



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104800844 A

(43) 申请公布日 2015. 07. 29

(21) 申请号 201510199026. 8

A61P 17/06(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 11. 04

A61K 31/519(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/410, 533 2010. 11. 05 US

(62) 分案原申请数据

201180052953. 7 2011. 11. 04

(71) 申请人 诺华有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 S·姆珀福 H·理查德斯

K·坦加维鲁 M·马哈切克

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 沈端

(51) Int. Cl.

A61K 39/395(2006. 01)

A61P 19/02(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

权利要求书2页 说明书60页

序列表13页 附图9页

(54) 发明名称

使用 IL-17 拮抗剂治疗类风湿性关节炎的方法

(57) 摘要

本申请涉及用于治疗炎性关节炎患者,例如类风湿性关节炎(RA)患者(例如高风险RA患者)的新方案,该方案利用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂,例如 IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗(secukinumab))或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段)。

1. IL-17 抗体在制备用于治疗强直性脊椎炎或牛皮癣性关节炎的药物中的用途,其特征在于所述药物经配制以包括容器,每一容器具有足量的该 IL-17 抗体以容许递送以下单位剂量:

a) 5 剂约 150mg 至约 300mg 的皮下剂量,该 5 剂中的每一剂每周递送;和

b) 其后,以约 150mg-约 300mg 的皮下剂量,在步骤 a) 所述的第五剂皮下剂量之后的一个月开始每月递送,

其中所述 IL-17 抗体结合具有两条成熟 IL-17 蛋白质链的 IL-17 同二聚体的表位,该表位包含一条链上的 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 及另一条链上的 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80,其中该 IL-17 结合分子具有约 100pM 至 200pM 的 K_D ,且其中该 IL-17 结合分子具有约 4 周的体内半衰期。

2. IL-17 抗体在制备用于治疗强直性脊椎炎或牛皮癣性关节炎的药物中的用途,其特征在于所述药物经配制以包括容器,每一容器具有足量的该 IL-17 抗体以容许递送以下单位剂量:

a) 5 剂约 150mg 至约 300mg 的皮下剂量,该 5 剂中的每一剂每周递送;和

b) 其后,以约 150mg-约 300mg 的皮下剂量,在步骤 a) 所述的第五剂皮下剂量之后的一个月开始每月递送,

其中所述 IL-17 抗体包括:

i) 包含该 SEQ ID NO:8 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含该 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白 V_L 结构域;

ii) 包含 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2 及 SEQ ID NO:3 所示的超变区的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区的免疫球蛋白 V_L 结构域;及

iii) 包含 SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 及 SEQ ID NO:13 所示的超变区的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区的免疫球蛋白 V_L 结构域。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的用途,其中所述 IL-17 抗体以约 150mg-约 300mg 的剂量在第 0、1、2、3、4 和 8 周以及此后每月向患者皮下施用。

4. 如权利要求 3 所述的用途,其中步骤 a) 的所有剂量和步骤 b) 的所有剂量为约 150mg。

5. 如权利要求 3 所述的用途,其中步骤 a) 的所有剂量和步骤 b) 的所有剂量为约 300mg。

6. 如权利要求 3 所述的用途,其中所述患者患有中度至严重活跃性强直性脊椎炎。

7. 如权利要求 6 所述的用途,其中所述患者先前对至少一种 NSAID 应答不足。

8. 如权利要求 6 所述的用途,其中所述患者是 TNF 失败或 DMARD 失败。

9. 如权利要求 6 所述的用途,其中向所述患者进一步施用 NSAID、甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶或泼尼松龙。

10. 如权利要求 3 所述的用途,其中所述患者患有活跃性牛皮癣性关节炎。

11. 如权利要求 10 所述的用途,其中所述患者患有共存牛皮癣。

12. 如权利要求 10 所述的用途,其中所述患者是 TNF 失败或 DMARD 失败。

13. 如权利要求 10 所述的用途,其中向所述患者进一步施用 DMARD。

14. 如权利要求 13 所述的用途,其中所述 DMARD 是甲氨蝶呤。

15. 如以上任一项权利要求所述的用途,其中所述 IL-17 抗体是苏金单抗。

16. 苏金单抗在制备用于治疗患有活跃性强直性脊椎炎的患者中的用途,其特征在于所述药物经配制以包括容器,每一容器具有足量的苏金单抗以容许通过皮下注射向患者递送约 150mg 的剂量,其中该剂量在第 0、1、2、3 周以及此后从第 4 周开始每月向患者递送。

17. 苏金单抗在制备用于治疗患有活跃性牛皮癣性关节炎的患者中的用途,其特征在于所述药物经配制以包括容器,每一容器具有足量的苏金单抗以容许通过皮下注射向患者递送约 150mg 至约 300mg 的剂量,其中该剂量在第 0、1、2、3 周以及此后从第 4 周开始每月向患者递送。

18. 如权利要求 17 所述的用途,其中向所述患者进一步施用甲氨蝶呤。

使用 IL-17 拮抗剂治疗类风湿性关节炎的方法

[0001] 本发明专利申请是国际申请号为 PCT/EP2011/069476, 国际申请日为 2011 年 11 月 4 日, 进入中国国家阶段的申请号为 201180052953.7, 名称为“使用 IL-17 拮抗剂治疗类风湿性关节炎的方法”的发明专利申请的分案申请。原母案申请对 2010 年 11 月 5 日提交的美国临时专利申请第 61/410,533 号主张优先权, 该美国临时专利申请的全部公开内容皆以引用方式并入本文中。

技术领域

[0002] 本申请涉及治疗类风湿性关节炎的新方法, 其利用治疗有效量的 IL-17 结合分子, 例如 IL-17 抗体, 例如 AIN457 抗体 (也称作“苏金单抗 (secukinumab)”)。

背景技术

[0003] 类风湿性关节炎 (RA) 是一种病源未知的慢性、炎性、全身性自体免疫性疾病。其特征在于对称滑膜炎导致软骨损伤及关节破坏且可并发多种关节外表象。由于存在自身抗体 (例如类风湿因子 (RF) 及抗瓜氨酸化蛋白抗体 (ACPA)), 故将 RA 视为自体免疫性疾病。RA 通常是进行性疾病, 在已确立的 RA 中观察到功能状态衰退、显著发病率及过早死亡率。该疾病可发生于任何年龄, 其中峰值发病率在三十岁与六十岁之间。长期 RA 治疗的目标是疾病缓解。

[0004] 疾病改善型抗风湿性药物 (DMARD) (根据用途及传统归为同组的不同试剂的集合) 是用于 RA 患者的一线治疗。DMARD 用于减轻关节肿胀及疼痛、减少急性期标记、限制关节损伤的进展及改进关节功能。DMARD (最经常为甲氨蝶呤 (MTX)) 在疾病诊断 (也即, 早期 RA) 后被处方, 这通常在已确立的 RA 中观察到侵蚀性疾病及畸形发育之前。若疼痛及滑膜炎持续 (尤其若功能受损), 则开始 MTX 疗法, 且可添加其他 DMARD (伴有或不伴有类固醇) 以实现疾病控制。不幸的是, 仅约 2/3 患者对 DMARD 有应答, 且 DMARD 仅部分控制已确立的 RA 疾病。即使在经 DMARD 治疗获得缓解或达成缓解的临床改进的 RA 患者中, 5-20% 的患者仍继续有放射学进展。DMARD 也具有许多限制其长期使用的不良作用 (例如, 肝损伤、骨髓抑制及严重肺感染)。

[0005] 由于应答不足及与长期 DMARD 治疗相关的危险, 已引入生物制剂作为二线 RA 治疗。一般而言, 抗 TNF 药物 (Cimzia®、Enbrel®、Humira®、Remicade®、Simponi®) 是用于 DMARD 治疗失败及对 DMARD 应答不足的患者中的首批生物制剂, 且 TNF 抑制剂经常与 MTX (或另一 DMARD) 组合以强烈治疗已确立的 RA。不幸的是, 患有已确立的 RA 的 30% 至 40% 患者对 TNF- α 拮抗剂无应答且最初有应答的患者大多数未达成完全缓解或随时间而失去应答。已提高对长期生物治疗的短期及长期耐受性及安全性的关注, 特别是严重感染 (例如结核感染) 的复活、肝毒性、增加的心血管疾病、去髓鞘病况的诱导 (或加剧) 及由于 TNF- α 拮抗作用引起的恶性肿瘤的发病率增大。M. Khraishi (2009) J. Rheumatol Suppl. 82:25-32; Salliot 等人 (2009) Ann. Rheum. Dis. 68:25-32。然而, 通常继续使用 TNF 抑制剂直至其无效或产生不良事件, 此时临床医师可转换为不同的 TNF 抑制剂或具有不

同作用机制的生物剂（例如，Kineret® [IL-1R 拮抗剂]、MabThera® [CD20 拮抗剂]、Orencia® [CTLA4 融合蛋白] 或 Actemra® [IL-6 受体拮抗剂]）。Scott 等人 (2010) The Lancet 376:1095-1108。

[0006] 由于当前 RA 疗法存在的上述问题，需要研发用于 RA 患者的新疗法。

发明内容

[0007] 苏金单抗（处于 RA 临床开发中的新生物剂）是抑制白介素 -17A 活性的高亲和力完全人类单克隆抗人类抗体。在 RA 的概念验证 (PoC) 的研究中，对接受稳定剂量的 MTX 的活跃性 RA 患者以增大的单一及随后 2 剂量（分开 21 天）以 1mg/kg、3mg/kg 及 10mg/kg 静脉内施用苏金单抗。Hueber 等人 (2010) Sci. Transl. Med. 2(52):52-72。利用苏金单抗治疗与安慰剂相比可快速改进许多患者中的 RA 的临床表现。这些数据证明 IL-17A 的中和可能对患有活跃性 RA 的 RA 患者有效。然而，由于对生物治疗的患者应答是有差异的且期望避免为耐药物的患者提供该药物，我们已寻求治疗 RA 的方法，其首先鉴别那些最可能对 IL-17 的拮抗作用产生有利应答的患者。已鉴别对 IL-17 拮抗作用呈现提高的应答可能性的 RA 患者亚群，所述患者被命名为“高风险 RA 患者”。

[0008] 因此，本申请的目标是提供鉴别并治疗“高风险 RA 患者”的方法，其使用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂，例如 IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段）。

[0009] 本申请的另一目标是提供通过确定患者是否为高风险 RA 患者来确定 RA 患者对利用 IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段））的治疗产生应答的可能性的方法。

[0010] 本申请的另一目标是提供治疗炎性关节炎（例如 AS、RA 及 PsA）的方法，该方法使用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如，苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段））通过（例如）在诱导方案及维持方案期间递送该 IL-17 拮抗剂作为治疗方案的一部分提供来实现。

[0011] 因此，本文公开了治疗类风湿性关节炎 (RA) 的方法，其包含向高风险 RA 患者施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂。

[0012] 本文也公开了治疗类风湿性关节炎 (RA) 的方法，其包含：a) 基于患者是高风险 RA 患者来选择治疗的患者；及 b) 向该患者施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂。

[0013] 本文公开了治疗类风湿性关节炎 (RA) 的方法，其包含：a) 分析患者样本的以下项目：i、类风湿因子 (RF)、抗瓜氨酸化蛋白抗体 (ACPA)、或 RF 及 ACPA；及 ii、C-反应蛋白 (CRP)、红血球沉降速率 (ESR)、或 CRP 及 ESR 二者；及 b) 其后，若患者是 RF+、ACPA+、或 RF+ 及 ACPA+ 且患者具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR，则向该患者施用 IL-17 拮抗剂。

[0014] 本文公开了治疗类风湿性关节炎 (RA) 的方法，其包含向患者施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂，前提是该患者基于以下标准经选择用于治疗：a) 是 RF+、ACPA+、或 RF+ 与 ACPA+ 二者；及 b) 具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR 二者。在一些实施方案

中,施用步骤包含:a)在诱导方案期间向患者施用 IL-17 拮抗剂;及 b)其后在维持方案期间向患者施用 IL-17 拮抗剂。

[0015] 本文公开了治疗类风湿性关节炎(RA)的方法,其包含:a)向高风险 RA 患者施用三次约 10mg/kg 的剂量的 IL-17 拮抗剂,三次剂量中的各次每隔一周被递送;及 b)其后自递送第三静脉内剂量后一个月开始,每月向患者施用约 75mg 至约 150mg IL-17 拮抗剂。

[0016] 本文公开了用于治疗类风湿性关节炎(RA)的方案,其包含:a)基于以下标准选择患有 RA 的患者:i、患者是 RF+、ACPA+、或 RF+ 与 ACPA+ 二者;及 ii、患者具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR 二者;及 b)向该患者施用三次约 10 mg/kg 的剂量的 IL-17 拮抗剂,第一剂量是在第 0 周期间递送,第二剂量是在第 2 周期间递送,且第三剂量是在第 4 周期间递送;及 c)其后在第 8 周期间开始,每月两次、每月、每两个月或每三个月向患者施用约 75mg 至约 150mg IL-17 拮抗剂。

[0017] 本文公开了确定 RA 患者将对利用 IL-17 拮抗剂的治疗产生应答的可能性的方法,其包含分析患者样本的以下项目:a)类风湿因子(RF)、抗瓜氨酸化蛋白抗体(ACPA)、或 RF 及 ACPA;及 b)C-反应蛋白(CRP)、红血球沉降速率(ESR)、或 CRP 及 ESR 二者,其中若患者是 RF+、ACPA+、或 RF+ 及 ACPA+ 且患者具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR,则该患者可能对利用 IL-17 拮抗剂的 RA 治疗有应答。

[0018] 本文公开了用于治疗类风湿性关节炎(RA)的 IL-17 拮抗剂,其特征在于向高风险 RA 患者施用 IL-17 拮抗剂。本文公开了用于治疗类风湿性关节炎(RA)的 IL-17 拮抗剂,其特征在于向患者施用 IL-17 拮抗剂,该患者是基于患者是高风险 RA 患者而选择被治疗的。

[0019] 本文公开了用于治疗高风险 RA 患者的 IL-17 拮抗剂。在一些实施方案中,高风险 RA 患者:a)是类风湿因子血清阳性(RF+)、抗瓜氨酸化蛋白抗体血清阳性(ACPA+)、或同时是 RF+ 及 ACPA+;及 b)具有高 C-反应蛋白(CRP)水平、高红血球沉降速率(ESR)、或高 CRP 水平及高 ESR 二者。在一些实施方案中,高 CRP 水平是 $\geq 10\text{mg/L}$,通过 hsCRP 所测量。在一些实施方案中,高 ESR 是 $\geq 28\text{mm/h}$ 。

[0020] 本文公开了用于治疗类风湿性关节炎(RA)的 IL-17 拮抗剂,其特征在于向患者施用 IL-17 拮抗剂,前提是该患者基于以下标准经选择用于治疗:a)是 RF+、ACPA+、或同时是 RF+ 与 ACPA+;及 b)具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR 二者。

[0021] 本文公开了用于治疗类风湿性关节炎(RA)的 IL-17 拮抗剂,其特征在于 IL-17 拮抗剂:a)以约 10mg/kg 的三次剂量向高风险 RA 患者施用,三次剂量中的每次均每隔一周递送;及 b)其后自递送第三静脉内剂量后一个月开始每月以约 75mg 至约 150mg 的剂量向患者施用。

[0022] 本文公开了用于治疗类风湿性关节炎(RA)的 IL-17 拮抗剂,其特征在于:分析患者样本的以下项目:i、类风湿因子(RF)、抗瓜氨酸化蛋白抗体(ACPA)、或 RF 及 ACPA;及 ii、C-反应蛋白(CRP)、红血球沉降速率(ESR)、或 CRP 及 ESR 二者;及 b)其后,若患者是 RF+、ACPA+、或 RF+ 及 ACPA+ 且患者具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR,则向该患者施用 IL-17 拮抗剂。

[0023] 本文公开了 IL-17 拮抗剂在制备用于治疗 RA 的药物中的用途,其特征在于向高风险 RA 患者施用 IL-17 拮抗剂。

[0024] 本文公开了 IL-17 拮抗剂在制备用于治疗 RA 的药物中的用途,其特征在于在诱导

方案及随后在维持方案期间向高风险 RA 患者施用 IL-17 拮抗剂。

[0025] 本文公开了用于治疗 RA 的药物组合物,其包含活性成份 IL-17 拮抗剂,其中向高风险 RA 患者施用 IL-17 拮抗剂。

[0026] 本文公开了用于治疗 RA 的药物组合物,其包含活性成份 IL-17 拮抗剂,其中在诱导方案及随后的维持方案期间向高风险 RA 患者施用 IL-17 拮抗剂。

[0027] 本文公开了用于治疗 RA 的治疗方案,其包含:a) 选择高风险 RA 患者;b) 在 0、2 及 4 周期间向患者施用约 10mg/kg IL-17 拮抗剂;及 c) 其后自第 8 周开始每月向患者施用约 75mg 至约 150mg IL-17 拮抗剂。

[0028] 本文公开了治疗 RA 患者或高风险 RA 患者的方法,其包含:a) 在诱导方案期间向有此需要的患者施用 IL-17 结合分子,该诱导方案提供约 360 $\mu\text{g/ml}$ 的 IL-17 结合分子的平均最大血浆浓度 (C_{max});及 b) 其后在维持方案期间向患者施用 IL-17 结合分子,该维持方案提供:i) 介于约 8 $\mu\text{g/ml}$ 与约 30 $\mu\text{g/ml}$ 之间的 IL-17 结合分子的平均稳态谷值浓度;及 / 或 ii) 约 331mg $\times$ 日 /L 至约 1323mg $\times$ 日 /L 的稳态下的平均 AUC τ 。

[0029] 本文公开了用于治疗 RA 患者或高风险 RA 患者的 IL-17 结合分子,其特征在于 IL-17 结合分子:a) 在诱导方案期间向患者施用,该诱导方案提供约 360 $\mu\text{g/ml}$ 的 IL-17 结合分子的平均最大血浆浓度 (C_{max});及 b) 其后在维持方案期间向患者施用,该维持方案提供:i) 介于约 8 $\mu\text{g/ml}$ 与约 30 $\mu\text{g/ml}$ 之间的 IL-17 结合分子的平均稳态谷值浓度;及 / 或 ii) 约 331mg $\times$ 日 /L 至约 1323mg $\times$ 日 /L 的稳态下的平均 AUC τ 。

[0030] 本文公开了治疗高风险 RA 患者的方法,其包含:a) 在诱导方案期间向有此需要的患者施用 IL-17 结合分子,该诱导方案提供约 401 $\mu\text{g/ml}$ 的 IL-17 结合分子的平均最大血浆浓度 (C_{max});及 b) 其后在维持方案期间向患者施用 IL-17 结合分子,该维持方案提供:i) 约 9.4 $\mu\text{g/ml}$ 至约 31 $\mu\text{g/ml}$ 的 IL-17 结合分子的平均稳态谷值浓度;及 / 或 ii) 约 314mg $\times$ 日 /L 至约 1256mg $\times$ 日 /L 的稳态下的平均 AUC τ 。

[0031] 本文公开了用于治疗牛皮癣的 IL-17 结合分子,其特征在于 IL-17 结合分子:a) 在诱导方案期间向患者施用,该诱导方案提供约 401 $\mu\text{g/ml}$ 的 IL-17 结合分子的平均最大血浆浓度 (C_{max});及 b) 其后在维持方案期间向患者施用,该维持方案提供:i) 约 9.4 $\mu\text{g/ml}$ 至约 31 $\mu\text{g/ml}$ 的 IL-17 结合分子的平均稳态谷值浓度;及 / 或 ii) 约 314mg $\times$ 日 /L 至约 1256mg $\times$ 日 /L 的稳态下的平均 AUC τ 。

[0032] 在一些实施方案中,维持方案提供约 9.4 $\mu\text{g/ml}$ 至约 17.3 $\mu\text{g/ml}$ 的 IL-17 结合分子的平均稳态谷值浓度。在一些实施方案中,维持方案提供约 9.4 $\mu\text{g/ml}$ 或约 17.3 $\mu\text{g/ml}$ 的 IL-17 结合分子的平均稳态谷值浓度。在一些实施方案中,诱导方案包含每隔一周静脉内施用 IL-17 结合分子。在一些实施方案中,维持方案包含每月皮下施用 IL-17 结合分子。

[0033] 本文公开了试剂盒,其包含:a) 用于治疗患者的类风湿性关节炎 (RA) 的包含 IL-17 拮抗剂的药物组合物;及 b) 描述如何向患者施用该药物组合物的说明书,其中该患者的特征在于:i) 是 RF+、ACPA+、或同时是 RF+ 与 ACPA+;及 ii) 具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR 二者。

[0034] 本文公开了 IL-17 拮抗剂在制备用于治疗 RA 的药物中的用途,前提是该患者基于以下标准经选择用于治疗:a) 是 RF+、ACPA+、或 RF+ 与 ACPA+ 二者;及 b) 具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR 二者。

[0035] 本文公开了 IL-17 拮抗剂在制备用于治疗患者的 RA 的药物中的用途,该患者的特征在于:a) 是 RF+、ACPA+、或 RF+ 与 ACPA+ 二者;及 b) 具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR 二者,其中该药物经配制以包含容器,每一容器均具有足够量的 IL-17 拮抗剂以容许递送每单位剂量至少约 75mg 至约 150mg IL-17 拮抗剂。

[0036] 本文公开了 IL-17 拮抗剂在制备用于治疗患者的 RA 的药物中的用途,该患者的特征在于:a) 是 RF+、ACPA+、或同时是 RF+ 与 ACPA+;及 b) 具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR 二者,其中该药物经配制以包含容器,每一容器均具有足够量的 IL-17 拮抗剂以容许递送每单位剂量至少约 10mg/kg。

[0037] 本文公开了 IL-17 拮抗剂在制备用于治疗患者的 RA 的药物中的用途,该患者的特征在于:a) 是 RF+、ACPA+、或 RF+ 与 ACPA+ 二者;及 b) 具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR 二者,其中以每单位剂量容许静脉内递送约 10mg/kg 的剂量配制该药物。

[0038] 本文公开了 IL-17 拮抗剂在制备用于治疗患者的 RA 的药物中的用途,该患者的特征在于:a) 是 RF+、ACPA+、或 RF+ 与 ACPA+ 二者;及 b) 具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR 二者,其中以每单位剂量容许皮下递送约 75mg/kg 至约 150mg IL-17 拮抗剂的剂量配制该药物。

[0039] 本文公开了选择进行治疗 RA 的患者的体外测试方法:其包含确定:i、患者是否是 RF+、ACPA+、或 RF+ 与 ACPA+ 二者;及 ii、患者是否具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR 二者。在所公开的体外测试方法的一些实施方案中,患者对以下方案具有改进的治疗应答:a) 向该患者施用三次约 10mg/kg 的剂量的 IL-17 拮抗剂,第一剂量是在第 0 周期间递送,第二剂量是在第 2 周期间递送,且第三剂量是在第 4 周期间递送;且 b) 其后在第 8 周期间开始,每月两次、每月、每两个月或每三个月向患者施用约 75mg 至约 150mg IL-17 拮抗剂。

[0040] 本文公开了对患有 RA 的患者产生可传输形式的信息的方法,其包含:a) 分析患者样本的以下项目:i) 类风湿因子 (RF)、抗瓜氨酸化蛋白抗体 (ACPA)、或 RF 及 ACPA;及 ii) C-反应蛋白 (CRP)、红血球沉降速率 (ESR)、或 CRP 及 ESR 二者;及 b) 将步骤 a) 的结果转换成可传输形式的信息。

[0041] 本文也提供治疗炎性关节炎的方法,其包含向患有选自以下的炎性关节炎的患者施用三个约 10mg/kg 的诱导剂量(例如,静脉内诱导剂量)或若干(例如,1、2、3、4 或 5 个)约 150mg(例如皮下诱导剂量)的诱导剂量的 IL-17 拮抗剂,例如 IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段);类风湿性关节炎(RA)、脊椎关节病、强直性脊椎炎(椎关节炎)及牛皮癣性关节炎。在一些实施方案中,每隔一周递送诱导剂量,且其后自(例如)最终诱导剂量的递送的下个月开始每月向患者施用约 75mg 至约 300mg(例如约 75mg 至约 150mg,例如约 75mg 或约 150mg) IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)的维持剂量(例如,皮下维持剂量)。

[0042] 本文也提供治疗 RA 的方法,其包含选择 RA 患者(例如高风险 RA 患者)或具有升高的基线 CRP 水平的患者,每隔一周(例如,在第 0、2 及 4 周期间)向该患者施用约 10mg/kg(例如,经由静脉内途径) IL-17 拮抗剂(例如, IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段)),及其后每月(例如,自第 8 周开始)向该患者施用约 75mg 至约 300mg(例如约 75mg

至约 150mg, 例如约 75mg 或约 150mg) (例如, 通过皮下途径) IL-17 拮抗剂。

[0043] 在所公开的方法、试剂盒、用途、药物组合物及方案的一些实施方案中, 高风险 RA 患者 :a) 是类风湿因子血清阳性 (RF+)、抗瓜氨酸化蛋白抗体血清阳性 (ACPA+), 或同时是 RF+ 及 ACPA+ ;及 b) 具有高 C- 反应蛋白 (CRP) 水平、高红血球沉降速率 (ESR)、或高 CRP 水平及高 ESR 二者。

[0044] 在所公开的方法、试剂盒、用途、药物组合物及方案的一些实施方案中, IL-17 拮抗剂是 IL-17 结合分子或 IL-17 受体结合分子。在一些实施方案中, IL-17 结合分子或 IL-17 受体结合分子是选自以下的 IL-17 结合分子 (例如 IL-17 抗体) :a) 苏金单抗 ;b) 结合 IL-17 的表位的 IL-17 抗体, 该表位包含 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 ;c) 结合 IL-17 的表位的 IL-17 抗体, 该表位包含 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80 ;d) 结合具有两条成熟 IL-17 蛋白质链的 IL-17 同二聚体的表位的 IL-17 抗体, 该表位包含一条链上的 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 及另一条链上的 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80 ;e) 结合具有两条成熟 IL-17 蛋白质链的 IL-17 同二聚体的表位的 IL-17 抗体, 该表位包含一条链上的 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 及另一条链上的 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80, 其中 IL-17 结合分子的 K_D 为约 100pM 至 200pM, 且其中 IL-17 结合分子的体内半衰期为约 4 周 ;及 f) 包含选自以下的抗体的 IL-17 抗体 :i) 包含 SEQ ID NO:8 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链可变结构域 (V_H) ;ii) 包含 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链可变结构域 (V_L) ;iii) 包含 SEQ ID NO:8 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白 V_L 结构域 ;iv) 包含 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2 及 SEQ ID NO:3 所示的超变区的免疫球蛋白 V_H 结构域 ;v) 包含 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区的免疫球蛋白 V_L 结构域 ;vi) 包含 SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 及 SEQ ID NO:13 所示的超变区的免疫球蛋白 V_H 结构域 ;vii) 包含 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2 及 SEQ ID NO:3 所示的超变区的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区的免疫球蛋白 V_L 结构域 ;及 viii) 包含 SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 及 SEQ ID NO:13 所示的超变区的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区的免疫球蛋白 V_L 结构域。

[0045] 在所公开的方法、试剂盒、用途、药物组合物及方案的优选实施方案中, IL-17 结合分子是人类抗体。在所公开的方法、试剂盒、用途、药物组合物及方案的甚至更优选的实施方案中, IL-17 结合分子是苏金单抗。

[0046] 附图简要说明

[0047] 图 1 显示 CAIN457F2201 研究的研究设计。

[0048] 图 2 :A 显示在全分析集 (FAS) 中在研究 CAIN457F2201 中直至第 16 周的治疗的 ACR20 应答的末次观测值结转 (LOCF) ;B 显示高风险 RA 患者中直至第 16 周的治疗的 ACR20 应答 (LOCF) ;C 显示 FAS 中应答者 (R) 及无应答者 (NR) 至第 52 周随时间的 ACR20 应答。

[0049] 图 3 :A 显示在全分析集 (FAS) 中在研究 CAIN457F2201 中直至第 16 周的治疗的 ACR50 应答 (LOCF) ;B 显示 FAS 中应答者 (R) 及无应答者 (NR) 至第 52 周随时间的 ACR50 应答。

[0050] 图 4 :A 显示在全分析集 (FAS) 中在研究 CAIN457F2201 中直至第 16 周的治疗的 ACR70 应答 (LOCF) ;B 显示 FAS 中应答者 (R) 及无应答者 (NR) 至第 52 周随时间的 ACR70 应答。

[0051] 图 5 :A 显示研究 CAIN457F2201FAS 中直至第 16 周的治疗的相对于基线的 DAS28-CRP 变化 (LOCF) ;B 显示在 FAS 中应答者 (R) 及无应答者 (NR) 至第 52 周随时间的 DAS28-CRP 应答。

[0052] 图 6 :A 显示研究 CAIN457F2201FAS 中直至第 16 周的治疗的相对于基线的 HAQ[©]评分变化 (LOCF) ;B 显示 FAS 中应答者 (R) 及无应答者 (NR) 至第 52 周随时间的 HAQ[©]应答。

[0053] 图 7 显示第 52 周时 FAS 中应答者 (R) 及无应答者 (NR) 的 ACR20/50/70 应答。

[0054] 图 8 :A 显示第 16 周时高风险 RA 患者及非高风险 RA 患者中的 ACR20/50/70 应答 %。B 显示第 16 周时高风险 RA 患者及非高风险 RA 患者中的 DAS28-CRP 应答。

[0055] 图 9 显示在 CAIN457F2201 研究中,按照剂量群组及 CRP 基线水平的 ACR20 应答者比率。自左至右,柱分别代表所有患者、CRP 基线大于 10mg/L 的患者、大于 20mg/L 的患者及大于 30mg/L 的患者。

[0056] 图 10 显示类风湿性关节炎患者中的模拟苏金单抗药物动力学 (PK)。实线显示不使用诱导策略 (在第 0 周时皮下施用一次 300mg 的剂量) 的 PK,点线显示使用皮下诱导策略 (在第 0、1、2、3 及 4 周时皮下施用 300mg) 的 PK,且虚线显示使用静脉内诱导策略 (在第 0、2 及 4 周时静脉内施用 10mg/kg) 的 PK。该三个选择各自均在后进行每 4 周皮下施用 300mg 用于维持。

图 11 :间隔 3 周静脉内接受 AIN457 治疗的患有中度至严重 AS 的患者的第 6 周 ASAS20 应答比率的贝叶斯 (Bayesian) 分析 (研究 CAIN457A2209,实施例 5)

[0057] 发明详细说明

[0058] RA 的 1987 美国风湿病学会 (American College of Rheumatology) (ACR) 分类标准将患有已确立的 RA 的患者与具有其他明确风湿病学诊断的组合的个体相区分。所述标准无助于鉴别患有早期 RA 疾病的患者,所述患者可能受益于早期干预。2010 年,ACR 提供新的分类系统,其关注与持续性及 / 或侵蚀性疾病相关联的疾病早期阶段的 RA 特征 (下文为 “2010ACR/EULAR” 标准)。Aletaha 等人 (2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580-1588。2010ACR/EULAR 分类系统关注六项标准 ;前两个标准界定应进行 RA 检测的人,而剩余四个标准被评分 (表 1)。评分为 6 或更大值指示明确 RA。

[0059]

表 1: 2010 美国风湿病学会/欧洲抗风湿联盟类风湿性关节炎(RA)分类标准	评分
目标人群（应对谁进行测试？）：以下患者 1) 至少一个关节具有明确的临床滑膜炎（肿胀）* 2) 具有无法通过另一疾病更好解释的滑膜炎†	
RA 分类标准（基于评分的算法：项目 A-D 的评分相加；需要评分 $\geq 6/10$ 以将患者分类为患有明确 RA）‡	
A. 受累关节§ 1 个大关节¶ 2-10 个大关节 1-3 个小关节（有或没有大关节受累）# 4-10 个小关节（有或没有大关节受累） >10 个关节（至少 1 个小关节）**	0 1 2 3 5
B. 血清学（需要至少 1 个测试结果以进行分类）†† 阴性 RF 及阴性 ACPA 低阳性 RF 或低阳性 ACPA 高阳性 RF 或高阳性 ACPA	0 2 3
C. 急性期反应物（需要至少 1 个测试结果进行分类）‡‡ CRP 正常及 ESR 正常 CRP 异常及 ESR 异常	0 1
D. 症状持续时间§§ <6 周 ≥6 周	0 1

[0060] * 该标准目的在于给新出现的患者分类。另外，具有类风湿关节炎典型的侵蚀性疾病、且病史满足 2010 标准的在先符合的患者应被分类为患有 RA。患有长期疾病（包括处于非活跃期（经治疗或未经治疗）的疾病）、且基于追溯性获取的数据此前已符合 2010 年标准的患者应分类为患有 RA。

[0061] † 具有不同表现的患者诊断也不同，但可包括诸如全身性红斑狼疮、牛皮癣性关节炎及痛风等病况。若不清楚应考虑哪些相关的差示诊断，应咨询风湿病学专家。

[0062] ‡ 尽管评分 $< 6/10$ 的患者不能被分类为患有 RA，但对其状态可再次评价，且随着时间推移可能会符合标准。

[0063] § 关节受累是指查体时发现的任何肿胀或触痛关节，其可通过滑膜炎的成像证据证实。在评估中，远程指间关节、第一腕掌及第一跖趾关节除外。根据受累关节的位置及数量对关节分布的类别进行分类，基于关节受累的模式划入可能的最高类别中。

[0064] ¶ “大关节”是指肩、肘、髋、膝及踝。

[0065] # “小关节”是指掌指关节、近端指间关节、第二至第五跖趾关节、拇指指间关节及腕关节。

[0066] ** 在此类别中，至少一个受累关节必须为小关节；其他关节可包括大关节及其他小关节的任一组合，以及其他别处未特别列出的关节（例如颞下颌、肩峰锁骨、胸锁骨等）。

[0067] †† 阴性是指小于或等于实验室及分析的正常值的上限（ULN）；低阳性是指 IU 值高于实验室及分析的 ULN，但 $< 2 \times$ ULN 的 3 倍；高阳性是指 IU 值 $> 2 \times$ 实验室及分析的 ULN 的 3

倍。倘若仅能得到表示为阳性或阴性的类风湿因子 (RF) 信息,则阳性结果应评为 RF 低阳性。ACPA = 抗瓜氨酸化蛋白抗体。

[0068] ¶ 通过当地实验室标准确定为正常 / 异常。CRP = C- 反应蛋白 ;ESR = 红血球沉降速率。

[0069] § § 症状持续时间是指评估时,患者自己报告的临床涉及的关节滑膜炎体征或症状 (例如疼痛、肿胀、触痛) 的持续时间,不论是否为治疗状态。

[0070] 在寻找 RA 患者对 IL-17 结合分子 (例如 IL-17 抗体,例如苏金单抗) 治疗的应答的预测性指标时,我们已分析 2010ACR/EULAR 四个可评分标准中的二个来确定所述标准是否会影响对 IL-17 结合分子 (例如苏金单抗) 治疗的应答。首先,分析患者血清学以确定患者是否为 RF+ 及 / 或 ACPA+。其次,分析急性期反应物的存在以确定患者是否具有高 C- 反应蛋白 (CRP) 水平及 / 或高红血球沉降速率 (ESR)。在该方法中,发现以下患者更可能对 IL-17 结合分子 (例如 IL-17 抗体,例如苏金单抗) 的治疗具有良好应答:1) 为 RF+ 或 ACPA+ (或二者);且 2) 具有高 CRP 水平或 ESR (或二者)。所述患者 (本文中称作“高风险 RA 患者”) 是那些具有 RA 的最显著特征者。(参见,例如, Yildirim 等人, (2004) Annals Clin. Lab. Sci 34:423)。因此,本文公开了治疗类风湿性关节炎 (RA) 的方法,其包含向高风险 RA 患者施用治疗有效量的 IL-17 结合分子。

