



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117915907 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 19

(21) 申请号 202280061276.3

(22) 申请日 2022.09.06

(30) 优先权数据

63/241,441 2021.09.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.03.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/042664 2022.09.06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/038909 EN 2023.03.16

(71) 申请人 阿雷克森制药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 尤金·斯科特·斯温森 潘伟坚

(74) 专利代理机构 广州文冠倪律知识产权代理
事务所(普通合伙) 44348

专利代理师 何锦标 张玉颖

(51) Int.Cl.

A61K 31/28 (2006.01)

权利要求书6页 说明书34页 附图5页

(54) 发明名称

治疗铜代谢相关疾病或障碍的方法

(57) 摘要

披露了治疗受试者、特别是约3岁至小于约18岁的受试者的铜代谢相关疾病或障碍例如威尔逊病(WD)的方法。还披露了包含四硫钼酸二胆碱的组合物,其用于治疗受试者、特别是约3岁至小于约18岁的受试者的铜代谢相关疾病或障碍,例如威尔逊病(WD)。还披露了包含四硫钼酸二胆碱的组合物在制备药物中的用途,该药物用于治疗受试者、特别是约3岁至小于约18岁的受试者的铜代谢相关疾病或障碍,例如威尔逊病(WD)。

1. 一种用于治疗受试者的铜代谢相关疾病或障碍的方法,其中该受试者是约3岁至小于约18岁,该方法包括向该受试者施用治疗有效量四硫钼酸二胆碱。

2. 如权利要求1所述的方法,其中该铜代谢相关疾病或障碍是威尔逊病(WD)。

3. 如权利要求1或权利要求2所述的方法,其中该受试者是约3岁至小于约12岁。

4. 如权利要求3所述的方法,其中四硫钼酸二胆碱的该治疗有效量在每天约2.5mg至约15mg的范围内。

5. 如权利要求3所述的方法,其中四硫钼酸二胆碱的该治疗有效量是每天约2.5mg。

6. 如权利要求3所述的方法,其中四硫钼酸二胆碱的该治疗有效量是每天约5mg。

7. 如权利要求3所述的方法,其中四硫钼酸二胆碱的该治疗有效量在每天约5mg至约15mg的范围内。

8. 如权利要求5所述的方法,其中每天约2.5mg的四硫钼酸二胆碱的该治疗有效量维持至少4周。

9. 如权利要求8所述的方法,其中至少4周后,每天约2.5mg的四硫钼酸二胆碱的该治疗有效量增加至四硫钼酸二胆碱的第二治疗有效量。

10. 如权利要求9所述的方法,其中增加至四硫钼酸二胆碱的该第二治疗有效量是以每天2.5mg的一个或多个增量,每个增量间隔至少4周。

11. 如权利要求1或权利要求2所述的方法,其中该受试者是约12岁至小于约18岁。

12. 如权利要求11所述的方法,其中四硫钼酸二胆碱的该治疗有效量在每隔一天约15mg至每天约15mg的范围内。

13. 如权利要求11所述的方法,其中四硫钼酸二胆碱的该治疗有效量是每隔一天约15mg。

14. 如权利要求11所述的方法,其中四硫钼酸二胆碱的该治疗有效量是每天约15mg。

15. 如权利要求13所述的方法,其中每隔一天约15mg的四硫钼酸二胆碱的该治疗有效量维持至少4周、至少8周、至少12周、至少24周、至少48周、至少72周、或至少96周、或约2年、或约3年、或约4年、或约5年、或约6年、或约7年、或约8年、或约9年、或约10年或更长。

16. 如权利要求14所述的方法,其中每天约15mg的四硫钼酸二胆碱的该治疗有效量维持至少4周、至少8周、至少12周、至少24周、至少48周、至少72周、或至少96周、或约2年、或约3年、或约4年、或约5年、或约6年、或约7年、或约8年、或约9年、或约10年或更长。

17. 如权利要求1至16中任一项所述的方法,其中该受试者先前未接受过针对该铜代谢相关疾病或障碍例如针对威尔逊病的治疗(即,未经治疗的受试者)。

18. 如权利要求1至16中任一项所述的方法,其中该受试者先前接受过针对该铜代谢相关疾病或障碍例如针对威尔逊病的标准护理治疗。

19. 如权利要求18所述的方法,其中该受试者先前接受过少于28天的标准护理治疗。

20. 如权利要求18所述的方法,其中该受试者先前接受过至少28天、至少5周、至少6周、至少12周、至少24周或至少48周的标准护理治疗。

21. 如权利要求1至16中任一项所述的方法,其中该受试者先前没有接受过治疗,或者该受试者先前接受过少于28天的针对该铜代谢相关疾病或障碍例如针对威尔逊病的标准护理治疗。

22. 如权利要求18至21中任一项所述的方法,其中该标准护理治疗包括曲恩汀、D-青霉

胺和/或锌。

23. 如权利要求18至21中任一项所述的方法,其中该标准护理治疗包括曲恩汀和/或D-青霉胺。

24. 如权利要求18至23中任一项所述的方法,其中该受试者在施用四硫钼酸二胆碱之前至少2周接受最后剂量的该标准护理治疗。

25. 如权利要求1至24中任一项所述的方法,其进一步包括测定该受试者血浆中总铜、铜蓝蛋白、铜蓝蛋白结合铜(CpC)、非铜蓝蛋白结合铜(如计算的cNCC,或直接测量的dNCC)和不稳定结合铜(LBC)中一种或多种的浓度。

26. 如权利要求1至25中任一项所述的方法,其进一步包括测定NCC_{校正}的浓度;或测定直接测量的非铜蓝蛋白结合铜(dNCC)的每日平均效应-时间曲线下面积(AUEC)(例如从基线到48周)。

27. 如权利要求26所述的方法,其进一步包括如果该受试者的NCC_{校正}超出NCC_{校正}的参考范围,则调整四硫钼酸二胆碱的该治疗有效量。

28. 如权利要求27所述的方法,其中该NCC_{校正}的参考范围是0.8 μ M至2.3 μ M。

29. 如权利要求1至28中任一项所述的方法,其进一步包括测定该受试者血浆中总钼和/或血浆超滤液(PUF)钼的浓度。

30. 如权利要求25至29中任一项所述的方法,其中在基线时、施用6周时或之后、施用24周时或之后和/或施用48周时或之后进行测定。

31. 如权利要求25至29中任一项所述的方法,其中在基线时以及直到施用6周、或直到施用24周、或直到施用48周、或直到施用至少48周或更长时间进行测定。

32. 如权利要求1至31中任一项所述的方法,其进一步包括评估这些患者在残疾和神经系统症状方面的改善,如根据统一威尔逊病评定量表(UWDRS)第II部分和/或第III部分测量的。

33. 如权利要求1至32中任一项所述的方法,其进一步包括评估该患者在残疾状态、精神症状、临床症状、治疗满意度或其组合方面的改善。

34. 一种包含四硫钼酸二胆碱的组合物,用于治疗受试者的铜代谢相关疾病或障碍,其中该受试者是约3岁至小于约18岁。

35. 如权利要求34所述的组合物,其中该铜代谢相关疾病或障碍是威尔逊病(WD)。

36. 如权利要求34或权利要求35所述的组合物,其中该受试者是约3岁至小于约12岁。

37. 如权利要求36所述的组合物,其中向该受试者施用每天约2.5mg至约15mg的四硫钼酸二胆碱。

38. 如权利要求36所述的组合物,其中向该受试者施用每天约2.5mg的四硫钼酸二胆碱。

39. 如权利要求36所述的组合物,其中向该受试者施用每天约5mg的四硫钼酸二胆碱。

40. 如权利要求36所述的组合物,其中向该受试者施用每天约5mg至约15mg的四硫钼酸二胆碱。

41. 如权利要求38所述的组合物,其中向该受试者施用每天约2.5mg的四硫钼酸二胆碱至少4周。

42. 如权利要求41所述的组合物,其中施用给该受试者的四硫钼酸二胆碱的量在至少4

周后增加。

43. 如权利要求42所述的组合物, 其中该四硫钼酸二胆碱的量每天增加一个或多个2.5mg的增量。

44. 如权利要求34或权利要求35所述的组合物, 其中该受试者是约12岁至小于约18岁。

45. 如权利要求44所述的组合物, 其中向该受试者施用每隔一天约15mg至每天约15mg的四硫钼酸二胆碱。

46. 如权利要求44所述的组合物, 其中每隔一天向该受试者施用约15mg的四硫钼酸二胆碱。

47. 如权利要求44所述的组合物, 其中向该受试者施用每天约15mg的四硫钼酸二胆碱。

48. 如权利要求46所述的组合物, 其中每隔一天向该受试者施用约15mg的四硫钼酸二胆碱持续至少4周、至少8周、至少12周、至少24周、至少48周、至少72周、或至少96周、或约2年、或约3年、或约4年、或约5年、或约6年、或约7年、或约8年、或约9年、或约10年或更长。

49. 如权利要求47所述的组合物, 其中向该受试者施用每天约15mg的四硫钼酸二胆碱持续至少4周、至少8周、至少12周、至少24周、至少48周、至少72周、或至少96周、或约2年、或约3年、或约4年、或约5年、或约6年、或约7年、或约8年、或约9年、或约10年或更长。

50. 如权利要求34至49中任一项所述的组合物, 其中该受试者先前未接受过针对该铜代谢相关疾病或障碍例如针对威尔逊病的治疗(即, 未经治疗的受试者)。

51. 如权利要求34至49中任一项所述的组合物, 其中该受试者先前接受过针对该铜代谢相关疾病或障碍例如针对威尔逊病的标准护理治疗。

52. 如权利要求51所述的组合物, 其中该受试者先前接受过少于28天的标准护理治疗。

53. 如权利要求51所述的组合物, 其中该受试者先前接受过至少28天、至少5周、至少6周、至少12周、至少24周或至少48周的标准护理治疗。

54. 如权利要求34至49中任一项所述的组合物, 其中该受试者先前没有接受过治疗, 或者该受试者先前接受过少于28天的针对该铜代谢相关疾病或障碍例如针对威尔逊病的标准护理治疗。

55. 如权利要求51至54中任一项所述的组合物, 其中该标准护理治疗包括曲恩汀、D-青霉胺和/或锌。

56. 如权利要求51至54中任一项所述的组合物, 其中该标准护理治疗包括曲恩汀和/或D-青霉胺。

57. 如权利要求51至56中任一项所述的组合物, 其中该受试者在接受四硫钼酸二胆碱之前至少2周接受最后剂量的该标准护理治疗。

58. 如权利要求34至57中任一项所述的组合物, 其中测定该受试者血浆中总铜、铜蓝蛋白、铜蓝蛋白结合铜(CpC)、非铜蓝蛋白结合铜(如计算的cNCC, 或直接测量的dNCC) 和不稳定结合铜(LBC) 中一种或多种的浓度。

59. 如权利要求34至58中任一项所述的组合物, 其中测定直接测量的非铜蓝蛋白结合铜(dNCC) 的NCC_{校正}浓度或每日平均效应-时间曲线下面积(AUEC) (例如从基线到48周)。

60. 如权利要求59所述的组合物, 其中如果该受试者的NCC_{校正}超出NCC_{校正}的参考范围, 则调整四硫钼酸二胆碱的量。

61. 如权利要求60所述的组合物, 其中该NCC_{校正}的参考范围是0.8μM至2.3μM。

62. 如权利要求34至61中任一项所述的组合物,其中测定该受试者血浆中总铜和/或血浆超滤液(PUF)铜的浓度。

63. 如权利要求58至62中任一项所述的组合物,其中在基线时、施用四硫钼酸二胆碱6周或之后、施用四硫钼酸二胆碱24周或之后、和/或施用四硫钼酸二胆碱48周或之后,测定该受试者血浆中总铜、铜蓝蛋白、铜蓝蛋白结合铜(CpC)、非铜蓝蛋白结合铜和不稳定结合铜(LBC)中一种或多种的浓度。

64. 如权利要求58至62中任一项所述的组合物,其中在基线时、以及至施用四硫钼酸二胆碱盐6周、或至施用四硫钼酸二胆碱24周、或至施用四硫钼酸二胆碱48周或至施用四硫钼酸二胆碱至少48周或更长时间时测定该受试者血浆中总铜、铜蓝蛋白、铜蓝蛋白结合铜(CpC)、非铜蓝蛋白结合铜和不稳定结合铜(LBC)中的一种或多种的浓度。

65. 如权利要求34至64中任一项所述的组合物,其中评估该受试者在残疾和神经系统症状方面的改善,如根据统一威尔逊病评定量表(UWDRS)第II部分和/或第III部分测量的。

66. 如权利要求34至65中任一项所述的组合物,其中评估该受试者在残疾状态、精神症状、临床症状、治疗满意度或其组合方面的改善。

67. 包含四硫钼酸二胆碱的组合物在制备用于治疗受试者的铜代谢相关疾病或障碍的药物中的用途,其中该受试者是约3岁至小于约18岁。

68. 如权利要求67所述的用途,其中该铜代谢相关疾病或障碍是威尔逊病(WD)。

69. 如权利要求67或权利要求68所述的用途,其中该受试者是约3岁至小于约12岁。

70. 如权利要求69所述的用途,其中向该受试者施用每天约2.5mg至约15mg的四硫钼酸二胆碱。

71. 如权利要求69所述的用途,其中向该受试者施用每天约2.5mg的四硫钼酸二胆碱。

72. 如权利要求69所述的用途,其中向该受试者施用每天约5mg的四硫钼酸二胆碱。

73. 如权利要求69所述的用途,其中向该受试者施用每天约5mg至约15mg的四硫钼酸二胆碱。

74. 如权利要求71所述的用途,其中向该受试者施用每天约2.5mg的四硫钼酸二胆碱至少4周。

75. 如权利要求74所述的用途,其中施用给该受试者的四硫钼酸二胆碱的量在至少4周后增加。

76. 如权利要求75所述的用途,其中该四硫钼酸二胆碱的量每天增加一个或多个2.5mg的增量。

77. 如权利要求67或权利要求68所述的用途,其中该受试者是约12岁至小于约18岁。

78. 如权利要求77所述的用途,其中向该受试者施用每隔一天约15mg至每天约15mg的四硫钼酸二胆碱。

79. 如权利要求77所述的用途,其中每隔一天向该受试者施用约15mg的四硫钼酸二胆碱。

80. 如权利要求77所述的用途,其中向该受试者施用每天约15mg的四硫钼酸二胆碱。

81. 如权利要求79所述的用途,其中每隔一天向该受试者施用约15mg的四硫钼酸二胆碱持续至少4周、至少8周、至少12周、至少24周、至少48周、至少72周、或至少96周、或约2年、或约3年、或约4年、或约5年、或约6年、或约7年、或约8年、或约9年、或约10年或更长。

82. 如权利要求80所述的用途,其中向该受试者施用每天约15mg的四硫钼酸二胆碱持续至少4周、至少8周、至少12周、至少24周、至少48周、至少72周、或至少96周、或约2年、或约3年、或约4年、或约5年、或约6年、或约7年、或约8年、或约9年、或约10年或更长。

83. 如权利要求67至82中任一项所述的用途,其中该受试者先前未接受过针对该铜代谢相关疾病或障碍例如针对威尔逊病的治疗(即,未经治疗的受试者)。

84. 如权利要求67至82中任一项所述的用途,其中该受试者先前接受过针对该铜代谢相关疾病或障碍例如针对威尔逊病的标准护理治疗。

85. 如权利要求84所述的用途,其中该受试者先前接受过少于28天的标准护理治疗。

86. 如权利要求84所述的用途,其中该受试者先前接受过至少28天、至少5周、至少6周、至少12周、至少24周或至少48周的标准护理治疗。

87. 如权利要求67至82中任一项所述的用途,其中该受试者先前没有接受过治疗,或者该受试者先前接受过少于28天的针对该铜代谢相关疾病或障碍例如针对威尔逊病的标准护理治疗。

88. 如权利要求84至87中任一项所述的用途,其中该标准护理治疗包括曲恩汀、D-青霉胺和/或锌。

89. 如权利要求84至87中任一项所述的用途,其中该标准护理治疗包括曲恩汀和/或D-青霉胺。

90. 如权利要求84至89中任一项所述的用途,其中该受试者在接受四硫钼酸二胆碱之前至少2周接受最后剂量的该标准护理治疗。

91. 如权利要求67至90中任一项所述的用途,其中测定该受试者血浆中总铜、铜蓝蛋白、铜蓝蛋白结合铜(CpC)、非铜蓝蛋白结合铜(如计算的cNCC,或直接测量的dNCC)和不稳定结合铜(LBC)中一种或多种的浓度。

92. 如权利要求67至91中任一项所述的用途,其中测定直接测量的非铜蓝蛋白结合铜(dNCC)的 $NCC_{校正}$ 浓度或每日平均效应-时间曲线下面积(AUEC)(例如从基线到48周)。

