



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116059350 A

(43) 申请公布日 2023. 05. 05

(21) 申请号 202211252125.4

(22) 申请日 2016.10.26

(30) 优先权数据

62/246,989 2015.10.27 US

62/303,230 2016.03.03 US

62/346,826 2016.06.07 US

62/405,546 2016.10.07 US

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 张小勇

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201680062741.X 2016.10.26

(71) 申请人 UCB生物制药有限责任公司

地址 比利时布鲁塞尔

(72) 发明人 S·格拉特 L·伊欧奈斯库

M·琼斯 R·奥利弗 S·G·肖

F·斯特里麦诺普洛

V·P·K·瓦佳赫

权利要求书1页 说明书55页

序列表(电子公布) 附图32页

(54) 发明名称

使用抗-IL-17A/F抗体的治疗方法

(57) 摘要

本发明涉及对IL-17A和IL-17F两者的抗原决定簇具有特异性的抗体分子在治疗皮肤病和风湿病,例如银屑病、银屑病关节炎和轴性脊柱关节炎中的治疗用途。

1. 一种治疗人的银屑病关节炎的方法,包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。

2. 权利要求1的方法,其中所述抗体特异性结合人IL-17F的表位,所述表位包含选自SEQ ID NO:27的ARG47、ARG73、LEU75和ILE86的一个或多个残基。

3. 权利要求1的方法,其中所述抗体特异性结合人IL-17A的表位,所述表位包含选自SEQ ID NO:28的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54和ASP84的一个或多个残基。

4. 权利要求1的方法,其中所述抗体与人IL-17A、人IL-17F或IL-17A/F异二聚体上中和抗体的相同表位结合,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链。

5. 权利要求1的方法,其中所述抗体交叉阻断中和抗体,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链并且结合人IL-17A和人IL-17F。

6. 权利要求1的方法,其中所述抗体包含轻链可变结构域和重链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10中给出的序列。

7. 权利要求1的方法,其中所述抗体是bimekizumab。

8. 权利要求1至7中任一项的方法,其中所述抗体作为药物组合物施用。

9. 权利要求1至8中任一项的方法,其中所述抗体皮下施用。

10. 权利要求1至8中任一项的方法,其中所述抗体静脉内施用。

使用抗-IL-17A/F抗体的治疗方法

[0001] 本申请是CN201680062741.X的分案申请。

技术领域

[0002] 本申请涉及对IL-17A和IL-17F的抗原决定簇具有特异性的抗体分子,以及抗体分子的治疗用途。

[0003] 背景

[0004] 白细胞介素17(IL-17),也称为CTLA-8或IL-17A,是促炎细胞因子,其刺激来自各种非免疫细胞的各种其他细胞因子的分泌。IL-17A能够诱导贴壁细胞如成纤维细胞、角质形成细胞、上皮细胞和内皮细胞的IL-6、IL-8、PGE₂、MCP-1和G-CSF的分泌,并且还能够诱导ICAM-1表面表达、T细胞的增殖以及当在照射的成纤维细胞存在下共培养时,CD34⁺人祖细胞向嗜中性粒细胞的生长和分化(Fossiez等,1998,Int.Rev.Immunol.16,541-551)。IL-17A主要由活化的记忆T细胞产生,并通过与遍在分布的细胞表面受体(IL-17R)结合而起作用(Yao等,1997,Cytokine,9,794-800)。它也可以通过与IL-17RA和IL-17RC的复合物结合起作用(Toy等,2006,J.Immunol.177(11);36-39)。称为“TH17细胞”的产生IL-17的T细胞涉及某些癌症的发病机理(Weaver等,2006,Immunity,24,677-688;Langowski等,2006,442,461-465;Iwakura和Ishigame,2006,J.Clin.Invest.116,5,1218-1222)。

[0005] 已经鉴定出许多IL-17同源物,它们在调节炎症反应中具有相似和不同的作用。对于IL-17细胞因子/受体家族的综述参见Dumont,2003,Expert Opin.Ther.Patents,13,287-30。一种这样的同源物是IL-17F,也被称为IL-24和ML-1,已经报道其与IL-17A约55%相同,并被认为是与IL-17A共享相同的受体(Kolls和Linden 2004,Immunity,21,467-476;Hymowitz等人,2001,EMBO J.20(19),5332-5341;Kuestner等人,2007,Journal of Immunology,179,5462-5473)。尽管IL-17A的单个信号分子比IL-17F的信号分子更有效,但IL-17F与其他分子的合作具有更大的影响。例如,当IL-17F与TNF α 一起添加到RA滑膜细胞时,有效炎症途径的诱导与用IL-17A和TNF α 观察到的反应相似。(Hot等,2011,Ann.Rheumatic Dis.,70,341-348。)

[0006] IL-17A和IL-17F以同型二聚体表达,但也可以表达为IL-17A/F异源二聚体(Wright等.2008,J.Immunol.181:2799-2805)。IL-17A和F通过受体IL-17R、IL-17RC或IL-17RA/RC受体复合物传递信号(Gaffen 2008,Cytokine.43:402-407)。

[0007] IL-17A和IL-17F与皮肤病和风湿病有关。此类皮肤病包括但不限于银屑病,特应性皮炎,盘状红斑狼疮,斑秃,自身免疫性荨麻疹,大疱性类天疱疮,疱疹样皮炎,化脓性汗腺炎,线性IgA皮肤病,硬斑病,寻常型天疱疮和坏疽性脓皮病。这些风湿病包括银屑病关节炎,包括强直性脊柱炎的轴性脊柱关节炎,系统性红斑狼疮(SLE),类风湿性关节炎,血管炎,干燥综合征(腺外),青少年特发性关节炎,肉芽肿病,白塞病(皮肤粘膜),抗磷脂综合征,巨细胞动脉炎,硬皮病,结节性多动脉炎,白塞病(血栓形成)和Takayasu病。

[0008] 银屑病关节炎是一种影响关节和皮肤的炎症。随着时间的推移,它会导致严重的关节损伤和残疾,并且可能涉及银屑病中看到的皮肤和指甲异常。(Schett等,2011,

Arthritis Research and Therapy,13Suppl.1:S4)。银屑病性关节炎可能难以与其他形式的关节炎区分开,特别是当皮肤变化最小或不存在时。银屑病关节炎患者常常以比一般人群更高的频率经历许多其他疾病,包括自身免疫病症,例如虹膜炎/葡萄膜炎(眼睛的肿胀和刺激)和炎性肠病(IBD)以及心血管疾病和骨质疏松症。

[0009] 银屑病关节炎可以对患者生活的许多方面产生负面影响,给患者带来痛苦、身体机能和疲劳的负担,以及心理、情绪和社会福祉以及整体健康相关生活质量的下降。(Husted等,2001,Arthritis Care and Research,45:151-8;Picchianti-Diamani等,2010,Qual.Life Res.,19:821-6)。研究表明健康相关生活质量(HRQo1)的许多方面在银屑病关节炎和类风湿性关节炎患者中受到相似程度的影响。(Husted等,2001,Arthritis Care and Research,45:151-8)。在直接成本(药物花费,医院护理,非正式护理和非处方药物)和间接成本(与工作中生产力损失相关的成本)方面,银屑病关节炎与相当大的经济负担相关。(Ackermann&Kavanaugh,2008,Pharmacoeconomics,26(2):121-9)。

[0010] 银屑病关节炎可以在患有皮肤炎性疾病的人中发展(Shbeeb等,2000,J Rheumatol.,27:1247-50)。银屑病发病后,患者通常会发生银屑病性关节炎。(Gladman等,2006,风湿性疾病年鉴,65(增刊III):iii12-iii24)。银屑病关节炎患者的平均诊断年龄为41岁,男性通常诊断年龄较低(20-39岁),女性(40-59岁)。(Shbeeb等,2000,J Rheumatol.,27:1247-50)。每100,000人中有3至8人最近被诊断为银屑病关节炎。(Gladman等,2005,风湿性疾病年鉴,64(Suppl II):ii14-ii17)。

[0011] 某些基因与银屑病性关节炎有关,特别是HLA-B27(人白细胞抗原)基因,该基因存在于大约50%的银屑病关节炎患者中,而在西欧一般人群仅为3-18%。(Gladman等,2005,Annals of the Rheumatic Diseases,64(Suppl II):ii14-ii17;Salvarani&Fries,2009,World J.Gastroenterol.,15(20):2449-55。)

[0012] 但是,环境因素也可能导致疾病发作。与银屑病性关节炎有关的风险因素包括:涉及头皮的银屑病,臀间区域,超过3个受影响部位,指甲营养不良,最近的口腔溃疡和导致医疗护理的创伤。(Ogdie&Gelfand,2010,Arch.Dermatol.146(7):785-8;Pattison等,2008,Ann.Rheum.Dis.,67(5):672-6)

[0013] 银屑病、银屑病性关节炎和肥胖之间有很强的关联。(Russolillo等,2013,J.Rheumatol.,52:62-67)。在80%的银屑病性关节炎病例中,银屑病出现后出现关节炎。

[0014] 银屑病性关节炎的症状包括但不限于:一个或多个关节的僵硬、疼痛、压痛、肿胀和跳动,通常在手或脚中,但有时在手腕、脚踝、膝盖或腰部;肿胀的手指或脚趾,其可能导致“香肠状”外观(指趾炎);移动能力降低;指甲改变,例如从甲床凹陷或分离,引起功能障碍、疼痛和情绪困扰;眼睛发红和疼痛(葡萄膜炎);疲劳和晨僵(在受影响的关节中);肌腱压痛、疼痛和肿胀(肌腱骨止点炎症);银屑病性关节炎可能影响少数关节(少关节炎)或许多关节(多关节炎)和/或脊柱。

[0015] 患有银屑病关节炎症状的人,特别是那些患有银屑病或银屑病性关节炎家族史的人,需要看专科医生(如风湿病科医生),因为他们的关节问题可能与其他形式的关节炎(如类风湿性关节炎,痛风和反应性关节炎)中所见的相似。(Conaghan&Coates,2009,The Practitioner,253(1724):15-18。)。诊断基于症状、病史、体格检查、血液检查结果和X射线。(Conaghan&Coates,2009,The Practitioner,253(1724):15-18。)

[0016] 通常用非甾体抗炎药 (NSAID)、低剂量的口服类固醇或类固醇注射到疼痛的关节中治疗轻度银屑病关节炎病例。(Mease, 2011, Ann. Rheum. Dis., 70 (Suppl 1): i77-184)。更严重的银屑病关节炎通常用缓解疾病的抗风湿药物 (DMARDs) 治疗。(Weger, 2010, British Journal of Pharmacology, 160: 810-20。)最近, 包含抗肿瘤坏死因子 α 抗体 (TNF α 阻断剂) 的生物制剂已经可用。(Weger, 2010, British Journal of Pharmacology, 160: 810-20)。临床证据表明, 在用 TNF 抑制剂治疗的患者中有 64% 获得最小的疾病活性, 这意味着相当一部分患者 (36%) 甚至没有达到这个目标。(Haddad A 等, Arthritis Care Res. 2015; 67, 842-7)。

