激动剂是小分子非肽激动剂,例如达那普利隆。

[0093] 在一些实施例中,除了GLP-1受体之外,GLP-1激动剂是与第二受体结合并且将其激活或失活的双重激动剂,其中第二受体是葡萄糖依赖性促胰岛素(GIP)受体或胰高血糖素(GCG)受体。与GLP-1受体和GIP受体两者结合的示例性双重作用GLP-1激动剂是替尔泊肽。与GLP-1受体和GCG受体两者结合的示例性双重作用GLP-1激动剂是可妥度肽、诺利糖肽和胃泌酸调节素,并且作为与ActRII受体抗体组合使用的可能治疗剂包含在本公开中。在一些实施例中,GLP-1激动剂也是GIP拮抗剂。在一些实施例中,GLP-1激动剂也是GCG拮抗剂。

[0094] 在一些实施例中,GLP-1激动剂是GIP/GLP-1/胰高血糖素受体的三重激动剂,例如GGG三重激动剂,例如LY343794。

[0095] IV.组合疗法

[0096] 本文所涵盖的组合疗法或“组合”包含ActRII受体抗体(或其它ActRII通路药剂)和GLP-1激动剂的共同施用,其中ActRII受体抗体(或其它ActRII通路药剂)可以在GLP-1激动剂之前、之后或同时施用。此类组合疗法可以进一步包含ActRII受体抗体(或其它ActRII通路药剂)的初始负荷剂量。在示例性实施例中,共同施用包含施用ActRII受体抗体,所述ActRII受体抗体包括SEQ ID NO:1-6和/或SEQ ID NO:7和8的氨基酸序列(或与其具有至少90％序列同一性的序列)。在另外的示例性实施例中,共同施用包含施用ActRII受体抗体,所述ActRII受体抗体包括SEQ ID NO:1-6和/或SEQ ID NO:7和8的序列(或与其具有至少90％序列同一性的序列),以及GLP-1激动剂塞马格鲁肽、替尔泊肽或利拉鲁肽中的任一种。

[0097] 本公开的包括ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合疗法可以通过任何途径施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体和/或GLP-1激动剂口服、皮下、静脉内、鼻内、经皮、腹膜内、肌内、肺内、阴道、直肠或眼内递送。在示例性实施例中,ActRII受体抗体静脉内(IV)和/或皮下施用,并且GLP-1激动剂皮下施用。

[0098] 组合疗法中的ActRII受体抗体的剂量和定时

[0099] 在本文所涵盖的组合疗法中,在一些实施例中,ActRII受体抗体以约3mg/kg/受试者的体重至约50mg/kg/受试者的体重的剂量施用于有需要的受试者。

[0100] 在一些实施例中,ActRII受体抗体以约3mg/kg/受试者的体重至约50mg/kg/受试者的体重的剂量静脉内施用于受试者。

[0101] 在一些实施例中,ActRII受体抗体以约3mg/kg的剂量;在一些实施例中以约4mg/kg的剂量;在一些实施例中以约5mg/kg的剂量;在一些实施例中以约6mg/kg的剂量;在一些实施例中以约7mg/kg的剂量;在一些实施例中以约8mg/kg的剂量;在一些实施例中以约9mg/kg的剂量;在一些实施例中以约10mg/kg的剂量;在一些实施例中以约11mg/kg的剂量;在一些实施例中以约12mg/kg的剂量;在一些实施例中以约13mg/kg的剂量;在一些实施例

中以约14mg/kg的剂量;在一些实施例中以约15mg/kg的剂量;在一些实施例中以约16mg/kg的剂量;在一些实施例中以约17mg/kg的剂量;在一些实施例中以约18mg/kg的剂量;在一些实施例中以约19mg/kg的剂量;在一些实施例中以约20mg/kg的剂量;在一些实施例中以约21mg/kg的剂量;在一些实施例中以约22mg/kg的剂量;在一些实施例中以约23mg/kg的剂量;在一些实施例中以约24mg/kg的剂量;在一些实施例中以约25mg/kg的剂量;在一些实施例中以约26mg/kg的剂量;在一些实施例中以约27mg/kg的剂量;在一些实施例中以约28mg/kg的剂量;在一些实施例中以约29mg/kg的剂量;在一些实施例中以约30mg/kg的剂量;在一些实施例中以约31mg/kg的剂量;在一些实施例中以约32mg/kg的剂量;在一些实施例中以约33mg/kg的剂量;在一些实施例中以约34mg/kg的剂量;在一些实施例中以约35mg/kg的剂量;在一些实施例中以约36mg/kg的剂量;在一些实施例中以约37mg/kg的剂量;在一些实施例中以约38mg/kg的剂量;在一些实施例中以约39mg/kg的剂量;在一些实施例中以约40mg/kg的剂量;在一些实施例中以约41mg/kg的剂量;在一些实施例中以约42mg/kg的剂量;在一些实施例中以约43mg/kg的剂量;在一些实施例中以约44mg/kg的剂量;在一些实施例中以约45mg/kg的剂量;在一些实施例中以约46mg/kg的剂量;在一些实施例中以约47mg/kg的剂量;在一些实施例中以约48mg/kg的剂量;在一些实施例中以约49mg/kg的剂量;并且在一些实施例中以约50mg/kg的剂量施用于有需要的受试者。

[0102] 在一些实施例中,ActRII受体抗体以10mg/kg的剂量施用于有需要的受试者。在一些实施例中,ActRII受体抗体以30mg/kg的剂量施用于有需要的受试者。在一些实施例中,ActRII受体抗体以10mg/kg的剂量静脉内施用于有需要的受试者。在一些实施例中,ActRII受体抗体以30mg/kg的剂量静脉内施用于有需要的受试者。

[0103] 在一些实施例中,ActRII受体抗体施用于有需要的受试者两次、三次、四次或五次或更多次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以每周一次、每周两次、每周三次、每两周一次、每四周一次、每六周一次、每十二周一次或每十五周一次的给药方案施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体每季度施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以约10mg/kg的剂量每12周施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以30mg/kg的剂量每12周施用。

[0104] 在一些实施例中,ActRII受体抗体以约10mg/kg的剂量静脉内每12周施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以30mg/kg的剂量静脉内每12周施用。

[0105] 在一些实施例中,ActRII受体抗体以约100至约600mg的给药方案每周施用一次、两次、三次或更多次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以约200至约400mg,例如约300mg的给药方案每周施用一次、两次、三次或更多次或每2周施用一次。

[0106] 在一些实施例中,ActRII受体抗体以约200至约400mg的给药方案皮下施用。在示例性实施例中,ActRII受体抗体以约300mg的剂量皮下施用。

[0107] 在一些实施例中,ActRII受体抗体以约200mg的剂量施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以约200mg的剂量每周施用一次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以约200mg的剂量每周施用两次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以200mg的剂量每周施用三次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以约200mg的剂量每2周施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以约200mg的剂量皮下施用。

[0108] 在示例性实施例中,ActRII受体抗体以约300mg的剂量施用。在示例性实施例中,ActRII受体抗体以约300mg的剂量每周施用一次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以约

300mg的剂量每周施用两次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以300mg的剂量每周施用三次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以约300mg的剂量每2周施用。在示例性实施例中,ActRII受体抗体以约300mg的剂量皮下施用。在示例性实施例中,ActRII受体抗体以约300mg的剂量皮下每周施用一次。

[0109] 在一些实施例中,ActRII受体抗体以约400mg的剂量施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以约400mg的剂量每周施用一次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以约400mg的剂量每周施用两次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以400mg的剂量每周施用三次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以约400mg的剂量每2周施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以约400mg的剂量皮下每周施用一次。

[0110] 在一些实施例中,ActRII受体抗体以600mg的剂量施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以600mg的剂量每周施用一次、每周施用两次、或每周施用三次或每2周施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以约600mg的剂量皮下施用。

[0111] 在一些实施例中,ActRII受体抗体以约600mg至约3000mg,例如约1000mg的给药方案每月施用一次、两次、三次或四次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以约600mg至约3000mg的给药方案皮下施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以约600mg至约3000mg的给药方案皮下每月施用一次、两次、三次或四次。

[0112] 在一些实施例中,ActRII受体抗体以750mg的剂量施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以750mg的剂量每月施用一次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以900mg的剂量施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以900mg的剂量每月施用一次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以1050mg的剂量施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以1050mg的剂量每月施用一次。

[0113] 在一些实施例中,ActRII受体抗体以1200mg的剂量施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以1200mg的剂量每月施用一次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以1350mg的剂量施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以1350mg的剂量每月施用一次。

[0114] 在一些实施例中,ActRII受体抗体以1500mg的剂量施用。

[0115] 在一些实施例中,ActRII受体抗体以1500mg的剂量每月施用一次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以1650mg的剂量施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以1650mg的剂量每月施用一次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以1800mg的剂量施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以1800mg的剂量每月施用一次。

[0116] 在一些实施例中,ActRII受体抗体以1950mg的剂量施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以1950mg的剂量每月施用一次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以2100mg的剂量施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以2100mg的剂量每月施用一次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以2250mg的剂量施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以2250mg的剂量每月施用一次。

[0117] 在一些实施例中,ActRII受体抗体以2400mg的剂量施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以2400mg的剂量每月施用一次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以2550mg的剂量施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以2550mg的剂量每月施用一次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以2700mg的剂量施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以2700mg的剂量每月施用一次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以2850mg的剂量施用。在一些实施例

中,ActRII受体抗体以2850mg的剂量每月施用一次。在一些实施例中,ActRII受体抗体以3000mg的剂量施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以3000mg的剂量每月施用一次。

[0118] 负荷剂量

[0119] 在一些实施例中,除了组合疗法之外,施用负荷剂量的ActRII受体抗体可以改善组合治疗的结果。不受理论的束缚,认为施用负荷剂量可以随时间推移维持受试者的血清中的ActRII受体抗体的水平,并且进一步优化组合疗法。因此,在一些实施例中,施用负荷剂量的ActRII受体抗体。

[0120] 在一些实施例中,一个或多个负荷剂量的ActRII受体抗体在开始组合疗法之前第0天或第0周施用于有需要的受试者。在一些实施例中,在施用组合疗法之前1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周或约12周提供一个或多个负荷剂量的ActRII受体抗体。在示例性实施例中,负荷剂量在开始组合疗法之前约4周施用。

[0121] 在一些实施例中,在施用组合疗法约6个月、约8个月、约10个月、约12个月、约14个月、约16个月、约18个月、约20个月或约24个月之后给予再次施用一个或多个负荷剂量。在一些实施例中,除了组合疗法之外,还周期性地或定期地施用一个或多个负荷剂量。在示例性实施例中,负荷剂量在开始组合疗法之前约前4个周施用,并且此后约每年施用。

[0122] 在一些实施例中,向受试者施用一个或多个负荷剂量,随后施用组合疗法,并且然后施用第二轮治疗,例如再次施用一个或多个负荷剂量,随后施用重复组合疗法;同样,治疗又可以包含第三组一个或多个负荷剂量,随后施用第三轮组合疗法,并且以此类推。

[0123] 在一些实施例中,负荷剂量是与组合疗法中施用的ActRII受体抗体的剂量相同浓度、更低浓度或更高浓度的ActRII受体抗体的剂量。因此,负荷剂量可以是约3mg/kg/受试者的体重至约50mg/kg/受试者的体重,以及其间的所有量。在一些实施例中,负荷剂量可以以约3mg/kg/受试者的体重至约50mg/kg/受试者的体重静脉内施用。

[0124] 在一些实施例中,负荷剂量的ActRII受体抗体以约3mg/kg的剂量;在一些实施例中以约4mg/kg的剂量;在一些实施例中以约5mg/kg的剂量;在一些实施例中以约6mg/kg的剂量;在一些实施例中以约7mg/kg的剂量;在一些实施例中以约8mg/kg的剂量;在一些实施例中以约9mg/kg的剂量;在一些实施例中以约10mg/kg的剂量;在一些实施例中以约11mg/kg的剂量;在一些实施例中以约12mg/kg的剂量;在一些实施例中以约13mg/kg的剂量;在一些实施例中以约14mg/kg的剂量;在一些实施例中以约15mg/kg的剂量;在一些实施例中以约16mg/kg的剂量;在一些实施例中以约17mg/kg的剂量;在一些实施例中以约18mg/kg的剂量;在一些实施例中以约19mg/kg的剂量;在一些实施例中以约20mg/kg的剂量;在一些实施例中以约21mg/kg的剂量;在一些实施例中以约22mg/kg的剂量;在一些实施例中以约23mg/kg的剂量;在一些实施例中以约24mg/kg的剂量;在一些实施例中以约25mg/kg的剂量;在一些实施例中以约26mg/kg的剂量;在一些实施例中以约27mg/kg的剂量;在一些实施例中以约28mg/kg的剂量;在一些实施例中以约29mg/kg的剂量;在一些实施例中以约30mg/kg的剂量;在一些实施例中以约31mg/kg的剂量;在一些实施例中以约32mg/kg的剂量;在一些实施例中以约33mg/kg的剂量;在一些实施例中以约34mg/kg的剂量;在一些实施例中以约35mg/kg的剂量;在一些实施例中以约36mg/kg的剂量;在一些实施例中以约37mg/kg的剂量;在一些实施例中以约38mg/kg的剂量;在一些实施例中以约39mg/kg的剂量;在一些实施例中以

