(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116568327 A
(43)申请公布日 2023.08.08

(21)申请号 202180077987.5
(22)申请日 2021.11.18
(30)优先权数据
63/116,405 2020.11.20 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.05.19
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/059872 2021.11.18
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/109124 EN 2022.05.27
(71)申请人 德国杰特贝林生物制品有限公司
地址 德国马尔堡
(72)发明人 J·罗伯斯 M·尤克尼斯
C·福格特
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 张小勇
(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)

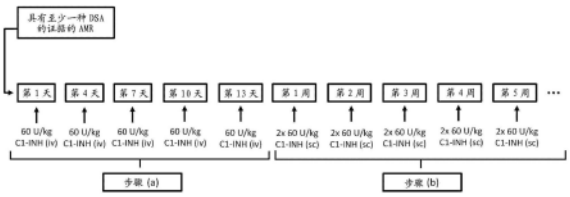
权利要求书4页 说明书22页 附图3页

(54)发明名称

治疗抗体介导的排斥反应的方法

(57)摘要

本发明涉及治疗受试者中的抗体介导的排斥反应的方法,包括根据具有以下步骤的方案向受试者施用C1-INH:(a)静脉内施用一个或多个iv剂量的C1-INH,(b)然后在数周内皮下施用至少10个sc剂量的C1-INH,其中每周施用至少一个sc剂量。本发明还涉及一种治疗移植接受者中的抗体介导的排斥反应的方法,包括在至少10周内皮下施用C1-INH,其中每周施用至少一个sc剂量。



CN 116568327 A

1.一种治疗移植接受者中的抗体介导的排斥反应的方法,包括根据包含以下步骤的方案向接受者施用C1-INH:

(a)静脉内施用一个或多个iv剂量的C1-INH,然后

(b)皮下施用C1-INH至少10周,其中每周施用至少一个sc剂量。

2.权利要求1的方法,其中所述C1-INH是人C1-INH。

3.权利要求2的方法,其中所述人C1-INH是血浆来源的。

4.权利要求2的方法,其中所述人C1-INH是重组的。

5.权利要求1-4中任一项的方法,其中在步骤(a)中,以40至180IU/kg的iv剂量施用C1-INH。

6.权利要求1-5中任一项的方法,其中在步骤(b)中,以40至180IU/kg的sc剂量施用C1-INH。

7.权利要求5或权利要求6的方法,其中每个iv剂量和/或每个sc剂量包含40至120IU/kg C1-INH。

8.权利要求1-7中任一项的方法,其中在步骤(b)中,施用至少10个sc剂量的C1-INH。

9.权利要求1-8中任一项的方法,其中在2至21天内施用至少2个iv剂量的C1-INH。

10.权利要求9的方法,其中在4至16天内施用3至10个iv剂量的C1-INH。

11.权利要求10的方法,其中在7至13天内施用3至5个iv剂量的C1-INH。

12.权利要求1-11中任一项的方法,其中所述iv剂量每两天、三天或四天施用。

13.权利要求1-12中任一项的方法,其中在步骤(a)中静脉内施用7,000至36,000IU C1-INH的总量。

14.权利要求1-13中任一项的方法,其中在步骤(b)中每周施用4,000至15,000IU C1-INH的量。

15.权利要求1-14中任一项的方法,其中sc剂量的C1-INH每周施用约两次或约三次。

16.权利要求1-15中任一项的方法,其中施用至少20个sc剂量的C1-INH。

17.权利要求1-16中任一项的方法,其中sc剂量的施用时间至少是iv剂量的施用时间的5倍。

18.权利要求1-17中任一项的方法,其中皮下施用的C1-INH至少是静脉内施用的C1-INH的两倍。

19.权利要求1-18中任一项的方法,其中总共施用超过50,000IU C1-INH。

20.权利要求19的方法,其中总共施用超过100,000IU C1-INH。

21.权利要求1-20中任一项的方法,其中用于iv剂量和sc剂量的C1-INH的制剂是相同的。

22.权利要求1-21中任一项的方法,其中每个iv剂量包含与每个sc剂量相同量的C1-INH。

23.权利要求1-22中任一项的方法,其中以200至800IU/mL的浓度静脉内和/或皮下施用C1-INH。

24.权利要求1-23中任一项的方法,其中所述接受者是同种异体移植物接受者。

25.权利要求24的方法,其中所述接受者是移植接受者。

26.权利要求25的方法,其中所述接受者是肾、肺、心脏、肝、肠或胰腺移植接受者。

27.权利要求26的方法,其中所述接受者是肾移植接受者。

28.权利要求27的方法,其中所述接受者具有以下特征中的一种或多种:(a)在移植后60天内具有≥40mL/min/1.73m^{2}的移植后eGFR;(b)尿量增加50%;(c)在移植后的前7天内血清肌酐降低50%;或(d)对在有或没有血浆去除术的情况下使用IVIg的治疗是难治性的。

29.权利要求1-28中任一项的方法,其中所述受试者先前已使用以下进行治疗:(a)在有或没有血浆去除术的情况下和在有或没有利妥昔单抗的情况下的IVIg;或(b)在有或没有IVIg的情况下的皮质类固醇和神经钙蛋白抑制剂。

30.权利要求1-29中任一项的方法,其中所述方法在移植后开始。

31.权利要求30的方法,其中所述方法在移植后超过三个月开始。

32.权利要求1-29中任一项的方法,其中所述方法在移植之前开始。

33.权利要求32的方法,其中所述方法在移植的4周内开始。

34.权利要求1-33中任一项的方法,其中所述抗体介导的排斥反应是难治性抗体介导的排斥反应。

35.权利要求1-33中任一项的方法,其中所述抗体介导的排斥反应是活动性抗体介导的排斥反应。

36.权利要求1-33中任一项的方法,其中所述抗体介导的排斥反应是慢性活动性抗体介导的排斥反应。

37.权利要求1-36中任一项的方法,其中除了施用C1-INH之外还施用IVIg。

38.权利要求37的方法,其中每3至5周以输注形式施用所述IVIg,其中每次输注包含0.1至2g/kgIVIg。

39.权利要求1-38中任一项的方法,其中至少一些sc剂量是由接受者自行施用的。

40.一种治疗同种异体移植接受者中的抗体介导的排斥反应的方法,包括根据包含以下步骤的方案向接受者施用C1-INH:

(a)在4到16天内静脉内施用3至10个iv剂量的40至120IU/kg C1-INH,然后

(b)在10周或更多周内每周约两次或三次皮下施用至少20个sc剂量的40至120IU/kg C1-INH。

41.一种治疗同种异体移植中的抗体介导的排斥反应的方法,包括根据包含以下步骤的方案向接受者施用C1-INH:

(a)静脉内施用3至10个iv剂量,每个iv剂量包含2,500至8,500IU C1-INH,然后

(b)在10周或更多周内每周2至3次皮下施用至少20个sc剂量,每个sc剂量包含2,500至8,500IU C1-INH。

42.一种治疗同种异体移植中的抗体介导的排斥反应的方法,包括根据包含以下步骤的方案向接受者施用C1-INH:

(a)在2至21天内以分次iv剂量静脉内施用7,000至36,000IU C1-INH,然后

(b)在至少10周内以分次sc剂量皮下施用至少50,000IU C1-INH,其中每周施用至少一个sc剂量。

43.权利要求40-42中任一项的方法,其中所述方法在移植后开始,例如在移植后3个月内开始。

44.权利要求40-43中任一项的方法,其中所述抗体介导的排斥反应是难治性抗体介导

的排斥反应、活动性抗体介导的排斥反应或慢性抗体介导的排斥反应。

45.权利要求40-44中任一项的方法，其中所述接受者是移植接受者，例如肾、肺、心脏、肝、肠或胰腺移植接受者。

46.一种治疗移植接受者中的抗体介导的排斥反应的方法，包括在至少10周内皮下施用C1-INH，其中每周施用至少一个sc剂量。

47.权利要求46的方法，其中所述C1-INH是人C1-INH。

48.权利要求47的方法，其中所述人C1-INH是血浆来源的。

49.权利要求47的方法，其中所述人C1-INH是重组的。

50.权利要求46-49中任一项的方法，其中以40至240IU/kg、40至180IU/kg、40至120IU/kg、40至90IU/kg、60至200IU/kg、60至180IU/kg、120至200IU/kg或120至180IU/kg的sc剂量施用所述C1-INH。

51.权利要求46-50中任一项的方法，其中在步骤(b)中，施用至少10个sc剂量的C1-INH。

52.权利要求46-51中任一项的方法，其中每周施用4,000至15,000IU C1-INH的量。

53.权利要求46-52中任一项的方法，其中每周约两次或约三次施用sc剂量的C1-INH。

54.权利要求46-53中任一项的方法，其中施用至少20个sc剂量的C1-INH。

55.权利要求46-54中任一项的方法，其中总共施用超过50,000IU C1-INH。

56.权利要求55的方法，其中总共施用超过100,000IU C1-INH。

57.权利要求46-56中任一项的方法，其中所述C1-INH以200至800IU/mL的浓度皮下施用。

58.权利要求46-57中任一项的方法，其中所述接受者是同种异体移植物接受者。

59.权利要求58的方法，其中所述接受者是器官移植接受者。

60.权利要求59的方法，其中所述接受者是肾、肺、心脏、肝、肠或胰腺移植接受者。

61.权利要求60的方法，其中所述接受者是肾移植接受者。

62.权利要求61的方法，其中所述接受者具有以下特征中的一种或多种：(a)在移植后60天内具有≥40mL/min/1.73m^{2}的移植后eGFR；(b)尿量增加50％；(c)在移植后的前7天内血清肌酐降低50％；或(d)对在有或没有血浆去除术的情况下使用IVIg的治疗是难治性的。

63.权利要求46-62中任一项的方法，其中所述受试者先前已使用以下进行治疗：(a)在有或没有血浆去除术的情况下和在有或没有利妥昔单抗的情况下的IVIg；或(b)在有或没有IVIg的情况下的皮质类固醇和神经钙蛋白抑制剂。

64.权利要求46-62中任一项的方法，其中使用C1-INH作为使用IVIg的治疗的辅助治疗受试者。

65.权利要求46-64中任一项的方法，其中所述方法在移植后开始，例如在移植后超过三个月开始。

66.权利要求46-64中任一项的方法，其中所述方法在移植之前开始。

67.权利要求66的方法，其中所述方法在移植的4周内开始。

68.权利要求46-67中任一项的方法，其中所述抗体介导的排斥反应是难治性抗体介导的排斥反应。

69.权利要求46-67中任一项的方法，其中所述抗体介导的排斥反应是活动性抗体介导

的排斥反应。

70.权利要求46-67中任一项的方法,其中所述抗体介导的排斥反应是慢性活动性抗体介导的排斥反应。

71.权利要求46-70中任一项的方法,其中除了施用C1-INH之外还施用IVIg。

72.权利要求71的方法,其中每3至5周以输注形式施用所述IVIg,其中每次输注包含0.1至2g/kg IVIg。

73.权利要求46-72中任一项的方法,其中至少一些sc剂量是由接受者自行施用的。

74.权利要求46-73中任一项的方法,其中不向接受者施用静脉内剂量的C1-INH。

治疗抗体介导的排斥反应的方法

发明领域

[0001] 本公开内容涉及通过静脉内施用C1抑制剂(C1-INH)随后根据本文描述的给药方案皮下施用来治疗受试者中的抗体介导的排斥反应(AMR)的方法。本公开内容进一步涉及通过仅皮下施用C1抑制剂(C1-INH)来治疗受试者中的抗体介导的排斥反应(AMR)的方法。