[0017] 一些受试者对先前已知的治疗没有反应, 没有维持临床反应 (定义为达到美国风湿病学会的 20% 反应标准 (“ACR20”)), 或者对这些药物有禁忌症或不耐受。可用于银屑病关节炎的具有替代作用机制有效的药物将改善患者的治疗, 特别是那些因安全性或耐受性原因未能从 TNF 受体抑制剂药物中获益、对 TNF 受体抑制剂药物失效或不能使用 TNF 受体抑制剂药物的患者。(Mease P, Curr Opin Rheumatol. 2015, 27: 127-33)。因为 ACR 评分是衡量症状诸如与银屑病关节炎和类风湿性关节炎相关联的关节效应的量表, 所以 ACR 评分的改善与银屑病关节炎和类风湿性关节炎的治疗相关。

[0018] 在了解银屑病关节炎的免疫发病机制方面的突破已经导致了除 TNF 抑制剂以外的新疗法。这些疗法在 Sritheran and Ying Leung, Ther. Adv. Musculoskel. Dis., 2015, 7 (5), 173-186) 中进行了综述。本文的表 1 列出了各种疗法的 ACR 和 PASI 评分。

[0019] 抑制 IL-17 和 IL-23 的药物已证明对银屑病有显著益处, 并且新兴研究也显示在银屑病关节炎和强直性脊柱炎中的益处。(Mease P, Curr Opin Rheumatol 2015, 27: 127-33)。正在开发针对 IL-17A 的生物疗法, 包括目前处于银屑病关节炎的 III 期临床试验中的抗 IL-17A 抗体 secukinumab 和 ixekizumab。在 Mease 等人, 2015, N Engl J Med, 373, 14, 1329-1339 中描述了 secukinumab 在银屑病关节炎中的 II 期临床研究的结果, 并且在 Baeten 等人, N. Engl. J. Med, 2015, 373 (26), 2534-48 中描述了 secukinumab 在强直性脊柱炎中强直性脊柱炎。在 Mease 等, 2015, ACR Abstract number 977 中描述了 ixekizumab 在银屑病关节炎中的 III 期临床研究的结果。Brodalumab 是抗 IL-17RA 单克隆抗体, 其通过靶向 IL-17RA 阻断 IL-17A、IL-17F 和 IL-17E (IL-25) 活性。Mease 等, 2015, N Engl J Med, 370, 24, 2295-2306 中描述了 brodalumab 在银屑病关节炎中的 II 期临床研究的结果。目前 24 周治疗的疗效对于 ACR20、ACR50 和 ACR70 分别为约 60%、40% 和 20%, 以及 PASI 75 的约 65% (Sritheran and Ying Leung, Ther. Adv. Musculoskel. Dis., 2015, 7 (5), 173-186 中的表 1)。

[0020] 发明概述

[0021] 本发明涉及对 IL-17A 和 IL-17F 两者的抗原决定簇具有特异性的抗体分子, 抗体分子在治疗皮肤病和风湿病 (例如银屑病关节炎) 中的治疗用途, 以及用于产生所述抗体分子的方法。在一个实例中, 本发明的抗体可用于治疗皮肤病 (例如但不限于银屑病, 特应性皮炎, 盘状红斑狼疮, 斑秃, 自身免疫性荨麻疹, 大疱性类天疱疮, 疱疹样皮炎, 化脓性汗腺炎, 线性 IgA 皮肤病, 硬斑病, 寻常型天疱疮和脓疱病) 和/或风湿病 (例如但不限于银屑病性关节炎, 包括非放射学轴性脊柱关节炎和强直性脊柱炎的轴性脊柱关节炎, 系统性红斑狼疮 (SLE), 类风湿性关节炎, 血管炎, 干燥综合征 (extraglandular), 青少年特发性关节炎, 肉芽肿病, 白塞氏病 (皮肤粘膜), 抗磷脂综合征, 巨细胞动脉炎, 硬皮病, 结节性多动脉炎, 白塞

氏病(血栓形成)和Takayasu病)。在一个实例中,本发明的抗体可用于治疗银屑病性关节炎。结合IL-17A和IL-17F的中和抗体(如bimekizumab)可以提供比现有银屑病关节炎疗法显著的改善,无论是临床效果的速度还是幅度。例如,它们可以在第8周时介导相当或甚至改善的临床评分。合适的临床评分包括针对关节的美国风湿病学会(“ACR”)20/50/70反应和针对皮肤的银屑病的临床特征,银屑病面积和严重性指数(“PASI”)50/75/90反应。例如,这些抗体可能会使在第8周或第12周达到ACR20,ACR50,ACR70和PASI75的患者数量分别增加至大于60%,40%,20%和65%(平均反应率)。它们甚至有可能在第8周或第12周时将达到ACR20,ACR50,ACR70和PASI75的患者数量分别增加到60-95%,40-60%,20-40%和80-100%。例如,这些可能分别是80%,60%,40%和接近90%或接近100%。如本文所述的在施用抗体的受试者中实现有益反应的速度也是显著的。例如,在各种实施方案中,受试者在第一次施用的四周内(例如,三周内或两周内)达到ACR20或ACR50(或PASI20或PASI50)。另外,在各种实施方案中,对本文所述方法的有益反应可以持续非常长的时间段。例如,施用三次剂量的本文所述的抗IL-17A/F抗体(例如在第0、21和42天)的受试者具有持续至第20周的几乎最大反应。因此,在各个方面,本文所述的方法可以实现在受试者中在第8周或第12周的生物反应在第20周减少不超过10%,不超过20%,不超过30%,不超过40%或不超过50%。在一个实例中,本发明的抗体可用于治疗下文列出的银屑病关节炎的任何症状,包括但不限于指趾炎,肌腱骨止点炎症,指甲营养不良,皮肤表现;外周关节炎的体征和症状;轴性疾病和疾病的结构进展。在一个实例中,本发明的抗体可用于预防银屑病患者中银屑病关节炎或其他病症的发展。

[0022] 本发明进一步提供了根据本发明的抗体分子在制备用于治疗或预防由IL-17A和/或IL-17F介导的或与IL-17A和/或IL-17F水平升高相关的病理病症的药物中的用途。优选地,病理病症可以是本文描述的医学适应症之一。在一个实施方案中,病理病症可以包括银屑病关节炎。在其他实施方案中,病理性病症可以包括银屑病,类风湿性关节炎和/或关节炎。在各种实施方案中,病理性病症是强直性脊柱炎。在各种实施方式中,病理性疾病是轴性脊柱关节炎或非射线轴性脊柱关节炎。

[0023] 本发明的抗体分子可用于希望减少人体或动物体中IL-17A和/或IL-17F的作用的任何治疗。IL-17A和/或IL-17F可能在体内循环,或者可能以不希望的高水平存在,位于身体特定部位,例如炎症部位。

[0024] 在一个实施方案中,本发明提供了治疗患有由IL-17A和/或IL-17F介导的疾病或处于患有该疾病的风险的人或动物受试者的方法,该方法包括给受试者施用有效量的本发明的抗体分子。

[0025] 在一个实施方案中,本发明还提供了本发明的抗体分子,特别是结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体,用于治疗患有由IL-17A和/或IL-17F介导的疾病或处于患有该疾病的风险的人或动物受试者。优选地,病理病症可以是本文描述的医学适应症之一。在一个实施方案中,病理病症可以包括银屑病关节炎。在其他实施方案中,病理性病症可以包括银屑病,类风湿性关节炎和/或关节炎。在一个实施方案中,病理性病症可以包括强直性脊柱炎。在一个实施方案中,病理性病症可以包括轴性脊柱关节炎或非射线轴性脊柱关节炎。

[0026] 因此,在一个实施方案中,本发明提供了本发明的抗体分子,特别是结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体,用于治疗银屑病关节炎,银屑病,类风湿性关节炎,关节炎,轴性脊

柱关节炎,强直性脊柱炎或非放射学轴性脊柱关节炎。

[0027] “银屑病”包括病症或病症的皮肤相关组分(即症状),例如但不限于斑块状银屑病,脓疱性银屑病,泛发性脓疱性银屑病,足底银屑病,头皮银屑病,滴虫性银屑病,红皮病性银屑病,反转性银屑病,连续性皮肤炎,SAPHO(滑膜炎,痤疮,脓疱病,骨质增生和骨质炎)综合征,化脓性汗腺炎和DITRA(IL-36受体[IL-36R]拮抗剂缺乏)/DIRA(白细胞介素1(IL-1)受体拮抗剂缺乏)。银屑病的严重程度可以变化,并且可以选自例如轻度,轻度至中度,中度,重度和中度至重度银屑病。

[0028] 根据本发明的抗体分子还可以用于诊断,例如在涉及IL-17A和/或IL-17F的疾病状态的体内诊断和成像中。

[0029] 本发明提供了一种治疗人银屑病关节炎的方法,包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。在一个实施方案中,抗体特异性结合人IL-17F的表位,该表位包含选自SEQ ID NO:27的ARG47、ARG73、LEU75和ILE86的一个或多个残基。在相同或不同的实施方案中,结合人IL-17A的表位,所述表位包含选自SEQ ID NO:28的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54和ASP84的一个或多个残基。在各种实施方案中,抗体与人IL-17A、人IL-17F或IL-17A/F异二聚体上中和抗体的相同表位结合,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链。任选地,抗体交叉阻断中和抗体,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链并且结合人IL-17A和人IL-17F。在各种实施方案中,抗体包含轻链可变结构域和重链可变结构域,其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10中给出的序列。在一个方面,抗体是bimekizumab。任选地,抗体作为药物组合物施用。在各种实施方案中,抗体皮下或静脉内施用。

[0030] 在治疗人的银屑病关节炎的方法的任何实施方案中,包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤,所述人任选地具有成人发病银屑病关节炎。任选地,人至少18岁和/或在施用抗体之前至少六个月被诊断。还可选地,基于CASPAR标准诊断人。在上述任何实施方案中,人具有活动性关节炎。这通常被定义为 ≥ 3 个压痛和 ≥ 3 个肿胀关节。患者可能有共存或伴随的银屑病和/或银屑病病史。例如,人任选具有活性银屑病病变或银屑病病变史。

[0031] 在治疗人的银屑病关节炎,银屑病,类风湿性关节炎或轴性脊柱炎(包括强直性脊柱炎和非放射性脊柱炎)的方法的任何实施方案中,包括给人施用本文所述的结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体,抗体可作为单一疗法施用。

[0032] 在治疗银屑病性关节炎,银屑病,类风湿性关节炎或轴性脊椎炎(包括强直性脊柱炎和非放射性脊柱炎)的方法的任何实施方案中,所述方法包括给人施用本文所述的结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体,所述人任选地是未经生物免疫的,即先前未用生物学试剂例如TNF- α 抑制剂如抗-TNF抗体治疗。

