



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201347771 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：102114090

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 19 日

(51)Int. Cl.：

A61K39/395 (2006.01)

C07K16/24 (2006.01)

C12Q1/68 (2006.01)

G01N33/68 (2006.01)

C40B20/04 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/04/20 美國

61/636,062

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：貝克 史丹芬 BEK, STEPHAN (DE)；巴克 安德特 BRACHAT, ARNDT (DE)；
漢伯 渥夫甘 HUEBER, WOLFGANG (AT)；李亞莉 LI, YALI (CN)；汪盈 WANG,
YING (CN)；伊蘭斯基 羅曼 YELENSKY, ROMAN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：6 共 118 頁

(54)名稱

使用 I L - 1 7 拮抗劑治療關節黏連性脊椎炎之方法

METHODS OF TREATING ANKYLOSING SPONDYLITIS USING IL-17 ANTAGONISTS

(57)摘要

本發明係關於用於治療關節黏連性脊椎炎(AS)之新穎個人化療法及方法。特定言之，本發明係關於治療患有 AS 之患者的方法，其藉由基於該患者傾向於對接受 IL-17 拮抗劑治療具有有利反應而向該 AS 患者選擇性投與該 IL-17 拮抗劑，例如 IL-17 抗體，諸如塞庫金單抗(secukinumab)。本文中亦揭示適用於預測患有 AS 之患者將對接受 IL-17 拮抗劑(例如 IL-17 抗體，諸如塞庫金單抗)治療有反應之可能性的診斷方法及可傳送資訊形式。

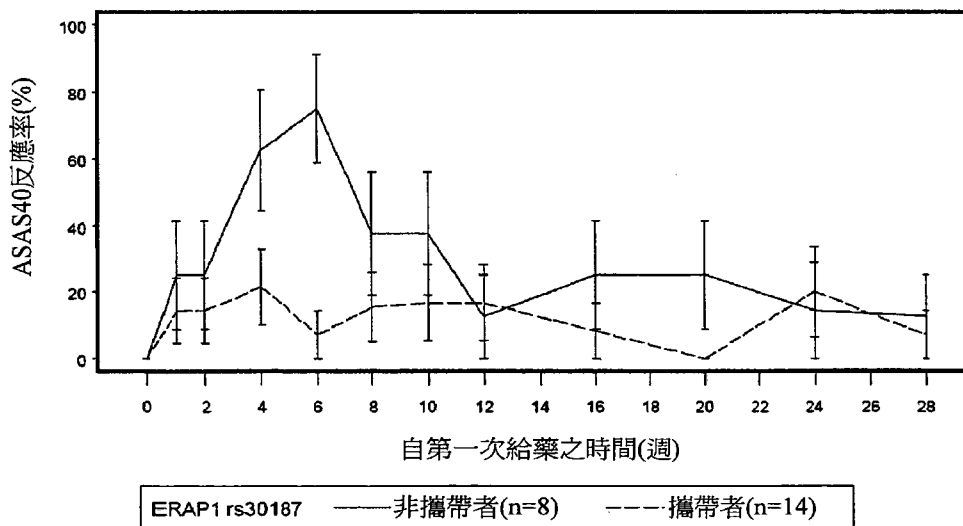


圖2



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201347771 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：102114090

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 19 日

(51)Int. Cl.：

A61K39/395 (2006.01)

C07K16/24 (2006.01)

C12Q1/68 (2006.01)

G01N33/68 (2006.01)

C40B20/04 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/04/20 美國

61/636,062

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：貝克 史丹芬 BEK, STEPHAN (DE)；巴克 安德特 BRACHAT, ARNDT (DE)；
漢伯 渥夫甘 HUEBER, WOLFGANG (AT)；李亞莉 LI, YALI (CN)；汪盈 WANG,
YING (CN)；伊蘭斯基 羅曼 YELENSKY, ROMAN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：6 共 118 頁

(54)名稱

使用 I L - 1 7 拮抗劑治療關節黏連性脊椎炎之方法

METHODS OF TREATING ANKYLOSING SPONDYLITIS USING IL-17 ANTAGONISTS

(57)摘要

本發明係關於用於治療關節黏連性脊椎炎(AS)之新穎個人化療法及方法。特定言之，本發明係關於治療患有 AS 之患者的方法，其藉由基於該患者傾向於對接受 IL-17 拮抗劑治療具有有利反應而向該 AS 患者選擇性投與該 IL-17 拮抗劑，例如 IL-17 抗體，諸如塞庫金單抗(secukinumab)。本文中亦揭示適用於預測患有 AS 之患者將對接受 IL-17 拮抗劑(例如 IL-17 抗體，諸如塞庫金單抗)治療有反應之可能性的診斷方法及可傳送資訊形式。

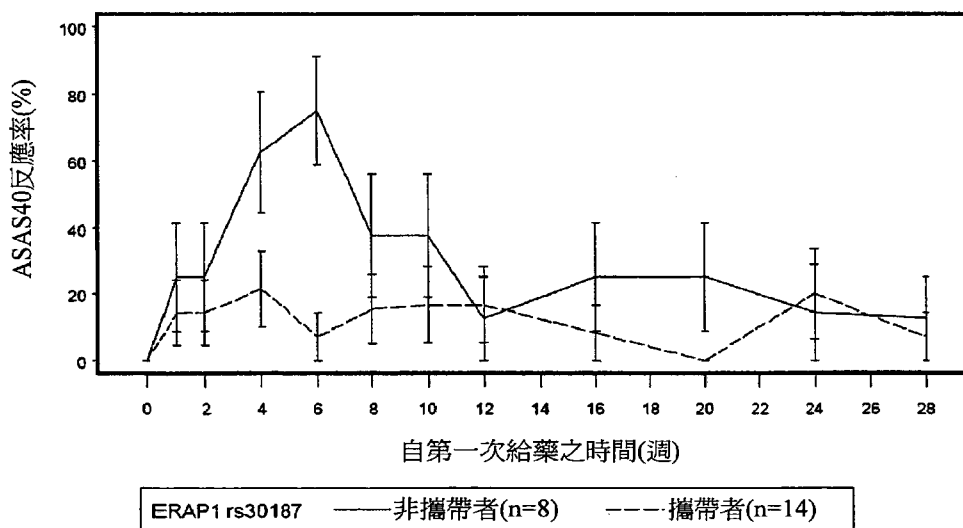


圖2

發明摘要

※ 申請案號：10214090

※ 申請日：102. 4. 19

※IPC 分類：A61K 39/695 (2006.01)

C09K 15/54 (2006.01)

C12Q 1/68 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

C40B 20/04 (2006.01)

【發明名稱】

使用IL-17拮抗劑治療關節黏連性脊椎炎之方法 A61M 11/02 (2006.01)

METHODS OF TREATING ANKYLOSING SPONDYLITIS USING
IL-17 ANTAGONISTS

○ 【中文】

本發明係關於用於治療關節黏連性脊椎炎(AS)之新穎個人化療法及方法。特定言之，本發明係關於治療患有AS之患者的方法，其藉由基於該患者傾向於對接受IL-17拮抗劑治療具有有利反應而向該AS患者選擇性投與該IL-17拮抗劑，例如IL-17抗體，諸如塞庫金單抗(secukinumab)。本文中亦揭示適用於預測患有AS之患者將對接受IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體，諸如塞庫金單抗)治療有反應之可能性的診斷方法及可傳送資訊形式。

○ 【英文】

The disclosure is directed to novel personalized therapies and methods for treating ankylosing spondylitis (AS). Specifically, this disclosure relates to methods of treating a patient having AS by selectively administering an IL-17 antagonist, e.g., an IL-17 antibody, such as secukinumab, to the AS patient on the basis of that patient being predisposed to have a favorable response to treatment with the IL-17 antagonist. Also disclosed herein are diagnostic methods and transmittable forms of information useful in predicting the likelihood that a patient having AS will respond to treatment with an IL-17 antagonist, e.g., an IL-17 antibody, such as secukinumab.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（2）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

使用IL-17拮抗劑治療關節黏連性脊椎炎之方法

METHODS OF TREATING ANKYLOSING SPONDYLITIS USING
IL-17 ANTAGONISTS

本發明主張2012年4月20日申請之美國臨時專利申請案第61/636062號之優先權，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本發明係關於用於治療患有關節黏連性脊椎炎(AS)之患者的新穎個人化療法、套組、可傳送資訊形式及方法。

【先前技術】

關節黏連性脊椎炎(AS)為慢性發炎性疾病，其主要特徵在於涉及軸關節及雙側骶髂關節炎。周邊關節及關節外器官亦可與AS有關。相關之關節外表現包括心血管及肺異常、神經後遺症及臨床與亞臨床胃腸發現。降低之骨礦物質密度(BMD)為典型關節外症狀，且許多AS患者儘管其年齡輕且性別為男性，仍具有骨質疏鬆症及隨之而來的非創傷性骨折。全身性骨質疏鬆症以及局部骨質減少在AS中較為常見，在脊椎(41-62%)及股骨(46-86%)中骨質疏鬆症或骨質減少發病率高。HLA-B27抗原之存在與AS強烈相關：具有歐洲血統之AS患者中90-95%攜帶此標記物。AS影響高達0.9%之群體，且與顯著發病率及失能相關，因此成為主要的社會經濟負擔。

輕度AS之一線藥物療法為非類固醇消炎藥(NSAID)。NSAID難治性AS之治療因缺乏實際上所有標準的改善疾病之抗風濕病藥(DMARD)(包括甲胺喋呤(methotrexate, MTX))之功效而受阻。作為

5

例外，與AS相關之周邊關節炎對柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)反應相當好。腫瘤壞死因子(TNF)阻斷劑已成功地用來治療AS (Braun J等人 (2002) *Lancet* 359:1187-93)且展示追蹤長達三年之延長功效(Braun等人 (2005) *Rheumatology* 44:670-6)。然而，在中斷TNF阻斷劑後，AS快速復發，表明發炎過程僅可藉由TNF阻斷來抑制(Baraliakos等人 (2005) *Arthritis Rheum* 53:856-63)。此外，存在關於以下之擔憂：通常為慢性TNF- α 拮抗之短期及長期耐受性及安全性，最顯著為因TNF- α 拮抗所引起的嚴重感染(例如肺結核感染)之再活化、肝毒性、心血管疾病增加、誘發(或加劇)脫髓鞘病狀及惡性腫瘤發病率升高(M. Khraishi (2009) *J. Rheumatol*增刊82:25-32；Salliot等人 (2009) *Ann. Rheum. Dis.* 68:25-32)。

塞庫金單抗(Secukinumab)(AIN457)為抑制介白素(Interleukin)-17A (IL-17)活性之高親和力完全人類單株抗人類抗體。在最近AS概念驗證(PoC)研究(AIN457A2209)中，塞庫金單抗已顯現為用於AS患者的潛在治療。然而，因為患者對生物治療之反應不同且期望避免將藥物提供給將對其具有抵抗性之患者，所以需要開發出首先鑑別最可能得益於所選生物治療之彼等患者的AS治療方法。

【發明內容】

儘管若干單核苷酸多形現象(SNP)與AS疾病病況有關(Wellcome Trust等人 (2007) *Nat Genet.* 39(11):1329-37)，但迄今尚無生物標記物被鑑別為可預測AS患者是否將對特定藥物(例如IL-17拮抗劑)有反應。本文中提供用於治療AS之新穎個人化療法及方法，其藉由首先鑑別在AS治療期間最可能對IL-17之拮抗有利地有反應的彼等患者，來將IL-17拮抗在AS群體中之益處最大化且風險最小化。此發現部分地基於以下確定：

- 1) *ERAP1* (內質網胺基肽酶1) rs30187「T」對偶基因及*ERAP1*

rs27434「A」對偶基因(兩者在本文中均稱為「AS無反應對偶基因」)與塞庫金單抗治療期間減少之ASAS (脊椎關節炎評估(Assessment in SpondyloArthritis)) 40反應相關；

2)在塞庫金單抗治療之後，具有至少一個*IL23R* (介白素-23受體) rs11209032「G」對偶基因(在本文中稱為「AS反應對偶基因」)之患者顯示相對於僅具有rs11209032「A」對偶基因之患者，巴氏關節黏連性脊椎炎疾病活性指數(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)記分隨時間而改良，且具有至少一個rs2201841「T」對偶基因(在本文中亦稱為「AS反應對偶基因」)之患者顯示相對於僅具有rs2201841「C」對偶基因之患者，BASDAI記分隨時間而改良；

3) S100A8、S100A9及S100A8/S100A9(在本文中稱為「AS反應蛋白質」)之基線血清含量升高與在塞庫金單抗治療期間ASAS20及ASAS40反應增加相關；及

4)攜帶*ERAP1*風險對偶基因rs30187 (「T」)或rs27434 (「A」)之AS患者典型地展示更高*ERAP1*表現量，而同型接合非攜帶者大多展示較低*ERAP1*轉錄物含量。

因此預期，測試個體中此等AS無反應對偶基因、AS反應對偶基因及/或AS反應蛋白質中之一或多者之存在或*ERAP1*表現量、*ERAP1*蛋白質含量或*ERAP1*活性程度將適用於涉及鑑別更可能對IL-17拮抗有反應之個體的多種診斷性產品及方法中，且幫助醫師判斷是否給患有AS之患者開IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)處方。因此，本發明之一個目標為提供藉由基於患者之生物化學型態的某些態樣向患者選擇性投與治療有效量之IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體，諸如塞庫金單抗)來治療AS之方法。本發明之另一目標為提供基於患者之生物化學型態的某些態樣鑑別更可能對接受IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體，諸如s

AINI457抗體(塞庫金單抗))治療AS有反應之患者的方法。本發明之另一目標為提供基於患者之生物化學型態的某些態樣確定AS患者將對接受IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體，諸如塞庫金單抗)治療有反應之可能性的方法。

基於以上目標及發現，本文中揭示各種選擇性治療患有AS之患者的方法。在一些實施例中，此等方法包含分析來自患者之生物樣品中AS無反應對偶基因、AS反應對偶基因之存在(或不存在)及/或AS反應蛋白質含量之增加；及其後若患者不具有AS無反應對偶基因或若患者具有AS反應對偶基因或若患者具有增加之AS反應蛋白質含量，則向患者選擇性投與治療有效量之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)。在其他實施例中，此等方法包含分析來自患者之生物樣品中*ERAP1*表現(例如mRNA、cDNA等)量、ERAP1蛋白質含量及/或ERAP1活性程度；及其後若患者相對於對照物，*ERAP1*表現量降低、ERAP1蛋白質含量降低及/或ERAP1活性程度降低，則向患者選擇性投與治療有效量之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)。

本文中亦揭示各種預測患有AS之患者將對接受IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療有反應之可能性的方法。在一些實施例中，此等方法包含偵測來自患者之生物樣品中AS無反應對偶基因之存在，其中AS無反應對偶基因之存在指示患者將對接受IL-17拮抗劑治療有反應的可能性降低。在一些實施例中，此等方法包含偵測來自患者之生物樣品中AS反應對偶基因之存在，其中AS反應對偶基因之存在指示患者將對接受IL-17拮抗劑治療有反應的可能性增加。在一些實施例中，此等方法包含偵測來自患者之生物樣品中之AS反應蛋白質含量，其中患者中AS反應蛋白質含量相對於對照AS反應蛋白質含量增加指示患者將對接受IL-17拮抗劑治療有反應的可能性增加。在其他實施例中，此等方法包含偵測來自患者之生物樣品中之*ERAP1*表現

(例如 mRNA、cDNA 等)量、ERAP1 蛋白質含量及/或 ERAP1 活性程度；其中相對於對照物，*ERAP1* 表現量降低、ERAP1 蛋白質含量降低及/或 ERAP1 程度降低指示患者將對接受 IL-17 拮抗劑治療有反應的可能性增加。在一些此等實施例中，偵測步驟係藉由分析來自患者之生物樣品中所關注之主題來進行。

在一些實施例中，IL-17 拮抗劑為 IL-17 結合分子、較佳人類抗體、最佳塞庫金單抗。

在以下描述及所附申請專利範圍中提供其他方法、用途及套組。本發明之其他特徵、優勢及態樣將為熟習此項技術者根據以下描述及所附申請專利範圍而顯而易見。

【圖式簡單說明】

圖1展示 CAIN457A2209 臨床試驗設計。患者在第1天及第22天接受兩次 10 mg/kg 塞庫金單抗或安慰劑之輸注。

圖2展示 *ERAP1* SNP rs30187 無反應對偶基因之攜帶者及非攜帶者之 ASAS 反應率的變化。

圖3展示具有不同 *IL23R* SNP rs11209032 基因型之患者之 Δ BASDAI 記分(相對於基線)的變化。

圖4展示具有不同 *IL23R* SNP rs2201841 基因型之患者之 Δ BASDAI 記分(相對於基線)的變化。

圖5展示 S100 蛋白質治療反應者及無反應者之含量。對於上部圖(圖 A-C)，使用 ASAS20 反應定義，而對於下部圖(圖 D-F)，應用 ASAS40。蛋白質含量針對 S100A8 (左)或 S100A9 (中間)個別地或以 S100A8+S100A9 總和形式(右)展示。

圖6展示對於 AS 患者，*ERAP1* 風險對偶基因 rs30187 或 rs27434 任一者之攜帶者典型地展示更高之 *ERAP1* 基因表現量，而同型接合非攜帶者大多展示較低轉錄物含量。

【實施方式】

術語「分析」用於指鑑別、篩選、探測、測試、量測或測定之行爲，該行爲可藉由任何習知方法來進行。舉例而言，可藉由使用ELISA分析、北方墨點法(Northern blot)、攝影、血清分型、細胞分型、基因測序、表型分析、單純型分析、免疫組織化學、西方墨點法(western blot)、質譜分析等分析樣品中特定遺傳或蛋白質標記物之存在。術語「偵測」(及其類似術語)意謂自既定來源提取特定資訊之行爲，其可爲直接或間接的。在本文中所揭示之預測方法之一些實施例中，在生物樣品中例如藉由查詢資料庫間接偵測既定事物(例如對偶基因、蛋白質含量等)之存在或不存在。術語「分析」及「測定」涵蓋物質變換，例如藉助於使生物樣品(例如血液樣品或其他組織樣品)經受物理測試，例如使該樣品自一種狀態變換成另一狀態。

術語「獲得」意謂以任何方式、例如藉由物理介入(例如生檢、抽血)或非物理介入(例如經由伺服器傳送資訊)等取得(例如擁有)。

短語「分析生物樣品」及其類似短語用以意謂可針對既定因子之存在或不存在(在AS無反應對偶基因及AS反應對偶基因之情況下)或特定因子之含量(在AS反應蛋白質之情況下)測試(直接或間接)樣品。應瞭解，在其中物質之存在表示一種機率且物質之不存在表示不同機率的情況下，則該物質之存在或不存在可用於引導治療決策。舉例而言，可藉由確定患者基因組中AS無反應對偶基因之實際存在或藉由確定患者基因組中AS無反應對偶基因之不存在來確定患者是否具有AS無反應對偶基因。在兩種該等情況下，均確定患者是否存在AS無反應對偶基因。

所揭示之方法尤其涉及確定特定個體是否具有AS無反應對偶基因、AS反應對偶基因及/或AS反應蛋白質。在AS無反應對偶基因或AS反應對偶基因之情況下，此確定係藉由鑑別患者是否存在rs30187

無反應對偶基因、rs27434無反應對偶基因、rs11209032反應對偶基因或rs2201841反應對偶基因來進行。此等確定(即存在或不存在)中之每一者獨立地提供患者之對偶基因狀態，且因此此等確定中之每一者同等地提供特定個體將或不將對IL-17拮抗更有利地有反應的指示。在AS反應蛋白質之情況下，此確定係藉由量測個體中S100A8、S100A9或S100A8+S100A9蛋白質之基線含量來進行。

應瞭解，本文中所揭示之AS無反應對偶基因(rs30187無反應對偶基因及rs27434無反應對偶基因)異型接合或同型接合的患者不太可能對IL-17拮抗有利地有反應。因此，為提供反應減少之指示，僅需要對生物樣品分析一種AS無反應對偶基因，但顯然，可分析兩種AS無反應對偶基因。類似地，應瞭解，本文中所揭示之AS反應對偶基因(rs11209032反應對偶基因及rs2201841反應對偶基因)異型接合或同型接合的患者更可能對IL-17拮抗有利地有反應。因此，為提供反應增加之指示，僅需要對生物樣品分析一種AS反應對偶基因，但顯然，可分析兩種AS反應對偶基因。

除非上下文另外指示，否則關於數值x之術語「約」意謂 $\pm 10\%$ 。詞語「實質上」不排除「完全」，例如「實質上不含」Y之組合物可完全不含Y。需要時，可自本發明之定義忽略詞語「實質上」。

如本文中所用之「IL-17拮抗劑」係指能夠拮抗(例如減少、抑制、降低、延遲) IL-17功能、表現及/或信號傳導(例如藉由阻斷IL-17結合於IL-17受體)之分子。IL-17拮抗劑之非限制性實例包括IL-17結合分子及IL-17受體結合分子。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物之一些實施例中，使用IL-17拮抗劑。

「IL-17結合分子」意謂能夠單獨或與其他分子締合而結合於人類IL-17抗原之任何分子。結合反應可藉由標準方法(定性分析)(包括例如結合分析、競爭分析或用於測定對IL-17結合於其受體之抑制的

生物分析或任何種類之結合分析)，參考其中使用具有無關特異性但理想地為同一同型之抗體(例如抗-CD25抗體)的陰性對照測試來展示。IL-17結合分子之非限制性實例包括如由B細胞或融合瘤所產生之小分子、IL-17受體誘餌及抗體，及嵌合、CDR接枝或人類抗體或其任何片段(例如F(ab')₂及Fab片段)，以及單鏈或單域抗體。較佳地，IL-17結合分子拮抗(例如減少、抑制、降低、延遲) IL-17功能、表現及/或信號傳導。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物之一些實施例中，使用IL-17結合分子。

「IL-17受體結合分子」意謂能夠單獨或與其他分子締合而結合於人類IL-17受體之任何分子。結合反應可藉由標準方法(定性分析)(包括例如結合分析、競爭分析或用於測定對IL-17受體結合於IL-17之抑制的生物分析或任何種類之結合分析)，參考其中使用具有無關特異性但理想地為同一同型之抗體(例如抗-CD25抗體)的陰性對照測試來展示。IL-17受體結合分子之非限制性實例包括如由B細胞或融合瘤所產生之小分子、IL-17誘餌及針對IL-17受體之抗體，及嵌合、CDR接枝或人類抗體或其任何片段(例如F(ab')₂及Fab片段)，以及單鏈或單域抗體。較佳地，IL-17受體結合分子拮抗(例如減少、抑制、降低、延遲) IL-17功能、表現及/或信號傳導。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物之一些實施例中，使用IL-17受體結合分子。

如本文中所提及之術語「抗體」包括全抗體及其任何抗原結合部分或單鏈。天然存在之「抗體」為包含經二硫鍵相互連接之至少兩條重(H)鏈及兩條輕(L)鏈的醣蛋白。每一重鏈包含重鏈可變區(本文中縮寫為V_H)及重鏈恆定區。重鏈恆定區包含三個結構域，即CH1、CH2及CH3。每一輕鏈包含輕鏈可變區(本文中縮寫為V_L)及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包含一個結構域，即CL。V_H及V_L區可進一步再分為

高變性區，稱為高變區或互補決定區(CDR)，其穿插有稱為構架區(FR)之更保守之區。每一 V_H 及 V_L 由自胺基端至羧基端按以下順序配置之3個CDR及4個FR構成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重鏈及輕鏈之可變區含有與抗原相互作用之結合域。抗體之恆定區可調節免疫球蛋白與宿主組織或因子(包括免疫系統之各種細胞(例如效應細胞)及經典補體系統之第一組分(C1q))的結合。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物之一些實施例中，使用針對IL-17或IL-17受體之抗體、較佳針對IL-17之抗體，例如塞庫金單抗。

如本文中所用之術語抗體之「抗原結合部分」係指保留特異性結合於抗原(例如IL-17)之能力的抗體片段。已展示抗體之抗原結合功能可由全長抗體之片段執行。涵蓋在術語抗體之「抗原結合部分」內之結合片段的實例包括Fab片段，由 V_L 、 V_H 、CL及CH1域組成之單價片段；F(ab)2片段，包含在鉸鏈區由二硫橋鍵連接之兩個Fab片段的二價片段；由 V_H 及CH1域組成之Fd片段；由抗體單臂之 V_L 及 V_H 域組成之Fv片段；由 V_H 域組成之dAb片段(Ward等人, 1989 Nature 341:544-546)；及經分離之CDR。例示性抗原結合位點包括如SEQ ID NO:1-6及11-13 (表3)中所示之塞庫金單抗CDR，較佳為重鏈CDR3。此外，儘管Fv片段之兩個域(V_L 及 V_H)由各別基因編碼，但其可使用重組法由合成連接子接合，該連接子使其能夠製成其中 V_L 及 V_H 區成對以形成單價分子之單蛋白質鏈(稱為單鏈Fv (scFv)；參見例如Bird等人, 1988 Science 242:423-426；及Huston等人, 1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883)。術語「抗體」內亦意欲涵蓋該等單鏈抗體。單鏈抗體及抗原結合部分係使用熟習此項技術者所知之習知技術獲得。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物之一些實施例中，使用針對IL-17之抗體(例如塞庫金單抗)或針對IL-17受體之抗體的單鏈抗

體或抗原結合部分。

如本文中所用，「分離抗體」係指實質上不含其他具有不同抗原特異性之抗體的抗體(例如特異性結合IL-17之分離抗體實質上不含特異性結合除IL-17以外之抗原的抗體)。如本文中所用之術語「單株抗體」或「單株抗體組合物」係指具有單一分子組成之抗體分子製劑。如本文中所用，術語「人類抗體」意欲包括具有其中構架區與CDR區均源自人類來源之序列之可變區的抗體。「人類抗體」無需由人類、人類組織或人類細胞產生。本發明之人類抗體可包括並非由人類序列編碼之胺基酸殘基(例如藉由活體外隨機或位點特異性突變誘發、藉由在抗體基因重組期間活體內接合處之N-核苷酸添加或藉由活體內體細胞突變而引入之突變)。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物之一些實施例中，IL-17拮抗劑為人類抗體、分離抗體及/或單株抗體。

術語「IL-17」係指IL-17A (先前稱為CTLA8)，且包括來自各種物種(例如人類、小鼠及猴)之野生型IL-17A、IL-17A之多形變異體及IL-17A之功能相等物。本發明之IL-17A之功能相等物較佳與野生型IL-17A (例如人類IL-17A)具有至少約65%、75%、85%、95%、96%、97%、98%或甚至99%總體序列一致性，且實質上保留誘導人類真皮纖維母細胞產生IL-6之能力。

術語「 K_D 」意欲指特定抗體-抗原相互作用之解離速率。如本文中所用，術語「 K_D 」意欲指解離常數，其係自 K_d 與 K_a 之比率(亦即 K_d/K_a)獲得且以莫耳濃度(M)表示。抗體之 K_D 值可使用此項技術中充分確立之方法測定。一種用於測定抗體 K_D 之方法係藉由使用表面電漿共振或使用生物感測器系統(諸如Biacore®系統)。在一些實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體或

