



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108778333 A

(43)申请公布日 2018.11.09

(21)申请号 201780017288.5

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

(22)申请日 2017.03.13

代理人 陈文平 袁元

(30)优先权数据

16160175.2 2016.03.14 EP

16185173.8 2016.08.22 EP

(51)Int.Cl.

A61K 39/395(2006.01)

A61K 38/00(2006.01)

C07K 16/00(2006.01)

C07K 16/06(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.09.13

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2017/055838 2017.03.13

A61K 9/00(2006.01)

A61K 39/00(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/157850 EN 2017.09.21

(71)申请人 生物测试股份公司

地址 德国德赖艾希

(72)发明人 P·朗戈尔 A·瓦滕贝格-德曼德

U·维珀曼 B·德尔肯

权利要求书2页 说明书33页 附图8页

(54)发明名称

严重社区获得性肺炎的治疗

(57)摘要

本发明提供了能够治疗感染性疾病的新颖治疗工具,特别是新型药物组合物,其包含富含IgM的免疫球蛋白制剂,用于严重社区获得性肺炎(sCAP)的辅助治疗。

1. 一种人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂,所述免疫球蛋白制剂未用β-丙内酯进行化学修饰和/或处理,用于患者的严重社区获得性肺炎(sCAP)的辅助治疗,其中所述患者具有血清CRP水平为至少50mg/ml至至少100mg/l和/或血清PCT水平为至少1.0ng/ml至至少5.0ng/ml。

2. 根据权利要求1所述使用的免疫球蛋白制剂,其中所述免疫球蛋白制剂包含总免疫球蛋白含量的10-40重量%,优选18-28重量%的IgM。

3. 根据权利要求1或2所述使用的免疫球蛋白制剂,其中所述血清CRP水平为至少50mg/l,或至少70mg/l,或至少75mg/l,或至少80mg/l,或至少100mg/l,和/或其中所述血清PCT水平为至少1.0ng/ml,或至少1.5ng/ml,或至少2.0ng/ml,或至少5ng/ml。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述使用的免疫球蛋白制剂,其中所述血清PCT和/或CRP水平在sCAP诊断时存在,特别是在血管加压治疗开始和/或有创机械通气开始前24小时至后24小时内存在至少一次。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述使用的免疫球蛋白制剂,其中所述患者的血清IgM水平等于或低于0.4g/l至等于或低于1.5g/l,和/或血清IgG水平等于或低于5g/l至等于或低于10g/l,和/或血清IgA水平等于或低于4.0g/l,等于或低于3.5g/l,等于或低于3g/l,等于或低于2.5g/l,或等于或低于2.0g/l。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述使用的免疫球蛋白制剂,其中所述血清IgM水平等于或低于1.0g/l,等于或低于0.8g/l,或等于或低于0.7g/l,或等于或低于0.5g/l,和/或其中所述IgG水平等于或低于9g/l,或等于或低于8g/l,或等于或低于7g/l,或等于或低于6g/l。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述使用的血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂,其中所述治疗是抗生素治疗的辅助。

8. 根据权利要求5、6或7所述使用的免疫球蛋白制剂,其中所述血清IgM, IgG或IgA水平在sCAP诊断时存在,更特别是在血管加压治疗或有创机械通气开始前24小时至后24小时内存在至少一次。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述使用的免疫球蛋白制剂,其中所述免疫球蛋白制剂未用β-丙内酯处理。

10. 根据权利要求1和3至8中任一项所述使用的免疫球蛋白制剂,其中所述免疫球蛋白制剂包含总免疫球蛋白含量的10-40重量%,优选18-28重量%的IgM。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述使用的免疫球蛋白制剂,其中所述免疫球蛋白制剂包含总免疫球蛋白含量的15至27重量%的IgA。

12. 根据权利要求1-11中任一项所述使用的免疫球蛋白制剂,其中所述免疫球蛋白制剂包含总免疫球蛋白含量的48-66重量%的IgG。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述使用的免疫球蛋白制剂,其中所述免疫球蛋白制剂的总免疫球蛋白含量为总蛋白质含量的至少90重量%,优选至少95重量%。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述使用的免疫球蛋白制剂,其为用于静脉内施用的溶液的形式,所述溶液包含每升溶液40至100克免疫球蛋白,优选每升溶液40至60克免疫球蛋白。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述使用的人免疫球蛋白制剂,其中所述免疫球蛋白

制剂在21天内以3至10个日剂量施用,优选第一日剂量在血管加压治疗和/或有创机械通气开始后24小时内,优选1至12小时内。

16. 根据权利要求1-15中任一项所述使用的人免疫球蛋白制剂,其中所述免疫球蛋白制剂根据以下治疗方案施用:在血管加压治疗和/或有创机械通气开始后24小时内,优选1至12小时内施用的第一日剂量,然后在第一次施用所述免疫球蛋白制剂后10至18天时,3至10次,优选3至6次连续每日输注,以及任选地一次或多次维持输注。

17. 根据权利要求1-16中任一项所述使用的人免疫球蛋白制剂,其中施用的日剂量为30至80mg IgM/kg体重,优选35至65mg IgM/kg体重。

18. 根据权利要求1-17中任一项所述使用的人免疫球蛋白制剂,其中施用的初始剂量为50至80mg IgM/kg体重,优选60至65mg IgM/kg体重。

19. 根据权利要求1-18中任一项所述使用的免疫球蛋白制剂,其中输注速率等于或低于6mg IgM/min,更优选初始输注速率等于或低于2mg IgM/min。

20. 根据权利要求1-19中任一项所述使用的免疫球蛋白制剂,其特征在于所述免疫球蛋白制剂源自于其的血浆供体的数量为至少500,至少1500,更优选至少2500。

21. 一种适于输注的容器,其包括根据权利要求1至20中任一项所述使用的免疫球蛋白制剂或药物组合物。

22. 一种包装或试剂盒,其包括单个或多个根据权利要求21所述的容器,和用于施用的说明书,优选用于根据权利要求1-17中任一项所述施用的说明书。

23. 一种识别sCAP患者的方法,所述sCAP患者将受益于采用人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂的辅助治疗,所述免疫球蛋白制剂未用 β -丙内酯进行化学修饰或处理,所述方法包括确定所述患者的血液样品中的血清CRP水平,和/或血清PCT水平,和/或血清IgM水平,和/或血清IgG水平,和/或血清IgA水平,或其任何组合的步骤,其中以下中的任何一个或多个:(1) 血清CRP水平为至少50mg/l至至少100mg/l;(2) 血清PCT水平为至少1.0至至少5.0ng/ml;(3) 血清IgM水平等于或低于0.5至至少1.5g/l;(4) 血清IgG水平等于或低于5至至少10g/l;(5) 血清IgA水平等于或低于4.0g/l,等于或低于3.5g/l,等于或低于3g/l,等于或低于2.5g/l,或等于或低于2.0g/l,表明所述患者可以受益于这样的治疗。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中所述PCT,CRP,IgM,IgG或IgA的水平在sCAP诊断时存在,更特别是在血管加压治疗或有创机械通气开始前24小时至后24小时内存在至少一次。

25. 根据权利要求23或24所述的方法,其中所述测量在采用本文定义的富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗的预期开始之前进行。

26. 根据前述权利要求中任一项所述的制剂或方法,其中所述患者是男性和/或其中所述患者不超过65岁。

严重社区获得性肺炎的治疗

技术领域

[0001] 本发明涉及药物治疗和传染病治疗领域。特别地,本发明涉及严重社区获得性肺炎(sCAP)的治疗和用于治疗sCAP的新药物组合物。

背景技术

[0002] 社区获得性肺炎(CAP)是成人发病率和死亡率的重要原因。在美国,CAP是第一大传染病死亡原因,也是第八大死亡原因,估计每年有130万人住院(参见例如Welte等,2015: *Respir Med*.2015Jun;109(6):758-67)。严重社区获得性肺炎(sCAP)通常被定义为需要加强医疗护理的CAP,例如血管加压治疗或有创机械通气。大约10%的住院CAP患者可归类为具有sCAP。入住重症监护室的sCAP患者的死亡率通常范围为23-58%,取决于患者入院的时间,并且尽管有改进的广谱抗生素可用,但近年来没有太大改善。严重CAP是一种独特的临床实体,通常需要重症监护室(ICU)管理。严重CAP是由多种微生物的感染引起,包括肺炎链球菌,流感嗜血杆菌,嗜肺军团菌,金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌等细菌,(参见Cilloniz等, *Thorax*.2011Apr;66(4):340-6),以及病毒和真菌。因此,患者出现类似症状但具有不同的疾病根本原因。在许多情况下,致病病原体不可以被识别,或太晚被识别,为了及时应用特定治疗,例如特定抗生素。因此,似乎需要广泛的治疗来适当治疗sCAP。sCAP患者群体与败血症患者亚群部分重叠,但并非所有sCAP患者都发展为败血症,并且sCAP患者在所有败血症患者中形成亚组。

[0003] 关于免疫球蛋白制剂和浓缩物治疗败血症的可能效果已经发表了许多报告(例如,Kreymann等, *Crit Care Med* 2007Vol.35,No.12;Que等,2014, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33:1861-1867),但他们都没有显示真正的结论性数据,无论是赞成还是反对使用这样的治疗的益处(参见Werdan的综述和讨论,2006, *Crit. Care Med*.Vol.34, No.5pp.1542-1544;Werdan 2012: *Intensive-News Germany*, Issue 4/12)。德国败血症协会的指南(2010年的更新版本,Reinhart等, *GMS German Medical Science* 2010,Vol.8, ISSN 1612-3174)区分了两组制剂:仅包含IgG的制剂和也富含IgM的制剂。考虑到临床研究的负面结果,不推荐使用IgG制剂。相比之下,在治疗患有严重败血症或败血性休克的成年患者时,可以考虑使用富含IgM的免疫球蛋白制剂。类似的推荐可以在国际指南中找到(Dellinger等, *Intensive Care Med* 2013;39(2):165-228and *Crit Care Med* 2013;41(2):580-637)。据本发明人所知,Pentaglobin(Biotest)是唯一可商购的血浆来源的人免疫球蛋白制剂,其富含IgM和IgG两者(也包含IgA),并且自20世纪80年代中期以来一直用于治疗严重的细菌感染。Pentaglobin是一种 β -丙内酯修饰的免疫球蛋白制剂,其IgG高(76%)并且还包含IgM和IgA(各12%)。

[0004] IgM、IgG和IgA水平对败血症患者预后的影响目前正在讨论中。Bermejo-Martin等报告,血浆中同时存在低水平的内源性免疫球蛋白IgG1、IgM和IgA与严重败血症或败血性休克患者的生存率降低相关(Bermejo-Martin等, *J Intern Med* 2014 276:404-412)。该研究涉及IgG1,而不涉及总IgG。作者得出结论,评估这些免疫球蛋白的浓度可以改善败血症

患者的外源性免疫球蛋白治疗的结果。相比之下,Geier等,2015 (Med Klin Intensivmed Notfmed.2015Dec 17) 得出结论,他们没有发现在ICU住院时的IgG、IgM或IgA的循环水平与在医疗ICU治疗的患者的死亡率之间的相关性,并指出,关于治疗性IVIG (静脉内免疫球蛋白) 施用的潜在效果,不可以从他们的数据得出任何结论。同样,Venet等,2011 (International Immunopharmacology 11 (2011) 2086-2090) 报告,虽然大多数用多价免疫球蛋白作为辅助治疗的败血症患者的IgG和IgM水平降低,但这些改变似乎不与败血性休克后的死亡率、发病率或严重度增加相关。该研究没有提供有关IVIG使用的最终结论,但建议进一步分层。Giamarellos-Bourboulis和同事报告了严重败血症患者血清中循环IgM水平的影响,相对于败血性休克患者血清中循环IgM水平的影响 (Crit Care 2013 17:R247),并发现IgM的分布在非幸存者中较低。De la Torre等报告,低水平免疫球蛋白,特别是总IgG和IgG2,是CAP患者中相比于健康对照的常见发现 (Resp Med 2013 107:2038-2045)。Justel和同事从他们的数据得出结论,IgM的早期评估可以有助于指导严重流行性流感患者的临床决策 (J Clin Vir,2013 58:564-567)。最后,Shankar-Hari等,2015 (Intensive Care Med.2015Aug;41 (8) :1393-401) 报告,通过固定和随机效应荟萃分析两者,败血症诊断当天的低于正常水平的IgG水平与严重败血症和/或败血性休克成人患者的死亡风险增加无关。他们的结论是,为了允许IgG用作IVIg治疗的分层标记,除了探索内源性IgG水平降低机制的研究之外,还需要涉及通向疾病特征和/或死亡率的内源性免疫球蛋白的进一步研究。

[0005] Biotest开发了一种新的化学未修饰的富含IgM的免疫球蛋白制剂(命名为BT086) (参见W02011/131786和W02011/131787)。BT086未经 β -丙内酯处理和修饰。因此,预期两种化合物的性质和活性的差异。已经提出了I期药代动力学数据 (Schmiedl等,2011, Pharmakokinetik und **Verträglichkeit** des IgM-angereicherten Immunglobulin-Konzentrates BT086 bei gesunden Versuchspersonen nach Mehrfachgabe,和Schmiedl等2011, Pharmakokinetik und **Verträglichkeit** des IgM-angereicherten Immunglobulin-Konzentrates BT086 bei gesunden Versuchspersonen nach Einmalgabe mit Dosis eskalation,均为德国Verbund klinischer Pharmakologie的海报展示,Zürich 2011)。在最近由Biotest赞助的临床试验 (CIGMA研究,由Welte等报告,2015:Respir Med.2015Jun;109 (6) :758-67) 中,富含IgM的BT086被用作治疗sCAP患者的辅助疗法。BT086治疗显示出减少无呼吸机天数和28天死亡率的趋势,但研究结果不是统计学显著的 (参见,Biotest AG Press于2015年6月30日的发布)。

[0006] CRP和PCT是炎症标志物,两者都用于炎症,细菌感染,组织损伤或败血症的诊断和监测。已经一般地讨论了生物标志物如CRP和PCT在协助败血症辅助治疗中的潜在用途 (Becze,Z.,Molnar,Z.,Fazakas,J.,International Journal of Antimicrobial Agents 46 (2015) S13-S18)。然而,关于使用特定生物标志物水平指导治疗,尚无结论性指导。

[0007] 在sCAP患者中,Coelho和同事在2012年报告 (Critical Care 2012,16:R53),CRP可用作治疗响应的量度,因为如果在抗生素治疗72-96小时后CRP水平下降30%至70%,则存活机会显著更高。

[0008] PCT已特别用作细菌感染的标记物。Jensen和同事 (Crit Care Med 2006Vol.34, No.10) 报告了使用PCT作为ICU患者死亡率的预测因子,并推测PCT测量指导抗生素治疗。没

有提到用免疫球蛋白制剂治疗。

[0009] 因此,对于以允许更早撤除有创机械通气并以更有效的方式降低发病率和死亡率为目的治疗sCAP的改进方法存在未满足的医学需求。

发明内容

[0010] 本发明提供了用于在辅助治疗中使用富含人IgM的人免疫球蛋白制剂治疗sCAP患者的新治疗方法,工具和指导,即除了支持性和/或因果性治疗之外,例如有创机械通气和/或抗菌治疗。

[0011] 所述富含人IgM的免疫球蛋白制剂与已建立的人免疫球蛋白制剂Pentaglobin的不同之处在于它未用 β -丙内酯处理。这导致制剂与Pentaglobin相比具有不同的性质。例如,发现与Pentaglobin相比,批次的BT086显示大肠杆菌的调理作用增加约10倍,尽管与Pentaglobin相比,BT086中的IgM含量仅增加两倍。

[0012] 如本文所用的富含人IgM的免疫球蛋白制剂是血浆来源的,即源自合并的人血浆。如本说明书中其他地方所述,制剂优选包含总免疫球蛋白含量的10-40重量%的IgM,和优选总免疫球蛋白含量的10-35重量%的IgA,和/或总免疫球蛋白含量的40-75重量%的IgG。

[0013] 发明人现已发现,CIGMA研究的总体结果可能受到sCAP患者异质性的影响。所有患者均有sCAP的症状和诊断,但发现并非所有患者都以相同方式获益于富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗。在sCAP患者中具有挑战性的是,sCAP的原因和患者的合并症是异质的,并且没有简单的方法来区分潜在的病原体。因此,具有简单的参数来识别更多受益于富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗的患者将是有利的。理想情况下,这样的参数应独立于疾病根本原因的识别。迄今为止,关于是否可能简单且快速地识别sCAP患者的亚组,其将最多获益于所述富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗,没有可得的信息。这些发现是朝着更加个性化的sCAP患者治疗迈出的一步,允许为个体患者做出更好的治疗决策。此外,本发明人确定了不同的施用方案,其可以进一步改善本文定义的富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗。

[0014] 在第一个实施方式中,本发明提供了用于治疗严重社区获得性肺炎(sCAP)的人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂。所述免疫球蛋白制剂未经化学修饰,尤其富含IgM,但优选也富含IgA免疫球蛋白。

[0015] 如本文所定义的富含IgM的免疫球蛋白制剂被认为通过广泛的干扰病理生理过程的机制起作用,所述病理生理过程否则可以导致严重的呼吸紊乱,严重的败血症,多器官衰竭并最终导致患者死亡。除了中和细菌内毒素和外毒素外,富含IgM的免疫球蛋白制剂还介导某些免疫细胞对病原体的识别增加并促进其破坏。此外,富含IgM的免疫球蛋白制剂可以重新平衡过度的免疫响应并具有抗炎特性。

[0016] 发明人已经识别了许多参数,这些参数可用于选择受益于采用如本文所定义的富含IgM的免疫球蛋白制剂的大部分辅助治疗的那些sCAP患者,特别是:1) 特定水平的炎性标志物PCT或CRP,和2) 在sCAP治疗或诊断开始时的特定水平的IgM和/或IgG和/或IgA。

[0017] 因此,本文发现的结果为使用富含IgM的免疫球蛋白制剂作为可通过确定某些血液生物标志物的水平而容易地选择的sCAP患者的特定亚组的辅助治疗开辟了新的前景。

[0018] 本发明包括以下方面:

[0019] 方面1.一种人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂,所述免疫球蛋白制剂未用

β -丙内酯进行化学修饰和/或处理,用于患者的严重社区获得性肺炎(sCAP)的辅助治疗,其中所述患者具有血清CRP水平为至少50mg/ml至至少100mg/l和/或血清PCT水平为至少1.0ng/ml至至少15ng/ml,优选至少1.0ng/ml至至少5.0ng/ml。

[0020] 方面2.根据方面1所述使用的免疫球蛋白制剂,其中血清CRP水平为至少50mg/l,或至少70mg/l,或至少75mg/l,或至少80mg/l,或至少100mg/l,和/或其中血清PCT水平为至少1.0ng/ml,或至少1.5ng/ml,或至少2.0ng/ml,或至少5.0ng/ml。