约40mg/kg的剂量;在一些实施例中以约41mg/kg的剂量;在一些实施例中以约42mg/kg的剂量;在一些实施例中以约43mg/kg的剂量;在一些实施例中以约44mg/kg的剂量;在一些实施例中以约45mg/kg的剂量;在一些实施例中以约46mg/kg的剂量;在一些实施例中以约47mg/kg的剂量;在一些实施例中以约48mg/kg的剂量;在一些实施例中以约49mg/kg的剂量;并且在一些实施例中以约50mg/kg的剂量施用于有需要的受试者。

[0125] 在示例性实施例中,ActRII受体抗体负荷剂量是约10mg/kg/受试者的体重。在其它示例性实施例中,ActRII受体抗体负荷剂量是约30mg/kg/受试者的体重。在一些实施例中,皮下施用约10mg/kg/受试者的体重的ActRII受体负荷剂量。在一些实施例中,静脉内施用约10mg/kg/受试者的体重的ActRII受体负荷剂量。在一些实施例中,ActRII受体负荷剂量是约30mg/kg/受试者的体重并且静脉内施用。

[0126] 在一些示例性实施例中,ActRII受体抗体负荷剂量是约200-400mg/剂量。在一些示例性实施例中,ActRII受体抗体负荷剂量是约300mg/剂量。在一些示例性实施例中,ActRII受体抗体负荷剂量是约200-400mg/剂量并且皮下施用。

[0127] 组合疗法中的GLP-1激动剂的剂量和定时

[0128] 在本文所涵盖的组合疗法的一些实施例中,GLP-1激动剂以约0.005mg至约3.0mg的剂量,例如约0.005mg、约0.01mg、约0.05mg、约0.1mg、约0.5mg、约1mg、约1.5mg、约2mg、约2.5mg或约3.0mg的剂量施用于有需要的受试者。在示例性实施例中,GLP-1激动剂以约0.005mg至约3.0mg的剂量皮下施用于有需要的受试者。

[0129] 在组合疗法的其它实施例中,GLP-1激动剂以约1至约20mg的剂量,例如约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约11mg、约12mg、约13mg、约14mg、约15mg、约16mg、约17mg、约18mg、约19mg或约20mg的剂量每周施用于有需要的受试者。在示例性实施例中,GLP-1激动剂以约5mg、约10mg或约15mg的剂量皮下施用于有需要的受试者。

[0130] 在一些实施例中,所述GLP-1激动剂根据以下方案中的一种递增:例如约0.2mg至约3.0mg、约0.1至约1.0mg、约0.25mg至约2.4mg或约0.25mg至约0.5mg。在一些实施例中,GLP-1激动剂以0.5mg的剂量施用于有需要的受试者。在一些实施例中,GLP-1激动剂以1.0mg的剂量施用于有需要的受试者。在一些实施例中,GLP-1激动剂以1.7mg的剂量施用于有需要的受试者。在一些实施例中,GLP-1激动剂以2.4mg的剂量施用于有需要的受试者。

[0131] 在一些示例性实施例中,GLP-1激动剂递增增加并且皮下施用。

[0132] 在一些实施例中,GLP-1激动剂每天、每2天、每3天、每4天、每5天、每6天、每周、每2周、每3周或每4周施用。在一些实施例中,GLP-1激动剂以0.5mg的剂量每周施用一次。在一些实施例中,GLP-1激动剂以1.0mg的剂量每周一次施用于有需要的受试者。在一些实施例中,GLP-1激动剂以1.7mg的剂量每周一次施用于有需要的受试者。在一些实施例中,GLP-1激动剂以2.4mg的剂量每周施用一次。在一些实施例中,GLP-1激动剂在约第0周至约第4周以约0.25mg的剂量,并且在第5周以及此后每周以约0.5mg的剂量每周施用。在一些实施例中,GLP-1激动剂剂量在约第0周至约第4周以约0.25mg的剂量,在约第5周至约第8周以约0.5mg的剂量,在约第8周至约第12周以约1.0mg的剂量,在约第12周至约第15周以约1.7mg的剂量,在约第16周至约第20周以约2.4mg的剂量,并且在约第20周以及此后每周以约2.4mg的剂量每周施用。

[0133] 在一些实施例中,GLP-1激动剂每天、每2天、每3天、每4天、每5天、每6天、每周、每2周、每3周或每4周施用。在一些实施例中,GLP-1激动剂以5mg的剂量每周施用一次。在一些实施例中,GLP-1激动剂以10mg的剂量每周施用一次。在一些实施例中,GLP-1激动剂以15mg的剂量每周施用一次。

[0134] 组合疗法-示例性给药方案

[0135] 在一些示例性实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合疗法包含:在第0周施用的负荷剂量的ActRII受体抗体,随后在负荷剂量之后4周静脉内施用的约30mg/kg剂量的ActRII受体抗体,以及此后每12周的治疗过程;以及每周并皮下施用的GLP-1激动剂。在一些实施例中,GLP-1激动剂以约2.4mg的剂量或以约15mg的剂量每周施用。在一些示例性实施例中,组合疗法的GLP-1激动剂,例如塞马格鲁肽以约2.4mg的剂量每周施用。在一些实施例中,GLP-1激动剂,例如塞马格鲁肽以约0.5mg的剂量每周施用。在一些实施例中,GLP-1激动剂,例如塞马格鲁肽以约1.0mg的剂量每周施用。在一些实施例中,GLP-1激动剂,例如塞马格鲁肽以约2mg的剂量每周施用。在其它优选实施例中,组合疗法的GLP-1激动剂,例如替尔泊肽以约15mg的剂量每周施用。在其它实施例中,GLP-1激动剂,例如替尔泊肽以约5mg的剂量每周施用。在其它实施例中,GLP-1激动剂,例如替尔泊肽以约10mg的剂量每周施用。

[0136] 在其它示例性实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合疗法包含:以约300mg的剂量每周一次、每周两次或每两周一次施用并皮下施用的ActRII受体抗体;以及每周并皮下施用的GLP-1激动剂。在一些示例性实施例中,GLP-1激动剂以约2.4mg或约15mg的剂量每周施用。在一些示例性实施例中,组合疗法的GLP-1激动剂,例如塞马格鲁肽以约2.4mg的剂量每周施用。在一些实施例中,GLP-1激动剂,例如塞马格鲁肽以约0.5mg的剂量每周施用。在一些实施例中,GLP-1激动剂,例如塞马格鲁肽以约1.0mg的剂量每周施用。在一些实施例中,GLP-1激动剂,例如塞马格鲁肽以约2mg的剂量每周施用。在其它示例性实施例中,组合疗法的GLP-1激动剂,例如替尔泊肽以约15mg的剂量每周施用。在其它实施例中,GLP-1激动剂,例如替尔泊肽以约5mg的剂量每周施用。在其它实施例中,GLP-1激动剂,例如替尔泊肽以约10mg的剂量每周施用。

[0137] 组合疗法-定时

[0138] 在一些实施例中,所述ActRII受体抗体在施用所述GLP-1激动剂之前至少12周、之前至少10周、之前至少8周、之前至少6周、之前至少4周、之前至少2周、之前至少1周、之前至少1天或之前至少1小时施用。ActRII受体抗体给药方案可以进一步在施用负荷剂量之前进行。

[0139] 在一些实施例中,GLP-1激动剂在抗体之前至少2周、之前至少1周、之前至少5天、之前至少4天、之前至少3天、之前至少2天、之前至少1天、之前至少6小时或之前至少1小时施用。

[0140] 在一些实施例中,ActRII受体抗体以约10mg/kg的剂量每12周施用,任选地施用2个或更多个剂量,并且GLP-1激动剂以约0.5mg至2.4mg的剂量每周施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体以约300mg的剂量每周施用一次,施用2个或更多个剂量,并且GLP-1激动剂以约0.5mg至2.4mg的剂量每周施用。在一些实施例中,GLP-1激动剂的施用在ActRII受体抗体的第一施用之前开始。在一些实施例中,GLP-1激动剂的施用在ActRII受体抗体的第一施

用之后开始。ActRII受体抗体给药方案可以进一步在施用负荷剂量之前进行。

[0141] 在一些实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂共同施用,即同时施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂与单次注射同时共同调配并且共同施用。ActRII受体抗体给药方案可以进一步在施用负荷剂量之前进行。

[0142] 受试者和治疗

[0143] 如本文所述,组合疗法可用于治疗有需要的受试者的代谢病症。本公开的代谢病症包含但不限于肥胖症(例如,糖皮质激素诱导的肥胖症)、糖尿病(I型或II型糖尿病)、代谢综合征、普拉德-威利综合征和肥厚性脂肪营养不良。在示例性实施例中,代谢病症用包括SEQ ID NO:1-6和/或SEQ ID NO:7和8的序列或与其具有至少90%序列同一性的序列的ActRII受体抗体和选自塞马格鲁肽、替尔泊肽和利拉鲁肽的GLP-1激动剂治疗。

[0144] 在一些实施例中,需要本文所描述的组合治疗的受试者是超重的受试者。在一些实施例中,需要本文所描述的组合治疗的受试者包含BMI为30或更大的受试者。在一些实施例中,需要治疗的受试者包含患有肥胖症相关的共病的BMI为27或更大的受试者。

[0145] 在一些实施例中,需要治疗的受试者缺乏血糖控制。

[0146] 受试者可以是任何年龄,包含青少年。在一些实施例中,受试者超过20岁、超过30岁、超过40岁、超过45岁、超过50岁、超过60岁或超过80岁。在示例性实施例中,受试者为45或以上。在一些实施例中,受试者为18或以上。

[0147] 在示例性实施例中,ActRII受体抗体作为用GLP-1激动剂的治疗程序的一部分施用。在一些实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂两者的施用治疗一种或多种代谢病症,例如肥胖症和肥胖症相关病状。在一些实施例中,肥胖症相关病状包含但不限于以下中的一种或多种:葡萄糖不耐受、糖尿病前期、胰岛素抵抗、高甘油三酯、超重相关的身体损害、骨质疏松症、肾病、阻塞性睡眠呼吸暂停、性激素损害、内分泌生殖障碍、骨关节炎、胃肠癌、血脂异常、高血压、心力衰竭、冠心病、中风、胃食管反流病和/或胆结石。

[0148] 在一些实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂两者的施用改善血糖控制和/或治疗II型糖尿病。

[0149] 在一些实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂两者的施用表现出有益效果,其中相对于单独施用GLP-1激动剂,作为GLP-1激动剂治疗的一部分施用的ActRII受体抗体降低看到效果所需的GLP-1激动剂的剂量,和/或增加GLP-1激动剂的治疗效果。在一些实施例中,证明了有益效果,其中相对于单独施用ActRII受体抗体,GLP-1激动剂降低看到效果所需的ActRII受体抗体的剂量,和/或增加ActRII受体抗体的治疗效果。在一些实施例中,相对于单独的ActRII受体抗体或GLP-1药剂中的任一个,有益效果是ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合的安全性增加。在一些实施例中,相对于单独的ActRII受体抗体或GLP-1药剂中的任一个,有益效果是ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合的功效增加。

[0150] 在一些实施例中,药剂的安全性和/或耐受性增加由不良反应、副作用、警告和预防措施的数量或禁忌症的数量降低100%、90%、80%、75%、50%或25%的风险来确定。在一些实施例中,当GLP-1激动剂作为用ActRII受体抗体治疗的一部分施用时,相对于单独的GLP-1激动剂,患者或医生报告的GLP-1激动剂副作用的水平降低至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍或10倍。在一些实施例中,相对于单独的ActRII受体抗体或GLP-1药剂中的任一个,有益效果是ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合的功效增加。

[0151] 在一些实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合治疗表现出相加治疗效果,其中两种药剂的施用增加治疗的功效。

[0152] 在一些实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合治疗表现出协同治疗效果,其中两种药剂的施用增加的功效超过每种药剂单独作用的总和。

[0153] 如本文所提供的,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合治疗减少受试者的脂肪量。在一些实施例中,在治疗时间段内,治疗使受试者的脂肪量(相对于预治疗)减少至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%。在一些实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合治疗以相加或协同方式减少脂肪量。

