



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I616204 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：104103341

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 11 月 04 日

(51)Int. Cl. : A61K39/395 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P37/02 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/11/05 美國

61/410,533

(71)申請人：諾華公司(瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：梅普福 薛發德 MPOFU, SHEPHARD (GB)；理查斯 哈諾 RICHARDS, HANNO (GB)；桑加維奴 卡希那森 THANGAVELU, KARTHINATHAN (IN)；馬恰希克 馬西亞斯 MACHACEK, MATTHIAS (CH)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2006/013107A1

Yang MX et al., "Crystalline monoclonal antibodies for subcutaneous delivery", PNAS, vol.100, no.12, p.6934-6939, 2003/06/10

審查人員：施雅儀

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：10 共 134 頁

(54)名稱

I L-17 抗體用於製備治療牛皮癬性關節炎之藥物之用途

USES OF IL-17 ANTIBODIES IN THE MANUFACTURE OF MEDICAMENTS FOR TREATING PSORISTIC ARTHRITIS

(57)摘要

本揭示內容係關於用於治療發炎性關節炎患者，例如類風濕性關節炎(RA)患者，例如高風險 RA 患者之新穎療程，該療程係利用治療有效量之 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，例如西庫肯單抗(secukinumab))或 IL-17 受體結合分子(例如 IL-17 抗體或其抗原結合片段)。

The disclosure relates to novel regimens for treating an inflammatory arthritis, e.g., rheumatoid arthritis (RA) patients, e.g., high risk RA patients, which employ a therapeutically effective amount of an IL-17 antagonist, e.g., IL-17 binding molecule (e.g., IL-17 antibody or antigen binding fragment thereof, e.g., secukinumab) or IL-17 receptor binding molecule (e.g., IL-17 antibody or antigen binding fragment thereof).

指定代表圖：

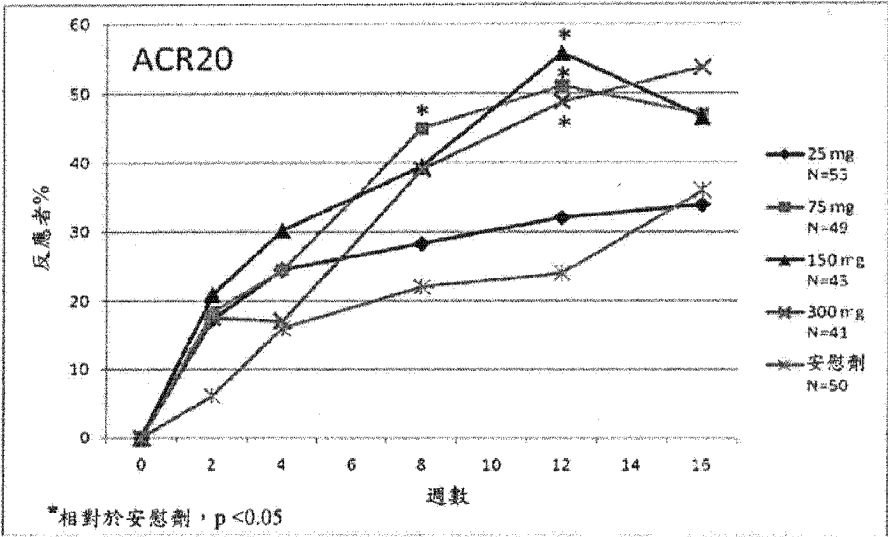


圖 2A

西庫肯單抗(用於RA之臨床研發中的新生物劑)係抑制介白素-17A活性之高親和力完全人類單株抗人類抗體。在RA概念證據(PoC)研究中，對服用穩定劑量之MTX之活動性RA患者以增大之單一及隨後2劑量(分開21天)以1 mg/kg、3 mg/kg及10 mg/kg靜脈內投與西庫肯單抗。Hueber等人(2010) Sci. Transl. Med. 2(52):52-72。利用西庫肯單抗治療與安慰劑相比可快速改進許多患者中之RA之臨床表現。該等資料證明IL-17A之中和可能對患有活動性RA之RA患者有效。然而，由於對生物治療之患者反應可變且期望避免為耐藥物之患者提供該藥物，吾人已尋求治療RA之方法，其首先鑑別彼等最可能對IL-17拮抗作用有有利反應的患者。已鑑別患者展示對IL-17拮抗作用有反應之可能性增加的RA子群，該等患者被命名為「高風險RA患者」。

因此，本揭示內容之一個目標係提供鑑別並治療「高風險RA患者」之方法，其使用治療有效量之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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)。

本揭示內容之另一目標係提供確定RA患者對利用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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))之治療有反應的可能性之方法，其係藉由確定患者是否為高風險RA患者來達成。

本揭示內容之另一目標係提供治療發炎性關節炎(例如AS、RA及PsA)之方法，其係使用治療有效量之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，西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))藉由(例如)在誘導療程及維持療程期間遞送該IL-7拮抗劑作為治療療程之部分來達成。

因此，本文揭示治療類風濕性關節炎(RA)之方法，其包含向高風險RA患者投與治療有效量之IL-17拮抗劑。

本文亦揭示治療類風濕性關節炎(RA)之方法，其包含：a)基於患者係高風險RA患者選擇治療之患者；及b)向該患者投與治療有效量之IL-17拮抗劑。

本文揭示治療類風濕性關節炎(RA)之方法，其包含：a)分析患者檢體之以下項目：i.類風濕因子(RF)、抗瓜胺酸蛋白抗體(ACPA)、或RF及ACPA；及ii. C-反應蛋白(CRP)、紅血球沉降速率(ESR)、或CRP及ESR二者；及b)其後，若患者係RF+、ACPA+、或RF+及ACPA+且患者具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR，則向該患者投與IL-17拮抗劑。

本文揭示治療類風濕性關節炎(RA)之方法，其包含向患者投與治療有效量之IL-17拮抗劑，前提係該患者係基於以下經選擇用於治療：a)係RF+、ACPA+、或RF+與ACPA+二者；及b)具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者。在一些實施例中，投與步驟包含：a)在誘導療程期間向患者投與IL-17拮抗劑；及b)其後在維持療程期間向患者投與IL-17拮抗劑。

本文揭示治療類風濕性關節炎(RA)之方法，其包含：a)向高風險RA患者投與三次約10 mg/kg之劑量的IL-17拮抗劑，三次劑量之每一者皆每隔一週遞送；及b)其後自遞送第三靜脈內劑量後一個月開始，每月向患者投與約75 mg至約150 mg IL-17拮抗劑。

本文揭示用於治療類風濕性關節炎(RA)之療程，其包含：a)基於以下標準選擇患有RA之患者：i.患者係RF+、ACPA+、或RF+與ACPA+二者；及ii.患者具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者；及b)向該患者投與三次約10 mg/kg之劑量的IL-17拮抗劑，第一劑量係在第0週期間遞送，第二劑量係在第2週期間遞送，且第三

劑量係在第4週期間遞送；及c)其後在第8週期間開始，每月兩次、每月、每兩個月或每三個月向患者投與約75 mg至約150 mg IL-17拮抗劑。

本文揭示確定RA患者將對利用IL-17拮抗劑之治療有反應之可能性的方法，其包含分析患者檢體之以下項目：a)類風濕因子(RF)、抗瓜胺酸蛋白抗體(ACPA)、或RF及ACPA；及b) C-反應蛋白(CRP)、紅血球沉降速率(ESR)、或CRP及ESR二者，其中若患者係RF+、ACPA+、或RF+及ACPA+且患者具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR，則該患者可能對利用IL-17拮抗劑之RA治療有反應。

本文揭示用於治療類風濕性關節炎(RA)之IL-17拮抗劑，其特徵在於向高風險RA患者投與IL-17拮抗劑。本文揭示用於治療類風濕性關節炎(RA)之IL-17拮抗劑，其特徵在於向患者投與IL-17拮抗劑，該患者係基於患者係高風險RA患者選擇治療。

本文揭示用於治療高風險RA患者之IL-17拮抗劑。在一些實施例中，高風險RA患者：a)係類風濕因子血清陽性(RF+)、抗瓜胺酸蛋白抗體血清陽性(ACPA+)，或同時係RF+及ACPA+；及b)具有高C-反應蛋白(CRP)含量、高紅血球沉降速率(ESR)、或高CRP含量及高ESR二者。在一些實施例中，高CRP含量係 ≥ 10 mg/L，如藉由hsCRP所量測。在一些實施例中，高ESR係 ≥ 28 mm/h。

本文揭示用於治療類風濕性關節炎(RA)之IL-17拮抗劑，其特徵在於向患者投與IL-17拮抗劑，前提係該患者係基於以下經選擇用於治療：a)係RF+、ACPA+、或同時係RF+與ACPA+；及b)具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者。

本文揭示用於治療類風濕性關節炎(RA)之IL-17拮抗劑，其特徵在於IL-17拮抗劑係：a)以約10 mg/kg之三次劑量投與高風險RA患者，三次劑量之每一者皆每隔一週遞送；及b)其後自遞送第三靜脈內

劑量後一個月開始每月以約75 mg至約150 mg之劑量向患者投與。

本文揭示用於治療類風濕性關節炎(RA)之IL-17拮抗劑，其特徵在於：分析患者檢體之以下項目：i.類風濕因子(RF)、抗瓜胺酸蛋白抗體(ACPA)、或RF及ACPA；及ii. C-反應蛋白(CRP)、紅血球沉降速率(ESR)、或CRP及ESR二者；及b)其後，若患者係RF+、ACPA+、或RF+及ACPA+且患者具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR，則向該患者投與IL-17拮抗劑。

本文揭示IL-17拮抗劑之用途，其用於製造用於治療RA之藥劑，其特徵在於向高風險RA患者投與IL-17拮抗劑。

本文揭示IL-17拮抗劑之用途，其用於製造用於治療RA之藥劑，其特徵在於依序在誘導療程及維持療程期間向高風險RA患者投與IL-17拮抗劑。

本文揭示用於治療RA之醫藥組合物，其包含活性成份IL-17拮抗劑，其中向高風險RA患者投與IL-17拮抗劑。

本文揭示用於治療RA之醫藥組合物，其包含活性成份IL-17拮抗劑，其中依序在誘導療程及維持療程期間向高風險RA患者投與IL-17拮抗劑。

本文揭示用於治療RA之治療療程，其包含：a)選擇高風險RA患者；b)在0、2及4週期間向患者投與約10 mg/kg IL-17拮抗劑；及c)其後自第8週開始每月向患者投與約75 mg至約150 mg IL-17拮抗劑。

本文揭示治療RA患者或高風險RA患者之方法，其包含：a)在誘導療程期間向有此需要之患者投與IL-17結合分子，該誘導療程提供約360 $\mu\text{g/ml}$ 之IL-17結合分子之平均最大血漿濃度(C_{max})；及b)其後在維持療程期間向患者投與IL-17結合分子，該維持療程提供：i)介於約8 $\mu\text{g/ml}$ 與約30 $\mu\text{g/ml}$ 之間之IL-17結合分子之平均穩態谷值濃度；及/或ii)約331 $\text{mg}\cdot\text{日/L}$ 至約1323 $\text{mg}\cdot\text{日/L}$ 之穩態下之平均AUC τ 。

本文揭示用於治療RA患者或高風險RA患者之IL-17結合分子，其特徵在於IL-17結合分子係：a)在誘導療程期間投與患者，該誘導療程提供約360 $\mu\text{g/ml}$ 之IL-17結合分子之平均最大血漿濃度(C_{max})；及b)其後在維持療程期間投與患者，該維持療程提供：i)介於約8 $\mu\text{g/ml}$ 與約30 $\mu\text{g/ml}$ 之間之IL-17結合分子之平均穩態谷值濃度；及/或ii)約331 $\text{mg}\cdot\text{日/L}$ 至約1323 $\text{mg}\cdot\text{日/L}$ 之穩態下之平均AUC τ 。

本文揭示治療高風險RA患者之方法，其包含：a)在誘導療程期間向有此需要之患者投與IL-17結合分子，該誘導療程提供約401 $\mu\text{g/ml}$ 之IL-17結合分子之平均最大血漿濃度(C_{max})；及b)其後在維持療程期間向患者投與IL-17結合分子，該維持療程提供：i)約9.4 $\mu\text{g/ml}$ 至約31 $\mu\text{g/ml}$ 之IL-17結合分子之平均穩態谷值濃度；及/或 ii)約314 $\text{mg}\cdot\text{日/L}$ 至約1256 $\text{mg}\cdot\text{日/L}$ 之穩態下之平均AUC τ 。

本文揭示用於治療牛皮癬之IL-17結合分子，其特徵在於IL-17結合分子係：a)在誘導療程期間投與患者，該誘導療程提供約401 $\mu\text{g/ml}$ 之IL-17結合分子之平均最大血漿濃度(C_{max})；及b)其後在維持療程期間投與患者，該維持療程提供：i)約9.4 $\mu\text{g/ml}$ 至約31 $\mu\text{g/ml}$ 之IL-17結合分子之平均穩態谷值濃度；及/或 ii)約314 $\text{mg}\cdot\text{日/L}$ 至約1256 $\text{mg}\cdot\text{日/L}$ 之穩態下之平均AUC τ 。

在一些實施例中，維持療程提供約9.4 $\mu\text{g/ml}$ 至約17.3 $\mu\text{g/ml}$ 之IL-17結合分子之平均穩態谷值濃度。在一些實施例中，維持療程提供約9.4 $\mu\text{g/ml}$ 或約17.3 $\mu\text{g/ml}$ 之IL-17結合分子之平均穩態谷值濃度。在一些實施例中，誘導療程包含每隔一週靜脈內投與IL-17結合分子。在一些實施例中，維持療程包含每月皮下投與IL-17結合分子。

本文揭示包含以下之套組：a)包含IL-17拮抗劑之醫藥組合物，該醫藥組合物用於治療患者之類風濕性關節炎(RA)；及b)闡述如何向患者投與該醫藥組合物之說明書，其中該患者之特徵在於：i)係

RF+、ACPA+、或同時係RF+與ACPA+；及ii)具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者。

本文揭示IL-17拮抗劑，其用於製備用於治療RA之藥劑，前提係該患者係基於以下經選擇用於治療：a)係RF+、ACPA+、或RF+與ACPA+二者；及b)具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者。

本文揭示IL-17拮抗劑，其用於製造用於治療患者之RA之藥劑，該患者之特徵在於：a)係RF+、ACPA+、或RF+與ACPA+二者；及b)具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者，其中該藥劑經調配以包含容器，每一容器皆具有足夠量之IL-17拮抗劑以容許遞送每單位劑量至少約75 mg至約150 mg IL-17拮抗劑。

本文揭示IL-17拮抗劑，其用於製造用於治療患者之RA之藥劑，該患者之特徵在於：a)係RF+、ACPA+、或同時係RF+與ACPA+；及b)具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者，其中該藥劑經調配以包含容器，每一容器皆具有足夠量之IL-17拮抗劑以容許遞送每單位劑量至少約10 mg/kg。

本文揭示IL-17拮抗劑，其用於製造用於治療患者之RA之藥劑，該患者之特徵在於：a)係RF+、ACPA+、或RF+與ACPA+二者；及b)具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者，其中以每單位劑量容許靜脈內遞送約10 mg/kg之劑量調配該藥劑。

本文揭示IL-17拮抗劑，其用於製造用於治療患者之RA之藥劑，該患者之特徵在於：a)係RF+、ACPA+、或RF+與ACPA+二者；及b)具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者，其中以每單位劑量容許皮下遞送約75 mg/kg至約150 mg IL-17拮抗劑之劑量調配該藥劑。

本文揭示選擇用於治療RA之患者的活體外測試方法：其包含確

定：i.患者是否係RF+、ACPA+、或RF+與ACPA+二者；及ii.患者是否具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者。在所揭示活體外測試方法之一些實施例中，患者對以下療程具有改進之治療反應：a)向該患者投與三次約10 mg/kg之劑量的IL-17拮抗劑，第一劑量係在第0週期間遞送，第二劑量係在第2週期間遞送，且第三劑量係在第4週期間遞送；且b)其後在第8週期間開始，每月兩次、每月、每兩個月或每三個月向患者投與約75 mg至約150 mg IL-17拮抗劑。

本文揭示對患有RA之患者產生可傳輸形式之資訊的方法，其包含：a) 分析患者檢體之以下項目：i)類風濕因子(RF)、抗瓜胺酸蛋白抗體(ACPA)、或RF及ACPA；及ii) C-反應蛋白(CRP)、紅血球沉降速率(ESR)、或CRP及ESR二者；及b)以可傳輸形式之資訊實施步驟a)的結果。

本文亦提供治療發炎性關節炎之方法，其包含向患有選自由以下組成之群之發炎性關節炎的患者投與約10 mg/kg 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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))之三個誘導劑量(例如，靜脈內誘導劑量)或約150 mg(例如皮下誘導劑量)之若干(例如，1、2、3、4或5個)誘導劑量：類風濕性關節炎(RA)、脊椎關節病、強直性脊椎炎(椎關節炎))及牛皮癬性關節炎。在一些實施例中，每隔一週遞送誘導劑量，且其後自(例如)最終誘導劑量之遞送的下個月開始每月投與患者約75 mg至約300 mg(例如約75 mg至約150 mg，例如約75 mg或約150 mg)IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之維持劑量(例如，皮下維持劑量)。

本文亦提供治療RA之方法，其包含選擇RA患者(例如高風險RA患者)或具有升高之基線CRP含量的患者，每隔一週(例如，在第0、2及4週期間)投與該患者約10 mg/kg(例如，經由靜脈內路徑)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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))，及其後以每月計(例如，自第8週開始)投與該患者約75 mg至約300 mg(例如約75 mg至約150 mg，例如約75 mg或約150 mg)(例如，藉由皮下路徑)IL-17拮抗劑。

在所揭示方法、套組、用途、醫藥組合物及療程之一些實施例中，高風險RA患者：a)係類風濕因子血清陽性(RF+)、抗瓜胺酸蛋白抗體血清陽性(ACPA+)，或同時係RF+及ACPA+；及b)具有高C-反應蛋白(CRP)含量、高紅血球沉降速率(ESR)、或高CRP含量及高ESR二者。

在所揭示方法、套組、用途、醫藥組合物及療程之一些實施例中，IL-17拮抗劑係IL-17結合分子或IL-17受體結合分子。在一些實施例中，IL-17結合分子或IL-17受體結合分子係選自由以下組成之群之IL-17結合分子(例如IL-17抗體)：a)西庫肯單抗；b)結合IL-17之表位之IL-17抗體，該表位包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129；c)結合IL-17之表位之IL-17抗體，該表位包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80；d)結合具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17同源二聚體之表位的IL-17抗體，該表位包含一條鏈上之Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129及另一條鏈上之Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80；e)結合具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17同源二聚體之表位的IL-17抗體，該表位包含一條鏈上之Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129及另一條鏈上之Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80，其中IL-17結合分子之 K_D 為約100 pM至200 pM，且其中IL-17結合分子之活體內半衰期為約4週；及f)包含

選自由以下組成之群之抗體之IL-17抗體：i)包含示於SEQ ID NO:8之胺基酸序列的免疫球蛋白重鏈可變結構域(V_H)；ii)包含示於SEQ ID NO:10之胺基酸序列的免疫球蛋白輕鏈可變結構域(V_L)；iii)包含示於SEQ ID NO:8之胺基酸序列的免疫球蛋白 V_H 結構域及包含示於SEQ ID NO:10之胺基酸序列的免疫球蛋白 V_L 結構域；iv)包含示於SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3之超變區的免疫球蛋白 V_H 結構域；v)包含示於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之超變區的免疫球蛋白 V_L 結構域；vi)包含示於SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13之超變區的免疫球蛋白 V_H 結構域；vii)包含示於SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3之超變區的免疫球蛋白 V_H 結構域及包含示於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之超變區的免疫球蛋白 V_L 結構域；及viii)包含示於SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13之超變區的免疫球蛋白 V_H 結構域及包含示於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之超變區的免疫球蛋白 V_L 結構域。

在所揭示方法、套組、用途、醫藥組合物及療程之較佳實施例中，IL-17結合分子係人類抗體。在所揭示方法、套組、用途、醫藥組合物及療程之甚至更佳實施例中，IL-17結合分子係西庫肯單抗。

【圖式簡單說明】

圖1顯示CAIN457F2201研究之研究設計。

圖2：A顯示全分析集(FAS)中之研究CAIN457F2201中直至第16週之治療的ACR20反應最後觀察值推估(LOCF)；B顯示高風險RA患者中直至第16週之治療的ACR20反應(LOCF)；C顯示FAS中反應者(R)及無反應者(NR)至第52週隨時間之ACR20反應。

圖3：A顯示全分析集(FAS)中之研究CAIN457F2201中直至第16週之治療的ACR50反應(LOCF)；B顯示FAS中反應者(R)及無反應者

(NR)至第52週隨時間之ACR50反應。

圖4：A顯示全分析集(FAS)中之研究CAIN457F2201中直至第16週之治療的ACR70反應(LOCF)；B顯示FAS中反應者(R)及無反應者(NR)至第52週隨時間之ACR70反應。

圖5：A顯示研究CAIN457F2201 FAS中直至第16週之治療的相對於基線之DAS28-CRP變化(LOCF)；B顯示FAS中反應者(R)及無反應者(NR)至第52週隨時間之DAS28-CRP反應。

圖6：A顯示研究CAIN457F2201 FAS中直至第16週之治療的相對於基線之HAQ©評分變化(LOCF)；B顯示FAS中反應者(R)及無反應者(NR)至第52週隨時間之HAQ©反應。

圖7顯示第52週時FAS中反應者(R)及無反應者(NR)的ACR20/50/70反應。

圖8：A顯示第16週時高風險RA患者及非高風險RA患者中之ACR20/50/70反應%。B顯示第16週時高風險RA患者及非高風險RA患者中之DAS28-CRP反應。

圖9顯示在CAIN457F2201研究中，按照劑量群組及CRP基線含量之ACR20反應者比率。自左至右，柱分別代表所有患者、CRP基線大於10 mg/L之患者、大於20 mg/L之患者及大於30 mg/L之患者。

圖10顯示類風濕性關節炎患者中之模擬西庫肯單抗藥物動力學(PK)。實線顯示不使用誘導策略(在第0週時皮下投與一次300 mg之劑量)之PK，點線顯示使用皮下誘導策略(在第0、1、2、3及4週時皮下投與300 mg)之PK，且虛線顯示使用靜脈內誘導策略(在第0、2及4週時靜脈內投與10 mg/kg)之PK。在進行三個選擇中之每一者之後，均每4週皮下投與300 mg用於維持。

【實施方式】

RA之1987美國風濕病學會(American College of Rheumatology)

(ACR)分類標準辨別患有已確立之RA之患者與具有其他明確風濕病學診斷之組合的個體。該等標準無助於鑑別患有早期RA疾病之患者，該等患者可能受益於早期幹預。2010年，ACR提供聚焦於與持續性及/或侵蝕性疾病相關之疾病早期階段之RA特徵的新的分類系統(下文為「2010 ACR/EULAR」標準)。Aletaha等人(2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580-1588。2010 ACR/EULAR分類系統聚焦於六個標準；前兩個標準界定應針對RA進行測試之人，而對剩餘四個標準進行評分(表1)。評分為六或更大指示明確RA。

表1：2010美國風濕病學會/歐洲抗風濕聯盟類風濕性關節炎(RA)分類標準	評分
目標人群(應對誰進行測試?)：以下患者： 1)具有至少一個關節具有明確的臨床滑膜炎(腫脹)* 2)具有滑膜炎，用另一疾病不能得到更好解釋†	
RA分類標準(基於評分之算法：A-D之項目評分相加； 患者之分類需要評分≥6/10，則患有明確RA)‡	
A. 受累關節§ 1個大關節¶ 2-10個大關節 1-3個小關節(有或沒有大關節受累)# 4-10個小關節(有或沒有大關節受累) >10個關節(至少1個小關節)**	0 1 2 3 5
B. 血清學(分類需要至少1個測試結果)†† 陰性RF及陰性ACPA 低陽性RF或低陽性ACPA 高陽性RF或高陽性ACPA	0 2 3
C. 急性期反應物(分類需要至少1個測試結果)‡‡ CRP正常及ESR正常	0

CRP異常或ESR異常	1
D.症狀持續時間§§	
<6週	0
≥6週	1

* 該標準目的在於給新症患者分類。另外，具有侵蝕性疾病如類風濕關節炎典型表現、病史符合2010標準之先前處理的患者應分類為患有RA。患者有長期疾病，包括彼等疾病處於非活動期(經治療或未經治療)，基於回顧性的可獲得資料，先前符合2010年標準的患者，應分類為患有RA。

† 具有不同表現之患者診斷亦不同，但可包括諸如全身性紅斑狼瘡、牛皮癬性關節炎及痛風等病況。若不清楚應考慮哪些相關的差示診斷，應諮詢風濕病學專家。

‡ 儘管評分<6/10之患者不能分類為患有RA，但其狀態可再次評價，且隨著時間推移可能會符合標準。

§ 關節受累係指查體時發現之任何腫脹或觸痛關節，其可藉由滑膜炎之成像證據證實。在評估中，遠端指間關節，第一腕掌及第一蹠趾關節除外。根據受累關節之位置及數量對關節分佈之類別進行分類，基於關節受累之模式劃入最可能類別中。

¶ 「大關節」係指肩、肘、髖、膝及踝。

「小關節」係指掌指關節、近端指間關節、第二至第五蹠趾關節、拇指指間關節及腕關節。

** 在此類別中，至少一個受累關節必須為小關節；其他關節可包括大關節及其他小關節之任一組合，以及其他別處未特別列出之關節(例如顫下頷、肩峰鎖骨、胸鎖骨等)。

†† 陰性係指小於或等於實驗室及分析之正常值之上限(ULN)；低陽性係指IU值高於實驗室及分析之ULN，但<=ULN的3倍；高陽性

係指IU值>實驗室及分析之ULN的3倍。倘若僅能得到表示為陽性或陰性之類風濕因子(RF)資訊，則陽性結果應評為RF低陽性。ACPA=抗瓜胺酸蛋白抗體。

‡‡ 藉由當地實驗室標準確定正常/異常。CRP=C-反應蛋白；ESR=紅血球沉降速率。

§§ 症狀持續時間係指評估時，患者自己報告之臨床受累關節滑膜炎體徵或症狀(例如疼痛、腫脹、觸痛)的持續時間，不論是否為治療狀態。

在尋找可預測RA患者對經IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如西庫肯單抗)之治療之反應的指示時，已分析四個2010 ACR/EULAR可評分標準中之二者以確定該等標準是否會影響對經IL-17結合分子(例如西庫肯單抗)之治療之反應。首先，分析患者血清學以確定患者是否為RF+及/或ACPA+。其次，分析急性期反應物之存在以確定患者是否具有高C-反應蛋白(CRP)含量及/或高紅血球沉降速率(ESR)。在該方法中，發現以下患者更可能對經IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如西庫肯單抗)之治療具有良好反應：1) 為RF+或ACPA+(或二者)；且2)具有高高CRP含量或ESR(或二者)。該等患者(本文中稱作「高風險RA患者」)係彼等具有RA之最顯著特徵者。(參見，例如，Yildirim等人，(2004) *Annals Clin. Lab. Sci* 34:423)。因此，本文揭示治療類風濕性關節炎(RA)之方法，其包含向高風險RA患者投與治療有效量之IL-17結合分子。

另外，已確定升高之基線CRP含量(例如，>約10 mg/L)亦與對西庫肯單抗之反應相關。因此，本文揭示治療類風濕性關節炎(RA)之方法，其包含向展示升高之基線CRP含量(例如，大於約10 mg/L、大於約20 mg/L、大於約30 mg/L)之RA患者投與治療有效量之IL-17結合分子。

已進一步發現用於治療高風險RA患者之治療療程另外可用於治療非高風險患者及具有其他發炎性關節炎(例如強直性脊椎炎(AS)或牛皮癬性關節炎(PsA))之患者的RA。因此，本文揭示解決發炎性關節炎(例如RA、AS、PsA)之投藥及治療療程，其包含向患有發炎性關節炎之患者投與治療有效量之IL-17結合分子。

術語「包含」涵蓋「包括」以及「由...組成」，例如，「包含」X之組合物可排他性地由X組成或可包括其他事物，例如X+Y。

除非上下文另外指示，否則與數值x相關之術語「約」意指 $\pm 10\%$ 。術語「約」在參照藥物動力學(PK)參數(例如，AUC、 $C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 、谷值濃度等)使用時，指示熟習此項技術者可認為治療(例如，劑量及/或投藥療程)與參照治療生物等效。對於生物等效而言，顯示生物等效之標準方法將在統計學上證明兩個治療(即參照治療及測試治療)之間之給定PK參數(例如AUC、 $C_{\max}$)的比率介於0.8與1.25之間，其借助該比率附近之90%置信區間(CI)顯示(此CI之下限高於0.8，且此CI之上限低於1.25)。因此，例如，若在比較參照治療及測試治療之PK曲線的實驗期間獲得10 $\mu\text{g/ml}$ 之參照 $C_{\max}$ ，則若熟習此項技術者將測試治療視為生物等效，則將測試治療視為「約10 $\mu\text{g/ml}$ 」。如本文所用藥物動力學術語，例如 $t_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、AUC、 $\text{AUC}_{(0-\tau)}$ (至給定投藥時段結束之AUC，下文為「AUC τ 」)、 $C_{\max}$ 具有其業內接受之含義。