其抗原結合片段)以約100-250 pM之 K_D 結合人類IL-17。

術語「親和力」係指抗體與抗原之間在單一抗原位點處相互作用之強度。在各抗原位點內，抗體「臂」之可變區經由弱的非共價力與抗原在多個位點處相互作用；相互作用愈大，親和力愈強。評估抗體對各種物種之IL-17之結合親和力的標準分析在此項技術中為已知的，包括例如ELISA、西方墨點及RIA。抗體之結合動力學(例如結合親和力)亦可藉由此項技術中已知之標準分析(諸如藉由Biacore分析)來評估。

如本文中所用，術語「個體」及「患者」包括任何人類或非人類動物。術語「非人類動物」包括所有脊椎動物，例如哺乳動物及非哺乳動物，諸如非人類靈長類動物、羊、狗、貓、馬、牛、雞、兩棲動物、爬行動物等。

如根據此項技術所知且本文中所述之方法所確定抗體「抑制」此等IL-17功能特性(例如生物化學、免疫化學、細胞、生理學或其他生物活性或其類似特性)中之一或多者應理解為指特定活性相對於在不存在抗體之情況下(或在存在具有無關特異性之對照抗體時)所見之特定活性在統計學上顯著降低。抑制IL-17活性之抗體在統計學上顯著降低所量測參數例如至少10%、至少50%、80%或90%，且在所揭示之方法、用途、製程、套組及組合物之某些實施例中，所用IL-17抗體可抑制大於95%、98%或99%之IL-17功能活性。

如本文中所用之「抑制IL-6」係指IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)減少初級人類真皮纖維母細胞產生IL-6之能力。初級人類(真皮)纖維母細胞中之IL-6產生視IL-17而定(Hwang等人, (2004) Arthritis Res Ther; 6:R120-128)。簡而言之，在各種濃度之具有Fc部分之IL-17結合分子或人類IL-17受體存在下以重組IL-17刺激人類真皮纖維母細胞。宜使用嵌合抗-CD25抗體Simulect[®](巴利昔單抗(basiliximab))作為陰性

對照。在刺激16小時後取得上清液且藉由ELISA針對IL-6進行分析。當如上文測試(亦即針對人類真皮纖維母細胞中由hu-IL-17所誘導之IL-6產生來量測該抑制活性)時，如本文中所揭示之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)抑制IL-6產生(在1 nM人類IL-17存在下)之 IC_{50} 典型地為約50 nM或50 nM以下(例如約0.01 nM至約50 nM)。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物之一些實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)及其功能衍生物如上文所定義抑制IL-6產生之 IC_{50} 為約20 nM或20 nM以下、約10 nM或10 nM以下、約5 nM或5 nM以下、約2 nM或2 nM以下、或約1 nM或1 nM以下。

除非另有指示，否則術語「衍生物」用以定義本發明之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體或其抗原結合片段)的例如具有特定序列(例如可變域)之胺基酸序列變異體及共價修飾(例如聚乙二醇化、脫鹽胺化、羥基化、磷酸化、甲基化等)。「功能衍生物」包括具有與所揭示之IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)相同之定性生物活性的分子。功能衍生物包括如本文中所揭示之IL-17拮抗劑之片段及肽類似物。片段包含本發明多肽之序列內例如具有特定序列之區域。本文中所揭示之IL-17拮抗劑之功能衍生物(例如塞庫金單抗之功能衍生物)較佳包含與本文中所揭示之IL-17結合分子之 V_H 及/或 V_L 序列(例如表3之 V_H 及/或 V_L 序列)具有至少約65%、75%、85%、95%、96%、97%、98%或甚至99%總體序列一致性的 V_H 及/或 V_L 域，且實質上保留結合人類IL-17或例如抑制IL-17誘導人類真皮纖維母細胞產生IL-6的能力。

短語「實質上一致」意謂相關胺基酸或核苷酸序列(例如V_H或V_L域)相比於特定參考序列將一致或具有非實質差異(例如經由保守胺基酸取代)。非實質差異包括微小的胺基酸變化，諸如特定區(例如V_H或V_L域)之5胺基酸序列之1或2取代。在抗體之情況下，第二抗體具有與其相同特異性且具有其親和力之至少50%。與本文中所揭示之序列實質上一致(例如至少約85%序列一致性)之序列亦為本申請案之一部分。在一些實施例中，衍生IL-17抗體(例如塞庫金單抗之衍生物，例如塞庫金單抗生物類似抗體)相對於所揭示之序列的序列一致性可為約90%或90%以上，例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99%以上。

關於天然多肽及其功能性衍生物之「一致性」在本文中定義為在比對序列且必要時引入空隙以達成最大一致性百分比，且不將任何保守取代視作序列一致性之一部分後，候選序列中與相應天然多肽之殘基一致之胺基酸殘基的百分比。N端或C端延伸及插入均不應視作會降低一致性。用於比對之方法及電腦程式為熟知的。一致性百分比可藉由標準比對演算法來測定，例如Altshul等人((1990) J. Mol. Biol., 215: 403-410)所述之基礎局部比對搜索工具(Basic Local Alignment Search Tool, BLAST)；Needleman等人((1970) J. Mol. Biol., 48: 444-453)之演算法；或Meyers等人((1988) Comput. Appl. Biosci., 4: 11-17)之演算法。一組參數可為Blosum 62計分矩陣，其中空隙罰分為12分，空隙擴展罰分為4分，且讀框轉移空隙罰分為5分。亦可使用E. Meyers及W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17)之演算法(其已併入ALIGN程式(2.0版)中)，使用PAM120權重殘基表、12分之空隙長度罰分及4分之空隙罰分來測定兩個胺基酸或核苷酸序列之間的一致性百分比。

「胺基酸」係指例如所有天然存在之L- α -胺基酸，且包括D-胺基

酸。短語「胺基酸序列變異體」係指與本發明之序列相比在胺基酸序列中具有一些差異的分子。本發明多肽之例如具有特定序列之胺基酸序列變異體仍能夠結合人類IL-17或例如抑制IL-17誘導人類真皮纖維母細胞產生IL-6。胺基酸序列變異體包括取代型變異體(在本發明之多肽中移除至少一個胺基酸殘基且在其相同位置處之地方插入不同胺基酸的變異體)、插入型變異體(在本發明之多肽中與特定位置處之胺基酸直接相鄰地插入一或多個胺基酸之變異體)及缺失型變異體(在本發明之多肽中移除一或多個胺基酸之變異體)。

術語「醫藥學上可接受」意謂不會干擾活性成分之生物活性之有效性的無毒物質。

關於化合物(例如IL-17結合分子或另一藥劑)之術語「投與」用於指藉由任何途徑向患者遞送彼化合物。

如本文中所用，「治療有效量」係指IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)在向患者(諸如人類)投與單次或多次劑量後有效治療、預防、預防發作、治癒、延遲病症或復發病症、降低其嚴重程度、改善其至少一種症狀，或延長患者存活超過在不存在該治療下所預期之存活的量。當應用於單獨投與之個別活性成分(例如IL-17拮抗劑，例如塞庫金單抗)時，該術語係指單獨彼成分。當應用於組合時，該術語係指無論連續還是同時以組合方式投與，產生治療作用的活性成分之組含量。

術語「治療(treatment)」或「治療(treat)」係指預防性(prophylactic)或防治性(preventative)治療以及治癒性或疾病改善性治療，包括治療有感染疾病之風險或懷疑已感染疾病之患者以及患病或已經診斷為罹患疾病或醫學病況之患者，且包括抑制臨床復發。可向患有醫學病症或最終會患上該病症之患者投與該治療，以便預防、治

癒、延遲發作病症或復發病症、降低其嚴重程度或改善其一或多種症狀，或以便延長患者存活超過在不存在該治療下所預期之存活。

短語「對治療有反應」用以意謂在遞送特定治療(例如IL-17結合分子(例如塞庫金單抗))後，患者展示來自該治療之臨床上有意義的益處。在AS之情況下，該益處可藉由多種準則來量測，例如ASAS20、ASAS40、ASAS 5/6、BASDAI等。(參見例如Zoching等人 (2007) Curr. Opin. Rheumatol. 19:346-50及實例1)。所有該等準則均為AS患者是否對既定治療有反應之可接受量度。短語「對治療有反應」意欲理解為比較地，而非絕對反應。舉例而言，預測具有AS無反應對偶基因之患者自用IL-17拮抗劑治療獲得之益處比不具有AS無反應對偶基因之患者少。類似地，預測具有AS反應對偶基因之患者自用IL-17拮抗劑治療獲得之益處比不具有AS反應對偶基因之患者多。此等AS無反應對偶基因之非攜帶者及AS反應對偶基因之攜帶者對接受IL-17拮抗劑治療更有利地有反應，且可簡單稱為「對」用IL-17拮抗劑「治療有反應」。

如本文中所用，短語「關節黏連性脊椎炎」及其縮寫「AS」係指特徵為慢性關節(其可包括脊椎及骨盆中之骶髂)發炎且可導致最終脊椎融合的發炎性關節炎。可以使用經修改之紐約AS準則或ASAS軸SPA準則(2009)將患者診斷為患有AS。

如本文中所用，關於患者之「選擇(selecting)」及「選擇(selected)」用以意謂特定患者係基於(由於)特定患者具有預定準則(例如患者不具有AS無反應對偶基因或患者具有AS反應對偶基因)而自較大患者群體中特定地選出。類似地，「選擇性治療患有AS之患者」係指向基於(由於)特定患者具有預定準則(例如患者不具有AS無反應對偶基因或患者具有AS反應對偶基因)而自較大患者群體特定地選出之AS患者提供治療。類似地，「選擇性投與」係指向基於(由於)特定患

者具有預定準則(例如患者不具有AS無反應對偶基因或患者具有AS反應對偶基因)而自較大患者群體特定地選出之AS患者投與藥物。選擇、選擇性治療及選擇性投與意謂基於患者之生物學向患者遞送針對AS之個人化療法，而非僅僅基於患有AS疾病來遞送標準治療方案。

如本文中所用，「預測」指示本文中所述之方法提供資訊以使健康照護提供者能夠確定患有AS之個體將對接受IL-17結合分子治療有反應或將對接受IL-17結合分子治療更有利地有反應的可能性。其並非指能夠以100%精確度預測反應。實際上，熟習此項技術者將瞭解其指增加之機率。

如本文中所用，「可能性」及「可能」為事件發生之機率的量度。其可與「機率」互換使用。可能性係指大於推測但小於必然之機率。因此，若合理人員使用常識、訓練或經驗推斷出在既定情況下，事件有可能發生，則事件為可能的。在一些實施例中，一旦確定可能性，則患者可用IL-17結合分子治療(或繼續治療，或在增加劑量下進行治療)，或患者不可用IL-17結合分子治療(或中斷治療，或在降低劑量下進行治療)。

短語「可能性增加」係指事件發生之機率增加。舉例而言，本文中之一些方法允許預測相比於具有AS無反應對偶基因之AS患者或不具有AS反應對偶基因之AS患者，患者是否將顯示對接受IL-17結合分子治療有反應之可能性增加或對接受IL-17結合分子治療更好地有反應之可能性增加。

短語「可能性降低」係指事件發生之機率降低。舉例而言，本文中之方法允許預測相比於不具有AS無反應對偶基因之AS患者或不具有AS反應對偶基因之AS患者，患者是否將顯示對接受IL-17結合分子治療有反應之可能性降低或對接受IL-17結合分子治療更好地有反應之可能性降低。

如本文中所用，「SNP」係指「單核苷酸多形現象」。單核苷酸多形現象為當基因組中之單核苷酸(或其他共用序列)在生物物種之成員或個體之成對染色體之間不同時出現的DNA序列變異。大部分SNP僅具有兩個對偶基因，且一個在該群體中通常更為常見。SNP可存在於基因之外顯子或內含子、基因之上游或下游非轉譯區中，或於純粹基因組位置(亦即非轉錄)處。當SNP出現於基因之編碼區中時，SNP可由於遺傳密碼之冗餘而為沉默的(亦即同義多形現象)，或SNP可引起所編碼之多肽之序列變化(亦即非同義多形現象)。在本發明中，SNP係藉由其單核苷酸多形現象資料庫(dbSNP) rs編號(例如rs30187)來鑑別。dbSNP為由國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)與國家人類基因組研究所(National Human Genome Research Institute, NHGRI)合作開發且主辦之關於不同物種內及之間的遺傳變異之免費公共檔案文件。

多形位點(諸如SNP)通常前面與後面為所關注之群體之基因組中的保守序列，且因此多形位點通常可參考將多形位點括在一起之共同核酸序列(例如三十至六十個核苷酸)定位，該共同核酸序列在SNP之情況下通常稱為「SNP背景序列」。關於本文中所揭示之SNP之背景序列可見於在www.ncbi.nlm.nih.gov/snp上可獲得之NCBI SNP資料庫中。或者，多形位點之位置可藉由其在參考序列(例如GeneBank寄存)中相對於基因起始、mRNA轉錄物、BAC純系或甚至相對於蛋白質轉譯之起始密碼子(ATG)之位置來鑑別。熟習此項技術者瞭解，特定多形位點之位置可不出現於所關注之群體中每一個體中之參考或背景序列的準確相同位置處，此係因為與共同或參考序列相比在彼個體中存在一或多個插入或缺失。熟習此項技術者之慣常做法為，當熟習此項技術者提供有待偵測之多形位點處之替代性對偶基因的身分及其中出現多形位點之參考序列或背景序列中之一或兩者時，設計用於偵測任

何既定個體中之多形位點處之替代性對偶基因的穩固、特定且精確分析。因此，熟習此項技術者應瞭解，參照參考或情形序列中之特定位置(或相對於此類序列中之起始密碼子)說明本文中所述之任何多形位點之位置僅為方便起見，且任何特定列舉之核苷酸位置字面上包括在使用本文中所述之任何基因分型方法或此項技術中熟知之其他基因分型方法測試本發明之遺傳標記物存在或不存在的任何個體中相同基因座中的相同多形位點實際上定位之任何核苷酸位置。

除了SNP之外，遺傳多形現象包括出現於基因強化子、外顯子、內含子、啟動子、5'UTR、3'UTR等中的易位、插入、取代、缺失等。

如實例中所示，已確定，*ERAP1* (內質網胺基肽酶1) rs30187「T」對偶基因及*ERAP1* rs27434「A」對偶基因與塞庫金單抗治療期間ASAS40反應減少相關。「*ERAP1*」(亦稱為*ARTS1*)係指人類*ERAP1*基因，其編碼內質網胺基肽酶，一種與MHC 1類分子上之抗原呈現之前的肽抗原前驅體修整有關之酶。*ERAP1*亦已證實促進TNFR1、ILRII (誘餌受體)及IL-6R α 之胞外域排出，從而影響發炎性信號傳導。*ERAP1*基因定位於染色體5上，且某些*ERAP1* SNP已展示與AS相關(Wellcome Trust等人 (2007) Nat Genet. 39(11):1329-37)。

如本文中所用，「rs30187」係指定位於染色體5上之人類*ERAP1*基因中的T/C SNP，其與AS及多發性硬化症(MS)兩者相關(Wellcome Trust等人 (2007) Nat Genet. 39(11):1329-37；M. Brown (2008) Rheumatology 47(2):132-7；Guerini等人 (2012) PLoS One 7(1)e29931)。*rs30187*多形位點定位於以下各處：染色體位置96,150,086 (NCBI基因組構築36.3)；示於GeneBank寄存編號NG_027839.1之人類*ERAP1*基因之位置30,519；示於GeneBank寄存編號NM_001198541之人類*ERAP1*轉錄物變異體3 mRNA之位置1,688；

示於GeneBank寄存編號NM_001040458之人類ERAP1轉錄物變異體2 mRNA之位置1,930；編碼示於GeneBank寄存編號NP_057526.3之人類ERAP1蛋白質之胺基酸528的密碼子。rs30187 C對偶基因編碼具有降低之催化性質的*ERAP1*之Lys528Arg變異體，且與AS發病率降低相關。(Kochan等人 (2011) Proc Natl Acad Sci U S A. 108(19):7745-50)。rs30187 SNP為*ERAP1*基因中已經展示與AS相關之若干SNP之一。(參見Wellcome Trust等人 (2007) Nat Genet. 39(11):1329-37；M. Brown (2008) Rheumatology 47(2):132-7)。與AS相關之其他*ERAP1* SNP包括rs27044、rs27434、rs17482078、rs10050860及rs2287987。rs30187之各「T」疾病對偶基因使患有AS之幾率增加約1.4倍(表1a)。

如本文中所用，術語「rs27434」係指人類*ERAP1*基因中之A/G SNP。(Lin等人 (2011) J Rheumatol. 38(2):317-21)。rs27434多形位點定位於以下各處：示於GeneBank寄存編號NG_027839.1之人類*ERAP1*基因之位置25,337（示於GeneBank寄存編號NM_016442.3之人類ERAP1 mRNA之位置1,415；編碼示於GeneBank寄存編號NP_057526.3之人類ERAP1蛋白質之胺基酸356的密碼子）。rs27434 SNP為ERAP1蛋白質之Ala356之密碼子中出現的同義多形現象。(Harvey等人 (2009) Hum. Mol. Genet. 18 (21): 4204-4212)。rs27434之各「A」疾病對偶基因使患有AS之幾率增加約1.19倍(表1a)。

如本文中所用之短語「AS無反應對偶基因」係指rs30187多形位點處之T對偶基因(在非編碼股之情況下為A對偶基因)(「rs30187無反應對偶基因」)；及rs27434多形位點處之A對偶基因(在非編碼股之情況下為T對偶基因)(「rs27434無反應對偶基因」)。此等對偶基因展示於表1a中。在所揭示之方法、用途及套組之一些實施例中，患者具有至少一個AS無反應對偶基因。

Rs #	基因	對偶基因 (疾病/非疾病)	群體中疾病對 偶基因之頻率	多形現象 位置	AS之幾率比
27434	ERAP1	A/G	0.23	同義	1.19
30187	ERAP1	T/C	0.34	非同義	1.40

表 1a：AS無反應對偶基因。

Rs #	基因	對偶基因 (疾病/非疾病)	群體中疾病對 偶基因之頻率	多形現象 位置	AS之幾率比
11209032	IL23R	A/G	0.32	下游	1.30
2201841	IL23R	C/T	0.28	內含子	2.12*

表 1b：AS反應對偶基因。*=基於CC相對於CT+TT，而非基於C對偶基因計算之幾率比。

對於表 1a 及 1b，可如下找到幾率比(第6行)：rs27434：TASC等人 (2010) Nat Genet. 42(2):123-2；rs30187：Wellcome Trust等人 (2007) Nat Genet. 39(11):1329-37；rs11209032：Wellcome Trust等人 (2007) Nat Genet. 39(11):1329-37；rs2201841：Safrany等人 (2009) Scand J Immunology 70(1):68-74。

如實例中所示，在塞庫金單抗治療之後，具有至少一個 *IL23R* (介白素-23受體) rs11209032「G」對偶基因之患者顯示相對於僅具有 rs11209032「A」對偶基因之患者，巴氏關節黏連性脊椎炎疾病活性指數(BASDAI)記分隨時間而改良，且具有至少一個 rs2201841「T」對偶基因之患者顯示相對於僅具有 rs2201841「C」對偶基因之患者，BASDAI記分隨時間而改良。「*IL23R*」係指人類介白素23受體基因，其編碼IL-23細胞因子(一種由樹突狀細胞及巨噬細胞產生之細胞因子)之受體，且其促進基質金屬蛋白酶MMP9之上調、增加血管生成且減少CD8+ T細胞浸潤。IL-23與IL-6及TGF- β 1一起刺激原始CD4+ T細胞分化成不同於經典Th1及Th2細胞之新穎細胞子集，稱為Th17細胞。Th17細胞產生IL-17，IL-17為一種促炎性細胞因子，其增強T細胞激活且刺激促炎性分子(諸如IL-1、IL-6、TNF- α 、NOS-2及引起發炎之趨化因子)產生。*IL23R*基因定位於染色體1上，且某些*IL23R* SNP已展

示與AS及RA相關(Wellcome Trust等人 (2007) Nat Genet. 39(11):1329-37; Farago等人 (2008) Ann Rheum Dis. 67(2):248-50)。

如本文中所用,「rs11209032」係指在人類*IL23R*基因下游的與AS相關之A/G SNP。(Wellcome Trust等人 (2007) Nat Genet. 39(11):1329-37; M. Brown (2008) Rheumatology 47(2):132-7; Lee等人 (2012) Inflamm. Res. 61(2):143-9)。*rs11209032*多形位點定位於GRCh37.p5 (基因組參考序列聯盟人類基因組構架37)之位置67740092處。*rs11209032* SNP為*IL23R*基因附近或*IL23R*基因中已展示與AS相關之若干SNP之一。(參見 Wellcome Trust等人 (2007) Nat Genet. 39(11):1329-37; M. Brown (2008) Rheumatology 47(2):132-7)。與AS相關之其他*IL23R* SNP包括rs11209026、rs1004819、rs10489629、rs11465804、rs1343151、rs10889677。*rs11209032*之各「A」疾病對偶基因使患有AS之幾率增加約1.3倍(表1b)。

如本文中所用,「rs2201841」係指定位於人類*IL23R*基因之內含子內的與AS相關之C/T SNP。(Lee等人 (2012) Inflamm. Res. 61(2):143-9)。*rs11209032*多形位點定位於GRCh37.p5之位置67694202處,其為示於GeneBank寄存編號NG_011498.1之人類*IL23R*基因之位置67,034。*rs2201841*之「CC」基因型使患有AS之幾率增加約2.12 (表1b)。

如本文中所用,短語「rs11209032 (A;G)基因型」係指其中患者在rs11209032多形位點處具有一個A對偶基因及一個G對偶基因之異型接合基因型,短語「rs11209032 (A;A)基因型」係指其中患者在rs11209032多形位點處具有兩個A對偶基因之同型接合基因型,且短語「rs11209032 (G;G)基因型」係指其中患者在rs11209032多形位點處具有兩個G對偶基因之同型接合基因型。如本文中所用,短語「rs2201841 (C;T)基因型」係指其中患者在rs2201841多形位點處具有

一個C對偶基因及一個T對偶基因之異型接合基因型，短語「rs2201841 (C;C)基因型」係指其中患者在rs2201841多形位點處具有兩個C對偶基因之同型接合基因型，且短語「rs2201841 (T;T)基因型」係指其中患者在rs2201841多形位點處具有兩個T對偶基因之同型接合基因型。在所揭示之方法、用途及套組之一些實施例中，患者具有rs11209032 (A;G)基因型、rs11209032 (A;A)基因型或rs11209032 (G;G)基因型。在所揭示之方法、用途及套組之一些實施例中，患者具有rs2201841 (C;T)基因型、rs2201841 (C;C)基因型或rs2201841 (T;T)基因型。

如本文中所用之短語「AS反應對偶基因」係指rs11209032多形位點處之G對偶基因(在非編碼股之情況下為C對偶基因)(「rs11209032反應對偶基因」)；及rs2201841多形位點處之T對偶基因(在編碼股之情況下為A對偶基因)(「rs2201841反應對偶基因」)。此等對偶基因展示於表1b中。在所揭示之主題之一些實施例中，患者具有至少一個AS反應對偶基因。

如熟習此項技術者所認識，含有特定SNP之核酸樣品可為互補雙股分子，且因此提及有義股上之特定位點同樣係指互補反義股上之相應位點。類似地，提及染色體一股之兩個複本上之SNP所獲得的特定基因型等同於另一股之兩個複本上之相同SNP所獲得的互補基因型。因此，舉例而言，*ERAP1*基因之編碼股上之rs30187多形位點的C/C基因型等同於非編碼股上之彼多形位點的G/G基因型。

如本文中所用，短語「AS風險標記物」係指表2中所示之多形位點及對偶基因，其可用於進一步將具有增加(或降低)之對接受IL-17拮抗劑治療有反應之可能性的患者分層。應瞭解，表2中之AS風險標記物可單獨或與表1之AS無反應對偶基因及AS反應對偶基因組合用於預測AS患者對IL-17結合分子(例如塞庫金單抗)之反應。在一些實施例

中，分析來自患者之生物樣品中AS無反應對偶基因及/或AS反應對偶基因及視情況AS風險標記物之存在。表2中與AS疾病相關之AS風險標記物對偶基因以加粗加大字體展示於第3行中。

變異體	基因	對偶基因 (次要/主要)	多形現象位置
rs11209026	<i>IL23R</i>	A/G	非同義
rs10865331	-	A/G	基因組
rs2310173	<i>IL1R2</i>	A/C	下游
rs4333130	<i>ANTXR2</i>	C/T	內含子
rs2242944	-	A/G	基因組
rs1974226	<i>IL17A</i>	T/C	3' UTR
rs7747909	<i>IL17A</i>	A/G	3' UTR
HLA-DRB1*04	<i>HLA-DRB1</i>		
HLA-B*27	<i>HLA-B</i>		

表2：AS風險標記物

如本文中所用，「S100A8」係指由人類*S100A8*基因編碼之人類蛋白質(亦稱為移動抑制因子相關蛋白質8 (MRP-8)或鈣粒蛋白(calgranulin)-A)。由此基因編碼之該蛋白質為含有2個EF手鈣結合基元之S100蛋白家族的成員。S100蛋白質定位於廣泛範圍細胞之細胞質及/或細胞核中，且參與調節多種細胞過程，諸如細胞週期進程及分化。*S100*基因包括至少13個成員，其呈簇狀定位於染色體1q21上。此蛋白質可用於抑制酪蛋白激酶且充當細胞因子。如本文中所用，「S100A9」係指由人類*S100A9*基因編碼之人類蛋白質(亦稱為移動抑制因子相關蛋白質14 (MRP-14)或鈣粒蛋白-B)。S100A8與S100A9複合(同義詞：S100A8/S100A9、S100A8+S100A9、鈣粒蛋白A/B、鈣衛蛋白(Calprotectin))，以尤其藉由結合於Toll樣受體及晚期糖基化終產物受體來調節骨髓細胞功能(Boyd等人 (2008) *Circ. Res.* 102(10)1239-46)，調節血管發炎且促進白血球募集(Croce等人 (2009) *Circulation* 120(5):427-36)，且控制嗜中性白血球及巨噬細胞積聚、巨噬細胞細胞因子產生及SMC增殖。S100A8及S100A9之單體形式以及鈣粒蛋白

爲人類中某些發炎性疾病(尤其類風濕性關節炎)之標記物蛋白質 (Baillet等人 (2010) *Rheumatology* 49:671-82 ; Chang等人 (2009) *J. Rheumatol.* 36:872-880 ; de Seny等人 (2008) *Clin. Chem.* 54(6):1066-75 ; Tilleman等人 (2005) *Proteomics* 5(8):2247-57)。近來已報導，鈣衛蛋白含量，儘管在AS患者之糞便中時常升高，但在大部分AS患者之血清中正常(Klingberg等人, *Scand. J. Gastro.*, Early Online 1-10 (2012年1月10日))。如本文中所用，術語「S100A9+S100A8」係指S100A8含量及S100A9含量之總和。

