



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202330030 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 08 月 01 日

- (21)申請案號：111140385 (22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 25 日
- (51)Int. Cl. : *A61K39/395 (2006.01)* *A61P25/00 (2006.01)*
- (30)優先權：2021/11/26 世界智慧財產權組織 PCT/JP2021/043459
- (71)申請人：日商中外製藥股份有限公司(日本) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)
日本
瑞士商赫孚孟拉羅股份公司(瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士
- (72)發明人：小澤孝俊 OZAWA, TAKATOSHI (JP)；山城舞 YAMASHIRO, MAI (JP)；伊藤創 ITO, HAJIME (JP)；吉田俊介 YOSHIDA, SHUNSUKE (JP)；史密斯 吉莉安 SMITH, JILLIAN (GB)；沃朵皮維克 伊凡那 VODOPIVEC, IVANA (HR)；藍儂 克萊姆斯 希恩 LENNON-CHRIMES, SIAN (GB)；克蘭傑史密特 蓋勒 KLINGELSCHMITT, GAELLE (FR)；馮 比丁根 漢斯 克里斯蒂安 VON BUEDINGEN, HANS-CHRISTIAN (DE)；席柏 包曼 漢娜 SILBER BAUMANN, HANNA (SE)
- (74)代理人：陳長文
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：2 共 102 頁

(54)名稱

用 S A T R A L I Z U M B A 治療中樞神經系統 (C N S) 之脫髓鞘疾病

(57)摘要

本發明提供一種治療中樞神經系統(CNS)之脫髓鞘疾病以及降低該脫髓鞘疾病復發之風險的方式，該脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗髓鞘寡樹突神經膠質細胞糖蛋白(MOG)抗體，該方式包含抗 IL-6 受體抗體或其抗原結合片段。

The invention provides a means for a treatment for a demyelinating disease of the central nervous system (CNS) characterized by the presence of an anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody, and also for reducing the risk of relapse in the demyelinating disease, comprising an anti-IL-6 receptor antibody or antigen binding fragment thereof.

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用SATRALIZUMAB治療中樞神經系統(CNS)之脫髓鞘疾病

【英文發明名稱】

TREATMENT OF A DEMYELINATING DISEASE OF THE
CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS) WITH SATRALIZUMAB

【中文】

本發明提供一種治療中樞神經系統(CNS)之脫髓鞘疾病以及降低該脫髓鞘疾病復發之風險的方式，該脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗髓鞘寡樹突神經膠質細胞糖蛋白(MOG)抗體，該方式包含抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

【英文】

The invention provides a means for a treatment for a demyelinating disease of the central nervous system (CNS) characterized by the presence of an anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody, and also for reducing the risk of relapse in the demyelinating disease, comprising an anti-IL-6 receptor antibody or antigen binding fragment thereof.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用SATRALIZUMAB治療中樞神經系統(CNS)之脫髓鞘疾病

【英文發明名稱】

TREATMENT OF A DEMYELINATING DISEASE OF THE
CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS) WITH SATRALIZUMAB

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種用於治療中樞神經系統(CNS)之脫髓鞘疾病或降低該疾病之復發風險的藥劑或醫藥組合物，該脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗髓鞘寡樹突神經膠質細胞糖蛋白(MOG)抗體，該組合物包含抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。本發明亦關於一種藉由向有需要之個體投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段來治療該脫髓鞘疾病或降低該脫髓鞘疾病之復發風險的方法。

【先前技術】

【0002】 髓鞘寡樹突神經膠質細胞糖蛋白抗體相關疾病(MOGAD)為CNS之罕見自體免疫脫髓鞘疾病，其特徵為在成人及兒童中存在抗髓鞘寡樹突神經膠質細胞糖蛋白抗體(MOG-IgG)。MOG為表現於寡樹突神經膠質細胞上及髓鞘之外層的跨膜蛋白[NPL 19]。該疾病之特徵在於視神經炎、橫貫性脊髓炎、腦或腦幹發炎或其組合之發作(NPL 1)。需要組合相容的臨床及放射表型以及MOG-IgG之血清陽性來確定診斷。在約80%之成人患者中，該疾病為慢性的，其特徵為復發性病程(NPL 2、NPL 3及NPL 4)。咸信患有復發性疾病病程之青少年之比例與成人類似(NPL 5及NPL 6)。MOGAD相關失能為發作/復發驅動的，因此預防復發很重要。

不存在用於MOGAD之經批准之療法，且沒有基於共識之治療指南。MOGAD由若干多發性硬化症(MS)疾病緩解治療惡化，包括干擾素- β (IFN- β)、醋酸格拉替雷(glatiramer acetate)、特立氟胺(teriflunomide)、反丁烯二酸二甲酯、克拉屈濱(cladribine)、芬戈莫德(fingolimod)、那他珠單抗(natalizumab)及阿倫單抗(alemtuzumab) (NPL 7、NPL 8、NPL 9及NPL 6)。當前MOGAD治療範例包括使用皮質類固醇伴隨或不伴隨靜脈內免疫球蛋白(IVIg)或血漿置換(PLEX)以用於急性發作治療，及憑經驗選擇之習知類固醇節用(steroid-sparing)免疫抑制劑治療(IST)及利妥昔單抗(rituximab) (RTX)以用於預防復發(NPL 10、NPL 9、NPL 11、NPL 12及NPL 13)。最近文獻指示與眾多短期及長期不良效應相關之此等藥品通常僅部分有效(NPL 9、NPL 14、NPL 15及NPL 6)。持續需要用於MOGAD之安全、經證實有效且方便的長期治療。

【0003】 不存在用於MOGAD或用於預防MOGAD復發之經批准之治療。憑經驗仿單標示外(off-label)使用之IST通常僅部分有效，且許多與眾多短期及長期不良效應有關。近年來，已報導在MOGAD之患者中，腦脊髓液(CSF)及血清中之介白素(IL)-6含量升高(NPL 16)。存在與在MOGAD之患者中仿單標示外使用之托珠單抗(tocilizumab) (一種抗IL-6受體抗體)相關的一些報導。然而，IL-6在MOGAD中之確切作用尚不明確。(NPL 17、NPL 18及NPL 19)。

【0004】 人類化抗體(如托珠單抗)為第一代抗體藥物。藉由改良第一代抗體藥物，開發具有改良之功效、便利性及成本之第二代抗體藥物(PTL 2及PTL 3)。第二代抗體藥物之一為薩特利珠單抗(satralizumab) (SA237)，其為新穎抗IL-6受體抗體，其中已應用諸如增強抗原結合能

力、藥物動力學及穩定性以及降低免疫原性風險之改良技術(PTL 3及PTL 4)。

【0005】 薩特利珠單抗為具有pH依賴性抗原結合的人類化抗IL-6受體單株抗體。其特異性靶向人類IL-6受體(IL-6R)且藉由抑制IL-6與膜結合IL-6R及可溶性IL-6R之結合來抑制IL-6信號傳導。薩特利珠單抗係藉由修飾托珠單抗之胺基酸序列來延長其血漿半衰期來構築。與托珠單抗相比，薩特利珠單抗亦顯示降低之抗體分子等電點及更強的與FcRn之結合。此外，與托珠單抗相比，其Fc區已經修飾以使抗體依賴性細胞毒性及補體依賴性細胞毒性效應活性降至最低。

與本申請案之發明相關之先前技術文獻資訊展示如下。

引用清單

專利文獻

【0006】 [PTL 1] US2012/0039840

[PTL 2] WO2009/041621

[PTL 3] WO2010/035769

[PTL 4] WO2016/136933

非專利文獻

【0007】 [NPL 1] Lopez-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, 等人 Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders. JAMA Neurol. 2018年11月1日;75(11):1355-1363。

[NPL 2] Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, 等人 MOG-IgG in NMO and

related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):280 ◦

[NPL 3] Hyun JW, Woodhall MR, Kim SH, 等人 Longitudinal analysis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in CNS inflammatory diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(10):811-817 ◦

[NPL 4] Salama S, Pardo S, Levy M. Clinical characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;30:231-235 ◦

[NPL 5] Bruijstens AL, Breu M, Wendel E-M, 等人 E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 4 - Outcome of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol* 2020b;29:32-40 ◦

[NPL 6] Cobo-Calvo A, Ruiz A, Rollet F, 等人 Clinical Features and Risk of Relapse in Children and Adults with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *Ann Neurol*. 2021;89(1):30-41 ◦

[NPL 7] Wildemann B, Jarius S, Schwarz A, 等人 Failure of alemtuzumab therapy to control MOG encephalomyelitis. *Neurology*. 2017;89(2):207-209 ◦

[NPL 8] Wynford-Thomas R, Jacob A, 等人 Neurological update: MOG antibody disease. *J Neurol*. 2019;266(5):1280-1286 ◦

[NPL 9] Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, 等人 Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder.

Neurology. 2020;95(2):e111-e120 ◦

[NPL 10] Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, 等人 Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6(4):e572 ◦

[NPL 11] Chen JJ and Bhatti MT. Clinical phenotype, radiological features, and treatment of myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G (MOG-IgG) optic neuritis. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(1):47-54 ◦

[NPL 12] Hegen H, Reindl M. Recent developments in MOG-IgG associated neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420945135 ◦

[NPL 13] Whittam DH, Karthikeyan V, Gibbons E, 等人 Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey. *J Neurol*. 2020a;267(12):3565-3577 ◦

[NPL 14] Whittam DH, Cobo-Calvo A, Lopez-Chiriboga AS, 等人 Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: An international study of 121 patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2020b;44:102251 ◦

[NPL 15] Durozard P, Rico A, Boutiere C, 等人 Comparison of the Response to Rituximab between Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibody Diseases. *Ann Neurol*. 2020;87(2):256-266 ◦

[NPL 16] Hofer LS, Mariotto S, Wurth S, 等人 Distinct serum and cerebrospinal fluid cytokine and chemokine profiles in autoantibody-

associated demyelinating diseases. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2019;5(2):2055217319848463。

[NPL 17] Mult Scler Relat Disord. 2021年2月;48:102696

[NPL 18] Mult Scler Relat Disord. 2020年11月;46:102483

[NPL 19] Neurology. 2019年4月16日;92(16):765-767

【發明內容】

技術問題

【0008】 不存在用於MOGAD或用於預防MOGAD復發之經批准之治療。憑經驗仿單標示外使用之IST通常僅部分有效，且許多與眾多短期及長期不良效應有關。存在對於MOGAD之治療及亦將後續改善MOGAD患者之長期預後的預防MOGAD復發之治療之實質性未滿足之需求。

問題之解決方案

【0009】 為解決上述問題，本發明人設計了一項III期、隨機分組、雙盲(DB)、安慰劑對照、多中心研究，以評估薩特利珠單抗相比於安慰劑作為單一療法，或作為基線/背景IST之補充(附加)以預防MOGAD復發之功效、安全性、藥物動力學及藥效學。吾人預期本文中之III期研究將有效地治療MOGAD，預防MOGAD發作/復發，且降低MOGAD發作/復發的風險。

【0010】 本發明包括但不限於如下文例示性描述之實施例。

[A1.1]一種用於治療抗MOG抗體陽性之個體之中樞神經系統(CNS)之脫髓鞘疾病或用於降低CNS之復發性脫髓鞘疾病之復發風險之藥劑，該脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗髓鞘寡樹突神經膠質細胞糖蛋白(MOG)抗體，該復發性脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗MOG抗體，該藥劑包含IL-6

抑制劑作為活性成分。

[A1.2]如A1.1之藥劑，其中該IL-6抑制劑為抗IL-6抗體或其抗原結合片段，或抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[A1.3]如A1.1或A1.2之藥劑，其中該IL-6抑制劑為抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[A1.4]如A1.1至A1.3中任一項之藥劑，其中該IL-6抑制劑為人類化抗體。

[A1.5]如A1.1至A1.4中任一項之藥劑，其中該IL-6抑制劑為抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段，其包含有包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的重鏈可變區(VH) CDR1、包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的輕鏈可變區(VL) CDR1、包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的VL CDR2及包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列的VL CDR3。

[A1.6]如A1.5之藥劑，其中該抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段包含有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的VL。

[A1.7]如A1.5或A1.6之藥劑，其中該IL-6抑制劑為抗IL-6受體抗體，其包含有包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的輕鏈。

[A1.8]如A1.5至A1.7中任一項之藥劑，其中該IL-6抑制劑為薩特利珠單抗。

[A1.9]如A1.1至A1.8中任一項之藥劑，其用於延遲CNS之脫髓鞘疾病之復發、降低其復發頻率或降低其復發嚴重程度，該脫髓鞘疾病之特徵

為存在抗MOG抗體。

[A1.10]如A1.1至A1.9中任一項之藥劑，其中以抗MOG抗體之存在為特徵的CNS之脫髓鞘疾病為不同於抗水孔蛋白-4 (AQP4)抗體陽性NMOSD及多發性硬化症(MS)之疾病。

[A1.11]如A1.1至A1.10中任一項之藥劑，其中以抗MOG抗體之存在為特徵的CNS之脫髓鞘疾病為不同於抗水孔蛋白-4 (AQP4)抗體陽性NMOSD、多發性硬化症(MS)及抗NMDAR自體免疫腦炎之疾病。

[A1.12]如A1.1至A1.11中任一項之藥劑，其中以抗MOG抗體之存在為特徵的CNS之脫髓鞘疾病為髓鞘寡樹突神經膠質細胞醣蛋白抗體相關疾病(MOGAD)。

[A1.13]如A1.12之藥劑，其中該MOGAD之特徵在於(i)藉由基於細胞之分析，MOG-IgG之血清陽性，及(ii)以下中之任何一或多者之2次或更多次發作：視神經炎(ON)；橫貫性脊髓炎(TM)；或選自由急性彌漫性腦脊髓炎(ADEM)、腦幹腦炎、腦皮質炎組成之群的腦炎；伴有脫髓鞘(compatible with demyelination)之腦幹症候群、伴有脫髓鞘之小腦症候群及伴有脫髓鞘之腦症候群。

[A1.14]如A1.1至A1.13中任一項之藥劑，其中(i)藉由基於細胞之分析確定個體為MOG-IgG血清陽性，及(ii)個體已經歷以下中之任何一或多者之2次或更多次發作：視神經炎(ON)；橫貫性脊髓炎(TM)；或選自由急性彌漫性腦脊髓炎(ADEM)、腦幹腦炎、腦皮質炎組成之群的腦炎、伴有脫髓鞘之腦幹症候群、伴有脫髓鞘之小腦症候群及伴有脫髓鞘之腦症候群。

[A1.15]如A1.1至A1.14中任一項之藥劑，其中該個體為抗水孔蛋白-

4 (AQP4)抗體陰性。

[A1.16]如A1.1至A1.15中任一項之藥劑，其中該個體之年齡為12歲或更大。

[A1.17]如A1.1至A1.16中任一項之藥劑，其中該個體未接受進行中的慢性免疫抑制療法。

[A1.18]如A1.1至A1.16中任一項之藥劑，其中該個體接受穩定劑量之硫唑嘌呤(AZA)、黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)、經口皮質類固醇(OCS)或AZA或MMF與OCS之組合的進行中的治療。

[A1.19]如A1.5至A1.18中任一項之藥劑，其特徵在於使用該藥劑使得在各次投與中分別向體重小於40 kg、介於40與100 kg之間及大於100 kg之個體皮下投與60 mg或120 mg、120 mg或180 mg及180 mg或240 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[A1.20]如A1.5至A1.18中任一項之藥劑，其特徵在於使用該藥劑使得在各次投與中向體重小於40 kg之個體皮下投與60 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[A1.21]如A1.5至A1.18中任一項之藥劑，其特徵在於使用該藥劑使得在各次投與中向體重小於40 kg之個體皮下投與120 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[A1.22]如A1.5至A1.18中任一項之藥劑，其特徵在於使用該藥劑使得在各次投與中向體重介於40與100 kg之間之個體皮下投與120 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[A1.23]如A1.5至A1.18中任一項之藥劑，其特徵在於使用該藥劑使得在各次投與中向體重介於40與100 kg之間之個體皮下投與180 mg之抗

IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[A1.24]如A1.5至A1.18中任一項之藥劑，其特徵在於使用該藥劑使得在各次投與中向體重大於100 kg之個體皮下投與180 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[A1.25]如A1.5至A1.18中任一項之藥劑，其特徵在於使用該藥劑使得在各次投與中向體重大於100 kg之個體皮下投與240 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[A1.26]如A1.5至A1.25中任一項之藥劑，其特徵在於使用該藥劑使得向個體皮下投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[A1.27]如A1.5至A1.26中任一項之藥劑，其特徵在於使用該藥劑使得每兩週(Q2W)持續三次，且其後每四週(Q4W)向該個體投與該抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[A1.28]如A1.1至A1.27中任一項之藥劑，其特徵在於該藥劑與免疫抑制療法(IST)組合使用。

[A1.29]如A1.28之藥劑，其中該IST為利用一或多種選自由硫唑嘌呤(AZA)、黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)及經口皮質類固醇(OCS)組成之群的免疫抑制劑的療法。

[A1.30]如A1.29之藥劑，其中該免疫抑制劑包含普賴松或普賴蘇稜。

[A1.31]如A1.1至A1.30中之任一項之藥劑，其延遲自投與IL-6抑制劑至CNS之脫髓鞘疾病之復發第一次出現之時間，該脫髓鞘疾病之特徵為存在抗MOG抗體。

[A1.32]如A1.31之藥劑，其降低以下中之一或多者：

- (a)特徵為存在抗MOG抗體的CNS之脫髓鞘疾病之復發率；
- (b)神經軸MRI上之活動性病變率；
- (c)接受救援療法之個體的比例；或
- (d)住院患者住院治療之比率。

[A1.33]如A1.1至A1.32中任一項之藥劑，其提高個體之高對比度最佳矯正視敏度(BCVA)或低對比度視敏度(LCVA)、國家眼科研究所視覺功能問卷-25 (NEI VFQ-25)綜合評分或分量表評分、EuroQol EQ-5D-5L評分或SF-36v2健康調查(SF-36v2)評分；或降低個體之擴展失能狀態量表(EDSS)評分、EDSS之功能系統評分(FSS)、簡式麥吉爾(McGill)疼痛問卷(SF-MPQ-2)評分或MOG-IgG效價。

[A2.1]一種用於治療抗MOG抗體陽性之個體之中樞神經系統(CNS)之脫髓鞘疾病或用於降低CNS之復發性脫髓鞘疾病之復發風險之醫藥組合物，該脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗髓鞘寡樹突神經膠質細胞醣蛋白(MOG)抗體，該復發性脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗MOG抗體，該醫藥組合物包含IL-6抑制劑作為活性成分。

[A2.2]如A2.1之醫藥組合物，其中該IL-6抑制劑為抗IL-6抗體或其抗原結合片段，或抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[A2.3]如A2.1或A2.2之醫藥組合物，其中該IL-6抑制劑為抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[A2.4]如A2.1至A2.3中任一項之醫藥組合物，其中該IL-6抑制劑為人類化抗體。

[A2.5]如A2.1至A2.4中任一項之醫藥組合物，其中該IL-6抑制劑為抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段，其包含有包含SEQ ID NO: 5之胺基酸