93. 如权利要求92所述的用途,其中如果该受试者的 $NCC_{校正}$ 超出 $NCC_{校正}$ 的参考范围,则调整四硫钼酸二胆碱的量。

94. 如权利要求93所述的用途,其中该 $NCC_{校正}$ 的参考范围是0.8 μ M至2.3 μ M。

95. 如权利要求67至94中任一项所述的用途,其中测定该受试者血浆中总钼和/或血浆超滤液(PUF)钼的浓度。

96. 如权利要求91至95中任一项所述的用途,其中在基线时、施用四硫钼酸二胆碱6周或之后、施用四硫钼酸二胆碱24周或之后、和/或施用四硫钼酸二胆碱48周或之后,测定该受试者血浆中总铜、铜蓝蛋白、铜蓝蛋白结合铜(CpC)、非铜蓝蛋白结合铜和不稳定结合铜(LBC)中一种或多种的浓度。

97. 如权利要求91至95中任一项所述的用途,其中在基线时、以及至施用四硫钼酸二胆碱盐6周、或至施用四硫钼酸二胆碱24周、或至施用四硫钼酸二胆碱48周或至施用四硫钼酸二胆碱至少48周或更长时间时测定该受试者血浆中总铜、铜蓝蛋白、铜蓝蛋白结合铜(CpC)、非铜蓝蛋白结合铜和不稳定结合铜(LBC)中的一种或多种的浓度。

98. 如权利要求67至97中任一项所述的用途,其中评估该受试者在残疾和神经系统症状方面的改善,如根据统一威尔逊病评定量表(UWDRS)第II部分和/或第III部分测量的。

99. 如权利要求67至98中任一项所述的用途,其中评估该受试者在残疾状态、精神症状、临床症状、治疗满意度或其组合方面的改善。

治疗铜代谢相关疾病或障碍的方法

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2021年9月7日提交的美国临时申请号63/241,441的权益,该美国临时申请通过援引以其全文并入本文。

技术领域

[0002] 本披露涉及治疗受试者、特别是约3岁至小于约18岁的受试者的铜代谢相关疾病或障碍例如威尔逊病 (Wilson disease, WD) 的方法。本披露还涉及包含四硫钼酸二胆碱的组合物,其用于治疗受试者、特别是约3岁至小于约18岁的受试者的铜代谢相关疾病或障碍,例如威尔逊病 (WD)。本披露进一步涉及包含四硫钼酸二胆碱的组合物在制备药物中的用途,该药物用于治疗受试者、特别是约3岁至小于约18岁的受试者的铜代谢相关疾病或障碍,例如威尔逊病 (WD)。

背景技术

[0003] 威尔逊病 (WD) 是一种铜转运受损的常染色体隐性障碍。ATP7B基因突变导致铜转运蛋白ATP酶2的产生不足,导致铜掺入铜蓝蛋白 (Cp) 受损,铜的胆汁排泄受损,可交换铜增加以及铜在肝脏、脑和其他组织中积累,从而导致器官损伤和功能障碍。铜蓝蛋白是一种血清铁氧化酶,在健康人中,它含有超过95%的在血浆中发现的铜。

[0004] 与WD相关的遗传标志物的流行率为全世界每30,000人中有约一个。在具有已确定突变的人中,约50%会出现疾病表现。最近在法国进行的一项全国性、基于群体的流行病学研究发现,WD的诊断患病率为每100,000人有1.5人。

[0005] WD的典型临床表现是在青春期末至成年早期。遗传筛选和基因型-表型相关性因大量(>500)相关ATP7B突变而变得复杂;大多数WD个体是复合杂合子。WD的初始体征和症状主要是肝脏疾病(约40%)、神经疾病(约40%)或精神疾病(约20%),但患者经常发展为合并的肝脏和神经精神疾病。未经治疗或治疗不足的患者具有进展性发病,并且死亡通常继发于肝硬化。肝移植是WD相关急性肝衰竭的唯一有效疗法;与WD相关的其他死亡原因包括肝脏恶性肿瘤和神经功能恶化伴严重营养不良。

[0006] 肝是人类主要的铜储存器官之一。在健康人中,细胞内铜稳态受到严格调节。铜通过铜转运蛋白1 (CTR1) 转运到细胞中,然后转移到铜伴侣中,例如抗氧化剂1、细胞色素c氧化酶和超氧化物歧化酶的铜伴侣。伴随伴侣的铜被递送到特定的需要铜的酶。如果出现过量的铜,则过量的铜通过金属硫蛋白 (MT) 中大量的半胱氨酸残基经由硫醇铜桥以单价铜 (Cu⁺) 形式与MT结合,从而通过降低其氧化还原电位导致铜的解毒。

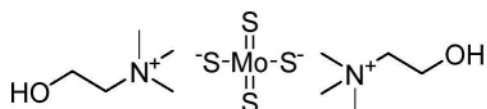
[0007] 在WD患者中,由于ATP酶2因缺乏或功能降低而导致其活性不足,因此铜无法从组织室中去除。这导致铜的积累,主要在肝中(其中蛋白质在肝细胞中高度表达)、其次在脑中、但也在其他器官中积累。在MT生物合成的能力范围内,不存在明显的铜毒性,因为MT与铜紧密结合。然而,超出MT的铜缓冲能力,就会出现游离铜离子,并且这种过量的游离细胞内铜会触发促氧化特性,从而导致组织/器官损伤的风险增加,并因此出现临床表现。从历

史上看,推测WD中铜的肝毒性是由不与铜蓝蛋白或MT结合的铜介导的。然后,肝中增加的非铜蓝蛋白结合铜(NCC)以主要与白蛋白结合的形式进入循环,并可被吸收到可能造成损伤的其他器官中。因此,血浆NCC(NCC)浓度可作为组织铜过载的重要生物标志物。然而,达到标准化的血浆NCC浓度并不一定反映标准化的组织铜水平,特别是在铜交换相对缓慢的器官中,如脑中。

[0008] 有效治疗WD的最佳治疗目标应该是从组织中去除过量的铜或安全地将其隔离。目前,WD的治疗通常是螯合剂疗法D-青霉胺(Cuprimine、Depen)和曲恩汀(Syprine),它们非特异性螯合铜并促进尿铜排泄。此外,锌可阻断膳食中铜的摄取,主要用于维持治疗。锌通过诱导胃肠(GI)道的肠细胞中的MT来损害铜的吸收。由于组织铜浓度不容易取样,目前通过定期评估24小时尿铜排泄来监测治疗性铜控制的充分性。每日尿铜排泄率和血浆NCC浓度变化很大,都不适合监测治疗性铜控制。

[0009] 目前可用的药物由于不良事件(AE)和治疗失败而停止治疗的发生率很高。它们还需要每天给药2至5次,并且必须在禁食状态下服用。它们的AE特征和复杂的给药方案导致治疗依从性差和治疗失败率高,这是需要终身治疗的疾病(如WD)的主要问题。

[0010] 四硫钼酸二胆碱(“BC-TTM”) (也称为ALXN1840、噻莫利酸胆碱(tiomolibdate choline)和噻莫利酸(tiomolibdic acid);先前称为WTX101)是一种正在开发用于治疗WD的研究性口服同类首个铜蛋白结合分子。BC-TTM具有以下结构:



[0011] 先前的工作表明,BC-TTM改善了对Cu的控制,因为Cu-四硫钼酸盐-白蛋白三联复合物(TPC)的快速且不可逆形成导致在没有游离Cu的动员(这可能导致包括神经功能恶化在内的组织毒性)的情况下快速隔离过量的Cu。希望BC-TTM治疗与当前治疗方案相比可以通过改善的耐受性和简化的每日一次(QD)给药方案的便利性实现改善的长期依从性。

[0012] WD最常见于青少年和年轻人,很少在5岁之前出现症状。在一个由1357名患者的欧洲队列中,诊断WD的平均年龄为19.8岁(±10岁),所有患者中有一半在18岁之前被诊断出来。WD的发病年龄一般在5岁以上。根据文献以及管理WD儿科患者的领先欧盟和美国参考临床机构的反馈,<6岁儿童中诊断出WD的病例极少。这些异常早期的新诊断患者可能包括早在3岁时就出现症状的兄弟姐妹或患者。

[0013] 批准用于成人WD的标准治疗(青霉胺、曲恩汀、锌)也被批准用于儿童和青少年。然而,在给药方案的功效、安全性、耐受性、简单性和频率方面,尤其是年轻参与者对疗法的适当依从性方面,仍然存在显著未满足的需求。

发明内容

[0014] 本披露总体上提供了可用于治疗约3岁至小于约18岁的受试者(例如从约3岁至小于约12岁的受试者)的铜代谢相关疾病或障碍(例如威尔逊病)的方法。这样的方法包括:向该受试者施用治疗有效量的四硫钼酸二胆碱。

[0015] 本披露内容还提供了治疗有效量的四硫钼酸二胆碱,用于治疗约3岁至小于约18岁的受试者的铜代谢相关疾病或障碍。例如,在某些实施例中,受试者为约3岁至小于约12

岁。

[0016] 一方面,本披露提供了用于治疗受试者的铜代谢相关疾病或障碍的方法,其中受试者年龄为约3岁至小于约18岁,该方法包括向受试者施用治疗有效量四硫钼酸二胆碱。

[0017] 在本文披露的方法的一些实施例中,铜代谢相关疾病或障碍是威尔逊病(WD)。

[0018] 在本文披露的方法的一些实施例中,受试者为约3岁至小于约12岁。

[0019] 在本文披露的方法的一些实施例中,四硫钼酸二胆碱的治疗有效量在每天约2.5mg至约15mg的范围内。在某些实施例中,四硫钼酸二胆碱的治疗有效量是每天约2.5mg。在某些实施例中,四硫钼酸二胆碱的治疗有效量是每天约5mg。在某些实施例中,四硫钼酸二胆碱的该治疗有效量在每天约5mg至约15mg的范围内。在某些实施例中,每天约2.5mg的四硫钼酸二胆碱的治疗有效量维持至少4周。在某些实施例中,其中在至少4周后,每天约2.5mg的四硫钼酸二胆碱的治疗有效量增加至四硫钼酸二胆碱的第二治疗有效量。在某些实施例中,增加至四硫钼酸二胆碱的第二治疗有效量是以每天2.5mg的一个或多个增量,每个增量间隔至少4周。

[0020] 在本文披露的方法的一些实施例中,受试者为约12岁至小于约18岁。在某些实施例中,四硫钼酸二胆碱的治疗有效量在每隔一天约15mg至每天约15mg的范围内。在某些实施例中,四硫钼酸二胆碱的治疗有效量是每隔一天约15mg。在某些实施例中,四硫钼酸二胆碱的治疗有效量是每天约15mg。在某些实施例中,每隔一天约15mg的四硫钼酸二胆碱的治疗有效量维持至少4周、至少8周、至少12周、至少24周、至少48周、至少72周、或至少96周、或约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、或约10年或更长。在某些实施例中,每天约15mg的四硫钼酸二胆碱的治疗有效量维持至少4周、至少8周、至少12周、至少24周、至少48周、至少72周、或至少96周、或约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、或约10年或更长。

[0021] 在本文披露的方法的一些实施例中,该受试者先前未接受针对该铜代谢相关疾病或障碍例如针对威尔逊病的治疗(即,未经治疗的受试者)。

[0022] 在本文披露的方法的一些实施例中,该受试者先前接受过针对该铜代谢相关疾病或障碍例如针对威尔逊病的标准护理治疗。在某些实施例中,受试者先前接受标准护理治疗少于28天。在某些实施例中,受试者先前接受标准护理治疗至少28天、至少5周、至少6周、至少12周、至少24周或至少48周。

[0023] 在本文披露的方法的一些实施例中,受试者先前未接受治疗或受试者先前接受针对铜代谢相关疾病或障碍(例如威尔逊病)的标准护理治疗持续少于28天。在某些实施例中,该标准护理治疗包括曲恩汀、D-青霉胺和/或锌。在某些实施例中,该标准护理治疗包括曲恩汀和/或D-青霉胺。在某些实施例中,受试者在施用四硫钼酸二胆碱之前至少2周接受最后剂量的标准护理治疗。

[0024] 在本文披露的方法的一些实施例中,方法进一步包括测定该受试者血浆中总铜、铜蓝蛋白、铜蓝蛋白结合铜(CpC)、非铜蓝蛋白结合铜(如计算的cNCC,或直接测量的dNCC)和不稳定结合铜(LBC)中一种或多种的浓度。

[0025] 在本文披露的方法的一些实施例中,方法进一步包括测定NCC_{校正}的浓度;或测定直接测量的非铜蓝蛋白结合铜(dNCC)的每日平均效应-时间曲线下面积(AUEC)(例如从基线到48周)。在某些实施例中,方法进一步包括如果受试者的NCC_{校正}超出NCC_{校正}的参考范围,则

调整四硫钼酸二胆碱酯的治疗有效量。在某些实施例中, $NCC_{校正}$ 的参考范围是 $0.8\mu M$ 至 $2.3\mu M$ 。

[0026] 在本文披露的方法的一些实施例中, 方法进一步包括测定受试者血浆中总钼和/或血浆超滤液 (PUF) 钼的浓度。在某些实施例中, 该测定在基线时、施用6周时或之后、施用24周时或之后和/或施用48周时或之后进行。在某些实施例中, 该测定在基线时以及直到施用6周、或直到施用24周、或直到施用48周、或直到施用至少48周或更长时间进行。

[0027] 在本文披露的方法的一些实施例中, 方法进一步包括评估该患者在残疾和神经系统症状方面的改善, 如根据统一威尔逊病评定量表 (UWDRS) 第II部分和/或第III部分测量的。

[0028] 在本文披露的方法的一些实施例中, 方法进一步包括评估该患者在残疾状态、精神症状、临床症状、治疗满意度或其组合方面的改善。

[0029] 另一方面, 本披露提供了用于治疗受试者的铜代谢相关疾病或障碍的包含四硫钼酸二胆碱的组合物, 其中受试者是约3岁至小于约18岁。

[0030] 在本文披露的组合物的一些实施例中, 铜代谢相关疾病或障碍是威尔逊病 (WD)。在某些实施例中, 受试者是约3岁至小于约12岁。在某些实施例中, 向受试者施用每天约 $2.5mg$ 至约 $15mg$ 的四硫钼酸二胆碱。在某些实施例中, 向受试者施用每天约 $2.5mg$ 的四硫钼酸二胆碱。在某些实施例中, 向受试者施用每天约 $5mg$ 的四硫钼酸二胆碱。在某些实施例中, 向受试者施用每天约 $5mg$ 至约 $15mg$ 的四硫钼酸二胆碱。在某些实施例中, 向受试者施用每天约 $2.5mg$ 的四硫钼酸二胆碱至少4周。在某些实施例中, 施用给受试者的四硫钼酸二胆碱的量在至少4周后增加。在某些实施例中, 四硫钼酸二胆碱的量每天增加一个或多个 $2.5mg$ 的增量。在某些实施例中, 受试者是约12岁至小于约18岁。在某些实施例中, 向受试者施用每隔一天约 $15mg$ 至每天约 $15mg$ 的四硫钼酸二胆碱。在某些实施例中, 每隔一天向受试者施用约 $15mg$ 的四硫钼酸二胆碱。在某些实施例中, 向受试者施用每天约 $15mg$ 的四硫钼酸二胆碱。在某些实施例中, 每隔一天向受试者施用约 $15mg$ 四硫钼酸二胆碱, 持续至少4周、至少8周、至少12周、至少24周、至少48周、至少72周、或至少96周、或约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年或约10年或更长。在某些实施例中, 向受试者施用每天约 $15mg$ 四硫钼酸二胆碱, 持续至少4周、至少8周、至少12周、至少24周、至少48周、至少72周、或至少96周、或约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年或约10年或更长。

[0031] 在本文披露的组合物的一些实施例中, 受试者先前未接受针对该铜代谢相关疾病或障碍例如针对威尔逊病的治疗 (即, 未经治疗的受试者)。

[0032] 在本文披露的组合物的一些实施例中, 受试者先前接受过针对该铜代谢相关疾病或障碍例如针对威尔逊病的标准护理治疗。在某些实施例中, 受试者先前接受标准护理治疗少于28天。在某些实施例中, 受试者先前接受标准护理治疗至少28天、至少5周、至少6周、至少12周、至少24周或至少48周。

[0033] 在本文披露的组合物的一些实施例中, 受试者先前未接受治疗或受试者先前接受针对铜代谢相关疾病或障碍 (例如威尔逊病) 的标准护理治疗持续少于28天。在某些实施例中, 该标准护理治疗包括曲恩汀、D-青霉胺和/或锌。在某些实施例中, 该标准护理治疗包括曲恩汀和/或D-青霉胺。在某些实施例中, 受试者在接受四硫钼酸二胆碱之前至少2周接受最后剂量的标准护理治疗。