與化合物(例如IL-17結合分子或抗風濕性藥劑)相關之術語「投與」用於指藉由任一路徑遞送化合物。

片語「活動性類風濕性關節炎」或「活動性RA」用於意指具有可見體徵及症狀(例如，腫脹、難以彎曲等)之RA。

術語「分析」用於指檢測、鑑別、篩選或確定之行為，該行為可藉由任一習用方式實施。舉例而言，可藉由使用ELISA分析、北方

印記(Northern blot)、成像等分析試樣之特定標記的存在以檢測試樣中是否存在標記。

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。若需要，詞語「實質上」可自本揭示內容之定義省略。

本文所用「mg/kg」係指mg藥物/投與藥物給患者之kg體重。

本文所用「IL-17拮抗劑」係指能夠拮抗(例如，降低、抑制、減小、阻斷、延遲)IL-17功能、表現及/或信號傳導(例如，藉由阻斷IL-17與IL-17受體結合)的分子。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。在所揭示方法、療程、套組、過程、用途及組合物的一些實施例中，採用IL-17拮抗劑。

「IL-17結合分子」意指能夠僅結合人類IL-17抗原或聯合其他分子的任何分子。可藉由標準方法(定性分析)顯示結合反應，該等方法包括(例如)結合分析、競爭分析或用於確定IL-17與其受體結合之抑制的生物分析或任一種類之結合分析，參照使用具有不相關特異性但具有相同同種型之抗體(例如抗CD25抗體)的陰性對照測試。IL-17結合分子之非限制性實例包括小分子、IL-17受體誘餌及由B細胞或雜交瘤產生之抗體及嵌合抗體、CDR移植之抗體或人類抗體或其任何片段(例如F(ab')₂及Fab片段)、以及單鏈或單一結構域抗體。較佳地，IL-17結合分子拮抗(例如降低、抑制、減小、阻斷、延遲)IL-17功能、表現及/或信號傳導。在所揭示方法、療程、套組、過程、用途及組合物的一些實施例中，採用IL-17結合分子。

「IL-17受體結合分子」意指能夠僅結合人類IL-17受體或聯合其他分子之任一分子。可藉由標準方法(定性分析)顯示結合反應，該等方法包括(例如)結合分析、競爭分析或用於確定IL-17受體與IL-17結合之抑制的生物分析或任一種類之結合分析，參照使用具有不相關特

異性但具有相同同種型之抗體(例如抗CD25抗體)的陰性對照測試。IL-17受體結合分子之非限制性實例包括小分子、IL-17受體誘餌及由B細胞或雜交瘤產生針對IL-17受體之抗體及嵌合抗體、CDR移植之抗體或人類抗體或其任何片段(例如F(ab')₂及Fab片段)、以及單鏈或單一結構域抗體。較佳地，IL-17受體結合分子拮抗(例如降低、抑制、減小、阻斷、延遲)IL-17功能、表現及/或信號傳導。在所揭示方法、療程、套組、過程、用途及組合物的一些實施例中，採用IL-17受體結合分子。

術語「抗體」在本文中提及時包括全抗體及其任何抗原結合部分或單鏈。天然抗體係包含由二硫鍵互連之至少兩條重(H)鏈及兩條輕(L)鏈的糖蛋白。各重鏈包含重鏈可變區(本文縮寫為V_H)及重鏈恆定區。重鏈恆定區包含三個結構域：CH1、CH2及CH3。各輕鏈包含輕鏈可變區(本文縮寫為V_L)及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包含一個結構域CL。可將V_H及V_L區進一步細分成高度可變區(稱為互補決定區(CDR))及較為保守之區(稱為框架區(FR))，二者間雜排列。各V_H及V_L由三個CDR及四個FR構成，其自胺基端至羧基端按下列順序排列：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結構域。抗體之恆定區可調介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)及典型補體系統之第一組份(C1q))的結合。在所揭示方法、療程、套組、過程、用途及組合物的一些實施例中，採用針對IL-17或IL-17受體之抗體。

本文所用術語抗體之「抗原結合部分」係指保持特異性結合至抗原(例如，IL-17)之能力的抗體片段。已顯示，抗體之抗原結合功能可由全長抗體片段來實施。術語抗體之「抗原結合部分」內所涵蓋結合片段之實例包括Fab片段，亦即由V_L、V_H、CL及CH1結構域組成之

單價片段；F(ab')₂片段，亦即包含兩個在鉸鏈區由二硫橋鍵連接之Fab片段的二價片段；由V_H及CH1結構域組成之Fd片段；由抗體單臂之V_L及V_H結構域組成的Fv片段；dAb片段(Ward等人，(1989) *Nature* 341:544-546)，其由V_H結構域組成；及分離之互補決定區(CDR)。例示性抗原結合位點包括西庫肯單抗之CDR，如SEQ ID NO:1-6及11-13(表4)中所示，較佳為重鏈CDR3。此外，儘管Fv片段之兩個結構域(V_L及V_H)係由單獨基因編碼，但可利用重組方法，藉由合成連接體使該兩個結構域結合在一起，使該兩個結構域能夠成為單一蛋白鏈，其中讓一對V_L及V_H區域形成單價分子(稱為單鏈Fv (scFv)；例如，參見Bird等人，1988 *Science* 242:423-426；及Huston等人，1988 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85:5879-5883)。該等單鏈抗體亦意欲涵蓋在術語「抗體」內。使用彼等熟習此項技術者已知之習用技術獲得單鏈抗體及抗原結合部分。在所揭示方法、療程、套組、過程、用途及組合物的一些實施例中，採用單鏈抗體或針對IL-17之抗體(例如西庫肯單抗)之抗原結合部分或IL-17受體。

術語「醫藥上可接受」意指不干擾活性成份之生物活性之效能的無毒性材料。

本文所用「分離抗體」係指實質上不含具有不同抗原特異性之其他抗體的抗體(例如，特異性結合IL-17之分離抗體實質上不含特異性結合IL-17以外之抗原的抗體)。經分離抗體可實質上不含其他細胞材料及/或化學品。然而，「特異性結合」IL-17之經分離抗體可與其他抗原(例如其他物種之IL-17分子)交叉反應。在所揭示方法、療程、套組、過程、用途及組合物的一些實施例中，IL-17拮抗劑係經分離抗體。

本文所用術語「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。單株抗體組合物對於特定表位展示單一

結合特異性及親和力。在所揭示方法、療程、套組、過程、用途及組合物的一些實施例中，IL-17拮抗劑係單株抗體。

本文所用術語「人類抗體」意欲包括具有可變區之抗體，在該等可變區中框架區及CDR區二者均衍生自人類來源之序列。此外，若抗體含有恆定區，則該恆定區亦衍生自該等人類序列，例如人類種系序列或人類種系序列之突變形式或含有衍生自人類框架序列分析之共有框架序列的抗體(如Knappik等人，(2000. J Mol Biol 296, 57-86中所述)。「人類抗體」不必由人類、人類組織或人類細胞產生。本揭示內容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，藉由活體外隨機誘變或定點誘變或藉由活體內體細胞突變引入之突變)。然而，本文所用術語「人類抗體」並不欲包括衍生自另一哺乳動物物種(例如小鼠)種系之CDR序列已移植至人類框架序列上的抗體。在所揭示方法、療程、套組、過程、用途及組合物的一些實施例中，IL-17拮抗劑係人類抗體。

術語「IL-17」係指IL-17A(先前稱作CTLA8)，且包括來自不同物種(例如，人類、小鼠及猴)之野生型IL-17A、IL-17A之多晶形變體及L-17A之功能等效物。本發明之IL-17A的功能等效物與野生型IL-17A(例如人類IL-17A)之整體序列一致性較佳為至少約65%、75%、85%、95%、96%、97%、98%或甚至99%，且實質上保持由人類真皮成纖維母細胞誘導產生IL-6之能力。

術語「 K_D 」欲指解離常數，其係自 K_d 與 K_a 之比值(即 K_d/K_a)獲得，且以莫耳濃度(M)表示。可使用業內完整建立之方法測定抗體之 K_D 值。測定抗體之 K_D 的方法係使用表面電漿共振或使用生物感測器系統(例如Biacore®系統)。在本發明之一些實施例中，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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))以約

100 pM至250 pM之 K_D 結合人類IL-17。

本文所用術語「親和力」係指單一抗原性位點處抗體與抗原之間之相互作用強度。在每一抗原性位點內，抗體「臂」之可變區經由弱的非共價力，在多個位點處與抗原相互作用；相互作用越大，則親和力越強。業內已知用於評估抗體對不同物種之IL-17之親和力的標準分析法，包括(例如)ELISA、西方墨點(western blot)及RIA。亦可藉由業內已知之標準分析法(例如藉由Biacore分析法)評估抗體之結合動力學(例如，結合親和力)。實例中進一步詳細闡述用於評估抗體對IL-17之功能性質(例如，受體結合、防止或改善骨質溶解)的效應之分析法。

本文所用術語「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，例如非人類靈長類動物、羊、狗、貓、馬、牛、雞、兩棲動物、爬蟲類等。

應理解，如根據業內已知並在本文中闡述之方法所測定「抑制」一或多種IL-17功能性質(例如，生物化學、免疫化學、細胞、生理或其他生物活性、或諸如此類)的抗體係與特定活性相對於在不存在抗體情況下(或在存在不相關特異性之對照抗體時)觀察到的活性在統計學上顯著減小有關。抑制IL-17活性之抗體在統計學上顯著減小所量測參數，例如，減小至少10%、至少50%、80%或90%，且在某些實施例中，本揭示內容之抗體可抑制IL-17功能活性超過95%、98%或99%。

除非另外指明，否則術語「衍生物」用於定義本發明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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))(例如指定序列)的胺基酸序列變體及共價修飾。「功能衍生物」

包括與所揭示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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))具有共同的定性生物活性之分子。功能衍生物包括本文所揭示IL-17拮抗劑之片段及肽類似物。片段包含在本發明多肽(例如指定序列)之序列內的區。本文所揭示IL-17拮抗劑之功能衍生物較佳包含V_H及/或V_L結構域，該等結構域與本文所揭示IL-17結合分子之V_H及/或V_L序列(例如，表4之V_H及/或V_L序列)的整體序列一致性為至少約65%、75%、85%、95%、96%、97%、98%或甚至99%；或包含CDR，該等CDR與本文所揭示IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之CDR(例如，與表4中所述CDR具有1、2或3個胺基酸差別)的整體序列一致性為至少約65%、75%、85%、95%、96%、97%、98%或甚至99%；且實質上保持結合人類IL-17或(例如)抑制IL-17誘導之人類真皮成纖維母細胞的IL-6產生的能力。

本文所用「抑制IL-16」係指IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)減少自原代人類真皮成纖維母細胞產生IL-6的能力。原代人類(真皮)成纖維母細胞中IL-6的產生取決於IL-17(Hwang SY等人，(2004) *Arthritis Res Ther*; 6:R120-128)。簡言之，在不同濃度之具有Fc部分之IL-17結合分子或人類IL-17受體存在下用重組IL-17刺激人類真皮成纖維母細胞。嵌合抗CD25抗體Simulect[®](巴利昔單抗(basiliximab))可方便地用作陰性對照。在刺激16 h後取上清液並藉由ELISA分析IL-6。在如上述測試，即關於由人類真皮成纖維母細胞中之hu-IL-17誘導之IL-6產生來量測該抑制活性時，本文所揭示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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))通常具有約50 nM或更小(例如，約0.01 nM至約50 nM)之抑制IL-6產生(在1 nM人類IL-17存在下)的IC₅₀。在所揭示方法、療程、套組、過程、用途及組合物的一些

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，例如西庫肯單抗)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或更小、更佳約10 nM或更小、更佳約5 nM或更小、更佳約2 nM或更小、更佳約1 nM或更小。

術語「共價修飾」包括用有機蛋白質性質或非蛋白質性質之衍生化試劑對本發明多肽(例如指定序列)或其片段進行修飾、與異源性多肽序列融合及轉譯後修飾。共價修飾之多肽(例如指定序列)仍具有藉由交聯結合人類IL-17或(例如)抑制IL-17誘導之人類真皮成纖維母細胞的IL-6產生的能力。共價修飾傳統上係藉由以下引入：使靶向胺基酸殘基與能夠與所選側或末端殘基反應之有機衍生化試劑反應或在所選重組宿主細胞中起作用之轉譯後修飾的治理機制。某些轉譯後修飾係重組宿主細胞對表現多肽起作用之結果。通常使麩胺醯胺基及天冬醯胺基殘基經轉譯後脫去醯胺基成對應麩胺基及天冬胺基殘基。或者，在弱酸性條件下使該等殘基脫去醯胺基。其他轉譯後修飾包括羥基化脯胺酸及離胺酸、磷酸化絲胺基、酪胺酸或蘇胺基殘基之羥基、甲基化離胺酸、精胺酸及組胺酸側鏈之 α -胺基，參見例如T. E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco, 第79-86頁(1983)。共價修飾物包括(例如)包含本發明多肽(例如指定序列)及其胺基酸序列變體之融合蛋白(例如免疫黏附素)及與異源性信號序列之N-末端融合物。

片語「實質上一致」意指相關胺基酸或核苷酸序列(例如CDR、 V_H 或 V_L 結構域)與特定參考序列相比一致或具有非實質性差別(例如，經由保守胺基酸取代)。非實質性差別包括微小胺基酸變化，例如在指定區之5個胺基酸序列中之1個或2個取代。在抗體情形下，經取代抗體與該抗體具有相同特異性且具有至少50%之親和力。與本文所揭

示序列實質上一致之序列(例如，至少約85%序列一致性)亦為本申請案之一部分。在一些實施例中，序列一致性可為約90%或更高，例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高。

就天然多肽及其功能衍生物而言，「一致性」在本文中定義為在比對序列且若需要引入缺口以達成最大百分比一致性且不將任何保守取代視為序列一致性之一部分後，候選序列中與對應天然多肽之殘基一致之胺基酸殘基的百分比。N-或C-末端延伸或插入均不應理解為降低一致性。用於比對之方法及電腦程式已眾所周知。百分比一致性可藉由標準比對算法確定，例如由Altshul等人((1990) J. Mol. Biol., 215: 403 410)所述之Basic Local Alignment Search Tool (BLAST)；Needleman等人((1970) J. Mol. Biol., 48: 444 453)之算法；或Meyers等人((1988) Comput. Appl. Biosci., 4: 11 17)之算法。參數之集合可為Blosum 62分值矩陣，空位罰分為12，延伸空位罰分為4，且移碼空位罰分為5。兩個胺基酸或核苷酸序列之間之百分比一致性亦可使用E. Meyers及W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17)之算法使用PAM120重量剩餘表來確定，該算法已納入ALIGN程式(2.0版)中，空位長度罰分為12且空位罰分為4。

「胺基酸」係指所有天然L- α -胺基酸，例如且包括D-胺基酸。藉由熟知之單字母或三字母名稱來鑑別胺基酸。

術語「胺基酸序列變體」係指與本發明序列相比胺基酸序列中具有一些差別之分子。本發明多肽(例如指定序列)之胺基酸序列變體仍具有結合人類IL-17或(例如)抑制IL-17誘導之人類真皮成纖維母細胞的IL-6產生的能力。取代變體係彼等已去除至少一個胺基酸殘基且在本發明多肽(例如指定序列)之相同位置上插入不同胺基酸以代替該至少一個胺基酸殘基者。該等取代可為單取代，其中分子中僅一個胺

基經取代，或該等取代可為多取代，其中相同分子中兩個或更多個氨基酸經取代。插入變體係彼等在與本發明多肽(例如指定序列)之特定位置上的氨基酸直接相鄰處插入一或多個氨基酸者。與氨基酸直接相鄰意指與氨基酸之 α -羧基或 α -胺基官能團連接。缺失變體係彼等已去除本發明多肽(例如指定序列)中之一或多個氨基酸者。通常，缺失變體在分子之特定區域中會缺失一或兩個氨基酸。

本文所用「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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))之量，該量在單一劑量或多劑量投與個體(例如人類患者)時有效治療、預防病症或復發性病症之至少一個症狀、防止該症狀發作、治癒該症狀、延遲該症狀、減輕該症狀之嚴重性、改善該症狀、或使個體之存活期延長超過不存在該治療時之預期存活期。在用於單獨投與之個別活性成份(例如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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))時，該術語係指該單獨成份。在用於組合時，不論係組合、連續或同時投與，該術語係指活性成份產生治療效應之組含量。

術語「治療」(「treatment」或「treat」)係指預防性或防止性治療以及治癒性或疾病減輕性治療，包括治療處於感染疾病或懷疑感染疾病之風險的患者、以及有病或已診斷患有疾病或醫學病況之患者，且該等術語包括抑制臨床復發。可將該治療投與患有醫學病症或最終可獲取病症之個體以預防、治癒病症或復發性病症之一或多個症狀、延遲該症狀發作、減輕該症狀之嚴重性、或對該症狀進行改善、或使個體之存活期延長超過不存在該治療時之預期存活期。

本文所用片語「發炎性關節炎」係指涉及免疫系統及發炎之各種關節病況，且包括自體免疫性病症，例如類風濕性關節炎。非限制

性實例包括血清陰性脊椎關節病變(例如AS)、萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、PsA、腸病性關節炎及其他關節病，例如RA、幼年型類風濕性關節炎及全身性發作類風濕性關節炎、結晶性關節炎(痛風、假痛風、脛基磷灰石痛風)、風濕性多肌痛、澱粉樣關節炎、色素絨毛結節性滑膜炎、滑膜軟骨瘤病、血友病性關節炎及反應性滑膜炎。在所揭示方法、療程、用途、套組及醫藥組合物之一些實施例中，患者患有發炎性關節炎。

本文所用「強直性脊椎炎」、「AS」及「脊椎關節病變」係指特徵在於關節慢性發炎之發炎性關節炎，其可包括脊柱及骨盆中之薦腸骨(sacroilium)，且其可造成脊柱最終融合。可使用AS之經修改紐約標準或ASAS中軸型SPA標準(2009)診斷患者患有AS。在所揭示方法、療程、用途、套組及醫藥組合物之一些實施例中，患者患有AS。

本文所用片語「牛皮癬性關節炎」及「PsA」係指經常與皮膚牛皮癬相關之發炎性關節炎。可使用諸如Moll及Wright標準、經修改ESSG標準、McGonagle標準、牛皮癬性關節炎之分類標準(Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) (CASPAR)標準等多種標準診斷患者患有PsA。在所揭示方法、療程、用途、套組及醫藥組合物之一些實施例中，患者患有PsA。

本文所用「類風濕性關節炎」或「RA」係指可使許多組織及器官感染、但主要襲擊滑膜關節的慢性、全身性發炎性關節炎。2010 ACR/EULAR標準可用於診斷患者患有RA。在所揭示方法、療程、用途、套組及醫藥組合物之一些實施例中，患者患有RA。

本文所用片語「2010 ACR/EULAR標準」係指針對RA之2010美國風濕病學會/歐洲抗風濕聯盟標準，參見Aletaha等人(2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580-1588。此標準用於將患者分類為患有類風濕性關

節炎，如表1中所述。

本文所用「C-反應蛋白」及「CRP」係指血清C-反應蛋白，即通常用於指示發炎之急性期反應的血漿蛋白。血漿中之CRP含量可以任一濃度給出，例如，mg/dl、nmol/L。可藉由多種熟知方法量測CRP含量，該等方法例如放射免疫擴散、電免疫分析、免疫比濁法、ELISA、濁度測定法、螢光偏振免疫分析及雷射測渾法。CRP之測試可採用標準CRP測試或高靈敏度CRP (hs-CRP)測試(即能夠使用雷射測渾法量測試樣中之低CRP含量的高靈敏度測試)。用於檢測CRP含量之套組可購自不同公司，例如Calbiotech公司、Cayman Chemical、Roche Diagnostics公司、Abazyme、DADE Behring、Abnova公司、Aniara公司、Bio-Quant公司Siemens Healthcare Diagnostics等。

本文所用「高CRP含量」係指如2010 ACR/EULAR標準中所定義高於正常之CRP含量(Aletaha等人(2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580-88)。根據2010 ACR/EULAR標準，正常/異常CRP係基於當地實驗室標準。每一當地實驗室基於該實驗室計算正常最大CRP之規則採用異常(高)CRP之截止值。醫師通常安排當地實驗室進行CRP測試，且當地實驗室使用特定實驗室用於計算正常CRP之規則來報告正常或異常(低或高)CRP。因此，除非上下文另外指明，否則本文所用「高CRP含量」並不欲表示特定數值，此乃因各實驗室及分析之間認為正常之CRP值會有所不同。在本揭示內容之一些實施例中，「高CRP含量」係>約10 mg/L(例如10 mg/L)、>約20 mg/L(例如20 mg/L)或>約30 mg/L(例如30 mg/L)。CRP含量在基線下評定時稱作「基線CRP」。基線下之高CRP含量可稱作「升高之基線CRP」或「高基線CRP」。在所揭示方法、療程、用途、套組及醫藥組合物之一些實施例中，患者具有高基線CRP(或hsCRP)或高CRP含量(或hsCRP)。術語「hsCRP」係指如藉由高靈敏度CRP測試量測之血液中之CRP含量。

本文所用「紅血球沉降速率」、「ESR」、「沉降速率」(「sedimentation rate」及「sedrate」)係指患者試樣(例如，血漿試樣)中之紅血球的沉降速率。ESR反映血漿黏度及急性期蛋白之存在，且通常以「mm/hr」報告。藉由量測紅血球在管中隨時間而沉澱之距離來實施ESR。典型ESR測試方法利用Westergren測試、澤塔(Zeta Sedimentation Rate) (ZSR)測試及Wintrobe測試。(參見Moseley及Bull (1982) Clin. Lab Haematol.4:169-78；Miller等人，(1983) Br Med J (Clin Res Ed) 286 (6361):266，Wetteland P等人(1996) J. Intern. Med. 240 (3): 125-310，其全文皆以引用方式併入本文中)。用於量測ESR之市售套組可購自(例如)ARKRAY USA, BD Diagnostic Systems及Polymedco公司。ESR儀器可參見(例如)美國專利6974701，且來自不同公司，例如Steellex Scientific、Nicesound Electronics公司、Globe Scientific 公 司、Alifax、AnalysisInstrument AB、Streck Laboratories、PolyMed公司及Quantimetrix。

本文所用「高ESR」係指如2010 ACR/EULAR標準中所定義高於正常之ESR(Aletaha等人(2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580-88)。根據2010 ACR/EULAR標準，正常/異常ESR係基於本地實驗室標準。每一當地實驗室基於該實驗室計算正常最大ESR之規則採用異常(高)ESR之截止值。醫師通常安排當地實驗室進行ESR測試，且當地實驗室使用實驗室用於計算正常ESR之規則報告正常或高ESR。因此，除非上下文另外指明，否則本文所用「高ESR」並不欲表示特定數值，此乃因各實驗室及分析之間視為正常之ESR值會有所不同。在所揭示方法、療程、用途、套組及醫藥組合物之一些實施例中，患者具有高ESR。

本文所用「類風濕因子」或「RF」係指針對IgG抗體之Fc部分的自身抗體，其經常存於RA患者中。本文所用「RF」包括任一RF同種

型，例如IgG、IgE、IgM及IgA。可使用多種熟知技術分析RF，該等技術可用於確定特定抗體之存在或不存在，例如，ELISA分析、凝集測試、測渾法測試等。可以多種方式由實驗室報告RF含量，例如IU/ml、單位/mL及效價(使用稀釋測試量測可在不再檢測RF之前稀釋多少患者血樣，例如，效價1:80指示比效價1:20大之可檢測RF)。RF套組可購自(例如)IBL-America (Immuno-Biological Laboratories)。

為RF血清陽性之患者在本文中稱作「RF+」。類似地，若患者試樣具有RF，則該試樣為「RF+」。每一當地實驗室基於該實驗室計算正常最大RF之規則採用正常RF含量之截止值。如由Aletaha等人(2010) *Ann. Rheum. Dis.* 69:1580-1588所建議，基於各別實驗室測試及分析之正常值之上限[ULN]將患者視為RF+；若測定值大於各別實驗室測試及分析之ULN，則患者係RF+。因此，除非上下文另外指明，否則本文所用「RF+」並不欲表示特定數值，此乃因各實驗室及分析之間之ULN會有所不同。作為非限制性實例，在測試時，實驗室X給出之血液中RF的正常範圍為14-60單位/mL。在測試時，實驗室Y給出之血液中RF的正常範圍為≤ 40 IU/ml。在測試時，實驗室Z給出之血液中RF的正常範圍為1:20至1:80之效價。因此，若實驗室X回報大於60單位/mL之RF含量，若實驗室Y回報大於40 IU/ml之RF值，或若實驗室Z回報大於1:80之RF效價，則患者可為RF+。在所揭示方法、療程、用途、套組及醫藥組合物之一些實施例中，患者係RF+。

術語「血清陽性」用於意指在患者血清中存在特定物質(例如RF)。

本文所用「抗瓜胺酸蛋白抗體」、「ACPA」、「抗環瓜胺酸肽抗體」及「抗CCP」係指結合蛋白質上之瓜胺酸胺基酸殘基的自身抗體，其可在RA患者之關節中發現。環瓜胺酸肽用於活體外測試(例如ELISA分析)中以確定患者血液中ACPA之存在；因此，ACPA亦稱作

「抗CCP」抗體。可使用多種熟知技術分析ACPA含量，該等技術可用於確定特定抗體之存在或不存在，例如，凝集、ELISA分析等。ACPA有市售，例如，DIASTAT®抗CCP測試來自Axis-Shield Diagnostics有限公司(UK)且AxSYM Anti-CCP®套組來自Abbot Diagnostcs (Germany)。

為ACPA血清陽性之患者在本文中稱作「ACPA+」。類似地，若患者試樣具有ACPA，則該試樣為「ACPA+」。每一當地實驗室基於該實驗室計算正常最大ACPA之規則採用正常ACPA含量之截止值。如由Aletaha等人(2010) *Ann. Rheum. Dis.* 69:1580-1588所建議，基於各別實驗室測試及分析之正常[ULN]的上限，患者被視為ACPA+；若測得大於各別實驗室測試及分析之[ULN]的值，則患者係ACPA++。因此，除非上下文另外指明，否則本文所用「ACPA+」並不欲表示特定數值，此乃因各實驗室及分析之間之ULN會有所不同。作為非限制性實例，在測試時，實驗室A給出血液中之ACPA的參考範圍，為< 20 EU(任意ELISA單位)。在測試時，實驗室B給出血液中之ACPA的參考範圍，為< 5 U/ml。因此，若實驗室A回報大於20 EU之ACPA值，或若實驗室B回報大於5 U/ml之ACPA值，則患者可為ACPA+。在所揭示方法、療程、用途、套組及醫藥組合物之一些實施例中，患者係ACPA+。

選擇ACPA、ESR、RF及CRP之正常/異常及參考範圍可參見(例如)Fischbach and Dunning (2009) 「A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests」(第8版)Wolters Kluwer/ Lippincott Williams and Williams，其全文以引用方式併入本文中。

本文所用片語「高風險RA患者」用於定義以下患者：a) 為RF+、ACPA+或RF+及ACPA+二者；且b)具有高CRP含量(或hsCRP)、高ESR、或高CRP含量與高ESR二者。在所揭示方法、療程、用途、

套組及醫藥組合物之一些實施例中，患者係高風險RA患者。在一些實施例中，患者呈現至少1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個或10個小關節受累。在一些實施例中，患者呈現至少1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個或10個大關節受累。在一些實施例中，患者呈現大於10個關節受累，其中該等關節中之至少一者係小關節。在一些實施例中，患者之症狀持續至少六週。

「關節受累」係指查體時發現之任何腫脹或觸痛關節，其可藉由滑膜炎之成像證據證實。根據受累關節之位置及數量對關節分佈之類別進行分類，基於關節受累之模式劃入最可能類別中。「大關節」係指肩、肘、髌、膝及踝。「小關節」係指掌指關節、近端指間關節、第二至第五蹠趾關節、拇指指間關節及腕關節。在所揭示方法、療程、用途、套組及組合物之一些實施例中，患者之28個關節中具有 ≥ 6 個觸痛關節且28個關節中具有 ≥ 6 個腫脹關節且hsCRP >10 mg/L。

「症狀持續時間」係指評估時，患者自己報告之臨床受累關節滑膜炎體徵或症狀(例如疼痛、腫脹、觸痛)的持續時間，不論是否為治療狀態。

本文所用「選擇用於治療之高風險RA患者」及「基於患者係高風險RA患者選擇用於治療之患者」及「選擇用於治療」用於指自基於滿足高風險RA標準之特定患者(即患者係RF+、ACPA+或RF+與ACPA+二者；且患者具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者)的大群組或RA患者選擇特定RA患者。

本文所用片語「先前已治療RA」用於指患者先前已使用抗風濕性藥劑經受RA治療，例如，患者對先前RA療法、抗風濕性藥劑或治療療程無效、為不足反應者、或不耐受。該等患者包括彼等先前經MTX、DMARD及/或生物製劑(例如TNF α 拮抗劑)等治療者。在所揭示方法、療程、用途、套組及醫藥組合物之一些實施例中，患者先前

已治療RA。

本文所用片語「先前未治療RA」用於指患者先前未使用抗風濕性藥劑經受RA治療，即患者係「原始」患者。在所揭示方法、療程、用途、套組及醫藥組合物之一些實施例中，患者先前未治療RA。

本文所用對先前RA療法「無效」係指：(1)患者無有意義的臨床益處(原發性功效缺乏)；(2)患者具有可量測且有意義之反應，但反應可更好，例如，未達成低RA疾病活動度或RA緩解(亦稱作「反應不足」)；(3)患者在最初良好反應後惡化(繼發性功效損失)；及(4)患者具有良好反應但由於副作用而停止(亦稱作「不耐受」)。顯示TNF反應不足(TNF-IR)或不耐受TNF之患者可被視為TNF無效。顯示胺甲蝶呤反應不足(MTX-IR)或不耐受MTX之患者可被視為MTX無效。顯示DMARD反應不足(DMARD-IR)或不耐受DMARD之患者可被視為DMARD無效。在所揭示方法、療程、用途、套組及醫藥組合物之一些實施例中，患者TNF無效、MTX無效或DMARD無效。

「治療療程」意指疾病之治療模式，例如，在RA治療期間使用之投藥模式。治療療程可包括誘導療程及維持療程。用於RA治療之治療療程的實例於表2中給出，其均不可治療高風險RA患者。

