I846542

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I846542 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：112126196 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 07 月 13 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *A61P25/14 (2006.01)*

(30)優先權：2022/07/14 美國 63/368,428

(71)申請人：比利時商阿根思公司 (比利時) ARGENX BV (BE)
比利時

(72)發明人：凡 德 瓦利 英格 VAN DE WALLE, INGE (BE)；羅瑟努 史戴芬 ROSSENU, STEFAAN (BE)

(74)代理人：陳長文；孫寶成；紀畊宇

(56)參考文獻：

CN 114269382A

網路文獻 , History of Changes for Study: NCT05225675, "A clinical trial to investigate the safety and tolerability, efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics and immunogenicity of 2 dose regimens of ARGX-117 in adults with multifocal motor neuropathy (ARDA)", ClinicalTrials.gov, Submitted Date (v2): May. 10, 2022, 於 2023 年 1 月 16 日擷取自網頁" https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT05225675?V_2=View

期刊 , K BUDDING, et al., "Anti-C2 antibody ARGX-117 inhibits complement in a disease model for multifocal motor neuropathy", Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 9(1), Wolters Kluwer Health, Inc., Jan. 2022: e1107.

審查人員：葉士緯

申請專利範圍項數：44 項 圖式數：0 共 112 頁

(54)名稱

用於治療多灶性運動神經病(MMN)之給藥方案

(57)摘要

本發明提供使用特異性結合至補體組分 2 (C2)之 C2b 部分之抗體治療多灶性運動神經病(MMN)之方法及給藥方案。

Provided are methods and dosage regimens for treating multifocal motor neuropathy (MMN) using an antibody that binds specifically to the C2b part of complement component 2 (C2).

公告本

I846542

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療多灶性運動神經病(MMN)之給藥方案

【英文發明名稱】

DOSAGE REGIMENS FOR TREATING MULTIFOCAL MOTOR NEUROPATHY (MMN)

【中文】

本發明提供使用特異性結合至補體組分2 (C2)之C2b部分之抗體治療多灶性運動神經病(MMN)之方法及給藥方案。

【英文】

Provided are methods and dosage regimens for treating multifocal motor neuropathy (MMN) using an antibody that binds specifically to the C2b part of complement component 2 (C2).

【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】

用於治療多灶性運動神經病(MMN)之給藥方案

【英文發明名稱】

DOSAGE REGIMENS FOR TREATING MULTIFOCAL MOTOR NEUROPATHY (MMN)

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 多灶性運動神經病(MMN)為一種罕見慢性免疫介導之神經病，其涉及主要為手、前臂及小腿之進行性肌無力。其臨床特徵為涉及2條或更多條神經及部分運動傳導阻斷之進行性不對稱無力。MMN之估計盛行率在每10萬人0.6至2人之間且通常呈現為不對稱之上肢純運動神經病。不像會影響上下運動神經元路徑之肌萎縮性側索硬化症(ALS)，MMN僅涉及下運動神經元路徑，具體而言，自下運動神經元發出之周邊神經。該疾病之標誌係存在多灶性運動傳導阻斷，亦即動作電位順著軸突之傳播受損，且患者經常顯示高血清抗神經節苷脂GM1 (單唾液酸四己醣基-神經節苷脂)之免疫球蛋白M (IgM)抗體含量。GM1在神經系統中由神經元廣泛表現，特別是在郎式結及雪旺氏細胞(Schwann cell)周圍。目前盛行的觀點為GM1抗體靶向郎式結處的軸膜(axolemma)。此被認為會干擾軸突-雪旺氏細胞相互作用，從而導致結擴大，且直接損傷軸突。

【0002】 IgM抗-神經節苷脂GM1 (抗-GM1)抗體(在約40%的MMN患者中觀察到)之存在及效價及其補體活化性質與臨床特徵諸如無力及軸突損傷相關。此等抗-GM1抗體結合至GM1會導致經典補體路徑之活化及

後續攻膜複合物(MAC)沉積。因此，該MAC沉積導致雪旺氏細胞-軸膜接合之破壞、離子通道叢集之移位及 (對位)結節區域處膜完整性之破壞，從而導致脫髓鞘。此等發現結果表明，補體在MMN之發病機理之中扮演重要角色，及補體活化之抑制可提供該疾病之新的治療選項。

【0003】 目前，高劑量IV免疫球蛋白(IVIg)治療係用於MMN之唯一批准的治療。IVIg治療經常改良肌肉力量，然而，IVIg在減少MMN症狀方面之功效在幾年後下降且許多患者報告進行性神經缺陷。不管IVIg治療，但MMN相關失能將由於持續之軸突退化而繼續進展。

【0004】 因此，對於用於治療MMN之有效治療選項仍存在未滿足的醫學需求。

【發明內容】

【0005】 本發明係關於用補體組分2 (C2)抑制劑治療MMN之方法。本文亦提供用於投與C2抑制劑之特定給藥方案，該特定給藥方案導致患有MMN的個體之血液中游離C2含量迅速降低。在一個實施例中，該給藥方案包括迅速降低該個體中之游離C2之負載方案，接著是維持該個體中之降低之游離C2含量之維持方案。

【0006】 在一個態樣中，本文提供一種治療有需要的個體之多灶性運動神經病(MMN)之方法，該方法包括對該個體投與有效量之C2抑制劑。

【0007】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以10 mg/kg至60 mg/kg之劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80

mg/kg之劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以5 mg/kg之劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以10 mg/kg之劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以15 mg/kg之劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以30 mg/kg之劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以60 mg/kg之劑量投與。

【0008】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以500 mg至1500 mg之固定劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以1200 mg之固定劑量投與。

【0009】 在一個實施例中，該C2抑制劑係經靜脈內或經皮下投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係經靜脈內投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係經皮下投與。

【0010】 在一個實施例中，該C2抑制劑係每週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係每2週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係每4週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係每8週投與一次。

【0011】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以10 mg/kg之劑量每週或每2週經靜脈內投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以30 mg/kg之劑量每週或每2週經靜脈內投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以60 mg/kg之劑量每週或每2週經靜脈內投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以15 mg/kg之劑量每週或每2週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以5 mg/kg之劑量每週、每2週或每4週投與一次。

【0012】 在一個實施例中，該C2抑制劑係根據負載方案投與，其將該個體之血液中之游離C2含量降低至臨限值含量或低於臨限值含量。

【0013】在一個實施例中，該方法進一步包括跟隨負載方案的維持方案，其中該維持方案包括根據維持該個體之血液中游離C2含量在或低於臨限值含量之方案投與該C2抑制劑。

【0014】在一個實施例中，該臨限值含量為0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7或0.8 μg/mL。在一個實施例中，該臨限值含量為該個體的基線游離C2含量的0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20%。

【0015】在一個實施例中，該負載方案為單次初始劑量，後接一或多次後續劑量。在一個實施例中，該一或多次後續劑量各為低於該單次初始劑量之量。

【0016】在一個實施例中，該單次初始劑量後接1、2、3、4、5、6、7、8、9或10次後續劑量。在一個實施例中，該等後續劑量係每週、每2週或每4週投與一次。

【0017】在一個實施例中，該單次初始劑量後接4次後續劑量，且其中該等後續劑量係每週投與一次。在一個實施例中，該第一後續劑量在該單次初始劑量後一週投與。

【0018】在一個實施例中，該單次初始劑量為0.1 mg/kg至100 mg/kg。在一個實施例中，該單次初始劑量為10 mg/kg至60 mg/kg。在一個實施例中，該單次初始劑量為10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg。在一個實施例中，該單次初始劑量為15 mg/kg。在一個實施例中，該單次初始劑量為30 mg/kg。在一個實施例中，該單次初始劑量為60 mg/kg。

【0019】在一個實施例中，該單次初始劑量為500 mg至1500 mg之

固定劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為1200 mg之固定劑量。

【0020】在一個實施例中，該等後續劑量各為0.1 mg/kg至100 mg/kg。在一個實施例中，該等後續劑量各為5 mg/kg至60 mg/kg。在一個實施例中，該等後續劑量各為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg。在一個實施例中，該等後續劑量各為5 mg/kg。在一個實施例中，該等後續劑量各為10 mg/kg。在一個實施例中，該等後續劑量各為30 mg/kg。

【0021】在一個實施例中，該等後續劑量各為500 mg至1500 mg之固定劑量。在一個實施例中，該等後續劑量各為1200 mg之固定劑量。

【0022】在一個實施例中，該單次初始劑量為15 mg/kg及該等後續劑量各為5 mg/kg。在一個實施例中，該單次初始劑量為30 mg/kg及該等後續劑量各為10 mg/kg。在一個實施例中，該單次初始劑量為60 mg/kg及該等後續劑量各為30 mg/kg。

【0023】在一個實施例中，該負載方案係經靜脈內或經皮下投與。在一個實施例中，該負載方案係經靜脈內投與。在一個實施例中，該負載方案係經皮下投與。

【0024】在一個實施例中，該負載方案在1、2、3、4、5、6或7天內將游離C2含量降低至臨限值含量或低於臨限值含量。在一個實施例中，該負載方案在1、2、3、4或5週內將游離C2含量降低至臨限值含量或低於臨限值含量。

【0025】在一個實施例中，該維持方案為0.1至100 mg/kg之劑量，其係每週、每2週、每3週、每4週、每5週、每6週或每8週投與一次。

【0026】在一個實施例中，該維持方案為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、

2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每2週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每3週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每4週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每5週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每6週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每7週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每8週投與一次。

【0027】 在一個實施例中，該維持方案為500 mg至1500 mg之劑量，其係每週、每2週、每3週、每4週、每5週、每6週、每7週或每8週投與一次。在一個實施例中，該等後續劑量各為1200 mg之固定劑量。

【0028】 在一個實施例中，該維持方案係在該負載方案後1、2、3、4、5、6、7或8週投與。在一個實施例中，該維持方案係在該個體之

血液中游離C2含量高於臨限值含量之情況下投與。在一個實施例中，該維持方案係經靜脈內或經皮下投與。在一個實施例中，該維持方案係經靜脈內投與。在一個實施例中，該維持方案係經皮下投與。

【0029】 在一個實施例中，該負載方案為：30 mg/kg之單次初始劑量；及四次後續劑量，各為10 mg/kg，其係在該單次初始劑量後一週開始每週投與一次；及該維持方案為：10 mg/kg之劑量，其係每兩週投與一次。

【0030】 在一個實施例中，該負載方案為：60 mg/kg之單次初始劑量；及四次後續劑量，各為30 mg/kg，其係在該單次初始劑量後一週開始每週投與一次；及該維持方案為：30 mg/kg之劑量，其係每兩週投與一次。

【0031】 在一個實施例中，該負載方案為：15 mg/kg之單次初始劑量；及四次後續劑量，各為5 mg/kg，其係在該單次初始劑量後一週開始每週投與一次；及該維持方案為：5 mg/kg之劑量，其係每四週投與一次。

【0032】 在一個實施例中，該維持方案在該負載方案之最後一次後續劑量後1週開始。在一個實施例中，該維持方案在該負載方案之最後一次後續劑量後2週開始。

【0033】 在一個實施例中，該負載方案係經靜脈內投與及該維持方案係經皮下投與。在一個實施例中，該負載方案係經皮下投與及該維持方案係經靜脈內投與。在一個實施例中，該負載方案及該維持方案均係經靜脈內投與。在一個實施例中，該負載方案及該維持方案均係經皮下投與。

【0034】 在一個實施例中，與利用使用靜脈內免疫球蛋白(IVIg)之

標準照護治療達成之個體的運動強度及/或個體的感覺症狀相比，該個體的運動強度及/或該個體的感覺症狀改良。

【0035】 在一個實施例中，與該個體之血液中之基線游離C2含量相比，該個體顯示在投與該C2抑制劑後該個體之血液中之游離C2含量降低。在一個實施例中，與該個體之血液中之基線游離C2含量相比，該個體之血液中之游離C2含量降低至少約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%。

【0036】 在一個實施例中，該方法進一步包括對該個體投與一種另外治療劑。在一個實施例中，該另外治療劑為IVIg。在一個實施例中，該另外治療劑為利妥昔單抗(rituximab)、依庫珠單抗(eculizumab)、環磷醯胺或黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)。

【0037】 在一個實施例中，IVIg係每兩週一次、每三週一次、每四週一次或每五週投與一次至該個體。

【0038】 在一個實施例中，該個體具有抗神經節苷脂IgM抗體之可偵測之基線血清含量。

【0039】 在一個實施例中，該個體先前已經IVIg治療。在一個實施例中，該個體先前已經IVIg穩定。在一個實施例中，該個體依賴於IVIg。

【0040】 在一個實施例中，該個體沒有接受伴隨IVIg。在一個實施例中，該個體在投與該C2抑制劑後不需要IVIg再治療。在一個實施例中，投與該C2抑制劑增加達至IVIg再治療之時間。

【0041】 在一個實施例中，與該個體的基線修改的英國醫學研究委員會問卷(modified Medical Research Council) (mMRC)分數相比，該個體顯示在投與該C2抑制劑後mMRC分數增加。在一個實施例中，該

mMRC分數為mMRC-10總分或mMRC-14總分。

【0042】 在一個實施例中，與該個體的基線握力相比，該個體顯示在投與該C2抑制劑後握力改良。

【0043】 在一個實施例中，與該個體的基線MMN Rasch建立之總體失能量表(MMN Rasch-built Overall Disability Scale) (MMN-RODS©)分數相比，該個體顯示在投與該C2抑制劑後MMN-RODS©分數增加。

【0044】 在一個實施例中，該C2抑制劑為特異性結合至C2之抗體。

【0045】 在一個實施例中，該抗體包含：重鏈可變區(VH)，其包含SEQ ID NO: 7所示之VH胺基酸序列之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列或其包含該等CDRH1、CDRH2或CDRH3胺基酸序列中之任一者中之1至5處胺基酸變化之變異體；及/或輕鏈可變區(VL)，其包含SEQ ID NO: 8所示之VL胺基酸序列之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列或其包含該等CDRL1、CDRL2或CDRL3胺基酸序列中之任一者中之1至5處胺基酸變化之變異體。

【0046】 在一個實施例中，(a)該VH包含CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列，分別如下：SEQ ID NO: 1或其包含1至5處胺基酸變化之變異體、SEQ ID NO: 2或其包含1至5處胺基酸變化之變異體、SEQ ID NO: 3或其包含1至5處胺基酸變化之變異體；及/或(b)該VL包含CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列，其分別為：SEQ ID NO: 4或其包含1至5處胺基酸變化之變異體、SEQ ID NO: 5或其包含1至5處胺基酸變化之變異體、SEQ ID NO: 6或其包含1至5處胺基酸變化之變異體。

【0047】 在一個實施例中，該抗體包含分別如SEQ ID NO: 1、2、

3、4、5及6所示之CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列。

【0048】在一個實施例中，該抗體包含：包含與SEQ ID NO: 7所示之胺基酸序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%或99%一致性之胺基酸序列之VH；及/或包含與SEQ ID NO: 8所示之胺基酸序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%或99%一致性之胺基酸序列之VL。

【0049】在一個實施例中，該抗體含有包含SEQ ID NO: 7所示之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 8所示之胺基酸序列之VL。在一個實施例中，該VH之胺基酸序列由SEQ ID NO: 7所示之胺基酸序列組成及該VL之胺基酸序列由SEQ ID NO: 8所示之胺基酸序列組成。

【0050】在一個實施例中，該抗體含有包含與SEQ ID NO: 9所示之胺基酸序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%或99%一致性之胺基酸序列之重鏈及/或包含與SEQ ID NO: 10所示之胺基酸序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%或99%一致性之胺基酸序列之輕鏈。

【0051】在一個實施例中，該抗體含有包含SEQ ID NO: 9所示之胺基酸序列之重鏈及包含SEQ ID NO: 10所示之胺基酸序列之輕鏈。在一個實施例中，該重鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 9所示之胺基酸序列組成及該輕鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 10所示之胺基酸序列組成。