序列的重鏈可變區(VH) CDR1、包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的輕鏈可變區(VL) CDR1、包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的VL CDR2及包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列的VL CDR3。

[A2.6]如A2.5之醫藥組合物，其中該抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段包含有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的VL。

[A2.7]如A2.5或A2.6之醫藥組合物，其中該IL-6抑制劑為抗IL-6受體抗體，其包含有包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的輕鏈。

[A2.8]如A2.5至A2.7中任一項之醫藥組合物，其中該IL-6抑制劑為薩特利珠單抗。

[A2.9]如A2.1至A2.8中之任一項之醫藥組合物，其用於延遲CNS之脫髓鞘疾病之復發、降低其復發頻率或降低其復發嚴重程度，該脫髓鞘疾病之特徵為存在抗MOG抗體。

[A2.10]如A2.1至A2.9中任一項之醫藥組合物，其中以抗MOG抗體之存在為特徵的CNS之脫髓鞘疾病為不同於抗水孔蛋白-4 (AQP4)抗體陽性NMOSD及多發性硬化症(MS)之疾病。

[A2.11]如A2.1至A2.10中任一項之醫藥組合物，其中以抗MOG抗體之存在為特徵的CNS之脫髓鞘疾病為不同於抗水孔蛋白-4 (AQP4)抗體陽性NMOSD、多發性硬化症(MS)及抗NMDAR自體免疫腦炎之疾病。

[A2.12]如A2.1至A2.11中任一項之醫藥組合物，其中以抗MOG抗體之存在為特徵的CNS之脫髓鞘疾病為髓鞘寡樹突神經膠質細胞醣蛋白抗體

相關疾病(MOGAD)。

[A2.13]如A2.12之醫藥組合物，其中該MOGAD之特徵在於(i)藉由基於細胞之分析，MOG-IgG之血清陽性，及(ii)以下中之任何一或多者之2次或更多次發作：視神經炎(ON)；橫貫性脊髓炎(TM)；或選自由急性瀰漫性腦脊髓炎(ADEM)、腦幹腦炎、腦皮質炎組成之群的腦炎、伴有脫髓鞘之腦幹症候群、伴有脫髓鞘之小腦症候群及伴有脫髓鞘之腦症候群。

[A2.14]如A2.1至A2.13中任一項之醫藥組合物，其中(i)藉由基於細胞之分析確定個體為MOG-IgG血清陽性，及(ii)個體已經歷以下中之任何一或多者之2次或更多次發作：視神經炎(ON)；橫貫性脊髓炎(TM)；或選自由急性瀰漫性腦脊髓炎(ADEM)、腦幹腦炎、腦皮質炎組成之群的腦炎；伴有脫髓鞘之腦幹症候群、伴有脫髓鞘之小腦症候群及伴有脫髓鞘之腦症候群。

[A2.15]如A2.1至A2.14中任一項之醫藥組合物，其中該個體為抗水孔蛋白-4 (AQP4)抗體陰性。

[A2.16]如A2.1至A2.15中任一項之醫藥組合物，其中該個體之年齡為12歲或更大。

[A2.17]如A2.1至A2.16中任一項之醫藥組合物，其中該個體未接受進行中的慢性免疫抑制療法。

[A2.18]如A2.1至A2.16中任一項之醫藥組合物，其中該個體接受穩定劑量之硫唑嘌呤(AZA)、黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)、經口皮質類固醇(OCS)或AZA或MMF與OCS之組合的進行中的治療。

[A2.19]如A2.5至A2.18中任一項之醫藥組合物，其特徵在於使用該醫藥組合物使得在各次投與中分別向體重小於40 kg、介於40與100 kg之

間及大於100 kg之個體皮下投與60 mg或120 mg、120 mg或180 mg及180 mg或240 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[A2.20]如A2.5至A2.18中任一項之醫藥組合物，其特徵在於使用該醫藥組合物使得在各次投與中向體重小於40 kg之個體皮下投與60 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[A2.21]如A2.5至A2.18中任一項之醫藥組合物，其特徵在於使用該醫藥組合物使得在各次投與中向體重大於40 kg之個體皮下投與120 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[A2.22]如A2.5至A2.18中任一項之醫藥組合物，其特徵在於使用該醫藥組合物使得在各次投與中向體重介於40與100 kg之間之個體皮下投與120 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[A2.23]如A2.5至A2.18中任一項之醫藥組合物，其特徵在於使用該醫藥組合物使得在各次投與中向體重介於40與100 kg之間之個體皮下投與180 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[A2.24]如A2.5至A2.18中任一項之醫藥組合物，其特徵在於使用該醫藥組合物使得在各次投與中向體重大於100 kg之個體皮下投與180 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[A2.25]如A2.5至A2.18中任一項之醫藥組合物，其特徵在於使用該醫藥組合物使得在各次投與中向體重大於100 kg之個體皮下投與240 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[A2.26]如A2.5至A2.25中任一項之醫藥組合物，其特徵在於使用該醫藥組合物使得向個體皮下投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[A2.27]如A2.5至A2.26中任一項之醫藥組合物，其特徵在於使用該

醫藥組合物使得每兩週(Q2W)持續三次，且其後每四週(Q4W)向個體投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[A2.28]如A2.1至A2.27中任一項之醫藥組合物，其特徵在於該醫藥組合物與免疫抑制療法(IST)組合使用。

[A2.29]如A2.28之醫藥組合物，其中該IST為利用一或多種選自由硫唑嘌呤(AZA)、黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)及經口皮質類固醇(OCS)組成之群的免疫抑制劑的療法。

[A2.30]如A2.29之醫藥組合物，其中該免疫抑制劑包含普賴松或普賴蘇穉。

[A2.31]如A2.1至A2.30中之任一項之醫藥組合物，其延遲自投與IL-6抑制劑至CNS之脫髓鞘疾病之復發第一次出現之時間，該脫髓鞘疾病之特徵為存在抗MOG抗體。

[A2.32]如A2.31之醫藥組合物，其降低以下中之一或多者：

- (a)特徵為存在抗MOG抗體的CNS之脫髓鞘疾病之復發率；
- (b)神經軸MRI上之活動性病變率；
- (c)接受救援療法之個體的比例；或
- (d)住院患者住院治療之比率。

[A2.33]如A2.1至A2.32中任一項之醫藥組合物，其提高個體之高對比度最佳矯正視敏度(BCVA)或低對比度視敏度(LCVA)、國家眼科研究所視覺功能問卷-25 (NEI VFQ-25)綜合評分或分量表評分、EuroQol EQ-5D-5L評分或SF-36v2健康調查(SF-36v2)評分；或降低個體之擴展失能狀態量表(EDSS)評分、EDSS之功能系統評分(FSS)、簡式麥吉爾(McGill)疼痛問卷(SF-MPQ-2)評分或MOG-IgG效價。

[B1]一種IL-6抑制劑之用途，其用於製備用以治療抗MOG抗體陽性之個體之中樞神經系統(CNS)之脫髓鞘疾病或用於降低CNS之復發性脫髓鞘疾病之復發風險之藥劑，該脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗髓鞘寡樹突神經膠質細胞糖蛋白(MOG)抗體，該復發性脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗MOG抗體。

[B2]如B1之用途，其中該IL-6抑制劑為抗IL-6抗體或其抗原結合片段，或抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[B3]如B1或B2之用途，其中該IL-6抑制劑為抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[B4]如B1至B3中任一項之用途，其中該IL-6抑制劑為人類化抗體。

[B5]如B1至B4中任一項之用途，其中該IL-6抑制劑為抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段，其包含有包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的重鏈可變區(VH) CDR1、包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的輕鏈可變區(VL) CDR1、包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的VL CDR2及包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列的VL CDR3。

[B6]如B5之用途，其中該抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段包含有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的VL。

[B7]如B5或B6之用途，其中該IL-6抑制劑為抗IL-6受體抗體，其包含有包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的輕鏈。

[B8]如B5至B7中任一項之用途，其中該IL-6抑制劑為薩特利珠單

抗。

[B9]如B1至B8中之任一項之用途，其該藥劑用於延遲CNS之脫髓鞘疾病之復發、降低其復發頻率或降低其復發嚴重程度，該脫髓鞘疾病之特徵為存在抗MOG抗體。

[B10]如B1至B9中任一項之用途，其中以抗MOG抗體之存在為特徵的CNS之脫髓鞘疾病為不同於抗水孔蛋白-4 (AQP4)抗體陽性NMOSD及多發性硬化症(MS)之疾病。

[B11]如B1至B10中任一項之用途，其中以抗MOG抗體之存在為特徵的CNS之脫髓鞘疾病為不同於抗水孔蛋白-4 (AQP4)抗體陽性NMOSD、多發性硬化症(MS)及抗NMDAR自體免疫腦炎之疾病。

[B12]如B1至B11中任一項之用途，其中以抗MOG抗體之存在為特徵的CNS之脫髓鞘疾病為髓鞘寡樹突神經膠質細胞糖蛋白抗體相關疾病(MOGAD)。

[B13]如B12之用途，其中該MOGAD之特徵在於(i)藉由基於細胞之分析，MOG-IgG之血清陽性，及(ii)以下中之任何一或多者之2次或更多次發作：視神經炎(ON)；橫貫性脊髓炎(TM)；或選自由急性彌漫性腦脊髓炎(ADEM)、腦幹腦炎、腦皮質炎組成之群的腦炎；伴有脫髓鞘之腦幹症候群、伴有脫髓鞘之小腦症候群及伴有脫髓鞘之腦症候群。

[B14]如B1至B13中任一項之用途，其中(i)藉由基於細胞之分析確定個體為MOG-IgG血清陽性，及(ii)個體已經歷以下中之任何一或多者之2次或更多次發作：視神經炎(ON)；橫貫性脊髓炎(TM)；或選自由急性彌漫性腦脊髓炎(ADEM)、腦幹腦炎、腦皮質炎組成之群的腦炎；伴有脫髓鞘之腦幹症候群、伴有脫髓鞘之小腦症候群及伴有脫髓鞘之腦症候群。

[B15]如B1至B14中任一項之用途，其中該個體為抗水孔蛋白-4 (AQP4)抗體陰性。

[B16]如B1至B15中任一項之用途，其中該個體之年齡為12歲或更大。

[B17]如B1至B16中任一項之用途，其中該個體未接受進行中的慢性免疫抑制療法。

[B18]如B1至B16中任一項之用途，其中該個體接受穩定劑量之硫唑嘌呤(AZA)、黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)、經口皮質類固醇(OCS)或AZA或MMF與OCS之組合的進行中的治療。

[B19]如B5至B18中任一項之用途，其中藥劑之特徵在於使用該藥劑使得在各次投與中分別向體重小於40 kg、介於40與100 kg之間及大於100 kg之個體皮下投與60 mg或120 mg、120 mg或180 mg及180 mg或240 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[B20]如B5至B18中任一項之用途，其特徵在於使用藥劑使得在各次投與中向體重小於40 kg之個體皮下投與60 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[B21]如B5至B18中任一項之用途，其特徵在於使用藥劑使得在各次投與中向體重小於40 kg之個體皮下投與120 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[B22]如B5至B18中任一項之用途，其特徵在於使用該藥劑使得在各次投與中向體重介於40與100 kg之間之個體皮下投與120 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[B23]如B5至B18中任一項之用途，其特徵在於使用該藥劑使得在各

次投與中向體重介於40與100 kg之間之個體皮下投與180 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[B24]如B5至B18中任一項之用途，其特徵在於使用該藥劑使得在各次投與中向體重大於100 kg之個體皮下投與180 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[B25]如B5至B18中任一項之用途，其特徵在於使用該藥劑使得在各次投與中向體重大於100 kg之個體皮下投與240 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[B26]如B5至B25中任一項之用途，其中該藥劑之特徵在於使用該藥劑使得向個體皮下投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[B27]如B5至B26中任一項之用途，其中該藥劑之特徵在於使用該藥劑使得每兩週(Q2W)持續三次，且其後每四週(Q4W)向該個體投與該抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[B28]如B1至B27中任一項之用途，其中藥劑之特徵在於該藥劑與免疫抑制療法(IST)組合使用。

[B29]如B28之用途，其中該IST為利用一或多種選自由硫唑嘌呤(AZA)、黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)及經口皮質類固醇(OCS)組成之群的免疫抑制劑的療法。

[B30]如B29之用途，其中該免疫抑制劑包含普賴松或普賴蘇禮。

[B31]如B1至B30中之任一項之用途，其中該藥劑延遲自投與IL-6抑制劑至CNS之脫髓鞘疾病之復發第一次出現之時間，該脫髓鞘疾病之特徵為存在抗MOG抗體。

[B32]如B31之用途，其中該藥劑降低以下中之一或多者：

- (a)特徵為存在抗MOG抗體的CNS之脫髓鞘疾病之復發率；
- (b)神經軸MRI上之活動性病變率；
- (c)接受救援療法之個體的比例；或
- (d)住院患者住院治療之比率。

[B33]如B1至B32中任一項之用途，其中該藥劑提高個體之高對比度最佳矯正視敏度(BCVA)或低對比度視敏度(LCVA)、國家眼科研究所視覺功能問卷-25 (NEI VFQ-25)綜合評分或分量表評分、EuroQol EQ-5D-5L 評分或SF-36v2健康調查(SF-36v2)評分；或降低個體之擴展失能狀態量表(EDSS)評分、EDSS之功能系統評分(FSS)、簡式麥吉爾(McGill)疼痛問卷(SF-MPQ-2)評分或MOG-IgG效價。

[C1]一種IL-6抑制劑，其用於治療抗MOG抗體陽性之個體之中樞神經系統(CNS)之脫髓鞘疾病或用於降低CNS之復發性脫髓鞘疾病之復發風險，該脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗髓鞘寡樹突神經膠質細胞醣蛋白(MOG)抗體，該復發性脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗MOG抗體。

[C2]如C1所使用之IL-6抑制劑，其中IL-6抑制劑為抗IL-6抗體或其抗原結合片段，或抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[C3]如C1或C2之IL-6抑制劑，其中IL-6抑制劑為抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[C4]如C1至C3中任一項之IL-6抑制劑，其中該IL-6抑制劑為人類化抗體。

[C5]如C1至C4中任一項之IL-6抑制劑，其中該IL-6抑制劑為抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段，其包含有包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的重鏈可變區(VH) CDR1、包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的VH CDR2、

包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的輕鏈可變區(VL) CDR1、包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的VL CDR2及包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列的VL CDR3。

[C6]如C5所使用之IL-6抑制劑，其中該抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段包含有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的VL。

[C7]如C5或C6所使用之IL-6抑制劑，其中該IL-6抑制劑為抗IL-6受體抗體，其包含有包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的輕鏈。

[C8]如C5至C7中任一項所使用之IL-6抑制劑，其中該IL-6抑制劑為薩特利珠單抗。

[C9]如C1至C8中任一項所使用之IL-6抑制劑，其用於延遲CNS之脫髓鞘疾病之復發、降低其復發頻率或降低其復發嚴重程度，該脫髓鞘疾病之特徵為存在抗MOG抗體。

[C10]如C1至C9中任一項所使用之IL-6抑制劑，其中以抗MOG抗體之存在為特徵的CNS之脫髓鞘疾病為不同於抗水孔蛋白-4 (AQP4)抗體陽性NMOSD及多發性硬化症(MS)之疾病。

[C11]如C1至C10中任一項所使用之IL-6抑制劑，其中以抗MOG抗體之存在為特徵的CNS之脫髓鞘疾病為不同於抗水孔蛋白-4 (AQP4)抗體陽性NMOSD、多發性硬化症(MS)及抗NMDAR自體免疫腦炎之疾病。

[C12]如C1至C11中任一項所使用之IL-6抑制劑，其中以抗MOG抗體之存在為特徵的CNS之脫髓鞘疾病為髓鞘寡樹突神經膠質細胞醣蛋白抗體相關疾病(MOGAD)。

[C13]如C12所使用之IL-6抑制劑，其中該MOGAD之特徵在於(i)藉由基於細胞之分析，MOG-IgG之血清陽性，及(ii)以下中之任何一或多者之2次或更多次發作：視神經炎(ON)；橫貫性脊髓炎(TM)；或選自由急性瀰漫性腦脊髓炎(ADEM)、腦幹腦炎、腦皮質炎組成之群的腦炎、伴有脫髓鞘之腦幹症候群、伴有脫髓鞘之小腦症候群及伴有脫髓鞘之腦症候群。

[C14]如C1至C13中任一項所使用之IL-6抑制劑，其中(i)藉由基於細胞之分析確定個體為MOG-IgG血清陽性，及(ii)個體已經歷以下中之任何一或多者之2次或更多次發作：視神經炎(ON)；橫貫性脊髓炎(TM)；或選自由急性瀰漫性腦脊髓炎(ADEM)、腦幹腦炎、腦皮質炎組成之群的腦炎；伴有脫髓鞘之腦幹症候群、伴有脫髓鞘之小腦症候群及伴有脫髓鞘之腦症候群。

[C15]如C1至C14中任一項所使用之IL-6抑制劑，其中該個體為抗水孔蛋白-4 (AQP4)抗體陰性。

[C16]如C1至C15中任一項所使用之IL-6抑制劑，其中該個體之年齡為12歲或更大。

[C17]如C1至C16中任一項所使用之IL-6抑制劑，其中該個體未接受進行中的慢性免疫抑制療法。

[C18]如C1至C16中任一項所使用之IL-6抑制劑，其中該個體接受穩定劑量之硫唑嘌呤(AZA)、黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)、經口皮質類固醇(OCS)或AZA或MMF與OCS之組合的進行中的治療。

[C19]如C5至C18中任一項所使用之IL-6抑制劑，其特徵在於在各次投與中分別向體重小於40 kg、介於40與100 kg之間及大於100 kg之個體皮下投與60 mg或120 mg、120 mg或180 mg及180 mg或240 mg之抗IL-6

受體抗體或其抗原結合片段。

[C20]如C5至C18中任一項所使用之IL-6抑制劑，其特徵在於在各次投與中向體重小於40 kg之個體皮下投與60 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[C21]如C5至C18中任一項所使用之IL-6抑制劑，其特徵在於在各次投與中向體重小於40 kg之個體皮下投與120 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[C22]如C5至C18中任一項所使用之IL-6抑制劑，其特徵在於在各次投與中向體重介於40與100 kg之間之個體皮下投與120 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[C23]如C5至C18中任一項所使用之IL-6抑制劑，其特徵在於在各次投與中向體重介於40與100 kg之間之個體皮下投與180 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[C24]如C5至C18中任一項所使用之IL-6抑制劑，其特徵在於在各次投與中向體重大於100 kg之個體皮下投與180 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[C25]如C5至C18中任一項所使用之IL-6抑制劑，其特徵在於在各次投與中向體重大於100 kg之個體皮下投與240 mg之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[C26]如C5至C25中任一項所使用之IL-6抑制劑，其特徵在於向個體皮下投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[C27]如C5至C26中任一項使用之IL-6抑制劑，其特徵在於每兩週(Q2W)持續三次，且其後每四週(Q4W)向個體投與抗IL-6受體抗體或其抗