[0002] 背景与介绍

[0003] 实体器官移植是现代医学最具挑战性的领域之一。它可以挽救终末期肾脏、心脏、肝脏、肺或胰腺疾病患者的生命,但尽管有现代免疫抑制,器官排斥反应导致的同种异体移植物丢失仍然是主要的移植后并发症。抗体介导的排斥反应(AMR)已被公认为移植物丢失的最重要原因之一(Davis等人,Transplant.Rev.2017;31(1):47-54)。使用诸如静脉内免疫球蛋白(IVIg)或血浆去除术的常规疗法治疗AMR并不总是成功(Levine等人,Semin.Immunol.2012;24(2):136-142)。如果患者对治疗没有反应,移植物功能通常逐渐下降,直到同种异体移植物丢失。抗体介导的排斥反应是由针对同种异体移植物的供体特异性抗体(DSA)介导的。这些供体特异性抗体可在移植前存在或在移植后重新产生。它们通常靶向存在于移植器官的血管内皮和小管上的人类白细胞抗原(HLA)分子(Valenzuela等人,J.Clin.Invest.2017;127(7):2492-2504;Cross等人,Front.Immunol.2018;9(106):1-7;Irure等人,Transplant.Proc.2016;48(9):2888-2890)。供体特异性抗体和同种异体移植物的抗原之间的相互作用激活了补体级联的经典途径。这种激活显著促进了同种异体移植物的炎症介导的组织损伤。因此,正在探索的一种用于治疗抗体介导的排斥反应的方法是下调补体系统(Levine等人,Semin.Immunol.2012;24(2):136-142)。

[0004] 抑制补体级联经典途径的糖蛋白是C1抑制剂(C1-INH)。它属于丝氨酸蛋白酶抑制剂(serpins)的蛋白质家族,其通过抑制丝氨酸蛋白酶的催化活性来调节丝氨酸蛋白酶的活性(Bock等人,Biochemistry.1986;25(15):4292-4301)。已经公开了几项探索其用于治疗抗体介导的排斥反应的研究。例如,在一项研究中,20IU/kg C1抑制剂**(Berinert®)**在术中静脉内施用至10名患者,然后每周两次施用7个剂量(NCT01134510;Vo等人,Transplantation.2015;99(2):299-308)。在后来的研究中在第1、2和3天向6名患者静脉内施用20IU/kg C1抑制剂**(Berinert®),**然后每周两次施用6个月(Viglietti等人,Am.J.Transplant.2016;16(5):1596-1603)。在进一步的研究中,9名受试者静脉内接受C1抑制剂**(Cinryze®),**第1天初始输注5,000IU,随后在第3、5、7、9、11和13天输注2,500IU(NCT01147302;Montgomery,Am.J.Transplant.2016;16(12):3468-3478;也参见EP 3 071 219 B1)。该给药方案也在III期临床试验中进行了研究,但根据数据监测委员会进行的中期分析,试验提前终止,因为它符合预先指定的无效标准(NCT02547220)。连续7天每天静脉内施用100IU/kg重组C1抑制剂的进一步研究在招募任何患者之前被撤回(NCT01035593)。

[0005] 上述研究表明,尽管已经探索了C1抑制剂的各种给药方案,但仍然需要治疗抗体介导的排斥反应的改进方法,其可用于常规疗法无效的情况。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明人发现了用于治疗抗体介导的排斥反应的改进给药方案。本公开内容包括以下实施方案(1)至(109)：

[0008] (1)一种治疗移植接受者中的抗体介导的排斥反应的方法，包括根据包含以下步骤的方案向接受者施用C1-INH：

[0009] (a)静脉内施用一个或多个iv剂量的C1-INH，然后

[0010] (b)皮下施用C1-INH至少10周，其中每周施用至少一个sc剂量。

[0011] (2)实施方案(1)的方法，其中C1-INH是人C1-INH。

[0012] (3)实施方案(2)的方法，其中人C1-INH是血浆来源的。

[0013] (4)实施方案(2)的方法，其中人C1-INH是重组的。

[0014] (5)实施方案(1)-(4)中任一项的方法，其中在步骤(a)中，以40至240IU/kg的iv剂量施用C1-INH。

[0015] (6)实施方案(5)的方法，其中在步骤(a)中，每个iv剂量包含40至180IU/kg C1-INH。

[0016] (7)实施方案(5)的方法，其中在步骤(a)中，每个iv剂量包含40至120IU/kg C1-INH。

[0017] (8)实施方案(5)的方法，其中在步骤(a)中，每个iv剂量包含40至90IU/kg C1-INH。

[0018] (9)实施方案(5)的方法，其中在步骤(a)中，每个iv剂量包含60至240IU/kg C1-INH。

[0019] (10)实施方案(5)的方法，其中在步骤(a)中，每个iv剂量包含60至180IU/kg C1-INH。

[0020] (11)实施方案(5)的方法，其中在步骤(a)中，每个iv剂量包含60至120IU/kg C1-INH。

[0021] (12)实施方案(5)的方法，其中在步骤(a)中，每个iv剂量包含60至90IU/kg C1-INH。

[0022] (13)实施方案(5)的方法，其中在步骤(a)中，每个iv剂量包含120至240IU/kg C1-INH。

[0023] (14)实施方案(5)的方法，其中在步骤(a)中，每个iv剂量包含120至200IU/kg C1-INH。

[0024] (15)实施方案(1)-(14)中任一项的方法，其中在步骤(b)中，每个sc剂量包含40至240IU/kg C1-INH。

[0025] (16)实施方案(15)的方法，其中在步骤(b)中，每个sc剂量包含40至180IU/kg C1-INH。

[0026] (17)实施方案(15)的方法，其中在步骤(b)中，每个sc剂量包含40至120IU/kg C1-INH。

[0027] (18)实施方案(15)的方法，其中在步骤(b)中，每个sc剂量包含40至90IU/kg C1-INH。

[0028] (19)实施方案(15)的方法，其中在步骤(b)中，每个sc剂量包含60至240IU/kg C1-INH。

[0029] (20)实施方案(15)的方法,其中在步骤(b)中,每个sc剂量包含60至180IU/kg C1-INH。

[0030] (21)实施方案(15)的方法,其中在步骤(b)中,每个sc剂量包含60至120IU/kg C1-INH。

[0031] (22)实施方案(15)的方法,其中在步骤(b)中,每个sc剂量包含60至90IU/kg C1-INH。

[0032] (23)实施方案(15)的方法,其中在步骤(b)中,每个sc剂量包含120至240IU/kg C1-INH。

[0033] (24)实施方案(15)的方法,其中在步骤(b)中,每个sc剂量包含40至200IU/kg C1-INH。

[0034] (25)实施方案(1)-(24)中任一项的方法,其中每个iv剂量和/或每个sc剂量包含至少40IU/kg。

[0035] (26)实施方案(25)的方法,其中每个iv剂量和/或每个sc剂量包含至少60IU/kg。

[0036] (27)实施方案(1)-(26)的方法,其中每个iv剂量和/或每个sc剂量包含40至200IU/kg C1-INH。

[0037] (28)实施方案(27)的方法,其中每个iv剂量和/或每个sc剂量包含40至120IU/kg C1-INH。

[0038] (29)实施方案(28)的方法,其中每个iv剂量和/或每个sc剂量包含40至90IU/kg。

[0039] (30)实施方案(27)的方法,其中每个iv剂量和/或每个sc剂量包含60至200IU/kg。

[0040] (31)实施方案(30)的方法,其中每个iv剂量和/或每个sc剂量包含60至180IU/kg。

[0041] (32)实施方案(1)-(31)中任一项的方法,其中在步骤(b)中,施用至少10个sc剂量的C1-INH。

[0042] (33)实施方案(1)-(32)中任一项的方法,其中在2至21天内施用至少2个iv剂量的C1-INH。

[0043] (34)实施方案(33)的方法,其中在4至16天内施用3至10个iv剂量的C1-INH。

[0044] (35)实施方案(34)的方法,其中在7至13天内施用3至5个iv剂量的C1-INH。

[0045] (36)实施方案(1)-(35)中任一项的方法,其中iv剂量每两天、三天或四天施用。

[0046] (37)实施方案(1)-(36)中任一项的方法,其中在步骤(a)中静脉内施用7,000至36,000IU C1-INH的总量。

[0047] (38)实施方案(1)-(37)中任一项的方法,其中在步骤(b)中每周施用4,000至15,000IU C1-INH的量。

[0048] (39)实施方案(1)-(38)中任一项的方法,其中sc剂量的C1-INH每周施用约两次或约三次。

[0049] (40)实施方案(1)-(39)中任一项的方法,其中施用至少20个sc剂量的C1-INH。

[0050] (41)实施方案(1)-(40)中任一项的方法,其中sc剂量的施用时间至少是iv剂量的施用时间的5倍。

[0051] (42)实施方案(1)-(41)中任一项的方法,其中皮下施用的C1-INH至少是静脉内施用的C1-INH的两倍。

[0052] (43)实施方案(1)-(42)中任一项的方法,其中总共施用超过50,000IU C1-INH。

[0053] (44)实施方案(43)的方法,其中总共施用超过100,000IU C1-INH。

[0054] (45)实施方案(1)-(44)中任一项的方法,其中用于iv剂量和sc剂量的C1-INH的制剂是相同的。

[0055] (46)实施方案(1)-(45)中任一项的方法,其中每个iv剂量包含与每个sc剂量相同量的C1-INH。

[0056] (47)实施方案(1)-(46)中任一项的方法,其中以200至800IU/mL的浓度静脉内和/或皮下施用C1-INH。

[0057] (48)实施方案(1)-(47)中任一项的方法,其中接受者是同种异体移植物接受者。

[0058] (49)实施方案(48)的方法,其中接受者是移植接受者。

[0059] (50)实施方案(49)的方法,其中接受者是肾、肺、心脏、肝、肠或胰腺移植接受者。

[0060] (51)实施方案(50)的方法,其中接受者是肾移植接受者。

[0061] (52)实施方案(51)的方法,其中接受者具有以下特征中的一种或多种:(a)在移植后60天内具有≥40mL/min/1.73m^{2}的移植后eGFR;(b)尿量增加50%;(c)在移植后的前7天内血清肌酐降低50%;或(d)对在有或没有血浆去除术的情况下使用IVIg的治疗是难治性的。

[0062] (53)实施方案(1)-(52)中任一项的方法,其中受试者先前已经用IVIg治疗并且任选地进一步用血浆去除术和/或利妥昔单抗和/或皮质类固醇治疗,或者其中受试者先前已使用以下进行治疗:(a)在有或没有血浆去除术的情况下和在有或没有利妥昔单抗的情况下的IVIg;或(b)在有或没有IVIg的情况下的皮质类固醇和神经钙蛋白抑制剂。

[0063] (54)实施方案(1)-(53)中任一项的方法,其中该方法在移植后开始。

[0064] (55)实施方案(54)的方法,其中该方法在移植后超过三个月开始。

[0065] (56)实施方案(1)-(53)中任一项的方法,其中该方法在移植前开始。

[0066] (57)实施方案(1)-(56)的方法,其中该方法在移植的4周内开始。

[0067] (58)实施方案(1)-(57)中任一项的方法,其中抗体介导的排斥反应是难治性抗体介导的排斥反应。

[0068] (59)实施方案(1)-(58)中任一项的方法,其中抗体介导的排斥反应是活动性抗体介导的排斥反应。

[0069] (60)实施方案(1)-(59)中任一项的方法,其中抗体介导的排斥反应是慢性活动性抗体介导的排斥反应。

[0070] (61)实施方案(1)-(60)中任一项的方法,其中除了施用C1-INH之外还施用IVIg。

[0071] (62)实施方案(61)的方法,其中每3至5周以输注形式施用IVIg,其中每次输注包含0.1至2g/kg IVIg。

[0072] (63)实施方案(1)-(62)中任一项的方法,其中至少一些sc剂量是由接受者自行施用的。

[0073] (64)一种治疗同种异体移植接受者中的抗体介导的排斥反应的方法,包括根据包含以下步骤的方案向接受者施用C1-INH:

[0074] (a)在4到16天内静脉内施用3至10个iv剂量的40至120IU/kg C1-INH,或40至90IU/kg C1-INH,然后

[0075] (b)在10周或更多周内每周约两次或三次皮下施用至少20个sc剂量的40至120IU/

kg C1-INH,或40至90IU/kg C1-INH。

[0076] (65)一种治疗同种异体移植物中的抗体介导的排斥反应的方法,包括根据包含以下步骤的方案向接受者施用C1-INH:

[0077] (a)静脉内施用3至10个iv剂量,每个iv剂量包含2,500至8,500IU C1-INH,然后

[0078] (b)在10周或更多周内每周2至3次皮下施用至少20个sc剂量,每个sc剂量包含2,500至8,500IU C1-INH。

[0079] (66)一种治疗同种异体移植物中的抗体介导的排斥反应的方法,包括根据包含以下步骤的方案向接受者施用C1-INH:

[0080] (a)在2至21天内以分次iv剂量静脉内施用7,000至36,000IU C1-INH,然后

[0081] (b)在至少10周内以分次sc剂量皮下施用至少50,000IU C1-INH,其中每周施用至少一个sc剂量。

[0082] (67)实施方案(64)-(66)中任一项的方法,其中该方法在移植后开始,例如在移植后3个月内开始。

[0083] (68)实施方案(64)-(67)中任一项的方法,其中抗体介导的排斥反应是难治性抗体介导的排斥反应、活动性抗体介导的排斥反应或慢性抗体介导的排斥反应。

[0084] (69)实施方案(64)-(68)中任一项的方法,其中受体是移植接受者,例如肾、肺、心脏、肝、肠或胰腺移植接受者。

[0085] (70)实施方案(64)-(69)中任一项的方法,其中该方法是根据实施方案(1)-(63)中任一项的。

[0086] (71)一种治疗移植接受者中的抗体介导的排斥反应的方法,包括在至少10周内皮下施用C1-INH,其中每周施用至少一个sc剂量。

[0087] (72)实施方案(71)的方法,其中C1-INH是人C1-INH。

[0088] (73)实施方案(72)的方法,其中人C1-INH是血浆来源的。

[0089] (74)实施方案(73)的方法,其中人C1-INH是重组的。

[0090] (75)实施方案(71)-(74)中任一项的方法,其中每个sc剂量包含40至240IU/kg C1-INH。

[0091] (76)实施方案(75)的方法,其中每个sc剂量包含40至180IU/kg C1-INH。

[0092] (77)实施方案(75)的方法,其中每个sc剂量包含40至120IU/kg C1-INH。

[0093] (78)实施方案(75)的方法,其中每个sc剂量包含40至90IU/kg C1-INH。

[0094] (79)实施方案(75)的方法,其中每个sc剂量包含60至240IU/kg C1-INH。

[0095] (80)实施方案(75)的方法,其中每个sc剂量包含60至180IU/kg C1-INH。

[0096] (81)实施方案(75)的方法,其中每个sc剂量包含60至120IU/kg C1-INH。

[0097] (82)实施方案(75)的方法,其中每个sc剂量包含60至90IU/kg C1-INH。

[0098] (83)实施方案(71)-(82)中任一项的方法,其中每个sc剂量包含至少40IU/kg C1-INH。

[0099] (84)实施方案(83)的方法,其中每个sc剂量包含至少60IU/kg C1-INH。

[0100] (85)实施方案(71)-(84)中任一项的方法,其中以40至240IU/kg、40至180IU/kg、40至120IU/kg、40至90IU/kg、60至200IU/kg、60至180IU/kg、120至200IU/kg或120至180IU/kg的sc剂量施用C1-INH。

[0101] (86)实施方案(71)-(85)中任一项的方法,其中在步骤(b)中,施用至少10个sc剂量的C1-INH。

[0102] (87)实施方案(71)-(86)中任一项的方法,其中每周施用4,000至15,000IU C1-INH的量。

[0103] (88)实施方案(71)-(87)中任一项的方法,其中每周约两次或约三次施用sc剂量的C1-INH。

[0104] (89)实施方案(71)-(88)中任一项的方法,其中施用至少20个sc剂量的C1-INH。

[0105] (90)实施方案(71)-(89)中任一项的方法,其中总共施用超过50,000IU C1-INH。

[0106] (91)实施方案(90)的方法,其中总共施用超过100,000IU C1-INH。

[0107] (92)实施方案(71)-(91)中任一项的方法,其中以200至800IU/mL的浓度皮下施用C1-INH。

[0108] (93)实施方案(71)-(92)中任一项的方法,其中接受者是同种异体移植物接受者。

[0109] (94)实施方案(71)-(93)的方法,其中接受者是器官移植接受者。

[0110] (95)实施方案(94)的方法,其中接受者是肾、肺、心脏、肝、肠或胰腺移植接受者。

[0111] (96)实施方案(95)的方法,其中接受者是肾移植接受者。

[0112] (97)实施方案(96)的方法,其中接受者具有以下特征中的一种或多种:(a)在移植后60天内具有≥40mL/min/1.73m^{2}的移植后eGFR;(b)尿量增加50%;(c)在移植后的前7天内血清肌酐降低50%;或(d)对在有或没有血浆去除术的情况下使用IVIg的治疗是难治性的。

[0113] (98)实施方案(71)-(97)中任一项的方法,其中受试者先前已经用IVIg治疗并且任选地进一步用血浆去除术和/或利妥昔单抗和/或皮质类固醇治疗,或者其中受试者先前已使用以下进行治疗:(a)在有或没有血浆去除术的情况下和在有或没有利妥昔单抗的情况下的IVIg;或(b)在有或没有IVIg的情况下的皮质类固醇和神经钙蛋白抑制剂。

[0114] (99)实施方案(71)-(98)中任一项的方法,其中使用C1-INH治疗受试者作为使用IVIg和任选地进一步使用血浆去除术和/或利妥昔单抗和/或皮质类固醇的治疗的辅助,或作为使用以下一种或多种方案的治疗的辅助:(a)在有或没有血浆去除术的情况下和在有或没有利妥昔单抗的情况下的IVIg;或(b)在有或没有IVIg的情况下的皮质类固醇和神经钙蛋白抑制剂。

[0115] (100)实施方案(71)-(99)中任一项的方法,其中该方法在移植后开始,例如在移植后超过三个月开始。

[0116] (101)实施方案(71)-(100)中任一项的方法,其中该方法在移植前开始。

[0117] (102)实施方案(71)-(101)的方法,其中该方法在移植的4周内开始。

[0118] (103)实施方案(71)-(102)中任一项的方法,其中抗体介导的排斥反应是难治性抗体介导的排斥反应。

[0119] (104)实施方案(71)-(103)中任一项的方法,其中抗体介导的排斥反应是活动性抗体介导的排斥反应。

[0120] (105)实施方案(71)-(104)中任一项的方法,其中抗体介导的排斥反应是慢性活动性抗体介导的排斥反应。

[0121] (106)实施方案(71)-(105)中任一项的方法,其中除了施用C1-INH之外还施用

IVIg。

[0122] (107)实施方案(71)-(106)的方法,其中每3至5周以输注形式施用IVIg,其中每次输注包含0.1至2g/kg IVIg。

[0123] (108)实施方案(71)-(107)中任一项的方法,其中至少一些sc剂量是由接受者自行施用的。

[0124] (109)实施方案(71)-(108)中任一项的方法,其中不向接受者施用静脉内剂量的C1-INH。

[0125] 本发明还可以涉及用于本文描述的任何方法的C1-INH。进一步的实施方案提供于本公开内容中作为一个整体。

附图说明

[0126] 图1:实施例1的研究设计的示意图。在最初的13天内,对每个受试者静脉内施用5个iv剂量的C1-INH(60IU/kg)。此后,对每个受试者皮下施用C1-INH(60IU/kg,每周约两次)持续10周。实施例2的治疗期1具有类似的设计。

[0127] 图2:根据实施例2的临床试验的设计。临床试验包括开放标记的治疗期1和双盲治疗期2。

[0128] 图3显示了基线(左)和治疗期1结束时的平均eGFR(第11周和第12周值的平均值,中间),以及从基线到如实施例1中所述的治疗期1结束的eGFR的平均变化。棒表示平均值的标准误差(SEM)。

[0129] 详细描述

[0130] 本文使用的标题仅用于组织目的,不应被解释为限制所描述的主题。本文引用的所有参考文献,包括专利申请和出版物,出于任何目的通过引用整体并入本文。如果通过引用并入的文件与说明书中包含的发明相矛盾,则说明书取代任何矛盾的材料。

[0131] 定义

[0132] 除非另有定义,与本发明相关的科学和技术术语应具有本领域普通技术人员通常理解的含义。

[0133] 除非另有说明,使用国际单位制(SI)作为单位。此外,任何浓度范围、百分比范围、比例范围或整数范围应被理解为包括在所述范围内的任何整数的值,并且在适当时,包括其分数(例如整数的十分之一和百分之一)。

[0134] 在本申请中,除非另有说明,“或”的使用意指“和/或”。此外,除非上下文另有要求,单数术语应包括复数,复数术语应包括单数。

[0135] 如根据本公开内容所使用的,除非另有说明,以下术语应理解为具有以下含义:

[0136] “每周约一次”、“每周约两次”和“每周约三次”是指各自的施用频率,其中术语“约”表示其涉及已四舍五入为整数的平均频率(整数“1”表示每周一次,整数“2”表示每周两次,等等)。例如,如果每周施用2个剂量,持续2周,那么这恰好对应于每周两次,这包含在“两周内每周约两次”中。如果改为在第一周施用2个剂量,并且在第二周施用1个剂量,那么这对应于平均每周1.5个剂量,这也包含在短语“两周内每周约两次”中(因为1.5四舍五入为下一个更高的整数2)。在数周的时间段内“每周约两次至约三次”的给药范围包括以每周平均数量的剂量施用,该平均数量四舍五入为每周2至3个剂量之间(例如每周1.5至3.4个

剂量)。

[0137] “施用”是指使用本领域技术人员已知的各种方法和递送系统中的任一种将包含药物的制剂物理引入受试者。药物的一般施用途径包括静脉内、肌肉内、皮下、腹膜内、脊髓或其他肠胃外施用途径,例如通过注射。施用可以进行例如一次、多次和/或在一个或多个延长的时期内进行。“静脉内”施用意指施用到受试者的静脉中,特别是通过注射。“皮下”施用意指施用到受试者的皮下组织中,特别是通过注射。术语“注射”还包括长时间内的注射(输注)。皮下施用的部位可包括上臂、腹部、大腿、上背部和臀部。

[0138] “抗体介导的排斥反应”或“AMR”是指由于供体特异性抗体(DSA)针对移植细胞或组织的作用而导致接受者的移植物排斥反应。供体特异性抗体可以例如针对供体特异性HLA分子、血型抗原(ABO)-同种凝集素和/或同种异体移植物的内皮细胞抗原。AMR可根据Banff分类法分类为“活动性AMR”或“慢性活动性AMR”。诊断活动性AMR和慢性活动性AMR的标准在修改的Banff 2017AMR分类法中定义(Haas等人,Am.J.Transplant.2018;18(2):293-307;Roufosse等人,Transplantation.2018;102(11):1795-1814)。如本文所用,术语“急性AMR”、“急性/活动性AMR”和“活动性AMR”可互换使用。术语“慢性AMR”和“慢性活动性AMR”也可以互换使用。

[0139] 如本文所用,术语“难治性AMR”或“rAMR”是指在没有补体抑制剂例如C1-INH的情况下响应于使用免疫调节剂/免疫抑制剂的治疗未显示器官功能改善的AMR。通常,当常规疗法不成功时,AMR被认为是难治性的。例如,常规疗法可以是未使用C1-INH的标准护理治疗(SOC)。例如,为了确定肾脏的器官功能改善的缺失,可通过本领域技术人员已知的方法评估肾功能,例如通过考虑eGFR。在一些实施方案中,难治性AMR(rAMR)是指未显示响应于疗法的器官功能改善的AMR,所述疗法包括任选地在使用血浆去除术的情况下施用IVIg(不施用C1-INH)。

[0140] 根据本发明,术语“C1抑制剂”或“C1-INH”是指用作丝氨酸蛋白酶抑制剂并抑制与补体系统相关(例如蛋白酶C1r和C1s以及MASP-1和MASP-2)、与激肽释放酶-激肽系统相关(例如血浆激肽释放酶和因子XIIa)以及与凝血系统相关(例如因子Xla和因子XIIa)的蛋白酶的蛋白质或其片段。关于C1-INH的结构和功能的进一步公开,参见US 4,915,945,US 5,939,389,US 6,248,365,US 7,053,176,和WO 2007/073186,在此将其全文并入本文。

[0141] “人C1-INH”或“hC1-INH”是指包含与在人中天然存在(在人血液中循环)的C1抑制剂的氨基酸序列相同或基本相同的氨基酸序列的蛋白质。人C1-INH可以是从人分离的C1抑制剂,例如从人血浆中获得(人血浆来源的C1-INH,也称为“pdC1-INH”)。然而,术语人C1-INH也可以指包含与天然存在于人中的C1抑制剂相同或基本相同的氨基酸序列的重组C1抑制剂,其不是从人中分离出来的,而是重组产生的,例如通过将重组DNA转染到宿主细胞中。在这样的重组C1抑制剂中,天然存在的人C1抑制剂的氨基酸序列也可以与半衰期延长部分融合。人C1-INH的一些制剂可在商品名**Berinert®**(血浆来源)、**Cinryze®**(血浆来源)或**Ruconest®**(重组)下商购获得。在一些实施方案中,人C1-INH是由与人中天然存在于的C1抑制剂的氨基酸序列相同的氨基酸序列组成的蛋白质。