[0033] 在治疗人的银屑病关节炎的方法的任何实施方案中,包括给人施用本文所述的结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤,所述人任选地对至少一种非生物疾病修饰抗风湿药(“DMARD”)和/或一种或多种批准的生物DMARD(例如TNF抑制剂,例如抗TNF抗体,实例包括英夫利昔单抗或阿达木单抗,或可溶性TNF受体,例如依那西普)反应不足。非生物DMARD的实例包括柳氮磺胺吡啶,甲氨蝶呤,环孢素,氢氯喹,硫唑嘌呤和来氟米特。任选地,

人对至少一种非甾体抗炎药 (NSAID) 的反应不足。合适的NSAID的实例包括但不限于丙酸衍生物, 乙酸衍生物, 烯醇酸衍生物, 芬那酸衍生物, cox抑制剂, 布洛芬, 非诺洛芬和阿司匹林。

[0034] 本发明还提供了在用甲氨蝶呤或其他非生物DMARD(例如来氟米特)或非甾体抗炎药 (NSAID) 和/或类固醇同时治疗的人中治疗银屑病关节炎的方法, 包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体。在各种实施方案中, 抗体特异性结合人IL-17F的表位, 所述表位包含选自SEQ ID NO:27的ARG47、ARG73、LEU75和ILE86的一个或多个残基。在相同或不同的实施方案中, 抗体特异性结合人IL-17A的表位, 所述表位包含选自SEQ ID NO:28的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54和ASP84中的一个或多个残基。任选地, 抗体与人IL-17A、人IL-17F或IL-17A/F异二聚体上中和抗体的相同表位结合, 所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链。任选地, 抗体交叉阻断中和抗体, 所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链并且结合人IL-17A和人IL-17F。在该方法的各个方面, 抗体包含轻链可变结构域和重链可变结构域, 其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10中给出的序列。在一个优选的实施方案中, 抗体是bimekizumab。抗体可以作为药物组合物施用。该抗体任选地皮下或静脉内施用。

[0035] 本发明包括治疗人的银屑病关节炎的方法, 包括给人施用治疗有效量的结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。在各个方面, 抗体特异性结合人IL-17F的表位, 该表位包含选自SEQ ID NO:27的ARG47、ARG73、LEU75和ILE86的一个或多个残基。在相同或不同的方面, 抗体特异性结合人IL-17A的表位, 所述表位包含选自SEQ ID NO:28的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54和ASP84中的一个或多个残基。任选地, 抗体与人IL-17A、人IL-17F或IL-17A/F异二聚体上中和抗体的相同表位结合, 所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链。各种实施方案中, 抗体交叉阻断中和抗体, 所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链并且结合人IL-17A和人IL-17F。在各种实施方案中, 抗体包含轻链可变结构域和重链可变结构域, 其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10给出的序列。在一个优选的实施方案中, 抗体是bimekizumab。抗体任选作为药物组合物施用。抗体可以皮下或静脉内施用。

[0036] 本发明的一个实施方案包括治疗人患者的银屑病关节炎的方法, 所述方法包括向患者施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤, 所述中和抗体的量在需要治疗的患者群体中有效提供第8周或第12周的ACR20反应, 第8周或第12周的ACR50反应, 或第8周或第12周的ACR70反应。例如, 施用的量有效地在患者群体中提供在第8周或第12周的ACR50反应, 或第8周或第12周的ACR70反应。在一个优选的方面, 该量有效地在患者群体中提供第8周或第12周的ACR70反应。备选地或另外地, 中和抗体的施用量有效提供第8周或第12周的PASI50反应, 第8周或第12周的PASI75反应或第8周或第12周的PASI90反应, 例如在患者群体中有效提供第8周或第12周的PASI75反应或第8周或第12周的PASI90反应。在优选的方面, 中和抗体的施用量在患者群体中有效提供第8周或第12周的PASI90反应或PASI100反应。通常, 反应持续到使得ACR50, ACR70和/或PASI反应可以维持到第16、20、24周或更晚。在各个方面, 抗体特异性结合人IL-17F的表位, 所述表位包含选自SEQ ID NO:27的ARG47、

ARG73、LEU75和ILE86的一个或多个残基和/或特异性结合人IL-17A的表位所述表位包含选自SEQ ID NO:28的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54和ASP84的一个或多个残基。在各个方面,所述抗体与人IL-17A、人IL-17F或IL-17A/F异二聚体上中和抗体的相同表位结合,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链。在各个方面中,抗体交叉阻断中和抗体,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链并且结合人IL-17A和人IL-17F。任选地,抗体包含轻链可变结构域和重链可变结构域,其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10中给出的序列。在一个优选的方面,抗体是bimekizumab。抗体任选作为药物组合物施用。抗体可以皮下或静脉内施用。

[0037] 本发明进一步提供了减轻人银屑病的的方法,包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。在不同的实施方案中,银屑病是斑块状银屑病。在各种实施方案中,银屑病是轻度至中度斑块状银屑病。在各种实施方案中,银屑病是中度至重度斑块状银屑病。任选地通过PASI标准测量斑块状银屑病的减轻。在各种实施方案中,抗体特异性结合人IL-17F的表位,该表位包含选自SEQ ID NO:27的ARG47、ARG73、LEU75和ILE86的一个或多个残基。可选地或另外地,抗体特异性结合人IL-17A的表位,所述表位包含选自SEQ ID NO:28的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54和ASP84的一个或多个残基。在各个方面,抗体与人IL-17A、人IL-17F或IL-17A/F异二聚体上中和抗体的相同表位结合,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链。任选地,抗体交叉阻断中和抗体,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链并且结合人IL-17A和人IL-17F。在各种实施方案中,抗体包含轻链可变结构域和重链可变结构域,其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10中给出的序列。在一个优选的方面,抗体是bimekizumab。抗体可以作为药物组合物施用。该抗体任选地皮下或静脉内施用。在一个或多个实施方案中,使用本发明方法治疗的银屑病可以选自斑块状银屑病,脓疱性银屑病,泛发性脓疱型银屑病,足底癣,指甲型银屑病,头皮型银屑病,谷氨酸型银屑病,红皮病型银屑病,反转型银屑病。

[0038] 本发明还包括治疗人银屑病的方法,其包括给人施用治疗有效量的结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。

[0039] 本发明进一步提供了治疗人患者的银屑病的方法,其包括给患者施用合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤,所述中和抗体的量在需要治疗的患者群体中有效提供第8周或第12周的PASI75反应,或第12周,或第8周或第12周的PASI90反应。在优选的方面,中和抗体以在患者群体中在第8周或第12周时有效提供PASI75反应或PASI90反应的量施用。在各个方面,抗体特异性结合人IL-17F的表位,所述表位包含选自SEQ ID NO:27的ARG47、ARG73、LEU75和ILE86的一个或多个残基和/或特异性结合人IL-17A的表位所述表位包含选自SEQ ID NO:28的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54和ASP84的一个或多个残基。在各个方面,所述抗体与人IL-17A、人IL-17F或IL-17A/F异二聚体上中和抗体的相同表位结合,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链。在各个方面中,抗体交叉阻断中和抗体,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链并且结合人IL-17A和人IL-17F。任选地,抗体包含轻链可变结构域和重链可变结构域,其中轻链可变结构域包含

SEQ ID NO:10中给出的序列。在一个优选的方面,抗体是bimekizumab。抗体任选作为药物组合物施用。抗体可以皮下或静脉内施用。

[0040] 治疗银屑病的方法任选地包括给人施用负荷剂量的中和抗体,随后施用至少一种维持剂量的抗体。在各种实施方案中,负荷剂量为80-560mg,并且至少一个维持剂量为40-320mg。在该方法的一个方面,负荷剂量为80mg,并且至少一种维持剂量为40mg。在该方法的另一方面,负荷剂量为160mg,并且至少一种维持剂量为80mg。另一方面,负荷剂量是240mg,并且至少一个维持剂量是160mg。另一方面,负荷剂量为320mg,至少一种维持剂量为160mg。另一方面,负荷剂量为560mg,至少一种维持剂量为320mg。在各种实施方案中,施用负荷剂量,然后施用两个维持剂量。任选地,施用负荷剂量,接着以三周的间隔或四周的间隔施用至少一个维持剂量。

[0041] 在治疗人银屑病的方法的任何实施方案中,包括给人施用结合本文所述的人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤,所述人任选地对至少一种非生物疾病修饰的抗风湿药物(“DMARD”)和/或一种或多种批准的生物DMARD(例如TNF抑制剂,例如抗TNF抗体,例如包括英夫利昔单抗或阿达木单抗,或可溶性TNF受体,例如依那西普)反应不足。非生物DMARD的实例包括柳氮磺胺吡啶,甲氨蝶呤,环孢素,氢氯喹,硫唑嘌呤和来氟米特。任选地,人对至少一种非甾体抗炎药(NSAID)的反应不足。合适的NSAID的实例包括但不限于丙酸衍生物,乙酸衍生物,烯醇酸衍生物,芬那酸衍生物,cox抑制剂,布洛芬,非诺洛芬和阿司匹林。

[0042] 本发明还提供了在用甲氨蝶呤或其他非生物DMARD(例如来氟米特)或非甾体抗炎药(NSAID)和/或类固醇同时治疗的人中治疗银屑病的方法,包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体。

[0043] 本发明还提供了减少人中关节效应的方法,其包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。关节效应的减少可以通过ACR标准来选择。在各个方面,抗体特异性结合人IL-17F的表位,该表位包含选自SEQ ID NO:27的ARG47、ARG73、LEU75和ILE86的一个或多个残基。可选地或另外地,抗体特异性结合人IL-17A的表位,所述表位包含选自SEQ ID NO:28的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54和ASP84的一个或多个残基。在各个方面,抗体与人IL-17A、人IL-17F或IL-17A/F异二聚体上中和抗体的相同表位结合,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链。在各个方面,抗体交叉阻断中和抗体,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链并且结合人IL-17A和人IL-17F。任选地,抗体包含轻链可变结构域和重链可变结构域,其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10中给出的序列。在一个优选的方面,抗体是bimekizumab。抗体可以作为药物组合物施用。该抗体任选地皮下或静脉内施用。这种关节效应还可能包括外周关节受累,包括滑膜炎,肌腱骨止点炎症和/或指趾炎。

[0044] 本发明提供了一种减轻人中银屑病和减少关节效应的方法,包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。在不同的实施方案中,银屑病是斑块状银屑病。任选地通过PASI标准测量斑块状银屑病的减轻和/或可选地通过ACR标准测量关节效应的减少。或者或另外,可以通过修正的总体尖锐分数(mTSS)来测量关节效应的减少,例如结构进展。在测量的情况下,可以通过分别减少利兹肌腱骨止点炎症指数(LEI)和利兹指趾炎指数(LDI)评分来测量肌腱骨止点炎症或指趾炎的减轻。在各个方面,抗体特异性结合人IL-17F