原結合片段。

[C28]如C1至C27中任一項所使用之IL-6抑制劑，其與免疫抑制療法(IST)組合使用。

[C29]如C28所使用之IL-6抑制劑，其中該IST為利用一或多種選自由硫唑嘌呤(AZA)、黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)及經口皮質類固醇(OCS)組成之群的免疫抑制劑的療法。

[C30]如C29所使用之IL-6抑制劑，其中該免疫抑制劑包含普賴松或普賴蘇濃。

[C31]如C1至C30中任一項所使用之IL-6抑制劑，其延遲自投與IL-6抑制劑至CNS之脫髓鞘疾病之復發第一次出現之時間，該脫髓鞘疾病之特徵為存在抗MOG抗體。

[C32]如C31所使用之IL-6抑制劑，其降低以下中之一或多者：

- (a)特徵為存在抗MOG抗體的CNS之脫髓鞘疾病之復發率；
- (b)神經軸MRI上之活動性病變率；
- (c)接受救援療法之個體的比例；或
- (d)住院患者住院治療之比率。

[C33]如C1至C32中任一項所使用之IL-6抑制劑，其提高個體之高對比度最佳矯正視敏度(BCVA)或低對比度視敏度(LCVA)、國家眼科研究所視覺功能問卷-25 (NEI VFQ-25)綜合評分或分量表評分、EuroQol EQ-5D-5L評分或SF-36v2健康調查(SF-36v2)評分；或降低個體之擴展失能狀態量表(EDSS)評分、EDSS之功能系統評分(FSS)、簡式麥吉爾(McGill)疼痛問卷(SF-MPQ-2)評分或MOG-IgG效價。

[D1]一種用於治療抗MOG抗體陽性之個體之中樞神經系統(CNS)之

脫髓鞘疾病或用於降低CNS之復發性脫髓鞘疾病之復發風險之套組，該脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗髓鞘寡樹突神經膠質細胞醣蛋白(MOG)抗體，該復發性脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗MOG抗體，該套組包含：

- (1) A2.1至A2.33中任一項之醫藥組合物；及
- (2)指示向個體投與該醫藥組合物之藥品說明書或標籤。

[D2]一種皮下投與裝置，其包含醫藥學上可接受之賦形劑中之60 mg固定劑量之薩特利珠單抗。

[D3]一種皮下投與裝置，其包含醫藥學上可接受之賦形劑中之240 mg固定劑量之薩特利珠單抗。

[D4]如D2或D3之皮下投與裝置，其中該裝置為預填充注射器。

[D5]如D2或D3之皮下投與裝置，其中該裝置為自動注射器。

[E1]一種治療患有中樞神經系統(CNS)之脫髓鞘疾病之個體的方法，該脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗髓鞘寡樹突神經膠質細胞醣蛋白(MOG)抗體，該方法包含：

向該個體投與有效量之IL-6抑制劑。

[E2]如E1之方法，其中IL-6抑制劑為抗IL-6抗體或其抗原結合片段，或抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[E3]如E1或E2之方法，其中該IL-6抑制劑為抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[E.4]如E1至E3中任一項之方法，其中該IL-6抑制劑為人類化抗體。

[E5]如E1至E4中任一項之方法，其中該IL-6抑制劑為抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段，其包含有包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的重鏈可變區(VH) CDR1、包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的VH CDR2、包含

SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的輕鏈可變區(VL) CDR1、包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的VL CDR2及包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列的VL CDR3。

[E6]如E5之方法，其中該抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段包含有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的VL。

[E7]如E5或E6之方法，其中IL-6抑制劑為抗IL-6受體抗體，其包含有包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的輕鏈。

[E8]如E5至E7中任一項之方法，其中該IL-6抑制劑為薩特利珠單抗。

[E9]如E1至E8中任一項之方法，其中以抗MOG抗體之存在為特徵的CNS之脫髓鞘疾病為不同於抗水孔蛋白-4 (AQP4)抗體陽性NMOSD及多發性硬化症(MS)之疾病。

[E10]如E1至E9中任一項之方法，其中以抗MOG抗體之存在為特徵的CNS之脫髓鞘疾病為不同於抗水孔蛋白-4 (AQP4)抗體陽性NMOSD、多發性硬化症(MS)及抗NMDAR自體免疫腦炎之疾病。

[E11]如E1至E10中任一項之方法，其中該疾病為髓鞘寡樹突神經膠質細胞糖蛋白抗體相關疾病(MOGAD)。

[E12]如E11之方法，其中該個體之MOGAD之特徵在於(i)藉由基於細胞之分析，MOG-IgG之血清陽性，及(ii)以下中之任何一或多者之2次或更多次發作：視神經炎(ON)；橫貫性脊髓炎(TM)；或選自由急性彌漫性腦脊髓炎(ADEM)、腦幹腦炎、腦皮質炎組成之群的腦炎、伴有脫髓鞘

之腦幹症候群、伴有脫髓鞘之小腦症候群及伴有脫髓鞘之腦症候群。

[E13]如E1至E12中任一項之方法，其中(i)藉由基於細胞之分析確定個體為MOG-IgG血清陽性，及(ii)個體已經歷以下中之任何一或多者之2次或更多次發作：視神經炎(ON)；橫貫性脊髓炎(TM)；或選自由急性彌漫性腦脊髓炎(ADEM)、腦幹腦炎、腦皮質炎組成之群的腦炎；伴有脫髓鞘之腦幹症候群、伴有脫髓鞘之小腦症候群及伴有脫髓鞘之腦症候群。

[E14]如E1至E13中任一項之方法，其中該個體經測定為抗水孔蛋白-4 (AQP4)抗體陰性。

[E15]如E1至E15中任一項之方法，其中該個體之年齡為12歲或更大。

[E16]如E1至E16中任一項之方法，其中該個體未接受進行中的慢性免疫抑制療法。

[E17]如E1至E16中任一項之方法，其中該個體接受穩定劑量之硫唑嘌呤(AZA)、黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)、經口皮質類固醇(OCS)或AZA或MMF與OCS之組合的進行中的治療。

[E18]如E5至E17中任一項之方法，其中個體經測定具有小於40 kg之體重，且在各次投與中向該個體投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段之量為60 mg。

[E19]如E5至E17中任一項之方法，其中個體經測定具有小於40 kg之體重，且在各次投與中向該個體投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段之量為120 mg。

[E20]如E5至E17中任一項之方法，其中個體經測定具有介於40與100 kg之間之體重，且在各次投與中向該個體投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段之量為120 mg。

[E21]如E5至E17中任一項之方法，其中個體經測定具有介於40與100 kg之間之體重，且在各次投與中向該個體投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段之量為180 mg。

[E22]如E5至E17中任一項之方法，其中個體經測定具有大於100 kg之體重，且在各次投與中向該個體投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段之量為180 mg。

[E23]如E5至E17中任一項之方法，其中個體經測定具有大於100 kg之體重，且在各次投與中向該個體投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段之量為240 mg。

[E24]如E5至E23中任一項之方法，其中向該個體皮下投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[E25]如E5至E24中任一項之方法，其中每兩週一次(Q2W)持續三次，且其後每四週一次(Q4W)向個體投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[E26]如E1至E25中任一項之方法，其中免疫抑制療法(IST)與IL-6抑制劑同時向個體投與。

[E27]如E26之方法，其中該IST包含一或多種免疫抑制劑，該一或多種免疫抑制劑包括選自由硫唑嘌呤(AZA)、黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)及經口皮質類固醇(OCS)組成之群中之至少一者。

[E28]如E16之方法，其中該免疫抑制劑包含普賴松或普賴蘇穩。

[E29]如E1至E28中之任一項之方法，其中向個體投與IL-6抑制劑延遲自投與IL-6抑制劑至CNS之脫髓鞘疾病之復發第一次出現之時間，該脫髓鞘疾病之特徵為存在抗MOG抗體。

[E30]如E29之方法，其中向個體投與IL-6抑制劑降低以下中之一或多者：

- (a)特徵為存在抗MOG抗體的CNS之脫髓鞘疾病之復發率；
- (b)神經軸MRI上之活動性病變率；
- (c)接受救援療法之個體的比例；或
- (d)住院患者住院治療之比率。

[E31]如E1至E30中任一項之方法，其中向個體投與IL-6抑制劑提高個體之高對比度最佳矯正視敏度(BCVA)或低對比度視敏度(LCVA)、國家眼科研究所視覺功能問卷-25 (NEI VFQ-25)綜合評分或分量表評分、EuroQol EQ-5D-5L評分；或SF-36v2健康調查(SF-36v2)評分，或降低個體之擴展失能狀態量表(EDSS)評分、EDSS之功能系統評分(FSS)、簡式麥吉爾(McGill)疼痛問卷(SF-MPQ-2)評分或MOG-IgG效價。

[F1]一種降低抗MOG抗體陽性之個體之CNS之復發性脫髓鞘疾病之復發風險的方法，該復發性脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗MOG抗體，該方法包含：

向該個體投與有效降低復發風險之量的IL-6抑制劑。

[F2]如F1之方法，其中該IL-6抑制劑為抗IL-6抗體或其抗原結合片段，或抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[F3]如F1或F2之方法，其中該IL-6抑制劑為抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[F4]如F1至F3中任一項之方法，其中該IL-6抑制劑為人類化抗體。

[F5]如F1至F4中任一項之方法，其中該IL-6抑制劑為抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段，其包含有包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的重鏈可

變區(VH) CDR1、包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的輕鏈可變區(VL) CDR1、包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的VL CDR2及包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列的VL CDR3。

[F6]如F5之方法，其中該抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段包含有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的VL。

[F7]如F5或F6之方法，其中該IL-6抑制劑為包含有包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之重鏈及包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈的抗體。

[F8]如F5至F7中任一項之方法，其中該IL-6抑制劑為薩特利珠單抗。

[F9]如F1至F8中任一項之方法，其中以抗MOG抗體之存在為特徵的CNS之脫髓鞘疾病為不同於抗水孔蛋白-4 (AQP4)抗體陽性NMOSD及多發性硬化症(MS)之疾病。

[F10]如F1至F9中任一項之方法，其中以抗MOG抗體之存在為特徵的CNS之脫髓鞘疾病為不同於抗水孔蛋白-4 (AQP4)抗體陽性NMOSD、多發性硬化症(MS)及抗NMDAR自體免疫腦炎之疾病。

[F11]如F1至F10中任一項之方法，其中，對於個體之疾病之復發，降低復發風險包含延遲其復發、降低其復發頻率、降低其復發嚴重程度或降低其對救援療法之需求。

[F12]如F1至F11中任一項之方法，其中該疾病為髓鞘寡樹突神經膠質細胞醣蛋白抗體相關疾病(MOGAD)。

[F13]如F10之方法，其中該個體之MOGAD之特徵在於(i)藉由基於細胞之分析，MOG-IgG之血清陽性，及(ii)以下中之任何一或多者之2次

或更多次發作：視神經炎(ON)；橫貫性脊髓炎(TM)；或選自由急性彌漫性腦脊髓炎(ADEM)、腦幹腦炎、腦皮質炎組成之群的腦炎；伴有脫髓鞘之腦幹症候群、伴有脫髓鞘之小腦症候群及伴有脫髓鞘之腦症候群。

[F14]如F1至F12中任一項之方法，其中(i)藉由基於細胞之分析確定個體為MOG-IgG血清陽性，及(ii)個體已經歷以下中之任何一或多者之2次或更多次發作：視神經炎(ON)；橫貫性脊髓炎(TM)；或選自由急性彌漫性腦脊髓炎(ADEM)、腦幹腦炎、腦皮質炎組成之群的腦炎；伴有脫髓鞘之腦幹症候群、伴有脫髓鞘之小腦症候群及伴有脫髓鞘之腦症候群。

[F15]如F1至F14中任一項之方法，其中該個體經測定為抗水孔蛋白-4 (AQP4)抗體陰性。

[F16]如F1至F15中任一項之方法，其中該個體之年齡為12歲或更大。

[F17]如F1至F16中任一項之方法，其中該個體未接受進行中的慢性免疫抑制療法。

[F18]如F1至F17中任一項之方法，其中該個體接受穩定劑量之硫唑嘌呤(AZA)、黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)、經口皮質類固醇(OCS)或AZA或MMF與OCS之組合的進行中的治療。

[F19]如F5至F18中任一項之方法，其中個體經測定具有小於40 kg之體重，且在各次投與中向該個體投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段之量為60 mg。

[F20]如F5至E18中任一項之方法，其中個體經測定具有小於40 kg之體重，且在各次投與中向該個體投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段之量為120 mg。

[F21]如F5至F18中任一項之方法，其中個體經測定具有介於40與100

kg之間之體重，且在各次投與中向該個體投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段之量為120 mg。

[F22]如F5至F18中任一項之方法，其中個體經測定具有介於40與100 kg之間之體重，且在各次投與中向該個體投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段之量為180 mg。

[F23]如F5至F18中任一項之方法，其中個體經測定具有大於100 kg之體重，且在各次投與中向該個體投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段之量為180 mg。

[F24]如F5至F18中任一項之方法，其中個體經測定具有大於100 kg之體重，且在各次投與中向該個體投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段之量為240 mg。

[F25]如F5至F24中任一項之方法，其中向個體皮下投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[F26]如F5至F25中任一項之方法，其中每兩週一次(Q2W)持續三次，且其後每四週一次(Q4W)向個體投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

[F27]如F1至F26中任一項之方法，其中免疫抑制療法(IST)與IL-6抑制劑同時向個體投與。

[F28]如F27之方法，其中該IST包含一或多種免疫抑制劑，該一或多種免疫抑制劑包括選自由硫唑嘌呤(AZA)、黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)及經口皮質類固醇(OCS)組成之群中之至少一者。

[F29]如F28之方法，其中該免疫抑制劑包含普賴松或普賴蘇穠。

[F30]如F1至F29中之任一項之方法，其中向個體投與IL-6抑制劑延

遲自投與IL-6抑制劑至CNS之脫髓鞘疾病之復發第一次出現之時間，該脫髓鞘疾病之特徵為存在抗MOG抗體。

[F31]如F30之方法，其中向個體投與IL-6抑制劑降低以下中之一或多者：

- (a)特徵為存在抗MOG抗體的CNS之脫髓鞘疾病之復發率；
- (b)神經軸MRI上之活動性病變率；
- (c)接受救援療法之個體的比例；或
- (d)住院患者住院治療之比率。

[F32]如F1至F31中任一項之方法，其中向個體投與IL-6抑制劑提高個體之高對比度最佳矯正視敏度(BCVA)或低對比度視敏度(LCVA)、國家眼科研究所視覺功能問卷-25 (NEI VFQ-25)綜合評分或分量表評分、EuroQol EQ-5D-5L評分或SF-36v2健康調查(SF-36v2)評分；或降低個體之擴展失能狀態量表(EDSS)評分、EDSS之功能系統評分(FSS)、簡式麥吉爾(McGill)疼痛問卷(SF-MPQ-2)評分或MOG-IgG效價。

本發明之有利作用

【0011】 本發明可提供一種用於治療MOGAD、預防MOGAD發作/復發或降低MOGAD發作/復發之風險的包含薩特利珠單抗之藥劑(醫藥組合物)。

【圖式簡單說明】

【0012】 [圖1]圖1顯示此III期、隨機分組、雙盲、安慰劑對照、多中心研究之研究設計。DB = 雙盲；IST = (基線/背景)免疫抑制治療；LA = 最後評估；LO = 最後觀測結果；PK = 藥物動力學；RA = 復發評估；RFA = 復發追蹤評估。注意：組A及組B：1:1隨機分組為薩特利珠單抗+/-

IST或安慰劑+/- IST。薩特利珠單抗或匹配安慰劑將根據基於體重之分層劑量方案投與：小於40 kg：60 mg或120 mg；介於40與100 kg之間：120 mg或180 mg；大於100 kg：180 mg或240 mg。

[圖2]圖2顯示分別在體重小於40 kg (30至40 kg)之患者、體重為100 kg或更低(40至100 kg)之患者及體重大於100 kg (100至160 kg)之患者中每4週投與60 mg、120 mg及180 mg薩特利珠單抗後，血清中之預測穩態暴露參數(最大濃度(C_{max})、谷值濃度($C_{谷值}$))及受體佔用率(RO)值。該等模擬基於2000個個體。 C_{max} 之預測顯示於上圖區， $C_{谷值}$ 顯示於中間圖區(C_{tr} =在給藥間隔結束時的穩態濃度)，且RO顯示於下圖區。點為模擬資料，其假定參與者中之抗藥物抗體(ADA)陽性比例與在視神經脊髓炎譜系障礙(NMOSD)研究中所觀測到的比例類似。已添加水平虛線以供參考。用於設定此III期研究初始劑量之假設為薩特利珠單抗在MOGAD中之藥物動力學類似於NMOSD中之藥物動力學。

【實施方式】

【0013】 本發明係關於一種用於治療抗MOG抗體陽性之個體之中樞神經系統(CNS)之脫髓鞘疾病或用於降低CNS之復發性脫髓鞘疾病之復發風險之藥劑(醫藥組合物)，該脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗髓鞘寡樹突神經膠質細胞醣蛋白(MOG)抗體，該復發性脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗MOG抗體，該藥劑(醫藥組合物)包含IL-6抑制劑作為活性成分。復發定義為在上一次發作後至少30天(若上一次發作為ADEM，則90天)出現之新臨床發作(新或惡化的急性症狀及臨床病徵，其可伴隨有急性脫髓鞘之MRI跡象)。

在另一態樣中，本發明亦關於一種IL-6抑制劑之用途，其用於製備

用以治療抗MOG抗體陽性之個體之CNS之脫髓鞘疾病或用於降低CNS之復發性脫髓鞘疾病之復發風險之藥劑，該脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗MOG抗體，該復發性脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗MOG抗體。

在又一態樣中，本發明係關於一種IL-6抑制劑，其用於治療抗MOG抗體陽性之個體之CNS之脫髓鞘疾病或降低CNS之復發性脫髓鞘疾病之復發風險，該脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗MOG抗體，該復發性脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗MOG抗體。

此外，本發明亦關於一種用於治療抗MOG抗體陽性之個體之CNS之脫髓鞘疾病或降低CNS之復發性脫髓鞘疾病的復發風險的套組，該脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗MOG抗體，該復發性脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗MOG抗體，該套組包含有包含IL-6抑制劑的醫藥組合物及指示向個體投與該醫藥組合物之藥品說明書或標籤。

此外，本發明亦關於一種在抗MOG抗體陽性個體中治療患有CNS之脫髓鞘疾病之個體或降低CNS之復發性脫髓鞘疾病之復發風險的方法，該脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗MOG抗體，該復發性脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗MOG抗體，該方法包含向個體投與有效量之IL-6抑制劑。

本發明之「IL-6抑制劑」為阻斷IL-6之信號轉導且抑制IL-6之生物活性的物質。IL-6抑制劑較佳為抑制IL-6與IL-6受體之間及/或IL-6/IL-6受體複合物與gp130之間之結合的物質。本發明之IL-6抑制劑之實例包括但不特別限於抗IL-6抗體或其抗原結合片段、抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段、抗gp130抗體或其抗原結合片段、IL-6變異體、可溶性IL-6受體變異體、或IL-6或IL-6受體之部分肽及顯示類似活性之低分子量物質。本發明之IL-6抑制劑之實例較佳可為抗IL-6抗體或其抗原結合片段，或抗IL-6