如實例中所示，已確定S100A8、S100A9及S100A8+S100A9之升高基線血清含量與塞庫金單抗治療期間ASAS20及40反應增加相關。短語「AS反應蛋白質」包括S100A8、S100A9及S100A8+S100A9。當評估S100A8+S100A9之含量時，可將S100A8個別含量與S100A9個別含量求和。因此，舉例而言，S100A8+S100A9之測試含量與S100A8+S100A9之對照含量的比較可藉由將測試樣品中S100A8含量及S100A9含量之總和與對照樣品中S100A8含量與S100A9含量之總和比較來達成。作爲替代方案，可藉由例如使用ELISA分析直接量測未還原S100A8+S100A9複合物之含量來評估樣品中S100A8+S100A9之含量。在一些實施例中，個體相比於對照物，S100A8、S100A9及/或S100A8+S100A9含量增加。

測試樣品及對照樣品中S100A8、S100A9及S100A8+S100A9之含量可藉由分析該等樣品中S100A8及/或S100A9蛋白質之含量來測定。「測試含量」(直接或間接)得自來自所關注之AS患者之生物樣品。「對照含量」(直接或間接)得自對照生物樣品或預定參考標準(例如IL-17拮抗劑無反應者患者或一般群體中分析物之參考濃度)。對照生物樣品(直接或間接)得自由已知不對接受IL-17拮抗劑治療有反應之AS患者(「IL-17拮抗劑無反應者」)獲得的生物樣品。適用的非限制

性對照物包括例如無反應者中AS反應蛋白質之參考濃度；來自無反應者群體之匹配樣品中AS反應蛋白質之平均濃度；例如95%之無反應者低於其的AS反應蛋白質之濃度；或外加之替代基質中之特定蛋白質含量，其反映無反應者中之含量。替代基質定義為不含有所關注之分析物但以其他方式儘可能接近地反映原始基質之屬性的基質(例如血漿)。隨後將分析物(例如S100A8+S100A9)以界定濃度外加至此基質中。在所揭示之方法、用途及套組之一些實施例中，對照含量得自來自IL-17無反應者之預定參考標準或對照生物樣品。

AS反應蛋白質之測試與對照含量的比較可確定AS反應蛋白質(或其組合)之測試含量高於還是低於相應AS反應蛋白質(或其組合)之對照含量。如本文中所用，「高於」意謂較大值。如本文中所用，「低於」意謂較小值。在一些實施例中，測試含量高於對照含量。在一些實施例中，測試含量為高於對照含量至少約20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%。

在一些實施例中，分析來自患者之生物樣品中S100A8、S100A9或S100A8與S100A9之含量以及AS無反應對偶基因及/或AS反應對偶基因(及視情況AS風險標記物)之存在。

如本文中所用，「基因組序列」係指存在於基因組中之DNA序列，且包括對偶基因內之區、對偶基因本身或含有所關注之對偶基因之染色體的較大DNA序列。AS無反應對偶基因、AS風險標記物、AS風險蛋白質及AS反應對偶基因之產物包括核酸產物及多肽產物。「多肽產物」係指由AS無反應對偶基因或AS反應對偶基因編碼之多肽及其片段。「核酸產物」係指AS無反應對偶基因或AS反應對偶基因之任何DNA(例如基因組、cDNA)或RNA(例如前mRNA、mRNA、miRNA)產物及其片段。在AS風險蛋白質之情況下，「多肽產物」係

指S100A8、S100A9或S100A8+S100A9蛋白質或其片段。

「等效遺傳標記物」係指與所關注之對偶基因相關之遺傳標記物，例如其顯示連鎖不平衡(LD)或與所關注之對偶基因遺傳連鎖。等效遺傳標記物可用於確定患者是否具有AS無反應對偶基因及/或AS反應對偶基因，而非關於AS無反應對偶基因及/或AS反應對偶基因本身直接訊問來自患者之生物樣品。關於廣泛LD內及周圍ERAP1之資訊可見於例如Harvey等人 (2009) *Hum. Mol. Genet.* 18(21):4204-4012中。

術語「探針」係指適用於特異性偵測另一物質(例如與AS無反應對偶基因或AS反應蛋白質相關之物質)之任何相關組合物。探針可為特異性雜交於AS無反應對偶基因之基因組序列的寡核苷酸(包括結合之寡核苷酸)或AS無反應對偶基因之核酸產物(例如mRNA)。結合之寡核苷酸係指共價結合於發色團或含有配位體之分子(例如抗原)且對受體分子(例如對抗原具特異性之抗體)具高度特異性的寡核苷酸。探針亦可為PCR引子，例如與另一引子一起用於擴增AS無反應對偶基因或AS反應對偶基因內之特定區。此外，探針可為特異性結合於AS無反應對偶基因之抗體；AS無反應對偶基因、AS反應對偶基因或AS反應蛋白質之多肽產物。此外，探針可為能夠偵測(例如結合或雜交) AS無反應對偶基因或AS反應對偶基因之等效遺傳標記物的任何相關組合物。在較佳實施例中，探針特異性雜交於核酸序列或特異性結合於多肽序列。

短語「特異性雜交」用於指在嚴格雜交條件下雜交。嚴格條件為熟習此項技術者所知且可見於 *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6中。水性及非水性方法描述於彼參考文獻中且可使用任一者。嚴格雜交條件之一個實例為在6×氯化鈉/檸檬酸鈉(SSC)中於約45°C下雜交，繼而在0.2×SSC、

0.1% SDS中於50℃下洗滌至少一次。嚴格雜交條件之第二實例為在6×SSC中於約45℃下雜交，繼而在0.2×SSC、0.1% SDS中於55℃下洗滌至少一次。嚴格雜交條件之另一實例為在6×SSC中於約45℃下雜交，繼而在0.2×SSC、0.1% SDS中於60℃下洗滌至少一次。嚴格雜交條件之另一實例為在6×SSC中於約45℃下雜交，繼而在0.2×SSC、0.1% SDS中於65℃下洗滌至少一次。高度嚴格條件包括在0.5 M磷酸鈉、7% SDS中於65℃下雜交，繼而在0.2×SSC、1% SDS中於65℃下洗滌至少一次。

短語「核酸之區」用於指示較大核酸序列內之較小序列。舉例而言，基因為染色體之區，外顯子為基因之區等。

在多肽之情況下，術語「特異性結合」用以意謂探針結合既定多肽標靶(例如AS無反應對偶基因或AS反應蛋白質之多肽產物)而非隨機地結合非所期望之多肽。然而，「特異性結合」不排除與非所期望之多肽之一些交叉反應性，只要該交叉反應性不干擾探針提供對既定多肽標靶之存在或不存在之適用量度的能力即可。

術語「能夠」用以意謂達成既定結果之能力，例如能夠偵測特定物質之存在的探針意謂探針可用於偵測特定物質。

「寡核苷酸」係指短核苷酸序列，例如2-100個鹼基。

如本文中所用之術語「生物樣品」係指來自患者之可用於鑑別、診斷、預測或監測目的之樣品。較佳測試樣品包括滑液、血液、血液衍生產物(諸如白血球層、血清及血漿)、淋巴、尿液、眼淚、唾液、腦脊髓液、口腔抹片、糞便、毛球細胞、滑液、滑液細胞、痰或組織樣品。另外，熟習此項技術者將認識到，一些測試樣品在部分分離或純化程序(例如自全血分離DNA)後將更容易分析。

短語「先前已經AS治療」及「具有先前AS治療」及其類似短語用以意謂患者先前已經歷例如使用AS藥劑之AS療法，例如患者為先s

前AS療法、抗AS藥劑或治療方案失敗、不足反應者或不耐受的。該等患者包括先前用例如NSAID、TNF α 拮抗劑、柳氮磺胺吡啶、甲胺喋呤、皮質類固醇或其組合治療之患者。短語「先前未經AS治療」用以意謂患者先前未經歷AS治療，亦即患者為「未處理的」。如本文中所用，先前未用TNF α 拮抗劑治療AS的患者視為「TNF α 拮抗劑未處理的」。如本文中所用，短語「AS藥劑」係指通常開處方給AS患者之藥物，例如NSAID（例如吲哚美辛(indomethacin)、萘普生(naproxen)、舒林酸(sulindac)、雙氯芬酸(diclofenac)、阿司匹林(aspirin)、氟比洛芬(flurbiprofen)、奧沙普嗪(oxaprozin)、雙水楊酸酯(salsalate)、二氟尼柳(difunisal)、吡羅昔康(piroxicam)、依託度酸(etodolac)、甲氯芬那酸(meclofenamate)、布洛芬(ibuprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、酮基布洛芬(ketoprofen)、萘丁美酮(nabumetone)、托美丁(tolmetin)、水楊酸膽鹼鎂(cholin magnesium salicylate)、COX-2抑制劑[例如塞內昔布(celecoxib)]；TNF α 拮抗劑(依那西普(etanercept)、阿達木單抗(adalimumab)、英利昔單抗(infliximab)、戈利木單抗(golimumab))；DMARDS（例如柳氮磺胺吡啶、甲胺喋呤）；及皮質類固醇。

術語對先前AS療法「失敗」係指：(1)不具有有意義的臨床益處(原發性功效缺乏)之患者(亦稱為「無反應者」)；(2)具有可量測且有意義的反應但反應可更佳(例如未達成低AS疾病活性或AS緩解)之患者(亦稱為「不足反應」或「不完全反應」)；(3)在初始良好反應之後惡化之患者(繼發性功效喪失)；及(4)具有良好反應但由於副作用而中斷之患者(亦稱為「不耐受性」)。展示TNF α 拮抗劑不完全反應(TNF-IR)或對TNF α 拮抗劑之不耐受性的患者視為TNF α 拮抗劑失敗。展示柳氮磺胺吡啶不足反應(SFS-IR)或對柳氮磺胺吡啶之不耐受性的患者視為柳氮磺胺吡啶失敗。展示DMARD不足反應(DMARD-IR)或對

DMARD之不耐受性的患者視為DMARD失敗。展示NSAID不足反應(NSAID-IR)或對NSAID之不耐受性的患者視為NSAID失敗。在所揭示之方法之一些實施例中，患者為TNF失敗(例如TNF-IR患者)或為TNF未處理的。

IL-17拮抗劑

各種所揭示之醫藥組合物、方案、製程、用途、方法及套組使用IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體或其抗原結合片段)。

在一個實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)包含至少一個包含高變區CDR1、CDR2及CDR3之免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:1，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO:2，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:3。在一個實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)包含至少一個包含高變區CDR1'、CDR2'及CDR3'之免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)，該CDR1'具有胺基酸序列SEQ ID NO:4，該CDR2'具有胺基酸序列SEQ ID NO:5，且該CDR3'具有胺基酸序列SEQ ID NO:6。在一個實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)包含至少一個包含高變區CDR1-x、CDR2-x及CDR3-x之免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)，該CDR1-x具有胺基酸序列SEQ ID NO:11，該CDR2-x具有胺基酸序列SEQ ID NO:12，且該CDR3-x具有胺基酸序列SEQ ID NO:13。

在一個實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)包含至少一個免疫球蛋白 V_H 域及至少一個免疫球蛋白 V_L 域，其中：a)免疫球蛋白 V_H 域包含(例

如依次)：i)高變區CDR1、CDR2及CDR3，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:1，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO:2，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:3；或ii)高變區CDR1-x、CDR2-x及CDR3-x，該CDR1-x具有胺基酸序列SEQ ID NO:11，該CDR2-x具有胺基酸序列SEQ ID NO:12，且該CDR3-x具有胺基酸序列SEQ ID NO:13；且b)免疫球蛋白V_L域包含(例如依次)高變區CDR1'、CDR2'及CDR3'，該CDR1'具有胺基酸序列SEQ ID NO:4，該CDR2'具有胺基酸序列SEQ ID NO:5，且該CDR3'具有胺基酸序列SEQ ID NO:6。

在一個實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)包含：a)包含示於SEQ ID NO:8之胺基酸序列之免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)；b)包含示於SEQ ID NO:10之胺基酸序列之免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)；c)包含示於SEQ ID NO:8之胺基酸序列之免疫球蛋白V_H域，及包含示於SEQ ID NO:10之胺基酸序列之免疫球蛋白V_L域；d)包含示於SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3之高變區之免疫球蛋白V_H域；e)包含示於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之高變區之免疫球蛋白V_L域；f)包含示於SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13之高變區之免疫球蛋白V_H域；g)包含示於SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3之高變區之免疫球蛋白V_H域，及包含示於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之高變區之免疫球蛋白V_L域；或h)包含示於SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13之高變區之免疫球蛋白V_H域，及包含示於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之高變區之免疫球蛋白V_L域。

為便於參考，基於Kabat定義及如藉由X射線分析且使用Chothia及合作者之方法所確定的塞庫金單抗單株抗體高變區之胺基酸序列提供於下表3中。

輕鏈		
CDR1'	Kabat	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A (SEQ ID NO:4)
	Chothia	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	G-A-S-S-R-A-T (SEQ ID NO:5)
CDR2'	Kabat	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (SEQ ID NO:6)
	Chothia	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (SEQ ID NO:6)
重鏈		
CDR1	Kabat	N-Y-W-M-N (SEQ ID NO:1)
CDR1-x	Chothia	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	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	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)

表3：塞庫金單抗單株抗體高變區之胺基酸序列。

在較佳實施例中，恆定區結構域較佳亦包含適合人類恆定區結構域，(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。編碼塞庫金單抗之VL之DNA示於SEQ ID NO:9，且編碼塞庫金單抗之VH之DNA示於SEQ ID NO:7。

在一些實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)包含SEQ ID NO:10之三個CDR。在其他實施例中，IL-17拮抗劑包含SEQ ID NO:8之三個CDR。在其他實施例中，IL-17拮抗劑包含SEQ ID NO:10之三個CDR及SEQ ID NO:8之三個CDR。根據Chothia及Kabat定義兩者的SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:10之CDR可見於表3中。

在一些實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)包含SEQ ID NO:15之輕鏈。在其他實施例中，IL-17拮抗劑包含SEQ ID NO:17之重鏈。在其他實施例中，IL-17拮抗劑包含SEQ ID NO:15之輕鏈及SEQ ID NO:17之重域。在一些實施例中，IL-17拮抗劑包含SEQ ID NO:15之三個

CDR。在其他實施例中，IL-17拮抗劑包含SEQ ID NO:17之三個CDR。在其他實施例中，IL-17拮抗劑包含SEQ ID NO:15之三個CDR及SEQ ID NO:17之三個CDR。根據Chothia及Kabat定義兩者的SEQ ID NO:15及SEQ ID NO:17之CDR可見於表3中。編碼塞庫金單抗之輕鏈之DNA示於SEQ ID NO:14。編碼塞庫金單抗之重鏈之DNA示於SEQ ID NO:16。

高變區可與任何種類之構架區相關，但較佳為人類來源的。適合構架區描述於Kabat E.A.等人(同上)中。較佳重鏈構架為人類重鏈構架，例如塞庫金單抗抗體之重鏈構架。其依次由例如以下組成：FR1 (SEQ ID NO:8之胺基酸1至30)、FR2 (SEQ ID NO:8之胺基酸36至49)、FR3 (SEQ ID NO:8之胺基酸67至98)及FR4 (SEQ ID NO:8之胺基酸117至127)區。考慮到藉由X射線分析所確定之塞庫金單抗高變區，另一較佳重鏈構架依次由以下組成：FR1-x (SEQ ID NO:8之胺基酸1至25)、FR2-x (SEQ ID NO:8之胺基酸36至49)、FR3-x (SEQ ID NO:8之胺基酸61至95)及FR4 (SEQ ID NO:8之胺基酸119至127)區。以類似方式，輕鏈構架依次由以下組成：FR1' (SEQ ID NO:10之胺基酸1至23)、FR2' (SEQ ID NO:10之胺基酸36至50)、FR3' (SEQ ID NO:10之胺基酸58至89)及FR4' (SEQ ID NO:10之胺基酸99至109)區。

在一個實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)係選自人類抗IL-17抗體，其至少包含以下：a)免疫球蛋白重鏈或其片段，其包含依次包含高變區CDR1、CDR2及CDR3之可變域及人類重鏈之恆定部分或其片段；該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:1，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO:2，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:3；及b)免疫球蛋白輕鏈或其片段，其包含依次包含高變區CDR1'、CDR2'及CDR3'之可變域及人類輕鏈之恆定部分或其片段，該CDR1'具有胺基酸序列SEQ

ID NO:4，該CDR2'具有胺基酸序列SEQ ID NO:5，且該CDR3'具有胺基酸序列SEQ ID NO:6。

在一個實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)係選自包含抗原結合位點之單鏈結合分子，該抗原結合位點包含：a)第一結構域，其依次包含高變區CDR1、CDR2及CDR3，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:1，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO:2，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:3；及b)第二結構域，其包含高變區CDR1'、CDR2'及CDR3'，該CDR1'具有胺基酸序列SEQ ID NO:4，該CDR2'具有胺基酸序列SEQ ID NO:5，且該CDR3'具有胺基酸序列SEQ ID NO:6；及c)肽連接子，其結合於第一結構域之N端末端及第二結構域之C端末端或結合於第一結構域之C端末端及第二結構域之N端末端。

或者，用於所揭示之方法中的IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)可包含本文中藉由序列陳述之IL-17結合分子的衍生物(例如塞庫金單抗之聚乙二醇化型式)。或者，用於所揭示之方法中的IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)之V_H或V_L域可具有與本文中陳述之V_H或V_L域(例如SEQ ID NO:8及10中陳述之V_H或V_L域)實質上一致的V_H或V_L域。本文中所揭示之人類IL-17抗體可包含與示於SEQ ID NO:17之重鏈實質上一致的重鏈及/或與示於SEQ ID NO:15之輕鏈實質上一致的輕鏈。本文中所揭示之人類IL-17抗體可包括包含SEQ ID NO:17之重鏈及包含SEQ ID NO:15之輕鏈。本文中所揭示之人類IL-17抗體可包含：a)一條重鏈，其包含具有與SEQ ID NO:8中所示之胺基酸序列實質上一致之胺基酸序列的可變域及人類重鏈之恆定部分；及b)一條輕鏈，其包含具有與SEQ ID NO:10中所示之胺基酸序列實質上一致之胺基酸序列的可變域及人類輕鏈之恆定部分。或者，用於所揭示之方

法中的IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)可為本文中陳述之參考IL-17結合分子的胺基酸序列變異體。在衍生物及變異體之所有該等情況下，IL-17拮抗劑能夠以約50 nM或50 nM以下、約20 nM或20 nM以下、約10 nM或10 nM以下、約5 nM或5 nM以下、約2 nM或2 nM以下或者更佳約1 nM或1 nM以下之該分子濃度抑制約1 nM (=30 ng/ml)人類IL-17之活性達50%，其中該抑制活性係於人類真皮纖維母細胞中量測hu-IL-17所誘導之IL-6產量來決定。

針對IL-17與其受體結合性的抑制作用宜在各種分析中測試，包括諸如WO 2006/013107中所述之分析。術語「相同程度上」意謂在本文中所提及之分析之一中，參考物與衍生分子展現統計學上基本上一致之IL-17抑制活性(參見WO 2006/013107之實例1)。舉例而言，本文中所揭示之IL-17結合分子抑制人類IL-17於人類真皮纖維母細胞中由人類IL-17所誘導之IL-6產量之IC₅₀典型地比相應參考分子依WO 2006/013107之實例1中所述分析時之IC₅₀低約10 nM，更佳低約9、8、7、6、5、4、3、2或約1 nM，較佳與其實質上相同。或者，所用分析可為競爭性抑制IL-17與可溶IL-17受體(例如WO 2006/013107之實例1之人類IL-17 R/Fc構築體)及與本發明IL-17拮抗劑結合之分析法。

本發明亦包括其中CDR1、CDR2、CDR3、CDR1-x、CDR2-x、CDR3-x、CDR1'、CDR2'或CDR3'或構架之一或多個胺基酸殘基、典型地僅幾個(例如1-4個)胺基酸殘基例如藉由使相應DNA序列突變(例如定點突變誘發)而改變的IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)。本發明包括編碼該等改變之IL-17拮抗劑的DNA序列。詳言之，本發明包括CDR1'或CDR2'之一或多個殘基自SEQ ID NO:4 (對於CDR1')及SEQ ID NO:5 (對於CDR2')中所示之殘基改變的IL-17結合分子。

本發明亦包括對人類IL-17具有結合特異性之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)，尤其能夠抑制IL-17與其受體之結合的IL-17抗體，及能夠以約50 nM或50 nM以下、約20 nM或20 nM以下、約10 nM或10 nM以下、約5 nM或5 nM以下、約2 nM或2 nM以下或者更佳約1 nM或1 nM以下濃度之該分子抑制1 nM (=30 ng/ml)人類IL-17之活性50%的IL-17抗體(該抑制活性係關於人類真皮纖維母細胞中由hu-IL-17誘導之IL-6產生來量測)。

在一些實施例中，IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體，例如塞庫金單抗)結合於成熟人類IL-17之包含以下之抗原決定基：Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129。在一些實施例中，IL-17抗體(例如塞庫金單抗)結合於成熟人類IL-17之包含以下之抗原決定基：Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80。在一些實施例中，IL-17抗體(例如塞庫金單抗)結合於具有兩條成熟人類IL-17鏈之IL-17均二聚體之抗原決定基，該抗原決定基在一條鏈上包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129，且在另一條鏈上包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80。用於定義此等抗原決定基之殘基編號方案係基於以下：殘基一為成熟蛋白質之第一胺基酸(亦即IL-17A缺乏具有23個胺基酸之N端信號肽且自甘胺酸開始)。未成熟IL-17A之序列陳述於Swiss-Prot條目Q16552中。在一些實施例中，IL-17抗體之 K_D 為約100-200 pM。在一些實施例中，IL-17抗體活體外中和約0.67 nM人類IL-17A之生物活性的 IC_{50} 為約0.4 nM。在一些實施例中，皮下投與IL-17抗體之絕對生物可用性處於約60%至約80%範圍內，例如為約76%。在一些實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，諸如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-5

17受體抗體)之消除半衰期為約4週(例如約23至約35天、約23至約30天，例如約30天)。在一些實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，諸如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體)之 T_{max} 為約7至8天。

用於所揭示之方法、用途、套組等中的尤其較佳之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)為人類抗體，尤其為如WO 2006/013107之實例1及2中所述之塞庫金單抗。塞庫金單抗為IgG1/ κ 同型之重組高親和力、完全人類單株抗人類介白素-17A (IL-17A、IL-17)抗體，其當前處於治療免疫介導之發炎性病狀的臨床試驗中。塞庫金單抗(參見例如WO2006/013107及WO2007/117749)對IL-17具有極高親和力，亦即 K_D 為約100-200 pM，且活體外中和約0.67 nM人類IL-17A之生物活性的 IC_{50} 為約0.4 nM。因此，塞庫金單抗在約1:1之莫耳比下抑制抗原。此高結合親和力使得塞庫金單抗抗體尤其適用於治療應用。此外，塞庫金單抗具有極長半衰期，亦即為約4週，其允許延長投與之間的週期，此為一種在治療慢性終生病症(諸如風濕性關節炎(RA))時之優越性質。

用於所揭示之方法、套組及用途中的其他較佳IL-17拮抗劑為美國專利第8,057,794號、第8,003,099號、第8,110,191號及第7,838,638號以及美國公開專利申請案第20120034656號及第20110027290號中陳述之IL-17拮抗劑。

分析技術、診斷方法及可傳送資訊形式之製造方法

所揭示之方法適用於治療、預防或改善AS，以及預測AS患者對接受IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療之反應的可能性。此等方法尤其採用偵測患者是否存在(或不存在) AS無反應對偶基因、AS反應對偶基因，測定來自患者之樣品中AS反應蛋白質之含量，及/或測定

*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量或ERAP1活性程度。

當偵測步驟藉由分析來自患者之生物樣品進行時，分析可藉由任何習知方法進行，該等方法將視特定標記物屬於外顯子、內含子、mRNA之非編碼部分還是非編碼基因組序列內而選擇。

眾多來源可用於鑑別對偶基因或蛋白質之存在或不存在、基因或蛋白質之表現量及蛋白質活性，例如血液、滑液、白血球層、血清、血漿、淋巴、糞便、尿液、眼淚、唾液、腦脊髓液、口腔抹片、痰或組織。生物樣品內之各種來源可用於所揭示之方法中，例如可分析由生物樣品獲得之基因組DNA以偵測對偶基因，或可分析對偶基因之核酸產物(例如DNA、前mRNA、mRNA、微RNA等)及多肽產物(例如所表現之蛋白質)。

已確定，*ERAP1* rs30187「T」對偶基因及*ERAP1* rs27434「A」對偶基因與塞庫金單抗治療期間ASAS40反應減少相關。亦已確定，在塞庫金單抗治療之後，具有至少一個*IL23R* rs11209032「G」對偶基因之患者相對於僅具有rs11209032「A」對偶基因之患者顯示BASDAI記分隨時間而改良，且具有至少一個rs2201841「T」對偶基因之患者相對於僅具有rs2201841「C」對偶基因之患者顯示BASDAI記分隨時間而改良。因此預期，測試個體中此等*ERAP1*或*IL23R*對偶基因中之一或多者之存在將適用於涉及鑑別更可能對IL-17拮抗療法有反應之個體的多種藥物遺傳產品及方法中，且幫助醫師判斷是否給患有AS之患者開IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)處方。因為rs30187屬於*ERAP1*編碼區內且造成ERAP1蛋白質之胺基酸變化，所以轉錄之*ERAP1* mRNA及轉譯之ERAP1蛋白質在具有rs30187無反應對偶基因及rs30187反應對偶基因之個體之間不同。亦可能藉由量測ERAP1蛋白質之蛋白水解活性來確定rs30187無反應對偶基因之存在，因為rs30187變異體已展示可影響ERAP1蛋白水解活性。多形位點rs27434

亦屬於*ERAP1*編碼區內，且因此轉錄之mRNA在具有rs27434無反應對偶基因之個體與具有rs27434反應對偶基因之個體之間不同。然而，rs27434 SNP為同義多形現象，且無法藉由分析*ERAP1*蛋白質之序列來偵測患者之rs27434對偶基因狀態。

rs2201841 SNP在*IL23R*內含子中發現，使得患者之對偶基因狀態可藉由訊問例如前mRNA或基因組DNA來確定。rs11209032 SNP在*IL23R*基因之下游發現，使得患者之對偶基因狀態可藉由訊問例如基因組DNA來確定。因此，熟習此項技術者應瞭解，可藉由分析AS無反應對偶基因之基因組序列、AS無反應對偶基因之核酸產物(例如前mRNA、成熟mRNA、微RNA、由mRNA製造之cDNA等)、AS無反應對偶基因之多肽產物(在rs30187之情況下)或AS無反應對偶基因或AS反應對偶基因之等效遺傳標記物來鑑別個體是否具有AS無反應對偶基因或AS反應對偶基因(或AS風險標記物)。在較佳實施例中，分析AS無反應對偶基因或AS反應對偶基因之基因組序列或核酸產物以確定個體是否具有AS無反應對偶基因或AS反應對偶基因。