[0071] 另外,我们已确定升高的基线 CRP 水平 (例如, > 约 10mg/L) 也与对苏金单抗的应答相关。因此,本文公开了治疗类风湿性关节炎 (RA) 的方法,其包含向呈现升高的基线 CRP 水平 (例如,大于约 10mg/L、大于约 20mg/L、大于约 30mg/L) 的 RA 患者施用治疗有效量的 IL-17 结合分子。

[0072] 我们已进一步发现,用于治疗高风险 RA 患者的治疗方案还可用于治疗非高风险患者的 RA 及具有其他炎性关节炎 (例如强直性脊柱炎 (AS) 或牛皮癣性关节炎 (PsA)) 的患者。因此,本文公开了解决炎性关节炎 (例如 RA、AS、PsA) 的给药及治疗方案,其包含向患有炎性关节炎的患者施用治疗有效量的 IL-17 结合分子。

[0073] 术语“包含”涵盖“包括”以及“由……组成”,例如,“包含”X 的组合物可仅由 X 组成或可包括其他事物,例如 X+Y。

[0074] 除非上下文另外指示,否则与数值 x 相关的术语“约”意指 $\pm 10\%$ 。术语“约”在针对药物动力学 (PK) 参数 (例如, AUC、 $C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 、谷值水平等) 使用时,指本领域技术人员可认为治疗 (例如,剂量及 / 或给药方案) 与对照治疗是生物等效的。对于生物等效性而言,显示生物等效性的标准方法将在统计学上证明两个治疗 (即对照治疗及测试治疗) 之间的给定 PK 参数 (例如 AUC、 $C_{\max}$) 的比率介于 0.8 与 1.25 之间,其借助该比率附近的 90% 置信区间 (CI) 显示 (此 CI 的下限高于 0.8,且此 CI 的上限低于 1.25)。因此,例如,若在比较对照治疗及测试治疗的 PK 曲线的实验期间获得 $10 \mu\text{g/ml}$ 的对照 $C_{\max}$,则若本领域技术人员认为测试治疗是生物等效的,则将测试治疗视为“约 $10 \mu\text{g/ml}$ ”。如本文所用,药物动力学术语例如 $t_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、AUC、 $\text{AUC}_{(0-\tau)}$ (至给定给药时段结束时的 AUC,下文为“ AUC_{τ} ”)、 $C_{\max}$ 具有本领域接受的含义。

[0075] 与化合物 (例如 IL-17 结合分子或抗风湿性药物) 相关的术语“施用”用于指通过任一途径递送化合物。

[0076] 短语“活跃性类风湿性关节炎”或“活跃性 RA”用于意指具有可见体征及症状 (例

如,肿胀、难以弯曲等)的RA。

[0077] 术语“分析”用于指检测、鉴别、筛选或确定的行为,该行为可通过任一常规方式实施。举例而言,可通过使用ELISA分析、Northern blot、成像等分析样品的特定标记的存在以检测样品中是否存在标记。

[0078] 术语“基本上”不排除“完全”,例如,“基本上不含”Y的组合物可完全不含Y。若需要,词语“基本上”可自本申请的定义省略。

[0079] 本文所用“mg/kg”是指mg药物/kg被施用药物的患者体重。

[0080] 本文所用“IL-17拮抗剂”是指能够拮抗(例如,降低、抑制、减小、阻断、延迟)IL-17功能、表达及/或信号转导(例如,通过阻断IL-17与IL-17受体结合)的分子。IL-17拮抗剂的非限制性实例包括IL-17结合分子及IL-17受体结合分子。在所公开的方法、方案、试剂盒、过程、用途及组合物的一些实施方案中,采用IL-17拮抗剂。

[0081] “IL-17结合分子”指能够单独或联合其他分子与人类IL-17抗原结合的任何分子。可通过标准方法(定性分析)显示结合反应,所述方法包括(例如)用于确定对IL-17与其受体结合的抑制的结合分析、竞争分析或生物分析,或任一种类的结合分析,使用具有不相关特异性但具有相同同种型的抗体(例如抗CD25抗体)的阴性对照测试作为参照。IL-17结合分子的非限制性实例包括小分子、IL-17受体诱饵及由B细胞或杂交瘤产生的抗体及嵌合抗体、CDR移植的抗体或人类抗体或其任何片段(例如F(ab')₂及Fab片段)、以及单链或单一结构域抗体。优选地,IL-17结合分子拮抗(例如降低、抑制、减小、阻断、延迟)IL-17功能、表达及/或信号转导。在所公开的方法、方案、试剂盒、过程、用途及组合物的一些实施方案中,采用IL-17结合分子。

[0082] “IL-17受体结合分子”意指能够单独或联合其他分子与人类IL-17受体结合的任一分子。可通过标准方法(定性分析)显示结合反应,所述方法包括(例如)用于确定对IL-17受体与IL-17结合的抑制的结合分析、竞争分析或生物分析,或任一种类的结合分析,使用具有不相关特异性但具有相同同种型的抗体(例如抗CD25抗体)的阴性对照测试作为参照。IL-17受体结合分子的非限制性实例包括小分子、IL-17受体诱饵及由B细胞或杂交瘤产生针对IL-17受体的抗体及嵌合抗体、CDR移植的抗体或人类抗体或其任何片段(例如F(ab')₂及Fab片段)、以及单链或单一结构域抗体。优选地,IL-17受体结合分子拮抗(例如降低、抑制、减小、阻断、延迟)IL-17功能、表达及/或信号转导。在所公开的方法、方案、试剂盒、过程、用途及组合物的一些实施方案中,采用IL-17受体结合分子。

[0083] 本文使用的术语“抗体”包括全抗体及其任何抗原结合部分或单链。天然抗体是包含由二硫键互连的至少两条重(H)链及两条轻(L)链的糖蛋白。各重链包含重链可变区(本文缩写为V_H)及重链恒定区。重链恒定区包含三个结构域:CH1、CH2及CH3。各轻链包含轻链可变区(本文缩写为V_L)及轻链恒定区。轻链恒定区包含一个结构域CL。可将V_H及V_L区进一步细分成高度可变区(称为互补决定区(CDR))及较为保守的区(称为框架区(FR)),二者间杂排列。各V_H及V_L由三个CDR及四个FR构成,其自氨基端至羧基端按下列顺序排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重链及轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可介导免疫球蛋白与宿主组织或因子(包括免疫系统的各种细胞(例如效应细胞)及经典补系统的第一组份(C1q))的结合。在所公开的方法、方案、试剂盒、过程、用途及组合物的一些实施方案中,采用针对IL-17或IL-17受体的抗体。

[0084] 本文所用术语抗体的“抗原结合部分”是指保持特异性结合至抗原（例如，IL-17）的能力的抗体片段。已显示，抗体的抗原结合功能可由全长抗体的片段来实现。术语抗体的“抗原结合部分”所涵盖的结合片段的实例包括 Fab 片段，也即由 V_L 、 V_H 、CL 及 CH1 结构域组成的单价片段； $F(ab')_2$ 片段，也即包含两个在铰链区由二硫桥键连接的 Fab 片段的二价片段；由 V_H 及 CH1 结构域组成的 Fd 片段；由抗体单臂的 V_L 及 V_H 结构域组成的 Fv 片段；dAb 片段（Ward 等人，(1989) *Nature* 341:544-546），其由 V_H 结构域组成；及分离的互补决定区（CDR）。示例性抗原结合位点包括苏金单抗的 CDR，如 SEQ ID NO:1-6 及 11-13（表 4）中所示，优选为重链 CDR3。此外，尽管 Fv 片段的两个结构域（ V_L 及 V_H ）是由单独的基因编码，但可利用重组方法，通过合成连接子使该两个结构域结合在一起，使该两个结构域能够成为单一蛋白链，其中 V_L 及 V_H 区域配对形成单价分子（称为单链 Fv（scFv）；例如，参见 Bird 等人，1988 *Science* 242:423-426；及 Huston 等人，1988 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85:5879-5883）。所述单链抗体也意欲涵盖在术语“抗体”内。使用那些本领域技术人员已知的常规技术获得单链抗体及抗原结合部分。在所公开的方法、方案、试剂盒、过程、用途及组合物的一些实施方案中，采用单链抗体或针对 IL-17 的抗体（例如苏金单抗）的抗原结合部分或 IL-17 受体。

[0085] 术语“药学上可接受的”意指不干扰活性成份的生物活性的有效性的无毒性材料。

[0086] 本文所用“分离的抗体”是指基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体（例如，特异性结合 IL-17 的分离的抗体基本上不含特异性结合 IL-17 以外的抗原的抗体）。分离的抗体可基本上不含其他细胞材料及 / 或化学品。然而，“特异性结合”IL-17 的分离的抗体可与其他抗原（例如其他物种的 IL-17 分子）交叉反应。在所公开的方法、方案、试剂盒、过程、用途及组合物的一些实施方案中，IL-17 拮抗剂是分离的抗体。

[0087] 本文所用术语“单克隆抗体”或“单克隆抗体组合物”是指具有单一分子组成的抗体分子制剂。单克隆抗体组合物对于特定表位呈现单一的结合特异性及亲和力。在所公开的方法、方案、试剂盒、过程、用途及组合物的一些实施方案中，IL-17 拮抗剂是单克隆抗体。

[0088] 本文所用术语“人类抗体”意欲包括具有可变区的抗体，在所述可变区中框架区及 CDR 区二者均衍生自人类来源的序列。此外，若抗体含有恒定区，则该恒定区也衍生自所述人类序列，例如人类种系序列或人类种系序列的突变形式或含有衍生自人类框架序列分析的共有框架序列的抗体（如 Knappik 等人，(2000. *J Mol Biol* 296, 57-86 中所述）。“人类抗体”不必由人类、人类组织或人类细胞产生。本申请的人类抗体可包括并非由人类序列编码的氨基酸残基（例如，通过体外随机诱变或定点诱变或通过体内体细胞突变引入的突变）。然而，本文所用术语“人类抗体”并不欲包括衍生自另一哺乳动物（例如小鼠）种系的 CDR 序列已移植至人类框架序列上的抗体。在所公开的方法、方案、试剂盒、过程、用途及组合物的一些实施方案中，IL-17 拮抗剂是人类抗体。

[0089] 术语“IL-17”是指 IL-17A（此前称作 CTLA8），且包括来自不同物种（例如，人类、小鼠及猴）的野生型 IL-17A、IL-17A 的多晶形变体及 IL-17A 的功能等同物。本发明的 IL-17A 的功能等同物与野生型 IL-17A（例如人类 IL-17A）的整体序列一致性优选为至少约 65%、75%、85%、95%、96%、97%、98% 或甚至 99%，且基本上保持由人类真皮成纤维母细胞诱导产生 IL-6 的能力。

[0090] 术语“ K_D ”意指解离常数，其获自 K_d 与 K_a 的比值（即 K_d/K_a ），且以摩尔浓度（M）表

示。可使用本领域成熟建立的方法测定抗体的 K_D 值。测定抗体的 K_D 的方法使用表面等离子体共振或使用生物传感器系统（例如 **Biacore®** 系统）。在本发明的一些实施方案中，IL-17 拮抗剂（例如 IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段）以约 100pM 至 250pM 的 K_D 结合人类 IL-17。

[0091] 本文所用术语“亲和力”是指单一抗原性位点处抗体与抗原之间的相互作用强度。在每一抗原性位点内，抗体“臂”的可变区通过弱的非共价力在多个位点处与抗原相互作用；相互作用越大，则亲和力越强。本领域已知用于评估抗体对不同物种的 IL-17 的亲合力的标准分析法，包括（例如）ELISA、western blot 及 RIA。也可通过本领域已知的标准分析法（例如通过 Biacore 分析法）评估抗体的结合动力学（例如，结合亲和力）。实施例中进一步详细描述用于评估抗体对 IL-17 的功能性质（例如，受体结合、防止或改善骨质溶解）的效果的分析法。

[0092] 本文所用术语“个体”及“患者”包括任何人类或非人类动物。术语“非人类动物”包括所有脊椎动物，例如哺乳动物及非哺乳动物，例如非人类灵长类动物、羊、狗、猫、马、牛、鸡、两栖动物、爬虫类等。

[0093] 应理解，如根据本领域已知并在本文中描述的方法所测定“抑制”一或多种 IL-17 功能性质（例如，生物化学、免疫化学、细胞、生理或其他生物活性、或诸如此类）的抗体涉及相对于在不存在抗体情况下（或在存在不相关特异性的对照抗体时）观察到的特定活性的统计学上的显著降低。抑制 IL-17 活性的抗体在统计学上显著降低所测量的参数，例如，减小至少 10%、至少 50%、80% 或 90%，且在某些实施方案中，本申请的抗体可抑制超过 95%、98% 或 99% 的 IL-17 功能活性。

[0094] 除非另外指明，否则术语“衍生物”用于定义本发明 IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段））（例如特定序列）的氨基酸序列变体及共价修饰。“功能衍生物”包括与所公开的 IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段））具有共同的定性生物活性的分子。功能衍生物包括本文所公开了 IL-17 拮抗剂的片段及肽类似物。片段包含在本发明多肽（例如特定序列）的序列内的区域。本文所公开的 IL-17 拮抗剂的功能衍生物优选包含 V_H 及 / 或 V_L 结构域，所述结构域与本文所公开的 IL-17 结合分子的 V_H 及 / 或 V_L 序列（例如，表 4 的 V_H 及 / 或 V_L 序列）的整体序列一致性为至少约 65%、75%、85%、95%、96%、97%、98% 或甚至 99%；或包含 CDR，所述 CDR 与本文所公开了 IL-17 拮抗剂（例如苏金单抗）的 CDR（例如，与表 4 中所述 CDR 具有 1、2 或 3 个氨基酸差异）的整体序列一致性为至少约 65%、75%、85%、95%、96%、97%、98% 或甚至 99%；且基本上保持结合人类 IL-17 或（例如）抑制 IL-17 诱导的人类真皮成纤维母细胞的 IL-6 产生的能力。

[0095] 本文所用“抑制 IL-16”是指 IL-17 拮抗剂（例如苏金单抗）减少自原代人类真皮成纤维母细胞产生 IL-6 的能力。原代人类（真皮）成纤维母细胞中 IL-6 的产生取决于 IL-17 (Hwang SY 等人, (2004) Arthritis Res Ther ;6:R120-128)。简言之，在不同浓度的具有 Fc 部分的 IL-17 结合分子或人类 IL-17 受体存在下用重组 IL-17 刺激人类真皮成纤

维母细胞。嵌合抗 CD25 抗体 **Simulect®** (巴利昔单抗) 可方便地用作阴性对照。在刺激 16h 后取上清液并通过 ELISA 分析 IL-6。在如上述测试,即关于由人类真皮成纤维母细胞中的 hu-IL-17 诱导的 IL-6 产生来测量该抑制活性时,本文所公开了 IL-17 拮抗剂(例如, IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段))通常具有约 50nM 或更小(例如,约 0.01nM 至约 50nM)的抑制 IL-6 产生(在 1nM 人类 IL-17 存在下)的 IC_{50} 。在所公开的方法、方案、试剂盒、过程、用途及组合物的一些实施方案中, IL-17 拮抗剂(例如, IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段)及其功能衍生物如上文所定义抑制 IL-6 产生的 IC_{50} 为约 20nM 或更小、更优选约 10nM 或更小、更优选约 5nM 或更小、更优选约 2nM 或更小、更优选约 1nM 或更小。

[0096] 术语“共价修饰”包括用有机蛋白质或非蛋白质衍生剂对例如具有特定序列的本发明多肽或其片段的修饰、与异源多肽序列的融合及翻译后修饰。例如具有特定序列的经共价修饰的多肽仍能够通过交联结合人类 IL-17 或例如抑制 IL-17 诱导的人类真皮成纤维细胞的 IL-6 产生。传统地,通过使靶向的氨基酸残基与能够与所选侧或末端残基反应的有机衍生剂反应,或通过利用在所选重组宿主细胞中起作用的翻译后修饰机制,来引入共价修饰。某些翻译后修饰为重组宿主细胞作用于所表达的多肽的结果。谷氨酰胺酰基及天冬酰胺酰基残基常在翻译后去酰胺化为相应的谷氨酰基及天冬氨酰基残基。或者,在适度酸性条件下将这些残基去氨基。其他翻译后修饰包括脯氨酸及赖氨酸的羟基化;丝氨酰基、酪氨酸或苏氨酰基残基的羟基磷酸化;赖氨酸、精氨酸及组氨酸侧链的 α -氨基的甲基化,参看例如 T. E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco, 第 79-86 页 (1983)。共价修饰例如包括:包含例如具有特定序列的本发明多肽及其氨基酸序列变体(诸如免疫粘附素 (immunoadhesin)) 的融合蛋白,及与异源信号序列的 N-端融合物。

[0097] 短语“基本上一致”意指相关氨基酸或核苷酸序列(例如 CDR、 V_H 或 V_L 域)与特定参考序列一致或与特定参考序列相比具有非实质性差异(例如经由保守氨基酸替代)。非实质性差异包括微小氨基酸变化,诸如在指定区域的具有 5 个氨基酸的序列中进行 1 或 2 个替代。在抗体的情况下,发生替代的抗体具有相同特异性且具有相同亲和力的至少 50%。与本文所公开的序列基本上一致(例如至少约 85% 序列一致性)的序列也为本申请的一部分。在一些实施方式中,序列一致性可为约 90% 或以上,例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或以上。

[0098] 关于天然多肽与其功能性衍生物的“一致性”在本文中定义为,在将序列比对及必要时引入间隙以实现最大一致性百分比,且不考虑任何保守性替代为序列一致性部分之后,候选序列中与相应天然多肽的残基相同的氨基酸残基的百分比。N 端或 C 端延伸与插入均不应视为降低一致性。熟知用于比对的方法及计算机程序。一致性百分比可通过标准比对算法,例如 Altshul 等人 ((1990) *J. Mol. Biol.*, 215:403410) 描述的基本局部比对搜索工具 (Basic Local Alignment Search Tool; BLAST); Needleman 等人 ((1970) *J. Mol. Biol.*, 48:444453) 的算法;或 Meyers 等人 ((1988) *Comput. Appl. Biosci.*, 4:1117) 的算法测定。一组参数可为间隙罚分为 12、间隙延伸罚分为 4 及移框间隙罚分为 5 的

Blosum 62 评分矩阵。两种氨基酸或核苷酸序列之间的一致性百分比也可使用 E. Meyers 及 W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17) 的算法测定, 该算法已并入 ALIGN 程序 (2.0 版) 中, 使用 PAM120 权重残基表 (weight residue table), 间隙长度罚分为 12 且间隙罚分为 4。

[0099] “氨基酸”是指例如所有天然存在的 L- α -氨基酸且包括 D-氨基酸。氨基酸通过熟知的单字母或三字母名称识别。

[0100] 术语“氨基酸序列变体”是指如与本发明的序列相比氨基酸序列具有一些差异的分子。例如具有特定序列的本发明多肽的氨基酸序列变体仍能够结合人类 IL-17 或例如抑制 IL-17 诱导的人类真皮成纤维细胞的 IL-6 产生。替代变体为在例如具有特定序列的本发明多肽中移除至少一个氨基酸残基且在同一位置插入不同氨基酸的变体。这些替代可为单替代, 其中分子中仅一个氨基酸经替代, 或其可为多替代, 其中同一分子中两个或两个以上氨基酸经替代。插入变体为在例如具有特定序列的本发明多肽中在紧邻特定位置的氨基酸处插入一或多个氨基酸的变体。紧邻氨基酸意指与氨基酸的 α -羧基或 α -氨基官能团连接。缺失变体为在例如具有特定序列的本发明多肽中去除一或多个氨基酸的变体。缺失变体一般在分子的特定区域中缺失一或两个氨基酸。

[0101] 如本文所用, “治疗有效量”是指 IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 结合分子 (例如 IL-17 抗体, 例如苏金单抗) 或 IL-17 受体结合分子 (例如 IL-17 受体抗体)) 在单剂量或多剂量施用至个体 (诸如人类患者) 时有效治疗、预防、治愈、延迟病症或病症复发、降低其严重度、改善其至少一个症状, 或延长个体存活期超出无此治疗存在时所预期存活期的量。当应用于单独施用的单个活性成分 (例如 IL-17 拮抗剂, 例如 IL-17 结合分子 (例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段)) 时, 该术语是指单独成分。当应用于组合时, 该术语是指产生治疗作用的活性成分 (无论连续还是同时组合施用) 的组合量。

[0102] 术语“治疗”是指防治性或预防性治疗以及治愈性或疾病改善性治疗, 包括治疗处于感染疾病的风险中或怀疑已感染疾病的患者以及患病中或已诊断为患有疾病或医学病状的患者, 且包括抑制临床复发。可治疗具有医学病症的个体或最终可能获得此病症的个体, 以预防、治愈病症或复发病症、延迟其发作、降低其严重度或改善其一或多个症状, 或延长个体存活期超出无此治疗存在时所预期的存活期。

[0103] 本文所用术语“炎性关节炎”是指涉及免疫系统及发炎的各种关节病况, 且包括自体免疫性病症, 例如类风湿性关节炎。非限制性实例包括血清阴性脊椎关节病变 (例如 AS)、莱特尔氏综合征 (Reiter's syndrome)、PsA、肠病性关节炎及其他关节病 (例如 RA)、幼年型类风湿性关节炎及全身性发作类风湿性关节炎、结晶性关节炎 (痛风、假痛风、羟基磷灰石痛风)、风湿性多肌痛、淀粉样关节炎、色素绒毛结节性滑膜炎、滑膜软骨瘤病、血友病性关节炎及反应性滑膜炎。在所公开的方法、方案、用途、试剂盒及药物组合物的一些实施方案中, 患者患有炎性关节炎。

[0104] 本文所用术语“强直性脊椎炎”、“AS”及“脊椎关节病变”是指特征在于关节慢性发炎的炎性关节炎, 其可包括脊柱及骨盆中的荐肠骨 (sacroilium), 且其可造成脊柱最终融合。可使用 AS 的经修改纽约标准或 ASAS 中轴型 SPA 标准 (2009) 诊断患者患有 AS。在所公开的方法、方案、用途、试剂盒及药物组合物的一些实施方案中, 患者患有 AS。

[0105] 本文所用术语“牛皮癣性关节炎”及“PsA”是指经常与皮肤牛皮癣相关的炎性关节炎。可使用诸如 Moll 及 Wright 标准、经修改 ESSG 标准、McGonagle 标准、牛皮癣性关节

炎的分类标准 (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) (CASPAR) 标准等多种标准诊断患者患有 PsA。在所公开的方法、方案、用途、试剂盒及药物组合物的一些实施方案中, 患者患有 PsA。

[0106] 本文所用“类风湿性关节炎”或“RA”是指可影响许多组织及器官、但主要袭击滑膜关节的慢性、全身性炎性关节炎。2010ACR/EULAR 标准可用于诊断患者患有 RA。在所公开的方法、方案、用途、试剂盒及药物组合物的一些实施方案中, 患者患有 RA。

[0107] 本文所用术语“2010ACR/EULAR 标准”是指针对 RA 的 2010 美国风湿病学会 / 欧洲抗风湿联盟标准, 参见 Aletaha 等人 (2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580-1588。此标准用于将患者分类为患有类风湿性关节炎, 如表 1 中所述。

[0108] 本文所用“C- 反应蛋白”及“CRP”是指血清 C- 反应蛋白, 即通常用于指示发炎的急性期应答的血浆蛋白。血浆中的 CRP 水平可以任一浓度给出, 例如, mg/dl、nmol/L。可通过多种熟知方法测量 CRP 水平, 所述方法例如放射免疫扩散、电免疫分析、免疫比浊法、ELISA、浊度测定法、荧光偏振免疫分析及雷射测浑法。CRP 的测试可采用标准 CRP 测试或高灵敏度 CRP (hs-CRP) 测试 (即能够使用雷射测浑法测量样品中的低 CRP 水平的高灵敏度测试)。用于检测 CRP 水平的试剂盒可购自不同公司, 例如 Calbiotech 公司、Cayman Chemical、Roche Diagnostics 公司、Abazyme、DADE Behring、Abnova 公司、Aniara 公司、Bio-Quant 公司、Siemens Healthcare Diagnostics 等。

[0109] 本文所用“高 CRP 水平”是指如 2010ACR/EULAR 标准中所定义高于正常的 CRP 水平 (Aletaha 等人 (2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580-88)。根据 2010ACR/EULAR 标准, 正常 / 异常 CRP 是基于当地实验室标准。每一当地实验室基于该实验室计算正常最大 CRP 的规则采纳异常 (高) CRP 的截止值。医师通常安排当地实验室进行 CRP 测试, 且当地实验室使用该实验室用于计算正常 CRP 的规则来报告正常或异常 (低或高) CRP。因此, 除非上下文另外指明, 否则本文所用“高 CRP 水平”并不欲表示特定数值, 这是因为各实验室及分析之间认为正常的 CRP 值会有所不同。在本申请的一些实施方案中, “高 CRP 水平”是 > 约 10mg/L (例如 10mg/L)、> 约 20mg/L (例如 20mg/L) 或 > 约 30mg/L (例如 30mg/L)。CRP 水平被评定在基线时称作“基线 CRP”。基线的高 CRP 水平可称作“升高的基线 CRP”或“高基线 CRP”。在所公开的方法、方案、用途、试剂盒及药物组合物的一些实施方案中, 患者具有高基线 CRP (或 hsCRP) 或高 CRP 水平 (或 hsCRP)。术语“hsCRP”是指如通过高灵敏度 CRP 测试测量的血液中的 CRP 水平。

[0110] 本文所用“红血球沉降速率”、“ESR”、“沉降速率” (“sedimentation rate” 及 “sedrate”) 是指患者样品 (例如, 血浆样品) 中的红血球的沉降速率。ESR 反映血浆粘度及急性期蛋白的存在, 且通常以 “mm/hr” 报告。通过测量红血球在管中随时间而沉淀的距离来确定 ESR。典型 ESR 测试方法利用 Westergren 测试、泽塔沉降速率 (ZSR) 测试及 Wintrobe 测试。(参见 Moseley 及 Bull (1982) Clin. Lab Haematol. 4:169- 78; Miller 等人, (1983) Br Med J (Clin Res Ed) 286(6361):266, Wetteland P 等人 (1996) J. Intern. Med. 240(3):125-310, 其全文皆以引用方式并入本文中)。用于测量 ESR 的市售试剂盒可购自 (例如) ARKRAY USA, BD Diagnostic Systems 及 Polymedco 公司。ESR 仪器可参见 (例如) 美国专利 6974701, 且来自不同公司, 例如 Steellex Scientific、Nicesound Electronics 公司、Globe Scientific 公司、Alifax、AnalysisInstrument AB、Streck Laboratories、

PolyMed 公司及 Quantimetrix。

[0111] 本文所用“高 ESR”是指如 2010ACR/EULAR 标准中所定义高于正常的 ESR(Aletaha 等人 (2010)Ann. Rheum. Dis. 69:1580-88)。根据 2010ACR/EULAR 标准,正常 / 异常 ESR 是基于本地实验室标准。每一当地实验室基于该实验室计算正常最大 ESR 的规则采纳异常 (高)ESR 的截止值。医师通常安排当地实验室进行 ESR 测试,且当地实验室使用实验室用于计算正常 ESR 的规则报告正常或高 ESR。因此,除非上下文另外指明,否则本文所用“高 ESR”并不欲表示特定数值,这是因为各实验室及分析之间视为正常的 ESR 值会有所不同。在所公开的方法、方案、用途、试剂盒及药物组合物的一些实施方案中,患者具有高 ESR。

[0112] 本文所用“类风湿因子”或“RF”是指针对 IgG 抗体的 Fc 部分的自身抗体,其经常存于 RA 患者中。本文所用“RF”包括任一 RF 同种型,例如 IgG、IgE、IgM 及 IgA。可使用多种熟知技术分析 RF,所述技术可用于确定特定抗体的存在或不存在,例如,ELISA 分析、凝集测试、测浑法测试等。可以多种方式由实验室报告 RF 含量,例如 IU/ml、单位 /ml 及滴度 (使用稀释测试以测量在不再检测到 RF 之前可稀释多少患者血样,例如,滴度 1:80 表示比滴度 1:20 更多的可检测 RF)。RF 试剂盒可购自 (例如)IBL-America(Immuno-Biological Laboratories)。

[0113] 为 RF 血清阳性的患者在本文中称作“RF+”。类似地,若患者样品具有 RF,则该样品为“RF+”。每一当地实验室基于该实验室计算正常最大 RF 的规则采纳正常 RF 水平的截止值。如由 Aletaha 等人 (2010)Ann. Rheum. Dis. 69:1580-1588 所建议,基于相应的实验室测试及分析的正常值的上限 [ULN] 将患者视为 RF+;若测定值大于相应实验室测试及分析的 ULN,则患者是 RF+。因此,除非上下文另外指明,否则本文所用“RF+”并不欲表示特定数值,因为各实验室及分析之间的 ULN 会有所不同。作为非限制性实例,在测试时,实验室 X 给出的血液中 RF 的正常范围为 14-60 单位 /mL。在测试时,实验室 Y 给出的血液中 RF 的正常范围为 ≤ 40 IU/ml。在测试时,实验室 Z 给出的血液中 RF 的正常范围为 1:20 至 1:80 的滴度。因此,若实验室 X 返回大于 60 单位 /mL 的 RF 水平,若实验室 Y 返回大于 40 IU/ml 的 RF 值,或若实验室 Z 返回大于 1:80 的 RF 滴度,则患者可为 RF+。在所公开的方法、方案、用途、试剂盒及药物组合物的一些实施方案中,患者是 RF+。

[0114] 术语“血清阳性”用于意指在患者血清中存在特定物质 (例如 RF)。

[0115] 本文所用“抗瓜氨酸化蛋白抗体”、“ACPA”、“抗环瓜氨酸化肽抗体”及“抗 CCP”是指结合蛋白质上的瓜氨酸化氨基酸残基的自身抗体,其可在 RA 患者的关节中发现。环瓜氨酸化肽用于体外测试 (例如 ELISA 分析) 中以确定患者血液中 ACPA 的存在;因此,ACPA 也称作“抗 CCP”抗体。可使用多种熟知技术分析 ACPA 水平,所述技术可用于确定特定抗体的存在或不存在,例如,凝集、ELISA 分析等。ACPA 有市售,例如,DIASTAT®抗 CCP 测试来自 Axis-Shield Diagnostics 有限公司 (UK) 且 AxSYM Anti-CCP®试剂盒来自 Abbot Diagnostcs(Germany)。

[0116] 为 ACPA 血清阳性的患者在本文中称作“ACPA+”。类似地,若患者样品具有 ACPA,则该样品为“ACPA+”。每一当地实验室基于该实验室计算正常最大 ACPA 的规则采纳正常 ACPA 含量的截止值。如由 Aletaha 等人 (2010)Ann. Rheum. Dis. 69:1580-1588 所建议,基于各别实验室测试及分析的正常 [ULN] 的上限,患者被视为 ACPA+;若测得大于该实验室测试及分析的 [ULN] 的值,则患者是 ACPA+。因此,除非上下文另外指明,否则本文所用“ACPA+”

并不欲表示特定数值,因为各实验室及分析之间的 ULN 会有所不同。作为非限制性实例,在测试时,实验室 A 给出血液中的 ACPA 的参考范围,为 <20EU (任意 ELISA 单位)。在测试时,实验室 B 给出血液中的 ACPA 的参考范围,为 <5U/ml。因此,若实验室 A 返回大于 20EU 的 ACPA 值,或若实验室 B 返回大于 5U/ml 的 ACPA 值,则患者可为 ACPA+。在所公开的方法、方案、用途、试剂盒及药物组合物的一些实施方案中,患者是 ACPA+。

[0117] 选择 ACPA、ESR、RF 及 CRP 的正常 / 异常及参考范围可参见 (例如) Fischbach and Dunning(2009) “A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests” (第 8 版) Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Williams,其全文以引用方式并入本文中。

[0118] 本文所用术语“高风险 RA 患者”用于定义以下患者:a) 为 RF+、ACPA+ 或 RF+ 及 ACPA+ 二者;且 b) 具有高 CRP 水平 (或 hsCRP)、高 ESR、或高 CRP 水平与高 ESR 二者。在所公开的方法、方案、用途、试剂盒及药物组合物的一些实施方案中,患者是高风险 RA 患者。在一些实施方案中,患者呈现至少 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个、9 个或 10 个小关节受累。在一些实施方案中,患者呈现至少 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个、9 个或 10 个大关节受累。在一些实施方案中,患者呈现大于 10 个关节受累,其中所述关节中的至少一者是小关节。在一些实施方案中,患者的症状持续至少六周。

[0119] “关节受累”是指查体时发现的任何肿胀或触痛关节,其可通过滑膜炎的成像证据证实。根据受累关节的位置及数量对关节分布的类别进行分类,基于关节受累的模式划入可能的最高类别中。“大关节”是指肩、肘、髋、膝及踝。“小关节”是指掌指关节、近端指间关节、第二至第五跖趾关节、拇指指间关节及腕关节。在所公开的方法、方案、用途、试剂盒及组合物的一些实施方案中,患者的 28 个关节中具有 ≥ 6 个触痛关节且 28 个关节中具有 ≥ 6 个肿胀关节且 hsCRP > 10mg/L。

[0120] “症状持续时间”是指评估时,患者自己报告的临床受累关节滑膜炎体征或症状 (例如疼痛、肿胀、触痛) 的持续时间,不论是否为治疗状态。

[0121] 本文所用“选择高风险 RA 患者进行治疗”及“基于患者是高风险 RA 患者选择用于治疗的患者”及“选择用于治疗”用于指从更大群组或 RA 患者中基于满足高风险 RA 标准 (即患者是 RF+、ACPA+ 或 RF+ 与 ACPA+ 二者;且患者具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR 二者) 选择出的特定 RA 患者。

[0122] 本文所用术语“先前已治疗 RA”用于指患者先前已使用抗风湿性药物经受 RA 治疗,例如,患者对先前 RA 疗法、抗风湿性药物或治疗方案失败、为不足应答者、或不耐受。所述患者包括那些先前经 MTX、DMARD 及 / 或生物制剂 (例如 TNF α 拮抗剂) 等治疗的患者。在所公开的方法、方案、用途、试剂盒及药物组合物的一些实施方案中,患者先前已治疗 RA。