[0021] 方面3.根据方面1或2所述使用的免疫球蛋白制剂,其中所述血清PCT和/或CRP水平在sCAP诊断时存在,特别是在血管加压治疗开始和/或有创机械通气开始前24小时至后24小时内存在至少一次。

[0022] 在一些实施方式中,所述血清PCT和/或CRP水平在预处理阶段测量,例如在sCAP诊断时,在入院时,更特别是在sCAP因果性和/或支持性治疗开始的第-1天,更特别是在sCAP抗生素治疗或者血管加压治疗或有创机械通气开始的第-1天。优选地,测量在采用本文定义的富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗的预期开始之前进行。

[0023] 方面4.根据方面1至3中任一项所述使用的免疫球蛋白制剂,其中所述患者的血清IgM水平等于或低于0.4至等于或低于1.5g/l,血清IgG水平等于或低于5至等于或低于10g/l,和/或血清IgA水平等于或低于4.0g/l,等于或低于3.5g/l,等于或低于3g/l,等于或低于2.5g/l,或等于或低于2.0g/l。

[0024] 在一些实施方式中,所述血清IgM水平等于或低于1.0g/l,等于或低于0.8g/l,或等于或低于0.7g/l,或等于或低于0.6g/l,或等于或低于0.5g/l,和/或其中IgG水平等于或低于9g/l,或等于或低于8g/l,或等于或低于7g/l,或等于或低于6g/l。

[0025] 方面5.一种人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂,所述免疫球蛋白制剂未用 β -丙内酯进行化学修饰和/或处理,用于患者的严重社区获得性肺炎(sCAP)的辅助治疗,其中所述患者具有血清IgM水平等于或低于0.5g/l至等于或低于1.5g/l,和/或血清IgG水平等于或低于5g/l至等于或低于10g/l。

[0026] 在一些实施方式中,所述血清IgM水平等于或低于1.0g/l,等于或低于0.8g/l,或等于或低于0.7g/l,或等于或低于0.6g/l,或等于或低于0.5g/l,和/或其中IgG水平等于或低于9g/l,或等于或低于8g/l,或等于或低于7g/l,或等于或低于6g/l。

[0027] 方面6.一种人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂,所述免疫球蛋白制剂未用 β -丙内酯进行化学修饰和/或处理,用于患者的严重社区获得性肺炎(sCAP)的辅助治疗,其中所述患者具有血清IgA水平等于或低于4.0g/l,等于或低于3.5g/l,等于或低于3g/l,等于或低于2.5g/l,或等于或低于2.0g/l。

[0028] 方面7.根据方面1至6中任一项所述使用的富含人IgM的免疫球蛋白制剂,其中所述辅助治疗定义为除本文其他地方所定义的因果性和/或支持性sCAP治疗之外的治疗,更优选除本文其他地方所定义的抗生素治疗之外的治疗。

[0029] 方面8.根据方面5至7中任一项所述使用的人免疫球蛋白制剂,其中所述血清IgM和/或IgG和/或IgA水平在sCAP诊断时存在,更特别是在血管加压治疗开始或有创机械通气开始前24小时至后24小时内存在至少一次。在一些实施方式中,所述血清IgM和/或IgG和/或IgA水平在预处理阶段测量,例如在sCAP诊断时,在入院时,在sCAP诊断时,更特别是在sCAP因果性和/或支持性治疗开始的第-1天,更特别是在sCAP抗生素治疗或者血管加压治

疗开始或有创机械通气开始的第-1天(例如,与有创机械通气开始最接近的值)。

[0030] 方面9.根据方面1至8中任一项所述使用的免疫球蛋白制剂,其中免疫球蛋白制剂未用 β -丙内酯处理。

[0031] 方面10.根据方面1至9中任一项所述使用的人免疫球蛋白制剂,其中免疫球蛋白制剂包含总免疫球蛋白含量的10至40重量%,优选18至28重量%的IgM。

[0032] 方面11.根据方面1至10中任一项所述使用的免疫球蛋白制剂,其另外包含总免疫球蛋白含量的15-27%的IgA。

[0033] 方面12.根据方面1至11中任一项所述使用的免疫球蛋白制剂,其另外包含总免疫球蛋白含量的48-66%的IgG。

[0034] 方面13.根据方面1至12中任一项所述使用的免疫球蛋白制剂,其总免疫球蛋白含量为总蛋白质含量的至少90重量%,优选至少95重量%。

[0035] 方面14.根据方面1至13中任一项所述使用的免疫球蛋白制剂,其在组合物中,特别是用于静脉内施用的溶液。特别地,本发明提供了包含根据方面1-13中任一项所述使用的免疫球蛋白制剂的组合物,优选药物组合物。在特定实施方式中,所述组合物是用于静脉内施用的溶液,所述溶液包含每升溶液20至100克免疫球蛋白,优选每升溶液40至60克免疫球蛋白,更优选每升溶液40至60克免疫球蛋白。在一些实施方式中,所述溶液是0.2至0.5M甘氨酸,优选约0.3M甘氨酸,优选pH为4.3-4.7。在一个优选的实施方式中,所述组合物或溶液的平均IgM浓度为23重量/重量%蛋白质,这导致约11.5mg IgM/ml的用于静脉内施用的溶液。

[0036] 方面15.根据方面1至14中任一项所述使用的免疫球蛋白制剂,其中所述免疫球蛋白制剂在21天内以3至10个日剂量施用,优选第一日剂量在血管加压治疗开始和/或有创机械通气开始后24小时内,优选1至12小时内。

[0037] 方面16.根据方面1至15中任一项所述使用的人免疫球蛋白制剂,其中所述免疫球蛋白制剂根据以下治疗方案施用:在血管加压治疗开始和/或有创机械通气开始后24小时内,优选1至12小时内施用的第一日剂量(即,初始剂量),然后在第一次施用所述免疫球蛋白制剂后10至18天时,3至10次,优选3至6次连续每日输注,以及任选地一次或多次维持输注。

[0038] 在这些方面中使用的表述“在血管加压治疗和/或有创机械通气开始后”意味着血管加压治疗的开始或有创机械通气的开始足以触发事件。如果血管加压治疗和/或有创机械通气两者被启动,则事件由两者中的较早者触发。

[0039] 方面17.根据方面1-16中任一项所述使用的人免疫球蛋白制剂,其中日剂量为30至80mg IgM/kg体重,优选35至65mg IgM/kg体重,更优选40至45mg IgM/kg体重。

[0040] 方面18.根据方面1-17中任一项所述使用的人免疫球蛋白制剂,其中初始剂量高于日剂量,例如其中所述初始剂量为50-80mg IgM/kg体重,优选60-65mg IgM/kg体重。在一些实施方式中,初始剂量是本文所述日剂量的约1.5倍,但不超过80mg IgM/kg体重。

[0041] 方面19.根据方面1至18中任一项所述使用的人免疫球蛋白制剂,其中施用30至80mg IgM/kg体重,优选35至65mg IgM/kg体重,更优选40至45mg IgM/kg体重或60至65mg IgM/kg体重的维持剂量。

[0042] 方面20.根据方面1-19中任一项所述使用的人免疫球蛋白制剂,其中输注速率等

于或低于6mg IgM/min,更优选初始输注速率等于或低于2mg IgM/min。在一些实施方式中,初始输注速率是每分钟0.1ml如本文所定义的IgM溶液。所述输注速率可以每10分钟0.1ml的步长增加,直至每分钟0.5ml如本文所定义的IgM溶液的最大输注速率。

[0043] 方面21.根据方面1至20中任一项所述使用的人免疫球蛋白制剂,其特征在于血浆供体的数量为至少500,至少1500,更优选至少2500。

[0044] 方面22.根据方面1至21中任一项所述使用的人免疫球蛋白制剂,其中患者是男性和/或其中患者不超过65岁。

[0045] 方面23.一种容器,其包括根据前述方面中任一项所述使用的富含IgM的免疫球蛋白制剂或药物组合物,或包括根据方面14所述的组合物。在一些实施方式中,这样的容器可以是包含液体制剂的具有橡胶塞的小瓶,优选具有可刺穿的塞子。或者,所述容器可以是适用于静脉内施用的流体袋,通常包含配制成用于静脉内施用的溶液的免疫球蛋白制剂。

[0046] 方面24.一种包装或试剂盒,其包括单个或多个根据方面23所述的容器,和用于施用的说明书,优选用于根据方面14至19中任一项所定义的施用方案的施用的说明书。

[0047] 方面25.一种识别sCAP患者的方法,所述sCAP患者将受益于采用人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂的辅助治疗,所述免疫球蛋白制剂未用β-丙内酯进行化学修饰或处理,所述方法包括确定患者的血液样品中的血清CRP水平,和/或血清PCT水平,和/或血清IgM水平,和/或血清IgG水平,和/或血清IgA水平,或其任何组合的步骤,其中以下中的任何一个或多个:(1)血清CRP水平为至少50mg/l至至少100mg/l;(2)血清PCT水平为至少1.0至至少5.0ng/ml;(3)血清IgM水平等于或低于0.5至至少1.5g/l;(4)血清IgG水平等于或低于5至至少10g/l,例如血清IgG水平为最大10g/l,优选最大9g/l,优选最大8g/l,更优选最大7g/l;(5)血清IgA水平为最大4.0g/l,优选最大3.5g/l,优选最大3.0g/l,优选最大2.5g/l,或优选最大2.0g/l,表明患者可以受益于,可能受益于,或将受益于这样的治疗。

[0048] 在一些实施方式中,血清IgM水平等于或低于1.0g/l,等于或低于0.8g/l,或等于或低于0.7g/l,或等于或低于0.6g/l,或等于或低于0.5g/l,或等于或低于0.4g/l,和/或IgG水平等于或低于9g/l,或等于或低于8g/l,或等于或低于7g/l,或等于或低于6g/l,表明患者可以受益于,可能受益于,或将受益于这样的治疗。

[0049] 在一些实施方式中,当所述血清CRP,PCT,IgM,IgG或IgA水平在sCAP诊断时存在时,特别是当所述水平在血管加压治疗开始和/或有创机械通气开始前24小时至后24小时内存在至少一次时,表明患者可以受益于,可能受益于,或将受益于这样的治疗。

[0050] 在一些实施方式中,所述PCT,CRP,IgM,IgG或IgA水平的测量在采用本文定义的富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗的预期开始之前进行。特别地,所述PCT,CRP,IgM,IgG或IgA水平的测量在预处理阶段进行,例如在sCAP诊断时,在入院时,更特别是在sCAP因果性和/或支持性治疗开始的第-1天,更特别是在sCAP抗生素治疗或者血管加压治疗开始或有创机械通气开始的第-1天(例如,与有创机械通气开始最接近的值)。优选地,测量应在采用本文定义的富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗的预期开始之前进行。

[0051] 方面26.一种治疗有需要的患者的sCAP的方法,其包括施用人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂,所述免疫球蛋白制剂未用β-丙内酯进行化学修饰和/或处理,其中所述sCAP患者具有血清CRP水平为至少50mg/ml至至少100mg/l和/或血清PCT水平为至少1.0ng/ml至至少5.0ng/ml。

[0052] 方面27.根据方面26所述的方法,其中血清CRP水平为至少50mg/l,或至少70mg/l,或至少75mg/l,或至少80mg/l,或至少100mg/l,和/或其中血清PCT水平为至少1.0ng/ml,或至少1.5ng/ml,或至少2.0ng/ml,或至少5.0ng/ml。

[0053] 方面28.根据方面26或27所述的方法,其中所述辅助治疗定义为除本文其他地方所定义的因果性和/或支持性sCAP治疗之外的治疗,更优选除本文其他地方所定义的抗生素治疗之外的治疗。

[0054] 方面29.根据方面26至28中任一项所述的方法,其中所述血清PCT和/或CRP水平在sCAP诊断时存在,特别是在血管加压治疗开始和/或有创机械通气开始前24小时至后24小时内存在至少一次。

[0055] 在一些实施方式中,所述血清PCT和/或CRP水平在预处理阶段测量,例如在sCAP诊断时,在入院时,更特别是在sCAP因果性和/或支持性治疗开始的第-1天,更特别是在sCAP抗生素治疗或者血管加压治疗开始或有创机械通气开始的第-1天。优选地,测量在采用本文定义的富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗的预期开始之前进行。

[0056] 方面30.根据方面26至29中任一项所述的方法,其中患者的血清IgM水平等于或低于0.5至等于或低于1.5g/l;血清IgG水平等于或低于5至等于或低于10g/l;和/或血清IgA水平等于或低于4.0g/l,等于或低于3.5g/l,等于或低于3g/l,等于或低于2.5g/l,或等于或低于2.0g/l。

[0057] 在一些实施方式中,所述血清IgM水平等于或低于1.0g/l,等于或低于0.8g/l,或等于或低于0.7g/l,或等于或低于0.6g/l,或等于或低于0.5g/l,和/或其中IgG水平等于或低于9g/l,或等于或低于8g/l,或等于或低于7g/l,或等于或低于6g/l。

[0058] 方面31.一种治疗有需要的患者的sCAP的方法,其包括施用人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂,所述免疫球蛋白制剂未用 β -丙内酯进行化学修饰和/或处理,其中所述患者具有血清IgM水平等于或低于0.5至等于或低于1.5g/l;血清IgG水平等于或低于5至等于或低于10g/l;和/或血清IgA水平等于或低于4.0g/l,等于或低于3.5g/l,等于或低于3g/l,等于或低于2.5g/l,或等于或低于2.0g/l。

[0059] 在一些实施方式中,所述血清IgM水平等于或低于1.0g/l,等于或低于0.8g/l,或等于或低于0.7g/l,或等于或低于0.6g/l,或等于或低于0.5g/l,和/或其中IgG水平等于或低于9g/l,或等于或低于8g/l,或等于或低于7g/l,或等于或低于6g/l。

[0060] 方面32.根据方面31所述的方法,其中所述辅助治疗被定义为除本文其他地方所定义的因果性和/或支持性sCAP治疗之外的治疗,更优选除本文其他地方所定义的抗生素治疗之外的治疗。

[0061] 方面33.根据方面31或32所述的方法,其中所述血清IgM, IgG和/或IgA水平在sCAP诊断时存在,更特别是在血管加压治疗开始或有创机械通气开始前24小时至后24小时内存在至少一次。在一些实施方式中,所述血清IgM, IgG和/或血清IgA水平在预处理阶段测量,例如在sCAP诊断时,在入院时,在sCAP诊断时,更特别是在sCAP因果性和/或支持性治疗开始的第-1天,更特别是在sCAP抗生素治疗或者血管加压治疗或有创机械通气开始的第-1天(例如,与有创机械通气开始最接近的值)。

[0062] 方面34.根据方面26至33中任一项所述的方法,其中免疫球蛋白制剂包含总免疫球蛋白含量的10至40重量%,优选18至28重量%的IgM。

[0063] 方面35.根据方面26至34中任一项所述的方法,其中免疫球蛋白制剂另外包含总免疫球蛋白含量的15-27%的IgA。

[0064] 方面36.根据方面26至35中任一项所述的方法,其中人免疫球蛋白制剂另外包含总免疫球蛋白含量的48-66%的IgG。

[0065] 方面37.根据方面26至36中任一项所述的方法,其中所述制剂的总免疫球蛋白含量为总蛋白质含量的至少90重量%,优选至少95重量%。

[0066] 方面38.根据方面26至37中任一项所述的方法,其中所述免疫球蛋白制剂存在于组合物中,优选存在于药物组合物中。在一些实施方式中,所述组合物或药物组合物是用于静脉内施用的溶液,所述溶液包含每升溶液40至100克免疫球蛋白,优选每升溶液40至60克免疫球蛋白。在一些实施方式中,所述溶液是0.2至0.5M甘氨酸,优选pH为4.3-4.7。在一个优选的实施方式中,所述溶液的平均IgM浓度为23重量/重量%蛋白质,这导致约11.5mg IgM/ml的用于静脉内施用的溶液。

[0067] 方面39.根据方面26至38中任一项所述的方法,其中所述免疫球蛋白制剂在21天内以3至10个日剂量施用,优选第一日剂量在血管加压治疗开始和/或有创机械通气开始后24小时内,优选1至12小时内。

[0068] 方面40.根据方面26至39中任一项所述的方法,其中所述免疫球蛋白制剂根据以下治疗方案施用:在血管加压治疗开始和/或有创机械通气开始后24小时内,优选1至12小时内施用的第一日剂量(即,初始剂量),然后在第一次施用所述免疫球蛋白制剂后10至18天时,3至10次,优选3至6次,如4或5次连续每日输注,以及任选地一次或多次维持输注。

[0069] 本文所用的表述“在血管加压治疗和/或有创机械通气开始后”表示血管加压治疗的开始或有创机械通气的开始足以引发事件。如果血管加压治疗和有创机械通气两者被启动,则事件由两者中的较早者触发。

[0070] 方面41.根据方面26至40中任一项所述的方法,其中日剂量为30至80mg IgM/kg体重,优选35至65mg IgM/kg体重,更优选40至45mg IgM/kg体重。

[0071] 方面42.根据方面26至41中任一项所述的方法,其中初始剂量高于日剂量,例如其中所述初始剂量为50至80mg IgM/kg体重,优选60至65mg IgM/kg体重。在一些实施方式中,初始剂量是本文所述日剂量的约1.5倍,但不超过80mg IgM/kg体重。

[0072] 方面43.根据方面26至42中任一项所述的方法,其中施用30至80mg IgM/kg体重,优选35至65mg IgM/kg体重,更优选40至45mg IgM/kg体重或60至65mg IgM/kg体重的维持剂量。

[0073] 方面44.根据方面26至43中任一项所述的方法,其中输注速率等于或低于6mg IgM/min,更优选初始输注速率等于或低于2mg IgM/min。在一些实施方式中,初始输注速率是每分钟0.1ml如本文所定义的IgM溶液。所述输注速率可以每10分钟0.1ml的步长增加,直至每分钟0.5ml如本文所定义的IgM溶液的最大输注速率。

[0074] 方面45.根据方面26至44中任一项所述的方法,其特征在于血浆供体的数量为至少500,至少1500,更优选至少2500。

[0075] 方面46.根据方面26至45中任一项所述的方法,其中患者是男性和/或其中患者不超过65岁。

[0076] 方面47.人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂,所述免疫球蛋白制剂未用β-丙

内酯进行化学修饰和/或处理,用于制备用于患者的严重社区获得性肺炎(sCAP)的辅助治疗的药物的用途,其中所述患者的血清CRP水平为至少50mg/ml至至少100mg/l和/或血清PCT水平为至少1.0ng/ml至至少5.0ng/ml。

[0077] 方面48.根据方面47所述的用途,其中血清CRP水平为至少50mg/l,或至少70mg/l,或至少75mg/l,或至少80mg/l,或至少100mg/l,和/或其中血清PCT水平为至少1.0ng/ml,或至少1.5ng/ml,或至少2.0ng/ml,或至少5.0ng/ml。

[0078] 方面49.根据方面47或48所述的用途,其中所述血清PCT和/或CRP水平在sCAP诊断时存在,特别是在血管加压治疗开始和/或有创机械通气开始前24小时至后24小时内存在至少一次。