【0052】在一個態樣中，本文提供一種用於治療多灶性運動神經病之C2抑制劑，其中該治療係根據本文所揭示的方法進行。

【0053】在一個態樣中，本文提供一種用於製造用於治療多灶性運動神經病之藥物之C2抑制劑，其中該治療係根據本文所揭示的方法進行。

【0054】 在一個態樣中，本文提供一種C2抑制劑於治療多灶性運動神經病之用途，其中該治療係根據本文所揭示的方法進行。

【實施方式】

【0055】 本發明係關於用C2抑制劑(例如抗C2抗體)治療MMN之方法。本文亦提供用於投與C2抑制劑之特定給藥方案，該特定給藥方案導致患有MMN的個體之血液中游離C2含量迅速降低。在一個實施例中，該給藥方案包括迅速降低個體中之游離C2之負載方案，接著是維持該個體中之降低之游離C2含量之維持方案。

定義

【0056】 如本文所用，術語「抗體(antibody)」及「抗體(antibodies)」包括全長抗體、全長抗體之抗原結合片段、及包含抗體CDR、VH區及/或VL區之分子。抗體之實例包括(但不限於)單株抗體、重組產生之抗體、單特異性抗體、多特異性抗體(包括雙特異性抗體)、人類抗體、人類化抗體、嵌合抗體、免疫球蛋白、合成抗體、包含兩個重鏈及兩個輕鏈分子之四聚物抗體、抗體輕鏈單體、抗體重鏈單體、抗體輕鏈二聚物、抗體重鏈二聚物、抗體輕鏈-抗體重鏈對、胞內抗體(intrabodies)、異結合抗體(heteroconjugate antibodies)、抗體-藥物結合物、單域抗體、單價抗體、單鏈抗體或單鏈Fv (scFv)、駱駝化抗體、親合體(affibodies)、Fab片段、F(ab')2片段、二硫鍵連接之Fv (sdFv)、抗-遺傳型(抗-Id)抗體(包括例如抗-抗-Id抗體)及以上任一者之抗原結合片段。在某些實施例中，本文所述的抗體係指多株抗體群體。抗體可係任何類型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY)、任何類別(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1或IgA2)或免疫球蛋白分子之任何亞類(例如IgG2a或

IgG2b)。在某些實施例中，本文所述的抗體為IgG抗體或其類別(例如人類IgG1或IgG4)或亞類。在一個實施例中，該抗體為人類化單株抗體。在一個實施例中，該抗體為人類單株抗體。

【0057】 如本文所用，術語「CDR」或「互補性決定區」意指在重鏈及輕鏈多肽之可變區內發現的非連續抗原結合位點。此等特定區域已由例如Kabat等人，J. Biol. Chem. 252，6609-6616 (1977)及Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest. (1991)、Chothia等人，J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)、及MacCallum等人，J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)描述，該等案均以其全文引用之方式併入本文中，其中該等定義在彼此比較時包括胺基酸殘基之重疊或子組(參見下**表1**)。在某些實施例中，術語「CDR」為如由MacCallum等人，J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)及Martin A.「Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains」，Antibody Engineering，Kontermann及Dübel編，章節31，第422-439頁，Springer-Verlag，Berlin (2001)定義之CDR。在某些實施例中，術語「CDR」為如由Kabat等人，J. Biol. Chem. 252，6609-6616 (1977)及Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest. (1991)定義之CDR。在某些實施例中，抗體之重鏈CDR及輕鏈CDR係使用不同規約定義。在某些實施例中，重鏈CDR及/或輕鏈CDR係藉由進行抗體之結構分析且識別預測與靶分子(例如人類C2)之抗原決定基區接觸之可變區中之殘基來定義。CDRH1、CDRH2及CDRH3表示重鏈CDR，及CDRL1、CDRL2及CDRL3表示輕鏈CDR。

表1：CDR定義

	CDR定義		
	Kabat	Chothia	MacCallum
VH CDR1	31至35	26至32	30至35
VH CDR2	50至65	53至55	47至58
VH CDR3	95至102	96至101	93至101
VL CDR1	24至34	26至32	30至36
VL CDR2	50至56	50至52	46至55
VL CDR3	89至97	91至96	89至96

【0058】 如本文所用，術語「可變區」及「可變域」可互換使用且係此項技術中常見的。該可變區通常係指抗體之一部分，一般而言，輕鏈或重鏈之一部分，通常係成熟重鏈中之約胺基端110至120個胺基酸或110至125個胺基酸及成熟輕鏈中之約90至115個胺基酸，其在抗體間之序列上廣泛不同且係用於特定抗體對其特定抗原之結合及特異性。序列中之變異性集中於稱為互補決定區(CDR)之其等區域而該可變區中之更高度保守區稱為框架區(FR)。在不希望受任何特定機制或理論約束下，咸信該輕鏈及重鏈之CDR主要負責抗體與抗原之相互作用及特異性。在某些實施例中，該可變區為人類可變區。在某些實施例中，該可變區包含嚙齒動物或鼠類CDR及人類框架區(FR)。在一個實施例中，該可變區為靈長類動物(例如非人類的靈長類動物)可變區。在一個實施例中，該可變區包含嚙齒動物或鼠類CDR及靈長類動物(例如非人類的靈長類動物)框架區(FR)。

【0059】 如本文所用，術語「VH」及「VL」分別指抗體重鏈及輕鏈可變區，如Kabat等人，(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest (NIH公開案第91-3242號，Bethesda)中所述，其以其全文引用之方式併入本文中。

【0060】 如本文所用，術語「恆定區」在此項技術中為共通的。該恆定區為抗體部分，例如輕鏈及/或重鏈之羧基末端部分，其不直接參與抗體對抗原之結合，但其可展現各種效應功能，諸如與Fc受體(例如Fcγ受體)之相互作用。

【0061】 如本文所用，基於恆定區之胺基酸序列，術語「重鏈」在提及抗體使用時可指任何不同類型，例如阿爾發(α)、德爾塔(δ)、埃普西隆(ε)、伽瑪(γ)及繆(mu) (μ)，其分別產生抗體之IgA、IgD、IgE、IgG及IgM類別，包括IgG之亞類，例如IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。

【0062】 如本文所用，基於恆定區之胺基酸序列，術語「輕鏈」在提及抗體使用時可指任何不同類型，例如卡帕(κ)或蘭姆達(λ)。輕鏈胺基酸序列係此項技術中熟知的。在一個實施例中，該輕鏈為人類輕鏈。

【0063】 如本文所用，術語「特異性結合」、「特異性識別」、「免疫特異性結合」及「免疫特異性識別」在抗體上下文中為類似術語且係指結合至抗原(例如抗原決定基或免疫複合物)之分子，此種結合係為熟習此項技術者所理解。例如，特異性結合至抗原之分子可結合至其他肽或多肽，一般具有較低親和力，藉由例如免疫分析(immunoassay)、BIAcore®、KinExA 3000儀器(Sapidyne Instruments，Boise, ID)或此項技術中已知的其他分析測定。在一個實施例中，特異性結合至抗原之分子以至少2對數(例如10的倍數)、2.5對數、3對數、4對數或大於該等分子非特異性結合至另一抗原時之KA的KA結合至抗原。

【0064】 如本文所用，術語「EU編號系統」係指抗體之恆定區之EU編號規約，如Edelman G.M.等人，Proc. Natl. Acad. USA，63，78-85 (1969)及Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological

Interest，U.S. Dept. Health and Human Services，第5版，1991中所述，其各者以其全文引用之方式併入本文中。

【0065】 如本文所用，術語「個體」包括任何人類或非人類動物。在一個實施例中，該個體為人類。

【0066】 如本文所用，術語「基線」係指在治療(例如C2抑制劑)之第一次投與(例如靜脈內或皮下投與)之前於個體中，例如個體的血液中之測量值(例如游離C2含量)。

【0067】 如本文所用，術語「有效量」在投與療法至個體之上下文中係指療法之達成所需預防或治療效應之量。

【0068】 如本文所用，術語「IVIg再治療」係指對先前已經IVIg治療的個體投與IVIg療法。在一個實施例中，該個體基於臨床惡化給予IVIg再治療。在一個實施例中，臨床惡化定義為與隨機分組日相比至少連續2天(基於3天平均計算)所觀察到的任一隻手握力下降>30%及/或基於mMRC-10總分下降至少2分。

【0069】 如本文所用，術語「IVIg依賴性」或「依賴於IVIg」係指若停藥IVIg療法則顯示臨床惡化之個體或若啟動IVIg療法則顯示臨床改良之個體。在一個實施例中，若該個體經穩定於IVIg長於3個月且確立有臨床意義之惡化，則該個體被視為IVIg依賴性。在一個實施例中，若該個體經穩定於IVIg少於3個月且在啟動IVIg療法後證實臨床改良，則該個體被視為IVIg依賴性。

【0070】 如本文所用，術語「約」在提及可測量值諸如劑量時涵蓋給定值或範圍的±20%、±15%、±10%、±5%、±1%或±0.1%的變化，正如適合於進行本文所揭示的方法。

多灶性運動神經病(MMN)

MMN之診斷

【0071】 MMN之診斷取決於證實患者患有影響個別神經之純運動障礙，沒有上運動神經元(UMN)徵兆，僅存在輕微或沒有感覺缺陷，及存在傳導阻斷之證據。此等標準經設計成區分來自ALS (純運動但具有UMN徵兆)、慢性發炎性脫髓鞘多神經病(CIDP)之路易斯薩姆納(Lewis-Sumner)症候群變型(類似於MMN但通常伴顯著感覺喪失)及「血管炎」(一類由神經中之血管之發炎損傷引起之多重單神經病症候群，其亦引起感覺及運動症狀)之病症。

【0072】 通常需要神經科醫生來確定診斷，此係基於病史及身體檢查以及心電圖研究，其包括神經傳導研究(NCS)及針式肌電圖(needle electromyography) (EMG)。該NCS通常證實傳導阻斷。此可藉由顯示神經信號在沿著神經的某個點無法傳導通過「病灶」來進行。例如，若該神經在前臂中被阻斷，則電脈衝在將刺激放置在腕處之情況下可輕易地自腕傳至手。然而，該信號在肘處施加刺激之情況下將被阻斷到達手。在MMN中，順著相同路徑之感覺傳導應係正常的。該測試之EMG部分以肌肉激發(muscles fire)的方式尋找信號。在MMN中，其很可能會顯示異常，這表明一定百分比之運動軸突已受損。GM1抗體之實驗室測試經頻繁地進行且可在其為異常之情況下非常有幫助。然而，因為僅三分之一的MMN患者具有此等抗體，因此陰性測試並不排除該病症。脊隨液檢查通常沒有幫助。

標準照護治療

【0073】 在2012年，美國食品及藥物管理局(U.S. Food and Drug

Administration) (FDA)批準伽馬咖德(Gammagard) 10%液體用於治療MMN。此種藥療係靜脈內免疫球蛋白(IVIg)且大多數患病個體對IVIg治療反應。在開始治療時，肌無力通常迅速改良。IVIg治療之效應最終會逐漸減小且患病個體需要每2至6週再次進行藥療(維持療法)。有時，患病個體對該藥療反應較小且將需要更高劑量或更頻繁之維持療法。若患病個體對IVIg治療沒有反應或停止對該療法反應，則可嘗試其他藥療。已測試各種其他藥療用於治療MMN，包括環磷醯胺、利妥昔單抗、β-干擾素、黴酚酸嗎啉乙酯、環孢黴素(cyclosporine)、硫唑嘌呤(azathioprine)及英夫利昔單抗(infliximab)。

C2抑制劑

【0074】 可用於本文所提供的方法及用途中之C2抑制劑包括(但不限於)任何抗-C2抗體。

【0075】 在一個實施例中，該C2抑制劑為以pH-及Ca2+-依賴性方式特異性結合至C2之C2b部分之抗體。在一個實施例中，該C2抑制劑為抗C2b抗體。如本文所用，C2b係指補體蛋白C2之較小30 kDa片段。在一個實施例中，該抗體抑制C2之功能且阻斷下游補體活化。

【0076】 在一個實施例中，該抗體包含：重鏈可變區(VH)，其包含SEQ ID NO: 7所示之VH胺基酸序列之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列或其包含該等CDRH1、CDRH2或CDRH3胺基酸序列中之任一者中之1至5處胺基酸變化之變異體；及/或輕鏈可變區(VL)，其包含SEQ ID NO: 8所示之VL胺基酸序列之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列或其包含該等CDRL1、CDRL2或CDRL3胺基酸序列中之任一者中之1至5處胺基酸變化之變異體。

【0077】在一個實施例中，(a)該VH包含CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列，其分別如下：SEQ ID NO: 1或其包含1至5處胺基酸變化之變異體、SEQ ID NO: 2或其包含1至5處胺基酸變化之變異體、及SEQ ID NO: 3或其包含1至5處胺基酸變化之變異體；及/或(b)該VL包含CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列，其分別為：SEQ ID NO: 4或其包含1至5處胺基酸變化之變異體、SEQ ID NO: 5或其包含1至5處胺基酸變化之變異體、及SEQ ID NO: 6或其包含1至5處胺基酸變化之變異體。

【0078】在一個實施例中，該抗體包含分別如SEQ ID NO: 1、2、3、4、5及6所示之CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列。

【0079】在一個實施例中，該抗體包含：包含與SEQ ID NO: 7所示之胺基酸序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性之胺基酸序列之VH；及/或包含與SEQ ID NO: 8所示之胺基酸序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性之胺基酸序列之VL。

【0080】在一個實施例中，該抗體含有包含SEQ ID NO: 7所示之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 8所示之胺基酸序列之VL。在一個實施例中，該VH之胺基酸序列由SEQ ID NO: 7所示之胺基酸序列組成及該VL之胺基酸序列由SEQ ID NO: 8所示之胺基酸序列組成。

【0081】在一個實施例中，該抗體含有包含與SEQ ID NO: 9所示之胺基酸序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性之胺基酸序列之重鏈及/或包含與SEQ ID NO: 10所示之胺基酸序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、

97%、98%、99%或100%一致性之胺基酸序列之輕鏈。

【0082】 在一個實施例中，該抗體含有包含SEQ ID NO: 9所示之胺基酸序列之重鏈及包含SEQ ID NO: 10所示之胺基酸序列之輕鏈。在一個實施例中，該重鏈之胺基酸序列由SEQ ID NO: 9所示之胺基酸序列組成及該輕鏈之胺基羧酸序列由SEQ ID NO: 10所示之胺基酸序列組成。

【0083】 在一個實施例中，該抗體為ARGX-117，其序列提供於下**表2**中。

表2：ARGX-117之胺基酸序列

描述	SEQ ID NO:	胺基酸序列
CDRH1	1	DYNMD
CDRH2	2	DINPNYESTGYNQKFKG
CDRH3	3	EDDHDAFAY
CDRL1	4	RASKSVRTSGYNYMH
CDRL2	5	LASNLKS
CDRL3	6	QHSRELPYT
VH	7	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNMDWVRQATGQ GLEWIGDINPNYESTGYNQKFKGRATMTVDKSISTAYMELSSLRSE DTAVYYCAREDDHDAFAYWGQGTLVTVSS
VL	8	DNVLTQSPDSLAVSLGERATISCRASKSVRTSGYNYMHWYQQKPG QPPKLLIYLASNLKSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDAATYYC QHSRELPYTFGQGTKLEIK
重鏈	9	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNMDWVRQA TGQGLEWIGDINPNYESTGYNQKFKGRATMTVDKSISTAYM ELSSLRSEDTAVYYCAREDDHDAFAYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG
輕鏈	10	DNVLTQSPDSLAVSLGERATISCRASKSVRTSGYNYMHWYQQKPG QPPKLLIYLASNLKSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDAATYYC QHSRELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0084】 ARGX-117以pH-及Ca^{2+}-依賴性方式結合人類及食蟹獼猴