[0123] 本文所用术语“先前未治疗 RA”用于指患者先前未使用抗风湿性药物经受 RA 治疗,即患者是“初治 (naive)”患者。在所公开的方法、方案、用途、试剂盒及药物组合物的一些实施方案中,患者先前未治疗 RA。

[0124] 本文所用对先前 RA 疗法“失败”是指:(1) 患者没有有意义的临床益处 (功效的原始缺乏);(2) 患者具有可测量且有意义的应答,但应答可更好,例如,未实现低 RA 疾病活跃度或 RA 缓解 (也称作“应答不足”);(3) 患者在最初良好应答后恶化 (功效的后续丧失);及 (4) 患者具有良好应答但由于副作用而停止 (也称作“不耐受”)。显示 TNF 应答不足 (TNF-IR) 或不耐受 TNF 的患者可被视为 TNF 失败。显示甲氨蝶呤应答不足 (MTX-IR)

或不耐受 MTX 的患者可被视为 MTX 失败。显示 DMARD 应答不足 (DMARD-IR) 或不耐受 DMARD 的患者可被视为 DMARD 失败。在所公开的方法、方案、用途、试剂盒及药物组合物的一些实施方案中,患者是 TNF 失败、MTX 失败或 DMARD 失败。

[0125] “治疗方案”意指疾病的治疗模式,例如,在 RA 治疗期间使用的给药模式。治疗方案可包括诱导方案及维持方案。用于 RA 治疗的治疗方案的实例于表 2 中给出,其均不可治疗高风险 RA 患者。

[0126]

标准	途径	诱导方案	维持方案
阿达木单抗 (ADALIMUMAB) Humira®	皮下	不适用	每隔一周 40 mg。一些未接受甲氨蝶呤的 RA 患者可受益于将频率增大至每周 40mg。
依那西普(ETANERCEPT) Enbrel®	皮下	不适用	50 0mg, 每周一次, 伴有或不伴有甲氨蝶呤(MTX)。
英利昔单抗 (INFLIXIMAB) Remicade®	静脉内	在第 0、2 及 6 周时 3 mg/kg	其后每 8 周 3 mg/kg。对于具有不完全应答的患者而言, 可考虑将剂量调节至高达 10 mg/kg 或以每 4 周的频率治疗。
赛妥株单抗 (CERTOLIZUMAB PEGOL) Cimzia®	皮下	在开始时且在第 2 周 及第 4 周时 400 mg (以两次 200 mg 的 皮下剂量给药)	每隔一周 200 mg; 对于维持给药而言, 可考虑每 4 周 400 mg。
戈利木单抗 (GOLIMUMAB) Simponi®	皮下	不适用	50 mg, 每月给药一次
阿那白滞素 (ANAKINRA) Kineret®	皮下	不适用	100 mg/天, 每天给药。
利妥昔单抗 (RITUXIMAB) Rituxan®	静脉内	两次 1000 mg 的静脉内输注, 彼此间隔 2 周 (一个疗程)	每 24 周或基于临床需要施用后续疗程, 但不快于每 16 周施用。
阿巴西普 (ABATACEPT) Orencia®	静脉内	<60 kg = 500 mg; 60 to 100 kg = 750 mg; >100 kg = 1000 mg 首次施用, 然后在首次输注后的第 2 周及第 4 周施用	其后每 4 周施用。
托珠单抗 (TOCILIZUMAB) Actemra®	静脉内	不适用	4 mg/kg, 每 4 周一次, 之后基于临床应答增大至 8 mk/kg。

[0127] 表 2:类风湿性关节炎 (RA) 的生物治疗的治疗方案的实例

[0128] 术语“诱导方案”或“诱导时段”是指用于疾病的最初治疗的治疗方案 (或治疗方案的部分)。在一些实施方案中,所公开的方法、用途、试剂盒、过程及方案 (例如,治疗炎性关节炎 (例如 RA) (例如高风险 RA 患者) 的方法) 采用诱导方案。诱导方案的总体目标是在治疗方案的最初时段期间为患者提供高药物水平。诱导方案可 (部分地或完全地) 施用比医师在维持方案期间采用的剂量更大的剂量的药物、比医师在维持方案期间施用药

物更频繁地施用药物、或二者。在所公开的方法、用途、试剂盒、过程及方案的一些实施方案中,可在诱导方案期间以单一高剂量输注形式(例如约 30mg/kg)递送诱导剂量。或者,可以若干次(例如,两次或三次)输注形式(例如,约 10mg/kg)递送诱导剂量。或者,可以若干次(例如,1、2、3、4、5、6 或更多次)皮下注射形式(例如,约 75mg 至 300mg)递送诱导剂量。诱导方案期间药物的递送可经由皮下(s. c.)途径(例如约 75mg 至约 300mg 的剂量皮下递送(例如约 75mg 皮下、约 150mg 皮下、约 300mg 皮下))、或经由静脉内(i. v.)途径(例如约 1mg/kg 至约 30mg/kg 的剂量静脉内递送(例如,约 1mg/kg、约 3mg/kg、约 10mg/kg、约 30mg/kg))、或任一其他施途径(例如,肌内,i. m.)。在所公开的方法、组合物、试剂盒、用途及方案的一些实施方案中,在诱导方案的至少一部分期间通过静脉内施用递送 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)。在一些实施方案中,诱导方案包含施用约 1mg/kg 至约 30mg/kg、约 1mg/kg 至约 10mg/kg、优选约 10mg/kg 剂量的 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)。在其他实施方案中,每周、每两周、每隔一周或每月递送诱导剂量,优选每隔一周。在其他实施方案中,诱导方案采用 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)的 1 至 10 个剂量,优选 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)的 3 个剂量。

[0129] 也可使用 PK 信息(参见表 10)而非具体剂量来设计递送 IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 受体抗体))的诱导方案。对于所公开的用途、方案及方法(例如,治疗性关节炎(例如 RA)(例如高风险 RA 患者)的方法)而言,技术人员可在诱导方案期间递送 IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 受体抗体)),以提供约 360 μ g/mL 至约 401 μ g/mL 的平均 C_{max} 。或者,技术人员可在诱导方案期间递送 IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 受体抗体)),以为平均 90kg 的人类提供约 401 μ g/mL 的平均 C_{max} ,患者间差异最多约 30% -40% [+ 或 -]。或者,技术人员可在诱导方案期间递送 IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 受体抗体))以为平均 75kg 的人类提供约 360 μ g/mL 的平均 C_{max} 。或者,技术人员可在诱导方案期间递送 IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 受体抗体)),以为平均 75kg 的人类在 10 周期间提供超过 80 μ g/mL 的谷值浓度。在一些实施方案中,在诱导方案期间在第 0、2 及 4 周时静脉内递送 IL-17 拮抗剂,以为平均 90kg 的人类提供约 401 μ g/mL 的平均 C_{max} ,患者间差异最多约 30% -40% [+ 或 -]。在一些实施方案中,在诱导方案期间在第 0、2 及 4 周时静脉内递送 IL-17 拮抗剂,以为平均 75kg 的人类提供约 360 μ g/mL 的平均 C_{max} 。在其他实施方案中,在诱导方案期间在第 0、2 及 4 周时静脉内递送 IL-17 拮抗剂,以为平均 75kg 的人类在 10 周期间提供超过 80 μ g/mL 的谷值浓度。

[0130] 术语“维持方案”或“维持时段”是指在疾病治疗期间用于维持患者(例如保持患者长时间段(数月或年)缓解)的治疗方案(或治疗方案的部分)。在一些实施方案中,所公开的方法、用途及方案(例如,治疗性关节炎(例如 RA)(例如高风险 RA 患者)的方法)采用维持方案。维持方案可采用连续疗法(例如,以规则间隔(例如每周、每月、每年等)施用药物)或间歇疗法(例如,中断治疗、间歇治疗、复发时治疗、或在达成特定预定标准[例如,疼痛、疾病表现等])时治疗。维持方案期间 IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合

分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段）的递送可经由皮下途径（例如约 75mg 至约 300mg 的剂量皮下递送（例如约 75mg 皮下、约 150mg 皮下、约 300mg 皮下））、或经由静脉内途径（例如约 1mg/kg 至约 30mg/kg 的剂量静脉内递送（例如，约 1mg/kg、约 3mg/kg、约 10mg/kg、约 30mg/kg））、或任一其他施用途径（例如，肌内，i. m.）。在所公开的方法、用途及方案的一些实施方案中，在维持方案期间通过皮下施用递送 IL-17 拮抗剂（例如苏金单抗）。在一些实施方案中，维持方案包含施用约 75mg 至约 300mg、约 75mg 至约 150mg、优选约 75mg 或约 150mg 剂量的 IL-17 拮抗剂（例如苏金单抗）。在一些实施方案中，维持方案包含每月施用一定剂量的 IL-17 拮抗剂（例如苏金单抗）。

[0131] 也可使用 PK 信息（参见表 9）而非具体剂量来设计递送 IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 受体抗体）的维持方案。对于所公开的用途、方案及方法（例如，治疗性关节炎（例如 RA）（例如高风险 RA 患者）的方法）而言，技术人员可在维持方案期间递送 IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 受体抗体）），以对于平均 75kg（例如 71kg 至 79kg）的人类提供约 9.4 μ g/mL 至约 31 μ g/mL（例如，约 9.4 μ g/mL、约 17.3 μ g/mL、约 31 μ g/mL）的平均稳态谷值浓度，患者间差异最多约 30% [+ 或 -]。或者，技术人员可在维持方案期间递送 IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 受体抗体）以为平均 75kg 的人类提供约 8.0 μ g/mL 至约 30.0 μ g/mL（例如，约 8.0 μ g/mL、约 17 μ g/mL、约 30 μ g/mL）的平均稳态谷值浓度。在一些实施方案中，在维持方案期间每月递送 IL-17 拮抗剂以对于平均 70kg 的人类提供约 9.4 μ g/mL 至约 31 μ g/mL（例如，约 9.4 μ g/mL、约 17.3 μ g/mL、约 31 μ g/mL）的平均稳态谷值浓度，患者间差异最多约 30% [+ 或 -]。在其他实施方案中，在维持方案期间每月递送 IL-17 拮抗剂以为平均 75kg 的人类提供约 8.0 μ g/mL 至约 30.0 μ g/mL（例如，约 8.0 μ g/mL、约 17 μ g/mL、约 30 μ g/mL）的平均稳态谷值浓度。或者，技术人员可在维持方案期间递送 IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 受体抗体）），以提供约 314mg $\times$ 日/L 至约 1323mg $\times$ 日/L（例如，约 314mg $\times$ 日/L 至约 1256mg $\times$ 日/L，例如约 331mg $\times$ 日/L 至约 1323mg $\times$ 日/L）的稳态下平均 AUC τ 。

[0132] 通常自第一次施用苏金单抗的当天（也称作“基线”）测量给药时间。然而，不同医护人员使用不同命名规则，如下表 3 中所示。

[0133]

周	0/1	1/2	2/3	3/4	4/5	5/6	6/7	7/8	8/9	9/10	10/11 等
第 1 天	0/1	7/8	14/15	21/22	28/29	35/36	42/43	49/50	56/57	63/64	70/71 等

[0134] 表 3 - 给药方案的常用命名规则。粗体项是本申请中使用的命名规则。

[0135] 应注意，第 0 周在一些命名规则中可称作第 1 周，同时第 0 天在一些命名规则中可称作第 1 天。因此，不同医师可指定，例如在第 3 周期间 / 在第 21 天、在第 3 周期间 / 在第 22 天、在第 4 周期间 / 在第 21 天、在第 4 周期间 / 在第 22 天给予剂量，但是指相同给药计划。为保持一致，本文所用的给药的第一周称作第 0 周，同时将给药的第一天称作第 1 天。因此，可在第 0 周期间（例如在约第 1 天）、在第 1 周期间（例如在约第 8 天）、在第 2 周期间（例如在约第 15 天）及在第 3 周期间（例如在约第 22 天）提供诱导方案期间的每周施

用的苏金单抗的四个诱导剂量。可每 2 周（即每隔一周）（例如，在第 0 周期间、在第 2 周期间、在第 4 周期间等）施用诱导剂量。可每 3 周（例如，在第 0 周期间、在第 3 周期间、在第 6 周期间等）施用诱导剂量。可每日施用诱导剂量达 1 周，例如在第 1 天至第 7 天。然而，应注意，此命名规则仅为清楚起见且不应视为具有限制性。

[0136] 本文所用术语“施用工具”用以表示任何可用于全身性施用生物制剂的器具，包括（但不限于）预填充注射器、小瓶及注射器、注射笔、自动注射器、静脉内滴注器及袋、贴片、凝胶、泵等。使用这些物品，患者可自施用药物（也即自行施用药物），或医师可施用药物。

[0137] 本申请的各个方面更具体地描述于以下小章节中。所有专利、专利申请、参考文献及其他公开物的全部内容均以引用方式并入本文中。

[0138] 各种所公开的药物组合物、方案、过程、用途、方法及试剂盒利用 IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段））。

[0139] 在一个实施方案中，IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗））包含至少一个免疫球蛋白重链可变结构域（ V_H ），该 V_H 依序包含超变区 CDR1、CDR2 及 CDR3，该 CDR1 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:1 (N-Y-W-M-N)，该 CDR2 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:2 (A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y-V-G-S-V-K-G)，且该 CDR3 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:3 (D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L)。

[0140] 在一个实施方案中，IL-17 拮抗剂（例如 IL-17 结合分子（例如，IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗））包含至少一个免疫球蛋白轻链可变结构域（ V_L ），该 V_L 依序包含超变区 CDR1'、CDR2' 及 CDR3'，该 CDR1' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:4 (R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A)，该 CDR2' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:5 (G-A-S-S-R-A-T) 且该 CDR3' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:6 (Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T)。

[0141] 在一个实施方案中，IL-17 拮抗剂（例如 IL-17 结合分子（例如，IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗））包含至少一个免疫球蛋白重链可变结构域（ V_H ），该 V_H 依序包含超变区 CDR1-x、CDR2-x 及 CDR3-x，该 CDR1-x 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:11 (G-F-T-F-S-N-Y-W-M-N)，该 CDR2-x 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:12 (A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y)，且该 CDR3-x 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:13 (C-V-R-D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L-W-G)。

[0142] 在一个实施方案中，IL-17 拮抗剂（例如 IL-17 结合分子（例如，IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗））包含至少一个免疫球蛋白 V_H 结构域及至少一个免疫球蛋白 V_L 结构域，其中：a) 免疫球蛋白 V_H 结构域包含：i) 超变区 CDR1、CDR2 及 CDR3，该 CDR1 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:1，该 CDR2 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:2，且该 CDR3 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:3；或 ii) 超变区 CDR1-x、CDR2-x 及 CDR3-x，该 CDR1-x 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:11，该 CDR2-x 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:12，且该 CDR3-x 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:13；且 b) 免疫球蛋白 V_L 结构域包含超变区 CDR1'、CDR2' 及 CDR3'，该 CDR1' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:4，该 CDR2' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:5，且该 CDR3' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:6。

[0143] 在一个实施方案中，IL-17 拮抗剂（例如 IL-17 结合分子（例如，IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗））包含至少一个免疫球蛋白 V_H 结构域及至少一个免疫球蛋

白 V_L 结构域, 其中 :a) 该至少一个免疫球蛋白 V_H 结构域包含超变区 CDR1、CDR2 及 CDR3 中的序列, 该 CDR1 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:1, 该 CDR2 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:2, 且该 CDR3 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:3 ; 且 b) 该至少一个免疫球蛋白 V_L 结构域包含超变区 CDR1'、CDR2' 及 CDR3' 中的序列, 该 CDR1' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:4, 该 CDR2' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:5, 且该 CDR3' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:6。

[0144] 在一个实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 结合分子 (例如, IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)) 包含至少一个免疫球蛋白 V_H 结构域及至少一个免疫球蛋白 V_L 结构域, 其中 :a) 该至少一个免疫球蛋白 V_H 结构域包含超变区 CDR1-x、CDR2-x 及 CDR3-x 中的序列, 该 CDR1-x 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:11, 该 CDR2-x 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:12, 且该 CDR3-x 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:13 ; 且 b) 该至少一个免疫球蛋白 V_L 结构域包含超变区 CDR1'、CDR2' 及 CDR3' 中的序列, 该 CDR1' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:4, 该 CDR2' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:5, 且该 CDR3' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:6。

[0145] 在一个实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 结合分子 (例如, IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)) 包含 :a) 包含 SEQ ID NO:8 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链可变结构域 (V_H) ; b) 包含 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链可变结构域 (V_L) ; c) 包含 SEQ ID NO:8 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白 V_L 结构域 ; d) 包含 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2 及 SEQ ID NO:3 所示的超变区的免疫球蛋白 V_H 结构域 ; e) 包含 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区的免疫球蛋白 V_L 结构域 ; f) 包含 SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 及 SEQ ID NO:13 所示的超变区的免疫球蛋白 V_H 结构域 ; g) 包含 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2 及 SEQ ID NO:3 所示的超变区的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区的免疫球蛋白 V_L 结构域 ; 或 h) 包含 SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 及 SEQ ID NO:13 所示的超变区的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区的免疫球蛋白 V_L 结构域。

[0146] 为便于参考, 基于 Kabat 定义并如由 X 射线分析所测定并使用 Chothia 及合作者的方法, 于下表 4 中提供苏金单抗单克隆抗体的超变区的氨基酸序列。

[0147]

轻链		
CDR1'	Kabat	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A (SEQ ID NO:4)
	Chothia/X 射线	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A (SEQ ID NO:4)
CDR2'	Kabat	G-A-S-S-R-A-T (SEQ ID NO:5)
	Chothia/X 射线	G-A-S-S-R-A-T (SEQ ID NO:5)
CDR3'	Kabat	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (SEQ ID NO:6)
	Chothia/X 射线	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (SEQ ID NO:6)
重链		
CDR1	Kabat	N-Y-W-M-N (SEQ ID NO:1)
CDR1-x	Chothia/X 射线	G-F-T-F-S-N-Y-W-M-N (SEQ ID NO:11)
CDR2	Kabat	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y-V-G-S-V-K-G (SEQ ID NO:2)
CDR2-x	Chothia/X 射线	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y (SEQ ID NO:12)
CDR3	Kabat	D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L (SEQ ID NO:3)
CDR3-x	Chothia/X 射线	C-V-R-D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L-W-G (SEQ ID NO:13)

[0148] 表 4: 苏金单克隆抗体的超变区的氨基酸序列。粗体强调的氨基酸是 CDR 环部分, 普通字体显示的氨基酸是抗体框架区部分。

[0149] 在优选实施方案中, 重链及轻链二者的可变结构域具有人源的, 例如如 SEQ ID NO:10 (= 轻链的可变结构域, 即 SEQ ID NO:10 的氨基酸 1 至 109) 及 SEQ ID NO:8 (= 重链的可变结构域, 即 SEQ ID NO:8 的氨基酸 1 至 127) 所示的苏金单抗的可变结构域。恒定区结构域优选也包含合适的人类恒定区结构域, 例如, 如“Sequences of Proteins of Immunological Interest”, Kabat E. A. 等人, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health 中所述。

[0150] 在一些实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 结合分子 (例如, IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)) 包含 SEQ ID NO:10 的轻链可变结构域。在其他实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 结合分子 (例如, IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)) 包含 SEQ ID NO:8 的重链可变结构域。在其他实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 结合分子 (例如, IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)) 包含 SEQ ID NO:10 的轻链可变结构域及 SEQ ID NO:8 的重链可变结构域。在一些实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 结合分子 (例如, IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)) 包含 SEQ ID NO:10 的三个 CDR。在其他实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 结合分子 (例如, IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)) 包含 SEQ ID NO:8 的三个 CDR。在其他实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 结合分子 (例如, IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)) 包含 SEQ ID NO:10 的三个 CDR 及 SEQ ID NO:8 的三个 CDR。根据 Chothia 及 Kabat 二者定义, SEQ ID NO:8 及 SEQ ID NO:10 的 CDR 可参见表 4。

[0151] 在一些实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 结合分子 (例如, IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)) 包含 SEQ ID NO:15 的轻链结构域。在其他实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 结合分子 (例如, IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)) 包含 SEQ ID NO:17 的重链结构域。在其他实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 结合分子 (例如, IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)) 包含 SEQ ID NO:15 的轻链结构域及 SEQ ID NO:17 的重链结构域。在一些实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 结合分子 (例如, IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)) 包含 SEQ ID NO:15 的三个 CDR。在其他实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 结合分子 (例如, IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)) 包含 SEQ ID NO:17 的三个 CDR。在其他实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 结合分子 (例如, IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)) 包含 SEQ ID NO:15 的三个 CDR 及 SEQ ID NO:17 的三个 CDR。根据 Chothia 及 Kabat 二者定义, SEQ ID NO:15 及 SEQ ID NO:17 的 CDR 可参见表 4。

[0152] 超变区可与任何种类的框架区 (优选为人类来源) 相连。合适的框架区描述于 Kabat E. A. 等人, 同上。优选重链框架是人类重链框架, 例如苏金单抗抗体的框架。其序列由 (例如) FR1 (SEQ ID NO:8 的氨基酸 1 至 30)、FR2 (SEQ ID NO:8 的氨基酸 36 至 49)、FR3 (SEQ ID NO:8 的氨基酸 67 至 98) 及 FR4 (SEQ ID NO:8 的氨基酸 117 至 127) 区组成。将通过 X 射线分析确定的苏金单抗的超变区考虑在内, 另一优选的重链框架依序由 FR1-x (SEQ ID NO:8 的氨基酸 1 至 25)、FR2-x (SEQ ID NO:8 的氨基酸 36 至 49)、FR3-x (SEQ ID NO:8 的氨基酸 61 至 95) 及 FR4 (SEQ ID NO:8 的氨基酸 119 至 127) 区组成。以类似方式, 轻链框

架依序由 FR1' (SEQ ID NO:10 的氨基酸 1 至 23)、FR2' (SEQ ID NO:10 的氨基酸 36 至 50)、FR3' (SEQ ID NO:10 的氨基酸 58 至 89) 及 FR4' (SEQ ID NO:10 的氨基酸 99 至 109) 区组成。

[0153] 在一个实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 结合分子 (例如, IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)) 选自人类抗 IL-17 抗体, 该抗体至少包含: a) 免疫球蛋白重链或其片段, 其包含可变结构域, 该可变结构域依序包含人类重链的超变区 CDR1、CDR2 及 CDR3 及其恒定部分或片段; 该 CDR1 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:1, 该 CDR2 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:2, 该 CDR3 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:3; 及 b) 免疫球蛋白轻链或其片段, 其包含可变结构域, 该可变结构域依序包含人类轻链的超变区 CDR1'、CDR2' 及 CDR3' 及其恒定部分或片段, 该 CDR1' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:4, 该 CDR2' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:5, 且该 CDR3' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:6。

[0154] 在一个实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 结合分子 (例如, IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)) 选自单链结合分子, 该单链结合分子包含抗原结合位点, 其包含: a) 第一结构域, 其依序包含超变区 CDR1、CDR2 及 CDR3, 该 CDR1 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:1, 该 CDR2 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:2, 且该 CDR3 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:3; 及 b) 第二结构域, 其包含超变区 CDR1'、CDR2' 及 CDR3', 该 CDR1' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:4, 该 CDR2' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:5, 且该 CDR3' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:6; 及 c) 肽连接子, 其连接第一结构域的 N-末端及第二结构域的 C-末端或第一结构域的 C-末端及第二结构域的 N-末端。

[0155] 或者, IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 结合分子 (例如, IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)) 可包含至少一个抗原结合位点, 该抗原结合位点包含至少一个免疫球蛋白重链可变结构域 (V_H), 其序列包含: a) 超变区 CDR1 (SEQ ID NO:1)、CDR2 (SEQ ID NO:2) 及 CDR3 (SEQ ID NO:3); 或 b) 超变区 $CDR1_i$ 、 $CDR2_i$ 、 $CDR3_i$, 该超变区 $CDR1_i$ 与如 SEQ ID NO:1 所示的超变区 CDR1 有 3 个、优选 2 个、更优选 1 个氨基酸差异, 该超变区 $CDR2_i$ 与如 SEQ ID NO:2 所示的超变区 CDR2 有 3 个、优选 2 个、更优选 1 个氨基酸差异; 且该超变区 $CDR3_i$ 与如 SEQ ID NO:3 所示的超变区 CDR3 有 3 个、优选 2 个、更优选 1 个氨基酸差异; 且该 IL-17 结合分子能够以约 50nM 或更小、约 20nM 或更小、约 10nM 或更小、约 5nM 或更小、约 2nM 或更小、或更优选约 1nM 或更小的该分子的浓度将约 1nM (= 30ng/ml) 人类 IL-17 的活性抑制 50%, 该抑制活性是针对由人类真皮成纤维母细胞中的 hu-IL-17 诱导的 IL-6 产生来测量的。

[0156] 类似地, IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 结合分子 (例如, IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)) 可包含至少一个抗原结合位点, 该抗原结合位点包含至少一个免疫球蛋白重链可变结构域 (V_H), 该 V_H 依序包含: a) 超变区 $CDR1-x$ (SEQ ID NO:11)、 $CDR2-x$ (SEQ ID NO:12) 及 $CDR3-x$ (SEQ ID NO:13); 或 b) 超变区 $CDR1_i-x$ 、 $CDR2_i-x$ 、 $CDR3_i-x$, 该超变区 $CDR1_i-x$ 与如 SEQ ID NO:11 所示的超变区 $CDR1-x$ 有 3 个、优选 2 个、更优选 1 个氨基酸差异, 该超变区 $CDR2_i-x$ 与如 SEQ ID NO:12 所示的超变区 $CDR2-x$ 有 3 个、优选 2 个、更优选 1 个氨基酸差异; 且该超变区 $CDR3_i-x$ 与如 SEQ ID NO:13 的所示超变区 $CDR3-x$ 有 3 个、优选 2 个、更优选 1 个氨基酸差异; 且该 IL-17 结合分子能够以约 50nM 或更小、约 20nM 或更小、约 10nM 或更小、约 5nM 或更小、约 2nM 或更小、或更优选约 1nM 或更小的该分子的浓度

将 1nM(=30ng/ml) 人类 IL-17 的活性抑制 50%，该抑制活性是针对由人类真皮成纤维母细胞中的 hu-IL-17 诱导的 IL-6 产生来测量的。

[0157] 类似地，IL-17 拮抗剂（例如 IL-17 结合分子（例如，IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗））可包含至少一个抗原结合位点，该抗原结合位点包含至少一个免疫球蛋白轻链可变结构域 (V_L)，该 V_L 依序包含：a) 超变区 CDR' 1 (SEQ ID NO:4)、CDR' 2 (SEQ ID NO:5) 及 CDR' 3 (SEQ ID NO:6)；或 b) 超变区 CDR1'_i、CDR2'_i、CDR3'_i，该超变区 CDR' 1_i 与如 SEQ ID NO:4 所示的超变区 CDR' 1 有 3 个、优选 2 个、更优选 1 个氨基酸差异，该超变区 CDR' 2_i 与如 SEQ ID NO:5 所示的超变区 CDR' 2 有 3 个、优选 2 个、更优选 1 个氨基酸差异；且该超变区 CDR' 3_i 与如 SEQ ID NO:6 所示的超变区 CDR' 3 有 3 个、优选 2 个、更优选 1 个氨基酸差异；且该 IL-17 结合分子能够以约 50nM 或更小、约 20nM 或更小、约 10nM 或更小、约 5nM 或更小、约 2nM 或更小、或更优选约 1nM 或更小的该分子的浓度将 1nM(=30ng/ml) 人类 IL-17 的活性抑制 50%，该抑制活性是针对由人类真皮成纤维母细胞中的 hu-IL-17 诱导的 IL-6 产生来测量的。

[0158] 或者，IL-17 拮抗剂（例如 IL-17 结合分子（例如，IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗））可包含重链 (V_H) 及轻链 (V_L) 可变结构域且该 IL-17 结合分子具有至少一个抗原结合位点，该抗原结合位点包含：a) 免疫球蛋白重链可变结构域 (V_H)，该结构域依序包含超变区 CDR1 (SEQ ID NO:1)、CDR2 (SEQ ID NO:2) 及 CDR3 (SEQ ID NO:3)；及免疫球蛋白轻链可变结构域 (V_L)，该结构域依序包含超变区 CDR1' (SEQ ID NO:4)、CDR2' (SEQ ID NO:5) 及 CDR3' (SEQ ID NO:6)；或 b) 免疫球蛋白重链可变结构域 (V_H)，该结构域依序包含超变区 CDR1_i、CDR2_i 及 CDR3_i，该超变区 CDR1_i 与如 SEQ ID NO:1 所示的超变区 CDR1 有 3 个、优选 2 个、更优选 1 个氨基酸差异，该超变区 CDR2_i 与如 SEQ ID NO:2 所示的超变区 CDR2 有 3 个、优选 2 个、更优选 1 个氨基酸差异；且该超变区 CDR3_i 与如 SEQ ID NO:3 所示的超变区 CDR3 有 3 个、优选 2 个、更优选 1 个氨基酸差异；及免疫球蛋白轻链可变结构域 (V_L)，该结构域依序包含超变区 CDR1'_i、CDR2'_i、CDR3'_i，该超变区 CDR' 1_i 与如 SEQ ID NO:4 所示的超变区 CDR' 1 有 3 个、优选 2 个、更优选 1 个氨基酸差异，该超变区 CDR' 2_i 与如 SEQ ID NO:5 所示的超变区 CDR' 2 有 3 个、优选 2 个、更优选 1 个氨基酸差异；且该超变区 CDR' 3_i 与如 SEQ ID NO:6 所示的超变区 CDR' 3 有 3 个、优选 2 个、更优选 1 个氨基酸差异；且该 IL-17 结合分子能够以约 50nM 或更小、约 20nM 或更小、约 10nM 或更小、约 5nM 或更小、约 2nM 或更小、或更优选约 1nM 或更小的该分子的浓度将 1nM(=30ng/ml) 人类 IL-17 的活性抑制 50%，该抑制活性是针对由人类真皮成纤维母细胞中的 hu-IL-17 诱导的 IL-6 产生来测量的。

[0159] 或者，IL-17 拮抗剂（例如 IL-17 结合分子（例如，IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗））可包含重链 (V_H) 及轻链 (V_L) 可变结构域且该 IL-17 结合分子具有至少一个抗原结合位点，该抗原结合位点包含：a) 免疫球蛋白重链可变结构域 (V_H)，该结构域依序包含超变区 CDR1-x (SEQ ID NO:11)、CDR2-x (SEQ ID NO:12) 及 CDR3-x (SEQ ID NO:13)；及免疫球蛋白轻链可变结构域 (V_L)，该结构域依序包含超变区 CDR1' (SEQ ID NO:4)、CDR2' (SEQ ID NO:5) 及 CDR3' (SEQ ID NO:6)；或 b) 免疫球蛋白重链可变结构域 (V_H)，该结构域依序包含超变区 CDR1_i-x、CDR2_i-x 及 CDR3_i-x，该超变区 CDR1_i-x、CDR2_i-x、CDR3_i-x，该超变区 CDR1_i-x 与如 SEQ ID NO:11 所示的超变区 CDR1-x 有 3 个、优选 2 个、更优选 1 个氨基酸差异，该超变区 CDR2_i-x 与如 SEQ ID NO:12 所示的超变区 CDR2-x 有 3 个、优选 2 个、

更优选 1 个氨基酸差异 ; 且该超变区 CDR3_i-x 与如 SEQ ID NO:13 所示的超变区 CDR3-x 有 3 个、优选 2 个、更优选 1 个氨基酸差异 ; 及免疫球蛋白轻链可变结构域 (V_L), 该结构域依序包含超变区 CDR1'_i、CDR2'_i、CDR3'_i, 该超变区 CDR' 1_i 与如 SEQ ID NO:4 所示的超变区 CDR' 1 有 3 个、优选 2 个、更优选 1 个氨基酸差异, 该超变区 CDR' 2_i 与如 SEQ ID NO:5 所示的超变区 CDR' 2 有 3 个、优选 2 个、更优选 1 个氨基酸差异 ; 且该超变区 CDR' 3_i 与如 SEQ ID NO:6 所示的超变区 CDR' 3 有 3 个、优选 2 个、更优选 1 个氨基酸差异 ; 且该 IL-17 结合分子能够以约 50nM 或更小、约 20nM 或更小、约 10nM 或更小、约 5nM 或更小、约 2nM 或更小、或更优选约 1nM 或更小的该分子的浓度将 1nM (= 30ng/ml) 人类 IL-17 的活性抑制 50%, 该抑制活性是针对由人类真皮成纤维母细胞中的 hu-IL-17 诱导的 IL-6 产生来测量的。

[0160] 本文所公开的人类 IL-17 抗体可包含与 SEQ ID NO:17 所示的重链基本上一致的重链及与 SEQ ID NO:15 所示的轻链基本上一致的轻链。本文所公开的人类 IL-17 抗体可含有包含 SEQ ID NO:17 的重链及包含 SEQ ID NO:15 的轻链。

[0161] 本文所公开的人类 IL-17 抗体可包含 :a) 一条重链, 其包含氨基酸序列与 SEQ ID NO:8 中所示氨基酸序列基本上一致的可变结构域及人类重链的恒定部分 ; 及 b) 一条轻链, 其包含氨基酸序列与 SEQ ID NO:10 中所示氨基酸序列基本上一致的可变结构域及人类轻链的恒定部分。

[0162] 可在各种测试 (包括如 WO 2006/013107 中所述的所述测试) 中方便地测试对 IL-17 与其受体的结合的抑制。术语“至相同程度”意指在本文所提及的一种测试中, 参考分子及衍生分子在统计学基础上呈现基本上一致的 IL-17 抑制活性 (参见 WO 2006/013107 的实施例 1)。举例而言, 在如 WO 2006/013107 的实施例 1 中所述进行测试时, 本文所公开的 IL-17 结合分子抑制人类 IL-17 (在人类真皮成纤维母细胞中对人类 IL-17 诱导的 IL-6 产生的抑制) 的 IC₅₀ 通常比相应参考分子的 IC₅₀ 低约 10nM, 更优选低约 9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM、或约 1nM, 优选基本上相同。或者, 所用测试可以是可溶性 IL-17 受体 (例如, WO 2006/013107 的实施例 1 的人类 IL-17R/Fc 构建体) 及本申请的 IL-17 结合分子对 IL-17 结合的竞争性抑制测试。

[0163] 本申请也包括 IL-17 拮抗剂 (例如, IL-17 结合分子 (例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)), 其中 CDR1、CDR2、CDR3、CDR1-x、CDR2-x、CDR3-x、CDR1'、CDR2' 或 CDR3' 或框架的氨基酸残基中的一个或多个 (通常仅几个 (例如, 1 至 4 个) 例如通过相应 DNA 序列的突变 (例如定点诱变) 而改变。本申请包括编码所述经改变的 IL-17 结合分子的 DNA 序列。具体而言, 本申请包括 IL-17 结合分子, 其中 CDR1' 或 CDR2' 的一个或多个残基已自 SEQ ID NO:4 (针对 CDR1') 及 SEQ ID NO:5 (针对 CDR2') 中所示残基发生改变。