[0079] 在一些实施方式中,所述血清PCT和/或CRP水平在预处理阶段测量,例如在sCAP诊断时,在入院时,更特别是在sCAP因果性和/或支持性治疗开始的第-1天,更特别是在sCAP抗生素治疗或者血管加压治疗开始或有创机械通气开始的第-1天。优选地,测量在采用本文定义的富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗的预期开始之前进行。

[0080] 方面50.根据方面47至49中任一项所述的用途,其中患者的血清IgM水平等于或低于0.5至等于或低于1.5g/l;血清IgG水平等于或低于5至等于或低于10g/l;和/或血清IgA水平等于或低于4.0g/l,等于或低于3.5g/l,等于或低于3g/l,等于或低于2.5g/l,或等于或低于2.0g/l。

[0081] 在一些实施方式中,所述血清IgM水平等于或低于1.0g/l,等于或低于0.8g/l,或等于或低于0.7g/l,或等于或低于0.6g/l,或等于或低于0.5g/l,和/或其中IgG水平等于或低于9g/l,或等于或低于8g/l,或等于或低于7g/l,或等于或低于6g/l。

[0082] 方面51.人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂,所述免疫球蛋白制剂未用β-丙内酯进行化学修饰和/或处理,用于制备用于患者的严重社区获得性肺炎(sCAP)的辅助治疗的药物的用途,其中所述患者的血清IgM水平等于或低于0.5至等于或低于1.5g/l;血清IgG水平等于或低于5至等于或低于10g/l;和/或血清IgA水平等于或低于4.0g/l,等于或低于3.5g/l,等于或低于3g/l,等于或低于2.5g/l,或等于或低于2.0g/l。

[0083] 在一些实施方式中,所述血清IgM水平等于或低于1.0g/l,等于或低于0.8g/l,或等于或低于0.7g/l,或等于或低于0.6g/l,或等于或低于0.5g/l,和/或其中IgG水平等于或低于9g/l,或等于或低于8g/l,或等于或低于7g/l,或等于或低于6g/l。

[0084] 方面52.根据方面51所述的用途,其中所述辅助治疗定义为除本文其他地方所定义的因果性和/或支持性sCAP治疗之外的治疗,更优选除本文其他地方所定义的抗生素治疗之外的治疗。

[0085] 方面53.根据方面51或52所述的用途,其中所述血清IgM, IgG和/或IgA水平在sCAP诊断时存在,更特别是在血管加压治疗开始或有创机械通气开始前24小时至后24小时内存在至少一次。在一些实施方式中,所述血清IgM, IgG和/或IgA水平在预处理阶段测量,例如在sCAP诊断时,在入院时,在sCAP诊断时,更特别是在sCAP因果性和/或支持性治疗开始的第-1天,更特别是在sCAP抗生素治疗或者血管加压治疗开始或有创机械通气开始的第-1天(例如,与有创机械通气开始最接近的值)。

[0086] 方面54.根据方面47至53中任一项所述的用途,其中免疫球蛋白制剂未用β-丙内酯处理。

[0087] 方面55.根据方面47至53中任一项所述的用途,其中免疫球蛋白制剂包含总免疫球蛋白含量的10至40重量%,优选18至28重量%的IgM。

[0088] 方面56.根据方面47至55中任一项所述的用途,其另外包含总免疫球蛋白含量的15-27%的IgA。

[0089] 方面57.根据方面47至56中任一项所述的用途,其另外包含总免疫球蛋白含量的48-66%的IgG。

[0090] 方面58.根据方面47至57中任一项所述的用途,其总免疫球蛋白含量为总蛋白质含量的至少90重量%,优选至少95重量%。

[0091] 方面59.根据方面47至58中任一项所述的用途,其中所述免疫球蛋白制剂存在于组合物中,优选药物组合物中。在一些实施方式中,所述组合物或药物组合物是用于静脉内施用的溶液,所述溶液包含每升溶液40至100克免疫球蛋白,优选每升溶液40至60克免疫球蛋白。在一些实施方式中,所述溶液是0.2至0.5M甘氨酸,优选pH为4.3-4.7。在一个优选的实施方式中,所述溶液的平均IgM浓度为23重量/重量%蛋白质,这导致约11.5mg IgM/ml的用于静脉内施用的溶液。

[0092] 方面60.根据方面47至59中任一项所述的用途,其中所述免疫球蛋白制剂在21天内以3至10个日剂量施用,优选第一日剂量在血管加压治疗和/或有创机械通气开始后24小时内,优选1至12小时内。

[0093] 方面61.根据方面47至60中任一项所述的用途,其中所述免疫球蛋白制剂根据以下治疗方案施用:在血管加压治疗开始和/或有创机械通气开始后24小时内,优选1至12小时内施用的第一日剂量(即,初始剂量),然后在第一次施用所述免疫球蛋白制剂后10至18天时,3至10次,优选3至6次,如4或5次连续每日输注,以及任选地一次或多次维持输注。

[0094] 在这些方面中使用的表述“在血管加压治疗开始和/或有创机械通气开始后”意味着血管加压治疗的开始或有创机械通气的开始足以触发事件。如果血管加压治疗和/或有创机械通气两者被启动,则事件由两者中的较早者触发。

[0095] 方面62.根据方面47至61中任一项所述的用途,其中日剂量为30至80mg IgM/kg体重,优选35至65mg IgM/kg体重,更优选40至45mg IgM/kg体重。

[0096] 方面63.根据方面47至62中任一项所述的用途,其中初始剂量高于日剂量,例如其中所述初始剂量为50至80mg IgM/kg,优选60至65mg IgM/kg体重。在一些实施方式中,初始剂量是本文所述日剂量的约1.5倍,但不超过80mg IgM/kg体重。

[0097] 方面64.根据方面47至63中任一项所述的用途,其中施用30至80mg IgM/kg体重,优选35至65mg IgM/kg体重,更优选40至45mg IgM/kg体重或60至65mg IgM/kg体重的维持剂量。

[0098] 方面65.根据方面47至64中任一项所述的用途,其中输注速率等于或低于6mg IgM/min,更优选初始输注速率等于或低于2mg IgM/min。在一些实施方式中,初始输注速率是每分钟0.1ml如本文所定义的IgM溶液。所述输注速率可以每10分钟0.1ml的步长增加,直至每分钟0.5ml如本文所定义的IgM溶液的最大输注速率。

[0099] 方面66.根据方面47至65中任一项所述的用途,其特征在于血浆供体的数量为至少500,至少1500,更优选至少2500。

[0100] 方面67.根据方面47至66中任一项所述的用途,其中患者是男性和/或其中患者不

超过65岁。

附图说明

[0101] 图1:健康受试者的IgM水平。5次每日施用42mg/kg体重的富含IgM的免疫球蛋白制剂BT086。重复静脉内输注BT086后的总IgM的平均血清浓度相对于时间的曲线。如本文所述5次每日施用42mg/kg体重的富含IgM的免疫球蛋白制剂(BT086)后健康受试者中达到的IgM水平。

[0102] 图2:研究982的II期研究设计。研究982分为三个研究阶段,即筛选阶段,治疗阶段和随访阶段。患有严重社区获得性肺炎(sCAP)且需要有创机械通气的患者入组该II期研究。符合条件的患者按1:1随机分配至BT086或安慰剂治疗。患者连续五天(第1天至第5天)每日一次用研究药物治疗,并且保持在研究中直至第28天或出院,无论更早发生什么。仅针对在英国招募的患者进行直至第43天的额外安全性随访,以满足当地监管要求。主要终点是与用安慰剂和适当的标准护理治疗的患者相比,用辅助BT086和适当的标准护理治疗治疗的sCAP患者中确定的无呼吸机天数(VFD)的增加。缩写:Vent.,通风开始;Rand.,随机化。

[0103] 图3:与用安慰剂治疗的患者中的VFD相比,如本文所述用富含IgM的免疫球蛋白制剂(BT086)治疗的sCAP患者中的无呼吸机天数(VFD)。p值是指平均值之间的差异。

[0104] 图4:与用安慰剂治疗的患者的死亡率百分比相比,如本文所述用富含IgM的免疫球蛋白制剂(BT086)治疗的sCAP患者的死亡率百分比。p值是指全因死亡率值之间的差异。

[0105] 图5:在如本文所述用富含IgM的免疫球蛋白制剂(BT086)治疗的sCAP患者中(图a)和用安慰剂治疗的患者(图b)中获得的IgM水平。每条线代表一名患者的数据。

[0106] 图6:将针对高于检测限的血清IgM截止水平的死亡率数据对如本文所述用富含IgM的免疫球蛋白制剂(BT086)治疗的sCAP患者与如本文所述用安慰剂治疗的患者之间的死亡率的差异(死亡率 Δ ,虚线)绘图。给出了IgM值等于或低于相应的截止水平的患者的数据。水平在施用前测量,在治疗前24小时内,几乎全部在治疗开始前12小时内。从图中可以清楚地看出,如果选择低于或等于1.5g/l IgM的截止值,则死亡率 Δ 增加。截止值为0.8g/l时观察到最大差异(16.6%)。在0.4g/l的截止值处观察到10.3%的差异。患者数量(实线)是指在研究中显示等于或低于相应截止水平的值的患者的数量。例如,47名患者的IgM水平等于或低于0.4g/l,而111名患者的IgM水平等于或低于0.8g/l,129名患者的IgM水平等于或低于1.0g/l。本领域技术人员将理解,更高的患者数量提供了更好的分析数据库,并且可以选择适当的截止水平,允许治疗大量患者,同时保持治疗的良好益处。

[0107] 图7:将针对血清CRP截止水平的死亡率数据对如本文所述用富含IgM的免疫球蛋白制剂(BT086)治疗的患者与如本文所述用安慰剂治疗的患者之间的死亡率的差异(死亡率 Δ)作图。给出CRP水平等于或高于相应截止水平的患者的数据。水平在施用前测量,在治疗前24小时内,几乎全部在治疗开始前12小时内。该图显示了具有较高CRP血清水平的患者的死亡率 Δ 的明显趋势。死亡率 Δ 在约70mg/l的截止水平处达到最高(绝对死亡率差异为16.9%)。在10mg/l的截止水平处观察到最小差异(死亡率差异为4%)。患者数量(实线)是指研究中显示等于或高于相应截止水平的值的患者的数量。

[0108] 图8:将针对血清PCT截止水平的死亡率数据对如本文所述用富含IgM的免疫球蛋白制剂(BT086)治疗的患者与如本文所述用安慰剂治疗的患者之间的死亡率的差异(死亡

率 Δ)作图。给出PCT水平等于或高于相应截止水平的患者的数据。水平在施用前测量,在治疗前24小时内,几乎全部在治疗开始前12小时内。将血清PCT截止水平对Ig治疗患者和安慰剂患者之间的死亡率的差异(死亡率 Δ)作图。与CRP一样,该图显示当血清中存在较高的PCT值时,免疫球蛋白治疗的患者与安慰剂治疗的患者之间的死亡率 Δ 的正向趋势。在截止值为1.5ng/ml PCT时,死亡率 Δ 已经超过10%。在2.1ng/ml的截止水平处观察到13%的死亡率差异,在15ng/ml的截止水平处观察到17.9%的绝对死亡率差异。患者数量(实线)是指研究中显示等于或高于相应截止水平的值的患者的数量(参见右侧垂直轴)

[0109] 图9:将针对血清IgG截止水平的死亡率数据对如本文所述用富含IgM的免疫球蛋白制剂(BT086)治疗的患者与如本文所述用安慰剂治疗的患者之间的死亡率的差异(死亡率 Δ ,虚线)作图。给出IgG值等于或低于相应截止水平的患者的数据。水平在施用前测量,在治疗前24小时内,几乎全部在治疗开始前12小时内。将血清IgG截止水平对Ig治疗和安慰剂患者之间的死亡率的差异(死亡率 Δ)作图。在IgG水平等于或低于约10g/l IgG的患者中,免疫球蛋白治疗相对于安慰剂治疗的死亡率 Δ 开始增加。对于约7g/l IgG的截止水平,观察到最大死亡率 Δ (11.1%)。患者数量(实线)是指研究中显示等于或高于相应截止水平的值的患者的数量。

[0110] 图10:将针对血清IgA截止水平的死亡率数据对如本文所述用富含IgM的免疫球蛋白制剂(BT086)治疗的患者与如本文所述用安慰剂治疗的患者之间的死亡率差异(死亡率 Δ ,虚线)作图。给出IgA值等于或低于相应截止水平的患者的数据。水平在施用前测量,在治疗前24小时内,几乎全部在治疗开始前12小时内。将血清IgA截止水平对Ig治疗和安慰剂患者之间的死亡率的差异(死亡率 Δ)作图。在IgA水平等于或低于约4g/l IgA的患者中,免疫球蛋白治疗相对于安慰剂治疗的死亡率 Δ 开始增加。在约3g/l IgA的截止水平处,观察到9.5%的死亡率差异,对于较低的截止值,其进一步增加至超过10%。患者数量(实线)是指研究中显示等于或高于相应截止水平的值的患者的数量。

具体实施方式

[0111] 将结合特定实施方式描述本发明,但是本发明不限于此,而是仅由权利要求限制。权利要求中的任何附图标记不应被解释为限制范围。提供以下术语或定义仅用于帮助理解本发明。除非本文中具体定义,否则本文使用的所有术语具有与本发明领域技术人员相同的含义。本文提供的定义不应被解释为具有小于本领域普通技术人员所理解的范围的范围。

[0112] 除非另有说明,否则所有未详细具体描述的方法,步骤,技术和操作可以和已经以本身已知的方式执行,如本领域技术人员清楚的。例如再次提到标准手册,上面提到的一般背景技术和其中引用的其他参考文献。

[0113] 如本文所用,单数形式“一个/一种(a/an)”和“该/所述(the)”包括单数和复数指示两者,除非上下文另有明确规定。当涉及本文使用的方面,权利要求或实施方式使用时,术语“任何”是指提到的所述方面,权利要求或实施方式中的任何单个(即任一个)以及所有组合。

[0114] 本文使用的术语“包含”,“包含”和“包含”与“包括”,“包括”或“含有”,“含有”同义,并且是包含性的或开放性的,不排除另外的、未记载的成员,元素或方法步骤。所述术语

还包括“基本上由.....组成”和“由.....组成”的实施方式。

[0115] 通过端点记载数值范围包括归入各自范围内的所有数字和分数,以及所记载的端点。

[0116] 当提及诸如参数,量,时距等可测量值时,本文所用的术语“约”意味着包括指定值的且从指定值开始的 $\pm 10\%$ 或更小,优选 $\pm 5\%$ 或更小,更优选 $\pm 1\%$ 或更小,还更优选 $\pm 0.1\%$ 或更小的变化,只要这些变化适合于在所公开的发明中进行。应理解,修饰词“约”所指的值本身也被具体且优选地公开。

[0117] 如本文所用,“用于治疗疾病的制剂”中使用的术语“用于(for use)”还应公开相应的治疗方法和相应的制剂用于制备用于治疗疾病的药物的用途”。

[0118] 术语“社区获得性肺炎”或“CAP”是本领域技术人员已知的,参见例如成人CAP的IDSA/ATS指南(CID 2007:44 (Suppl 2) S27)。特别地,该术语是指在医院外获得的肺炎。这与医院获得性肺炎(HAP)或呼吸机相关性肺炎(VAP)形成对比。HAP是指因另一种疾病或程序而住院期间或之后获得的肺炎,在入院后至少48至72小时发作。VAP是HAP的子集,其在插管和机械通气的至少48小时后发生。HAP被认为比CAP更异质,也可能由不同的病原体谱引起。CAP是由多种微生物的感染引起的,包括肺炎链球菌,流感嗜血杆菌,嗜肺军团菌,金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌等细菌(参见Cilloniz等,Thorax.2011Apr;66(4):340-6),以及病毒和真菌。

[0119] 术语“严重社区获得性肺炎(sCAP)”或“sCAP”是技术人员已知的。特别地,术语“严重社区获得性肺炎(sCAP)”或“sCAP”是指需要重症监护的社区获得性肺炎患者的亚组。美国传染病学会(IDSA)和美国胸科学会(ATS)发布了CAP的管理指南,包括sCAP的定义(参见Mandell等,2007,Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults,Clin.Inf.Dis.2007:44:S27-72 (Suppl 2),表4)。根据IDSA/ATS指南,sCAP被定义为需要重症监护的CAP。如果CAP患者显示两个主要标准中的一个或两个,或者存在如下列表中的三个次要标准,则建议入住重症监护室:

[0120] 次要标准^a

[0121] 呼吸速率^b高于或等于30次呼吸/分钟

[0122] PaO₂/FiO₂比率^b低于或等于250

[0123] 多肺叶浸润

[0124] 混乱/迷惑

[0125] 尿毒症(BUN水平,高于或等于20mg/dL)

[0126] 白细胞减少症^c(WBC计数,低于4000个细胞/mm³)

[0127] 血小板减少症(血小板计数,低于100,000个细胞/mm³)

[0128] 低温(核心温度低于36°C)

[0129] 需要积极的液体复苏的低血压

[0130] 主要标准

[0131] 有创机械通气

[0132] 需要血管加压剂的败血性休克

[0133] 上述上下文中的缩写:

[0134] BUN, 血尿素氮; PaO₂/FiO₂, 吸入氧气的动脉氧压力/分数; WBC, 白细胞。

[0135] ^a待考虑的其他标准包括低血糖症(在非糖尿病患者中), 急性酒精中毒/酒精戒断, 低钠血症, 不明原因代谢酸中毒或乳酸水平升高, 肝硬化, 和无脾。

[0136] ^b对无创通气的需要可以代替高于30次呼吸/分钟的呼吸速率或低于250的PaO₂/FiO₂比率。

[0137] ^c仅作为感染的结果。

[0138] 更特别地, 根据本发明的患有sCAP的患者满足以下标准:

[0139] 1) 需要有创机械通气或需要使用血管加压药的治疗, 特别是需要气管内通气或通过气管造口术进行通气, 最特别是需要气管内通气。

[0140] 2) 患者接受肺炎抗生素治疗。

[0141] 3) 患者必须具有肺炎的迹象和症状。特别是以下迹象中的至少一种: 新的或加重的咳嗽; 脓痰产生或痰液特征改变; 呼吸困难或呼吸急促(呼吸速率>20次呼吸/分钟); 胸膜炎胸痛; 关于罗音和/或噼啪声的肺部检查和/或肺实变的证据的听诊发现(例如叩诊浊音, 支气管呼吸音或羊鸣音)。

[0142] 4) 还优选地是肺炎的放射学(或其他成像技术)证据

[0143] 5) 肺炎已在医院外获得。在住院的患者中, 肺炎在入院后最多最多72小时, 特别是最多48小时被诊断。

[0144] 根据本发明的sCAP还包括来自疗养院或类似机构的患者。

[0145] 据估计, 接受有创机械通气的所有sCAP患者中大概约80%也需要使用血管加压药的治疗。在没有有创机械通气的情况下, 所有sCAP患者中大概约60%被用血管加压药治疗。