[0154] 在一些实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合治疗增加受试者的瘦体质量。在一些实施例中,在治疗时间段内,治疗使受试者的瘦体质量增加至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%或至少50%。在一些实施例中,与用单独的GLP-1激动剂治疗相比,组合治疗在更大程度上增加脂肪量并减少瘦体质量。

[0155] 在一些实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合治疗减少受试者的脂肪量并增加瘦体质量。在一些实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合治疗以相加或协同方式减少脂肪量并增加瘦体质量。在一些实施例中,在治疗时间段内,治疗使受试者的脂肪量减少至少5%(例如,5%-50%)并使瘦体质量增加至少5%(例如,5%-50%)。

[0156] 在一些实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合治疗维持受试者的瘦体质量。在一些实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合治疗以相加或协同方式减少受试者的脂肪量并维持瘦体质量。在一些实施例中,在治疗时间段内,组合治疗使受试者的脂肪量减少至少5%(例如,5%-50%)并维持瘦体质量。

[0157] 在一些实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合治疗减少受试者的体重。在一些实施例中,在治疗时间段内,治疗使受试者的体重减少至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或至少50%。在一些实施例中,相对于用任一单独治疗,组合治疗在更大程度上减少体重。

[0158] 在一些实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合治疗减少受试者的BMI。在一些实施例中,在治疗时间段内,治疗使受试者的BMI减少至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或至少50%。在一些实施例中,相对于用任一单独治疗,组合治疗在更大程度上减少BMI。

[0159] 在一些实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合治疗以协同方式减少体

重。在一些实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合治疗减少受试者的中心型肥胖。在一些实施例中,在治疗时间段内,治疗使受试者的中心型肥胖减少至少5%(例如,5%-50%)。在一些实施例中,相对于用任一单独治疗,组合治疗在更大程度上减少中心型肥胖。在一些实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合治疗以协同方式减少中心型肥胖。

[0160] 在一些实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合治疗减少受试者的腰围。根据美国疾病控制和预防中心(the United States Centers for Disease Control and Prevention,CDC),美国女性的平均腰围为38.7英寸,并且男性的平均腰围为40.2英寸。在一些实施例中,在治疗时间段内,腰围可以减小至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或至少50%。

[0161] 在一些实施例中,用BIA和/或DXA测量对ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合治疗作出应答的脂肪量。

[0162] 在一些实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合治疗改善受试者的血糖控制。在一些实施例中,相对于用任一单独治疗,组合治疗在更大程度上改善血糖控制。在一些实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合治疗以协同方式改善血糖控制。

[0163] 在一些实施例中,通过葡萄糖和胰岛素水平来测量对ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合治疗作出应答的血糖控制,并应用HOMA2模型(www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/)。

[0164] 在一些实施例中,组合效果在受试者中增加的功效由以下测量中的至少一项相对于任一单独治疗的至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少10倍或至少20倍改善来确定:体重;瘦体质量和/或脂肪量的生物电阻抗分析(BIA);腰臀比;腰高比;瘦体质量和/或脂肪量的双X线吸收测定法(DXA);腰围;BMI下降;血脂谱;瘦素、脂联素和脂肪素水平;IL-8和/或IL-6水平;尿液生物标志物;血红蛋白A1c(HgbA1c)水平;证明肌肉力量的手部测力法;葡萄糖水平;胰岛素水平;简易体能状况量表(SPPB);体重对生活质量的影响(用于CT的IWQoL-Lite)评估;(36项)健康调查简表(SF-36)评估;稳态模型评估2(HOMA2);以及通过活动描记术进行的身体活动监测。

[0165] V.药物组合

[0166] 在一些实施例中,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂组合在药物组合物中。在示例性实施例中,组合物包含ActRII受体抗体,所述ActRII受体抗体包括SEQ ID NO:1-6和/或SEQ ID NO:7和8的序列(或与其具有至少90%序列同一性的序列),以及GLP-1激动剂塞马格鲁肽。在其它示例性实施例中,组合物包含ActRII受体抗体,所述ActRII受体抗体包括SEQ ID NO:1-6和/或SEQ ID NO:7和8的序列(或与其具有至少90%序列同一性的序列),以及GLP-1激动剂替尔泊肽。

[0167] 在一些实施例中,组合物包含赋形剂或载体,例如水性载体。可以使用各种水性载体,例如缓冲盐水。组合物可以含有药学上可接受的辅助物质,如近似生理条件所需的物质,如pH和缓冲剂、毒性对抗剂,例如磷酸二钠二水合物、磷酸一钠、乙酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、盐酸、氢氧化钠、L-组氨酸、L-组氨酸盐酸盐和乳酸钠。这些制剂中活性剂的浓度可以根据所选择的特定施用模式和患者的需要而变化并且基于流体体积、粘度和体重来选择(例如,《雷明顿氏药物科学(Remington's Pharmaceutical Science)》(第15版,1980)

以及Goodman和Gillman,《治疗学的药理学基础(The Pharmacological Basis of Therapeutics)》(Hardman等人编辑,1996))。组合物可以含有药学上可接受的辅助物质,如有助于一种或多种药理学活性剂的稳定性和活性的物质,包含但不限于海藻糖、蔗糖或其它糖和聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯80或其它乳化剂或稳定剂。

[0168] 实例

[0169] 实例1:比玛卢单抗与塞马格鲁肽在超重或肥胖成人中的安全性和功效的比较

[0170] 随机、安慰剂对照研究旨在比较比玛卢单抗与开放标签塞马格鲁肽在超重或肥胖的45岁及以上成人中的安全性和功效。研究的目的是比较比玛卢单抗和塞马格鲁肽在组合或单独施用时对患有至少一种肥胖症相关的共病的肥胖或超重的45岁及以上成人的脂肪损失的影响。

[0171] 主要目标

[0172] 评估比玛卢单抗和塞马格鲁肽的组合在脂肪量损失方面是否优于单独施用的任一疗法,如通过在第0周至第24周的腰围(cm)相对于基线的变化所测量的。研究也可以延长至第28周、第48周、第68周或第72周。

[0173] 次要目标

[0174] I.评估比玛卢单抗和塞马格鲁肽在组合施用和在单药施用时的安全性和耐受性。

[0175] II.评估比玛卢单抗和塞马格鲁肽的组合与单独施用的每种疗法相比在第0周至第24周相对于基线的瘦体质量变化(kg和变化%)的影响,如通过DXA所测量的。

[0176] III.评估比玛卢单抗和塞马格鲁肽的组合在肌肉强度变化方面是否优于单独施用的任一疗法,如通过在第0周至第24周的手部测力法相对于基线所测量的。

[0177] IV.评估比玛卢单抗和塞马格鲁肽的组合与单独施用的每种疗法相比在第0周至第24周相对于基线的脂肪量变化(kg和变化%)的影响,如通过DXA所测量的。

[0178] V.评估每个治疗组在第0周至第24周的体重(kg)和身体成分相对于基线的变化,如通过生物电阻抗分析(BIA)所测量的。

[0179] VI.评估每个治疗组在第0周至第24周的体重相对于基线下降≥5%的参与者比例(%)。

[0180] VII.评估每个治疗组在第0周至第24周的收缩和舒张血压(mmHg)相对于基线的变化。

[0181] VIII.评估每个治疗组在第0周至第24周的HbA1C和HOMA2相对于基线的变化。

[0182] IX.确定上述所有客观主要和次要终点从第24周至第36周的变化。

[0183] X.评估参与者健康状况在第0周至第24周相对于基线的变化(SF-36)

[0184] XI.评估受试者生活质量在第0周至第24周相对于基线的变化(用于CT的IWQoL-Lite)。

[0185] 功效终点

[0186] 为了确定比玛卢单抗和塞马格鲁肽的组合在脂肪量损失方面的功效,评估了以下标志物:腰围;血压;通过DXA测得的脂肪量;通过DXA测得的瘦体质量;体重;BMI;脂质;HgbA1c水平;葡萄糖水平;胰岛素水平;简易体能状况量表(SPPB);通过活动描记术进行的身体活动监测;探索性尿液生物标志物;瘦素、脂联素、脂肪素、IL-18和IL-6作为脂肪组织生物标志物,并且激活素A作为药效学(PD)生物标志物。

[0187] 安全性终点

[0188] 为了确定治疗的安全性,监测临床确定的不良事件(AE)。这些包含但不限于治疗中出现的不良事件(TEAE)和严重不良事件(SAE)。进一步地,监测从第0周至第24周的患者健康标志物相对于基线的变化,包含:心率(bpm)、淀粉酶(U/L)、脂肪酶(U/L)、碱性磷酸酶ALP(U/L)、天冬氨酸转氨酶AST(U/L)和丙氨酸转氨酶ALT(U/L)。

[0189] 研究设计

[0190] 研究是随机、部分盲化和安慰剂对照的,具有9组、多中心设计。参与者被随机分配到以下治疗组之一:

[0191] a)比玛卢单抗30mg/kg

[0192] b)比玛卢单抗安慰剂

[0193] c)低剂量塞马格鲁肽(0.5mg/1.0mg)+比玛卢单抗30mg/kg

[0194] d)高剂量塞马格鲁肽(2.4mg)+比玛卢单抗30mg/kg

[0195] c)低剂量塞马格鲁肽(0.5mg/1.0mg)+比玛卢单抗安慰剂

[0196] f)高剂量塞马格鲁肽(2.4mg)+比玛卢单抗安慰剂

[0197] g)比玛卢单抗10mg/kg

[0198] h)低剂量塞马格鲁肽(0.5mg/1.0mg)+比玛卢单抗10mg/kg

[0199] i)高剂量塞马格鲁肽(2.4mg)+比玛卢单抗10mg/kg

[0200] 虽然比玛卢单抗和比玛卢单抗安慰剂治疗保持盲化,但塞马格鲁肽是开放标签的。研究包括评估资格的筛查访视,随后在治疗阶段期间每6周访视和电话通话一次,直到第24周随访。在第36周进行研究结束访视。

[0201] 研究用产品、剂量和施用模式

[0202] 如以上研究设计所示,比玛卢单抗通过静脉内(IV)输注以10mg/kg或30mg/kg的剂量给药,总共2剂,每12周一次。24周暴露持续时间和主要终点评估的原理在于,该持续时间允许观察两个比玛卢单抗剂量和两个塞马格鲁肽剂量相对于彼此和相对于安慰剂的差异效果的时间。

[0203] 塞马格鲁肽每周皮下注射

[0204] 根据标签说明,高剂量组的塞马格鲁肽剂量从每周皮下0.25mg递增增加至每周皮下2.4mg,或者低剂量组的塞马格鲁肽剂量从每周皮下0.25mg递增增加至每周皮下0.5mg。塞马格鲁肽的对照组是无治疗组,并且未给予皮下注射。

[0205] 参考疗法、剂量和施用模式

[0206] 比玛卢单抗安慰剂包含5%的右旋糖水溶液(D5W),并且通过IV输注以2个剂量施用,一个剂量在第0周施用并且第二剂量在第12周施用。

[0207] 研究的持续时间

[0208] 研究的持续时间至多40周,包含4周的筛选时间段、24周的治疗时间段和12周的随访时间段。

[0209] 纳入标准

[0210] 1.在进行任何研究相关评估之前,必须获得书面知情同意书。

[0211] 2.年龄≥18的男性、年龄≥40的女性。

[0212] 3.BMI≥30或BMI≥27,具有一种或多种肥胖症相关的合并症。

[0213] 4.在筛查的三个月内具有稳定的体重(±3kg)。

[0214] 5.具有至少1次自我报告的不成功的节食减肥史。

[0215] 6.能够与研究者良好沟通,符合研究要求,并在研究期间遵守饮食和活动计划。

[0216] 排除标准

[0217] 1.单克隆抗体疗法的严重反应史。

[0218] 2.在纳入时或纳入后30天内或5个半衰期内使用其它研究药物,以较长者为准,或基于当地法规对参与研究试验的任何其它限制要求的更长时间。

[0219] 3.先前对塞马格鲁肽或司美格鲁肽(Ozempic)或Wegovy中的任何赋形剂的严重超敏反应。

[0220] 4.患者重量>150kg

[0221] 5.临床上显著的病状史,例如妨碍定期步行锻炼的心血管或肺部疾病或骨关节炎。

[0222] 6.在500卡路里的每日缺乏、高蛋白质饮食之后的限制。

[0223] 7.孕妇或哺乳女性。

[0224] 8.有生育能力的女性,被定义为所有生理上能够怀孕的女性,除非她们在给药期间和比玛卢单抗最后一次给药之后6个月内使用高效避孕法。

[0225] 高效避孕方法包含:

[0226] i.完全禁欲。定期禁欲(例如,日历、排卵、症状性体温、排卵后方法)和体外射精是不可接受的避孕方法。

[0227] ii.在接受研究治疗之前至少6周进行女性绝育(手术双侧卵巢切除术,伴随或不伴随子宫切除术)或输卵管结扎。在单独的卵巢切除术的情况下,仅当女性的生殖状态已经通过后续激素水平评估确认时。