的表位,该表位包含选自SEQ ID NO:27的ARG47、ARG73、LEU75和ILE86的一个或多个残基。可选地或另外地,抗体特异性结合人IL-17A的表位,所述表位包含选自SEQ ID NO:28的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54和ASP84的一个或多个残基。在各个方面,抗体与人IL-17A、人IL-17F或IL-17A/F异二聚体上中和抗体的相同表位结合,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链。在各个方面,抗体交叉阻断中和抗体,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链并且结合人IL-17A和人IL-17F。任选地,抗体包含轻链可变结构域和重链可变结构域,其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10中给出的序列。在一个优选的方面,抗体是bimekizumab。抗体可以作为药物组合物施用。该抗体任选地皮下或静脉内施用。

[0045] 本发明进一步提供了治疗人的银屑病关节炎的方法,包括给人施用负荷剂量的结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体,随后给予至少一种维持剂量的所述抗体。任选地,负荷剂量为80-560mg,并且至少一个维持剂量为40-320mg。在该方法的一个方面,负荷剂量为80mg,并且至少一种维持剂量为40mg。在该方法的另一方面,负荷剂量为160mg,并且至少一种维持剂量为80mg。另一方面,负荷剂量是240mg,并且至少一个维持剂量是160mg。另一方面,负荷剂量为320mg,至少一种维持剂量为160mg。另一方面,负荷剂量为560mg,至少一种维持剂量为320mg。在各种实施方案中,施用负荷剂量,然后施用两个维持剂量。任选地,施用负荷剂量,接着以三周的间隔或四周的间隔施用至少一个维持剂量。在各种实施方案中,抗体特异性结合人IL-17F的表位,所述表位包含选自SEQ ID NO:27的ARG47、ARG73、LEU75和ILE86的一个或多个残基。可替代地或另外地,抗体特异性结合包含选自SEQ ID NO:28的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54和ASP84的一个或多个残基的表位。在各个方面,抗体与人IL-17A、人IL-17F或IL-17A/F异二聚体上中和抗体的相同表位结合,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链。在各个方面,抗体交叉阻断中和抗体,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链并且结合人IL-17A和人IL-17F。在各个方面,抗体包含轻链可变结构域和重链可变结构域,其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10中给出的序列。在一个优选的方面,抗体是bimekizumab。抗体可以作为药物组合物施用。该抗体任选地皮下或静脉内施用。

[0046] 本发明的一个实施方案可以包括治疗人的银屑病关节炎的方法,该方法包括给人施用至少一个剂量的结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。在各种实施方案中,至少一个剂量为40和640mg的抗体。例如,在各个方面,至少一个剂量是40mg抗体。在各个方面,至少一个剂量是80mg抗体。在各个方面,至少一个剂量是160mg抗体。在各个方面,至少一个剂量是240mg抗体。在各个方面,至少一个剂量是320mg抗体。在各个方面,至少一个剂量是480mg抗体。在各个方面,至少一个剂量是560mg抗体。在各个方面,至少一个剂量是640mg抗体。在任何方面中,所述剂量任选以三周的间隔或四周的间隔给药。在任何方面中,所述剂量任选以8周的间隔或12周的间隔给药。在任何方面,抗体特异性结合人IL-17F的表位,所述表位包含选自SEQ ID NO:27的ARG47、ARG73、LEU75和ILE86的一个或多个残基。可替代地或另外地,抗体特异性结合人IL-17A的表位,该表位包含选自SEQ ID NO:28的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54和ASP84的一个或多个残基。在各个方面,抗体与

人IL-17A、人IL-17F或IL-17A/F异二聚体上中和抗体的相同表位结合,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链。在各个方面,抗体交叉阻断中和抗体,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链并且结合人IL-17A和人IL-17F。任选地,抗体包含轻链可变结构域和重链可变结构域,其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10中给出的序列。在一个优选的方面,抗体是bimekizumab。抗体可以作为药物组合物施用。该抗体任选地皮下或静脉内施用。

[0047] 本发明还提供了治疗人的类风湿性关节炎的方法,包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。在各个方面,抗体特异性结合人IL-17F的表位,所述表位包含选自SEQ ID NO:27的ARG47、ARG73、LEU75和ILE86的一个或多个残基。备选地或另外地,抗体特异性结合人IL-17A的表位,所述表位包含选自SEQ ID NO:28的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54和ASP84的一个或多个残基。在各种实施方案中,抗体与人IL-17A、人IL-17F或IL-17A/F异二聚体上中和抗体的相同表位结合,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链。任选地,抗体交叉阻断中和抗体,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链并且结合人IL-17A和人IL-17F。在各种实施方案中,抗体包含轻链可变结构域和重链可变结构域,其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10中给出的序列。在一个优选的方面,抗体是bimekizumab。抗体可以作为药物组合物施用。该抗体任选地皮下或静脉内施用。

[0048] 在治疗人的类风湿性关节炎的方法的各种实施方案中,人具有成人发病类风湿性关节炎的诊断;任选地,人至少18岁。还任选地,在施用抗体之前至少六个月诊断人。在各种实施方案中,基于ACR/EULAR2010标准对人进行分类。在治疗人的类风湿性关节炎的方法的各种实施方案中,人具有活动性关节炎。在治疗人的类风湿性关节炎的方法的各个方面,人对至少一种非生物疾病缓解抗风湿药(“DMARD”)和/或至少一种批准的生物DMARD的反应不足。或者或另外,人可能对至少一种非甾体抗炎药(NSAID)的反应不足。

[0049] 本发明提供了在用氨甲喋呤或其他非生物DMARD(例如来氟米特)或非甾体抗炎药(NSAID)和/或类固醇同时治疗的人中治疗类风湿性关节炎的方法,包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体。在各个方面,抗体特异性结合人IL-17F的表位,该表位包含选自SEQ ID NO:27的ARG47、ARG73、LEU75和ILE86的一个或多个残基。可选地或另外地,抗体特异性结合人IL-17A的表位,所述表位包含选自SEQ ID NO:28的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54和ASP84的一个或多个残基。任选地,抗体与人IL-17A、人IL-17F或IL-17A/F异二聚体上中和抗体的相同表位结合,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链。在各个方面抗体交叉阻断中和抗体,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链并且结合人IL-17A和人IL-17F。在各个方面,抗体包含轻链可变结构域和重链可变结构域,其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10给出的序列。在一个优选的方面,抗体是bimekizumab。抗体可以作为药物组合物施用。该抗体任选地皮下或静脉内施用。

[0050] 本发明包括治疗人的类风湿性关节炎的方法,其包括给人施用治疗有效量的结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。在各个方面,抗体特异性结合人IL-17F的表位,该

表位包含选自SEQ ID NO:27的ARG47、ARG73、LEU75和ILE86的一个或多个残基。可选地或另外地,抗体特异性结合人IL-17A的表位,该表位包含选自SEQ ID NO:28的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54和ASP84的一个或多个残基。在各个方面,抗体与人IL-17A、人IL-17F或IL-17A/F异二聚体上中和抗体的相同表位结合,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链。在各个方面,抗体交叉阻断中和抗体,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链并且结合人IL-17A和人IL-17F。任选地,抗体包含轻链可变结构域和重链可变结构域,其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10中给出的序列。在一个优选的方面,抗体是bimekizumab。抗体可以作为药物组合物施用。该抗体任选地皮下或静脉内施用。

[0051] 本发明进一步包括治疗人患者的类风湿性关节炎的方法,所述方法包括向患者施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤,所述中和抗体的量在需要治疗的患者群体中有效提供第8周或第12周的ACR20反应,第8周或第12周的ACR50反应,或第8周或第12周的ACR70反应。例如,在各个方面,施用的量有效地在患者群体中提供在第8周或第12周的ACR50反应,或在第8周或第12周的ACR70反应。在一个优选的方面,该量有效地在患者群体中提供第8周或第12周的ACR70反应。在各个方面,抗体特异性结合人IL-17F的表位,该表位包含选自SEQ ID NO:27的ARG47、ARG73、LEU75和ILE86的一个或多个残基。可选地或另外地,抗体特异性结合人IL-17A的表位,该表位包含选自SEQ ID NO:28的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54和ASP84的一个或多个残基。在各种实施方案中,抗体与人IL-17A、人IL-17F或IL-17A/F异二聚体上中和抗体的相同表位结合,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链。各种实施方案中,抗体交叉阻断中和抗体,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链并且结合人IL-17A和人IL-17F。任选地,抗体包含轻链可变结构域和重链可变结构域,其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10中给出的序列。在本发明的一个优选方面,抗体是bimekizumab。抗体可以作为药物组合物施用。该抗体任选地皮下或静脉内施用。

[0052] 本发明还提供了治疗人的类风湿性关节炎的方法,包括给人施用负荷剂量的结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体,随后给予至少一种维持剂量的抗体。在各个方面,负荷剂量为80-560mg,并且至少一个维持剂量为40-320mg。例如,在不同的实施方案中,负荷剂量为80mg,至少一种维持剂量为40mg,负荷剂量为160mg,至少一种维持剂量为80mg,负荷剂量为240mg,至少一个维持剂量为160mg,负荷剂量为320mg,并且至少一个维持剂量为160mg,或负荷剂量为560mg,并且至少一个维持剂量为320mg。任选地,施用负荷剂量然后施用两个维持剂量。还任选地,施用负荷剂量,然后以三周的间隔或四周的间隔施用至少一个维持剂量。在各种实施方案中,抗体特异性结合人IL-17F的表位,该表位包含选自SEQ ID NO:27的ARG47、ARG73、LEU75和ILE86的一个或多个残基。可选地或另外地,抗体特异性结合人IL-17A的表位,所述表位包含选自SEQ ID NO:28的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54和ASP84的一个或多个残基。在各个方面,抗体与人IL-17A、人IL-17F或IL-17A/F异二聚体上中和抗体的相同表位结合,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链。在各个方面中,抗体交叉阻断中和抗体,所述中和抗

体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链并且结合人IL-17A和人IL-17F。任选地,抗体包含轻链可变结构域和重链可变结构域,其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10中给出的序列。在一个优选的方面,抗体是bimekizumab。抗体可以作为药物组合物施用。该抗体任选地皮下或静脉内施用。

[0053] 本发明进一步提供了治疗人的类风湿性关节炎的方法,其包括给人施用至少一个剂量的结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。任选地,所述至少一个剂量为40至640mg抗体。例如,至少一个剂量是40mg抗体或80mg抗体或160mg抗体或240mg抗体或320mg抗体或480mg抗体或560mg抗体或640毫克的抗体。还任选地,剂量以三周的间隔或四周的间隔给药。在各个方面,抗体特异性结合人IL-17F的表位,该表位包含选自SEQ ID NO:27的ARG47、ARG73、LEU75和ILE86的一个或多个残基。可选地或另外地,抗体特异性结合人IL-17A的表位,所述表位包含选自SEQ ID NO:28的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54和ASP84的一个或多个残基。在各个方面,抗体与人IL-17A、人IL-17F或IL-17A/F异二聚体上中和抗体的相同表位结合,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链。在各个方面中,抗体交叉阻断中和抗体,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链并且结合人IL-17A和人IL-17F。任选地,抗体包含轻链可变结构域和重链可变结构域,其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10中给出的序列。在一个优选的方面,抗体是bimekizumab。抗体可以作为药物组合物施用。该抗体任选地皮下或静脉内施用。