受體抗體或其抗原結合片段，更佳為抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段，視情況為人類化抗體。

【0014】 在本發明之一些實施例中，IL-6抑制劑為抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段，其包含有包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的重鏈可變區(VH) CDR1、包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的輕鏈可變區(VL) CDR1、包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的VL CDR2及包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列的VL CDR3。在本發明之某些實施例中，抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段包含有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的VL。在本發明之某些實施例中，IL-6抑制劑為抗IL-6受體抗體，其包含有包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的輕鏈。在本發明之某些實施例中，IL-6抑制劑為薩特利珠單抗，其為一種抗IL-6受體抗體。

【0015】 在本發明之某些實施例中，以抗MOG抗體之存在為特徵的CNS之脫髓鞘疾病為髓鞘寡樹突神經膠質細胞醣蛋白抗體相關疾病(MOGAD)。在某些實施例中，MOGAD之特徵在於(i)藉由基於細胞之分析，MOG-IgG之血清陽性，及(ii)以下中之任何一或多者之2次或更多次發作：視神經炎(ON) (例如慢性復發性發炎性視神經病變(CRION))、橫貫性脊髓炎(TM) (例如縱向廣泛橫貫性脊髓炎(LETM))、短節段橫貫性脊髓炎(STM))、急性彌漫性腦脊髓炎(ADEM)、腦幹腦炎、腦皮質炎、伴有脫髓鞘之腦幹症候群、伴有脫髓鞘之小腦症候群及伴有脫髓鞘之腦症候群。在某些實施例中，MOGAD為不同於選自由抗水孔蛋白-4 (AQP4)抗體陽性NMOSD、多發性硬化症(MS)及抗NMDAR自體免疫腦炎組成之群

中之至少一者的疾病。

【0016】 儘管許多上述症狀與AQP4陽性NMOSD及MS之典型表現重疊，但MOGAD藉由血清或CSF中偵測到抗MOG-IgG而區別於此等替代自體免疫疾病。因此，在某些實施例中，本發明可應用於抗水孔蛋白-4 (AQP4)抗體陰性之個體。MOG-IgG血清陽性可使用基於細胞之分析(CBA)，諸如Lopez-Chiriboga AS等人, JAMA Neurol. 2018年11月1日;75(11):1355-1363中所描述確定。需要組合相容的臨床及放射表型(諸如Jarius S等人, J Neuroinflammation. 2016;13(1):280；及Chen JJ等人, Curr Opin Neurol. 2020;33(1):47-54中所描述)及MOG-IgG之血清陽性來確定診斷。

【0017】 儘管一些患者，尤其兒童可患有單相病程，但約80%之成人患者表現出高度復發性病程(Jarius等人J Neuroinflammation. 2016;13(1):280；Hyun等人J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;88(10):811-817；Mult Scler Relat Disord. 2019;30:231-235)。威信患有復發性疾病病程之青少年之比例與成人類似(Bruijstens等人Eur J Paediatr Neurol 2020b;29:32-40；Cobo-Calvo等人Ann Neurol. 2021;89(1):30-41)，MOGAD相關失能為發作/復發驅動的，因此預防復發很重要。當前MOGAD治療範例包括使用皮質類固醇伴隨或不伴隨靜脈內免疫球蛋白(IVIg)或血漿置換(PLEX)以用於急性發作治療，及憑經驗選擇之習知類固醇節用IST及利妥昔單抗(RTX)以用於預防復發(Stiebel-Kalish等人Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019;6(4):e572；Chen等人Neurology. 2020;95(2):e111-e120；Chen及Bhatti Curr Opin Neurol. 2020;33(1):47-54；Hegen及Reindl, Ther Adv Neurol Disord.

2020;13:1756286420945135 ; Whittam等 人J Neurol. 2020a;267(12):3565-3577)。最近文獻指示與眾多短期及長期不良效應相關之此等藥品通常僅部分有效(Chen等人2020;95(2):e111-e120 , Whittam等人Mult Scler Relat Disord. 2020b;44:102251 ; Durozard等人Ann Neurol. 2020;87(2):256-266 ; Cobo-Calvo等人Ann Neurol. 2021;89(1):30-41)。

【0018】 在某些實施例中，本發明之藥劑或醫藥組合物與免疫抑制療法(IST)組合使用。在某些實施例中，IST為一或多種免疫抑制劑，例如硫唑嘌呤(AZA)、黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)及經口皮質類固醇(OCS)，諸如普賴松及普賴蘇穉。

【0019】 在某些實施例中，本發明之藥劑或醫藥組合物可延遲自投與IL-6抑制劑至CNS之脫髓鞘疾病之復發第一次出現之時間，該脫髓鞘疾病之特徵為存在抗MOG抗體。在某些實施例中，本發明之藥劑或醫藥組合物可進一步降低以下中之一或多者：

- (a)特徵為存在抗MOG抗體的CNS之脫髓鞘疾病之復發率；
- (b)神經軸MRI上之活動性病變率；
- (c)接受救援療法之個體的比例；或
- (d)住院患者住院治療之比率。

【0020】 以抗MOG抗體之存在為特徵的CNS之脫髓鞘疾病(MOGAD)為一種難以實現完全緩解之自體免疫疾病。因此，即使沒有實現完全緩解，但減輕或改善症狀至可維持最小表現(MM)之水平或維持此類狀態，亦包括於「治療以抗MOG抗體之存在為特徵的CNS之脫髓鞘疾病」中。

【0021】 MOGAD之嚴重程度可使用例如MOG-IgG效價(例如在血

清樣品中)以及EDSS、FSS、BCVA、HCVA、LCVA、NEI VFQ-25、EQ-5D-5L、SF-36v2及/或SF-MPQ-2進行評估。此等評估之細節描述於下文實例中。例如，對於NEI VFQ-25，綜合評分及分量表評分在0至100之範圍內，其中評分愈高指示視覺相關功能愈好。因此，本發明之醫藥組合物可提高個體之NEI VFQ-25評分。對於EQ-5D-5L，評分愈高指示健康狀況愈好。因此，本發明之醫藥組合物可提高EQ-5D-5L評分。對於SF-36v2，評分愈高指示健康狀況愈好。因此，本發明之醫藥組合物可提高SF-36v2評分。對於SF-MPQ-2，較低評分等於較低疼痛，而較高評分等於較高疼痛。因此，本發明之醫藥組合物可降低SF-MPQ-2評分。較高MOG-IgG效價(例如，在血清樣品中)可視為MOGAD發作/復發風險較高。

因此，在某些實施例中，與未應用本發明之個體相比，本發明可降低已應用本發明之個體中之MOG-IgG效價及/或提高EDSS、FSS、BCVA、LCVA、NEI VFQ-25、EQ-5D-5L、SF-36v2及/或SF-MPQ-2中之一或多者的評分或分數。

【0022】 本發明治療MOGAD或降低復發性MOGAD之復發風險之功效可使用上述評估項且藉由在將本發明應用於個體(例如患者)之前及之後定量量測MOGAD之嚴重程度且確認嚴重程度之變化是否為統計學上顯著來評估。替代地，可比較應用本發明之患者組與未應用本發明之組(亦即安慰劑組)的變化或差異。例如，在應用本發明前，可在患者中確定如上文所描述之用於量測MOGAD之嚴重程度的一或多種評分或分數作為基線；在應用本發明某一時段後，可確定患者之MOGAD嚴重程度，且可隨後確定相比於基線之嚴重程度的改善。上述評估準則可用作定量評估之準

則。在上述任一評估標準中，當相比於在應用本發明前(基線)投與後既定患者之評分或分數之改變，或在應用本發明之一組患者與不應用本發明之一組患者之間的評分或分數之差值在統計學上顯著時，可稱本發明有效治療MOGAD或預防MOGAD復發(或降低其風險)。當患者之MOGAD程度嚴重時，一些MOGAD評估評分或分數(諸如EDSS評分、EDSS之FSS、SF-MPQ-2評分及/或MOG-IgG效價)將較高而其他將較低，且當程度輕微時，其變得較低。因此，期望評估標準之此等評分或分數之變化或差值減小。另一方面，當患者之MOGAD程度嚴重時，其他MOGAD評估評分或分數，諸如高對比度BCVA、LCVA、NEI VFQ-25綜合評分或分量表評分、EuroQol EQ-5D-5L評分及/或SF-36v2評分將較低，且當程度輕微時，其變得較高。因此，期望評估標準之此等評分或分數之變化或差值增加。

【0023】 用於評估功效之應用本發明(例如投與本發明之藥劑或醫藥組合物)給定時段不受特定限制且包括1週、2週、4週、8週、12週、24週、48週、1年、2年、3年、4年及5年，且時段可比例示時段更短或更長。

【0024】 在本發明中，患有以抗MOG抗體之存在為特徵的CNS之脫髓鞘疾病的患者可例如每兩週(Q2W)持續三次(亦即在時間零及同樣在2週及4週時)，且其後每四週(Q4W)接受本發明之治療(例如藥劑、醫藥組合物、方法或其類似者)。在一些實施例中，患者可經由皮下投與途徑接受含於本發明之藥劑或組合物中之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

【0025】 除本發明之抗MOG抗體陽性個體的以存在抗髓鞘寡樹突神經膠質細胞糖蛋白(MOG)抗體為特徵的中樞神經系統(CNS)之脫髓鞘疾病

的治療以外，本發明亦用於降低抗MOG抗體陽性個體以存在抗MOG抗體為特徵的CNS之復發性脫髓鞘疾病，諸如MOGAD之復發風險。在本發明中，復發風險之降低包括但不限於延遲以抗MOG抗體之存在為特徵的CNS之脫髓鞘疾病之復發、降低其復發頻率或降低其復發嚴重程度，或降低其復發對救援療法之需求。

【0026】 本發明中所使用之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段結合至IL-6受體，抑制IL-6與IL-6受體之結合，阻斷IL-6之信號轉導且抑制IL-6之生物活性。

【0027】 本發明中所使用之抗IL-6受體抗體可使用已知方法獲得。特定言之，本發明中所使用之抗IL-6受體抗體較佳為衍生自哺乳動物之單株抗體。衍生自哺乳動物之單株抗體包括藉由融合瘤產生之彼等單株抗體，及藉由已使用基因工程改造方法經含有抗體基因之表現載體轉化的宿主產生之彼等單株抗體。

【0028】 本發明中之「IL-6受體抗體」之較佳實例包括藉由修飾托珠單抗之可變區及恆定區產生之人類化抗IL-6受體抗體，特定言之，包含有包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的重鏈CDR2、包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的重鏈CDR3、包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的輕鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的輕鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列的輕鏈CDR3的抗體。

【0029】 本發明中之更佳抗體包括包含有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的輕鏈可變區之抗體。仍更佳為包含有包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的重鏈(薩特利珠單

抗(通用名稱)；SA237(專用名稱)之重鏈)及包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的輕鏈(薩特利珠單抗之輕鏈)之抗體。薩特利珠單抗(專用名稱：SA237)尤其較佳。

【0030】 基於指示「視神經脊髓炎譜系病症(包括視神經脊髓炎)復發的預防(prevention of relapses of neuromyelitis optica spectrum disorder (including neuromyelitis optica))」，薩特利珠單抗已在許多國家(包括日本、美國及歐洲)獲得政府銷售批准。在針對視神經脊髓炎譜系病症(NMOSD)及/或視神經脊髓炎(NMO)之患者群體的國際聯合III期臨床試驗(SA-307JG/BN40898研究及SA-309JG/BN40900研究)期間確定之安全性概況大部分為有利的。未報導死亡病例。在薩特利珠單抗組中經歷嚴重不良事件之患者的百分比與安慰劑組中大致相同。兩組在引起測試藥物投與中止之不良事件之頻率或引起藥物停藥之不良事件之頻率上不存在太大差異。SA-309JG研究(其為單藥試驗)與SA-307JG研究(其為與先前存在之療法(經口類固醇及/或免疫抑制劑)之組合試驗)之間的安全性概況類似。

【0031】 此類抗體可根據WO2010/035769、WO2010/107108、WO2010/106812等中所描述之方法獲得。特定言之，可使用熟習此項技術者已知之基因重組技術，基於上述IL-6受體抗體之序列產生抗體(參見例如Borrebaeck CAK及Larrick JW, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, 由MACMILLAN出版公司在英國出版, 1990)。重組抗體可藉由自融合瘤或產生抗體之細胞(諸如產生抗體之致敏淋巴球)選殖編碼抗體之DNA、將該DNA插入至適當載體中及將該載體引入至宿主(宿主細胞)中以產生該抗體來獲得。

【0032】 此類抗體可使用但不限於習知用於抗體純化之分離及純化

方法來分離及純化。例如，抗體可藉由適當選擇及組合管柱層析、過濾、超濾、鹽析、溶劑沈澱、溶劑萃取、蒸餾、免疫沈澱、SDS-聚丙烯醯胺凝膠電泳、等電聚焦、透析、再結晶等來分離及純化。

【0033】 本發明中使用之抗體可為與各種分子，諸如聚乙二醇(PEG)、放射性物質及毒素結合之結合抗體。此類結合抗體可藉由對所獲得之抗體進行化學修飾來獲得。本領域已確立抗體修飾之方法。因此，本發明中之術語「抗體」涵蓋此類結合抗體。

【0034】 本發明中所使用之抗體可為抗體片段(亦稱為抗體之抗原結合片段)或其經修飾之產物，只要其可適用於本發明即可。例如，抗體片段包括Fab、F(ab')₂、Fv及單鏈Fv(scFv)，其中H鏈及L鏈之Fv經由適合連接子連接。

特定言之，抗體片段係藉由用酶(諸如木瓜蛋白酶或胃蛋白酶)處理抗體，或替代地藉由構築編碼此等抗體片段之基因且將其引入表現載體中，且隨後在適合的宿主細胞中表現載體來產生(參見例如，Co, M. S.等人, *J. Immunol.* (1994) 152, 2968-2976；Better, M. & Horwitz, A. H., *Methods in Enzymology* (1989) 178, 476-496；Plueckthun, A. & Skerra, A., *Methods in Enzymology* (1989) 178, 497-515；Lamoyi, E., *Methods in Enzymology* (1989) 121, 652-663；Rousseaux, J.等人, *Methods in Enzymology* (1989) 121, 663-666；及Bird, R. E.等人, *TIBTECH* (1991) 9, 132-137)。

【0035】 scFv可藉由連接抗體之H鏈V區及L鏈V區獲得。在此scFv中，H鏈V區及L鏈V區經由連接子，較佳經由肽連接子連接(Huston, J. S.等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1988) 85, 5879-5883)。scFv中之H及L

鏈之V區可源自任一上述抗體。用於連接V區之肽連接子包括例如由12至19個胺基酸殘基組成之任意單鏈肽。

【0036】 編碼scFv之DNA可藉由使用定義DNA部分末端之引子對，用PCR擴增模板序列中編碼所需胺基酸序列之該部分來獲得，其中將編碼前述抗體之H鏈或H鏈V區之DNA及編碼L鏈或L鏈V區之DNA用作模板，且隨後用編碼肽連接子部分之DNA及定義連接子兩端之引子對以使得其可連接至H鏈及L鏈中之各者，進一步擴增所擴增之DNA部分。

一旦製備編碼scFv之DNA，便可根據習知方法獲得包含該DNA之表現載體及用該表現載體轉化之宿主。另外，scFv可根據習知方法藉由使用宿主獲得。

與上述類似，抗體片段可藉由獲得其基因、表現其、且隨後使用宿主產生。

【0037】 在本發明中，「作為活性成分」意謂成分作為主要活性成分包含於醫藥組合物中，且除非特別指示，否則其含量不受限制，只要本發明所使用之抗體或其抗原結合片段作為醫藥成分包括在內即可。

【0038】 含於本發明之藥劑或組合物中之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段的劑量不受特別限制，且實例包括每次投與50至800 mg抗體，較佳60至240 mg抗體，且更佳每次投與60 mg、120 mg、180 mg或240 mg抗體。含於本發明之藥劑或組合物中之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段的劑量可視患者之體重而變化。在本發明之某些實施例中，體重小於40 kg之個體之抗IL-6受體抗體或抗原結合片段的適合劑量為60 mg或120 mg；體重介於40 kg與100 kg之間之個體的適合劑量為120 mg或180 mg；且體重大於100 kg之個體的適合劑量為180 mg或240 mg。經由任何途徑

向個體投與包含本發明之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段之藥劑或組合物，該途徑包括但不限於皮下、靜脈內、肌內及藉由輸注。一較佳實施例為皮下投與。

【0039】 在本發明之某些實施例中，在初始時段期間向個體投與兩個或更多個連續劑量的含於本發明之藥劑或組合物中之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段，其中在初始時段期間投與之劑量間隔有第一劑量間隔(亦稱為比常規劑量間隔短的劑量間隔)，例如20週、8週、4週或兩週；且在初始時段之最終劑量投與後，等待長於第一劑量間隔之第二劑量間隔，且隨後向人類患者投與含於本發明之藥劑或組合物中之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段之劑量，其中視情況在初始時段之最終劑量投與後投與多個連續劑量，且其間隔有第二劑量間隔(亦稱為「常規劑量間隔」)，該第二劑量間隔不受特定限制，但其比第一劑量間隔更長。第二劑量間隔之實例包括1天至24週，較佳2週至8週，更佳3週至5週，且甚至更佳4週)。

在本發明之某些實施例中，每兩週(Q2W)持續三次，且其後每四週(Q4W)向個體投與含於本發明之藥劑或組合物中之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

【0040】 含於本發明之藥劑或組合物中之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段的較佳投與時間表可例如藉由監測疾病之病狀及血液測試值之變化來適當延長投與間隔來調整。

【0041】 本發明亦提供一種用於本發明之方法的製品，諸如套組、裝置及其類似物，其含有本發明之醫藥組合物或藥劑。本發明之醫藥組合物或藥劑包含如本文所描述之IL-6抑制劑。該製品可與其他醫藥學上可接受之載劑或介質，或描述如何使用套組之說明手冊等一起封裝。

【0042】 在一個實施例中，製品包含容器及容器上之標籤或與容器相關之藥品說明書。適合容器包括例如瓶子、小瓶、注射器(包括預填充注射器及自動注射器)、IV溶液袋等。容器可由多種材料(諸如玻璃或塑膠)形成。在一個實施例中，容器容納單獨組合物或該組合物與可有效治療、預防及/或診斷病狀之另一組合物之組合，且可具有無菌接管口(例如容器可為具有可由皮下注射針刺穿之塞子的注射器、自動注射器、靜脈內溶液袋或小瓶)。組合物中之至少一種活性成分為IL-6抑制劑，較佳為抗IL-6受體抗體，且更佳為如本發明所描述之薩特利珠單抗。

【0043】 在一個實施例中，作為如上文所描述之本發明製品的裝置可為經由任何投藥途徑，諸如靜脈內、皮下或其類似途徑注射之預填充注射器，其包含在醫藥學上可接受之賦形劑中的固定劑量之IL-6抑制劑，較佳抗IL-6受體抗體，且更佳如本發明所描述之薩特利珠單抗。在另一實施例中，裝置可為用於皮下投與之自動注射器，其包含在醫藥學上可接受之賦形劑中的固定劑量之IL-6抑制劑，較佳抗IL-6受體抗體，且更佳如本發明所描述之薩特利珠單抗。在某些實施例中，諸如預填充注射器及自動注射器之裝置可包含60 mg、120 mg、180 mg或240 mg之薩特利珠單抗。