[0228] iii.雄性绝育(在筛选之前至少6个月)。对于研究中的女性参与者,输精管结扎的男性伴侣应该是所述参与者的唯一伴侣。

[0229] iv.以下方法中的任何两种的组合(a+b或a+c或b+c):

[0230] a)口服、注射或植入激素避孕方法或功效相当(失败率<1%)的其它形式的激素避孕方法,例如激素阴道环或透皮激素避孕。

[0231] b)宫内节育器或宫内系统。

[0232] c)避孕屏障方法,例如避孕套或带有杀精泡沫/凝胶/膜/乳膏/阴道栓剂的闭塞帽(子宫帽或子宫颈/穹窿帽)。

[0233] 在使用口服避孕药的情况下,女性应在接受研究治疗之前稳定服用同一丸剂至少3个月。

[0234] 如果女性至少六周前已经有12个月具有适当的临床特征(例如,年龄适当、血管舒缩症状史)的天然(自发性)闭经,或者已经进行了手术双侧卵巢切除术(伴随或不伴随子宫切除术)或输卵管结扎,则认为她们是更年期后且不具有生育潜力。在单独的卵巢切除术的情况下,仅当女性的生殖状态已经通过后续激素水平评估确认时,才认为她们不具有生育潜力。

[0235] 9.过去五年内治疗或未治疗的任何器官系统的恶性肿瘤史,无论是否存在局部复发或转移的证据,除了用局部疗法治疗的非黑素瘤皮肤癌、接受密切等待治疗的前列腺癌

或用单独局部切除治疗的乳腺癌或宫颈癌之外。

[0236] 10.甲状腺髓样癌的个人或家族史或多发性内分泌瘤综合征2型患者。

[0237] 11.已知导致恶病质或肌肉萎缩的癌症以外的疾病,已知导致与脂肪营养不良相关的GI吸收不良疾病的疾病。

[0238] 12.诊断糖尿病以及目前使用任何抗糖尿病药物。

[0239] 代谢综合征不是排除,即使用如二甲双胍或SGLT2抑制剂等抗糖尿病药物管理。

[0240] 13.不受控制的甲状腺功能减退症。接受激素替代疗法治疗的甲状腺功能减退患者必须在筛选访视之前服用稳定剂量至少6周。

[0241] 14.可能影响任何功效评估的显著精神病症、临床表现的外周血管疾病或病症或系统性病症(例如,糖尿病性神经病变、慢性疲劳综合征、精神分裂症、双相情感障碍、严重抑郁症、间歇性跛行)。

[0242] 15.已知心力衰竭被归类为纽约心脏协会III和IV级或慢性高血压(收缩血压<100mmHg)病史。

[0243] 16.在筛选时,收缩血压>180或<90mm Hg或舒张血压>100或<50mmHg,或恶性高血压。

[0244] 17.ECG显示临床上显著的异常,包含任何当前室上性心律不齐,尽管进行了医疗或装置疗法,但在休息时仍具有不受控制的心室应答(平均心率>100次/分钟[bpm]),或者任何自发或诱导的持续室性心动过速(心率>100次/分钟,持续30秒)的病史,或者任何心脏骤停复苏或自动内部心律复律除颤器的存在史。

[0245] 18.在筛选访视的180天内有不稳定型心绞痛、心肌梗塞、冠状动脉旁路移植手术或经皮冠状动脉介入(如血管成形术或支架放置)的病史。

[0246] 19.在筛选或基线重复评估时,QT延长综合征或QTcF对于男性>450毫秒(弗雷德里克校正(Fridericia Correction)),并且对于女性>470毫秒。

[0247] 20.显著的凝血病,血小板计数小于75,000/mm^3,血红蛋白小于11.0g/dL。

[0248] 21.如异常肝功能测试如SGOT(AST)、SGPT(ALT)、碱性磷酸酶或血清胆红素(吉尔伯特氏病(Gilbert's Disease)除外)所指示的肝病或肝损伤。研究者应遵循以下标准:

[0249] 任何单一转氨酶不得超过正常上限(ULN)的3倍。应尽快重新检查升高至并包含3x ULN的单个参数,并且在所有情况下,至少在随机化之前,以排除任何实验室错误。

[0250] 如果总蛋白浓度增加到1.5x ULN以上,则总蛋白应分化为直接和间接反应的胆红素。在任何情况下,血清胆红素不应超过1.6mg/dL(27μmol/L)的值。

[0251] 22.已知病史或存在重度急性或慢性肝病(代偿性或失代偿性)、已知胆囊或胆管疾病、急性或慢性胰腺炎、急性肾功能衰竭或慢性肾功能衰竭3期或更严重。

[0252] 23.乙型肝炎或HIV病史。未排除成功治疗的甲型肝炎或丙型肝炎病史。

[0253] 24.使用任何已知会对肌肉质量产生不利影响的处方药物,包含抗雄激素(如黄体化激素释放激素(LHRH)激动剂)、抗雌激素(他莫昔芬(tamoxifen)等)等。低剂量雌激素替代疗法对于绝经后女性是可接受的,并且5-α还原酶抑制剂对于男性是可接受的。

[0254] 25.缺乏外周静脉进入。

[0255] 26.在初始给药之前八周内,或当地法规要求的更长时间内,捐献或损失400mL或更多血液,或在第一剂量之前14天内捐献血浆(>250mL)。

[0256] 27.研究者认为在筛选访视之前30天内的急性疾病会影响下肢功能或患者参与研究的能力。

[0257] 28.每天吸烟超过一包。

[0258] 29.每周使用大麻多于两次。

[0259] 30.在过去30天内5天或更多天中的每一天在同一时刻饮用5份或更多份酒精饮料。

[0260] 实例2:比玛卢单抗与塞马格鲁肽在超重或肥胖成人中的安全性和功效的比较

[0261] 如实例中1所描述的用于比较比玛卢单抗与开放标签塞马格鲁肽在超重或肥胖的45岁及以上成人中的安全性和功效的研究可以如本文所描述进行修改。与实例2不同,该剂量范式包含负荷剂量的施用。

[0262] 次要目标

[0263] 实例1中提到的次要目标在此并入,另外的次要目标包含:

[0264] XII.使用生物电阻抗在第0周至第24周相对于基线的变化(欧姆变化百分比)来评估比玛卢单抗和塞马格鲁肽的组合与单独施用的每种疗法相比的影响。

[0265] XIII.确定所有主要和次要目标从第24周至第36周的变化。

[0266] 功效终点

[0267] 实例1中提到的功效终点在此并入,另外的功效终点包含:脂质水平(总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)和甘油三酯(TG))、尿白蛋白水平、体重对生活质量的影响(用于CT的IWQoL-Lite)评估和(36项)健康调查简表(SF-36)评估。

[0268] 研究设计

[0269] 研究包括在治疗阶段期间每4周进行一次访视和电话通话。

[0270] 研究用产品、剂量和施用模式

[0271] 比玛卢单抗在第0周(负荷剂量)、第4周和第16周通过静脉内(IV)输注各自以10mg/kg(低剂量)或30mg/kg(高剂量)的剂量给药。该给药方案为每12周一次,其中在第4周开始给药方案之前的第0周包含负荷剂量。

[0272] 塞马格鲁肽每周皮下注射

[0273] 如实例1中所描述的,根据标签说明,高剂量组的塞马格鲁肽剂量从每周皮下0.25mg递增增加至每周皮下2.4mg,或者低剂量组的塞马格鲁肽剂量从每周皮下0.25mg递增增加至每周皮下0.5mg。

[0274] 低剂量组的塞马格鲁肽的剂量递增可能如下:第0周至第4周0.25mg,并且此后0.5mg。

[0275] 高剂量组的塞马格鲁肽的剂量递增如下:第0周至第4周以每周0.25mg的剂量、第5周至第8周以每周0.5mg的剂量、第8周至第12周以每周1.0mg的剂量、第12周至第15周以每周1.7mg的剂量、第16周至第20周以每周2.4mg的剂量并且第20周至第24周以每周2.4mg的剂量。不能耐受0.5mg或更高的每周剂量的患者可以降至先前的较低剂量。

[0276] 排除标准

[0277] 实例1中提到的排除标准在此并入,研究参与者的另外的排除标准包含家族性高甘油三酯血症史或空腹甘油三酯大于500mg/dl(5.65mmol/L)的病史。

[0278] 实例3:ActRII受体抗体和胰高血糖素样肽-1受体(GLP-1)的组合治疗对肥胖小鼠

的脂肪量和瘦体质量的影响:初始研究

[0279] 在超重和肥胖患者中,ActRII受体抗体比玛卢单抗和胰高血糖素样肽-1受体(GLP-1)塞马格鲁肽各自示出在大约1年的疗法期间诱导大于20%的身体脂肪损失。然而,比玛卢单抗造成肌肉质量增加4-8%,而塞马格鲁肽造成瘦体质量损失。小鼠实验被设计成确定比玛卢单抗和塞马格鲁肽的组合在脂肪损失方面的功效,并且确定比玛卢单抗可以减弱伴随塞马格鲁肽疗法的瘦体质量损失的程度。本公开描述了令人惊讶的结果,即在肥胖小鼠中,ActRII受体抗体、比玛卢单抗和胰高血糖素样肽-1受体(GLP-1)、塞马格鲁肽的组合治疗比单独使用ActRII受体抗体更大程度地减少脂肪量,同时还增加瘦体质量。

[0280] 方法

[0281] 作为肥胖小鼠模型,将5-6周龄的C57Bl/6J小鼠饲喂60%脂肪饮食14周,并且在给药开始时达到49克的平均体重。采用经修饰的3x 3因子设计,各组小鼠(每组n=8)每周腹膜内(i.p.)接受0.3mg/kg或20mg/kg的鼠化版本的比玛卢单抗CDD866和/或每天皮下(s.c.)接受5μg/kg或40μg/kg的塞马格鲁肽。在整个治疗时间段继续高脂肪饮食,并且每周监测两次食物摄入量和体重。每周评估一次临床观察结果、通过MRI测得的身体成分和身体活动。

[0282] 结果

[0283] 用塞马格鲁肽单独或与CDD866一起治疗的小鼠在2周时食物摄入量的初始降低恢复到基线或更高,并且此时在任何动物中没有临床观察结果值得关注。实际上,接受高剂量的两种药物的动物趋向于比接受单独的媒剂的组更活跃。在单独接受20mg/kg CDD866的剂量的小鼠中,瘦体质量增加13%。对于相同的20mg/kg剂量的CDD866与40μg/kg的塞马格鲁肽剂量组合,瘦体质量增加5%,相比之下,单独的塞马格鲁肽40ug/kg的瘦体质量减少4%。在治疗2周之后,脂肪量对于20mg/kg剂量的CDD866降低8%,并且对于单独的40μg/kg剂量的塞马格鲁肽降低16%。值得注意的是,接受20mg/kg的CDD866与40μg/kg塞马格鲁肽组合的小鼠的脂肪量减少31%。当一起施用时,比玛卢单抗和塞马格鲁肽在肥胖小鼠中的脂肪损失方面具有至少相加功效,同时产生瘦体质量增加。

[0284] 实例4:ActRII受体抗体CDD866和胰高血糖素样肽-1受体(GLP-1)塞马格鲁肽的组合的药代动力学影响

[0285] 研究旨在确定CDD866塞马格鲁肽药代动力学(PK)的影响,以及塞马格鲁肽对CDD866 PK的影响。值得注意的是,CDD866和塞马格鲁肽中的每一者对另一者的总体暴露表现出最小的影响,如通过AUC评估的。

[0286] 方法

[0287] 使用饮食诱导的肥胖症(DIO)小鼠的专用群组。在5个时间点进行血液采样,其中每个时间点3只小鼠。表1示出了以20mg/kg的剂量施用的CDD866对以40μg/kg的剂量施用的塞马格鲁肽PK的影响。

[0288] 表1:CDD866对塞马格鲁肽PK的影响

[0289]

分析物	塞马格鲁肽		
组	塞马格鲁肽-5 ug/kg	塞马格鲁肽-40 ug/kg	CDD866-20 mpk +塞马格鲁肽-40 ug/kg
基质	平均血浆	平均血浆	平均血浆
剂量（mg/kg）	0.00500	0.0400	0.0400
C_{max}（ng/mL）	3.60	31.7	20.2
T_{max}（小时）	4.00	4.00	2.00
$T_{1/2}$（小时）	ND	9.33	10.6
T_{last}（小时）	8.00	24.0	24.0
$AUC_{0\text{-}last}$（纳克·小时/毫升）	23.1	425	225
$AUC_{0\text{-}24}$（纳克·小时/毫升）	ND	425	225
$AUC_{0\text{-}inf}$（纳克·小时/毫升）	ND	524	293
$MRT_{0\text{-}last}$（小时）	4.38	10.0	9.76
$MRT_{0\text{-}inf}$（小时）	ND	15.2	16.6