[0034] 在本文披露的组合物的一些实施例中,测定受试者血浆中总铜、铜蓝蛋白、铜蓝蛋白结合铜(CpC)、非铜蓝蛋白结合铜(如计算的cNCC,或直接测量的dNCC)和不稳定结合铜(LBC)中一种或多种的浓度。

[0035] 在本文披露的组合物的一些实施例中,测定直接测量的非铜蓝蛋白结合铜(dNCC)(例如,从基线到48周)的NCC_{校正}的浓度或每日平均效应-时间曲线下面积(AUEC)。在某些实施例中,如果受试者的NCC_{校正}超出NCC_{校正}的参考范围,则调整四硫钼酸二胆碱的量。在某些实施例中,NCC_{校正}的参考范围是0.8 μ M至2.3 μ M。

[0036] 在本文披露的组合物的一些实施例中,测定受试者血浆中总钼和/或血浆超滤液(PUF)钼的浓度。在某些实施例中,在基线时、施用四硫钼酸二胆碱6周或之后、施用四硫钼酸二胆碱24周或之后、和/或施用四硫钼酸二胆碱48周或之后,测定受试者血浆中总铜、铜蓝蛋白、铜蓝蛋白结合铜(CpC)、非铜蓝蛋白结合铜和不稳定结合铜(LBC)中一种或多种的浓度。在某些实施例中,在基线时、以及至施用四硫钼酸二胆碱盐6周、或至施用四硫钼酸二胆碱24周、或至施用四硫钼酸二胆碱48周或至施用四硫钼酸二胆碱至少48周或更长时间时测定受试者血浆中总铜、铜蓝蛋白、铜蓝蛋白结合铜(CpC)、非铜蓝蛋白结合铜和不稳定结合铜(LBC)中的一种或多种的浓度。

[0037] 在本文披露的组合物的一些实施例中,评估受试者在残疾和神经系统症状方面的改善,如根据统一威尔逊病评定量表(UWDRS)第II部分和/或第III部分测量的。

[0038] 在本文披露的组合物的一些实施例中,评估受试者在残疾状态、精神症状、临床症状、治疗满意度或其组合方面的改善。

[0039] 另一方面,本披露提供了包含四硫钼酸二胆碱的组合物在制备用于治疗受试者的铜代谢相关疾病或障碍的药物中的用途,其中受试者是约3岁至小于约18岁。

[0040] 在本文披露的组合物用途的一些实施例中,铜代谢相关疾病或障碍是威尔逊病(WD)。在某些实施例中,受试者是约3岁至小于约12岁。在某些实施例中,向受试者施用每天约2.5mg至约15mg的四硫钼酸二胆碱。在某些实施例中,向受试者施用每天约2.5mg的四硫钼酸二胆碱。在某些实施例中,向受试者施用每天约5mg的四硫钼酸二胆碱。在某些实施例中,向受试者施用每天约5mg至约15mg的四硫钼酸二胆碱。在某些实施例中,向受试者施用每天约2.5mg的四硫钼酸二胆碱至少4周。在某些实施例中,施用给受试者的四硫钼酸二胆碱的量在至少4周后增加。在某些实施例中,四硫钼酸二胆碱的量每天增加一个或多个2.5mg的增量。在某些实施例中,受试者是约12岁至小于约18岁。在某些实施例中,向受试者施用每隔一天约15mg至每天约15mg的四硫钼酸二胆碱。在某些实施例中,每隔一天向受试者施用约15mg的四硫钼酸二胆碱。在某些实施例中,向受试者施用每天约15mg的四硫钼酸二胆碱。在某些实施例中,每隔一天向受试者施用约15mg四硫钼酸二胆碱,持续至少4周、至少8周、至少12周、至少24周、至少48周、至少72周、或至少96周、或约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年或约10年或更长。在某些实施例中,向受试者施用每天约15mg四硫钼酸二胆碱,持续至少4周、至少8周、至少12周、至少24周、至少48周、至少72周、或至少96周、或约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年或约10年或更长。

[0041] 在本文披露的组合物用途的一些实施例中,受试者先前未接受针对该铜代谢相关疾病或障碍例如针对威尔逊病的治疗(即,未经治疗的受试者)。

[0042] 在本文披露的组合物用途的一些实施例中,受试者先前接受过针对该铜代谢相

关疾病或障碍例如针对威尔逊病的标准护理治疗。在某些实施例中,受试者先前接受标准护理治疗少于28天。在某些实施例中,受试者先前接受标准护理治疗至少28天、至少5周、至少6周、至少12周、至少24周或至少48周。

[0043] 在本文披露的组合物的用途的一些实施例中,受试者先前未接受治疗或受试者先前接受针对铜代谢相关疾病或障碍(例如威尔逊病)的标准护理治疗持续少于28天。在某些实施例中,该标准护理治疗包括曲恩汀、D-青霉胺和/或锌。在某些实施例中,该标准护理治疗包括曲恩汀和/或D-青霉胺。在某些实施例中,受试者在接受四硫钼酸二胆碱之前至少2周接受最后剂量的标准护理治疗。

[0044] 在本文披露的组合物的用途的一些实施例中,测定受试者血浆中总铜、铜蓝蛋白、铜蓝蛋白结合铜(CpC)、非铜蓝蛋白结合铜(如计算的cNCC,或直接测量的dNCC)和不稳定结合铜(LBC)中一种或多种的浓度。

[0045] 在本文披露的组合物的用途的一些实施例中,测定直接测量的非铜蓝蛋白结合铜(dNCC)(例如,从基线到48周)的NCC_{校正}的浓度或每日平均效应-时间曲线下面积(AUEC)。在某些实施例中,如果受试者的NCC_{校正}超出NCC_{校正}的参考范围,则调整四硫钼酸二胆碱的量。在某些实施例中,NCC_{校正}的参考范围是0.8 μ M至2.3 μ M。

[0046] 在本文披露的组合物的用途的一些实施例中,测定受试者血浆中总钼和/或血浆超滤液(PUF)钼的浓度。在某些实施例中,在基线时、施用四硫钼酸二胆碱6周或之后、施用四硫钼酸二胆碱24周或之后、和/或施用四硫钼酸二胆碱48周或之后,测定受试者血浆中总铜、铜蓝蛋白、铜蓝蛋白结合铜(CpC)、非铜蓝蛋白结合铜和不稳定结合铜(LBC)中一种或多种的浓度。在某些实施例中,在基线时、以及至施用四硫钼酸二胆碱盐6周、或至施用四硫钼酸二胆碱24周、或至施用四硫钼酸二胆碱48周或至施用四硫钼酸二胆碱至少48周或更长时间时测定受试者血浆中总铜、铜蓝蛋白、铜蓝蛋白结合铜(CpC)、非铜蓝蛋白结合铜和不稳定结合铜(LBC)中的一种或多种的浓度。

[0047] 在本文披露的组合物的用途的一些实施例中,评估受试者在残疾和神经系统症状方面的改善,如根据统一威尔逊病评定量表(UWDRS)第II部分和/或第III部分测量的。

[0048] 在本文披露的组合物的用途的一些实施例中,评估受试者在残疾状态、精神症状、临床症状、治疗满意度或其组合方面的改善。

[0049] 从以下详细描述结合所附权利要求将更充分地理解所要求保护的发明的这些和其他特征及优点。应注意,权利要求的范围由其中的陈述限定而不是由本说明书中所阐述的特征和优点的具体讨论来限定。

附图说明

[0050] 图1提供了研究设计的示意图

[0051] 图2:12岁至<18岁的参与者的预计药代动力学暴露范围。模拟基于儿科参与者的2室群体PK模型,该模型基于目前正在开发的成人群体PK模型的异速缩放,使用WD参与者的来自研究201的第1天PK数据和健康志愿者的来自研究102的相关PK数据。一旦研究201提供最终数据,模拟结果将得到更新。缩写:hr=小时;Mo=钼;PK=药代动力学;WD=威尔逊病;yrs=年。

[0052] 图3:3岁至<12岁的患者的预计药代动力学暴露范围模拟基于儿科参与者的2室群

体PK模型,该模型基于目前正在开发的成人群体PK模型的异速缩放,使用WD患者的来自研究-201的第1天PK数据和健康志愿者的来自研究-102的相关PK数据。一旦研究-201提供最终数据,模拟结果将得到更新。缩写:hr=小时;PK=药代动力学;yrs=年;QD=每天一次;QOD=每隔一天。

[0053] 图4:3岁至<6岁的参与者的预计药代动力学暴露范围。

具体实施方式

[0054] 在描述所披露的方法和材料之前,应理解,本文所述的方面不限于特定实施例,且因此当然可以变化。还应理解,本文所用的术语仅出于描述特定方面的目的,并且除非本文明确定义,否则不意图进行限制。

[0055] 在详细描述本披露之前,将定义多个术语。除非上下文另有要求,否则单数术语应包括复数形式,并且复数术语应包括单数形式。例如,除非上下文另有明确指示,否则单数形式“一个/一种(a,an)”和“该(the)”包括复数指示物。应当理解,除非其上下文另有指示或规定,否则如本文所用的术语“一个/一种(a,an)”是指所列举的组分中的“一个(种)或多个(种)”。除非另有说明,使用可选方案(例如,“或”)应理解为意指可选方案中的一者、两者或其任何组合。

[0056] 在本披露中,除非另有指示,否则任何浓度范围、百分比范围、比率范围或整数范围应理解为包括所述范围内的任何整数的值,并且在适当时包括其分数(如整数的十分之一和百分之一)。

[0057] 如本文所用,术语“约”和“大约”当用于修饰数值或数值范围时,表示与该值或范围的合理偏差,通常高于该值或范围5%或10%和低于该值或范围5%或10%,仍在所述值或范围的预期含义内。在某些实施例中,当通过使用先行词“约”将值表示为近似值时,将理解特定值形成一个可能的实施例,并且给定值的变化是可能存在的(例如,约80可以包括 $80 \pm 10\%$)。应当进一步理解,每个范围的端点相对于另一个端点都是显著的,并且独立于另一个端点。

[0058] 注意,本文中诸如“优选地”、“通常”和“典型地”之类的术语不用来限制所要求保护的的主题的范围或暗示某些特征对于要求保护的的主题的结构或功能是关键、必要的或甚至重要的。而是,这些术语仅旨在强调可以或不可以在本披露的特定实施例中使用的可替代特征或另外特征。

[0059] 如本文所用,术语“预防(prevent、preventing和prevention)”在向受试者施用疗法的上下文中是指抑制受试者中疾病或障碍的发作或复发。

[0060] 如本文所用,术语“管理(manage、managing和management)”在向受试者施用疗法的上下文中是指受试者从疗法中获得的有益效果,其不会导致治愈疾病或障碍。在某些实施例中,向受试者施用一种或多种疗法以“管理”疾病或障碍,从而预防与疾病或障碍相关的症状的进展或恶化。

[0061] 为了描述和定义本披露的目的,应当注意,术语“基本上”在本文中用于代表可归因于任何定量性比较、值、测量或其他表示的固有不确定性程度。本文还使用术语“基本上”来表示定量性表示可以与规定的参考不同而不导致所讨论主题的基本功能改变的程度。

[0062] 除非另外明确说明,术语“包含”在本披露的上下文中用于指示除了通过“包含”引

入的列表的成员之外还可以任选地存在其他成员。然而,作为本披露的具体实施例,术语“包含”涵盖不存在其他成员的可能性,即,出于该实施例的目的,“包含”是指应理解为具有“由……组成”的含义。

[0063] 如根据本披露所使用的,除非另外指出,否则所有技术和科学术语应被理解为具有与本领域普通技术人员通常理解的相同含义。

[0064] 鉴于本披露内容,本文所述的方法和组合物可以由本领域普通技术人员配置以满足所需需求。本披露内容提供了治疗铜代谢相关疾病或障碍方面的改善。

[0065] 在如本文所述的披露内容的方法或BC-TTM的某些实施例中,该铜代谢相关疾病或障碍是威尔逊病。

[0066] 在某些实施例中,铜代谢相关疾病或障碍是铜毒性(例如,由于高暴露于硫酸铜杀真菌剂、摄入高铜饮用水、过度使用铜补充剂等)。在某些实施例中,铜代谢相关疾病或障碍是铜缺乏、门克斯病或无铜蓝蛋白血症。在某些实施例中,铜代谢相关疾病或障碍是选自以下至少一种:学业不良、痤疮、注意力缺乏/多动症、肌萎缩侧索硬化(ALS)、动脉粥样硬化、自闭症、阿尔茨海默病、念珠菌过度生长、慢性疲劳、肝硬化、抑郁症、肾上腺素活性升高、铜蛋白升高、去甲肾上腺素活性升高、情绪崩溃、纤维肌痛、频繁发怒、老年相关的铜排泄受损、高度焦虑、脱发、肝病、活动过度、甲状腺功能减退、对雌激素不耐受、对避孕药不耐受、凯-弗环、学习障碍、多巴胺活性低、多发性硬化、神经问题、氧化应激、帕金森病、注意力不集中、聚焦不良、免疫功能差、耳鸣、过敏、对食用色素敏感、对贝类敏感、皮肤金属不耐受、皮肤敏感、睡眠问题和指甲上白斑。

[0067] 如本文所用,术语“治疗(treatment和treating)”是指(i)改善所提及的疾病状态、病症或障碍(或其症状),例如像改善正在经历或展示出疾病、病症或障碍的病理学或症状的个体的疾病、病症或障碍(即,逆转或改善病理学和/或症状),例如降低疾病或其症状的严重程度或抑制疾病的进展;或(ii)引发所提及的生物效应。

[0068] 如本文所提供,在本披露的方法中施用四硫钼酸二胆碱(也称为BC-TTM、ALXN1840、噻莫利酸胆碱、噻莫利酸和WTX101)。

[0069] BC-TTM是一种开发用于治疗WD的同类首个Cu蛋白结合剂,并且已经详细描述于国际公开号W0 2019/110619(其通过援引以其全文并入本文)。在28名WD患者中评价了BC-TTM单一疗法,其中表明了与基线相比,在第24周BC-TTM使平均血清非铜蓝蛋白结合Cu(NCC)降低72%。用BC-TTM治疗总体上是良好耐受的,其中大多数报告的不良事件(AE)为轻度(1级)至中度(2级)。最常报告的药物相关AE是血液学参数变化、疲劳、硫中毒和其他胃肠道症状。在39%的患者中观察到可逆的肝功能试验升高;这些升高为轻度至中度、无症状的、伴随胆红素无显著升高,并随着剂量降低或治疗中断而正常化。用BC-TTM治疗开始后未观察到反常的神经功能恶化。

[0070] 在某些实施例中,对于12岁至<18岁的参与者,施用15mg/天的BC-TTM剂量,并且不允许剂量递增。在一些实施例中,BC-TTM剂量的范围可以是每隔一天15mg至15mg/天,并且可以考虑每隔一天<15mg的剂量。在某些实施例中,BC-TTM可以以12×1.25mg剂量施用,总剂量为15mg。在一些实施例中,BC-TTM可以以1×15mg剂量施用。在一些实施例中,剂量可以是1mg、1.25mg、2mg、2.5mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、7.5mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg或15mg,每天或每隔一天施用。在某些实施例中,年龄为12岁至<18岁的参与者的最大

剂量为15mg/天。在某些实施例中,在审查一项或多项实验室测试的结果后,对BC-TTM剂量可以根据需要修改、减少、暂时中断或限制剂量增加。例如,在对ALT、甘油三酯、胆固醇、血红蛋白、血小板、嗜中性粒细胞或胆红素进行一项或多项实验室测试后,可以增加或减少剂量。BC-TTM剂量减少、暂时中断给药或限制剂量增加的具体标准详见表3。

[0071] 在某些实施例中,对于3岁至<12岁的参与者,施用2.5mg/天的BC-TTM剂量,并且允许但不要求剂量递增。经Alexion医学监查员许可,剂量可以每天2.5mg的增量增加,具体取决于参与者的临床状态、NCC_{校正}浓度和安全性实验室结果。剂量增加可以间隔至少4周进行,并且只有在没有其他剂量调整(减少或中断)标准适用的情况下才可发生。在某些实施例中,BC-TTM可以以12×1.25mg剂量施用,总剂量为15mg。在一些实施例中,BC-TTM可以以1×15mg剂量施用。在一些实施例中,剂量可以是1mg、1.25mg、2mg、2.5mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、7.5mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg或15mg,每天或每隔一天施用。在某些实施例中,年龄为3岁至<12岁的参与者的最大剂量为15mg/天。在某些实施例中,在审查一项或多项实验室测试的结果后,对BC-TTM剂量可以根据需要修改、减少、暂时中断或限制剂量增加。例如,在对ALT、甘油三酯、胆固醇、血红蛋白、血小板、嗜中性粒细胞或胆红素进行一项或多项实验室测试后,可以增加或减少剂量。BC-TTM剂量减少、暂时中断给药或限制剂量增加的具体标准详见表4。