標準	路徑	誘導療程	維持療程
阿達木單抗 (ADALIMUMAB) Humira®	皮下	NA	每隔一週40 mg。一些未服用胺甲蝶呤之RA患者可受益於將頻率增大至每週40 mg。
依那西普 (ETANERCEPT) Enbrel®	皮下	NA	50 mg，每週一次，具有或無胺甲蝶呤(MTX)。
英利昔單抗 (INFLIXIMAB) Remicade®	靜脈內	在第0、2及6週時3 mg/kg	其後每8週3 mg/kg。對於具有不完全反應之患者而言，可考慮將劑量調節至高達10 mg/kg或以每4週之頻率治療。

賽妥珠單抗 (CERTOLIZUMAB PEGOL) Cimzia®	皮下	在開始時且在第2及 第4週時400 mg(以兩 次200 mg之皮下投藥 給予)	每隔一週200 mg；對於 維持投藥而言，可考慮 每4週400 mg。
戈利木單抗 (GOLIMUMAB) Simponi®	皮下	NA	50 mg，每月投與一次。
阿那白滯素 (ANAKINRA) Kineret ®	皮下	NA	100 mg/天，每日投與。
利妥昔單抗 (RITUXIMAB) Rituxan®	靜脈內	兩次1000 mg之靜脈 內輸注，間隔2週(一 個療程)。	後續療程應每24週投與 或基於臨床評價投與， 但不快於每16週投與。
阿巴西普 (ABATACEPT) Orencia®	靜脈內	<60 kg=500 mg； 60-100 kg=750 mg； >100 kg=1000 mg 在開始時投與，然後 在首次輸注後第2週 及第4週投與	其後每4週投與。
托珠單抗 (TOCILIZUMAB) Actemra®	靜脈內	NA	4 mg/kg，每4週一次， 之後基於臨床反應增大 至8 mg/kg。

表2：類風濕性關節炎(RA)之生物治療之治療療程的實例。

片語「誘導療程」或「誘導時段」係指用於疾病之最初治療之治療療程(或治療療程之部分)。在一些實施例中，所揭示方法、用途、套組、過程及療程(例如，治療發炎性關節炎(例如RA)(例如高風險RA患者)之方法)採用誘導療程。誘導療程之總體目標係在治療療程之最初時段期間為患者提供高藥物含量。誘導療程可採用(部分或完全)投與比醫師在維持療程期間可採用大之劑量之藥物、比醫師在維持療程期間可投與藥物更頻繁地投與藥物、或二者。在所揭示方法、用途、套組、過程及療程之一些實施例中，可在誘導療程期間以單一高劑量輸注形式(例如約30 mg/kg)遞送誘導劑量。或者，可以若干次(例如，兩次或三次)輸注形式(例如，約10 mg/kg)遞送誘導劑量。或者，可以若干次(例如，1、2、3、4、5、6或更多次)皮下注射形式(例如，約75 mg至300 mg)遞送誘導劑量。誘導療程期間藥物之遞送可經

由皮下(s.c.)路徑(例如約75 mg至約300 mg之劑量皮下遞送(例如約75 mg皮下、約150 mg皮下、約300 mg皮下))、或經由靜脈內(i.v.)路徑(例如約1 mg/kg至約30 mg/kg之劑量靜脈內遞送(例如，約1 mg/kg、約3 mg/kg、約10 mg/kg、約30 mg/kg))、或任一其他投與路徑(例如，肌內，i.m.)。在所揭示方法、組合物、套組、用途及療程之一些實施例中，在誘導療程之至少一部分期間藉由靜脈內投與遞送IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)。在一些實施例中，誘導療程包含投與約1 mg/kg至約30 mg/kg、約1 mg/kg至約10 mg/kg、較佳約10 mg/kg劑量之IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)。在其他實施例中，每週、每兩週、每隔一週或每月遞送誘導劑量，較佳每隔一週。在其他實施例中，誘導療程採用IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之1至10個劑量，較佳IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之3個劑量。

亦可使用PK資訊(參見表10)而非具體劑量來設計用於IL-17拮抗劑(例如，IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))之遞送的誘導療程。對於所揭示用途、療程及方法(例如，治療發炎性關節炎(例如RA)(例如高風險RA患者)之方法)而言，技術人員可在誘導療程期間遞送IL-17拮抗劑(例如，IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))，以提供約360 $\mu\text{g/mL}$ 至約401 $\mu\text{g/mL}$ 之平均 C_{max} 。或者，技術人員可在誘導療程期間遞送IL-17拮抗劑(例如，IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))，以提供約401 $\mu\text{g/mL}$ 之平均 C_{max} ，對於平均90 kg之人類，患者間相差最多約30%-40% [+或-]。或者，技術人員可在誘導療程期間遞送IL-17拮抗劑(例如，IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))以為平均75 kg之人類提供約360 $\mu\text{g/mL}$ 之平均 C_{max} 。或者，技術人員

可在誘導療程期間遞送IL-17拮抗劑(例如，IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))，以經10週時段為平均75 kg之人類提供超過80 $\mu\text{g/mL}$ 之谷值濃度。在一些實施例中，在誘導療程期間在第0、2及4週時靜脈內遞送IL-17拮抗劑，以提供約401 $\mu\text{g/mL}$ 之平均 C_{max} ，對於平均90 kg之人類，患者間相差最多約30%-40% [+或-]。在一些實施例中，在誘導療程期間在第0、2及4週時靜脈內遞送IL-17拮抗劑，以為平均75 kg之人類提供約360 $\mu\text{g/mL}$ 之平均 C_{max} 。在其他實施例中，在誘導療程期間在第0、2及4週時靜脈內遞送IL-17拮抗劑，以經10週時段為平均75 kg之人類提供超過80 $\mu\text{g/mL}$ 之谷值濃度。。

片語「維持療程」或「維持時段」係指在疾病治療期間用於維持患者(例如保持患者長時間段(數月或年)緩解)之治療療程(或治療療程之部分)。在一些實施例中，所揭示方法、用途及療程(例如，治療發炎性關節炎(例如RA)(例如高風險RA患者)之方法)採用維持療程。維持療程可採用連續療法(例如，以規則間隔(例如每週、每月、每年等)投與藥物)或間歇療法(例如，中斷治療、間歇治療、復發時治療、或在達成特定預定標準[例如，疼痛、疾病表現等])時治療。維持療程期間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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))之遞送可經由皮下路徑(例如約75 mg至約300 mg之劑量皮下遞送(例如約75 mg皮下、約150 mg皮下、約300 mg皮下))、或經由靜脈內路徑(例如約1 mg/kg至約30 mg/kg之劑量靜脈內遞送(例如，約1 mg/kg、約3 mg/kg、約10 mg/kg、約30 mg/kg))、或任一其他投與路徑(例如，肌內，i.m.)。在所揭示方法、用途及療程之一些實施例中，在維持療程期間藉由皮下投與遞送IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)。在一些實施例中，維持療程包含投與約75 mg至約300 mg、約75

mg至約150 mg、較佳約75 mg或約150 mg劑量之IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)。在一些實施例中，維持療程包含每月投與一定劑量之IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)。

亦可使用PK資訊(參見表9)而非具體劑量來設計用於IL-17拮抗劑(例如，IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體)之遞送的維持療程。對於所揭示用途、療程及方法(例如，治療發炎性關節炎(例如RA)(例如高風險RA患者)之方法)而言，技術人員可在維持療程期間遞送IL-17拮抗劑(例如，IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))，以提供約9.4 $\mu\text{g/mL}$ 至約31 $\mu\text{g/mL}$ (例如，約9.4 $\mu\text{g/mL}$ 、約17.3 $\mu\text{g/mL}$ 、約31 $\mu\text{g/mL}$)之平均穩態谷值濃度，對於平均75 kg(例如71 kg至79 kg)之人類，患者間相差最多約30% [+或-]。或者，技術人員可在維持療程期間遞送IL-17拮抗劑(例如，IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體)以為平均75 kg之人類提供約8.0 $\mu\text{g/mL}$ 至約30.0 $\mu\text{g/mL}$ (例如，約8.0 $\mu\text{g/mL}$ 、約17 $\mu\text{g/mL}$ 、約30 $\mu\text{g/mL}$)之平均穩態谷值濃度。在一些實施例中，在維持療程期間每月遞送IL-17拮抗劑以提供約9.4 $\mu\text{g/mL}$ 至約31 $\mu\text{g/mL}$ (例如，約9.4 $\mu\text{g/mL}$ 、約17.3 $\mu\text{g/mL}$ 、約31 $\mu\text{g/mL}$)之平均穩態谷值濃度，對於平均70 kg之人類，患者間相差最多約30% [+或-]。在其他實施例中，在維持療程期間每月遞送IL-17拮抗劑以為平均75 kg之人類提供約8.0 $\mu\text{g/mL}$ 至約30.0 $\mu\text{g/mL}$ (例如，約8.0 $\mu\text{g/mL}$ 、約17 $\mu\text{g/mL}$ 、約30 $\mu\text{g/mL}$)之平均穩態谷值濃度。或者，技術人員可在維持療程期間遞送IL-17拮抗劑(例如，IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))，以提供約314 $\text{mg}\cdot\text{日/L}$ 至約1323 $\text{mg}\cdot\text{日/L}$ (例如，約314 $\text{mg}\cdot\text{日/L}$ 至約1256 $\text{mg}\cdot\text{日/L}$ ，例如約331 $\text{mg}\cdot\text{日/L}$ 至約1323 $\text{mg}\cdot\text{日/L}$)

之穩態下平均AUC τ 。

通常自第一次投與西庫肯單抗之當天(亦稱作「基線」)量測投藥時間。然而，不同健康護理提供者使用不同命名約定，如下表3中所示。

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

表3-投藥療程之一般命名約定。粗體物項係指本文所用命名約定。

應注意，第0週在一些命名約定中可稱作第1週，同時第0天在一些命名約定中可稱作第1天。因此，不同醫師可指定，例如在第3週期間/在第21天、在第3週期間/在第22天、在第4週期間/在第21天、在第4週期間/在第22天給予劑量，但係指相同投藥時間表。為達成一致，將本文所用投藥之第一週稱作第0週，同時將投藥之第一天稱作第1天。因此，可在第0週期間(例如在約第1天)、在第1週期間(例如在約第8天)、在第2週期間(例如在約第15天)及在第3週期間(例如在約第22天)提供在誘導療程期間每週投與之西庫肯單抗之四個誘導劑量。可每2週(即每隔一週)(例如，在第0週期間、在第2週期間、在第4週期間等)投與誘導劑量。可每3週(例如，在第0週期間、在第3週期間、在第6週期間等)投與誘導劑量。可每日投與誘導劑量達1週，例如在第1天至第7天。然而，應注意，此命名約定僅為清楚起見且不應視為具有限制性。

本文所用片語「用於投與之構件」用於指示全身性投與生物製劑之任何可用器具，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、靜脈內滴濾袋、幫浦等。利用該等物項，患者可自身投與藥物(即，以其個人名義投與藥物)或醫師可投與藥物。

本揭示內容之各個態樣更具體地闡述於以下分段中。所有專

利、專利申請案、參考文獻及其他公開案之全部內容均以引用方式併入本文中。

IL-17拮抗劑

各種所揭示醫藥組合物、療程、過程、用途、方法及套組利用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，例如西庫肯單抗)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，例如西庫肯單抗))包含至少一個包含超變區CDR1、CDR2及CDR3中之序列的免疫球蛋白重鏈可變結構域(V_H)，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:1 (N-Y-W-M-N)，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO:2 (A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y-V-G-S-V-K-G)，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:3 (D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L)。

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，例如西庫肯單抗))包含至少一個包含超變區CDR1'、CDR2'及CDR3'中之序列的免疫球蛋白輕鏈可變結構域(V_L)，該CDR1'具有胺基酸序列SEQ ID NO:4 (R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A)，該CDR2'具有胺基酸序列SEQ ID NO:5 (G-A-S-S-R-A-T)且該CDR3'具有胺基酸序列SEQ ID NO:6 (Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T)。

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，例如西庫肯單抗))包含至少一個包含超變區CDR1-x、CDR2-x及CDR3-x中之序列的免疫球蛋白重鏈可變結構域(V_H)，該CDR1-x具有胺基酸序列SEQ ID NO:11 (G-F-T-F-S-N-Y-W-M-N)，該CDR2-x具有胺基酸序列SEQ ID NO:12 (A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y)，且該CDR3-x具有胺基酸序列SEQ ID NO:13 (C-V-R-D-Y-Y-

D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L-W-G)。

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，例如西庫肯單抗))包含至少一個免疫球蛋白V_H結構域及至少一個免疫球蛋白V_L結構域，其中：a)免疫球蛋白V_H結構域包含：i)超變區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)超變區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結構域包含超變區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，例如西庫肯單抗))包含至少一個免疫球蛋白V_H結構域及至少一個免疫球蛋白V_L結構域，其中：a)該至少一個免疫球蛋白V_H結構域包含超變區CDR1、CDR2及CDR3中之序列，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；且b)該至少一個免疫球蛋白V_L結構域包含超變區CDR1'、CDR2'及CDR3'中之序列，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，例如西庫肯單抗))包含至少一個免疫球蛋白V_H結構域及至少一個免疫球蛋白V_L結構域，其中：a)該至少一個免疫球蛋白V_H結構域包含超變區CDR1-x、CDR2-x及CDR3-x中之序列，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)該至少一個免疫球蛋白V_L結構域包含超變區CDR1'、CDR2'及CDR3'中之序列，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，例如西庫肯單抗))包含：a)包含示於SEQ ID NO:8之胺基酸序列的免疫球蛋白重鏈可變結構域(V_H)；b)包含示於SEQ ID NO:10之胺基酸序列的免疫球蛋白輕鏈可變結構域(V_L)；c)包含示於SEQ ID NO:8之胺基酸序列的免疫球蛋白V_H結構域及包含示於SEQ ID NO:10之胺基酸序列的免疫球蛋白V_L結構域；d)包含示於SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3之超變區的免疫球蛋白V_H結構域；e)包含示於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之超變區的免疫球蛋白V_L結構域；f)包含示於SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13之超變區的免疫球蛋白V_H結構域；g)包含示於SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3之超變區的免疫球蛋白V_H結構域及包含示於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之超變區的免疫球蛋白V_L結構域；或h)包含示於SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13之超變區的免疫球蛋白V_H結構域及包含示於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之超變區的免疫球蛋白V_L結構域。

為便於參考，基於Kabat定義並如由X射線分析所測定並使用Chothia及合作者之方法，於下表4中提供西庫肯單抗單株抗體之超變區的胺基酸序列。

輕鏈		
CDR1'	Kabat	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A (SEQ ID NO:4)
	Chothia/X射線	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A (SEQ ID NO:4)
CDR2'	Kabat	G-A-S-S-R-A-T (SEQ ID NO:5)
	Chothia/ X射線	G-A-S-S-R-A-T (SEQ ID NO:5)
CDR3'	Kabat	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (SEQ ID NO:6)
	Chothia/ X射線	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/ X射線	G-F-T-F-S-N-Y-W-M-N (SEQ ID NO:11)
CDR2	Kabat	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y-V-G-S-V-K-G (SEQ ID NO:2)
CDR2-x	Chothia/ X射線	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y (SEQ ID NO:12)
CDR3	Kabat	D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L (SEQ ID NO:3)
CDR3-x	Chothia/ X射線	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4：西庫肯單抗單株抗體之超變區的胺基酸序列 以黑體突出之胺基酸係CDR環之部分，而彼等以普通式樣顯示者係抗體框架之部分。

在較佳實施例中，重鏈及輕鏈二者之可變結構域具有人類來源，例如彼等具有西庫肯單抗抗體者，其顯示於SEQ ID NO:10(=輕鏈之可變結構域，即SEQ ID NO:10之胺基酸1至109)及SEQ ID NO:8(=重鏈之可變結構域，即SEQ ID NO:8之胺基酸1至127)中。恆定區結構域較佳亦包含適宜人類恆定區結構域，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。

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，例如西庫肯單抗))包含SEQ ID NO:10之輕鏈可變結構域。在其他實施例中，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，例如西庫肯單抗))包含SEQ ID NO:8之重鏈可變結構域。在其他實施例中，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，例如西庫肯單抗))包含SEQ ID NO:10之輕鏈可變結構域及SEQ ID NO:8之重鏈可變結構域。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，例如西庫肯單抗))包含SEQ ID NO:10之三個CDR。在其他實施例中，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，例如西庫肯單抗))包含SEQ ID NO:8之三個CDR。在其他實施例中，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，例如西庫肯單抗))包含SEQ ID NO:10之三個CDR及SEQ ID NO:8之三個CDR。根據Chothia及Kabat二者定義，SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:10之CDR可參見表4。

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，例如西庫肯單抗))包含SEQ ID NO:15之輕鏈結構域。在其他實施例中，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，例如西庫肯單抗))包含SEQ ID NO:17之重鏈結構域。在其他實施例中，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，例如西庫肯單抗))包含SEQ ID NO:15之輕鏈結構域及SEQ ID NO:17之重鏈結構域。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，例如西庫肯單抗))包含SEQ ID NO:15之三個CDR。在其他實施例中，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，例如西庫肯單抗))包含SEQ ID NO:17之三個CDR。在其他實

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，例如西庫肯單抗))包含SEQ ID NO:15之三個CDR及SEQ ID NO:17之三個CDR。根據Chothia及Kabat二者定義，SEQ ID NO:15及SEQ ID NO:17之CDR可參見表4。

超變區可與任何種類之框架區(較佳為人類來源)相連。適宜框架區闡述於Kabat E.A.等人，ibid中。較佳重鏈框架係人類重鏈框架，例如西庫肯單抗抗體之框架。其序列由(例如)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)區組成。藉由X射線分析考慮西庫肯單抗之決定超變區，另一較佳重鏈框架之序列由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)區組成。輕鏈框架之序列以類似方式由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)區組成。

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，例如西庫肯單抗))選自人類抗IL-17抗體，該抗體至少包含：a)免疫球蛋白重鏈或其片段，其包含可變結構域，該可變結構域之序列中包含人類重鏈之超變區CDR1、CDR2及CDR3及其恆定部分或片段；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，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，其包含可變結構域，該可變結構域之序列中包含人類輕鏈之超變區CDR1'、CDR2'及CDR3'及其恆定部分或片段，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，例如西庫肯單抗))選自單鏈結合分子，該單鏈結合分子包含抗原結合位點，其包含：a)第一結構域，其序列中包含超變區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，其包含超變區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)肽連接體，其連接第一結構域之N-末端及第二結構域之C-末端或第一結構域之C-末端及第二結構域之N-末端。

或者，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，例如西庫肯單抗))可包含至少一個抗原結合位點，該抗原結合位點包含至少一個免疫球蛋白重鏈可變結構域(V_H)，其序列包含：a)超變區CDR1 (SEQ ID NO:1)、CDR2 (SEQ ID NO:2)及CDR3 (SEQ ID NO:3)；或b)超變區CDR1_i、CDR2_i、CDR3_i，該超變區CDR1_i與如SEQ ID NO:1中所示超變區CDR1有3個、較佳2個、更佳1個胺基酸差別，該超變區CDR2_i與如SEQ ID NO:2中所示超變區CDR2有3個、較佳2個、更佳1個胺基酸差別；且該超變區CDR3_i與如SEQ ID NO:3中所示超變區CDR3有3個、較佳2個、更佳1個胺基酸差別；且該IL-17結合分子能夠以約50 nM或更小、約20 nM或更小、約10 nM或更小、約5 nM或更小、約2 nM或更小、或更佳約1 nM或更小之該分子之濃度將約1 nM (=30 ng/ml)人類IL-17之活性抑制50%，該抑制活性係關於由人類真皮成纖維母細胞中之hu-IL-17誘導之IL-6產生來量測。

類似地，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，例如西庫肯單抗))可包含至少一個抗原結合位點，該抗原結合位點包含至少一個免疫球蛋白重鏈可變結構域(V_H)，其序列包含：a)超變區CDR1-x (SEQ ID NO:11)、CDR2-x (SEQ ID NO:12)及CDR3-x (SEQ ID NO:13)；或b)超變區CDR1_i-x、CDR2_i-x、CDR3_i-x，該超變區CDR1_i-x與如SEQ ID NO:11中所示超變區CDR1-x有3個、較佳2個、更佳1個胺基酸差別，該超變區CDR2_i-x與如SEQ ID NO:12中所示超變區CDR2-x有3個、較佳2個、更佳1個胺基酸差別；且該超變區CDR3_i-x與如SEQ ID NO:13中所示超變區CDR3-x有3個、較佳2個、更佳1個胺基酸差別；且該IL-17結合分子能夠以約50 nM或更小、約20 nM或更小、約10 nM或更小、約5 nM或更小、約2 nM或更小、或更佳約1 nM或更小之該分子之濃度將1 nM (=30 ng/ml)人類IL-17之活性抑制50%，該抑制活性係關於由人類真皮成纖維母細胞中之hu-IL-17誘導之IL-6產生來量測。

類似地，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，例如西庫肯單抗))可包含至少一個抗原結合位點，該抗原結合位點包含至少一個免疫球蛋白輕鏈可變結構域(V_L)，其序列包含：a)超變區CDR'1 (SEQ ID NO:4)、CDR'2 (SEQ ID NO:5)及CDR'3 (SEQ ID NO:6)；或b)超變區CDR1'_i、CDR2'_i、CDR3'_i，該超變區CDR1'_i與如SEQ ID NO:4中所示超變區CDR'1有3個、較佳2個、更佳1個胺基酸差別，該超變區CDR2'_i與如SEQ ID NO:5中所示超變區CDR'2有3個、較佳2個、更佳1個胺基酸差別；且該超變區CDR3'_i與如SEQ ID NO:6中所示超變區CDR'3有3個、較佳2個、更佳1個胺基酸差別；且該IL-17結合分子能夠以約50 nM或更小、約20 nM或更小、約10 nM或更小、約5 nM或更小、約2 nM或更小、或更佳約1 nM或更小之該分子之濃度將1 nM (=30 ng/ml)人類IL-17之活性抑制50%，該抑制活性係關於由人類真皮成纖維母細胞中之hu-IL-17誘導之IL-6產

生來量測。

或者，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，例如西庫肯單抗))可包含重鏈(V_H)及輕鏈(V_L)可變結構域且該IL-17結合分子具有至少一個抗原結合位點，該抗原結合位點包含：a)免疫球蛋白重鏈可變結構域(V_H)，該結構域之序列包含超變區CDR1 (SEQ ID NO:1)、CDR2 (SEQ ID NO:2)及CDR3 (SEQ ID NO:)；及免疫球蛋白輕鏈可變結構域(V_L)，該結構域之序列包含超變區CDR1' (SEQ ID NO:4)、CDR2' (SEQ ID NO:5)及CDR3' (SEQ ID NO:6)；或b)免疫球蛋白重鏈可變結構域(V_H)，該結構域之序列包含超變區CDR1_i、CDR2_i及CDR3_i，該超變區CDR1_i與如SEQ ID NO:1中所示超變區CDR1有3個、較佳2個、更佳1個胺基酸差別，該超變區CDR2_i與如SEQ ID NO:2中所示超變區CDR2有3個、較佳2個、更佳1個胺基酸差別；且該超變區CDR3_i與如SEQ ID NO:3中所示超變區CDR3有3個、較佳2個、更佳1個胺基酸差別；及免疫球蛋白輕鏈可變結構域(V_L)，該結構域之序列包含超變區CDR1'_i、CDR2'_i、CDR3'_i，該超變區CDR1'_i與如SEQ ID NO:4中所示超變區CDR'1有3個、較佳2個、更佳1個胺基酸差別，該超變區CDR2'_i與如SEQ ID NO:5中所示超變區CDR'2有3個、較佳2個、更佳1個胺基酸差別；且該超變區CDR3'_i與如SEQ ID NO:6中所示超變區CDR'3有3個、較佳2個、更佳1個胺基酸差別；且該IL-17結合分子能夠以約50 nM或更小、約20 nM或更小、約10 nM或更小、約5 nM或更小、約2 nM或更小、或更佳約1 nM或更小之該分子之濃度將1 nM (=30 ng/ml)人類IL-17之活性抑制50%，該抑制活性係關於由人類真皮成纖維母細胞中之hu-IL-17誘導之IL-6產生來量測。

或者，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，例如西庫肯單抗))可包含重鏈(V_H)及輕鏈(V_L)可變結構

域且該IL-17結合分子具有至少一個抗原結合位點，該抗原結合位點包含：a)免疫球蛋白重鏈可變結構域(V_H)，該結構域之序列包含超變區CDR1-x (SEQ ID NO:11)、CDR2-x (SEQ ID NO:12)及CDR3-x (SEQ ID NO:13)；及免疫球蛋白輕鏈可變結構域(V_L)，該結構域之序列包含超變區CDR1' (SEQ ID NO:4)、CDR2' (SEQ ID NO:5)及CDR3' (SEQ ID NO:6)；或b)免疫球蛋白重鏈可變結構域(V_H)，該結構域之序列包含超變區CDR1_i-x、CDR2_i-x及CDR3_i-x，該超變區CDR1_i-x、CDR2_i-x、CDR3_i-x，該超變區CDR1_i-x與如SEQ ID NO:11中所示超變區CDR1-x有3個、較佳2個、更佳1個胺基酸差別，該超變區CDR2_i-x與如SEQ ID NO:12中所示超變區CDR2-x有3個、較佳2個、更佳1個胺基酸差別；且該超變區CDR3_i-x與如SEQ ID NO:13中所示超變區CDR3-x有3個、較佳2個、更佳1個胺基酸差別；及免疫球蛋白輕鏈可變結構域(V_L)，該結構域之序列包含超變區CDR1'_i、CDR2'_i、CDR3'_i，該超變區CDR1'_i與如SEQ ID NO:4中所示超變區CDR'1有3個、較佳2個、更佳1個胺基酸差別，該超變區CDR2'_i與如SEQ ID NO:5中所示超變區CDR'2有3個、較佳2個、更佳1個胺基酸差別；且該超變區CDR3'_i與如SEQ ID NO:6中所示超變區CDR'3有3個、較佳2個、更佳1個胺基酸差別；且該IL-17結合分子能夠以約50 nM或更小、約20 nM或更小、約10 nM或更小、約5 nM或更小、約2 nM或更小、或更佳約1 nM或更小之該分子之濃度將1 nM (=30 ng/ml)人類IL-17之活性抑制50%，該抑制活性係關於由人類真皮成纖維母細胞中之hu-IL-17誘導之IL-6產生來量測。

本文所揭示人類IL-17抗體可包含實質上與示於SEQ ID NO:17之重鏈一致的重鏈及實質上與示於SEQ ID NO:15之輕鏈一致的輕鏈。本文所揭示人類IL-17抗體可包含含有SEQ ID NO:17之重鏈及包含SEQ ID NO:15之輕鏈。

本文所揭示人類IL-17抗體可包含：a)一條重鏈，其包含胺基酸序列實質上與SEQ ID NO:8中所示胺基酸序列一致之可變結構域及人類重鏈之恆定部分；及b)一條輕鏈，其包含胺基酸序列實質上與SEQ ID NO:10中所示胺基酸序列一致之可變結構域及人類輕鏈之恆定部分。

可以各種分析(包括如WO 2006/013107中所述之該等分析)方便地測試對IL-17與其受體之結合的抑制。術語「至相同程度」意指在本文所提及之一種分析中，參考分子及衍生分子在統計基礎上呈現基本上一致之IL-17抑制活性(參見WO 2006/013107之實例1)。舉例而言，在如WO 2006/013107之實例1中所述分析時，本文所揭示IL-17結合分子抑制人類IL-17(在人類真皮成纖維母細胞中對人類IL-17誘導之IL-6產生之抑制)之 IC_{50} 通常比相應參考分子之 IC_{50} 低約10 nM，更佳低約9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、或約1 nM，較佳實質上相同。或者，所用分析可為可溶性IL-17受體(例如，WO 2006/013107之實例1的人類IL-17 R/Fc構築體)及本揭示內容之IL-17結合分子對IL-17結合的競爭性抑制分析。

本揭示內容亦包括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，例如西庫肯單抗))，其中CDR1、CDR2、CDR3、CDR1-x、CDR2-x、CDR3-x、CDR1'、CDR2'或CDR3'或框架之胺基酸殘基中之一或多者(通常僅幾個(例如，1至4個)例如藉由相應DNA序列之突變(例如定點誘變)而改變。本揭示內容包括編碼該等經改變IL-17結合分子之DNA序列。具體而言，本揭示內容包括IL-17結合分子，其中CDR1'或CDR2'之一或多個殘基已自SEQ ID NO:4(針對CDR1')及SEQ ID NO:5(針對CDR2')中所示殘基發生改變。

本揭示內容亦包括對人類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，例如西庫肯單

抗))，具體而言能夠抑制IL-17與其受體結合之IL-17抗體及能夠以約50 nM或更小、約20 nM或更小、約10 nM或更小、約5 nM或更小、約2 nM或更小、或更佳約1 nM或更小之該分子之濃度將1 nM (=30 ng/ml)人類IL-17之活性抑制50%(該抑制活性係關於由人類真皮成纖維母細胞中之hu-IL-17誘導之IL-6產生來量測)的IL-17抗體。

本揭示內容提供治療RA之方法，該等方法包含向患有RA之個體(例如高風險RA患者)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，例如西庫肯單抗))。在一些實施例中，IL-17抗體(例如西庫肯單抗)結合成熟人類IL-17之表位，該表位包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129。在一些實施例中，IL-17抗體(例如西庫肯單抗)結合成熟人類IL-17之表位，該表位包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80。在一些實施例中，IL-17抗體(例如西庫肯單抗)結合具有兩條成熟人類IL-17鏈之IL-17同源二聚體的表位，該表位包含一條鏈上之Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129及另一條鏈上之Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80。用於定義該等表位之殘基編號係基於作為成熟蛋白之第一胺基酸的殘基(即，無23個胺基酸N-末端信號肽且以甘胺酸開始之IL-17A)。未成熟IL-17A之序列闡述於Swiss-Prot條款Q16552中。