[0290] 下表2示出了以40μg/kg的剂量施用的塞马格鲁肽对以20mg/kg的剂量施用的CDD866 PK的影响。

[0291] 表2:塞马格鲁肽对CDD866 PK的影响

[0292]

分析物	CDD866		
组	CDD866-3 mpk	CDD866-20 mpk	CDD866-20 mpk +塞马格鲁肽-40 ug/kg
基质	血浆	血浆	血浆
剂量（mg/kg）	3.00	20.0	20.0
C_{max}（ng/mL）	34933	256333	315000
T_{max}（小时）	24.0	24.0	4.00
$T_{1/2}$（小时）	31.4	153	93.8
T_{last}（小时）	168	168	96.0
$AUC_{0\text{-}24}$（纳克·小时/毫升）	419196	3075996	7026348
$AUC_{0\text{-}last}$（纳克·小时/毫升）	2504837	27075590	22551850
$AUC_{0\text{-}inf}$（纳克·小时/毫升）	2592003	57420480	45961460
$MRT_{0\text{-}last}$（小时）	61.1	78.4	43.0
$MRT_{0\text{-}inf}$（小时）	66.2	243	139

[0293] 实例5:ActRII受体抗体CDD866和GLP-1激动剂塞马格鲁肽的组合治疗对小鼠的脂肪量和瘦体质量的影响:持续研究

[0294] 本公开提供了令人惊讶的结果,即ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合协同地减少脂肪量,同时还维持或增加瘦体质量。

[0295] 如上文实例3中所描述的,小鼠实验被设计成确定ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合在脂肪损失方面的功效,并且确定ActRII受体抗体可以减弱伴随GLP-1激动剂治疗的瘦体质量损失的程度。如下表3所示,ActRII受体抗体CDD866和GLP-1激动剂塞马格鲁肽

的组合协同地减少DIO小鼠的脂肪量,并且相对于对照组增加瘦体质量。

[0296] 表3:CDD866和塞马格鲁肽的组合在第22天的影响

[0297]

第 22 天	体重（g）	脂肪（g）	瘦体质量（g）
媒剂	56.8 ± 0.7	25.6 ± 0.3	27.9 ± 0.7
CDD866（20 mg/kg）	57.8 ± 1.0	23.9 ± 0.6	31.9 ± 0.5
塞马格鲁肽（40 μg/kg）	45.35 ± 1.1	17.8 ± 0.5	25.8 ± 1.0
CDD866 +塞马格鲁肽	43.89 ± 1.4	12.1 ± 1.6	29.7 ± 0.6

[0298] 如图2中的研究概述所描述的,ActRII受体抗体和GLP-1激动剂的组合的功效测量包含DIO小鼠在3周治疗期间的食物消耗、体重、临床生物标志物、MRI和身体活动水平。

[0299] 在存在塞马格鲁肽的情况下评估ActRII受体抗体的药效学(PD)。如图3所示,GLP-1激动剂塞马格鲁肽对血液中的循环激活素A水平的CDD866调节几乎没有影响。这些结果表明,GLP-1激动剂不干扰ActRII受体抗体功能。

[0300] 值得注意的是,施用于DIO小鼠的CDD866与塞马格鲁肽组合表现出对腹股沟脂肪量和瘦素水平的至少相加效果以及对脂肪量损失的协同效果(图4A-4C,表3)。进一步地,CDD866与塞马格鲁肽组合逆转单独塞马格鲁肽的瘦体质量肌肉损失(图5)。这些结果表明,CDD866和GLP-1激动剂塞马格鲁肽的组合提供脂肪量损失的协同减少,并且还用于抵消单独的GLP-1激动剂表现出的瘦体质量的减少。

[0301] 还进行了腹股沟脂肪组织RNA转录物的RNAseq。RNAseq转录物结果示于图6中,并且与脂肪细胞中通过脂质动员信号传导的脂肪量减少一致。RNAseq实验的RNA文库每个样品含有约4400-7300万个读段,并且对CDD866和塞马格鲁肽组合作出应答的转录物水平变化最大的20个基因如图6所示。这些结果表明,CDD866和塞马格鲁肽的组合激活脂质动员并减少脂肪组织中的新脂质储存。

[0302] 实例6:ActRII受体抗体CDD866和另外的GLP-1激动剂的组合治疗对小鼠的脂肪量和瘦体质量的影响

[0303] 为了确定其它GLP-1激动剂是否可以类似地起作用以用ActRII受体拮抗剂协同地减少脂肪量,测试GLP-1塞马格鲁肽、利拉鲁肽和替尔泊肽与CDD866的组合。ActRII受体拮抗剂CDD866和GLP-1激动剂替尔泊肽的组合引起的脂肪量损失的协同减少相对于塞马格鲁肽引起的脂肪量损失的协同减少甚至更大,同时相对于对照仍然增加瘦体质量。

[0304] 方法

[0305] DIO小鼠每周腹膜内(i.p.)接受20mg/kg的鼠化版本的比玛卢单抗CDD866并且皮下(s.c.)接受塞马格鲁肽(40μg/kg,每天一次)、利拉鲁肽(40μmg/kg,每天两次)或替尔泊肽(45μg/kg,每天一次,并且在第11天之后,22.5μg/kg,每周一次)。这项研究中的GLP-1激动剂没有剂量递增。在第11天将替尔泊肽剂量降低至22.5μg/kg,以减轻观察到的食物摄入量下降。

[0306] 结果

[0307] ActRII受体抗体CDD866与3种不同GLP-1激动剂-塞马格鲁肽、利拉鲁肽和替尔泊肽中的每一种的组合都产生比单独的CDD866或任何GLP-1激动剂更大的体重减轻(图7)。与每种GLP-1激动剂的组合产生身体脂肪的至少一种相加减少,如通过MRI测量的(图8),或通

过称重肾周脂肪(图9),在尸检中测量的。下表4显示,ActRII受体拮抗剂CDD866和GLP-1激动剂替尔泊肽的组合引起脂肪量损失的显著协同减少,同时相对于对照仍然增加瘦体质量。

[0308] 表4:CDD866与塞马格鲁肽或替尔泊肽的组合在第22天的影响

[0309]

第 22 天	体重（g）	脂肪（g）	瘦体质量（g）
媒剂	56.8 ± 0.7	25.6 ± 0.3	27.9 ± 0.7
CDD866（20 mg/kg）	57.8 ± 1.0	23.9 ± 0.6	31.9 ± 0.5
塞马格鲁肽（40 μg/kg）	45.35 ± 1.1	17.8 ± 0.5	25.8 ± 1.0
CDD866 +塞马格鲁肽	43.89 ± 1.4	12.1 ± 1.6	29.7 ± 0.6
替尔泊肽（45/22.5 μg/kg）	40.2 ± 1.3	12.7 ± 1.4	25.4 ± 0.4
CDD866 +替尔泊肽	38.9 ± 1.3	8.5 ± 1.0	28.8 ± 0.5

[0310] 图13和14示出了CDD866和替尔泊肽的组合对脂肪量损失和瘦体质量维持和/或增加的显著影响。

[0311] CDD866和每种GLP-1激动剂的组合也显著减少与脂肪损失相关的食物摄入量(图10)。尽管当热量摄入受到限制时,预期瘦体质量增加最少,但与单独的GLP-1激动剂相比,CDD866与每种GLP-1激动剂的组合显示瘦体质量损失(图11)。事实上,用CDD866与每种GLP-1激动剂组合治疗的小鼠也表现出更长的旷场距离和更快的行进速度(图12A和12B)。总的来说,脂肪量损失和瘦体质量损失减少与小鼠中的更多活性相关。

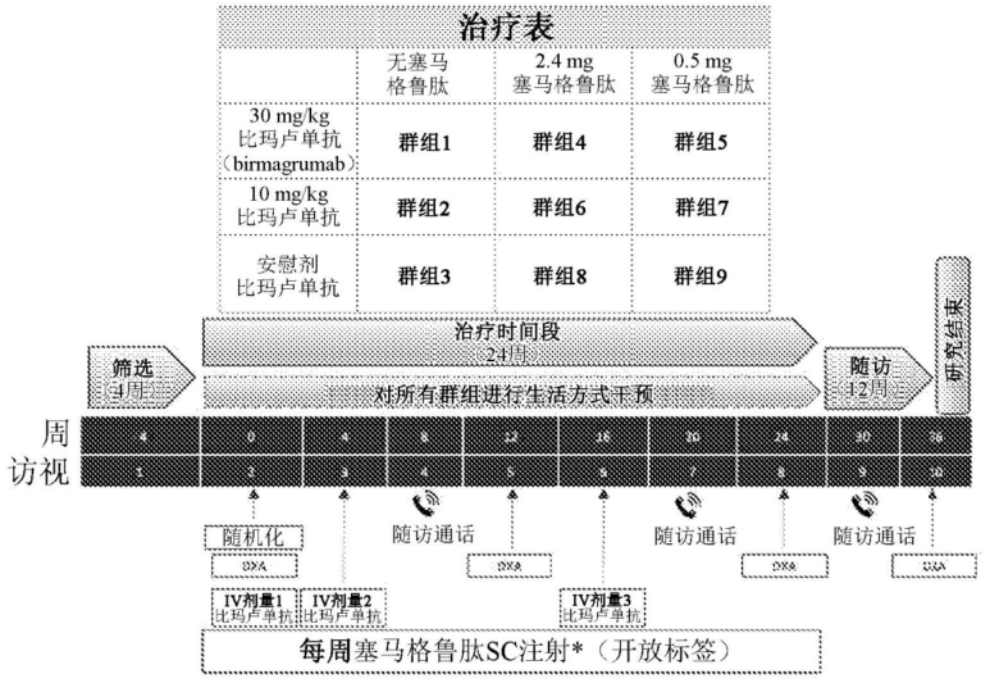

治疗表
无塞马格鲁肽
2.4 mg 塞马格鲁肽
0.5 mg 塞马格鲁肽
30 mg/kg 比玛卢单抗（birmagrumab）
群组1
群组4
群组5
10 mg/kg 比玛卢单抗
群组2
群组6
群组7
安慰剂 比玛卢单抗
群组3
群组8
群组9
治疗时间段 24周
筛选 4周
随访 12周
研究结束
对所有群组进行生活方式干预
周
访视
随机化
随访通话
随访通话
随访通话
IV剂量1 比玛卢单抗
IV剂量2 比玛卢单抗
IV剂量3 比玛卢单抗
每周塞马格鲁肽SC注射*（开放标签）

图1

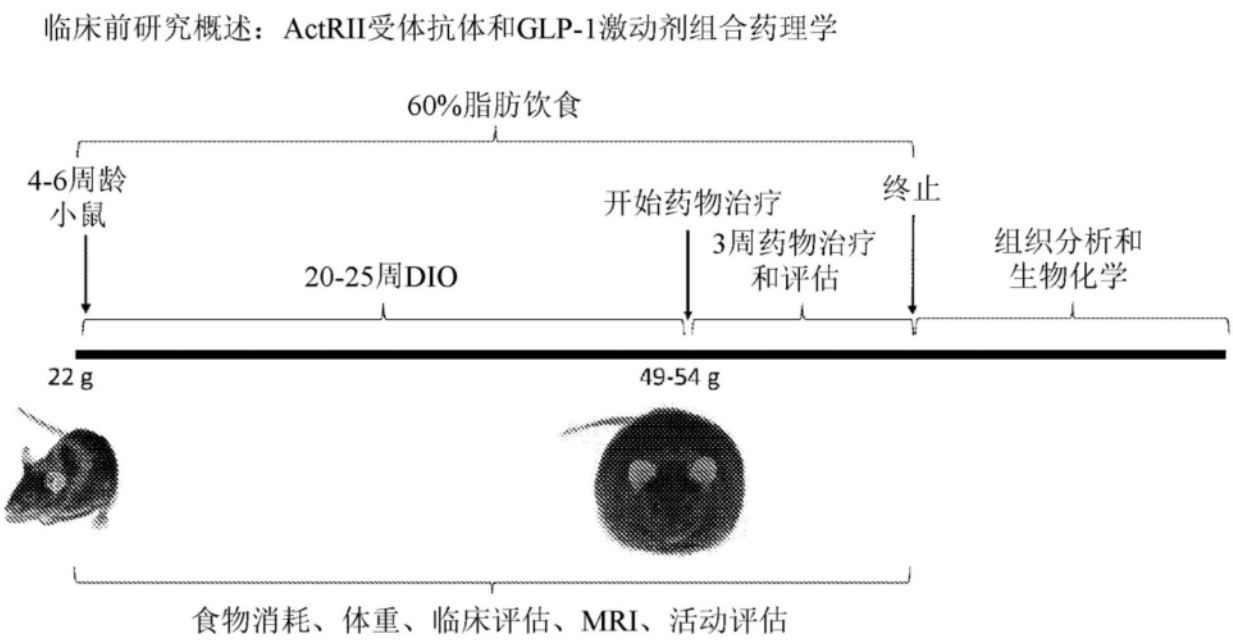

临床前研究概述：ActRII受体抗体和GLP-1激动剂组合药理学
60%脂肪饮食
4-6周龄 小鼠
20-25周DIO
开始药物治疗
3周药物治疗 和评估
终止
组织分析和 生物化学
22 g
49-54 g
食物消耗、体重、临床评估、MRI、活动评估