[0142] 如本文所理解的“天”涉及24小时的时间跨度,特别是从一个午夜计算到下一个午夜,其中进行治疗的位置的时区确定午夜。一周、一个月或一年被分成这样的天。优选地,术语天和“日历天”可以互换使用。如果药物在2天内施用,这并不一定意味着两次施用之间已

经过去24小时，而是第一个剂量在第1(日历)天施用，并且最后一个剂量在第2(日历)天施用。但是，本领域的技术人员通常将在一天中的约同一时间施用药物，例如在患者访问期间的每天早上8:00至10:00之间。“周”等于7天，“月”在本文定义为28天(4周)。

[0143] C1-INH的“剂量”是指在某一时间例如作为在某一天施用的静脉内或皮下注射服用的一定量的C1-INH。在一些情况下，剂量的施用可能需要大量时间，例如在几个小时内。在其他情况下，注射花费较少的时间，例如在几分钟到一小时内。“IU/kg”、“mg/kg”或“g/kg”的任何提及是指相对于接受药物的受试者的体重(单位为kg)的药物的量(单位为U、mg或g)。应该注意的是，如果提供了剂量的量，则实际施用量可以四舍五入到最接近的实际体积，并且对于重构溶液，这通常可能对应于施用整毫升溶液(而不是分数)，例如，代替9.5mL或10.2mL，在这两种情况下，最接近的实际体积都是10mL。此外，实际施用的体积也可以取整到最接近的较低实际体积，这涉及从实际体积向下取整的体积(以避免任何高于计算剂量的剂量)。

[0144] C1-INH的“iv剂量”是指静脉内施用的剂量，即该术语不仅指剂量本身，还定义其施用方式。类似地，C1-INH的“sc剂量”是皮下施用的剂量。因此，术语“iv剂量”可与“静脉内施用的剂量”互换使用，并且“sc剂量”可与“皮下施用的剂量”互换使用。不同的前缀“iv”/“sc”并不一定意味着剂量在施用方式之外的任何其他方面不同。包含在iv剂量和sc剂量中的制剂可以是相同的或者它们可以例如关于体积、重量、量、活性成分的浓度和赋形剂不同，除非另有说明。除非另有说明，术语“iv剂量”和“sc剂量”在本文中用于包含C1-INH的剂量(例如，药物X的iv剂量)。

[0145] IVIg(静脉内免疫球蛋白)是指静脉内施用的免疫球蛋白。在一些情况下，IVIg可能需要几个小时来施用，因此，IVIg可以在几个小时内例如在为了患者的方便和舒适根据需要定期休息的情况下施用。

[0146] 如本文在“在一定时间段内”的上下文中使用的“内”描述药物施用的持续时间，例如“在5天内”或“在10周内”的药物施用。在此上下文中，第一个剂量的药物的施用标志着第一天，最后一个剂量的药物的施用标志着最后一天，并且持续时间由从第一天到最后一天计算的天数给出，其中在此上下文中，施用方式也可以表征药物。例如，“在5天内iv剂量”的施用可以指在第1天和第5天静脉内施用2个剂量，或在第1、3和5天静脉内施用3个剂量，或在第1、2、3、4、5天静脉内施用5个剂量(非详尽列表)。在一定数量的周数内给予药物时这同样适用，例如，第一个剂量的药物的施用标志着第一周，最后一个剂量的药物的施用标志着最后一周(无需指定该周的具体天)，和持续时间由从第一周到最后一周计算的周数给出。

[0147] “有效量”是指当用于治疗疾病或病症时足以实现有益效果的药物的量。这可能是在疾病或病症发作后消除、减轻或减缓疾病或病症和/或与其相关的症状或降低疾病或病症和/或与其相关的症状的风险、预防或延迟疾病或病症和/或与其相关的症状的发作的药物的量。有效量还可以指在实现所需治疗或预防效果所需的剂量和时间段内有效的量。治疗效果可以是消除、减轻或减缓现有疾病或病症或降低其严重程度。预防作用可以是降低目前未患有疾病或病症的受试者将在未来发展疾病或病症或疾病或病症的症状和/或体征的风险、预防或延迟目前未患有疾病或病症的受试者将在未来发展疾病或病症或疾病或病症的症状和/或体征。如本文所用，疾病或病症可以是AMR。

[0148] “估计的肾小球滤过率”(eGFR)是基于各种因素(血清肌酐、年龄、种族和性别)以

考虑受试者之间的某些差异来确定的。它可以用MDRD公式计算。以下IDMS可追踪MDRD公式可用于确定受试者的eGFR(Levey等人,Ann.Intern.Med.2009;150(9):604-612):

[0149] $$eGFR = 175 \times (S_{cr}^{-1.154}) \times (年龄^{-0.203}) \times (0.742, 如果是雌性) \times (1.212, 如果是黑人)。$$

[0150] 血清肌酐S_{cr}以mg/dL表示,受试者的年龄以年表示。eGFR表示为每1.73m^2患者体表面积(BSA)的mL/min。

[0151] 术语“受试者”和“患者”是指人。如本文所用的受试者或患者可指接受移植的人(“移植接受者”或“接受者”),例如“同种异体移植接受者”或“器官移植接受者”。如本文所用的受试者或患者或接受者还可以指计划接受移植和/或将接受移植的人,例如将在一个月或一周内接受器官移植或同种异体移植物移植的人。

[0152] 如本文所用,“同种异体移植物”是来自相同物种的遗传上不同的供体的细胞、组织或一个或多个器官的移植物。“移植”是指器官、组织或细胞的移植。“器官移植”是指完整或基本上完整的器官的移植。在一些实施方案中,移植接受者可以接受同种异体移植物。在其他实施方案中,移植接受者可以接受“异种移植物”,其是来自不同物种(例如猪或其他哺乳动物)的供体的细胞、组织或一个或多个器官的移植物。在一些实施方案中,移植物是实体器官,例如肾脏。

[0153] 如本文所用,“标准治疗”(SOC)是指用一种或多种免疫调节剂/免疫抑制剂进行的治疗。在一些实施方案中,免疫调节剂/免疫抑制剂选自静脉内免疫球蛋白(IVIg)、抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)、吗替麦考酚酯(MMF)、环孢菌素、皮质类固醇(例如甲泼尼龙、泼尼松)、神经钙蛋白抑制剂(例如他克莫司)、硼替佐米和抗胸腺细胞球蛋白(ATG)。在一些情况下,它们抑制B细胞或T细胞活性(例如,通过减少分裂或向细胞发出信号或耗竭细胞)。此外,SOC治疗可包括血浆去除术和/或免疫吸附。SOC治疗可以包括施用IVIg。SOC治疗可以包括在有或没有血浆去除术和/或利妥昔单抗的情况下施用IVIg。例如,SOC治疗可以是根据需要任选地在使用血浆去除术和任选地利妥昔单抗的情况下IVIg的施用。在某些情况下,一种或多种皮质类固醇和神经钙蛋白抑制剂可以与IVIg一起施用或代替IVIg施用。在一些情况下,在使用血浆去除术的情况下施用的IVIg量(例如100mg/kg)低于在没有血浆去除术的情况下的量(例如1或2g/kg)。术语SOC治疗不包括C1-INH的施用,但有可能根据本文所述的给药方案与SOC治疗平行地施用C1-INH,除非另有说明。例如,在一些实施方案中,可以在不施用C1-INH的情况下用SOC治疗患者,但是如果单独的SOC治疗不成功,可以在根据本文所述的给药方案平行施用C1-INH作为附加疗法以外,继续SOC治疗。在其他情况下,C1-INH可作为SOC治疗的辅助进行施用。

[0154] 如本文所用,术语“治疗”、“医治”或“疗治”可指施用药物(i)以减少或消除特定疾病或病症的至少一种症状或体征,或(ii)减缓、缓解或阻止特定疾病或病症的进展,或(iii)延迟、阻碍或阻止特定疾病或病症的发展。因此,术语“治疗”、“医治”或“疗治”可指用药物对疾病或病症的治疗性治疗以及预防性治疗(也称为预防)。“治疗性治疗”和“治疗性医治”是指已存在的疾病或病症的治疗,即在疾病或病症发作后的治疗,并且其目的是消除、减轻或减缓已存在的疾病或病症,或减少其的严重程度。相比之下,“预防性治疗”、“预防”、“防止”或“阻止”是指针对疾病或病症的一种类型的治疗,其旨在降低目前未患有该疾

病或病症的受试者将在未来发展该疾病或病症或其症状或体征的风险、预防或延迟目前未患有该疾病或病症的受试者将在未来发展该疾病或病症或其症状或体征，特别是在AMR发作之前诸如移植的事件之后。如本文所用，“长期治疗”是指具有2个月或更长时间的相对长的持续时间的治疗，并且甚至可能持续数年。

[0155] C1-INH的一个“单位”(“U”)相当于健康供体的1mL新鲜柠檬酸盐血浆中的C1-INH活性。C1-INH也可以用“国际单位”(“IU”)来确定。这些国际单位基于当前世界卫生组织(WHO)的C1-INH浓缩物标准(NIBSC代码:08/256)，该标准在使用当地正常人血浆库的国际合作研究中进行了校准。U和IU在本文中是等效的并且可以互换使用。

[0156] 对于以上定义的术语，其语法变体并未在所有情况下都明确讨论，但应理解，即使未明确提及，定义也相应地适用于任何语法变体。此外，以上定义的术语可以通过参考整个说明书来更完整地定义。

[0157] AMR的治疗

[0158] 本公开内容包括治疗移植接受者受试者中的抗体介导的排斥反应的方法。本文的一些方法包括根据具有以下顺序的以下步骤的方案向受试者施用C1-INH:(a)静脉内施用一个或多个iv剂量的C1-INH,(b)在数周例如至少10周内皮下施用至少10个sc剂量的C1-INH,其中每周施用至少一个sc剂量。在一些实施方案中,C1-INH的iv剂量为40至240IU/kg,例如40至180IU/kg,例如40至120IU/kg,例如40至90IU/kg,例如60至200IU/kg,例如60至180IU/kg,例如90至200IU/kg,例如90至180IU/kg,例如120至200IU/kg,或例如120至180IU/kg。在一些实施方案中,iv剂量为40至180IU/kg。在一些实施方案中,iv剂量为40至90IU/kg。在一些实施方案中,C1-INH的sc剂量是40至240IU/kg,例如40-120IU/kg,例如40-90IU/kg,例如60至200IU/kg,例如60至180IU/kg,例如90至200IU/kg,例如90至180IU/kg,例如120至200IU/kg,或例如120至180IU/kg。在一些实施方案中,sc剂量为40至180IU/kg。在一些实施方案中,iv剂量和sc剂量均为40至180IU/kg。在一些实施方案中,sc剂量为40至90IU/kg。在一些实施方案中,iv剂量和sc剂量均为40至90IU/kg。

[0159] 本公开内容还包括治疗移植接受者受试者中的抗体介导的排斥反应的方法,包括根据具有以下顺序的以下步骤的方案向受试者施用C1-INH:(a)在4至16天内静脉内施用3至10个iv剂量,(b)在10周或更长时间内每周约两次或三次皮下施用至少20个sc剂量的C1-INH。在一些实施方案中,iv剂量和/或sc剂量为40至120IU/kg。

[0160] 本公开内容还包括治疗移植接受者受试者中的抗体介导的排斥反应的方法,包括根据具有以下顺序的以下步骤的方案向受试者施用C1-INH:(a)静脉内施用3至10个iv剂量,各自具有2,500至8,500IU C1-INH,(b)在10周或更长时间内每周约两次或三次皮下施用至少20个sc剂量,各自包含2,500至8,500IU C1-INH。

[0161] 本公开内容还包括治疗移植接受者受试者中的抗体介导的排斥反应的方法,包括根据具有以下顺序的以下步骤的方案向受试者施用C1-INH:(a)在2至21天内以分次iv剂量静脉内施用总量为7,000至36,000IU的C1-INH,(b)在至少10周内以分次sc剂量皮下施用至少50,000IU C1-INH的量,其中每周施用至少一个sc剂量。