在一些實施例中，IL-17抗體之 K_D 為約100 pM至200 pM。在一些實施例中，IL-17抗體用於活體外中和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(s.c.)投與之IL-17抗體之絕對生物利用度在約60%至約80%範圍內，例如約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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))之消除半衰期為約4

週(例如，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，例如西庫肯單抗)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。

在所揭示方法、用途、醫藥組合物、套組、分析及治療療程之一些實施例中，IL-17拮抗劑選自由以下組成之群：a) IL-17結合分子或IL-17受體結合分子；b)西庫肯單抗；c)結合IL-17之表位之IL-17抗體，該表位包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129；d)結合IL-17之表位之IL-17抗體，該表位包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80；e)結合具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17同源二聚體之表位的IL-17抗體，該表位包含一條鏈上之Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129及另一條鏈上之Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80；f)結合具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17同源二聚體之表位的IL-17抗體，該表位包含一條鏈上之Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129及另一條鏈上之Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80，其中IL-17結合分子之 K_D 為約100 pM至200 pM，且其中IL-17結合分子之活體內半衰期為約4週；及g)包含選自由以下組成之群之抗體之IL-17抗體：i)包含示於SEQ ID NO:8之胺基酸序列的免疫球蛋白重鏈可變結構域(V_H)；ii)包含示於SEQ ID NO:10之胺基酸序列的免疫球蛋白輕鏈可變結構域(V_L)；iii)包含示於SEQ ID NO:8之胺基酸序列的免疫球蛋白 V_H 結構域及包含示於SEQ ID NO:10之胺基酸序列的免疫球蛋白 V_L 結構域；iv)包含示於SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3之超變區的免疫球蛋白 V_H 結構域；v)包含示於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之超變區的免疫球蛋白 V_L 結構域；vi)包含示於SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID

NO:13之超變區的免疫球蛋白V_H結構域；vii)包含示於SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3之超變區的免疫球蛋白V_H結構域及包含示於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之超變區的免疫球蛋白V_L結構域；及viii)包含示於SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13之超變區的免疫球蛋白V_H結構域及包含示於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之超變區的免疫球蛋白V_L結構域。

用於所揭示方法、用途、套組等中之尤佳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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))係人類抗體，尤其如WO 2006/013107之實例1及2中所述之西庫肯單抗。西庫肯單抗(AIN457)係IgG1/ κ 同種型之重組高親和力的完全人類單株抗人類介白素-17A(IL-17A，IL-17)抗體。西庫肯單抗(例如，參見WO 2006/013107及WO 2007/117749)對IL-17具有極高親和力，即K_D為約100 pM至200 pM且活體外中和約0.67 nM人類IL-17A之生物活性的IC₅₀為約0.4 nM。因此，西庫肯單抗以約1:1之莫耳比抑制抗原。此高結合親和力使得西庫肯單抗抗體尤其適於治療應用。此外，已確定西庫肯單抗具有極長半衰期，即約4週，此允許在投與之間存在延長時段，此為在治療慢性長期病症(例如類風濕性關節炎(RA))時的特殊性質。

治療療程、治療方法、醫藥組合物及用途

所揭示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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))用於治療、防止或改善發炎性關節炎(例如類風濕性關節炎(RA)、脊椎關節病、強直性脊椎炎及牛皮癬性關節炎)。因此，該等分子用於誘導關節炎之體徵及症狀之變化及結構變化、防止進一步關節侵蝕、改進關節結構等。在一些實施例中，患有發炎性關

節炎之患者係RA患者，例如高風險RA患者。

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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))可活體外或離體使用，或納入醫藥組合物中並活體內投與個體(例如，人類個體)以治療、改善或防止(例如)高風險RA患者之RA。醫藥組合物可經調配以與其既定投與路徑相容(例如，經口組合物通常包括惰性稀釋劑或食用載劑)。投與路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。與每一既定路徑相容之醫藥組合物已為業內所熟知。

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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))在與醫藥上可接受之載劑組合時可用作醫藥組合物。該組合物除IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)外亦可含有載劑、各種稀釋劑、填充劑、鹽、緩衝劑、穩定劑、增溶劑及業內熟知之其他材料。載劑之特性取決於投與路徑。

用於所揭示方法中之醫藥組合物亦可含有用於治療特定靶定病症之其他治療劑。舉例而言，醫藥組合物亦可包括抗發炎劑。該等其他因子及/或試劑可包括於醫藥組合物中以與IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)產生協同效應，或使IL-17結合分子造成之副作用最小化。

本揭示內容之醫藥組合物可呈脂質體形式，其中除其他醫藥上可接受之載劑外，亦組合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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))與以聚集形式作為水溶液中之膠束、不溶性單層、液體結晶、或片狀層存在的兩親性試劑(例如脂質)。適用於脂質體調配物之脂質包括但不限於甘油單酯、甘油二酯、硫苷

脂、溶血卵磷脂、磷脂、皂苷、膽汁酸等。

在實踐本發明之治療方法、療程、用途等時，向個體(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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))。IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)可根據本揭示內容之方法單獨或與其他療法組合(例如，與用於發炎之其他療法組合)投與。IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)在與一或多種藥劑共投與時可與另一藥劑同時投與或依序投與。若依序投與，則主治醫師將決定投與IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)以及其他藥劑之適當順序。

在經口投與治療有效量之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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))時，結合劑將呈錠劑、膠囊、粉劑、溶液或酏劑形式。本揭示內容之醫藥組合物在以錠劑形式投與時可另外含有固體載劑，例如明膠或佐劑。在以液體形式投與時，可添加液體載劑，例如水、石油、動物或植物來源之油(例如花生油(關於花生過敏加以注意)、礦物油、大豆油或芝麻油)或合成油。液體形式之醫藥組合物可進一步含有各組份，例如生理鹽水溶液、右旋糖或其他糖溶液、或諸如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇等二醇。

在藉由靜脈內、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，例如西庫肯單抗)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結合分子將呈無熱原之非經腸可接受之溶液形式。靜脈內、皮膚、或皮下注射之醫藥組合物除IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)外亦可含有等滲媒劑，例如氯化鈉、林格氏(Ringer's)右旋糖、右旋糖及氯化鈉、乳酸林格氏液、或業內已知之其他媒劑。

所揭示方法中所用之醫藥組合物可以習用方式製造。在一個實施例中，醫藥組合物較佳係以凍乾形式提供。為即刻投與，將本發明組合物溶解於適宜水性載劑中，例如，注射用無菌水或無菌緩衝生理鹽水。倘若考慮到需要製備藉由輸注(而非以濃注方式)投與的較大體積溶液，則可較佳地在調配時將人類血清白蛋白或患者自身肝素化血液納入鹽水中。所存在過量此生理惰性蛋白可藉由吸附至容器壁及用於輸注溶液之輸液管來防止抗體損失。倘若使用白蛋白，則適宜濃度為佔鹽水溶液之0.5重量%至4.5重量%。其他調配物包含液體或凍乾調配物。

當然，適當劑量將端視以下而變化：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，例如西庫肯單抗)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、投與方式及所治療病況之性質及嚴重程度及患者已經受之先前治療的性質。最後，主要健康護理提供者將決定治療每一個別個體所用之IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之量。在一些實施例中，主要健康護理提供者可投與低劑量之IL-17結合分子並觀察個體反應。在其他實施例中，投與個體之IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之初始劑量較高，且隨後劑量下降(downward)滴定直至出現復發跡象為止。可投與IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之較大劑量直至個體獲得最佳治療效果，且此時通常不會進一步增大該劑量。

可以非經腸、靜脈內(例如，至肘前或其他周邊靜脈)、肌肉內或經皮下方式方便地投與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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))。使用本發明醫藥組合物之靜脈內(i.v.)療法的持續時間將端視所治療疾病之嚴重程度及每一個別患者之情況及個人反應而有所變化。亦涵蓋使用本發明醫藥組合物之皮下(s.c.)

療法。健康護理提供者將確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間。

令人滿意的結果(症狀之治療、預防、發作延遲)通常指示在劑量為自約0.05 mg至約30 mg每公斤體重，更通常自約0.1 mg至約20 mg每公斤體重時獲得。投藥頻率可在約每天一次至約每3個月一次範圍內，例如在約每2週一次至約每12週一次範圍內，例如每4至8週一次。投藥頻率將尤其端視治療療程期而定。

現已廣泛使用抗體作為醫藥劑之活性成份，包括產品HERCEPTIN™(曲司佐單抗(trastuzumab))、RITUXAN™(利妥昔單抗)、SYNAGIS™(帕利珠單抗(palivizumab))等。將抗體純化至醫藥級之技術已為業內所熟知。通常將抗體(例如IL-17之抗體)調配成準備非經腸投與之水性形式或在投與之前用適宜稀釋劑重構之凍乾物。在所揭示方法及用途之一些實施例中，將IL-17拮抗劑(例如，IL-17抗體，例如西庫肯單抗)調配為凍乾物。適宜凍乾物調配物可重構於小液體體積(例如，2 ml或更小)中以允許皮下投與並可為溶液提供低程度之抗體聚集。組合物至少在其形成時通常無菌。組合物通常無熱源，例如，每個劑量含有<1 EU(內毒素單位，標準量度)，且較佳每個劑量<0.1 EU。組合物較佳無麩質。在本文所揭示調配物內，抗體較佳佔調配物中之總蛋白的至少80重量%(例如，至少90重量%、95%重量、97%重量、98%重量、99重量%或更多)。因此，抗體呈純化形式。

凍乾物

抗體之凍乾技術已為業內所熟知，例如，參見Rey & May (2004) Freeze-Drying/Lyophilization Of Pharmaceutical & Biological Products ISBN 0824748689、WO 92/15331、美國專利申請案2008/0286280、WO 03/041637、WO 2008/116103、WO 2008/029908、WO 2007/074880、WO 03/009817及WO 98/022136，舉例而言，供應抗體

產品 SYNAGIS™、REMICADE™、RAPTIVA™、SIMULECT™、XOLAIR™及HERCEPTIN™作為凍乾物。將該等抗體重構至不同最終濃度，例如，將SIMULECT™重構至4 mg/ml抗體之濃度，將REMICADE™重構至10 mg/ml之濃度，HERCEPTIN™至21 mg/ml，SYNAGIS™及RAPTIVA™至100 mg/ml，且XOLAIR™至125 mg/ml。

可重構本揭示內容之凍乾物以給出具有至少約15 mg/ml之抗IL-17抗體濃度的水性組合物。抗體濃度可遠高於約15 mg/ml，例如>約15 mg/ml、>約20 mg/ml、>約25 mg/ml、>約50 mg/ml、>約75 mg/ml、>約100 mg/ml、>約125 mg/ml、>約150 mg/ml、>約300 mg/ml或更高。

凍乾物除抗IL-17抗體外亦可包括其他組份，例如以下中之一或多者：(i)糖；(ii)緩衝劑；(iii)表面活性劑；及(iv)穩定劑。該等其他組份(i)、(ii)及(iii)中之每一者之納入係典型的，且可使組合物中之抗IL-17抗體低聚集。組份(iv)之納入係有利的，此乃因已顯示其可進一步降低儲存後之聚集。

組份(i)至(iv)若存在將在足以維持抗IL-17抗體在儲存(在正常條件下)及重構後呈活性且可溶形式之凍乾前濃度。重構後亦可存在各組份。

適用於本發明之糖包括但不限於單糖、二糖及三糖。舉例而言，糖可為蔗糖、海藻糖、棉子糖、麥芽糖、山梨醇或甘露醇。糖可為糖醇或胺基糖。蔗糖及海藻糖(例如，濃度為約175 mM至約300 mM，例如約175 mM、約180 mM、約185 mM、約190 mM、約195 mM、約200 mM、約225 mM、約250 mM、約275 mM、約300 mM)尤其可用。

適用於本發明中之緩衝劑包括但不限於組胺酸緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、磷酸鹽緩衝劑、琥珀酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、或Tris

緩衝劑。組胺酸緩衝劑(例如，濃度為約5 mM至約50 mM，例如約5 mM、約10 mM、約15 mM、約20 mM、約25 mM、約30 mM、約35 mM、約40 mM、約45 mM、約50 mM)尤其可用。

適用於本發明之表面活性劑包括但不限於非離子型表面活性劑、離子型表面活性劑及兩性離子型表面活性劑。用於本發明之典型表面活性劑包括但不限於山梨醇酐脂肪酸酯(例如，山梨醇酐單辛酸酯、山梨醇酐單月桂酸酯、山梨醇酐單棕酸酯)、山梨醇酐三油酸酯、甘油脂肪酸酯(例如，甘油單辛酸酯、甘油單肉豆蔻酸酯、甘油單硬脂酸酯)、聚甘油脂肪酸酯(例如，單硬脂酸十聚甘油酯、二硬脂酸十聚甘油酯、單亞油酸十聚甘油酯)、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯(例如，聚氧乙烯山梨醇酐單月桂酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐單硬脂酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐單棕酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐三油酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐三硬脂酸酯)、聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯(例如，聚氧乙烯山梨醇四硬脂酸酯、聚氧乙烯山梨醇四油酸酯)、聚氧乙烯甘油脂肪酸酯(例如，聚氧乙烯甘油單硬脂酸酯)、聚乙二醇脂肪酸酯(例如，聚乙二醇二硬脂酸酯)、聚氧乙烯烷基醚(例如，聚氧乙烯月桂基醚)、聚氧乙烯聚氧丙烯烷基醚(例如，聚氧乙烯聚丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯丙基醚、聚氧乙烯聚氧丙烯十六烷基醚)、聚氧乙烯烷基苯基醚(例如，聚氧乙烯壬基苯基醚)、聚氧乙烯氫化蓖麻油(例如聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氫化蓖麻油)、聚氧乙烯蜂蠟衍生物(例如，聚氧乙烯山梨醇蜂蠟)、聚氧乙烯羊毛脂衍生物(例如，聚氧乙烯羊毛脂)及聚氧乙烯脂肪酸鹽胺(例如，聚氧乙烯硬脂酸鹽胺)；硫酸C10-C18烷基酯(例如，十六烷基硫酸鈉、月桂基硫酸鈉、油鹽基硫酸鈉)、添加有平均2至4莫耳環氧乙烷單元之聚氧乙烯C10-C18烷基醚硫酸鹽(例如，聚氧乙烯月桂基硫酸鈉)及磺基琥珀酸C1-C18烷基酯鹽(例如，月桂基磺基琥珀酸鈉)；及天然表面活性劑，

例如卵磷脂、甘油磷脂、鞘磷脂(例如，神經鞘磷脂)及C12-C18脂肪酸之蔗糖酯。組合物可包含該等表面活性劑中之一或多者。較佳表面活性劑係聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯，例如聚山梨醇酯20、40、60或80。聚山梨醇酯80(吐溫(Tween80))(例如，濃度為約0.01%至約0.1%，例如約0.02%、約0.04%、約0.06%、約0.08%、約0.1%)尤其可用。

凍乾物除抗體外亦可包括活性成份。舉例而言，可包括其他醫藥試劑，例如化學治療化合物。舉例而言，可包括胺甲蝶呤，且已知凍乾物中包括胺甲蝶呤鈉。

水性抗體調配物凍乾之前之pH可在4.0至8.0範圍內，約5.5至約7.4範圍內之pH係典型的，例如約5.5、約5.6、約5.7、約5.8、約5.9、約6、約6.2、約6.4、約6.6、約6.7、約6.8、約6.9、約7.0、約7.1、約7.2、約7.3、約7.4。

本文揭示包含約25 mg、50 mg、75 mg、150 mg或300 mg抗IL-17抗體-較佳75mg至150 mg(例如，75 mg或150 mg)抗IL-17抗體之抗體凍乾物。本文亦揭示凍乾物，其包含：IL-17抗體，例如西庫肯單抗；糖；緩衝劑；及表面活性劑。組合物亦可包括穩定劑。

本文亦揭示製備凍乾物之方法，該等方法包含以下步驟：(i)製備包含IL-17抗體(例如西庫肯單抗)、糖、緩衝劑、表面活性劑及視情況穩定劑之水溶液；及(ii)凍乾該水溶液。

重構物

在凍乾物可投與患者之前，其應經液體重構劑(例如水性液體)重構以提供液體組合物(下文稱為「重構物」)。

可用不同體積(例如，0.25 ml、0.5 ml、1.0 ml、1.5 ml等)之重構劑(例如，水性重構劑，例如水)重構凍乾物。此步驟容許凍乾物中之抗體及其他組份重新溶解以產生適於注射至患者之溶液。用於重構之水性材料之體積指示所得醫藥組合物中之抗體之濃度，且亦可決定投

與路徑。利用體積小於凍乾前體積之重構劑進行重構來提供比凍乾之前更濃之組合物。如上文所述，本發明凍乾物可經重構以產生具有至少約75 mg/ml(或更高)之抗IL-17抗體濃度的水性組合物，且可相應地選擇重構劑之體積。

本文揭示包含抗IL-17抗體之重構物，其中該重構物之抗體濃度為至少約25 mg/ml、50 mg/ml、75 mg/ml、150 mg/ml、或300 mg/ml，較佳75 mg/ml至150 mg/ml(例如75 mg/ml或150 mg/ml)。理想地，為有利於皮下投與IL-17拮抗劑，重構物之體積較小，例如0.25 ml至2.0 ml。

凍乾抗體之典型重構劑包括無菌水或緩衝劑，視情況含有防腐劑。若凍乾物包括緩衝劑，則該重構劑可包括另一緩衝劑(其可與凍乾物之緩衝劑相同或不同)或相反地，其可不包括緩衝劑(例如WFI、生理鹽水)。重構物可包括醫藥試劑，例如化學治療化合物，其有利於與抗體一起共遞送。

上述組份(i)至(iv)若存在，則其濃度可足以維持抗IL-17抗體在重構後在正常儲存條件下呈活性可溶形式，同時在使用時保留醫藥可接受性。

除抗體及水外，重構物亦可包括源自凍乾物及/或重構劑之其他組份。該等組份包括但不限於緩衝劑、鹽、穩定劑、二醇、醇、防腐劑、表面活性劑等。該等醫藥成份之全面討論見於Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy.第20版，ISBN: 0683306472中。

本文揭示重構物醫藥組合物，其包含：IL-17抗體，例如西庫肯單抗；糖；緩衝劑；及表面活性劑。組合物亦可包括穩定劑。本文亦揭示製備重構物之方法，其包含混合凍乾物與水性重構劑，其中該凍乾物包含IL-17抗體(例如西庫肯單抗)、糖、緩衝劑、表面活性劑及視

情況穩定劑。

本文揭示治療類風濕性關節炎(RA)之方法，其包含向高風險RA患者投與治療有效量之IL-17拮抗劑。

本文亦揭示治療類風濕性關節炎(RA)之方法，其包含：a)基於患者係高風險RA患者選擇治療之患者；及b)向該患者投與治療有效量之IL-17拮抗劑。

本文揭示治療類風濕性關節炎(RA)之方法，其包含：a)分析患者檢體之以下項目：i.類風濕因子(RF)、抗瓜胺酸蛋白抗體(ACPA)、或RF及ACPA；及ii. C-反應蛋白(CRP)、紅血球沉降速率(ESR)、或CRP及ESR二者；及b)其後，若患者係RF+、ACPA+、或RF+及ACPA+且患者具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR，則向該患者投與IL-17拮抗劑。

本文揭示治療類風濕性關節炎(RA)之方法，其包含向患者投與治療有效量之IL-17拮抗劑，前提係該患者係基於以下經選擇用於治療：a) 為RF+、ACPA+、或同時係RF+與ACPA+；及b)具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者。在一些實施例中，投與步驟包含：a)在誘導療程期間向患者投與IL-17拮抗劑；及b)其後在維持療程期間向患者投與IL-17拮抗劑。

本文揭示治療類風濕性關節炎(RA)之方法，其包含：a)向高風險RA患者投與三次約10 mg/kg之劑量的IL-17拮抗劑，三次劑量之每一者皆每隔一週遞送；及b)其後自遞送第三靜脈內劑量後一個月開始每月向患者投與約75 mg至約150 mg IL-17拮抗劑。

本文揭示用於治療類風濕性關節炎(RA)之療程，其包含：a)基於以下標準選擇患有RA之患者：i.患者係RF+、ACPA+、或RF+與ACPA+二者；及ii.患者具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者；及b)向該患者投與三次約10 mg/kg之劑量的IL-17拮抗劑，

第一劑量係在第0週期間遞送，第二劑量係在第2週期間遞送，且第三劑量係在第4週期間遞送；及c)其後在第8週期間開始，每月兩次、每月、每兩個月或每三個月向患者投與約75 mg至約150 mg IL-17拮抗劑。

本文揭示用於治療類風濕性關節炎(RA)之IL-17拮抗劑，其特徵在於向高風險RA患者投與IL-17拮抗劑。本文揭示用於治療類風濕性關節炎(RA)之IL-17拮抗劑，其特徵在於向患者投與IL-17拮抗劑，該患者係基於患者係高風險RA患者選擇治療。

本文揭示用於治療高風險RA患者之IL-17拮抗劑。在一些實施例中，高風險RA患者：a)係類風濕因子血清陽性(RF+)、抗瓜胺酸蛋白抗體血清陽性(ACPA+)，或同時係RF+及ACPA+；及b)具有高C-反應蛋白(CRP)含量、高紅血球沉降速率(ESR)、或高CRP含量及高ESR二者。在一些實施例中，高CRP含量係 ≥ 10 mg/L，如藉由hsCRP所量測。在一些實施例中，高ESR係 ≥ 28 mm/h。

本文揭示用於治療類風濕性關節炎(RA)之IL-17拮抗劑，其特徵在於向患者投與IL-17拮抗劑，前提係該患者係基於以下經選擇用於治療：a)係RF+、ACPA+、或同時係RF+與ACPA+；及b)具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者。

本文揭示用於治療類風濕性關節炎(RA)之IL-17拮抗劑，其特徵在於IL-17拮抗劑係：a)以約10 mg/kg之三次劑量投與高風險RA患者，三次劑量之每一者皆每隔一週遞送；及b)其後自遞送第三靜脈內劑量後一個月開始每月以約75 mg至約150 mg之劑量向患者投與。

本文揭示用於治療類風濕性關節炎(RA)之IL-17拮抗劑，其特徵在於：分析患者檢體之以下項目：i.類風濕因子(RF)、抗瓜胺酸蛋白抗體(ACPA)、或RF及ACPA；及ii. C-反應蛋白(CRP)、紅血球沉降速率(ESR)、或CRP及ESR二者；及b)其後，若患者係RF+、ACPA+、或

RF+及ACPA+且患者具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR，則向該患者投與IL-17拮抗劑。

本文揭示IL-17拮抗劑之用途，其用於製造用於治療RA之藥劑，其特徵在於向高風險RA患者投與IL-17拮抗劑。

本文揭示IL-17拮抗劑之用途，其用於製造用於治療RA之藥劑，其特徵在於依序在誘導療程及維持療程期間向高風險RA患者投與IL-17拮抗劑。

本文揭示用於治療RA之醫藥組合物，其包含活性成份IL-17拮抗劑，其中向高風險RA患者投與IL-17拮抗劑。

本文揭示用於治療RA之醫藥組合物，其包含活性成份IL-17拮抗劑，其中依序在誘導療程及維持療程期間向高風險RA患者投與IL-17拮抗劑。

本文揭示用於治療RA之治療療程，其包含：a)選擇高風險RA患者；b)在0、2及4週期間向患者投與約10 mg/kg IL-17拮抗劑；及c)其後自第8週開始每月向患者投與約75 mg至約150 mg IL-17拮抗劑。

本文揭示治療RA患者或高風險RA患者之方法，其包含：a)在誘導療程期間向有此需要之患者投與IL-17結合分子，該誘導療程提供約360 µg/ml之IL-17結合分子之平均最大血漿濃度(C_{max})；及b)其後在維持療程期間向患者投與IL-17結合分子，該維持療程提供：i)介於約8 µg/ml與約30 µg/ml之間之IL-17結合分子之平均穩態谷值濃度；及/或 ii)約331 mg*日/L至約1323 mg*日/L之穩態下之平均AUC τ 。

本文揭示用於治療RA患者或高風險RA患者之IL-17結合分子，其特徵在於IL-17結合分子係：a)在誘導療程期間投與患者，該誘導療程提供約360 µg/ml之IL-17結合分子之平均最大血漿濃度(C_{max})；及b)其後在維持療程期間投與患者，該維持療程提供：i)介於約8 µg/ml與約30 µg/ml之間之IL-17結合分子之平均穩態谷值濃度；及/或 ii)約331

mg*日/L至約1323 mg*日/L之穩態下之平均AUC τ 。

本文揭示治療高風險RA患者之方法，其包含：a)在誘導療程期間向有此需要之患者投與IL-17結合分子，該誘導療程提供約401 $\mu\text{g/ml}$ 之IL-17結合分子之平均最大血漿濃度(C_{max})；及b)其後在維持療程期間向患者投與IL-17結合分子，該維持療程提供：i)約9.4 $\mu\text{g/ml}$ 至約31 $\mu\text{g/ml}$ 之IL-17結合分子之平均穩態谷值濃度；及/或 ii)約314 mg*日/L至約1256 mg*日/L之穩態下之平均AUC τ 。

本文揭示用於治療牛皮癬之IL-17結合分子，其特徵在於IL-17結合分子係：a)在誘導療程期間投與患者，該誘導療程提供約401 $\mu\text{g/ml}$ 之IL-17結合分子之平均最大血漿濃度(C_{max})；及b)其後在維持療程期間投與患者，該維持療程提供：i)約9.4 $\mu\text{g/ml}$ 至約31 $\mu\text{g/ml}$ 之IL-17結合分子之平均穩態谷值濃度；及/或 ii)約314 mg*日/L至約1256 mg*日/L之穩態下之平均AUC τ 。

在一些實施例中，維持療程提供約9.4 $\mu\text{g/ml}$ 至約17.3 $\mu\text{g/ml}$ 之IL-17結合分子之平均穩態谷值濃度。在一些實施例中，維持療程提供約9.4 $\mu\text{g/ml}$ 或約17.3 $\mu\text{g/ml}$ 之IL-17結合分子之平均穩態谷值濃度。在一些實施例中，誘導療程包含每隔一週靜脈內投與IL-17結合分子。在一些實施例中，維持療程包含每月皮下投與IL-17結合分子。

本文揭示IL-17拮抗劑，其用於製備用於治療RA之藥劑，前提係該患者係基於以下經選擇用於治療：a)係RF+、ACPA+、或RF+與ACPA+二者累積b)具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者。

本文揭示IL-17拮抗劑，其用於製造用於治療患者之RA之藥劑，該患者之特徵在於：a)係RF+、ACPA+、或同時係RF+與ACPA+；及b)具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者，其中該藥劑經調配以包含容器，每一容器皆具有足夠量之IL-17拮抗劑以容許

遞送每單位劑量至少約75 mg至約150 mg IL-17拮抗劑。

本文揭示IL-17拮抗劑，其用於製造用於治療患者之RA之藥劑，該患者之特徵在於：a)係RF+、ACPA+、或同時係RF+與ACPA+；及b)具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者，其中該藥劑經調配以包含容器，每一容器皆具有足夠量之IL-17拮抗劑以容許遞送每單位劑量至少約10 mg/kg。

本文揭示IL-17拮抗劑，其用於製造用於治療患者之RA之藥劑，該患者之特徵在於：a)係RF+、ACPA+、或同時係RF+與ACPA+；及b)具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者，其中以每單位劑量容許靜脈內遞送約10 mg/kg之劑量調配該藥劑。

本文揭示IL-17拮抗劑，其用於製造用於治療患者之RA之藥劑，該患者之特徵在於：a)係RF+、ACPA+、或同時係RF+與ACPA+；及b)具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者，其中以每單位劑量容許皮下遞送約75 mg/kg至約150 mg IL-17拮抗劑之劑量調配該藥劑。

本文揭示選擇用於治療RA之患者的活體外測試方法：其包含確定：i.患者是否係RF+、ACPA+、或RF+與ACPA+二者；及ii.患者是否具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者。在所揭示活體外測試方法之一些實施例中，患者對以下療程具有改進之治療反應：a)向該患者投與三次約10 mg/kg之劑量的IL-17拮抗劑，第一劑量係在第0週期間遞送，第二劑量係在第2週期間遞送，且第三劑量係在第4週期間遞送；且a)其後在第8週期間開始，每月兩次、每月、每兩個月或每三個月向患者投與約75 mg至約150 mg IL-17拮抗劑。

在所揭示方法、套組、用途、醫藥組合物及療程之一些實施例中，高風險RA患者：a)係類風濕因子血清陽性(RF+)、抗瓜胺酸蛋白抗體血清陽性(ACPA+)，或同時係RF+及ACPA+；及b)具有高C-反應

蛋白(CRP)含量、高紅血球沉降速率(ESR)、或高CRP含量及高ESR二者。在一些實施例中，高CRP含量係 ≥ 10 mg/L，如藉由hsCRP所量測。在一些實施例中，高ESR係 ≥ 28 mm/h。

在所揭示方法、套組、用途、醫藥組合物及療程之一些實施例中，投與步驟包含向該患者靜脈內投與三次約10 mg/kg之劑量的IL-17拮抗劑，每一該等劑量皆係每隔一週投與。在一些實施例中，投與步驟包含向該患者皮下投與約75 mg至約150 mg劑量之IL-17拮抗劑，每一該等劑量皆係每月投與一次。在一些實施例中，投與步驟包含：
a)在誘導療程期間向高風險RA患者投與IL-17拮抗劑；及b)其後在維持療程期間向患者投與IL-17拮抗劑。