图2

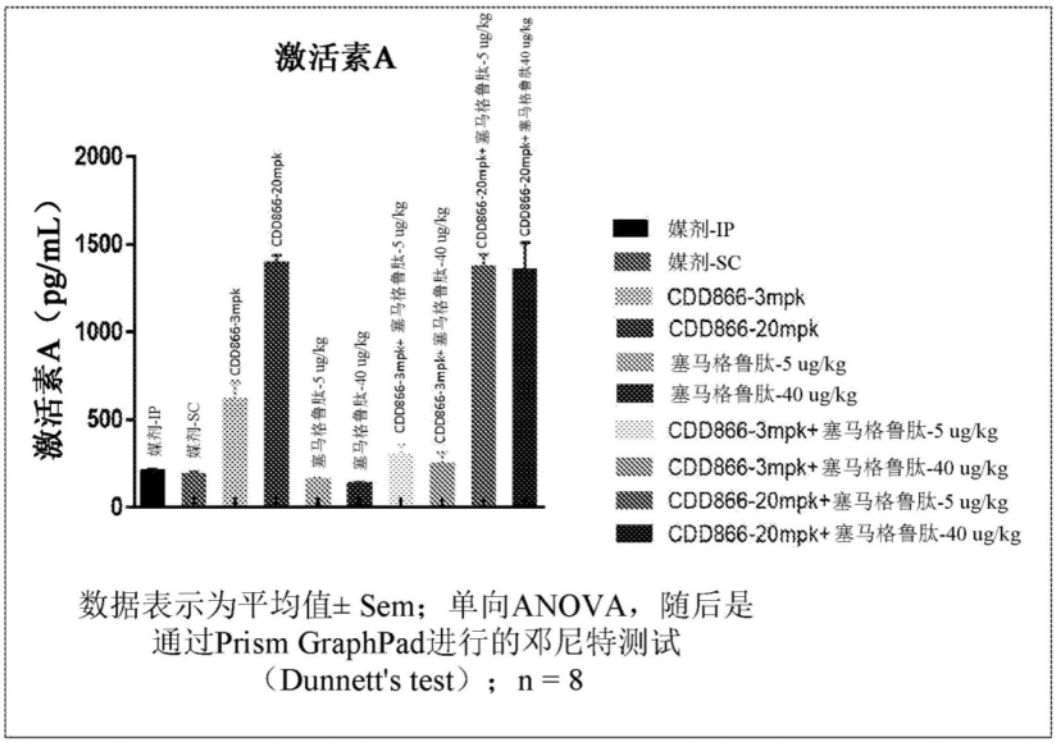

激活素A
激活素A（pg/mL）
2000
1500
1000
500
0
媒剂-IP
媒剂-SC
CDD866-3mpk
CDD866-20mpk
塞马格鲁肽-5 ug/kg
塞马格鲁肽-40 ug/kg
CDD866-3mpk+ 塞马格鲁肽-5 ug/kg
CDD866-3mpk+ 塞马格鲁肽-40 ug/kg
CDD866-20mpk+塞马格鲁肽-5 ug/kg
CDD866-20mpk+ 塞马格鲁肽-40 ug/kg
数据表示为平均值± Sem；单向ANOVA，随后是
通过Prism GraphPad进行的邓尼特测试
（Dunnett's test）； n = 8

图3

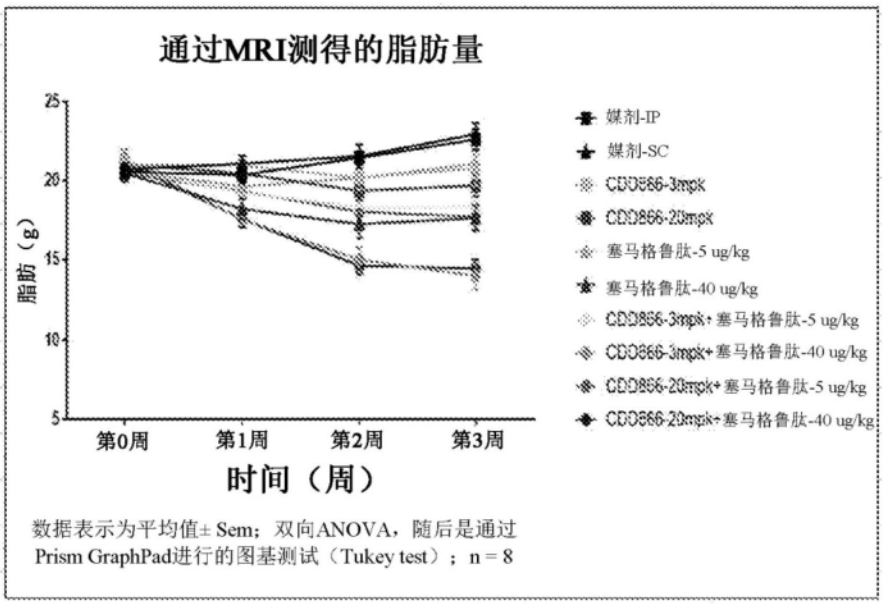

通过MRI测得的脂肪量
脂肪（g）
25
20
15
10
5
第0周
第1周
第2周
第3周
时间（周）
媒剂-IP
媒剂-SC
CDD866-3mpk
CDD866-20mpk
塞马格鲁肽-5 ug/kg
塞马格鲁肽-40 ug/kg
CDD866-3mpk+塞马格鲁肽-5 ug/kg
CDD866-3mpk+塞马格鲁肽-40 ug/kg
CDD866-20mpk+塞马格鲁肽-5 ug/kg
CDD866-20mpk+塞马格鲁肽-40 ug/kg
数据表示为平均值± Sem；双向ANOVA，随后是通过
Prism GraphPad进行的图基测试（Tukey test）； n = 8

图4A

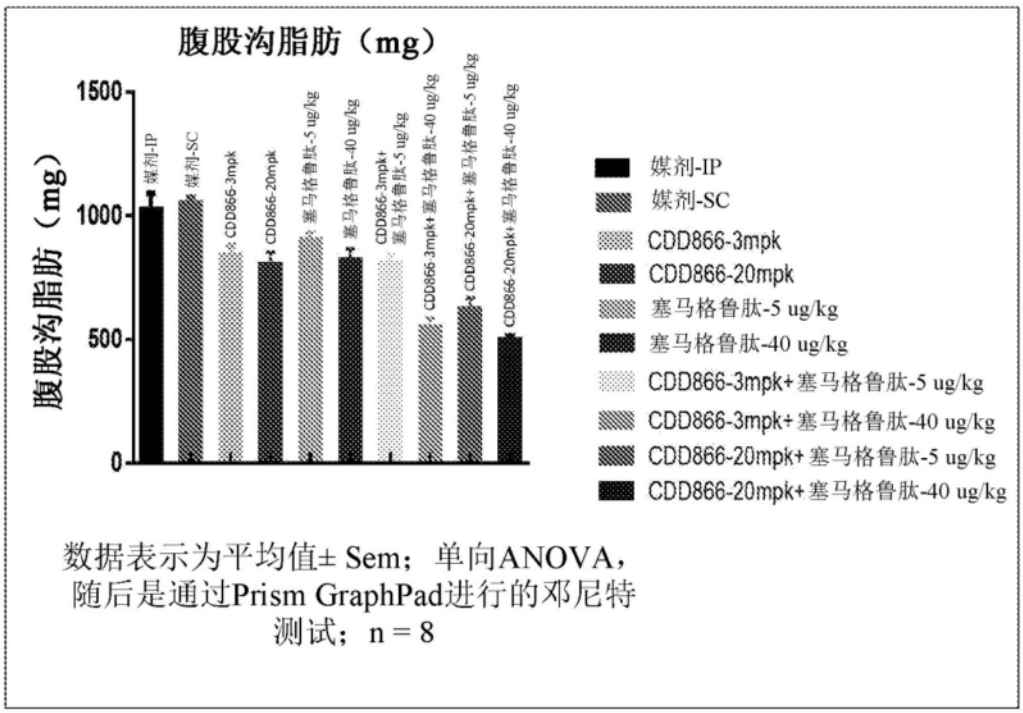

腹股沟脂肪（mg）
腹股沟脂肪（mg）
1500
1000
500
0
媒剂-IP
媒剂-SC
CDD866-3mpk
CDD866-20mpk
塞马格鲁肽-5 ug/kg
塞马格鲁肽-40 ug/kg
CDD866-3mpk+塞马格鲁肽-5 ug/kg
CDD866-3mpk+塞马格鲁肽-40 ug/kg
CDD866-20mpk+塞马格鲁肽-5 ug/kg
CDD866-20mpk+塞马格鲁肽-40 ug/kg
数据表示为平均值± Sem；单向ANOVA，
随后是通过Prism GraphPad进行的邓尼特
测试；n = 8

图4B

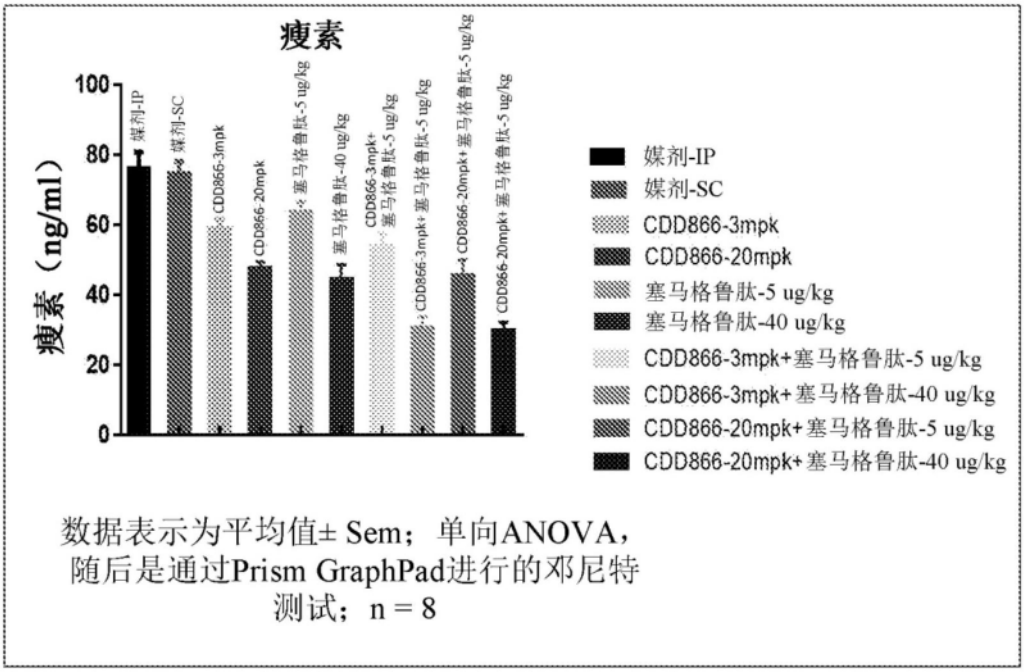

瘦素
瘦素（ng/ml）
100
80
60
40
20
0
媒剂-IP
媒剂-SC
CDD866-3mpk
CDD866-20mpk
塞马格鲁肽-5 ug/kg
塞马格鲁肽-40 ug/kg
CDD866-3mpk+塞马格鲁肽-5 ug/kg
CDD866-3mpk+塞马格鲁肽-40 ug/kg
CDD866-20mpk+塞马格鲁肽-5 ug/kg
CDD866-20mpk+塞马格鲁肽-40 ug/kg
数据表示为平均值± Sem；单向ANOVA，
随后是通过Prism GraphPad进行的邓尼特
测试；n = 8