[0146] 用作治疗本文定义的sCAP的辅助疗法的免疫球蛋白制剂是血浆来源的。术语“血浆来源的”是技术人员已知的。特别地, 根据本发明, 术语“血浆来源的”是指制剂源自众多不同健康人供体的血浆。这样的血浆来源的产物通常是本领域已知的。优选地, 制剂中至少70%, 更优选至少90%, 更优选至少95%的蛋白质源自人血浆。任选地, 血浆来源的制剂基本上不含重组蛋白。然而, 制剂也可以以包含本文其他地方所述的另外的赋形剂的组合物的形式存在。还考虑使用包含分泌组分如聚合物免疫球蛋白受体pIgR的细胞外部分的组合物的形式的制剂(WO2013/132052(转让给CSL Behring), US7794721(Simon))。这样的分泌成分可以重组地产生。

[0147] 通常, 血浆来源的制剂源自合并的血浆(pooled blood plasma)。本文所用的术语“合并的血浆”包括来自不同受试者的血浆的合并, 但并不意味着该合并物实际上是作为单个合并物制造的。将合并物制造成子合并物可以是有利的。因此, 合并的血浆可以从子合并物混合而来或在制备人免疫球蛋白制剂的后期阶段合并。实际上, 人免疫球蛋白制剂或最终组合物也可以从不同的人免疫球蛋白制剂或组合物混合而来。优选地, 血浆合并物含有来自至少500, 至少1000, 2000, 2500, 3000, 4000或至少5000个供体的血浆。因此, 供体的数量可以变化为500至超过5000, 优选2500至5000个供体, 更优选超过5000个供体。

[0148] 如本文所定义的免疫球蛋白制剂包含基本上纯的人血浆蛋白制剂, 其中蛋白质含量的至少93%, 优选至少95%是免疫球蛋白。因此, 如本文所定义的免疫球蛋白制剂包含通过合并和纯化来自不同供体的血浆获得的天然存在的免疫球蛋白。供体的数量和供体抗体谱的差异产生对不同的引起肺炎的媒介如细菌, 病毒和真菌具有很大多样性的抗体的合并

物。

[0149] 根据本发明的富含IgM的免疫球蛋白制剂包含IgM, IgA和IgG。富含IgM的制剂中免疫球蛋白的总含量优选为总蛋白质含量的至少85%, 更特别是至少90%, 最特别是至少95%。

[0150] 此外, 在本发明的上下文中使用的免疫球蛋白制剂未经化学修饰。在本发明的上下文中, “未经化学修饰”或“未经化学修饰”是指免疫球蛋白制剂未经有意修饰, 特别是该制剂未通过添加共价修饰免疫球蛋白的试剂进行处理。这样的试剂是已知的并且包括烷化剂(例如 β -丙内酯)或蛋白酶例如胃蛋白酶。本领域技术人员将理解, 在任何纯化或生产过程中, 可能发生一些无意的修饰, 例如聚合, 聚集, 氧化, 脱酰胺或构象变化。由于血浆中存在蛋白酶, 也可能发生一些无意的碎裂。UV处理也可以导致免疫球蛋白分子的一些修改。更具体地, 在本发明的上下文中使用的免疫球蛋白制剂未通过添加 β -丙内酯或添加酶如蛋白酶而处理, 更特别地, 免疫球蛋白制剂未用 β -丙内酯处理。这样的处理, 例如用 β -丙内酯处理, 可用于病毒灭活, 也参见EP001319 (Biotest)。 β -丙内酯导致蛋白质的烷基化, 因此可以改变它们的构象和性质。术语“未用 β -丙内酯处理”或“未用 β -丙内酯处理”特别是在富含IgM的免疫球蛋白制剂的制造过程中未添加 β -丙内酯, 特别是在过程的所有时间期间, 小于0.01ml的 β -丙内酯/40g总免疫球蛋白, 更特别是小于0.001ml的 β -丙内酯, 在制造过程期间的任何时间存在于免疫球蛋白制剂中。化学改性可以导致活性的部分丧失或变化。因此, 认为根据本发明的免疫球蛋白制剂不同于其他含有IgM和IgA的免疫球蛋白制剂, 例如Pentaglobin(其用约1.25ml β -丙内酯/40g/l总免疫球蛋白处理)。例如, 与用 β -丙内酯处理的制剂相比, 未化学修饰的IgM制剂在调理作用方面显示出更高的活性。类似地, 根据本发明的富含IgM的免疫球蛋白制剂优选不进行巴氏消毒或热处理, 因为这可能导致不希望的聚集体形成或变性, 导致活性丧失。此外, 根据本发明的富含IgM的免疫球蛋白制剂优选不经酶促修饰, 例如通过胃蛋白酶, 因为这可能导致活性丧失。

[0151] 替代性病毒灭活处理可以由本领域技术人员获得, 并且可用于本发明上下文中使用的免疫球蛋白制剂, 例如采用辛酸(优选使用振动搅拌器), UV辐射和/或纳米过滤的处理(参见例如国际专利申请W02011/131786 (Biotest), 其全部内容通过引用并入本文)。

[0152] 富含IgM的免疫球蛋白制剂中的IgM介导多种生物活性。IgM在调理作用和补体激活中特别活跃。IgM还能够中和内毒素和外毒素。调理作用是病原体通过其被抗体包被并因此被标记以由免疫系统破坏的过程。作为五聚体分泌, IgM具有高亲合力, 并且在补体激活方面特别有效。IgM通过激活补体并使补体因子C3b与抗原结合而促进调理作用。IgM是激活B细胞后产生的第一类免疫球蛋白。与IgG相反, IgM分子含有J链并且被认为是可分泌的。

[0153] 富含IgM的免疫球蛋白制剂中的IgA介导多种生物活性。IgA特别与免疫效应细胞上调的Fc受体相互作用, 引发炎症反应, 抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC), 嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞的脱粒, 单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞的吞噬作用, 以及多形核白细胞的呼吸爆发活动的引发。IgA还可以清除活化的补体因子。

[0154] 富含IgM的免疫球蛋白制剂中的IgG也介导调理作用并另外还结合和中和毒素, 在抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)中起作用。IgG结合不同的补体因子。IgG还具有免疫调节特性, 其有助于根据本发明的富含IgM的制剂的活性特征。此外, 免疫球蛋白制剂中的一定量的IgG可以改善液体形式的制剂的稳定性。与IgG相反, IgA分子含有J链并且被认

为是可分泌的。

[0155] 富含IgM的免疫球蛋白制剂应包含一定量的IgM。术语“富含IgM”是指IgM的含量可以是总免疫球蛋白含量(重量/重量)的5至70重量%的IgM,优选10至40重量%,更优选17至35重量%,并且优选制剂中浓度为至少5g/l IgM。考虑到必要的生物活性,低IgM含量可以是不期望的。另一方面,一定量的IgG可以是期望的,因为它改善了液体形式的制剂的稳定性。包含超过例如总免疫球蛋白含量的40%的IgM的制剂可以例如以冻干形式制备。优选地,富含IgM的免疫球蛋白制剂具有以下组成(如果制剂是液体制剂,则这样的组成是特别优选的):

[0156] -总免疫球蛋白含量(重量/重量)的10至40重量%,优选17至35重量%,更优选18至28重量%,更优选20至26重量%,更优选22至24重量%的免疫球蛋白M,

[0157] -总免疫球蛋白含量(重量/重量)的10至35重量%,优选15至27重量%,更优选20至25重量%,更优选22至24重量%的免疫球蛋白A,和

[0158] -总免疫球蛋白含量(重量/重量)的40至75重量%,优选48至66重量%,更优选53至55重量%的免疫球蛋白G.

[0159] 优选地,制剂中IgM的浓度为至少5g/l,更优选至少7g/l,更优选至少8g/l,更优选至少10g/l。

[0160] 在现有技术中,已知具有甚至更高IgM含量的免疫球蛋白制剂(参见例如EP0352500),但是某些含量的IgG是有利的,因为可以改善液体形式的稳定性并且还可以发挥有用的生物学功能。

[0161] 百分比值可以通过根据欧洲药典(7.0,2011;2.2.1和2.7.1)的浊度测定法或免疫沉淀测定。

[0162] 示例性富含IgM的免疫球蛋白制剂如下(所有值代表特定免疫球蛋白对总免疫球蛋白按重量计的重量/重量%,选择所有值使得IgM,IgA和IgG的值合计为100%):

[0163]

IgM	IgA	IgG
10-40	10-35	25-80
17-35	15-30	30-73
18-28	15-27	48-66

[0164] 免疫球蛋白制剂必须适合人类施用,特别是它应符合欧洲药典的可适用标准

[0165] -低前激肽释放酶激活剂(≤ 35 IU/ml),例如根据2016年7月的欧洲药典8.8测试的,2016年1月发布(标题2.6.15);

[0166] -低抗补体活性(≤ 1 CH₅₀/mg蛋白质),例如根据2016年7月的欧洲药典8.8测试的,2016年1月发布(标题2.6.17)。

[0167] -没有病毒活性

[0168] 优选地,聚合物含量等于或低于7%,更优选等于或低于5%。例如,分子大小分布显示等于或低于7%,优选等于或低于5% >1200 kDa(欧洲药典0918)。

[0169] 本发明已经识别了两种炎性标志物CRP和PCT的特定水平,以便对最多获益于本文定义的富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗的患者进行分层。CRP和PCT两者均为炎症标志物,均用于炎症,细菌感染,组织损伤或败血症的诊断和监测。尽管它们作为炎症标志物具有相

似性,但也存在一些差异。CRP是临床实践中更常见和快速的常规标记物,包括在许多血液检测标准方案中。相比之下,与CRP相比,PCT被认为区分具有更高敏感性和特异性的细菌感染和其他原因的全身炎症响应(参见例如Becze, Z., Molnar, Z., Fazakas, J., International Journal of Antimicrobial Agents 46 (2015) S13-S18)。

[0170] 在本发明的上下文中,术语“CRP”涉及C-反应蛋白,其是血浆蛋白,属于由肝和脂肪细胞产生的蛋白质的五聚蛋白(pentraxin)家族。临床上,CRP被称为所谓的“急性响应”标记物,其响应于组织损伤或炎症而迅速增加。CRP可以例如使用ELISA,免疫比浊法,比浊法,快速免疫扩散和视觉凝集来测量。应使用经验证的临床实验室方法测量根据本发明的CRP水平。用于临床测量CRP的这样的经验证的方法是本领域技术人员可获得的并且常规用于临床实践中。根据本发明的CRP水平可以在血液,血清或血浆中测量,优选在血清中测量。人血清中CRP的正常浓度为5-10mg/l,随年龄增加。在晚期孕妇,轻度炎症和具有病毒感染(10-40mg/l),活动性炎症或细菌感染(40-200mg/l)的受试者中发现更高水平。有趣的是,发明人已经发现CRP值的较高范围内的截止值(其先前未被认为具有特定的诊断相关性)高度预测了根据本发明的免疫球蛋白制剂治疗的益处。

[0171] 因此,本发明还涉及人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂,所述免疫球蛋白制剂未用β-丙内酯进行化学修饰和/或处理,用于患者的严重社区获得性肺炎(sCAP)的辅助治疗,其中所述患者的血清CRP水平为至少50mg/ml至至少100mg/l。特别地,所述患者的血清CRP水平为至少70mg/ml至至少100mg/l。更特别地,所述患者的血清CRP水平为至少70mg/ml至至少80mg/l。

[0172] 此外,本发明涉及人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂,所述免疫球蛋白制剂未用β-丙内酯进行化学修饰和/或处理,用于患者的严重社区获得性肺炎(sCAP)的辅助治疗,其中所述患者的血清CRP水平为至少50mg/l,或至少70mg/l,或至少75mg/l,或至少80mg/l,或至少100mg/l。

[0173] 在本发明的上下文中,术语“PCT”涉及降钙素原,其是激素降钙素的前体,PCT可以由几种细胞类型和许多器官响应促炎刺激,特别是细菌产物而产生。通常,健康个体的血流中的PCT水平低于0.05ng/ml。随着伴随全身响应的严重感染带来的紊乱,降钙素原的血液水平可升至100ng/ml或更高。在血清中,降钙素原的半衰期为25至30小时(严重肾功能不全患者为30至45小时)。PCT的测量已被用作严重败血症的标志物,并且通常用败血症的程度充分评级。有趣的是,本发明人已经发现,高于某些截止值的PCT血浆水平对于根据本发明的免疫球蛋白制剂的治疗的益处具有高度预测性。PCT在血浆和血液样品中通常是稳定的。根据本发明的PCT水平可以例如在血液,血清或血浆(优选肝素化血浆或K⁺-EDTA血浆),优选血清中测量。根据本发明的PCT水平可以例如使用ELISA,免疫比浊法,比浊法,快速免疫扩散和视觉凝集来测量。应使用经验证的临床实验室方法测量根据本发明的PCT水平。用于临床测量PCT的这样的经验证的方法是本领域技术人员可获得的并且常规用于临床实践中。

[0174] 鉴于这些发现,本发明还涉及人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂,所述免疫球蛋白制剂未用β-丙内酯进行化学修饰和/或处理,用于患者的严重社区获得性肺炎(sCAP)的辅助治疗,其中所述患者的血清PCT水平为至少1.0ng/ml至至少15ng/ml。特别地,所述患者的血清PCT水平为至少1.0ng/ml至至少5.0ng/ml。优选地,所述患者的血清PCT水

平为至少1.0ng/ml至至少2.0ng/ml。

[0175] 此外,本发明涉及人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂,所述免疫球蛋白制剂未用 β -丙内酯进行化学修饰和/或处理,用于患者的严重社区获得性肺炎(sCAP)的辅助治疗,其中所述患者的血清PCT水平为至少1.0ng/ml,或至少1.5ng/ml,或至少2.0ng/ml,或至少5ng/ml。优选地,所述患者的血清PCT水平为至少1.5ng/ml,或至少2.0ng/ml。

[0176] 在本发明的上下文中,还发现sCAP患者中IgM血液水平的某种截止值对于根据本发明的免疫球蛋白制剂的治疗的益处具有高度预测性。用于测量IgM的经验证方法是本领域技术人员可获得的。

[0177] 因此,本发明还涉及人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂,所述免疫球蛋白制剂未用 β -丙内酯进行化学修饰和/或处理,用于患者的严重社区获得性肺炎(sCAP)的辅助治疗,其中患者的血清IgM水平等于或低于0.4g/l至等于或低于1.5g/l。优选地,所述患者的血清IgM水平等于或低于0.5g/l至等于或低于1.5g/l。更优选地,所述患者的血清IgM水平等于或低于0.5g/l至等于或低于1.0g/l。更优选地,所述患者的血清IgM水平等于或低于0.7g/l至等于或低于1.0g/l。

[0178] 此外,本发明涉及人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂,所述免疫球蛋白制剂未用 β -丙内酯进行化学修饰和/或处理,用于患者的严重社区获得性肺炎(sCAP)的辅助治疗,其中所述患者的血清IgM水平等于或低于1.0g/l,等于或低于0.8g/l,或等于或低于0.7g/l,等于或低于0.6g/l,或等于或低于0.5g/l。

[0179] 在本发明的上下文中,还发现sCAP患者中IgG血液水平的某种截止值对于根据本发明的免疫球蛋白制剂的治疗的益处具有高度预测性。用于测量IgG的经验证方法是本领域技术人员可获得的。

[0180] 因此,本发明还涉及人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂,所述免疫球蛋白制剂未用 β -丙内酯进行化学修饰和/或处理,用于患者的严重社区获得性肺炎(sCAP)的辅助治疗,其中患者的血清IgG水平等于或低于5至等于或低于10g/l。优选地,患者的血清IgG水平等于或低于6至等于或低于10g/l。更优选地,患者的血清IgG水平等于或低于6至等于或低于8g/l。

[0181] 此外,本发明涉及人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂,所述免疫球蛋白制剂未用 β -丙内酯进行化学修饰和/或处理,用于患者的严重社区获得性肺炎(sCAP)的辅助治疗,其中所述患者的血清IgG水平等于或低于9g/l,或等于或低于8g/l,或等于或低于7g/l,或等于或低于7g/l,或等于或低于6g/l。

[0182] 在本发明的上下文中,还发现sCAP患者中IgA血液水平的某种截止值对于根据本发明的免疫球蛋白制剂的治疗的益处具有预测性,参见图10。用于测量IgA的经验证方法是本领域技术人员可获得的。

[0183] 因此,本发明还涉及人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂,所述免疫球蛋白制剂未用 β -丙内酯进行化学修饰和/或处理,用于患者的严重社区获得性肺炎(sCAP)的辅助治疗,其中患者的血清IgA水平等于或低于2g/l至等于或低于4g/l。优选地,所述患者的血清IgA水平等于或低于2g/l至等于或低于3.5g/l。更优选地,所述患者的血清IgA水平等于或低于2.5g/l至等于或低于3.5g/l。

[0184] 此外,本发明涉及人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂,所述免疫球蛋白制剂

未用β-丙内酯进行化学修饰和/或处理,用于患者的严重社区获得性肺炎(sCAP)的辅助治疗,其中所述患者的血清IgA水平等于或低于4.0g/l,等于或低于3.5g/l,或等于或低于3g/l,等于或低于2.5g/l,或等于或低于2.0g/l。

[0185] 在本发明的上下文中使用的任何这样的PCT,CRP,IgM,IgG或IgA水平应当在sCAP诊断时,在入住重症监护室时,或在sCAP因果性和/或支持性治疗开始时存在或测量。所述PCT,CRP,IgM,IgG或IgA水平也可以在sCAP诊断后存在于患有sCAP或正在接受sCAP治疗的患者中。特别地,这样的水平应该在血管加压治疗或有创机械通气开始前72小时至后72小时内存在或测量至少一次。更特别地,这样的水平应该在血管加压治疗或有创机械通气开始前48小时至后48小时内存在或测量至少一次。更特别地,这样的水平应该在血管加压治疗开始或有创机械通气开始前24小时至后24小时内存在或测量至少一次。更特别地,这样的水平应该在血管加压治疗开始或有创机械通气开始前12小时至后12小时内存在或测量至少一次。在本文中,血管加压治疗的开始意味着特别是全身血管加压治疗的开始,更特别是sCAP相关的血管加压治疗的开始。

[0186] 用于测定血清或血浆中,优选血清中的免疫球蛋白水平的合适测定法是技术人员已知的。可能的方法包括比浊法(nephelometry)或比浊法(turbidimetry)。优选地,所提及的IgM,IgG和IgA水平是指使用Siemens Advia 2400或Roche Hitachi Modular DPE,优选使用Siemens Advia 2400的比浊法在血清中测量的水平。

[0187] 在本发明的上下文中还发现,男性患者更多受益于富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗。还发现,不超过65岁的患者更多受益于富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗。