[0164] 本申请也包括对人类 IL-17 具有结合特异性的 IL-17 拮抗剂 (例如, IL-17 结合分子 (例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)), 具体而言能够抑制 IL-17 与其受体结合的 IL-17 抗体及能够以约 50nM 或更小、约 20nM 或更小、约 10nM 或更小、约 5nM 或更小、约 2nM 或更小、或更优选约 1nM 或更小的该分子的浓度将 1nM (= 30ng/ml) 人类 IL-17 的活性抑制 50% (该抑制活性是针对由人类真皮成纤维母细胞中的 hu-IL-17 诱导的 IL-6 产生来测量的) 的 IL-17 抗体。

[0165] 本申请提供治疗 RA 的方法, 所述方法包含向患有 RA 的个体 (例如高风险 RA 患者) 施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 结合分子 (例如, IL-17 抗体或其抗原

结合片段,例如苏金单抗))。在一些实施方案中,IL-17 抗体(例如苏金单抗)结合成熟人类 IL-17 的表位,该表位包含 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129。在一些实施方案中,IL-17 抗体(例如苏金单抗)结合成熟人类 IL-17 的表位,该表位包含 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80。在一些实施方案中,IL-17 抗体(例如苏金单抗)结合具有两条成熟人类 IL-17 链的 IL-17 同二聚体的表位,该表位包含一条链上的 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 及另一条链上的 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80。用于定义所述表位的残基编号方案将成熟蛋白的第一氨基酸定义为第一残基(即,没有 23 个氨基酸 N-末端信号肽且以甘氨酸开始的 IL-17A)。未成熟 IL-17A 的序列描述于 Swiss-Prot 条目 Q16552 中。

[0166] 在一些实施方案中,IL-17 抗体的 K_D 为约 100pM 至 200pM。在一些实施方案中,IL-17 抗体用于体外中和 0.67nM 人类 IL-17A 的生物活性的 IC_{50} 为约 0.4nM。在一些实施方案中,皮下(s.c.)施用的 IL-17 抗体的绝对生物利用度在约 60%至约 80%范围内,例如约 76%。在一些实施方案中,IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 受体抗体))的消除半衰期为约 4 周(例如,约 23 至约 30 天,例如约 30 天)。在一些实施方案中,IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 受体抗体))的 T_{max} 为约 7 至 8 天。

[0167] 在所公开的方法、用途、药物组合物、试剂盒、测试及治疗方案的一些实施方案中,IL-17 拮抗剂选自以下:a) IL-17 结合分子或 IL-17 受体结合分子;b) 苏金单抗;c) 结合 IL-17 的表位的 IL-17 抗体,该表位包含 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129;d) 结合 IL-17 的表位的 IL-17 抗体,该表位包含 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80;e) 结合具有两条成熟 IL-17 蛋白质链的 IL-17 同二聚体的表位的 IL-17 抗体,该表位包含一条链上的 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 及另一条链上的 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80;f) 结合具有两条成熟 IL-17 蛋白质链的 IL-17 同二聚体的表位的 IL-17 抗体,该表位包含一条链上的 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 及另一条链上的 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80,其中 IL-17 结合分子的 K_D 为约 100pM 至 200pM,且其中 IL-17 结合分子的体内半衰期为约 4 周;及 g) 包含选自以下的抗体的 IL-17 抗体:i) 包含 SEQ ID NO:8 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链可变结构域(V_H);ii) 包含 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链可变结构域(V_L);iii) 包含 SEQ ID NO:8 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白 V_L 结构域;iv) 包含 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2 及 SEQ ID NO:3 所示的超变区的免疫球蛋白 V_H 结构域;v) 包含 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区的免疫球蛋白 V_L 结构域;vi) 包含 SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 及 SEQ ID NO:13 所示的超变区的免疫球蛋白 V_H 结构域;vii) 包含 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2 及 SEQ ID NO:3 所示的超变区的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区的免疫球蛋白 V_L 结构域;及 viii) 包含 SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 及 SEQ ID NO:13 所示的超变区的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区的免疫球蛋白 V_L 结构域。

[0168] 用于所公开的方法、用途、试剂盒等中的特别优选的 IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段））是人类抗体，特别是如 WO 2006/013107 的实施例 1 及 2 中所述的苏金单抗。苏金单抗 (AIN457) 是 IgG1/ κ 同种型的重组高亲和力的完全人类单克隆抗人类白介素-17A (IL-17A, IL-17) 抗体。苏金单抗（例如，参见 WO 2006/013107 及 WO 2007/117749）对 IL-17 具有极高亲和力，即 K_D 为约 100pM 至 200pM 且体外中和约 0.67nM 人类 IL-17A 的生物活性的 IC_{50} 为约 0.4nM。因此，苏金单抗以约 1:1 的摩尔比抑制抗原。该高的结合亲和力使得苏金单抗尤其适于治疗应用。此外，已确定苏金单抗具有极长半衰期，即约 4 周，此允许施用之间的时间延长，这在治疗慢性终身病症（例如类风湿性关节炎 (RA)）时是特别优越的性质。

[0169] 治疗方案、治疗方法、药物组合物及用途

[0170] 所公开的 IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段））可用于治疗、防止或改善炎性关节炎（例如类风湿性关节炎 (RA)、脊椎关节病、强直性脊椎炎及牛皮癣性关节炎）。因此，所述分子可用于诱导关节炎的体征及症状的变化及结构变化、防止进一步的关节侵蚀、改进关节结构等。在一些实施方案中，患有炎性关节炎的患者是 RA 患者，例如高风险 RA 患者。

[0171] IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段））可体外或离体使用，或结合入药物组合物中并体内施用至个体（例如，人类个体）以治疗、改善或防止（例如）高风险 RA 患者的 RA。药物组合物可经配制以适合希望的施用途径（例如，口服组合物通常包括惰性稀释剂或食用载体）。施用途径的其他非限制性实例包括非经肠（例如静脉内）、皮内、皮下、口服（例如吸入）、经皮（局部）、经黏膜及直肠施用。适合各希望的途径的药物组合物已为本领域所熟知。

[0172] IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段））在与药学上可接受的载体组合时可用作药物组合物。该组合物除 IL-17 拮抗剂（例如苏金单抗）外也可含有载体、各种稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、稳定剂、增溶剂及本领域熟知的其他材料。载体的特性取决于施用途径。

[0173] 用于所公开的方法中的药物组合物也可含有用于治疗特定目标病症的其他治疗剂。举例而言，药物组合物也可包括消炎剂。所述其他因子及 / 或试剂可包括于药物组合物中以与 IL-17 拮抗剂（例如苏金单抗）产生协同效应，或使 IL-17 结合分子造成的副作用最小化。

[0174] 本申请的药物组合物可呈脂质体形式，其中除其他药学上可接受的载体外，IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段））还与以聚集形式作为水溶液中的胶束、不溶性单层、液体结晶、或片状层存在的两亲性试剂（例如脂质）混合。适用于脂质体制剂的脂质包括但不限于单甘油酯、甘油二酯、磷脂、溶血卵磷脂、磷脂、皂甙、胆酸等。

[0175] 在实施本发明的治疗方法、方案、用途等时,向个体(例如哺乳动物(例如人类))施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段))。IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)可根据本申请的方法单独或与其他疗法组合(例如,与用于炎症的其他疗法组合)施用。在与一或多种药物共施用时,IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)可与另一药物同时施用或依序施用。若依序施用,则主治医师将决定施用 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)以及其他药物的适当顺序。

[0176] 在口服施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段))时,结合剂将呈片剂、胶囊、粉剂、溶液或酞剂形式。本申请的药物组合物在以片剂形式施用时可另外含有固体载体,例如明胶或佐剂。在以液体形式施用时,可添加液体载体,例如水、石油、动物或植物来源的油(例如花生油(关于花生过敏症要慎重)、矿物油、大豆油或芝麻油)或合成油。液体形式的药物组合物可进一步含有例如生理盐水溶液、右旋糖或其他糖溶液、或诸如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇等二醇的各组份。

[0177] 在通过静脉内、皮肤或皮下注射施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段))时,IL-17 结合分子将呈无热原的非经肠可接受的溶液形式。静脉内、皮肤、或皮下注射的药物组合物除 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)外也可含有等渗运载体,例如氯化钠、林格氏(Ringer's)右旋糖、右旋糖及氯化钠、乳酸化林格氏液、或本领域已知的其他运载体。

[0178] 所公开的方法中所用的药物组合物可以常规方式制备。在一个实施方案中,药物组合物优选以冻干形式提供。为即刻施用,将本发明组合物溶解于合适水性载体中,例如,注射用无菌水或无菌缓冲生理盐水。倘若考虑到需要制备通过输注(而非以推注方式)施用的较大体积溶液,则可优选地在配制时将人类血清白蛋白或患者自身肝素化血液加入盐水中。该过量的生理惰性蛋白的存在可通过吸附至容器壁及用于输注溶液的输液管来防止抗体损失。倘若使用白蛋白,则合适浓度为占盐水溶液的 0.5 重量%至 4.5 重量%。其他制剂包含液体或冻干制剂。

[0179] 当然,适当剂量将视以下而变化:例如,欲使用的特定 IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段))、宿主、施用方式及所治疗病况的性质及严重程度及患者已经受的先前治疗的性质。最后,主管的医护人员将决定治疗每一单独个体所用的 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)的量。在一些实施方案中,主管的医护人员可施用低剂量的 IL-17 结合分子并观察个体应答。在其他实施方案中,向个体施用的 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)的初始剂量较高,且随后剂量向下滴定直至出现复发迹象为止。可施用 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)的较大剂量直至个体获得最佳治疗效果,且此时通常不会进一步增大该剂量。

[0180] 可以非经肠、静脉内(例如,至肘前或其他周边静脉)、肌肉内或经皮下方式方便地施用 IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段))。使用本发明药物

组合物的静脉内 (i. v.) 疗法的持续时间将视所治疗疾病的严重程度及每一个别患者的情况及个人应答而有所变化。也涵盖使用本发明药物组合物的皮下 (s. c.) 疗法。医护人员将确定使用本发明药物组合物的静脉内或皮下疗法的适当持续时间及疗法的施用时间。

[0181] 令人满意的结果 (症状的治疗、预防、发作延迟) 通常表明在剂量为自约 0.05mg 至约 30mg 每公斤体重, 更通常自约 0.1mg 至约 20mg 每公斤体重时获得。给药频率可在约每天一次至约每 3 个月一次范围内, 例如在约每 2 周一次至约每 12 周一次的范围内, 例如每 4 至 8 周一次。给药频率将尤其视治疗方案的阶段而定。

[0182] 现已广泛使用抗体作为药物的活性成份, 包括产品 HERCEPTIN™ (曲司佐单抗 (trastuzumab))、RITUXAN™ (利妥昔单抗)、SYNAGIS™ (帕利珠单抗 (palivizumab)) 等。将抗体纯化至药物级的技术已为本领域所熟知。通常将抗体 (例如 IL-17 的抗体) 配制或准备非经肠施用的水性形式或在施用之前用合适稀释剂重配的冻干物。在所公开的方法及用途的一些实施方案中, 将 IL-17 拮抗剂 (例如, IL-17 抗体, 例如苏金单抗) 配制为冻干物。合适冻干物制剂可重配在小液体体积 (例如, 2ml 或更小) 中以允许皮下施用并可为溶液提供低程度的抗体聚集。组合物至少在其形成时通常无菌。组合物通常无热原, 例如, 每个剂量含有 <1EU (内毒素单位, 标准量度), 且优选每个剂量 <0.1EU。组合物优选无麸质。在本文所公开的制剂内, 抗体优选占制剂中的总蛋白的至少 80 重量% (例如, 至少 90 重量%、95 重量%、97 重量%、98 重量%、99 重量% 或更多)。因此, 抗体呈纯化形式。

[0183] 冻干物

[0184] 抗体的冻干技术已为本领域所熟知, 例如, 参见 Rey&May (2004) Freeze-Drying/Lyophilization Of Pharmaceutical&Biological Products ISBN 0824748689、WO 92/15331、美国专利申请案 2008/0286280、WO 03/041637、WO 2008/116103、WO 2008/029908、WO 2007/074880、WO 03/009817 及 WO 98/022136, 举例而言, 供应作为冻干物的抗体产品 SYNAGIS™、REMICADE™、RAPTIVA™、SIMULECT™、XOLAIR™ 及 HERCEPTIN™。将所述抗体重配至不同最终浓度, 例如, 将 SIMULECT™ 重配至 4mg/ml 抗体的浓度, 将 REMICADE™ 重配至 10mg/ml 的浓度, HERCEPTIN™ 至 21mg/ml, SYNAGIS™ 及 RAPTIVA™ 至 100mg/ml, 且 XOLAIR™ 至 125mg/ml。

[0185] 可重配本申请的冻干物以给出具有至少约 15mg/ml 的抗 IL-17 抗体浓度的水性组合物。抗体浓度可远高于约 15mg/ml, 例如 > 约 15mg/ml、> 约 20mg/ml、> 约 25mg/ml、> 约 50mg/ml、> 约 75mg/ml、> 约 100mg/ml、> 约 125mg/ml、> 约 150mg/ml、> 约 300mg/ml 或更高。

[0186] 除抗 IL-17 抗体外, 冻干物也可包括其他组份, 例如选自以下的一种或多种: (i) 糖; (ii) 缓冲剂; (iii) 表面活性剂; 及 (iv) 稳定剂。所述其他组份 (i)、(ii) 及 (iii) 中的每一种的引入都是典型的, 且可使组合物中的抗 IL-17 抗体低聚集。组份 (iv) 的引入是有利的, 因为其已显示可进一步降低储存后的聚集。

[0187] 若存在, 组份 (i) 至 (iv) 将处于足以维持抗 IL-17 抗体在储存 (在正常条件下) 及重配后呈活性且可溶形式的冻干前浓度下。各组份在重配后也存在。

[0188] 适用于本发明的糖包括但不限于单糖、二糖及三糖。举例而言, 糖可为蔗糖、海藻糖、棉子糖、麦芽糖、山梨醇或甘露醇。糖可为糖醇或氨基糖。蔗糖及海藻糖 (例如, 浓度为约 175mM 至约 300mM, 例如约 175mM、约 180mM、约 185mM、约 190mM、约 195mM、约 200mM、约

225mM、约 250mM、约 275mM、约 300mM) 尤其可用。

[0189] 适用于本发明中的缓冲剂包括但不限于组氨酸缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂、琥珀酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、或 Tris 缓冲剂。组氨酸缓冲剂(例如,浓度为约 5mM 至约 50mM,例如约 5mM、约 10mM、约 15mM、约 20mM、约 25mM、约 30mM、约 35mM、约 40mM、约 45mM、约 50mM) 尤其可用。

[0190] 适用于本发明的表面活性剂包括但不限于非离子型表面活性剂、离子型表面活性剂及两性离子型表面活性剂。用于本发明的典型表面活性剂包括但不限于山梨醇酐酯 脂肪酸酯(例如,山梨醇酐单辛酸酯、山梨醇酐单月桂酸酯、山梨醇酐单棕酸酯)、山梨醇酐三油酸酯、甘油脂肪酸酯(例如,甘油单辛酸酯、甘油单肉豆蔻酸酯、甘油单硬脂酸酯)、聚甘油脂肪酸酯(例如,单硬脂酸十甘油酯、二硬脂酸十甘油酯、单亚油酸十甘油酯)、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯(例如,聚氧乙烯山梨醇酐单月桂酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐单硬脂酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐单棕酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐三油酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐三硬脂酸酯)、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯(例如,聚氧乙烯山梨醇酐四硬脂酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐四油酸酯)、聚氧乙烯甘油脂肪酸酯(例如,聚氧乙烯甘油单硬脂酸酯)、聚乙二醇脂肪酸酯(例如,聚乙二醇二硬脂酸酯)、聚氧乙烯烷基醚(例如,聚氧乙烯月桂基醚)、聚氧乙烯聚氧丙烯烷基醚(例如,聚氧乙烯聚丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯丙基醚、聚氧乙烯聚氧丙烯十六烷基醚)、聚氧乙烯烷基苯基醚(例如,聚氧乙烯壬基苯基醚)、聚氧乙烯氢化蓖麻油(例如聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氢化蓖麻油)、聚氧乙烯蜂蜡衍生物(例如,聚氧乙烯山梨醇蜂蜡)、聚氧乙烯羊毛脂衍生物(例如,聚氧乙烯羊毛脂)及聚氧乙烯脂肪酸酰胺(例如,聚氧乙烯硬脂酸酰胺);C10-C18 烷基磺酸酯(例如,十六烷基磺酸钠、月桂基磺酸钠、油酰基磺酸钠)、添加有平均 2 至 4 摩尔环氧乙烷单元的聚氧乙烯 C10-C18 烷基醚硫酸盐(例如,聚氧乙烯月桂基硫酸钠)及 C1-C18 烷基磺基琥珀酸酯盐(例如,月桂基磺基琥珀酸钠);及天然表面活性剂,例如卵磷脂、甘油磷脂、鞘磷脂(例如,神经鞘磷脂)及 C12-C18 脂肪酸的蔗糖酯。组合物可包含所述表面活性剂中的一种或多种。优选表面活性剂是聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯,例如聚山梨醇酯 20、40、60 或 80。聚山梨醇酯 80(吐温(Tween80))(例如,浓度为约 0.01%至约 0.1%,例如约 0.02%、约 0.04%、约 0.06%、约 0.08%、约 0.1%) 尤其可用。

[0191] 冻干物除抗体外也可包括活性成份。举例而言,可包括其他药物试剂,例如化疗化合物。举例而言,可包括甲氨蝶呤,且已知冻干物中包括甲氨蝶呤钠。

[0192] 水性抗体制剂冻干之前的 pH 可在 4.0 至 8.0 范围内,约 5.5 至约 7.4 范围内的 pH 是典型的,例如约 5.5、约 5.6、约 5.7、约 5.8、约 5.9、约 6、约 6.2、约 6.4、约 6.6、约 6.7、约 6.8、约 6.9、约 7.0、约 7.1、约 7.2、约 7.3、约 7.4。

[0193] 本文公开了包含约 25mg、50mg、75mg、150mg 或 300mg 抗 IL-17 抗体 - 优选 75mg 至 150mg(例如,75mg 或 150mg) 抗 IL-17 抗体的抗体冻干物。本文也公开了冻干物,其包含: IL-17 抗体,例如苏金单抗;糖;缓冲剂;及表面活性剂。组合物也可包括稳定剂。

[0194] 本文也公开了制备冻干物的方法,所述方法包含以下步骤:(i) 制备包含 IL-17 抗体(例如苏金单抗)、糖、缓冲剂、表面活性剂及任选的稳定剂的水溶液;及(ii) 冻干该水溶液。

[0195] 重配物

[0196] 可在向患者施用冻干物之前,用液体重配剂(例如水性液体)将冻干物重配以提供液体组合物(下文称为“重配物”)。

[0197] 可用不同体积(例如,0.25ml、0.5ml、1.0ml、1.5ml等)的重配剂(例如,水性重配剂,例如水)重配冻干物。此步骤容许冻干物中的抗体及其他组份重新溶解以产生适于注射至患者的溶液。用于重配的水性材料的体积决定所得药物组合物中的抗体的浓度,且也可决定施用途径。利用体积小于冻干前体积的重配剂进行重配来提供比冻干之前更浓的组合物。如上文所述,本发明冻干物可经重配以产生具有至少约75mg/ml(或更高)的抗IL-17抗体浓度的水性组合物,且可相应地选择重配剂的体积。

[0198] 本文公开了包含抗IL-17抗体的重配物,其中该重配物的抗体浓度为至少约25mg/ml、50mg/ml、75mg/ml、150mg/ml、或300mg/ml,优选75mg/ml至150mg/ml(例如75mg/ml或150mg/ml)。理想地,为有利于皮下施用IL-17拮抗剂,重配物的体积较小,例如0.25ml至2.0ml。

[0199] 冻干抗体的典型重配剂包括无菌水或缓冲剂,任选地含有防腐剂。若冻干物包括缓冲剂,则该重配剂可进一步包括缓冲剂(其可与冻干物的缓冲剂相同或不同)或相反地,其可不包括缓冲剂(例如WFI、生理盐水)。重配物可包括药物试剂,例如化疗化合物,其有利于与抗体一起共递送。

[0200] 若存在,上述组份(i)至(iv)的浓度足以维持抗IL-17抗体在重配后在正常储存条件下呈活性可溶形式,同时在使用时保留药物可接受性。

[0201] 除抗体及水外,重配物也可包括源自冻干物及/或重配剂的其他组份。所述组份包括但不限于缓冲剂、盐、稳定剂、二醇、醇、防腐剂、表面活性剂等。所述药物成份的全面讨论见于Gennaro(2000)Remington:The Science and Practice of Pharmacy.第20版,ISBN:0683306472中。

[0202] 本文公开了重配物药物组合物,其包含:IL-17抗体,例如苏金单抗;糖;缓冲剂;及表面活性剂。组合物也可包括稳定剂。本文也公开了制备重配物的方法,其包含混合冻干物与水性重配剂,其中该冻干物包含IL-17抗体(例如苏金单抗)、糖、缓冲剂、表面活性剂及任选的稳定剂。

[0203] 本文公开了治疗类风湿性关节炎(RA)的方法,其包含向高风险RA患者施用治疗有效量的IL-17拮抗剂。

[0204] 本文也公开了治疗类风湿性关节炎(RA)的方法,其包含:a)基于患者是高风险RA患者选择被治疗的患者;及b)向该患者施用治疗有效量的IL-17拮抗剂。

[0205] 本文公开了治疗类风湿性关节炎(RA)的方法,其包含:a)分析患者样本的以下项目:i、类风湿因子(RF)、抗瓜氨酸化蛋白抗体(ACPA)、或RF及ACPA;及ii、C-反应蛋白(CRP)、红血球沉降速率(ESR)、或CRP及ESR二者;及b)其后,若患者是RF+、ACPA+、或RF+及ACPA+且患者具有高CRP水平、高ESR、或高CRP水平及高ESR,则向该患者施用IL-17拮抗剂。

[0206] 本文公开了治疗类风湿性关节炎(RA)的方法,其包含向患者施用治疗有效量的IL-17拮抗剂,前提是该患者是基于以下标准经选择用于治疗:a)为RF+、ACPA+、或同时是RF+与ACPA+;及b)具有高CRP水平、高ESR、或高CRP水平及高ESR二者。在一些实施方案中,施用步骤包含:a)在诱导方案期间向患者施用IL-17拮抗剂;及b)其后在维持方案

期间向患者施用 IL-17 拮抗剂。

[0207] 本文公开了治疗类风湿性关节炎 (RA) 的方法,其包含:a) 向高风险 RA 患者施用三次约 10mg/kg 的剂量的 IL-17 拮抗剂,三次剂量的每一剂每隔一周递送;及 b) 其后自递送第三次静脉内剂量后一个月开始每月向患者施用约 75mg 至约 150mg IL-17 拮抗剂。

[0208] 本文公开了用于治疗类风湿性关节炎 (RA) 的方案,其包含:a) 基于以下标准选择患有 RA 的患者:i、患者是 RF+、ACPA+、或 RF+ 与 ACPA+ 二者;及 ii、患者具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR 二者;及 b) 向该患者施用三次约 10mg/kg 的剂量的 IL-17 拮抗剂,第一剂量是在第 0 周期间递送,第二剂量是在第 2 周期间递送,且第三剂量是在第 4 周期间递送;及 c) 其后在第 8 周期间开始,每月两次、每月、每两个月或每三个月向患者施用约 75mg 至约 150mg IL-17 拮抗剂。

[0209] 本文公开了用于治疗类风湿性关节炎 (RA) 的 IL-17 拮抗剂,其特征在于向高风险 RA 患者施用 IL-17 拮抗剂。本文公开了用于治疗类风湿性关节炎 (RA) 的 IL-17 拮抗剂,其特征在于向患者施用 IL-17 拮抗剂,该患者是基于患者是高风险 RA 患者被选择进行治疗。

[0210] 本文公开了用于治疗高风险 RA 患者的 IL-17 拮抗剂。在一些实施方案中,高风险 RA 患者:a) 是类风湿因子血清阳性 (RF+)、抗瓜氨酸化蛋白抗体血清阳性 (ACPA+),或同时是 RF+ 及 ACPA+;及 b) 具有高 C- 反应蛋白 (CRP) 含量、高红血球沉降速率 (ESR)、或高 CRP 水平及高 ESR 二者。在一些实施方案中,高 CRP 水平是 $\geq 10\text{mg/L}$,如通过 hsCRP 所测量的。在一些实施方案中,高 ESR 是 $\geq 28\text{mm/h}$ 。

[0211] 本文公开了用于治疗类风湿性关节炎 (RA) 的 IL-17 拮抗剂,其特征在于向患者施用 IL-17 拮抗剂,前提是患者基于以下标准经选择用于治疗:a) 是 RF+、ACPA+、或同时是 RF+ 与 ACPA+;及 b) 具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR 二者。

[0212] 本文公开了用于治疗类风湿性关节炎 (RA) 的 IL-17 拮抗剂,其特征在于 IL-17 拮抗剂是:a) 以约 10mg/kg 的三次剂量向高风险 RA 患者施用,三次剂量的每一剂每隔一周递送;及 b) 其后自递送第三次静脉内剂量后一个月开始每月以约 75mg 至约 150mg 的剂量向患者施用。

[0213] 本文公开了用于治疗类风湿性关节炎 (RA) 的 IL-17 拮抗剂,其特征在于:分析患者样本的以下项目:i、类风湿因子 (RF)、抗瓜氨酸化蛋白抗体 (ACPA)、或 RF 及 ACPA;及 ii、C- 反应蛋白 (CRP)、红血球沉降速率 (ESR)、或 CRP 及 ESR 二者;及 b) 其后,若患者是 RF+、ACPA+、或 RF+ 及 ACPA+ 且患者具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR,则向该患者施用 IL-17 拮抗剂。

[0214] 本文公开了 IL-17 拮抗剂在制备用于治疗 RA 的药物的用途,其特征在于向高风险 RA 患者施用 IL-17 拮抗剂。

[0215] 本文公开了 IL-17 拮抗剂在制备用于治疗 RA 的药物的用途,其特征在于在诱导方案及之后的维持方案期间向高风险 RA 患者施用 IL-17 拮抗剂。

[0216] 本文公开了用于治疗 RA 的药物组合物,其包含活性成份 IL-17 拮抗剂,其中向高风险 RA 患者施用 IL-17 拮抗剂。

[0217] 本文公开了用于治疗 RA 的药物组合物,其包含活性成份 IL-17 拮抗剂,其中在诱导方案及之后的维持方案期间向高风险 RA 患者施用 IL-17 拮抗剂。

[0218] 本文公开了用于治疗 RA 的治疗方案,其包含:a) 选择高风险 RA 患者;b) 在 0、2 及

4 周期间向患者施用约 10mg/kg IL-17 拮抗剂 ;及 c) 其后自第 8 周开始每月向患者施用约 75mg 至约 150mg IL-17 拮抗剂。

[0219] 本文公开了治疗 RA 患者或高风险 RA 患者的方法,其包含 :a) 在诱导方案期间向有此需要的患者施用 IL-17 结合分子,该诱导方案提供约 360 μ g/ml 的 IL-17 结合分子的平均最大血浆浓度 (C_{max}) ;及 b) 其后在维持方案期间向患者施用 IL-17 结合分子,该 维持方案提供 :i) 介于约 8 μ g/ml 与约 30 μ g/ml 之间的 IL-17 结合分子的平均稳态谷值浓度 ;及 / 或 ii) 约 331mg $\times$ 日 /L 至约 1323mg $\times$ 日 /L 的稳态下的平均 AUC τ 。

[0220] 本文公开了用于治疗 RA 患者或高风险 RA 患者的 IL-17 结合分子,其特征 在于 IL-17 结合分子是 :a) 在诱导方案期间向患者施用,该诱导方案提供约 360 μ g/ml 的 IL-17 结合分子的平均最大血浆浓度 (C_{max}) ;及 b) 其后在维持方案期间向患者施用,该维持方案提供 :i) 介于约 8 μ g/ml 与约 30 μ g/ml 之间的 IL-17 结合分子的平均稳态谷值浓度 ;及 / 或 ii) 约 331mg $\times$ 日 /L 至约 1323mg $\times$ 日 /L 的稳态下的平均 AUC τ 。

[0221] 本文公开了治疗高风险 RA 患者的方法,其包含 :a) 在诱导方案期间向有此需要的患者施用 IL-17 结合分子,该诱导方案提供约 401 μ g/ml 的 IL-17 结合分子的平均最大血浆浓度 (C_{max}) ;及 b) 其后在维持方案期间向患者施用 IL-17 结合分子,该维持方案提供 :i) 约 9.4 μ g/ml 至约 31 μ g/ml 的 IL-17 结合分子的平均稳态谷值浓度 ;及 / 或 ii) 约 314mg $\times$ 日 /L 至约 1256mg $\times$ 日 /L 的稳态下的平均 AUC τ 。

[0222] 本文公开了用于治疗牛皮癣的 IL-17 结合分子,其特征 在于 IL-17 结合分子是 :a) 在诱导方案期间向患者施用,该诱导方案提供约 401 μ g/ml 的 IL-17 结合分子的平均最大血浆浓度 (C_{max}) ;及 b) 其后在维持方案期间向患者施用,该维持方案提供 :i) 约 9.4 μ g/ml 至约 31 μ g/ml 的 IL-17 结合分子的平均稳态谷值浓度 ;及 / 或 ii) 约 314mg $\times$ 日 /L 至约 1256mg $\times$ 日 /L 的稳态下的平均 AUC τ 。

[0223] 在一些实施方案中,维持方案提供约 9.4 μ g/ml 至约 17.3 μ g/ml 的 IL-17 结合分子的平均稳态谷值浓度。在一些实施方案中,维持方案提供约 9.4 μ g/ml 或约 17.3 μ g/ml 的 IL-17 结合分子的平均稳态谷值浓度。在一些实施方案中,诱导方案包含每隔一周静脉内施用 IL-17 结合分子。在一些实施方案中,维持方案包含每月皮下施用 IL-17 结合分子。

[0224] 本文公开了用于制备用于治疗 RA 的药物的 IL-17 拮抗剂,前提是 该患者基于以下标准经选择用于治疗 :a) 是 RF+、ACPA+、或 RF+ 与 ACPA+ 二者 ;b) 具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR 二者。

[0225] 本文公开了用于制备用于治疗患者的 RA 的药物的 IL-17 拮抗剂, 该患者的特征在于 :a) 是 RF+、ACPA+、或同时是 RF+ 与 ACPA+ ;及 b) 具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR 二者,其中该药物经配制以包含容器,每一容器皆具有足够量的 IL-17 拮抗剂以容 许递送每单位剂量至少约 75mg 至约 150mg IL-17 拮抗剂。

[0226] 本文公开了用于制备用于治疗患者的 RA 的药物的 IL-17 拮抗剂, 该患者的特征在于 :a) 是 RF+、ACPA+、或同时是 RF+ 与 ACPA+ ;及 b) 具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR 二者,其中该药物经配制以包含容器,每一容器皆具有足够量的 IL-17 拮抗剂以容 许递送每单位剂量至少约 10mg/kg。

[0227] 本文公开了用于制备用于治疗患者的 RA 的药物的 IL-17 拮抗剂, 该患者的特征在于 :a) 是 RF+、ACPA+、或同时是 RF+ 与 ACPA+ ;及 b) 具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平

及高 ESR 二者,其中以每单位剂量容许静脉内递送约 10mg/kg 的剂量配制该药物。

[0228] 本文公开了用于制备用于治疗患者的 RA 的药物的 IL-17 拮抗剂,该患者的特征在于:a) 是 RF+、ACPA+、或同时是 RF+ 与 ACPA+ ;及 b) 具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR 二者,其中以每单位剂量容许皮下递送约 75mg/kg 至约 150mg IL-17 拮抗剂的剂量配制该药物。

[0229] 本文公开了选择用于治疗 RA 的患者的体外测试方法:其包含确定:i、患者是否是 RF+、ACPA+、或 RF+ 与 ACPA+ 二者 ;及 ii、患者是否具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR 二者。在所公开的体外测试方法的一些实施方案中,患者对以下方案具有改进的治疗应答:a) 向该患者施用三剂约 10mg/kg 的剂量的 IL-17 拮抗剂,第一剂量是在第 0 周期间递送,第二剂量是在第 2 周期间递送,且第三剂量是在第 4 周期间递送 ;且 a) 其后在第 8 周期间开始,每月两次、每月、每两个月或每三个月向患者施用约 75mg 至约 150mg IL-17 拮抗剂。

[0230] 在所公开的方法、试剂盒、用途、药物组合物及方案的一些实施方案中,高风险 RA 患者:a) 是类风湿因子血清阳性 (RF+)、抗瓜氨酸化蛋白抗体血清阳性 (ACPA+),或同时是 RF+ 及 ACPA+ ;及 b) 具有高 C-反应蛋白 (CRP) 含量、高红血球沉降速率 (ESR)、或高 CRP 水平及高 ESR 二者。在一些实施方案中,高 CRP 水平是 $\geq 10\text{mg/L}$,如通过 hsCRP 所测量的。在一些实施方案中,高 ESR 是 $\geq 28\text{mm/h}$ 。

[0231] 在所公开的方法、试剂盒、用途、药物组合物及方案的一些实施方案中,施用步骤包含向该患者静脉内施用三剂约 10mg/kg 的剂量的 IL-17 拮抗剂,每一所述剂量均每隔一周施用。在一些实施方案中,施用步骤包含向该患者皮下施用约 75mg 至约 150mg 剂量的 IL-17 拮抗剂,每一所述剂量均每月施用一次。在一些实施方案中,施用步骤包含:a) 在诱导方案期间向高风险 RA 患者施用 IL-17 拮抗剂 ;及 b) 其后在维持方案期间向患者施用 IL-17 拮抗剂。

[0232] 在所公开的方法、试剂盒、用途、药物组合物及方案的一些实施方案中,诱导方案包含向患者施用三剂约 10mg/kg 的剂量的 IL-17 拮抗剂。在一些实施方案中,在第 0 周期间递送约 10mg/kg 的第一剂量,在第 2 周期间递送约 10mg/kg 的第二剂量,且在第 4 周期间递送约 10mg/kg 的第三剂量。

[0233] 在所公开的方法、试剂盒、用途、药物组合物及方案的一些实施方案中,维持方案包含向患者施用约 75mg 至约 300mg IL-17 拮抗剂。在一些实施方案中,维持方案包含每月两次、每月、每两个月或每三个月向患者皮下施用约 75mg 至约 300mg IL-17 拮抗剂。在一些实施方案中,维持方案包含在第 8 周期间开始,每月两次、每月、每两个月或每三个月向患者皮下施用约 75mg 至约 150mg IL-17 拮抗剂。在一些实施方案中,维持方案包含在第 8 周期间开始,每月向患者皮下施用约 75mg 或约 150mg IL-17 拮抗剂。