研究顯示，*ERAP1* rs30187「T」對偶基因或rs27434「A」對偶基因之AS攜帶者已減少對IL-17拮抗之反應，且此等對偶基因之AS攜帶者典型地展示更高之*ERAP1*基因表現量。此表明，*ERAP1*表現減少可預測AS患者對IL-17拮抗之反應改良。此外，rs30187保護性對偶基因「C」編碼相對於由rs30187風險對偶基因「T」編碼之*ERAP1*蛋白質催化活性降低的*ERAP1*蛋白質變異體(K528R) (Kochan等人 (2011) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108(19):7745-50)。因此，研究亦表明，*ERAP1*蛋白質含量或活性程度降低可預測AS患者對IL-17拮抗反應改良。*ERAP1*表現量、*ERAP1*蛋白質含量及/或*ERAP1*活性程度可藉由本文中所揭示之各種技術直接量測。另外，亦預期導致*ERAP1*表現量、*ERAP1*蛋白質含量及/或*ERAP1*活性程度變化之任何*ERAP1*多形

現象(例如出現於*ERAP1*強化子、外顯子、內含子、啓動子、5'UTR、3'UTR等中之易位、插入、取代、缺失、SNP等)均適用於預測AS患者對接受IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療有反應之可能性增加或降低。

存在或不存在AS無反應對偶基因、AS反應對偶基因(或AS風險標記物)或導致*ERAP1*之含量或活性變化(例如*ERAP1*表現量、*ERAP1*蛋白質含量或*ERAP1*活性程度降低)之*ERAP1*多形現象可藉由多種基因分型技術中任一者來偵測。典型地，該等基因分型技術利用一或多個與含有所關注之多形位點(例如SNP)或與其相鄰之區互補的寡核苷酸。用於對所關注之特定多形位點進行基因分型之寡核苷酸的序列係典型地基於背景序列或參考序列來設計。

眾多方法及裝置可用以鑑別存在或不存在AS無反應對偶基因、AS反應對偶基因(或AS風險標記物)或導致*ERAP1*表現量、*ERAP1*蛋白質含量或*ERAP1*活性程度降低之*ERAP1*多形現象。用於SNP偵測之DNA (基因組及cDNA)可藉由此項技術中熟知之方法(例如苯酚/氯仿萃取、來自GentAS Systems (Qiagen, CA)之PUREGENE DNA®純化系統)自生物樣品製備。偵測DNA序列可包括檢查定位於彼區域內之有義或反義股處之核苷酸。多形現象之存在或不存在可自由PCR獲得之DNA (基因組或cDNA)使用偵測多形現象之序列特異性探針(例如來自Taqman, Beacons, Scorpions之水解探針；或雜交探針)偵測。爲偵測多形現象，序列特異性探針可經設計，以使得其特異性雜交於所關注之對偶基因之基因組DNA或所關注之序列之cDNA。舉例而言，rs27434之序列特異性探針可見於Li等人 (2011) J. Rheumatol. 38(2):317-21中，且rs30187之序列特異性探針可見於Pazar等人 (2010) J. Rheumatol. 37(2):379-84中。此等探針可經標記用於直接偵測或與特異性結合於探針之第二可偵測分子接觸。PCR產物亦可藉由s

DNA結合劑來偵測。該等PCR產物可隨後藉由此項技術中可獲得之任何DNA測序方法來測序。或者，對偶基因之存在或不存在可藉由使用任何測序方法測序來偵測，該等測序方法諸如(但不限於)基於Sanger之測序、焦磷酸測序或下一代測序(Shendure J.及Ji, H., *Nature Biotechnology* (1998), 第26卷, 第10期, 第1135-1145頁)。另外，SNP之最佳化對偶基因辨別分析可購自Applied Biosystems (Foster City, California, USA)。

各種技術可應用於訊問特定多形現象(例如SNP)，包括例如基於雜交之方法，諸如動態對偶基因特異性雜交(DASH)基因分型、經由分子信標之多形位點(例如SNP)偵測(Abravaya K.等人 (2003) *Clin Chem Lab Med.* 41:468-474)、Luminex xMAP技術、來自Illumina之Illumina Golden Gate技術及市售高密度寡核苷酸SNP陣列(例如Affymetrix Human SNP 5.0 GeneChip執行全基因組分析，其可對超過500,000種人類SNP進行基因分型) BeadChip套組，例如Human660W-Quad及Human 1.2M-Duo；基於酶之方法，諸如限制性片段長度多形現象(RFLP)、基於PCR之方法(例如四引子ARMS-PCR)、Invader分析(Olivier M. (2005) *Mutat Res.* 573(1-2):103-10)、各種引子延伸分析(併入偵測格式中，例如MALDI-TOF質譜分析、電泳、墨點法及ELISA樣方法)、Taqman分析及寡核苷酸連接酶分析；及其他擴增後方法，例如分析單股構形多形現象(Costabile等人 (2006) *Hum. Mutat.* 27(12):1163-73)、溫度梯度凝膠電泳(TGGE)、變性高效液相層析、高解析度熔融分析、DNA錯配結合蛋白質分析(例如來自水生棲熱菌(*Thermus aquaticus*)之MutS蛋白質結合具有不同親和力之不同單核苷酸錯配且可用於毛細電泳法中來區分所有六組錯配)、SNPLex® (獲自Applied Biosystems之專有SNP偵測系統)、毛細電泳法、質譜分析；及各種測序方法，例如焦磷酸測序及下一代測序等。用於SNP基因分

型之套組包括Fluidigm Dynamic Array® IFCs (Fluidigm)、TaqMan® SNP基因分型分析(Applied Biosystems)、MassARRAY® iPLEX Gold (Sequenom)、Type-it Fast® SNP探針PCR套組(QuiaGen)。

在一些實施例中，患者中多形位點(例如SNP)之存在或不存在係使用雜交分析來偵測。在雜交分析中，基於來自樣品之核酸與互補核酸分子(例如寡核苷酸探針)雜交之能力來確定遺傳標記物之存在或不存在。多種雜交分析可用。在某些雜交分析中，探針與所關注之序列之雜交係藉由目測結合之探針來直接偵測，例如北方或南方分析。在此等分析中，分離DNA (南方分析)或RNA (北方分析)。隨後用一系列限制酶使DNA或RNA裂解，該等限制酶在基因組中偶爾裂解且不接近所分析之任何標記物。隨後例如經瓊脂糖凝膠分離DNA或RNA，且轉移至膜上。使例如藉由併入放射性核苷酸或結合劑(例如SYBR®綠)而經標記之探針與膜在低、中或高嚴格度條件下接觸。移除未結合之探針且藉由目測經標記之探針來偵測結合之存在。在一些實施例中，可使用陣列，例如MassARRAY系統(Sequenom, San Diego, California, USA)來對個體進行基因分型。

傳統基因分型方法(例如HLA分型中所用)亦可用於SNP基因分型及鑑別多形位點(例如表1及表2之SNP)。該等傳統方法包括例如DNA擴增技術，諸如PCR及其變體、直接測序、序列特異性寡核苷酸(SSO)雜交伴Luminex xMAP®技術、序列特異性引子(SSP)分型及基於序列之分型(SBT)。基於序列之分型(SBT)係基於PCR標靶擴增，繼而對PCR產物進行測序及資料分析。序列特異性寡核苷酸(SSO)分型使用PCR標靶擴增、使PCR產物與珠粒上固定之序列特異性寡核苷酸組雜交、藉由產生顏色偵測結合探針之擴增產物，繼而進行資料分析。序列特異性引子(SSP)分型為一種基於PCR之技術，其使用用於基於DNA之分型的序列特異性引子。熟練技術人員應瞭解，用所述SSO、S

SBT及SSP分型之基因分型可使用來自例如Invitrogen之各種市售套組來進行。

在一些情況下，亦可使用RNA，例如信使RNA（前mRNA及/或成熟mRNA）來確定多形位點（例如SNP）之存在或不存在。自既定基因轉錄之mRNA之序列分析可使用此項技術中之任何已知方法來進行，包括（但不限於）北方墨點分析、核酸酶保護分析（NPA）、原位雜交、逆轉錄-聚合酶鏈反應（RT-PCR）、RT-PCR ELISA、基於TaqMan之定量RT-PCR（基於探針之定量RT-PCR）及基於SYBR綠之定量RT-PCR。在一個實例中，mRNA含量之偵測包括使分離之mRNA與可雜交於由AI反應標記物編碼之mRNA的寡核苷酸接觸。核酸探針典型地可為例如全長cDNA或其一部分，諸如長度為至少7、15、30、50或100個核苷酸且足以在嚴格條件下特異性雜交於mRNA的寡核苷酸。mRNA與探針雜交指示所討論之標記物正表現。在一種格式中，例如藉由使分離之mRNA在瓊脂糖凝膠上流動且將mRNA自凝膠轉移至膜（諸如硝化纖維）上，將mRNA固定於固體表面上且使其與探針接觸。擴增引子定義為可黏接至基因之5'或3'區（分別為正股與負股，或反之亦然）且其間含有短區之一對核酸分子。一般而言，擴增引子長度為約10至30個核苷酸且側接長度為約50至200個核苷酸之區。在適當條件下且使用適當試劑，該等引子使包含與引子側接之核苷酸序列的核酸分子擴增。可藉由任何適合方法偵測PCR產物，包括（但不限於）凝膠電泳及用DNA特異性染色劑進行染色或與標記之探針雜交。

基因（例如 *ERAP1*）之表現量可藉由使用各種熟知之技術量測RNA（或逆轉錄cDNA）含量來測定，該等技術例如為基於PCR之分析、逆轉錄酶PCR（RT-PCR）分析、北方墨點等。亦可利用使用標準化競爭性模板混合物之定量RT-PCR。

在一些實施例中，患者中AS無反應對偶基因（在rs30187無反應對

偶基因之情況下)或在一些情況下AS風險標記物之存在或不存在可藉由分析多肽產物(例如*ERAP1*基因之多肽產物)來確定，其中非同義多形現象可來源於多肽序列。多肽產物分析可使用此項技術中之任何已知方法來進行，包括(但不限於)免疫細胞化學染色、蛋白質測序、ELISA、流動式細胞量測術、西方墨點法、分光光度法、HPLC及質譜分析。

如先前所述，已確定，AS反應蛋白質(亦即S100A8、S100A9及S100A8+S100A9)含量更高與塞庫金單抗治療期間ASAS20及ASAS40反應改良相關。因此預期，測試個體中至少一種AS反應蛋白質含量將適用於涉及鑑別更可能對IL-17拮抗有反應之個體的多種藥物診斷產品及方法中，且幫助醫師判斷是否給患有AS之患者開IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)處方。

亦推斷出，ERAP1之含量或活性的變化(例如ERAP1蛋白質含量降低)可預測AS患者對IL-17拮抗(例如塞庫金單抗治療)之反應改良。因此預期，測試個體中ERAP1蛋白質含量將適用於涉及鑑別更可能對IL-17拮抗有反應之個體的多種藥物遺傳產品及方法中，且幫助醫師判斷是否給患有AS之患者開IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)處方。

對於蛋白質含量之偵測，存在用於偵測樣品中多肽產物之眾多熟知方法，例如藉助於探針(例如結合蛋白，例如能夠與S100A8及/或S100A9特異性相互作用之抗體、能夠結合ERAP1之抗體)。可使用標記之抗體、其結合部分或其他結合搭配物。抗體可為單株或多株來源，或可藉由生物合成方式產生。結合搭配物亦可為天然存在之分子或以合成方式產生。複合蛋白質之量係使用此項技術中所述之標準蛋白質偵測方法來測定。對免疫學分析設計、理論及方案之詳細評述可見於此項技術中之眾多著作中，包括Practical Immunology, Butt, W. R.編, Marcel Dekker, New York, 1984。

多種免疫組織化學分析可用於用標記之抗體偵測蛋白質。直接標記包括連接至抗體之螢光或發光標籤、金屬、染料、放射核酸化物(radionucleide)及其類似物。間接標記包括此項技術中熟知之各種酶，諸如鹼性磷酸酶、過氧化氫酶及其類似物。在一步分析中，將標靶蛋白(例如ERAP1、S100A8及/或S100A9)固定且與標記之抗體一起培育。標記之抗體結合於固定之標靶分子。在洗滌以移除未結合之分子後，分析樣品中標記之存在。眾多免疫組織化學方法併入定點照護格式及手持式中，其均可用於測定蛋白質含量。

本發明亦涵蓋對蛋白質或多肽具特異性之固定之抗體的使用。抗體可固定於多種固體支撐物上，諸如磁性或層析基質粒子、分析位置(諸如微量滴定孔)之表面、固體基板材料(諸如塑膠、耐綸、紙)片及其類似物。分析帶可藉由將抗體或複數種抗體以陣列形式塗佈於固體支撐物上來製備。可隨後將此帶浸漬於測試樣品中，且經由洗滌及偵測步驟處理，以產生可量測信號，例如色斑。

在兩步分析中，固定之標靶蛋白(例如ERAP1、S100A8及/或S100A9)可與未標記之抗體一起培育。隨後未標記之抗體複合物(若存在)結合於對未標記之抗體具特異性之第二標記抗體。洗滌樣品且分析標記之存在。用於標記抗體之標記物的選擇將視應用而變化。然而，標記物之選擇可由熟習此項技術者容易地確定。

抗體可經放射性原子、酶、發色或螢光部分或比色標籤標記。加標籤之標記之選擇亦將視所要偵測限制而定。酶分析(ELISA)典型地允許偵測由加酶標籤之複合物與酶受質相互作用而形成之有色產物。放射性原子之一些實例包括 ^{32}P 、 ^{125}I 、 ^3H 及 ^{14}P 。酶之一些實例包括辣根過氧化酶、鹼性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶及葡萄糖-6-磷酸去氫酶。發色部分之一些實例包括螢光素(fluorescein)及若丹明(rhodamine)。抗體可藉由此項技術中已知之方法結合於此等標記。舉

例而言，酶及發色分子可藉助於偶合劑(諸如二醛、碳化二亞胺、二順丁烯二醯亞胺及其類似物)結合於抗體。或者，結合可經由配位體-受體對進行。一些適合之配位體-受體對包括例如生物素-抗生物素蛋白或生物素-抗生蛋白鏈菌素；及抗體-抗原。用於偵測鈣衛蛋白含量(S100A8 /S100A9)之基於ELISA之套組可購自Buhlmann Laboratroyes AG, Schonenbuch Basel, Switzerland及PhiCal, Immundiagnostic AG, Bensheim, Germany。

在一個態樣中，本發明涵蓋使用夾心技術偵測生物樣品中標靶蛋白(例如ERAP1、S100A8及/或S100A9)之含量。該技術需要兩種能夠結合所關注之蛋白質之抗體：例如一種抗體固定於固體支撐物上，且一種抗體游離於溶液中但經某種容易偵測之化合物標記。可用於第二抗體之化學標記之實例包括(但不限於)放射性同位素、螢光化合物及酶，或在暴露於反應物或酶受質時產生有色或電化學活性產物的其他分子。當將含有AS反應蛋白質之樣品置於此系統中時，多肽產物結合於固定之抗體及標記之抗體兩者。結果為支撐物表面上之「夾心」免疫複合物。藉由洗掉未結合之樣品組分及過量經標記之抗體且量測支撐物表面上與蛋白質複合之經標記抗體之量來偵測複合蛋白質。當使用具有良好偵測極限之標記時，夾心免疫分析具有高度特異性及極大敏感性。

點漬墨法係由熟練技術人員使用抗體作為探針常規地實行以偵測所要蛋白質(Promega Protocols and Applications Guide, 第2版, 1991, 第263頁, Promega Corporation)。使用點漬墨設備將樣品塗覆於膜上。將經標記之探針與膜一起培育，且偵測蛋白質之存在。

西方墨點分析為熟練技術人員所熟知(Sambrook等人, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 1989, 第3卷, 第18章, Cold Spring Harbor Laboratory)。在西方墨點法中，藉由SDS-PAGE分離樣品。將

凝膠轉移至膜。將膜與經標記之抗體一起培育以偵測所要蛋白質。

質譜分析亦可用於偵測單體 S100A8 及 S100A9 以及 S100A8+S100A9 (de Seny等人 (2008) Clin. Chem. 54(6):1066-75 ; Tilleman等人 (2005) Proteomics 5(8):2247-57)。

上文所述之分析涉及以下步驟，諸如(但不限於)免疫墨點、免疫擴散、免疫電泳或免疫沈澱。抗體與蛋白質或多肽之特異性免疫結合可直接或間接偵測。在一些實施例中，使用自動分析儀(例如PCR機或自動測序機)來測定AS反應蛋白質(例如S100A8及/或S100A9)之含量。所有該等方法均為熟練技術人員所熟知。較佳地，樣品中AS反應蛋白質(例如S100A8及/或S100A9)或ERAP1之含量藉由放射免疫分析或酶聯免疫分析、競爭性結合酶聯免疫分析、質譜分析、定點照護技術/平台、點漬墨法、西方墨點法、層析(較佳為高效液相層析(HPLC))或此項技術中已知之其他分析來偵測。

生物樣品中之ERAP1活性程度可藉由此項技術中所揭示之各種方法，例如經由Kochan等人 (2011) Proc Natl Acad Sci U S A. 108(19):7745-50中所陳述之方法來分析。

出於比較目的，可將來自患者之生物樣品中之*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量或ERAP1活性程度與來自對照物之*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量及ERAP1活性程度相比。視具體情況而定，對照物可為得自己知對接受IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療反應良好之個體(例如AS患者)或已知對接受IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療反應不良之個體的參考*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量或ERAP1活性程度。對照表現量可得自來自參考個體(亦即已知對接受IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療反應良好之AS患者或已知對接受IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療反應不良之AS患者)之生物樣品，或可僅為先前得自參考個體之數值標準(例如平均值、中值、範圍[+/-標準差])。在一

些實施例中，對照物為得自己已知對接受IL-17拮抗劑治療反應不良之個體的參考*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量或ERAP1活性程度，且將來自患者之*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量或ERAP1活性程度(視具體情況而定)與此對照物相比，其中來自患者之樣品中*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量或ERAP1活性程度相對於對照物降低指示患者對接受IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療有反應之可能性將增加。在其他實施例中，對照物為得自己已知對接受IL-17拮抗劑治療反應良好之個體的參考*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量或ERAP1活性程度，且將來自待治療患者之*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量或ERAP1活性程度與此對照物相比，其中來自患者之樣品中*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量或ERAP1活性程度相對於對照物類似(例如統計學上類似)指示患者對接受IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療有反應之可能性將增加。

導致ERAP1之含量及/或活性變化(例如*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量及/或ERAP1活性程度降低)的AS無反應對偶基因、AS反應對偶基因、AS風險標記物或*ERAP1*多形現象亦可藉由偵測其等效遺傳標記物來鑑別，該等效遺傳標記可為例如另一SNP(單核苷酸多形現象)、微衛星標記物、另一對偶基因或其他種類之遺傳多形現象。舉例而言，與AS無反應對偶基因或*ERAP1*多形現象相同單體型上之遺傳標記物而非AS無反應對偶基因或*ERAP1*多形現象本身之存在可指示患者對接受IL-17拮抗劑治療有反應之可能性。若一個基因座處一個對偶基因之存在傾向於預測另一基因座處另一對偶基因之存在，則同一染色體上不同基因座處之兩個特定對偶基因稱為連鎖不平衡(LD)。該等變異體(在本文中稱為連接變異體或代理變異體)可為與所關注之更佳反應對偶基因高度LD的任何類型之變異體(例如SNP、插入或缺失)。候選連接變異體可為具有當前已知之多形現象的對偶基

因。其他候選連接變異體可容易由熟練技術人員使用此項技術中熟知用於發現多形現象之任何技術來鑑別。

所關注之對偶基因與候選連接變異體之間的LD度可使用此項技術中已知之任何LD量測來測定。基因組區之LD模式容易在適當選擇之樣品中憑經驗使用此項技術中已知用於確定任何兩個對偶基因(例如在不同PS處之核苷酸之間)是否處於連鎖不平衡之各種技術來測定(參見例如GENETIC DATA ANALYSIS II, Weir, Sineuer Associates, Inc. Publishers, Sunderland, MA 1996)。熟練技術人員可容易地選擇何種測定LD之方法將最適用於特定群體樣品尺寸及基因組區。最常使用之連鎖不平衡量度之一為 r ，其係使用由Devlin等人(Genomics, 29(2):311-22 (1995))所述之公式計算。「 r 」為第一基因座處之對偶基因X預測同一染色體上第二基因座處之對偶基因Y之存在如何的量度。「 r 」僅在預測完美時達至1.0。

較佳地，連接變異體之基因座在跨越表1及2中所揭示之多形位點之一的具有約200千鹼基、更佳100千鹼基、更佳約10 kb之基因組區中。其他連接變異體為如在適合參考群體中所量測，與更佳反應對偶基因之LD之 r^2 值為至少0.75、更佳至少0.80、甚至更佳至少0.85或至少0.90、更佳至少0.95且最佳1.0的變異體。用於此 r 量測之參考群體可為一般群體；使用IL-17拮抗劑之群體；經診斷患有IL-17拮抗劑展示功效之特定病狀之群體(諸如AS患者)；或成員自我鑑別為屬於相同族群(諸如高加索人、非裔美國人、西班牙人、拉丁美洲人、美洲原住民及其類似族群)之群體；或此等類別之任何組合。較佳地，參考群體反映待用IL-17拮抗劑治療之患者群體的遺傳多樣性。

AS反應蛋白質含量、*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量、ERAP1活性程度或者AS無反應對偶基因、AS反應對偶基因或AS反應蛋白質之存在(或不存在)的分析可與分析其他遺傳序列(例如AS風險

標記物)分開或同時進行。舉例而言，熟練技術人員可針對一種以上AS無反應對偶基因、一種以上AS反應對偶基因、一種以上AS風險標記物、一種以上AS反應蛋白質及其任何組合分析樣品。因此，在本發明之一個態樣中，提供一種陣列，在序列上對應於基因產物(例如基因組DNA、cDNA、mRNA、cRNA、多肽及其片段)之探針可在已知位置處特異性雜交或結合至其。因此，可使用此類陣列同時針對患者之各種基因組或生物化學標記物分析來自患者之生物樣品。

在執行需要測定AS無反應對偶基因、AS反應對偶基因或*ERAP1*多形現象之存在、*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量或ERAP1活性程度的本文中所述之任一方法中，該測定可藉由諮詢含有關於患者遺傳組成之充足資訊的資料儲存庫來進行，以確定患者是否具有所關注之標記物。較佳地，資料儲存庫列出存在(或不存在)於個體中之基因型。資料儲存庫可包括可由上面可儲存有適當資訊或遺傳資料之電腦或其他電子或非電子媒體存取的個體之患者記錄、醫療資料卡、檔案(例如平面ASCII檔案)。如本文中所用，醫療資料卡為攜帶型儲存裝置，諸如磁性資料卡；智慧卡，其具有機載(on-board)處理單元且其由供應商(諸如Munich Germany之Siemens)出售；或快閃記憶卡。若資料儲存庫為可由電腦存取之檔案，則該等檔案可定位於包括以下之各種媒體上：伺服器、用戶端、硬碟、CD、DVD、個人數位助理(諸如掌上電腦(Palm Pilot))、磁帶、壓縮磁盤、電腦之內部ROM (唯讀記憶體)或網際網路或全球資訊網。用於儲存電腦可存取之檔案的其他媒體將為熟習此項技術者顯而易見。

典型地，一旦測定*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質/活性程度、AS反應蛋白質含量、AS無反應對偶基因之存在、AS反應對偶基因之存在或*ERAP1*多形現象之存在，則可告知醫師或遺傳諮詢師或患者或其他研究者結果。特定言之，結果可制定成可傳送資訊形式，其可傳達

或傳送至其他研究者或醫師或遺傳諮詢師或患者。此類形式可不同且可為有形或無形的。結果可以描述性陳述、圖、照片、圖表、影像或任何其他可視形式體現。舉例而言，PCR產物之凝膠電泳影像可用於解釋結果。展示個體之對偶基因中何處出現變異體之圖亦適用於指示測試結果。關於*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量/活性程度、AS反應蛋白質含量、AS無反應對偶基因之存在、AS反應對偶基因之存在及*ERAP1*多形現象之存在的陳述亦適用於指示測試結果。此等陳述及可視形式可記錄於有形媒體上，諸如紙、電腦可讀媒體(諸如軟碟、緊密光碟等)，或記錄於無形媒體上，例如呈網際網路或內部網路上之電子郵件或網站形式的電子媒體。另外，結果亦可以聲音形式記錄且經由任何適合媒體(例如類比或數位電纜線、光纖電纜等)、經由電話、傳真、無線行動電話、網際網路電話及其類似媒體傳送。所有該等形式(有形及無形)將構成「可傳送資訊形式」。因此，關於測試結果之資訊及資料可在世界上任何地方產生且傳送至不同地方。舉例而言，當在海外進行基因分型分析時，可產生關於測試結果之資訊及資料且將其制定成如上文所述之可傳送形式。呈可傳送形式之測試結果因此可引進美國。因此，本發明亦涵蓋一種用於製造可傳送資訊形式之方法，該可傳送資訊形式含有關於個體中*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量/活性程度、AS反應蛋白質含量或者AS無反應對偶基因、AS反應對偶基因或*ERAP1*多形現象之存在的資料。此資訊形式適用於預測患有AS之患者對接受IL-17拮抗劑治療之反應性，適用於基於彼資訊選擇療程，且適用於基於彼資訊選擇性治療患者。

本文中揭示預測患有AS之患者將對接受IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療有反應之可能性的方法，該等方法包含偵測來自患者之生物樣品中AS無反應對偶基因(rs30187無反應對偶基因或rs27434無反應對偶基因)之存在或AS反應對偶基因(rs2201841反應對偶基因或

rs11209032反應對偶基因)之存在，其中：a) AS無反應對偶基因之存在指示患者將對接受IL-17拮抗劑治療有反應之可能性降低；及b) AS反應對偶基因之存在指示患者將對接受IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加。在一些實施例中，該方法進一步包含自患者獲得生物樣品的步驟，其中獲得步驟係在偵測步驟之前進行。

本文中揭示預測患有AS之患者將對接受IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療有反應之可能性的方法，該等方法包含偵測來自患者之生物樣品中至少一種AS反應蛋白質(S100A8、S100A9、S100A8+S100A9)之測試含量，其中若至少一種AS反應蛋白質之測試含量高於對照含量，則患者對接受IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加，且其中若測試含量低於對照含量，則患者對接受IL-17拮抗劑治療有反應之可能性降低。

本文中揭示預測患有AS之患者將對接受IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療有反應之可能性的方法，該等方法包含：a)偵測來自患者之生物樣品中至少一種AS反應蛋白質(S100A8、S100A9、S100A8+S100A9)之測試含量；及b)將至少一種AS反應蛋白質之測試含量與至少一種AS反應蛋白質之對照含量相比，其中若測試含量高於對照含量，則患者對接受IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加，且其中若測試含量低於對照含量，則患者對接受IL-17拮抗劑治療有反應之可能性降低。