[0188] 因此,本发明还涉及人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂,所述免疫球蛋白制剂未用β-丙内酯进行化学修饰和/或处理,用于患者的严重社区获得性肺炎(sCAP)的辅助治疗,其中所述患者是男性和/或其中所述患者不超过65岁。

[0189] 鉴于在本发明的上下文中进行的发现,本发明还允许识别或选择最多或更多获益于根据本发明的富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗的患者。特别地,已经发现具有一定水平的CRP,PCT,IgM,IgG和IgA的患者比具有其他水平的所述标志物的患者更受益于治疗。对于这样的患者,使用根据本发明的富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗通常是有用的和/或推荐的。因此,本发明还涉及识别或选择sCAP患者的方法,所述sCAP患者将受益于采用人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂的辅助治疗,所述免疫球蛋白制剂未用β-丙内酯进行化学修饰或处理,所述方法包括在患者的血液样品中测定血清CRP水平,和/或血清PCT水平,和/或血清IgM水平,和/或血清IgG水平,和/或血清IgA水平,或其任何组合的步骤,其中以下中的任何一个或多个:(1)血清CRP水平为至少50mg/l至至少100mg/l;(2)血清PCT水平为至少1.0ng/ml至至少5.0ng/ml;(3)血清IgM水平等于或低于0.5g/l至至少1.5g/l;(4)血清IgG水平等于或低于5g/l至至少10g/l;(5)血清IgA水平等于或低于2g/l至等于或低于3.5g/l。更优选地,所述患者的血清IgA水平等于或低于2.5g/l至等于或低于3.5g/l,表明患者可以或将受益于这样的治疗。本说明书中的所有其他考虑因素可以比照适用于上述方法。

[0190] 对于具有选择性的、绝对的IgA缺乏,具有已知的IgA抗体的患者,可能不建议使用富含IgM的制剂进行治疗。

[0191] 在具有以下情况中的一种或多种的sCAP患者中,可能不推荐使用富含IgM的制剂进行治疗,或者可能需要特别小心,例如减少剂量或特别低的输注速率:

- [0192] -透析患者,慢性严重肾功能衰竭患者(CRCL<30ml/min)
- [0193] -儿童C肝硬化患者
- [0194] -失代偿性心力衰竭
- [0195] -孕妇或哺乳期妇女
- [0196] -对免疫球蛋白,疫苗或其他人源物质的已知相关不耐受性
- [0197] -中性粒细胞计数<1,000/mm³或血小板计数<50,000/mm³的患者
- [0198] 一些肺部疾病可以干扰sCAP因果性或支持性治疗,如囊性纤维化,慢性感染支气管扩张,肺结核,胸廓/头颈/血液系统恶性肿瘤。
- [0199] 富含IgM的免疫球蛋白制剂的施用可能不太适合患有终末期疾病的患者,例如患有损害预期寿命的严重疾病的患者(例如,由于其预先存在的不可纠正的医疗状况,预计不会存活28天的患者)。这样的患者可以具有已经太低而不能获益于本文定义的富含IgM的免疫球蛋白组合物的治疗的预期寿命。术语“终末期疾病”是技术人员已知的。在本发明的上下文中,术语“终末期疾病”特别涉及进行性疾病过程中的最后阶段。更具体地,预期寿命小于28天的患者可被认为患有终末期疾病。
- [0200] 术语“治疗”或“治疗”包括已经发展的疾病或病症两者的治疗性治疗,以及避免肺炎的疾病复发和/或避免继发感染的预防或预防措施。由于所述治疗而导致的有益或期望的临床结果可包括但不限于:疾病的治愈,疾病的一种或多种症状的减轻,疾病程度的减少,疾病状态的稳定(即,不恶化),疾病进展的延迟或减缓,疾病复发的预防,疾病状态的改善或缓和等。“治疗”也可以意味着与预期存活相比延长存活期,如果不接受治疗的话。具体地,本文所用的术语治疗旨在降低患有肺炎或sCAP的患者的28天死亡率并增加患有肺炎或sCAP的患者的无呼吸机天数(VFD)。如本文所用,CAP或sCAP的典型治疗包括旨在消除感染原因的因果性疗法和旨在提供生命和/或器官支持的支持性疗法(如果需要)。因果性疗法通常包括抗菌或抗病毒疗法以减少或抑制感染因子和伴随的毒素:然而,由于抗生素治疗,有时可以释放额外的毒素。治疗指导可以获自例如Mandell等,2007 (IDSA/ATS Guidelines for CAP in Adults CID 44 (Suppl 2) S27)。抗生素治疗可包括例如头孢曲松,环丙沙星,克拉霉素,红霉素,左氧氟沙星,Pip/Tazo,万古霉素,美罗培南。抗生素可任选地与大环内酯类,呼吸喹诺酮类,多西环素等组合(Mandell等,2003Dec 1;37 (11):1405-33;Niederman等,2001Am J Respir Crit Care Med.Jun;163 (7):1730-54)。
- [0201] VFD定义为患者入组研究后从机械通气的成功拔管(撤除)到第28天之间的天数。如果患者在随访(28天)结束前死亡,则VFD为“0”,甚至在撤除成功后。因此,VFD结合了幸存者的死亡率和通气持续时间(Schoenfeld等2002Crit Care Med 30 (8):1772-1777 (2002))。
- [0202] 支持性治疗通常可包括呼吸辅助和/或氧气施用,特别是通过机械通气,例如有创机械通气,和/或用血管加压剂治疗。其他重症监护措施可以是认为适当的重要器官功能的支持,例如肾脏支持。如本文所述的免疫球蛋白制剂旨在用作辅助治疗,即与任何因果性和/或支持性治疗组合。
- [0203] 因此,术语“sCAP治疗”或“sCAP治疗”包括在临床或保健环境中使用并在本文中举例说明的因果性和/或支持性疗法。在本发明的上下文中使用的富含IgM的免疫球蛋白制剂可以以治疗有效量或预防有效量施用。术语“预防有效量”是指药物组合物在受试者中抑制

或延迟肺炎或sCAP发作的量。如本文所用的术语“治疗有效量”是指引起医生或临床医生正在寻求的受试者的生物学或医学响应的药物组合物的量,其尤其可以包括疾病的症状的减轻或者被治疗的疾病或病症的改善。本领域已知用于确定本文定义的药物组合物的治疗和预防有效剂量的方法。

[0204] 本发明包括富含IgM的免疫球蛋白制剂,用作上文提到的因果性和支持性sCAP疗法的辅助治疗,特别是除抗生素治疗和/或用血管加压剂治疗和/或用有创机械通气治疗之外。

[0205] 技术人员理解sCAP的术语“辅助治疗”。特别地,术语“辅助治疗”包括与所述因果性和/或支持性治疗平行的,在其之后的,在其之前的或与之重叠的根据本发明的富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗,所述因果性和/或支持性治疗例如一种或多种抗细菌,抗真菌或抗病毒剂的治疗,和/或呼吸和器官功能支持。更优选地,辅助治疗意味着富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗在sCAP诊断后很早开始,优选很快开始,例如在sCAP诊断之前或之后24小时内,优选在血管加压治疗开始和/或有创机械通气开始后1至24小时内,或者如在本说明书中更详细地解释和在其他地方进一步详细说明。如果患有sCAP的患者随后产生如本说明书中其他地方所述的血清CRP水平和/或血清PCT水平和/或血清IgM水平和/或血清IgG水平和/或血清IgA水平,则也可以在所述患者中在sCAP诊断后最多约24,48或72小时内开始富含IgM的免疫球蛋白制剂的辅助治疗。鉴于这些考虑,本发明还涉及人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂,所述免疫球蛋白制剂未用 β -丙内酯进行化学修饰和/或处理,用于治疗进行抗生素剂和/或血管加压剂和/或有创机械通气的治疗的患者的严重社区获得性肺炎(sCAP),其中所述患者具有如本说明书中其他地方所述的血清CRP水平和/或血清PCT水平和/或血清IgM水平和/或血清IgG水平和/或血清IgA水平。

[0206] 术语“有创机械通气”或“机械有创通气”是本领域技术人员充分理解的。机械通气是机械地辅助或替换患者的自主呼吸的方法,例如使用医用通气机(也称为呼吸机)。医用通气机(或在本发明的上下文中简称呼吸机)是设计用于将空气或另一种合适的气体混合物机械地移入和/或移出肺部的机器,以帮助或替换身体上无法呼吸,或呼吸不足的患者的呼吸机制。有两种主要模式:正压通气,其中空气(或另一种气体混合物)被推入肺部;和负压通气,其中空气实质上被吸入肺部。如果机械通气涉及任何穿透口腔(例如气管内导管)或皮肤(例如气管造口管)的器械,则其被称为是有创的。特别地,在本发明的上下文中,“有创机械通气”涉及气管内通气和通过气管造口术进行的通气,更特别涉及气管内通气。

[0207] 如果富含IgM的免疫球蛋白制剂在sCAP诊断时较早施用或甚至在sCAP诊断之前施用,则预期患者更加受益于富含IgM的免疫球蛋白制剂。因此,本发明还涉及人血浆来源的富含IgM的免疫球蛋白制剂,所述免疫球蛋白制剂未用 β -丙内酯进行化学修饰和/或处理,用于预防和/或治疗严重社区获得性肺炎(sCAP),特别是在预期发生sCAP的患者中,其中所述患者具有如本说明书中的其他地方所述的血清CRP水平和/或血清PCT水平和/或血清IgM水平和/或血清IgG水平和/或血清IgA水平。优选地,这样的预防或治疗是抗生素治疗的辅助。特别地,所述患者已经患有社区获得性肺炎(CAP)。在本文中,“预期发生sCAP的患者”意指预期所述患者在72小时内,更优选在48小时内,更优选在24小时内,更优选在12小时内满足本文别处定义的sCAP的标准,特别是如果患者对抗生素治疗无响应或响应不佳。然后可以在sCAP诊断之前开始根据本发明的富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗。

[0208] 如本文所定义的富含IgM的免疫球蛋白制剂可以如本领域技术人员认为合适的施用。然而,发明人认为在sCAP诊断或sCAP治疗开始后富含IgM的免疫球蛋白制剂的早期治疗将改善对患者的益处,例如通过病原体的早期调理作用或毒素的早期中和。

[0209] 因此,例如,制剂可以在sCAP诊断、入住重症监护室、或血管加压治疗开始或有创机械通气开始后21天或3周内以3至10个日剂量或输注施用。优选地,至少三个日剂量,更优选至少四个或五个日剂量与sCAP诊断,入住重症监护室,或血管加压治疗开始或有创机械通气开始相连续地立即施用。优选地,第一日剂量在sCAP因果性或支持性治疗开始后24小时内,更优选1至12小时内施用。更特别地,第一日剂量在入住重症监护室后24小时内,更优选在1至12小时内施用。甚至更特别地,第一日剂量在血管加压治疗开始和/或有创机械通气开始后24小时内,更优选1至12小时内施用。在本发明的上下文中,血管加压治疗的开始意味着特别是全身血管加压治疗的开始,更特别是sCAP相关的血管加压治疗的开始。在本发明的上下文中,入住重症监护室意味着特别是sCAP相关的入住重症监护室。“在24小时内”或“1至12小时”施用特别意味着施用优选在该时间范围内开始。技术人员将理解,例如输注整个初始或第一日剂量的时间可以延长超出该时间范围。

[0210] 在开始用富含IgM的免疫球蛋白制剂治疗的背景下,“在血管加压治疗开始和/或有创机械通气开始后”意味着血管加压治疗的开始或有创机械通气的开始足以触发根据本文提到的时间窗的治疗的开始。如果血管加压治疗和有创机械通气两者被启动,则治疗的开始由两者中的较早者触发。

[0211] 在另一种治疗方案中,富含IgM的免疫球蛋白制剂可以根据以下治疗方案施用:在血管加压治疗开始和/或有创机械通气开始后24小时内,优选1至12小时内施用的第一日剂量,然后在第一次施用所述免疫球蛋白制剂后10至18天,更优选12至16天,更优选14天时,3至10次,优选3至6次,更优选5次连续日剂量,以及任选地一次或多次维持剂量。

[0212] 在一个更具体的优选实例中,与用作辅助治疗的本文定义的免疫球蛋白制剂一起使用的治疗方案可包括在sCAP诊断和/或入住重症监护室和/或血管加压治疗开始或有创机械通气开始后1至24小时内,更特别是1至12小时内的第一日剂量,更特别地是在有创机械通气开始后1至12小时内,然后是连续4天的日剂量。

[0213] 在施用方案的背景下,血管加压治疗的开始意味着特别是全身性血管加压治疗的开始,更特别是sCAP相关的血管加压治疗的开始。在本发明施用的上下文中,入住重症监护室意味着特别是sCAP相关的入住重症监护室。

[0214] 免疫球蛋白治疗的日剂量是基于每kg体重施用于患者的IgM蛋白质重量计算。优选地,剂量是基于治疗前入院时的体重。例如42mg IgM/kg体重的剂量表示在入院时或在开始治疗时每千克患者体重,将42mg IgM蛋白质施用于所述患者。鉴于免疫球蛋白制剂作为整体还包含其他蛋白质,主要是IgG和IgA蛋白质,这意味着待施用的制剂量将更高并且优选地根据制剂中IgM的平均浓度计算。例如,如果总蛋白质制剂中的IgM浓度为23%,则通过施用每kg体重约182.7mg的总免疫球蛋白制剂,可以达到42mg IgM/kg体重的剂量。类似地,如果在制剂中使用另一平均百分比的IgM,则技术人员可以容易地计算待施用的免疫球蛋白制剂的量。

[0215] 技术人员能够确定有效量的富含IgM的免疫球蛋白制剂。优选地,如本文所定义每个每日免疫球蛋白施用是以30至80mg IgM/kg患者体重的日剂量施用,优选35至65mg

IgM/kg体重,更优选40至45mg IgM/kg体重或60至65mg IgM/kg体重,或与其等效的剂量。也可以设想较低的剂量,例如20mg IgM/kg体重,例如,如果患者在治疗开始时血清IgM水平高于1.5g/l或2g/l,或者如果患者患有肾脏疾病,肾功能不全或肝脏疾病。

[0216] 第一次每日施用可以包括负荷剂量,其可以高于后续日剂量,例如以在患者中产生免疫球蛋白的负荷效应。这样的负荷剂量的典型剂量可以是后续日剂量的1.5至2倍。例如,如果施用的正常日剂量为40至45mg IgM/kg体重,则合适的负荷剂量可包含约60至约80mg IgM/kg体重。在一些实施方式中,施用的初始日剂量为50至80mg IgM/kg体重,优选60至65mg/kg体重。这样的负荷剂量可以例如通过增加输注的持续时间来施用。

[0217] 在一些实施方式中,治疗方案还可包括在施用日剂量后的某段时间施用维持剂量。通常,这样的维持剂量将在第一剂量或负荷剂量施用后第10-16天中的任何一天施用。这样的维持剂量可以与其他剂量相似,例如40至80mg IgM/kg体重,优选40至65mg IgM/kg体重,更优选40至45mg IgM/kg体重或60至65mg IgM/kg体重,和/或可以根据患者的响应或需要定制,例如基于在治疗期间在患者样品中测量的IgM水平。因此,维持剂量可以例如在IgM的血浆水平下降至低于1.0g/l,优选0.7g/l,更优选0.5g/l的水平时施用。

[0218] 可以根据技术人员的知识选择用于测定进行治疗的患者中的免疫球蛋白水平的测定法。一种可能的方法是根据欧洲药典对患者的血液样品进行浊度法。

[0219] 在示例性实施方式中,治疗方案可以如下:

[0220]

	第 1 天*	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 10-18 天
4 个日剂量	40-45 mg IgM/kg	40-45 mg IgM/kg	40-45 mg IgM/kg	40-45 mg IgM/kg	
4 个日剂量加维持剂量	40-45 mg IgM/kg	40-45 mg IgM/kg	40-45 mg IgM/kg	40-45 mg IgM/kg	40-45 mg IgM/kg 或 60-65 mg IgM/kg
负荷剂量加 3 个日剂量	60-65 mg IgM/kg	40-45 mg IgM/kg	40-45 mg IgM/kg	40-45 mg IgM/kg	
负荷剂量加 3 个日剂量和维持剂量	60-65 mg IgM/kg	40-45 mg IgM/kg	40-45 mg IgM/kg	40-45 mg IgM/kg	40-45 mg IgM/kg 或 60-65 mg IgM/kg

[0221] *第1天表示sCAP治疗的第一天,即富含IgM的制剂的第一剂量通常在血管加压剂的sCAP治疗开始或有创机械通气开始后1至24小时,优选1至12小时之间施用。

[0222] 如本文所定义的免疫球蛋白制剂或药物组合物可特别通过静脉内输注施用。优选地,使用单独的输注管线进行所述输注,以避免与可能干扰免疫球蛋白制剂的其他药物或药物混合。输注速率可由技术人员选择。优选地,输注速率低于或等于约8mg IgM/min,优选

低于或等于约6mg IgM/min。优选地,给定患者的初始输注速率低于或等于约2,优选1.5,更优选等于或低于1.2mg IgM/min。这对应于小于或等于约0.7ml/min,优选等于或低于约0.5ml/min的输注速率,和在包含5% (重量/体积) 的总免疫球蛋白和总免疫球蛋白的约23% (重量/重量) 的IgM的免疫球蛋白制剂的情况下,小于约0.1ml/min的初始输注速率。低初始输注速率允许时间检查患者是否显示对如本文所定义的免疫球蛋白制剂的不期望的反应。更优选地,约0.1ml/min (1.15mg IgM/min) 的初始输注速率可以每10分钟增加约至约0.5ml/min (5.75mg IgM/min) 的目标输注速率。所述输注通常可以通过“连续输注”完成,意味着输注维持在大约规定的速率,而在大部分规定的持续时间内基本上没有中断。技术人员将理解,输注可以例如短时间中断以更换包含制剂或组合物的容器。也可以使用间歇性静脉内输注,只要总日剂量保持与连续输注相同即可。总日剂量也可以在24小时内延伸,导致日剂量的连续输注。术语“基本上没有中断”允许例如中断输注以便更换包含免疫球蛋白制剂的空容器或者允许间歇输注另一种药物。对于两种类型的输注,应该遵守如本文所述的推荐日剂量。

[0223] 免疫球蛋白制剂或包含后者的药物组合物的施用剂量还可以根据施用后患者中的免疫球蛋白水平进行调整。优选地,所述水平在施用后的适当时间测量,例如在预期的下一次施用之前。

[0224] 本发明人还认识到,在连续每日施用本发明的免疫球蛋白制剂后数天内,血液中的IgM水平积聚。此外,发现初始IgM水平低的患者特别好地受益于治疗。另一方面,初始IgM水平特别低的患者可能服用剂量不足。基于这些发现,本发明人开发了涉及负荷剂量的适应性施用方案。因此,优选地,第一剂量的根据本发明的免疫球蛋白制剂以高于正常日剂量的剂量施用,例如以在受试者中产生免疫球蛋白的负载效应。这样的负荷剂量的典型剂量是连续日剂量的约1.5或2倍。发现这样的负荷剂量可以在治疗开始后早期增加患者的IgM水平,但不对施用后续剂量后的患者的最大IgM水平产生太大影响。优选地,这样的负荷剂量可以通过延长输注时间来施用。