[0234] 在所公开的方法、试剂盒、用途、药物组合物及方案的一些实施方案中,在施用 IL-17 拮抗剂之前,患者此前已接受 RA 治疗,该治疗包含施用至少一种选自以下的抗风湿性药物:免疫抑制剂、缓解疾病的抗风湿性药物 (DMARD)、疼痛控制药物、类固醇、非类固醇消炎药 (NSAID)、细胞因子拮抗剂、骨合成代谢剂、抗骨再吸收剂及其组合。在一些实施方案中,在施用 IL-17 拮抗剂之前,患者对利用 DMARD、TNF α 拮抗剂或甲氨蝶呤的治疗应答不足、治疗失败或不耐受。

[0235] 在所公开的方法、试剂盒、用途、药物组合物及方案的一些实施方案中,另外向患者施用治疗有效量的至少一种选自以下的抗风湿性药物:免疫抑制剂、DMARD、疼痛控制药物、类固醇、NSAID、细胞因子拮抗剂、骨合成代谢剂、抗骨再吸收剂及其组合。

[0236] 在所公开的方法、试剂盒、用途、药物组合物及方案的一些实施方案中,以三剂约 10mg/kg 的剂量形式施用 IL-17 拮抗剂,每一所述剂量均每隔一周施用。在一些实施方案中,以约 75mg 至约 300mg 的剂量施用 IL-17 拮抗剂,每一所述剂量均每月施用一次。

[0237] 在所公开的方法、试剂盒、用途、药物组合物及方案的一些实施方案中,IL-17 拮抗剂是在诱导方案期间向患者施用且其后在维持方案期间向患者施用。在一些实施方案中,诱导方案包含向患者施用约 10mg/kg 的剂量的 IL-17 拮抗剂三次。在一些实施方案中,在第 0 周期间递送约 10mg/kg 的第一剂量,在第 2 周期间递送约 10mg/kg 的第二剂量,且在第 4 周期间递送约 10mg/kg 的第三剂量。

[0238] 在所公开的方法、试剂盒、用途、药物组合物及方案的一些实施方案中,维持方案包含向患者施用约 75mg 至约 300mg IL-17 拮抗剂。在一些实施方案中,维持方案包含每月两次、每月、每两个月或每三个月向患者皮下施用约 75mg 至约 300mg IL-17 拮抗剂。在一些实施方案中,维持方案包含在第 8 周期间开始,每月两次、每月、每两个月或每三个月向患者皮下施用约 75mg 至约 150mg IL-17 拮抗剂。在一些实施方案中,维持方案包含在第 8 周期间开始,每月向患者皮下施用约 75mg 或约 150mg IL-17 拮抗剂。

[0239] 在所公开的方法、试剂盒、用途、药物组合物及方案的一些实施方案中,高风险 RA 患者:a) 是类风湿因子血清阳性 (RF+)、抗瓜氨酸化蛋白抗体血清阳性 (ACPA+),或同时是 RF+ 及 ACPA+;及 b) 具有高 C-反应蛋白 (CRP) 含量、高红血球沉降速率 (ESR)、或高 CRP 水平及高 ESR 二者。

[0240] 在所公开的方法、试剂盒、用途、药物组合物及方案的一些实施方案中,诱导方案将 IL-17 结合分子的谷值浓度维持高于 80 μ g/ml 达 10 周时段。在一些实施方案中,维持方案提供约 8 μ g/ml 至约 17 μ g/ml 的 IL-17 结合分子的平均稳态谷值浓度。在一些实施方案中,维持方案提供约 8 μ g/ml 或约 17 μ g/ml 的 IL-17 结合分子的平均稳态谷值浓度。

[0241] 在所公开的方法、试剂盒、用途、药物组合物及方案的一些实施方案中,IL-17 拮抗剂是 IL-17 结合分子或 IL-17 受体结合分子。在一些实施方案中,IL-17 结合分子或 IL-17 受体结合分子是选自以下的 IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体):a) 苏金单抗;b) 结合 IL-17 的表位的 IL-17 抗体,该表位包含 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129;c) 结合 IL-17 的表位的 IL-17 抗体,该表位包含 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80;d) 结合具有两条成熟 IL-17 蛋白质链的 IL-17 同二聚体的表位的 IL-17 抗体,该表位包含一条链上的 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 及另一条链上的 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80;e) 结合具有两个成熟 IL-17 蛋白质链的 IL-17 同二聚体的表位的 IL-17 抗体,该表位包含一条链上的 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 及另一条链上的 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80,其中 IL-17 结合分子的 K_D 为约 100pM 至 200pM,且其中 IL-17 结合分子的活体内半衰期为约 4 周;及 f) 包含选自以下的抗体的 IL-17 抗体:i) 包含 SEQ ID NO:8 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链可变结构域 (V_H);ii) 包含 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链可变结

构域 (V_L) ;iii) 包含 SEQ ID NO:8 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白 V_L 结构域 ;iv) 包含 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2 及 SEQ ID NO:3 所示的超变区的免疫球蛋白 V_H 结构域 ;v) 包含 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区的免疫球蛋白 V_L 结构域 ;vi) 包含 SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 及 SEQ ID NO:13 所示的超变区的免疫球蛋白 V_H 结构域 ;vii) 包含 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2 及 SEQ ID NO:3 所示的超变区的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区的免疫球蛋白 V_L 结构域 ;及 viii) 包含 SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 及 SEQ ID NO:13 所示的超变区的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区的免疫球蛋白 V_L 结构域。

[0242] 在所公开的方法、试剂盒、用途、药物组合物及方案的优选实施方案中,IL-17 结合分子是人类抗体。在所公开的方法、试剂盒、用途、药物组合物及方案的甚至更优选实施方案中,IL-17 结合分子是苏金单抗。

[0243] 本文所用术语“具有足量 IL-17 拮抗剂以容许递送 [指定剂量] 的容器”用于指给定容器 (例如,小瓶、笔、注射器) 中分布有可用于提供期望剂量的体积的 IL-17 拮抗剂 (例如,作为药物组合物的部分)。例如,若期望剂量是 75mg,则临床医师可从含有浓度为 37.5mg/ml 的 IL-17 抗体制剂的容器中使用 2ml、从含有浓度为 75mg/ml 的 IL-17 抗体制剂的容器中使用 1ml、从含有浓度为 150mg/ml 的 IL-17 抗体制剂的容器中使用 0.5ml 等。在每一该情形下,所述溶液所具有 IL-17 拮抗剂的量均足以容许递送期望的 75mg 剂量。

[0244] 本文所用术语“配制为容许通过 [施用途径] 递送 [指定剂量] 的剂量”用于指可经由指定施用途径 (例如,皮下或静脉内) 使用给定药物组合物以提供期望剂量的 IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 抗体,例如苏金单抗)。例如,若期望皮下剂量是 75mg,则临床医师可使用 2ml 浓度为 37.5mg/ml 的 IL-17 抗体制剂、1ml 浓度为 75mg/ml 的 IL-17 抗体制剂、0.5ml 浓度为 150mg/ml 的 IL-17 抗体制剂等。在每一情形下,所述 IL-17 抗体制剂的浓度高至足以容许皮下递送 IL-17 抗体。皮下递送通常需要递送小于约 2ml 的体积、优选约 1ml 或更小的体积。

[0245] 在一些实施方案中,诱导方案包含每周、每隔一周,每三周或每四周 (每月) 递送施用约 1、2、3、4、5、6 或更多剂 IL-17 拮抗剂 (例如苏金单抗) (例如苏金单抗) 的静脉内剂量,优选一剂、两剂或三剂 (最优选三剂) 苏金单抗的剂量。在一些实施方案中,诱导方案包含静脉内施用 10mg/kg IL-17 拮抗剂 (例如苏金单抗), 例如苏金单抗。

[0246] 在一些实施方案中,可以每隔一周三次静脉内输注 (例如 10mg/kg) 的形式,即在第 0 周期间 (例如,第 1 天)、在第 2 周期间 (例如,约第 15 天) 及在第 4 周期间 (例如,约第 29 天) 施用 IL-17 拮抗剂 (例如苏金单抗) 的诱导剂量。在一些实施方案中,可以每三周三次静脉内输注 (例如 10mg/kg) 的形式,即第 0 周期间 (例如,约第 1 天)、在第 3 周期间 (例如,约第 22 天) 及在第 6 周期间 (例如,约第 43 天) 施用诱导剂量。在一些实施方案中,可以每四周 (每月) 三次静脉内输注 (例如 10mg/kg) 的形式,即第 0 周期间 (例如,约第 1 天)、在第 4 周期间 (例如,约第 29 天) 及在第 8 周期间 (例如,约第 57 天) 施用诱导剂量。

[0247] 在一些实施方案中,可以每隔一周两次静脉内输注 (例如 10mg/kg) 的形式,即在第 0 周期间 (例如,第 1 天) 及在第 2 周期间 (例如,约第 15 天) 施用 IL-17 拮抗剂 (例如

苏金单抗)的诱导剂量。在一些实施方案中,可以每三周两次静脉内输注(例如 10mg/kg)的形式,即第 0 周期间(例如,约第 1 天)及在第 3 周期间(例如,约第 22 天)施用诱导剂量。在一些实施方案中,可以每四周(每月)两次静脉内输注(例如 10mg/kg)的形式,即第 0 周期间(例如,约第 1 天)及在第 4 周期间(例如,约第 29 天)施用诱导剂量。

[0248] 在一些实施方案中,可以单一高剂量输注形式(例如 30mg/kg)施用 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)的诱导剂量。

[0249] 在其他实施方案中,诱导方案包含每日或每周皮下施用 1、2、3、4、5、6 或更多次 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)的剂量,优选三至五次(例如,四次)苏金单抗的周剂量。在一些实施方案中,可每日或每周施用的诱导剂量是皮下递送的约 75mg 至约 300mg IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)(例如约 75mg 至约 150mg,例如约 75mg 或约 150mg)。

[0250] 在一些实施方案中,诱导方案包含施用 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)的每日皮下剂量,例如苏金单抗的每日皮下剂量(例如,约 75mg 至约 300mg,例如约 75mg 至约 150mg,例如约 75mg 或约 150mg),在 1 至 7 天时递送。在一些实施方案中,诱导方案包含施用 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)的每周皮下剂量,例如苏金单抗的每周皮下剂量,在第 0、1、2 及 3 周期间递送。

[0251] 在其他实施方案中,向个体施用的苏金单抗的剂量在诱导方案期间可较高且较频繁(即对于治疗的第一个月而言,每周),且随后可将患者维持于较低剂量。

[0252] 在一些实施方案中,维持方案包含:若患者体重小于 90kg,则向患者皮下施用约 75mg 或约 150mg IL-17 结合分子。在一些实施方案中,维持方案包含:若患者体重超过或等于 90kg,则向患者皮下施用约 150mg 或约 300mg IL-17 结合分子。

[0253] 对于维持方案而言,可每月两次(即每两周、每月两次或每隔一周,即约每 14 天)、每月(即每 4 周,即约每 28 天)、每两个月(即每隔一个月或每 8 周,即约每 56 天)、或每三个月(即每 12 周,即约每 84 天)提供 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)的剂量。如本文所用,维持方案的第一剂量的日期将自诱导方案的最后一次剂量计算。因此,例如,若在第 4 周期间提供诱导方案的最后一次剂量,则可在第 6 周期间(约第 43 天)递送第一剂量作为每月两次维持方案的一部分,可在第 8 周期间(约第 57 天)递送第一剂量作为每月维持方案的一部分,可在第 12 周期间(约第 85 天)递送第一剂量作为每两个月维持方案的一部分,可在第 16 周期间(约第 113 天)递送第一剂量作为每三个月维持方案的一部分等。在一些实施方案中,在自递送最后一次诱导(例如,皮下或静脉内诱导)剂量的下个月(即约 4 周)起开始每月递送维持方案(每月、约每 4 周)的第一剂量。在一些实施方案中,自递送第三剂静脉内诱导剂量后一个月(即约 4 周)起开始每月(每月、约每 4 周)递送维持方案的第一剂量。

[0254] 在一些实施方案中,维持方案包含施用 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗),例如约 75mg 至约 300mg(例如约 75mg 至约 150mg,例如约 75mg 或约 150mg),每月两次、每月、每两个月或每三个月递送。在一些实施方案中,在维持方案期间皮下递送 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)。在一优选实施方案中,每月递送维持剂量。在一些实施方案中,在治疗方案的第 6 周期间(例如约第 43 天)、第 7 周期间(例如约第 50 天)、第 8 周期间(例如约第 57 天)、第 9 周期间(例如约第 64 天)、第 10 周期间(例如约第 71 天)、第 11 周期间(例如约第 78 天)、第 12 周期间(例如约第 85 天)或第 13 周期间(例如约第 92 天)递送第一

维持剂量,且随后每月(例如约每4周、或约每28天)递送。在一些实施方案中,在第4、5、6、7、8、9、10、11、或12周期间、优选在第8周期间开始,每月两次、每月、每两个月或每三个月向患者皮下施用约75mg至约300mg(例如约75mg至约150mg,例如约75mg或约150mg)IL-17拮抗剂(例如苏金单抗)。

[0255] 用于治疗RA患者(例如高风险RA患者)及患有其他炎性关节炎(例如脊椎关节病、强直性脊椎炎(AS)及牛皮癣性关节炎(PsA))的患者的优选治疗方案提供于表5中:

[0256]

<u>静脉内诱导方案(3×10, 每隔一周)</u> - 第一剂量 = 在第0周期间 - 第二剂量 = 在第2周期间 - 第三剂量 = 在第4周期间	<u>维持方案(150 或 300 mg)</u> - 首次每月给药 = 在第8周期间 - 其后每月(约4周)。
<u>静脉内诱导方案(3×10, 每三周)</u> - 第一剂量 = 在第0周期间 - 第二剂量 = 在第3周期间 - 第三剂量 = 在第6周期间	<u>维持方案</u> - 首次每月给药 = 在第10周期间 - 其后每月(约4周)。
<u>静脉内诱导方案(3×10, 每月)</u> - 第一剂量 = 在第0周期间 - 第二剂量 = 在第4周期间 - 第三剂量 = 在第8周期间	<u>维持方案</u> - 首次每月给药 = 在第12周期间 - 其后每月(约4周)。
<u>静脉内诱导方案(2×10, 每隔一周)</u> - 第一剂量 = 在第0周期间 - 第二剂量 = 在第2周期间	<u>维持方案</u> - 首次每月给药 = 在第6周期间 - 其后每月(约4周)。
<u>静脉内诱导方案(2×10, 每三周)</u> - 第一剂量 = 在第0周期间 - 第二剂量 = 在第3周期间	<u>维持方案</u> - 首次每月给药 = 在第7周期间 - 其后每月(约4周)。
<u>静脉内诱导方案(2×10, 每月)</u> - 第一剂量 = 在第0周期间 - 第二剂量 = 在第周期间	<u>维持方案</u> - 首次每月给药 = 在第8周期间 - 其后每月(约4周)。
<u>皮下诱导方案(150 mg 或 300mg, 每周, 共4次剂量)</u> - 第一每周剂量 = 在第0周期间 - 第二每周剂量 = 在第1周期间 - 第三每周剂量 = 在第2周期间 - 第四每周剂量 = 在第3周期间	<u>维持方案</u> - 首次每月给药 = 在第7周期间 - 其后每月(约4周)。
<u>皮下诱导方案(150 mg 或 300mg, 每日)</u> 剂量 1-7 = 第1-7天	<u>维持方案</u> - 首先每月给药 = 在第4或5周期间 - 其后每月(约4周)。
<u>皮下诱导方案(150 mg 或 300mg, 每周, 共5次剂量)</u> - 第一每周剂量 = 在第0周期间 - 第二每周剂量 = 在第1周期间 - 第三每周剂量 = 在第2周期间 - 第四每周剂量 = 在第3周期间 - 第五每周剂量 = 在第4周期间	<u>维持方案</u> - 首先每月给药 = 在第8周期间 - 其后每月(约4周)。

[0257] 表5:治疗RA患者及患有其他炎性关节炎(例如脊椎关节病、强直性脊椎炎及牛皮癣性关节炎)的患者的优选给药方案

[0258] 应理解,剂量不需在精确时间点提供,例如,可在(例如)第24天至第34天提供预定在第29天的剂量。

[0259] 在一些实施方案中,所公开的诱导及/或维持方案中所用的 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)的剂量(视情况而定)基于患者体重(例如,根据患者是否低于或超过 75kg、80kg、85kg、90kg、95kg、100kg、105kg 等确定递送至患者的 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)的剂量)。在一个实施方案中,若患者体重低于或等于约 80kg,则向患者施用约 75mg 或约 150mg(例如皮下递送)。在一个实施方案中,若患者体重低于或等于约 90kg,则向患者施用约 75mg 或约 150mg(例如皮下递送)。在一个实施方案中,若患者体重低于或等于约 100kg,则向患者施用约 75mg 或约 150mg(例如皮下递送)。在另一实施方案中,若患者体重超过约 80kg,则向患者施用约 150mg 或约 300mg(例如皮下递送)。在另一实施方案中,若患者体重超过约 90kg,则向患者施用约 150mg 或约 300mg(例如皮下递送)。在另一实施方案中,若患者体重超过约 100kg,则向患者施用约 150mg 或约 300mg(例如皮下递送)。

[0260] 应理解,对于某些患者(例如,对使用 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)的治疗呈现应答不足的患者)而言,可能需要剂量递增(例如,在诱导及/或维持期期间)。因此,IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)的皮下剂量可大于皮下约 75mg 至约 300mg,例如约 80mg、约 100mg、约 125mg、约 175mg、约 200mg、约 250mg、约 350mg、约 400mg 等;类似地,静脉内剂量可大于约 10mg/kg,例如约 11mg/kg、12mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg 等。也应理解,对于某些患者(例如,对使用 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)的治疗呈现不良事件或不良应答的患者)而言,也可要求剂量减少(例如,在诱导及/或维持期期间)。因此,IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)的剂量可小于皮下约 75mg 至约 300mg,例如约 25mg、约 50mg、约 80mg、约 100mg、约 125mg、约 175mg、约 200mg、250mg 等;类似地,静脉内剂量可小于约 10mg/kg,例如约 9mg/kg、8mg/kg、5mg/kg、4mg/kg、3mg/kg、2mg/kg、1mg/kg 等。

[0261] 在上述方法、用途、药物组合物、试剂盒及治疗方案的一些实施方案中,CRP 水平 $\geq$ 约 3mg/L(例如 3mg/L)、 $\geq$ 约 5mg/L(例如 5mg/L)、 $\geq$ 约 10mg/L(例如 10mg/L)、 $\geq$ 约 15mg/L(例如 15mg/L)被视为高 CRP 水平。在一些实施方案中,CRP 水平 $\geq$ 200nmol/L 或 $\geq$ 240nmol/L 被视为高 CRP 水平。在一优选实施方案中,CRP 水平大于或等于($\geq$)约 10mg/L(例如 10mg/L)(如由高灵敏度 CRP 分析所测量)被视为高 CRP 水平。在一些实施方案中,高 CRP 水平是 $>$ 约 10mg/L、 $>$ 约 20mg/L 或 $>$ 约 30mg/L。

[0262] 在上述方法、用途、药物组合物、试剂盒及治疗方案的一些实施方案中,可基于以下规则确定“高 ESR”:正常最大 ESR(mm/h) $\leq$ (年龄(岁)+10(若女性))/2。因此,“高 ESR” $>$ (年龄(岁)+10(若女性))/2。在一些实施方案中,可基于以下规则确定“高 ESR”:正常最大 ESR(mm/h) $\leq$ (年龄(岁)+5(若女性))/2。因此,“高 ESR” $>$ (年龄(岁)+5(若女性))/2。在一些实施方案中,对于女性而言,ESR $\geq$ 20mm/h 是高 ESR。在一些实施方案中,对于男性而言,ESR $\geq$ 15mm/h 是高 ESR。在一优选实施方案中,ESR 大于或等于($\geq$)28mm/h 是高 ESR。

[0263] 在上述方法、用途、药物组合物、试剂盒及治疗方案的一些实施方案中,若患者的 RF 值大于 20IU/ml 或大于 30IU/ml,则患者是 RF+。在一些实施方案中,若患者的 RF 值大于 40 单位/mL 或大于 60 单位/mL(如由测浑法测试所测量),则患者是 RF+。在一些实施方案中,若患者的 RF 滴度大于 1:20 或大于 1:80(如由稀释测试所测量),则患者是 RF+。在一

优选实施方案中,若患者的 RF 值大于或等于 ($\geq$) 12kU/L(千单位/升)(如由测浑法所测量),则患者是 RF+。

[0264] 在上述方法、用途、药物组合物、试剂盒及治疗方案的一些实施方案中,若患者的 ACPA 值大于 1U/ml、大于 3U/ml、或大于 5U/ml(如由(例如)抗 CCP ELISA 测试所测量),则患者是 ACPA+。在优选实施方案中,若患者的 ACPA 值大于 20 单位/mL(20U),则患者是 ACPA+。

[0265] 本文也公开了治疗类风湿性关节炎(RA)的方法,其包含:a)向高风险 RA 患者施用(例如,皮下施用)四次或五次约 75mg 至约 300mg(例如约 75mg 至约 150mg,例如约 75mg 或约 150mg)剂量的 IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段)),该四次或五次剂量的每一次均每周递送;及 b)其后每月两次、每月、每两个月或每三个月向患者施用约 75mg 至约 300mg(例如,约 75mg 至约 150mg,例如约 75mg 或约 150mg) IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)。

[0266] 本文也公开了用于治疗 RA 的治疗方案,其包含:a)基于以下标准选择患有类风湿性关节炎的患者:i,)患者是 RF+、ACPA+、RF+ 与 ACPA+ 二者;及 ii,)患者具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR 二者;及 b)每周向患者施用(例如,皮下施用)约 75mg 至约 300mg(例如约 75mg 至约 150mg,例如约 75mg 或约 150 mg) IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段)),持续四周或五周;及 c)其后每月两次、每月、每两个月或每三个月向患者施用(例如,皮下施用)约 75mg 至约 300mg(例如,约 75mg 至约 150mg,例如约 75mg 或约 150mg) IL-17 拮抗剂。

[0267] 本文公开了治疗类风湿性关节炎(RA)的方法,其包含向呈现高基线 CRP 水平(例如,大于约 10mg/L、大于约 20mg/L、大于约 30mg/L)的 RA 患者施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段))。

[0268] 本文也公开了用于治疗 RA 的治疗方案,其包含 a)基于以下标准选择患有类风湿性关节炎的患者:i)患者具有高基线 CRP 水平(例如,大于约 10mg/L、大于约 20mg/L、大于约 30mg/L);及 b) i)每周向患者施用(例如皮下施用)约 75mg 至约 300mg(例如约 75mg 至约 150mg,例如约 75mg 或约 150mg) IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段)),施用四次或五次;或 ii)每隔一周向患者施用(例如静脉内施用)约 10mg/kg IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段)),施用三次;及 c)其后每月两次、每月、每两个月或每三个月、优选每月向患者施用(例如,皮下施用)约 75mg 至约 300mg(例如,约 75mg 至约 150mg,例如约 75mg 或约 150mg) IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)。

[0269] 本文也提供治疗炎性关节炎的方法,其包含诱导方案,例如向患有关节炎的患者施用(例如静脉内施用)两次或三次约 10mg/kg 的诱导剂量的 IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例

如 IL-17 抗体或其抗原结合片段)) (优选三次诱导剂量), 其中关节炎选自类风湿性关节炎 (RA)、脊椎关节病、强直性脊椎炎 (AS) 及牛皮癣性关节炎 (PsA)。在一些实施方案中, 第一剂量是在第 0 周期间递送, 第二剂量是在第 2 周期间递送, 且第三剂量是在第 4 周期间递送。在一些实施方案中, 第一剂量是在第 0 周期间递送, 第二剂量是在第 3 周期间递送, 且第三剂量是在第 6 周期间递送。在一些实施方案中, 该方法进一步包含维持方案, 例如向患者施用 (例如皮下施用) 约 75mg 至约 300mg (例如约 75mg 至约 150mg, 例如约 75mg 或约 150mg) IL-17 拮抗剂 (例如苏金单抗), 其中每月两次、每月、每两个月或每三个月向患者施用该 IL-17 结合分子。在一些实施方案中, 患者是高风险 RA 患者, 例如是类风湿因子血清阳性 (RF+)、抗环瓜氨酸蛋白抗体血清阳性 (ACPA+), 或同时是 RF+ 及 ACPA+, 且具有高 C-反应蛋白 (CRP) 含量、高红血球沉降速率 (ESR)、或高 CRP 水平及高 ESR 二者。在一些实施方案中, 高 CRP 水平是 $\geq 10\text{mg/dL}$ 。在一些实施方案中, 高 ESR 是 $\geq 28\text{mm/h}$ 。在其他实施方案中, 炎性关节炎选自类风湿性关节炎 (RA)、脊椎关节病、强直性脊椎炎及牛皮癣性关节炎。在一些实施方案中, 患者患有 RA。在其他实施方案中, RA 患者是高风险 RA 患者。在其他实施方案中, 高风险 RA 患者 :a) 是类风湿因子血清阳性 (RF+)、抗瓜氨酸化蛋白抗体血清阳性 (ACPA+), 或同时是 RF+ 及 ACPA+ ; 及 b) 具有高 C-反应蛋白 (CRP) 水平、高红血球沉降速率 (ESR)、或高 CRP 水平及高 ESR 二者。

[0270] 在一些实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如, IL-17 结合分子 (例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗) 或 IL-17 受体结合分子 (例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段)) 与甲氨蝶呤组合用于治疗患有中度至严重活跃性类风湿性关节炎的成人患者, 所述患者对一或多种 TNF 拮抗剂疗法应答不足。在一些实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如苏金单抗) 单独或与甲氨蝶呤或其他缓解疾病的抗风湿性药物 (DMARD) 组合在患有中度至严重活跃性疾病的成人患者中用于减轻体征及症状 (例如, 肿胀、行动受限)、引起主要临床应答、抑制结构损害的进展、并改进物理功能。在一些实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如苏金单抗) 单独或与甲氨蝶呤组合以在患有中度至严重活跃性类风湿性关节炎 (RA) 的患者中用于减轻体征及症状、引起主要临床应答、抑制结构损害的进展、并改进物理功能。在一些实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如苏金单抗) 与甲氨蝶呤组合以在患有中度至严重活跃性类风湿性关节炎的患者中用于减轻体征及症状、抑制结构损害的进展、并改进物理功能。在一些实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如苏金单抗) 用于治疗患有中度至严重活跃性类风湿性关节炎 (RA) 的成人。在一些实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如苏金单抗) 与甲氨蝶呤组合用于治疗成人的中度至严重活跃性类风湿性关节炎 (RA)。在一些实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如苏金单抗) 在一或多种缓解疾病的抗风湿性药物 (DMARD) 治疗中失败的患者中用于减轻体征及症状并减缓中度至严重活跃性类风湿性关节炎中的结构损害的进展。在一些实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如苏金单抗) 用作单一疗法或与缓解疾病的抗风湿性药物 (DMARD) 同时使用以在患有中度至严重活跃性类风湿性关节炎的成人患者中用于减轻体征及症状、引起主要临床应答、抑制结构损害的进展、并改进物理功能。在一些实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如苏金单抗) 单独或与甲氨蝶呤或其他 DMARD 组合用于治疗患有中度至严重活跃性类风湿性关节炎的成人患者, 其对一或多种 TNF 拮抗剂疗法应答不足。

[0271] 治疗关节炎的组合法

[0272] 在实施本发明的治疗方法或用途时, 向个体 (例如哺乳动物 (例如人类)) 施用治

疗有效量的 IL-17 拮抗剂 (例如, IL-17 结合分子 (例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗) 或 IL-17 受体结合分子 (例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段))。IL-17 结合拮抗剂 (例如苏金单抗) 可根据本申请的方法单独或与用于治疗 RA 的其他药物及疗法组合施用, 例如, 与至少一种抗风湿性药物 (例如免疫抑制剂、缓解疾病的抗风湿性药物 (DMARD)、疼痛控制药物、类固醇、非类固醇消炎药 (NSAID)、细胞因子拮抗剂、骨合成代谢剂、抗骨再吸收剂及其组合) 组合施用 (例如, 双重及三重疗法)。IL-17 拮抗剂 (例如苏金单抗) 在与一或多种其他药物共施用时可与另一药物同时施用或依序施用。若依序施用, 则主治医师将决定施用 IL-17 拮抗剂 (例如苏金单抗) 以及其他药物的适当顺序。

[0273] 与 IL-17 拮抗剂 (例如苏金单抗) 组合用于治疗 RA 患者 (例如高风险 RA 患者) 的非类固醇消炎药及疼痛控制剂包括丙酸衍生物、乙酸衍生物、烯醇酸衍生物、甲芬那酸 (fenamic acid) 衍生物、Cox 抑制剂, 例如, 鲁米考昔 (lumiracoxib)、布洛芬 (ibuprofen)、非诺洛芬 (fenoprofen)、酮洛芬 (ketoprofen)、氟比洛芬 (flurbiprofen)、奥沙普秦 (oxaprozin)、吲哚美辛 (indomethacin)、舒林酸 (sulindac)、依托度酸 (etodolac)、酮咯酸 (ketorolac)、萘丁美酮 (nabumetone)、阿司匹林 (aspirin)、萘普生 (naproxen)、伐地考昔 (valdecoxib)、依托考昔 (etoricoxib)、MK0966 (罗非考昔 (rofecoxib))、对乙酰氨基酚 (acetaminophen)、塞来考昔 (Celecoxib)、双氯芬酸 (Diclofenac)、曲马多 (tramadol)、吡罗昔康 (piroxicam)、美洛昔康 (meloxicam)、替诺昔康 (tenoxicam)、屈恶昔康 (droxicam)、氯诺昔康 (lornoxicam)、伊索昔康 (isoxicam)、甲芬那酸 (mefenamic acid)、甲氯芬那酸 (meclofenamic acid)、氟芬那酸 (flufenamic acid)、托芬那酸 (tolfenamic)、伐地考昔 (valdecoxib)、帕瑞考昔 (parecoxib)、依托度酸 (etodolac)、吲哚美辛、阿司匹林、布洛芬、非罗考昔 (firocoxib)。

[0274] 与 IL-17 拮抗剂 (例如苏金单抗) 组合用于治疗 RA 患者 (例如高风险 RA 患者) 的缓解疾病的抗风湿性药物 (DMARD) 包括甲氨蝶呤 (MTX)、抗疟疾药物 (例如, 羟氯喹 (hydroxychloroquine) 及氯喹 (chloroquine))、柳氮磺吡啶 (sulfasalazine)、来氟米特 (Leflunomide)、硫唑嘌呤 (azathioprine)、环孢素 (cyclosporin)、金盐 (gold salt)、米诺环素 (minocycline)、环磷酰胺 (cyclophosphamide)、D-青霉胺 (D-penicillamine)、米诺环素、金诺芬 (auranofin)、他克莫司 (tacrolimus)、硫代苯酸金钠 (myocrisin)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)。

[0275] 与 IL-17 拮抗剂 (例如苏金单抗) 组合用于治疗 RA 患者 (例如高风险 RA 患者) 的生物药剂包括阿达木单抗 (Humira®)、依那西普 (Enbrel®)、英利昔单抗 (Remicade®); TA-650、赛妥珠单抗 (Cimzia®); CDP870、戈利木单抗 (Simponi®); CNT0148、阿那白滞素 (Kineret®)、利妥昔单抗 (Rituxan®); MabThera®、阿巴西普 (Orencia®)、托珠单抗 (RoActemra/Actemra®)。

[0276] 与 IL-17 拮抗剂 (例如苏金单抗) 组合用于治疗 RA 患者 (例如高风险 RA 患者) 的其他生物药剂包括 (例如) 整合素拮抗剂 (TYSABRI® (那他珠单抗 (natalizumab)))、IL-1 拮抗剂 (ACZ885 (Ilaris))、阿那白滞素 (Kineret®)、CD4 拮抗剂、IL-17 拮抗剂 (LY2439821、RG4934、AMG827、SCH900117、R05310074、MEDI-571、CAT-2200)、IL-23 拮

抗剂、IL-20 拮抗剂、IL-6 拮抗剂、TNF α 拮抗剂（例如，TNF α 拮抗剂或 TNF α 受体拮抗剂，例如培那西普（pegsunercept 等）、BlyS 拮抗剂（例如阿他西普（Atacicept）、**Benlysta®/LymphoStat-B®**（贝利木单抗（belimumab））、P38 抑制剂、CD20 拮抗剂（奥瑞珠单抗（Ocrelizumab）、奥法妥木单抗（Ofatumumab (**Arzerra®**））、干扰素 γ 拮抗剂（芳瑞珠单抗（Fontolizumab））。

[0277] 与 IL-17 拮抗剂（例如苏金单抗）组合用于治疗 RA 患者（例如高风险 RA 患者）的类固醇（例如糖皮质激素）包括泼尼松龙（Prednisolone）、强的松（Prednisone）、地塞米松（dexamethasone）、氢化考的松（cortisol）、可的松（cortisone）、氢化可的松（hydrocortisone）、甲基泼尼松龙（methylprednisolone）、倍他米松（betamethasone）、曲安西龙（triamcinolone）、倍氯米松（beclometasone）、氟氢可的松（fludrocortisone）、脱氧皮质酮（deoxycorticosterone）、醛固酮（aldosterone）。

[0278] 与 IL-17 拮抗剂（例如苏金单抗）组合用于治疗 RA 患者（例如高风险 RA 患者）的其他药物包括 SB-681323、Rob 803、AZD5672、AD 452、SMP 114、HZT-501、CP-195,543、多西环素（Doxycycline）、万古霉素（vancomycin）、CRx-102、AMG108、吡格列酮（pioglitazone）、SBI-087、SCI0-469、Cura-100、Oncoxin+Viusid、TwHF、PF-04171327、AZD5672、甲氧沙林（Methoxsalen）、ARRY-438162、维生素 D-麦角骨化醇（ergocalciferol）、米那普仑（Milnacipran）、紫杉醇（Paclitaxel）、GW406381、罗格列酮（rosiglitazone）、SC12267（4SC-101）、LY2439821、BTT-1023、ERB-041、ERB-041、KB003、CF101、ADL5859、MP-435、ILV-094、GSK706769、GW856553、ASK8007、MOR103、HE3286、CP-690,550（他索替尼（tasocitinib））、REGN88（SAR153191）、TRU-015、BMS-582949、SBI-087、LY2127399、E-551S-551、H-551、GSK3152314A、RWJ-445380、他克莫司（Tacrolimus）（**Prograf®**）、RAD001、雷帕鸣（rapamune）、雷帕霉素（rapamycin）、福他替尼（fostamatinib）、芬太尼（Fentanyl）、XOMA 052、CNT0 136、JNJ 38518168、伊马替尼（Imatinib）、ATN-103、ISIS 104838、叶酸、叶酸盐、TNF α kinoid、MM-093、II 型胶原、VX-509、AMG82770、马赛替尼（masitinib（AB1010））、LY2127399、环孢素（cyclosporine）、SB-681323、MK0663、NNC 0151-0000-0000、ATN-103、CCX 354-C、CAM3001、LX3305、西曲瑞克（Cetrorelix）、MDX-1342、TMI-005、MK0873、CDP870、曲尼司特（Tranilast）、CF101、霉酚酸（及其酯）、VX-702、GLPG0259、SB-681323、BG9924、ART621、LX3305、T-614、福他替尼二钠（R935788）、CCI-779、ARRY-371797、CDP6038、AMG719、BMS-582949、GW856553、罗格列酮、CH-4051、CE-224,535、GSK1827771、GW274150、BG9924、PLX3397、TAK-783、INCB028050、LY2127399、LY3009104、R788、姜黄素（Curcumin（Longvida™））、罗舒伐他汀（Rosuvastatin）、PR0283698、AMG 714、MTRX1011A、马拉维诺（Maraviroc）、MEDI-522、MK0663、STA 5326 甲磺酸盐、CE-224,535、AMG108、BG00012、雷米普利（ramipril）、VX-702、CRx-102、LY2189102、SBI-087、SB-681323、CDP870、米那普仑（Milnacipran）、PD 0360324、PH-797804、AK106-001616、PG-760564、PLA-695、MK0812、ALD518、考前列酮（Cobiprostone）、生长激素（somatropin）、tgAAC94 基因疗法载体、MK0359、GW856553、伊索派唑（esomeprazole）、依维莫司（everolimus）、曲司佐单抗、骨合成代谢剂及抗骨再吸收剂（例如，PTH、双膦酸盐（例如，唑来膦酸（zoledronic acid）、JAK1 及 JAK2 抑