[0162] 其他方法包括治疗移植接受者中的抗体介导的排斥反应,包括在至少10周内皮下施用C1-INH,其中每周施用至少一个sc剂量。在一些方法中,仅皮下施用C1-INH。

[0163] 进一步的示例性实施方案包括治疗移植接受者受试者中的抗体介导的排斥反应

的方法,包括仅根据步骤(b)通过在至少10周内向受试者皮下施用至少10个sc剂量的40至200IU/kg,例如40至180IU/kg,例如40-120IU/kg,例如40-90IU/kg,例如60至200IU/kg,例如60至180IU/kg,例如90至200IU/kg,例如90至180IU/kg,例如120至200IU/kg,或例如120至180IU/kg C1-INH来施用C1-INH,其中每周施用至少一个sc剂量。在这种选择性的治疗方法中,没有步骤(a),并且所有的C1-INH都是皮下施用的。

[0164] 本公开内容还包括改善接受肾同种异体移植物(例如肾移植)的受试者中的肾功能或eGFR的方法,包括根据具有以下步骤的方案向受试者施用C1-INH:(a)静脉内施用一个或多个iv剂量的40至200IU/kg,例如40至180IU/kg,例如40至120IU/kg,例如40至90IU/kg,例如60至200IU/kg,例如60至180IU/kg,例如90至200IU/kg,例如90至180IU/kg,例如120至200IU/kg,或例如120至180IU/kg C1-INH,(b)在至少10周内皮下施用至少10个sc剂量的40至200IU/kg,例如40至180IU/kg,例如40-120IU/kg,例如40-90IU/kg,例如60至200IU/kg,例如60至180IU/kg,例如90至200IU/kg,例如90至180IU/kg,例如120至200IU/kg,或例如120至180IU/kgIU/kg C1-INH,其中每周施用至少1个sc剂量。

[0165] 本公开内容还包括治疗移植接受者中的抗体介导的排斥反应的方法,包括皮下施用C1-INH,任选地以40至200IU/kg,例如40至180IU/kg,例如40-120IU/kg,例如40-90IU/kg,例如60至200IU/kg,例如60至180IU/kg,例如90至200IU/kg,例如90至180IU/kg,例如120至200IU/kg,或例如120至180IU/kg的剂量。在一些实施方案中,C1-INH每周至少给予一次持续持续至少10周。在一些实施方案中,C1-INH被给予作为SOC治疗的辅助。在一些实施方案中,在有或没有血浆去除术以及有或没有利妥昔单抗的IVIg以外给予C1-INH。在一些实施方案中,C1-INH被给予作为包括有或没有IVIg的皮质类固醇和神经钙蛋白抑制剂的治疗的辅助。在一些这样的实施方案中,不向接受者施用静脉内C1-INH。

[0166] 下面显示的关于在步骤(a)中静脉内施用C1-INH的信息不适用于仅包括皮下施用C1-INH而没有静脉施用C1-INH的额外步骤的方法。

[0167] 在任何上述方法中,受试者可以是同种异体移植物移植接受者,例如移植接受者,例如肾、肺、心、肝、肠或胰腺移植接受者。这些方法可以在预定的移植之前或在移植发生之后开始。下面进一步讨论上述方法的实施方案。

[0168] 在一些实施方案中,C1-INH是人C1-INH。在一些实施方案中,人C1-INH是人血浆来源的C1-INH(pdC1-INH)。在一些实施方案中,人C1-INH是重组C1-INH。在一些实施方案中,C1-INH抑制蛋白酶C1r和C1s以及MASP-1和MASP-2。

[0169] 在一些实施方案中,C1-INH在静脉内施用至成人后具有至少10小时、至少20小时或至少30小时的平均半衰期。在一些实施方案中,C1-INH在静脉内施用至成人后具有20至90小时的平均半衰期。在一些实施方案中,C1-INH在静脉内施用至成人后具有40至80小时的平均半衰期。在一些实施方案中,C1-INH是一种在静脉内施用至成人后具有超过60小时的半衰期的融合蛋白。

[0170] 在一些实施方案中,C1-INH包含融合配偶体。在一些实施方案中,将与天然存在于人中的C1抑制剂相同或基本相同的氨基酸序列连接至融合配偶体。在一些实施方案中,融合配偶体包含半衰期增强多肽(HLEP)。在一些实施方案中,半衰期增强多肽融合至与天然存在于人中的C1抑制剂相同或基本相同的氨基酸序列的C端。在一些实施方案中,半衰期增强多肽包含XTEN序列。在一些实施方案中,XTEN融合到与天然存在于人中的C1抑制剂相同

或基本相同的氨基酸序列的C端。在一些实施方案中，半衰期增强多肽选自白蛋白、afamin、甲胎蛋白、维生素D结合蛋白、人白蛋白、XTEN序列、C端肽(CTP)、免疫球蛋白和IgG的Fc。例如，半衰期增强多肽可以是白蛋白或其变体。在一些实施方案中，半衰期增强多肽包含白蛋白或其变体。在一些实施方案中，白蛋白变体包括人白蛋白(HA)的部分或全部特定结构域。白蛋白变体可包括氨基酸取代、缺失或添加，保守或非保守取代，其中此类改变基本上不改变赋予半衰期增强多肽的治疗活性的活性位点或活性结构域。这些变体可以共有来自人白蛋白(HA)序列的约70％、或约75％、或约80％、或约85％、或约90％、或约91％、或约92％、或约93％、或约94％、或约95％、或约96％、或约97％、或约98％或约99％的同一性。在一个实例中，白蛋白变体是一个片段。在一个实例中，白蛋白变体包含至少一个白蛋白结构域和/或那些结构域的片段。在一些实施方案中，半衰期增强多肽是免疫球蛋白(Ig)或功能片段或其变体，例如Fc区或一个或多个Ig恒定结构域。在一个实例中，Ig包含Fc区或免疫球蛋白恒定结构域的部分。恒定区可以是IgM、IgG、IgD、IgA或IgE免疫球蛋白的恒定区。在一个实例中，治疗性多肽部分通过抗体的铰链区或肽接头(其可以是可切割的)连接至Ig。将治疗性蛋白质融合到免疫球蛋白恒定区以延长治疗性蛋白质的体内半衰期的方法是本领域已知的并且描述于例如US2004/0087778、WO2005/001025、WO2005/063808、WO2003/076567、WO2005/000892、WO2004/101740、US6,403,077。在一个实例中，半衰期增强多肽是免疫球蛋白区域。例如，免疫球蛋白区域是Fc结构域，或免疫球蛋白的Fc片段，和/或其变体。在一些实施方案中，天然存在于人中的C1抑制剂的氨基酸序列作为HLEP与Fc结构域或免疫球蛋白恒定区部分融合。在一些实施方案中，上述融合蛋白被制备为在原核或真核宿主细胞中表达的重组分子。例如，融合蛋白可以在细菌、或酵母、或植物、或动物(包括昆虫)或人细胞系或转基因动物中制备。在原核或真核细胞中表达融合蛋白的方法是本领域已知的并且描述于例如WO2008/098720中。WO2016/070156中提供了基于C1-INH的融合蛋白的一些变体。在一些实施方案中，融合蛋白的半衰期在静脉内施用时至少与血浆来源的C1-INH的半衰期一样长。在一些实施方案中，融合蛋白的半衰期在静脉内施用时比血浆来源的C1-INH的半衰期更长，但不超过其两倍。

[0171] 在包括(a)静脉内和(b)皮下施用的一些实施方案中，在步骤(a)中施用至少2个或至少3个iv剂量的C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(a)中施用少于15或少于10个iv剂量或少于5个iv剂量的C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(a)中施用1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个iv剂量的C1-INH。

[0172] 在一些实施方案中，在步骤(a)中在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23天内静脉内施用至少2个iv剂量的C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(a)中在少于22天、少于17天或少于14天内施用iv剂量的C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(a)中在至少2天或至少3天内施用iv剂量。

[0173] 在一些实施方案中，在步骤(a)中在2至21天内施用至少2个iv剂量的C1-INH。在一些实施方案中，步骤(a)包括在2至21天内静脉内施用至少2个iv剂量的40至180IU/kg C1-INH。在一些实施方案中，在2至21天内施用至少3个iv剂量的C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(a)中在2至21天内施用3至10个iv剂量的C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(a)中在2至21天内施用3至5个iv剂量的C1-INH。

[0174] 在一些实施方案中，在步骤(a)中在4至16天内施用至少2个iv剂量的C1-INH。在一

些实施方案中，在步骤(a)中在4至16天内施用3至10个iv剂量的C1-INH。因此，在一些实施方案中，步骤(a)包括在4至16天内静脉内施用3至10个iv剂量的40至180IU/kg C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(a)中在4至16天内施用3至5个iv剂量的C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(a)中在7至13天内施用3至10个iv剂量的C1-INH。

[0175] 在一些实施方案中，在步骤(a)中在7至13天内施用至少2个iv剂量的C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(a)中在7至13天内施用3至5个iv剂量的C1-INH。因此，在一些实施方案中，步骤(a)包括在7至13天内静脉内施用3至5个iv剂量的40至180IU/kg C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(a)中在13天内施用3个iv剂量的C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(a)中在13天内施用4个iv剂量的C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(a)中在13天内施用5个iv剂量的C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(a)中在10天内施用3个iv剂量的C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(a)中在10天内施用4个iv剂量的C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(a)中在10天内施用5个iv剂量的C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(a)中在7天内施用5个iv剂量的C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(a)中在7天内施用4个iv剂量的C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(a)中在7天内施用3个iv剂量的C1-INH。

[0176] 在一些实施方案中，在步骤(a)中每两天、三天或四天施用iv剂量。在一些实施方案中，步骤(a)包括向受试者静脉内施用至少2个iv剂量的40至180IU/kg C1-INH，其中iv剂量每两天或三天或四天施用。

[0177] 在一些实施方案中，在步骤(a)中在iv剂量的C1-INH的每次施用之间至少有一天没有施用iv剂量的C1-INH。在一些实施方案中，步骤(a)包括向受试者静脉内施用至少2个iv剂量的40至180IU/kg C1-INH，其中在C1-INH的iv剂量中的一个的每次施用之间至少有一天没有施用C1-INH的iv剂量中的一个。在一些实施方案中，在C1-INH的iv剂量中的一个的每次施用之间至少有2天没有施用C1-INH的iv剂量中的一个。例如，施用可以在第1、4、13天进行，并且这意味着在第1天和第4天之间以及在第4天和第13天之间至少有2天没有施用C1-INH。

[0178] 在一些实施方案中，在步骤(a)中静脉内施用7,000至36,000IU C1-INH的总量。在一些实施方案中，在步骤(a)中施用小于40,000IU C1-INH或小于30,000IU C1-INH的总量。在一些实施方案中，在步骤(a)中施用超过5,000IU C1-INH或超过10,000IU C1-INH的总量。在一些实施方案中，在步骤(a)中静脉内施用10,000至30,000IU C1-INH的总量。在一些实施方案中，在步骤(a)中静脉内施用13,000至25,000IU C1-INH的总量。

[0179] 在一些实施方案中，当如本文所述静脉内和皮下施用时，步骤(a)和(b)中施用的C1-INH的组合量是治疗抗体介导的排斥反应的有效量。在一些实施方案中，步骤(b)中施用的C1-INH的量是治疗抗体介导的排斥反应的有效量。

[0180] 在一些实施方案中，每周皮下施用4,000至15,000IU C1-INH的量。在一个实施方案中，皮下施用包括在至少10周内向受试者皮下施用至少10个sc剂量的40至180IU/kg C1-INH，其中每周皮下施用4,000至15,000IU C1-INH的量。在一些实施方案中，在皮下施用期间每周施用4,000至10,000IU C1-INH的量。在一些实施方案中，在皮下施用期间每周施用5,000至9,000IU C1-INH的量。

[0181] 在一些实施方案中，在皮下施用期间每周施用80至360IU/kg C1-INH的量，例如分为40至180IU/kg的2个每周sc剂量。在一些实施方案中，在皮下施用期间每周施用80至