图4C

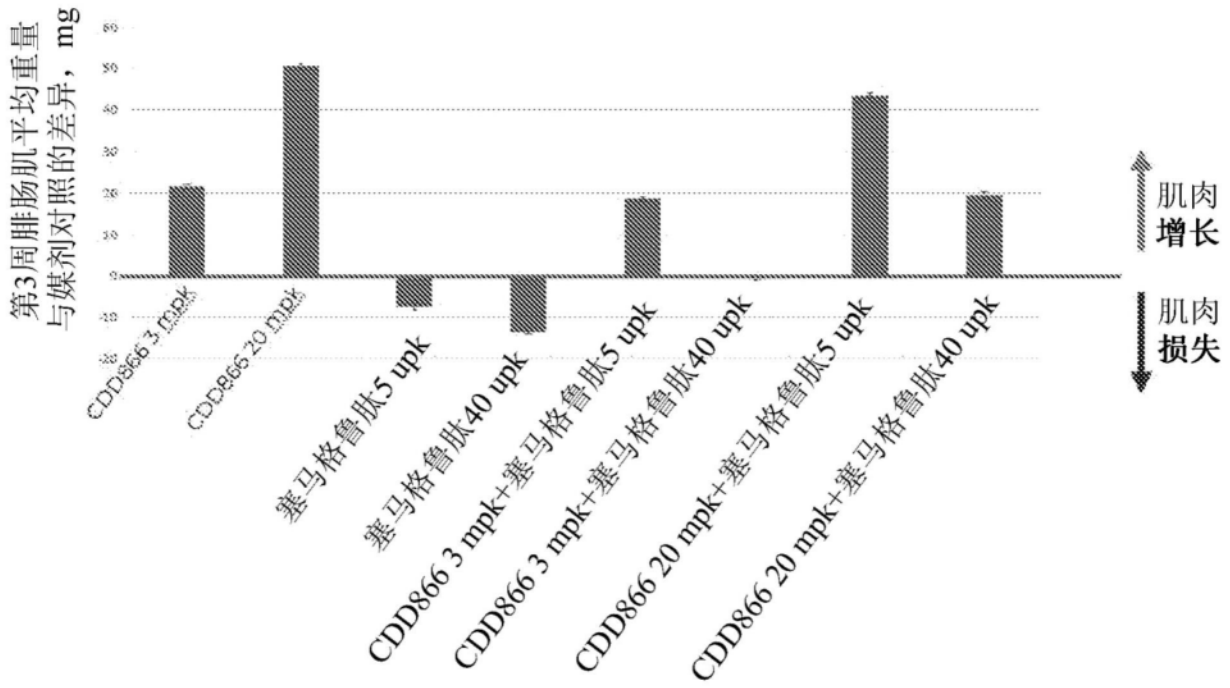

第3周腓肠肌平均重量与媒剂对照的差异，mg
CDD866 3 mpk
CDD866 20 mpk
塞马格鲁肽5 upk
塞马格鲁肽40 upk
CDD866 3 mpk+塞马格鲁肽5 upk
CDD866 3 mpk+塞马格鲁肽40 upk
CDD866 20 mpk+塞马格鲁肽5 upk
CDD866 20 mpk+塞马格鲁肽40 upk
肌肉增长
肌肉损失

图5

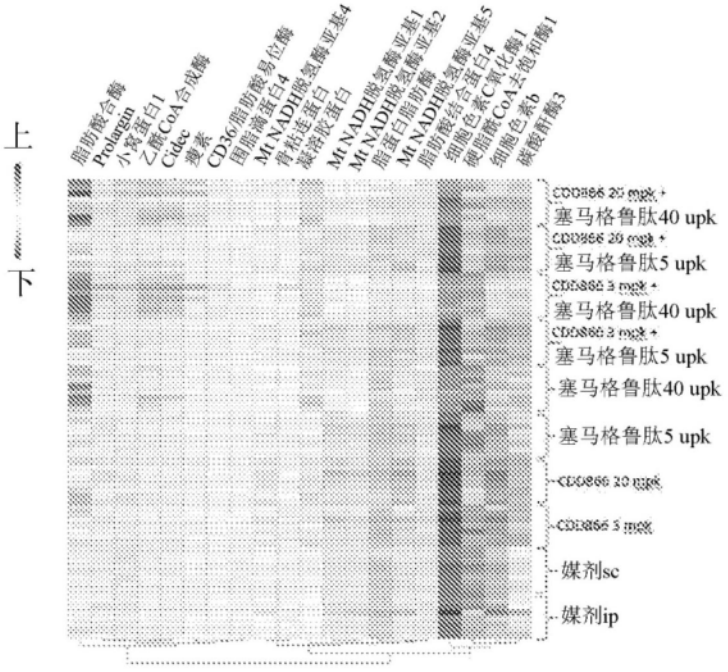

上
下
脂肪酸合酶
Prolargin
小窝蛋白1
乙酰CoA合成酶
Cidec
瘦素
CD36脂肪酸易位酶
围脂滴蛋白4
Mt NADH脱氢酶亚基4
骨粘连蛋白
凝溶胶蛋白
Mt NADH脱氢酶亚基1
Mt NADH脱氢酶亚基2
脂蛋白脂肪酶
脂肪酸结合蛋白4
细胞色素C氧化酶1
硬脂酰CoA去饱和酶1
细胞色素b
碳酸酐酶3
CDD866 20 mpk +
塞马格鲁肽40 upk
CDD866 20 mpk +
塞马格鲁肽5 upk
CDD866 3 mpk +
塞马格鲁肽40 upk
CDD866 3 mpk +
塞马格鲁肽5 upk
塞马格鲁肽40 upk
塞马格鲁肽5 upk
CDD866 20 mpk
CDD866 3 mpk
媒剂sc
媒剂ip

图6

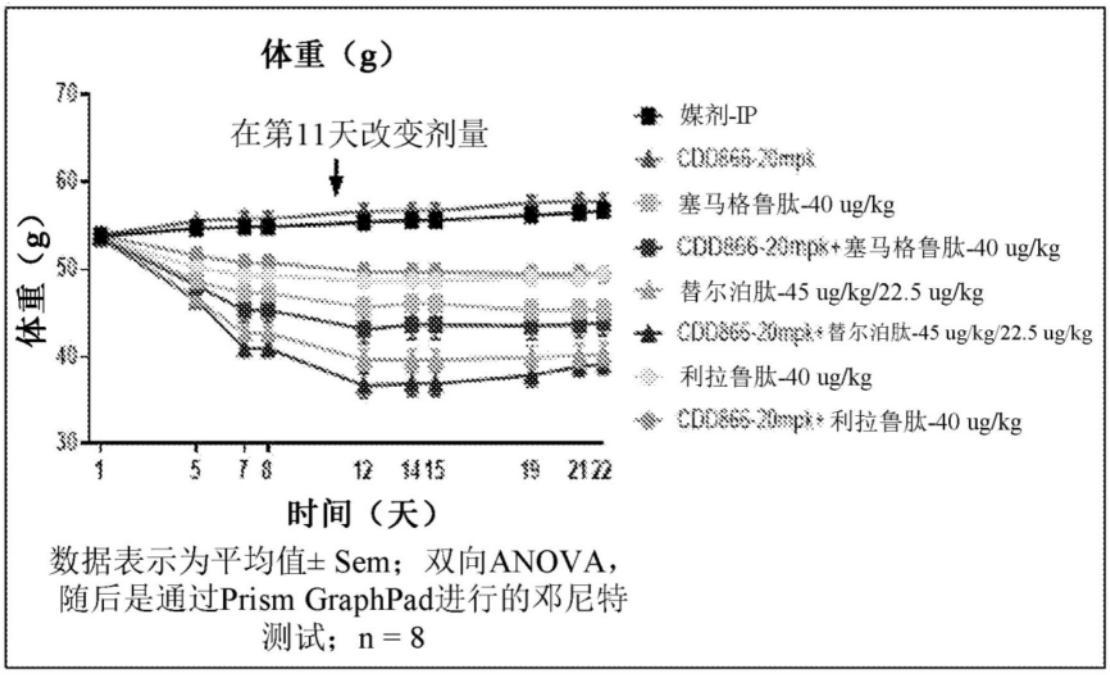

体重（g）
在第11天改变剂量
体重（g）
时间（天）
媒剂-IP
CDD866-20mpk
塞马格鲁肽-40 ug/kg
CDD866-20mpk+塞马格鲁肽-40 ug/kg
替尔泊肽-45 ug/kg/22.5 ug/kg
CDD866-20mpk+替尔泊肽-45 ug/kg/22.5 ug/kg
利拉鲁肽-40 ug/kg
CDD866-20mpk+利拉鲁肽-40 ug/kg
数据表示为平均值± Sem；双向ANOVA，
随后是通过Prism GraphPad进行的邓尼特
测试；n = 8

图7

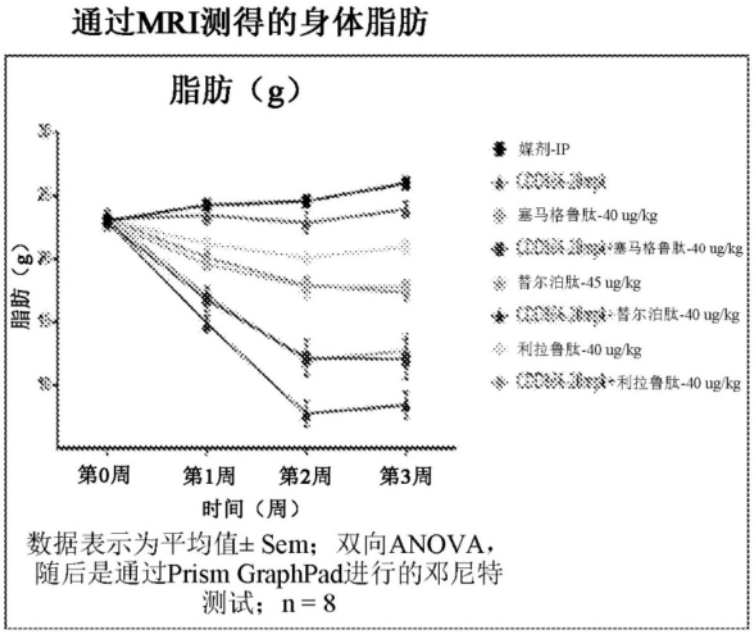

通过MRI测得的身体脂肪
脂肪（g）
脂肪（g）
第0周
第1周
第2周
第3周
时间（周）
媒剂-IP
塞马格鲁肽-40 ug/kg
替尔泊肽-45 ug/kg
利拉鲁肽-40 ug/kg
数据表示为平均值± Sem；双向ANOVA，
随后是通过Prism GraphPad进行的邓尼特
测试；n = 8

图8

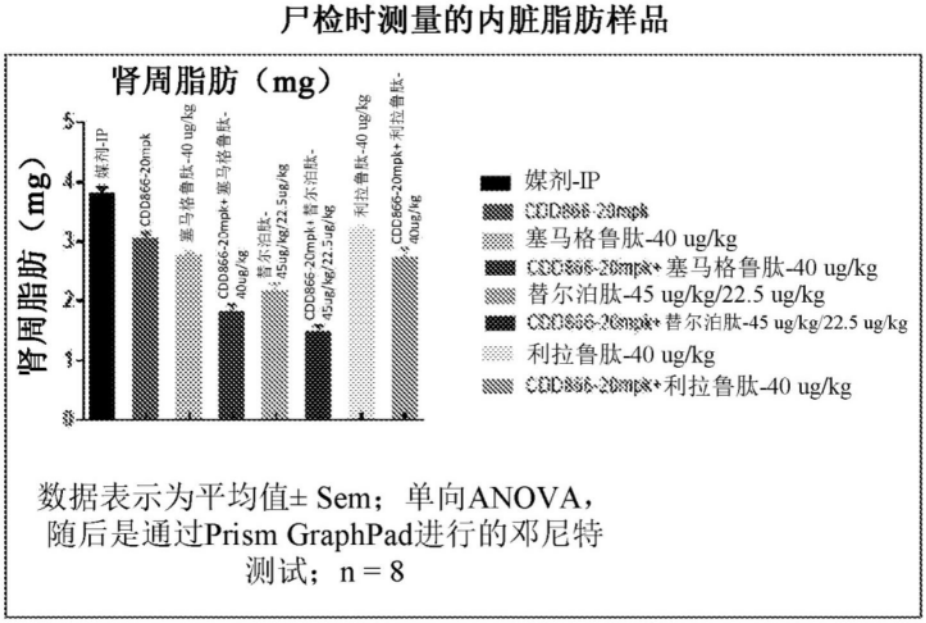

尸检时测量的内脏脂肪样品
肾周脂肪（mg）
肾周脂肪（mg）
媒剂-IP
CDD866-20mpk
塞马格鲁肽-40 ug/kg
CDD866-20mpk+塞马格鲁肽-40ug/kg
替尔泊肽-45ug/kg/22.5ug/kg
CDD866-20mpk+替尔泊肽-45ug/kg/22.5ug/kg
利拉鲁肽-40 ug/kg
CDD866-20mpk+利拉鲁肽-40ug/kg
媒剂-IP
CDD866-20mpk
塞马格鲁肽-40 ug/kg
CDD866-20mpk+塞马格鲁肽-40 ug/kg
替尔泊肽-45 ug/kg/22.5 ug/kg
CDD866-20mpk+替尔泊肽-45 ug/kg/22.5 ug/kg
利拉鲁肽-40 ug/kg
CDD866-20mpk+利拉鲁肽-40 ug/kg
数据表示为平均值± Sem；单向ANOVA，
随后是通过Prism GraphPad进行的邓尼特
测试；n = 8