制剂、全 JAK 抑制剂（例如四环状吡啶酮 6 (P6)、325、PF-956980、硬化蛋白拮抗剂（例如，公开于 W009047356、W02000/32773、W02006102070、US20080227138、US20100028335、US20030229041、W02005003158、W02009039175、W02009079471、W003106657、W02006119062、W008115732、W02005/014650、W02005/003158、W02006/119107、W02008/061013、W02008/133722、W02008/115732、US7592429、US7879322、US7744874 中，其全部内容皆以引用方式并入本文中 [所公开的方法、药物组合物、试剂盒及用途中所用的优选的抗硬化蛋白抗体及其抗原结合片段参见 W009047356（等同于 US7879322）、W006119107（等同于 US7872106 及 US7592429）及 W008115732（等同于 US7744874）的那些）、地舒单抗（denosumab）、IL-6 拮抗剂、CD20 拮抗剂、CTLA4 拮抗剂、IL-17 拮抗剂、IL-8 拮抗剂、IL-21 拮抗剂、IL-22 拮抗剂、整合素拮抗剂（**Tysabri®**（那他珠单抗））、硬化蛋白拮抗剂、VEGF 拮抗剂、CXCL 拮抗剂、MMP 拮抗剂、防卫素拮抗剂、IL-1 拮抗剂（包括 IL-1 β 拮抗剂）及 IL-23 拮抗剂（例如，受体诱饵、拮抗抗体等）。

[0279] 在一些实施方案中，组合施用 IL-17 拮抗剂（例如苏金单抗）与至少一种选自以下的抗风湿性药物：免疫抑制剂、DMARD、疼痛控制药物、类固醇、NSAID、细胞因子拮抗剂、骨合成代谢剂、抗骨再吸收剂及其组合。在一些实施方案中，组合施用 IL-17 拮抗剂（例如苏金单抗）与 TNF 拮抗剂、DMARD（例如，MTX，例如 7.5mg 至 30mg 的每周剂量）、类固醇或其组合。

[0280] 本领域技术人员应能够辨别与 IL-17 拮抗剂（例如苏金单抗）共递送的上述药物的适当剂量。

[0281] 试剂盒及制品

[0282] 本文公开了可用于提供 IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段））的试剂盒（即制品），其用于治疗 RA。所述试剂盒可包含 IL-17 拮抗剂（例如苏金单抗）（例如，呈液体或冻干形式）或包含 IL-17 拮抗剂（例如苏金单抗）的药物组合物。另外，所述试剂盒可包含用于施用 IL-17 拮抗剂（例如苏金单抗）的工具（例如，注射器或预填充笔）及使用说明书。所述试剂盒可含有用于治疗 RA 的其他治疗剂（见上文所述），例如，其与试剂盒内的 IL-17 拮抗剂（例如苏金单抗）组合递送。

[0283] 本文公开了包含以下的试剂盒：a) IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段））；b) 向高风险 RA 患者施用 IL-17 拮抗剂（例如苏金单抗）的说明书；c) 用于向患者施用 IL-17 拮抗剂（例如苏金单抗）的工具；及 d) 任选地，治疗有效量的至少一种选自以下的抗风湿性药物：免疫抑制剂、缓解疾病的抗风湿性药物（DMARD）、疼痛控制药物、类固醇、非类固醇消炎药（NSAID）、细胞因子拮抗剂、骨合成代谢剂、抗骨再吸收剂及其组合。在一些实施方案中，高风险 RA 患者：a) 是 RF+、ACPA+、或 RF+ 与 ACPA+ 二者；b) 具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR 二者。

[0284] 本文公开了包含以下的试剂盒：a) IL-17 拮抗剂（例如 IL-17 结合分子（例如，IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段））或包含 IL-17 拮抗剂的药物组合物，其用于治疗患者的类风湿性关节炎（RA）；及 b) 描述如何向患者施用该药物组合物的说明书，其中患者的特征在于：i) 是 RF+、

ACPA+、或 RF+ 与 ACPA+ 二者 ;且 ii) 具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR 二者。

[0285] 本文也公开了选择进行 RA 治疗的患者的体外测试方法 :其包含确定 :i、患者是否是 RF+、ACPA+、或 RF+ 与 ACPA+ 二者 ;及 ii、患者是否具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR 二者。在所测试方法的一些实施方案中,预期患者对以下方案具有改善的治疗应答 :a) i) 向患者施用三次约 10mg/kg 的剂量的 IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 结合分子 (例如,IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗) 或 IL-17 受体结合分子 (例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段)),第一剂量是在第 0 周期间递送,第二剂量是在第 2 周期间递送,且第三剂量是在第 4 周期间递送 ;或 ii) 向患者施用约 75mg 或约 150mg 的每周剂量的 IL-17 拮抗剂 (例如 IL-17 结合分子 (例如,IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗) 或 IL-17 受体结合分子 (例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段)) 达四次或五次 (优选五次) 剂量 ;及 b) 其后在第 8 周期间开始,每月两次、每月、每两个月或每三个月 (优选每月) 向患者施用约 75mg 至约 300mg IL-17 拮抗剂。可对自患者提取的生物样品 (例如,血液、软骨、骨、血清等) 进行所述体外方法且其可用于确定特定患者的治疗模式或方案,例如,是否向患者施用 IL-17 拮抗剂 (单独或与另一化合物 (例如甲氨蝶呤) 组合)、或是否选择替代疗法 (例如,抗 TNF 治疗)。

[0286] 诊断方法和产生可传输形式的信息的方法

[0287] 本文公开了用于确定 (预测)RA 患者将对利用 IL-17 拮抗剂 (例如,IL-17 结合分子 (例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗) 或 IL-17 受体结合分子 (例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段)) 的治疗有有利应答 (例如,体征及症状减轻、关节损害降低、生活质量提高等) 的可能性的方法。所述方法将帮助医师确定特定 RA 患者的方案。

[0288] 本文也公开了确定 (预测)RA 患者将对利用 IL-17 拮抗剂 (例如,IL-17 结合分子 (例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗) 或 IL-17 受体结合分子 (例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段)) 的治疗有应答的可能性的方法,其包含分析患者样本的以下项目 :a) 类风湿因子 (RF)、抗瓜氨酸化蛋白抗体 (ACPA)、或 RF 及 ACPA ;及 b) C- 反应蛋白 (CRP)、红血球沉降速率 (ESR)、或 CRP 及 ESR 二者,其中若患者是 RF+、ACPA+、或 RF+ 及 ACPA+,且患者具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR,则该患者可能对利用 IL-17 拮抗剂 (例如苏金单抗) 的 RA 治疗有应答。在一些实施方案中,在分析步骤之前,首先自患者获得样本 (例如,通过自患者提取血液或其他生物组织)。

[0289] 本文也公开了预测 RA 患者将对利用 IL-17 拮抗剂 (例如,IL-17 结合分子 (例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗) 或 IL-17 受体结合分子 (例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段)) 的治疗有应答的可能性的方法,其包含确定患者是否 :a) 是 RF+ 及 / 或 ACPA ;且 2) 具有高 CRP 水平及 / 或高 ESR,其中若患者是 RF+、ACPA+、或 RF+ 及 ACPA+ 且具有高 CRP 水平、高 ESR、或高 CRP 水平及高 ESR,则患者对利用 IL-17 拮抗剂的治疗有应答的可能性增大。在一些实施方案中,在确定步骤之前,首先自患者获得样本 (例如,通过自患者提取血液或其他生物组织)。

[0290] 本文也公开了确定 RA 患者将对利用 IL-17 拮抗剂 (例如,IL-17 结合分子 (例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗) 或 IL-17 受体结合分子 (例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段)) 的治疗有应答的可能性的方法,其包含针对 C- 反应蛋白 (CRP) 的基线含量分析患者的样本,其中若患者具有升高的基线 CRP,则患者可能对利用 IL-17 拮抗剂

(例如苏金单抗)的RA的治疗有应答。在一些实施方案中,在分析步骤之前,首先自患者获得样本(例如,通过自患者提取血液或其他生物组织)。

[0291] 对于所述诊断及预后方法而言,可通过检测因子(RF、ACPA、CRP、ESR)或因子的水平的任一常规方式(例如放射免疫扩散、电免疫分析、免疫比浊法、Western blot、Northern blot、ELISA、浊度测定法、荧光偏振免疫分析、雷射测浑法、凝集测试、测浑法测试、测量红血球在管中随时间而沉淀的距离(例如,在ESR情形下)等)来分析患者的样本。术语“分析”及“确定”涵盖物质的转化,例如,通过使生物样品(例如血样或其他组织样品)经受物理测试而使该样品自一种状态转化为另一状态。此外,本文所用术语“分析”及“确定”用于指测试及/或测量。术语“针对……分析患者的样本”及诸如此类用于指可针对给定因子的存在或不存在或特定因子的水平(直接或间接)对样品进行测试。应理解,在物质的存在表示一种可能性且物质的不存在表示不同可能性的情况下,则该物质的存在或不存在可用于指导治疗决定。在一些实施方案中,在利用IL-17拮抗剂治疗之前,熟练的临床医师将确定患者是否为高风险RA患者。

[0292] 通常,一旦确定特定因子的存在或不存在、或特定因子的水平,则可将结果告知医师或遗传学顾问或患者或其他研究者。具体而言,可将该结果编制(cast)在可传输形式的信息中,可将该信息传送或传输至其他研究者或医师或遗传学顾问或患者。该形式可变化且可有形或无形。关于所测试个体中RF及/或ACPA的存在或不存在及/或CRP及/或ESR的水平的结果可以描述性报告书、图表、照片、图解、影像或任何其他可视形式来体现。举例而言,PCR产物的凝胶电泳的影像可用于解释所述结果。报告书及可视形式可记录于有形媒介(例如纸、计算机可读媒介(例如软磁盘、压缩盘等))、或无形媒介(例如,呈因特网或内部网络上的电子邮件或网址形式的电子媒介)上。另外,关于所测试个体中RF及/或ACPA的存在或不存在及/或CRP及/或ESR的水平的结果也可以声音形式记录或经由任一合适媒介(例如模拟或数字电缆线路、光纤电缆等)经由电话、传真、无线移动电话、因特网电话及诸如此类传输。所有所述形式(有形及无形)均可构成“可传输形式的信息”。因此,关于测试结果的信息及数据可在世界任何地方产生且可传输至不同位置。举例而言,在国外实施基因分型分析时,可以上述可传输形式产生并编制关于测试结果的信息及数据。由此,可将呈可传输形式的测试结果输入美国。因此,本发明也涵盖产生关于个体中的RF及/或ACPA的存在或不存在及/或CRP及/或ESR的水平的可传输形式的信息的方法。

[0293] 本文公开了对患有RA的患者产生可传输形式的信息的方法,其包含:a)分析患者样本的以下项目:i)类风湿因子(RF)、抗瓜氨酸化蛋白抗体(ACPA)、或RF及ACPA;及ii)C-反应蛋白(CRP)、红血球沉降速率(ESR)、或CRP及ESR二者;及b)将分析步骤的结果转化为可传输形式的信息。在一些实施方案中,在该转化步骤后,医护人员(例如医师)使用可传输形式的信息就是否就使用本文所公开的IL-17拮抗剂进行本文所公开的治疗方案之一开具处方做出决定。在一些实施方案中,在该转化步骤后,若可传输形式的信息鉴别患者为高风险RA患者,则医护人员(例如医师)向患者施用IL-17拮抗剂。

[0294] 综述

[0295] 本文提及的所有专利、公开专利申请、公开物、参考文献及其他材料的全文皆以引用方式并入本文中。本申请的一个或多个实施方案的详细内容描述于上述随附的说明中。尽管任何类似或等同于那些本文所述方法及材料的方法及材料皆可用于本发明的实施或

测试中,但目前所述是优选的方法及材料。根据这些描述及权利要求,本申请的其他特征、目标及优点是显而易见的。在说明书及随附的权利要求中,除非上下文另外明确指明,否则单数形式包括复数指代。除非另外定义,否则本文所用所有技术及科学术语皆具有本申请所属的技术领域的普通技术人员通常所了解的意义相同的意义。本说明书中所引用的所有专利及公开物均以引用方式并入。提供以下实施例以更全面地阐释本申请的优选实施方案。所述实施例绝不应理解为限制所公开的专利内容的范围,该范围由随附的权利要求确定。

实施例

[0296] 实施例 1: 苏金单抗在治疗类风湿性关节炎 (RA) 中的用途 (CAIN457F2201)

[0297] 实施例 1.1- 研究设计

[0298] 研究群体由年龄为至少 18 岁的患者 (男性或未怀孕、非哺乳期女性) 的代表性群组组成,其满足 RA 的 ACR 1987 经修订分类标准达至少 3 个月。为确保能使用 ACR 标准检测到对治疗的应答,要求合格患者在随机化时呈现活跃性 RA,其定义为 28 个关节中触痛关节 ≥ 6 个,且 28 个关节中肿胀关节 ≥ 6 个,且 hSCRIP > 10mg/L 或 ESR ≥ 28 mm/ 第 1 小时 (mm/h)。合格候选者接受 MTX 治疗达至少 3 个月且在选择时,经 MTX 的稳定每周剂量 (≥ 7.5 mg/周 - ≤ 25 mg/周) 治疗至少 4 周。

[0299] 将接受甲氨蝶呤治疗的成人 RA 患者 (n = 237) 平均随机化以每月接受 25mg、75mg、150mg、300mg 苏金单抗或安慰剂的皮下注射。所有群组中均包括先前暴露于生物制剂的患者 (18%至 22%)。主要终点是在第 16 周时达成美国风湿病学会 (ACR) 20 的患者的比例。在第 20 周 (第 8 次就诊) 时,将在第 0 周时随机化至安慰剂组的患者或随机化至苏金单抗组但在第 16 周时未达成 ACR20 应答的患者重新分组,使其接受双盲治疗直至第 48 周,在第 52 周时进行最终功效评定,且在第 60 周时进行随访,如下在第 20 周时开始 (图 1):

[0300] • 进行积极治疗且应答的患者继续其剂量方案;

[0301] • 不论疾病活跃度如何,将所有安慰剂患者转换为每四周一次 (每月) 皮下施用 150mg 的积极治疗;

[0302] • 将经每四周一次 25mg 或 75mg 苏金单抗治疗且无应答的所有患者转换为每四周一次皮下施用 150mg;

[0303] • 将 150mg 群组中的无应答者转换为下一最高剂量 - 每四周一次皮下施用 300mg;

[0304] • 300mg 群组中的所有患者仍接受其相应剂量以评定超过 16 周的暴露是否会在所述患者中诱导临床应答。

[0305] 功效评定是 ACR20、50、70 (Felson 等人 (1995) Arthritis Rheum ;38(6):727-35) 及 DAS28 应答 / 缓解 (Fransen 等人 (2003) Ann Rheum Dis ;62(附录 1):10 ;Prevoo 等人 (1995) Arthritis Rheum ;38(1):44-48)。主要功效变量是第 16 周时根据 ACR20 个体疾病活跃度的改进对治疗的临床应答。通过在第 16 周时达成 ACR20 的患者的比例评定结果。根据 ACR20 标准,若患者具有以下情况,则将其视为应答者:

[0306] A) 以下两个量度改进至少 20%:

[0307] • 28 个关节的触痛计数

[0308] • 28 个关节的肿胀计数;及

[0309] B) 以下 5 个量度的至少 3 个改进至少 20% :

[0310] • 患者对 RA 疼痛的评定 (VAS 100mm)

[0311] • 患者对疾病活跃度的总体评定 (VAS 100mm)

[0312] • 医师对疾病活跃度的总体评定 (VAS 100mm)

[0313] • 患者自身评定的能力丧失 (健康评定问卷[HAQ©]评分)

[0314] • 急性期反应物 (C- 反应蛋白 [hsCRP] 或红血球沉降速率 (ESR))

[0315] 其他量度包括 :ACR50 (在 B 项 (上文) 中 5 个量度的至少 3 个改进 50% 且肿胀及触痛关节计数改进 50%) 及 ACR70 (在 B 项 (上文) 中 5 个量度的至少 3 个改进 70% 且肿胀及触痛关节计数改进 70%)。

[0316] DAS28 (疾病活跃度评分 -28) 是成熟建立的 RA 疾病活跃度的量度。通过复杂数学公式计算该评分,该数学公式包括触痛关节及肿胀关节的数量 (在总共 28 个关节中)、红血球沉降速率 (ESR) 或 hsCRP 及患者对总体健康的总体评定 (通过在极佳与极差之间标记 100mm 线来指示)。DAS28 评分大于 5.1 暗示活跃性疾病,小于 3.2 暗示控制良好的疾病,且小于 2.6 暗示缓解。

[0317] 为计算 DAS28,需要关于以下疾病变量的信息 :

[0318] • 应使用 28 个关节计数来评定肿胀关节及触痛关节的数量 (触痛 28 及肿胀 28)。

[0319] • 应以 mm/ 小时来测量红血球沉降速率 (ESR)。

[0320] • 必须获得在 100mm 的视觉模拟量表 (VAS) 上测量的患者的总体健康 (GH) 或总体疾病活跃度 (二者均可用于此目的)。

[0321] 使用此数据,可使用下式计算 DAS28 :

[0322]
$$DAS28 = 0.56 \times \sqrt{\text{触痛 } 28} + 0.28 \times \sqrt{\text{肿胀 } 28} + 0.70 \times \ln(ESR) + 0.014 \times GH$$

[0323] 在使用下式计算 DAS 或 DAS28 时,可使用 C- 反应蛋白 (CRP) 替代 ESR。CRP 是比 ESR 更直接的炎症量度,且其对短期变化更敏感。CRP 的产生与 RA 的放射性进展相关,且被视为至少与 ESR 同样有效地测量 RA 疾病活跃度。测定 CRP 的另一优点在于,等待实验室结果的时间较短且在多中心研究的情形下可使用中心实验室。使用 CRP (mg/L) 计算 DAS28 的下式在群组水平上给出初始 DAS28 值的良好估算。

[0324]
$$DAS28-4(crp) = 0.56 \times \sqrt{TJC28} + 0.28 \times \sqrt{SJC28} + 0.36 \times \ln(CRP+1) + 0.014 \times GH + 0.96$$

[0325] TJC28 :28 个关节的触痛计数 ;SJC28 :28 个关节的肿胀计数 ;CRP :C- 反应蛋白 ;GH :基于 100mm 视觉模拟量表的总体健康

[0326] HAQ© 是身体能力丧失及功能状态的经验证的量度。其具有四个维度 :能力丧失、疼痛、药物副作用及金钱花费,但是后三者很少用于临床试验中。在此试验中,仅使用能力丧失维度。能力丧失维度由 20 个多个选择项目组成,所述项目关于进行以下 8 种日常生活的一般活动的难度 :穿衣及梳洗、起床、进食、行走、伸展、个人卫生、抓握及活动。个体在自“无任何困难”至“不能做”的四个应答类别中选择。ACR 的 RA 结果测量风湿病委员会 (ACR Rheumatology Committee on Outcome Measures in RA) 建议在临床试验中使用此问卷。根据“HAQ PACK”中列出的来自 Stanford University, California 的研发者的建议对 HAQ© 进行评分。

[0327] 实施例 1.2- 统计分析

[0328] 为测试苏金单抗治疗群组优于安慰剂的优越性,基于利用治疗、中心及基线 DAS28 作为共变量的逻辑回归模型来比较每一苏金单抗治疗群组相对于安慰剂的 ACR20 应答者比率(比例)。使用以治疗作为主要效应且针对共变量中心及基线值进行校正的共变量(ANCOVA, SAS PROC MIXED) 固定效应模型分析来分析 DAS28-CRP 相对于基线的变化。所有用于成对比较苏金单抗治疗群组与安慰剂的统计测试均是在双侧 5% 显著水平下进行的。末次观测值结转(LOCF) 方法用于功效变量的遗漏值。产生随时间或在直至第 16 周(若适当,或第 52 周)的特定时间点呈现应答的图。应注意,对于呈现直至第 52 周的结果的图而言,仅包括在第 24 周继续研究的患者的数据。

[0329] 全分析集(FAS) 用于报告功效结果。FAS 包含所有已分配研究药物的患者。遵循意向治疗(ITT) 原则,根据在随机化时患者所分配的治疗及组(stratum) 对患者进行分析。

[0330] 实施例 1.3- 第 16 周的结果

[0331] 人口统计及基线特性在所有群组中相当。第 16 周时,与安慰剂(36.0%) 相比及与 25mg 苏金单抗(34%) 相比,75mg、150mg 及 300mg 苏金单抗剂量群组中的 ACR20 应答者较多(分别为 46.9%、46.5% 及 53.7%)(图 2A)。然而,由于在第 12 周(24%) 与第 16 周(36%) 之间安慰剂群组中的 ACR20 显著且无法解释地增大,所述结果未达成统计学显著性。在 75mg 至 300mg 苏金单抗治疗群组中观察到 DAS28-CRP 相对于安慰剂的临床上相关的减少(图 5A)。在第 16 周时,在 75mg 至 300mg 苏金单抗群组中,血清 CRP 水平相对于安慰剂显著减少($p = 0.0012$ 、 0.0081 及 0.0241)(数据未显示)。在 16 周中,75mg 至 300mg 剂量的苏金单抗的 ACR50 及 ACR70 相对于安慰剂显示出持续的更大的改善(图 3A 及 4A)。在第 16 周时,与安慰剂相比,150mg 至 300mg 群组中 HAQ[®]评分相对于基线平均减少了约 4 倍(图 6A)。

[0332] 实施例 1.4- 第 24 周的结果

[0333] 截至第 24 周,75mg 至 300mg 苏金单抗治疗群组维持 ACR20 应答且 DAS28CRP 应答在第 16 周与第 24 周之间进一步改善。在第 16 周与第 24 周之间,75mg 至 300mg 苏金单抗治疗群组的 HAQ[®]评分维持或进一步减少。75mg 至 300mg ACR20 应答者治疗群组至第 24 周随时间呈现 HAQ[®]评分的早期改善。在初始随机化至各剂量组中的患者(部分患者在第 20 周增加剂量)中,ACR50 应答进一步改善 19% -24% (75mg)、21% -25% (150mg) 以及 19% -24% (300mg);在 75mg 至 150mg 群组中观察到 ACR70 应答的类似改善。也可注意到,在第 16 周与第 24 周之间,随机化至安慰剂组的患者 ACR20/50/70 应答增大。在第 20 周时,将接受安慰剂直至第 16 周的所有患者均转换为 150mg 苏金单抗。

[0334] 实施例 1.5- 第 52 周的结果

[0335] 关于苏金单抗随时间的功效,曾在第 16 周时为应答者的患者通常在 ACR 20(图 2C)、ACR50(图 3B) 及 ACR70(图 4B) 方面维持其应答,且在 150mg 应答者组中观察到最佳应答。对于 DAS28-CRP 及 HAQ 评分应答也是如此,在第 16 周的应答者中随时间至第 52 周时维持所述应答,且也在 150mg 应答者组中观察到最佳应答(图 5B、6B)。第 52 周时的 ACR20、50 及 70 应答显示于图 7 中,且所有所述参数的最高应答也在 150mg 应答者组中。

[0336] 研究开始时,每一组中的生物治疗失败患者是 18% 至 22%。在先前暴露于生物制

剂且第 20 周后施用 150mg 苏金单抗的患者中,在第 52 周时,62% (13 名中的 8 名) 达成 ACR20,38% (13 名中的 5 名) 达成 ACR50 且 23% 达成 ACR70。这证明,苏金单抗能够治疗抗 TNF 及其他生物疗法治疗失败的患者的 RA。

[0337] 实施例 2 :CAIN457F2201 中高风险 RA 患者亚群的分析

[0338] 实施例 2.1- 统计分析

[0339] 在寻找可用于预测 RA 患者对苏金单抗治疗的应答的指标时,我们利用 CAIN457F2201 试验数据库的数据分析了四个 2010ACR/EULAR 可评分标准中的二个 (参见表 1) 以确定所述标准如何 (及是否) 影响对苏金单抗治疗的应答。首先,分析血清学以确定患者是否为 RF+ 及 / 或抗 CCP+ (即 ACPA+)。其次,分析急性期反应物的存在以确定患者是否具有高水平的 C- 反应蛋白 (CRP) 及 / 或高红血球沉降速率 (ESR)。

[0340] 主要利用随时间而产生的总结性统计 (二元应答变量的比例及连续变量的平均值) 进行分析以观察直至第 16 周 (或对于在第 24 周继续的患者而言,直至第 52 周) 的应答。末次观测值结转 (LOCF) 方法用于功效变量的遗漏值。产生呈现随时间或在直至第 16 周 (若适当,或第 52 周) 的具体时间点时应答的数据。应注意,对于显示直至第 52 周的结果的数据而言,仅包括在第 24 周继续的患者的数据。

[0341] 实施例 2.2- 高风险 RA 患者中对苏金单抗的应答的分析

[0342] 具有疾病进展的“高风险” (基于高 CRP 及 / 或 ESR 及阳性 RF 及 / 或 ACPA) 的患者 (即“高风险 RA 患者”) 的亚群的分析显示,与 CAIN457F2201 整体试验结果相比,经苏金单抗治疗的患者中具有有前景的结果,而安慰剂群组中的应答不显示类似增加趋势。就 ACR20 而言,在 FAS 中,在第 16 周时在 75mg、150mg、390mg 苏金单抗及安慰剂中分别观察到 46.9%、46.5%、53.7% 及 36% 应答 (图 2A 及表 6),而在第 16 周时,在高风险亚群中观察到 48.8%、57.6%、58.1% 及 41.0% 应答 (图 2B 及表 6)。类似地,在第 16 周及第 52 周时,在高风险亚群中观察到应答比率与 FAS 相比有所增大,且其他变量 (例如 ACR50/70 (表 6)、DAS28-CRP (表 7) 及 HAQ[®] (数据未显示)) 也是如此。

[0343] 第 16 周及第 52 周时 FAS、高风险 RA 患者及非高风险 RA 患者中的 ACR20/50/70% 及 DAS28-CRP 应答的总结提供于表 6 (ACR) 及表 7 (DAS28-CRP) 中。第 16 周时高风险 RA 患者及非高风险 RA 患者中的 ACR20/50/70% 及 DAS28-CRP 应答的图形描述提供于图 8A 及 8B 中。

[0344]

ACR 应答						
第 16 周		安慰剂	25 mg	75 mg	150 mg	300 mg
FAS	ACR20	18/50 (36.0%)	18/53 (34.0%)	23/49 (46.9%)	20/43 (46.5%)	22/41 (53.7%)
	ACR50	3/50 (6.0%)	8/53 (15.1%)	9/49 (18.4%)	9/43 (20.9%)	7/41 (17.1%)
	ACR70	0/50 (0.0%)	4/53 (7.5%)	1/49 (2.0%)	2/43 (4.7%)	2/41 (4.9%)
高风险 RA 患者亚群	ACR20	16/39 (41.0%)	15/44 (34.1%)	21/43 (48.8%)	19/33 (57.6%)	18/31 (58.1%)
	ACR50	2/39 (5.1%)	7/44 (15.9%)	8/43 (18.6%)	8/33 (24.2%)	5/31 (16.1%)
	ACR70	0/39 (0.0%)	3/44 (6.8%)	1/43 (2.3%)	2/33 (6.1%)	1/31 (3.2%)
非高风险 RA 患者亚群	ACR20	2/11 (18.2%)	3/9 (33.3%)	2/6 (33.3%)	1/10 (10.0%)	4/10 (40.0%)
	ACR50	1/11 (9.1%)	1/9 (11.1%)	1/6 (16.7%)	1/10 (10.0%)	2/10 (20.0%)
	ACR70	0/11 (0.0%)	1/9 (11.1%)	0/6 (0.0%)	0/10 (0.0%)	1/10 (10.0%)
第 52 周		安慰剂	25 mg	75 mg	150 mg	300 mg
FAS	ACR20	27/44 (61.4%)	18/45 (40.0%)	26/46 (56.5%)	26/43 (60.5%)	17/37 (45.9%)
	ACR50	17/44 (38.6%)	5/45 (11.1%)	13/46 (28.3%)	13/43 (30.2%)	5/37 (13.5%)
	ACR70	5/44 (11.4%)	2/45 (4.4%)	5/46 (10.9%)	4/43 (9.3%)	3/37 (8.1%)
高风险 RA 患者亚群	ACR20	22/33 (66.7%)	18/38 (47.4%)	20/40 (50.0%)	24/33 (72.7%)	12/28 (42.9%)
	ACR50	14/33 (42.4%)	4/38 (10.5%)	11/40 (27.5%)	13/33 (39.4%)	5/28 (17.9%)
	ACR70	5/33 (15.2%)	2/38 (5.3%)	4/40 (10.0%)	10/33 (30.3%)	2/28 (7.1%)
非高风险 RA 患者亚群	ACR20	5/11 (45.5%)	3/7 (42.9%)	3/6 (50.0%)	3/10 (30.0%)	4/9 (44.4%)
	ACR50	3/11 (27.3%)	1/7 (14.3%)	2/6 (33.3%)	1/10 (10.0%)	3/9 (33.3%)
	ACR70	0/11 (0.0%)	1/7 (14.3%)	1/6 (16.7%)	0/10 (0.0%)	1/9 (11.1%)

[0345] 表 6 :在 FAS、高风险 RA 患者和非高风险 RA 患者中在第 16 周和第 52 周的 ACR 应答 (LOCF)

[0346]

DAS28-ESR 相对于基线的中值变化					
第 16 周	安慰剂	25 mg	75 mg	150 mg	300 mg
FAS	-0.97	-0.84	-1.40	-1.23	-1.38
高风险 RA 患者亚群	-1.00	-0.65	-1.22	-1.81	-1.23
非高风险 RA 患者亚群	-0.88	-1.17	-1.33	-0.27	-0.77
第 52 周	安慰剂	25 mg	75 mg	150 mg	300 mg
FAS	-1.68	-1.31	-1.51	-2.19	-1.33
高风险 RA 患者亚群	-2.00	-1.33	-1.51	-2.87	-1.36
非高风险 RA 患者亚群	-1.07	-1.11	-1.40	-1.43	-1.29

[0347] 表 7: 第 16 周及 52 周时 FAS、高风险 RA 患者及非高风险 RA 患者相对于基线的 DAS28-ESR 的中值变化。

[0348] 注意,对于表 6 及 7 而言,第 52 周的数据由初始分配的治疗来呈现。在第 16 周时开始对 ACR20 无应答者(及所有安慰剂患者)进行滴定。18/45 “初始”25mg 患者仍接受 25mg,而 27 名患者剂量上升滴定(up-titrate)至 150mg。同样,23/46 “初始”75mg 患者仍接受 75mg,而 23 名患者剂量上升滴定至 150mg。20/43 “初始”150mg 患者仍接受 150mg 且 23 名患者剂量上升滴定至 300mg。将所有 44 名“初始”安慰剂患者转换为 150mg 且所有“初始”300mg 患者仍接受 300mg。

[0349] 如可自表 6 及 7 以及图 8A 及 8B 所见,与非高风险 RA 患者相比,高风险 RA 患者通常展示对 IL-17 抑制的改进应答。比较第 16 周时高风险 RA 患者与非高风险 RA 患者之间的 ACR20%及 ACR50%应答(表 6 及图 8A),可在高风险 RA 患者中观察到对由苏金单抗的 IL-17 抑制产生应答的剂量应答。在第 16 及 52 周时高风险 RA 患者中的 DAS28-CRP 评分中观察到类似剂量应答(表 7 及图 8B)。此外,与非高风险 RA 患者中观察到的 ACR20%应答相比,在高于 25mg 的所有苏金单抗剂量下第 16 周时高风险 RA 患者亚群中的 ACR20%应答

得以改进（表 6 及图 8A）。另外，第 16 及 52 周时经 150mg 苏金单抗治疗的高风险 RA 患者中的 ACR50/70% 应答比经相同苏金单抗剂量治疗的非高风险 RA 患者中的 ACR50/70% 应答高。第 16 周时 150mg 苏金单抗与第 52 周时所有剂量的苏金单抗的 DAS28-CRP 评分中观察到类似结果（表 7 及图 8B）。

[0350] 实施例 3：具有升高基线 CRP 的患者受益于苏金单抗

[0351] 实施例 3.1- 研究设计

[0352] 在患有 RA 且与安慰剂相比经不同剂量的苏金单抗治疗的患者中通过基线高灵敏度 (hs)CRP 水平评估第 16 周时 DAS28 及 ACR 应答的剂量 - 应答关系。

[0353] 如前文所述，在研究 CAIN457F2201 中，使接受甲氨蝶呤治疗的成人 RA 患者 (n = 237) 随机化以每月接受 25mg、75mg、150mg、300mg 苏金单抗或安慰剂的皮下注射。通过不同基线 hsCRP 水平 ($\geq 0\text{mg/L}$ 、 $\geq 10\text{mg/L}$ 、 $\geq 20\text{mg/L}$ 及 $\geq 30\text{mg/L}$) 评定第 16 周时 DAS28 及 ACR 应答的剂量关系。

[0354] 实施例 3.2- 结果

[0355] 人口统计学及基线特征在所有群组中相当。在接受 75mg、150mg、300mg 苏金单抗的患者群组中早在第 2 周即观察到 DAS28-CRP 快速减少。截至第 12 周，所述患者与那些接受安慰剂者相比达成 >1.2 的临床上有意义的 DAS28 减少 ($P < 0.05$)。所述应答持续直至第 16 周（表 8）。如表 8 及图 9 中所见，基于基线 hsCRP 水平，第 16 周时，与安慰剂或 25mg 及 75mg 苏金单抗群组相比，150mg 及 300mg 苏金单抗剂量组的 DAS28-CRP、ACR20 及 ACR50 应答存在剂量依赖性关系。直至第 20 周，苏金单抗的安全特性与安慰剂相当。大多数 AE 的严重性是轻微或中度且不导致研究药物停止。

[0356]