[0054] 本发明还提供治疗轴性脊柱关节炎(例如强直性脊柱炎)的方法,包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。轴性脊柱关节炎是指一组主要影响脊柱和其他关节的炎症性关节炎疾病,引起脊柱和骶髂关节的炎症和慢性疼痛,最终可能导致脊髓赘生物形成并包括强直性脊柱炎和非放射性脊柱炎。因此,本发明提供了治疗强直性脊柱炎和/或非放射性轴性脊柱关节炎(nr-axSpA)(例如改善症状,减少其进展)的方法。在各个方面,抗体特异性结合人IL-17F的表位,该表位包含选自SEQ ID NO:27的ARG47、ARG73、LEU75和ILE86的一个或多个残基。可选地或另外地,抗体特异性结合人IL-17A的表位,所述表位包含选自SEQ ID NO:28的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54和ASP84的一个或多个残基。在各个方面,抗体与人IL-17A、人IL-17F或IL-17A/F异二聚体上中和抗体的相同表位结合,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链。在各个方面中,抗体交叉阻断中和抗体,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链并且结合人IL-17A和人IL-17F。任选地,抗体包含轻链可变结构域和重链可变结构域,其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10中给出的序列。在一个优选的方面,抗体是bimekizumab。抗体可以作为药物组合物施用。该抗体任选地皮下或静脉内施用。优选地,抗体以治疗有效量施用。本文所述的任何给药方案都适合用于该方法的上下文中。例如,在多个实施方案中,所述方法包括每四周向受试者施用16mg,64mg,160mg或320mg的抗体,任选地施用12周,36周,48周或52周的治疗期周。给药的量和时间优选足以在治疗的第2周,第4周,第8周或第12周达到至少ASAS20反应(例如ASAS40)。ASA评分和评估轴性脊柱炎严重程度的方法在Ann Rheum Dis 2009;68;ii1-ii44中进一步描述。在一个实例中,施用的量和时间优选足以在治疗的第12周达到ASAS40。在一个实例中,施用的量和时间优选足以提供在治疗的第12周达到ASAS40

反应的至少30%或至少40%或至少45%或至少50%的受试者。在各种实施方案中,本发明提供了抑制(例如,减缓进展)人(例如患有脊柱关节炎(例如,强直性脊柱病)的人)的骨膜骨形成的方法,其通过施用如本文所述的结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体来进行。通过例如射线照相来评估骨膜骨形成。

[0055] 在治疗人中的包括强直性脊柱炎和nr-axSpA的轴性脊柱关节炎的方法的任何实施方案中,包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤,所述人任选地具有成人型强直性脊柱炎或nr-axSpA的诊断。任选地,人至少18岁和/或在施用抗体之前至少六个月被诊断。还可选地,基于修改的New York或ASAS标准对人进行分类。在上述任何实施方案中,人具有活动性轴向关节炎。

[0056] 在治疗人中的包括强直性脊柱炎和/或nr-axSpA的轴性脊柱关节炎的方法的任何实施方案中,包括给人施用本文所述的结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤,人任选地对至少一种非甾体抗炎药(“NSAID”)和/或一种或多种批准的生物DMARD(例如TNF抑制剂,例如抗TNF抗体,例如包括英夫利昔单抗或阿达木单抗,或可溶性TNF受体,如依那西普)反应不足。

[0057] 本发明还提供了在用非甾体抗炎药(NSAID)同时治疗的人中治疗包括强直性脊柱炎和/或nr-axSpA的轴性脊柱关节炎的方法,包括给人施用中和性抗体的步骤,所述中和性抗体结合人IL-17A和人IL-17F。

[0058] 本发明还包括治疗银屑病性关节炎的方法,包括施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤,该中和抗体的量有效提供在第8周或第12周达到ACR20反应的至少50%的受试者。例如,该量有效提供至少51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64或65%的受试者达到第8周或第12周的ACR20反应。在一个实例中,所述量有效提供至少50-90%或60-90%或63-91%的受试者达到第8周或第12周的ACR20反应。一个实例中,该量有效提供至少40%,至少45%,至少50%或至少55%的受试者在第8周或第12周或第20周达到ACR50反应。替代地或另外地,中和抗体的量有效提供至少80%的受试者在第8周或第12周时实现PASI75反应。例如,该量有效提供80-100%受试者在第8周或第12周达到PASI75反应,例如该量有效提供至少80、85、90、95或99%的受试者在第8周或第12周达到PASI75反应。在各种实施方案中,中和抗体的量有效提供在第8周或第12周达到PASI90反应或PASI100反应的至少60%的受试者,例如有效提供在第8周或第12周达到PASI90反应的60-100%或62-96%的受试者(例如有效提供至少60,65,70,75,80,85,90,95或96%的受试者在第8周或第12周实现PASI90反应的量)。

[0059] 附图简述

[0060] 图1:核苷酸和氨基酸序列

[0061] 图2:CASPAR标准

[0062] 图3a:实施例1中描述的群组1-4在第8周的PASI 50/75/90反应。

[0063] 图3b:实施例1中从第一剂量(第0天)至第140天(第20周)的PASI 90-反应(PA0007)的时程。

[0064] 图4:Secukinumab Future1结果:PASI

[0065] 图5a:实施例1中描述的群组1-4在第8周的ACR20/50/70反应。

[0066] 图5(b)-5(d):从研究开始(第0天)到第140天(第20周)的PA0007的ACR20/50/70反

应率的汇总图(实施例1)。

[0067] 图6:Secukinumab Future1结果和Cimzia RAPID PSA结果:ACR20

[0068] 图7:贝叶斯分析汇总表

[0069] 图8:在银屑病关节炎中登记的抗-TNF的第8周的ACR20反应或III期结果的总结表。参考文献1.Mease PJ,Gladman DD,Ritchlin CT,Ruderman EM,Steinfeld SD,Choy EH,等Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis:results of a double-blind,randomized,placebo-controlled trial.Arthritis and rheumatism.2005;52(10):3279-89;2.Kavanaugh A,McInnes I,Mease P,Krueger GG,Gladman D,Gomez-Reino J,等Golimumab,a new human tumor necrosis factor alpha antibody,administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis:Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized,placebo-controlled study.Arthritis and rheumatism.2009;60(4):976-86;3.Mease PJ,Fleischmann R,Deodhar AA,Wollenhaupt J,Khraishi M,Kielar D,等Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis:24-week results of a Phase 3double-blind randomised placebo-controlled study(RAPID-PsA).Annals of the rheumatic diseases.2014;73(1):48-55.;4.McInnes IB,Mease PJ,Kirkham B,Kavanaugh A,Ritchlin CT,Rahman P,等Secukinumab,a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody,in patients with psoriatic arthritis(FUTURE 2):a randomised,double-blind,placebo-controlled,phase 3trial.Lancet.2015;386(9999):1137-46.;5.

[0070] McInnes IB,Kavanaugh A,Gottlieb AB,Puig L,Rahman P,Ritchlin C,等Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis:1year results of the phase 3,multicentre,double-blind,placebo-controlled PSUMMIT 1trial.Lancet.2013;382(9894):780-9。

[0071] 图9:靶向的CA028_0496.g3 PK浓度

[0072] 图10:预测的SC给药的总结PK图,说明320mg负荷后160mg Q4W或160mg Q4W和更高的剂量能够实现在最高3个剂量下在PA0007中研究的血浆浓度。

[0073] 图11:UP0008研究中病变严重程度评分从基线的百分比变化

[0074] 图12:UP0008研究中PASI从基线的百分比变化

[0075] 图13:UP0008研究中PASI 90反应的汇总表

[0076] 图14A-14C:安慰剂和bimekizumab组中(A)LSS,(B)PASI和(C)PGA的从基线的的平均百分比变化。闭环=安慰剂;钻石形=8mg bimekizumab;实心方块=40mg bimekizumab;空心方块=160mg bimekizumab;空心钻石=480毫克bimekizumab;空心三角形=640mg bimekizumab。

[0077] 图15A-15G:图15A-15E是柱状图,说明用GFC(生长因子混合物;左起第一个柱),GFC(-IL-6)(不含IL-6的生长因子混合物;第二个柱),TH-17SN((GFC-IL-6)中的TH-17上清液,第三个柱),TH-17SN+IL-17A mAb(IL-17A单克隆抗体处理的(GFC-IL-6)中的TH-17上清液;第四个柱)或IL-17F mAb((IL-17F单克隆抗体处理的(GFC-IL-6)中的TH-17上清液;第五个柱)或IL-17A/F mAb((IL-17A/F单克隆抗体处理的(GFC-IL-6)中的TH-17上清液;第六

个柱)处理后,hPDSC中的成骨基因表达。图15F是说明体外矿化的柱形图(y轴=595nm处的吸光度;从左至右的柱:对照,GFC,GFC-IL-6,TH-17SN,IL-17A mAb,IL-17F mAb,IL-17A/FmAb)。图15G是说明用GFC(生长因子混合物;左起第一个柱),GFC(-IL-6)(不含IL-6的生长因子混合物;第二个柱),TH-17SN((GFC-IL-6)中的TH-17上清液,第三个柱),TH-17SN+IL-17AmAb(IL-17A单克隆抗体处理的(GFC-IL-6)中的TH-17上清液;第四个柱)或IL-17F mAb((IL-17F单克隆抗体处理的(GFC-IL-6)中的TH-17上清液;第五个柱)或IL-17A/F mAb((IL-17A/F单克隆抗体处理的(GFC-IL-6)中的TH-17上清液;第六个柱)处理后的IL-6基因表达的柱形图。结果表示为与GM±SEM相比表达的平均倍数变化。***p<0.001;**p<0.01;*p<0.05,所有治疗组间与单向ANOVA(n=3)相比。

[0078] 图16A-16B:说明三个患者样品(SRSC04,SRSC06和SRSC07)中IL-6(图16A)和RUNX2(图16B)表达的降低的柱形图。用10%AS患者血清(CTRL,左起第一个柱)或使用IgG mAb对照(第二个柱),IL-17A mAb(第三个柱),IL-17F mAb(第四个柱),IL-17A/FmAb(第五个柱)预孵育的AS患者血清处理hPDSC。结果以平均相对表达±SEM表示。(***p<0.001;**p<0.01;*p<0.05)§§§<0.01(在所有情况下通过单向ANOVA进行比较的中和组之间的比较(n=3))。

[0079] 发明详述

[0080] 抗体

[0081] 在一个实施方案中,本发明的抗体特异性结合IL-17A。特异性结合意味着抗体对IL-17A多肽具有比对其他多肽更大的亲和力。

[0082] 在一个实施方案中,本发明的抗体特异性结合IL-17F。特异性结合意味着抗体对IL-17F多肽具有比对其他多肽更大的亲和力。

[0083] 在一个优选的实施方案中,本发明的抗体特异性结合IL-17A和IL-17F。特异性结合是指抗体对IL-17A和IL-17F多肽(包括IL-17A/IL-17F异二聚体)具有比对其他多肽更大的亲和力。