C2，其中分別地，對人類C2之親和力在0.109 nM至2.02 nM範圍內及對食蟹獼猴C2之親和力在0.056 nM至0.13 nM範圍內。在本文所揭示的方法中之任一種方法之一個實施例中，該C2抑制劑係以pH-及Ca^{2+}-依賴性方式結合人類及食蟹獼猴C2，其中分別地，對人類C2之親和力在0.109 nM至2.02 nM範圍內及對食蟹獼猴C2之親和力在0.056 nM至0.13 nM範圍內。ARGX-117對來自大鼠、兔、倉鼠、小鼠及天竺鼠(guinea pig)之C2沒有交叉反應性。抗原決定基定位(mapping)顯示，ARGX-117主要結合C2之sushi 2域。在本文所揭示的方法中之任一種方法之一個實施例中，該C2抑制劑結合C2之sushi 2域。

【0085】 ARGX-117抑制該補體系統之經典及凝集素路徑但不影響替代路徑。在本文所揭示的方法中之任一種方法之一個實施例中，該C2抑制劑抑制該補體系統之經典及凝集素路徑。在本文所揭示的方法中之任一種方法之一個實施例中，該C2抑制劑不抑制替代路徑。

方法及給藥方案

【0086】 本發明證實C2抑制劑在治療多灶性運動神經病(MMN)上高度有效。因此，本發明廣泛地關於用C2抑制劑治療MMN之方法。本文亦提供用於投與C2抑制劑之特定給藥方案，該特定給藥方案導致患有MMN的個體之血液中游離C2含量迅速降低。

【0087】 在一個態樣中，本文提供一種治療有需要的個體之多灶性運動神經病(MMN)之方法，該方法包括對該個體投與有效量之C2抑制劑。

【0088】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg至60

mg/kg之劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg之劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約10 mg/kg之劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約15 mg/kg之劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約30 mg/kg之劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約60 mg/kg之劑量投與。

【0089】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以5 mg/kg至60 mg/kg之劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或

60 mg/kg之劑量投與。

【0090】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以約500 mg至1500 mg之固定劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量投與。

【0091】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以500 mg至1500 mg之固定劑量投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量投與。

【0092】 在一個實施例中，該C2抑制劑係經靜脈內或經皮下投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係經靜脈內投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係經皮下投與。

【0093】 在一個實施例中，該C2抑制劑係每週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係每2週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係每4週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係每5週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係每6週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係每7週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係每8週投與一次。

【0094】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量每週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg至60 mg/kg之劑量每週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70

mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量每週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量每週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量每週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg之劑量每週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約10 mg/kg之劑量每週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約15 mg/kg之劑量每週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約30 mg/kg之劑量每週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約60 mg/kg之劑量每週投與一次。

【0095】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量每週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以5 mg/kg至60 mg/kg之劑量每週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量每週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量每週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量每週投與一次。

【0096】在一個實施例中，該C2抑制劑係以約500 mg至1500 mg之固定劑量每週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量每週投與一次。

【0097】在一個實施例中，該C2抑制劑係以500 mg至1500 mg之固定劑量每週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量每週投與一次。

【0098】在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量每2週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg至60 mg/kg之劑量每2週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量每2週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量每2週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量每2週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg之劑量每2週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約10 mg/kg之劑量每2週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約15 mg/kg之劑量每2週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約30 mg/kg之劑量每

2週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約60 mg/kg之劑量每2週投與一次。

【0099】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量每2週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以5 mg/kg至60 mg/kg之劑量每2週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量每2週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量每2週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量每2週投與一次。

【0100】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以約500 mg至1500 mg之固定劑量每2週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量每2週投與一次。

【0101】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以500 mg至1500 mg之固定劑量每2週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量每2週投與一次。

【0102】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg至100

mg/kg之劑量每3週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg至60 mg/kg之劑量每3週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量每3週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量每3週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量每3週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg之劑量每3週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約10 mg/kg之劑量每3週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約15 mg/kg之劑量每3週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約30 mg/kg之劑量每3週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約60 mg/kg之劑量每3週投與一次。

【0103】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量每3週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以5 mg/kg至60 mg/kg之劑量每3週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量

每3週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量每3週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量每3週投與一次。

【0104】在一個實施例中，該C2抑制劑係以約500 mg至1500 mg之固定劑量每3週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量每3週投與一次。

【0105】在一個實施例中，該C2抑制劑係以500 mg至1500 mg之固定劑量每3週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量每3週投與一次。

【0106】在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量每4週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約4 mg/kg至60 mg/kg之劑量每4週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量每4週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量每4週投與一次。在一個實施例中，

該C2抑制劑係以約5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量每4週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg之劑量每4週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約10 mg/kg之劑量每4週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約15 mg/kg之劑量每4週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約30 mg/kg之劑量每4週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約60 mg/kg之劑量每4週投與一次。

【0107】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量每4週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以5 mg/kg至60 mg/kg之劑量每4週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量每4週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量每4週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以5mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量每4週投與一次。

【0108】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以約500 mg至1500 mg之固定劑量每4週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量每4週投與一次。

【0109】在一個實施例中，該C2抑制劑係以500 mg至1500 mg之固定劑量每4週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量每4週投與一次。

【0110】在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量每5週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg至60 mg/kg之劑量每5週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量每5週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量每5週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量每5週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg之劑量每5週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg之劑量每10週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg之劑量每15週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg之劑量每30週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg之劑量每60週投與一次。

【0111】在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量每5週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以5 mg/kg至60

mg/kg之劑量每5週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量每5週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量每5週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量每5週投與一次。

【0112】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以約500 mg至1500 mg之固定劑量每5週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量每5週投與一次。

【0113】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以500 mg至1500 mg之固定劑量每5週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量每5週投與一次。

【0114】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量每6週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg至60 mg/kg之劑量每6週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40

mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量每6週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量每6週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量每6週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg之劑量每6週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約10 mg/kg之劑量每6週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約15 mg/kg之劑量每6週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約30 mg/kg之劑量每6週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約60 mg/kg之劑量每6週投與一次。

【0115】在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量每6週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以5mg/kg至60 mg/kg之劑量每6週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量每6週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量每6週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量每6週

投與一次。

【0116】在一個實施例中，該C2抑制劑係以約500 mg至1500 mg之固定劑量每6週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量每6週投與一次。

【0117】在一個實施例中，該C2抑制劑係以500 mg至1500 mg之固定劑量每6週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量每6週投與一次。

【0118】在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量每7週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg至60 mg/kg之劑量每7週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量每7週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量每7週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量每7週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg之劑量每7週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約10 mg/kg之劑量每7週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約15 mg/kg之劑量

每7週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約30 mg/kg之劑量每7週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約60 mg/kg之劑量每7週投與一次。

【0119】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量每7週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以5 mg/kg至60 mg/kg之劑量每7週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量每7週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量每7週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量每7週投與一次。

【0120】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以約500 mg至1500 mg之固定劑量每7週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量每7週投與一次。

【0121】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以500 mg至1500 mg之固定劑量每7週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量每7週投與一次。

【0122】在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量每8週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg至60 mg/kg之劑量每8週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量每8週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量每8週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量每8週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約5 mg/kg之劑量每8週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約10 mg/kg之劑量每8週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約15 mg/kg之劑量每8週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約30 mg/kg之劑量每8週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約60 mg/kg之劑量每8週投與一次。

【0123】在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量每8週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以5 mg/kg至60 mg/kg之劑量每8週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75

mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量每8週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量每8週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量每8週投與一次。

【0124】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以約500 mg至1500 mg之固定劑量每8週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以約500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量每8週投與一次。

【0125】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以500 mg至1500 mg之固定劑量每8週投與一次。在一個實施例中，該C2抑制劑係以500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量每8週投與一次。

【0126】 在一個實施例中，該C2抑制劑係以10 mg/kg之劑量每週或每2週一次經靜脈內投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以30 mg/kg之劑量每週或每2週一次經靜脈內投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以60 mg/kg之劑量每週或每2週一次經靜脈內投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以15 mg/kg之劑量每週或每2週一次經靜脈內投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係以5 mg/kg之劑量每週、每2週或每4週經靜脈內投與一次。

【0127】 在一個實施例中，該C2抑制劑係根據負載方案投與，其將該個體之血液中游離C2含量降低至臨限值或低於臨限值。

【0128】在一個實施例中，該方法進一步包括跟隨該負載方案的維持方案，其中該維持方案包括根據維持該個體之血液中游離C2含量在或低於臨限值之方案投與該C2抑制劑。

【0129】在一個實施例中，該臨限值含量為約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7或0.8 μg/mL。在一個實施例中，該臨限值含量為該個體的基線游離C2含量的約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20%。在一個實施例中，該臨限值含量為0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7或0.8 μg/mL。在一個實施例中，該臨限值含量為該個體的基線游離C2含量的0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20%。如本文所用，「基線游離C2含量」係指首次投與該C2抑制劑(例如ARGX-117)前該個體中之循環(血清或血漿) C2之含量或濃度。該C2含量可使用任何適宜技術來測定。參見，例如，Tange CE等人，Clin Chem Lab Med 2018；56(9): 1498-1506。

【0130】在一個實施例中，該負載方案為單次初始劑量，後接一或多次後續劑量。在一個實施例中，該一或多次後續劑量各為低於該單次初始劑量之量。在一個實施例中，該一或多次後續劑量各為大於該單次初始劑量之量。在一個實施例中，該一或多次後續劑量各等於該單次初始劑量之量。

【0131】在一個實施例中，該單次初始劑量後接1、2、3、4、5或6

次後續劑量。在一個實施例中該等後續劑量係每週或每2週投與一次。在一個實施例中，該單次初始劑量後接每週投與一次之1、2、3、4、5或6次後續劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量後接每2週投與一次之1、2、3、4、5或6次後續劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量後接每週投與一次之4次後續劑量。

【0132】在一個實施例中，該第一後續劑量在該單次初始劑量後一週投與。在一個實施例中，該第一後續劑量在該單次初始劑量後10天投與。在一個實施例中，該第一後續劑量在該單次初始劑量後兩週投與。

【0133】在一個實施例中，該單次初始劑量為約0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為約10 mg/kg至60 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為約10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為約15 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為約30 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為約60 mg/kg之劑量。

【0134】在一個實施例中，該單次初始劑量為0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為10 mg/kg至60 mg/kg

之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量。

【0135】 在一個實施例中，該單次初始劑量為約500 mg至1500 mg之固定劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為約500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量。

【0136】 在一個實施例中，該單次初始劑量為500 mg至1500 mg之固定劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量。

【0137】 在一個實施例中，該等後續劑量各為約0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該等後續劑量各為約5 mg/kg至60 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該等後續劑量各為約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量。在一個實

施例中，該等後續劑量各為約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該等後續劑量各為約5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該等後續劑量各為約5 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該等後續劑量各為約10 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該等後續劑量各為約30 mg/kg之劑量。

【0138】在一個實施例中，該等後續劑量各為0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該等後續劑量各為5 mg/kg至60 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該等後續劑量各為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該等後續劑量各為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該等後續劑量各為5 mg/kg、10 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量。

【0139】在一個實施例中，該等後續劑量各為約500 mg至1500 mg之固定劑量。在一個實施例中，該等後續劑量各為約500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量。

【0140】在一個實施例中，該等後續劑量各為500 mg至1500 mg之固定劑量。在一個實施例中，該等後續劑量各為500 mg、600 mg、700

mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量。

【0141】在一個實施例中，該單次初始劑量為0.1 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為0.1 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為5 mg/kg至60 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為0.1 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為0.1 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為0.1 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為5 mg/kg、15 mg/kg、10 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量。

【0142】在一個實施例中，該單次初始劑量為0.1 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為500 mg至1500 mg之固定劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為0.1 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量。

【0143】在一個實施例中，該單次初始劑量為0.5 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為0.5 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為5 mg/kg至60 mg/kg之劑

量。在一個實施例中，該單次初始劑量為0.5 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為0.5 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為0.5 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量。

【0144】 在一個實施例中，該單次初始劑量為0.5 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為500 mg至1500 mg之固定劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為0.5 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量。

【0145】 在一個實施例中，該單次初始劑量為2.5 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為2.5 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為5 mg/kg至60 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為2.5 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100

mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為2.5 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為2.5 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量。

【0146】 在一個實施例中，該單次初始劑量為2.5 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為500 mg至1500 mg之固定劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為2.5 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量。

【0147】 在一個實施例中，該單次初始劑量為10 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為10 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為5 mg/kg至60 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為10 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為10 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為10 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量。

【0148】在一個實施例中，該單次初始劑量為10 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為500 mg至1500 mg之固定劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為10 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量。

【0149】在一個實施例中，該單次初始劑量為15 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為15 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為5 mg/kg至60 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為15 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為15 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為15 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為15 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為5 mg/kg之劑量。

【0150】在一個實施例中，該單次初始劑量為15 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為500 mg至1500 mg之固定劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為15 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400

mg或1500 mg之固定劑量。

【0151】在一個實施例中，該單次初始劑量為30 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為30 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為5 mg/kg至60 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為30 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為30 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為30 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為30 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為10 mg/kg之劑量。

【0152】在一個實施例中，該單次初始劑量為30 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為500 mg至1500 mg之固定劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為30 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量。

【0153】在一個實施例中，該單次初始劑量為60 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次

初始劑量為60 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為5 mg/kg至60 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為60 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為60 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為60 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為60 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為30 mg/kg之劑量。

【0154】在一個實施例中，該單次初始劑量為60 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為500 mg至1500 mg之固定劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為60 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量。

【0155】在一個實施例中，該單次初始劑量為80 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為80 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為5 mg/kg至60 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為80 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10

mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為80 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為80 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量。

【0156】在一個實施例中，該單次初始劑量為80 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為500 mg至1500 mg之固定劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為80 mg/kg之劑量及該等後續劑量各為500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量。

【0157】在一個實施例中，該單次初始劑量為1200 mg之固定劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為1200 mg之固定劑量及該等後續劑量各為5 mg/kg至60 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為1200 mg之固定劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg或100 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為1200 mg/kg之固定劑量及該等後續劑量各為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5

mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為1200 mg/kg之固定劑量及該等後續劑量各為5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg或60 mg/kg之劑量。

【0158】在一個實施例中，該單次初始劑量為1200 mg/kg之固定劑量及該等後續劑量各為500 mg至1500 mg之固定劑量。在一個實施例中，該單次初始劑量為1200 mg/kg之固定劑量及該等後續劑量各為500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg或1500 mg之固定劑量。

【0159】在一個實施例中，該單次初始劑量為30 mg/kg及該等後續劑量各為10 mg/kg。在一個實施例中，該單次初始劑量為60 mg/kg及該等後續劑量各為30 mg/kg。在一個實施例中，該單次初始劑量為15 mg/kg及該等後續劑量各為5 mg/kg。

【0160】在一個實施例中，該負載方案係經靜脈內或經皮下投與。在一個實施例中，該負載方案係經靜脈內投與。在一個實施例中，該負載方案係經皮下投與。在一個實施例中，該單次初始劑量經靜脈內投與及該後續劑量經皮下投與。在一個實施例中，該單次初始劑量經皮下投與及該後續劑量經靜脈內投與。在一個實施例中，該單次初始劑量及該後續劑量均係經靜脈內投與。在一個實施例中，該單次初始劑量及該後續劑量均係經皮下投與。

【0161】在一個實施例中，該負載方案在約1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天內將游離C2含量降低至臨限值含量或低於臨限值含量。在一個實施例中，該負載方案在1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天內將游

離C2含量降低至臨限值含量或低於臨限值含量。在一個實施例中，該負載方案在約1、2、3、4、5、6、7或8週內將游離C2含量降低至臨限值含量或低於臨限值含量。在一個實施例中，該負載方案在1、2、3、4、5、6、7或8週內將游離C2含量降低至臨限值含量或低於臨限值含量。