【0044】 在本發明中，標籤或藥品說明書指示醫藥組合物或藥劑用於治療所選病狀。此外，製品可包含(a)其中含有組合物之第一容器，其中該組合物包含IL-6抑制劑，較佳抗IL-6受體抗體，且更佳如上文所描述之薩特利珠單抗；及(b)其中含有組合物之第二容器，其中該組合物包含另一治療劑。本發明之此實施例中之製品可進一步包含指示組合物可用於治療特定病狀之藥品說明書。替代地或另外，製品可進一步包含第二(或第三)容器，其包含醫藥學上可接受之緩衝液，諸如抑菌性注射用水

(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)及右旋糖溶液。其可進一步包括就商業及使用者觀點而言所期望之其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

【0045】 藥品說明書

術語「藥品說明書」用以指通常包括於治療性產品之商業包裝中的說明書，其含有關於與使用此類治療性產品有關之適應症、用法、劑量、投與、組合療法、禁忌及/或警告的資訊。

【0046】 本發明之醫藥組合物或藥劑可藉由必要時與適合的醫藥學上可接受之載劑、媒劑等混合來調配以產生凍乾調配物或溶液調配物。適合的醫藥學上可接受之載劑及媒劑包括例如滅菌水、生理鹽水、穩定劑、賦形劑、抗氧化劑(諸如抗壞血酸)、緩衝劑(諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽、組胺酸及其他有機酸)、防腐劑、界面活性劑(諸如PEG及Tween)、螯合劑(諸如EDTA)及黏合劑。調配物中亦可含有其他低分子量多肽、蛋白質(諸如血清白蛋白、明膠及免疫球蛋白)、胺基酸(諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、麩胺酸、天冬胺酸、甲硫胺酸、精胺酸及離胺酸)、糖及碳水化合物(諸如多醣及單醣)及糖醇(諸如甘露糖醇及山梨糖醇)。當製備注射用水性溶液時，可使用生理鹽水及包含葡萄糖及其他佐劑(諸如D-山梨糖醇、D-甘露糖、D-甘露糖醇及氯化鈉)之等張溶液；且可組合使用適合的增溶劑，諸如醇(例如乙醇)、多元醇(諸如丙二醇及PEG)及非離子界面活性劑(諸如聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、泊洛沙姆188及HCO-50)。藉由將玻尿酸酶混合至調配物中，可皮下投與較大流體體積(Expert Opin. Drug Deliv. 2007年7月; 4(4): 427-40)。此外，注射器中可預填充本發明之醫藥組合物。溶液調配物可根據WO2011/090088中描述之方法製備。

【0047】 必要時，本發明之醫藥組合物或藥劑可囊封於微膠囊(例如由羥甲基纖維素、明膠、及聚(甲基丙烯酸甲酯)製成之彼等微膠囊)中，或併入至膠態藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)中(參見例如「Remington's Pharmaceutical Science第16版」，Oslo編(1980))。亦已知用於製備作為控制釋放醫藥劑之醫藥劑的方法，且此類方法可應用於本發明之醫藥組合物(Langer等人, J. Biomed. Mater. Res. 15: 267-277 (1981)；Langer, Chemtech. 12: 98-105 (1982)；美國專利第3,773,919號；歐洲專利申請公開案第EP 58,481號；Sidman等人, Biopolymers 22: 547-556 (1983)；及EP 133,988)。

【0048】 含於本發明之藥劑或組合物中之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段可經由任何適當途徑向患者投與。例如，其可藉由推注注射或藉由連續輸注經靜脈內、肌內、腹膜內、腦脊髓內、經皮、皮下、關節內、舌下、滑膜內、經口、藉由吸入、局部或外部投與患者持續一段時間。靜脈內投與或皮下投與為較佳的。在本發明之某些實施例中，向個體皮下投與含於本發明之藥劑或組合物中之抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

【0049】 本文中所引用之所有先前技術參考文獻均以引用之方式併入本說明書中。

實例

【0050】 在下文中，將參考實例具體地描述本發明，但不應將本發明解釋為受限於此。

【0051】 實例1：薩特利珠單抗(SA237)之製備

一種抗體，其通用名稱為薩特利珠單抗(且專用名稱SA237)，為專利文獻WO 2010/035769中所描述之IL-6受體抗體，其包含具有SEQ ID NO:

26 (本說明書中之SEQ ID NO: 3)之胺基酸序列的重鏈及具有SEQ ID NO: 29 (本說明書中之SEQ ID NO: 4)之胺基酸序列的輕鏈，根據彼專利文獻之描述所製備。重鏈可變區之胺基酸序列展示於SEQ ID NO: 1中，而輕鏈可變區之胺基酸序列展示於SEQ ID NO: 2中。使用所製備之抗體，藉由專利文獻WO 2011/090088中描述之方法製備皮下投與製劑。

【0052】 實例2：III期、隨機分組、雙盲、安慰劑對照、多中心研究

1. 研究設計

1.1 總體設計

1.1.1 研究設計之概述

此III期、隨機分組、雙盲(DB)、安慰劑對照、多中心研究經設計以評估薩特利珠單抗相比於安慰劑作為單一療法或基線/背景IST之補充(附加)以預防MOGAD復發之功效、安全性、藥物動力學及藥效學。

【0053】 該研究將包括長達28天之篩選期及事件驅動之DB治療期。

【0054】 在篩選期期間，將評估個體參與研究之合格性。

【0055】 此研究將在全球招募階段的所有地點招募大約152名MOGAD參與者。

【0056】 研究方案提供於圖1中。

【0057】 1.1.2 雙盲治療期

在DB治療期期間，參與者將以1:1比率隨機分組以接受薩特利珠單抗(基於體重60、120或180 mg)或安慰劑作為單一療法或基線/背景IST的附加療法以用於預防MOGAD復發。

【0058】 隨機分組將基於以下進行分級：

-- 基線/背景IST之使用

-- 區域

【0059】 將在第0週、第2週、第4週及其後每4週(Q4W)向所有參與者皮下投與盲法研究藥物直至DB治療期結束。

【0060】 藥物動力學中期分析

將在DB治療期期間進行藥物動力學(PK)資料之中期分析。

中期分析之目的為確認實現之薩特利珠單抗暴露(及預測受體佔用率[RO])在目標範圍內。基於中期PK分析之結果及預先指定之準則，若需要達到目標濃度，則可增加研究藥物劑量(參見第1.3節)。

【0061】 基線/背景免疫抑制療法

在此研究中允許之基線/背景免疫抑制療法為AZA、MMF、研究中進行方案定義之OCS漸減(taper)的基線OCS，及AZA或MMF與研究中進行方案定義之OCS漸減的基線OCS之組合。

參與者應在整個DB治療期期間保持穩定劑量之AZA或MMF (除了由於安全性原因減少劑量或中止之外，參見第3.2.1.1節)。

【0062】 1.1.3 MOGAD復發之診斷準則

此研究所定義之MOGAD復發為如研究員所確認，在臨床(神經及眼科)檢查中出現新或惡化急性神經症狀伴隨客觀變化(臨床發現或體徵)持續超過24小時。該症狀必須由MOGAD引起，亦即，必須排除混雜臨床因素(例如，發熱、感染、受傷、情緒變化、不良藥品反應或其他神經病症)。MOGAD發作可影響CNS之四個主要區域，導致相應臨床症候群(呈現、表現或表型)：

- 視神經，引起視神經炎
- 脊髓，引起橫貫性脊髓炎

- 腦幹及/或小腦，引起腦幹/小腦症候群
- 腦，引起急性彌漫性腦脊髓炎(ADEM)或其他伴有脫髓鞘之腦症候群(腫脹性病變，伴有癲癇發作之皮質疾病)。

【0063】 此等區域可在發作期間同時受到影響(例如發作可由同時發生的視神經炎及橫貫性脊髓炎或視神經炎及ADEM組成)。

【0064】 四個相關域/CNS區域(視神經、脊髓、腦幹及/或小腦、腦)中MOGAD復發之診斷(參見表1)將基於涉及以下之準則：

- 持續超過24小時之新或惡化急性神經症狀之描述
- 身體檢查(包括神經系統)及生命徵象之發現
- 由獨立評估員確定之擴展失能狀態量表(EDSS)之功能系統評分(FSS)
- 由獨立評估員確定之眼科檢驗結果，包括高對比度視敏度(HCVA)及低對比度視敏度(LCVA)、相對傳入瞳孔缺陷(RAPD)之評估及視盤之外觀(新視盤腫脹之存在)
- 利用釷的全神經軸磁共振成像(MRI)掃描

【0065】 在臨床發現模稜兩可或非特異性之情況下，將使用神經軸MRI上至少一個相應的活動性病變之證據進行確認。

【0066】 視神經炎發作係基於高對比度最佳矯正視敏度(BCVA)變化以及其他臨床病徵，其包括LCVA變化、RAPD (特定為受累眼中之新RAPD或對側眼睛中之RAPD失去)或受累眼中之新視盤腫脹。若其他臨床病徵不存在或模稜兩可，且參與者在復發前就診時視敏度為數指(count-finger, CF)或更差，則需要MRI來證明在前視覺路徑中存在活動性病變。

【0067】 橫貫性脊髓炎發作係基於將受此類發作影響之EDSS之錐體、感覺或腸及膀胱FSS的變化。在較輕的脊髓炎病例中，確認需要鑑定

脊髓MRI上之活動性病變。

【0068】 對於涉及腦幹及/或小腦的發作(伴有脫髓鞘之腦幹及/或小腦症候群)，需要腦幹及/或小腦FSS中之變化以及鑑定腦幹及/或小腦中1或更多個適當定位的活動性MRI病變。

【0069】 對於涉及腦的發作(伴有脫髓鞘之腦症候群)，需要腦、感覺、或錐體FSS之變化以及鑑定1或更多個適當定位的活動性MRI腦病變或ADEM特異性成像準則(Pohl等人2016)。

【0070】

[表1]

MOGAD復發準則

復發症候群	症狀 ^a (實例)
視神經炎(單側或雙側 ^b)	-- 視覺模糊、視覺喪失、視覺盲點 -- 眼球運動時或因其惡化的眼或眼眶後疼痛/不適 -- 對比敏感性障礙 -- 難以感知色彩；物體，尤其紅色物體，呈現「褪色」
橫貫性脊髓炎	-- ≥ 1個肢端無力 -- 頸部以下之麻木及/或感覺異常 -- 腸及膀胱功能異常 -- 深度或神經根或神經病變性疼痛 -- 新萊爾米病症(Lhermitte's sign)
伴有脫髓鞘之腦幹及小腦症候群	-- 複視 -- 振動幻覺 -- 面部麻木 -- 面部無力 -- 聽力損失 -- 眩暈 -- 發音困難 -- 吞咽困難 -- 協調困難
伴有脫髓鞘之腦症候群	-- ADEM：多種神經症狀及腦病(意識改變) -- 其他腦症候群：多種神經症狀 -- 其他腦症候群：新發癲癇

^a 新症狀之急性發作或現有症狀之惡化必須持續24小時或更長。

^b 雙側視神經炎(ON)之診斷需要在兩隻眼睛中存在症狀、核心臨床病徵及其他診斷要求。

【0071】自MOGAD復發發作之30天內(或在90天內，在ADEM之情況下)發生的由MOGAD引起之新或惡化急性神經症狀及臨床病徵視為同一復發。救援療法開始後症狀再現且不符合新復發準則表示所謂的MOGAD突發 (flare-up) 發作(Bruijstens等人2020b；Bruijstens等人2020c)。

【0072】個別參與者之後續復發及MOGAD突發發作之診斷將基於與第一次MOGAD復發相同的準則且涉及相同的評估。

【0073】復發評估應在任何救援療法開始之前進行。關於細節，參見第4.1.1節。

【0074】 1.2 研究設計之基本原理

1.2.1 研究群體之基本原理

該研究將研究薩特利珠單抗在MOGAD參與者中之功效及安全性。篩選時之MOG-IgG血清陽性必須使用基於細胞之分析(CBA)測定，因為該分析為唯一一種允許偵測疾病相關抗MOG抗體之分析類型。必須排除具有重疊臨床特徵之替代診斷，包括MS。

【0075】研究計劃招募篩選時EDSS評分為0至6.5及雙眼BCVA優於20/800之參與者，該等參與者在篩選前12個月內經歷至少一次有記錄的MOGAD復發，或在最近24個月內經歷至少兩次發作。使用穩定劑量之AZA或MMF下進入研究之參與者必須在接受背景療法時經歷MOGAD發作。選擇具有近期疾病活動證據之MOGAD參與者視為適合於允許在短時間範圍及少量研究群體中估計薩特利珠單抗之治療效果。

【0076】 1.2.2 納入青少年參與者之基本原理

納入青少年參與者由若干論斷支持。首先，在MOGAD兒童及成人患

者中基礎發病機制視為相同，由外周產生之抗MOG-IgG驅動，其在BBB破壞的情況下導致脫髓鞘(Spadaro等人2018；Reindl及Waters 2019)。其次，青少年及成人MOGAD患者之臨床表型(MOGAD發作/復發之類型)及疾病病程類似。ADEM及其他類型之腦受累在11歲以上之患者(青少年及成人)中更不頻繁(Hacohen等人2018, Baumann等人2018)。在此等患者中，單獨或組合的視神經炎及橫貫性脊髓炎為最常見之發作類型。年齡相關表型差異已歸因於兒童腦發育及CNS成熟之不同階段MOG表現之變化(Bruijstens等人2020a)。第三，主要治療類型(包括發作/復發之救援治療及預防復發之長期/維持治療)在成人及兒童MOGAD患者中係相同的。

【0077】 III期研究要求參與者在評估失能、疼痛及一般健康方面為可靠見證人。青少年被認為能夠配合試驗程序。

【0078】 已在9名知情同意時年齡為12至<18歲(平均年齡為15歲)青少年NMOSD患者中研究薩特利珠單抗，其中7名參與者在臨床截止日期(CCOD)前在研究BN40898之DB治療期隨機分組進行主要功效及安全性報導。薩特利珠單抗在此等NMOSD兒童患者中之安全性概況大體上與成人群體中觀測到之概況一致。青少年參與者中所報導之所有不良事件均為輕度或中度嚴重程度且消退。青少年參與者中無一者因不良事件而中止研究。在接受成人劑量方案(120 mg Q4W)之12歲至<18歲之NMOSD患者中獲得的資料顯示，在考慮體重時，薩特利珠單抗之暴露與成人群體無顯著不同。

【0079】 1.2.3 選擇准許基線/背景治療之基本原理

此III期研究將招募未接受MOGAD維持治療(慢性復發預防治療)、接受穩定劑量之AZA或MMF且復發預防次佳、或接受基線OCS的參與者，

因為研究之目標為在整個治療史中招募具有代表性及普遍性的群體。

【0080】 1.2.4 選擇對照療法之基本原理

在此研究中，安慰劑將用作比較劑以提供來自暴露於實驗療法之參與者的安全性及功效資料之客觀證據。在隨機分組對照干預試驗中，尚未有確立安全性及功效概況之MOGAD療法。另外，回溯性病例系列強有力地表明，一些MS疾病緩解療法(IFN- γ 、醋酸格拉替雷、特立氟胺、反丁烯二酸二甲酯、克拉屈濱、芬戈莫德、那他珠單抗及阿倫單抗)使疾病惡化(Cobo-Calvo等人2021)。在尚未確立用於預防MOGAD復發之有效療法的情況下，在具有或不具有基線/背景IST之情況下使用安慰劑視為可接受的，尤其當選擇活性比較劑意味著要使用單一未經證實的藥劑時。將允許使用基線/背景療法以避免停止通常用於預防MOGAD復發之仿單標示外治療。

【0081】 1.2.5 選擇主要終點指標之基本原理

自隨機分組至第一次裁定之復發發作之時間的主要終點指標係基於若干因素選擇：復發性疾病病程、僅僅受發作驅動之神經失能。

【0082】 1.2.6 選擇次要終點指標之基本原理

已選擇裁定MOGAD復發之年化率、神經軸MRI上活動性病變之年化率、接受救援療法之參與者之比例及住院患者住院治療之年化率(定義為超過一個隔夜停留，不包括選擇性手術之彼等)作為次要終點指標來比較薩特利珠單抗相對於安慰劑之功效。

【0083】 預防復發及救援療法之相關使用及防止住院患者住院治療作為醫療保健利用手段為MOGAD患者之長期治療中之有意義的目標。

【0084】 預防復發之重要性已經以下事實強調：MOGAD之失能進

展據認為僅與發作相關且不由獨立於復發活動之進展驅動(Akaishi等人2021)。此外，CNS (全神經軸)之MRI為研究MOGAD病理學程度及演變之最客觀的可用方法。

【0085】 1.2.7 復發追蹤評估就診之基本原理

RFA就診將安排在RA就診後12週，以評估經裁定之MOGAD復發之結果。12週之時段係基於文獻定義，該文獻表明脫髓鞘疾病(包括MS及特發性脫髓鞘視神經炎)之發作/復發後的大部分恢復發生在前3個月內(Kantarci等人2019, Galetta等人2015)。儘管並未預期在12週時段內所有參與者均完全恢復，但此間隔亦允許安慰劑組中經歷裁定復發之參與者在自復發發作之相對較短時段內過渡至開放標籤之薩特利珠單抗。高劑量皮質類固醇之後OCS漸減通常用於治療MOGAD發作及預防突發發作及反彈復發 (Jarius等人2016; Ramanathan等人2018; Brujstens等人2020c; Whittam等人2020a)，因此持續使用普賴松/普賴蘇穩直至RFA就診，使所有參與者在開始開放標籤薩特利珠單抗前再次復發或突發的風險降至最低且允許對復發恢復進行一致評估。

【0086】 1.2.8 生物標記評估之基本原理

該研究將評估生物標記是否可輔助表徵薩特利珠單抗在MOGAD中之作用機制，提供薩特利珠單抗在MOGAD中之活性證據，或增加對MOGAD疾病生物學之瞭解及理解。探索性生物標記樣品將用於研究目的以鑑別路徑及/或疾病生物標記，包括但不限於反映神經炎症、CNS損傷、疾病活動或患者免疫表型之彼等生物標記。

【0087】 將收集藥效學(PD)生物標記樣品以評估回應於薩特利珠單抗治療的目標接合(例如IL-6及sIL-6R)。

【0088】 1.2.9 藥物動力學樣品收集時間表之基本原理

將在各研究藥物投與之前採集評估薩特利珠單抗之血清濃度的樣品以探究薩特利珠單抗在MOGAD群體中之藥物動力學。此評估將包括一系列共變數(例如性別、種族、年齡及體重)對薩特利珠單抗之藥物動力學的影響，及暴露與PD、功效、免疫原性及安全性終點指標之間的關係，以支持薩特利珠單抗在MOGAD群體中之推薦劑量。PK評估亦將用於為PK中期分析提供資訊以確認薩特利珠單抗在MOGAD群體中之適當劑量。