[0084] 优选地,IL-17A和IL-17F多肽是人的。在一个实施方案中,抗体还结合食蟹猴IL-17A和/或IL-17F。

[0085] 应理解,中和IL-17A和IL-17F二者的本发明抗体可以如本文下文所述的交叉反应抗体产生,或者通过将IL-17A结合结构域和IL-17F结合结构域二者组合在双特异性抗体中。

[0086] 在一个实施方案中,能够结合IL-17A和IL-17F的本发明的抗体能够中和IL-17的两种同种型的活性。优选地,本发明的抗体中和IL-17A和IL-17F的活性。在一个实施方案中,本发明的抗体还中和IL-17A/IL-17F异二聚体的活性。因此,本发明这个方面提供的抗体具有有利的性质,即它们可以抑制IL-17A和IL-17F的生物学活性。因此,本发明还提供了这种抗体在治疗和/或预防由IL-17A或IL-17F之一或两者介导的疾病如自身免疫性或炎症疾病中的用途。

[0087] 如本文所用,术语“中和抗体”描述了能够中和IL-17A和/或IL17F和/或IL-17A/F异二聚体的生物信号传导活性的抗体,例如通过阻断IL-17A和/或IL17F与其一种或多种其受体的结合和通过阻断IL-17A/IL-17F异二聚体与其一种或多种其受体的结合。应该理解的是,如本文所用的术语“中和”是指可以是部分或完整的生物信号传导活性的降低。此外,

可以理解,结合IL-17A和IL-17F两者的抗体对IL-17A和IL-17F活性的中和程度可以相同或不同。在一个实施方案中,IL-17A/IL-17F异二聚体的活性的中和程度可以与IL-17A或IL-17F活性的中和程度相同或不同。

[0088] IL-17A或IL-17F多肽或两者的混合物或表达一种或两种所述多肽的细胞可用于产生特异性识别一种或两种多肽的抗体。IL-17多肽(IL-17A和IL-17F)可以是优选包含受体结合位点的“成熟”多肽或其生物活性片段或衍生物。优选地,IL-17多肽是分别针对IL-17A和IL-17F在SEQ ID NO:27和28中提供的成熟多肽。IL-17多肽可以通过本领域公知的方法由包含表达系统的基因工程宿主细胞制备,或者它们可以从天然生物来源回收。

[0089] 在本申请中,术语“多肽”包括肽,多肽和蛋白质。除非另有说明,这些可互换使用。

[0090] 在一些情况下,IL-17多肽可以是更大蛋白质的一部分,例如与亲和标签融合的融合蛋白。通过使用众所周知的常规方法将多肽给予动物,优选非人动物,可获得针对这些多肽产生的抗体,其中需要免疫动物,参见例如Handbook of Experimental Immunology,DM Weir(编辑),第4卷,Blackwell Scientific Publishers,Oxford,England,1986)。可以免疫许多温血动物,例如兔,小鼠,大鼠,绵羊,牛或猪。小鼠,兔子,猪和大鼠可能是优选的。

[0091] 用于本发明的抗体包括完整抗体和其功能活性片段或衍生物,并且可以是但不限于单克隆,多价,多特异性,双特异性,完全人源,人源化或嵌合抗体,结构域抗体VH,VL,VHH,单链抗体,Fab片段,Fab'和F(ab')₂片段以及上述任一种的表位结合片段。其他抗体片段包括在国际专利申请W02005003169,W02005003170,W02005003171,W02009040562和W02010035012中描述的那些。抗体片段及其制备方法在本领域中是公知的,参见例如Verma等,1998,Journal of Immunological Methods,216,165-181;Adair and Lawson,2005.Therapeutic antibodies.Drug Design Reviews—Online2(3):209-217。

[0092] 用于本发明的抗体包括免疫球蛋白分子和免疫球蛋白分子的免疫活性部分,即含有特异性结合抗原的抗原结合位点的分子。本发明的免疫球蛋白分子可以是免疫球蛋白分子的任何类别(例如IgG,IgE,IgM,IgD和IgA)或亚类。

[0093] 单克隆抗体可以通过本领域已知的任何方法制备,如杂交瘤技术(Kohler和Milstein,1975,Nature,256:495-497),三瘤技术,人B细胞杂交瘤技术(Kozbor等,1983,Immunology Today,4:72)和EBV-杂交瘤技术(Cole等,Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy,pp 77-96,Alan R Liss,Inc.,1985)。

[0094] 用于本发明的抗体还可以通过使用单淋巴细胞抗体方法通过克隆和表达由选择用于产生特异性抗体的单一淋巴细胞产生的免疫球蛋白可变区cDNA来产生,例如通过Babcook,J.等人,1996,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 93(15):7843-78481;W092/02551;W02004/051268和国际专利申请号W02004/106377。

[0095] 人源化抗体是来自非人物种的抗体分子,其具有来自非人物种的一个或多个互补决定区(CDR)和来自人免疫球蛋白分子的构架区(参见例如美国专利号5,585,089;W091/09967)。

[0096] 嵌合抗体是由免疫球蛋白基因编码的那些抗体,所述免疫球蛋白基因已经基因工程改造,使得轻链和重链基因由属于不同物种的免疫球蛋白基因区段组成。这些嵌合抗体可能具有较低的抗原性。二价抗体可以通过本领域已知的方法制备(Milstein等,1983,Nature 305:537-539;W0 93/08829,Traunecker等,1991,EMBO J.10:3655-3659)。多价抗

体可以包含多种特异性或可以是单特异性的(参见例如W092/22853和W005/113605)。

[0097] 在一个实施方案中,本发明提供的抗体是单克隆抗体。在一个实施方案中,本发明提供的抗体是人源化抗体。在一个实施方案中,本发明提供的抗体是嵌合抗体。本发明的抗体分子优选分别包含互补轻链或互补重链。

[0098] 用于本发明的抗体也可以使用本领域已知的各种噬菌体展示方法产生,包括由Brinkman等人(在J. Immunol. Methods, 1995, 182: 41-50中), Ames等人(J. Immunol. Methods, 1995, 184: 177-186), Kettleborough等人(Eur. J. Immunol. 1994, 24: 952-958), Persic等人(Gene, 1997 187 9-18), Burton等人(Advances in Immunology, 1994, 57: 191-280)和W0 90/02809; W0 91/10737; W0 92/01047; W0 92/18619; W0 93/11236; W0 95/15982; W0 95/20401; 及美国专利美国专利5,698,426; 5,223,409; 5,403,484; 5,580,717; 5,427,908; 5,750,753; 5,821,047; 5,571,698; 5,427,908; 5,516,637; 5,780,225; 5,658,727; 5,733,743和5,969,108描述的那些。用于生产单链抗体的技术,参见美国专利号4,946,778中描述的那些也可适用于产生结合IL-17A和IL-17F的单链抗体。而且,转基因小鼠或包括其他哺乳动物的其他生物可用于表达人源化抗体,包括本发明范围内的那些抗体。

[0099] 在一个实施方案中,本发明提供的抗体是CDR嫁接的抗体分子。如本文所用,术语“CDR嫁接的抗体分子”是指抗体分子,其中重链和/或轻链含有来自供体抗体的一个或多个CDR(如果需要,包括一个或多个修饰的CDR)(例如鼠单克隆抗体)嫁接到受体抗体(例如人抗体)的重链和/或轻链可变区框架中。对于综述,参见Vaughan等, Nature Biotechnology, 16, 535-539, 1998。在一个实施方案中,不是转移整个CDR,而是来自上文所述的任何一个CDR的仅一个或多个特异性决定残基被转移到人抗体框架(参见例如Kashmiri等, 2005, Methods, 36, 25-34)。在一个实施方案中,仅将来自上文所述的一个或多个CDR的特异性决定残基转移至人抗体框架。在另一个实施方案中,仅将来自上文所述的每个CDR的特异性决定残基转移至人抗体框架。

[0100] 当移植CDR或特异性决定残基时,可根据CDR所来源的供体抗体的类别/类型(包括小鼠,灵长类动物和人框架区)使用任何合适的受体可变区构架序列。优选地,根据本发明的CDR移植抗体具有包含人受体构架区以及上述一个或多个CDR或特异性决定残基的可变结构域。因此,在一个实施方案中提供的是中和CDR-移植抗体,其中可变结构域包含人受体构架区和非人供体CDR。

[0101] 可用于本发明的人框架的例子是KOL, NEWM, REI, EU, TUR, TEI, LAY和POM(Kabat等, 同上)。例如, KOL和NEWM可以用于重链, REI可以用于轻链, EU, LAY和POM可以用于重链和轻链。或者,可以使用人种系序列;例如:<http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>。在本发明的CDR嫁接的抗体中,受体重链和轻链不一定需要来源于相同的抗体,并且如果需要,可以包含具有衍生自不同链的框架区的复合链。

[0102] 如上文所述,本发明的抗体分子可以包含具有全长重链和轻链或其片段的完整抗体分子,例如结构域抗体VH, VL, VHH, Fab, 修饰的Fab, Fab', F(ab')₂, Fv或scFv片段。

[0103] 可以理解的是,本发明的抗体,特别是上述抗体片段,可以掺入其他抗体形式,特别是多特异性抗体,如双特异性抗体或三特异性抗体,其中特异性由抗体提供即对IL-17A和IL-17F(包括IL-17A/F异二聚体)的特异性。因此,在一个实施方案中,本发明提供了包含

一种或多种上述抗体片段的多特异性抗体。为了延长多特异性抗体的半衰期,这样的多特异性抗体可以包含一种或多种对另一抗原如血清白蛋白如人血清白蛋白具有结合特异性的其他抗体片段。例如,W02012/156219中描述的抗体片段及其组合或变体,其包含抗-IL-17A/F VHH结合结构域和血清白蛋白VHH结合结构域。

[0104] 多特异性抗体的实例包括二价抗体,三价或四价抗体,双-scFv,双抗体,三抗体,四抗体,双体抗体和三体抗体(参见例如Holliger和Hudson,2005,Nature Biotech 23(9): 1126-1136;Schoonjans等,2001,Biomolecular Engineering,17(6),193-202)。其他多特异性抗体包括Fab-Fv,Fab-dsFv,Fab-Fv-Fv,Fab-Fv-Fc和Fab-dsFv-PEG片段,如分别在W02009040562,W02010035012,W02011/08609,W02011/030107和W02011/061492中描述的。

[0105] 本发明的抗体分子的恒定区结构域(如果存在的话)可以根据所提出的抗体分子的功能来选择,特别是可能需要的效应功能。例如,恒定区结构域可以是人IgA,IgD,IgE,IgG或IgM结构域。特别地,当抗体分子打算用于治疗用途并且需要抗体效应子功能时,可以使用人IgG恒定区结构域,尤其是IgG1和IgG3同种型。或者,当抗体分子意图用于治疗目的并且不需要抗体效应子功能时,可以使用IgG2和IgG4同种型。仅仅阻断IL-17的活性。例如,如Angal等人,Molecular Immunology,1993,30(1),105-108中所述,其中241位丝氨酸已被改变为脯氨酸的IgG4分子可被使用。特别优选的是包含这种改变的IgG4恒定结构域。