[0072] 在某些实施例中,BC-TTM的剂量可以以口服、肠胃外、直肠或经皮剂型施用。对于口服施用,剂量可以采取溶液、悬浮液、片剂、丸剂、胶囊、粉剂等形式。例如,片剂可包含1mg、1.25mg、2mg、2.5mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、7.5mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg或15mg的剂量。在某些实施例中,可以例如每天、每隔一天、每两周、每周、每两个月、每月或根据需要更频繁或更少次施用BC-TTM的多剂量,持续足以达到期望的应答的时间段。在某些实施例中,可以向患者施用BC-TTM约4周、约8周、约12周、约24周、约48周、约72周、约96周、或约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年或更长。在某些实施例中,所有受试者的最大剂量是15mg/天。在一些实施例中,BC-TTM剂量可以与少量食物(例如,苹果酱或酸奶)一起施用。在某些实施例中,剂量可以是肠溶片的形式。

[0073] 如本文所用,术语“个体”、“患者”、“参与者”或“受试者”可互换使用,并且是指任何动物,包括哺乳动物,并且在至少一个实施例中,是指人。在某些实施例中,受试者是健康的受试者。在某些实施例中,受试者患有WD。在本文所述的本披露内容的方法或BC-TTM的某些实施例中,受试者患有肝硬化。在某些其他实施例中,受试者没有患肝硬化。

[0074] 本披露内容的方法或BC-TTM可用作一线治疗。因此,在本披露内容的方法或BC-TTM的某些实施例中,受试者先前未接受过针对威尔逊病的治疗(即,未经治疗的受试者)。

[0075] 本披露内容的方法或BC-TTM也可用作WD的二线治疗和/或一线维持治疗。因此,在本披露内容的方法或BC-TTM的某些实施例中,受试者先前已经接受了针对WD的标准护理(SoC)治疗。例如,在某些实施例中,受试者先前已经接受了曲恩汀(也称为三亚乙基四胺; N'-[2-(2-氨基乙基氨基)乙基]乙烷-1,2-二胺)。曲恩汀可以是以名称CUPRIOR® (GMP-奥法兰英国有限公司(GMP-Orphan United Kingdom Ltd))、SYPRINE® (阿托恩药品公司(Aton Pharma, Inc.))或Cufence(尤尼威尔公司(Univar, Inc.))出售的。在某些其他实施例中,受试者先前已经接受了曲恩汀和锌。在某些实施例中,受试者先前已经接受了D-青霉胺(也称为青霉胺; (2S)-2-氨基-3-甲基-3-硫烷基丁酸)。D-青霉胺可以是以名称

CUPRIMINE® (瓦兰特制药公司 (Valeant Pharmaceuticals)) 或 DEPEN® (美达制药公司 (Meda Pharmaceuticals)) 出售的。在某些其他实施例中, 受试者先前已经接受了D-青霉胺和锌。在某些实施例中, 受试者先前已经接受了锌。在某些实施例中, 受试者先前已经接受了曲恩汀、D-青霉胺和/或锌。在某些其他实施例中, 受试者先前已经接受了曲恩汀和/或D-青霉胺。

[0076] 在本披露内容的方法或BC-TTM的某些实施例中, 受试者已经接受过不多于4周的针对WD的标准护理治疗。

[0077] 在本披露内容的方法或BC-TTM的某些实施例中, 受试者已经接受过至少4周的针对WD的标准护理治疗。在某些实施例中, 标准护理治疗为至少6周、或至少12周、或至少24周、或至少36周、或至少48周、或至少52周。在某些实施例中, 标准护理治疗为至少41个月。在某些实施例中, 标准护理治疗为约41个月至约228个月。在某些实施例中, 标准护理治疗为至少116个月。在某些实施例中, 标准护理治疗为至少155个月。

[0078] 标准护理治疗不必是连续的。例如, 受试者可以间歇地接受总计至少4周 (例如, 至少6周, 或至少12周, 或至少24周, 或至少36周, 或至少48周, 或至少50周或至少52周或至少103周, 或至少41个月, 或约41个月至约228个月, 或至少116个月, 或至少155个月) 的治疗。然而, 在某些实施例中, 标准护理治疗是连续的。

[0079] 在本披露内容的方法或BC-TTM的某些实施例中, 受试者先前没有接受过治疗, 或者受试者先前接受过不多于4周的针对铜代谢相关疾病或障碍 (例如针对威尔逊病) 的标准护理治疗。

[0080] 在本文所述的本披露内容的方法或BC-TTM中, 受试者在施用四硫钼酸二胆碱之前至少2周完成了标准护理治疗。在某些实施例中, 受试者在施用四硫钼酸二胆碱前至少3周、至少4周或至少6周完成了标准护理治疗。

[0081] 如本文所用, “总铜” 是指血液中 (例如, 血清或血浆中) 所有铜种类的总和。总铜包括铜蓝蛋白 (Cp) 结合铜和所有种类的非铜蓝蛋白结合铜。一般来说, 总铜可以通过质谱法 (例如电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS)) 以高灵敏度和特异性直接测量。

[0082] 术语“NCC” 是指总铜中不与铜蓝蛋白结合的级分 (即, “非铜蓝蛋白结合铜”)。在常用的估计方法下, 使用直接测量血液 (例如像血清或血浆) 中的总铜和Cp以及以下公式 (公式I) 来估计NCC:

$$NCC (\mu M) = \frac{PTC (\mu g/L) - (3.15 \times \text{铜蓝蛋白} (mg/L))}{63.5 (\mu g/\mu mol)} \quad \circ$$

[0083] 术语“cNCC” 是指使用上面的公式I计算的NCC。该计算的前提是假设六个铜原子总是与单个Cp分子结合, 并且NCC和铜蓝蛋白浓度直接相关。事实上, Cp可以在每个Cp分子缔合的铜原子数量上显示出相当大的不均一性。这个公式假设每个Cp分子结合六个铜原子, 但铜/Cp比率随疾病状态而变化。事实上, 6-8个铜原子实际上可以与Cp结合, 并且在WD中, 每个Cp分子通常只有少于六个铜原子缔合。

[0084] 在用BC-TTM治疗的受试者中, 非铜蓝蛋白结合铜包括总铜中与白蛋白、运铜蛋白和其他含量较低的血浆蛋白结合 (统称为不稳定结合铜或LBC) 或在四硫钼酸盐-Cu-白蛋白三联复合物 (TPC) 中的级分。不能直接测量TPC的浓度, 但是在某些实施例中, 可以使用钼浓度作为替代来估计TPC的浓度。

[0085] 术语“NCC_{校正}”是指总铜中不与铜蓝蛋白结合或不在TPC中的级分(即,LBC),其通过从估计的NCC(或cNCC)中减去血液(例如像血清或血浆)中铜的直接测量值来计算。因此,“NCC_{校正}”是对cNCC值的校正,以说明BC-TTM治疗的受试者的血液中存在铜-铜-白蛋白三联复合物。

[0086] 术语“dNCC”指使用NCC测定法直接测量的NCC。例如,在某些实施例中,使用2020年9月11日提交的PCT专利申请公开号W0 2021/050850(其通过援引以其全文并入本文)中披露的NCC测定法直接测量dNCC。

[0087] 术语“LBC”或“不稳定结合铜”是指总铜中与白蛋白、运铜蛋白和其他含量较低的血浆蛋白结合的级分。因此,LBC包括总铜中不与铜蓝蛋白或TPC结合的级分。在某些实施例中,使用LBC测定法直接测量LBC级分。例如,在某些实施例中,LBC测定法如2020年9月11日提交的PCT专利申请公开号W0 2021/050850(其通过援引以其全文并入本文)中披露。在不存在TPC的生物样品中,NCC和LBC级分是相同的。

[0088] 通过以下实例进一步说明本披露内容的方法和用途,这些实例不应被解释为在范围或精神上将本披露内容限制在其中所述的特定程序和化合物内。

实例1:一项多中心、随机、对照、开放标签、评定者盲法研究以在评估四硫钼酸二胆碱(BC-TTM)相比于标准护理(SoC)在威尔逊病(WD)儿科参与者中的功效、安全性、药代动力学(PK)和药效学(PD)。

总体设计

[0089] 这是一项随机、对照、开放标签、评定者盲法研究,旨在评估BC-TTM相比于SoC在确诊为WD的3至<18岁儿科参与者中的功效、安全性、PK和PD,这些参与者符合预先指定的实验室参数且无失代偿性肝硬化。将测定通过总铜和血浆超滤液(PUF)铜测量的血浆中的BC-TTM PK,以及通过血浆总铜和LBC测量的PD。图1提供了研究设计的示意图。

[0090] 该研究包括2个时期;为期48周的第1时期用于评估BC-TTM相比于SoC对功效、安全性和PD的影响。完成为期48周的第1时期的参与者将有机会参与为期24周、开放标签的第2时期,即,总共长达72周,以评估BC-TTM的安全性和功效。

[0091] 大约48名参与者将按1:1的比例随机化接受BC-TTM或SoC治疗,目标是在第48周获得40名可评估的参与者。主要评估时期的参与者将按年龄组(3至<12岁、12至<18岁)进行分层,并分进入2个队列之一:

- 队列1:在入组研究之前已接受SoC疗法(即,青霉胺或曲恩汀螯合疗法、锌治疗或螯合疗法和锌疗法的组合)>28天的参与者。

- 队列2:未经治疗或在入组研究前已接受SoC疗法≤28天的参与者。

[0092] 主要入组和随机化目标是每个年龄组至少有12名参与者,并在整体和每个年龄组内实现平衡的治疗分配。第二目标是每个年龄组的每个队列中至少有3名参与者被分配到每个治疗。

[0093] 为了实现这一目标,参与者将被随机化到以下4个年龄组/队列层之一进行治疗:

- 层1:3至<12岁随机和队列1(先前SoC治疗>28天)(至少6名参与者)
- 层2:3至<12岁随机和队列2(先前SoC治疗≤28天)(至少6名参与者)
- 层3:12至<18岁随机和队列1(先前SoC治疗>28天)(至少6名参与者)
- 层4:12至<18岁随机和队列2(先前SoC治疗≤28天)(至少6名参与者)

[0094] 在整个第1时期,随机接受BC-TTM的参与者将每天口服BC-TTM,剂量如下:

- 12岁至<18岁的参与者将遵循与正在进行的成人和青少年3期研究301相同的剂量模式。BC-TTM的起始剂量为15mg/天。不允许增加递增。允许个体化剂量范围从每隔一天15mg/天到15mg/天。经Alexion医学监查员批准,可以考虑每隔一天<15mg的剂量。

- 对于3岁至<12岁的参与者,根据正在进行的研究301中15mg/天起始剂量的调整,将施用2.5mg/天的较低起始剂量至少4周。剂量递增是允许的,但不是必需的。经Alexion医学监查员许可,剂量可以每天2.5mg的增量增加,具体取决于参与者的临床状态、NCC_{校正}浓度和安全性实验室结果。剂量增加必须间隔至少4周进行,并且只有在没有其他剂量调整(减少或中断)标准适用的情况下才可发生。每天需要15mg剂量的参与者可以使用15mg成人片剂。12岁以下儿童的最大剂量为15mg/天。

[0095] 基于以下参数,将在整个研究中使用个体化BC-TTM给药:

- 临床标准:基于肝脏和神经系统状态的剂量滴定
- NCC_{校正}:基于NCC_{校正}浓度的剂量滴定。NCC_{校正}的参考范围是0.8至2.3 μ M。
- 安全性监测:剂量修改标准基于对铜降低、肝脏测试和神经系统测试的公认血液学影响的定期计划性评估

[0096] 被随机化接受SoC治疗的参与者将继续其目前的疗法或开始SoC,即青霉胺或曲恩汀的螯合疗法、锌疗法、或螯合疗法和锌疗法的组合(如果他们在研究开始时没有正在接受SoC)。

[0097] 研究目的和终点呈现于表1中。

表1:研究目标和终点

目标	终点
第 1 时期：直至第 48 周	
主要	
评估 BC-TTM 施用 48 周与 SoC 相比对入组时年龄为 3 岁至 < 18 岁的 WD 参与者的铜控制的功效	血浆中 NCC 从基线（第 1 天）到 48 周的百分比变化。对于 BC-TTM 治疗的参与者，血浆中的 NCC 将针对与 BC-TTM TPC 结合的铜的量进行校正（NCC_{校正}）
次要	
评估 BC-TTM 施用长达 48 周的安全性和耐受性	AE/SAE 的发生率、AESI、耐受性、临床实验室测试数据（包括肝功能测试）、神经系统和体格检查结果、12 导联 ECG 数据和生命体征。
评估 BC-TTM 相比于 SoC 施用 48 周的 PD 和生物标志物	- NCC 的 AUEC - 血浆总铜的 AUEC - 生物标志物：铜蓝蛋白结合铜和铜蓝蛋白的观察值、绝对值和百分比变化
评估 BC-TTM 和 SoC 对 NCC 应答率的影响	NCC 应答率
评估 BC-TTM 和 SoC 对参与者报告的残疾状态的影响	UWDRS 第 II 部分总得分从基线到第 48 周的变化
评估 BC-TTM 和 SoC 对评定者盲的神经系统状态的影响	UWDRS 第 III 部分总分或单个项/子量表（视情况而定）相对于基线的变化
评估 BC-TTM 施用 48 周的 PK	PK 参数和累积比率的估计

	- PK: 第 1 天、第 43 天 (第 6 周) 和第 337 天 (第 48 周) 的血浆总铜和血浆超滤液铜浓度的 $C_{\text{最大}}$、$t_{\text{最大}}$、$C_{\text{谷}}$ 和 AUC_{tau}, 基于 $C_{\text{最大}}$、$C_{\text{谷}}$ 和 AUC_{tau} 的第 43 天比第 1 天和第 337 天比第 1 天的累积比 - 导出的次要 PK 参数, 例如表观全身清除率 (CL/F) 和表观分布容积 (V_d/F) (视情况而定)
根据研究者的估计, 评估 BC-TTM 和 SoC 对总体临床症状的影响	- CGI-I - CGI-S 从基线到第 48 周的变化
评估 BC-TTM 和 SoC 对肝状态的影响	- MELD 得分 (12 岁及以上) 或 PELD 得分 (3 岁至 < 12 岁) 从基线到第 48 周的变化 - 改良的 Nazer 得分从基线到第 48 周的变化
探索性	
评估 BC-TTM 和 SoC 对肝纤维化的影响	FIB-4 指数和瞬时弹性成像从基线到第 48 周的变化
评估 BC-TTM 和 SoC 对精神症状的影响	BPRS-24 和 BPRS-C9 从基线到第 48 周的变化
评估 BC-TTM 和 SoC 对 QoL/PRO 的影响	- QoL/PRO 终点测量值从基线到第 48 周的变化: - EQ-5D 或 EQ-5DY - PedsQL - 注意: 这些测试将由家长/代理人为无法独立完成的参与者进行。
评估参与者对 BC-TTM 和 SoC 治疗的满意度	- TSQM-9 从基线到第 48 周的变化 - 注意: 该调查问卷将由家长/代理人为无法独立完成的参与者进行。
评估 BC-TTM 和 SoC 对 24 小时粪铜和粪铜的影响	24 小时粪便铜和粪便铜从基线到第 6 周的变化
评估 BC-TTM 和 SoC 对 24 小时尿铜和尿铜的影响	24 小时尿铜和尿铜从基线到第 48 周的变化
探索 BC-TTM 的其他直接测量的药效学 (PD) 和生物标志物	- NCC 的每天平均 AUEC 以及 0 至 24 周和 24 至 48 周的血浆总铜 - 观察到的铜水平 (总铜、PUF 铜、LBC) 的绝对变化和百分比变化
基于直接测量的 PK/PD 和生物标志物, 探索与 SoC 相比, BC-TTM 对初始脱铜阶段	- 首次确认血浆 NCC 和总铜浓度增加的时间 - 达到以下各项的最小和最大浓度的时间:

的影响	- o 血浆总铜 - o 血浆 NCC - o 血浆 LBC - o 血浆 NCC：总铜比率 - o 血浆 LBC：总铜比率 - o 血浆铜蓝蛋白 - o 血浆 CpC - o 血浆铜蓝蛋白：总铜比率 - o 血浆 CpC：总铜 - o 24 小时尿铜 - o 尿铜：铜比率 - o 24 小时尿铜：给药铜比率
• 基于直接测量的 PK/PD 和生物标志物，探索与 SoC 相比，BC-TTM 对后续维持阶段的影响	• 以下 PK/PD 参数恢复到给药前基线的时间： - o 血浆总铜 - o 血浆 NCC - o 血浆 LBC - o 血浆 NCC：总铜比率 - o 血浆 LBC：总铜比率 - o 血浆铜蓝蛋白浓度 - o 血浆 CpC 浓度 - o 血浆铜蓝蛋白：总铜比率 - o 血浆 CpC：总铜比率 - o 24 小时尿铜 - o 尿铜：铜比率 - o 尿铜：给药铜比率
第 2 时期：第 48 周至第 72 周	
探索性	
• BC-TTM 在延长期内的安全性和耐受性	• AE/SAE、AESI、耐受性、临床实验室测试数据、体格检查结果、生命体征和 12 导联 ECG 数据
• 评估 BC-TTM 的 PD 和生物标志物	• NCC 的 AUEC • 血浆总铜的 AUEC • 观察到的铜水平（总铜、PUF 铜、LBC）的绝对变化和百分比变化 • 生物标志物：铜蓝蛋白结合铜和铜蓝蛋白的观察值、绝对值和百分比变化

• 评估 BC-TTM 对肝状态的影响	• MELD/PELD 得分和改良的 Nazer 得分相对于基线的变化
• 评估 BC-TTM 对残疾状态的影响	• UWDRS 第 II 部分相对于基线的变化
• 评估 BC-TTM 对神经系统状态的影响	• UWDRS 第 III 部分相对于基线的变化
• 评估 BC-TTM 对肝纤维化的影响	• 瞬时弹性成像和 FIB-4 指数相对于基线的变化
• 评估 BC-TTM 对精神症状的影响	• BPRS-24 和 BPRS-C9 相对于基线的变化
• 根据研究者的估计, 评估 BC-TTM 对总体临床症状的影响	• CGI-I 和 CGI-S 相对于基线的变化
• 评估 BC-TTM 对 QoL/PRO 的影响	• QoL/PRO 终点测量值从基线到第 72 周的变化: - o EQ-5D 或 EQ-5D-Y - o PedsQL 注意: 这些测试将由家长/代理人为无法独立完成的参与者进行。
• 评估参与者对 BC-TTM 和 SoC 治疗的满意度	• TSQM-9 从基线到第 72 周的变化 注意: 该调查问卷将由家长/代理人为无法独立完成的参与者进行。

缩写: AE = 不良事件; AESI = 特别关注的不良事件; AUC_{tau} = 从时间 0 到给药间隔结束的血浆浓度相比于时间曲线下面积; AUEC = 效应相比于时间曲线下面积; BPRS-24 = 简明精神病评定量表-24; BPRS-C9 = 儿童简明精神病评定量表; CGI-I = 临床总体印象改善量表; CGI-S = 临床总体印象严重程度量表; CL/F = 表观全身清除率; C_{最大} = 最大观察浓度; CpC = 铜蓝蛋白结合铜; C_谷 = 在给药间隔开始时观察到的谷(给药前)浓度; ECG = 心电图; EQ-5D(Y) = EuroQoL 5 维度(青年); FIB-4 = 纤维化-4; LBC = 不稳定结合铜; MELD = 终末期肝病模型; NCC = 非铜蓝蛋白结合铜; NCC_{校正} = 校正的 NCC; PD = 药效学; PELD = 儿童终末期肝病; PedsQL = 儿科生活质量量表; PK = 药代动力学; PRO = 患者报告的结果; PUF = 血浆超滤液; QoL = 生命质量; SAE = 严重不良事件; SoC = 标准护理; t_{最大} = 达到最大浓度的时间; TPC = 三联复合物; TSQM-9 = 药物治疗满意度问卷-9; UWDRS = 统一威尔逊病评定量表; V_d/F = 表观分布容积。

研究设计的科学原理

[0098] 该研究被设计为一项随机、开放标签、探索性研究。剂量策略与当前3期研究-301中采用的剂量策略类似,根据群体PK模拟调整儿科患者的剂量。

[0099] BC-TTM施用后,活性药物部分,即,四硫钼酸根阴离子,迅速与铜结合形成TPC,主要在肝和血液中,并按照这样存在于体循环中。如果TPC没有快速形成,四硫钼酸盐会自发地发生一系列水解,形成钼酸盐(营养素钼的最常见形式),并通过尿液排出。血浆中内源性钼的浓度非常低,因此不需要扣除背景,血浆钼可以完全归因于BC-TTM。总钼浓度无法区分钼是与蛋白质结合的(主要为TPC)、游离活性药物(作为BC-TTM)、中间水解产物还是钼酸盐。为了更好地表征非TPC结合药物及其未结合降解产物的量,还测量了血浆PUF钼,它代表游离母体药物(BC-TTM)、短寿命中间水解产物和钼酸盐,这可能是源自四硫钼酸盐或源自

作为微量营养素的食物摄入。为了更好地表征BC-TTM的吸收、分布、代谢和排泄,将对总铜和PUF铜的PK进行表征和描述。

[0100] 本研究将评估WD儿童和青少年的BC-TTM PK和PD。SoC PD将在儿童和青少年中进行评估。BC-TTM PK和PD参数预计会根据异速缩放规则与体重成比例,因为儿童较高的血流速率可能会影响药物清除。此外,参与者肝内的铜含量以及肝体积可能会影响药物在肝中的结合程度和清除率。根据BC-TTM的作用机制,在考虑体重和肝体积因素后,预计儿科群体中的药物-铜结合和化学降解与成人没有差异。

[0101] 参与者在满足所有纳入标准且不满足任何排除标准后将被随机化。参与者将通过交互式语音/网络响应系统以1:1的比例随机化,按队列分层,在队列1中接受BC-TTM治疗或SoC持续治疗,或在队列2中接受持续或初始治疗。

[0102] 本研究仅针对UWDRS评估采用评定者盲法。评定者将用盲法,并且不了解参与者的治疗分配,也无法访问可能导致治疗分配揭盲的系统。评定者和参与者都将被指示避免可能导致揭盲的询问、问题和回答。评定者评估将严格限于用方案指定工具和评估。

药物给药

[0103] 研究101、102、104、106、107、108、109、201和正在进行的研究301的结果表明,年龄、性别或体重并不是可能影响成人和青少年中BC-TTM PK的显著协变量。

[0104] 在正在进行的3期研究301中,参与者最初以15mg/天的剂量施用BC-TTM。允许增加增量剂量,但不要求,最大剂量达60mg/天。在研究301已完成的48周初步评估期中,BC-TTM的总体平均日剂量为15.6mg,最小日剂量为12.6mg,最大日剂量为19.8mg。初步评估期的结果显示,如通过每天平均dNCC AUEC_{0-48周}测量,BC-TTM治疗期间铜从组织到血液的动员比SoC大约高3倍($\mu\text{mol/L}$)。

[0105] 尽管在1期至3期临床研究中,15-60mg/天的单次或重复每日剂量已被证明具有可接受的安全性谱,并且在健康成年人 and WWD成年参与者中普遍具有良好的耐受性,但研究301中约15%的参与者在接受BC-TTM治疗期间出现 ≥ 2 级ALT升高。总之,本研究(研究302)中允许的最大日剂量被设定为15mg/天。

[0106] 在3岁至<12岁的儿科群体中选择研究302的起始剂量和最大剂量是基于标准体重异速缩放原理的组合,并基于考虑由基于年龄的肝体积变化驱动的儿科参与者肝铜含量潜在变化的方法。

[0107] 接受1.25mg迷你片剂且需要15mg剂量的参与者可以改用15mg片剂配制品。参与者可以酌情将剂量下调至每隔一天15mg,或降低频率的或频率较低的剂量。

[0108] 为了支持剂量选择,根据健康志愿者和WD患者的数据开发了BC-TTM的群体PK模型。来自18名健康志愿者(研究102)和27名患者(研究201)的单剂量PK数据用于建立成人给药模型。儿科模拟基于典型参数估计,不包括变异性组分。对于每次模拟,起始剂量和浓度范围均来源于研究的年龄队列中体重范围极端的典型参与者。

[0109] 根据建模结果,额外的儿科PK/PD研究被认为是不必要的,这在经EMA决定P/0234/2020批准的儿科研究计划(PIP)中得到认可。这里使用的儿科研究剂量选择的一般方法与EMA指南(ICH E11(R1),2017)一致。

[0110] 使用保守方法选择起始剂量和最大剂量,该方法涉及考虑源自异速缩放方法的范围下限,并进一步向下调整至较低剂量,以确保3岁至<12岁儿科群体的安全性。对于3岁至<

12岁的参与者,这种谨慎选择起始剂量和最大剂量的方法(即,向下调整至预计剂量范围的下限)得到了以下事实的支持:BC-TTM具有与其他处理相比更大的对铜的结合亲和力。

[0111] BC-TTM PK和PD过程预计会根据异速缩放规则与体重成比例,因为儿童较高的血流速率可能会影响药物清除。此外,参与者肝内的铜含量以及肝体积可能会影响药物在肝中的结合程度和清除率。根据BC-TTM的作用机制,在考虑体重和肝体积因素后,预计儿科群体中的药物-铜结合和化学降解与成人没有差异。

[0112] BC-TTM将在禁食状态下(餐前1小时或餐后2小时)施用,并与约240mL的水一起服用。

群体纳入标准

[0113] 签署知情同意书/允许书时参与者的年龄必须为3岁至<18岁。此外,参与者必须具有根据2012年欧洲肝脏研究协会WD临床实践指南中概述的通过测试记录的Leipzig得分 ≥ 4 确定WD诊断。注意:WD的历史测试结果,包括以下部分或全部:存在KF环、神经系统症状、血清铜蓝蛋白低于参考范围、Coombs阴性溶血性贫血、肝铜或尿铜升高、ATP7B基因存在突变,或其他认为合适的情况可以替代用于确认威尔逊病的诊断。参与者的家长/代理人必须愿意并且能够给予书面知情同意,并且参与者必须愿意给予书面知情同意(如适用,由中央或地方机构审查委员会[IRB]/机构[或独立]伦理委员会[IEC]确定)。如果当地法规允许,参与者的法律上可接受代表(LAR)可以在参与者无法同意的情况下提供知情同意书。此外,参与者必须有足够的静脉通路以收集所需的血液样品,并能够吞咽完整的BC-TTM片剂或迷你片剂。如果管的内径可以容纳完整的药片或迷你药片而不会阻塞,则需要胃造口装置进行喂养或药物治疗的参与者可以参加。此外,在整个研究期间,患者需要愿意避免摄入铜含量高的食物和饮料。有生育潜力的女性参与者和男性参与者必须遵循方案规定的避孕指南。能够签署知情同意书或允许书,包括遵守知情同意书或允许书和本方案中列出的要求和限制。

[0114] 如果以下标准中的任一项适用,则将参与者从研究中排除:

1. 失代偿性肝硬化。
2. MELD得分 >13 (12岁至<18岁) 或PELD地方 >13 (3岁至<12岁)。
3. 改良的Nazer得分 >7 。
4. 过去3个月内有临床意义的胃肠道(GI)出血。
5. 接受WD疗法 >28 天的参与者(队列1)的丙氨酸氨基转移酶(ALT) $>2 \times$ 正常上限(ULN)。
6. 未经治疗的参与者或接受治疗 ≤ 28 天的参与者(队列2)的ALT $>5 \times$ ULN。
7. 需要鼻饲喂养管或重症监护住院医学护理的明显神经系统疾病。
8. 血红蛋白低于年龄和性别参考范围的下限。
9. 在知情同意/允许前的6个月内有癫痫发作史。
10. 以前使用过BC-TTM或四硫钼酸铵。
11. 在开始第一剂研究干预前30天内使用研究药物。
12. 肾衰竭参与者,定义为透析终末期肾病(慢性肾病5期[CKD 5])或估计肾小球滤过率 $<30\text{mL/min/1.73m}^2$ 。
13. 乙型肝炎病毒(乙型肝炎表面抗原阳性)或丙型肝炎病毒(丙型肝炎抗体阳性)

的患者需要通过丙型肝炎聚合酶链式反应检测阳性来确认活动性疾病) 活动性感染, 或HIV血清阳性。

14. 研究者认为, 因外伤或其他疾病而导致的任何残疾可能会干扰对WD所致残疾的评估。

15. 全身性疾病或其他病患, 或经研究者重新检查后确认具有临床意义的实验室值的任何偏差, 研究者认为这些偏差会危及参与者的安全或干扰研究结果的收集或解释。

16. 孕妇(或计划怀孕的女性) 或哺乳期女性。

17. 已知对BC-TTM、BC-TTM赋形剂(无水磷酸二钙、无水碳酸钠) 或BC-TTM或相关化合物中所含任何成分敏感。

18. 研究前6个月内定期饮酒定义为男性每周>14单位或女性每周>7单位。1单位相当于14g酒精: 半品脱(约240mL) 啤酒、1杯(125mL) 葡萄酒或1杯(25mL) 烈酒。

19. 滥用非法或处方药物。

20. 研究者认为, 参与者和/或其父母/代理人在研究期间可能不依从或不合作。

研究干预

[0115] 研究干预定义为任何一种或多种研究干预、一种或多种已上市产品、安慰剂或旨在根据研究方案施用给研究参与者的一种或多种医疗器械。

[0116] 被随机化接受SoC治疗的参与者将继续其目前的疗法或开始青霉胺或曲恩汀的螯合疗法、锌疗法、或螯合疗法和锌疗法的组合(如果他们在研究开始时没有正在接受SoC)。

标准护理治疗应根据包装标签中的详细信息进行储存。

[0117] 表2提供了研究中施用的BC-TTM的详细信息。

表2: 研究干预剂量和施用方式

剂量配方	15 mg 白色至灰白色圆形肠溶包衣片剂 2.5 mg 胶囊, 含 2×1.25 mg 圆形白色至灰白色肠溶包衣迷你片剂
一个或多个单位剂量强度	15 mg 肠溶包衣片剂, 含四硫钼酸胆碱 1.25 mg 肠溶包衣迷你片剂, 含四硫钼酸胆碱
一个或多个剂量水平	12 岁至 < 18 岁的参与者: 15 mg/天 3 岁至 < 12 岁的参与者: 起始剂量为 2.5 mg/天, 以 2.5 mg 的增量增加至 15 mg/天, 剂量递增需要医学监查员的同意
施用途径	口服
用途	实验/研究干预
IMP 或 NIMP	IMP
包装和标签	BC-TTM 将在治疗试剂盒中提供, 每个治疗试剂盒都有唯一的识别号, 并根据所有适用的监管要求进行包装和标签化。治疗试剂盒标签至少将提供以下信息: Alexion 研究标识、批号、使用说明、所需储存条件、警告声明 (包括“联邦法律限制新药研究用途”语言)、研究标识和有效期。
缩写: IMP = 研究用医学产品; NIMP = 非研究用医学产品。	

先期和伴随疗法

[0118] 参与者在入组前30天内或在研究期间接受的任何药物 (包括非处方药或处方药、维生素和/或草药补充剂)、疫苗或其他特定感兴趣类别必须与以下一起记录: 使用原因, 施用日期 (包括开始和结束日期), 以及给药信息, 包括剂量和频率。

[0119] 在研究前的任何时间用的专门用于WD中的铜控制的药物 (即曾用于治疗WD的所有青霉胺、曲恩汀或锌) 将记录在先前WD治疗的特定CRF中。

允许的药物和疗法

[0120] 研究人员在联合施用已知为细胞色素2C9和2B6 (CYP2C9和CYP2B6) 底物的药物时应谨慎。

不允许的药物和疗法

[0121] 在随机初步评估时期 (第1时期) 或开放标签延长时期 (第2时期) 期间接受BC-TTM治疗的参与者禁止同时使用青霉胺、曲恩汀或锌。标准护理药物只能由在第1时期随机化至SoC的参与者使用。从第1天给药到研究结束, 也不允许使用非处方/非处方药物, 包括草药、营养补充剂或含有铜、锌、铁或钼的矿物质补充剂。研究期间不应开始使用维生素E和雌激素, 但如果已经服用则可以继续使用。

剂量修改

[0122] 如果满足任何相关的剂量修改标准, 则应降低或中断BC-TTM剂量。偏离剂量修改指南必须得到Alexion医学监查员的同意。

青少年参与者

[0123] 在第1时期随机化至BC-TTM的青少年参与者 (12至<18岁) 将开始用15mg/天的BC-

TTM。BC-TTM剂量减少或暂时中断给药的具体标准详见表3。重复测试提示剂量修改标准的实验室参数应遵循表3中的说明。如果可能的话,实验室测试应通过中心实验室进行。在当地实验室进行的非计划安全实验室评估的结果必须记录在CRF中。