【0162】在一個實施例中，該維持方案為約0.1至100 mg/kg之劑量，其係每週、每2週、每3週、每4週、每5週、每6週或每8週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為0.1至100 mg/kg之劑量，其係每週、每2週、每3週、每4週、每5週、每6週或每8週投與一次。

【0163】在一個實施例中，該維持方案為約0.1至100 mg/kg之劑量，其係每週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為約0.1至100 mg/kg之劑量，其係每2週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為約0.1至100 mg/kg之劑量，其係每3週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為約0.1至100 mg/kg之劑量，其係每4週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為約0.1至100 mg/kg之劑量，其係每5週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為約0.1至100 mg/kg之劑量，其係每6週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為約0.1至100 mg/kg之劑量，其係每7週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為約0.1至100 mg/kg之劑量，其係每8週投與一次。

【0164】在一個實施例中，該維持方案為0.1至100 mg/kg之劑量，其係每週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為0.1至100 mg/kg之劑量，其係每2週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為0.1至100 mg/kg之劑量，其係每3週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為0.1至100 mg/kg之劑量，其係每4週投與一次。在一個實施例中，該維持方

案為0.1至100 mg/kg之劑量，其係每5週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為0.1至100 mg/kg之劑量，其係每6週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為0.1至100 mg/kg之劑量，其係每7週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為0.1至100 mg/kg之劑量，其係每8週投與一次。

【0165】在一個實施例中，該維持方案為約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每週投與。在一個實施例中，該維持方案為約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每2週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每3週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每4週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每5週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每6週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每7週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每8週投與一次。

【0166】在一個實施例中，該維持方案為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每週投與。在一個實施例中，該維持方案為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每2週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每3週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每4週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每5週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每6週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每7週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg或80 mg/kg之劑量，其係每8週投與一次。

【0167】在一個實施例中，該維持方案為約5 mg/kg之劑量，其係每4週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為約10 mg/kg之劑量，其係每2週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為約30 mg/kg之劑量，其係每2週投與一次。

【0168】在一個實施例中，該維持方案為約500 mg至1500 mg之固定劑量，其係每週、每2週、每3週、每4週、每5週、每6週、每7週或每8週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為約1200 mg之固定劑量，其係每週、每2週、每3週、每4週、每5週、每6週、每7週或每8週投與一次。

【0169】在一個實施例中，該維持方案為500 mg至1500 mg之固定劑量，其係每週、每2週、每3週、每4週、每5週、每6週、每7週或每8週投與一次。在一個實施例中，該維持方案為1200 mg之固定劑量，其係每週、每2週、每3週、每4週、每5週、每6週、每7週或每8週投與一次。

【0170】在一個實施例中，該維持方案係在該負載方案後1、2、3、4、5、6、7或8週投與。在一個實施例中，該維持方案係在該個體之血液中游離C2含量高於臨限值含量之情況下投與。

【0171】在一個實施例中，該臨限值含量為約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9或1.0 μg/mL。在一個實施例中，該臨限值含量為該個體的基線游離C2含量的約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40%。在一個實施例中，該臨限值含量為0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9或1.0 μg/mL。在一個實施例中，該臨限值含量為該個體的基線游離C2含量的0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10、

11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40%。

【0172】在一個實施例中，該維持方案係經靜脈內或經皮下投與。在一個實施例中，該維持方案係經靜脈內投與。在一個實施例中，該維持方案係經皮下投與。

【0173】在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為0.1 mg/kg之劑量，其係每週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為0.1 mg/kg之劑量，其係每2週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為0.1 mg/kg之劑量，其係每3週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為0.1 mg/kg之劑量，其係每4週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為0.1 mg/kg之劑量，其係每5週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為0.1 mg/kg之劑量，其係每6週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為0.1 mg/kg之劑量，其係每7週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為0.1 mg/kg之劑量，其係每8週投與一次。

【0174】在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為0.5 mg/kg之劑量，其係每週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持

方案為0.5 mg/kg之劑量，其係每2週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為0.5 mg/kg之劑量，其係每3週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為0.5 mg/kg之劑量，其係每4週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為0.5 mg/kg之劑量，其係每5週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為0.5 mg/kg之劑量，其係每6週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為0.5 mg/kg之劑量，其係每7週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為0.5 mg/kg之劑量，其係每8週投與一次。

【0175】 在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為2.5 mg/kg之劑量，其係每週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為2.5 mg/kg之劑量，其係每2週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為2.5 mg/kg之劑量，其係每3週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為2.5 mg/kg之劑量，其係每4週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為2.5 mg/kg之劑量，其係每5週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為2.5 mg/kg之劑量，其係每6週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為

本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為2.5 mg/kg之劑量，其係每7週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為2.5 mg/kg之劑量，其係每8週投與一次。

在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為5 mg/kg之劑量，其係每週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為5 mg/kg之劑量，其係每2週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為5 mg/kg之劑量，其係每3週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為5 mg/kg之劑量，其係每4週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為5 mg/kg之劑量，其係每5週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為5 mg/kg之劑量，其係每6週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為5 mg/kg之劑量，其係每7週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為5 mg/kg之劑量，其係每8週投與一次。

【0176】 在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為10 mg/kg之劑量，其係每週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為10 mg/kg之劑量，其係每2週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為10 mg/kg之劑

量，其係每3週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為10 mg/kg之劑量，其係每4週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為10 mg/kg之劑量，其係每5週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為10 mg/kg之劑量，其係每6週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為10 mg/kg之劑量，其係每7週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為10 mg/kg之劑量，其係每8週投與一次。

【0177】在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為15 mg/kg之劑量，其係每週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為15 mg/kg之劑量，其係每2週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為15 mg/kg之劑量，其係每3週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為15 mg/kg之劑量，其係每4週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為15 mg/kg之劑量，其係每5週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為15 mg/kg之劑量，其係每6週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為15 mg/kg之劑量，其係每7週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為15 mg/kg之劑量，其係每8週投與一次。

【0178】在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為30 mg/kg之劑量，其係每週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為30 mg/kg之劑量，其係每2週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為30 mg/kg之劑量，其係每3週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為30 mg/kg之劑量，其係每4週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為30 mg/kg之劑量，其係每5週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為30 mg/kg之劑量，其係每6週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為30 mg/kg之劑量，其係每7週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為30 mg/kg之劑量，其係每8週投與一次。

【0179】在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為60 mg/kg之劑量，其係每週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為60 mg/kg之劑量，其係每2週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為60 mg/kg之劑量，其係每3週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為60 mg/kg之劑量，其係每4週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為60 mg/kg之劑量，其係每5週投與一次。在一個實施

例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為60 mg/kg之劑量，其係每6週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為60 mg/kg之劑量，其係每7週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為60 mg/kg之劑量，其係每8週投與一次。

【0180】 在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為80 mg/kg之劑量，其係每週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為80 mg/kg之劑量，其係每2週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為80 mg/kg之劑量，其係每3週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為80 mg/kg之劑量，其係每4週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為80 mg/kg之劑量，其係每5週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為80 mg/kg之劑量，其係每6週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為80 mg/kg之劑量，其係每7週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為80 mg/kg之劑量，其係每8週投與一次。

【0181】 在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為1200 mg之固定劑量，其係每週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為1200 mg之固定劑量，其係每2週投與一次。在一個實施例中，

該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為1200 mg之固定劑量，其係每3週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為1200 mg之固定劑量，其係每4週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為1200 mg之固定劑量，其係每5週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為1200 mg之固定劑量，其係每6週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為1200 mg之固定劑量，其係每7週投與一次。在一個實施例中，該負載方案為本文所述的負載方案中之任何一者，及該維持方案為1200 mg之固定劑量，其係每8週投與一次。

【0182】 在一個實施例中，該負載方案為：0.1 mg/kg至100 mg/kg之單次初始劑量；及四次後續劑量，各為0.1 mg/kg至100 mg/kg，其係在該單次初始劑量後一週開始每週或每2週投與一次；及該維持方案為：0.1 mg/kg至100 mg/kg之劑量，其係每兩週一次或每4週投與一次。

【0183】 在一個實施例中，該負載方案為：500 mg至1500 mg之單次初始固定劑量；及四次後續劑量，各為500 mg至1500 mg，其係在該單次初始劑量後一週開始每週或每2週投與一次；及該維持方案為：500 mg至1500 mg之劑量，其係每兩週一次或每4週投與一次。

【0184】 在一個實施例中，該負載方案為：60 mg/kg之單次初始劑量；及四次後續劑量，各為30 mg/kg，其係在該單次初始劑量後一週開始每週投與一次；及該維持方案為：30 mg/kg之劑量，其係每兩週投與一次。

【0185】 在一個實施例中，該負載方案為：30 mg/kg之單次初始劑量；及四次後續劑量，各為10 mg/kg，其係在該單次初始劑量後一週開始每週投與一次；及該維持方案為：10 mg/kg之劑量，其係每兩週投與一次。

【0186】 在一個實施例中，該負載方案為：15 mg/kg之單次初始劑量；及四次後續劑量，各為5 mg/kg，其係在該單次初始劑量後一週開始每週投與一次；及該維持方案為：5 mg/kg之劑量，其係每四週投與一次。

【0187】 在一個實施例中，該維持方案在該負載方案之最後一次後續劑量後1週開始。在一個實施例中，該維持方案在該負載方案之最後一次後續劑量後10天開始。在一個實施例中，該維持方案在該負載方案之最後一次後續劑量後2週開始。在一個實施例中，該維持方案在該負載方案之最後一次後續劑量後3週開始。在一個實施例中，該維持方案在該負載方案之最後一次後續劑量後4週開始。

【0188】 在一個實施例中，該負載方案係經靜脈內投與及該維持方案係經皮下投與。在一個實施例中，該負載方案係經皮下投與及該維持方案係經靜脈內投與。在一個實施例中，該負載方案及該維持方案均係經靜脈內投與。在一個實施例中，該負載方案及該維持方案均係經皮下投與。

【0189】 在一個實施例中，與利用使用靜脈內免疫球蛋白(IVIg)之標準照護治療達成之個體的運動強度及/或個體的感覺症狀相比，該個體的運動強度及/或該個體的感覺症狀改良。感覺症狀包括感覺異常(paresthesia) (一種通常在手、臂、腿或腳感覺到的灼熱或刺痛感，但亦可在身體之其他部位發生)、感覺遲鈍(觸覺敏感性受損或降低)或二者之

組合。

【0190】 在一個實施例中，與該個體之血液中之基線游離C2含量相比，該個體顯示在投與該C2抑制劑後該個體之血液中之游離C2含量降低。在一個實施例中，與該個體之血液中之基線游離C2含量相比，該個體之血液中之游離C2含量降低至少約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%。驚人地，與基線游離C2含量相比該個體中之游離C2含量降低至少80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99%的降低係足以有效治療MMN患者，因為該補體系統為可在MMN患者中失去平衡之級聯系統(不平衡之補體系統或補體系統之過度活化可導致MMN患者中之發炎及後續組織(例如運動神經)損傷)。通常並不知曉哪種量之游離C2含量仍可存在於個體中，其中回應於C2抑制劑(例如ARGX-117)治療，該補體系統可在MMN患者中恢復平衡，由此有效治療該MMN患者。

【0191】 在一個實施例中，該方法進一步包括對該個體投與一種另外治療劑。在一個實施例中，該另外治療劑為IVIg。在一個實施例中，該另外治療劑為利妥昔單抗、依庫珠單抗、環磷醯胺或黴酚酸嗎啉乙酯。

【0192】 在一個實施例中，IVIg係每兩週一次、每三週一次、每四週一次或每五週投與一次至該個體。

【0193】 在一個實施例中，該個體具有抗神經節苷脂IgM抗體之可偵測之基線血清含量。在一個實施例中，該抗神經節苷脂IgM抗體為抗GM1抗體。在一個實施例中，該抗神經節苷脂IgM抗體為抗GM2抗體。

【0194】 在一個實施例中，與細胞激素之基線血清含量相比，該個

體顯示在投與該C2抑制劑後細胞激素之血清含量降低。在一個實施例中，該細胞激素為TNF-α、IFN-γ、IL-2、IL-6、IL-8或IL-10。

【0195】 在一個實施例中，該個體先前已經IVIg治療。在一個實施例中，該個體先前已經IVIg穩定。在一個實施例中，該個體依賴於IVIg。

【0196】 在一個實施例中，該個體沒有接受伴隨IVIg。在一個實施例中，該個體在投與該C2抑制劑後不需要IVIg再治療。在一個實施例中，投與該C2抑制劑增加達至IVIg再治療之時間。

【0197】 在一個實施例中，與該個體的基線修改的英國醫學研究委員會問卷(mMRC)分數相比，該個體顯示在投與該C2抑制劑後mMRC分數增加。在一個實施例中，該mMRC分數為mMRC-10總分或mMRC-14總分。

【0198】 在一個實施例中，與該個體的基線握力相比，該個體顯示在投與該C2抑制劑後握力改良。

【0199】 在一個實施例中，與該個體的基線MMN Rasch建立之總體失能量表(MMN-RODS©)分數相比，該個體顯示在投與該C2抑制劑後MMN-RODS©分數增加。

【0200】 在一個實施例中，該C2抑制劑係經皮下投與及該C2抑制劑係與透明質酸酶一起投與。在一個實施例中，該C2抑制劑係經皮下投與及該C2抑制劑係與透明質酸酶共同調配。在一個實施例中，該透明質酸酶為重組人類透明質酸酶PH20 (rHuPH20)。

【0201】 在一個態樣中，本文提供一種用於治療多灶性運動神經病之C2抑制劑，其中該治療係根據本文所揭示的方法進行。

【0202】 在一個態樣中，本文提供一種用於製造用於治療多灶性運

動神經病之藥物之C2抑制劑，其中該治療係根據本文所揭示的方法進行。

實例

實例1 – ARGX-117在患有多灶性運動神經病(MMN)的成人中之功效及安全性之研究

【0203】 該實例描述一項隨機化、雙盲、安慰劑對照、平行組、多中心試驗以評估ARGX-117 (靶向補體因子2 (C2)之治療性補體抑制抗體)之給藥方案在患有多灶性運動神經病(MMN)的成人中之安全性及耐受性、功效、藥物動力學(PK)、藥效動力學(PD)及免疫原性(ARGX-117-2002)。

【0204】 多灶性運動神經病(MMN)係一種以進行性不對稱無力及無感覺異常之萎縮為特徵之罕見神經病。MMN被認為是藉由與自身抗體之存在(例如可為抗神經節苷脂GM1 (單唾液酸四己醣基神經節苷脂[抗GM1])、由有限數量之B細胞純系產生之抗GM2 (及其他神經節苷脂)免疫球蛋白M (IgM)抗體之存在)有關的經典補體路徑驅動之慢性免疫介導之神經病。此等抗體活化補體系統的經典路徑且於隨後產生導致雪旺氏細胞-軸膜接合之破壞之攻膜複合物(MAC)沉積、離子通道叢集之移位及 (對位)結節區域處膜完整性之破壞，從而導致脫髓鞘及運動神經傳導阻斷。

【0205】 患有MMN的患者最初對照護標準靜脈內免疫球蛋白(IVIg)反應；然而，儘管進行治療，但該疾病將繼續進展。描述於該實例中之該試驗之目標係評估患有MMN的先前已經IVIg穩定的患者之ARGX-117治療之安全性及功效。

A. 研究設計

總體設計

【0206】 此係ARGX-117在患有MMN的成人中之2期、隨機化、分層、雙盲、安慰劑對照、平行組、多中心試驗。所有參與者之總試驗持續時間為至少為25週。對於群組1及群組2，研究期之順序及持續時間如下：

- 篩選期：長達28天；
- IVIg依賴期(IVDP) (若適用)：僅篩選期結束時IVIg依賴性不確定的參與者將進入IVDP；
- IVIg監測期(IVMP)：IVMP之長度將取決於參與者的IVIg給藥頻率；
- 雙盲治療期(DBTP)：16週；
- 安全性隨訪期：未入選至長期擴展研究(LTE)中的參與者將在完成DBTP後進入15個月的安全性隨訪期。