[0225] 这样的负荷剂量也可以取决于患者的初始IgM水平,因为数据显示在治疗开始时具有较低IgM水平的患者倾向于比其他患者更强效地受益于IgM施用。负荷剂量更快地使患者的IgM水平恢复到正常水平。再次地,浊度法可用于测量所述患者的IgM水平。

[0226] 在本发明的上下文中,发明人还认识到(参见图5),在采用本文定义的富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗结束后5天的时间段中IgM水平已经显著降低。此外,患者可能在疾病的晚期过程中进入免疫功能低下的状态,如通常已对败血症患者讨论过的。因此,患者可以处于再次出现感染的风险和/或处于继发感染的风险。由于人免疫球蛋白制剂包含针对广泛病原体的抗体,患者可以受益于一个或多个额外的维持剂量。

[0227] 基于这些发现和考虑,发明人已经开发了涉及维持剂量的适应性施用方案。在一些实施方式中,治疗方案因此还可以包括在施用日剂量后的某段时间施用维持剂量。通常,这样的维持剂量将在初始剂量后第10至18天中的任何一天施用,优选在施用初始剂量后第12-16天中的任何一天施用。这样的维持剂量可以与其他剂量相似,例如30至80mg IgM/kg体重,优选35至70mg IgM/kg体重,更优选40至45mg IgM/kg体重或60至65mg IgM/kg体重,和/或可以根据患者的响应或需要定制,例如基于在治疗期间在患者样品中测量的IgM水平。因此,维持剂量可以例如在IgM的血浆水平降至低于0.5g/l的正常水平的时间施用。如

果需要,可以重复这样的维持剂量施用。

[0228] sCAP是一种严重的疾病,患者在治疗期间可能发生进一步的并发症。因此,治疗可以适应患者的状况。例如,如果患者在治疗期间发生肾衰竭和/或如果患者在治疗期间发生严重溶血,则可以中断治疗或可以减少剂量。

[0229] 富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗优选在sCAP因果性或支持性治疗开始,特别是例如血管加压药的治疗开始和/或有创机械通气开始后1至24小时,更优选1至12小时内开始。

[0230] 术语“血管加压剂”是本领域技术人员已知的,并且表示抗低血压剂,即旨在提高降低的血压的任何药剂。示例性的血管加压剂是增加总外周阻力的血管收缩剂,使肾上腺素受体对儿茶酚胺如糖皮质激素敏感的试剂,和增加心输出量的试剂如儿茶酚胺。在本发明的上下文中优选的血管加压剂包括儿茶酚胺,特别是多巴酚丁胺,肾上腺素,多巴胺和去甲肾上腺素。

[0231] 如本文所定义的富含人IgM的免疫球蛋白制剂可以例如根据国际专利申请W02011/131786和W02011/131787 (Biotest) 中公开的方法制备,其通过引用整体并入本文。总之,该方法包括以下步骤:从献血者收集或获得血浆,和使用Cohn血浆分级方法或改良和进一步的纯化步骤从所述血浆合并物纯化免疫球蛋白。使用所述方法,分离含有免疫球蛋白的产物,其基于总蛋白质含量包含90%,优选至少93%,更优选至少95%纯的免疫球蛋白(例如来自Cohn级分III或I/III)。

[0232] 用于获得IgM制剂的合并的人血浆优选对HCV-RNA,HBV-DNA,HAV-RNA和HIV-RNA呈阴性;和Parvo B19DNA水平优选不超过 1×10^4 IU/ml。

[0233] 上述方法可包括本领域技术人员常规的额外步骤,例如沉淀步骤,色谱步骤和/或过滤或离心步骤。每个步骤的条件如特定的pH值或盐浓度可由技术人员确定。进一步的指导和优选条件可以在例如W02011/131786 (Biotest) 中找到,其通过引用整体并入本文。

[0234] 如其他地方所述,该方法不应包含化学修饰或 β -丙内酯处理免疫球蛋白制剂或免疫球蛋白制剂的任何中间体的步骤。

[0235] 例如,简而言之,制备富含IgM的免疫球蛋白制剂的方法可包括以下步骤:

[0236] (a) 从人血浆制备血浆级分作为含有免疫球蛋白的溶液

[0237] (b) 将C₇至C₉羧酸(例如辛酸)与溶液混合,并用振动搅拌器(例如Graber & Pfenninger GmbH)处理混合溶液以沉淀污染性蛋白质;

[0238] (c) 从溶液中分离沉淀的蛋白质以得到含有IgM的免疫球蛋白组合物

[0239] (d) 将含有IgM的免疫球蛋白组合物在pH 3.5和pH 4.5之间温育以形成温育的溶液

[0240] (e) 用UVC照射培养溶液以形成UVC照射的溶液;和

[0241] (f) 在无菌条件下过滤UVC照射的溶液以形成适于在人体内静脉内施用的免疫球蛋白制剂。

[0242] 如上所述,本文定义的免疫球蛋白制剂可以配制成合适的药物组合物,优选配制成适合静脉内输注的溶液。在这方面,如本文所定义的免疫球蛋白制剂可以是组合物,优选药物组合物,更优选适合静脉内输注的(药物)组合物。

[0243] 根据本发明的免疫球蛋白制剂可以配制成药物组合物。优选地,根据本发明的药

物组合物包含每升溶液约20, 优选约30, 更优选约40至约100克免疫球蛋白, 例如约45至55g/l。组合物可以包含合适的赋形剂, 如0.2至0.5M甘氨酸。优选地, 制剂缓冲成4至7的pH, 优选4.3至4.7的pH, 以在2至8°C下保持产品的良好稳定性。

[0244] 药物组合物可另外包括或可与其它适用于治疗肺炎或治疗败血症的活性物质组合, 例如: 合适的抗病毒药, 抗炎药或免疫调节剂, 合适的抗生素, 抗真菌剂, 呼吸辅助剂如氧气或机械通气, 液体复苏和器官功能替代, 如肾脏替代治疗。

[0245] 药物组合物可进一步包含药学上可接受的添加剂, 赋形剂或其他允许更有效施用的物质。

[0246] 如本文所定义的免疫球蛋白制剂可以与药物赋形剂一起配制成任何合适的药物形式, 或药物溶液或制剂, 优选用于静脉内输注的溶液。

[0247] 包含富含IgM的免疫球蛋白制剂的药物组合物可以例如配制成用于输注的液体溶液。这样的组合物可以例如在4.3-4.7的pH下, 包含在0.3M甘氨酸中的 $\geq 90\%$, 优选 $\geq 95\%$ 的免疫球蛋白, 其包含总免疫球蛋白的18-28重量%的IgM; 15-27重量%的IgA; 48-66重量%的IgG。

[0248] 优选地, 富含IgM的制剂是在2至8°C下在液体形式中稳定至少3个月, 优选至少6个月, 最优选至少2年的形式或组合物, 这意味着在HPSEC中测量没有高于7%, 优选5%的IgM的碎裂或聚合, 蛋白水解活性没有增加, 对大肠杆菌的IgM抗体活性和对肺炎球菌糖(Pneumococcus saccharide)的IgM抗体活性没有降低超过25%, 和抗补体活性没有增加超过25%, 保持低于1CH50/mg蛋白质。更进一步地, 富含IgM的制剂是在室温(23至27°C)下以液体形式稳定至少3个月, 优选至少6个月, 最优选至少1年的形式或组合物, 如按照相同标准评估的。

[0249] 包含免疫球蛋白制剂的(药物)组合物也可以在无菌条件下装入合适的容器中。合适的容器可以是适于输注的烧瓶或瓶子, 例如包括密封的可刺穿橡胶塞子。因此, 本发明还涉及容器如烧瓶或瓶子, 其包含含有如本文所定义的免疫球蛋白制剂的药物组合物。所述烧瓶或瓶子可以例如包含约50ml至约100ml的约5%或约10%的根据本发明的总免疫球蛋白制剂, 优选包含总免疫球蛋白的10-40重量%, 优选18-28重量%的IgM。此外, 本发明还涉及包括包含药物组合物的单个或多个容器、烧瓶或瓶子以及用于施用的说明书(优选用于根据本发明的施用方案施用的说明书)的包装或试剂盒。

[0250] 现在通过以下非限制性实施例进一步说明本文所述的本发明的各个方面。

[0251] 本文引用的所有参考文献均通过引用整体并入本文。

[0252] 实施例

[0253] 实施例1: 根据本发明的人免疫球蛋白制剂的制备

[0254] 如本文所定义的人免疫球蛋白制剂可使用W02011/131786中公开的一般方法制备。总之, 使用以下步骤: 血浆从健康供体获得、合并, 并通过经典Cohn血浆分级方法或其已知改良(例如Cohn/Oncley, Kistler/Nitschmann)进行人IgM的初始纯化。使用冷乙醇沉淀过程, 在Cohn级分III或级分I/III中回收IgM级分。基于总蛋白质含量, 制剂是至少95%纯的免疫球蛋白。该产品未用 β -丙内酯处理, 未经巴氏消毒。它是通过以下步骤制造的: 将辛酸与溶液混合, 并用振动搅拌器(Graber&Pfenninger)处理混合溶液以沉淀污染性蛋白质; 从溶液中分离沉淀的蛋白质, 以得到含有IgM的免疫球蛋白组合物。将含有IgM的免疫球蛋

白组合物在pH 3.5和pH 4.5之间温育以形成温育的溶液。用UVC处理温育的溶液以形成UVC照射的溶液；在无菌条件下过滤UVC照射的溶液以形成适于在人体内静脉内施用的免疫球蛋白制剂。

[0255] 最终产品具有以下特征：

[0256]

配制的主体	分析方法	免疫球蛋白批次的平均值
总蛋白质	双缩脲	45-55g/l
总蛋白的总免疫球蛋白%	比浊法	≥95%
总蛋白质的总IgG%	比浊法	48-66%
总蛋白质的总IgA%	比浊法	15-27%
总蛋白质的总IgM%	比浊法	18-28%

[0257] 富含IgM的免疫球蛋白制剂在+2℃至+8℃下稳定至少24个月

[0258] 富含IgM的免疫球蛋白制剂也显示出具有以下特征：

[0259] 低前激肽释放酶激活剂(≤35IU/ml)，

[0260] 低IgM聚合物含量(≤5%)，和

[0261] 低抗补体活性(≤1CH₅₀/mg蛋白质)，

[0262] 如根据2016年7月的欧洲药典8.8测试的，2016年1月发布(标题2.6.17)。

[0263] 还测试了富含IgM的免疫球蛋白制剂对病原体的滴度：该制剂包含针对链球菌溶血素-O抗原的抗体(IgG)(≥200IU/ml)。还可以测量抗体活性的滴度。

[0264] 产品命名为BT086或BT0588

[0265] 实施例2：用作sCAP辅助治疗的富含IgM的免疫球蛋白制剂(BT-086)的临床试验结果

[0266] 使用实施例1中制备和配制的人免疫球蛋白制剂，在160例通过有创机械通气进行通气的严重社区获得性肺炎(sCAP)住院患者中进行随机、双盲、安慰剂对照的II期试验，以评估其功效、安全性和药代动力学。

[0267] 安慰剂

[0268] 在该研究中用作对照的安慰剂是用于输注的1%人白蛋白溶液。选择人白蛋白作为安慰剂，因为它具有与BT086相似的外观，从而保持无法区别。安慰剂具有以下成分：

[0269] -人血浆蛋白：10mg/ml，其中白蛋白≥96%

[0270] -辛酸盐(稳定剂)：0.5-2.0mmol

[0271] -N-乙酰基-DL-色氨酸盐(tryptophanate)(稳定剂)：0.5-2.0mmol

[0272] -钠：140-160mmol

[0273] -pH：6.7-7.3

[0274] 来自Biotest的市售人白蛋白20%药物产品Albiomin用作制备1%人白蛋白安慰剂的起始材料。

[0275] 患者特征

[0276] 在本节中，概述了患者的特征。主要特征如下表所示：

[0277]

患者人口统计学		
	安慰剂	富含 IgM 的制剂
入组患者	79	81

[0278]

男	57	56
女	22	25
年龄 (平均值/中位数)	65.5/67	63.7/66
PCT ng/ml (第-1 天) (平均值/中位数)	22.6/7.2	8.2/2.3*
CRP mg/l (第-1 天) (平均值/中位数)	276/233	220/217
APACHE II (平均值/中位数)	26.2/25	23.1/23
研究第 1 天的 SOFA (平均值/中位数)	115./11.0	10.6/11.0

[0279] *PCT水平的差异是由于存在有限数量的异常样本。

[0280] 患者入选标准:

[0281] 一般而言,患者需要遵守以下标准中的一个或多个以被选中进行临床试验:

[0282] • 在任何研究特定评估之前获得的书面知情同意书。

[0283] • 主要sCAP标准:需要接受足够的肺炎抗生素治疗的气管内通气患者。

[0284] • 在有创机械通气和治疗之前,患者必须具有以下两种炎症迹象中的至少一种:发热/体温过低或白血细胞(WBC)计数 $>10.000/mm^3$ 或 $WBC < 4.500/mm^3$ 。

[0285] • 患者必须具有以下肺炎症状和迹象中的至少一种:新的或加重的咳嗽;脓痰产生或痰液特征改变;呼吸困难或呼吸急促(呼吸速率 >20 次呼吸/分钟);胸膜炎胸痛;关于罗音和/或囉啞声的肺部检查和/或肺实变的证据的听诊发现(例如叩诊浊音,支气管呼吸音或羊鸣音)。

[0286] • 与细菌性肺炎一致的浸润的放射性(或其他成像技术)证据。

[0287] • 肺炎已在医院外获得。在住院的患者中,肺炎在入院后最多72小时被诊断。来自疗养院或类似机构的患者符合资格。

[0288] • 采用BT086的患者治疗必须在有创机械通气开始后12小时内开始,但不得早于1小时。

[0289] 需要气管内通气意味着还包括通过气管造口术进行通气的患者。

[0290] 患者排除标准:

[0291] 如果患者符合以下标准,则将其排除在临床试验之外:

[0292] • 怀疑患有医院获得性肺炎的患者。

[0293] • 存在影响预期寿命的其他严重疾病(例如,由于患者预先存在不可纠正的医疗状况,预计患者不会存活28天)。

[0294] • 选择性的、绝对的IgA缺乏,具有已知的IgA抗体。

[0295] • 中性粒细胞计数 $<1.000/\text{mm}^3$ 或血小板计数 $<50.000/\text{mm}^3$ 的患者。

[0296] 剂量计算和施用

[0297] 所有剂量均基于治疗前记录的入院体重。所有输注的计算总剂量基于入院重量,并记录每个剂量。

[0298] 使用单独的输注线通过输注泵静脉输注包含免疫球蛋白制剂的溶液。注意不与其他药物或药物混合。基于与其他免疫球蛋白制剂的相容性经验,将免疫球蛋白制剂顺序输注到含有0.9%氯化钠或5%右旋糖盐水的IV线中。每日施用的免疫球蛋白制剂的量取决于患者的体重。为了在例如70kg的受试者中达到42mg IgM/kg体重的剂量:每日输注 $70 \times 3.65\text{ml}$ 免疫球蛋白制剂=255.65ml,最大输注速率为0.5ml/min(持续时间=8:30小时)。对于100kg的患者,应施用365.22ml溶液(持续时间=12:10小时)。

[0299] 剂量方案

[0300] 辅助治疗的施用方案如下:连续5天,5次输注42mg IgM/kg体重的富含IgM的制剂(BT086),从有创机械通风后1至12小时时间段中的第一剂量开始。

[0301] 通常采用以下治疗方案:

[0302]

	剂量时机	剂量	剂量 #
每日	第1天(有创机械通气开始后1至12小时)	42 mg IgM/kg 体重	1

[0303]

	第2天	42 mg IgM/kg 体重	2
	第3天	42 mg IgM/kg 体重	3
	第4天	42 mg IgM/kg 体重	4
	第5天	42 mg IgM/kg 体重	5

[0304] 图1显示了在健康受试者中如本文所定义连续5次施用42mg IgM/kg体重后的IgM增加,其显示可重复的剂量依赖性血浆PK水平。

[0305] 初步研究结果

[0306] 图2概述了研究设计。主要终点是无呼吸机日(VFD)。次要终点之一是施用BT086作为标准护理的辅助治疗后的死亡率水平。

[0307] VFD定义为患者入组研究后从机械通气的成功拔管(撤除)到第28天之间的天数。如果患者在随访(28天)结束前死亡,则VFD为“0”,甚至在撤除成功后。因此,VFD结合了幸存者的死亡率和通气持续时间(Schoenfeld等2002Crit Care Med 30(8):1772-1777(2002))。

[0308] 图3和4分别显示用本文定义的免疫球蛋白制剂作为辅助治疗治疗的患者和用如上定义的安慰剂作为辅助治疗治疗的患者的VFD和28天死亡率的差异。从图3中可以看出,在写在免疫球蛋白制剂治疗的患者相对于安慰剂治疗的患者的研究中的完整患者群体中可观察到1.4VFD的增加。在该研究中,与安慰剂组相比,观察到全因死亡率的5%的绝对降

低,相对降低更高。图3显示,用本文定义的免疫球蛋白制剂作为辅助治疗治疗的患者相对于用安慰剂作为辅助治疗治疗的患者,全因死亡率的差异为约20%的相对降低。此外,观察到肺炎导致的死亡率的51%的相对降低。

[0309] 有趣的是,在该研究的进一步分析的过程中,发现具有一定水平的炎性标志物CRP和PCT或某些水平的免疫球蛋白的患者比其他患者更受益于采用富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗。在该研究的进一步分析中还发现,男性患者比女性患者更受益于采用富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗。在该研究的分析中还发现,不是65岁以上的患者比更年老的患者更受益于采用富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗。

[0310] 实施例3:CRP水平表明在sCAP群体内的亚组中存在不同响应

[0311] 在实施例2中,未达到与用安慰剂作为辅助治疗治疗的患者相比,用本文定义的免疫球蛋白制剂作为辅助治疗治疗的患者的2VFD增加的设想研究终点。在进一步分析治疗结果后,发现对BT086治疗响应更好的患者在治疗开始时具有更高的CRP水平。这些数据如图7所示。该图显示了具有较高的施用前CRP血清水平的患者的死亡率 Δ 的明显趋势。死亡率 Δ 在约70mg/l的截止水平处达到最高(绝对死亡率的差异为16.9%)。在10mg/l的截止水平处观察到最小差异(死亡率的差异为4%)。截止值范围在约50至约100mg/l之间似乎特别令人感兴趣,因为这些患者的收益很高,而大部分患者受益于治疗。应该考虑到绝对死亡率的16.9%差异意味着死亡率相比于总患者集体减少三倍。在另一个例子中,使用100mg/l的截止值,观察到全因28天死亡率的明显降低(50%)和平均VFD的明显增加(>2天),如下表所示