儿科参与者

[0124] 儿科参与者(3岁至<12岁)将以2.5mg/天的剂量开始使用BC-TTM。前4周后,经Alexion医学监查员同意后,可增加剂量,至少间隔4周以2.5mg的增量增加,最大剂量为15mg/天。允许但不要求增量式剂量增加。BC-TTM剂量减少、暂时中断给药或限制剂量增加的具体标准详见表4。重复测试提示剂量修改标准的实验室参数应遵循表4中的说明。如果可能的话,实验室测试应通过中心实验室进行。

在当地实验室进行的非计划安全实验室评估的结果必须记录在CRF中。

表 3: 个体青少年参与者的 BC-TTM 剂量修改

测试	结果	条件	BC-TTM 给药的作用	安全性监测的变化 ^a	再激发 ^{b,c}
ALT	相对于基线 $> 5 \times \uparrow$	基线时 ALT 高于参考范围	暂时中断	在 48 小时内联系参与者以安排重复测试 (每周重复测试)	当相对于基线 ALT $< 2 \times \uparrow$ 时, 使用 15 mg QOD。
	$> 5 \times \text{ULN}$	基线时 ALT 在参考范围内	暂时中断	在 48 小时内联系参与者以安排重复测试 (每周重复测试)	当 ALT $< 2 \times \text{ULN}$ 时, 使用 15 mg QOD。
	相对于基线 $> 2 \times \uparrow$	基线时 ALT 高于参考范围	如果用 15 mg QD, 则将剂量减少至 15 mg QOD。在异常消退之前没有进一步的剂量 $\uparrow$ 。	每周重复测试	不适用。
	$> 2 \times \text{ULN}$	基线时 ALT 在参考范围内	如果用 15 mg QD, 则将剂量减少至 15 mg QOD。在异常消退之前没有进一步的剂量 $\uparrow$ 。	每周重复测试	不适用。
甘油三酯增加	> 300 至 500 mg/dL 或 > 3.4 至 5.6 mmol/L	无	如果用 15 mg QD, 则将剂量减少至 15 mg QOD。	每周重复测试	不适用
	> 500 mg/dL 或 5.6 mmol/L		暂时中断		当甘油三酯浓度恢复至基线时, 使用 15 mg QOD

测试	结果	条件	BC-TTM 给药的作用	安全性监测的变化 ^a	再激发 ^{b,c}
总胆固醇增加	> 300 至 400 mg/dL 或 > 7.8 至 10.3 mmol/L	无	如果用 15 mg QD, 则将剂量减少至 15 mg QOD。	每周重复测试	不适用
	> 400 mg/dL 或 > 10.3 mmol/L		暂时中断		当胆固醇浓度恢复至基线时, 使用 15 mg QOD
血红蛋白	在没有出血的情况下 < 8 g/dL	无	暂时中断	每周重复测试	当血红蛋白和其他血液学参数 (中性粒细胞和血小板) 处于基线浓度时, 使用 15 mg QOD。
	相对于基线 > 30% ↓	无	如果用 15 mg QD, 则将剂量减少至 15 mg QOD。在异常消退之前没有进一步的剂量↑。	每周重复测试	不适用。
血小板	< 30,000 μ L	无	暂时中断	每周重复测试	当血小板和其他血液学参数 (中性粒细胞和血红蛋白) 处于基线浓度时, 使用 15 mg QOD。
	相对于基线 > 30% ↓	基线时血小板低于参考范围	如果用 15 mg QD, 则将剂量减少至 15 mg QOD。在异常消退之前没有进一步的剂量↑。	每周重复测试	不适用。
中性粒细胞	< $1.0 \times 10^3/\mu$ L	无	暂时中断	每周重复测试	当中性粒细胞和其他血液学参数 (血红蛋白和血小板) 处于基线浓度时, 使用 15 mg

测试	结果	条件	BC-TTM 给药的作用	安全性监测的变化 ^a		再激发 ^{b,c}
胆红素	相对于基线>30% ↓	基线时中性粒细胞低于参考范围	如果用 15 mg QD，则将剂量减少至 15 mg QOD。在异常消退之前没有进一步的剂量↑。	每周重复测试		QOD。 不适用。
	> 2 × ULN	伴有 ALT > 3 × ULN，指示肝损伤	暂时中断	每周重复测试		当胆红素低于 ULN 时，使用 15 mg QOD 或较低频率。在这些情况下再激发需要获得 Alexion 医学监查员的批准。
神经系统评估	根据 AE 或神经系统体检评估的神经功能恶化的证据。		研究者和 Alexion 医学监查员将基于铜控制参数和相关临床数据评估剂量修改（中断、增加或减少）的需要。给药决定的理由必须记录在研究记录中，并在下次研究访视时重新评估。	所有神经功能恶化均应记录为 AE 并进行随访，直至研究完成或症状消退。		与 Alexion 医学监查员讨论。
精神评估	临床上显著的急性精神恶化的证据，可能包括但不限于自杀、急性抑郁或精神病。		研究者和 Alexion 医学监查员将基于铜控制参数和相关临床数据评估剂量修改（中断、增加或减少）的需要。给药决定的理由必须记录在研究记录中，并在下次研究访视时重新评估。	恶化的精神症状将在 eCRF 中记录为 AE，并进行跟踪直至研究完成或症状消退。		与 Alexion 医学监查员讨论。
^a 对于安全性变化的监测，如果在这段时间内没有安排常规研究访视，家庭保健护士可以每周完成实验室参数的重复测试。						
^b 对于再激发，接受 BC-TTM 15 mg QOD 的参与者应以 15 mg QOD 剂量再激发。						
^c 研究者和医学监查员协商后，可以改变需要再激发的参与者的剂量和剂量频率。						
缩写：AE = 不良事件；ALT = 丙氨酸氨基转移酶；eCRF = 电子病例报告表；QD = 每天一次；QOD = 每周一次；ULN = 正常上限。						

[0125] 表 4：个体儿科参与者的 BC-TTM 剂量修改

测试	结果	条件	BC-TTM 给药的作用	安全性监测的变化 ^a	再激发 ^{b,c}
ALT	相对于基线> 5 × ↑	基线时 ALT 高于参考范围	暂时中断	在 48 小时内联系参与者以安排重复测试（每周重复测试）	当相对于基线 ALT < 2 × ↑ 时，使用 1.25 mg QD。
	> 5 × ULN	基线时 ALT 在参考范围内	暂时中断	在 48 小时内联系参与者以安排重复测试（每周重复测试）	当 ALT < 2 × ULN 时，使用 1.25 mg QD。
	相对于基线> 2 × ↑	基线时 ALT 高于参考范围	如果发生向上滴定，则将剂量降低到先前的剂量水平，或者如果使用 2.5 mg QD，则将剂量降低到 1.25 mg QD。在异常消退之前没有进一步的剂量↑。	每周重复测试	不适用。
甘油三酯增加	> 2 × ULN	基线时 ALT 在参考范围内	如果发生向上滴定，则将剂量降低到先前的剂量水平，或者如果使用 2.5 mg QD，则将剂量降低到 1.25 mg QD。在异常消退之前没有进一步的剂量↑。	每周重复测试	不适用。
	> 300 至 500 mg/dL 或 > 3.4 至 5.6 mmol/L	无	如果发生向上滴定，则将剂量降低到先前的剂量水平，或者如果使用 2.5 mg QD，则将剂量降低到 1.25 mg QD。在异常消退之前没有进一步的剂量增加。	每周重复测试	不适用
	> 500 mg/dL 或 5.6 mmol/L		暂时中断		当甘油三酯浓度恢复至基线时，使用 1.25 mg QD

测试	结果	条件	BC-TTM 给药的作用	安全性监测的变化 ^a	再激发 ^{b,c}
总胆固醇增加	> 300 至 400 mg/dL 或 > 7.8 至 10.3 mmol/L	无	如果用 2.5 mg QD, 则将剂量减少至 1.25 mg QD。	每周重复测试	不适用
	> 400 mg/dL 或 > 10.3 mmol/L		暂时中断		
血蛋白	在没有出血的情况下 < 8 g/dL	无	暂时中断	每周重复测试	当血蛋白和其他血液学参数 (中性粒细胞和血小板) 处于基线浓度时, 使用 1.25 mg QD。
	相对于基线 > 30% ↓	无	如果发生向上滴定, 则将剂量降低到先前的剂量水平, 或者如果使用 2.5 mg QD, 则将剂量降低到 1.25 mg QD。在异常消退之前没有进一步的剂量 ↑。	每周重复测试	不适用。
血小板	< 30,000 μ L	无	暂时中断	每周重复测试	当血小板和其他血液学参数 (中性粒细胞和血红蛋白) 处于基线浓度时, 使用 1.25 mg QD。
	相对于基线 > 30% ↓	基线时血小板低于参考范围	如果发生向上滴定, 则将剂量降低到先前的剂量水平, 或者如果使用 2.5 mg QD, 则将剂量降低到 1.25 mg QD。在异常消退之前没有进一步的剂量 ↑。	每周重复测试	不适用。
中性粒细胞	< $1.0 \times 10^3/\mu$ L	无	暂时中断	每周重复测试	当中性粒细胞和其他血液学

测试	结果	条件	BC-TTM 给药的作用	安全性监测的变化 ^a	再激发 ^{b,c}
					参数（血红蛋白和血小板）处于基线浓度时，使用 1.25 mg QD。
	相对于基线>30% ↓	基线时中性粒细胞低于参考范围	如果发生向上滴定，则将剂量降低到先前的剂量水平，或者如果使用 2.5 mg QD，则将剂量降低到 1.25 mg QD。在异常消退之前没有进一步的剂量↑。	每周重复测试	不适用。
胆红素	> 2 × ULN	伴有 ALT > 3 × ULN，指示肝损伤	暂时中断	每周重复测试	当胆红素低于 ULN 时，使用 1.25 mg QD 或较低频率。在这些情况下再激发需要获得 Alexion 医学监查员的批准。
神经系统评估	根据 AE 或神经系统体检评估的神经功能恶化的证据。		研究者和 Alexion 医学监查员将基于铜控制参数和相关临床数据评估剂量修改（中断、增加或减少）的需要。给药决定的理由必须记录在研究记录中，并在下次研究访视时重新评估。	所有神经功能恶化均应记录为 AE 并进行随访，直至研究完成或症状消退。	与 Alexion 医学监查员讨论。
精神评估	临床上显著的急性精神恶化的证据，可能包括但不限于自杀、急性抑郁或精神病。		研究者和 Alexion 医学监查员将基于铜控制参数和相关临床数据评估剂量修改（中断、增加或减少）的需要。给药决定的理由必须记录在研究记录中，并在下次研究访视时重新评估。	恶化的精神症状将在 eCRF 中记录为 AE，并进行跟踪直至研究完成或症状消退。	与 Alexion 医学监查员讨论。
^a 对于安全性变化的监测，如果在这段时间内没有安排常规研究访视，家庭保健护士可以每周完成实验室参数的重复测试。 ^b 对于再激发，接受 BC-TTM 2.5 mg QD 的参与者应以 1.25 mg QD 剂量再激发。 ^c 研究者与医学监查员协商后，可以改变需要再激发的参与者的剂量和剂量频率。 缩写：AE = 不良事件；ALT = 丙氨酸氨基转移酶；eCRF = 电子病例报告表；QD = 每天一次；QOD = 每隔一天；ULN = 正常上限。					

[0126] 研究结束后的干预:研究第2时期完成后,参与者将:如果主治医生认为符合患者的最佳利益,则过渡到入组前停止的疗法,或已成功完成所有研究评估且未提前退出的参与者可能有资格进行研究后使用。参与者将接受长达2年的研究药物,或直到1) 研究药物已注册或批准并可通过处方获得,或2) 根据当地法律法规允许,研究药物可以通过Alexion研究后/早期使用计划提供,以先发生者为准。只有研究药物可供研究后/早期使用。所有参与者应在第2时期的第197天 (+/-7天) 返回站点进行EOS就诊。

研究干预的停止

[0127] 在极少数情况下,参与者可能需要永久停用(最终停止)研究干预。如果研究干预最终终止,参与者应进行提前终止就诊,并在4周内返回,以评估安全性随访情况。

[0128] 如果在研究期间发生以下任何一种情况,则必需考虑参与者停止研究干预:

- 发生对治疗无应答的失代偿性肝硬化事件
- 失代偿性肝硬化事件定义为急性食管或胃静脉曲张出血、出现新的明显肝性脑病或实质性从头腹水形成

- 严重的超敏反应
- 严重不受控制的感染
- 使用不允许的药物
- 妊娠或计划妊娠;或者
- Alexion或研究者认为参与者有必要。

研究评估和程序

[0129] 铜的评估:由于血液中非铜蓝蛋白结合铜控制的测量是BC-TTM治疗功效的主要评估,因此将收集血浆样品来测量血液中的总铜、铜蓝蛋白、铜蓝蛋白结合铜(CpC)、NCC和LBC。在BC-TTM治疗的患者中,将进行额外的计算,以校正与BC-TTM三联复合物结合的铜量的NCC水平(NCC_{校正})。

[0130] 血浆总铜浓度随时间变化的AUEC旨在定量BC-TTM的动态组织动员和脱铜效果。此评估也适用于SoC治疗。AUEC将针对直接NCC和血浆总铜进行计算。

[0131] 直接测量TPC铜的新技术的生物分析方法的持续开发可能允许对铜控制进行额外的分析。由于间接估计NCC浓度的方法导致约20%的健康参与者样品产生生理上不可能的NCC负值,因此开发了直接NCC和LBC测定法。LBC方法测量未与铜蓝蛋白或BC-TTM TPC结合的可交换血浆铜。

[0132] 终末期肝病模型和儿科终末期肝病得分:终末期肝病模型(MELD)是评估成人和12岁及以上青少年慢性肝病严重程度的评分系统。MELD得分(范围6-40,值越高表示疾病越严重)使用参与者的血清胆红素值、血清肌酐值和凝血酶原时间国际标准化比值(INR)来预测生存。对于MELD得分>11的参与者,还考虑了血清钠。

[0133] 儿科终末期肝病(PELD)得分用于估计在不进行肝移植的情况下的90天生存。PELD得分的组成部分包括总胆红素、INR、白蛋白、年龄和生长障碍。选择>13的PELD截止值是为了排除患有晚期肝衰竭的参与者,与MELD得分>13或改良的Nazer得分>7相当。

[0134] 统一威尔逊病评定量表(第I、II和III部分):UWDRS是一种临床评定量表,旨在评估WD的神经系统表现,通常可分为3种运动障碍综合征:肌张力障碍、共济失调和帕金森综合征。UWDRS包括3个部分:UWDRS第I部分(意识水平,第1项)、UWDRS第II部分(参与者报告的日常活动项目[残疾]综述,第2至11项)和UWDRS第III部分(详细的神经系统检查,第12至34项)。

[0135] UWDRS第I部分和第III部分由对治疗随机分配不知情的神经科医生进行评估,而UWDRS第II部分可以由参与者、家庭成员或护理人员报告给研究团队的非盲成员。UWDRS尚未在儿童中进行正式评估。然而,第I部分(意识水平)、第II部分(参与者或护理人员报告的残疾)和第III部分(神经系统检查结果)的组成部分在成人和儿童之间没有根本差异。预计

12岁及以上的参与者能够不加修改地遵守UWDRS评估。UWDRS评估应尽可能在<12岁的儿童中进行。

[0136] 临床总体印象严重程度量表和临床总体印象改善量表:临床总体印象 (CGI) 评定量表是精神障碍成人和儿科参与者治疗研究中常用的症状严重程度、治疗反应和治疗功效的测量。

[0137] 临床总体印象严重程度量表:临床总体印象-严重程度量表 (CGI-S) 是7分量表,它要求临床医生在评估时根据临床医生过去对具有相同诊断的参与者的经验对参与者疾病的严重程度进行评分。考虑到总体临床经验,在评定时对参与者的疾病严重程度进行评估:1,正常,没有生病;2,濒临患病;3,轻病;4,中度病;5,明显病;6,严重病;或7,极重病。

[0138] 临床总体印象改善量表:临床总体印象改善量表 (CGI-I) 是7分量表,它要求临床医生评估参与者的疾病相对于干预开始时的基线状态改善或恶化的程度,并评分为:1,非常大的改善;2、改善了很多;3、最低程度改善;4、无变化;5,最低程度恶化;6,更糟;或者7,非常糟糕。

[0139] 纤维化4指数和瞬时弹性成像:FIB-4指数是根据标准生化值 (ALT、AST和血小板计数) 和年龄来预测肝纤维化的公式。FIB-4指数将由中心实验室计算。瞬时弹性成像是一种非侵入性成像方法,其通过利用超声图确定声波穿过肝的速度来评估肝脏纤维化或肝脏脂肪沉积的程度。

[0140] 改良的Nazer得分:改良的Nazer得分是对肝状态的评估,由5个实验室参数组成:AST、INR、胆红素、白蛋白和白细胞计数。得分的总范围为0到20,较低的值表示肝状况较健康。

[0141] 简明精神病评定量表-24:简短精神病评定量表-24 (BPRS-24) 是包含24项的工具,适用于12岁至<18岁的青少年,使评定者能够测量精神病理学的严重程度。精神症状的存在和严重程度按照李克特量表进行评定,范围从1 (不存在) 到7 (极其严重)。BPRS-24可由已完成管理该仪器所需培训的合格人员 (例如神经科医生、精神病学家、心理学家、有执照的心理健康从业者、社会工作者等) 执行。BPRS-C9是包含9项的工具,适合3岁至<12岁儿童。症状的存在和严重程度按照量表进行评定,范围从1 (不存在) 到6 (极其严重)。与BPRS-24一样, BPRS-C9可由经过适当培训的合格人员执行。

[0142] EuroQoL 5维度:EuroQoL 5维度 (EQ-5D) 由2种不同的评估组成-EQ-5D-5L描述性系统和EQ视觉模拟量表 (VAS)。该描述性系统包括与健康相关的生活质量状态的衡量,并由5个维度组成:活动性、自我护理、日常活动、疼痛/不适和焦虑/抑郁。每个维度有5个严重级别:没有问题、轻微问题、中度问题、严重问题、或极端问题。EQ VAS在垂直VAS上记录参与者的自评健康状况。总之,这可以用作健康结果的定量衡量,反映参与者自己的判断。请注意,虽然EQ-5D设计用于16岁及以上的参与者,但EQ-5D也可用于12至15岁的参与者,并且考虑到这些参与者将在研究中被随访数年,因此是合适的。

[0143] EQ-5D少年儿童版:儿童友好型EQ-5D版本 (EQ-5D-Y) 是适合儿童和青少年的更易于理解的工具。措辞修改为更适合儿童和青少年,活动维度的最严厉标签由“限制在床上”改为“行走有很多问题”,以增加活动维度的适用性和敏感性,并简化了EQ VAS任务的说明,使任务更容易完成和评分 (<https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-y-about/>)。

[0144] 药物治疗满意度问卷9 (TSQM-9) 用于评估参与者对所用药物的满意度或不满意的

总体水平。该综合量表由TSQM-9调查的3个项目组成：

- 总体而言,您对用这种药物对您有好处有多大信心?
- 您对这种药物的好处多于坏处的满意程度如何?
- 考虑到所有因素,您对这种药物的满意度或不满意程度如何?