【0207】 計劃入選兩個治療群組，稱為群組1及群組2。自群組1中完成或提早中止16週DBTP的前9名參與者收集的資料將由獨立資料監測委員會(IDMC)評估。IDMC將提出建議，告知非盲執行資料審查團隊(EDRT)關於開始入選群組2的決策。

【0208】 MMN及IVIg依賴性之診斷將由MMN確認委員會(MCC)在篩選期間進行評估。IVIg依賴性不確定的參與者將進入IVDP以評估延遲之IVIg投與對於握力(GS)及/或運動功能之影響。IDMC將監測整個試驗中之累積安全性資料。

篩選期

【0209】 該篩選期將用於確定個體參與試驗的資格。評估將如活動

時間表(SoA)中所述進行，參見**表3**。

【0210】 該篩選期將進行長達28天且經醫學監察員書面批準可再延長14天至總共42天。另外延長該篩選期以使參與者的後續IDV1或IMV1與其IVIg給藥時間表保持一致將不會導致篩選失敗。

IVIg依賴期(IVDP)

【0211】 IVDP將用於基於提供給MCC之概述於篩選期間參與者個人基本檔案中之描述來確定IVIg依賴性不確定的參與者之IVIg依賴性。

【0212】 取決於IVIg給藥頻率，IVDP將持續長達15週(105天)。參與者的IVIg投與將在IVDP期間延遲。評估將在描述於SoA中之時間點進行，參見**表3**。

【0213】 參與者將在與參與者之穩定IVIg方案時間間隔相比延遲之投與後接受IVIg，如下：

- 每2週接受IVIg的參與者將延長該時間間隔至4週；
- 每3週接受IVIg的參與者將延長該時間間隔至6週；
- 每4週接受IVIg的參與者將延長該時間間隔至8週；及
- 每5週接受IVIg的參與者將延長該時間間隔至10週。

【0214】 若參與者證實在IVDP之排程訪問之間存在有臨床意義之惡化，則參與者將在IVDP期間進行比計劃更早的訪問。有臨床意義之惡化定義為在IDV1後自峰值後-IVIg GS起至少連續2天(基於3天平均計算)觀察到任一隻手之GS下降>30%及/或自IDV1至IDV2 mMRC-10總分下降至少2分。

IVIg監測期(IVMP)

【0215】 IVMP將在參與者已完成篩選期及IVDP (若適用)後開始，

且將由IVIg之多個投與週期組成(參見**表3**)。

【0216】該時期將確立在DBTP期間評估的所有臨床終點之基線值。

- 參與者將以其醫學病史中描述之頻率、持續時間及劑量接受IVIg。

- IVMP包括3個IVIg治療週期

- IVMP之長度將取決於個體的IVIg給藥頻率，如下：

  - 每2週給藥：35天
  - 每3週給藥：49天
  - 每4週給藥：63天
  - 每5週給藥：77天

【0217】若參與者在幾天過程中接受IVIg，則IVMP之長度可更長。將在描述於**表3**中之時間點進行評估。

表3：直至第7天之活動之IVIg依賴性及IVIg監測期時間表

	IVIg給藥頻率	**SCN[a]**	**IVIg依賴性[b]**		**IVIg監測[c]**		
			IDV1[d]	**IDV2[e]**	**IMV1[f]**	**IMV2**	**IMV3**
訪問(天)	**Q 2週**	**長達28天**	**1**	**29**	**1**	**15**	**29**
	Q 3週		**1**	**43**	**1**	**22**	**43**
	Q 4週		**1**	**57**	**1**	**29**	**57**
	Q 5週		**1**	**71**	**1**	**36**	**71**
訪問窗(天)				**±7**	**±3**	**±3**	**±3**
活動							

知情同意書		X					
納入/排除標準檢查		X			X		
MCC確認		X			X		
醫學病史		X					
人口統計學		X					
驗孕測試(Pregnancy test) [g]		X			X		
FSH含量[h]		X					
身體檢查[i]		X	X	X	X	X	X
生命徵兆測量[j]		X	X	X	X	X	X
12導聯ECG [k]		X				X	X
SIB風險及監測[l]		X	X	X	X	X	X
用於安全性實驗室測試之樣本		X	X	X	X	X	X
用於SLE研究小組之樣本[m]		X					
用於尿分析之樣本		X					X
用於藥效動力學之樣本[n]			X	X	X	X	X
用於免疫原性之樣本[o]		X					
生物標記[p]					X	X	X

表3 (續上)

	IVIg給藥頻率	SCN[a]	IVIg依賴性[b]		IVIg監測[c]		
訪問(天)			IDV1	IDV2	IMV1	IMV2	IMV3
	Q 2週		1	29	1	15	29
	Q 3週	長達28天	1	43	1	22	43
	Q 4週		1	57	1	29	57
	Q 5週		1	71	1	36	71
訪問窗(天)				±7	±3	±3	±3
活動							
病毒學篩選		X					
藥物遺傳學樣本		Xq					
用於NfL之樣本[r]					X	X	X
用於自體抗體(抗-GM1及其他)效價之樣本[r]					X		
研究樣本[r]					X^S	X^S	X^S
IVIg投與[t]			X	X	X	X	X
抓力[u]		X	連續監測				
MMN-RODS©		X	X	X	X	X	X
mMRC		X	X	X	X	X	X
9-HPT		X	X	X	X	X	X
HRPQ					X	X	X

EQ-5D-5L					X	X	X
CAP-PRI					X	X	X
FSS					X	X	X
14項TSQM					X	X	X
合併用藥/程序[v]		連續監測					
不良事件[v]		連續監測					

9-HPT=九孔釘測試(nine-Hole Peg Test)；ANA=抗核抗體；BMI=身體質量指數；CAP-PRI=慢性獲得性多神經病患者報告指數；C-SSRS=哥倫比亞自殺嚴重程度評定量表(Columbia-suicide severity rating scale)；DBTP=雙盲治療期；dsDNA=雙股DNA；ECG=心電圖；ENA=可提取核抗原抗體；EQ-5D-5L=歐洲生活品質5維度5等級(Euro-Quality of Life 5 Dimensions 5 Levels)；FSH=濾泡刺激激素(follicle-stimulating hormone)；FSS=疲勞嚴重度量表；GM1=單唾液酸四己醣基神經節苷脂；HRPQ=健康相關生產力問卷(Health-Related Productivity Questionnaire)；IDV=IVIg依賴性訪問；IMP=研究藥品；IMV=IVIg監測訪問；INR=國際標準化比率；IVDP=IVIg依賴期；IVMP=IVIg監測期；IVIg=靜脈內免疫球蛋白；MCC=MMN確認委員會；MMN=多灶性運動神經病；MMN-RODS©=MMN Rasch建立之總體失能量表(Rasch-built Overall Disability Scale for MMN)；mMRC=修改的英國醫學研究委員會問卷；NAbs=中和抗體；NfL=神經絲輕蛋白(neurofilament light protein)；PD=藥效動力學；PE=身體檢查；PHQ-9=患者健康問卷9抑鬱問卷；Q=每隔；SCN=篩選期；SIB=自殺意念及行為；SLE=全身性紅斑狼瘡；SNP=單核苷酸多態性；TSQM=治療滿意度14項用藥問卷(Treatment Satisfaction 14-item Questionnaire for Medication)。

[a] 該篩選期為IVIg監測期或IVIg依賴期之前1至28天。基於參與者的自其醫學記錄獲取之IVIg給藥方案(納入標準5.a)及IVIg依賴期是否必需，訪問之排程時間係可變的。經醫學監察員書面批準，該篩選期可再延長14天至總共42天。

[b] IVIg依賴期(若適用)發生在IVIg監測期前15週(105天)。

[c] IVIg監測期發生在試驗第1天前11週。

[d] IDV1將與參與者的定期排定IVIg投與重合。

[e] 參與者在其證實IVDP之排定訪問之間存在有臨床意義之惡化之情況下將進行比計劃更早的訪問。該訪問將被視為IDV2。

[f] IMV1將與參與者的定期排定IVIg投與重合且在其進入IVDP之情況下將為參與者在IDV2後之下一個定期排定IVIg訪問。在參與者未進入IVDP之情況下，IMV1之訪問窗不適用。

[g] 女性參與者將在篩選時進行血清驗孕測試。將在IMV1時對有生育能力的女性進行尿液驗孕測試。

[h] 將在篩選時測量所有女性參與者之FSH含量。

[i] PE將至少包括皮膚、淋巴結及肌肉骨骼肢體之評估。

[j] 生命徵兆將包括體溫、脈率、呼吸速率及血壓。將在篩選時進行體重、身高及BMI計算。體重亦將在IMV3時測量且用於計算所有IMP投與之劑量。

[k] 將在篩選期間及在V1時進行12導聯ECG，重複三次。將在所有其他排程時間點進行單次12導聯ECG。

[l] C-SSRS將用於評估篩選時自殺意念風險。SIB風險監測將係基於在所有其他排定時間點時之PHQ-9的問題9。

[m] 將在篩選時進行ANA測試，將報告效價及染色模式；將自所收集的血液樣本評估ENA自體抗體(抗-dsDNA、抗-Smith、抗-磷脂(抗-心磷脂IgG及抗-β-2-糖蛋白IgG)、抗-Ro (抗-Ro52及抗-Ro60)、抗-La及抗-U1RNP)之潛在存在。僅當ANA ≥1:100時才報告ENA自體抗體之存在。

[n] 提供用於用於PD分析之收集血液樣本之詳細時間表。應在投與IVIg前收集樣本

[o]免疫原性評估將在IVIg投與給藥前進行。

[p] 將收集血液樣本以評估C2抑制對於C1q、C3、C4及C5之影響。應在投與IVIg前收集樣本。

[q] 將在該時間點收集用於SNP分析之血液樣本。

[r] 應在投與IVIg前收集樣本。

[s] 將在IVIg監測期(訪問IMV1至IMV3)期間收集研究樣本。該樣本應在IVIg投與給藥前及給藥後收集。該樣本應在IVIg投與結束後立即收集，而不論該投與之持續時間(在最後一小時或一天後)。

[t] IVIg將在IVIg依賴期及IVIg監測期期間在所排定的時間點投與。IVIg可根據當地照護標準歷時幾天投與。所有IVIg投與必須在指定訪問窗內進行。

[u] 將在所有試驗訪問時現場測定握力且自IVDP或IVMP開始每天進行監測。

[v] 將自收到知情同意書簽署持續監測不良事件及合併用藥/程序直至最後一次試驗相關活動。應記錄所有可得之疫苗接種史。

雙盲治療期

【0218】 研究藥品(IMP)之給藥將在首次訪問(V1)時開始且在整個DBTP中如活動時間表(SoA，**表5**)中所述繼續。DBTP將在IVMP之最終IVIg投與後7天開始(亦即，V1將係該最終IVIg投與後7天)。參與者將在DBTP之V1以2:1比或2:2:1:1比隨機分組至ARGX-117或安慰劑，如下所討論。隨機分組將基於個體的IVIg給藥頻率進行分層。

【0219】 在此試驗中將研究兩種給藥方案(參見下**表4**)：

群組1：

給藥方案1

在第1天的單次劑量為30 mg/kg之ARGX-117或安慰劑，然後在第8天、第15天、第22天及第29天的4次每週劑量為10 mg/kg之ARGX-117或安慰劑(總共4次輸注)，及自第43天開始直至DBTP結束每2週之劑量為10 mg/kg之ARGX-117或安慰劑(總共5次輸注)。參與者將在DBTP之V1以2:1比隨機分組至ARGX-117或安慰劑。

群組2：-三種選項可用作群組2之給藥方案，其中1種將按該EDRT的決策評估：

❖ 選項1 (給藥方案2)

在第1天的單次劑量為60 mg/kg之ARGX-117或安慰劑，然後在第8天、第15天、第22天及第29天的4次每週劑量為30 mg/kg之ARGX-117或安慰劑(總共4次輸注)，及自第43天開始直至DBTP結束每2週之劑量為30 mg/kg之ARGX-117或安慰劑(總共5次輸注)。參與者將在DBTP之V1以2:1比隨機分組至ARGX-117或安慰劑。

❖ 選項2 (給藥方案3)

在第1天的單次劑量為15 mg/kg之ARGX-117或安慰劑，然後在第8天、第15天、第22天及第29天的4次每週劑量為5 mg/kg之ARGX-117或安慰劑(總共4次輸注)，及在第57天及第85天直至DBTP結束每4週之劑量為5 mg/kg之ARGX-117或安慰劑(總共2次輸注)，另外，安慰劑將在第43天、第71天及第99天每4週給予。參與者將在DBTP之V1以2:1比隨機分組至ARGX-117或安慰劑。

❖ 選項3 (給藥方案2及3)

參與者將在DBTP之V1以2:2:1:1比隨機分組至ARGX-117 (高劑量/給藥方案2)、ARGX-117 (較低劑量/給藥方案3)、安慰劑(高劑量/給藥方

案2)或安慰劑(較低劑量/給藥方案3)。

【0220】 在ARGX-117投與後游離C2濃度與功能補體活性(CH50)之間的關係指示，少量游離C2能夠觸發以CH50活性反映之補體級聯。因此，選擇不同游離C2臨限值以靶向游離C2含量之99%、98%或96%的降低。由於MMN患者中ARGX-117之PD效應與臨床反應(達至時間)間之關係目前尚未知，為了探索ARGX-117之劑量/暴露反應關係，此研究中所選擇的給藥方案跨越寬廣PD效應範圍，自較高給藥方案(給藥方案2)之接近完全C2及功能補體抑制至2個較低給藥方案(給藥方案1及給藥方案3)之2種程度之次最大抑制。

● 給藥方案1靶向ARGX-117之次最大PD效應：選擇0.4 μg/mL之游離C2臨限值，亦即，預測基線游離C2濃度(20 μg/mL)之98%之抑制以及CH50活性至正常程度的約35%之平均預測降低。

● 給藥方案2 (選項1；高劑量)靶向ARGX-117之最大PD效應：預測0.2 μg/mL之游離C2臨限值(亦即，基線游離C2濃度(20 μg/mL)之99%之抑制)以及CH50活性至正常程度的約15%之平均預測降低。

● 給藥方案3 (選項2；較低劑量)靶向ARGX-117之次最大PD效應：預測0.8 μg/mL之游離C2臨限值(亦即，基線游離C2濃度(20 μg/mL)之96%之抑制)以及CH50活性至正常程度的約70%之平均預測降低。

【0221】 對於兩種給藥方案，翻譯成臨床反應的ARGX-117之迅速PD效應係目標為避免臨床惡化及後續IVIg再治療。為了達成迅速PD效應，已選擇由誘導或負載階段後接具有較低給藥頻率之維持階段組成之給藥方案。藉由誘導或負載給藥達成且藉由維持給藥持續之補體活性之快速且持續降低之概念亦適用於依庫珠單抗及雷夫利珠單抗(ravulizumab)，

其係經批準用於各種適應症之靶向C5之單株抗體。

表4：研究組

組標題	**群組1**	**群組2**	安慰劑
組類型	實驗	實驗	安慰劑
組描述[a]	給藥方案1 參與者將在第1天接受30 mg/kg之劑量，每7天接受10 mg/kg之劑量持續4週，及每14天接受10 mg/kg之劑量直至DBTP結束。 對於具有體重≥120 kg的參與者，對於30及10 mg/kg劑量，每次IMP輸注之總劑量上限分別為3600及1200 mg。	給藥方案2 參與者將在第1天接受60 mg/kg之劑量，每7天接受30 mg/kg之劑量持續4週，及每14天接受30 mg/kg之劑量直至DBTP結束。 對於具有體重≥120 kg的參與者，對於60及30 mg/kg劑量，每次IMP輸注之總劑量上限分別為7200及3600 mg。 *及/或* 給藥方案3 參與者將在第1天接受15 mg/kg之劑量，每7天接受5 mg/kg之劑量持續4週，及每28天接受5 mg/kg之劑量直至DBTP結束。 對於具有體重≥120 kg的參與者，對於15及5 mg/kg劑量，每次IMP輸注之總劑量上限分別為1800及600 mg。	參與者將在第1天、每7天持續4週、及每14天接受安慰劑直至DBTP結束。
相關干預標籤	ARGX-117 IV LD	ARGX-117 IV HD ARGX-117 IV LLD	安慰劑