[0106] 本领域技术人员还将理解,抗体可以经历多种翻译后修饰。这些修饰的类型和程度通常取决于用于表达抗体的宿主细胞系以及培养条件。这种修饰可能包括糖基化,甲硫氨酸氧化,二酮哌嗪形成,天冬氨酸异构化和天冬酰胺脱酰胺的变化。常见的修饰是由于羧肽酶的作用而丧失羧基末端碱性残基(如赖氨酸或精氨酸)(如Harris,RJ Journal of Chromatography 705:129-134,1995中所述)。因此,抗体重链的C端赖氨酸(例如如图1SEQ ID NO:16中给出的)可以不存在。

[0107] 在一个实施方案中,抗体重链包含CH1结构域并且抗体轻链包含κ结构域,κ或λ。

[0108] 完全人抗体是这样的抗体,其中重链和轻链的可变区和恒定区(如果存在)都是人来源的,或者与人源序列基本上相同,不一定来自相同的抗体。完全人抗体的实例可以包括例如通过上述噬菌体展示方法产生的抗体和其中鼠免疫球蛋白可变区和恒定区基因已经被它们的人对应物取代的小鼠产生的抗体,例如如EP0546073 B1,美国专利号5,545,806,美国专利号5,569,825,美国专利5,625,126,美国专利5,633,425,美国专利号5,661,016,美国专利号5,770,429,EP 0438474B1和EP0463151B1中以一般术语描述的。

[0109] 上述抗体仅用于参考和举例的目的进行描述,并不限制本发明的范围。

[0110] 本领域已知IL-17A和IL-17F活性的抑制剂,例如本文所述的那些抑制剂。已经在W02007/106769,W02008/047134,W02009/136286,W02010/025400和W02012/156219中描述了结合IL-17A和IL-17F二者的抗体。如US2007196371A中所述,IL-17A和IL-17F活性也可以通过使用抗IL-17RC抗体或IL-17RC融合蛋白来拮抗。

[0111] 美国专利号8,303,953(2006年10月18日的优先权日)描述了结合人IL-17A,IL-17F和IL-17A/F异二聚体的高亲和力抗体CA028_00496,其序列提供于本文的图1中。CA028_00496是人源化的中和抗体,其包含嫁接的可变区gL7和gH9,其序列在美国专利号8,303,953(2006年10月18日的优先权日)中以及在本文图1中提供。重链受体框架是人种系序列VH3 1-3 3-07,框架4来自人JH区种系JH4的这部分。轻链受体框架是人种系序列VK1 2-1-(1)

L4, 框架4来自人J κ 区种系JK1的这部分。美国专利号8,303,953的实施例2-4以及其中的DNA操作和一般方法部分描述了CA028_0496的中和活性和亲和力的表征和测试。

[0112] 美国专利号8,580,265(2011年1月14日的优先权日)描述了第二种更高亲和力的抗体CA028_00496.g3,也称为UCB4940或Bimekizumab,其结合人IL-17A,IL-17F和IL-17A/F异二聚体,其序列在本文图1中提供。如美国专利号8,580,265中所述,抗体CA028_0496被亲和力成熟以提高抗体对IL-17F的亲和力,同时保留对IL-17A的亲和力。该亲和力成熟的抗体CA028_0496.g3(也称为UCB4940或bimekizumab)表达为IgG1。CA028_0496.g3的亲和力成熟可变区的最终序列在美国专利第8,580,265号的图1a和1b以及本文的图1中提供。美国专利号8,679,494(2008年4月23日的优先权日)提供了IL-17A和IL-17F上的新的中和表位,以及与那些表位结合和/或相互作用的抗体,其序列在本文提供于图1中。上述专利通过引用结合于此,如同在此完全阐述一样。

[0113] 在抗体CA028_0496.g3中,重链可变区序列与亲本抗体CA028_0496的相同。相反,轻链可变区相差5个氨基酸。抗体CA028_0496的轻链和抗体CA028_0496.g3之间不同的五个残基在美国专利号8,580,265的图1a中用下划线表示。CDR中有三个残基,框架中有两个残基。因此,在一个实施方案中,轻链可变结构域包含30位的精氨酸残基,54位的丝氨酸残基,56位的异亮氨酸残基,60位的天冬氨酸残基和72位的精氨酸残基。

[0114] 抗体CA028_0496.g3在体外选择性和有效地抑制IL-17A和IL-17F同种型的活性。抗体CA028_0496.g3与IL-17A,IL-17F和IL-17A/F异二聚体结合汇集通过阻断细胞因子通过IL-17RA/RC复合物发出信号来中和每种细胞因子的生物活性。

[0115] CA028_0496.g3和CA028_0496的表征及其性质描述于美国专利第8,580,265号的实施例2和3中,如同在本文中完全阐述一样。如美国专利第8,580,265号所详述的,使用Biacore 3000(Biacore AB)进行抗体CA028_0496.g3的生物分子分析。测定形式是通过固定的抗人IgG Fc-特异性抗体捕获抗体CA028_0496.g3,然后在捕获的表面上滴定重组人IL-17A或人IL-17F。关于表面等离子体共振(Biacore)测定的其他细节如下;尽管通过参考特定抗体来描述细节,但本文描述的参数适用于表征本文所述的任何抗体。测定在25℃进行。通过胺偶联化学将Affinipure F(ab')₂片段山羊抗人IgG Fc特异性(Jackson ImmunoResearch)固定在CM5传感器芯片(Biacore AB)上至约6000个反应单位RU)。使用HBS-EP缓冲液(10mM HEPES pH7.4,0.15MNaCl,3mM EDTA,0.005%表面活性剂P20,Biacore AB)作为流动缓冲液,流速为10微升/分钟(分钟)。用10μg注射0.5μg/mL的CA028_00496.g3用于通过固定的抗人IgG Fc捕获。将人IL-17A在捕获的CA028_00496.g3中从5nM以30μL/分钟的流速滴定3分钟,然后解离20分钟。将人IL-17F(R&D系统)以10nM在捕获的CA028_00496.g3上以30μL/min的流速滴定3分钟,然后解离5分钟。通过10μL注入40mM HCl然后5μL注入5mM NaOH以10μL/min的流速再生表面。遵循标准程序,使用BIA评估软件(版本4.1)分析双重参考背景扣除结合曲线。动力学参数由拟合算法确定。

[0116] 数据详见表1,平均值以灰色突出显示。

[0117] 表1.bimekizumab对人IL-17F和IL-17A的亲和力。

[0118]		ka			
		(M-1s-1)	kd (s-1)	KD (M)	KD (pM)
	hIL-17F	2.49E+06	8.74E-05	3.51E-11	35
		3.49E+06	5.08E-05	1.46E-11	15
		2.99E+06	6.91E-05	2.31E-11	23
	hIL-17A	4.66E+06	2.04E-05	4.38E-12	4.4
		4.52E+06	8.66E-06	1.92E-12	1.9
		4.59E+06	1.45E-05	3.17E-12	3.2

[0119] 如美国专利第8,580,265号所述,CA028_0496.g3的重链的优选构架区来自人亚群VH3序列1-3 3-07以及JH4,如先前在W02008/047134中所述。因此,本发明的一个实施方案可以是包含至少一个非人供体CDR的中和CDR-移植抗体,其中重链框架区源自人亚组序列1-3 3-07以及JH4。人JH4的序列如下:(YFDY)WGQGTLVTVSS。YFDY基序是CDR-H3的一部分,不是框架4的一部分(Ravetch,J V.等,1981,Cell,27,583-591)。

[0120] 如美国专利号8,580,265中所述,CA028_0496.g3的轻链的优选构架区源自人种系亚组VK1序列2-1-(1)L4与JK1一起,如先前在W02008/047134。因此,本发明的一个实施方案可以是包含至少一个非人供体CDR的中和性CDR-移植抗体,其中轻链框架区源自人亚组序列VK1 2-1-(1)L4以及Jk1。JK1序列如下:(WT)FGQGTKVEIK。WT基序是CDR-L3的一部分,不是框架4的一部分(Hieter,P A.等,1982,J. Biol. Chem.,257,1516-1522)。

[0121] 此外,在CA028_0496.g3中,框架区不需要具有与受体抗体完全相同的序列。例如,不寻常的残基可以改变为该受体链类或类型的更频繁出现的残基。或者,可以改变受体框架区中的选定残基,使其对应于在供体抗体的相同位置上发现的残基(参见Reichmann等,1998,Nature,332,323-324)。这种变化应该保持在恢复供体抗体亲和力所需的最低限度。在W0 91/09967中阐述了用于选择可能需要改变的受体构架区中的残基的方案。

[0122] 在一个实施方案中,在CA028_0496.g3中,如果受体重链与JH4一起具有人VH3序列1-3 3-07,则重链的受体框架区除了包含一个或多个供体CDR之外还包含供体残基至少位置94(根据Kabat等,(同上))。因此,本发明的一个实施方案可以是CDR嫁接的抗体,其中至少重链可变结构域的位置94处的残基是供体残基。

[0123] 在一个实施方案中,在CA028_0496.g3中,如果受体轻链具有与Jk1一起的人亚基VK1序列2-1-(1)L4,则不传递供体残基,即仅传递CDR。因此,本发明的一个实施方案可以是其中只有CDR被转移到供体框架的CDR嫁接的抗体。

[0124] 供体残基是来自供体抗体的残基,即CDR最初来源的抗体。

[0125] 抗体CA028_0496.g3在啮齿动物中不具有药理学活性,因为它不结合来自大鼠或小鼠的IL-17A或IL-17F。已经显示抗体CA028_0496.g3与食蟹猴中的IL-17A和IL-17F结合,并且非临床评价证明其在食蟹猴体内具有药理学活性。在人中,抗体CA028_0496.g3以剂量成比例的方式显示长的半衰期,在8mg和640mg之间的剂量范围内,PK在17.00天和25.55天

之间(例如,23.6天)处于治疗组之间。

[0126] 上述抗体仅用于参考和举例的目的进行描述,并不限制本发明的范围。例如,如本文所述,可以理解的是,可以使用本领域已知的任何合适的方法来改变本发明提供的抗体的亲和力。本发明因此还涉及本发明的抗体分子的变体,其对IL-17A和/或IL-17F具有改善的亲和力。这些变体可通过许多亲和力成熟方案获得,包括突变CDR(Yang等,J.Mol.Biol., 254,392-403,1995),链改组(Marks等,Bio/Technology,10,779-783,1992),使用大肠杆菌的突变菌株(Low等人,J.Mol.Biol.,250,359-368,1996),DNA改组(Patten等人,Curr.Opin.Biotechnol.,8,724-733,1997),噬菌体展示(Thompson等,J.Mol.Biol.,256,77-88,1996)和有性PCR(Cramer等,Nature,391,288,Biotechnol.8,724-733,1997)。Vaughan等人(同上)讨论了这些亲和力成熟的方法。