[0145] TSQM-9预计由青少年参与者以及年轻参与者的父母或看护者完成。

[0146] 儿科生活质量量表(PedsQL™)测量模型是模块化方法,用于测量健康儿童和青少年以及患有急性和慢性健康状况的儿童和青少年的与健康相关的生活质量。包含23项的PedsQL™通用核心量表旨在测量世界卫生组织(WHO)规定的健康核心维度以及角色(学校)功能。4个多维量表和3个汇总得分是：

量表

- 身体功能(8项)
- 情绪功能(5项)
- 社交功能(5项)
- 学校功能(5项)

汇总得分

- 量表总分(23项)
- 身体健康汇总得分(8项)
- 心理社会健康汇总得分(15项)

[0147] 尿和粪便铜排泄:将在基线、第6周、第24周和第48周对所有参与者评估24小时尿铜排泄。将在基线和第6周对所有参与者评估24小时粪便铜排泄。此评估是任选的。

[0148] 体格检查:完整的体格检查至少包括心血管、呼吸、GI和神经系统的评估。简短体格检查由以下组成:基于研究者判断和参与者症状的身体系统相关检查。对于简短检查,必须查验至少1个身体系统。首席研究员可自行决定在其他时间进行以症状为导向的体格检查。

[0149] 特别关注的不良事件:开始研究干预(BC-TTM或SoC)后,任何新的神经系统症状或持续神经系统症状的临床显著恶化都将被指定为特别关注的不良事件(AESI),无论严重还是不严重。如果参与者出现AESI,除了研究者认为具有临床相关性的评估外,还应尽可能进行以下评估以帮助评估AE和参与者状态:UWDRS第III部分以及CGI-I和CGI-S。研究者或副研究者可以自行决定进行额外的评估或实验室测试。特别有意义的SAE将由未参与该研究的3名独立神经科医生组成的小组进行评估。小组将评估临床显著恶化或新的临床显著神经系统症状与疾病进展相关或由研究干预(BC-TTM或SoC)引起的可能性。他们将对参与者所接受的治疗是盲的。所有可用的相关参与者信息将提供给该小组,以帮助他们进行评估。

[0150] 药代动力学:

- 将收集全血样品,用于分析活动计划表(SoA)中规定的总钨和PUF钨的血浆浓度。

- Alexion将提供生物样品收集和处理的说明。将记录每个样品的实际日期和时间(24小时时钟时间)。

- 多余/额外的样品可保存长达5年,并用于PD和/或诊断生物标志物开发和研究,以了解与BC-TTM作用机制相关的途径。这些样品不会用于遗传分析(即,RNA或DNA分析)。

- 不会对收集用于PK/PD分析的全血样品进行遗传分析。

[0151] 药效学：

- 将收集全血用于测量SoA中规定的血浆总铜和PUF铜、NCC和LBC。
- Alexion将提供生物样品收集和处理的说明。将记录每个样品的实际日期和时间(24小时时钟时间)。

• 血浆样品将用于通过测量总铜和作为NCC和PUF铜和/或LBC测量的铜来评估BC-TTM或SoC PD,或通过NCC/NCC_{校正}方法进行评估。为BC-TTM和SoC的PD测量收集的样品也可用于评估与研究期间或之后出现的问题相关的安全性或功效方面。

• 多余/额外的样品可保存长达5年,并用于PD和/或诊断生物标志物开发和研究,以了解与BC-TTM作用机制相关的途径。这些样品不会用于遗传分析(即,RNA或DNA分析)。

[0152] 遗传学：用于DNA分离的血液样品将从同意参与该研究的遗传分析部分的参与者中收集。参与是任选的。不想参与遗传研究的参与者仍可以参与研究。

• ATP7B基因的遗传变异可能会影响患者对研究干预的应答、疾病的易感性、严重程度和进展。因此,在当地法规和IRB/IEC允许的情况下,将从同意的患者身上收集血液样品进行DNA分析。

• DNA样品将用于与WD相关的研究。它们还可用于开发测试/测定,包括与BC-TTM和WD相关的诊断测试。

• 如果认为与WD相关,将分析DNA样品中ATP7B基因和其他基因的编码和调控序列的变异。如果假设这可能有助于进一步了解临床数据,例如鉴定可能影响BC-TTM代谢的基因突变,则可以进行其他分析。

• 可以对样品进行分析,作为对BC-TTM应答所涉及的遗传因素或此类研究干预措施的多项研究评估的一部分,以了解研究疾病或相关病症。

功效分析

[0153] 主要终点,即NCC/NCC_{校正}浓度从基线到48周的百分比变化,将按每个队列中的治疗组和总体治疗组使用描述性汇总统计进行分析。分析将基于符合方案集和全分析集。将在血浆/血清样品中测量BC-TTM生物标志物,例如铜蓝蛋白和CpC。

[0154] 次要功效终点的分析将基于全分析集。所有次要功效终点将按每个队列内的治疗组和总体治疗组使用描述性统计进行总结。

[0155] 所有探索性终点将按每个队列中的治疗组以及总体治疗组使用全分析集使用描述性统计进行总结。

[0156] 所有安全性分析都将在安全性集上进行。安全性分析将包括所有AE、ECG、临床实验室数据、体格检查和生命体征测量,其中使用描述性统计。AE是施用药品的患者或临床研究参与者发生的任何不幸的医学事件,且不一定必须与该治疗有因果关系(ICH E2A)。注意:因此,AE可以是与研究干预的使用短暂地关联的任何不利和意外的体征(包括异常的实验室发现)、症状或疾病(新的或恶化的)。

[0157] 如果事件不属于上述定义的AE,则其即使符合严重条件(例如,因所研究疾病的体征/症状而住院,因疾病进展而死亡),也不能成为SAE。SAE被定义为任何不幸的医学事件,其在任何剂量下:导致死亡,危及生命;需要住院治疗或延长现有住院时间、导致持续性残疾/丧失能力、属于先天性异常/出生缺陷以及其他情况。

[0158] 治疗中出现的不良事件 (TEAE) 定义为那些在第一剂量的随机治疗后出现的AE, 或第一剂量的随机治疗后严重程度恶化的现有事件。如果无法根据可用的日期条目确认事件发生在第一剂量的研究药物之前, 则不完整发生日期报告的事件 (例如报告了月份和年份, 但未报告具体哪一天) 将被视为治疗中出现的。

[0159] 此外, 对于在第1时期随机化到SoC并在第2时期切换到BC-TTM的患者, 切换后发生的任何AE或严重程度恶化的现有事件都将归因于BC-TTM。

[0160] 将按治疗呈现TEAE的总体总结, 包括参与者经历事件的频率 (n) 和相对频率 ($n/N \times 100$, 其中N是每个治疗组安全性集中的患者数量)。总结将包括表明有多少事件是TEAE、治疗中出现的SAE和治疗中出现的非SAE的类别。在TEAE中, 还将总结以下子类别:

- TEAE的严重程度 (1级至5级)
- 相关TEAE (不相关、相关)
- 导致研究药物撤回的TEAE
- 导致死亡的TEAE

[0161] AE和SAE的发生率将按每种治疗和总体的系统器官类别和优选项以及与研究干预的关系进行总结。不良事件也将按治疗和总体严重程度进行总结。将列出严重的AE和导致退出研究的AE。在一个类别 (例如, 总体、系统器官类别、优选项) 内具有多个AE的参与者在类别中被计数一次。对于严重程度表, 将对类别内参与者的最严重事件进行计数。

[0162] 生命体征测量和实验室评估 (例如化学、血液学、凝血和尿液分析) 相对于基线的变化将按治疗进行总结。实验室参数值将根据国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (CTCAE) 进行分级。将为这些实验室参数生成按治疗的改变表。这些表将总结每个基线等级相对于参考范围的参与者数量以及研究期间给药后评估的最差最高等级的变化。

[0163] 将根据SoA在指定时间点测量心电图参数, 包括心率、PR、RR、QRS、QT以及使用Fridericia公式校正心率的QT间期 (QTcF间期)。将计算收集的时间点的一式三份ECG读数的平均值, 并且将评估每次治疗相对于基线值的变化。

药代动力学 (PK)、药效学 (PD) 和生物标志物分析

[0164] 对于PK、PD和生物标志物终点, 将使用PK/PD分析集进行分析。

[0165] 以下血浆PK参数将针对总铂和PUF铂进行计算 (如果测量的话), 其中使用非房室方法, 使用Phoenix® WinNonlin® (塞塔拉美国公司 (Certara USA Inc.), 普林斯顿, 新泽西州) 版本8.0或更高版本或SAS版本9.3或更高版本 (SAS机构公司 (SAS Institute Inc.), 加利福尼亚州) (如适用)。计算将基于研究期间记录的实际采样时间。

- 最大观察浓度 ($C_{\text{最大}}$)
- 达到最大浓度的时间 ($T_{\text{最大}}$)
- 给药间隔开始时观察到的谷 (给药前) 浓度 ($C_{\text{谷}}$)
- 给药间隔期间血浆浓度相比于时间曲线下面积 (AUC) (AUC_{tau})

[0166] 如果认为合适, 可以计算额外的血浆PK参数。如果认为合适, 可以利用其他临床研究的汇总数据来进行群体PK分析。将估计群体PK参数, 例如但不限于表观全身清除率 (CL/F) 和表观分布容积 (V_d/F), 以用于另外的建模和模拟目的。

[0167] 总铂和PUF铂 (如果测量) 的血浆浓度相比于时间的关系数据将显示在参与者的数据列表中。将使用以下描述性统计数据, 按分析物和每天每次治疗的时间点分别总结血浆

浓度数据:参与者数量、算术平均值、几何平均值(GM)、SD、变异系数(CV)、GMCV、中值、最小值和最大值。平均血浆浓度相比于预定时间谱将以线性和半对数标度呈现在图中。将类似地呈现个体血浆浓度相比于实际时间谱。

[0168] 来自总铜和PUF铜(如果测量)的血浆浓度的药代动力学参数将呈现在数据列表中,并使用以下描述性统计数据分别进行总结:参与者数量、算术平均值、GM、SD、算术CV、GMCV、中值、最小值和最大值。

[0169] 对于PD(总铜和PUF铜(如果测量)、NCC、LBC和NCC/NCC_{校正})和生物标志物终点(铜蓝蛋白、CpC),将列出浓度相比于时间数据,并用描述性统计数据总结并绘制。将对这些浓度相比于时间数据的相对于基线的绝对变化和百分比变化进行相同的分析。

[0170] 在数据允许的情况下,将使用Phoenix® WinNonlin®版本8.0或更高版本或SAS版本9.4或更高版本(如适用),使用非房室方法计算总铜、NCC和LBC的以下血浆PD参数。

- 给药后观察到的最大效果(CE_{最大})
- 给药后观察到最大效果时的时间(TE_{最大})
- 从剂量施用开始到最后观察到的可定量浓度的效应相比于时间曲线下面积(AUEC)(AUEC_t)

[0171] 源自总铜、NCC和LBC血浆浓度的药效学参数将按分析物和天进行呈现和总结,类似于PK参数。

[0172] 中期功效数据还将用于功效外推,以使用来自本次研究和其他3期研究的成人/青少年参与者数据来开发对儿科参与者(3岁至<18岁)铜控制的BC-TTM功效的证据。

WD儿科参与者的群体PK模拟和剂量选择

[0173] 12岁至<18岁的参与者:模拟显示,12岁至<18岁参与者的预计PK暴露范围(图2)预期将与本项研究和其他3期研究中建议剂量15mg的成人暴露范围重叠。

[0174] 根据方案修正案1,15mg EC片剂配制品是正在进行的3期研究-301中用于剂量施用和后续个体化剂量修改的当前配制品,该研究包括12岁及以上的参与者。15mg/天的每天剂量已被证明具有良好的安全性,并且在健康成人和患有WD的成人参与者的1期至3期临床研究中具有良好的耐受性。

[0175] 值得注意的是,目前正在进行的3期研究301招募了17名12岁至<18岁的参与者,其中包括体重为39.5kg的参与者,该参与者每天一次以15mg BC-TTM的起始剂量给药,并显示出可接受的安全性谱。迄今为止,在青少年参与者中观察到的TEAE与总体研究中报告的相似。

[0176] 3岁至<12岁的参与者:起始剂量为每隔一天5mg时的预计PK暴露低于施用起始剂量15mg的成人暴露,这是3至<12岁最年轻年龄组中更保守的给药方法。在研究302中对3岁至<12岁的参与者所允许的在最初最大剂量(即每天一次30mg)下的预计暴露与正在进行的3期研究301中成人和青少年中施用所允许的最高剂量(即每天一次60mg)的那些相似(图3)。

[0177] 具体观察3至<6岁的参与者,建模结果显示,5mg剂量的暴露与施用给成人参与者的15mg相当,15mg剂量的暴露高于30mg,但低于施用给成人参与者的60mg剂量的暴露(图4)。因此,3至<6岁参与者的预测剂量范围为5mg至15mg,这与正在进行的3期研究-301中允许的15mg至60mg剂量范围内的12岁以上青少年和成人受试者相比,预计可提供相当的安全

性和功效结果。

[0178] 本研究302将针对3岁至<12岁的参与者使用更保守的起始剂量2.5mg。

[0179] 应理解,本文所述的实例和实施例仅用于说明目的,并且根据它们进行的各种修改或改变应为本领域技术人员知晓,并且应并入在本申请的精神和范围内以及所附权利要求的范围内。出于所有目的将本文引用的所有出版物、专利和专利申请都通过援引以其全文特此并入本文。