DBTP=雙盲治療期；HD=高劑量；LD=低劑量；LLD=低低劑量；IV=靜脈內

[a] 可基於藉由IDMC及EDRT審查之來自群組1之新興資料降低群組2中之劑量程度及/或

投與頻率(此包括低於在群組1中評估得的劑量程度及投與頻率的劑量程度及/或頻率)。臨床試驗方案之實質變化將根據當地要求提交給衛生局、EC/IRB審查及批準。

【0222】 參與者將在DBTP期間在肌肉力量及/或運動功能存在有臨床意義之惡化之情況下進行IVIg再治療。有臨床意義之惡化定義為自隨機分組開始至少連續2天(基於3天平均計算)所觀察到的任一隻手握力(GS)下降>30%及/或基於mMRC-10總分下降至少2點。

【0223】 當啟動IVIg再治療時，將不會暫停/停止IMP之投與。基於其臨床判斷，研究者可選擇在有臨床意義之惡化之情況下不對參與者進行IVIg再治療。所有試驗參與者均可在DBTP期間隨時請求研究者的IVIg再治療。

表5：IMP投與期活動時間表，第1天至第113天

	試驗日															
訪問(天)	V1	V2[a]	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10[a]	V11	V12	V13[a]	V14/ ED[b]	UNS IVIg[c]	UNS[d]
	1	4	8	15	22	29	43	57	71	78	85	99	102	113		
訪問窗(天)		+1	±2				±3				±4		+1	±3		
活動																
納入/排除標準檢查	X															
驗孕測試[e]	X					X		X			X	X		X		X
身體檢查[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
生命徵兆測量[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12導聯ECG[h]	X							X						X		X
SIB風險及監測[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
用於安全性實驗室測試之樣本	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
用於SLE研究小組之樣本[j]	X													X		X
用於尿分析之樣本	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
用於藥物動力學之樣本[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
用於藥效動力學之樣本[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表5 (續上)

	試驗日															
訪問(天)	V1	V2[a]	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10[a]	V11	V12	V13[a]	V14/ED[b]	UNS IVIg[c]	UNS[d]
	1	4	8	15	22	29	43	57	71	78	85	99	102	113		
訪問窗(天)		+1	±2				±3				±4		+1	±3		
活動																
細胞激素樣本[l]	X		X			X										
用於免疫原性之樣本[m]	X			X		X		X			X			X	X	X
用於生物標記之樣本[n]	X		X	X	X	X	X	X			X			X	X	X

藥物遺傳學樣本[o]	X															
用於NfL之樣本[p]	X			X		X		X			X			X		X
用於自體抗體(抗-GM1及其他)效價之樣本[p]	X													X		X
研究樣本[p]				X		X								X		X
隨機分組	X															
資格確認及轉入至LTE中之決策														X		
IVIg再治療[q]	X															
IMP之投與[r]	X		X	X	X	X	X	X	X		X	X				

表5 (續上)

	試驗日															
訪問(天)	**V1**	**V2[a]**	**V3**	**V4**	**V5**	**V6**	**V7**	**V8**	**V9**	**V10[a]**	**V11**	**V12**	**V13[a]**	**V14/ ED[b]**	**UNS IVIg[c]**	**UNS[d]**
	1	**4**	**8**	**15**	**22**	**29**	**43**	**57**	**71**	**78**	**85**	**99**	**102**	**113**		
訪問窗(天)		**+1**	**±2**				**±3**				**±4**		**+1**	**±3**		
活動																
握力	連續監測															
MMN-RODS©	X		X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	X	X
mMRC	X		X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	X	X
9-HPT	X		X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	X	X
HRPQ	X			X		X		X			X			X	X	X
EQ-5D-5L	X			X		X		X			X			X	X	X
CAP-PRI	X			X		X		X			X			X	X	X
FSS	X			X		X	X	X	X		X	X		X	X	X

14項TSQM	X			X		X	X	X	X		X	X		X	X	X
PGIC	X			X		X	X	X	X		X	X		X	X	X
合併用藥/程序[t]	連續監測															
不良事件[t]	連續監測															

9-HPT=九孔釘測試；ANA=抗核抗體；BMI=身體質量指數；CAP-PRI=慢性獲得性多神經病患者報告指數；C-SSRS=哥倫比亞自殺嚴重程度評定量表；dsDNA=雙股DNA；ECG=心電圖；ENA=可提取核抗原抗體；ED=早期停藥；EQ-5D-5L=歐洲生活品質5維度5等級；FSS=疲勞嚴重度量表；HRPQ=健康相關生產力問卷；IMP=研究藥品；INR=國際標準化比率；IV=靜脈內；IVIg=靜脈內免疫球蛋白；LTE=長期擴展；MMN=多灶性運動神經病；MMN-RODS©=MMN Rasch建立之總體失能量表；mMRC=修改的英國醫學研究委員會問卷；NAbs=中和抗體；PD=藥效動力學；PE=身體檢查；PGIC=患者整體印象變化；PHQ-9=患者健康問卷9抑鬱問卷；PK=藥物動力學；SIB=自殺意念及行為；SLE=全身性紅斑狼瘡；TSQM=治療滿意度14項用藥問卷；UNS=不定期；V=訪問

備註：未選擇入選於長期擴展研究中的參與者將進行另外隨訪訪問。

[a] V2 (第4天)、V10 (第78天)及V13 (第102天)不是強制性的且被視為可選訪問。

[b] 該訪問中之評估係針對完成DBTP之參與者及在隨機分組後提前停止試驗(亦即ED訪問)之參與者。

[c] 在DBTP期間證實臨床惡化的參與者將進行IVIg再治療。UNS IVIg訪問將在參與者首次發生臨床惡化而需要IVIg再治療時進行。若後續IVIg再治療之定時與DBTP之定期排程訪問日不重合，參與者將進行UNS訪問以接受IVIg。

[d] 可依研究者的要求進行UNS訪問且可依研究者的決策進行另外評估。

[e] 女性參與者將在篩選時進行血清驗孕測試。將在IMV1、V1、V6、V8、V11、V12、V14/ED及在任何UNS訪問時對有生育能力的女性進行尿液驗孕試驗。

[f] 該PE將至少包括皮膚、淋巴結及肌肉骨骼肢體之評估。

[g] 生命徵兆將包括體溫、脈率、呼吸速率及血液。將在篩選時進行體重、身高及BMI計算。體重將在IMV3測定且將用於計算所有IMP投與之劑量。

[h] 將在篩選期間及在V1時進行12導聯ECG，重複三次。將在所有其他排程時間點進行單次12導聯ECG。

[i] 該IC-SSRS將用於評估篩選時自殺意念風險。SIB風險監測將係基於在所有其他排定時間點時之PHQ-9的問題9。

[j] 將在指定時間點進行ANA測試，將報告效價及染色模式；將自所收集的血液樣本評估ENA自體抗體(抗-dsDNA、抗-Smith、抗-磷脂(抗-心磷脂IgG及抗-β-2-糖蛋白IgG)、抗-Ro (抗-Ro52及抗-Ro60)、抗-La及抗-U1RNP)之潛在存在。僅當ANA ≥1:100時才報告ENA自體抗體之存在。

[k] 在第1天的PK及PD評估將在該IMP輸注給藥前、在該IMP輸注給藥後2小時及6小時進行。提供用於用於PK及PD分析之收集血液樣本之詳細時間表。

[l] 提供用於收集用於細胞激素分析之血液樣本之詳細時間表。

[m] 免疫原性評估將在IMP投與給藥前進行。

[n] 將收集血液樣本以評估C2抑制於C1q、C3、C4及C5上之影響。

[o] 樣本收集係可選的。

[p] 樣本必須在投與IMP或IVIg時的日子給藥前收集。

[q] IVIg將投與至證實如所述的有意義之臨床惡化的參與者。

[r] IMP將在V1歷時約2小時以IV輸注投與。IMP將在所有其他排定時間點歷時約1小時投與。將在輸注結束後監測參與者至少1小時。提供有關研究干預及IMP之其他資訊。提供關於IMP之臨時中斷之詳細內容。

[s] 將在所有試驗訪問下現場測定握力且每日監測。

[t] 將自收到知情同意書簽署持續監測不良事件及合併用藥/程序直至最後一次試驗相關活動。所有可得之疫苗接種史應作為在過去接受的疫苗接種之參與者先前用藥之一部分、或作為在試驗期間接受的疫苗接種之合併用藥。

隨訪期

【0224】 在消除ARGX-117期間，該安全性隨訪期將表徵安全性、PK及PD，且將僅包括沒有轉入至LTE中的參與者。該安全性隨訪期將在DBTP後開始且將在15個月內進行。將在描述於**表6**中之時間點進行評估。

表6：活動時間表，隨訪期

	隨訪期					
訪問	FUV1	FUV2	FUV3	FUV4	FUV5	EOT/FUV6
訪問時間(週)	**W4**	**W12**	**W24**	**W36**	**W52**	**W64**
訪問窗(週)	**±1**					**±2**
驗孕測試[a]	X	X	X	X	X	X
身體檢查[b]	X	X	X	X	X	X
生命徵兆[c]	X	X	X	X	X	X
12導聯ECG[d]		X		X		X
用於安全性實驗室測試之樣本	X	X	X	X	X	X
用於SLE研究小組之樣本[e]						X
用於尿分析之樣本	X	X	X	X	X	X
用於藥物動力學之樣本[e]	X	X	X	X	X	X
用於藥效動力學之樣本[e]	X	X	X	X	X	X
用於免疫原性之樣本		X		X		X
用於NfL之樣本		X	X	X	X	X
用於自體抗體(抗-GM1及其他)效價之樣本		X	X		X	X
研究樣本		X	X	X	X	X
合併用藥/程序[f]	連續監測					
不良事件[f]	連續監測					

ANA=抗核抗體；ECG=心電圖；ENA=可提取核抗原抗體；EOT=試驗結束；

INR=國際標準化比率；SLE=全身性紅斑狼瘡；FUV=隨訪就診；IVIg=靜脈內免疫球蛋白；W=週 備註：該隨訪期不適用於轉入至LTE中的參與者。備註：FUV1將係雙盲治療期之最後一次訪問後4週。

[a] 女性參與者將在排程時間點時進行血清驗孕測試。

[b] 該PE將至少包括皮膚、淋巴結及肌肉骨骼肢體之評估。

[c] 生命徵兆將包括體溫、脈率、呼吸速率及血液。

[d] 將進行12導聯ECG。

[e] 將在指定時間點進行ANA測試，將報告效價及染色模式；將自所收集的血液樣本評估ENA自體抗體(抗-dsDNA、抗-Smith、抗-磷脂(抗-心磷脂IgG及抗-β-2-糖蛋白IgG)、抗-Ro (抗-Ro52及抗-Ro60)、抗-La及抗-U1RNP)之潛在存在。僅當ANA ≥1:100時才報告ENA自體抗體之存在。提供用於用於PK及PD分析之收集血液樣本之詳細時間表。

[f] 將自收到知情同意書簽署持續監測不良事件及合併用藥/程序直至最後一次試驗相關活動。在整個安全性隨訪期投與的IVIg將作為合併用藥進行監測。所有可得之疫苗接種史應作為在過去接受的疫苗接種之參與者先前用藥之一部分、或作為在試驗期間接受的疫苗接種之合併用藥。

試驗結束定義

【0225】 參與者在其已完成DBTP期之最後一次訪問且將轉入至LTE或描述於SoA (參見**表6**)中之隨訪期之最後一次訪問中之情況下視為已完成該試驗。

B.　研究群體

入選標準

【0226】 參與者僅在所有以下標準適用之情況下才符合資格包括在該試驗中：

1. 能夠提供已簽署知情同意書，其包括對該知情同意書(ICF)及該協議中列出的要求及限制的遵守。

2. 在簽署ICF的時間時至少18歲的男性/女性。

3. 根據EFNS/PNS 2010指南在篩選時藉由MCC確認的可能或確定的MMN (參見下**表7至10**中之臨床標準及指南)。

4. 在篩選前接受穩定IVIg方案及以下二者：

a. 2至5週之IVIg治療時間間隔，及

b. 每kg體重及每次輸注0.4至2.0公克之IVIg劑量。

5.藉由MCC在篩選時或在IVIg監測訪問1 (IMV1)時基於以下中之一者確認IVIg治療依賴性：

a. 最近啟動的IVIg治療(少於3個月)：

- IVIg啟動後之臨床改良記錄在參與者的醫學記錄中。

b. 基於以下中之一者之IVIg維持療法(長於3個月)：

- 在篩選前12個月內之IVIg戒斷、IVIg劑量減少或IVIg延遲投與後之臨床惡化(記錄在參與者的醫療記錄中)，或

- IVDP期間在IVIg延遲投與後之臨床惡化。

6.免疫接種該第一腦膜炎球菌疫苗及肺炎球菌疫苗及該單一流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenza*)B型疫苗必須根據當地國家特定免疫接種時間表在V1在IMP投與前至少14天進行。將允許針對於腦膜炎奈瑟氏球菌(*Neisseria meningitidis*)、B型流感嗜血桿菌及肺炎鏈球菌(*streptococcus pneumonia*)之有記錄的疫苗接種史。

7.男性及女性之避孕藥使用應符合關於彼等參與臨床研究者之避孕方法之當地法規。

a. 男性參與者必須同意自簽署ICF的時間不捐贈精子直至最後一次IMP投與後12個月。

b. 有生育能力的女性(WOCBP)必須在篩選時進行陰性血清驗孕測試且在基線時進行陰性尿液驗孕測試才可投與IMP。

表7：MMN之臨床標準

核心標準(必須同時存在)
1. 緩慢進行性或逐步進行性、局部、不對稱[a]肢體無力(亦即至少2條神經之運動神經分佈中之運動受累)超過1個月。[b] 若症狀及徵兆僅存在於一條神經之分佈中，則僅可進行可能之診斷(參見表6)
2. 除下肢輕微振動感異常外，並無客觀感覺異常[c]
支持性臨床標準
3. 主要上肢受累[d]
4. 患肢中肌腱反射降低或缺失[e]
5. 不存在腦神經受累[f]
6. 患肢之抽筋及顫搐
7. 在就失能或肌肉力量方面對免疫調節治療之反應
排除標準
8. 上運動神經元徵兆
9. 經標記延髓受累
10. 下肢中感覺受損比輕微振動損失更明顯
11. 在最初幾週內之彌漫性對稱性無力

來源：Joint Task Force of the EFNS and the PNS，*J Peripher Nerv Syst*.2010；15(4):295-301。

MMN=多灶性運動神經病；mMRC=修改的英國醫學研究委員會問卷

a 若強度為mMRC >3則不對稱=1個mMRC級別差異及若強度為MRC ≤ 3則為2個mMRC級別差異。

b 通常大於6個月。

c 感覺徵兆及症狀可在MMN之病程中發展出。

d 在發作時，主要下肢受累佔近病例的10%。

e 已報告輕微增加之肌腱反射，特別是在患臂中，且並不排除MMN之診斷，前提條件係滿足標準8。

f 已報告第十二條神經麻痺。

表8：傳導阻斷(CB)之電生理標準

1. 確定的運動CB[a]
近端相對遠端刺激而言其負峰值CMAP面積減少至少50%，無論神經區段長度為何(正中、尺骨及腓骨)。在刺激具有運動CB之該區段之遠端部分時負峰值CMAP振幅必須為>20%的正常下限且>1 mV且近端相對遠端負峰值CMAP持續時間之增加必須為≤30%
2. 可能的運動CB[a]
於上肢神經之長區段(例如腕至肘或肘至腋)上之負峰值CMAP面積減少至少30%且近端相對遠端負峰值CMAP持續時間之增加≤30% 或 負峰值CMAP面積減小至少50% (與確定的相同)且近端相對遠端負峰值CMAP持續時間增加>30%
3. 具有CB之上肢區段中之正常感覺神經傳導(參見排除標準)