【0089】 1.2.10 中期藥物動力學分析之基本原理

自類風濕性關節炎患者之I期研究中收集之薩特利珠單抗PK及PD資料用於為NMOSD患者之III期研究之劑量選擇(120 mg Q4W)提供資訊，且此方案被證明安全且有效。儘管薩特利珠單抗在MOGAD患者中之PK被假定為類似於NMOSD患者中，但試驗委託者注意到薩特利珠單抗之藥物動力學可能存在群體差異。因此，MOGAD之III期設計計劃對PK資料進行中期分析，以確保參與者實現目標暴露(基於與NMOSD患者中之接近最大RO相關的彼等)，同時試驗委託者保持盲態，維持此關鍵研究之完整性。使用現有群體PK (popPK)模型(基於健康志願者及NMOSD患者之資料)之模擬已用於在最初提出之劑量未實現目標暴露的情況下定義替代劑量。

關於PK中期分析之更多細節提供於第1.3節及第5.4.1節中。

【0090】 1.2.11 免疫原性樣品收集之基本原理

在參與III期研究之大部分NMOSD患者中偵測到抗藥物抗體(ADA)。雖然觀測到ADA對PK之影響，但治療益處不受影響。

【0091】 ADA之血清樣品將與PK樣品並行採集，目的為評估

MOGAD群體中ADA之出現率及效價-時間曲線，及對薩特利珠單抗之暴露的影響，以及對安全性及功效的影響。ADA資料將包括在第8週PK資料之盲法審查中，以便解釋薩特利珠單抗濃度資料，以及基於全部研究資料集之後續分析。

【0092】 1.2.12 選擇分級因素之基本原理

隨機分組將針對基線之同時IST及區域進行分級。選擇此等因素以平衡治療組分配且預期該等因素對主要終點指標具有預後價值。包括同時IST使用以考慮取決於治療之功效及安全性中之潛在差異。包括區域以考慮潛在區域差異。

【0093】 1.3 劑量及時間表之理由

經由SC注射之體重分層劑量將用於此研究以調查薩特利珠單抗在MOGAD中之功效及安全性，如表2中所示。

【0094】

[表2]

用於研究用於治療MOGAD之薩特利珠單抗之III期研究的劑量方案

基線處之體重	劑量及方案
≥ 20 - < 40 kg	在第0、2、4週及其後Q4W經皮下注射投與60 mg
≥40- 100 kg	在第0、2、4週及其後Q4W經皮下注射投與120 mg
> 100 kg	在第0、2、4週及其後Q4W經皮下注射投與180 mg

PK = 藥物動力學；Q4W = 每4週。

【0095】 該劑量方案係基於資訊來源之組合，包括用於NMOSD之初始發展之薩特利珠單抗的PK、PD及安全性資料。

在NMOSD之III期研究中研究之120 mg固定劑量方案與大部分參與者在穩態($RO_{tr,ss}$)值下之高預測中值谷值RO (95%或更高)相關，且被證明在所有體重組中安全及有效。考慮到MOGAD中之預期類似目標表現，預期類似於NMOSD中之暴露亦在MOGAD中有效。

【0096】 預測 $RO_{tr,ss}$ 值 $<80\%$ 之少數NMOSD患者通常具有 >100 kg之基線體重，且儘管各體重組之安全性概況類似，但最輕的參與者之暴露超過維持接近最大 $RO_{tr,ss}$ 所需之彼等暴露。因此，試驗委託者使用現有popPK模型(基於健康志願者及NMOSD患者之資料)進行模擬，以估計在預期體重範圍內MOGAD患者實現相同的接近最大 $RO_{tr,ss}$ 值，使功效之潛力最大化所需的劑量。考慮到目標在兩種適應症(NMOSD及MOGAD)中相同且預期MOGAD具有類似目標表現，為此目的使用現有RO模型視為適當的。

【0097】 此等模擬(參見圖2)指示預期所提出之體重分層劑量方案實現類似於在NMOSD之III期研究中觀測到的最大穩態血漿藥物濃度中值及穩態值下谷值濃度，其與整個劑量間隔中接近最大RO相關。體重 >100 kg接受 180 mg之參與者之預測暴露範圍不超過在NMOSD之III期試驗中達到之最大暴露，因此仍在現有暴露安全性覆蓋範圍內。相反地，預期在 $20-40$ kg患者中 60 mg方案之預測暴露足以及在劑量間隔內維持高目標接合且避免不必要的過度暴露。

【0098】 如所描述，為此III期研究設定初始劑量之假設為薩特利珠單抗在MOGAD中之藥物動力學類似於NMOSD中之藥物動力學。然而，試驗委託者注意到群體差異為可能的，如健康志願者與NMOSD群體相比之更高總清除率(CL)值所見(共變數值[95%CI] 95.8% [$67.5, 124.1$])。因此，所提出之研究設計提供PK資料之中期分析(參見第1.2.10節及第5.4.1節)。

【0099】 使用現有popPK模型之模擬已用於在最初提出之劑量未實現目標暴露的情況下定義替代劑量。在MOGAD中之CL值反映健康志願

者中之彼等(高於NMOSD群體中之彼等)的情況下，且因此不滿足目標暴露，劑量調節選項將為對於小於40 kg、100 kg或更小及大於100 kg之參與者將劑量分別增加至120 mg、180 mg及240 mg之預定劑量方案。

【0100】 在任一情況下，所選擇之劑量方案將與不顯著超過基於NMOSD試驗之現有暴露安全性覆蓋範圍的暴露相關。

【0101】 青少年NMOSD患者之PK參數類似於成人患者之彼等PK參數，且由所提出之體重分層劑量方案產生的預測暴露由經120 mg固定劑量治療之成人及青少年NMOSD患者之III期研究中確立的現有安全性概況支持。

【0102】 1.4 研究結束定義

若參與者已完成研究之所有階段，則認為他或她已完成研究。

研究結束定義為研究中最後一個參與者之最後一次就診的日期或最後一個參與者接收SFU所需之最後一個資料點的日期，以較晚者為準。預期研究結束發生在事件驅動之DB治療期結束後2.5年。另外，試驗委託者可在任何時間終止研究。

【0103】 1.5 參與之持續時間

據估計，參與者將在DB治療期保持至多44個月。

【0104】 2. 研究群體

大約152名MOGAD參與者將參加此研究。參與者之數目可視PK中期分析之結果而增加(章節第5.4.1節)。

【0105】 2.1 納入準則

參與者僅在符合以下準則時有資格納入研究：

-- 在簽署知情同意書時年齡為12歲或更大之參與者

-- 對於青少年參與者：根據當地要求，由父母或法定監護人簽署研究參與之知情同意書，且獲得同意。

-- 確認MOGAD之診斷符合以下準則：

- 2次或更多次MOGAD發作(第一次發作及至少1次復發)之記錄病史，表現有以下呈現/症候群：視神經炎；橫貫性脊髓炎；ADEM；其他伴有脫髓鞘之腦、腦幹或小腦症候群；及以上之任何組合。

- 基於新或惡化急性神經症狀診斷MOGAD發作，該等症狀伴隨神經及/或眼科檢查之客觀變化(在對應CNS區域[亦即視神經、脊髓、腦幹、小腦及/或腦]中之臨床病徵或MRI發現或兩者)持續超過24小時，及

- 藉由CBA之MOG-IgG血清陽性，及

- 排除替代診斷，包括MS。

-- 藉由中央實驗室評估的篩選時確認MOG-IgG之血清陽性

-- 在篩選時體重為20 kg或更大

-- 在篩選時EDSS評分為0至6.5

-- 在篩選時雙眼之BCVA優於20/800

-- 在篩選前12個月內1或多次MOGAD復發，或在篩選前24個月內2次或更多次發作(可包括第一次發作)病史。

復發定義為在上一次發作後至少30天(若上一次發作為ADEM，則90天)出現之新臨床發作(新或惡化的急性症狀及臨床病徵，其可伴隨有急性脫髓鞘之MRI跡象)。

-- 參與者在篩選時**沒有**接受MOGAD之進行中長期IST**抑或在篩選前接受**AZA、MMF、OCS、或AZA或MMF與OCS之組合的進行中治療。

-- 對皮質類固醇及兩種其他救援治療(IVIg或PLEX)中之至少一者無

禁忌。

-- 無對MRI禁忌(例如對含Gd之MRI造影劑過敏、植入式起搏器、除顫器或限制進行MRI掃描之身體上或身體內的其他金屬性物體)。

-- 對於有生育能力之女性：同意在治療期期間及在最後劑量薩特利珠單抗後至少3個月保持禁慾(避免異性性交)或採用充分避孕之參與者。

【0106】 2.2 排除準則 與MOGAD相關的排除準則

若參與者符合以下任何準則，則排除在研究之外：

-- 血清中存在AQP4-IgG

-- 與MOGAD無關的腦炎病史，包括藉由CSF中存在抗NMDAR抗體定義的抗N-甲基-d-天冬胺酸受體(NMDAR)腦炎

-- 在藉由中央讀取中心評估的篩選時呈現於腦MRI上之MS典型MRI序列

-- 在基線之前12週內已經歷MOGAD復發之參與者，除非參與者之EDSS在篩選時為0

-- 除MOGAD外之任何併發症，其可能需要在研究期間用IST或OCS或IV皮質類固醇以劑量>20 mg普賴松當量/天持續>21天進行治療

【0107】 與先前或同時療法相關之排除準則 符合以下與使用先前或同時療法相關之任何準則的參與者將被排除在研究外：

-- 在篩選前4週內之IVIg

-- 在篩選前4週內之PLEX

-- 在篩選前4週內之OCS、AZA或MMF (若不繼續作為研究中之基線/背景IST)

-- 在篩選前6週內之他克莫司(Tacrolimus)或環孢靈(cyclosporine)

-- 在基線前6個月內之B細胞耗竭劑，包括RTX及奧瑞組單抗(ocrelizumab)

-- 在篩選前3個月內之甲胺喋呤(Methotrexate)

-- 在篩選前6個月內之新生兒Fc受體拮抗劑

-- 在篩選前6個月內之IV環磷醯胺

-- 在篩選前6個月內之補體抑制劑(例如托西珠單抗(eculizumab))

-- 在篩選前1個月內之醋酸格拉替雷及IFN- β

-- 在篩選前2個月內之反丁烯二酸酯(fumarate/fumaric acid ester)

-- 在篩選前2年內之特立氟胺，除非特立氟胺之血清/血漿濃度在篩選前 <0.020 微克/毫升(<20 ng/ml)，此係由於根據當地處方資訊用消膽胺或活性炭加速消除特立氟胺的程序。

-- 在篩選前6個月內之其他MS疾病緩解治療，包括那他珠單抗及S1P受體調節劑(例如，芬戈莫德、西尼莫德(siponimod)、奧筭莫德(ozanimod))

-- 任何時間的IL-6抑制療法(例如托珠單抗)

-- 任何時間的全身照射、骨髓移植及自體造血幹細胞移植

-- 任何時間的T細胞耗竭劑，包括但不限於阿倫單抗

-- 任何時間的抗B淋巴球刺激劑單株抗體(例如貝利木單抗(belimumab))

-- 任何時間的克拉屈濱、米托蒽醌(mitoxantrone)或經口環磷醯胺

-- 在篩選前24週內或研究性藥物之5個藥物消除半衰期內(以較長者為準)用任何研究性藥劑進行治療

【0108】 若進行再測試，則隨機分組前的最後一個再測試值必須符

合研究準則。

【0109】 3. 研究治療及同時療法

研究治療定義為意欲根據研究方案投與研究參與者之任何研究性治療、市售產品、安慰劑或醫療裝置。

【0110】 IMP將由試驗委託者供應，作為SC注射之預填充注射器(PFS)，對應於120 mg薩特利珠單抗。安慰劑PFS在組成方面與薩特利珠單抗PFS相同但不含薩特利珠單抗活性成分。其在外觀及包裝上與薩特利珠單抗相同。

【0111】 3.1 研究治療投與

在DB治療期，參與者將在第0、2、4週(負荷劑量)接受薩特利珠單抗或安慰劑，其後Q4W維持劑量。研究治療之劑量將根據體重確定。參與者將根據體重接受60 mg (小於40 kg)、120 mg (40至100 kg)或180 mg (大於100 kg)之薩特利珠單抗。

【0112】 將在地點就診時進行所有其他研究相關程序後藉由SC注射在腹部或股骨區域投與研究藥物。

【0113】 劑量可基於中期PK分析之結果進行修改(參見第1.2.10節，第5.4.1節)。

【0114】 3.2 同時療法

3.2.1 准許療法

一般而言，研究員可根據臨床指示及當地標準實踐，經由使用支援療法來管理參與者之護理(包括先前存在之病狀)，排除禁止療法且考慮到警告療法。

【0115】 3.2.1.1 基線/背景免疫抑制治療

准許用下列藥品中之任一者進行背景治療。

-- AZA:

-- MMF:

【0116】 4. 研究評估及程序

4.1 功效評估

4.1.1 復發評估

在研究開始之前，參與者將接受可能指示視神經炎、脊髓炎之可能復發或涉及任何其他CNS區域之復發的病徵及症狀的培訓，將被指示記住與可能復發相關之其症狀之發作時間及持續時間，且若其具有此類症狀，則將要求參與者立即聯繫研究地點。

【0117】 無論治療研究員評估潛在復發是否符合方案所定義之MOGAD復發準則，所報導之發作及包括以下之相應復發評估資料將提交至CEC：

- 持續超過24小時之新或惡化神經症狀之描述
- 身體檢查(包括神經系統)及生命徵象之發現
- 由獨立評估員確定之EDSS之FSS
- 由獨立評估員確定之眼科檢驗結果，包括HCVA及LCVA、RAPD之評估及視盤之外觀(新視盤腫脹之存在)
- 利用Gd的全神經軸MRI掃描

【0118】 在DB治療期期間，獨立CEC將審查在RA就診時所獲得之資料，且裁定所報導之發作是否滿足MOGAD復發準則及是否為對主要終點指標有貢獻之MOGAD復發。CEC將能夠要求其他資訊以在認為必要時幫助其評估所報導之事件。

【0119】 4.1.2 功能系統評分及擴展失能狀態量表評估

EDSS及其相關FSS提供用於量化失能及監測失能水平隨時間之變化的系統。七個功能系統(FS；視覺FS、腦幹FS、錐體FS、小腦FS、感覺FS、腸及膀胱FS以及腦FS)之評分將用於：1)定義某些類型之MOGAD復發(參見第1.1.3節，表1)，2)評估MOGAD復發之嚴重程度，及3)評估復發後自復發/殘餘失能之恢復。EDSS將用於評估復發後自復發/殘餘失能之恢復。

【0120】 FSS/EDSS評估將由Neurostatus認證之獨立評估員(亦即，不是治療研究員)進行。儘可能地，同一評估員應在整個研究中對一參與者執行EDSS/FSS評估。

【0121】 4.1.3 眼科檢查

眼科評估將由HCVA及LCVA、RAPD之評估及評估視盤之外觀之眼底檢查組成。

【0122】 眼科評估將由獨立評估員(亦即，不是治療研究員)，例如眼科醫師、驗光師或具有適當培訓及經驗之其他地點成員進行。儘可能，對於各參與者，所有眼科評估應在整個研究中由同一獨立評估員進行。

【0123】 4.1.3.1 相對傳入瞳孔缺陷之評估

出於此研究之目的，RAPD將藉由擺動光測試進行評估，該測試為一種偵測兩隻眼睛瞳孔對一次照射一隻眼睛的光線的反應之間差異的方法。

【0124】 RAPD測試用於評估視神經之單側或不對稱功能異常(視神經病變)。測試之生理基礎為同感的瞳孔光反射，亦即強光照射在一隻眼睛上將引起雙眼瞳孔之同等收縮。若初始同感瞳孔收縮大於初始直接瞳孔收縮，則存在RAPD。RAPD結果將報導為每隻眼睛中存在或不存在

RAPD。

【0125】 4.1.3.2 評估視盤腫脹之眼底檢查

將進行眼科檢查以評估視盤腫脹之存在。

【0126】 4.1.4 磁共振成像

篩選時主要需要腦MRI (無Gd)來排除具有對MS高度特異性之成像特徵的參與者。

【0127】 4.2 藥物動力學

收集血清PK樣品以量測薩特利珠單抗之血清濃度。

【0128】 若需要且研究員與試驗委託者之間達成一致，則可在研究期間的其他時間點收集樣品。

【0129】 用於收集及操作生物樣品的說明書將由試驗委託者提供。記錄各樣品的實際日期及時間(24小時制)。

【0130】 樣品將用於評估薩特利珠單抗之藥物動力學。收集用於分析薩特利珠單抗(血清)濃度之樣品亦可用於評估與研究期間或之後產生之問題相關的安全性或功效態樣。

【0131】 4.3 藥效學

關於PD生物標記之資訊參見第4.4節。

【0132】 4.4 生物標記評估

適當時，將自所有地點的參與者收集以下生物標記樣品：

- 用於確定篩選合格性之血清樣品：自體抗體(MOG-IgG、AQP4-IgG)
- 用於量測隨時間MOG-IgG效價之血清樣品
- 用於量測PD生物標記之血清樣品：IL-6及sIL-6R

-- 用於生物標記探索性研究之血清、血漿及血液樣品

【0133】 探索性生物標記研究可包括但不限於：

-- 血液中免疫細胞或其受體(包括但不限於CD19+ B細胞及CD3+ T細胞，及/或T或B細胞受體或其他標記)的變化

-- 血清及/或血漿中與神經炎症相關之分子生物標記之變化

-- 與神經炎症、疾病活動或血液中之免疫細胞庫相關之RNA變化

-- 自體抗體效價的變化，包括但不限於血清中之MOG-IgG

【0134】 4.5 免疫原性評估

將在自所有參與者收集之血清樣品中評估薩特利珠單抗抗體。另外，應在最後一次就診時收集中止研究治療或退出研究之參與者的血清樣品。此等樣品將由試驗委託者或試驗委託者之指定人員進行測試。

【0135】 將針對與薩特利珠單抗之抗體結合篩選血清樣品且將報導確認陽性樣品之效價。可進行其他分析以驗證薩特利珠單抗抗體之穩定性及/或進一步表徵薩特利珠單抗之免疫原性。

【0136】 對薩特利珠單抗抗體之偵測及表徵將由試驗委託者或在試驗委託者監督下使用經驗證之分析方法來進行。

【0137】 為偵測研究治療之抗體而收集的所有樣品亦將評估薩特利珠單抗血清濃度以能夠解釋抗體資料。

抗體可進一步表徵及/或評估其中和研究治療之活性的能力。樣品最多可在最後一位參與者最後一次研究就診後在試驗委託者選擇之機構儲存5年(或根據當地法規)，以能夠進一步分析對薩特利珠單抗之免疫反應。

【0138】 4.6 臨床結果評估

將完成參與者報導結果(PRO)工具以評估薩特利珠單抗之治療益處或

如工具描述中所述之醫藥經濟學評估。

【0139】 PRO資料將經由使用以下工具來收集：NEI VFQ-25、EQ-5D-5L、SF-36v2及SF-MPQ-2。

【0140】 4.6.1 用於臨床結果評估之資料收集方法

PRO工具將在研究期間在指定時間點在診所由訪問者完成 (interviewer-administered)。在診所，儘可能，工具將在任何其他地點活動，包括安全性評估及其他非PRO評估、抽血及研究治療之投與之前完成。PRO工具不應由獨立評估員完成。