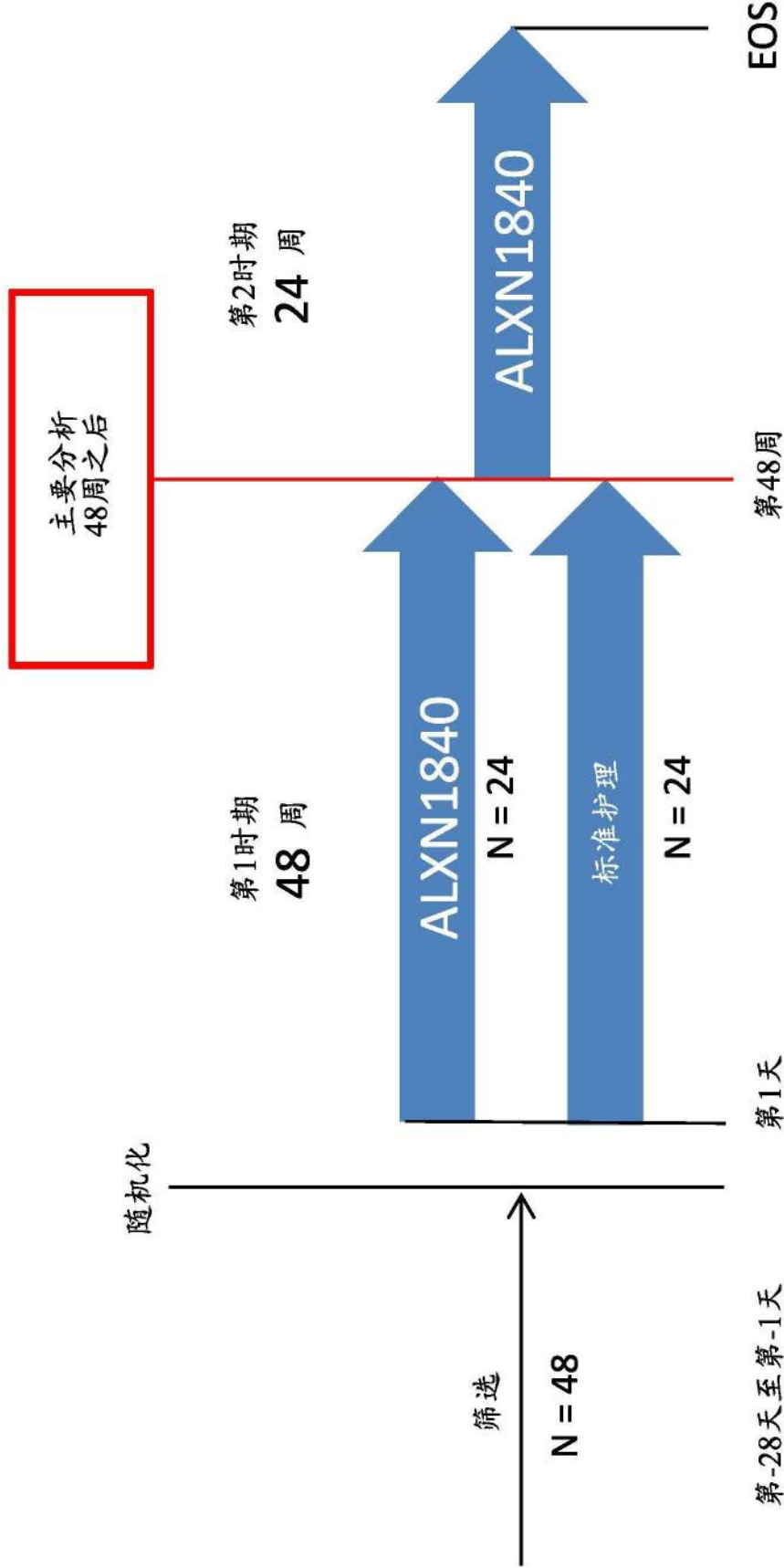


图1

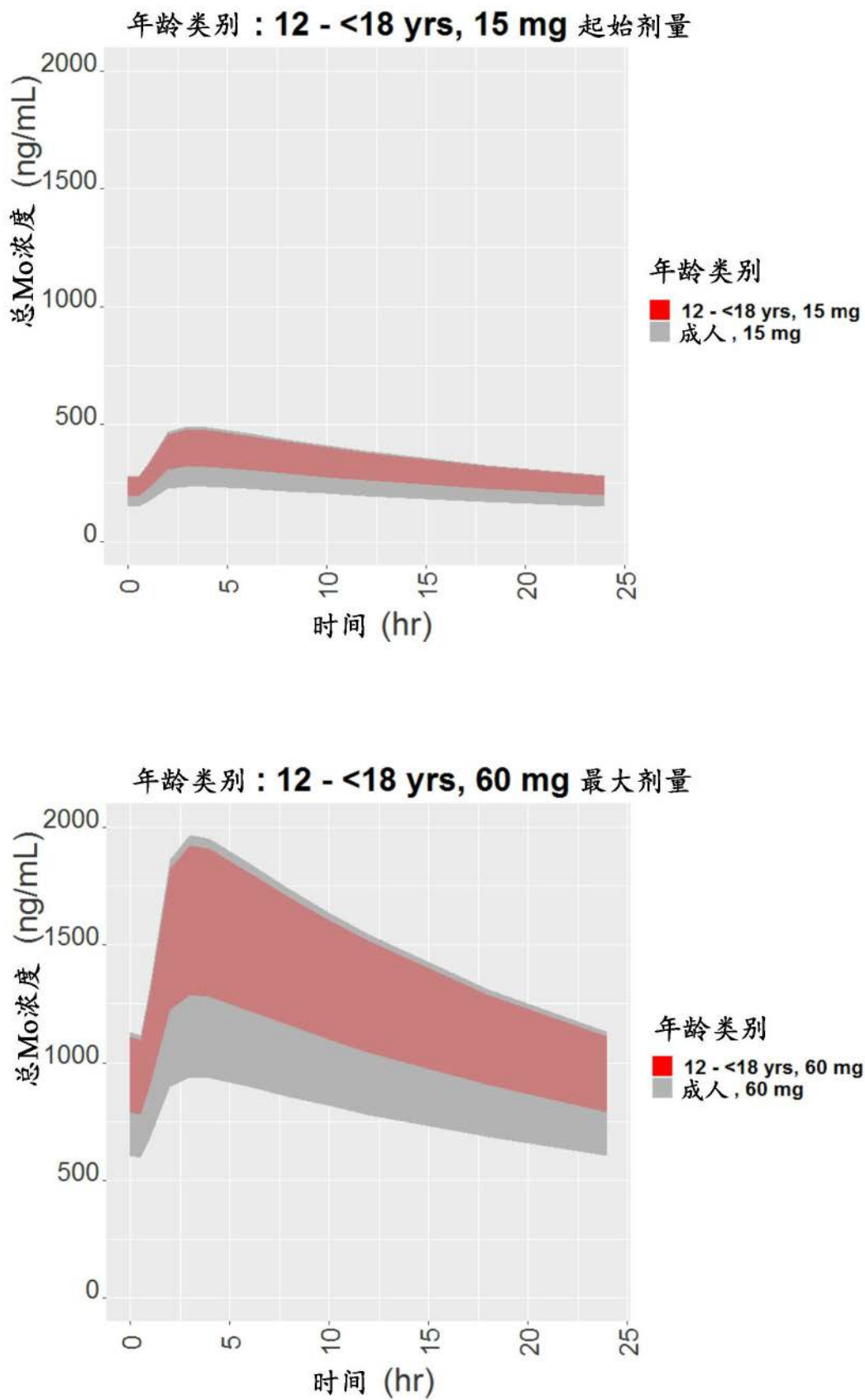


图2

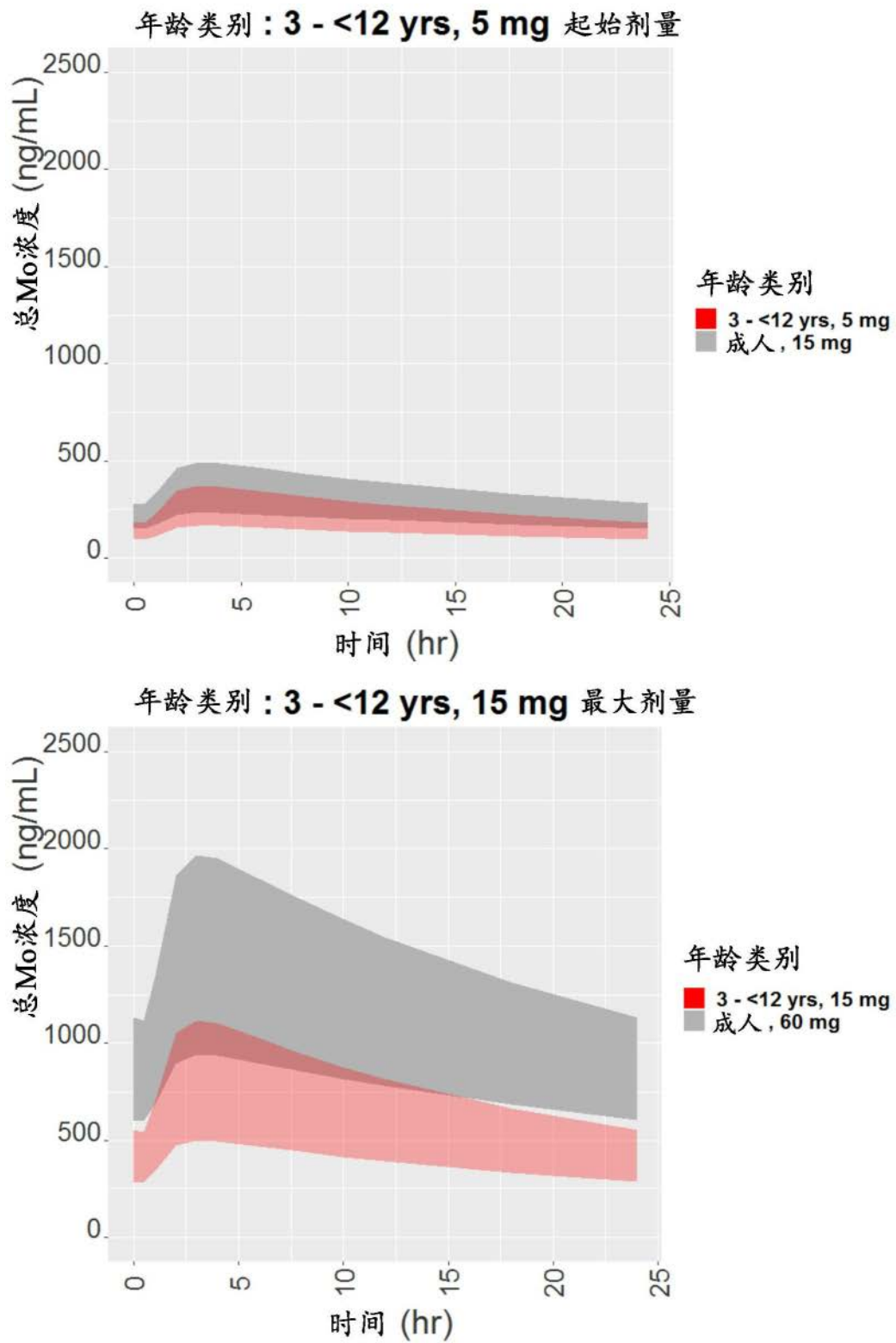


图3

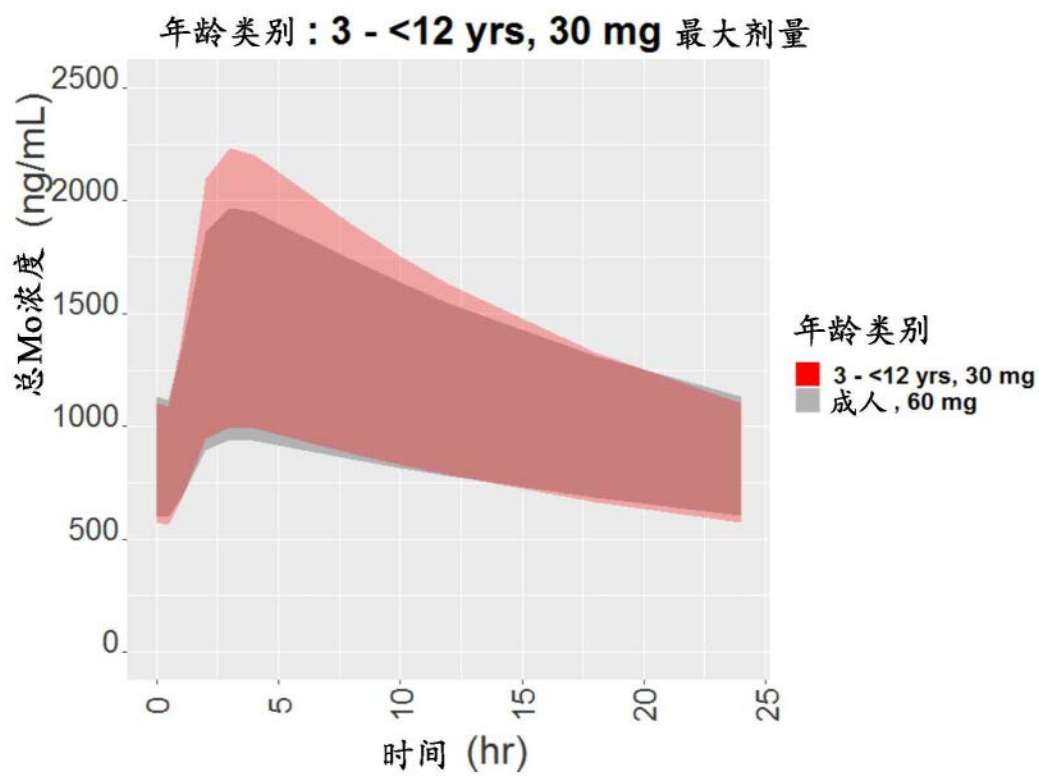


图3(续)

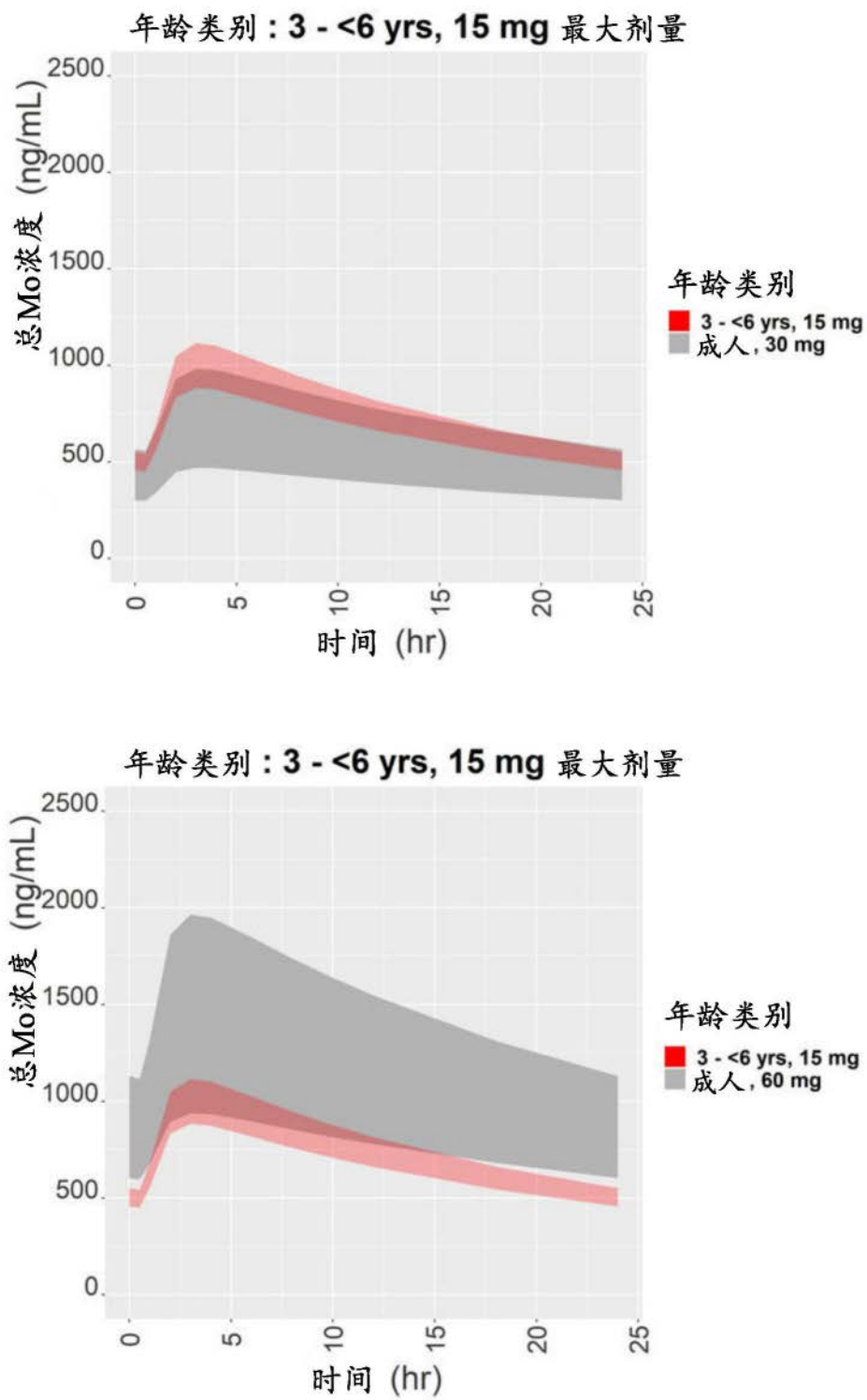


图4