治疗	DAS28/ACR	CRP ≥ 0	CRP ≥ 10	CRP ≥ 20	CRP ≥ 30
	N	53	25	11	6
25mg 苏金单抗	DAS28	-1.08	-1.24	-1.46	-1.03

[0357]

	ACR20, %	34	32	36	17
	ACR50, %	15	17	19	17
	N	49	27	17	10
75mg 苏金单抗	DAS28	-1.40	-1.50	-1.22	-1.46
	ACR20, %	47	49	47	41
	ACR50, %	19	19	12	10
	N	43	20	15	11
150mg 苏金单抗	DAS28	-1.38	-2.05	-2.13	-2.09
	ACR20, %	46	60	67	62
	ACR50, %	20	28	31	17
	N	41	19	10	6
300mg 苏金单抗	DAS28	-1.30	-1.51	-2.01	-2.21
	ACR20, %	54	64	81	86
	ACR50, %	17	19	39	67
	N	50	26	16	12
安慰剂	DAS28	-0.83	-0.72	-0.47	-0.67
	ACR20	0.36	0.31	0.30	0.43
	ACR50	0.05	0.03	0.05	0.07

[0358] 表 8- 相对于基线处 CRP 水平,第 16 周时 DAS28-CRP、ACR20 及 ACR50 的剂量 - 应答关系。DAS28-CRP、ACR20、及 ACR50 数据由中值给出 ;N: 患者数量。“0” = 0mg/ml,“10” = 10mg/ml,“20” = 20mg/ml,“30” = 30mg/ml。

[0359] 结果表明,苏金单抗可快速降低疾病活跃度,在那些接受 150mg 或 300mg 且如由基线 hsCRP 水平证明具有高炎症负担的患者中观察到最大改进。这提示苏金单抗赋予 RA 患者益处,包括那些具有导致进行性疾病的高风险因子的患者。

[0360] 实施例 4 :建模及模拟 :风湿性关节炎诱导方案设计

[0361] 使用描述纵向数据的 PK/PD 方法对苏金单抗剂量 / 方案、苏金单抗血浆浓度及 ACR20 应答之间的关系进行建模。所述模型用于辅助苏金单抗治疗类风湿性关节炎的 III 期试验的设计。

[0362] 实施例 4.1- 方法

[0363] 苏金单抗药物动力学的建模

[0364] 对于药物动力学 (PK) 模型 (图 10) 而言,汇集不同临床研究 (CAIN457A1101、CAIN457A2101、CAIN457A2102、CAIN457A2103、CAIN457A2104、CAIN457A2206、CAIN457A2208、CAIN457A2209 及 CAIN457F2201) 的数据。具有两室模型的群体方法用于描述苏金单抗 PK。估算群体参数及其个体间差异。所述参数是 :分布体积 $V_1 = 2.96L$ 且 $V_2 = 2.52L$,第一体积的一级清除率 $CL = 0.169L/\text{日}$,室间 交换系数 $Q = 0.784L/\text{日}$,且皮下施用的吸收率及绝对生物利用度分别是 $KA = 0.1921/\text{日}$ 及 $F = 76\%$ 。体重鉴别为关于苏金单抗清除率及体积的共变量。

[0365] 在安慰剂及苏金单抗治疗组中 ACR20 应答者率的建模

[0366] 对于甲氨蝶呤应答不足的患者 ACR20 建模数据 (表 9) 而言,使用两个临床研究 (CAIN457A2101 及 CAIN457F2201) 的数据。使用安慰剂及经治疗群组的浓度 - 应答者可能性方法对 ACR20 应答者比率进行建模。假设安慰剂及经治疗群组的 ACR20 应答比率单调递增直至第 16 周。单调递增曲线取决于时间的对数及苏金单抗浓度的平方根。针对安慰剂及经治疗群组以两个步骤对第 4 周 (第 29 天)、第 8 周 (第 57 天)、第 12 周 (第 86 天) 及第 16 周 (第 113 天) 时观察的 ACR20 (LoCF) 进行建模。

[0367] 安慰剂群组的 ACR20 时间特性模型

[0368] 安慰剂群组中的第 j 名患者在时间 t_i ($i = 1, 2, 3, 4$ 表示第 4、8、12 及 16 周) 时观察的 ACR20 写成 :

[0369] $ACR20_{0j}(t_i) \sim \text{二项式}(1, p_0(t_i))$

[0370] $\text{Logit}(p_0(t_i)) = \alpha + \beta \log(t_i)/\log(t_4)$ 。

[0371] 因此,第 16 周时安慰剂群组中的 ACR20 应答比率的分对数 (logit) 是 $\alpha + \beta$ 且时间 0 时其是 $-\infty$,其对应于 0 时刻时有应答的可能性为 0 的情形。

[0372] 经苏金单抗治疗的群组的 ACR20 时间特性模型

[0373] 经苏金单抗治疗群组中的第 j 名患者在时间 t_i 时观察的 ACR20 写成 :

[0374] $ACR20_j(t_i) \sim \text{二项式}(1, p(t_i))$

[0375] $\text{Logit}(p(t_i)) = \text{Logit}(p_0(t_i)) + \gamma(t_i)h(\text{conc}_j(t_i))$,其中 $h()$ 是个体模型预测浓度的平方根。此处, γ 是在时间 t_i 时 ACR20 应答者比率对浓度的灵敏度变化。

[0376] $\gamma(t_i) = \gamma_0 \log(t_i)/\log(t_4)$ 。

[0377] 因此,通过 $\gamma(t_i)h(\text{conc}_j(t_i))$ 描述苏金单抗的效应。与安慰剂时间效应相同,函数形式 γ 经选择为研究天数的对数,换言之,假设以 $h(\text{conc})$ 表示的累积比数(proportional odd)。

[0378] 使用通用估算方程方法进行评估且假设观察到的 ACR20 应答的患者内关联具有复合对称性。

[0379] 实施例 4.2- 结果

[0380] 实施例 4.2.1-PK 建模结果

[0381] 如图 10 中可见,该模型预测,使用静脉内或皮下诱导方案与无诱导方案相比可达成更高苏金单抗血浆浓度。此外,该模型进一步预测,使用在第 0、2 及 4 周时静脉内递送的 10mg/kg 苏金单抗的诱导方案可比使用在第 0、1、2、3 及 4 周时皮下递送的 300mg 苏金单抗的诱导方案提供更高的苏金单抗血浆浓度(及在更快速率下)。经建模的皮下及静脉内诱导方案与无诱导方案的给药方案相比提供改进的应答。

[0382] 实施例 4.2.4-ACR20 模拟结果

[0383] ACR20 应答者建模的结果提供于表 9 中。ACR20 模拟预测,与无诱导方案(35%)相比,使用静脉内(63%)或皮下(57%)诱导方案可达成更大 ACR20 应答比率。此外,该模型进一步预测,使用在第 0、2 及 4 周时静脉内递送的 10mg/kg 苏金单抗的诱导方案可比使用在第 0、1、2、3 及 4 周时皮下递送的 300mg 苏金单抗的诱导方案提供更大 ACR20 应答比率。经建模的皮下及静脉内诱导方案与无诱导方案的给药方案相比提供改进的应答。

[0384]

诱导策略	诱导剂量-方案	第 4 周时 ACR20 应答, 具有 95%的置信区间
无诱导	每 4 周皮下施用 300 mg	35% (27-46)
使用皮下给药的诱导	在第 0、1、2、3 及 4 周时皮下施用 300 mg/kg, 之后每 4 周皮下施用 300 mg	57% (41 -76)
使用静脉内给药的诱导	在第 0、2 及 4 周时静脉内施用 10 mg/kg, 之后每 4 周皮下施用 300 mg	63% (47 -81)

[0385] 表 9- 模拟的 ACR20 应答者比率。

[0386] 实施例 5 :在活跃性强制性脊柱炎的治疗中苏金单抗显示好的安全性和功效

[0387] 实例 5、1- 研究设计 CAIN457A2209

[0388] CAIN457A2209 是患有中度至严重 AS 的患者中的 II 期、多中心、随机、双盲、平行组、安慰剂对照概念验证研究。研究群体是年龄为 18 至 65 岁的患者,其根据经修改的纽约标准诊断有 AS,背部疼痛及夜间疼痛评分 ≥ 4 (0 至 10 分标度, BASDAI 评分 ≥ 4 (0 至 10 分标度,且对当前或先前以最大推荐剂量施用至少 3 个月的至少一种 NSAID 应答不足。先前使用 TNF- $\leq \alpha$ 阻断剂的患者可在经过适当的药物洗脱期后被招募。在研究期间使患者继续同时接受稳定剂量的 NSAIDS、甲氨蝶呤(MTX)、柳氮磺吡啶(sulphasalazine)及泼尼松龙的治疗。然而,排除具有活跃性结核的迹象的患者。

[0389] 使三十(30)名患者以 4:1 比率随机化以接受间隔 3 周给予两剂 10mg/kg 静脉内苏

金单抗 (AIN457) 或静脉内安慰剂的输注。将跟踪患者的安全性直至第 28 周。进行 AIN457 及安慰剂的第 6 周 ASAS20 应答比率的贝叶斯 (Bayesian) 分析。将应答比率的事前分布指定为 β 分布且假设每一群组中观察到的应答者数量是二项式分布。使用来自 AS 的抗 TNF α 治疗的 8 个随机化安慰剂对照试验综合分析 (meta-analysis) 的安慰剂应答比率的预测分布作为安慰剂应答比率的事前分布。此事前分布等效于在 43 名患者中观察到 11 名应答者 (即应答比率为 26%)。弱的事前分布用作活性应答比率 (等效于 1.5 名中的 0.5 名应答者)。

[0390] 主要终点是第 6 周时达成国际强直性脊柱炎学会评定 (Assessment of Spondylo Arthritis International Society) (ASAS) 20 应答的患者的比例。

[0391] 实施例 5.2- 结果

[0392] 人口统计学及基线特征在各群组之间相当。经苏金单抗治疗的患者的基线平均 (SD) BASDAI 是 7.1 (1.4) 且安慰剂治疗的患者是 7.2 (1.8)。接受安慰剂的 3 名患者及接受 AIN457 的 2 名患者在主要终点之前停止研究,这主要是由于治疗效果不令人满意。1 名患者由于随机化后违反协议而其功效数据不可用。在第 6 周时,进入功效分析的 23 名苏金单抗治疗患者中的 14 名达成 ASAS20 应答,而对 6 名安慰剂治疗患者中的 1 名达成 (61% 比 17%, 阳性治疗差异的可能性 = 99.8%, 置信区间 11.5%、56.3%)。苏金单抗治疗患者的 ASAS40 及 ASAS5/6 应答分别是 30% 及 35%, 且平均 (范围) BASDAI 变化是 -1.8 (-5.6 至 0.8)。在大多数 ASAS20 应答者中,苏金单抗在一周的治疗内诱导应答。药物动力学特性如针对 IgG1mAb 所预期且与给予用于其他适应症的苏金单抗相当。

[0393] 此研究的主要终点被达到,因为在第 6 周时苏金单抗比安慰剂诱导显著更高的 ASAS20 应答。此研究群体中未注意到早期安全信号。此处提供的中期数据表明,苏金单抗可用于治疗活跃性强直性脊椎炎。

[0394] 实施例 6: 苏金单抗在 24 周多中心、双盲、随机化、安慰剂对照试验中减轻牛皮癣性关节炎的体征和症状

[0395] 实施例 6.1- 研究设计及人口统计学

[0396] 以 2:1 分配 42 名患有满足 CASPAR 标准的牛皮癣性关节炎 (PsA) 的患者,使其接受两次间隔三周给予的苏金单抗 (10mg/kg) 或安慰剂注射。主要功效终点是第 6 周时与安慰剂接受者相比活跃性 ACR20 应答者的比例 (单侧 p 值 < 0.1)。按照方案,不计算遗漏数据 (释放值按遗漏值处理)。

[0397] 25 名 (89%) 接受苏金单抗的患者及 10 名 (71%) 接受安慰剂的患者完成该研究。由于违反协议,5 名患者被排除出功效分析 (4 名接受苏金单抗及 1 名接受安慰剂)。3 名 (11%) 接受苏金单抗的患者及 4 名 (29%) 接受安慰剂的患者因无功效或撤回同意书而过早停止。在各群组之间平衡针对年龄、性别及参数的人口统计学及基线特征,包括平均 (SD) SJC (苏金单抗对安慰剂): 8.3 (5.6) 对 9.5 (5.4)、TJC 23.5 (19.4) 对 22.6 (11.0)、DAS28 4.8 (1.2) 对 4.8 (1.2)、MASES 3.0 (4.1) 对 3.4 (2.3)。共存牛皮癣、事前 TNFi 暴露及与 DMARDs 联合给药的患者在接受苏金单抗的患者中存在 23 名 (98%)、11 名 (46%) 及 21 名 (88%) 及在接受安慰剂的患者中存在 11 名 (89%)、5 名 (38%) 及 10 名 (70%)。

[0398] 实施例 6.2- 结果

[0399] 第 6 周时接受苏金单抗的患者的 ACR20 应答比率是 39% (9/23), 而接受安慰剂的

为 23% (3/13) ($P = 0.27$)。第 12 周时利用苏金单抗对安慰剂的 ACR20 应答比率分别是 39% (9/23) 对 15% (2/13), 且第 28 周时是 43% (10/23) 对 18% (2/11)。第 6 周时接受苏金单抗对安慰剂的 ACR50 及 ACR70 应答比率分别是 17% 对 8% 及 9% 对 0%。观察接受苏金单抗第 6 周时与基线相比的 CRP 减少 (基线中值 [范围] 为 5.0 [0.3, 43.0] 对第 6 周时 3.0 [0.2, 15.2], 但未接受安慰剂 (基线 (3.9 [1.3, 39.7] 对第 6 周时 5.0 [0.8, 29.6]))。针对 ESR 观察到类似减少, 且急性期参数的减少维持到第 28 周。苏金单抗对比安慰剂的不良事件 (AE) 的整体比率相当: 26 (94%) 对 11 (79%)。接受苏金单抗时发生一种严重不良事件 (手蜂窝织炎), 且研究者未怀疑其与研究药物相关。在 4 名苏金单抗患者中报告七例严重 AE (腱断裂 / 腕管症候群 / 蜂窝织炎、肥胖、跌落、乳癌 [在给药前确诊, 将其招募构成违反协议]) 且安慰剂患者报告 1 例严重 AE (多关节炎)。16 名 (57%) 接受苏金单抗的患者及 7 名 (50%) 接受安慰剂的患者报告感染。

[0400] 苏金单抗的安全特性总体上是有利的。尽管主要终点未达到, 但相当大比例的患者显示直至第 28 周临床评分及急性期参数快速且持续改进。朝向有益临床效果的趋势支持设计临床试验以评定临床效能的想法。

[0401] 实施例 7- 苏金单抗的药物动力学信息 (PK)

[0402] 基于从各种研究获得的数据 (包括上述实施例中讨论的数据), 获得苏金单抗的以下 PK 信息 (表 10)。

[0403]

实验	诱导																				
	体重 90 kg 的人在第三剂 10 mg/kg 静脉内输注结束时的平均 $C_{\max}$ 为 401 $\mu\text{g/ml}$(患者间差异 30%-40%)																				
	维持 (每月皮下施用 75、150 或 300 mg)																				
	体重 75 kg 的人其平均稳态谷值浓度(患者间差异 30%) 9.4 $\mu\text{g/ml}$ (例如, 75 mg 剂量) 17.3 $\mu\text{g/ml}$(例如, 150 mg 剂量) 31 $\mu\text{g/ml}$ (例如, 300 mg 剂量) 稳态下 $AUC \tau$ 的范围: 314 $\text{mg}\times\text{日/L}$ (例如, 75 mg 剂量) 628 $\text{mg}\times\text{日/L}$ (例如, 150 mg 剂量) 1256 $\text{mg}\times\text{日/L}$(例如, 300 mg 剂量)																				
模拟	诱导																				
	体重 75 kg 的人在第一剂量后平均 $C_{\max}$ 为 240 $\mu\text{g/ml}$ 且第三剂静脉内输注后为 360 $\mu\text{g/ml}$, 在 10 周期间内维持谷值浓度高于 80 $\mu\text{g/ml}$。																				
	维持 (第 8 周开始每月皮下施用 75 mg、150 mg 或 300 mg)																				
	体重 75 kg 的人的平均稳态谷值浓度: 8.0 $\mu\text{g/ml}$ (例如, 75 mg 剂量) 17 $\mu\text{g/ml}$ (例如, 150 mg 剂量) 30 $\mu\text{g/ml}$ (例如, 300 mg 剂量) 稳态下 $AUC \tau$ ($\text{mg}\times\text{日/L}$) (q025和q975给出具有95%患者的AUC的范围): <table><tr><th>剂量</th><th>$Auc_{\text{平均值}}$</th><th>$AUC_{\text{中值}}$</th><th>AUC_{q025}</th><th>AUC_{q975}</th></tr><tr><td>75</td><td>331</td><td>30</td><td>128</td><td>657</td></tr><tr><td>150</td><td>661</td><td>618</td><td>257</td><td>1315</td></tr><tr><td>300</td><td>1323</td><td>1237</td><td>513</td><td>2629</td></tr></table>	剂量	$Auc_{\text{平均值}}$	$AUC_{\text{中值}}$	AUC_{q025}	AUC_{q975}	75	331	30	128	657	150	661	618	257	1315	300	1323	1237	513	2629
剂量	$Auc_{\text{平均值}}$	$AUC_{\text{中值}}$	AUC_{q025}	AUC_{q975}																	
75	331	30	128	657																	
150	661	618	257	1315																	
300	1323	1237	513	2629																	

[0404] 表 10 : 苏金单抗的实验和模拟药物动力学值

[0405] 另外, 已确定苏金单抗具有约 7 至 8 天的 T_{max} 及约 30 天的消除半衰期。此 PK 信息可用于设计用于治疗关节炎 (例如, RA, 例如高风险 RA) 的不同给药方案。使用此 PK 信息可递送与实施例中所用剂量不同剂量的 IL-17 拮抗剂 (例如, IL-17 结合分子 (例如 IL-17 抗体, 例如苏金单抗) 或 IL-17 受体结合分子 (例如 IL-17 受体抗体)) 或递送与实施例中所用相同剂量, 但是在与实施例中的时间点不同的时间点时提供。通过维持相同 PK 特性, 即使给药方案或剂量可变, 预计本领域技术人员也能够将 IL-17 拮抗剂 (例如, IL-17 结合分子 (例如 IL-17 抗体, 例如苏金单抗) 或 IL-17 受体结合分子 (例如 IL-17 受体抗体)) 用于治疗关节炎, 包括治疗高风险 RA 患者。

[0406] 实施例 8 : 包含 IL-17 拮抗剂的药物组合物 / 药物

[0407] 开始使用苏金单抗药品的制剂研究, 其目的是研发高强度的产品, 例如具有 150mg 苏金单抗的单位剂量的小瓶。四种基于蔗糖的制剂与不同的稳定剂 (甘露醇、甘氨酸、精氨酸盐酸盐) 的组合置于真实、加速及应激条件下的稳定性实验中达 12 个月 (表 11)。

[0408]

形式	AIN457 浓度	缓冲液	稳定剂/增积剂	表面活性剂	PH 值
冻干之前					
1	50 mg/mL	10 mM 组氨酸	90 mM 蔗糖	0.2%聚山梨醇酯 80	5.8
2	50 mg/mL	10 mM 组氨酸	20 mM 蔗糖, 60 mM 甘露醇	0.2%聚山梨醇酯 80	5.8
3	50 mg/mL	10 mM 组氨酸	70 mM 蔗糖, 20 mM 甘氨酸	0.2%聚山梨醇酯 80	5.8
4	50 mg/mL	10 mM 组氨酸	65 mM 蔗糖, 15 mM 精氨酸	0.2%聚山梨醇酯 80	5.8
冻干物重配之后					
1	150 mg/mL	30 mM 组氨酸	270 mM 蔗糖	0.06%聚山梨醇酯 80	5.8
2	150 mg/mL	30 mM 组氨酸	60 mM 蔗糖, 180 mM 甘露醇	0.06%聚山梨醇酯 80	5.8
3	150 mg/mL	30 mM 组氨酸	210 mM 蔗糖, 60 mM 甘氨酸	0.06%聚山梨醇酯 80	5.8
4	150 mg/mL	30 mM 组氨酸	195 mM 蔗糖, 45 mM 精氨酸	0.06%聚山梨醇酯 80	5.8

[0409] 表 11 - 包含在稳定性研究中的制剂

[0410] 将所有制剂以 3.6mL (20% 过充满) 填充于 6mL I 型玻璃小瓶中。用经 Flurotec® B2 涂覆的冻干构件塞封盖, 且使用常规冻干循环冻干 (表 12)。

[0411]

步骤	操作	时间 [小时:分钟]	架上温度	室压力
1	小瓶装载	视需要	20°C	环境
2	冷却	00:30	5°C	环境
3	5 °C 保持	03:00	5°C	环境
4	冷冻降温	01:24	5 °C 至 -37 °C	环境
5	冷冻保持	06:00	-37 °C	环境
6	室真空	00:10	-37 °C	0.2 毫巴
7	初始干燥升温	16:00	-37 °C 至 25 °C	0.2 毫巴
8	后续干燥	24:00	25 °C	0.2 毫巴
9	给小瓶加塞		25 °C	850±50 毫巴

[0412] 表 12 - 冻干循环条件

[0413] 在制剂中经由测定饼外观、pH、重配时间、由卡尔 - 费希尔 (Karl Fischer) 测得的残余水分、由 SE-HPLC 测得的聚集物及降解产物、在还原条件下由 SDS-PAGE 测得的杂质、由 LLS 测得的平均分子量、由 RP-HPLC 测得的降解产物及由脱胺 CEX 测得的理论活性监测苏金单抗稳定性。在与注射用水 3:1 重配后在初始时间点测定渗透压及、粘度 (表 13)。

[0414]

形式	制剂	渗透压 (mOsm/Kg)	粘度 (mPa·s)
1	270 mM 蔗糖	452	10.8
2	60 mM 蔗糖, 180 mM 甘露醇	388	10.3
3	210 mM 蔗糖, 60 mM 甘氨酸	440	10.5
4	195 mM 蔗糖, 45 mM 精氨酸	421	9.7

[0415] 表 13 - 给定制剂的渗透压和粘度

[0416] 渗透压值完全在高于 240mOsm/Kg 的 PhEur 接受标准的限制内且粘度结果在 10mPa×s 的可接受范围内。在真实温度条件下储存的样品的 12 个月稳定性数据指示具体不同稳定剂的制剂之间无纯度特性的差异。在储存时,冻干物饼的外观及 pH 在各制剂之间无显著差异,然而,含有甘露醇的制剂与其他制剂相比显示稍微更长的重配时间(6 分钟对 3 分钟)。水分含量自约 0.2%增大至 0.4%,与制剂无关(数据未显示)。由 SEHPLC 测得的聚集物自 0.9%增大至 1.4%,而降解产物低于定量限制(数据未显示)。AIN457 在储存后平均分子量仍为约 155kDa 而未变化。总 RP-HPLC 物质的起始含量是约 8.5%至 10%,在 5℃下储存 12 个月后显著增大至 14.6%(数据未显示)。应强调,所述含量自储存 1 个月起达到平台段。由脘胺 CEX 测得的 AIN457 活性保持于 98%至 99%(数据未显示)。在加速及应激温度条件下储存的样品的 6 个月稳定性数据揭示,就储存后最长重配时间(6 分钟对 3 分钟)、最高聚集产物含量及 RP-HPLC 降解产物的生成而言,含有蔗糖 + 甘露醇的制剂与其他制剂明显不同。在储存时,冻干物饼的外观及 pH 在各制剂之间无显著差异。在 40℃下储存 6 个月后,水分含量自约 0.2%增大至 0.6%至 0.7%,与组成无关(数据未显示)。含有蔗糖的制剂显示比另外含有甘露醇、甘氨酸及精氨酸的其他制剂略低的聚集程度(由 SE-HPLC 测得 5.2%对 5.8%至 6.8%)。对于所有制剂而言,降解产物皆低于定量限值(数据未显示)。AIN457 平均分子量在 40℃下储存 6 个月后保持约 160kDa 不变。在 40℃下储存 6 个月后,基于独立蔗糖的制剂或具有精氨酸盐酸盐的制剂的总 RP-HPLC 降解产物含量(达到 31.0%及 31.4%)略低于其他两种制剂(32.8%及 35.6%)(数据未显示)。由脘胺 CEX 测得的 AIN457 活性保持在 94%至 95%(数据未显示)。

[0417] 研究结果显示,在冻干之前以 50mg/mL 存在于 10mM 组氨酸、0.02%聚山梨醇酯 80(pH 5.8)中的基于 90mM 蔗糖的制剂是上市制剂的最合适候选者,上市制剂在用 1.0mL 注射用水 3:1 重配后包含 150mg/mL AIN457、30mM L-组氨酸缓冲剂(pH5.8)、270mM 蔗糖及 0.06%聚山梨醇酯 80。

[0001]

序列表

- <110> 诺华有限公司
H. 理查德斯
S. 姆珀福
K. 坦加维鲁
- <120> 使用IL-17拮抗剂治疗类风湿性关节炎的方法
- <130> 54388
- <140> 在此附随
<141> 在此附随
- <150> 61/410,533
<151> 2010-11-05
- <160> 17
- <170> PatentIn 3.3版
- <210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工
- <220>
<223> CDR1 = AIN457重链超变区1
- <400> 1

Asn Tyr Trp Met Asn
1 5

- <210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工
- <220>
<223> CDR2 = AIN457重链超变区2
- <400> 2

Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val Lys
1 5 10 15

[0002]

Gly

<210> 3
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDR3 = AIN457重链超变区3

<400> 3

Asp	Tyr	Tyr	Asp	Ile	Leu	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Ile	His	Tyr	Trp	Tyr	Phe
1				5					10					15	

Asp Leu

<210> 4
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDR1' = AIN457轻链超变区1

<400> 4

Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ala
1				5					10		

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDR2' = AIN457轻链超变区2

<400> 5

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

[0003]

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CDR3' = AIN457轻链超变区3

<400> 6

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr

1 5

<210> 7

<211> 381

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(381)

<400> 7

gag gtg cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gtc cag cct ggg ggg 48

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttt agt aac tat 96

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

tgg atg aac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aaa ggg ctg gag tgg gtg 144

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

gcc gcc ata aac caa gat gga agt gag aaa tac tat gtg ggc tct gtg 192

Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val

50 55 60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aac gcc aag aac tca ctg tat 240

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

[0004]

ctg caa atg aac agc ctg aga gtc gag gac acg gct gtg tat tac tgt 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gtg agg gac tat tac gat att ttg acc gat tat tac atc cac tat tgg 336
Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

tac ttc gat ctc tgg ggc cgt ggc acc ctg gtc act gtc tcc tca 381
Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 8
<211> 127
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

[0005]

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 9

<211> 327

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(327)

<400> 9

gaa att gtg ttg acg cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg 48
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt agc agc agc 96
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc 144
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

atc tat ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc cca gac agg ttc agt 192
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag 240
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag tat ggt agc tea ccg 288
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95

tgc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa cga 327
 Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 10

<211> 109

<212> PRT

<213> 智人

[0006]

<400> 10

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CDRI-x = AIN457重链超变区x

<400> 11

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn
1 5 10

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

[0007]

<213> 人工

<220>

<223> CDR2-x = AIN457重链超变区x

<400> 12

Ala	Ile	Asn	Gln	Asp	Gly	Ser	Glu	Lys	Tyr	Tyr
1				5					10	

<210> 13

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CDR3-x = AIN457重链超变区x

<400> 13

Cys	Val	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Asp	Ile	Leu	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Ile	His	Tyr
1				5				10						15	

Trp	Tyr	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly
				20		

<210> 14

<211> 711

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> CDS

<222> (1).. (708)

<400> 14

acc	atg	gaa	acc	cea	gcg	gag	ctt	ctc	ttc	ctc	ctg	cta	ctc	tgg	ctc	48
Thr	Met	Glu	Thr	Pro	Ala	Glu	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	
1				5				10						15		

cca	gat	acc	acc	gga	gaa	att	gtg	ttg	acg	cag	tct	cca	ggc	acc	ctg	96
Pro	Asp	Thr	Thr	Gly	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	
				20				25						30		

[0008]

tct ttg tct cca ggg gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln 35 40 45	144
agt gtt agc agc agc tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln 50 55 60	192
gct ccc agg ctc ctc atc tat ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile 65 70 75 80	240
cca gac agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr 85 90 95	288
atc agc aga ctg gag cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln 100 105 110	336
tat ggt agc tca ccg tgc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile 115 120 125	384
aaa cga act gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp 130 135 140	432
gag cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn 145 150 155 160	480
ttc tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu 165 170 175	528
caa tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp 180 185 190	576
agc acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr 195 200 205	624
gag aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser 210 215 220	672

[0009]

tcg ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tag 711
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 15
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 15

Thr Met Glu Thr Pro Ala Glu Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu
 1 5 10 15

Pro Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
 20 25 30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 35 40 45

Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 50 55 60

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile
 65 70 75 80

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 85 90 95

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 100 105 110

Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
 115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140

[0010]

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 16
<211> 783
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> CDS
<222> (1).. (780)

<400> 16
acc atg gaa ttg ggg ctg agc tgg gtt ttc ctt gtt gct att tta gaa 48
Thr Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu
1 5 10 15

ggc gtc cac tgt gag gtg cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gtc 96
Gly Val His Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
20 25 30

cag cct ggg ggg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc 144
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
35 40 45

ttt agt aac tat tgg atg aac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aaa ggg 192

[0011]

Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly	
50 55 60	
ctg gag tgg gtg gcc gcc ata aac caa gat gga agt gag aaa tac tat	240
Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr	
65 70 75 80	
gtg ggc tct gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aac gcc aag	288
Val Gly Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys	
85 90 95	
aac tca ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gtc gag gac acg gct	336
Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala	
100 105 110	
gtg tat tac tgt gtg agg gac tat tac gat att ttg acc gat tat tac	384
Val Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr	
115 120 125	
atc cac tat tgg tac ttc gat ctc tgg ggc cgt ggc acc ctg gtc act	432
Ile His Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr	
130 135 140	
gtc tcc tca gcc tcc acc aag ggc cca teg gtc ttc ccc ctg gca ccc	480
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro	
145 150 155 160	
tcc tcc aag agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg gtc	528
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val	
165 170 175	
aag gac tac ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tgg tgg aac tca ggc gcc	576
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala	
180 185 190	
ctg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc cta cag tcc tca gga	624
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly	
195 200 205	
ctc tac tcc ctc age age gtg gtg acc gtg ccc tcc age age ttg ggc	672
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly	
210 215 220	
acc cag acc tac atc tgc aac gtg aat cac aag ccc age aac acc aag	720
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys	
225 230 235 240	
gtg gac aag aga gtt gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc	768

[0012]

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255

cca ccg tgc cca taa
Pro Pro Cys Pro
260

783

<210> 17
<211> 260
<212> PRT
<213> 智人

<400> 17

Thr Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu
1 5 10 15

Gly Val His Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
20 25 30

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
35 40 45

Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr
65 70 75 80

Val Gly Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
85 90 95

Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr
115 120 125

Ile His Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr

[0013]

130	135	140	
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro			
145	150	155	160
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val			
	165	170	175
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala			
	180	185	190
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly			
	195	200	205
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly			
210	215	220	
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys			
225	230	235	240
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys			
	245	250	255
Pro Pro Cys Pro			
	260		