240IU/kg C1-INH的量，例如分为40至120IU/kg的2个每周sc剂量。在一些实施方案中，在皮下施用期间每周施用80至180IU/kg C1-INH的量，例如分为40至90IU/kg的2个每周sc剂量。在一些实施方案中，在皮下施用期间每周施用80至160IU/kg C1-INH的量，例如分为40至80IU/kg的2个每周sc剂量。在一些实施方案中，在皮下施用期间每周施用80至140IU/kg C1-INH的量，例如分为40至70IU/kg的2个每周sc剂量。在一些实施方案中，在皮下施用期间每周施用100至160IU/kg C1-INH的量，例如分为50至80IU/kg的2个每周sc剂量。在一些实施方案中，在皮下施用期间每周施用100至140IU/kg C1-INH的量，例如分为50至70IU/kg的2个每周sc剂量。

[0182] 在一些实施方案中，每个iv剂量和/或每个sc剂量包含40至240IU/kg C1-INH。在一些实施方案中，每个iv剂量和/或每个sc剂量包含40至180IU/kg C1-INH。在一些实施方案中，每个iv剂量和/或每个sc剂量包含40至120IU/kg C1-INH。在一些实施方案中，每个iv剂量和/或每个sc剂量包含40至100IU/kg C1-INH。在一些实施方案中，每个iv剂量和/或每个sc剂量包含40至90IU/kg C1-INH。在一些实施方案中，每个iv剂量和/或每个sc剂量包含40至80IU/kg C1-INH。在一些实施方案中，每个iv剂量和/或每个sc剂量包含50至70IU/kg C1-INH。在一些实施方案中，每个iv剂量和/或每个sc剂量包含40、45、50、55、65、70、75、80、85、90、100、110或120IU/kg C1-INH。在一些实施方案中，每个iv剂量和/或每个sc剂量包含60IU/kg C1-INH。

[0183] 在一些实施方案中，每个iv剂量和/或每个sc剂量包含2,500至8,500IU/kg C1-INH。在一些实施方案中，每个iv剂量和/或每个sc剂量包含2,500至5,500IU/kg C1-INH。

[0184] 在一些实施方案中，在完成步骤(b)后，受试者至少1个月、至少2个月、至少3个月或至少6个月不接受C1-INH。在一些实施方案中，在完成步骤(b)之后，受试者不再接受C1-INH作为本文公开的治疗过程的一部分。

[0185] 在一些实施方案中，所有C1-INH都在步骤(a)和(b)中施用，并且除此之外该方法不包括施用C1-INH。在一些实施方案中，所有静脉内施用的C1-INH在步骤(a)和(b)中施用，并且所有皮下施用的C1-INH在步骤(b)中施用。

[0186] 在一些实施方案中，C1-INH包括在步骤(b)之后的步骤(c)中C1-INH的额外施用。该步骤(c)也可称为再治疗步骤。在一些实施方案中，步骤(c)是步骤(b)的重复。在一些实施方案中，任选的步骤(c)具有与步骤(b)相同的每sc剂量的C1-INH量、相同的施用频率和相同的皮下施用方式，但可以包括与步骤(b)相比在更短或更长的时间段内施用更高或更低量的C1-INH。在一些实施方案中，步骤(c)可具有比步骤(b)更高或更低的每sc剂量的C1-INH量。在停止C1-INH施用后很快复发的情况下，再治疗可以是有用的。在一些实施方案中，在步骤(b)和(c)之间有至少1周或至少1个月没有施用C1-INH。在一些实施方案中，步骤(b)可以包括任选的再治疗阶段。

[0187] 在一些实施方案中，每周约一次、每周约两次、每周约三次或每周约四次施用C1-INH的sc剂量。在一些实施方案中，在步骤(b)中每周约两次施用sc剂量。在一些实施方案中，在步骤(b)中每周约三次施用sc剂量。在一些实施方案中，在步骤(b)中每周约一次施用sc剂量。在一些实施方案中，在步骤(b)中每周两次施用sc剂量。在一些实施方案中，在步骤(b)中每周三次施用sc剂量。在一些实施方案中在步骤(b)中每周一次施用sc剂量。

[0188] 在一些实施方案中，在皮下施用期间施用至少5个、至少10个、至少15个、至少20个

或至少25个包含C1-INH的sc剂量。在一些实施方案中，在皮下施用期间施用至少20个sc剂量的C1-INH。在步骤(a)和(b)中使用静脉内和皮下给药两者的一些实施方案中，在步骤(b)中施用的sc剂量数是在步骤(a)中施用的iv剂量数的至少2倍、至少3倍、至少4倍或至少5倍。在一些实施方案中，在步骤(b)中皮下施用的C1-INH是步骤(a)中静脉内施用的至少2倍、至少3倍、至少4倍或至少5倍。

[0189] 在一些实施方案中，施用sc剂量的时间段是施用iv剂量的时间段的至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍或至少10倍。在一些实施方案中，施用sc剂量的时间段是施用iv剂量的时间段的5倍。步骤(a)中静脉内施用C1-INH的持续时间也可被称为第一时间段，步骤(b)中皮下施用C1-INH的持续时间也可被称为第二时间段。因此，在一些实施方案中，第二时间段是第一时间段的至少2倍，至少3倍，至少4倍，至少5倍，至少6倍，至少7倍，至少8倍、至少9倍或至少10倍。在一个实施方案中，该方法包括以下步骤：(a)在第一时间段内静脉内施用一个或多个iv剂量的40至180IU/kg C1-INH，(b)在至少10周的第二时间段内皮下施用至少10个sc剂量的40至180IU/kg C1-INH，其中第二时间段至少是第一时间段的至少5倍。

[0190] 在一些实施方案中，皮下注射的C1-INH是静脉内注射的至少两倍。在一些实施方案中，步骤(b)中施用的C1-INH的量是步骤(a)中施用的C1-INH的量的至少两倍。在一些进一步的实施方案中，步骤(b)中皮下施用的C1-INH的量是步骤(a)中静脉内施用的C1-INH的量的至少两倍、至少三倍或至少四倍。

[0191] 在一些实施方案中，在步骤(a)和(b)中或在整个给药方案期间总共施用超过50,000IU C1-INH。在一些实施方案中，总共施用超过100,000IU C1-INH。在一些实施方案中，总共施用超过150,000IU C1-INH。在一些实施方案中，总共施用超过200,000IU C1-INH。

[0192] 在使用静脉内(步骤(a))和皮下(步骤(b))给药两者的一些实施方案中，在步骤(b)中皮下施用超过50,000IU C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(b)中皮下施用超过100,000IU C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(b)中皮下施用超过150,000IU C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(b)中皮下施用超过200,000IU C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(a)中静脉内施用7,000至36,000IU C1-INH的总量并且在步骤(b)中皮下施用超过50,000IU C1-INH的量。在一些实施方案中，在步骤(b)中皮下施用少于1,000,000IU C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(b)中皮下施用少于750,000IU C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(b)中皮下施用少于500,000IU C1-INH。在一些实施方案中，在步骤(b)中皮下施用的C1-INH的量没有上限并且皮下施用尽可能久地持续，例如直到受试者死亡或同种异体移植物丢失。

[0193] 在一些实施方案中，施用的制剂的C1-INH的浓度范围为50至1,500IU/mL，特别是在重构后。在一些实施方案中，施用期间C1-INH的浓度范围为100至1,000IU/mL，特别是200至800IU/mL或400至600IU/mL。例如，所施用的C1-INH制剂在重构后可具有500IU/mLC1-INH的浓度。

[0194] 在一些实施方案中，用于iv剂量和sc剂量的制剂是相同的。在一些实施方案中，iv剂量和sc剂量不同，例如关于C1-INH的浓度。在一些实施方案中，用于sc剂量的制剂具有比用于iv剂量的制剂更高的浓度。

[0195] 在一些实施方案中，每个iv剂量包含相同量的C1-INH，例如每个iv剂量可包含60IU/kg C1-INH。在一些实施方案中，每个sc剂量包含相同量的C1-INH，例如每个sc剂量可

包含60IU/kg C1-INH。在一些实施方案中,第一iv剂量可包含比随后的iv剂量更多的C1-INH,例如120IU/kg C1-INH的装载iv剂量随后是每次60IU/kg C1-INH的iv剂量。

[0196] 在一些实施方案中,每个iv剂量包含与每个sc剂量相同量的C1-INH。例如,静脉内和皮下注射的剂量都可以是每剂量60IU/kg C1-INH。在一些实施方案中,每个iv剂量的C1-INH的量与每个sc剂量的C1-INH的量相同,并且用于iv剂量和sc剂量的制剂也相同,即对于此类实施方案,iv剂量和sc剂量之间的唯一区别是施用方式。

[0197] 在一些实施方案中,受试者是同种异体移植物接受者。在一些实施方案中,受试者是异种移植物接受者。在一些实施方案中,受试者是移植接受者。在一些实施方案中,同种异体移植物选自肾脏(即肾脏同种异体移植物)、心脏、肝脏、肺、肠或胰腺。在一些实施方案中,同种异体移植物是心脏、肺或肾。在一些实施方案中,受试者是肾同种异体移植物接受者。在一些实施方案中,受试者在根据步骤(a)施用C1-INH之前至少一周或至少两周或至少三周或至少一个月接受了同种异体移植物。在一些实施方案中,受试者已被诊断患有AMR或处于AMR的风险中。

[0198] 在一些实施方案中,受试者是计划在未来接受同种异体移植物(特别是选自肾脏、心脏、肝脏、肺、肠或胰腺的同种异体移植物)的患者。例如,受试者可以是计划在接下来的一周或数周(例如,一到四个星期)或一天或数天内进行肾移植手术的患者。在手术前根据步骤(a)开始治疗可以是有益的,以防止手术后AMR的发生。在一些实施方案中,鉴于计划的移植手术,受试者处于未来发生AMR的风险中。

[0199] 在一些实施方案中,用C1-INH对受试者的治疗是在移植后超过三个月开始的。

[0200] 在一些实施方案中,移植是其中受试者接受肾同种异体移植物的手术。

[0201] 在一些实施方案中,该方法用于治疗性治疗抗体介导的排斥反应。在那些实施方案中的一些中,该方法用于治疗性治疗肾同种异体移植接受者中的抗体介导的排斥反应。在可选择的实施方案中,该方法用于预防抗体介导的排斥反应,例如,通过在移植后AMR症状发作之前施用C1-INH,或者可选择地,在移植之前施用C1-INH。

[0202] 在一些实施方案中,该方法用于治疗难治性抗体介导的排斥反应,特别是用于治疗性治疗难治性抗体介导的排斥反应。难治性抗体介导的排斥反应的治疗特别困难,因为考虑到先前不成功的SOC治疗,成功的机会通常较低。

[0203] 在一些实施方案中,该方法用于治疗活动性抗体介导的排斥反应。在一些实施方案中,该方法用于治疗慢性活动性抗体介导的排斥反应。

[0204] 在一些实施方案中,接受者在移植后遭受抗体介导的排斥反应。在一些实施方案中,接受者患有活动性抗体介导的排斥反应。在一些实施方案中,接受者患有慢性活动性抗体介导的排斥反应。

[0205] 在一些实施方案中,该方法用于长期治疗AMR。活动性AMR以及慢性活动性AMR可能受益于长期治疗。在一些实施方案中,该方法用于活动性AMR的长期治疗。在一些实施方案中,该方法用于慢性活动性AMR的长期治疗。在一些实施方案中,该方法用于难治性AMR的长期治疗。在长期治疗中,根据步骤(b)的施用可以持续数月或数年或持续尽可能长的时间,例如,直至受试者死亡或器官衰竭。例如,C1-INH的长期施用可能对移植物功能具有有益作用。