在一些實施例中，偵測步驟係藉由直接分析來自患者之生物樣品的所關注主題(例如對偶基因、蛋白質含量等)來進行。在以上方法之一些實施例中，所關注之對偶基因之存在或不存在可藉由分析生物樣品之基因組序列、核酸產物、多肽產物或等效遺傳標記物來偵測。所關注之對偶基因可為rs30187無反應對偶基因、rs27434無反應對偶基因、rs2201841反應對偶基因及/或rs11209032反應對偶基因。在以

上方法之一些實施例中，另外分析生物樣品中至少一種選自由以下組成之群之AS風險標記物的存在：*IL-23R* SNP、*IL-1R2* SNP、*ANTXR2* SNP、*IL-17A* SNP及HLA對偶基因，例如rs11209026對偶基因、rs10865331對偶基因、rs2310173對偶基因、rs4333130對偶基因、rs2242944對偶基因、rs1974226對偶基因、rs7747909對偶基因、HLA-DRB1*04或HLA-B*27。

本文中亦揭示預測患有AS之患者將對接受IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療有反應之可能性的各種方法，該等方法包含偵測來自患者之生物樣品中相對於對照物之*ERAP1*表現(例如mRNA、cDNA等)量、ERAP1蛋白質含量或ERAP1活性程度；其中相對於對照物*ERAP1*表現量降低、ERAP1蛋白質含量降低或ERAP1活性程度降低指示患者將對接受IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療有反應之可能性增加。在此類實施例中，對照物為得自己知對接受IL-17拮抗劑治療反應不良之個體的參考*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量或ERAP1活性程度。

本文中亦揭示預測患有AS之患者將對接受IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療有反應之可能性的各種方法，該等方法包含偵測來自患者之生物樣品中相對於對照物之*ERAP1*表現(例如mRNA、cDNA等)量、ERAP1蛋白質含量或ERAP1活性程度；其中相對於對照物*ERAP1*表現量類似、ERAP1蛋白質含量類似或ERAP1活性程度類似指示患者將對接受IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療有反應之可能性增加。在此類實施例中，對照物為得自己知對接受IL-17拮抗劑治療反應良好之個體的參考*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量或ERAP1活性程度。

在一些實施例中，*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量或ERAP1活性程度係藉由分析生物樣品中導致相對於對照物*ERAP1*表現量降低、ERAP1蛋白質含量降低及/或ERAP1活性程度降低之*ERAP1*多形現象來量測。

在以上方法之一些實施例中，生物樣品係選自由以下組成之群：滑液、血液、血清、糞便、血漿、尿液、眼淚、毛球細胞、唾液、腦脊髓液、白血球樣品及組織樣品。在以上方法之一些實施例中，所關注之對偶基因之存在或不存在或所關注之蛋白質之含量(視具體情況而定)係藉由選自由以下組成之群之技術偵測：北方墨點分析、聚合酶鏈反應(PCR)、逆轉錄-聚合酶鏈反應(RT-PCR)、基於TaqMan之分析、直接測序、動態對偶基因特異性雜交、高密度寡核苷酸SNP陣列、限制性片段長度多形現象(RFLP)分析、引子延伸分析、寡核苷酸連接酶分析、單股構形多形現象分析、溫度梯度凝膠電泳(TGGE)、變性高效液相層析、高解析度熔融分析、DNA錯配結合蛋白質分析、SNPLex®、毛細電泳法、南方墨點法(Southernblot)、西方墨點法、蛋白質測序、免疫分析、免疫組織化學、ELISA、流動式細胞量測術、HPLC及質譜分析。分析可藉由使用「自動分析儀」來進行，自動分析儀為可用來確定所關注之對偶基因存在或不存在的任何機器。例如PCR機、自動測序儀、光譜儀、密度計、板式讀取器、閃爍計數器等。

在以上方法之一些實施例中，所關注之對偶基因用於預測短期或長期後果。短期後果可藉由例如發炎徵象及症狀之改良來量測，而長期後果可藉由例如習知放射線照片及MRI作為攝影代替物、功能記分(BASFI、BASMI)及生活品質(QoL)工具來量測。

IL-17拮抗劑之治療方法及用途

所揭示之方法允許臨床醫師向AS患者提供個人化療法，亦即其允許確定是否用IL-17拮抗劑治療AS患者或是否用不同AS藥劑(例如NSAID、TNF α 拮抗劑、DMARD、皮質類固醇或其組合)治療AS患者。以此方式，臨床醫師可將IL-17拮抗在整個罹患AS之患者群體中之益處最大化且風險最小化。應瞭解，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合

分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)適用於治療、預防或改善AS (例如發炎徵象及症狀以及結構變化之臨床及攝影證據，預防進一步關節腐蝕、改良關節結構、預防關節黏連、預防長期失能等[例如改良BASFI、BASMI、接骨點炎記分、生活品質(QoL)記分等])，尤其是不具有AS無反應對偶基因、具有AS反應對偶基因或一或數種AS反應蛋白質之含量升高的AS患者中。

IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)可活體外、離體使用，或併入醫藥組合物中且活體內投與個體(例如人類患者)以治療、改善或預防AS，例如用於不具有AS無反應對偶基因、具有AS反應對偶基因、AS反應蛋白質含量升高或*ERAP1*表現量及/或*ERAP1*蛋白質含量/活性程度降低的AS患者中。醫藥組合物經調配與其預期投與途徑相容(例如口服組合物一般包括惰性稀釋劑或可食用載劑)。投與途徑之其他非限制性實例包括非經腸(例如靜脈內)、皮內、皮下、經口(例如吸入)、經皮(局部)、經黏膜及直腸投與。

IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)在與醫藥學上可接受之載劑組合時可以醫藥組合物形式使用。此類組合物除IL-17拮抗劑之外可含有載劑、各種稀釋劑、填充劑、鹽、緩衝劑、穩定劑、增溶劑及此項技術中熟知之其他物質。載劑之特徵將視投與途徑而定。用於所揭示之方法中之醫藥組合物亦可含有其他用於治療特定靶向病症之治療劑。舉例而言，醫藥組合物亦可包括消炎劑。在醫藥組合物中可包括該等其他因子及/或藥劑以與IL-17結合分子產生協同效應，或將由IL-17拮抗劑，例如IL-17結合

分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)所引起之副作用降至最低。

用於所揭示之方法中之醫藥組合物可以習知方式製造。在一個實施例中，醫藥組合物係以凍乾形式提供。為直接投與，將其溶解於例如注射用無菌水或無菌緩衝生理食鹽水之適合水性載劑中。若認為需要配製體積較大之溶液以藉由輸注而非快速注射來投與，則在調配時宜將人血清白蛋白或患者自身之肝素化血液併入生理食鹽水中。過量該生理學惰性蛋白質之存在藉由吸附於輸注溶液所用容器及導管之壁上來防止抗體損失。若使用白蛋白，則適合濃度為以生理食鹽水溶液之重量計0.5%至4.5%。其他調配物包含液體或凍乾調配物。

抗體(例如針對IL-17之抗體)典型地調配成備用於非經腸投與之水性形式或在投與前以適合稀釋劑復原之凍乾物。在所揭示之方法及用途的一些實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17抗體，例如塞庫金單抗係調配成凍乾物。適合凍乾調配物可以小液體體積(例如2 ml或2 ml以下)復原以允許皮下投與，且可提供抗體聚集程度低之溶液。抗體作為藥物活性成分之用途目前為普遍的，包括產品HERCEPTIN™ (曲妥珠單抗(trastuzumab))、RITUXAN™ (利妥昔單抗(rituximab))、SYNAGIS™ (帕利珠單抗(palivizumab))等。用於將抗體純化至藥物等級之技術為此項技術中所熟知。當藉由靜脈內、皮膚或皮下注射投與治療有效量之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)時，IL-17拮抗劑將呈無熱原質之非經腸可接受溶液形式。用於靜脈內、皮膚或皮下注射之醫藥組合物除IL-17拮抗劑之外可含有等張媒劑，諸如氯化鈉、林格氏試劑(Ringer's)、右旋糖、右旋糖與氯化鈉、乳酸林格氏試劑或如此項技術中所知之其他媒

劑。

適當劑量當然將視例如欲使用之特定IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)、宿主、投與模式及所治療病狀之性質及嚴重程度，且視患者已經歷之先前治療之性質而變化。最終，主治健康照護提供者將決定用以治療各個別患者之IL-17拮抗劑之量。在一些實施例中，主治健康照護提供者可投與低劑量之IL-17拮抗劑且觀測患者反應。在其他實施例中，投與患者之IL-17拮抗劑之初始劑量高，且隨後往下滴定，直至出現復發徵象為止。可投與較大劑量之IL-17拮抗劑，直至患者獲得最佳治療作用為止，且劑量一般不進一步增加。

在實行一些本發明之治療方法或用途中，向患者(例如哺乳動物(例如人類))投與治療有效量之IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))。儘管瞭解所揭示之方法視AS無反應對偶基因、AS反應對偶基因之存在(或不存在)及AS反應蛋白質含量而提供AS患者之差異性治療，但此不排除，若患者最終欲用IL-17拮抗劑治療，則該IL-17拮抗劑療法必須為單一療法。實際上，若選擇患者用IL-17拮抗劑治療，則IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)可單獨或與用於治療AS患者之其他藥劑及療法組合投與，例如與至少一種諸如以下之其他藥劑組合：免疫抑制劑、疾病改善抗風濕病藥(DMARD)(例如柳氮磺胺吡啶)、疼痛控制藥、類固醇、非類固醇消炎藥(NSAID)、細胞因子拮抗劑、骨合成代謝劑、骨抗吸收劑及其組合(例如雙重及三重療法)。當與一或多種其他AS藥劑共投與時，IL-17拮抗劑可與其他藥劑同時或依序投與。若依序投與，則主治醫師將決定投與IL-17拮抗劑與其他藥劑組合之適當次序及共遞送之適當劑

量。

適用於與IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)組合用於治療AS患者之非類固醇消炎藥及疼痛控制劑包括丙酸衍生物、乙酸衍生物、烯醇酸衍生物、芬那酸(fenamic acid)衍生物、Cox抑制劑，例如羅美昔布(lumiracoxib)、布洛芬、非諾洛芬、酮基布洛芬、氟比洛芬、奧沙普嗪、吲哚美辛、舒林酸、依託度酸、酮咯酸(ketorolac)、萘丁美酮、阿司匹林、萘普生、伐地昔布(valdecoxib)、依他昔布(etoricoxib)、MK0966、羅非昔布(rofecoxib)、乙醯胺苯酚(acetaminophen)、塞內昔布、雙氯芬酸、曲馬多(tramadol)、吡羅昔康、美洛昔康(meloxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、屈噁昔康(droxicam)、氯諾昔康(lornoxicam)、伊索昔康(isoxicam)、甲芬那酸(mefanamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、氟芬那酸(flufenamic acid)、托芬那酸(tolfenamic)、伐地昔布、帕瑞昔布(parecoxib)、依託度酸、吲哚美辛、阿司匹林、布洛芬、非羅昔布(firocoxib)。適用於與IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)組合用於治療不具有AS無反應對偶基因之AS患者的DMARD包括甲胺喋呤(MTX)、抗瘡疾藥(例如羥氯奎寧(hydroxychloroquine)及氯奎寧(chloroquine))、柳氮磺胺吡啶、來氟米特(Leflunomide)、硫唑嘌呤(azathioprine)、環孢素(cyclosporin)、金鹽、二甲胺四環素(minocycline)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、D-青黴胺、二甲胺四環素、金諾芬(auranofin)、他克莫司(tacrolimus)、硫代苯酸金鈉(myocrisin)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)。適用於與IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)組合用於治療不具有AS無反應對偶基因之AS患者的類固醇(例如糖皮質激素)包括潑尼松龍(Prednisolone)、潑尼松(Prednisone)、地塞米松(dexamethasone)、皮質醇(cortisol)、皮質酮(cortisone)、氫皮質酮(hydrocortisone)、甲基潑尼松龍(methylprednisolone)、倍他米松(betamethasone)、曲安西龍

(triamcinolone)、倍氯米松 (beclometasone)、氟氫可的松 (fludrocortisone)、去氧皮質酮 (deoxycorticosterone)、醛固酮 (aldosterone)。

可能適用於與IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)組合用於治療AS患者之生物藥劑包括阿達木單抗(Humira®)、依那西普(Enbrel®)、英利昔單抗(Remicade®; TA-650)、ILLARIS® (康納單抗(canakinumab))、賽妥珠單抗(CERTOLIZUMAB PEGOL) (Cimzia®; CDP870)、戈利木單抗(Simponi®; CNT0148)、阿那白滯素(ANAKINRA) (Kineret®)、利妥昔單抗(Rituxan®; MabThera®)、阿巴西普(ABATACEPT) (Orencia®)、托珠單抗(TOCILIZUMAB) (RoActemAS/Actemra®)、整合素(integrin)拮抗劑(TYSABRI®(那他珠單抗(natalizumab)))、CD4拮抗劑、其他IL-17拮抗劑(LY2439821、RG4934、AMG827、SCH900117、R05310074、MEDI-571、CAT-2200)、IL-23拮抗劑、IL-20拮抗劑、IL-6拮抗劑、TNF α 拮抗劑(例如TNF α 拮抗劑或TNF α 受體拮抗劑，例如培那西普(pegsunercept)等)、BLyS拮抗劑(例如阿塞西普(Atacicept)、Benlysta®/LymphoStat-B®(貝利單抗(belimumab)))、p38抑制劑、CD20拮抗劑(奧克雷珠單抗(Ocrelizumab)、奧發圖單抗(Ofatumumab) (Arzerra®))、干擾素(Interferon) γ 拮抗劑(芳妥珠單抗(Fontolizumab))。

IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)宜非經腸、經靜脈內(例如至肘前或其他周邊靜脈中)、肌肉內或皮下投與。使用本發明醫藥組合物之靜脈內(i.v.)療法的持續時間將視所治療疾病之嚴重程度及各個別患者之情況及個人反應而變化。亦涵蓋使用本發明醫藥組合物之皮下(s.c.)療法。健康照護提供者將決定使用本發明醫藥組合物之靜脈內或皮下療法之適當持續時間及療法之投與時程。

用於治療不具有AS無反應對偶基因、具有AS反應對偶基因或AS

反應蛋白質含量升高之AS患者的較佳給藥及治療方案(包括誘導及維持方案兩者)提供於PCT申請案第PCT/US2011/064307號中，其係以全文引用的方式併入本文中。應瞭解，對於某些患者，例如對接受IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)治療顯示反應不足之患者，可能需要增加劑量(例如在誘導及/或維持期間)。因此，塞庫金單抗之皮下劑量可能大於約75 mg至約300 mg皮下，例如為約80 mg、約100 mg、約125 mg、約175 mg、約200 mg、約250 mg、約350 mg、約400 mg等；類似地，靜脈內劑量可能大於約10 mg/kg，例如為約11 mg/kg、12 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg等。亦應瞭解，對於某些患者，例如對接受IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療顯示不良反應之患者，亦可能需要降低劑量(例如在誘導及/或維持期間)。因此，塞庫金單抗之劑量可能小於約75 mg至約300 mg皮下，例如為約25 mg、約50 mg、約80 mg、約100 mg、約125 mg、約175 mg、約200 mg、250 mg等；類似地，靜脈內劑量可能小於約10 mg/kg，例如為約9 mg/kg、8 mg/kg、5 mg/kg、4 mg/kg、3 mg/kg、2 mg/kg、1 mg/kg等。

本文中揭示選擇性治療患有AS之患者的方法，該等方法包含基於該患者具有選自rs2201841反應對偶基因或rs11209032反應對偶基因之AS反應對偶基因而向患者選擇性投與治療有效量之IL-17拮抗劑。本文中亦揭示選擇性治療患有AS之患者的方法，該等方法包含基於該患者不具有選自rs30187無反應對偶基因或rs27434無反應對偶基因之AS無反應對偶基因而向患者選擇性投與治療有效量之IL-17拮抗劑。

本文中揭示選擇性治療患有AS之患者的方法，該等方法包含：

a)基於該患者具有AS反應對偶基因(rs2201841反應對偶基因或s

rs11209032反應對偶基因)或基於該患者不具有AS無反應對偶基因(rs30187無反應對偶基因或rs27434無反應對偶基因)而向患者選擇性投與治療有效量之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)；或b)基於該患者不具有AS反應對偶基因或基於該患者具有AS無反應對偶基因而向患者選擇性投與治療有效量之不同AS藥劑(例如NSAID、TNF α 拮抗劑、柳氮磺胺吡啶、甲胺喋呤、皮質類固醇及其組合)。

本文中亦揭示用IL-17拮抗劑選擇性治療患有AS之患者的方法，該等方法包含：a)基於患者具有AS反應對偶基因(rs2201841反應對偶基因或rs11209032反應對偶基因)或基於患者不具有AS無反應對偶基因(rs30187無反應對偶基因或rs27434無反應對偶基因)而選擇患者用IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療；及b)其後，向患者投與治療有效量之IL-17拮抗劑。

本文中亦揭示用IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)選擇性治療患有AS之患者的方法，該等方法包含：a)分析來自患者之生物樣品中AS反應對偶基因(rs2201841反應對偶基因或rs11209032反應對偶基因)或AS無反應對偶基因(rs30187無反應對偶基因或rs27434無反應對偶基因)之存在或不存在；及b)其後，向患者選擇性投與：i.基於來自患者之生物樣品具有AS反應對偶基因或基於來自患者之生物樣品不具有AS無反應對偶基因而向患者投與治療有效量之IL-17拮抗劑；或ii.基於來自患者之生物樣品不具有AS反應對偶基因或基於來自患者之生物樣品具有AS無反應對偶基因而投與治療有效量之不同AS藥劑(例如NSAID、TNF α 拮抗劑、柳氮磺胺吡啶、甲胺喋呤、皮質類固醇及其組合)。

本文中亦揭示用IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)選擇性治療患有AS之患者的方法，該等方法包含：a)分析來自患者之生物樣品中AS反應對偶基因(rs2201841反應對偶基因或rs11209032反應對偶基因)或

AS無反應對偶基因(rs30187無反應對偶基因或rs27434無反應對偶基因)之存在或不存在；b)其後，基於來自患者之生物樣品具有AS反應對偶基因或基於來自患者之生物樣品不具有AS無反應對偶基因而選擇患者用IL-17拮抗劑治療；及c)其後，向患者投與治療有效量之IL-17拮抗劑。

在一些實施例中，該方法進一步包含分析來自患者之生物樣品中至少一種AS反應蛋白質之測試含量的步驟，其係在投與步驟之前進行。

在一些實施例中，AS無反應對偶基因或AS反應對偶基因係藉由分析生物樣品中AS無反應對偶基因或AS反應對偶基因之基因組序列、AS無反應對偶基因或AS反應對偶基因之核酸產物、AS無反應對偶基因或AS反應對偶基因之多肽產物或者AS無反應對偶基因或AS反應對偶基因之等效遺傳標記物來偵測。在一些實施例中，至少一種AS無反應對偶基因之存在或AS反應對偶基因之存在係藉由選自由以下組成之群之技術偵測：北方墨點分析、聚合酶鏈反應(PCR)、逆轉錄-聚合酶鏈反應(RT-PCR)、基於TaqMan之分析、直接測序、動態對偶基因特異性雜交、高密度寡核苷酸SNP陣列、限制性片段長度多形現象(RFLP)分析、引子延伸分析、寡核苷酸連接酶分析、單股構形多形現象分析、溫度梯度凝膠電泳(TGGE)、變性高效液相層析、高解析度熔融分析、DNA錯配結合蛋白質分析、SNPLex®、毛細電泳法、南方墨點法、免疫分析、免疫組織化學、ELISA、流動式細胞量測術、西方墨點法、HPLC及質譜分析。

本文中揭示選擇性治療患有AS之患者的方法，該等方法包含：
a)基於該患者的至少一種AS反應蛋白質(S100A8、S100A9、S100A8+S100A9)之測試含量高於至少一種AS反應蛋白質之對照含量而向患者選擇性投與治療有效量之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)；或

b)基於該患者的至少一種AS反應蛋白質之測試含量低於至少一種AS反應蛋白質之對照含量而向患者選擇性投與治療有效量之不同AS藥劑(例如NSAID、TNF拮抗劑、柳氮磺胺吡啶、甲胺喋呤、皮質類固醇及其組合)。

本文中揭示用IL-17拮抗劑選擇性治療患有AS之患者的方法，該等方法包含：a)基於該患者的至少一種AS反應蛋白質(S100A8、S100A9、S100A8+S100A9)之測試含量高於至少一種AS反應蛋白質之對照含量而選擇患者用IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療；及b)其後，向患者投與治療有效量之IL-17拮抗劑。

本文中揭示選擇性治療患有AS之患者的方法，該等方法包含：a)分析來自AS患者之生物樣品中至少一種AS反應蛋白質(S100A8、S100A9、S100A8+S100A9)之測試含量；及b)其後，向患者選擇性投與：i.基於至少一種AS反應蛋白質之測試含量高於至少一種AS反應蛋白質之對照含量而投與治療有效量之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)；或ii.基於至少一種AS反應蛋白質之測試含量低於至少一種AS反應蛋白質之對照含量而投與治療有效量之不同AS藥劑。

本文中揭示用IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)選擇性治療患有AS之患者的方法，該等方法包含：a)分析來自AS患者之生物樣品中至少一種AS反應蛋白質(S100A8、S100A9、S100A8+S100A9)之測試含量；b)其後，基於至少一種AS反應蛋白質之測試含量高於至少一種AS反應蛋白質之對照含量而選擇患者用IL-17拮抗劑治療；及c)其後，向患者投與治療有效量之IL-17拮抗劑。

在一些實施例中，AS反應蛋白質之測試含量係藉由選自由以下組成之群之技術來偵測：免疫分析、免疫組織化學、ELISA、西方墨點法、HPLC及質譜分析。在一些實施例中，另外分析生物樣品中AS無反應對偶基因、AS反應對偶基因、AS風險標記物或其組合之存

在。

在一些實施例中，對照含量係得自預定參考標準或來自IL-17無反應者之對照生物樣品。在一些實施例中，測試含量係得自分析至少一種AS風險蛋白質之多肽產物之含量。

本文中揭示一種IL-17拮抗劑，其用於製造供治療患有AS之患者的藥劑，其中患者係基於不具有AS無反應對偶基因而選擇進行治療或其中患者係基於具有AS反應對偶基因而選擇進行治療。

本文中揭示一種IL-17拮抗劑，其用於製造供治療特徵在於不具有AS無反應對偶基因之患者或特徵在於具有AS反應對偶基因之患者的AS之藥劑，其中藥劑經調配以包含容器，其中各容器具有：充足量之IL-17拮抗劑以允許每單位劑量遞送至少約75 mg至約150 mg IL-17拮抗劑；或充足量之IL-17拮抗劑以允許每單位劑量每公斤患者體重遞送至少約10 mg IL-17拮抗劑。本文中亦揭示一種IL-17拮抗劑，其用於製造供治療特徵在於不具有AS無反應對偶基因之患者或特徵在於具有AS反應對偶基因之患者的AS之藥劑，其中藥劑係以允許以下之劑量調配：每單位劑量每公斤患者體重靜脈內遞送約10 mg IL-17拮抗劑；或每單位劑量皮下遞送約75 mg至約150 mg IL-17拮抗劑。

本文中揭示一種用於選擇患者使用IL-17拮抗劑治療AS之活體外測試方法，該方法包含確定患者是否不具有AS無反應對偶基因或確定患者是否具有至少一種AS反應對偶基因，其中患者對以下方案具有改良之治療反應：a)向患者投與三次劑量之約10 mg/kg IL-17拮抗劑，該等劑量中之每一者均每隔一週遞送；及a)其後，在第八週期間開始，每月兩次、每月一次、每兩個月一次或每三個月一次向患者投與約75 mg至約300 mg IL-17拮抗劑。

本文中揭示一種用於選擇患者使用IL-17拮抗劑治療AS之活體外測試方法，該方法包含確定患者是否不具有AS無反應對偶基因或確

定患者是否具有至少一種AS反應對偶基因，其中患者對以下方案具有改良之治療反應：a)向患者投與五次劑量之約75 mg至約300 mg IL-17拮抗劑，該等劑量中之每一者均每週一次遞送；及b)其後，在第八週期間開始，每月兩次、每月一次、每兩個月一次或每三個月一次向患者投與約75 mg至約300 mg IL-17拮抗劑。

本文中亦揭示治療AS患者之方法，該等方法包含接收關於由該患者獲得之生物樣品中AS無反應對偶基因之存在或AS反應對偶基因之存在的資料；及若患者不具有AS無反應對偶基因，則向AS患者選擇性投與治療有效量之IL-17拮抗劑，或若患者具有AS反應對偶基因，則向AS患者投與治療有效量之IL-17拮抗劑。短語「接收資料」用於意謂藉由任何可用方法，例如口頭、電子(例如藉由電子郵件、編碼於磁片或其他媒體上)、書面等獲得資訊之所有權。

本文中揭示選擇性治療患有AS之患者的各種方法，該等方法包含分析來自患者之生物樣品中*ERAP1*表現(例如mRNA、cDNA等)量、ERAP1蛋白質含量或ERAP1活性程度；及其後，若患者相對於對照物*ERAP1*表現降低、ERAP1蛋白質含量降低或ERAP1活性程度降低，則向患者選擇性投與治療有效量之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)。在此類實施例中，對照物為得自己知對接受IL-17拮抗劑治療反應不良之個體的參考*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量或ERAP1活性程度。

在一些實施例中，*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量或ERAP1活性程度係藉由分析來自患者之生物樣品中導致相對於對照物*ERAP1*表現量降低、ERAP1蛋白質含量降低或ERAP1活性程度降低之*ERAP1*多形現象來量測。

一些以上方法在分析步驟之前進一步包含獲得來自患者之生物樣品的步驟。

如本文中所用，短語「容器具有充足量之IL-17拮抗劑以允許遞

送[指定劑量]」用於意謂既定容器(例如小瓶、筆、注射器)當中安置有可用於提供所要劑量之體積的IL-17拮抗劑(例如作為醫藥組合物之一部分)。舉例而言，若所要劑量為75 mg，則臨床醫師可使用來自含有濃度為25 mg/ml之IL-17抗體調配物之容器的3 ml、來自含有濃度為37.5 mg/ml之IL-17抗體調配物之容器的2 ml、來自含有濃度為75 mg/ml之IL-17抗體調配物之容器的1 ml、來自含有濃度為150 mg/ml之IL-17抗體調配物之容器的0.5 ml。在各該情況下，此等容器具有充足量之IL-17拮抗劑以允許遞送所要75 mg劑量。