在所揭示方法、套組、用途、醫藥組合物及療程之一些實施例中，誘導療程包含向患者投與三次約10 mg/kg之劑量的IL-17拮抗劑。在一些實施例中，在第0週期間遞送約10 mg/kg之第一劑量，在第2週期間遞送約10 mg/kg之第二劑量，且在第4週期間遞送約10 mg/kg之第三劑量。

在所揭示方法、套組、用途、醫藥組合物及療程之一些實施例中，維持療程包含向患者投與約75 mg至約300 mg IL-17拮抗劑。在一些實施例中，維持療程包含每月兩次、每月、每兩個月或每三個月向患者皮下投與約75 mg至約300 mg IL-17拮抗劑。在一些實施例中，維持療程包含在第8週期間開始，每月兩次、每月、每兩個月或每三個月向患者皮下投與約75 mg至約150 mg IL-17拮抗劑。在一些實施例中，維持療程包含在第8週期間開始，每月向患者皮下投與約75 mg或約150 mg IL-17拮抗劑。

在所揭示方法、套組、用途、醫藥組合物及療程之一些實施例中，在投與IL-17拮抗劑之前，患者先前經RA治療，該治療包含投與至少一種選自由以下組成之群之抗風濕性藥劑：免疫抑制劑、緩解疾

病之抗風濕性藥物(DMARD)、疼痛控制藥物、類固醇、非類固醇抗發炎藥物(NSAID)、細胞因子拮抗劑、骨合成代謝劑、抗骨再吸收劑及其組合。在一些實施例中，在投與IL-17拮抗劑之前，患者對利用DMARD、TNF α 拮抗劑或胺甲蝶呤之治療反應不足、無效或不耐受。

在所揭示方法、套組、用途、醫藥組合物及療程之一些實施例中，另外向患者投與治療有效量之至少一種選自由以下組成之群之抗風濕性藥劑：免疫抑制劑、DMARD、疼痛控制藥物、類固醇、NSAID、細胞因子拮抗劑、骨合成代謝劑、抗骨再吸收劑及其組合。

在所揭示方法、套組、用途、醫藥組合物及療程之一些實施例中，以三次約10 mg/kg之劑量形式投與IL-17拮抗劑，每一該等劑量皆係每隔一週投與。在一些實施例中，以約75 mg至約300 mg之劑量投與IL-17拮抗劑，每一該等劑量皆係每月投與一次。

在所揭示方法、套組、用途、醫藥組合物及療程之一些實施例中，IL-17拮抗劑係在誘導療程期間投與患者且其後在維持療程期間投與患者。在一些實施例中，誘導療程包含向患者投與約10 mg/kg之劑量之IL-17拮抗劑三次。在一些實施例中，在第0週期間遞送約10 mg/kg之第一劑量，在第2週期間遞送約10 mg/kg之第二劑量，且在第4週期間遞送約10 mg/kg之第三劑量。

在所揭示方法、套組、用途、醫藥組合物及療程之一些實施例中，維持療程包含向患者投與約75 mg至約300 mg IL-17拮抗劑。在一些實施例中，維持療程包含每月兩次、每月、每兩個月或每三個月向患者皮下投與約75 mg至約300 mg IL-17拮抗劑。在一些實施例中，維持療程包含在第8週期間開始，每月兩次、每月、每兩個月或每三個月向患者皮下投與約75 mg至約150 mg IL-17拮抗劑。在一些實施例中，維持療程包含在第8週期間開始，每月向患者皮下投與約

75 mg或約150 mg IL-17拮抗劑。

在所揭示方法、套組、用途、醫藥組合物及療程之一些實施例中，高風險RA患者：a)係類風濕因子血清陽性(RF+)、抗瓜胺酸蛋白抗體血清陽性(ACPA+)，或同時係RF+及ACPA+；及b)具有高C-反應蛋白(CRP)含量、高紅血球沉降速率(ESR)、或高CRP含量及高ESR二者。

在所揭示方法、套組、用途、醫藥組合物及療程之一些實施例中，誘導療程將IL-17結合分子之谷值濃度維持高於80 $\mu\text{g/ml}$ 達10週時段。在一些實施例中，維持療程提供約8 $\mu\text{g/ml}$ 至約17 $\mu\text{g/ml}$ 之IL-17結合分子之平均穩態谷值濃度。在一些實施例中，維持療程提供約8 $\mu\text{g/ml}$ 或約17 $\mu\text{g/ml}$ 之IL-17結合分子之平均穩態谷值濃度。

在所揭示方法、套組、用途、醫藥組合物及療程之一些實施例中，IL-17拮抗劑係IL-17結合分子或IL-17受體結合分子。在一些實施例中，IL-17結合分子或IL-17受體結合分子係選自由以下組成之群之IL-17結合分子(例如IL-17抗體)：a)西庫肯單抗；b)結合IL-17之表位之IL-17抗體，該表位包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129；c)結合IL-17之表位之IL-17抗體，該表位包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80；d)結合具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17同源二聚體之表位的IL-17抗體，該表位包含一條鏈上之Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129及另一條鏈上之Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80；e)結合具有兩個成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17同源二聚體之表位的IL-17抗體，該表位包含一條鏈上之Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129及另一條鏈上之Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80，其中IL-17結合分子之 K_D 為約100 pM

至200 pM，且其中IL-17結合分子之活體內半衰期為約4週；及f)包含選自由以下組成之群之抗體之IL-17抗體：i)包含示於SEQ ID NO:8之胺基酸序列的免疫球蛋白重鏈可變結構域(V_H)；ii)包含示於SEQ ID NO:10之胺基酸序列的免疫球蛋白輕鏈可變結構域(V_L)；iii)包含示於SEQ ID NO:8之胺基酸序列的免疫球蛋白V_H結構域及包含示於SEQ ID NO:10之胺基酸序列的免疫球蛋白V_L結構域；iv)包含示於SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3之超變區的免疫球蛋白V_H結構域；v)包含示於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之超變區的免疫球蛋白V_L結構域；vi)包含示於SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13之超變區的免疫球蛋白V_H結構域；vii)包含示於SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3之超變區的免疫球蛋白V_H結構域及包含示於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之超變區的免疫球蛋白V_L結構域；及viii)包含示於SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13之超變區的免疫球蛋白V_H結構域及包含示於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之超變區的免疫球蛋白V_L結構域。

在所揭示方法、套組、用途、醫藥組合物及療程之較佳實施例中，IL-17結合分子係人類抗體。在所揭示方法、套組、用途、醫藥組合物及療程之甚至更佳實施例中，IL-17結合分子係西庫肯單抗。

本文所用片語「具有足量IL-17拮抗劑以容許遞送[指定劑量]的容器」用於指給定容器(例如，小瓶、筆、注射器)中分佈有可用於提供期望劑量之體積的IL-17拮抗劑(例如，作為醫藥組合物之部分)。作為實例，若期望劑量係75 mg，則臨床醫師可使用含有濃度為37.5 mg/ml之IL-17抗體調配物的容器的2 ml、含有濃度為75 mg/ml之IL-17抗體調配物的容器的1 ml、含有濃度為150 mg/ml之IL-17抗體調配物的容器的0.5 ml等。在每一該情形下，該等溶液所具有IL-17拮抗劑之

量皆足以容許遞送期望之75 mg劑量。

本文所用片語「調配為容許[投與路徑]遞送[指定劑量]之劑量」用於指可經由指定投與路徑(例如，皮下或靜脈內)使用給定醫藥組合物提供期望劑量之IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體，例如西庫肯單抗)。作為實例，若期望皮下劑量係75 mg，則臨床醫師可使用濃度為37.5 mg/ml之2 ml IL-17抗體調配物、濃度為75 mg/ml之1 ml IL-17抗體調配物、濃度為150 mg/ml之0.5 ml IL-17抗體調配物等。在每一該情形下，該等IL-17抗體調配物之濃度高至足以容許皮下遞送IL-17抗體。皮下遞送通常需要遞送小於約2 ml之體積、較佳約1 ml或更小之體積。

在一些實施例中，誘導療程包含每週週、每隔一週，每三週或每四週(每月)遞送投與約1、2、3、4、5、6或更多次IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)(例如西庫肯單抗)之靜脈內劑量，較佳一次、兩次或三次(最佳三次)西庫肯單抗之劑量。在一些實施例中，誘導療程包含靜脈內投與10 mg/kg IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)，例如西庫肯單抗。

在一些實施例中，可以每隔一週三次靜脈內輸注(例如10 mg/kg)之形式，即在第0週期間(例如，第1天)、在第2週期間(例如，約第15天)及在第4週期間(例如，約第29天)投與IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之誘導劑量。在一些實施例中，可以每三週三次靜脈內輸注(例如10 mg/kg)之形式，即第0週期間(例如，約第1天)、在第3週期間(例如，約第22天)及在第6週期間(例如，約第43天)投與誘導劑量。在一些實施例中，可以每四週(每月)三次靜脈內輸注(例如10 mg/kg)之形式，即第0週期間(例如，約第1天)、在第4週期間(例如，約第29天)及在第8週期間(例如，約第57天)投與誘導劑量。

在一些實施例中，可以每隔一週兩次靜脈內輸注(例如10 mg/kg)

之形式，即在第0週期間(例如，第1天)及在第2週期間(例如，約第15天)投與IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之誘導劑量。在一些實施例中，可以每三週兩次次靜脈內輸注(例如10 mg/kg)之形式，即第0週期間(例如，約第1天)及在第3週期間(例如，約第22天)投與誘導劑量。在一些實施例中，可以每四週(每月)兩次次靜脈內輸注(例如10 mg/kg)之形式，即第0週期間(例如，約第1天)及在第4週期間(例如，約第29天)投與誘導劑量。

在一些實施例中，可以單一高劑量輸注形式(例如30 mg/kg)投與IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之誘導劑量。

在其他實施例中，誘導療程包含每日或每週皮下投與1、2、3、4、5、6或更多次IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之劑量，較佳每週三次至五次(例如，四次)西庫肯單抗之劑量。在一些實施例中，可每日或每週投與之誘導劑量係皮下遞送之約75 mg至約300 mg IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)(例如約75 mg至約150 mg，例如約75 mg或約150 mg)。

在一些實施例中，誘導療程包含投與IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之每日皮下劑量，例如西庫肯單抗之每日皮下劑量(例如，約75 mg至約300 mg，例如約75 mg至約150 mg，例如約75 mg或約150 mg)，在1至7天時遞送。在一些實施例中，誘導療程包含投與IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之每週皮下劑量，例如西庫肯單抗之每週皮下，在第0、1、2及3週期間遞送。

在其他實施例中，投與個體之西庫肯單抗之劑量在誘導療程期間可較高且較頻繁(即對於治療之第一個月而言，每週)且隨後可將患者維持於較低劑量。

在一些實施例中，維持療程包含若患者體重小於90 kg則向患者皮下投與約75 mg或約150 mg IL-17結合分子。在一些實施例中，維

持療程包含若患者體重超過或等於90 kg則向患者皮下投與約150 mg或約300 mg IL-17結合分子。

對於維持療程而言，可每月兩次(twice a month)(即每兩週、每月兩次(bimonthly)或每隔一週，即約每14天),每月(即每4週，即約每28天)、每兩個月(即每隔一個月或每8週，即約每56天)、或每三個月(即每12週，即約每84天)提供IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之劑量。如本文所用，維持療程之第一劑量之日期將自誘導療程之最後一次劑量量測。因此，作為實例，若在第4週期間提供誘導療程之最後一次劑量，則可在第6週期間(約第43天)遞送第一劑量作為每月兩次維持療程之部分，可在第8週期間(約第57天)遞送第一劑量作為每月維持療程之部分，可在第12週期間(約第85天)遞送第一劑量作為每兩個月維持療程之部分，可在第16週期間(約第113天)遞送第一劑量作為每三個月維持療程之部分等。在一些實施例中，每個月(每月、約每4週)自遞送最後一次誘導(例如，皮下或靜脈內誘導)劑量之下個月(即約4週)開始遞送維持療程之第一劑量。在一些實施例中，每個月(每月、約每4週)自遞送第三靜脈內誘導劑量後一個月(即約4週)開始遞送維持療程之第一劑量。

在一些實施例中，維持療程包含投與IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)，例如約75 mg至約300 mg(例如約75 mg至約150 mg，例如約75 mg或約150 mg)，每月兩次、每月、每兩個月或每三個月遞送。在一些實施例中，在維持療程期間皮下遞送IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)。在一較佳實施例中，每月遞送維持劑量。在一些實施例中，在治療療程之第6週期間(例如約第43天)、第7週期間(例如約第50天)、第8週期間(例如約第57天)、第9週期間(例如約第64天)、第10週期間(例如約第71天)、第11週期間(例如約第78天)、第12週期間(例如約第85天)或第13週期間(例如約第92天)遞送第一維持劑量，且隨後每月

(例如約每4週、或約每28天)遞送。在一些實施例中，在第4、5、6、7、8、9、10、11、或12週期間、較佳在第8週期間開始，每月兩次、每月、每兩個月或每三個月向患者皮下投與約75 mg至約300 mg(例如約75 mg至約150 mg，例如約75 mg或約150 mg)IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)。

用於治療RA患者(例如高風險RA患者)及患有另一發炎性關節炎(例如脊椎關節病、強直性脊椎炎(AS)及牛皮癬性關節炎(PsA))之患者的較佳治療療程提供於表5中：

靜脈內誘導療程(3×10，每隔一週) • 第一劑量=在第0週期間 • 第二劑量=在第2週期間 • 第三劑量=在第3週期間	維持療程(150 mg或300 mg) • 首先每月投藥=在第8週期間 • 其後每月(約4週)。
靜脈內誘導療程(3×10，每3週) • 第一劑量=在第0週期間 • 第二劑量=在第3週期間 • 第三劑量=在第6週期間	維持療程 • 首先每月投藥=在第10週期間 • 其後每月(約4週)
靜脈內誘導療程(3×10，每月) • 第一劑量=在第0週期間 • 第二劑量=在第4週期間 • 第三劑量=在第8週期間	維持療程 • 首先每月投藥=在第12週期間 • 其後每月(約4週)
靜脈內誘導療程(2×10，每隔一週) • 第一劑量=在第0週期間 • 第二劑量=在第2週期間	維持療程 • 首先每月投藥=在第6週期間 • 其後每月(約4週)
靜脈內誘導療程(2×10，每3週) • 第一劑量=在第0週期間 • 第二劑量=在第3週期間	維持療程 • 首先每月投藥=在第7週期間 • 其後每月(約4週)
靜脈內誘導療程(2×10，每月) • 第一劑量=在第0週期間 • 第二劑量=在第週期間	維持療程 • 首先每月投藥=在第8週期間 • 其後每月(約4週)。

皮下誘導療程(150 mg或300 mg，每週，共4次劑量) • 第一每週劑量=在第0週期間 • 第二每週劑量=在第1週期間 • 第三每週劑量=在第2週期間 • 第四每週劑量=在第3週期間	維持療程 • 首先每月投藥=在第7週期間 • 其後每月(約4週)
皮下誘導療程(150 mg或300 mg，每日) • 劑量1-7=第1-7天	維持療程 • 首先每月投藥=在第4或5週期間 • 其後每月(約4週)
皮下誘導療程(150 mg或300 mg，每週，共5次劑量) • 第一每週劑量=在第0週期間 • 第二每週劑量=在第1週期間 • 第三每週劑量=在第2週期間 • 第四每週劑量=在第3週期間 • 第五每週劑量=在第4週期間	維持療程 • 首先每月投藥=在第8週期間 • 其後每月(約4週)

表5：用於治療RA患者(例如高風險RA患者)及患有另一發炎性關節炎(例如脊椎關節病、強直性脊椎炎及牛皮癬性關節炎)之患者的較佳投藥療程。

應理解，劑量不需在精確時間點提供，例如，可在(例如)第24天至第34天提供預定在第29天之劑量。

在一些實施例中，所揭示誘導及/或維持療程中所用之IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)的劑量(視情況而定)係基於患者體重(例如，患者低於或超過75 kg、80 kg、85 kg、90 kg、95 kg、100 kg、105 kg等可用於界定遞送至患者之IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)的劑量)。在一個實施例中，若患者體重低於或等於約80 kg，則向患者投與約75 mg或約150 mg(例如皮下遞送)。在一個實施例中，若患者體重低於或等於約90 kg，則向患者投與約75 mg或約150 mg(例如皮下遞送)。在一個實施例中，若患者體重低於或等於約100 kg，則向患者投與約75 mg或約150 mg(例如皮下遞送)。在另一實施例中，若患者體重超過約80 kg，則向患者投與約150 mg或約300 mg(例如皮下遞送)。在另一實

施例中，若患者體重超過約90 kg，則向患者投與約150 mg或約300 mg(例如皮下遞送)。在另一實施例中，若患者體重超過約100 kg，則向患者投與約150 mg或約300 mg(例如皮下遞送)。

應理解，對於某些患者(例如，對利用IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之治療展示反應不足之患者)而言，可能需要劑量遞增(例如，在誘導及/或維持期期間)。因此，IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之皮下劑量可大於皮下約75 mg至約300 mg，例如約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，靜脈內劑量可大於約10 mg/kg，例如約11 mg/kg、12 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg等。亦應理解，對於某些患者(例如，對利用IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之治療展示不良事件或不良反應之患者)而言，亦可需要劑量減少(例如，在誘導及/或維持期期間)。因此，IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之劑量可小於皮下約75 mg至約300 mg，例如約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，靜脈內劑量可小於約10 mg/kg，例如約9 mg/kg、8 mg/kg、5 mg/kg、4 mg/kg、3 mg/kg、2 mg/kg、1 mg/kg等。

在上述方法、用途、醫藥組合物、套組及治療療程之一些實施例中，CRP含量 $\geq$ 約3 mg/L(例如3 mg/L)、 $\geq$ 約5 mg/L(例如5 mg/L)、 $\geq$ 約10 mg/L(例如10 mg/L)、 $\geq$ 約15 mg/L(例如15 mg/L)被視為高CRP含量。在一些實施例中，CRP含量 $\geq$ 200 nmol/L或 $\geq$ 240 nmol/L被視為高CRP含量。在一較佳實施例中，CRP含量大於或等於($\geq$)約10 mg/L(例如10 mg/L)(如由高靈敏度CRP分析所量測)被視為高CRP含量。在一些實施例中，高CRP含量係 $>$ 約10 mg/L、 $>$ 約20 mg/L或 $>$ 約30 mg/L。

在上述方法、用途、醫藥組合物、套組及治療療程之一些實施例中，可基於以下規則確定「高ESR」：正常最大ESR (mm/h) $\leq$ (年齡

(歲)+10(若女性))/2。結果，「高ESR」> (年齡(歲)+10(若女性))/2。在一些實施例中，可基於以下規則確定「高ESR」：正常最大ESR (mm/h)≤(年齡(歲)+5(若女性))/2。結果，「高ESR」>(年齡(歲)+5(若女性))/2。在一些實施例中，對於女性而言，ESR≥20 mm/h係高ESR。在一些實施例中，對於男性而言，ESR≥15 mm/h係高ESR。在一較佳實施例中，ESR大於或等於(≥)28 mm/h係高ESR。

在上述方法、用途、醫藥組合物、套組及治療療程之一些實施例中，若患者之RF值大於20 IU/ml或大於30 IU/ml，則患者係RF+。在一些實施例中，若患者之RF值大於40單位/mL或大於60單位/mL(如由測渾法測試所量測)，則患者係RF+。在一些實施例中，若患者之RF效價大於1:20或大於1:80(如由稀釋測試所量測)，則患者係RF+。在一較佳實施例中，若患者之RF值大於或等於(≥) 12 kU/L(千單位/升)(如由測渾法所量測)，則患者係RF+。

在上述方法、用途、醫藥組合物、套組及治療療程之一些實施例中，若患者之ACPA值大於1 U/ml、大於3 U/ml、或大於5 U/ml(如由(例如)抗CCP ELISA測試所量測)，則患者係ACPA+。在一較佳實施例中，若患者之ACPA值大於20單位/mL (20 U)，則患者係ACPA+。

本文亦揭示治療類風濕性關節炎(RA)之方法，其包含：a)向高風險RA患者投與(例如，皮下投與)四次或五次約75 mg至約300 mg(例如約75 mg至約150 mg，例如約75 mg或約150 mg)劑量之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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))，該四次或五次劑量之每一者皆每週遞送；及b)其後每月兩次、每月、每兩個月或每三個月向患者投與約75 mg至約300 mg(例如，約75 mg至約150 mg，例如約75 mg或約150 mg)IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)。

本文亦揭示用於治療RA之治療療程，其包含：a)基於以下標準

選擇患有類風濕性關節炎之患者：i.)患者係RF+、ACPA+、RF+與ACPA+二者；及ii.)患者具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者；及b)每週向患者投與(例如，皮下投與)約75 mg至約300 mg(例如約75 mg至約150 mg，例如約75 mg 或約150 mg)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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))，持續四週或五週；及c)其後每月兩次、每月、每兩個月或每三個月向患者投與(例如，皮下投與)約75 mg至約300 mg(例如，約75 mg至約150 mg，例如約75 mg或約150 mg)IL-17拮抗劑。

本文揭示治療類風濕性關節炎(RA)之方法，其包含向展示升高基線CRP含量(例如，大於約10 mg/L、大於約20 mg/L、大於約30 mg/L)之RA患者投與治療有效量之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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))。

本文亦揭示用於治療RA之治療療程，其包含a)基於以下標準選擇患有類風濕性關節炎之患者：i.)患者具有升高基線CRP含量(例如，大於約10 mg/L、大於約20 mg/L、大於約30 mg/L)；及b) i)每週向患者投與(例如皮下投與)約75 mg至約300 mg(例如約75 mg至約150 mg，例如約75 mg 或約150 mg)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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))，投與四次或五次；或ii)每隔一週向患者投與(例如靜脈內投與)約10 mg/kg 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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))，投與三次；及c)其後每月兩次、每月、每兩個月或每三個月、較佳每月向患者投與(例如，皮下投與)約75 mg至約300 mg(例如，約75 mg至約150

mg，例如約75 mg或約150 mg)IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)。

本文亦提供治療發炎性關節炎之方法，其包含誘導療程，例如向患有關節炎之患者投與(例如靜脈內投與)兩次或三次約10 mg/kg之誘導劑量的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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))(較佳三次誘導劑量)，其中關節炎選自由類風濕性關節炎(RA)、脊椎關節病、強直性脊椎炎(AS)及牛皮癬性關節炎(PsA)組成之群。在一些實施例中，第一劑量係在第0週期間遞送，第二劑量係在第2週期間遞送，且第三劑量係在第4週期間遞送。在一些實施例中，第一劑量係在第0週期間遞送，第二劑量係在第3週期間遞送，且第三劑量係在第6週期間遞送。在一些實施例中，該方法進一步包含維持療程，例如向患者投與(例如皮下投與)約75 mg至約300 mg(例如約75 mg至約150 mg，例如約75 mg或約150 mg)IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)，其中每月兩次、每月、每兩個月或每三個月向患者投與該IL-17結合分子。在一些實施例中，患者係高風險RA患者，例如係類風濕因子血清陽性(RF+)、抗環瓜胺酸蛋白抗體血清陽性(ACPA+)，或同時係RF+及ACPA+，且具有高C-反應蛋白(CRP)含量、高紅血球沉降速率(ESR)、或高CRP含量及高ESR二者。在一些實施例中，高CRP含量係 ≥ 10 mg/dL。在一些實施例中，高ESR係 ≥ 28 mm/h。在其他實施例中，發炎性關節炎選自類風濕性關節炎(RA)、脊椎關節病、強直性脊椎炎及牛皮癬性關節炎。在一些實施例中，患者患有RA。在其他實施例中，RA患者係高風險RA患者。在其他實施例中，高風險RA患者：a)係類風濕因子血清陽性(RF+)、抗瓜胺酸蛋白抗體血清陽性(ACPA+)，或同時係RF+及ACPA+；及b)具有高C-反應蛋白(CRP)含量、高紅血球沉降速率(ESR)、或高CRP含量及高ESR二者。

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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))與胺甲蝶呤組合用於治療患有中度至嚴重活動性類風濕性關節炎之成人患者，該等患者對一或多種TNF拮抗劑療法反應不足。在一些實施例中，IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)單獨或與胺甲蝶呤或其他緩解疾病之抗風濕性藥物(DMARD)組合在患有中度至嚴重活動性疾病之成人患者中用於減少誘導主要臨床反應之體徵及症狀(例如，腫脹、行動受限)、抑制結構損害之進展、並改進物理功能。在一些實施例中，IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)單獨或與胺甲蝶呤組合以在患有中度至嚴重活動性類風濕性關節炎(RA)之患者中用於減少體徵及症狀、誘導主要臨床反應、抑制結構損害之進展、並改進物理功能。在一些實施例中，IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)與胺甲蝶呤組合以在患有中度至嚴重活動性類風濕性關節炎之患者中用於減少體徵及症狀、抑制結構損害之進展、並改進物理功能。在一些實施例中，IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)用於治療患有中度至嚴重活動性類風濕性關節炎(RA)之成人。在一些實施例中，IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)與胺甲蝶呤組合用於治療成人之中度至嚴重活動性類風濕性關節炎(RA)。在一些實施例中，IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)在一或多種緩解疾病之抗風濕性藥物(DMARD)無效之患者中用於減少體徵及症狀並減緩中度至嚴重活動性類風濕性關節炎中之結構損害之進展。在一些實施例中，IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)用作單一療法或與緩解疾病之抗風濕性藥物(DMARD)同時使用以在患有中度至嚴重活動性類風濕性關節炎之成人患者中用於減少體徵及症狀、誘導主要臨床反應、抑制結構損害之進展、並改進物理功能。在一些實施例中，IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)單獨或與胺甲蝶呤或其他DMARD組合用於治療患有中度至嚴重活動性類風濕性關節炎之成人

患者，其對一或多種TNF拮抗劑療法反應不足。

用於治療關節炎之組合療法

在實踐本發明之治療方法或用途時，向個體(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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))。IL-17結合拮抗劑(例如西庫肯單抗)可根據本揭示內容之方法單獨或與用於治療RA之其他藥劑及療法組合投與，例如，與至少一種抗風濕性藥劑(例如免疫抑制劑、緩解疾病之抗風濕性藥物(DMARD)、疼痛控制藥物、類固醇、非類固醇抗發炎藥物(NSAID)、細胞因子拮抗劑、骨合成代謝劑、抗骨再吸收劑及其組合)組合投與(例如，雙重及三重療法)。IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)在與一或多種其他藥劑共投與時可與另一藥劑同時投與或依序投與。若依序投與，則主治醫師將決定投與IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)以及其他藥劑之適當順序。

與IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)組合用於治療RA患者(例如高風險RA患者)之非類固醇抗發炎藥物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，魯米考昔(lumiracoxib)、布洛芬(ibuprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、奧沙普秦(oxaprozin)、吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、依託度酸(etodolac)、酮咯酸(ketorolac)、萘丁美酮(nabumetone)、阿司匹林(aspirin)、萘普生(naproxen)、伐地考昔(valdecoxib)、依託考昔(etoricoxib)、MK0966(羅非考昔(rofecoxib))、對乙醯胺基酚(acetaminophen)、塞來考昔(Celecoxib)、雙氯芬酸(Diclofenac)、曲馬多(tramadol)、吡羅昔康(piroxicam)、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)、伐地考昔(valdecoxib)、帕瑞考昔(parecoxib)、依託度酸(etodolac)、吲哚美辛、阿司匹林、布洛芬、非羅考昔(firocoxib)。

與IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)組合用於治療RA患者(例如高風險RA患者)之緩解疾病之抗風濕性藥物(DMARD)包括胺甲蝶呤(MTX)、抗瘧疾藥物(例如，羥氯喹(hydroxychloroquine)及氯喹(chloroquine))、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、來氟米特(Leflunomide)、硫唑嘌呤(azathioprine)、環孢素(cyclosporin)、氯金化鈉(gold salt)、米諾環素(minocycline)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、D-青黴胺(D-penicillamine)、米諾環素、金諾芬(auranofin)、他克莫司(tacrolimus)、硫代苯酸金鈉(myocrisin)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)。

與IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)組合用於治療RA患者(例如高風險RA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)、賽妥珠單抗(Cimzia®；CDP870)、戈利木單抗(Simponi®；CNT0148)、阿那白滯素(Kineret®)、利妥昔單抗(Rituxan®；MabThera®)、阿巴西普(Orencia®)、托珠單抗(RoActemra /Actemra®)。

與IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)組合用於治療RA患者(例如高風險RA患者)之其他生物藥劑包括(例如)整合素拮抗劑(TYSABRI®(那他珠單抗(natalizumab)))、IL-1拮抗劑(ACZ885 (Ilaris))、阿那白滯素(Kineret®)、CD4拮抗劑、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(例如阿他西普(Atacicept)、Benlysta®/ LymphoStat-B®(貝利木單抗

(belimumab))、P38抑制劑、CD20拮抗劑(奧瑞珠單抗(Ocrelizumab)、奧法妥木單抗(Ofatumumab) (Arzerra®))、 γ 干擾素拮抗劑(芳瑞珠單抗(Fontolizumab))。

與IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)組合用於治療RA患者(例如高風險RA患者)之類固醇(例如糖皮質激素)包括強的松龍(Prednisolone)、強的松(Prednisone)、地塞米松(dexamethasone)、考的松(cortisol)、可的松(cortisone)、氫化可的松(hydrocortisone)、甲基強的松龍(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)。

與IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)組合用於治療RA患者(例如高風險RA患者)之其他藥劑包括SB-681323、Rob 803、AZD5672、AD 452、SMP 114、H2T-501、CP-195,543、多西環素(Doxycycline)、萬古黴素(vancomycin)、CRx-102、AMG108、吡格列酮(pioglitazone)、SBI-087、SCIO-469、Cura-100、Oncoxin+Viusid、TwHF、PF-04171327、AZD5672、甲氧沙林(Methoxsalen)、ARRY-438162、維他命(Vitamin D)-維生素d2 (ergocalciferol)、米那普侖(Milnacipran)、紫杉醇(Paclitaxel)、GW406381、羅格列酮(rosiglitazone)、SC12267 (4SC-101)；LY2439821、BTT-1023、ERB-041、ERB-041、KB003、CF101、ADL5859、MP-435、ILV-094、GSK706769、GW856553、ASK8007、MOR103、HE3286、CP-690,550(他索替尼(tasocitinib))、REGN88 (SAR153191)、TRU-015、BMS-582949、SBI-087、LY2127399、E-551S-551、H-551、GSK3152314A、RWJ-445380、他克莫司(Tacrolimus) (Prograf®)、RAD001、雷帕鳴(rapamune)、雷帕黴素(rapamycin)、福他替尼(fostamatinib)、芬太尼(Fentanyl)、XOMA

052、CNTO 136、JNJ 38518168、伊馬替尼(Imatinib)、ATN-103、ISIS 104838、葉酸、葉酸鹽、TNFa肯諾德(TNFa kinoid)、MM-093、II型膠原、VX-509、AMG 827 70、馬賽替尼(masitinib) (AB1010)、LY2127399、環孢素(cyclosporine)、SB-681323、MK0663、NNC 0151-0000-0000、ATN-103、CCX 354-C、CAM3001、LX3305、西曲瑞克(Cetrorelix)、MDX-1342、TMI-005、MK0873、CDP870、曲尼司特(Tranilast)、CF101、黴酚酸(及其酯)、VX-702、GLPG0259、SB-681323、BG9924、ART621、LX3305、T-614、福他替尼二鈉(R935788)、CCI-779、ARRY-371797、CDP6038、AMG719、BMS-582949、GW856553、羅格列酮、CH-4051、CE-224,535、GSK1827771、GW274150、BG9924、PLX3397、TAK-783、INCB028050、LY2127399、LY3009104、R788、薑黃素(Curcumin) (Longvida™)、羅舒伐他汀(Rosuvastatin)、PRO283698、AMG 714、MTRX1011A、馬拉維諾(Maraviroc)、MEDI-522、MK0663、STA 5326 甲磺酸鹽、CE-224,535、AMG108、BG00012、雷米普利(ramipril)、VX-702、CRx-102、LY2189102、SBI-087、SB-681323、CDP870、米那普侖(Milnacipran)、PD 0360324、PH-797804、AK106-001616、PG-760564、PLA-695、MK0812、ALD518、考前列酮(Cobiprostone)、生長激素(somatropin)、tgAAC94基因療法載體、MK0359、GW856553、伊索派唑(esomeprazole)、依維莫司(everolimus)、曲司佐單抗、骨合成代謝劑及抗骨再吸收劑(例如，PTH、雙膦酸鹽(例如，唑來膦酸(zoledronic acid))、JAK1及JAK2抑制劑、pan JAK抑制劑(例如四環狀吡啶酮6 (P6)、325、PF-956980)、硬化蛋白拮抗劑(例如，揭示於WO 09047356、WO 2000/32773、WO 2006102070、US20080227138、US20100028335、US 20030229041、WO 2005003158、WO 2009039175 WO 2009079471、WO 03106657、

WO 2006119062 、 WO 08115732 、 WO 2005/014650 、 WO 2005/003158 、 WO 2006/119107 、 WO 2008/061013 、 WO 2008/133722 、 WO 2008/115732 、 US 7592429 、 US 7879322 、 US 7744874 中，其全部內容皆以引用方式併入本文中[所揭示方法、醫藥組合物、套組及用途中所用之較佳之抗硬化蛋白抗體及其抗原結合片段參見 WO 09047356(等效於 US 7879322)、WO 06119107(等效於 US 7872106 及 US 7592429) 及 WO 08115732(等效於 US 7744874)]、地舒單抗(denosumab)、IL-6 拮抗劑、CD20 拮抗劑、CTLA4 拮抗劑、IL-17 拮抗劑、IL-8 拮抗劑、IL-21 拮抗劑、IL-22 拮抗劑、整合素拮抗劑(Tysarbri®(那他珠單抗))、硬化蛋白拮抗劑、VGEF 拮抗劑、CXCL 拮抗劑、MMP 拮抗劑、防衛素拮抗劑、IL-1 拮抗劑(包括 IL-1 β 拮抗劑)及 IL-23 拮抗劑(例如，受體誘餌、拮抗抗體等)。

在一些實施例中，組合投與 IL-17 拮抗劑(例如西庫肯單抗)與至少一種選自由以下組成之群之抗風濕性藥劑：免疫抑制劑、DMARD、疼痛控制藥物、類固醇、NSAID、細胞因子拮抗劑、骨合成代謝劑、抗骨再吸收劑及其組合。在一些實施例中，組合投與 IL-17 拮抗劑(例如西庫肯單抗)與 TNF 拮抗劑、DMARD(例如，MTX，例如 7.5 mg 至 30 mg 之每週劑量)、類固醇或其組合。

熟習此項技術者應能夠辨別與 IL-17 拮抗劑(例如西庫肯單抗)共遞送之上述藥劑的適當劑量。

套組及製品

本文揭示用於提供 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，例如西庫肯單抗)或 IL-17 受體結合分子(例如 IL-17 抗體或其抗原結合片段))之套組(即製品)，其用於治療 RA。該等套組可包含 IL-17 拮抗劑(例如西庫肯單抗)(例如，呈液體或凍乾形式)或包含 IL-17 拮抗劑(例如西庫肯單抗)之醫藥組合物。另外，該等套組

可包含用於投與IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之構件(例如，注射器或預填充筆)及使用說明書。該等套組可含有用於治療RA其他治療劑(見上文所述)，例如其與所包圍IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)組合遞送。

本文揭示包含以下之套組：a) 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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))；b)向高風險RA患者投與IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之說明書；c) 用於向患者投與IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之構件；及d) 視情況治療有效量之至少一種選自由以下組成之群之抗風濕性藥劑：免疫抑制劑、緩解疾病之抗風濕性藥物(DMARD)、疼痛控制藥物、類固醇、非類固醇抗發炎藥物(NSAID)、細胞因子拮抗劑、骨合成代謝劑、抗骨再吸收劑及其組合。在一些實施例中，高風險RA患者：a)係RF+、ACPA+、或RF+與ACPA+二者；b)具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者。

本文揭示包含以下之套組：a) 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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))或包含IL-17拮抗劑之醫藥組合物，其用於治療患者之類風濕性關節炎(RA)；及b)闡述如何向患者投與該醫藥組合物之說明書，其中患者之特徵在於：i)係RF+、ACPA+、或RF+與ACPA+二者；且ii)具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者。

本文亦揭示選擇用於治療RA之患者的活體外測試方法：其包含確定：i.患者是否係RF+、ACPA+、或RF+與ACPA+二者；及ii.患者是否具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR二者。在所測試方法之一些實施例中，期望患者對以下療程具有改良之治療反應：

a) i)向患者投與三次約10 mg/kg之劑量的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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))，第一劑量係在第0週期間遞送，第二劑量係在第2週期間遞送，且第三劑量係在第4週期間遞送；或ii)向患者投與約75 mg或約150 mg之每週劑量的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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))達四次或五次(較佳五次)劑量；及b)其後在第8週期間開始，每月兩次、每月、每兩個月或每三個月(較佳每月)向患者投與約75 mg至約300 mg IL-17拮抗劑。可對自患者提取之生物試樣(例如，血液、軟骨、骨、血清等)實施該等活體外方法且其可用於確定特定患者之治療模式或療程，例如，是否向患者投與IL-17拮抗劑(單獨或與另一化合物(例如胺甲蝶呤)組合)、或是否選擇替代療法(例如，抗TNF治療)。

診斷方法及產生可傳輸形式之資訊的方法

本文揭示用於確定(預測)RA患者將對利用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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))之治療有有利反應(例如，體徵及症狀減少、關節損害降低、生活品質提高等)的可能性之方法。該等方法將幫助醫師確定特定RA患者之療程。

本文亦揭示確定(預測)RA患者將對利用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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))之治療有反應的可能性之方法，其包含分析患者檢體之以下項目：a)類風濕因子(RF)、抗瓜胺酸蛋白抗體(ACPA)、或RF及ACPA；及b) C-反應蛋白(CRP)、紅血球沉降速率(ESR)、或CRP及ESR二者，其中若患者係RF+、ACPA+、或RF+及ACPA+且患者具有高CRP含量、高ESR、或

高CRP含量及高ESR，則該患者可能對利用IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之RA治療有反應。在一些實施例中，在分析步驟之前，首先自患者獲得試樣(例如，藉由自患者提取血液或其他生物組織)。

本文亦揭示預測RA患者將對利用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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))之治療有反應的可能性之方法，其包含確定患者是否：a)係RF+及/或ACPA；且2)具有高CRP含量及/或高ESR，其中若患者係RF+、ACPA+、或RF+及ACPA+且具有高CRP含量、高ESR、或高CRP含量及高ESR，則患者對利用IL-17拮抗劑之治療有反應的可能性增大。在一些實施例中，在確定步驟之前，首先自患者獲得試樣(例如，藉由自患者提取血液或其他生物組織)。

本文亦揭示確定RA患者將對利用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，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))之治療有反應之可能性的方法，其包含針對C-反應蛋白(CRP)之基線含量分析患者之試樣，其中若患者具有升高基線CRP，則患者可能對利用IL-17拮抗劑(例如西庫肯單抗)之RA之治療有反應。在一些實施例中，在分析步驟之前，首先自患者獲得試樣(例如，藉由自患者提取血液或其他生物組織)。

對於該等診斷及預後方法而言，可藉由用於檢測因子(RF、ACPA、CRP、ESR)或因子含量之任一習用方式(例如放射免疫擴散、電免疫分析、免疫比濁法、西方墨點、北方墨點(Northern blot)、ELISA、濁度測定法、螢光偏振免疫分析、雷射測渾法、凝集測試、測渾法測試、量測紅血球在管中隨時間而沉澱之距離(例如，在ESR情形下)等)來分析患者之試樣。術語「分析」及「確定」涵蓋

物質之轉化，例如，借助使生物試樣(例如血樣或其他組織試樣)經受物理測試而使該試樣自一種狀態轉化為另一狀態。此外，本文所用術語「分析」及「確定」用於指測試及/或量測。片語「針對...分析患者之試樣」及諸如此類用於指可針對給定因子之存在或不存在或特定因子之含量(直接或間接)測試試樣。應理解，在物質之存在表示一種可能性且物質之不存在表示不同可能性的情況下，則該物質之存在或不存在可用於引導治療決定。在一些實施例中，在利用IL-17拮抗劑治療之前，熟練臨床醫師將確定患者是否為高風險RA患者。

通常，一旦確定特定因子之存在或不存在、或特定因子之含量，則可將結果告知醫師或遺傳顧問或患者或其他研究者。具體而言，可將該結果編製(cast)於可傳輸形式之資訊中，可將該資訊傳送或傳輸至其他研究者或醫師或遺傳顧問或患者。該形式可變且可有形或無形。關於所測試個體中RF及/或ACPA之存在或不存在及/或CRP及/或ESR之含量的結果可以描述性報告書、圖表、照片、圖解、影像或任一其他視覺形式來體現。舉例而言，PCR產物之凝膠電泳之影像可用於解釋該等結果。報告書及視覺形式可記錄於有形媒介(例如紙、電腦可讀媒介(例如軟磁碟、壓縮磁碟等))、或無形媒介(例如，呈網際網路或內部網路上之電子郵件或網址形式之電子媒介)上。另外，關於所測試個體中RF及/或ACPA之存在或不存在及/或CRP及/或ESR之含量的結果亦可以聲音形式記錄或經由任一適宜媒介(例如類比或數位電纜線路、光纖電纜等)經由電話、傳真、無線行動電話、網際網路電話及諸如此類傳輸。所有該等形式(有形及無形)均可構成「可傳輸形式之資訊」。因此，關於測試結果之資訊及資料可在世界任何地方產生且可傳輸至不同位置。舉例而言，在國外實施基因分型分析時，可以上述可傳輸形式產生並編製關於測試結果之資訊及資料。由此，可將呈可傳輸形式之測試結果輸入美國。因此，本發明亦

涵蓋產生關於個體中之RF及/或ACPA之存在或不存在及/或CRP及/或ESR之含量的可傳輸形式之資訊的方法。

本文揭示對患有RA之患者產生可傳輸形式之資訊的方法，其包含：a) 分析患者檢體之以下項目：i)類風濕因子(RF)、抗瓜胺酸蛋白抗體(ACPA)、或RF及ACPA；及ii) C-反應蛋白(CRP)、紅血球沉降速率(ESR)、或CRP及ESR二者；及b)以可傳輸形式之資訊實施分析步驟的結果。在一些實施例中，在實施該步驟後，健康護理提供者(例如醫師)使用可傳輸形式之資訊做出本文所揭示IL-17拮抗劑預測本文所揭示治療療程中之一者的決定。在一些實施例中，在實施該步驟後，若可傳輸形式之資訊鑑別患者為高風險RA患者，則健康護理提供者(例如醫師)向患者投與IL-17拮抗劑。

概述

本文提及之所有專利、公開專利申請案、出版物、參考文獻及其他材料的全文皆以引用方式併入本文中。本揭示內容之一或多個實施例之詳細內容闡述於上述隨附說明中。儘管任何類似或等效於彼等本文所述方法及材料之方法及材料皆可用於本發明之實踐或測試中，但目前所述係較佳方法及材料。根據說明及申請專利範圍可清楚地瞭解本揭示內容之其他特徵、目標及優點。在說明書及隨附申請專利範圍中，除非上下文另外明確指明，否則單數形式包括複數個指示物。除非另外定義，否則本文所用所有技術及科學術語皆具有與熟習本揭示內容所屬技術者通常所瞭解意義相同之意義。本說明書中所引用之所有專利及出版物均以引用方式併入。提供以下實例以更全面地闡釋本揭示內容之較佳實施例。該等實例絕不應理解為限制所揭示專利內容之範圍，其係藉由隨附申請專利範圍界定。

實例

實例 1：使用西庫肯單抗治療類風濕性關節炎(RA)

(CAIN457F2201)**實例1.1 - 研究設計**

研究群體由年齡為至少18歲之患者(男性或未懷孕、非哺乳期女性)之代表性群組組成，其滿足RA的ACR 1987經修訂分類標準達至少3個月。在隨機化以確保能使用ACR標準檢測對治療之反應時，需要合格患者呈現活動性RA，其定義為28個關節中觸痛關節 ≥ 6 個，且28個關節中腫脹關節 ≥ 6 個，且hsCRP >10 mg/L或ESR ≥ 28 mm/第1小時(mm/h)。合格候選者服用MTX達至少3個月且在選擇的當時經MTX之穩定每週劑量(≥ 7.5 mg/週- ≤ 25 mg/週)治療至少4週。

平等地隨機化服用胺甲蝶呤之成人RA患者(n=237)以每月接受25 mg、75 mg、150 mg、300 mg西庫肯單抗或安慰劑之皮下注射。所有隊列中皆包括先前暴露於生物製劑中之患者(18%至22%)。主要終點係在第16週時達成美國風濕病學會(ACR) 20之患者的比例。在第20週(第8次就診)時，重新分配在第0週時隨機化至安慰劑組之患者或隨機化至西庫肯單抗組但在第16週時未達成ACR20反應之患者，使其接受雙盲治療直至第48週，在第52週時實施最終功效評定，且在第60週時進行隨訪，如下在第20週時開始(圖1)：

- 進行積極治療且係反應者之患者繼續其劑量療程；
- 不論疾病活動度如何，將所有安慰劑患者轉換為每四週一次(每月)皮下投與150 mg之積極治療；
- 將經每四週一次25 mg或75 mg西庫肯單抗治療且係無反應者之所有患者轉換為每四週一次皮下投與150 mg；
- 將150 mg群組中之無反應者轉換為下一最高劑量-每四週一次皮下投與300 mg；
- 300 mg群組中之所有患者仍服用其各別劑量以評定長於16週之暴露是否會在該等患者中誘導臨床反應。

功效評定係ACR20、50、70(Felson等人(1995) *Arthritis Rheum*; 38(6):727-35)及DAS28反應/緩解(Fransen等人(2003) *Ann Rheum Dis*; 62(Suppl 1): 10; Prevoo等人(1995) *Arthritis Rheum*; 38(1):44-48)。主要功效變量係第16週時根據疾病活動度之ACR20個體改進對治療之臨床反應。藉由在第16週時達成ACR20之患者的比例評定結果。根據ACR20標準，若患者具有以下情況，則將其視為反應者：

A) 以下兩個量度改進至少20%：

- 28個關節之觸痛計數
- 28個關節之腫脹計數；及

B) 以下5個量度之至少3者改進至少20%：

- 患者對RA疼痛之評定(VAS 100 mm)
- 患者對疾病活動度之總體評定(VAS 100 mm)
- 醫師對疾病活動度之總體評定(VAS 100 mm)
- 患者自身評定之失能(健康評定問卷(Health Assessment Questionnaire) [HAQ©]評分)
- 急性期反應物(C-反應蛋白[hsCRP]或紅血球沉降速率(ESR))

其他量度包括：ACR50(在物項B(上文)中5個量度之至少3者中改進50%且腫脹及觸痛關節計數改進50%)及ACR70(在物項B(上文)中5個量度之至少3者中改進70%且腫脹及觸痛關節計數改進70%)。

DAS28(疾病活動度評分-28)係RA之廣泛接受之疾病活動度量度。藉由複雜數學公式計算該評分，該數學公式包括觸痛關節及腫脹關節之數量(在總共28個關節中)、紅血球沉降速率(ESR)或hsCRP及患者對總體健康之總體評定(藉由在極佳與極差之間標記100 mm線來指示)。DAS28評分大於5.1暗指活動性疾病，小於3.2暗指控制良好之疾病，且小於2.6暗指緩解。

為計算DAS28，需要關於以下疾病變量之資訊：

- 應使用28個關節計數來評定腫脹關節及觸痛關節之數量(觸痛28及腫脹28)。
- 應以mm/小時來量測紅血球沉降速率(ESR)。
- 必須獲得在100 mm之視覺類比量表(VAS)上量測之患者之總體健康(GH)或總體疾病活動度(二者均可用於此目的)。

使用此數據，可使用下式計算DAS28：

$$\text{DAS28} = 0.56 * \sqrt{\text{觸痛28}} + 0.28 * \sqrt{\text{腫脹28}} + 0.70 * \ln(\text{ESR}) + 0.014 * \text{GH}$$

在使用下式計算DAS或DAS28時，可使用C-反應蛋白(CRP)替代ESR。CRP係比ESR更直接之發炎量度，且其對短期變化更敏感。CRP之產生與RA之放射性進展相關，且被視為至少與ESR同樣有效地量測RA疾病活動度。測定CRP之另一優點在於，等待實驗室結果之時間較短且在多中心研究之情形下可使用中心實驗室。使用CRP(mg/L)計算DAS28的下式在群組水平上得出初始DAS28值的良好估算。

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

TJC28：28個關節之觸痛計數；SJC28：28個關節之腫脹計數；
CRP：C-反應蛋白；GH：

基於100 mm視覺類比量表之總體健康

HAQ©係身體失能及功能狀態之經驗證量度。其具有四個量綱：失能、疼痛、藥物副作用及金錢花費(dollar costs)，但是後三者很少用於臨床試驗中。在此試驗中，僅使用失能量綱。失能量綱由20個多重選擇物項組成，該等物項係關於進行以下8種日常生活之一般活動之困難：穿衣及梳洗、起床、進食、行走、伸展、個人衛生、抓握及活動。個體在自「無任何困難」至「不能做」之四個反應類別中選

擇。ACR之RA結果量測風濕病委員會(ACR Rheumatology Committee on Outcome Measures in RA)建議在臨床試驗中使用此問卷。根據Stanford University, California之「HAQ PACK」中所述研發者之建議對HAQ©進行評分。

實例1.2 - 統計分析

為測試西庫肯單抗治療群組優於安慰劑之優越性，基於利用治療、中心及基線DAS28作為共變量之邏輯回歸模型來比較每一西庫肯單抗治療群組相對於安慰劑之ACR20反應者比率(比例)。使用以治療作為主要效應且針對共變量中心及基線值進行校正之共變量(ANCOVA, SAS PROC MIXED)固定效應模型分析來分析DAS28-CRP相對於基線之變化。所有用於成對比較西庫肯單抗治療群組與安慰劑之統計測試皆係在雙側5%顯著水準下實施。最後觀察值推估(last observation carried forward, LOCF)方法用於功效變量之遺漏值。產生隨時間或在直至第16週(若適當，或第52週)之特定時間點呈現反應的圖。應注意，對於呈現直至第52週之結果之圖而言，僅包括在第24週繼續研究之患者之數據。

全分析集(FAS)用於報告功效結果。FAS包含所有已分配研究藥物之患者。遵循意向治療(ITT)原則，根據在隨機化時患者所分配之治療及組(stratum)對患者進行分析。

實例1.3 - 第16週之結果

人口統計及基線特性在所有群組中相當。第16週時，與安慰劑(36.0%)相比及與25 mg西庫肯單抗(34%)相比，75 mg、150 mg及300 mg西庫肯單抗劑量群組中之ACR20反應者較多(分別為46.9%、46.5%及53.7%)(圖2A)。然而，由於在第12週(24%)與第16週(36%)之間安慰劑群組中之ACR20顯著且無法解釋地增大，該等結果未達成統計顯著性。在75 mg至300 mg西庫肯單抗治療群組中觀察到DAS28-CRP相對

於安慰劑之臨床上相關之減少(圖5A)。在第16週時，在75 mg至300 mg西庫肯單抗群組中，血清CRP含量相對於安慰劑顯著減少($p=0.0012$ 、 0.0081 及 0.0241)(數據未顯示)。在16週內，75 mg至300 mg劑量之西庫肯單抗之ACR50及ACR70始終顯示相對於安慰劑更大之改進(圖3A及4A)。在第16週時，150 mg至300 mg群組中HAQ©評分相對於基線的平均減少為安慰劑的約1/4(圖6A)。

實例1.4 - 第24週之結果

截至第24週，75 mg至300 mg西庫肯單抗治療群組維持ACR20反應且DAS28 CRP反應在第16週與第24週之間進一步改進。在第16週與第24週之間，75 mg至300 mg西庫肯單抗治療群組之HAQ©評分維持或進一步減少。75 mg至300 mg ACR20反應者治療群組至第24週隨時間呈現HAQ©評分之早期改進。在初始隨機化至各別劑量隊列中之患者(部分患者在第20週增加劑量)中，ACR50反應自19%進一步改進至24% (75 mg)，自21%改進至25% (150 mg)且自19%改進至24% (300 mg)；在75 mg至150 mg群組中觀察到ACR70反應有類似改進。亦可注意到，在第16週與第24週之間，隨機化至安慰劑組之患者的ACR20/50/70反應增大。在第20週時，將服用安慰劑直至第16週之所有患者皆轉換為150 mg西庫肯單抗。

實例1.5 - 第52週之結果

關於西庫肯單抗隨時間之功效，曾在第16週時為反應者之患者通常在ACR 20(圖2C)、ACR50(圖3B)及ACR70(圖4B)方面維持其反應，且在150 mg反應者隊列中觀察到最佳反應。對於DAS28-CRP及HAQ評分反應亦係如此，在第16週之反應者中隨時間至第52週時維持該等反應，且亦在150 mg反應者隊列中觀察到最佳反應(圖5B、6B)。第52週時之ACR20、50及70反應顯示於圖7中，且所有該等參數之最高反應亦在150 mg反應者隊列中。

研究開始時，每一隊列中之生物無效患者係18%至22%。在先前暴露於生物製劑且第20週後投與150 mg西庫肯單抗之患者中，在第52週時，62%(13名中之8名)達成ACR20，38%(13名中之5名)達成ACR50且23%達成ACR 70。此證明，西庫肯單抗能夠治療抗TNF及其他生物療法無效之患者的RA。

實例2：CAIN457F2201中之高風險RA患者子集的分析

實例2.1 - 統計分析

在尋找可預測RA患者對經西庫肯單抗之治療之反應的指示時，利用CAIN457F2201試驗數據庫之數據分析四個2010 ACR/EULAR可評分標準中之二者(參見表1)以確定該等標準如何(及是否)影響對經西庫肯單抗之治療之反應。首先，分析血清學以確定患者是否為RF+及/或抗CCP+(即ACPA+)。其次，分析急性期反應物之存在以確定患者是否具有高C-反應蛋白(CRP)含量及/或高紅血球沉降速率(ESR)。

主要利用隨時間而產生之摘要統計(二元反應變量之比例及連續變量之平均值)實施分析以觀察直至第16週(或對於在第24週繼續之患者而言，直至第52週)之反應。最後觀察值推估(LOCF)方法用於功效變量之遺漏值。產生呈現隨時間或在直至第16週(若適當，或第52週)之具體時間點時反應的數據。應注意，對於顯示直至第52週之結果之數據而言，僅包括在第24週繼續之患者之數據。

實例2.2 - 高風險RA患者中對西庫肯單抗之反應的分析

具有疾病進展之「高風險」(基於高CRP及/或ESR及陽性RF及/或ACPA)之患者(即「高風險RA患者」)的亞群之分析顯示，與CAIN457F2201整體試驗結果相比，經西庫肯單抗治療之患者中具有有前景之結果，而安慰劑群組中之反應不顯示類似增加趨勢。就ACR20而言，在FAS中，在第16週時在75 mg、150 mg、300 mg西庫肯單抗及安慰劑中分別觀察到46.9%、46.5%、53.7%及36%反應(圖2A

及表6)，而在第16週時，在高風險亞群中觀察到48.8%、57.6%、58.1%及41.0%反應(圖2B及表6)。類似地，在第16週及第52週時，在高風險亞群中觀察到反應比率與FAS相比有所增大，且其他變量(例如ACR50/70(表6)、DAS28-CRP(表7)及HAQ©(數據未顯示))亦係如此。

第16週及第52週時FAS、高風險RA患者及非高風險RA患者中之ACR20/50/70%及DAS28-CRP反應的概述提供於表6 (ACR)及表7 (DAS28-CRP)中。第16週時高風險RA患者及非高風險RA患者中之ACR20/50/70%及DAS28-CRP反應的圖形繪示提供於圖8A及8B中。

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

表6：第16及52週時FAS、高風險RA患者及非高風險RA患者中之ACR反應(LOCF)。

DAS28-ESR相對於基線之中值變化					
第16週	安慰劑	25 mg	75 mg	150 mg	300 mg

FAS	-0.97	-0.84	-1.40	-1.23	-1.38
高風險RA患者亞群	-1.00	-0.65	-1.22	-1.81	-1.23
非高風險RA患者亞群	-0.88	-1.17	-1.33	-0.27	-0.77
第52週	安慰劑	25 mg	75 mg	150 mg	300 mg
FAS	-1.68	-1.31	-1.51	-2.19	-1.33
高風險RA患者亞群	-2.00	-1.33	-1.51	-2.87	-1.36
非高風險RA患者亞群	-1.07	-1.11	-1.40	-1.43	-1.29

表7：第16及52週時FAS、高風險RA患者及非高風險RA患者中相對於基線之DAS28-ESR中值變化。

注意，對於表6及7而言，第52週之數據係由初始分配治療來呈現。在第16週時開始對ACR20無反應者(及所有安慰劑患者)實施滴定。18/45「初始」25 mg患者仍服用25 mg，而27名患者劑量上升滴定(up-titrate)至150 mg。同樣，23/46「初始」75 mg患者仍服用75 mg，而23名患者劑量上升滴定至150 mg。20/43「初始」150 mg患者仍服用150 mg且23名患者劑量上升滴定至300 mg。將所有44名「初始」安慰劑患者轉換為150 mg且所有「初始」300 mg患者仍服用300 mg。

如可自表6及7以及圖8A及8B所見，與非高風險RA患者相比，高風險RA患者通常展示對IL-17抑制之改進反應。比較第16週時高風險RA患者與非高風險RA患者之間之ACR20%及ACR50%反應(表6及圖8A)，可在對由西庫肯單抗之IL-17抑制有反應的高風險RA患者中觀察到劑量反應。在第16及52週時高風險RA患者中之DAS28-CRP評分中觀察到類似劑量反應(表7及圖8B)。此外，與非高風險RA患者中觀察到之ACR20%反應相比，在高於25 mg之所有西庫肯單抗劑量下第16週時高風險RA患者子集中之ACR20%反應得以改進(表6及圖8A)。另外，第16及52週時經150 mg西庫肯單抗治療之高風險RA患者中的ACR50/70%反應比經相同西庫肯單抗劑量治療之非高風險RA患者中的ACR50/70%反應高。第16週時150 mg西庫肯單抗與第52週時所有劑

量之西庫肯單抗的DAS28-CRP評分中觀察到類似結果(表7及圖8B)。

實例3：具有來自西庫肯單抗之升高基線CRP益處的患者

實例3.1 - 研究設計

藉由患有RA且與安慰劑相比經不同劑量之西庫肯單抗治療之患者中的基線高靈敏度(hs) CRP含量評估第16週時DAS28及ACR反應之劑量-反應關係。

如前文所述，在研究CAIN457F2201中，使服用胺甲蝶呤之成人RA患者(n=237)隨機化以每月接受25 mg、75 mg、150 mg、300 mg西庫肯單抗或安慰劑的皮下注射。藉由不同基線hsCRP含量(≥ 0 mg/L、 ≥ 10 mg/L、 ≥ 20 mg/L及 ≥ 30 mg/L)評定第16週時DAS28及ACR反應之劑量關係。