[0206] 在一些实施方案中,除了如本文所述的施用C1-INH之外还施用IVIg。在步骤(a)和

(b)中采用静脉内和皮下给药的一些实施方案中,除了本文所述的C1-INH的静脉内施用之外,还在步骤(a)中施用IVIg。在一些实施方案中,除了在步骤(b)中皮下施用C1-INH之外还施用IVIg。在一些实施方案中,除了C1-INH之外,还在步骤(a)以及步骤(b)中施用IVIg。在仅皮下施用C1-INH的一些实施方案中,IVIg与皮下C1-INH施用一起施用。在其他情况下,在至少一次IVIg施用后施用C1-INH。在一些实施方案中,每3至5周以输注形式施用IVIg。在一些实施方案中,每次输注包含0.05至3g/kg IVIg。在一些实施方案中,每次输注包含0.1至2g/kg IVIg。在一些实施方案中,至少一次输注包含50mg/kg至500mg/kg IVIg。在一些实施方案中,至少一次输注包含100mg/kg至200mg/kg IVIg。在一些实施方案中,至少一次输注包含1g/kg至3g/kg IVIg。在一些实施方案中,输注可在12至96小时内施用,特别是在24至48小时内施用。在一些实施方案中,IVIg在12至96小时内,特别是在24至48小时内,以多次输注施用以允许中断,例如以避免在受试者睡眠期间输注。在一些实施方案中,施用IVIg几天,其中每天在2-6小时内施用至少一次输注。当除了施用C1-INH之外还施用IVIg时,这并不一定意味着同时施用两种药物。例如,它们可以依次或同时施用。例如,IVIg可以在两个剂量的C1-INH施用之间的任何时间施用。然而,当除了施用C1-INH之外还施用IVIg时,两种疗法并行实施,即受试者将在相同的治疗期间(例如步骤(a)和/或(b)的治疗期间)接受两种药物。在一些实施方案中,IVIg的施用频率可能低于C1-INH。

[0207] 在一些进一步的实施方案中,在本文所述的C1-INH治疗开始之前实施没有C1-INH的施用的标准护理治疗。这尤其适用于因为单独的SOC治疗不成功而开始根据要求保护的发明的治疗的情况。在一些进一步的实施方案中,SOC治疗随后与使用C1-INH的治疗(例如根据步骤(a)和/或(b))平行继续进行。在一些实施方案中,根据步骤(a)和(b)的C1-INH的施用是对SOC的附加疗法以用于对于单独的SOC治疗难治性的AMR。在一些实施方案中,没有C1-INH的SOC可以是一线治疗,随后使用C1-INH的治疗以及SOC代表二线治疗,例如,较早地开始SOC并当根据步骤(a)和(b)施用C1-INH时,平行地继续SOC治疗。在一些实施方案中,没有C1-INH的SOC可以是一线治疗,随后在没有SOC的情况下使用C1-INH的治疗代表二线治疗。

[0208] 在同时进行静脉内和皮下施用的一些实施方案中,步骤(b)在步骤(a)之后。在一些实施方案中,在根据步骤(a)的最后一次iv剂量施用和根据步骤(b)的第一次sc剂量施用之间存在时间窗(没有C1-INH的任何施用)。在一些实施方案中,时间窗是12至96小时。在一些实施方案中,时间窗是18至72小时。在一些实施方案中,时间窗是24至48小时。

[0209] 在一些实施方案中,iv剂量由医疗保健专业人员施用。

[0210] 在一些实施方案中,至少一些sc剂量是在步骤(b)中由受试者自行施用的。在一些实施方案中,所有的sc剂量都是自行施用的,而在其他实施方案中,只有一些是或都不是自行施用的。那些非自行施用的sc剂量可以例如由保健专业人员施用。据估计,在约50%的失败移植物中可以检测到不依从性(Moreso等人,Transplant Research and Risk Management 2015;7:27-34),并且据进一步报道,对不依从性的担忧在移植物随后失败的患者中的记录频率是移植物未失败的患者中的记录频率的10倍(Sellarés al., Am.J.Transplant.2012;12(2):388-399)。自行施用的选择可能会增加受试者的依从率并增加同种异体移植物的存活率。

实施例

[0211] 下面讨论的实施例旨在纯粹是本发明的示例,并且不应被认为以任何方式限制本发明。已努力确保关于所用数字(例如,数量、持续时间等)的准确性,但应考虑一些实验误差和偏差。

[0212] 实施例1:用于评估人血浆来源的C1酯酶抑制剂作为标准治疗的补充用于治疗成人肾移植接受者中的抗体介导的排斥反应的12周内的疗效和安全性的研究。

[0213] 进行了用于评估人血浆来源的C1抑制剂作为标准治疗的补充用于治疗成人肾移植接受者中的抗体介导的排斥反应的疗效和安全性的研究。

[0214] 研究产品

[0215] pdC1-INH(500IU/mL)是根据ICH良好生产规范指南和当地监管要求制造的,并以冻干粉形式提供(每个一次性小瓶1,500IU C1-INH)。使用前,每个小瓶的C1-INH用3mL注射用水重构。重构后,C1-INH可以以500IU/mL的浓度用于静脉内或皮下施用。60IU/kg C1-INH相当于0.12mL/kg的体积。C1-INH的实际剂量向下取整到最接近的500IU,因为这对应于1mLC1-INH的实际体积。

[0216] 资格标准

[0217] 研究人群是基于下文所述的纳入和排除标准选择的。符合条件的患者至少为18岁并且是符合根据Banff 2015(Loupy等人,Am.J.Transplant.2017;17(1):28-41)的急性AMR标准的肾移植接受者。这通过存在中性粒细胞和/或单核细胞(g>0、v>0和/或ptc>0)和C4d阳性或如果C4d阴性,则g+ptc≥2的急性组织炎症的组织学证据得到证实(g=肾小球炎的Banff损伤评分;v=内膜动脉炎的Banff损伤评分;ptc=管周毛细血管炎的Banff损伤评分;详细信息参见Banff标准)。符合活动性AMR和慢性活动性AMR的Banff标准的患者也包括在内。根据Banff 2015,仅包括显示至少一种供体特异性抗体(DSA)的证据的患者。其他资格标准是移植60天内的稳态移植后eGFR≥40mL/min/1.73m^{2}或具有缓慢或延迟的移植物功能的受试者中移植后前7天内尿量增加50%且血清肌酐降低50%。整块肾移植物的接受者被排除在外。进一步的排除标准是丙型肝炎;活跃的细菌或真菌感染;持续透析>2周;已知的先天性出血或凝血障碍;当前癌症或癌症病史;怀孕或哺乳的女性受试者;不愿使用避孕措施或未手术绝育的男性或女性受试者。

[0218] 在此研究期间,不允许施用未获准用于临床使用的其他补体抑制剂、蛋白酶体抑制剂、免疫抑制剂或任何其他研究药物。如果受试者接受了任何这些被禁止的疗法,则他们不被纳入研究。

[0219] 只有对作为AMR的一线治疗的标准治疗(SOC)没有反应的患者才有资格接受使用C1-INH的治疗。对于这项研究,SOC治疗被指定为a)IVIg≥100mg/kg和血浆去除术;或b)在没有血浆去除术的情况下的IVIg>1克/kg。对SOC无反应被定义为由治疗医师确定的对于SOC方案a)在≥7天中或对于SOC方案b)在≤45天中肾功能(例如eGFR)没有改善。允许使用利妥昔单抗作为SOC的任选组分。该一线治疗不允许使用C1-INH。对以上指定的标准护理治疗难治的那些患者随后如下所述用C1-INH治疗。

[0220] 研究设计和干预

[0221] 该研究在全球多个地点进行。63名患者符合上述资格标准,61名开始使用C1-INH的初始治疗,其中47名随后如本文所述使用C1-INH进行治疗并已完成治疗(7名在研究完成

前退出研究，并且7名尚未完成研究)。

[0222] 对这47名患者中的每名患者，在13天内静脉内施用5个剂量的C1-INH(60IU/kg)(计划在第1、4、7、10、13天施用)。此后，皮下施用C1-INH(每周两次60IU/kg)持续另外10周(总共12周)。在这12周的治疗期间，每4周以每次输注2克/kg向所有患者施用静脉内免疫球蛋白(IVIg)(在第1、4、8和12周时进行IVIg)。每次IVIg施用需要2到5天(每天输注2-4小时，在输注期间和/或输注之间休息)。图1显示了C1-INH的治疗方案(未显示SOC)。如果受试者具有高DSA，则可以进行血浆去除术。高DSA被定义为标准化MFI值≥5000的至少一种DSA(针对HLA I类和/或II类)。如果计划剂量的C1-INH是与血浆去除术同一天，则其在血浆去除术后施用。如果在计划的IVIg施用期间发生血浆去除术，则IVIg的施用被推迟，直到完成血浆去除术疗程。

[0223] 结果

[0224] 接受者的中位年龄为41岁(范围18至71岁)。大多数接受者(56％)是男性。种族分布为63％的白人、18％的黑人、8％的亚裔和11％的多种族或其他种族。中位体重为72kg(范围为26至162kg)，中位身体质量指数为25.9。大多数供体已经死亡(66％)，其中约49％是脑死亡后的供体，约16％是循环死亡后的供体，和34％的供体类型信息缺失；脑死亡供体是标准供体。中位供体年龄为46岁(范围9至74岁)。供体性别分布均匀(48％男性，48％女性，5％数据缺失)。KDPI得分中位数为53％。

[0225] 在可获得此类数据的接受者中，约三分之二显示C4d沉积。75％的患者具有DeNovo DSA，并且21％的患者在移植前具有DSA。从最近的移植到AMR诊断的中位时间为148天。从AMR的诊断到开始使用C1-INH的治疗的中位时间为43天。

[0226] 比较了12周的C1-INH治疗期间的eGFR值变化，并如下所示：

[0227] 表1：治疗期间的eGFR发展

[0228]

	基线 eGFR (mL/min/1.73 m^2)	第 11 和 12 周的平均值 (mL/min/1.73 m^2)	改变 (mL/min/1.73 m^2)
平均值	32.1	32.5	+ 0.41
中位数	29.8	29.8	0
最小值，最大值	6.1, 69.5	6.1, 63.5	- 18.3, + 24

[0229] 基于这些结果可以得出结论，根据本文公开的给药方案的C1-INH的长期皮下施用是安全的，并且在接受治疗的患者群体中观察到+0.41mL/min/1.73m^2的平均eGFR的增加。众所周知，并且基于医学文献，eGFR通常在rAMR中降低。在常规治疗(例如使用IVIg/血浆去除术)后没有改善的AMR患者通常失去eGFR-在这些情况下有效治疗的缺乏及其后果已在文献中进行了描述。文献中报道的速率为约-4至-8mL/min/1.73m^2/年，其相当于12周内1至2mL/min/1.73m^2的损失(An等人，J.Immunol.Res.2014;2014(828732),1-7;Sablik等人，BMC Nephrol.2019;20(1):218;Eskandary等人，Am.Soc.Nephrol.2018;29(2):591-605;**Böhmig**等人，Transpl.Int.2019;32(8):775-788;Larpparisuth等人，Transplant Proc.2019;51(10):3293-3296)。eGFR是移植物丢失和AMR治疗成功的已知替代标志物(Clayton等人，J.Am.Soc.Nephrol.2016;27(11):3440-3446.;**Böhmig**等人，Transpl Int.2019;32(8):775-788)。eGFR的较小程度的下降与更好的移植物功能和更长的移植物寿命相关。

[0230] 使用此研究，发现不同于之前报道的减少，eGFR在患者组中平均增加了0.41mL/min/1.73m^{2}的平均值。这种增加显示在图3中。总之，与历史对照相比，接受本文所述治疗的患者组表现出改善的肾功能。

[0231] 实施例2：用于评估人血浆来源的C1抑制剂作为标准治疗的补充用于治疗成人肾移植接受者中的难治性抗体介导的排斥反应的疗效和安全性的双盲、随机抽取、安慰剂对照研究。

[0232] 研究产品和资格标准

[0233] 用于患者选择的研究产品和资格标准与实施例1相同。安慰剂将根据ICH良好生产规范指南和当地监管要求生产。它将作为用于重构的冻干粉提供。使用前，每个小瓶的安慰剂用3mL注射用水重构。安慰剂的实际剂量取整到最接近的1mL的较低实际体积。60IU/kg C1-INH的剂量相当于0.12mL/kg的体积，安慰剂也根据与C1-INH相同的方案以0.12mL/kg的剂量皮下注射。C1-INH和安慰剂的小瓶相同地包装，并且个体包装可能仅通过试剂盒编号来识别。

[0234] 研究设计和干预

[0235] 该研究分为几个阶段：开放标记的治疗期1、封闭标记的治疗期2和具有任选的再治疗的随访期。图2显示了这些阶段。

[0236] 治疗期1将根据实施例1的治疗进行(相同的给药方案和其他干预)。然而，不同于实施例1，代替47名患者，约120名受试者计划参加这个开放标记治疗期1。应该注意的是这个实施例2是实施例1的研究的延续，即实施例2的120名患者可以包括实施例1的患者(实施例1将对应于治疗期1)。只有对开放标记的治疗期1的治疗有反应的患者(反应者)将参与封闭标记的、随机化的治疗期2。反应者的eGFR值必须等于或高于20mL/min/1.73m^2，并且等于或高于治疗期1结束时基线eGFR值的90％。无反应者将不参加治疗期2，以排除因任何原因对治疗期1的使用C1-INH的所描述的治疗无反应的患者。对于留在研究中的那些，将研究C1-INH的更长时间施用的效果。