如本文中所用，短語「以一劑量調配以允許[投與途徑]遞送[指定劑量]」用於意謂既定醫藥組合物可用於經由指定投與途徑(例如皮下或靜脈內)提供所要劑量之IL-17拮抗劑，例如IL-17抗體，例如塞庫金單抗。舉例而言，若所要皮下劑量為75 mg，則臨床醫師可使用2 ml濃度為37.5 mg/ml之IL-17抗體調配物、1 ml濃度為75 mg/ml之IL-17抗體調配物、0.5 ml濃度為150 mg/ml之IL-17抗體調配物等。在各該情況下，此等IL-17抗體調配物之濃度足夠高以允許皮下遞送IL-17抗體。皮下遞送典型地需要遞送約2 ml以下之體積、較佳約1 ml或1 ml以下之體積。

套組

本發明亦涵蓋用於偵測來自患者之生物樣品中AS無反應對偶基因、AS反應對偶基因、*ERAP1*多形現象、AS反應蛋白質、ERAP1蛋白質或ERAP1活性程度的套組。該等套組可用於預測患有AS之患者是否可能對接受IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)治療有反應(或具有更高反應)。舉例而言，套組可包含能夠偵測生物樣品中存在(或不存在) AS無反應對偶基因、AS反應對偶基因及/或導致ERAP1之含量及/或活性變化(例如導致

*ERAP1*表現量降低、*ERAP1*蛋白質含量降低或*ERAP1*活性程度降低)之*ERAP1*多形現象、彼等對偶基因之產物及/或彼等對偶基因之等效遺傳標記物的探針(例如寡核苷酸、抗體、標記之化合物或其他試劑)。套組亦可包含提供患者將對接受IL-17拮抗劑治療有反應之可能性之預測的說明書。

探針可特異性雜交於基因組序列、核酸產物或多肽產物。例示性探針為特異性雜交於rs2201841、rs11209032、rs30187或rs27434多形位點之寡核苷酸或結合寡核苷酸；PCR引子，與另一引子一起用於擴增rs2201841、rs11209032、rs30187或rs27434多形位點(例如來自DNA、cDNA、mRNA等)；能夠在由所揭示之對偶基因編碼之多肽產物之間進行區分的抗體(例如能夠在*ERAP1*蛋白質中之Lys528與Arg528之間進行區分的抗體)；能夠偵測S100A8、S100A9或S100A8+S100A9之抗體；引子延伸寡核苷酸；對偶基因特異性引子；對偶基因特異性引子、對偶基因特異性探針及引子延伸引子之組合等。視情況，套組可含有靶向內部對照對偶基因之探針，該對偶基因可為一般群體中呈現之任何對偶基因。內部對照對偶基因之偵測經設計以確保套組之效能。所揭示之套組亦可包含例如緩衝劑、防腐劑或蛋白質穩定劑。套組亦可包含偵測可偵測因子(例如酶或受質)所需之組分。套組亦可含有對照樣品或一系列對照樣品，其可經分析且與所含測試樣品相比較。套組之各組分通常封閉於個別容器內，且所有各個容器均與使用說明書一起處於單一包裝內。

該等套組亦可包含IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)(例如呈液體或凍乾形式)，或包含IL-17拮抗劑(上述)之醫藥組合物。另外，該等套組可包含用於投與IL-17拮抗劑之構件(例如注射器及小瓶、預填充注射器、預填充筆)及使用說

明書。此等套組可含有例如用於與所封閉之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)組合遞送的用於治療AS之其他治療劑(上述)。

短語「用於投與之構件」用於指示用於向患者全身投與藥物之任何可用器具，包括(但不限於)預填充注射器、小瓶及注射器、注射筆、自動注射器、靜脈內滴注器及袋、泵等。使用該等物品，患者可自投與藥物(亦即為自己投與藥物)或醫師可投與藥物。

所揭示之套組可為適用於同時量測遺傳組分(例如特定SNP)存在或不存在及蛋白質存在或不存在或其含量的多工套組，其將允許醫師進行複合標記物預測。

概述

應瞭解，在上文提及之方法、治療方案、套組、用途及醫藥組合物中，技術人員可分析一種以上對偶基因或標記物。預想複合標記物組可用於確定治療決策或預測患者反應，例如包括分析一或數種蛋白質、一或數種SNP或其組合(亦即蛋白質及SNP)。舉例而言，預想臨床醫師可選擇分析單一患者中之一或多種*ERAP1* SNP、一或多種*IL23R* SNP及S100A8及/或S100A9含量。在一些實施例中，分析生物標記物之其他組合，例如其他遺傳標記物(AS風險標記物)、轉錄標記物(例如來源於血液、PBMC、活檢等之mRNA/miRNA)及蛋白質及細胞標記物(例如血清中之蛋白質生物標記物以及Th17及Treg細胞)。

在所揭示之方法、治療、方案、用途及套組之一些實施例中，IL-17結合分子係選自由以下組成之群：a)結合於包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129之IL-17抗原決定基的IL-17抗體；b)結合於包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80之IL-17抗原決定基的IL-17抗體；c)結合於具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17均二聚體之抗原決定基的IL-17抗體，該抗原決定基在一條鏈上包含Leu74、Tyr85、His86、S

Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129，且在另一條鏈上包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80；d)結合於具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17均二聚體之抗原決定基的IL-17抗體，該抗原決定基在一條鏈上包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129，且在另一條鏈上包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80，其中IL-17結合分子之 K_D 為約100-200 pM，且其中IL-17結合分子之活體內半衰期為約23至約35天；及e)包含選自由以下組成之群之抗體的IL-17抗體：i)包含示於SEQ ID NO:8之胺基酸序列之免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)；ii)包含示於SEQ ID NO:10之胺基酸序列之免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)；iii)包含示於SEQ ID NO:8之胺基酸序列之免疫球蛋白 V_H 域，及包含示於SEQ ID NO:10之胺基酸序列之免疫球蛋白 V_L 域；iv)包含示於SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3之高變區之免疫球蛋白 V_H 域；v)包含示於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之高變區之免疫球蛋白 V_L 域；vi)包含示於SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13之高變區之免疫球蛋白 V_H 域；vii)包含示於SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3之高變區之免疫球蛋白 V_H 域，及包含示於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之高變區之免疫球蛋白 V_L 域；及viii)包含示於SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13之高變區之免疫球蛋白 V_H 域，及包含示於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之高變區之免疫球蛋白 V_L 域。在所揭示之方法、治療、方案、用途及套組之較佳實施例中，IL-17拮抗劑為塞庫金單抗。

本發明之一或多個實施例之細節陳述於以上隨附描述中。儘管在實行或測試本發明中可使用類似或等效於本文中所述的任何方法及材料，但現描述較佳方法及材料。本發明之其他特徵、目的及優勢將

根據該描述及申請專利範圍顯而易知。在說明書及隨附申請專利範圍中，除非上下文另外明確規定，否則單數形式包括複數個指示物。除非另外定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語的含義與本發明所屬技術之一般技術者通常所瞭解之含義相同。本說明書中所引用之所有專利及公開案均以引用的方式併入本文中。呈現以下實例以更全面地說明本發明之較佳實施例。此等實例絕不應視作限制如由隨附申請專利範圍所界定之所揭示本發明內容的範疇。

實例

實例1：概念驗證AS試驗CAIN457A2209

實例1.1-研究設計CAIN457A2209

此為多種10 mg/kg、1.0 mg/kg及0.1 mg/kg劑量之塞庫金單抗(相隔3週進行2次輸注)用於治療經診斷為中度至重度AS且有或無先前TNF拮抗劑治療之患者的兩部分多中心概念驗證研究(圖1)。在部分1中，30名患者以4:1比率接收塞庫金單抗10 mg/kg或安慰劑。在部分2中，另外30名患者以2:2:1比率接收塞庫金單抗0.1 mg/kg、1.0 mg/kg或10 mg/kg。研究由28天之篩選期、3週之治療期及25週之追蹤期組成。篩選符合入選/排除準則之個體接受基線評估，包括ASAS核心組合(1-6) (Zochling等人 (2006) Ann Rheum Dis 65:442-452)、BASMI記分、BASDAI記分及醫師總體評估。此試驗之主要端點為在第6週達成ASAS20反應之患者的比例。

將符合經修改之紐約AS診斷準則且疾病不受NSAID (至少一種NSAID在最大劑量下超過至少3個月時段)控制的中度至重度AS患者隨機分組成接收2×10 mg/kg AIN457或安慰劑。基於ASAS核心組合領域(ASAS core set domain)評估入選患者之最小疾病活性：儘管同時使用NSAID但背痛及夜間疼痛記分≥4，外加BASDAI記分≥4。如入選/排除準則中所定義，允許同時使用穩定劑量之甲胺喋呤(MTX)、柳氮磺胺

吡啶(SSZ)及低劑量之皮質類固醇。除MTX、SSZ及全身性低劑量皮質類固醇以外之免疫抑制劑在基線之前需要1個月之洗清期。

功效評估係基於ASAS核心組合且由以下評估領域組成：(1)患者總體評估(PGA)，(2)發炎性背痛，(3)巴氏關節黏連性脊椎炎功能指數(BASFI)，(4)藉由巴氏關節黏連性脊椎炎疾病活性指數(BASDAI)評估之晨起關節僵硬。次要目標包括使用用於定量AS相關病理之計分系統的脊椎磁共振攝影(MRI)研究，以研究此等變化是否受AIN457之治療影響。研究之探索性目的為在中度至重度AS患者中使用遺傳、mRNA表現型態分析、流動式細胞量測術及血清蛋白質評估來定義生物標記物型態，及確定用塞庫金單抗治療是否影響此等生物標記物。

將三十(30)名患者以4:1比率隨機分成接收兩次靜脈內輸注塞庫金單抗(AIN457)10 mg/kg i.v.或靜脈內投與安慰劑，相隔3週(第1天及第22天)。追蹤患者之安全性達至第28週。進行AIN457及安慰劑之第6週ASAS20反應率的貝葉斯(Bayesian)分析。先前反應率分佈定為 β 分佈，且針對各組中所觀測之反應者數目假定呈二項分佈。使用來自AS中抗TNF α 治療之8個隨機分組安慰劑對照試驗之綜合分析的預測安慰劑反應率分佈作為先前安慰劑反應率分佈。此先前分佈等同於在43名反應者中觀測到11名(亦即26%之反應率)。採用弱的先前分佈作為活性反應率(等同於在1.5名反應者中觀測到0.5名)。在基線、第6週及第28週進行脊椎之矢狀MR攝影，包括T1及短 τ 反轉回復(short tau inversion recovery, STIR)序列。由獨立讀者使用AS脊椎MRI(ASspiMRI-a(2))計分系統之「柏林(Berlin)修改」分析影像，該讀者不知治療分配及影像時序。威爾卡遜符號秩檢驗(Wilcoxon signed-rank test)用於評估各治療隊組中基線與追蹤之間的變化。

ASAS (脊椎關節炎評估)

ASAS (脊椎關節炎評估)核心組合(1-6)由以下評估領域組成：(1)

患者之疾病活性總體評估，以100 mm視覺類比量表(VAS)評估；(2)發炎性背痛，以100 mm VAS評估；(3)身體功能，藉由BASFI評估；(4)晨起關節僵硬(脊椎活動性)，使用BASDAI評估；(5)巴氏關節黏連性脊椎炎計量指數(Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASMI)記分(頸椎旋轉、胸脹、腰椎側屈、經修改之肖伯指數(modified Schober index)、枕骨部至壁距離)；(6)馬斯特里赫特關節黏連性脊椎炎接骨點炎記分(Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, MASES)及利茲接骨點炎指數(Leeds enthesitis index)。

ASAS20反應者定義

若且僅若以下條件兩者中成立，則個體定義為ASAS20反應者：

1.其在以下4個領域中之3者中具有 $\geq 20\%$ 改良及 ≥ 1 個單位之絕對改良：患者總體評估(以VAS量表量測，0-10)；疼痛(以VAS量表量測，0-10)；功能(如由BASFI所量測，0-10)；發炎(如自BASDAI之兩個晨起關節僵硬相關問題之平均值所量測，0-10)；

2.其在可能剩餘領域中無劣化(劣化定義為 $\geq 20\%$ 惡化及 ≥ 1 個單位之絕對惡化)

ASAS40反應者定義

若且僅若以下條件中兩者成立，則個體定義為ASAS40反應者：

1.其在以下4個領域中之3者中具有 $\geq 40\%$ 改良及 ≥ 2 個單位之絕對改良：患者總體評估(以VAS量表量測，0-10)；疼痛(以VAS量表量測，0-10)；功能(如由BASFI所量測，0-10)；發炎(如自BASDAI之兩個晨起關節僵硬相關問題之平均值所量測，0-10)；

2.其在可能剩餘領域中無劣化(劣化定義為 $\geq 40\%$ 惡化及 ≥ 2 個單位之絕對惡化)

ASAS 5/6反應者定義

若且僅若個體在以下六個領域中之五者中具有至少20%改良，則

其定義為ASAS 5/6反應者：患者總體評估(以VAS量表量測，0-10)；疼痛(以VAS量表量測，0-10)；功能(如由BASFI所量測，0-10)；發炎(如自BASDAI之兩個晨起關節僵硬相關問題之平均值所量測，0-10)；脊椎活動性(如由BASMI量測，0-10)；急性期反應物(如由CRP量測)

ASAS部分緩解定義

若且僅若個體在以下4個領域中之每一者中具有<2個單位之值，則其定義為達成部分緩解：患者總體評估(以VAS量表量測，0-10)；疼痛(以VAS量表量測，0-10)；功能(如由BASFI所量測，0-10)；發炎(如自BASDAI之兩個晨起關節僵硬相關問題之平均值所量測，0-10)

巴氏關節黏連性脊椎炎功能指數(BASFI)

BASFI為設計用來測定彼等AS患者中功能限制程度的一組10個問題。選擇十個問題，其中主要輸入來自AS患者。前8個問題考慮與功能解剖學相關之活性。後2個問題評估患者應付日常生活之能力。10 cm視覺類比量表用於回答問題。十個量表之平均值得到BASFI記分-0與10之間的值。

巴氏關節黏連性脊椎炎疾病活性指數(BASDAI)

BASDAI由1至10級(1為無問題且10為最差問題)組成，其用於回答涉及5種主要AS症狀之6個問題：1.疲勞；2.脊椎疼痛；3.關節疼痛/腫脹；4.局部壓痛區域(稱為接骨點炎或腱及韌帶發炎)；5.晨起關節僵硬持續時間；6.晨起關節僵硬嚴重強度。為使各症狀同等加權，獲取涉及晨起關節僵硬之兩個記分的平均值(平均)。將所得0至50記分除5，得到最終0-10 BASDAI記分。4或4以上之記分表明疾病之次最佳控制，且記分為4或4以上之患者通常為改變其醫學療法或參與評估針對關節黏連性脊椎炎之新穎藥物療法之臨床試驗的良好候選者。

患者之疾病活性總體評估

將在問題「想想你的關節炎影響你的所有方式，在關於你做得如何之量表上劃線」之後，使用自無疾病活性至最大疾病活性範圍內之100 mm VAS進行患者之疾病活性總體評估。在研究者之位點，量測距量表之左邊緣以mm為單位之距離，且將值輸入於eCRF上。

患者之疼痛強度評估

將使用自不疼痛至不可忍受疼痛範圍內之100 mm VAS進行患者之發炎性背痛評估。在研究者之位點，量測距量表之左邊緣以mm為單位之距離，且將值輸入於eCRF上。

巴氏關節黏連性脊椎炎計量指數(BASMI)

BASMI為使用評估精確軸狀態之最小數目之臨床上適當量測的經驗證手段，目的為界定脊椎活動之臨床上顯著變化。參數包括：1. 頸椎旋轉；2. 耳屏至壁距離；3. 腰椎側屈；4. 經修改之肖伯指數；5. 踝間距離。

馬斯特里赫特關節黏連性脊椎炎接骨點炎記分(MASES)

馬斯特里赫特關節黏連性脊椎炎接骨點炎記分(MASES)係自曼德指數(Mander index)產生，且包括13處位點之評估。包括於MASES指數中之接骨點炎位點為：第1肋骨軟骨、第7肋骨軟骨、髂後上棘 (posterior superior iliac spine)、髂前上棘 (anterior superior iliac spine)、髂脊(所有上述均雙側評估)、第5腰椎棘突、近跟(雙側)。

利茲接骨點炎指數(LEI)

LEI為僅使用以下6處位點評估接骨點炎之經驗證接骨點炎指數：肱骨外上髁L+R、近跟L+R及股骨外側髁。儘管LEI展示與牛皮癬性關節炎之指示中之其他記分實質上至極佳一致，但LEI展示與關節黏連性脊椎炎之MASES低程度之一致，且因此可能在此指示中產生其他資訊。

MRI

使用用於定量AS相關病理之計分系統執行脊椎磁共振攝影(MRI)，以研究此等變化是否受用塞庫金單抗治療影響。在臨床位點處局部獲得MRI，且影像經傳送、品質控制(QC'd)、去鑑別(必要時)及集中分析(盲性審查)。在基線(較佳第一次治療前2週內)及在第6週(±1週)及第28週(±1週)收集MRI掃描。MRI掃描包括用於評估發炎之前及後靜脈內釷造影劑增強MRI，以及脂肪飽和技術(諸如短 τ 反轉回復(STIR))，以監測骨髓水腫。分析方法為『ASspiMRI-a之柏林修改』(Lukas C等人 (2007) J Rheumatol;34(4):862-70及Rudwaleit等人 (2005) [摘要] Arthritis Rheum 50:S211)，其對幾乎整個脊柱中之發炎變化計分(C2-S1)。

實例1.2-塞庫金單抗在治療活性關節黏連性脊椎炎中展示良好安全性及功效

人口統計資料及基線特徵在組之間可比較。經塞庫金單抗治療之患者的基線處之平均(SD) BASDAI為7.1 (1.4)，且安慰劑治療之患者為7.2 (1.8)。安慰劑上之3名患者及塞庫金單抗上之2名患者在主要端點之前中斷研究，大多由於不令人滿意之治療作用。來自1名患者之功效資料由於在隨機分組之後方案違規而不可用。在第6週，進入功效分析的14/23經塞庫金單抗治療之患者對比1/6經安慰劑治療之患者達成ASAS20反應(61%對比17%，正治療差之機率=99.8%，可靠區間11.5%、56.3%)(表4)。

	反應者數目(%)	反應率	差異(對比安慰劑)	95%可靠區間	機率 (藥物>安慰劑)
AIN457	14/23 (60.9%)	59.2%	34.7%	11.5%、56.3%	99.8%
安慰劑	1/6 (16.7%)	24.5%			

表4：試驗CAIN457A2209之第6週結果

經塞庫金單抗治療之患者的ASAS40及ASAS5/6反應分別為30%及35%，且平均(範圍) BASDAI變化為-1.8 (-5.6至0.8)。在大多數

ASAS20反應者中，塞庫金單抗在一週治療內誘導反應。ASAS反應率在第6週之主要端點時最大，且其後下降直至第28週之研究結束，與如關於此概念驗證研究所選之僅在第1及22天給出兩次10 mg/kg劑量的初步給藥方案一致。子組之事後分析展示在TNF α 拮抗劑未處理患者情況下之反應率(11/13；85%)優於TNF α 拮抗劑預先暴露之患者(3/10；30%)。藥物動力學型態如對IgG1 mAb所預期且與針對其他適應症所給出之塞庫金單抗類似。

由於在第6週塞庫金單抗誘導ASAS20反應顯著高於安慰劑，所以符合此研究之主要端點。在此研究群體中未注意到早期安全性信號。
實例1.3-如由磁共振攝影所偵測，塞庫金單抗早在第6週即減少AS患者之脊椎發炎

磁共振攝影(MRI)視為評估AS中之脊椎發炎的最高準則。因此確定2次輸注(10 mg/kg i.v.)塞庫金單抗之後所觀測到之臨床效應是否與MRI上見到之骨髓水腫減少一致。在基線(BL)、第6週及第28週進行脊椎之矢狀MRI，包括T1及短 τ 反轉回復(STIR)序列。由獨立讀者使用AS脊椎MRI (ASspiMRI-a)計分系統之「柏林修改」分析影像，該讀者不知治療分配及影像時序。藉由威爾卡遜符號秩檢驗評估各治療隊組中基線與追蹤之間的變化。

27名患者(22名塞庫金單抗；5名安慰劑)在基線具有可評估MRI影像。少數患者(在第6週：2名塞庫金單抗；3名安慰劑；在第28週：6名塞庫金單抗，1名安慰劑)未進行追蹤MRI，大多由於早期中斷。基線之MRI記分以及第6週及第28週之變化展示於表5中。MRI記分改良早在第6週即見到且持續至第28週。第6週之早期改良尤其在具有較高基線記分之患者中注意到。在用安慰劑之患者中僅見到細微變化。

	塞庫金單抗2×10 mg/kg			安慰劑		
	基線	第6週	第28週*	基線	第6週	第28週
患者數目	22	22	16	5	3	5

ASAS20反應者 (n)	-	14	6	-	1	1
平均柏林記分±SD	9.2±8.9	6.7±6.6	5.7±6.2	20.6±20.2	21.0±24.6	19.0±19.3
P值(對比基線)	-	0.10	0.16	-	0.50	0.25
*不分析來自6名在第28週之前中斷(缺乏反應)之患者的資料。						

表5：在用塞庫金單抗治療之後第6及28週MRI記分及ASAS反應

在患有活動性AS之患者中的此探索性研究結果表明，在僅2次輸注塞庫金單抗之治療後，如由MRI所偵測，脊椎發炎實質上減少。MRI變化早在治療開始後第6週即見到且持續至第28週。結果與在用TNF阻斷劑之先前AS試驗中所獲得之MRI發現一致。此等結果證實塞庫金單抗可為患有活動性AS之患者的潛在治療。

實例2：用於AS試驗CAIN457A2209中藥物遺傳分析之材料及方法

實例2.1：樣品及處理

在參與研究之27名同意患者中對DNA進行基因分型。在藥物遺傳(PG)分析中使用23名接收塞庫金單抗之患者。一名用塞庫金單抗之患者在第6週之前中斷且因此被排除，從而得到22名患者之PG分析組。

在個別試驗位點處收集來自同意患者之血液樣品，且隨後將其運送至Covance (Geneva, Switzerland)。由Covance使用PUREGENE D-50K DNA分離套組(Gentra, Minneapolis, MN, USA)自血液中提取各患者之基因組DNA且運送至Novartis進行基因分型。

對據報導與AS疾病風險或IL17路徑相關之總共11種SNP進行基因分型。使用TaqMan Assays-by-Design及Assays-on-Demand (Applied Biosystems, Foster City, CA)在ABI 7900HT序列偵測系統上執行TaqMan®基因分型。根據製造商之說明書在實驗中使用高達20 ng基因組DNA。

HLA-B*27對偶基因組鑒於其為AS之主要遺傳風險因子亦被選擇用於基因分型。另外，HLA-DRB1*04對偶基因組(2位對偶基因)由於

先前發現其與類風濕性關節炎(RA)試驗中對塞庫金單抗治療之差異性反應相關而包括於測試中。使用序列特異性寡核苷酸雜交(SSO)方法測試研究中來自同意患者之所有DNA樣品。藉由使用LABType® HD B及DRB1 Typing Test (One lambda, Inc, CA)根據製造商之說明書用Luminex IS200儀器執行SSO實驗。藉由使用HLA Fusion® 2.0軟體(One Lambda)分配HLA基因型。

實例2.2：統計分析

一般而言，藥物遺傳分析之統計模型係基於用於臨床試驗分析中之模型，添加一個測試變異體之基因型的項目。個別地測試所有變異體，亦即在模型中每次僅包括1個變異體。使用標準累加效應編碼針對臨床端點測試所有SNP：視個體攜帶之不太頻繁對偶基因之複本數目而定，將個體編碼為0、1或2。使用標準累加效應，藉由視個體攜帶之HLA-B*27對偶基因之複本數目而定將個體編碼為0、1或2，來測試對偶基因組HLA-B*27之相關性。使用標準累加效應，藉由視個體攜帶之HLA-DRB1*04對偶基因之複本數目而定將個體編碼為0、1或2，來測試對偶基因組HLA-DRB1*04之相關性。

累加對偶基因效應之所有相關性測試均為雙尾單點測試。僅僅直至第6週仍繼續在研究中之經塞庫金單抗治療之患者用於遺傳分析(N=22)。虛無假設為基因型變數之係數等於零，且呈現相應p值。否決虛無假設將意謂得出以下結論：基因型為如由特定臨床端點所量測，對塞庫金單抗之反應的預測因子。

所有統計測試均在SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)中進行。使用邏輯回歸模型(SAS 9.2 PROC GENMOD)分別分析第4週/第6週功效變數ASAS20、ASAS40、ASAS5/6，且使用ANCOVA模型(SAS 9.2 PROC MIXED)分別分析第4週/第6週功效變數BASDAI，其中功效端點作為因變數，SNP或HLA對偶基因組基因型(如上文編碼)作為自變數。

變數(固定效應)，且基線BASDAI記分作為固定效應共變數。進行置換測試以說明小樣品尺寸及13種遺傳變異體之多重比較，其中基因型隨機置換250,000次。

實例3：AS試驗CAIN457A2209中藥物遺傳分析之結果

實例3.1：在經塞庫金單抗治療之患者中遺傳變異體與AIN457功效的相關性

測試包括11種SNP及2種HLA對偶基因組之總共13種變異體與功效端點之相關性(表6)。

在使用針對基線BASDAI記分調節之累加模型的22名患者中，在13種變異體中，*ERAP1*基因之非同義SNP rs30187具有最佳p值，其中與第6週ASAS40之相關性的標稱p值= 8.14×10^{-5} (表7)，且與第4週ASAS40之相關性的標稱p值= 4.45×10^{-3} (表8)。*ERAP1*基因之另一SNP rs27434亦展示與第6週ASAS40之標稱顯著相關性(p值= 4.75×10^{-3})。

對第6週ASAS40進行250,000次置換之置換測試在說明小樣品尺寸及13種遺傳變異體之多重比較之後傳回rs30187之顯著p值(經調節之p值=0.004)。

*ERAP1*與AS疾病之相關性最初係由威康信託基金會病例控制協會(Wellcome Trust Case Control Consortium) (Burton等人 (2007) Nat. Genet., 39, 1329-1337)鑑別，隨後複製且在獨立群體中進一步證實。*ERAP1*基因定位於染色體上且編碼胺基肽酶，該胺基肽酶為一種使其其他蛋白質裂解為稱為肽之較小片段的酶。*ERAP1*蛋白質具有兩個主要生物功能，兩者對正常免疫系統功能而言均為重要的。第一，*ERAP1*使細胞表面上之細胞因子受體裂解，降低其將化學信號傳送至細胞中之能力且轉而又影響發炎過程。第二，*ERAP1*蛋白質參與修整用於主要組織相容複合體(MHC)呈現之肽。

rs30187為*ERAP1*之非同義(胺基酸變化) SNP。先前已證實，

rs30187造成胺基肽酶對合成肽受質之活性顯著降低以及受質親和力改變(Goto等人 (2008) Biochem. J., 416, 109-116)。亦已觀測到類淋巴瘤細胞株中ERAP1表現與接近ERAP1及ERAP1內之SNP (包括標記物rs30187)的強烈相關性(Dixon等人 (2007) Nat. Genet., 39, 1202-1207)。