實例3.2 - 結果

人口統計及基線特性在所有群組中相當。在服用75 mg、150 mg、300 mg西庫肯單抗之患者群組中早在第2週即觀察到DAS28-CRP快速減少。截至第12週，該等患者與彼等服用安慰劑者相比達成 >1.2 之臨床上有意義之DAS28減少($P<0.05$)。該等反應持續直至第16週(表8)。如表8及圖9中所見，第16週時，與安慰劑或25 mg及75 mg西庫肯單抗群組相比，150 mg及300 mg西庫肯單抗劑量隊列之DAS28-CRP、ACR20及ACR50反應基於基線hsCRP含量存在劑量依賴性關係。直至第20週，西庫肯單抗之安全特性與安慰劑相當。大多數AE之嚴重性係輕微或中度且不導致研究藥物停止。

治療	DAS28/ACR	CRP ≥ 0	CRP ≥ 10	CRP ≥ 20	CRP ≥ 30
	N	53	25	11	6
25 mg西庫肯單抗	DAS28	-1.08	-1.24	-1.46	-1.03
	ACR20, %	34	32	36	17
	ACR50, %	15	17	19	17
	N	49	27	17	10

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

表8-第16週時DAS28-CRP、ACR20及ACR50相對基線處CRP含量之劑量-反應關係。 DAS28-CRP、ACR20及ACR50數據係以中值給出；N：患者數量。「0」=0 mg/ml，「10」=10 mg/m，「20」=20 mg/ml，「30」=30 mg/ml。

結果指示西庫肯單抗可快速降低疾病活動度，在彼等服用150 mg或300 mg且如由基線hsCRP含量證明具有高發炎負擔之證據的患者中觀察到最大改進。此表明，西庫肯單抗賦予RA患者益處，包括彼等具有緩解患者處於進行性疾病之高風險的因子者。

實例4：建模及模擬：類風濕性關節炎誘導療程設計

使用闡述縱向數據之PK/PD方法對西庫肯單抗劑量/療程、西庫肯單抗血漿濃度及ACR20反應之間之關係進行建模。該等模型用於輔助西庫肯單抗治療類風濕性關節炎之III期試驗之設計。

實例4.1 – 方法

西庫肯單抗藥物動力學之建模

對於藥物動力學(PK)模型(圖10)而言，彙集不同臨床研究(CAIN457A1101、CAIN457A2101、CAIN457A2102、

CAIN457A2103 、 CAIN457A2104 、 CAIN457A2206 、 CAIN457A2208、CAIN457A2209及CAIN457F2201)之數據。具有兩室模型之群體方法用於闡述西庫肯單抗PK。估算群體參數以及其個體之間之變量。該等參數係：分佈體積 $V_1=2.96$ L且 $V_2=2.52$ L，第一體積之一級清除率 $CL=0.169$ L/日，室間變化係數 $Q=0.784$ L/日，且皮下投與之吸收率及絕對生物利用度分別係 $KA=0.192$ 1/日及 $F=76\%$ 。體重鑑別為關於西庫肯單抗清除率及體積之共變量。

安慰劑及西庫肯單抗治療群組中之ACR20反應者比率的建模

對於關於胺甲蝶呤不足反應者患者之ACR20建模數據(表9)而言，使用兩個臨床研究(CAIN457A2101及CAIN457F2201)之數據。使用安慰劑及經治療群組之濃度-反應者可能性方法對ACR20反應者比率進行建模。假設安慰劑及經治療群組之ACR20反應比率單調遞增直至第16週。單調遞增曲線取決於時間及西庫肯單抗濃度之平方根的對數。針對安慰劑及經治療群組以兩個步驟對第4週(第29天)、第8週(第57天)、第12週(第86天)及第16週(第113天)時觀察之ACR20 (LoCF)進行建模。

安慰劑群組之ACR20時間特性模型

安慰劑群組中之第j名患者在時間 t_i ($i=1, 2, 3, 4$ 表示第4、8、12及16週)時觀察之ACR20寫成：

$$ACR20_{0j}(t_i) \sim \text{二項式}(1, p_0(t_i))$$

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

因此，第16週時安慰劑群組中之ACR20反應比率的logit係 $\alpha + \beta$ 且時間0時其係 $-\infty$ ，其對應於0時刻時有反應之可能性為0之情形。

經西庫肯單抗治療之群組的ACR20時間特性模型

經西庫肯單抗治療群組中之第j名患者在時間 t_i 時觀察之ACR20寫成：

$$ACR20_j(t_i) \sim \text{二項式}(1, p(t_i))$$

$\text{Logit}(p(t_i)) = \text{Logit}(p_0(t_i)) + \gamma(t_i)h(\text{conc}_j(t_i))$ ，其中 $h()$ 係個體模型預測濃度之平方根。此處， γ 係 ACR20 反應者比率對時間 t_i 時之濃度的靈敏度變化。

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

因此，藉由 $\gamma(t_i)h(\text{conc}_j(t_i))$ 闡述西庫肯單抗之效應。與安慰劑時間效應相同，函數形式 γ 經選擇為研究天數之對數，換言之，假設以 $h(\text{conc})$ 表示之比例奇數(proportional odd)。

使用通用估算方程方法進行評估且假設觀察到之 ACR20 反應之患者內關聯具有複合對稱性。

實例4.2 - 結果

實例4.2.1 - PK建模結果

如圖10中可見，該模型預測，使用靜脈內或皮下誘導療程與無誘導療程相比可達成更高西庫肯單抗血漿濃度。此外，該模型進一步預測，使用在第0、2及4週時靜脈內遞送之10 mg/kg西庫肯單抗的誘導療程可比使用在第0、1、2、3及4週時皮下遞送之300 mg西庫肯單抗的誘導療程提供更高之西庫肯單抗血漿濃度(及在更快速率下)。經建模之皮下及靜脈內誘導療程與無誘導療程之投藥療程相比提供改進之反應。

實例4.2.4 - ACR20模擬結果

ACR20反應者建模之結果提供於表9中。ACR20模擬預測，與無誘導療程(35%)相比，使用靜脈內(63%)或皮下(57%)誘導療程可達成更大ACR20反應比率。此外，該模型進一步預測，使用在第0、2及4週時靜脈內遞送之10 mg/kg西庫肯單抗的誘導療程可比使用在第0、1、2、3及4週時皮下遞送之300 mg西庫肯單抗的誘導療程提供更大ACR20反應比率。經建模之皮下及靜脈內誘導療程與無誘導療程之投

藥療程相比提供改進之反應。

誘導策略	誘導劑量-療程	第4週時之ACR20反應， 具有95%置信區間
無誘導	每4週皮下投與300 mg	35% (27-46)
使用皮下投藥之誘導	在第0、1、2、3及4週時皮下投與300 mg，之後每4週皮下投與300 mg	57% (41 -76)
使用靜脈內投藥之誘導	在第0、2及4週時靜脈內投與10 mg/kg，之後每4週皮下投與300 mg	63% (47 -81)

表9 - 經模擬ACR20反應者比率

實例5：西庫肯單抗在活性強直性脊椎炎之治療中顯示良好安全性及功效

實例5.1 - 研究設計CAIN457A2209

CAIN457A2209係患有中度至嚴重AS之患者中的II期、多中心、隨機、雙盲、平行組、安慰劑對照概念證據研究。研究群體係年齡為18至65歲之患者，其根據經修改紐約標準診斷有AS，背部疼痛及夜間疼痛評分 ≥ 4 (0至10分標度)，BASDAI評分 ≥ 4 (0至10分標度)，且對當前或先前使用至少一種NSAID反應不足，該NSAID係以最大建議劑量給予至少3個月。在適當間歇期時段後，容許登記先前使用TNF- α 阻斷劑之患者。在研究期間使患者繼續利用穩定劑量下之NSAIDS、胺甲蝶呤(MTX)、柳氮磺吡啶(sulphasalazine)及強的松龍之並存治療。然而，排除具有活性結核之跡象的患者。

使三十(30)名患者以4:1比率隨機化以接受間隔3週給予之10 mg/kg靜脈內西庫肯單抗(AIN457)或靜脈內安慰劑之兩次靜脈內輸注。將跟蹤患者之安全性直至第28週。實施AIN457及安慰劑之第6週ASAS20反應比率的貝葉斯(Bayesian)分析。將反應比率之事前分佈指定為 β 分佈且假設每一群組中觀察到之反應者數量係二項式分佈。使

用來自AS之抗TNF α 治療之8個隨機化安慰劑對照試驗統合分析(meta-analysis)的安慰劑反應比率之預測分佈作為安慰劑反應比率之事前分佈。此事前分佈等效於在43名患者中觀察到11名反應者(即反應比率為26%)。弱的事前用於活性反應比率(等效於1.5名中之0.5名反應者)。

主要終點係第6週時達成國際強直性脊柱炎學會評定(Assessment of Spondylo Arthritis international Society) (ASAS) 20反應之患者的比例。

實例5.2 - 結果

人口統計及基線特性在各群組之間相當。經西庫肯單抗治療之患者之基線下平均(SD) BASDAI係7.1 (1.4)且安慰劑治療之患者係7.2 (1.8)。服用安慰劑之3名患者及服用AIN457之2名患者在主要終點之前停止研究，此主要係由於治療效果不令人滿意。1名患者由於隨機化後違反協議而其功效數據不可用。在第6週時，進入功效分析之23名西庫肯單抗治療患者中之14名對6名安慰劑治療患者中之1名達成ASAS20反應(61%對17%，陽性治療差別之可能性=99.8%，可信區間11.5%、56.3%)。西庫肯單抗治療患者之ASAS40及ASAS5/6反應分別係30%及35%，且平均(範圍)BASDAI變化係-1.8(-5.6至0.8)。在大多數ASAS20反應者中，西庫肯單抗在一週之治療內誘導反應。藥物動力學特性如針對IgG1 mAb所預期且與給予用於其他適應症之西庫肯單抗相當。

滿足此研究之主要終點，此乃因在第6週時西庫肯單抗比安慰劑誘導顯著更高之ASAS20反應。此研究群體中未注意到早期安全信號。此處提供之臨時數據表明，西庫肯單抗可用於治療活性強直性脊椎炎。

實例6 - 在24週多中心、雙盲、隨機化、安慰劑對照之試驗中，

西庫肯單抗減少牛皮癬性關節炎之體徵及症狀

實例6.1 - 研究設計及人口統計

以2:1分配42名患有滿足CASPAR標準之牛皮癬性關節炎(PsA)的患者，使其接受兩次間隔三週給予之西庫肯單抗(10 mg/kg)或安慰劑注射。主要功效終點係第6週時與安慰劑接受者相比活動性ACR20反應者之比例(單側p值<0.1)。按照療程，不設算遺漏數據(釋放值按遺漏值處理)。

25名(89%)服用西庫肯單抗之患者及10名(71%)服用安慰劑之患者完成該研究。由於違反協議，自功效分析排除5名患者(4名服用西庫肯單抗及1名服用安慰劑)。3名(11%)服用西庫肯單抗之患者及4名(29%)服用安慰劑之患者因無功效或撤回同意書而過早停止。在各群組之間平衡針對年齡、性別及參數之人口統計及基線特性，該等參數包括平均(SD) SJC(西庫肯單抗對安慰劑)：8.3 (5.6)對9.5 (5.4)、TJC 23.5 (19.4)對22.6 (11.0)、DAS28 4.8 (1.2)對4.8 (1.2)、MASES 3.0 (4.1)對3.4 (2.3)。共存之牛皮癬、事前TNFi暴露及與DMARDS結合給藥分別存於23名(98%)、11名(46%)及21名(88%)服用西庫肯單抗之患者中及11名(89%)、5名(38%)及10名(70%)服用安慰劑之患者中。

實例6.2 - 結果

第6週時服用西庫肯單抗之ACR20反應比率係39% (9/23)對服用安慰劑之23% (3/13) (P=0.27)。第12週時利用西庫肯單抗對安慰劑之ACR20反應比率分別係39% (9/23)對15% (2/13)，且第28週時係43% (10/23)對18% (2/11)。第6週時服用西庫肯單抗對安慰劑之ACR50及ACR70反應比率分別係17%對8%及9%對0%。觀察服用西庫肯單抗第6週時與基線相比之CRP減少(基線下中值[範圍]為5.0 [0.3, 43.0]對第6週時3.0 [0.2, 15.2]，但未服用安慰劑(基線下(3.9 [1.3, 39.7]對第6週時5.0 [0.8, 29.6]))。針對ESR觀察到類似減少，且急性期參數之減少維持

到第28週。西庫肯單抗對安慰劑中之不良事件(AE)之整體比率相當：26 (94%)對11 (79%)。服用西庫肯單抗時發生一種嚴重不良事件(手蜂窩織炎)，且研究者未懷疑其與研究藥物相關。在4名西庫肯單抗患者中報告七例嚴重AE(腱斷裂/腕管症候群/蜂窩織炎、肥胖、跌落、乳癌[在投藥及納入之前確診，構成違反協議])且安慰劑患者報告1例嚴重AE(多關節炎)。16名(57%)服用西庫肯單抗之患者及7名(50%)服用安慰劑之患者報告感染。

西庫肯單抗之安全特性係整體有利的。儘管不滿足主要終點，但相當大比例之患者顯示直至第28週臨床評分及急性期參數快速且持續改進。朝向有益臨床效應之趨勢支持設計用於評定臨床效能之臨床試驗的基本原理。

實例7 - 西庫肯單抗之藥物動力學(PK)資訊

基於自各種研究獲得之數據(包括彼等上述實例中所論述者)，獲得西庫肯單抗之以下PK資訊(表10)。

實驗	誘導
	90 kg人類之第三10 mg/kg靜脈內輸注結束時平均C _{max} 為401 µg/ml(患者間相差30%-40%)
	維持(每月皮下投與75 mg、150 mg或300 mg)
	75 kg人類之平均穩態谷值濃度(患者間相差30%)：
	9.4 µg/ml(例如，75 mg劑量)
	17.3 µg/ml(例如，150 mg劑量)
	31 µg/ml(例如，300 mg劑量)
	穩態下之AUC τ範圍：
	314 mg*日/L(例如，75 mg劑量)
	628 mg*日/L(例如，150 mg劑量)
	1256 mg*日/L(例如，300 mg劑量)

模擬	誘導				
	75 kg人類之第一劑量後平均C _{max} 為240 µg/ml且第三靜脈內輸注後為360 µg/ml。在10週時段內維持谷值濃度高於80 µg/ml。				
	維持(第8週開始每月皮下75 mg、150 mg或300 mg)				
	75 kg人類之平均穩態谷值濃度： 8.0 µg/ml(例如，75 mg劑量) 17 µg/ml(例如，150 mg劑量) 30 µg/ml (例如，300 mg劑量) 穩態下之AUC τ(mg*日/L)(q025及q975給出具有95%患者之AUC範圍)：				
	劑量	Auc平均值	AUC _{中值}	AUC _{q025}	AUC _{q975}
	75	331	309	128	657
	150	661	618	257	1315
	300	1323	1237	513	2629

表10：西庫肯單抗之實驗及模擬藥物動力學值。

另外，已確定西庫肯單抗具有約7至8天之T_{max}及約30天之消除半衰期。此PK資訊可用於設計用於治療關節炎(例如，RA，例如高風險RA)之不同投藥療程。使用此PK資訊可遞送與實例中所用劑量不同劑量之IL-17拮抗劑(例如，IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))或遞送與實例中所用相同劑量，但係在與實例用所用時間點不同之時間點時提供。藉由維持相同PK特性，即使投藥療程或劑量可變，預計熟習此項技術者亦能夠採用IL-17拮抗劑(例如，IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如西庫肯單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))，其用於治療關節炎，包括治療高風險RA患者。

實例8：包含IL-17拮抗劑之醫藥組合物/藥劑。

開始使用西庫肯單抗藥品之調配物研究，其目的係研發高強度

之產品，例如具有150 mg西庫肯單抗之單位劑量的小瓶。在真實、加速及應激條件下將四種基於蔗糖之調配物與不同穩定劑(甘露醇、甘胺酸、精胺酸HCl)組合包括於穩定性程序中達12個月(表11)。

形式	AIN457濃度	緩衝劑	穩定劑/增稠劑	表面活性劑	pH
凍乾之前					
1	50 mg/mL	10 mM組胺酸	90 mM蔗糖	0.02%聚山梨醇酯80	5.8
2	50 mg/mL	10 mM組胺酸	20 mM蔗糖、 60 mM甘露醇	0.02%聚山梨醇酯80	5.8
3	50 mg/mL	10 mM組胺酸	70 mM蔗糖、 20 mM甘胺酸	0.02%聚山梨醇酯80	5.8
4	50 mg/mL	10 mM組胺酸	65 mM蔗糖、 15 mM精胺酸	0.02%聚山梨醇酯80	5.8
凍乾物重構之後					
1	150 mg/mL	30 mM組胺酸	270 mM蔗糖	0.06%聚山梨醇酯80	5.8
2	150 mg/mL	30 mM組胺酸	60 mM蔗糖、 180 mM甘露醇	0.06%聚山梨醇酯80	5.8
3	150 mg/mL	30 mM組胺酸	210 mM蔗糖、 60 mM甘胺酸	0.06%聚山梨醇酯80	5.8
4	150 mg/mL	30 mM組胺酸	195 mM蔗糖、 45 mM精胺酸	0.06%聚山梨醇酯80	5.8

表11 - 穩定性研究中包括之調配物

將所有調配物以3.6 mL(20%過充滿)填充於6 mL I型玻璃小瓶中用經Flurotec® B2塗覆之凍乾組態塞封蓋，且使用保守凍乾循環凍乾(表12)。

步驟	操作	時間[hh:mm]	存架溫度	室壓力
1	小瓶裝載	視需要	20°C	環境
2	冷卻	00:30	5°C	環境
3	5°C保持	03:00	5°C	環境
4	冷凍降溫	01:24	5°C至-37°C	環境
5	冷凍保持	06:00	-37°C	環境
6	室真空	00:10	-37°C	0.2毫巴
7	初始乾燥升溫	16:00	-37°C至25°C	0.2毫巴
8	後續乾燥	24:00	25°C	0.2毫巴
9	給小瓶加塞		25°C	850 ± 50毫巴

表12 - 凍乾循環條件。

在調配物中經由測定餅外觀、pH、重構成時間、由卡爾-費希爾(Karl Fischer)測得之殘餘水分、由SE-HPLC測得之聚集物及降解產物、在還原條件下由SDS-PAGE測得之雜質、由LLS測得之平均分子量、由RP-HPLC測得之降解產物及由胰胺CEX測得之理論活性監測西庫肯單抗穩定性。在與注射用水3:1重構後在初始時間點測定滲透壓及黏度(表13)。

形式	調配物	滲透壓(mOsm/Kg)	黏度(mPa*s)
1	270 mM蔗糖	452	10.8
2	60 mM蔗糖、180 mM甘露醇	388	10.3
3	210 mM蔗糖、60 mM甘胺酸	440	10.5
4	195 mM蔗糖、45 mM精胺酸	421	9.7

表13 - 給定調配物之滲透壓及黏度值。

滲透壓值完全在高於240 mOsm/Kg之PhEur接受標準的限制內且黏度結果在10 mPa*s之可接受範圍內。於真實溫度條件下儲存之試樣的12個月穩定性數據指示具體不同穩定劑之調配物之間無純度特性之差別。在儲存時，凍乾物餅之外觀及pH在各調配物之間無顯著差別，然而，含有甘露醇之調配物與其他調配物相比顯示稍微更長之重構時間(6分鐘對3分鐘)。水分含量自約0.2%增大至0.4%，與調配物無關(數據未顯示)。由SEHPLC測得之聚集物自0.9%增大至1.4%，而降解產物低於定量限制(數據未顯示)。AIN457在儲存後平均分子量仍為約155 kDa而未變化。總RP-HPLC物質之起始含量係約8.5%至10%，在5°C下儲存12個月後顯著增大至14.6%(數據未顯示)。應強調該等含量自儲存1個月起達到平穩段。由胰胺CEX測得之AIN457活性保持於98%至99%(數據未顯示)。於加速及應激溫度條件下儲存之試樣的6個月穩定性數據揭示，就儲存後最長重構時間(6 min對3 min)、最高聚集產物含量及RP-HPLC降解產物之生成而言，含有蔗糖+甘露醇之調配物與其他調配物明顯不同。在儲存時，凍乾物餅之外觀及pH在各

調配物之間無顯著差別在40℃下儲存6個月後，水分含量自約0.2%增大至0.6%至0.7%，與組合物無關(數據未顯示)。含有蔗糖之調配物顯示比另外含有甘露醇、甘胺酸及精胺酸之其他調配物略低之聚集程度(由SE-HPLC測得5.2%對5.8%至6.8%)。對於所有調配物而言，降解產物皆低於定量限值(數據未顯示)。AIN457平均分子量在40℃下儲存6個月後保持約160 kDa不變。在40℃下儲存6個月後，基於獨立蔗糖之調配物或具有最多31.0%及31.4%之精胺酸HCl之調配物之總RP-HPLC降解產物含量略低於其他兩種精胺酸HCl係32.8%及35.6%之調配物(數據未顯示)。由胱胺CEX測得之AIN457活性保持於94%至95%(數據未顯示)。

研究結果顯示，在凍乾之前存於10 mM組胺酸、0.02%聚山梨醇酯80(pH 5.8)中之50 mg/mL下的90 mM蔗糖基調配物在用1.0 mL注射用水3:1重構後係含有150 mg/mL AIN457、30 mM L-組胺酸緩衝劑(pH 5.8)、270 mM蔗糖及0.06%聚山梨醇酯80之市場調配物的最適宜候選物。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 瑞士商諾華公司

<120> 使用IL-17拮抗劑治療類風濕性關節炎之方法

<130> 54388

<140> Herewith

<141> Herewith

<150> 61/410,533

<151> 2010-11-05

<160> 17

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CDR1 = AIN457之重鏈的超變區1

<400> 1

Asn Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CDR2 = AIN457之重鏈的超變區2

<400> 2

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

Gly

<210> 3
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 人工

<220>

<223> CDR3 = AIN457之重鏈的超變區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之輕鏈的超變區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之輕鏈的超變區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之輕鏈的超變區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

<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 48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag tat ggt agc 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

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之重鏈的超變結構域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x的超變結構域

<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 = 重鏈AIN457之超變結構域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
 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

ggg 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
Pro Pro Cys Pro
                260
783

<210>  17
<211> 260
<212> PRT
<213> 智人

<400>  17

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

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

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

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

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

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

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

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

Ile His Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
                130             135             140