图9

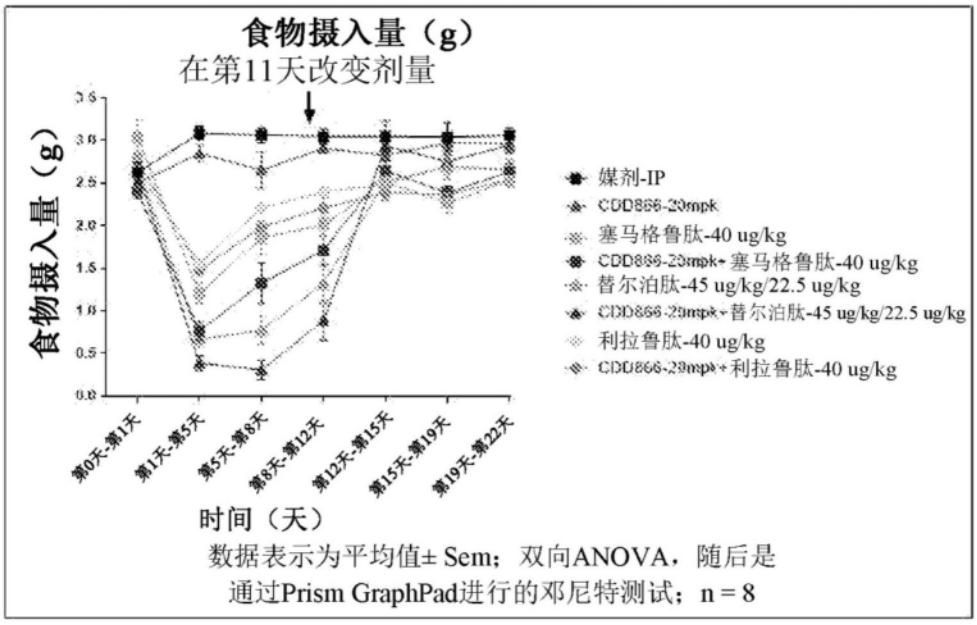

食物摄入量（g）
在第11天改变剂量
食物摄入量（g）
媒剂-IP
CDD866-20mpk
塞马格鲁肽-40 ug/kg
CDD866-20mpk+塞马格鲁肽-40 ug/kg
替尔泊肽-45 ug/kg/22.5 ug/kg
CDD866-20mpk+替尔泊肽-45 ug/kg/22.5 ug/kg
利拉鲁肽-40 ug/kg
CDD866-20mpk+利拉鲁肽-40 ug/kg
第0天-第1天
第1天-第5天
第5天-第8天
第8天-第12天
第12天-第15天
第15天-第19天
第19天-第22天
时间（天）
数据表示为平均值± Sem；双向ANOVA，随后是
通过Prism GraphPad进行的邓尼特测试；n = 8

图10

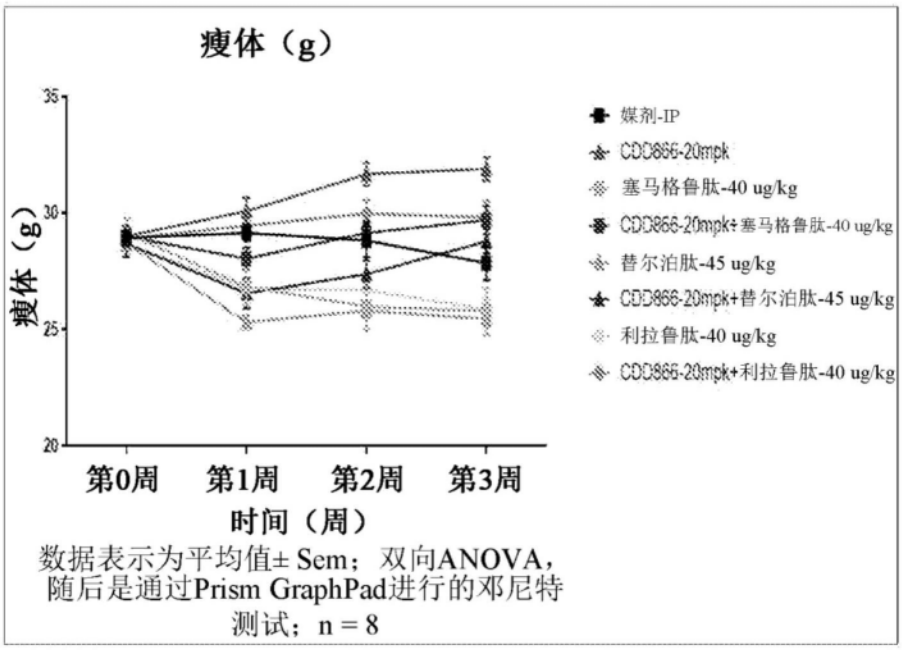

瘦体（g）
瘦体（g）
35
30
25
20
第0周
第1周
第2周
第3周
时间（周）
媒剂-IP
CDD866-20mpk
塞马格鲁肽-40 ug/kg
CDD866-20mpk+塞马格鲁肽-40 ug/kg
替尔泊肽-45 ug/kg
CDD866-20mpk+替尔泊肽-45 ug/kg
利拉鲁肽-40 ug/kg
CDD866-20mpk+利拉鲁肽-40 ug/kg
数据表示为平均值± Sem；双向ANOVA，
随后是通过Prism GraphPad进行的邓尼特
测试；n = 8

图11

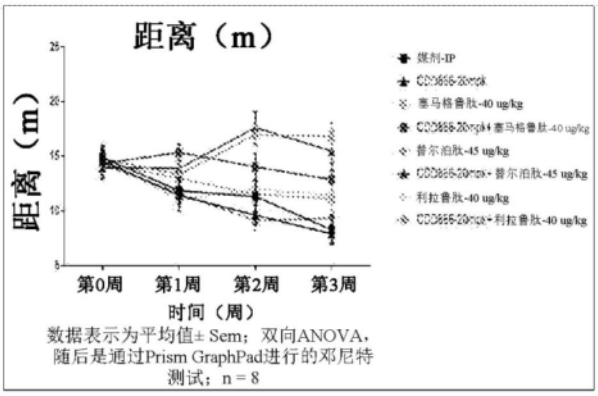

距离（m）
距离（m）
25
20
15
10
5
第0周
第1周
第2周
第3周
时间（周）
媒剂-IP
CDD866-20mpk
塞马格鲁肽-40 ug/kg
替尔泊肽-45 ug/kg
利拉鲁肽-40 ug/kg
数据表示为平均值± Sem；双向ANOVA，
随后是通过Prism GraphPad进行的邓尼特
测试；n = 8

图12A

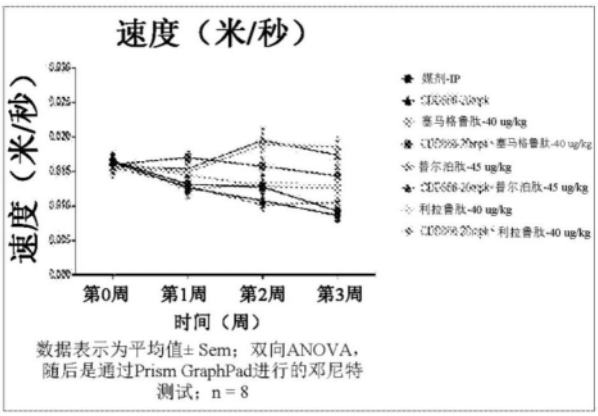

速度（米/秒）
速度（米/秒）
第0周
第1周
第2周
第3周
时间（周）
媒剂-IP
利拉鲁肽-40 ug/kg
数据表示为平均值± Sem；双向ANOVA，
随后是通过Prism GraphPad进行的邓尼特
测试；n = 8

图12B

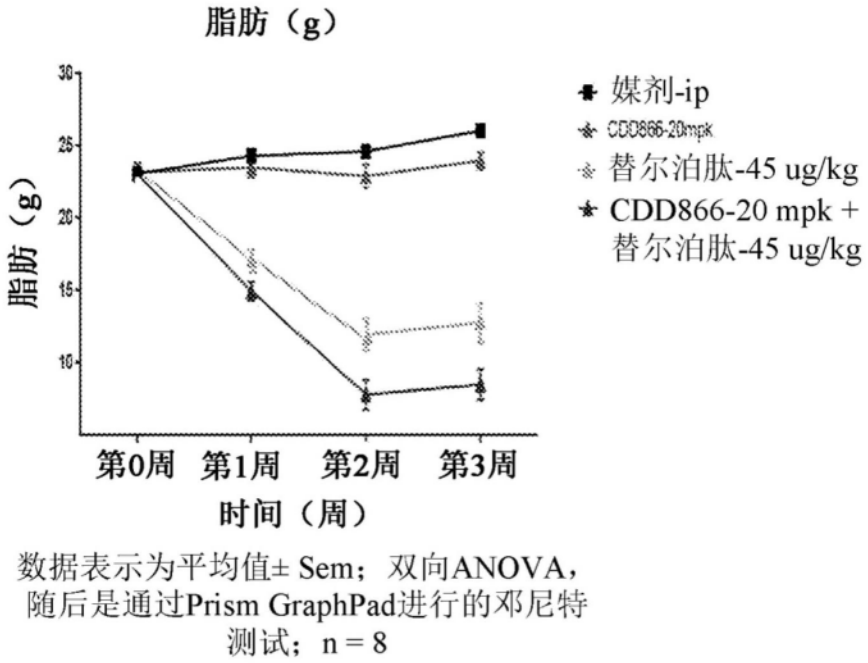

脂肪（g）
脂肪（g）
30
25
20
15
10
第0周
第1周
第2周
第3周
时间（周）
媒剂-ip
CDD866-20mpk
替尔泊肽-45 ug/kg
CDD866-20 mpk +
替尔泊肽-45 ug/kg
数据表示为平均值± Sem；双向ANOVA，
随后是通过Prism GraphPad进行的邓尼特
测试；n = 8

图13

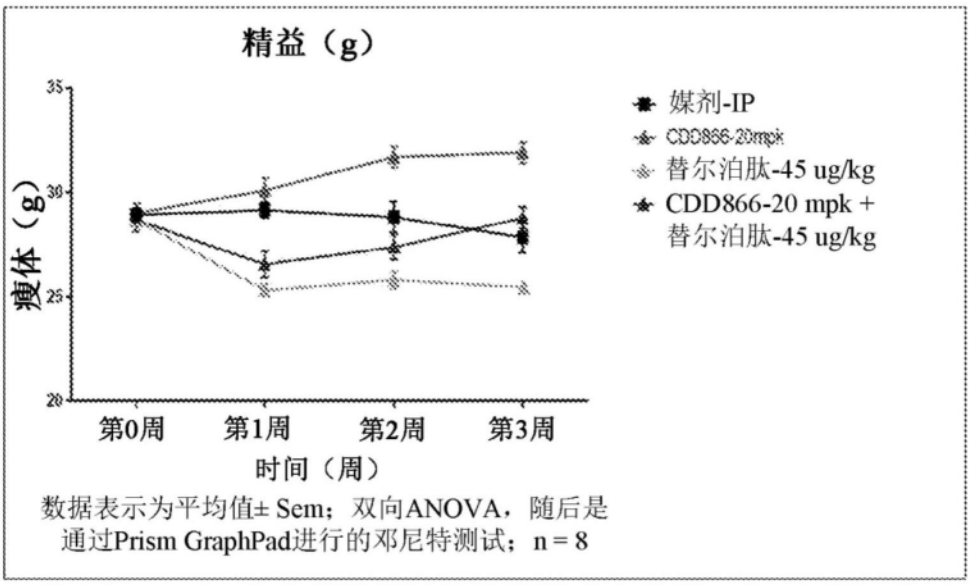

精益（g）
瘦体（g）
35
30
25
20
第0周
第1周
第2周
第3周
时间（周）
媒剂-IP
CDD866-20mpk
替尔泊肽-45 ug/kg
CDD866-20 mpk +
替尔泊肽-45 ug/kg
数据表示为平均值± Sem；双向ANOVA，随后是
通过Prism GraphPad进行的邓尼特测试；n = 8

图14