變異體	基因	對偶基因 (次要/主要)	多形現象位置
rs11209032	IL23R	A/G	下游
rs2201841	IL23R	G/A	內含子
rs11209026	IL23R	A/G	非同義
rs10865331	-	A/G	基因組
rs2310173	IL1R2	A/C	下游
rs4333130	ANTXR2	C/T	內含子
rs2242944	-	A/G	基因組
rs27434	ERAP1	A/G	同義
rs30187	ERAP1	T/C	非同義
rs1974226	IL17A	T/C	3' UTR
rs7747909	IL17A	A/G	3' UTR
HLA-DRB1*04	HLA-DRB1		
HLA-B*27	HLA-B		

表6展示所測試之13種遺傳變異體之基因、對偶基因及位置資訊。

變異體	基因	ASAS20 第6週 p值	ASAS40 第6週 p值	ASAS5/6 第6週 p值	BASDAI 第6週 p值
rs11209032	IL23R	0.27	0.81	0.88	0.29
rs2201841	IL23R	0.24	0.39	0.78	0.46
rs11209026	IL23R	0.71	0.97	0.78	0.77
rs10865331	-	0.64	0.75	0.16	0.24
rs2310173	IL1R2	0.18	0.46	0.22	0.70
rs4333130	ANTXR2	0.69	0.56	0.82	0.71
rs2242944	-	0.12	0.34	0.71	0.28
rs27434	ERAP1	0.21	4.75E-03	0.042	0.47
rs30187	ERAP1	0.22	8.14E-05	0.022	0.22
rs1974226	IL17A	0.56	0.87	0.26	0.64
rs7747909	IL17A	0.40	0.36	0.53	0.68
HLA-DRB1*04	HLA-DRB1	0.25	0.62	0.70	0.49
HLA-B*27	HLA-B	0.61	0.10	0.62	0.53

表7展示來自各遺傳變異體針對第6週ASAS20、ASAS40、ASAS5/6及BASDAI之相關性測試的p值。

變異體	基因	ASAS20	ASAS40	ASAS5/6	BASDAI
-----	----	--------	--------	---------	--------

		第4週 p值	第4週 p值	第4週 p值	第4週 p值
rs11209032	IL23R	0.40	0.45	0.45	0.41
rs2201841	IL23R	0.26	0.78	0.78	0.58
rs11209026	IL23R	0.45	0.83	0.83	0.73
rs10865331	-	0.89	0.49	0.96	0.86
rs2310173	IL1R2	0.29	0.59	0.59	0.75
rs4333130	ANTXR2	0.21	0.99	0.49	0.45
rs2242944	-	0.89	0.30	0.69	0.41
rs27434	ERAP1	0.33	0.083	0.084	0.67
rs30187	ERAP1	0.029	4.45E-03	4.55E-03	0.26
rs1974226	IL17A	0.20	0.90	0.90	0.23
rs7747909	IL17A	0.60	0.20	0.67	0.24
HLA-DRB1*04	HLA-DRB1	0.74	0.65	0.65	0.36
HLA-B*27	HLA-B	0.31	0.58	0.58	0.96

表8展示來自各遺傳變異體針對第4週ASAS20、ASAS40、ASAS5/6及BASDAI之相關性測試的p值。

實例3.2：在經塞庫金單抗治療之患者中*ERAP1* SNP rs30187對偶基因對塞庫金單抗反應之作用

22名經塞庫金單抗治療之患者中之14名具有至少一個rs30187無反應對偶基因(T)。如表9中所示，在用塞庫金單抗治療之後第4與6週，較低百分比之具有至少一個rs30187 AS無反應對偶基因之患者達成ASAS20及ASAS40。

塞庫金單抗隊組中達至端點之患者百分比	週數	rs30187 CT或TT (n=14)	rs30187 CC (n=8)	所有患者 (n=22)
達至ASAS20之%	第4週	35.7	75.0	50.0
	第6週	57.1	75.0	63.6
達至ASAS40之%	第4週	21.4	62.5	36.4
	第6週	7.1	75.0	31.8
達至ASAS5/6之%	第4週	21.4	62.5	36.4
	第6週	28.6	50.0	36.4

表9展示經塞庫金單抗治療之患者達至既定端點(ASAS20、ASAS40、ASAS5/6)的百分比，由rs30187無反應對偶基因之攜帶者/非攜帶者狀態分組。

rs30187基因型對接受塞庫金單抗治療隨時間之反應的作用可見於圖2中。rs30187無反應對偶基因之攜帶者(攜有T對偶基因之一或兩

個複本之攜帶者)具有比非攜帶者(不攜有T對偶基因之攜帶者)更低之ASAS40反應率，一致地隨時間推移直至塞庫金單抗之第一次給藥後第10週。

實例3.3：在經塞庫金單抗治療之患者中ERAP1 SNP rs27434對偶基因對塞庫金單抗反應之作用

研究中所測試之另一ERAP1 SNP (rs27434；澳-英-美脊椎關節炎協會(Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium, TASC)等人 (2010) Nat. Genet., 42(2):123-127)亦展示與第6週(表7)但非第4週(表8)之ASAS40之標稱顯著相關性。22名經塞庫金單抗治療之患者中之12名具有至少一個rs27434無反應對偶基因(A)。如表10中所示，在用塞庫金單抗治療之後第4及6週，較低百分比之具有至少一個rs27434無反應對偶基因之患者達成ASAS20及ASAS40。

塞庫金單抗隊組中達至端點之患者百分比	週數	rs27434 AG或AA (n=12)	rs27434 GG (n=10)	所有患者 (n=22)
達至ASAS20之%	第4週	41.7	60.0	50.0
	第6週	58.3	70.0	63.6
達至ASAS40之%	第4週	25.0	50.0	36.4
	第6週	8.3	60.0	31.8
達至ASAS5/6之%	第4週	25.0	50.0	36.4
	第6週	25.0	50.0	36.4

表10展示經塞庫金單抗治療之患者達至既定端點(ASAS20、ASAS40、ASAS5/6)的百分比，由rs27434無反應對偶基因之攜帶者/非攜帶者狀態分組。

兩種ERAP1 SNP rs30187及rs27434在染色體5 (人類基因組hg18座標)上之ERAP1基因之編碼區中相隔5,182個鹼基對，且根據1000基因組試驗1 CEU (來自Utah (USA)之具有歐洲血統的高加索居民)組呈中度連鎖不平衡($r^2=0.63$)。

實例3.4：在攜有HLA-B*27對偶基因或先前未用抗TNF治療之經塞庫金單抗治療之患者中ERAP1 SNP rs30187及rs27434對塞庫金單抗反

應之作用

PG分析組中總共41%患者先前經抗TNF療法治療。為測試對抗TNF療法具有不良反應(難治性)之患者是否對接受塞庫金單抗治療具有難治性，藉由排除先前經抗TNF療法治療之患者，進行類似於實例3.1中所述之分析的分析。如表11中所示，在抗TNF未處理子組中，如在所有患者中般，觀測到rs30187與第4週及第6週ASAS40之塞庫金單抗反應之間的類似相關性。

在PG分析組中總共77%患者攜帶HLA-B*27對偶基因之至少一個複本。有趣地，儘管HLA-B*27為AS之主要遺傳風險因子，但分析未鑑別出HLA-B*27與功效端點(ASAS20、ASAS40、ASAS5/6及BASDAI)之間的顯著相關性。先前已展示，*ERAP1* SNP僅影響HLA-B27陽性個體中之AS風險(Evans等人 (2011) Nat Genet., 43(8):761-767)。因此，為測試在攜有HLA-B*27對偶基因之患者中*ERAP1* SNP與塞庫金單抗功效之間的相關性，藉由排除不具有HLA-B*27對偶基因之患者，進行類似於實例3.1中所述之分析的分析。如表11中所示，在HLA-B*27陽性子組中，如在所有患者中般，觀測到rs30187與第4及6週ASAS40及第4週ASAS5/6之塞庫金單抗反應之間的類似相關性。

SNP	週數	抗TNF未處理患者(n=13)				HLA-B*27陽性患者(n=17)			
		ASAS20 p值	ASAS40 p值	ASAS5/6 p值	BASDAI p值	ASAS20 p值	ASAS40 p值	ASAS5/6 p值	BASDAI p值
rs30187	第4週	0.27	0.076	0.078	0.76	0.12	7.82E-03	8.07E-03	0.36
	第6週	0.029	5.34E-03	0.21	0.64	0.49	2.22E-03	0.029	0.26
rs27434	第4週	0.74	0.30	0.30	0.82	0.51	0.08	0.080	0.75
	第6週	0.029	0.038	0.19	0.80	0.18	0.023	0.027	0.33

表11展示在攜有HLA-B*27對偶基因或先前未經抗TNF治療之經塞庫金單抗治療之患者的子組中來自*ERAP1* SNP針對第4及6週ASAS20、ASAS40、ASAS5/6及BASDAI之相關性測試的p值。

實例3.5 在經塞庫金單抗治療之患者中*IL23R* SNP (rs11209032及rs2201841)對偶基因對塞庫金單抗反應之作用

對第28週功效端點(ASAS20、ASAS40、ASAS5/6及BASDAI)進行如實例3.1中所述之分析的類似分析。基於分析，已確定，*IL23R*基因之兩種SNP (Safrany 等人 (2009) *Scandinavian Journal of Immunology* 70, 68-74)具有最佳p值，其中SNP rs11209032與第28週BASDAI之相關性的標稱p值= 3.65×10^{-3} ，且SNP rs2201841與第28週BASDAI之相關性的p值= 8.52×10^{-3} 。

22名經塞庫金單抗治療之患者中之3名具有至少兩個rs11209032 AS無反應對偶基因(A)，且11名經塞庫金單抗治療之患者具有一個rs11209032 AS無反應對偶基因。如圖3中所示，在塞庫金單抗治療之後，具有至少一個*IL23R* rs11209032「G」對偶基因之患者相對於具有兩個「A」對偶基因之患者顯示BASDAI記分隨時間而改良。

對*IL23R* rs2201841觀測到類似作用(圖4)。22名經塞庫金單抗治療之患者中之3名具有至少兩個rs2201841 AS無反應對偶基因(C)，且9名經塞庫金單抗治療之患者具有一個rs2201841 AS無反應對偶基因。在塞庫金單抗治療之後，具有至少一個rs2201841「T」對偶基因之患者相對於具有兩個「C」對偶基因之患者顯示BASDAI記分隨時間而改良。

兩種*IL23R* SNP rs11209032及rs2201841在染色體1 (人類基因組hg18座標)上之*IL23R*基因中相隔45,890個鹼基對，且根據1000基因組試驗1 CEU (來自Utah (USA)之具有歐洲血統的高加索居民)組呈中度連鎖不平衡($r^2=0.50$)。然而，兩種*IL23R* SNP在來自AS試驗CAIN457A2209的22名經塞庫金單抗治療之患者之此PG分析組中展示高度連鎖不平衡($r^2=0.90$)。此資料集中所觀測之高度連鎖不平衡表明，rs11209032及rs2201841與BASDAI之相關性類似可歸因於兩種

SNP之間的強相關性，且所觀測之表型(BASDAI)無法明確地分配至單一SNP。

實例4-用於AS試驗CAIN457A2209中之S100蛋白質分析的材料及方法

實例4.1-樣品處理及S100蛋白質含量量測

在第0週及第6週自參與AIN457A2209之個體獲得血漿樣品。將替代基質及人類血清樣品(50 μ L)與250 μ L含有1 mM CaCl_2 之100 mM Tris緩衝液(pH 8.0)混合。使用市售還原劑根據製造商之建議使樣品還原。添加胰蛋白酶(75 μ L, 1 mg/mL)至各樣品中。在37°C下在循環水浴中培育消化物隔夜(16小時)。用40 μ L含10%甲酸之水(v/v)終止酶促反應。隨後添加PDS (10 mM最終濃度)至各樣品中，持續20分鐘。以5,000 rpm (2655 rcf)將樣品離心5分鐘。藉由液相層析耦接聯合質譜分析(LC-MS/MS)鑑別S100A8、S100A9、S100A12標籤(signature)肽及內標。使用 CTC Analytics HTS Pal 自動取樣器 (CTC Analytics, Switzerland)及二元1100 LC泵(Agilent, Santa Clara, CA)，注射(50 μ L)至150 $\times$ 2.00 mm 4微米Synergi Hydro-RP管柱(Phenomenex, Torrance, CA, USA)上。移動相A為含0.1%甲酸之水。移動相B為含0.1%甲酸之90:10乙腈/水(v/v)。每一樣品之總操作時間為20分鐘。使用API-5000三重四極質譜儀(Applied Biosystems, Foster City, CA)來偵測。以MRM模式用正電噴霧電離(ESI)獲得LC-MS/MS資料。監測(停留時間：200毫秒)各標籤肽之兩種轉變離子(定量及定性)以證實特異性。S100A8、S100A9及S100A12標籤肽之溶離時間分別為14.6、10.5及7.5分鐘。

藉由使用Analyst 1.5.1軟體(Applied Biosystems, Foster City, CA)整合所提取之離子峰面積，確定S100A8、S100A9及S100A12標籤肽及內標之強度。使用標籤肽(定量)與內標峰面積比在樣品間進行比較。藉由繪製標籤肽與內標峰面積比與濃度(ng/mL)之關係圖來製備

校準曲線。使用7個濃度建立校準曲線。在分析操作開始及結束時，自校準樣品(C樣品)選擇資料點。校準曲線之模型為線性，在整個研究中(1/x²)加權一致。自替代基質中新鮮製備之C標準製備S100A8、S100A9及S100A12標籤肽之校準曲線。各校準曲線由7個濃度組成，用Analyst 1.5.1軟體(Applied Biosystems, Foster City, CA)擬合為線性回歸模型。三個校準曲線之相關性係數(r) ≥ 0.95 。2/3個別C標準之精確度在 $\pm 15\%$ (對於LLOQ而言為 $\pm 20\%$)內。校準曲線之分析內(日內)精確度及精密度在 $\pm 15\%$ 內，其計算為彼日分析之C標準之所有個別濃度的平均偏差(%)及精密度(CV, %)。

在外加於人類血清之三個QC濃度下評估方法之精確度及精密度。S100A8、S100A9及S100A12標籤肽之內因性含量分別低於5、1及0.25 ng/mL之LLOQ。

實例5：AS試驗CAIN457A2209中之S100蛋白質分析之結果

針對AIN457A2209研究之經塞庫金單抗治療之患者，測定一系列蛋白質之基線含量：BDEF2、DKK1、IL17A、IL17F、IL22、MIP3A (CCL20)、MMP3、NGAL、S100A8、S100A9及S100A12。隨後在使用ASAS20或ASAS40截止值定義反應之第6週臨床反應者及無反應者之間比較蛋白質含量。所測試之蛋白質中除了S100A8及S100A9外無一者在反應者與無反應者之間展示顯著不同含量，且因此被視為對預測反應而言無資訊性。

在AIN457A2209研究中ASAS20或ASAS40反應者與無反應者之間的S100基線蛋白質含量之逐組比較指示在ASAS20反應者中S100A8 (2樣品t測試， $p=0.041$)及S100A8+S100A9 ($p=0.031$)蛋白質之含量顯著更高。在ASAS40反應者中，S100A9 ($p=0.026$)及S100A8+S100A9 ($p=0.017$)蛋白質顯著更高。

實例6：AS試驗CAIN457A2209中之PG及S100蛋白質分析的結論

在來自 AIN457A2209 研究之樣品中觀測到 AS 無反應對偶基因 *ERAP1* rs30187 之存在與對塞庫金單抗之較不良反應相關。對另一 *ERAP1* SNP rs27434，亦觀測到類似但較小的顯著相關性。本文中所提供之資料證實此等 *ERAP1* 對偶基因與 AS 患者對塞庫金單抗之反應之間的相關性。亦已展示，在塞庫金單抗治療之後，具有至少一個 *IL23R* rs11209032 「G」對偶基因之患者相對於僅具有 rs11209032 「A」對偶基因之患者顯示 BASDAI 記分隨時間而改良，且具有至少一個 rs2201841 「T」對偶基因之患者相對於僅具有 rs2201841 「C」對偶基因之患者顯示 BASDAI 記分隨時間而改良。此等發現已無法僅僅基於某些 *ERAP* SNP 及 *IL23R* SNP 與患者發展 AS 疾病之可能性增加相關的事實來預測。舉例而言，如表 6 中所示，與 AS 疾病相關之各種其他 SNP (包括 HLA-B*27，AS 之主要遺傳風險因子)並不預測 AS 患者對接受塞庫金單抗之 IL-17 拮抗的反應。因此，無法僅僅基於患者是否攜帶與特定疾病(諸如 AS)相關之對偶基因來預測患者將對藥物如何反應。亦已展示，S100A8、S100A9 或 S100A8+S100A9 基線含量升高之患者在塞庫金單抗治療時比此等蛋白質之基線含量低的患者更可能展示臨床改良，表明此等蛋白質量測對關於 AS 患者之治療策略的決策可具有資訊性。增加 S100A8 及 S100A9 含量可補償一些技術或生物變化性，且可提供更穩固的預測資訊。注意到，亦與 IL-17 路徑或發炎性信號傳導相關之其他蛋白質對預測治療之臨床益處不具有資訊性，表明預測性資訊並不為許多 IL-17 或發炎性路徑成員之一般特徵且自身無法預見。

實例 7：來自 CAIN457A2209 之 AS 患者中之 *ERAP1* 表現

實例 7.1：材料及方法

使用 Affymetrix DNA 微陣列 (Human Genome 133 Plus 2.0) 測定來自研究 CAIN457A2209 之患者之全血中的 *ERAP1* 基因轉錄物含量。簡

言之，在PAXgene Blood RNA管中，根據製造商之建議(PreAnalytiX, Hombrechtikon, Switzerland)，收集患者血液樣品。在大約-80℃下儲存樣品，直至RNA提取步驟。用PAXgene Blood RNA套組(Qiagen, Hilden, Germany)根據製造商之程序分離總RNA。藉由其在 $\lambda=260\text{ nm}$ 下之吸光度($A_{260\text{nm}}$)定量總RNA，且自其 $A_{260\text{nm}}/A_{280\text{nm}}$ 比估計純度。在Caliper LabChip GX系統上評估RNA完整性。在大約-80℃下儲存RNA樣品，直至下一步驟cDNA合成。使用NuGEN Ovation RNA擴增系統V2，包括Ribo-SPIA擴增過程，根據製造商(NuGEN Technologies Inc.; San Carlos, U.S.)之說明書，用起始量大約50 ng之總RNA進行cDNA之合成。如由製造商所規定，將來自之所得cDNA雜交於Affymetrix Human Genome 133 Plus 2.0 GeneChip。在GeneChip掃描儀3000 7G (一種GCOS (GeneChip操作軟體)控制系統)上掃描陣列。使用Affymetrix軟體將掃描之影像轉化為探針強度(信號)之數值，且儲存為「.cel」檔案資料。使用標準Affymetrix「.cdf」檔案使「.cel」檔案經受RMA (魯棒多晶片平均(Robust Multichip Average))標準化(Rafael. A. Irizarry, Benjamin M. Bolstad, Francois Collin, Leslie M. Cope, Bridget Hobbs及Terence P. Speed (2003), Summaries of Affymetrix GeneChip probe level data Nucleic Acids Research 31(4):e15)。藉由比較AIN457治療隊組之第6週ASAS40反應者與ASAS40無反應者之基線轉錄物含量，偵測ERAP1轉錄物(209788_s_at)之差異性表現。此組比較之過濾截止值為：中值倍數變化 $\geq 1.5\times$ ，使用威爾卡遜測試之p值 ≤ 0.05 。

實例7.2：結果

結果呈現於圖6中，其展示ERAP1基因表現及基因型以及與ASAS40反應者及無反應者之第6週臨床反應之相關性。將ERAP1基因表現量及ERAP1 AS風險對偶基因基因型(rs30187及rs27434)之表示組

合。點代表基線處個別經塞庫金單抗治療之患者。第6週ASAS40無反應者呈現在左側，且反應者呈現在右側。*ERAP1*風險對偶基因rs30187 (「T」)或rs27434 (「A」)之攜帶者典型地展示更高之*ERAP1*基因表現量，而同型接合非攜帶者大多展示較低*ERAP1*轉錄物含量。另外，對於*IL-23R*多形現象rs11209032及rs2201841，見到傾向於與BASDAI隨時間變化相關。

展示rs30187「T」對偶基因或rs27434「A」對偶基因之攜帶者典型地展示更高之*ERAP1*基因表現量。已知rs30187保護性對偶基因「C」編碼相對於由rs30187風險對偶基因「T」編碼之ERAP1蛋白質催化活性降低之ERAP1蛋白質變異體(K528R) (Kochan等人 (2011) Proc Natl Acad Sci U S A. 108(19):7745-50)。因此，合理推斷，ERAP1表現量及/或ERAP1蛋白質含量或活性增加可適用於預測AS患者對IL-17拮抗(例如塞庫金單抗)之反應減少，而ERAP1表現量及/或ERAP1蛋白質含量或活性降低可適用於預測AS患者對IL-17拮抗(例如塞庫金單抗)之反應改良。

【符號說明】

無

序列表

<110> 瑞士商諾華公司
 李亞莉
 安德特 巴克
 渥夫甘 漢伯
 史丹芬 貝克
 汪盈 阿曼達
 羅曼 伊蘭斯基

<120> 使用IL-17拮抗劑治療關節黏連性脊椎炎之方法

<130> 54948

<140> Herewith

<141> Herewith

<160> 17

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CDR1 =AIN457之重鏈之高變區1

<400> 1

Asn Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CDR2 =AIN457之重鏈之高變區2

<400> 2

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

1 5 10 15

Gly

201347771

<210> 3
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDR3 =AIN457之重鏈之高變區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之輕鏈之高變區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之輕鏈之高變區2

<400> 5

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>

<223> CDR3' = AIN457之輕鏈之高變區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	
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	

201347771

<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

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
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

48

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 tca 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

<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

201347771

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> CDR1-x = AIN457之重鏈之高變域x

<400> 11

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

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDR2-x = AIN457之重鏈之高變域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之重鏈之高變域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 cca 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
 tct ttg tct cca ggg gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag 144
 Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 35 40 45
 agt gtt agc agc agc tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag 192
 Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 50 55 60
 gct ccc agg ctc ctc atc tat ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc 240
 Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile
 65 70 75 80
 cca gac agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc 288
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 85 90 95
 atc agc aga ctg gag cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag 336
 Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 100 105 110
 tat ggt agc tca ccg tgc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att 384
 Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
 115 120 125
 aaa cga act gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat 432
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140
 gag cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac 480
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160

201347771

ttc	tat	ccc	aga	gag	gcc	aaa	gta	cag	tgg	aag	gtg	gat	aac	gcc	ctc	528
Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	
				165					170					175		

caa	tcg	ggt	aac	tcc	cag	gag	agt	gtc	aca	gag	cag	gac	agc	aag	gac	576
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	
			180					185					190			

agc	acc	tac	agc	ctc	agc	agc	acc	ctg	acg	ctg	agc	aaa	gca	gac	tac	624
Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	
		195					200					205				

gag	aaa	cac	aaa	gtc	tac	gcc	tgc	gaa	gtc	acc	cat	cag	ggc	ctg	agc	672
Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	
	210					215					220					

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

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

ggt 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
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 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 tcg 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 tcg 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 agc agc gtg gtg acc gtg ccc tcc agc agc 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 agc 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
 Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 245 250 255

cca ccg tgc cca taa 783
 Pro Pro Cys Pro
 260

<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
 130 135 140

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

201347771

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														

申請專利範圍

1. 一種用於選擇性治療AS之IL-17拮抗劑，其特徵在於，基於患者具有選自rs2201841反應對偶基因及rs11209032反應對偶基因之AS反應對偶基因，向該患者投與治療有效量之該IL-17拮抗劑。
2. 一種用於選擇性治療AS之IL-17拮抗劑，其特徵在於，基於患者不具有選自rs30187無反應對偶基因及rs27434無反應對偶基因之AS無反應對偶基因，向該患者投與治療有效量之該IL-17拮抗劑。
3. 如請求項1或2所使用之IL-17拮抗劑，其中該IL-17拮抗劑以約10 mg/kg之三次劑量形式向有此需要之患者經靜脈內投與，該三個劑量中之每一者均係每隔一週遞送。
4. 如請求項1或2所使用之IL-17拮抗劑，其中該IL-17拮抗劑以每週一次、每月兩次(每隔一週)、每月一次、每兩個月一次或每三個月一次向該患者皮下投與約75 mg至約300 mg之劑量。
5. 一種用於選擇性治療AS之IL-17拮抗劑，其特徵在於：
 - a)基於患者具有選自rs2201841反應對偶基因及rs11209032反應對偶基因之AS反應對偶基因，或基於不具有選自rs30187無反應對偶基因及rs27434無反應對偶基因之AS無反應對偶基因，選擇該AS患者接受該IL-17拮抗劑治療；及
 - b)其後，向該患者投與治療有效量之該IL-17拮抗劑。
6. 一種用於選擇性治療AS之IL-17拮抗劑，其特徵在於：
 - a)分析來自AS患者之生物樣品中選自rs2201841反應對偶基因及rs11209032反應對偶基因之AS反應對偶基因或者選自rs30187無反應對偶基因及rs27434無反應對偶基因之AS無反應對偶基因的存在或不存在；及

b)其後，基於來自該患者之該生物樣品具有該AS反應對偶基因或基於來自該患者之該生物樣品不具有該AS無反應對偶基因，向該患者選擇性投與治療有效量之IL-17拮抗劑。

7. 一種用於選擇性治療AS之IL-17拮抗劑，其特徵在於：

a)分析來自AS患者之生物樣品中選自rs2201841反應對偶基因及rs11209032反應對偶基因之AS反應對偶基因或者選自rs30187無反應對偶基因及rs27434無反應對偶基因之AS無反應對偶基因的存在或不存在；

b)其後，基於該患者具有該AS反應對偶基因或基於該患者不具有該AS無反應對偶基因，選擇該患者接受該IL-17拮抗劑治療；及

c)其後，向該患者投與治療有效量之該IL-17拮抗劑。

8. 如請求項6至7中任一項所使用之IL-17拮抗劑，其中該AS無反應對偶基因或該AS反應對偶基因之偵測法係分析該生物樣品中該AS無反應對偶基因或該AS反應對偶基因之基因組序列、該AS無反應對偶基因或該AS反應對偶基因之核酸產物、該AS無反應對偶基因或該AS反應對偶基因之多肽產物、或者該AS無反應對偶基因或該AS反應對偶基因之等效遺傳標記物。