來源：Joint Task Force of the EFNS and the PNS，*J Peripher Nerv Syst*.2010；15(4):295-301。

CB=傳導阻斷；CMAP=複合肌肉動作電位。

[a] 必須在不同於常見誘捕或壓迫症狀的部位找到CB之證據。

表9：支持性標準

1. 升高之IgM抗-神經節苷脂GM1抗體
2. 實驗室：增加之CSF蛋白(<1 g/L)
3. 顯示於T2加權成像(T2-weighted imaging)上與臂叢(brachial plexus)之瀰漫性神經腫脹相關聯之信號強度增加之磁共振成像
4. IVIg治療後之客觀臨床改良

來源：Joint Task Force of the EFNS and the PNS，*J Peripher Nerv Syst*. 2010；15(4):295-301。

表10：MMN之診斷類別

確定的MMN
1條神經中之臨床標準1、2及8至11 (表7)及電生理標準1及3 (表8)
很大可能的MMN
兩條神經中之臨床標準1、2及8至11 (表7)及電生理標準2及3 (表8)
1條神經中之臨床標準1、2及8至11 (表7)及電生理標準2及3 (表8)及至少2種支持性標準1至4 (表9)
可能的MMN
臨床標準1、2及8至11 (表7)及正常感覺神經傳導研究及支持性標準4 (表9)
僅在1條神經中存在臨床徵兆之臨床標準1 (表7)、臨床標準2及8至11 (表7)及1條神經中之AND電生理標準1或標準2及3 (表8)

來源：Joint Task Force of the EFNS and the PNS，*J Peripher Nerv Syst*. 2010；15(4):295-301。

排除標準

【0227】 若任何以下標準均適用，則將參與者自該試驗排除：

1.任何可干擾結果評估之共存病狀(例如糖尿病性神經病、CIDP、發炎性關節炎或影響手之骨關節炎)。

2.臨床徵兆或症狀提示除MMN以外的神經病，諸如運動神經元疾病(例如延髓徵兆或敏捷反射(brisk reflex))或其他發炎神經病(例如感覺神經病)。

3.嚴重精神病症(諸如嚴重抑鬱、精神病、躁鬱症)、企圖自殺史或從

研究者的觀點來看可對參與者造成不當風險或可影響對試驗協議之遵守之現有自殺意念。

4.在篩選及/或IVMP期間，臨床上顯著之不受控制之活性或慢性細菌、病毒或真菌感染。

5. 任何從研究者的觀點來看可干擾MMN之臨床症狀之準確評估或使參與者處於過度風險(例如SLE)中之其他已知自體免疫疾病。

6. 惡性病史，除非在首次投與該IMP前藉由適當治療消除且無復發證據長達≥3年。患有以下癌症的參與者將符合資格：

a. 經充分治療之基底細胞或鱗狀細胞皮膚癌；

b. 子宮頸原位癌；

c. 乳癌原位癌；或

d. 前列腺癌之附帶組織學發現(TNM階段T1a或T1b)。

7. 其他顯著嚴重疾病之臨床證據，已進行最近大手術，或從研究者的觀點來看，其具有任何其他病狀，其可混淆試驗之結果或使參與者處於不當風險。

8.既往/合併療法：

a. 環磷醯胺及/或利妥昔單抗及/或依庫珠單抗及/或黴酚酸嗎啉乙酯，篩查前3個月內；及/或

b. 在該IMP的第一劑前3個月或5個半衰期(以較長者為準)內使用研究產品。

9.篩選時之具有以下病狀中之任一者之活性病毒感染之陽性血清測試：

a. 指示急性或慢性感染之B型肝炎病毒(HBV)；

b. 基於HCV抗體分析之C型肝炎病毒(HCV)；或

c. 基於與AIDS界定病狀或CD4計數<200個細胞/mm^3相關聯之測試結果之HIV。

10. 酒精、藥物或藥物濫用之現況或病史(亦即篩選後12個月內)。

11. 對該IMP之該等組分中之一者或其賦形劑中之任何者之已知過敏反應。

12. 具有陽性血清或尿液驗孕測試之女性參與者、泌乳女性及彼等在試驗期間或在最後一劑IMP後15個月內意圖懷孕者。

13. ALT或AST ≥2 × 正常上限及總膽紅素≥1.5 × 中心實驗室參考範圍正常上限、或任何其他臨床顯著實驗室異常。

14. 由中央實驗室使用4變數腎臟疾病飲食修改方程式(4-variable Modification of Diet in the Renal-Disease equation)計算得≤60 mL/min/1.73m^2之估計腎絲球過濾速率。

C. 研究評估及程序

【0228】 試驗程序及其定時概述於以上**表3、5及6**中之活動之時間表中。

【0229】 對於自基線之變化之計算，將使用在至第一劑IMP前收集的最後值作為基線。

功效評估

【0230】 較佳地，在IMP及IVIg投與之前且以該較佳順序進行功效評估：

- GS
- mMRC-14總分

● 參與者報告結果措施，包括：MMN-RODS©、EQ-5D-5L、CAP-PRI、PGIC、FSS、HRPQ及TSQM

● 9-HPT

【0231】 較佳地，若IVIg及IMP在相同日投與，則在IVIg之前投與IMP。

達至IVIg再治療之時間

【0232】 IVIg再治療標準將基於臨床惡化，定義為與隨機分組日相比至少連續2天(基於3天平均計算)所觀察到的任一隻手GS下降>30%及/或基於mMRC-10總分下降至少2分。GS及mMRC-10總分為用於測定MMN中之臨床試驗中之臨床功效之標準且臨床相關之儀器。藉由使用此等措施作為IVIg再治療之標準，達至再治療之時間因此與有臨床意義之結果直接相關。兩種結果將作為次要終點分別評估，以支持達至IVIg再治療終點之時間之結果。惡化之各自臨限值設定為代表疾病活動之臨床顯著下降。

【0233】 參與者達到該臨限值之時間被視為復發時間(time-to-relapse)。投與IVIg再治療之日期及時間將被視為達至IVIg再治療之時間。將記錄復發時間及達至IVIg再治療之時間。

【0234】 所有試驗參與者均可在DBTP期間以申請研究者的IVIg再治療。若參與者不滿足有臨床意義之惡化之標準但要求用IVIg再治療，則研究者將聯絡醫學監測者。

mMRC-14及mMRC-10總分

【0235】 mMRC總分評估預定肌肉組(上肢及下肢)之運動強度/無力。建議參與者在試驗訪問期間由相同評估人員基於mMRC總分進行評分。

【0236】 該mMRC總分之評分系統及測試各mMRC總分之肌肉分量別提供於**表11**及**表12**中。

表11：mMRC總分之評分

mMRC量表	
0	完全麻痺
1	最小收縮
2	消除重力之主動運動
3	抗重力收縮弱
4	對抗重力及阻力之主動運動
5	正常強度

表12：測試各mMRC總分之肌肉組

在兩側測試之肌肉組	**mMRC 10-總分**	**mMRC 14-總分**
上肢		
肩外展肌(Shoulder abductor)	X	X
肘屈肌	X	X
肘伸肌	X	X
腕伸肌	X	X
腕屈肌	X	X
指屈肌		X
在掌指關節結處之指伸肌		X
拇指外展肌		X
食指外展肌		X
下肢		
臀屈肌	X	X
膝屈肌	X	X
膝伸肌	X	X
足背屈肌	X	X
足底屈肌	X	X
總分[a]	0至100	0至140

來源：Leger等人，*J Peripher Nerv Syst*. 2019；24(1):56-63。

mMRC=修改的英國醫學研究委員會問卷

[a] 各肌肉組自0 (麻痺)至5 (正常強度)進行評分。更高值指示更佳肌肉力量。該總分係基於身體左側及右側之總分。

握力

【0237】 Martin活力計(vigorimeter)將在篩選期期間用於分別IVDP

(若適用)、IVMP及DBTP之每日握力測定。在此等時期期間，每天將以標準化方式測量握力。

【0238】 每次每日握力測量將由3次重複收縮與參與者的最大努力組成。每次收縮之持續時間為3秒。建議每個測試以參與者用右手抓握接著用左手抓握開始。該等測試將以以下建議順序進行：將由右手連續執行3次重複接著是左手的3次重複。3次重複中的各次之間存在30秒中止期且每隻手之間存在2分鐘中止期。

【0239】 參與者將以坐姿進行所用握力測試：參與者將舒適地坐在沒有扶手的椅子上，且腳完全放在地板上，臀儘可能往後靠在椅子上，且臀及膝定位成約90°。所測試肢體之肩將內收且中性旋轉，肘彎曲90°，前臂處於中立位置及腕在背屈0°與30°之間且在尺骨側曲(ulnar deviation)0°與15°之間。將指示參與者在握力測試期間維持其姿勢。

【0240】 測量將由試驗醫師在現場試驗訪問期間進行評估及報告。建議參與者在現場訪問期間由相同評估人員進行評估。參與者在整個IVDP、IVMP及DBTP中每天測量握力。當由參與者進行時，將以電子方式記錄一天的時間及結果。

【0241】 建議在每次評估時在一天的相似時間(較佳在早上)進行測量。

【0242】 將分別記錄來自左手之GS之及3次每日測量及來自右手之GS之3次每日測量且將分別計算左手及右手之每日平均值。將基於每隻手之所獲得平均值之平均值產生3日移動平均值。每日移動平均值將由前2天、前1天及第0天組成。

Rasch建立之總體失能量表(RODS)

【0243】該MMN-RODS©係一種經結構設計成專用於捕捉患有MMN的患者中之活性限制之疾病特異性PRO儀器。其由25個項目組成，該等項目每個項目得分為0 (無法進行)、1 (能夠進行，但有困難)或2 (能夠無困難地進行)以產生0至50之總分。該25項MMN-RODS©提供於**表13**中。

表13：25項MMN Rasch建立之總體失能量表(MMN-RODS©)

問題	您是否能夠：	無法進行 0	能夠進行，但有困難 1	能夠無困難地進行 2
1	閱讀書籍？			
2	打電話？			
3	吃飯？			
4	開關門？			
5	穿上上半身的衣服？			
6	刷牙？			
7	用杯子/玻璃杯喝水？			
8	轉動鎖中的鑰匙？			
9	使用刀/叉(勺子)？			
10	如廁後清潔？			
11	填表/填寫內容？			
12	拉上褲子拉鍊？			
13	從取款機取錢？			
14	您自己做飯嗎？			
15	拾起小物體？			
16	在電腦上工作？			
17	鋪床？			
18	摺疊洗衣物？			
19	投擲一物體(例如球)？			
20	切蔬菜片？			
21	削蘋果/橘子？			
22	處置小物體(例如硬幣)？			
23	綁鞋帶？			
24	剪指甲？			
25	給襯衫/連衣裙扣上鈕扣？			

來源：Vanhoute等人，*J Peripher Nerv Syst*. 2015；20(3):296-305。

九孔釘測試

【0244】 該9-HPT係上肢(臂及手)功能之定量測量。將對優勢手及非優勢手測試兩次(優勢手的2次連續試驗，接著立即是非優勢手的2次連續試驗)。所有參與者應在試驗開始前接受在評估該9-HPT方面之訓練，以排除任何訓練效果。建議參與者在現場訪問期間由相同評估人員進行評估。

歐洲生活品質5維度5等級

【0245】 生活品質將透過EQ-5D-5L進行評估，該EQ-5D-5L允許反應基於嚴重度之5等級記錄。其係一種用作用於臨床及經濟評價之健康量度之標準化儀器。該描述系統包括5個維度：移動度(mobility)、自我照護、日常活動、疼痛/不適及焦慮/抑鬱。每個維度的分數包括5等級：無問題、輕微問題、中等問題、嚴重問題及極端問題。參與者將其健康狀自0 (您可想像的最差健康)至100 (您可想像的最佳健康)標記。

慢性獲得性多神經病患者報告指數

【0246】 除了一般QOL之外，疾病特異性QOL將透過該CAP-PRI進行評估。該儀器包括對15個項目之評估。項目將評分為0 (完全不)、1 (一點點)或2 (很多)而產生在0至30範圍內之總分。

患者整體印象改變

【0247】 該PGIC係患者報告結果，其由美國國立精神衛生研究所(the National Institute of Mental Health) (U.S.)在1976年公開。自我報告測量PGIC反映患者的關於治療之功效之信念。PGIC係描繪患者整體改良評級之7分量表。

疲勞嚴重度量表

【0248】 該FSS係在1989年開發的9項自我報告問卷量表且經設計成區分疲勞與臨床抑鬱，因為二者共有一些相同症狀。該FSS包括回答一個簡短問卷，其要求參與者基於9個項目對其自身的疲勞程度評級且自1至7評級，取決於其認為在前一週適用於其之陳述之適當程度。低值指示該陳述不太合適而高值指示同意。該評分藉由計算問題之平均回答來完成(將所有答案相加且除以9)。

與健康有關的生產力問卷

【0249】 該HRPQ最初是在患有帕金森氏症的患者中發展出以提供與錯過工作或教育活動及在任何嘗試工作期間降低之有效性有關之資料。此等標準構成工作相關生產力之重要部分且將用於在該試驗中評估健康相關生產力及工作相關生產力。

14項用藥問卷

【0250】 於2004年開發原始版本(版本1.4)的TSQM問卷以使用4種量表(副作用、有效性、方便性及整體滿意度)測定患者對其用藥之滿意度且將用於該試驗中。

D.　藥物動力學

【0251】 將使用經驗證之酶聯免疫吸附分析來測定血清中ARGX-117之濃度。濃度將藉由自校準曲線內插計算得。將在整個試驗中分析品質控制樣本。其測得的濃度將用於確定分析之運行間(between-run)、總體精密度及準確度。

【0252】 ARGX-117之血清PK參數將藉由使用實際收集時間對血清濃度-時間曲線進行非隔室分析來推導。該等PK參數、定義及計算方法如下：

AUC_{0-t}　上次測得的可量化濃度之自時間零至時間t之AUC，使用線性向上/對數向下梯形法計算得

AUC_{0-xh} 在IMP投與後自時間零至x小時之AUC，使用線性向上/對數向下梯形法計算得

AUC_{∞}　自時間零至無窮大之AUC，由$AUC_{0-t} + (C_t/\lambda_z)$計算得，其中$C_t$為上次觀察到的可量化濃度及$\lambda_z$為終末清除率常數

C_{max}　最大觀察血清濃度

C_{xh}　給藥後x小時時之濃度

t_{max}　達到Cmax之時間

$t_{½}$　表觀終末半衰期

V_z(/F)　(表觀)分佈體積

C_L(/F)　(表觀)總清除率

【0253】 將評估劑量標準化參數，包括C_{max}/劑量及AUC/劑量。

E.　藥效動力學

【0254】 將收集血液樣本用於用於確定游離C2濃度、總C2濃度及功能補體活性(CH50)，如評估時間表所示。訪問2 (第4天)、訪問10 (第78天)及訪問13 (第102天)不是強制性的且被視為可選的。每個群組最少14名參與者靶向參加可選訪問。