[0237] 在治疗期2期间，符合条件的受试者将被1:1随机化以每周约两次皮下接受使用盲法研究产品(C1-INH(60IU/kg)或安慰剂)的治疗持续26周。治疗期1(12周)和治疗期2(26周)合计为38周的组合治疗持续时间。所有受试者将在整个治疗期1中和任选地在治疗期2中每4周一次接受IVIg 2克/kg。将根据需要实施血浆去除术。

[0238] 在第38周治疗期2结束时，受试者将进入约3.5年的治疗后随访期。受试者将在随访期间接受与其当地标准治疗一致的治疗，并将监测他们的同种异体移植物状态和存活率。受试者可能在治疗后随访期间使用他们在治疗期2中随机分配到的盲法研究产品进行再治疗。再治疗可以在通过活检诊断为AMR复发后进行。再治疗可以在治疗后随访期间的任何时间开始，并将持续26周或更短时间。实施例2的不同治疗期如表2所示。

[0239] 表2：研究产品的给药方案

[0240]

治疗期 1 (a) 第 1 天到第 13 天	在第 1、4、7、10、13 天静脉内 60IU/kg C1-INH
治疗期 1 (b) 第 14 天至第 12 周	每周约两次皮下 60IU/kg C1-INH
治疗期 2 第 13 周至第 38 周	每周约两次皮下 60 IU/kg C1-INH 或 每周约两次皮下 0.12 mL/kg 安慰剂
任选的再治疗期 再治疗第 1 天至再治疗 第 26 周	每周约两次皮下 60 IU/kg C1-INH 或 每周约两次皮下 0.12 mL/kg 安慰剂

[0241] 用于个体受试者的研究的持续时间预计为约210周(约4年)。这包括治疗期1和2以及3.5年的治疗后随访期。该研究的主要目的是进一步证实C1-INH在治疗肾同种异体移植物接受者中的难治性AMR中的长期疗效。第二个目标是进一步研究C1-INH在治疗同种异体肾移植物接受者中的难治性AMR期间的药代动力学。

[0242] 在一些实施方案中,通过eGFR的稳定化反映的肾功能以及受试者存活率和同种异体移植物存活率对于接受C1-INH的组可能更好。在一些患者中,与安慰剂组相比,C1-INH组中最终的移植物丢失可能发生的频率更低或需要更久的时间来发生。随访期将用于评估受试者中的移植物丢失。

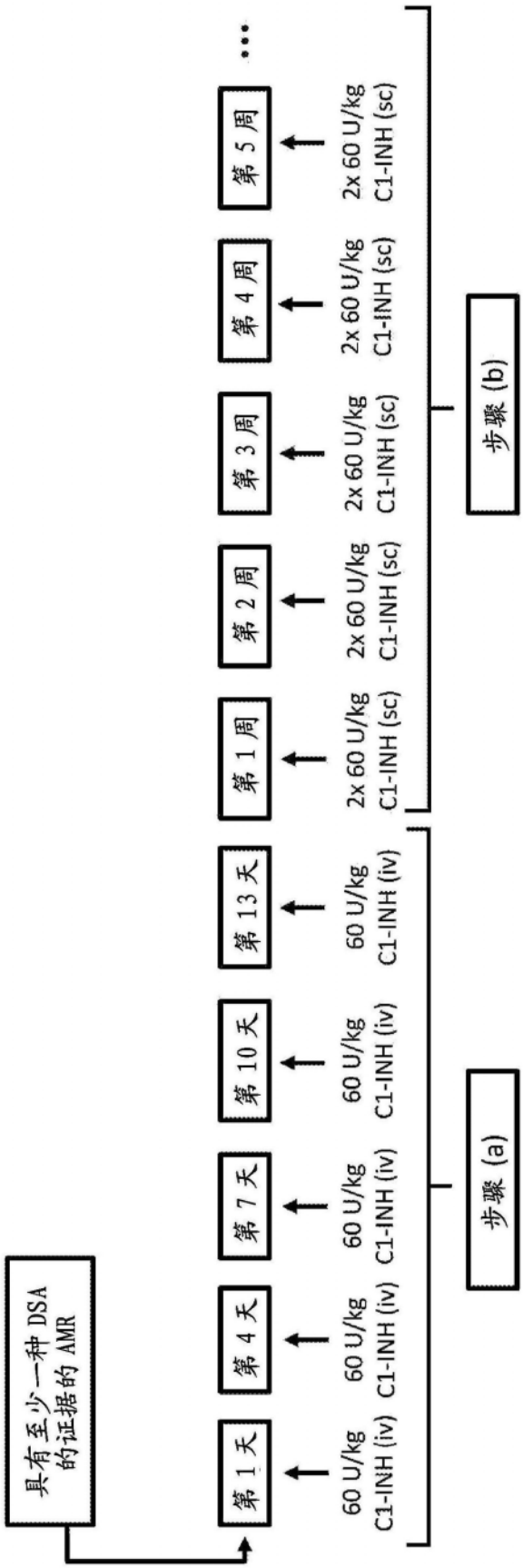

具有至少一种 DSA 的证据的 AMR
第 1 天
60 U/kg C1-INH (iv)
第 4 天
60 U/kg C1-INH (iv)
第 7 天
60 U/kg C1-INH (iv)
第 10 天
60 U/kg C1-INH (iv)
第 13 天
60 U/kg C1-INH (iv)
步骤 (a)
第 1 周
2x 60 U/kg C1-INH (sc)
第 2 周
2x 60 U/kg C1-INH (sc)
第 3 周
2x 60 U/kg C1-INH (sc)
第 4 周
2x 60 U/kg C1-INH (sc)
第 5 周
2x 60 U/kg C1-INH (sc)
...
步骤 (b)

图1

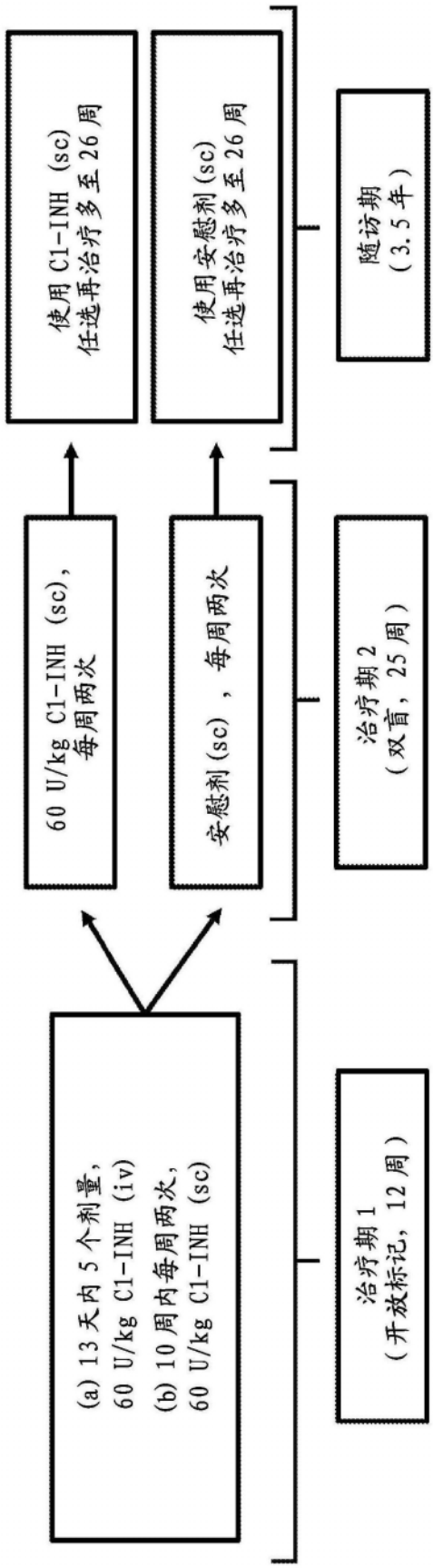

(a) 13 天内 5 个剂量，
60 U/kg C1-INH (iv)
(b) 10 周内每周两次，
60 U/kg C1-INH (sc)
治疗期 1
（开放标记，12 周）
60 U/kg C1-INH (sc)，
每周两次
安慰剂(sc)，每周两次
治疗期 2
（双盲，25 周）
使用 C1-INH (sc)
任选再治疗多至 26 周
使用安慰剂(sc)
任选再治疗多至 26 周
随访期
（3.5 年）

图2

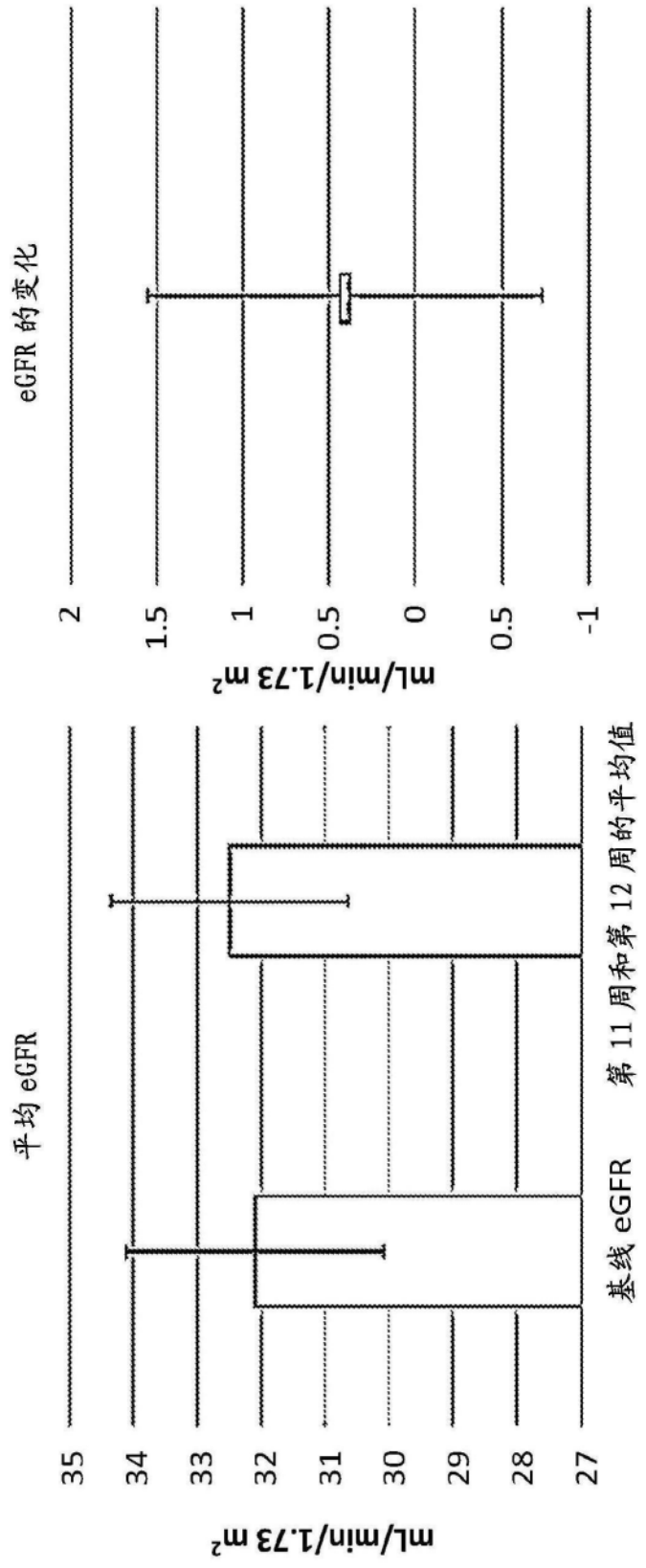

eGFR 的变化
2
1.5
1
0.5
0
0.5
-1
mL/min/1.73 m²
平均 eGFR
35
34
33
32
31
30
29
28
27
mL/min/1.73 m²
基线 eGFR
第 11 周和第 12 周的平均值

图3