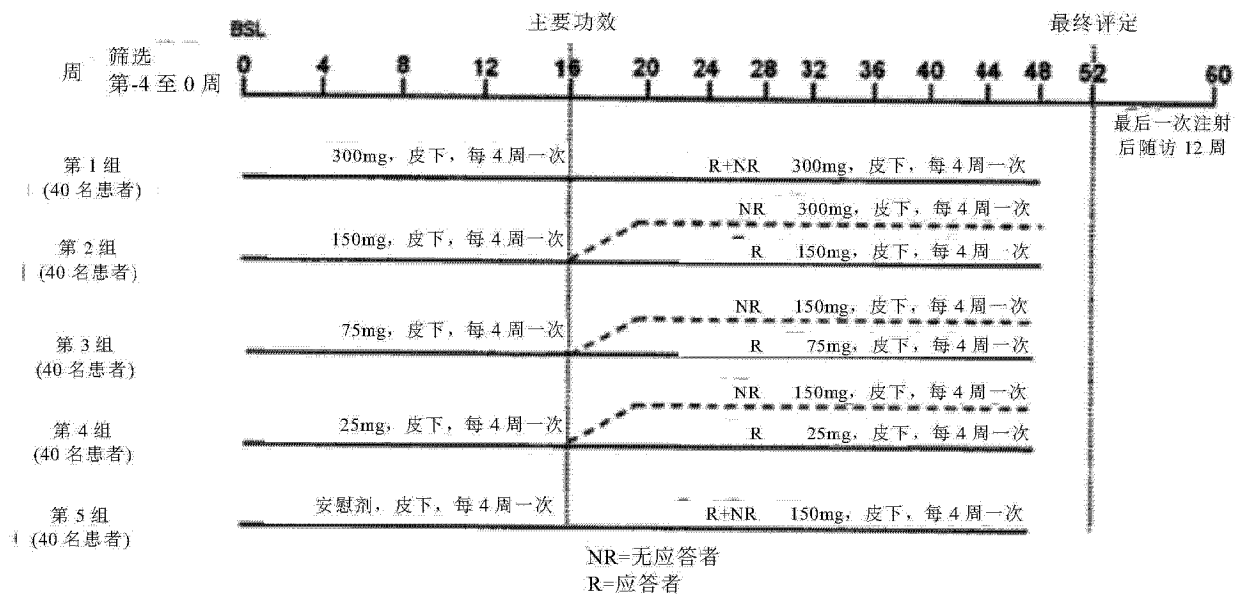


图 1

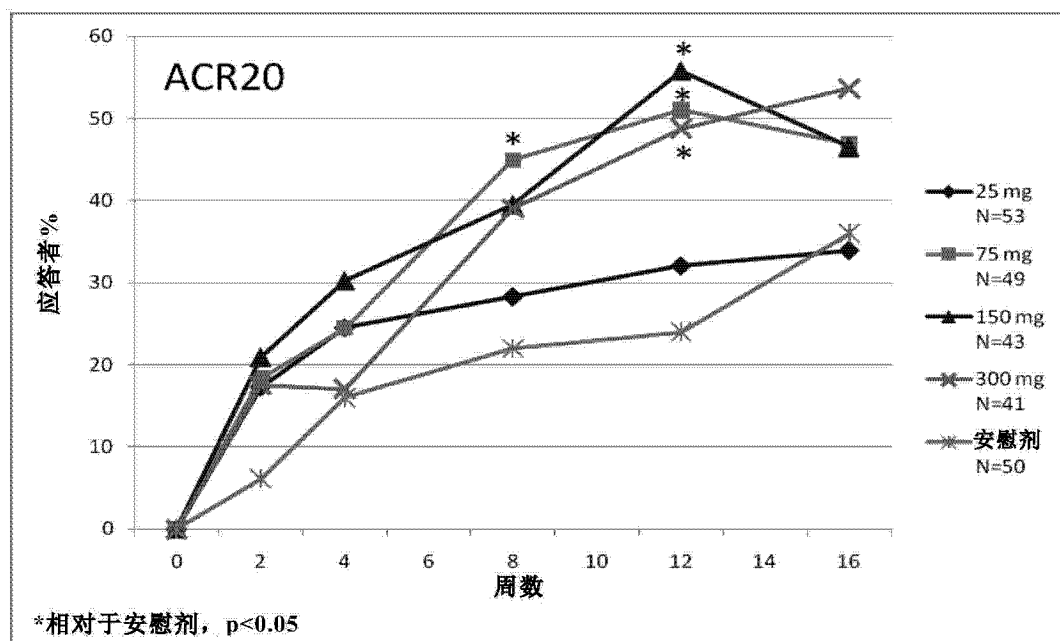


图 2A

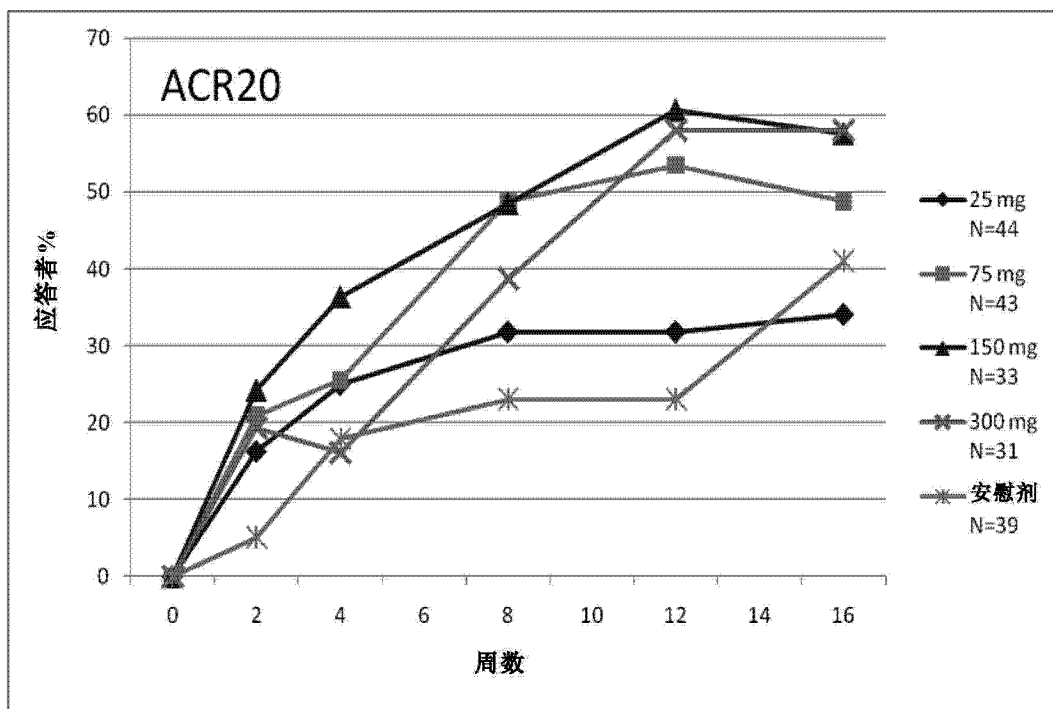


图 2B

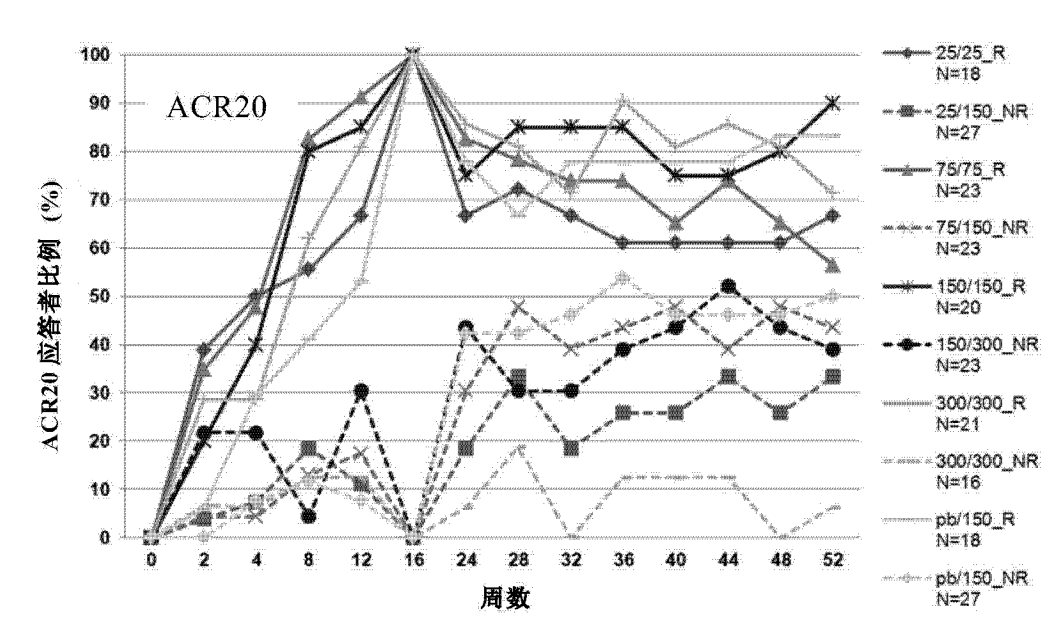


图 2C

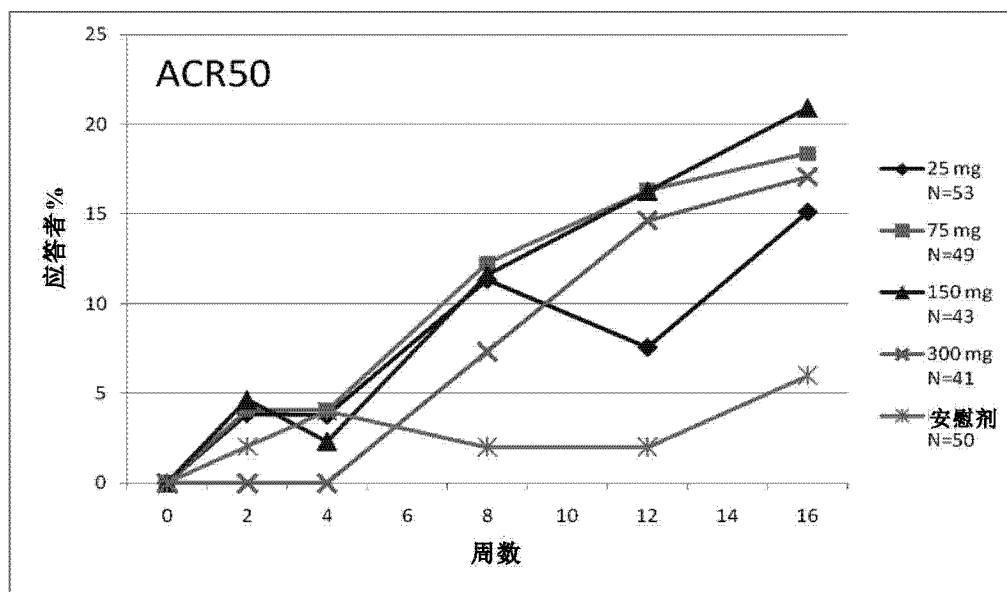


图 3A

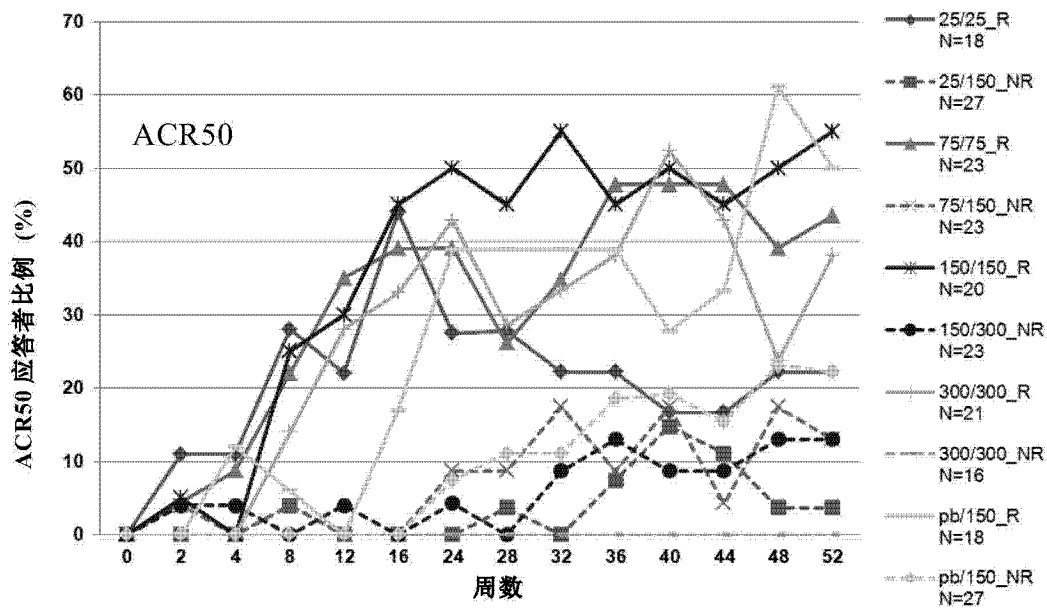


图 3B

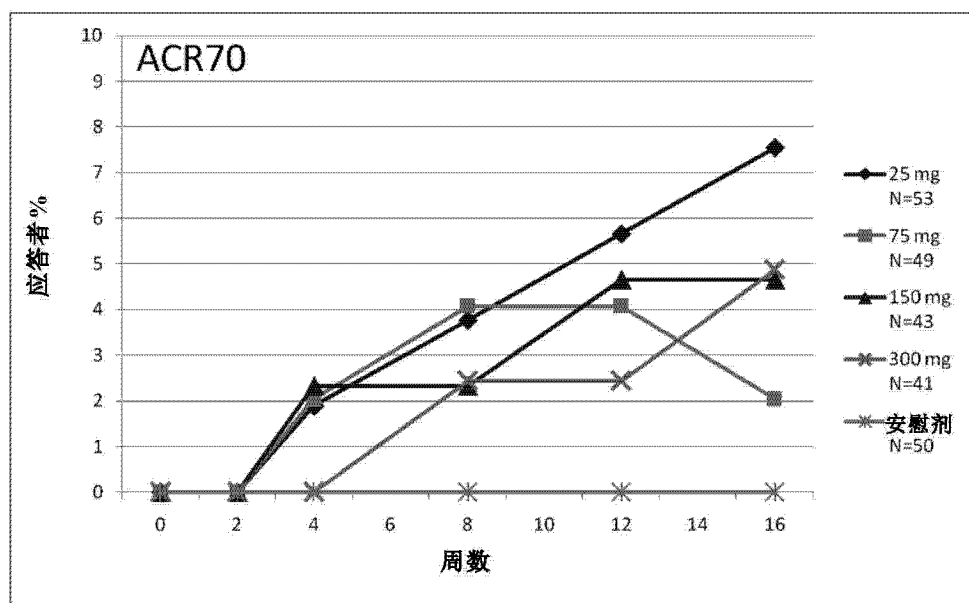


图 4A

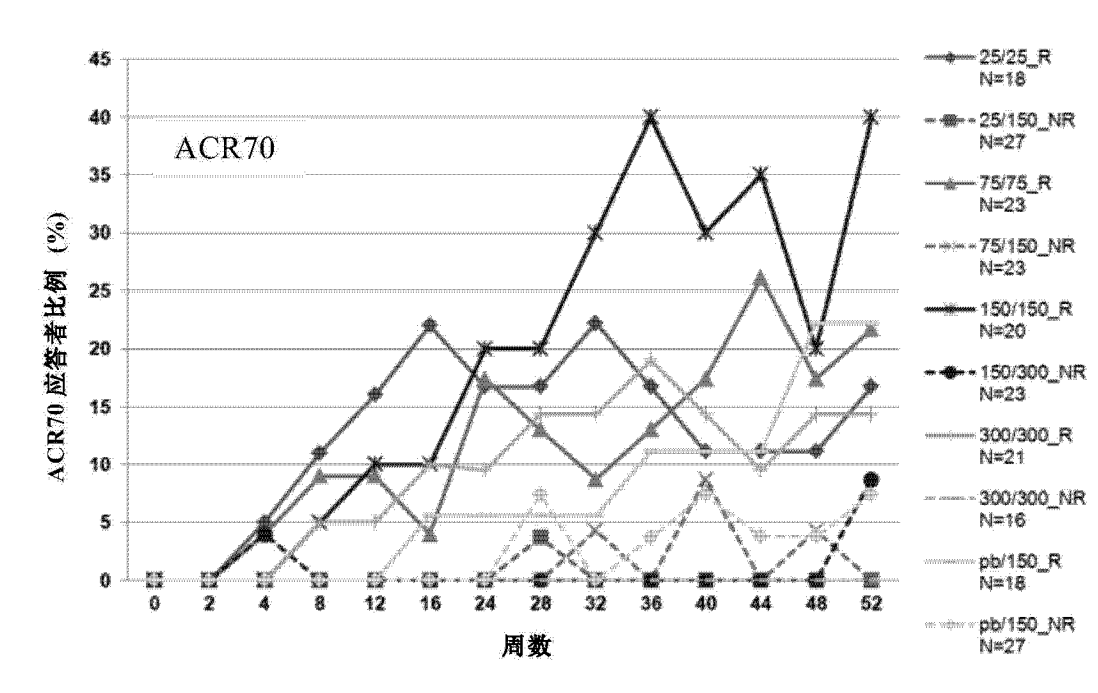


图 4B

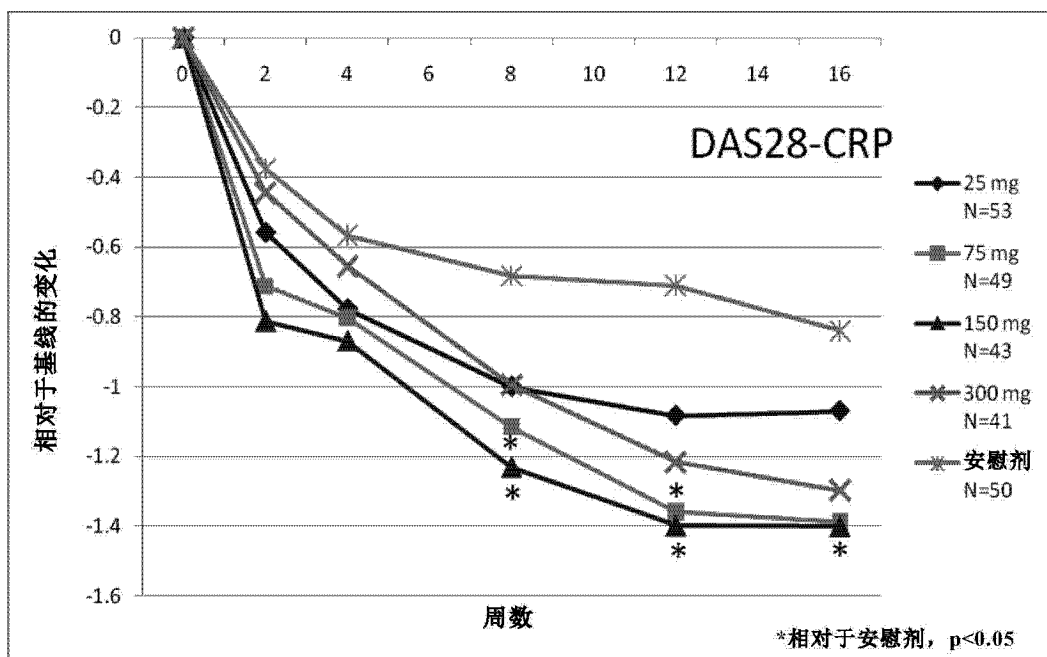


图 5A

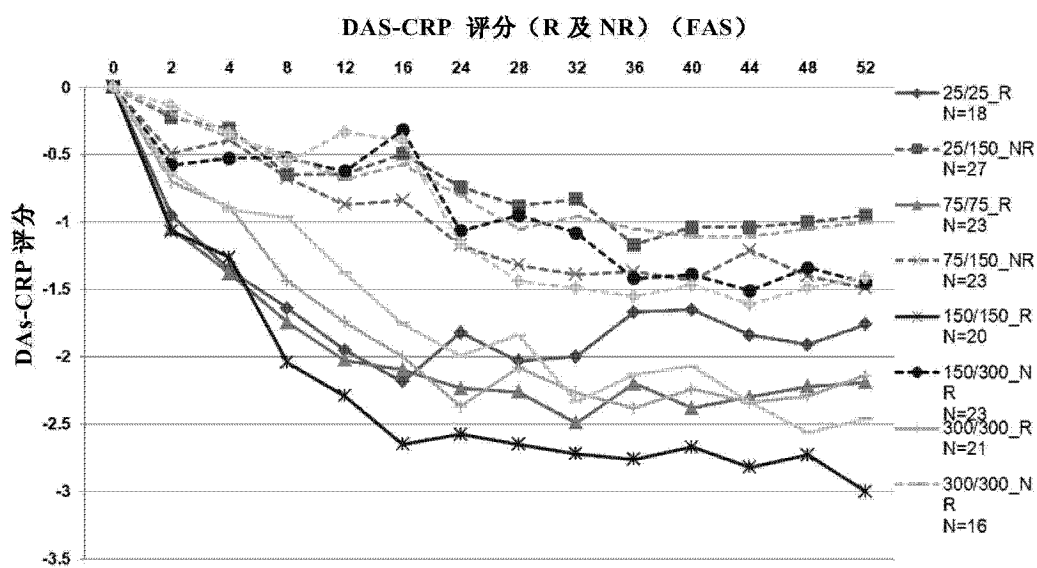


图 5B

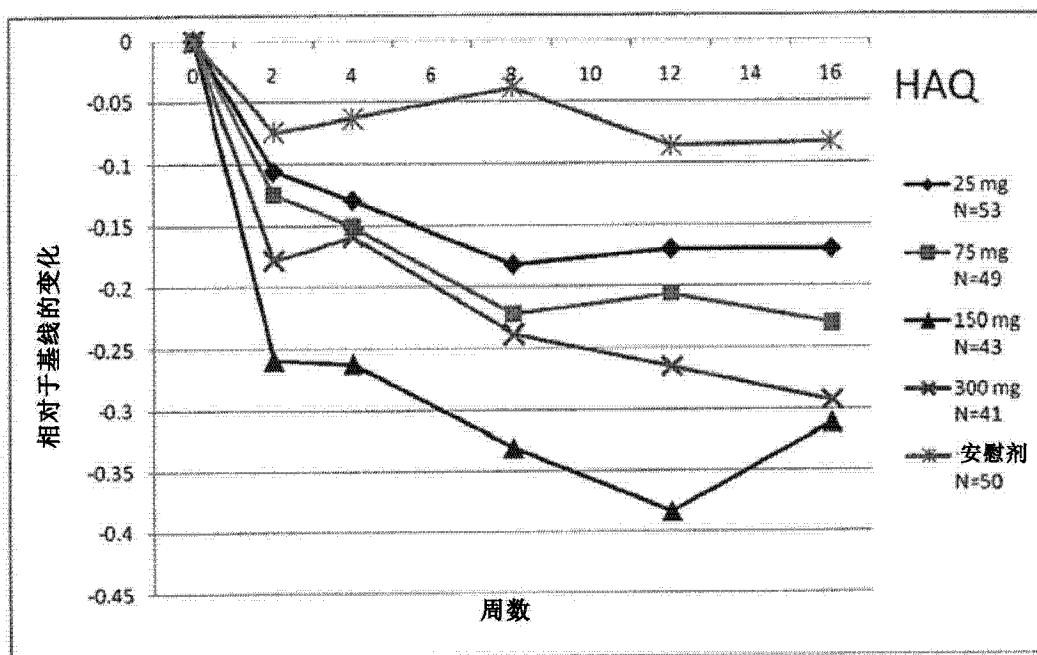


图 6A

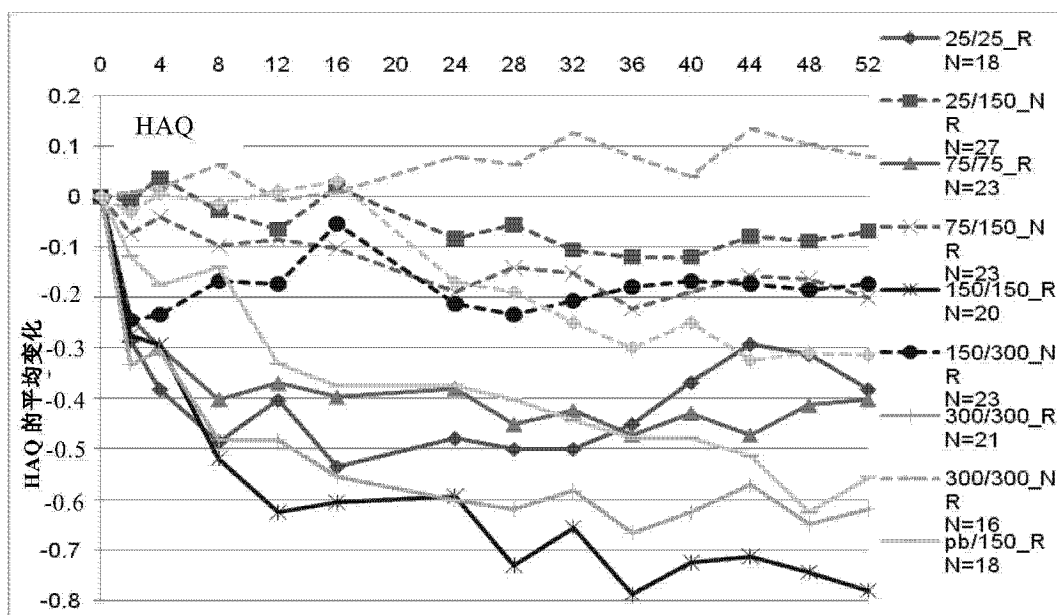


图 6B

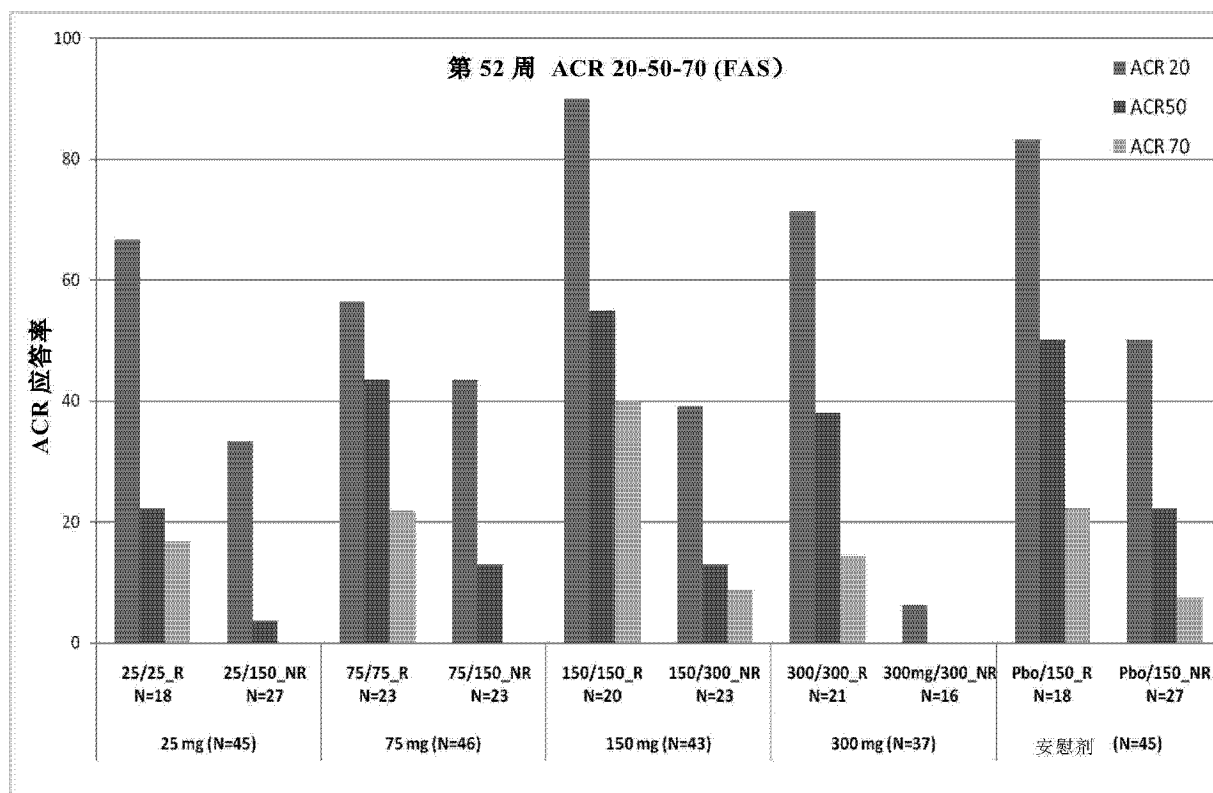


图 7

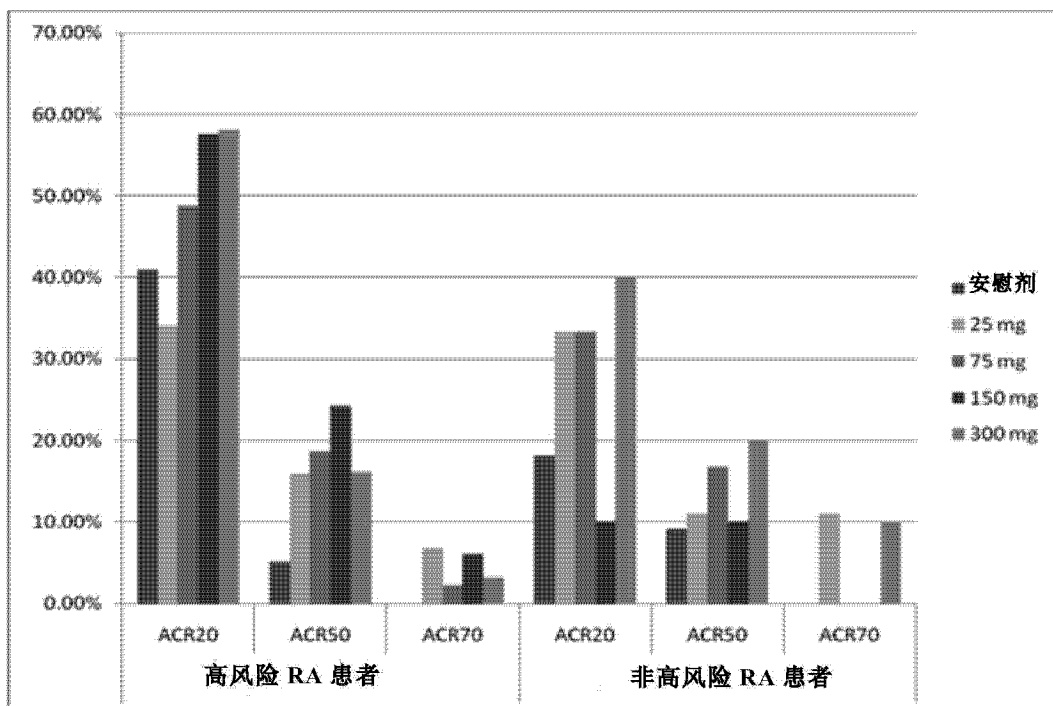


图 8A

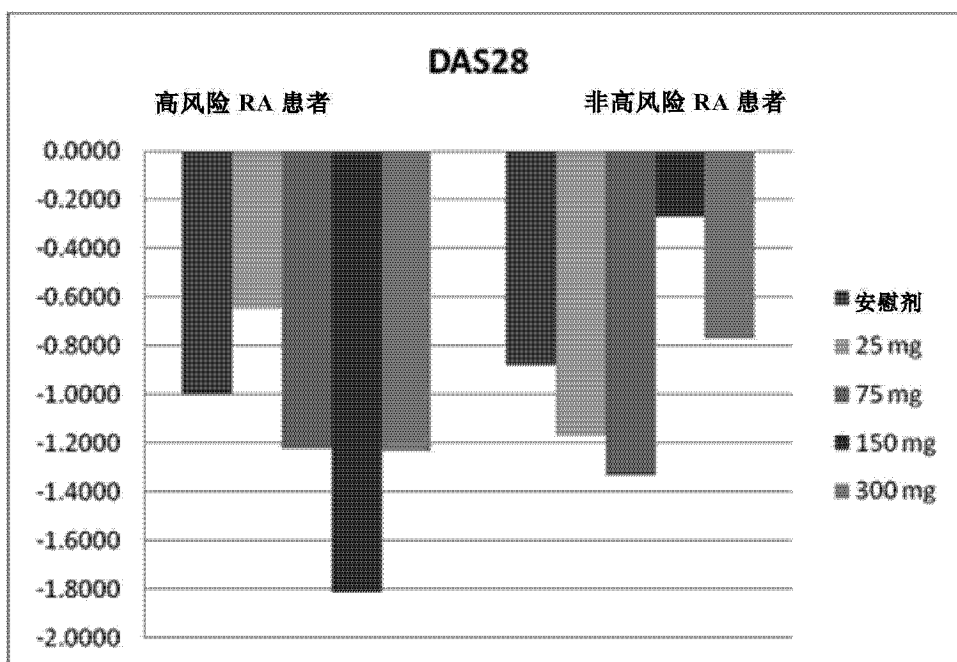


图 8B

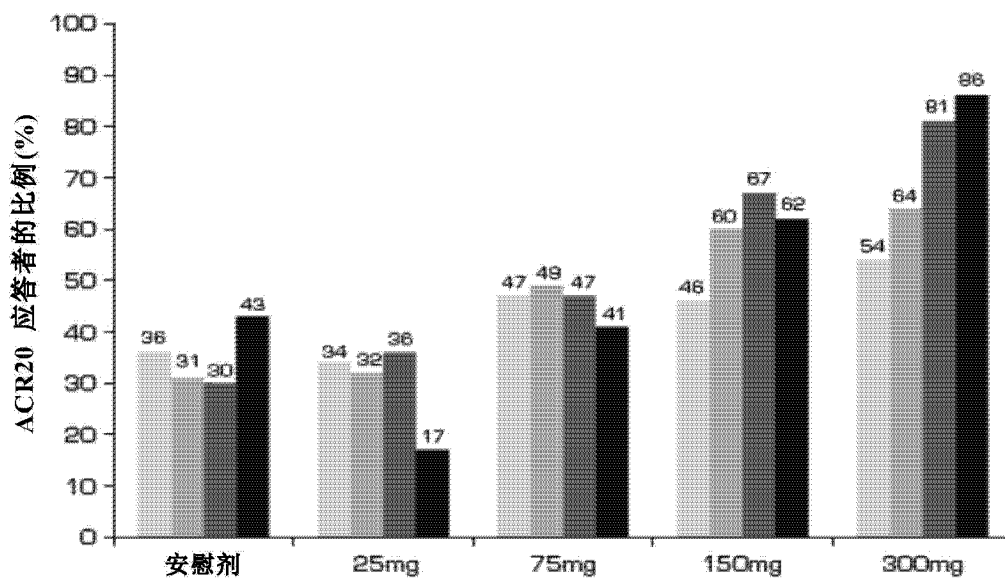


图 9

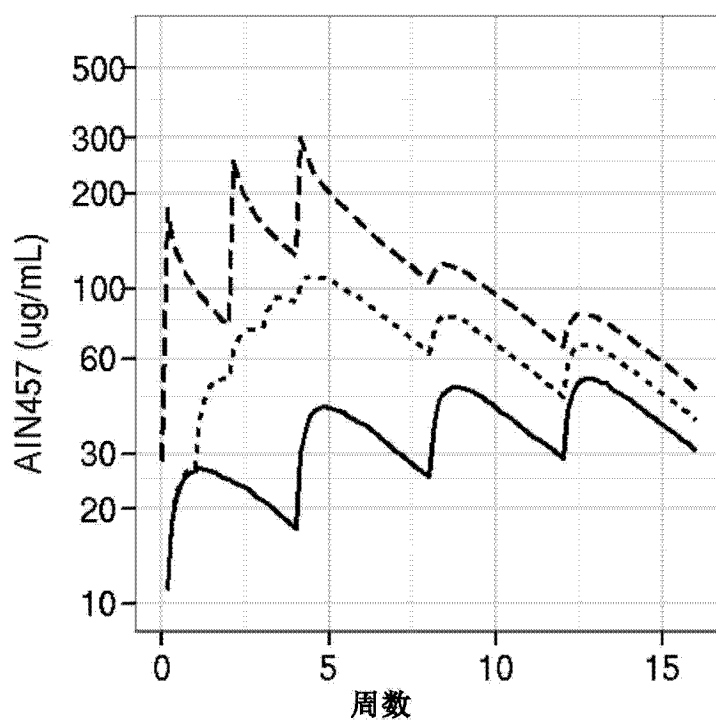


图 10

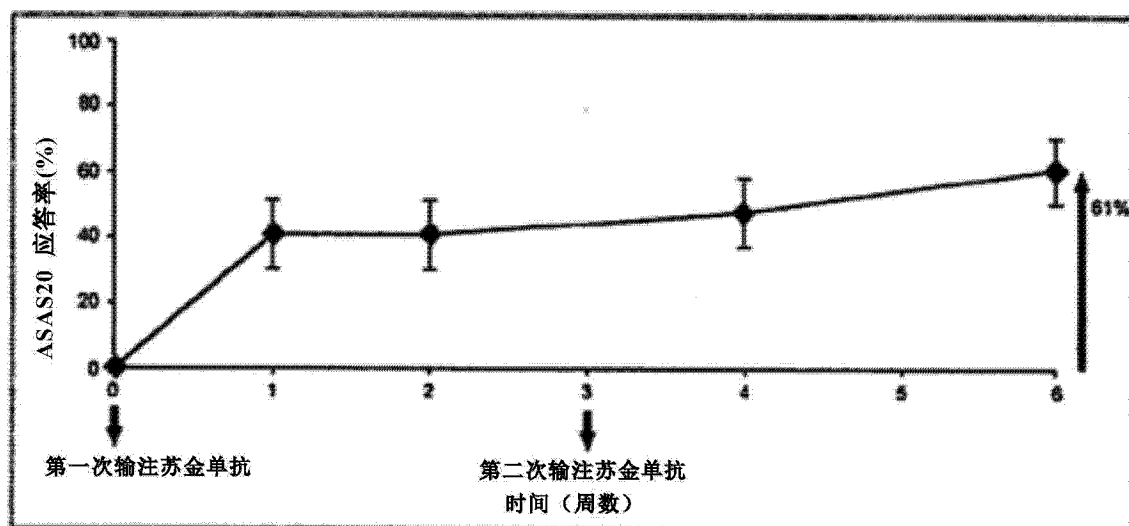


图 11