【0255】 將根據專業實驗室標準程序收集血液。關於設備之資訊及關於樣品收集程序之其他詳細內容記錄於單獨實驗室手冊中。

【0256】 此等PD標記將使用驗證其所欲用途之分析來確定。

F. 遺傳學

【0257】 將自已同意參與試驗之遺傳學分析組分的參與者收集用於

DNA分離之血液樣本。參與係可選的。不希望參與遺傳學研究的參與者仍可參與試驗。

【0258】 將自血液樣本分離DNA用於單核苷酸多態性(SNP)分析，包括補體調節蛋白。將根據描述於SoA中之時間表收集樣本。

G. 生物標記

【0259】 將收集血液樣本以評估ARGX-117治療於補體級聯之組分上之影響。生物標記將包括C1q、C3、C4及C5。將根據描述於SoA中之時間表收集樣本。

H. 探索性終點

【0260】 以下探索性終點將於臨床試驗報告中報告。將收集用於細胞激素測定之血液樣本。至少地，將評估以下細胞激素：TNF-α、IFN-γ、IL-2、IL-6、IL-8及IL-10。將收集生物標記之血液樣本以評估ARGX-117治療對於補體級聯之組分之影響。

【0261】 以下探索性終點將與主要臨床試驗報告分開報告。將收集血液樣本以評估ARGX-117對於神經損傷之標記NfL之影響。

【0262】 將收集血液樣本以評估ARGX-117治療對於抗神經節苷脂之自體抗體效價之影響，包括(但不限於)抗-GM1及抗-GM2。

【0263】 亦將收集血液樣本用於SNP分析。

【0264】 亦將收集研究樣本；可在將儲存用於進一步分析的樣本中測定另外標記。

【0265】 試驗委託者可在試驗結束後儲存樣本長至15年。另外，在參與者的同意下，試驗委託者或其他(諸如大學或其他公司)可使用樣本用於進一步研究以解決與ARGX-117、補體生物學、MMN或其他疾病、相

關或新的治療之開發、或研究方法有關之任何科學問題。此外，血液樣本可用於驗證用於測定ARGX-117、抗體及生物標記之方法。

I. 免疫原性評估

抗-ARGX-117抗體之評估

【0266】 將於在活動時間表中指定的時間點收集血液樣本以評估抗ARGX-117之ADA之血清含量。此等樣本將由試驗委託者或試驗委託者的指定人員進行測試。

【0267】 血清樣本將針對ARGX-117進行篩選且確認ADA且將報告確認的陽性樣本之效價。可進行其他分析以進一步表徵ARGX-117之免疫原性。

【0268】 樣本可在實驗之最後一次參與者最後訪問後在由試驗委託者選擇的設施下儲存最多15年(或根據當地法規)以實現進一步分析對ARGX-117之免疫反應。

抗-ARGX-117中和抗體

【0269】 可在所收集的血清樣本中評估ARGX-117之中和抗體且根據活動時間表自所有參與者儲存。

【0270】 樣本將在實驗之最後一次參與者最後訪問後在由試驗委託者選擇的設施下儲存最多15年(或根據當地法規)以供進一步使用以實現進一步分析對ARGX-117之免疫反應。

J. 目標及終點

表14：目標及終點

目標	終點
主要	
評估先前經IVIg穩定的成年參與者中與安慰劑相比ARGX-117之安全性及耐受性	基於不良事件(AE)監測及其他安全性評估之安全性結果
次要	
評估先前經IVIg穩定的成年參與者中與安慰劑相比ARGX-117對於肌肉力量及/或運動功能之影響	● 達至自IVIg監測期之最終IVIg治療以來的首次IVIg[a]再治療之時間 ● 復發時間 **修改的英國醫學研究委員會問卷(mMRC)** ● mMRC-10總分之自基線之變化之AUC ● 藉由mMRC-14總分評估之2個最重要肌肉組之平均分數之自基線之變化 ● mMRC-14總分之值及自基線之變化 ● 在至少2個肌肉組中藉由mMRC-14總分評估之顯示1分或更多分之惡化之參與者之比例 ● 在2個或更多更肌肉組中藉由mMRC-14總分評估之沒有惡化之參與者之比例 **握力(GS)** ● GS之自基線之變化之AUC ● 在連續3天內具有8千帕斯卡(kPa)或更多之GS減少之參與者之比例 ● GS之值、變化及自基線之變化百分比
評估患有MMN的成年參與者中ARGX-117於功能能力、臂及手功能、生活品質及疲勞上之功效	● MMN Rasch建立之總體失能量表(MMN-RODS©)中之之值及自基線之變化 ● 上肢(臂及手)功能(九孔釘測試[9-HPT]或定時釘體插板(Peg Board)測試)中之值及自基線之變化 ● 按基於歐洲生活品質5維度5等級(EQ-5D-5L)量表之每個維度之嚴重度分之參與者比例 ● EQ-5D-5L視覺類比量表(VAS)之值及自基線之變化 ● 慢性獲得性多神經病患者報告指數(CAP-PRI)之值及自基線之變化 ● 患者整體印象變化(PGIC)量表之值 ● 9項疲勞嚴重度量表(FSS)之值及自基線之變化
評估ARGX-117對於健康相關生產力及工作生產力之效應	● 每次訪問時健康相關生產力問卷(HRPQ)之工作相關及家庭雜務活動之值： - 因缺勤而損失的小時數 - 因出勤而損失的小時數 - 總損失小時數(缺勤 + 出勤)

目標	終點
	- 因缺勤而損失的排定小時數百分比 - 因出勤而損失的排定小時數百分比 - 總的排定小時數損失百分比(缺勤 + 出勤)
評估用藥治療滿意度	● 藉由治療滿意度14項用藥問卷(TSQM)評估之有效性、副作用、方便性及整體滿意度分數
評估ARGX-117之PK、PD及免疫原性	● ARGX-117之血清濃度及PK參數 ● 游離C2、總C2、功能補體活性(CH50)之值及自基線之變化 ● 抗ARGX-117之ADA之發生率及盛行率
探索性	
評估ARGX-117治療於補體因子上之影響	● 補體因子1q、3、4及5 (C1q、C3、C4及C5)之值及自基線之變化
評估ARGX-117治療於神經發炎之生物標記上之影響	● 神經絲輕蛋白(NfL)之血清濃度
評估ARGX-117治療於MMN之生物標記上之影響	● 抗-GM1 IgM及其他自體抗體之血清效價
評估ARGX-117於細胞激素上之影響	● 細胞激素TNF-α、IFN-γ、IL-2、IL-6、IL-8及IL-10之值及自基線之變化

[a] IVIg再治療臨限值定義為與隨機分組日相比肌肉力量>30%臨床惡化(至少連續2天所觀察到的任一隻手GS下降>30%(基於3天平均計算)及/或基於mMRC-10總分至少2分之惡化。

【0271】 為了確定先前利用IVIg穩定之患有MMN的成年參與者中與安慰劑相比ARGX-117之有效性，將藉由治療組使用卡本-梅爾乘積極限法(Kaplan-Meier product limit method)估計至首次IVIg再治療之中值時間，且將使用分層對數秩檢測(stratified log-rank test)進行治療組之間的比較。因任何原因中止試驗或在IVIg再治療之前完成DBTP之參與者將在聯絡日期之最後一次訪問時進行審查。

【0272】 亦將進行復發時間之敏感性分析。復發時間定義為直至參與者滿足臨床惡化臨限值之時間。

【0273】 為了校正試驗持續時間之差異，基於AUC之終點將標準化為每週(7天)的平均AUC。

【0274】 對於連續終點，將使用ANCOVA模型，包括治療因素及分

層變數(stratification variable)及作為協方差之基線(mMRC-10分數或GS)。對於比例，將使用分層式柯爾倫-曼特爾-哈茲爾檢測(Cochran-Mantel-Haenszel test)，針對分層變數進行控制。

以引用之方式併入

【0275】以上引用之所有專利及非專利文獻參考文獻均以其全文引用之方式併入本文中。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing  dtdVersion="V1_3" fileName="C257152SEQA-revised.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2024-01-
25">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>112126196</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-07-13</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>P239689WO00</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/368428</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-07-14</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">比利時商阿根思公司(ARGENX BV)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>ARGENX BV</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">用於治療多灶性運動神經病(MMN)之給藥方案
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>10</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DYNMD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q4">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DINPNYESTGYNQKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q6">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EDDHDAFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q8">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASKSVRTSGYNYMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q10">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>LASNLKS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q12">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QHSRELPYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q14">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNMDWVRQATGQGLEWIGDINPNYESTGYNQ
KFKGRATMTVDKSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREDDHDAFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q16">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DNVLTQSPDSLAVSLGERATISCRASKSVRTSGYNYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLKSGV
PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDAATYYCQHSRELPYTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q18">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNMDWVRQATGQGLEWIGDINPNYESTGYNQ
KFKGRATMTVDKSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREDDHDAFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_seque
nce>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="10">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q20">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DNVLTQSPDSLAVSLGERATISCRASKSVRTSGYNYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLKSGV
PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDAATYYCQHSRELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</IN
SDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
```

</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種補體組分2 (C2)抑制劑的用途，其係用於製備用於治療有需要個體之多灶性運動神經病(MMN)之藥物，其中該治療包括根據給藥方案對該個體投與有效量之補體組分2 (C2)抑制劑，該給藥方案包含負載方案(loading regimen)，接著為維持方案(maintenance regimen)，其中

(i) 該負載方案為靜脈內投與10 mg/kg至60 mg/kg之單次初始劑量，接著為各劑量為5 mg/kg至30 mg/kg之靜脈內投與之一或多次後續劑量，其中該一或多次後續劑量各為低於該單次初始劑量之量；及

(ii) 該維持方案為每兩週一次靜脈內投與10 mg/kg或30 mg/kg之劑量，或每4週一次靜脈內投與5 mg/kg之劑量；及

其中C2抑制劑為特異性結合至C2b之抗體，且

其中該抗體包含重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)，其中該VH分別包含以下之CDRH1、CDRH2及CDRH3胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2及SEQ ID NO: 3；且該VL分別包含以下之CDRL1、CDRL2及CDRL3胺基酸序列：SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5及SEQ ID NO: 6。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該單次初始劑量後接1、2、3、4、5或6次後續劑量。

【請求項3】

如請求項1或2之用途，其中該等後續劑量係每週或每2週投與一次。

【請求項4】

如請求項1或2之用途，其中該單次初始劑量後接4次後續劑量，且其中該等後續劑量係每週投與一次。

【請求項5】

如請求項1或2之用途，其中該第一後續劑量係在該單次初始劑量後一週投與。

【請求項6】

如請求項1之用途，其中該單次初始劑量為15 mg/kg。

【請求項7】

如請求項1之用途，其中該單次初始劑量為30 mg/kg。

【請求項8】

如請求項1之用途，其中該單次初始劑量為60 mg/kg。

【請求項9】

如請求項1之用途，其中該等後續劑量各為5 mg/kg。

【請求項10】

如請求項1之用途，其中該等後續劑量各為10 mg/kg。

【請求項11】

如請求項1之用途，其中該等後續劑量各為30 mg/kg。

【請求項12】

如請求項1之用途，其中該單次初始劑量為15 mg/kg及該等後續劑量各為5 mg/kg。

【請求項13】

如請求項1之用途，其中該單次初始劑量為30 mg/kg及該等後續劑量各為10 mg/kg。

【請求項14】

如請求項1之用途，其中該單次初始劑量為60 mg/kg及該等後續劑量各為30 mg/kg。

【請求項15】

如請求項1之用途，其中該維持方案為10 mg/kg之劑量，每2週投與一次。

【請求項16】

如請求項1之用途，其中該維持方案為30 mg/kg之劑量，每2週投與一次。

【請求項17】

如請求項1之用途，其中該維持方案為5 mg/kg之劑量，每4週投與一次。

【請求項18】

如請求項1之用途，其中該維持方案係在該負載方案後1、2、3、4、5、6、7或8週投與。

【請求項19】

如請求項1之用途，其中：

該負載方案為：

15 mg/kg之單次初始劑量；及

四次後續劑量，各為5 mg/kg，在該單次初始劑量後一週開始每週投與一次；及

該維持方案為：

5 mg/kg之劑量，每四週投與一次。

【請求項20】

如請求項1之用途，其中：

該負載方案為：

30 mg/kg之單次初始劑量；及

四次後續劑量，各為10 mg/kg，在該單次初始劑量後一週開始每週投與一次；及

該維持方案為：

10 mg/kg之劑量，每兩週投與一次。

【請求項21】

如請求項1之用途，其中：

該負載方案為：

60 mg/kg之單次初始劑量；及

四次後續劑量，各為30 mg/kg，在該單次初始劑量後一週開始每週投與一次；及

該維持方案為：

30 mg/kg之劑量，每兩週投與一次。

【請求項22】

如請求項19至21中任一項之用途，其中該維持方案係在該負載方案之最後一次後續劑量後1週開始。

【請求項23】

如請求項19至21中任一項之用途，其中該維持方案係在該負載方案之最後一次後續劑量後2週開始。

【請求項24】

如請求項1之用途，其中與使用靜脈內免疫球蛋白(IVIg)之標準照護治療達成之該個體的運動強度相比，該個體的運動強度改良。

【請求項25】

如請求項1之用途，其中與該個體之血液中之基線游離C2含量相比，該個體顯示在投與該C2抑制劑後之血液中之游離C2含量降低。

【請求項26】

如請求項25之用途，其中與該個體之血液中之基線游離C2含量相比，該個體之血液中之游離C2含量降低至少約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99%。

【請求項27】

如請求項1之用途，其進一步包括對該個體投與另外治療劑。

【請求項28】

如請求項27之用途，其中該另外治療劑為IVIg。

【請求項29】

如請求項27之用途，其中該另外治療劑為利妥昔單抗(rituximab)、依庫珠單抗(eculizumab)、環磷醯胺，或黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)。

【請求項30】

如請求項28之用途，其中該IVIg係每兩週一次、每三週一次、每四週一次或每五週一次投與該個體。

【請求項31】

如請求項1之用途，其中該個體具有抗神經節苷脂IgM抗體之可偵測基線血清含量。

【請求項32】

如請求項1之用途，其中該個體先前已經IVIg治療。

【請求項33】

如請求項1之用途，其中該個體先前已經IVIg穩定。

【請求項34】

如請求項1之用途，其中該個體依賴於IVIg。

【請求項35】

如請求項1之用途，其中該個體沒有接受伴隨IVIg。

【請求項36】

如請求項35之用途，其中該個體在投與該C2抑制劑後不需要IVIg再治療。

【請求項37】

如請求項1之用途，其中投與該C2抑制劑增加達至IVIg再治療之時間。

【請求項38】

如請求項1之用途，其中該個體顯示在投與該C2抑制劑後在修改的英國醫學研究委員會問卷(modified Medical Research Council) (mMRC)分數與該個體的基線mMRC分數相比增加。

【請求項39】

如請求項38之用途，其中該mMRC分數為mMRC-10總分或mMRC-14總分。

【請求項40】

如請求項1之用途，其中與該個體的基線握力相比，該個體顯示在投

與該C2抑制劑後握力改良。

【請求項41】

如請求項1之用途，其中該個體顯示在投與該C2抑制劑後在MMN Rasch建立之總體失能量表(MMN Rasch-built Overall Disability Scale) (MMN-RODS)分數與該個體的基線MMN-RODS分數相比增加。

【請求項42】

如請求項1之用途，其中該抗體包含：包含SEQ ID NO: 7中所示之胺基酸序列之VH，及包含SEQ ID NO: 8中所示之胺基酸序列之VL。

【請求項43】

如請求項1之用途，其中該抗體包含：包含與SEQ ID NO: 9中所示之胺基酸序列具有至少80%一致性之胺基酸序列之重鏈，及/或與SEQ ID NO: 10中所示之胺基酸序列具有至少80%一致性之胺基酸序列之輕鏈。

【請求項44】

如請求項1之用途，其中該抗體包含：包含SEQ ID NO: 9中所示之胺基酸序列之重鏈，及包含SEQ ID NO: 10中所示之胺基酸序列之輕鏈。