9. 如請求項6至7中任一項所使用之IL-17拮抗劑，其中

a)分析該生物樣品中AS無反應對偶基因之存在，且此外其中該AS無反應對偶基因為rs30187無反應對偶基因；

b)分析該生物樣品中AS無反應對偶基因之存在，且此外其中該AS無反應對偶基因為rs27434無反應對偶基因；

c)分析該生物樣品中AS反應對偶基因之存在，且此外其中該AS反應對偶基因為rs2201841反應對偶基因；或

d)分析該生物樣品中AS反應對偶基因之存在，且此外其中該

AS反應對偶基因爲rs11209032反應對偶基因。

10. 如請求項6至7中任一項所使用之IL-17拮抗劑，其中該生物樣品係選自由以下組成之群：滑液、血液、血清、糞便、血漿、尿液、眼淚、唾液、腦脊髓液、白血球樣品及組織樣品。
11. 如請求項6至7中任一項所使用之IL-17拮抗劑，其中該至少一個AS無反應對偶基因之存在或該AS反應對偶基因之存在係藉由選自由以下組成之群之技術偵測：北方墨點(Northern blot)分析、聚合酶鏈反應(PCR)、逆轉錄-聚合酶鏈反應(RT-PCR)、基於TaqMan之分析、直接測序、動態對偶基因特異性雜交、高密度寡核苷酸SNP陣列、限制性片段長度多形現象(RFLP)分析、引子延伸分析、寡核苷酸連接酶分析、單股構形多形現象分析、溫度梯度凝膠電泳(TGGE)、變性高效液相層析、高解析度熔融分析、DNA錯配結合蛋白質分析、SNPLex®、毛細電泳法、南方墨點法(Southern blot)、免疫分析、免疫組織化學、ELISA、流動式細胞量測術、西方墨點法(Western blot)、HPLC及質譜分析。
12. 一種用於選擇性治療AS之IL-17拮抗劑，其特徵在於：
 - a)分析來自AS患者之生物樣品中之*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量或ERAP1活性程度；及
 - b)其後，若該*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量或ERAP1活性程度相對於對照程度降低，則向該患者選擇性投與治療有效量之IL-17拮抗劑。
13. 如請求項12所使用之IL-17拮抗劑，其中該*ERAP1*表現量、該ERAP1蛋白質含量或該ERAP1活性程度之量測法係相對於該對照程度分析來自該患者之該生物樣品中，導致*ERAP1*表現量降低、ERAP1蛋白質含量降低及/或ERAP1活性程度降低之多形現象。
14. 如請求項13所使用之IL-17拮抗劑，其中該IL-17拮抗劑以約10 μ g

mg/kg之三次劑量形式向該患者經靜脈內投與，該三個劑量中之每一者均係每隔一週遞送。

15. 如請求項13所使用之IL-17拮抗劑，其中該IL-17拮抗劑以每週一次、每月兩次(每隔一週)、每月一次、每兩個月一次或每三個月一次向該患者皮下投與約75 mg至約300 mg之劑量。
16. 如請求項12至15中任一項所使用之IL-17拮抗劑，其中該對照程度係得自預定參考標準或來自IL-17無反應者之對照生物樣品。
17. 一種用於選擇性治療AS之IL-17拮抗劑，其特徵在於，基於患者之至少一種選自由S100A8、S100A9及S100A8+S100A9組成之群的AS反應蛋白質之測試含量高於該至少一種AS反應蛋白質之對照含量，向該患者投與治療有效量之該IL-17拮抗劑。
18. 一種用於選擇性治療AS之IL-17拮抗劑，其特徵在於：
 - a) 基於AS患者之至少一種選自由S100A8、S100A9及S100A8+S100A9組成之群的AS反應蛋白質之測試含量高於該至少一種AS反應蛋白質之對照含量，選擇該患者接受該IL-17拮抗劑治療；及
 - b) 其後，向該患者投與治療有效量之該IL-17拮抗劑。
19. 一種用於選擇性治療AS之IL-17拮抗劑，其特徵在於：
 - a) 分析來自AS患者之生物樣品中至少一種選自由S100A8、S100A9及S100A8+S100A9組成之群之AS反應蛋白質的測試含量；及
 - b) 其後，基於該至少一種AS反應蛋白質之該測試含量高於該至少一種AS反應蛋白質之對照含量，向該患者投與治療有效量之IL-17拮抗劑。
20. 一種用於選擇性治療AS之IL-17拮抗劑，其特徵在於：
 - a) 分析來自AS患者之生物樣品中至少一種選自由S100A8、

S100A9及S100A8+S100A9組成之群之AS反應蛋白質的測試含量；

b)其後，基於該至少一種AS反應蛋白質之該測試含量高於該至少一種AS反應蛋白質之對照含量，選擇該患者接受該IL-17拮抗劑治療；及

c)其後，向該患者投與治療有效量之該IL-17拮抗劑。

21. 如請求項18至20中任一項所使用之IL-17拮抗劑，其中該AS反應蛋白質之該測試含量係藉由選自由以下組成之群之技術來偵測：免疫分析、免疫組織化學、ELISA、西方墨點法、HPLC及質譜分析。

22. 一種預測患有AS之患者將對接受IL-17拮抗劑治療有反應之可能性的方法，該方法包含偵測來自該患者之生物樣品中：

a)選自rs30187無反應對偶基因及rs27434無反應對偶基因之AS無反應對偶基因的存在；或

b)選自rs2201841反應對偶基因及rs11209032反應對偶基因之AS反應對偶基因的存在，

其中該AS無反應對偶基因之存在指示該患者將對接受該IL-17拮抗劑治療有反應之可能性降低；且該AS反應對偶基因之存在指示該患者將對接受該IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加。

23. 如請求項22之方法，其進一步包含自該患者獲得該生物樣品之步驟，其中該獲得步驟係在偵測步驟之前進行。

24. 一種預測患有AS之患者將對接受IL-17拮抗劑治療有反應之可能性的方法，該方法包含偵測來自該患者之生物樣品中*ERAP1*表現量、ERAP1蛋白質含量或ERAP1活性程度；其中相對於對照物，*ERAP1*表現量降低、ERAP1蛋白質含量降低或ERAP1活性程度降低指示該患者將對接受該IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增

加。

25. 如請求項24之方法，其中該*ERAP1*表現量、該*ERAP1*蛋白質含量或該*ERAP1*活性程度之量測法係相對於該對照物，偵測該生物樣品中導致*ERAP1*表現降低、*ERAP1*蛋白質含量降低及/或*ERAP1*活性程度降低之*ERAP1*多形現象。
26. 一種預測患有AS之患者將對接受IL-17拮抗劑治療有反應之可能性的方法，該方法包含偵測來自該患者之生物樣品中至少一種選自由S100A8、S100A9及S100A8+S100A9組成之群之AS反應蛋白質的測試含量，其中若該測試含量高於該至少一種AS反應蛋白質之對照含量，則該患者對接受該IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加，且其中若該測試含量低於該對照含量，則該患者對接受該IL-17拮抗劑治療有反應之可能性降低。
27. 一種預測患有AS之患者將對接受IL-17拮抗劑治療有反應之可能性的方法，該方法包含：
 - a)偵測來自該患者之生物樣品中至少一種選自由S100A8、S100A9及S100A8+S100A9組成之群之AS反應蛋白質的測試含量；及
 - b)將該至少一種AS反應蛋白質之該測試含量與該至少一種AS反應蛋白質之對照含量比較，其中若該測試含量高於該對照含量，則該患者對接受該IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加，且其中若該測試含量低於該對照含量，則該患者對接受該IL-17拮抗劑治療有反應之可能性降低。
28. 一種製造用於預測患有AS之患者對接受IL-17拮抗劑治療之反應性的可傳送資訊形式之方法，該方法包含：
 - a)基於來自該患者之生物樣品中AS無反應對偶基因之存在，確定該患者將對接受該IL-17拮抗劑治療有反應之可能性降低，

其中該AS無反應對偶基因係選自rs30187無反應對偶基因及rs27434無反應對偶基因；或基於來自該患者之生物樣品中AS反應對偶基因之存在，確定該患者將對接受該IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加，其中該AS反應對偶基因係選自rs2201841反應對偶基因及rs11209032反應對偶基因；及

b)在有形或無形媒體形式上記錄確定步驟之結果用於傳送。

29. 一種製造用於預測患有AS之患者對接受IL-17拮抗劑治療之反應性的可傳送資訊形式之方法，該方法包含：

a)基於來自該患者之生物樣品中相對於對照物*ERAP1*表現量降低、*ERAP1*蛋白質含量降低或*ERAP1*活性程度降低，確定該患者將對接受該IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加；及

b)在有形或無形媒體形式上記錄確定步驟之結果用於傳送。

30. 一種製造用於預測患有AS之患者對接受IL-17拮抗劑治療之反應性的可傳送資訊形式之方法，該方法包含：

a)基於來自該患者之生物樣品中S100A8、S100A9或S100A8+S100A9含量相對於對照物增加，確定該患者將對接受該IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加；及

b)在有形或無形媒體形式上記錄確定步驟之結果用於傳送。

31. 如請求項1至2、5至7、12至15或17至20中任一項所使用之IL-17拮抗劑，其中該IL-17拮抗劑為IL-17結合分子或IL-17受體結合分子。

32. 如請求項22至30中任一項之方法，其中該IL-17拮抗劑為IL-17結合分子或IL-17受體結合分子。

33. 如請求項31所使用之IL-17拮抗劑，其中該IL-17結合分子或IL-17受體結合分子為IL-17結合分子。

34. 如請求項32之方法，其中該IL-17結合分子或IL-17受體結合分子為

為IL-17結合分子。

35. 如請求項33所使用之IL-17拮抗劑，其中該IL-17結合分子為選自由以下組成之群之IL-17抗體：

a) 結合於包含 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129之IL-17抗原決定基的IL-17抗體；

b) 結合於包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80之IL-17抗原決定基的IL-17抗體；

c) 結合於具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17均二聚體之抗原決定基的IL-17抗體，該抗原決定基在一條鏈上包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129，且在另一條鏈上包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80；

d) 結合於具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17均二聚體之抗原決定基的IL-17抗體，該抗原決定基在一條鏈上包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129，且在另一條鏈上包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80，其中該IL-17結合分子之 K_D 為約100-200 pM，且其中該IL-17結合分子之活體內半衰期為約23至約35天；及

e) 包含選自由以下組成之群之抗體的IL-17抗體：

i) 包含示於SEQ ID NO:8之胺基酸序列之免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)；

ii) 包含示於SEQ ID NO:10之胺基酸序列之免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)；

iii) 包含示於SEQ ID NO:8之胺基酸序列之免疫球蛋白 V_H

域，及包含示於SEQ ID NO:10之胺基酸序列之免疫球蛋白V_L域；

iv)包含示於SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3之高變區之免疫球蛋白V_H域。

36. 如請求項34之方法，其中該IL-17結合分子為選自由以下組成之群之IL-17抗體：

a)結合於包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129之IL-17抗原決定基的IL-17抗體；

b)結合於包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80之IL-17抗原決定基的IL-17抗體；

c)結合於具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17均二聚體之抗原決定基的IL-17抗體，該抗原決定基在一條鏈上包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129，且在另一條鏈上包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80；

d)結合於具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17均二聚體之抗原決定基的IL-17抗體，該抗原決定基在一條鏈上包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129，且在另一條鏈上包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80，其中該IL-17結合分子之K_D為約100-200 pM，且其中該IL-17結合分子之活體內半衰期為約23至約35天；及

e)包含選自由以下組成之群之抗體的IL-17抗體：

i)包含示於SEQ ID NO:8之胺基酸序列之免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)；

ii)包含示於SEQ ID NO:10之胺基酸序列之免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)；

iii)包含示於SEQ ID NO:8之胺基酸序列之免疫球蛋白V_H域，及包含示於SEQ ID NO:10之胺基酸序列之免疫球蛋白V_L域；

iv)包含示於SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3之高變區之免疫球蛋白V_H域。

37. 如請求項35所使用之IL-17拮抗劑，其中該IL-17結合抗體為塞庫金單抗(secukinumab)。

38. 如請求項36之方法，其中該IL-17結合抗體為塞庫金單抗。

圖式

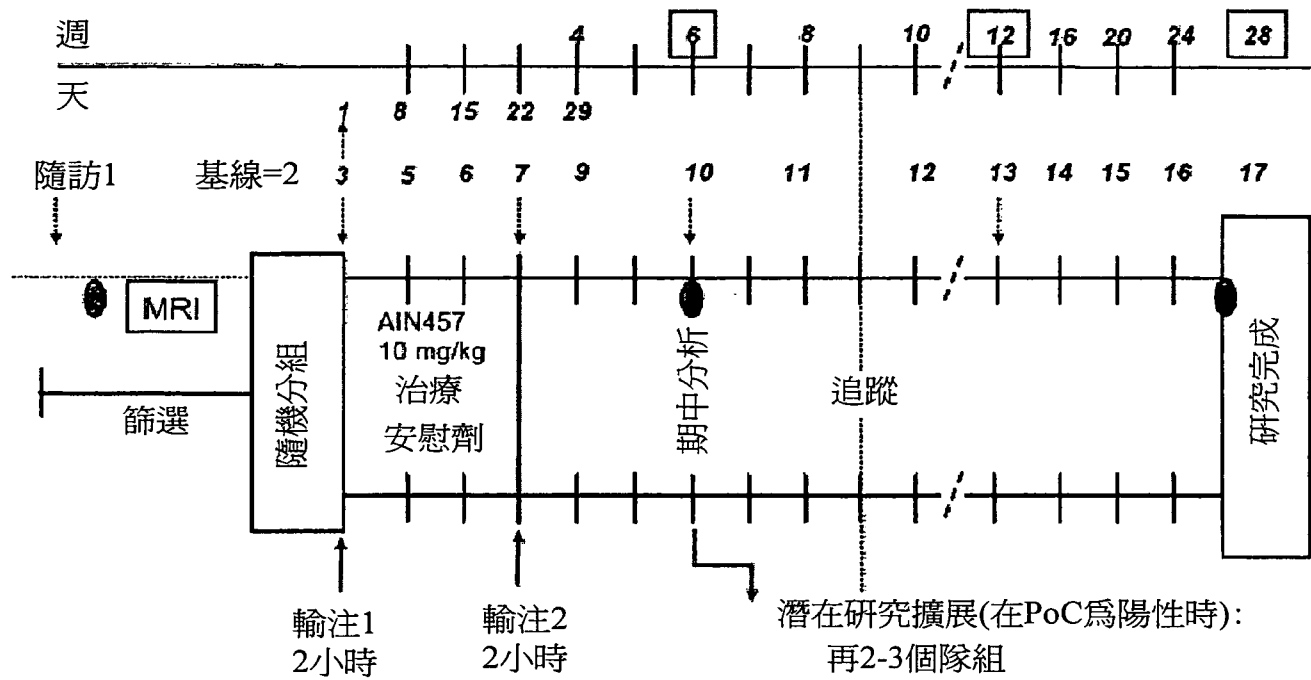


圖1

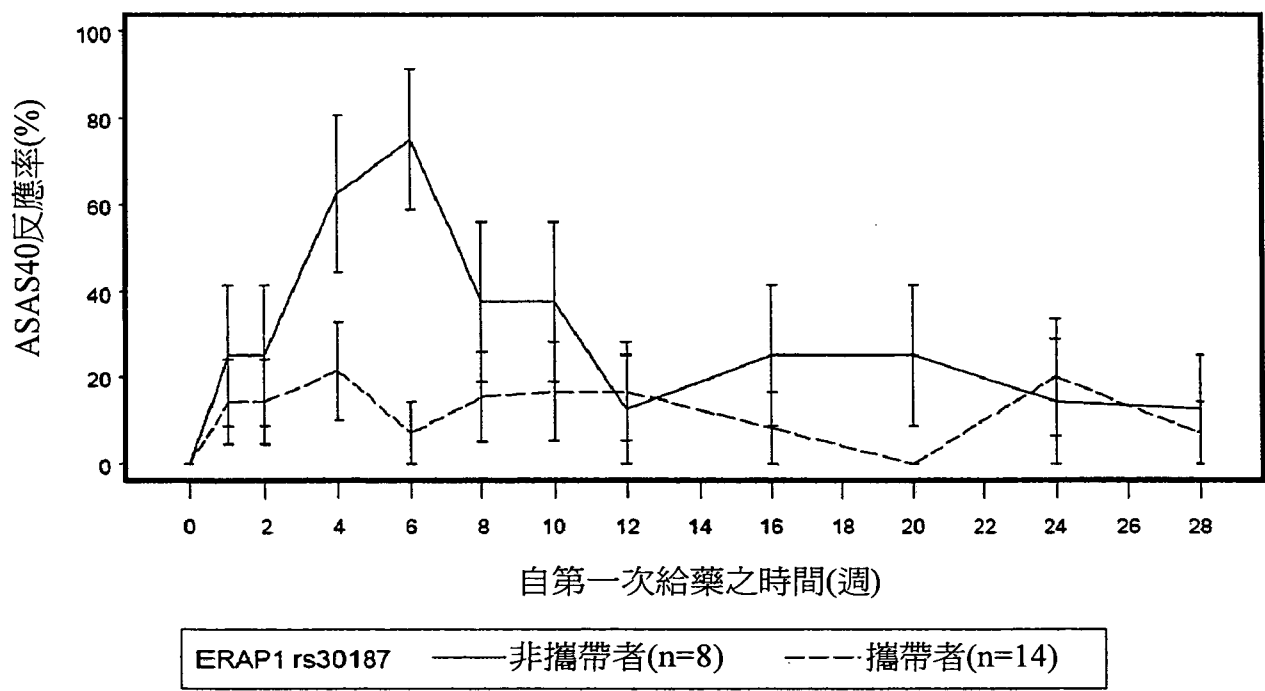


圖2

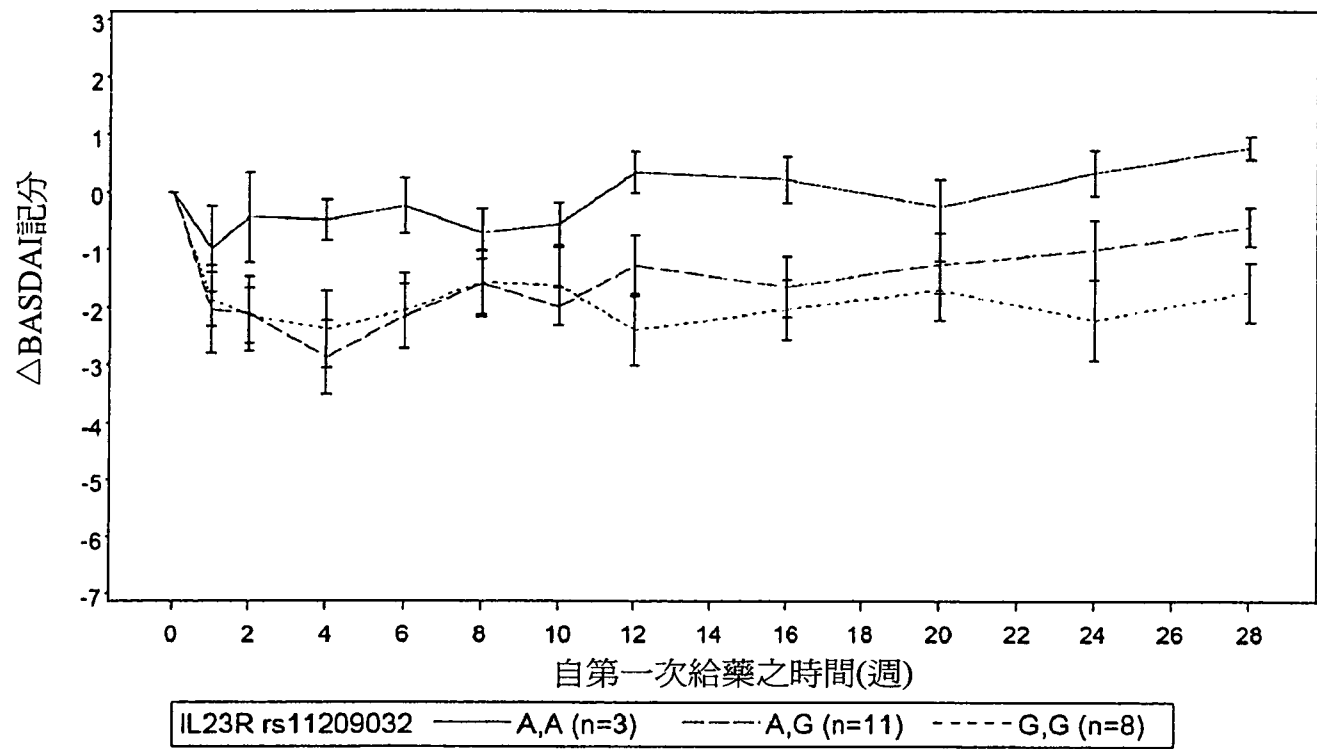
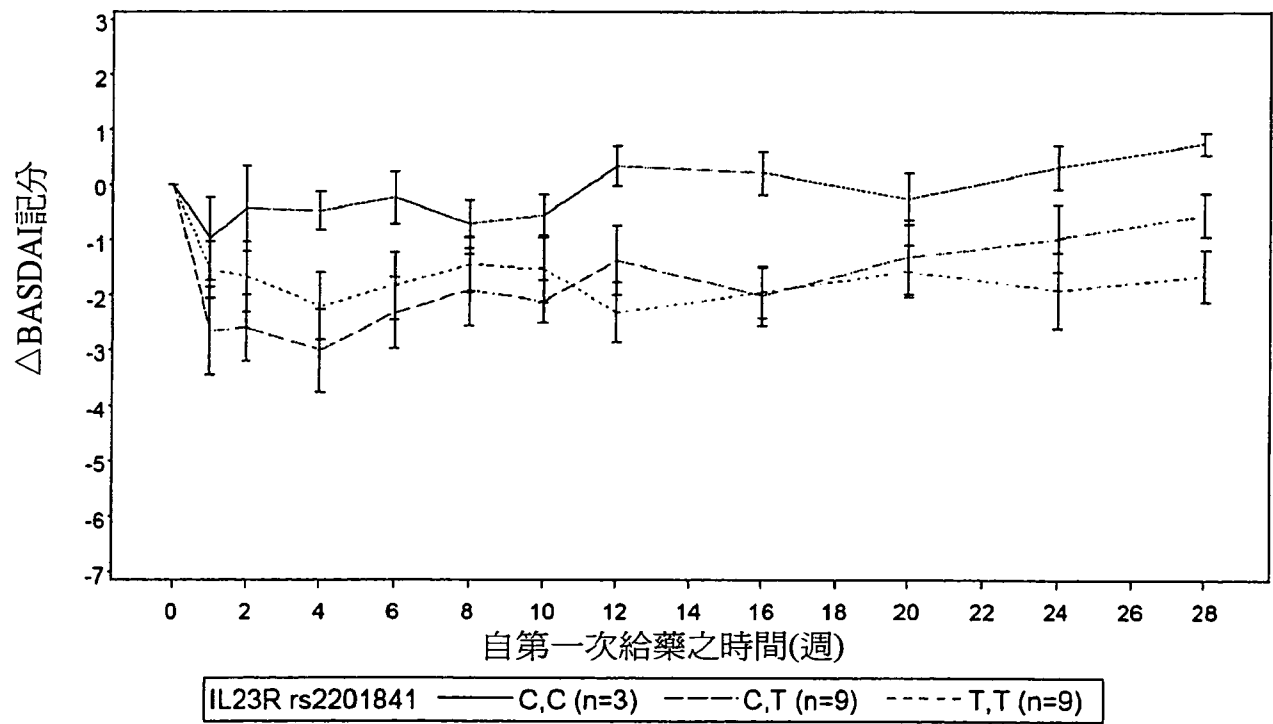


圖3



A

B

C

圖4

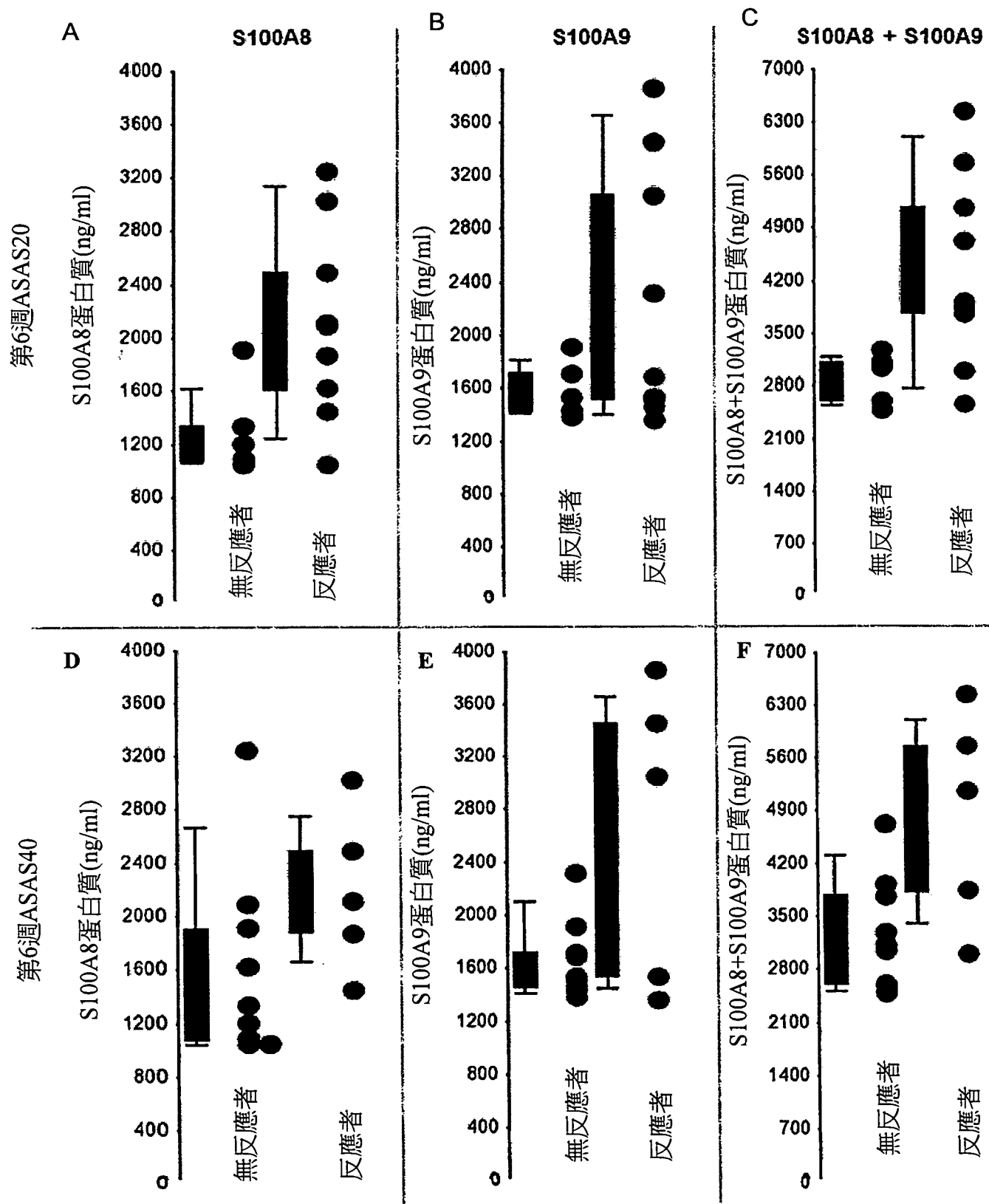


圖5