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
145             150             155             160

```

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 165 170 175

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 180 185 190

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 195 200 205

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 210 215 220

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 225 230 235 240

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

Pro Pro Cys Pro
 260

圖式

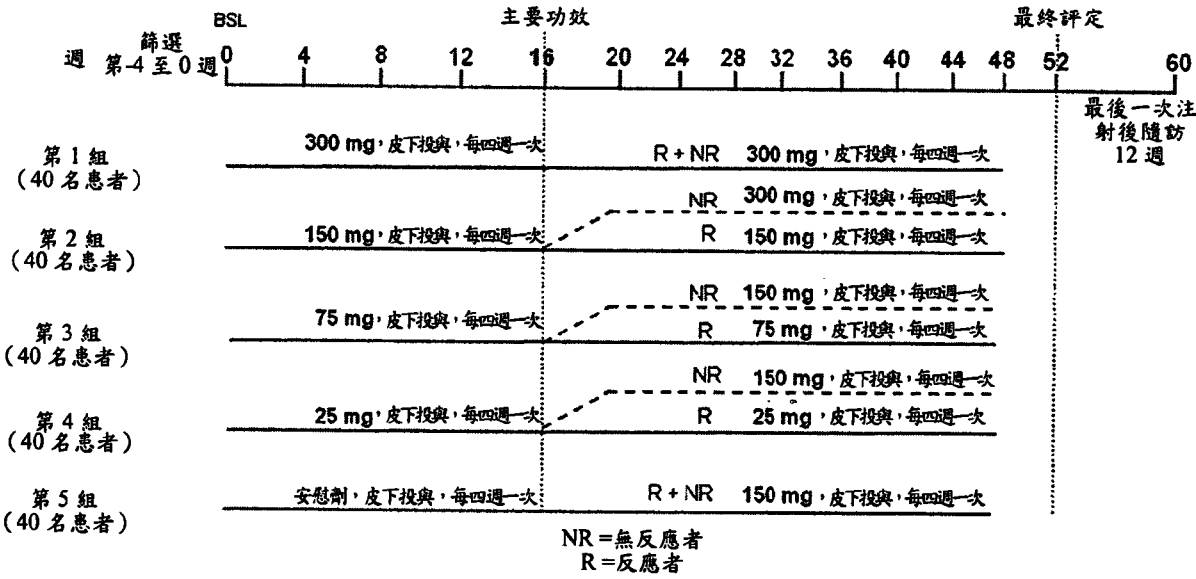


圖 1

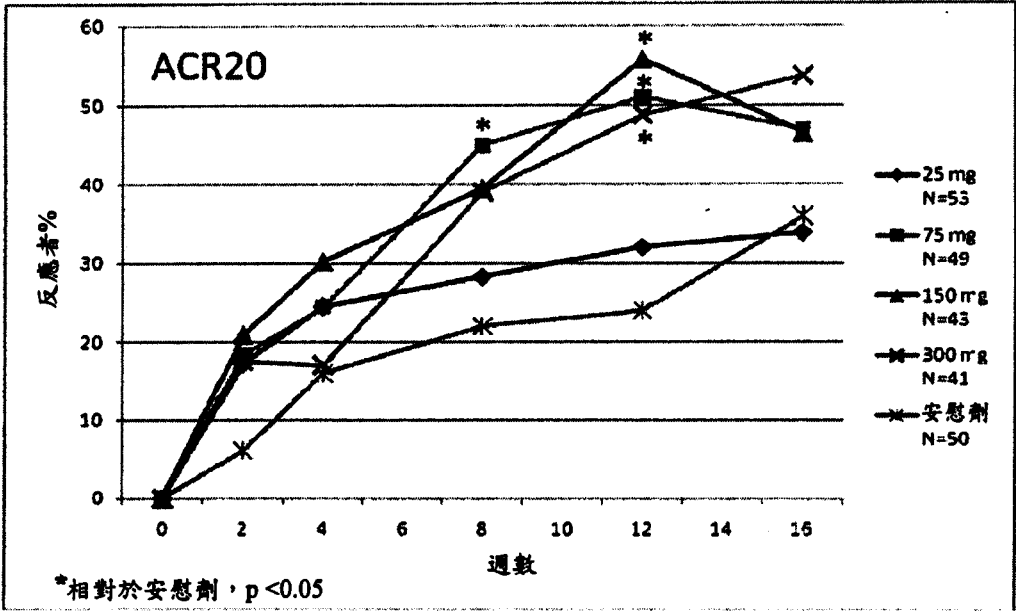


圖 2A

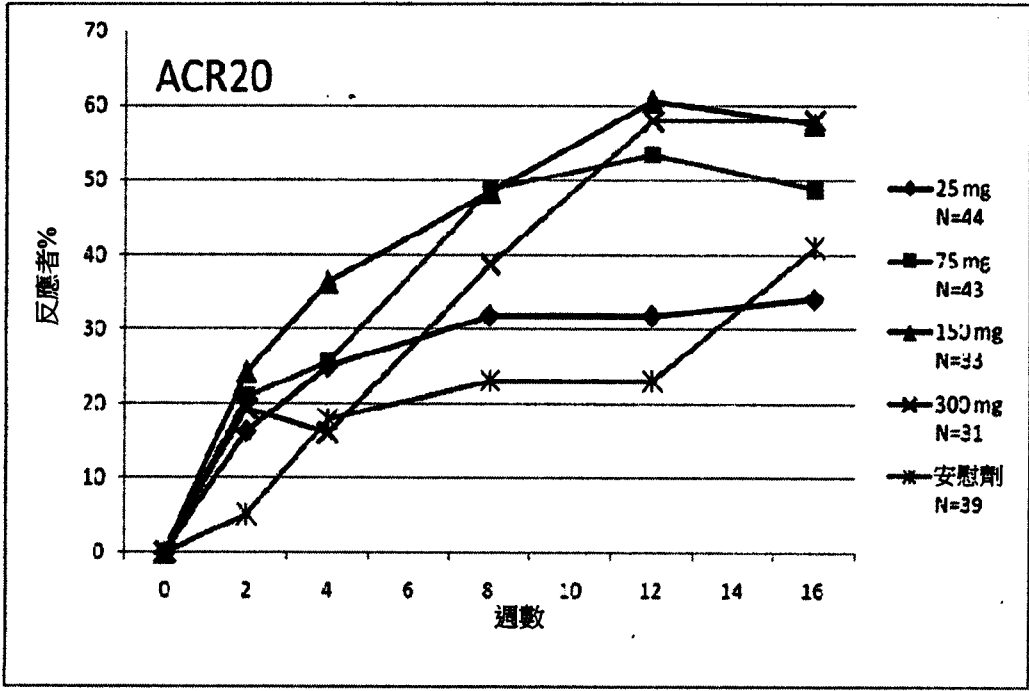


圖 2B

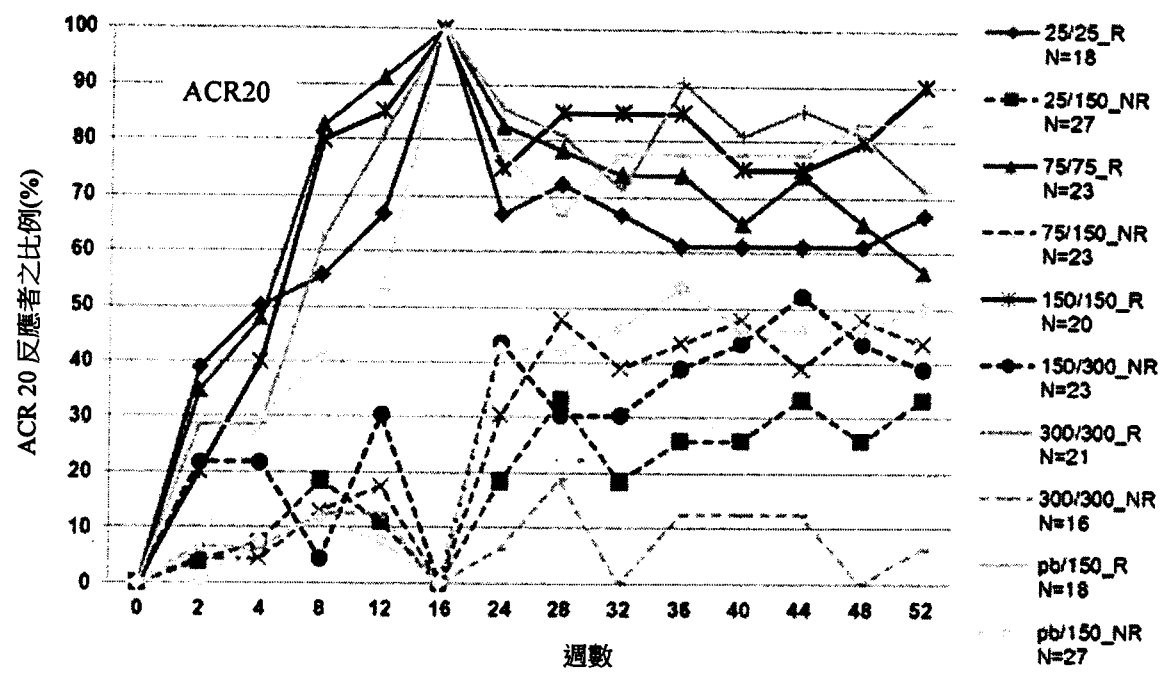


圖 2C

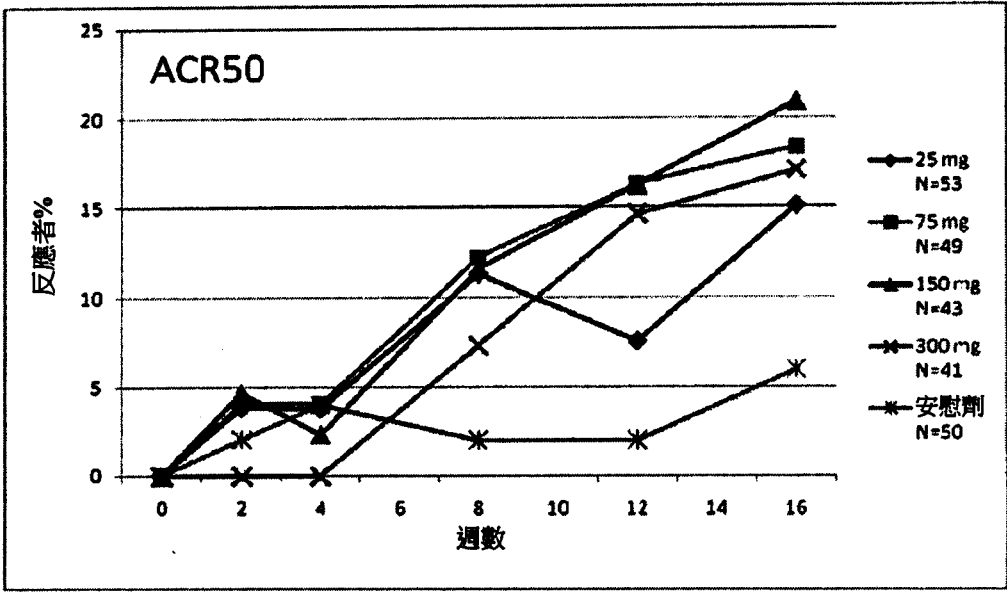


圖 3A

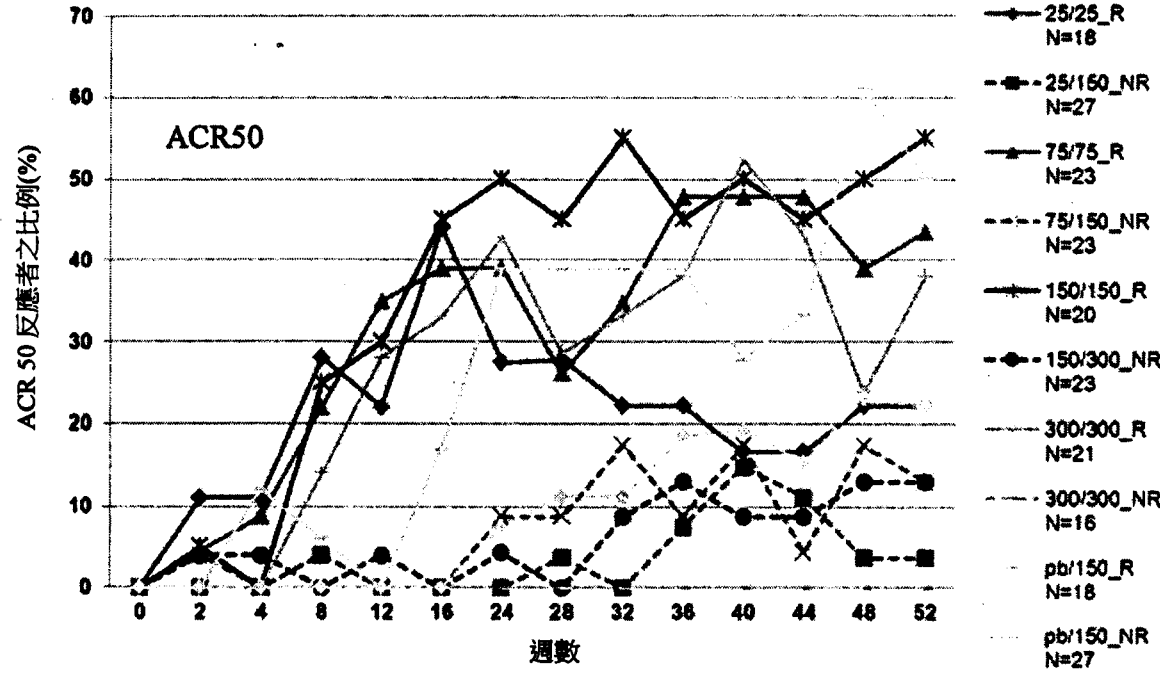


圖 3B

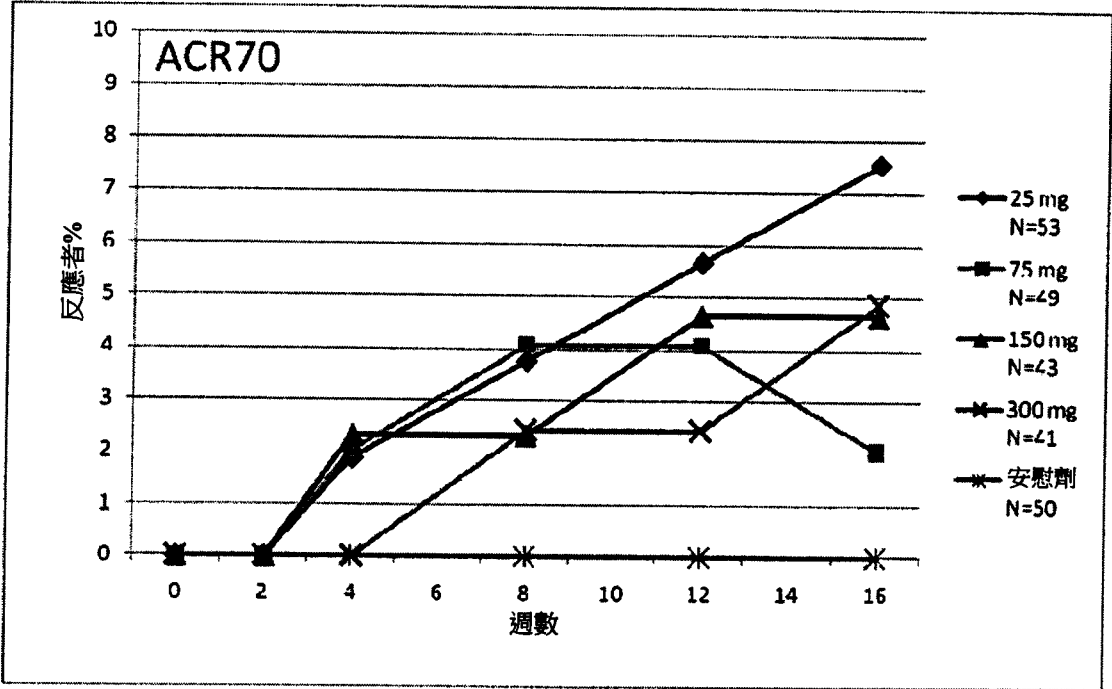


圖 4A

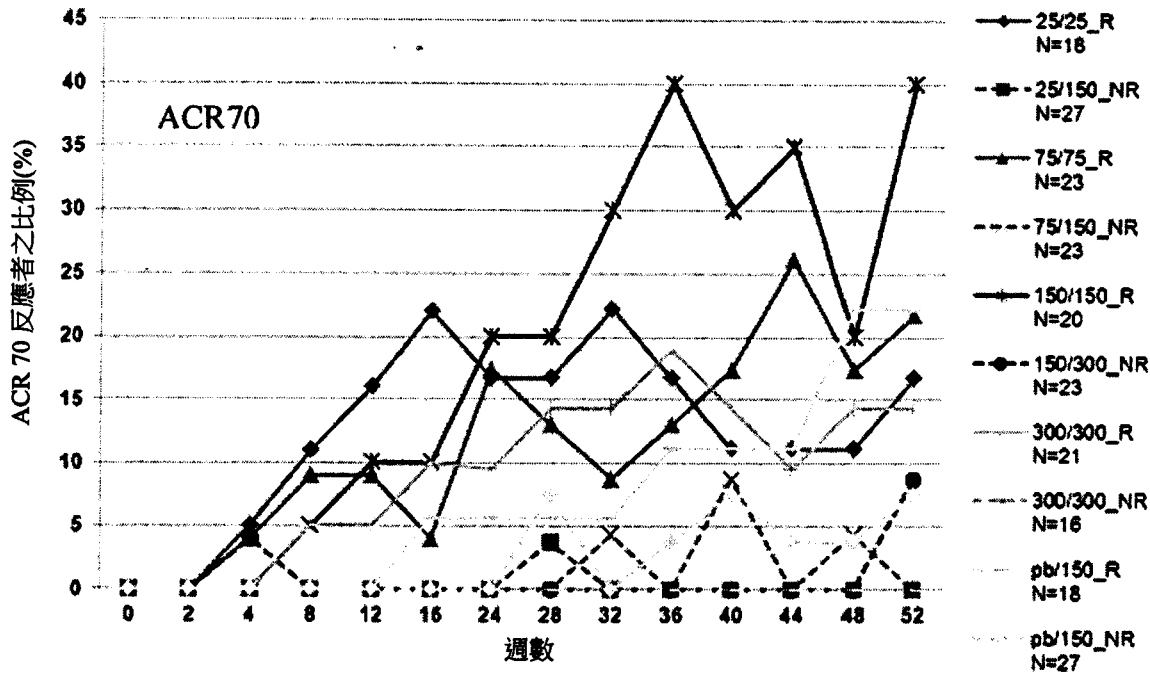


圖 4B

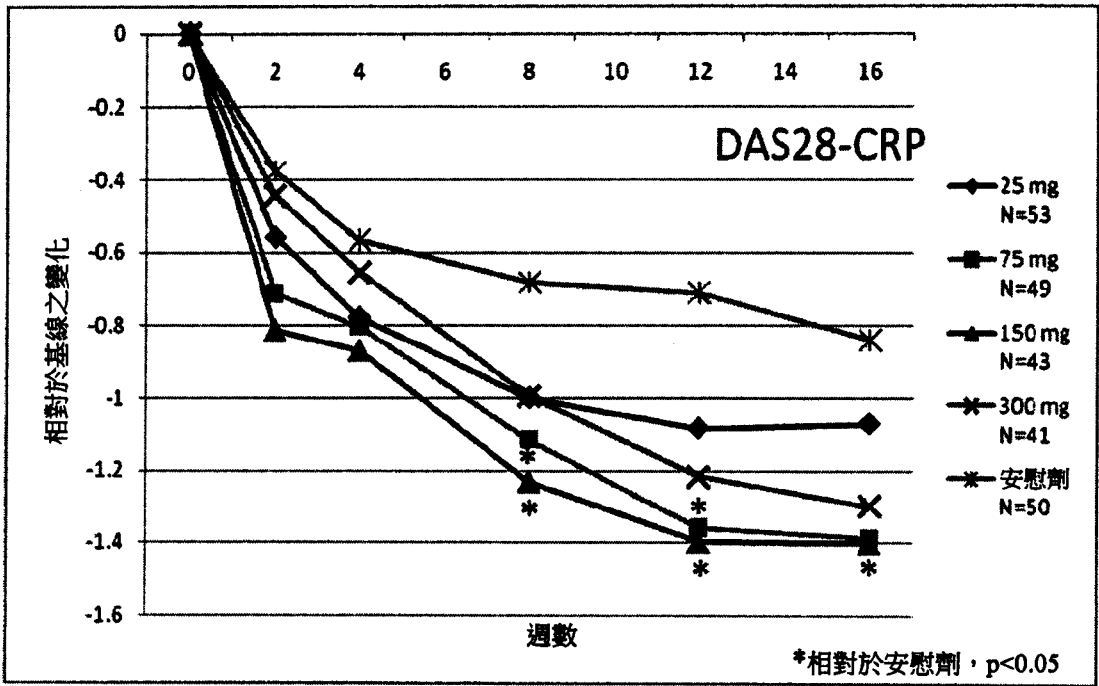


圖 5A

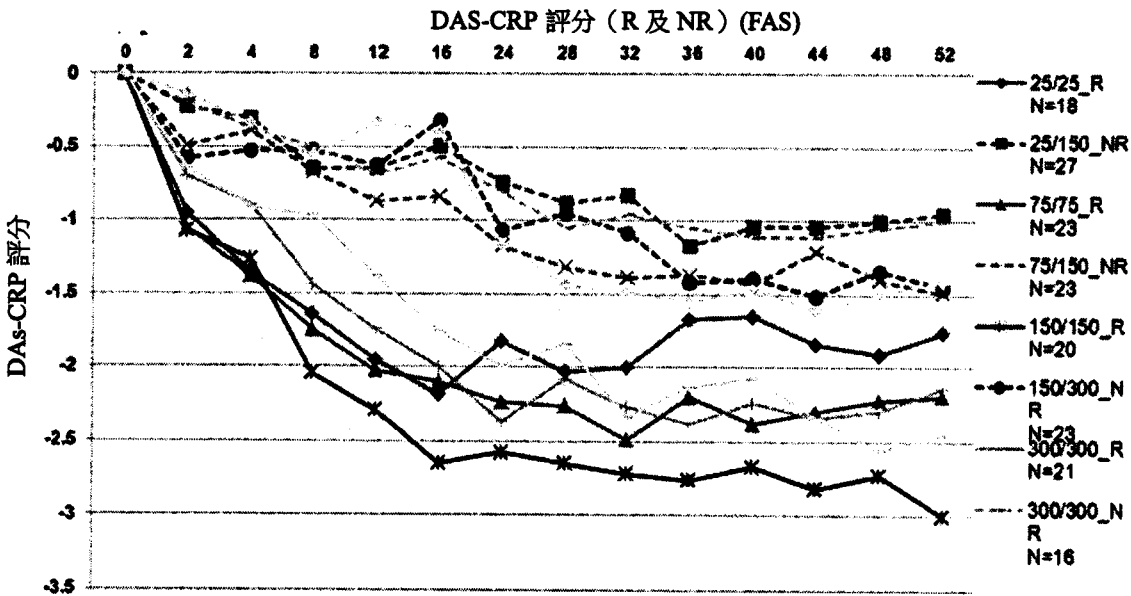


圖 5B

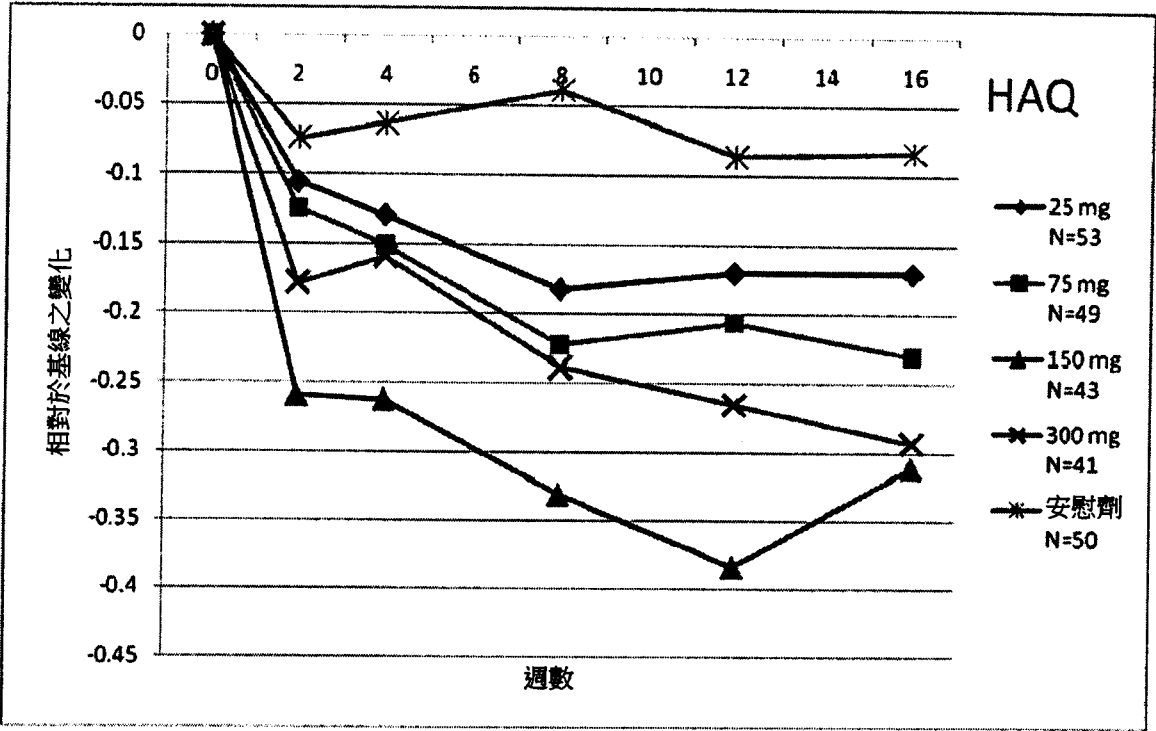


圖 6A

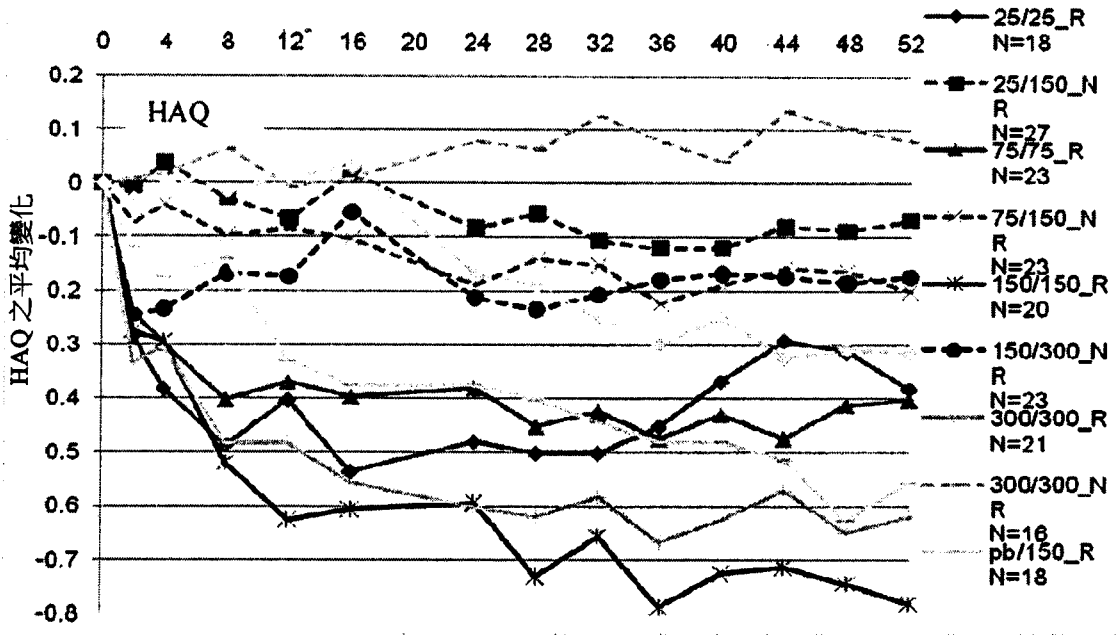


圖 6B

(亦即，早期RA)處方DMARD(最經常為胺甲蝶呤(methotrexate)(MTX))。若疼痛及滑膜炎持續(尤其若功能受損)，則開始MTX療法，且可添加其他DMARD(具有或無類固醇)以達成疾病控制。不幸的是，僅約2/3患者對DMARD有反應，且DMARD僅部分控制已確立之RA疾病。在經5-20% DMARD治療之RA患者中，即使獲得緩解或達成緩解之臨床改進，放射性進展仍繼續。DMARD亦具有許多限制其長期使用之不良作用(例如，肝損傷、骨髓抑制及嚴重肺感染)。

由於反應不足及與長期DMARD治療相關之危險，已引入生物製劑作為二線RA治療。一般而言，抗TNF藥劑(Cimzia®、Enbrel®、Humira®、Remicade®、Simponi®)係用於DMARD無效及DMARD不足反應者患者中之首批生物製劑，且TNF抑制劑經常與MTX(或另一DMARD)組合以強烈治療已確立之RA。不幸的是，患有已確立之RA之30%至40%患者對TNF- α 拮抗劑無反應且最初有反應之患者大多數未達成完全緩解或隨時間而失去反應。已提高對慢性生物治療之短期及長期耐受性及安全性之關注，最顯著地嚴重感染(例如結核感染)之復活、肝毒性、增大心血管疾病、去髓鞘病況之誘導(或加劇)及由於TNF- α 拮抗作用而惡性腫瘤之發病率增大。M. Khraishi (2009) J. Rheumatol Suppl. 82:25-32；Salliot等人(2009) Ann. Rheum. Dis. 68:25-32。然而，通常繼續TNF抑制劑直至其無效或產生不良事件，此時臨床醫師可轉換為不同TNF抑制劑或具有不同作用機制之生物劑(例如，Kineret® [IL-1R拮抗劑]、MabThera® [CD20拮抗劑]、Orencia® [CTLA4融合蛋白]或Actemra® [IL-6受體拮抗劑])。Scott等人(2010) The Lancet 376:1095-1108。

由於伴隨當前RA療法之上述問題，業內需要研發用於RA患者之新治療。

【發明內容】

申請專利範圍

1. 一種IL-17抗體之用途，其係用於製備治療牛皮癬性關節炎(PsA)之藥物，其中該藥物係用於：
 - a) 皮下投與患有PsA之患者五劑約150 mg至約300 mg之IL-17抗體，每週遞送五劑中之一劑；且
 - b) 其後，自根據步驟(a)第五劑皮下劑量後一個月開始，每月皮下投與該患者約150 mg至約300 mg之IL-17抗體之劑量，其中該IL-17抗體包含：
 - i) 包含該示於SEQ ID NO:8之胺基酸序列的免疫球蛋白V_H結構域及包含該示於SEQ ID NO:10之胺基酸序列的免疫球蛋白V_L結構域；
 - ii) 包含該等示於SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3之超變區的免疫球蛋白V_H結構域及包含該等示於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之超變區的免疫球蛋白V_L結構域；或
 - iii) 包含該等示於SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13之超變區的免疫球蛋白V_H結構域及包含該等示於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之超變區的免疫球蛋白V_L結構域。
2. 如請求項1之用途，其中該IL-17抗體係於第0、1、2、3、4及8週期間及其後每月皮下投與該患者約150 mg至約300 mg之劑量。
3. 如請求項2之用途，其中所有根據步驟(a)之劑量及所有根據步驟(b)之劑量為約150 mg。
4. 如請求項2之用途，其中所有根據步驟(a)之劑量及所有根據步驟(b)之劑量為約300 mg。

5. 如請求項2之用途，其中該患者患有共存(co-existing)之牛皮癬。
6. 如請求項2之用途，其中該患者患有活動性PsA。
7. 如請求項2之用途，其中該患者為緩解疾病之抗風濕性藥物(DMARD)治療無效或TNF治療無效。
8. 如請求項2之用途，進一步包含投與該患者DMARD。
9. 如請求項8之用途，其中該DMARD為胺甲蝶呤(methotrexate)。
10. 如請求項9之用途，其中該藥物進一步包含胺甲蝶呤或與其併用。
11. 如請求項1至10中任一項之用途，其中該IL-17抗體係西庫肯單抗(secukinumab)。
12. 一種西庫肯單抗(secukinumab)之用途，其係用於製備治療活動性牛皮癬性關節炎(PsA)之藥物，其中該藥物係用於於第0、1、2及3週以皮下注射投與需要之患者約150 mg至約300 mg之西庫肯單抗，之後從第4週開始每月一次之劑量投與。
13. 如請求項12之用途，其中西庫肯單抗以凍乾粉劑提供，與適宜水性載劑重構(reconstitution)至150 mg/ml。
14. 如請求項12之用途，其中西庫肯單抗係在含有約150 mg/ml西庫肯單抗之皮下劑型中。
15. 如請求項14之用途，其中該皮下劑型係為預填充注射器或自動注射器。
16. 如請求項15之用途，其中西庫肯單抗係在含有一或多個緩衝劑、穩定劑及增溶劑之液體調配物中，且其中該液體調配物係分佈於預填充注射器或自動注射器中。

【代表圖】

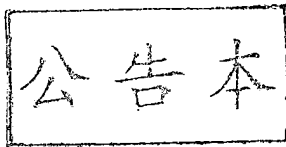
【本案指定代表圖】：第（2A）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

（無元件符號說明）

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）



發明摘要

107年3月14日更正替換頁

※ 申請案號：104103341

※ 申請日：104年11月4日

※IPC 分類：C07K; A61K

【發明名稱】

IL-17抗體用於製備治療牛皮癬性關節炎之藥物之用途

USES OF IL-17 ANTIBODIES IN THE MANUFACTURE OF
MEDICAMENTS FOR TREATING PSORIATIC ARTHRITIS

【中文】

本揭示內容係關於用於治療發炎性關節炎患者，例如類風濕性關節炎(RA)患者，例如高風險RA患者之新穎療程，該療程係利用治療有效量之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，例如西庫肯單抗(secukinumab))或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)。

【英文】

The disclosure relates to novel regimens for treating an inflammatory arthritis, e.g., rheumatoid arthritis (RA) patients, e.g., high risk RA patients, which employ a therapeutically effective amount of an IL-17 antagonist, e.g., IL-17 binding molecule (e.g., IL-17 antibody or antigen binding fragment thereof, e.g., secukinumab) or IL-17 receptor binding molecule (e.g., IL-17 antibody or antigen binding fragment thereof).

發明專利說明書

107年3月14日修正替換頁

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

IL-17抗體用於製備治療牛皮癬性關節炎之藥物之用途

USES OF IL-17 ANTIBODIES IN THE MANUFACTURE OF
MEDICAMENTS FOR TREATING PSORIATIC ARTHRITIS

【技術領域】

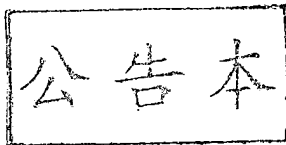
本揭示內容係關於用於治療類風濕性關節炎之新穎方法，其利用治療有效量之IL-17結合分子，例如IL-17抗體，例如AIN457抗體(亦稱作「西庫肯單抗」)。

本揭示內容主張對2010年11月5日提出申請之美國臨時專利申請案第61/410,533號之優先權，其全部揭示內容皆以引用方式併入本文中。

【先前技術】

類風濕性關節炎(RA)係一種病源未知之慢性、發炎性、全身性自體免疫性疾病。其特徵在於對稱滑膜炎導致軟骨損傷及關節破壞且可由多種關節外表現複雜化。由於存在自身抗體(例如類風濕因子(RF)及抗瓜胺酸蛋白抗體(ACPA))，故將RA視為自體免疫性疾病。RA通常係在已確立之RA中觀察到功能狀態衰退、顯著發病率及過早死亡率的進行性疾病。該疾病可發生於任何年齡，其中峰值發病率在四十歲與六十歲之間。長期RA治療之目標係疾病緩解。

緩解疾病之抗風濕性藥物(DMARD)(藉由用途及慣例分組之不均勻集合)係用於RA患者之一線治療。DMARD用於減輕關節腫脹及疼痛、減少急性期標記、限制關節損傷之進展及改進關節功能。通常在已確立之RA中觀察到之侵蝕性疾病及畸形發育之前，根據疾病診斷



發明摘要

107年3月14日更正替換頁

※ 申請案號：104103341

※ 申請日：104年11月4日

※IPC 分類：C07K; A61K

【發明名稱】

IL-17抗體用於製備治療牛皮癬性關節炎之藥物之用途

USES OF IL-17 ANTIBODIES IN THE MANUFACTURE OF
MEDICAMENTS FOR TREATING PSORIATIC ARTHRITIS

【中文】

本揭示內容係關於用於治療發炎性關節炎患者，例如類風濕性關節炎(RA)患者，例如高風險RA患者之新穎療程，該療程係利用治療有效量之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，例如西庫肯單抗(secukinumab))或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)。

【英文】

The disclosure relates to novel regimens for treating an inflammatory arthritis, e.g., rheumatoid arthritis (RA) patients, e.g., high risk RA patients, which employ a therapeutically effective amount of an IL-17 antagonist, e.g., IL-17 binding molecule (e.g., IL-17 antibody or antigen binding fragment thereof, e.g., secukinumab) or IL-17 receptor binding molecule (e.g., IL-17 antibody or antigen binding fragment thereof).