[0312]

在治疗开始的第-1天或第1天血清CRP截止值为100 mg/l的患者的VFD和28天全因死亡率。

	治疗:	安慰剂	IgM 制剂 (BT086)
	患者总数:	79	81
CRP 测量缺失	N	3	1.
CRP>100 mg/l	VFD(平均值)	9.2	11.8
	VFD(中位数)	5.5	12.0
	28天死亡率	16/56 28.6%	9/63 14.3%

[0313] 对于该分析,考虑了在BT086治疗开始前的最后CRP值(其在有创机械通气开始后1至12小时内)。该值始终在BT086治疗开始前24小时内,在几乎所有病例中在BT086治疗开始前12小时内。这同样适用于以下实施例中提到的其他水平(PCT,IgM等)。

[0314] 实施例4:PCT水平表明在sCAP群体内亚组中存在不同的反应

[0315] 发现另一种标记物显示出预测采用富含IgM的免疫球蛋白制剂的治疗的益处的惊人潜力。在截止值为1.5ng/ml PCT时,死亡率 Δ 增量已经达到10.3%。在应用2.1ng/ml的截止值时观察到13%的死亡率差异,在15ng/ml的截止值处观察到17.9%的绝对死亡率差异。

然而,随着截止水平的增加,治疗的患者的数量变少。

[0316] 从下表中可以看出,与安慰剂组相比,IgM组的平均VFD数增加超过3天,28天死亡发生率降低超过10%。

[0317]

在治疗开始的第-1天或第1天血清PCT截止值为至少2 ng/ml的患者的VFD和28天全因死亡率			
	治疗:	安慰剂	IgM 制剂 (BT086)
	患者总数:	79	81
PCT 测量缺失	N	9	6
PCT>2 ng/ml	VFD(平均值)	7.8	11.2
	VFD(中位数)	3.0	11.0
	28天死亡率	16/51 31.4%	10/43 23.3%

[0318] 实施例5: IgM水平表明在sCAP群体内的亚组中存在不同响应

[0319] 对于实施例3和4进一步的,还发现治疗开始前的患者血清IgM水平是改善的治疗益处的强有力的独立预测因子(图6)。从图6中的数据可以看出,如果选择低于或等于1.5g/l IgM的截止值,则死亡率 Δ 增加。截止值为0.8g/l时观察到该最大差异(16.6%)。在0.4g/l的截止值处观察到10.3%的差异。患者数量(实线)是指研究中显示等于或低于相应截止水平的值的患者的数量。例如47名患者具有等于或低于0.4g/l的IgM水平,而111名患者具有等于或低于0.8g/l的IgM水平,和129名患者具有等于或低于1.0g/l的IgM水平。本领域技术人员将理解,更高的患者数量提供了更好的分析数据库,并且可以选择适当的截止水平,允许治疗大量患者,同时保持治疗的良好益处。

[0320] 从下表中可以看出,与安慰剂治疗的患者相比,在IgM制剂治疗的患者中,VFD平均数量增加超过3天并且28天死亡发生率降低超过12%。

[0321]

在治疗开始的第-1 天或第 1 天血浆 IgM 截止值为 0.5 g/l 的患者的 VFD 和全因 28 天死亡率			
	治疗:	安慰剂	IgM 制剂 (BT086)
	N	37	34
IgM≤0.5 g/l (低)	VFD(平均值)	9.8 8.0	13.0 15.0
	VFD(中位数)		
	28 天死亡率	9/37 24.3%	4/34 11.8%
	N	42	47
IgM>0.5 g/l (正常或高)	VFD(平均值)	9.5 6.0	9.6 8.0
	VFD(中位数)		
	28 天死亡率	13/42 30.9%	14/47 29.8%

[0322] 实施例6: IgA水平表明在sCAP群体内的亚组中存在不同响应

[0323] 除了先前的实施例之外,将针对血清IgA截止水平的死亡率数据对如本文所述用富含IgM的免疫球蛋白制剂(BT086)治疗的患者与如本文所述用安慰剂治疗的患者之间的死亡率差异(死亡率 Δ ,虚线)作图(参见图10)。

[0324] 给出IgA值等于或低于相应截止水平的患者的数据。水平是在施用前测量,在治疗前24小时内,几乎全部在治疗开始前12小时内。

[0325] 从图中可以得出,免疫球蛋白治疗相对于安慰剂治疗的死亡率 Δ 在IgA水平等于或低于约4g/l IgA的患者中开始增加。在约3g/l IgA的截止水平处,观察到9.5%的死亡率差异,其对于更低的截止值进一步增加至超过10%。患者数量(实线)是指研究中显示等于或高于相应截止水平的值的患者的数量。

[0326] 实施例7: CRP和IgM水平表明在sCAP群体内的亚组中存在不同响应

[0327] 在对前面的实施例的进一步补充中,在下表中显示对于截止水平: CRP等于或大于70mg/l, IgM等于或低于0.8g/l,以及满足这两个标准的患者组的进一步细节,包括基线数据:

		安慰剂	BT086
基线值	患者总数	79	81
	CRP 丢失 (n)	3	1.
CRP≥70 mg/l	n	59	65
	死亡数 (n)	18	9
	死亡率 (%)	30.5%	13.9%
	年龄 (平均值)	63.3	62.5
	Apache II (平均值)	25.2	22.3
IgM≤0.8 g/l	n	55	56
	死亡数 (n)	17	8
	死亡率 (%)	30.9%	14.3%
	年龄 (平均值)	66.8	62.8
	Apache II (平均值)	25.9	22.3
CRP≥70 mg/l & IgM≤0.8 g/l	n	41	51
	死亡数 (n)	15	6
	死亡率 (%)	36.6%	11.8%
	年龄 (平均值)	66.1	61.6
	Apache II (平均值)	25.0	21.7

[0329] 从基线数据可以看出,安慰剂组和治疗组的人口统计数据具有可比性,但分层组的死亡率差异是明显的。已经针对分层组计算了显著性水平为0.05的Fisher精确检验的描述性p值。根据该计算,死亡率差异是显著的(对于CRP等于或大于70mg/l, $p=0.030$;对于IgM等于或低于0.8g/l, $p=0.042$;对于满足这两个标准的患者组, $p=0.006$)。

[0330] APACHE II (“Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II”)是疾病严重度分类系统(Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985). “APACHE II: a severity of disease classification system”. Critical Care Medicine 13(10):818-29)。APACHE II旨在测量入住重症监护室的成年患者的疾病严重度。