【0141】 視需要翻譯成當地語言之PRO工具將經由使用由試驗委託者提供之電子裝置來完成。該裝置將經預程式化以便能夠在各指定時間點完成適合工具。在臨床就診期間，PRO工具應如下文所概述完成：

- 在完成工具之前不應討論參與者之健康狀況。
- 地點必須完成各工具如由試驗委託者所提供之官方版本。工具不能自方案複製。
- 地點應允許參與者有足夠的時間來完成工具，估計各次指定就診為30至40分鐘。
- 工具應在安靜區域完成，儘量減少干擾及破壞。
- 應指示參與者盡其所能回答問題；不存在正確或錯誤答案。
- 地點工作人員不應解釋或說明問題，但可根據要求逐字讀出問題。
- 參與者在完成工具時不應獲取他人(例如家庭成員或朋友)建議或幫助。

【0142】 4.6.2 臨床結果評估工具之描述

4.6.2.1 國家眼科研究所視覺功能問卷-25 (NEI VFQ-25)

NEI VFQ-25捕捉參與者對視覺相關功能及視覺相關生活品質的看法。核心量度包括25項，其包含11個視覺相關分量表及一個總體健康項(Mangione, 等人2001)。綜合評分及分量表評分在0至100之範圍內，其中評分愈高指示視覺相關功能愈好。分量表評分包括整體視覺、眼痛、近距離活動、遠距離活動、社會功能、心理健康、角色困難、依賴性、駕駛、色覺及周邊視覺。NEI VFQ-25經由視神經炎治療試驗(Cole等人2000)在視神經炎中得到驗證。NEI VFQ-25訪問者形式平均需要大約10分鐘來完成。NEI VFQ-25訪問者完成形式可獲自國家眼科研究所(NEI)，例如2000年版本可在線獲得：https://www.nei.nih.gov/sites/default/files/2019-06/vfq_ia.pdf。

【0143】 4.6.2.2 EuroQol EQ-5D-5L

EQ-5D-5L係經驗證之自我報導健康狀況問卷，其用於計算健康狀況效用評分以供健康經濟分析使用(EuroQol Group 1990; Brooks 1996; Herdman等人2011; Janssen等人2013)。EQ-5D-5L存在兩個組分：評估活動能力、自我護理、日常活動、疼痛/不適及焦慮/抑鬱之五項健康狀況概況，以及量測健康狀態之視覺類比量表(VAS)。EQ-5D-5L經設計以捕捉參與者之當前健康狀況。已發佈之加權系統允許產生參與者之健康狀態的單一綜合評分。EQ-5D-5L需要大約3分鐘完成。其將用於此研究中為醫藥經濟學評估提供資訊。使用者指南可獲自EuroQol Group，例如3.0版可在線獲得：<https://euroqol.org/wp-content/uploads/2021/01/EQ-5D-5LUserguide-08-0421.pdf>。

【0144】 4.6.2.3 SF-36v2健康調查(SF-36v2)

SF-36v2為一種患者報導結果量度，其評估參與者之健康相關生活品質(QoL) (Ware及Sherbourne 1992)。此36項問卷由8個領域：身體功能(10項)、軀體角色(4項)、身體疼痛(2項)、一般健康(5項)、活力(4項)、社會功能(2項)、情緒角色(3項)、心理健康(5項)，及一個報導健康轉變之其他項組成。SF-36v2具有1週之回憶規格且根據3點、5點及6點李克特(Likert)量表評估項目。評分愈高表明健康愈佳。SF-36v2需要大約10分鐘完成。SF-36v2由QualityMetric Incorporated提供。

【0145】 4.6.2.4 簡式麥吉爾疼痛問卷(SF-MPQ-2)

簡式麥吉爾疼痛問卷(SF-MPQ-2)係由R. Melzack及臨床試驗方法、量測及疼痛評估倡議(Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials, IMMPACT)以英語(美國)開發之22項PRO量度，以提供對神經病變性及非神經病變性疼痛病狀兩種疼痛症狀的綜合量度(Dworkin等人2009)。量度涵蓋領域包括持續性疼痛(6項)、間歇性疼痛(6項)、神經病變性疼痛(6項)及情感性描述(4項)。回憶時段為「在過去一週期間」，且各項具有0至10之應答選項，其中「無」(緊鄰0)充當一個錨點且「最差可能」(緊鄰10)充當另一錨點。其可藉由整體評分進行評分，藉由領域評分進行評分，或藉由項進行評分。較低評分等於較少疼痛，而較高評分等於較多疼痛。需要大約10至15分鐘完成此量度。

【0146】 5. 統計考慮因素

5.1 統計假設

此研究將在MOGAD患者中比較薩特利珠單抗(對於體重為20至小於40 kg、40至100 kg或大於100 kg之參與者分別為60 mg、120 mg或180 mg)相對於安慰劑之功效。除基線/背景療法(參見第1.1節)外，亦可投與

薩特利珠單抗及安慰劑。

【0147】 主要終點指標為在DB期期間至第一次裁定復發(TFR)之時間。

【0148】 將在 $\alpha=0.05$ 之雙側顯著性水平下測試薩特利珠單抗與安慰劑組之間的至裁定復發之時間及相關風險比(HR)。

【0149】 主要及次要終點指標將按層級序列進行測試，以將整體上全研究之I型誤差率控制在5%之顯著性水平。

【0150】 將針對薩特利珠單抗相對於安慰劑之優越性，藉由雙側對數等級檢定在 $\alpha=0.05$ 之雙側水平下，測試以下主要假設：

$$H_0 : S_{\text{薩特利珠單抗}} = S_{\text{安慰劑}} \text{ 相對於 } H_1 : S_{\text{薩特利珠單抗}} \neq S_{\text{安慰劑}}$$

其中 $S_{\text{薩特利珠單抗}}$ 及 $S_{\text{安慰劑}}$ 分別係指經薩特利珠單抗及安慰劑治療之參與者的存活函數。Kaplan-Meier方法將用於估計各治療組之存活函數及TFR分佈。Kaplan-Meier曲線將提供治療組之間差異之視覺描述。

【0151】 若不需要調整劑量，則將基於所有隨機分組參與者進行主要分析。在劑量調整之情況下，僅隨機分組至經調整劑量之參與者將被納入主要分析中。對於所有功效分析，將對參與者如所隨機分組進行分析(意向治療原則)。對於安全性分析，將包括所有接受過至少一次劑量之研究治療的所招募之參與者。

【0152】 5.2 樣品大小確定

大約152名參與者將經隨機分配至研究治療。

【0153】 此研究之目的為估計在DB治療期薩特利珠單抗相對於安慰劑治療對TFR之作用。將獲得真實基礎HR之點及間隔的估計值。

【0154】 此研究之樣品大小經確定以與主要被估量一致。

【0155】 隨機分組將按以下分級：

-- 同時IST

-- 區域

【0156】 5.3 統計分析

統計分析計劃(SAP)將在主要分析資料庫鎖定之前完成，且其將包括對此部分中描述之統計分析之更技術性及更詳細的描述。此部分為最重要終點指標(包括主要及關鍵次要終點指標)之計劃統計分析的概述。

【0157】 5.3.1 一般考慮因素

所有分析及CI均針對5%之雙側顯著性水平進行。大部分分析將對於DB治療期及All Satra治療期進行。All Satra治療期為自第一劑量之薩特利珠單抗至研究結束之時段。

對於大部分功效分析，若沒有不同定義，則將使用基於參考之多重設算方法來設算遺漏資料。關於設算方法之其他細節將提供於SAP中。

【0158】 5.3.2 主要終點指標

主要終點指標為由裁決委員會(CEC)所確定的在DB治療期中自隨機分組至第一次出現MOGAD復發的時間。將獲得真實基礎HR之點及間隔的估計值。被估量構架用於輔助設計此研究(ICH Working Group 2019)。

【0159】 此外，治療效果之估計將使用分層Cox比例風險模型表示為HR及95% CI。若兩個治療組之間的存活函數相同，則估計HR將為1，否則其將不等於1。

【0160】 不預期在主要分析時此研究達到中值TFR；因此，每6個月，除HR外，無復發率及其95% CI將用於描述TFR分佈。

【0161】 主要被估量之要素在下文定義。主要分析方法及樣品大小

之確定與此被估量一致。

【0162】 若參與者退出治療，則退出之原因將分類為與研究藥物或病狀相關(SDCR)或與研究藥物或病狀無關(NSDCR)。此分類之更多細節將在SAP中提供。無論退出原因如何，主要比較將包括所有參與者，且假設由於NSDCR原因退出之參與者若留在研究中，則將繼續接受其隨機分組治療。

【0163】 群體：由研究納入及排除準則(參見第2.1及2.2節)所定義之患有MOGAD之參與者

主要功效變數：裁定復發

治療：薩特利珠單抗相對於匹配安慰劑

【0164】 間發事件：

-- 由於並非裁定之復發的報導發作而採用救援療法進行治療：治療策略

-- 在評估裁定復發之準則(BCVA、FSS/EDSS、MRI或其他)前用救援療法進行治療：治療策略

-- 研究治療退出：

- SDCR研究治療退出：治療策略，若可用，則將使用來自SFU之資料

- NSDCR研究治療退出：假設，患者將在退出時設限(censored)

-- 治療中斷：治療策略

【0165】 彙總量度：在DB治療期期間之TFR (Kaplan-Meier估計，HR及95% CI基於Cox比例風險模型及對數等級檢定[p-值]用於治療比較)。

【0166】 TFR定義為在DB期期間自隨機分組至第一次出現裁定復發的時間。未經歷復發之患者將在主要分析之CCOD當天或在退出時(若退出係由於NSDCR原因)進行設限。對於由於SDCR原因退出之患者，退出後在分析中將考慮來自DB期間或SFU之所有觀測資料。若此等患者亦退出研究參與，則遺漏資料將以基於參考文獻之多重設算方法來進行設算。

【0167】 另外，將進行子組分析(亦即，根據區域；根據國家(中國、日本及美國)；根據基線/背景療法組)及結合間發事件之不同方法的補充終點指標分析。特定言之，不同被估量方法，諸如複合被估量及假設被估量，將應用於與救援療法相關之間發事件。此等分析將作為主要分析之補充分析進行。

【0168】 其他細節將提供於SAP中。

【0169】 5.3.3 次要終點指標

5.3.3.1 關鍵次要功效終點指標

關鍵次要功效終點指標將按以下層級次序進行測試以控制0.05之I型誤差：

- 裁定MOGAD復發之年化率
- 神經軸MRI活動性病變之年化率
- 接受救援療法之參與者的比例
- 住院患者住院治療之年化率(定義為超過一個隔夜停留，不包括選擇性手術之彼等)

【0170】 以下終點指標為關鍵次要終點指標且藉由被估量屬性進行描述。在DB治療期期間評估所有次要終點指標。

【0171】 在雙盲治療期期間裁定MOGAD復發之年化率

群體：由研究納入及排除準則所定義之患有MOGAD之參與者(參見第2.1節及第2.2節)

關鍵次要功效變數：DB治療期期間裁定復發之年化率(ARR)

治療：薩特利珠單抗相對於匹配安慰劑

【0172】 間發事件：

-- 由於並非裁定之復發的報導發作而採用救援療法進行治療：治療策略

-- 在評估裁定復發之準則(BCVA、FSS/EDSS、MRI或其他)前用救援療法進行治療：治療策略

-- 研究治療退出：

- SDCR研究治療退出：治療策略

- NSDCR研究治療退出：假設

-- 治療中斷：治療策略

【0173】 彙總量度：經由用對分層因素調節之負二項式模型估計之比率來比較各治療組中調整後之年復發率。至設限或事件之對數轉換時間作為差量變數包括於分析模型中。將應用與主要被估量相同的設限規則。由於退出研究而遺漏之資料將以以下方式處理：若參與者由於缺乏功效而退出研究且在退出前沒有復發，則將設算復發。若參與者由於其他原因退出研究，則將不設算資料。在兩種情況下，分析中將包括直至退出當天之觀測結果。

【0174】 神經軸MRI活動性病變之年化率

群體：由研究納入及排除準則所定義之患有MOGAD之參與者(參見

第2.1節及第2.2節)

關鍵次要功效變數：神經軸MRI活動性病變之年化率。中央讀數用於鑑別此等病變。

治療：薩特利珠單抗相對於匹配安慰劑

【0175】 雙盲治療期間接受救援療法之參與者的比例

群體：由研究納入及排除準則所定義之患有MOGAD之參與者(參見第2.1節及第2.2節)

關鍵次要功效變數：DB治療期期間接受救援療法之參與者的比例

治療：薩特利珠單抗相對於匹配安慰劑

【0176】 間發事件：

- 救援療法治療：複合，因為救援療法之使用包括於終點指標中
- 研究治療退出：
 - SDCR研究治療退出：治療策略
 - NSDCR研究治療退出：假設
- 治療中斷：治療策略

【0177】 **彙總量度**：接受救援療法之參與者之比例係基於接受用於發作(包括裁定MOGAD復發)之救援療法的參與者之數目。在此分析中對每個參與者計數一次。若參與者接受過至少一次救援療法，則他或她在此分析中視為反應者。治療組之間的比例及相關勝算比藉由對分層因素調節之邏輯回歸模型估計。

【0178】 住院患者住院治療之年化率定義為超過一個隔夜停留，不包括選擇性手術之彼等

群體：由研究納入及排除準則所定義之患有MOGAD之參與者(參見

第2.1節及第2.2節)

關鍵次要功效變數：住院患者住院治療之年化率(定義為超過一個隔夜停留，不包括選擇性手術之彼等)

治療：薩特利珠單抗相對於匹配安慰劑

【0179】 間發事件：

-- 在自症狀發作4天內用救援療法治療裁定復發，此可預防需要住院患者管理之嚴重失能(Stiebel-Kalish等人2019)：治療策略。

另外，將研究症狀發作與救援藥品之間的時序。

-- 研究治療退出：

- SDCR研究治療退出：治療策略

- NSDCR研究治療退出：假設

-- 治療中斷：治療策略

【0180】 彙總量度：經由用對分層因素調節之負二項式模型估計之比率來比較各治療組中住院病人住院治療之年化率。至設限或事件之對數轉換時間作為差量變數包括於分析模型中。在此分析中，所有超過一個隔夜停留且並非為了選擇性手術之住院治療將視為住院病人住院治療。

【0181】 5.3.3.2 補充次要終點指標

補充次要功效終點指標為6個月間隔之無復發參與者的比例。此等比例及對應95% CI將基於對裁定復發之TFR (主要終點指標)估計的Kaplan-Meier曲線。間發事件將如對於主要被估量所定義進行處理。

【0182】 其他細節將在SAP中詳細說明。

【0183】 5.3.3.3 次要安全性終點指標

將經由研究治療之暴露、不良事件、目標臨床實驗室測試結果相對

於基線之變化、目標生命徵象、體重、身高(僅青少年)、ECG及自殺傾向(基於C-SSRS)之概述來評估安全性。由於治療組之觀測期之長度可能不同，所有不良事件分析將以每100位患者年(100PY)之比例及比率進行。

【0184】 研究治療暴露(諸如治療持續時間、所接受之總劑量及週期數及劑量修改、暴露的總患者年數)將用描述性統計進行概述。

【0185】 所有逐字記錄之不良事件術語將映射至MedDRA詞庫術語，且不良事件嚴重程度將根據NCI CTCAE v5.0進行分級。所有不良事件、嚴重不良事件、導致死亡之不良事件、特別受關注之不良事件，及在研究治療之第一劑量之時或之後發生的導致研究治療中止之不良事件(亦即，治療中出現之不良事件)將藉由映射術語、適當詞庫水平及嚴重程度等級進行概述。對於不同嚴重程度之事件，將在概述中使用最高等級。將概述死亡及死亡原因。

【0186】 相關實驗室、生命徵象(脈搏率、呼吸率、血壓、脈搏血氧飽和度及體溫)、體重及ECG資料將按時間顯示，且在適當時確定等級。另外，所選擇實驗室測試之交叉表(shift table)將用於概述基線及最大基線後嚴重程度等級。將概述生命徵象、體重及ECG之變化。

【0187】 其他細節將在SAP中詳細說明。

【0188】 5.3.4 其他分析

【0189】 5.3 .4.1 藥物動力學分析

PK分析群體由安全性分析集中具有至少一個有效的給藥後濃度結果以及劑量記錄及取樣時間之所有參與者組成。該試驗將藉由概述統計及非線性混合效應分析(popPK)評估薩特利珠單抗治療之PK特徵。

【0190】 薩特利珠單抗濃度資料及popPK分析之結果兩者將與CSR

分開報導。

【0191】 5.3.4.2 免疫原性分析

免疫原性分析群體將由接受過至少一個ADA評估之所有參與者組成。參與者將根據所接受之治療進行分組，或者，若在研究中止前未接受治療，則根據指定之治療進行分組。

【0192】 基線(基線盛行率)及藥物投與後(基線後盛行率)之ADA陽性參與者及ADA陰性參與者之數目及比例將按治療組進行概述。確定基線後盛行率時，若參與者展現出治療誘導之ADA反應或治療增強之ADA反應，則將其視為ADA陽性。呈ADA陰性或基線資料缺失，但在研究藥物暴露後產生ADA反應的參與者具有治療誘導之ADA反應。在基線呈ADA陽性且一或多個基線後樣品之效價比基線樣品之效價大至少4倍(0.60效價單位)的參與者具有治療增強之ADA反應。若參與者呈ADA陰性或在基線資料缺失且所有基線後樣品為陰性，或若其在基線呈ADA陽性但沒有任何具有比基線樣品之效價大至少4倍(0.60效價單位)之效價的基線後樣品(治療無影響)，則將參與者視為ADA陰性。

【0193】 薩特利珠單抗之ADA結果呈陽性或陰性之參與者百分比將製成表格。PK、PD、功效參數及安全性將按抗薩特利珠單抗抗體(亦即，薩特利珠單抗ADA)狀態進行概述。

【0194】 5.3.4.3 藥效學分析

血清IL-6及sIL-6R含量將視需要按治療組及時間點以圖形及描述方式概述。

【0195】 5.4 中期分析

5.4.1 計劃中期藥物動力學分析

將在DB治療期期間進行中期PK分析。中期分析之目的為確認實現之薩特利珠單抗暴露(及預測之RO)在預期目標範圍內。若所達成之暴露(及預測之RO)不在預期目標範圍內，則對於20- < 40 kg、40-100 kg (包括端點)及>100 kg之參與者，劑量可分別增加至120 mg、180 mg及240 mg。所選擇之劑量方案將與不顯著超出現有暴露安全性覆蓋範圍之暴露相關。

【0196】 iDMC將對以下提出建議：是否1)試驗可繼續使用初始劑量，2)劑量應調節成預先指定之更高劑量，或3)應暫停進一步試驗招募，等待進一步考慮。

【0197】 5.4.2 視情況選用之中期分析

為了適應在此研究過程中可能出現之資訊，試驗委託者可選擇進行一次中期功效分析。此中期分析可例如在競爭者分子臨床試驗之結果可用後進行。以下係為確保該研究在執行視情況選用之中期分析時持續滿足最高完整性標準而制定的規範。