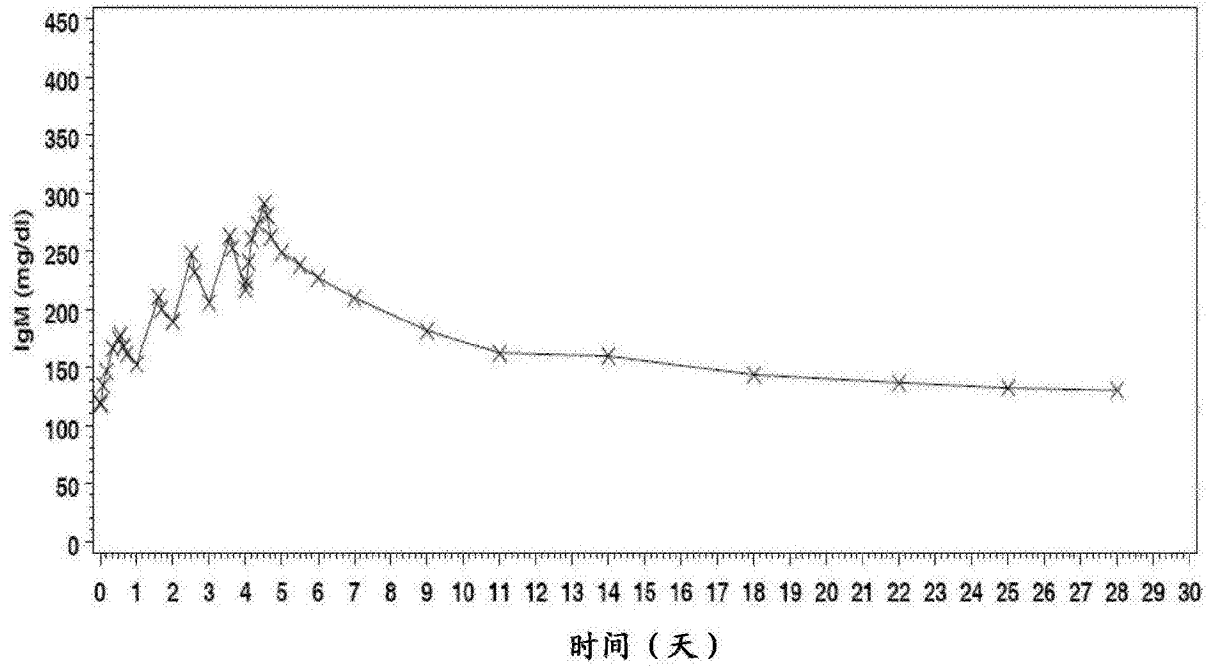


图1

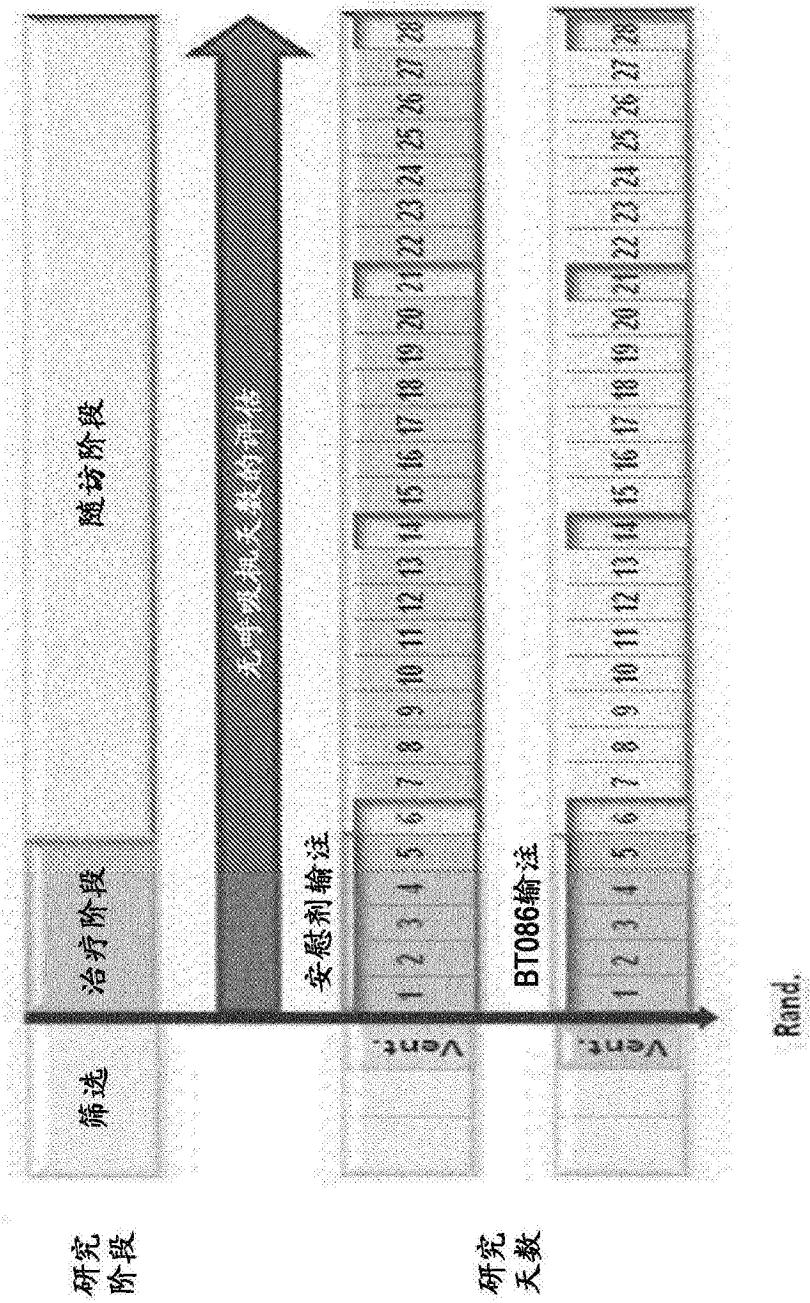


图2

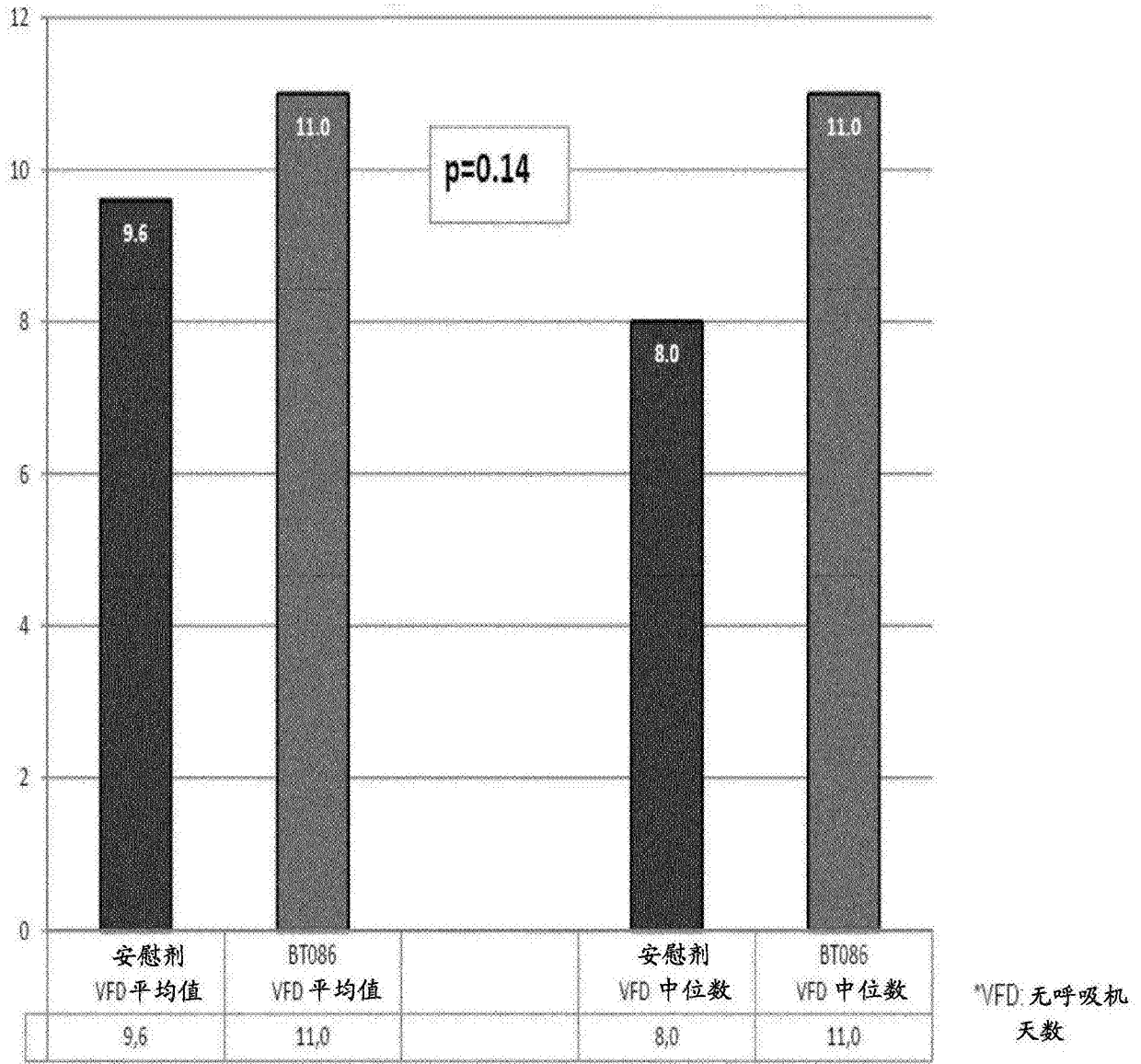


图3

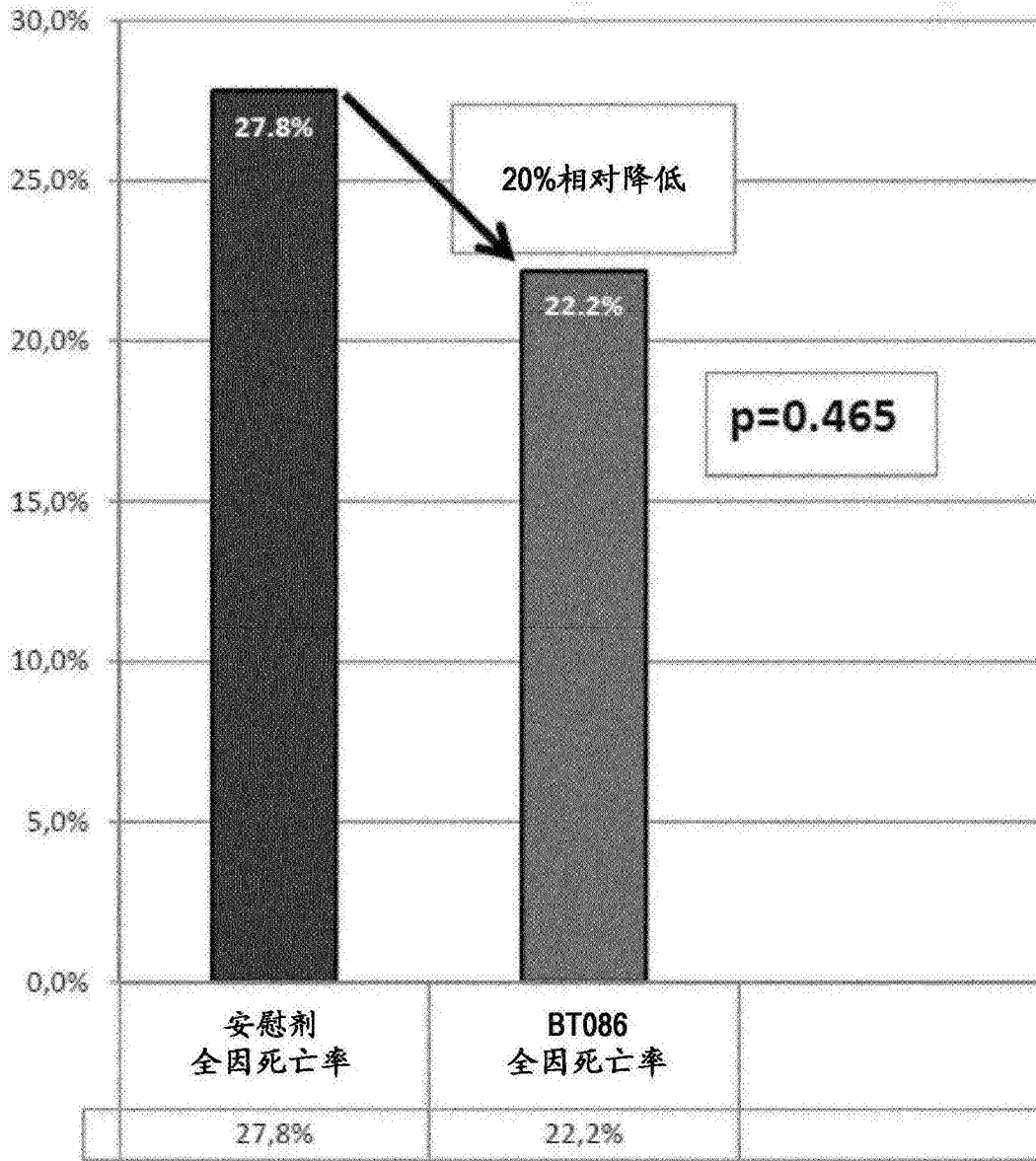


图4

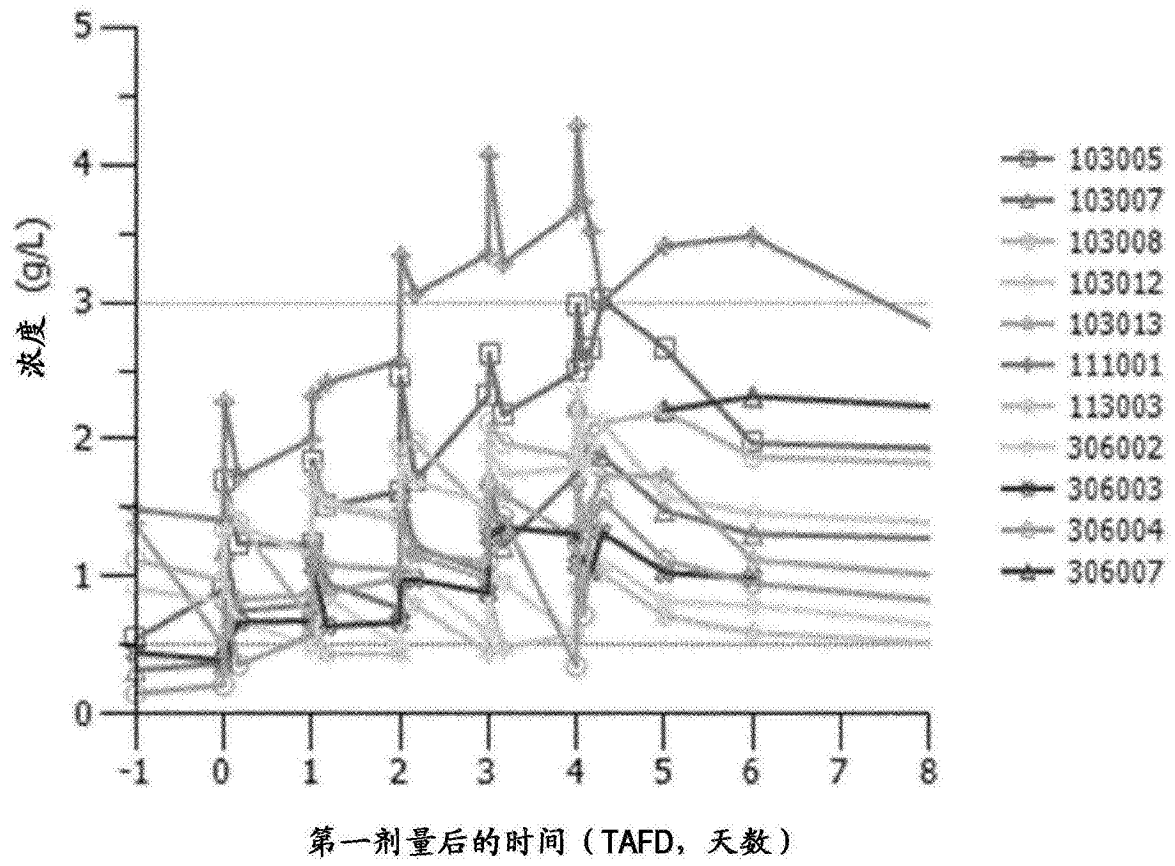


图5a

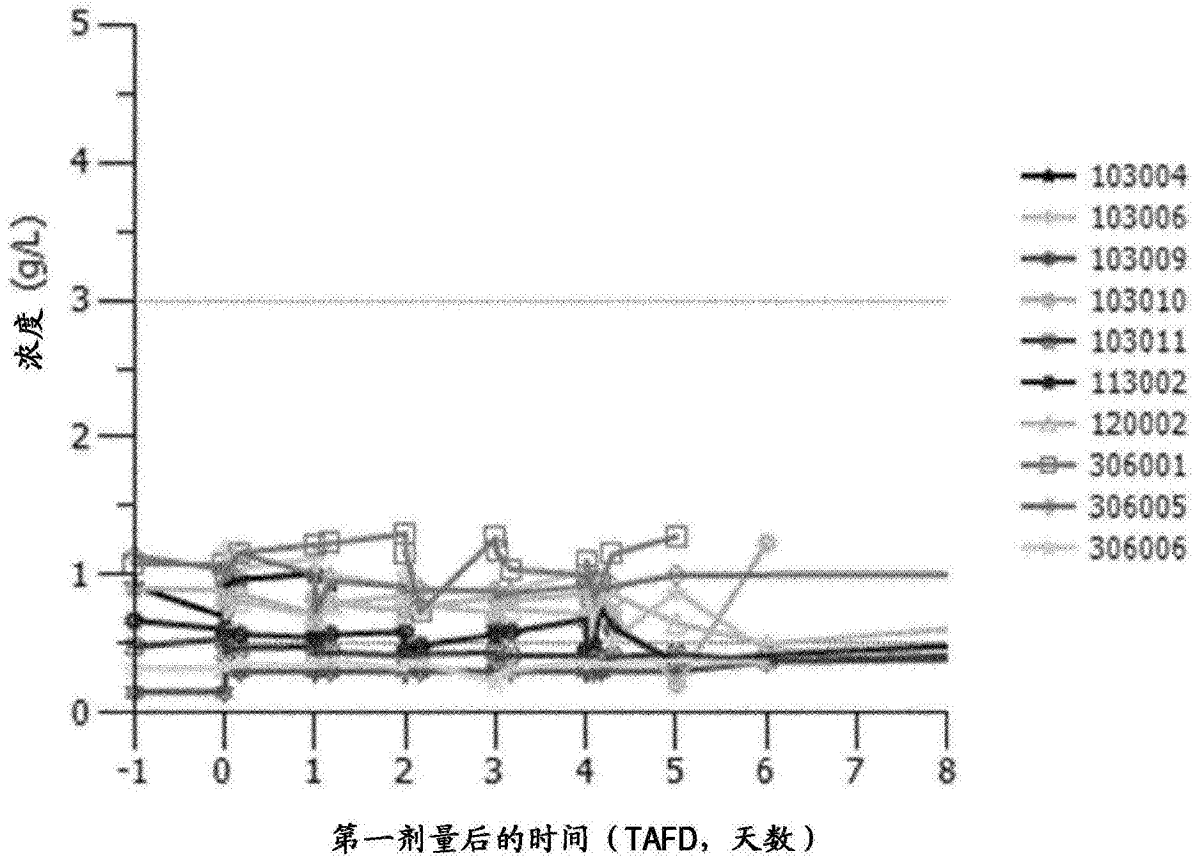


图5b

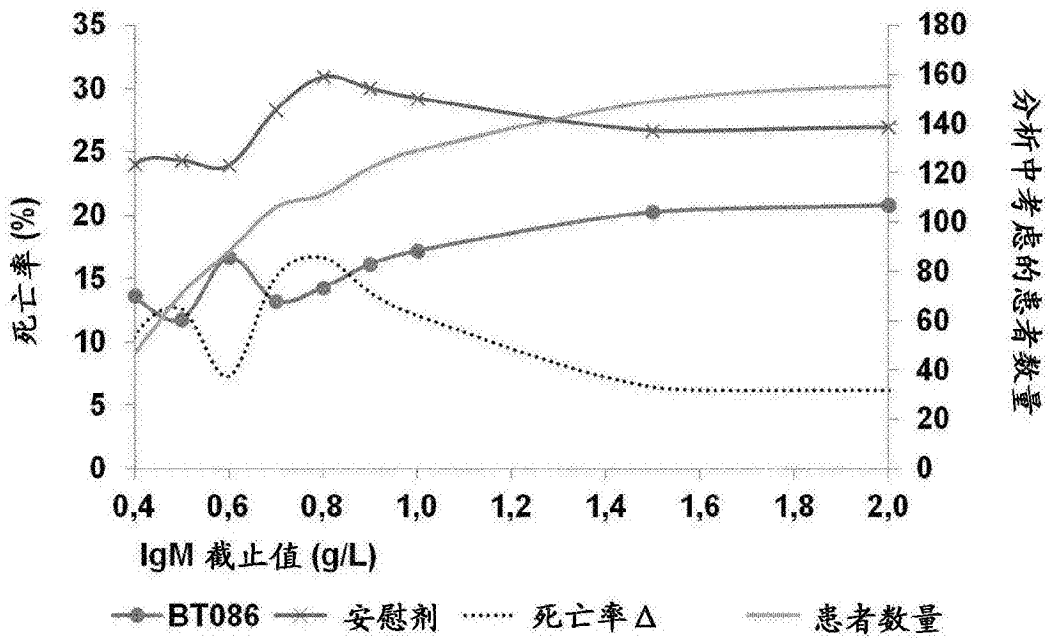


图6

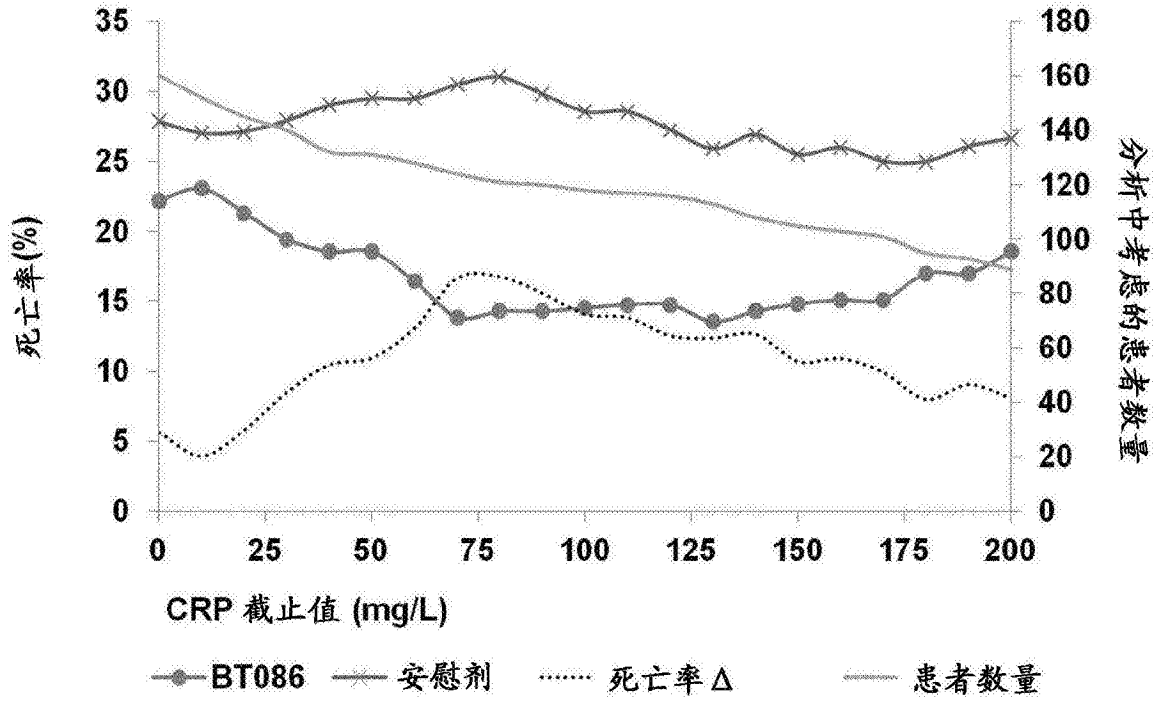


图7

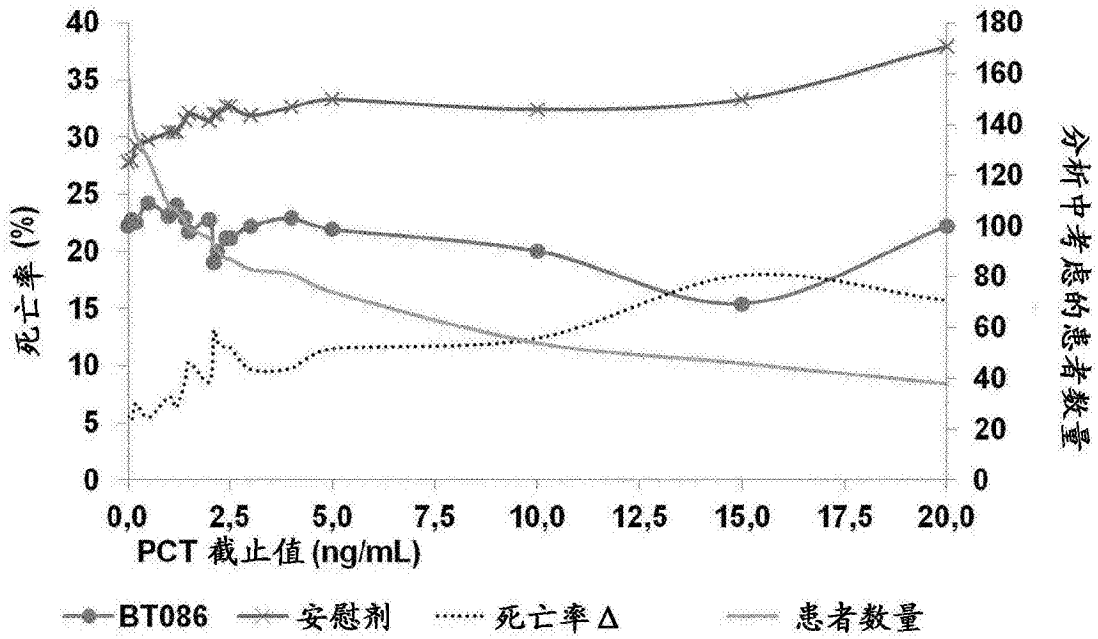


图8

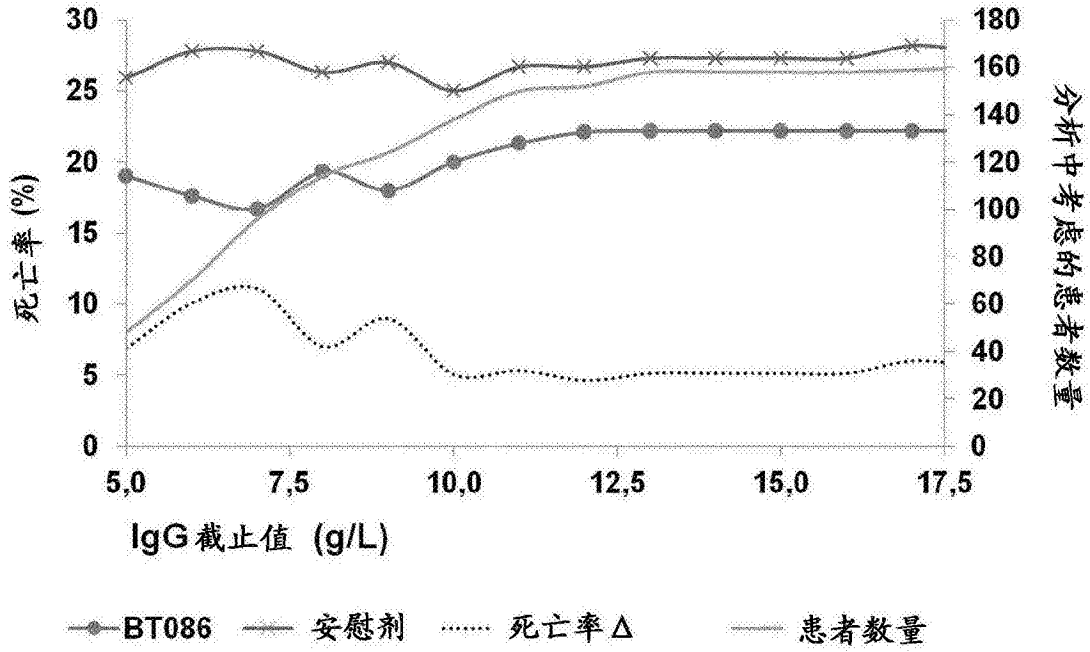


图9

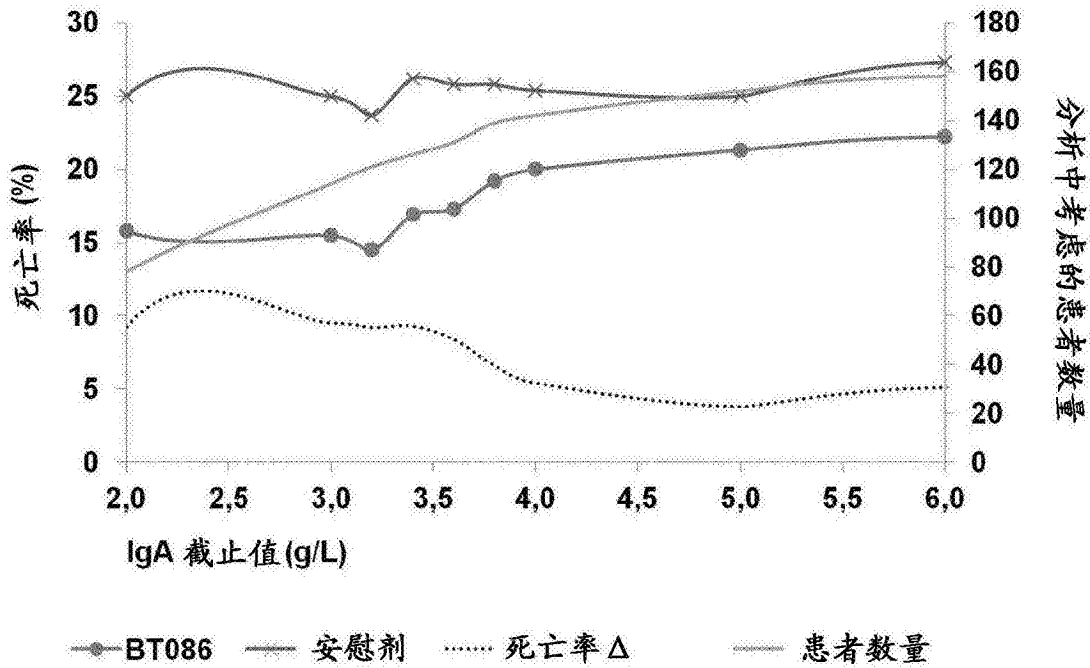


图10