【0198】 若進行中期分析，則試驗委託者將保持盲態。中期分析將藉由外部統計組進行且由iDMC審查。iDMC與試驗委託者之間的互動將按iDMC章程中之規定進行。

【0199】 進行視情況選用之中期分析的決策以及分析之基本原理、時序及統計細節將記錄於SAP中，且SAP將在進行中期分析前至少2個月提交至相關衛生當局。iDMC章程將更新以記錄iDMC可根據分析向試驗委託者提出的潛在建議(例如，停止無效研究)，且iDMC章程亦將為相關衛生當局可用的。作為中期分析的結果，將不會因積極功效停止該研究。

【0200】 若存在由於中期分析指示無效而停止研究之可能性，則宣告無效之臨限值將包括對指定終點指標將達成統計顯著性之預測機率的評

估。可將建議該研究因無效而停止之其他準則添加至iDMC章程。在累積至少50%之資訊(亦即，50%之參與者)前，將不進行可導致研究因無效而停止的中期分析。

產業實用性

【0201】 本發明提供一種治療中樞神經系統(CNS)之脫髓鞘疾病及亦降低脫髓鞘疾病之復發風險的方式，該脫髓鞘疾病之特徵在於存在抗髓鞘寡樹突神經膠質細胞糖蛋白(MOG)抗體，該方式包含抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。本發明亦提供一種藉由向有需要之個體投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段來治療該脫髓鞘疾病或降低該脫髓鞘疾病之復發風險的藥劑或醫藥組合物。本發明進一步提供一種藉由向有需要之個體投與抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段來治療該脫髓鞘疾病或降低該脫髓鞘疾病之復發風險的方法。

【0202】 參考文獻

Akaishi T, Misu T, Takahashi T, 等人 Progression pattern of neurological disability with respect to clinical attacks in anti-MOG antibody-associated disorders. J Neuroimmunol. 2021;351:577467。

Baumann M, Grams A, Djurdjevic T, 等人 MRI of the first event in pediatric acquired demyelinating syndromes with antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein. Journal of Neurology 2018;265:845-855。

Brooks R. EuroQol: the current state of play. Health Policy 1996;37:53-72。

Bruijstems AL, Lechner C, Flet-Berliac L, 等人 E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 - Classification of clinical phenotypes of

paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020a;29:2-13 ◦

Bruijstems AL, Breu M, Wendel E-M, 等人E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 4 - Outcome of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol* 2020b;29:32-40 ◦

Bruijstems AL, Wendel EM, Lechner C, 等人E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 - Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020c;29:41-53 ◦

Burnham JA, Wright RR, Dreisbach J, Murray RS. The effect of high-dose steroids on MRI gadolinium enhancement in acute demyelinating lesions. *Neurology*. 1991;41(9):1349-54 ◦

Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, 等人Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. *Neurology*. 2020;95(2):e111-e120 ◦

Chen JJ及Bhatti MT. Clinical phenotype, radiological features, and treatment of myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G (MOG-IgG) optic neuritis. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(1):47-54 ◦

Cobo-Calvo A, Ruiz A, Rollot F, 等人Clinical Features and Risk of Relapse in Children and Adults with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *Ann Neurol*. 2021;89(1):30-41 ◦

Cole SR, Beck RW, Moke PS, 等人 The National Eye Institute Visual Function Questionnaire: experience of the ONTT. Optic Neuritis Treatment Trial. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41(5):1017-1021。

Durozard P, Rico A, Boutiere C, 等人 Comparison of the Response to Rituximab between Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibody Diseases. Ann Neurol. 2020;87(2):256-266。

Dworkin RH, Turk DC, Revicki DA, 等人 Development and initial validation of an expanded and revised version of the Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2). Pain. 2009;144(1-2):35-42。

EuroQol Group. EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy 1990;16:199-208。

Galetta SL, Villoslada P, Levin N, 等人 Acute optic neuritis: Unmet clinical needs and model for new therapies. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015;2(4):e135。

Hacohen Y, Wong YY, Lechner C, 等人 Disease Course and Treatment Responses in Children With Relapsing Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. JAMA Neurol. 2018;75(4):478-487。

Hegen H, Reindl M. Recent developments in MOG-IgG associated neurological disorders. Ther Adv Neurol Disord. 2020;13:1756286420945135。

Herdman M, Gudex C, Lloyd A, 等人 Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res

2011;20:1727-36。

Hofer LS, Mariotto S, Wurth S, 等人 Distinct serum and cerebrospinal fluid cytokine and chemokine profiles in autoantibody-associated demyelinating diseases. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2019;5(2):2055217319848463。

Hyun JW, Woodhall MR, Kim SH, 等人 Longitudinal analysis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in CNS inflammatory diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(10):811-817。

ICH Working Group. E9(R1) Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials. 2019。

Janssen MF, Pickard AS, Golicki D, 等人 Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study. *Qual Life Res* 2013;22:1717-27。

Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, 等人 MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation.* 2016;13(1):280。

Kantarci OH, Zeydan B, Atkinson EJ, 等人 Relapse recovery: The forgotten variable in multiple sclerosis clinical trials. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;7(2):e653。

Lopez-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, 等人 Association of MOG-

IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders. *JAMA Neurol.* 2018 Nov 1;75(11):1355-136。

Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD; National Eye Institute Visual Function Questionnaire Field Test Investigators. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(7):1050-8。

Pohl D, Alper G, Van Haren K, 等人 Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology.* 2016;87(9 Suppl 2):S38-45。

Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, 等人 Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(2):127-137。

Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(2):89-102。

Salama S, Pardo S, Levy M. Clinical characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;30:231-235。

Spadaro M, Winklmeier S, Beltran E, 等人 Pathogenicity of human antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Ann Neurol.* 2018;84(2):315-328。

Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, 等人 Does time equal

vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6(4):e572 ◦

Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83. PMID: 1593914 ◦

Whittam DH, Karthikeyan V, Gibbons E, 等人 Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey. *J Neurol*. 2020a;267(12):3565-3577 ◦

Whittam DH, Cobo-Calvo A, Lopez-Chiriboga AS, 等人 Treatment of MOG-IgG- associated disorder with rituximab: An international study of 121 patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2020b;44:102251 ◦

Wildemann B, Jarius S, Schwarz A, 等人 Failure of alemtuzumab therapy to control MOG encephalomyelitis. *Neurology*. 2017;89(2):207-209 ◦

Wynford-Thomas R, Jacob A, 等人 Neurological update: MOG antibody disease. *J Neurol*. 2019;266(5):1280-1286 ◦

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="C251206SEQA.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0"
productionDate="2023-02-07">
  <ApplicantFileReference>C1-X2117P-TW</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>JP</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>PCT/JP2021/043459</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2021-11-26</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">日商中外製藥股份有限公司(CHUGAI SEIYAKU
KABUSHIKI KAISHA)</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">用SATRALIZUMAB治療中樞神經系統(CNS)之脫髓鞘
疾病</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>10</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>An artificially synthesized polypeptide
sequence</INSDQualifier_value>
              <NonEnglishQualifier_value>人工合成之多肽序列</NonEnglishQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q2">
```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGHSISHDHAWSWVRQPPGEGLEWIGFISYSGITNYNP
SLQGRVTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLARTTAMDYWGEGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 2" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q3">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>An artificially synthesized polypeptide
sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>人工合成之多肽序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDVSVITTCQASTDISSHLNWFYQQKPGKAPPELLIYYGSHLLSGVPSRF
SGSGSGTDFFTTSSLEAEDAATYYCGQGNRLPYTFGGTKVEIE</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 3" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>443</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..443</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q5">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>An artificially synthesized polypeptide
sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>人工合成之多肽序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q6">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGHSISHDHAWSWVRQPPGEGLEWIGFISYSGITNYNP
SLQGRVTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARSLARTTAMDYWGEGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSC
VECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
VLTVVHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHAHYTQKSLSLSP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 4" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q7">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>An artificially synthesized polypeptide
sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>人工合成之多肽序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q8">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLASVGDSTITCQASTDISSHLNWTQKPKGKAPPELLIYYGSHLLSGVPSRF
SGSGSGTDFFTISSLEAEDAATYYCGQGNRLPYTFGGTKVEIERTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 5" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q9">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>An artificially synthesized
sequence</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人工合成序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q10">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>HDHAWS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q11">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>An artificially synthesized
sequence</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>人工合成序列</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q12">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>FISYSGITNYNPSLQG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q13">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>An artificially synthesized
sequence</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>人工合成序列</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
<INSDQualifier id="q14">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SLARTTAMDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q15">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>An artificially synthesized
sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>人工合成序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q16">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```

    <INSDSeq_sequence>QASTDISSHLN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 9" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q17">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>An artificially synthesized
sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>人工合成序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q18">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YGSHLLS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 10" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q19">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>An artificially synthesized
sequence</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人工合成序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q20">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GQGNRLPYT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種用於治療抗MOG抗體陽性之個體之髓鞘寡樹突神經膠質細胞醣蛋白抗體相關疾病(MOGAD)的藥劑，其包含抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含有包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的重鏈可變區(VH) CDR1、包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的VH CDR2、包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的VH CDR3、包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的輕鏈可變區(VL) CDR1、包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的VL CDR2及包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列的VL CDR3。

【請求項2】

如請求項1之藥劑，其中該抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段包含有包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的VL。

【請求項3】

如請求項1或2之藥劑，其中該抗IL-6受體抗體為包含有包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的輕鏈之抗體。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之藥劑，其中該抗IL-6受體抗體為薩特利珠單抗(satralizumab)。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之藥劑，其用於延遲MOGAD之復發、降低其復發頻率、降低其復發嚴重程度或降低患有MOGAD之患者之復發風

險。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之藥劑，其中該MOGAD之特徵在於(i)藉由基於細胞之分析，MOG-IgG之血清陽性；及(ii)以下中之任何一或多者之2次或更多次發作：視神經炎(ON)、橫貫性脊髓炎(TM)、急性彌漫性腦脊髓炎(ADEM)、腦幹腦炎、腦皮質炎、伴有脫髓鞘(compatible with demyelination)之腦幹症候群、伴有脫髓鞘之小腦症候群及伴有脫髓鞘之腦症候群。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之藥劑，其中該個體為抗水孔蛋白-4 (AQP4)抗體陰性。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之藥劑，其中使用該藥劑使得分別向體重小於40 kg、介於40與100 kg之間及大於100 kg之該個體投與60 mg或120 mg、120 mg或180 mg及180 mg或240 mg之該抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之藥劑，其中使用該藥劑使得向該個體皮下投與該抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之藥劑，其中使用該藥劑使得每兩週(Q2W)持續三次，且其後每四週(Q4W)向該個體投與該抗IL-6受體抗體或其抗原結合片段。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之藥劑，其中該藥劑係與免疫抑制療法(IST)組合使用。

【請求項12】

如請求項11之藥劑，其中該IST為利用一或多種選自由硫唑嘌呤(AZA)、黴酚酸嗎啉乙酯(MMF；mycophenolate mofetil)及經口皮質類固醇(OCS)組成之群的免疫抑制劑的療法。

【請求項13】

如請求項12之藥劑，其中該免疫抑制劑包含普賴松(prednisone)或普賴蘇穉(prednisolone)。

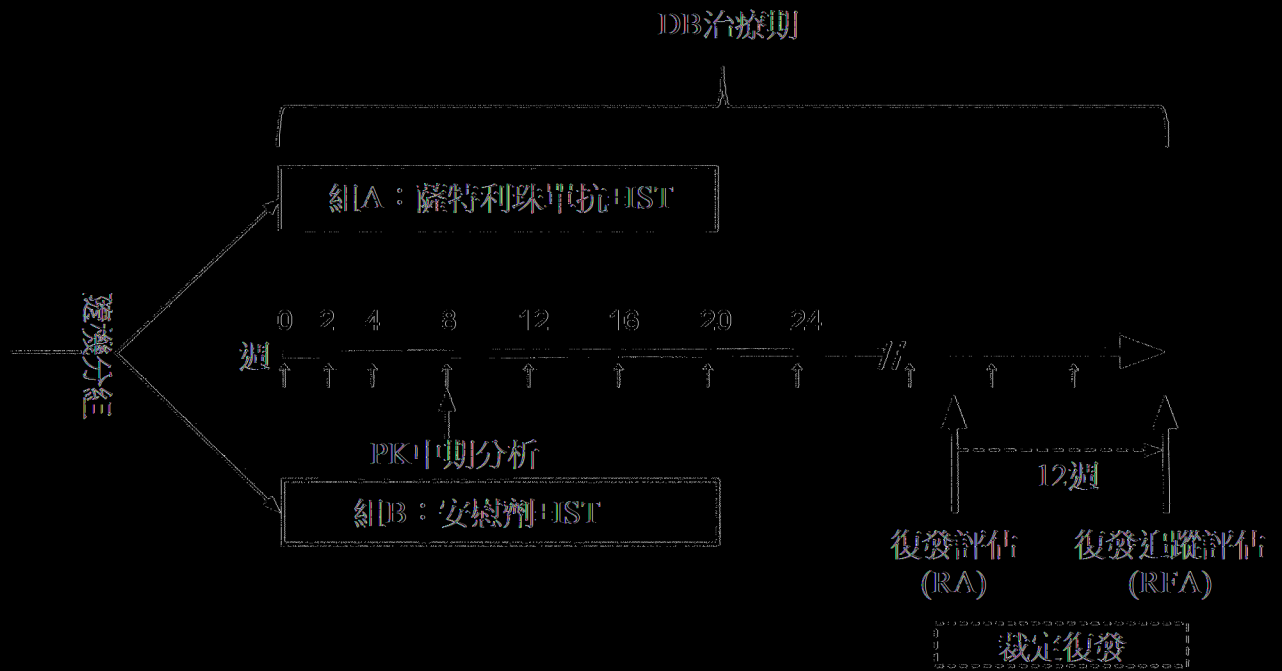
【請求項14】

一種皮下投與裝置，其包含存於醫藥學上可接受之賦形劑中之60 mg固定劑量之薩特利珠單抗。

【請求項15】

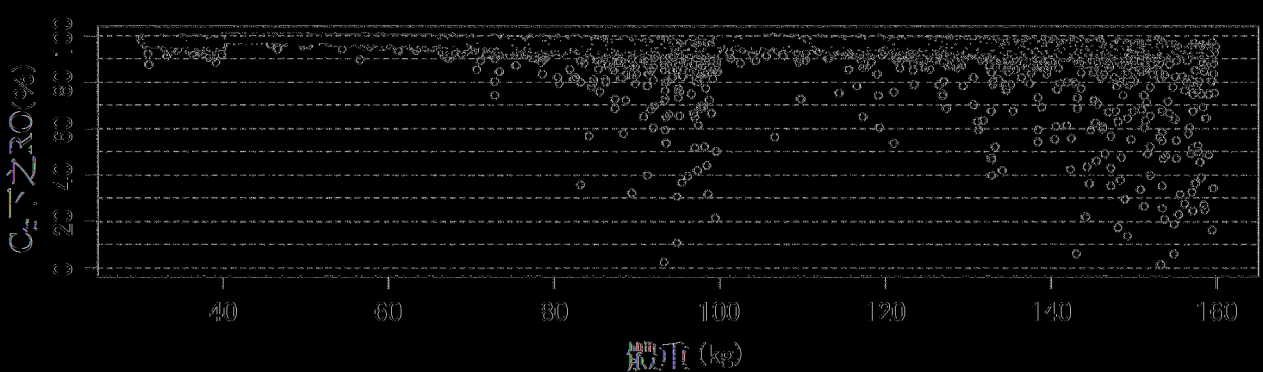
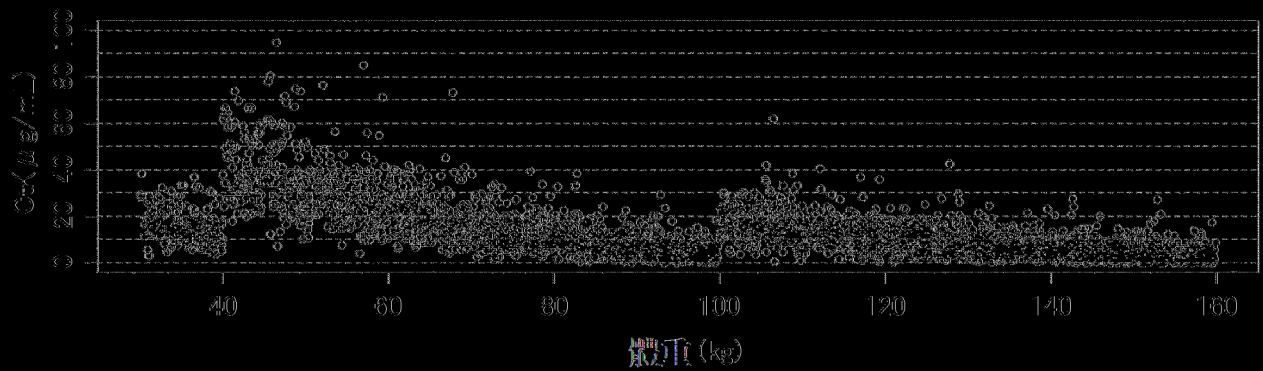
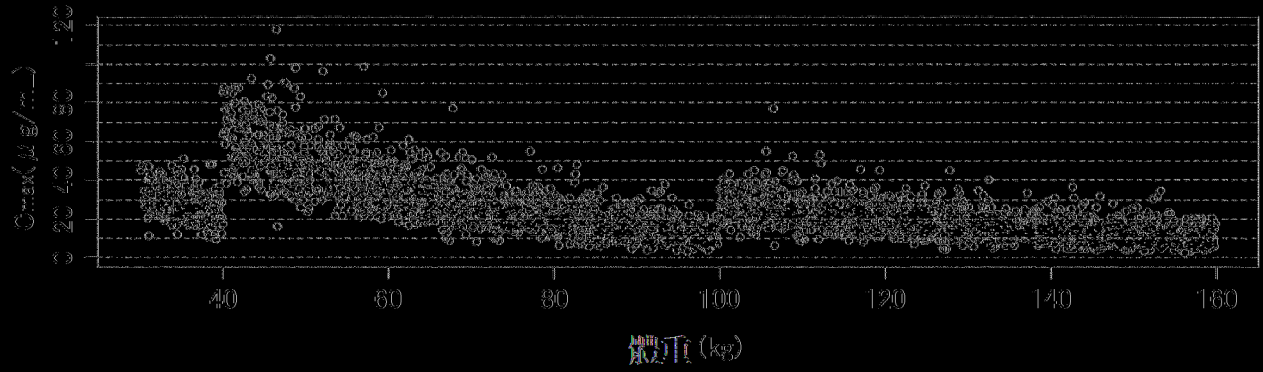
一種皮下投與裝置，其包含存於醫藥學上可接受之賦形劑中之240 mg固定劑量之薩特利珠單抗。

(發明圖式)



(圖1)

30-40 kg; 50 mg; 40-100 kg; 120 mg; 100-180 kg; 180 mg; 如INMOSD中之CL; ADA → WT



(圖2)