[0127] 可以使用测定来测量抗体的筛选,以测量与人IL-17A和人IL-17F的结合,例如BIAcore™测定。本文描述了BIAcore™(即表面等离子共振测定)。合适的中和测定法是本领域已知的,参见例如WO2008/047134。示例性的基于细胞的中和测定利用HeLa细胞。例如,HeLa细胞在补充有10%胎牛血清,青霉素,庆大霉素和谷氨酰胺的达尔伯克改良伊格尔培养基(DMEM)中生长。将 1×10^4 个细胞铺在96孔平底组织培养板中。将细胞孵育过夜并在测定缓冲液中洗涤一次。用重组人IL-17F(125ng/ml)或人IL-17A(25ng/ml)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)(1ng/ml)的组合刺激HeLa细胞48小时在不同浓度的候选抗体存在下。在HeLa细胞系中,IL-17A或IL-17F与TNF- α 协同诱导产生IL-6,可以使用特定的MSD测定试剂盒对其进行定量。使用Meso Scale Discovery(MSD)测定技术测量分泌的IL-6的量,并计算IC₅₀值。抗体的活性可以表示为抑制IL-17A或IL-17F的50%活性所需的剂量(IC₅₀)。

[0128] 如本文所用,“同一性”表示在比对序列中的任何特定位置处,氨基酸残基在序列之间是相同的。如本文所用,“相似性”表示在比对序列中的任何特定位置处,氨基酸残基在序列之间具有相似类型。例如,亮氨酸可以代替异亮氨酸或缬氨酸。其他可经常互相取代的氨基酸包括但不限于:苯丙氨酸,酪氨酸和色氨酸(具有芳香族侧链的氨基酸);赖氨酸,精氨酸和组氨酸(具有碱性侧链的氨基酸);天冬氨酸和谷氨酸(具有酸性侧链的氨基酸);天冬酰胺和谷氨酰胺(具有酰胺侧链的氨基酸);和半胱氨酸和甲硫氨酸(具有含硫侧链的氨基酸)。

[0129] 可以容易地计算同一性和相似性的程度(Computational Molecular Biology, Lesk,A.M.,ed.,Oxford University Press,New York,1988;Biocomputing.Informatics and Genome Projects,Smith,D.W.,ed.,Academic Press,New York,1993;Computer Analysis of Sequence Data,Part 1,Griffin,A.M.,and Griffin,H.G.,eds.,Humana Press,New Jersey,1994;Sequence Analysis in Molecular Biology,von Heinje,G., Academic Press,1987;和Sequence Analysis Primer,Gribskov,M.and Devereux,J., eds.,M Stockton Press,New York,1991)。

[0130] 通常根据Kabat等人设计的系统对抗体可变结构域中的残基进行编号。该系统在Kabat等人,1987,Sequences of Proteins of Immunological Interest,US Department of Health and Human Services,NIH,USA(以下称为“Kabat等人(同上)”)中阐述。除非另有说明,否则在本说明书中使用该编号系统。

[0131] Kabat残基名称并不总是与氨基酸残基的线性编号直接对应。实际的线性氨基酸

序列可以含有比对应于缩短或插入结构组分(无论框架或互补决定区(CDR))的基本可变结构域结构的严格Kabat编号更少或更多的氨基酸。通过将抗体序列中的同源残基与“标准”Kabat编号序列进行比对,可以确定给定抗体的正确Kabat编号残基。

[0132] 根据Kabat编号系统,重链可变结构域的CDR位于残基31-35(CDR-H1),残基50-65(CDR-H2)和残基95-102(CDR-H3)。然而,根据Chothia(Chothia,C.和Lesk,AMJ Mol.Biol., 196,901-917(1987)),等同于CDR-H1的环从残基26延伸至残基32。因此,“CDR-H1”如本文所用,包含残基26至35,如由Kabat编号系统和Chothia拓扑环定义的组合所描述的。

[0133] 根据Kabat编号系统,轻链可变结构域的CDR位于残基24-34(CDR-L1),残基50-56(CDR-L2)和残基89-97(CDR-L3)。

[0134] 在一个实施方案中,本发明提供的抗体是包含SEQ ID NO:1至8中提供的一个或多个CDR的CDR移植抗体分子。

[0135] 在一个实施方案中,本发明提供了对人IL-17A和人IL-17F具有特异性的中和抗体,其包含重链,其中重链的可变结构域包含SEQ ID NO:1中给出的CDR-H1,SEQ ID NO:2中给出的CDR-H2序列和SEQ ID NO:3中给出的CDR-H3序列。

[0136] 在一个实施方案中,本发明提供对人IL-17A和人IL-17F具有特异性的中和抗体,其包含轻链,其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:5对于CDR-L1,SEQ ID NO:5或SEQ ID NO:8给出的CDR-L2的序列,以及SEQ ID NO:6给出的CDR-L3的序列。

[0137] 应该理解,可以对本发明提供的CDR产生一个或多个氨基酸取代,而不显著改变抗体结合IL-17A和IL-17F的能力并中和IL-17A和IL-17F活性。本领域技术人员可以容易地测试任何氨基酸取代对结合和中和的作用,例如通过使用本文所述的方法。因此,本发明提供了包含选自CDR-H1(SEQ ID NO:1),CDR-H2(SEQ ID NO:2),CDR-H3(SEQ ID NO:3),CDR-L1(SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:7),CDR-L2(SEQ ID NO:5或SEQ ID NO:8)和CDR-L3(SEQ ID NO:6)的一个或多个CDR的抗体,其中一个或多个氨基酸或更多的CDR已被另一种氨基酸取代。还应理解的是,可以改变一个或多个CDR的长度而不显著改变抗体与IL-17A和IL-17F结合并中和IL-17A和IL-17F活性的能力。

[0138] 在另一个实施方案中,本发明提供了对人IL-17A和人IL-17F具有特异性的中和抗体,其包含重链,其中所述重链的可变结构域的CDR-H1,CDR-H2和CDR-H3中的至少两个选自下列序列:CDR-H1的SEQ ID NO:1中给出的序列,CDR-H2的SEQ ID NO:2中给出的序列和CDR-H3的SEQ ID NO:3中给出的序列。例如,抗体可以包含重链,其中CDR-H1具有SEQ ID NO:1中给出的序列并且CDR-H2具有SEQ ID NO:2中给出的序列。或者,抗体可以包含重链,其中CDR-H1具有SEQ ID NO:1中给出的序列并且CDR-H3具有SEQ ID NO:3中给出的序列,或者抗体可以包含重链,其中CDR-H2具有SEQ ID NO:2中给出的序列,并且CDR-H3具有SEQ ID NO:3中给出的序列。为了避免疑问,可以理解,所有排列都包括在内。

[0139] 在另一个实施方案中,本发明提供了对人IL-17A和人IL-17F具有特异性的中和抗体,所述抗体包含轻链,其中所述抗体的轻链的可变结构域的CDR-L1,CDR-L2和CDR-L3中的至少两个选自以下:SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:7给出的CDR-L1序列,SEQ ID NO:5或8给出的CDR-L2序列和SEQ ID NO:6给出的CDR-L3序列。例如,抗体可以包含轻链,其中CDR-L1具有SEQ ID NO:4中给出的序列并且CDR-L2具有SEQ ID NO:5中给出的序列。或者,抗体可以包含轻链,其中CDR-L1具有SEQ ID NO:4中给出的序列并且CDR-L3具有SEQ ID NO:6中给出

的序列,或者抗体可以包含轻链,其中CDR-L2具有SEQ ID NO:5中给出的序列,并且CDR-L3具有SEQ ID NO:6中给出的序列。为了避免疑问,可以理解,所有排列都包括在内。

[0140] 在一个实施方案中,根据本发明的抗体包含重链,其中重链的可变结构域包含SEQ ID NO:1给出的CDR-H1的序列,SEQ ID NO:2给出的CDR-H2和SEQ ID NO:3中给出的CDR-H3序列,以及轻链,其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:4中给出的CDR-L1序列,SEQ ID NO:5的CDR-L2和SEQ ID NO:6中给出的CDR-L3的序列。

[0141] 在一个实施方案中,根据本发明的抗体包含重链,其中重链的可变结构域包含SEQ ID NO:1给出的CDR-H1的序列,SEQ ID NO:2给出的CDR-H2和SEQ ID NO:3中给出的CDR-H3序列以及轻链,其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:7中给出的CDR-L1序列,SEQ ID NO:8的CDR-L2和SEQ ID NO:6中给出的CDR-L3的序列。

[0142] 在一个实施方案中,本发明的抗体包含重链,其中重链的可变结构域包含三个CDR,其中CDR-H1的序列与SEQ ID NO:1中给出的序列具有至少60%的同一性或相似性,CDR-H2与SEQ ID NO:2中给出的序列具有至少60%的同一性或相似性,和/或CDR-H3与SEQ ID NO:3中给出的序列具有至少60%的同一性或相似性。在另一个实施方案中,本发明的抗体包含重链,其中重链的可变结构域包含三个CDR,其中CDR-H1的序列具有至少70%,80%,90%,95%或98%的同一性或相似性,CDR-H2与SEQ ID NO:2中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%或98%的同一性或相似性和/或CDR-H3与SEQ ID NO:3中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%或98%的同一性或相似性。

[0143] 在另一个实施方案中,本发明的抗体包含轻链,其中轻链可变结构域包含三个CDR,其中CDR-L1的序列与SEQ ID NO:4中给出的序列具有至少60%的同一性或相似性,CDR-L2与SEQ ID NO:5中给出的序列具有至少60%的同一性或相似性,和/或CDR-L3与SEQ ID NO:6中给出的序列具有至少60%的同一性或相似性。在另一个实施方案中,本发明的抗体包含轻链,其中重链的可变结构域包含三个CDR,其中CDR-L1的序列与SEQ ID NO:4中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%或98%的同一性或相似性,CDR-L2与SEQ ID NO:5中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%或98%的同一性或相似性,和/或CDR-L3与SEQ ID NO:6中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%或98%的同一性或相似性。

[0144] 在另一个实施方案中,本发明的抗体包含轻链,其中轻链可变结构域包含三个CDR,其中CDR-L1的序列与SEQ ID NO:4中给出的序列具有至少60%的同一性或相似性,CDR-L2与SEQ ID NO:5中给出的序列具有至少60%的同一性或相似性,和/或CDR-L3与SEQ ID NO:6中给出的序列具有至少60%的同一性或相似性。在另一个实施方案中,本发明的抗体包含轻链,其中重链的可变结构域包含三个CDR,其中CDR-L1的序列与SEQ ID NO:7中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%或98%的同一性或相似性,CDR-L2与SEQ ID NO:8中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%或98%的同一性或相似性,和/或CDR-L3与SEQ ID NO:6中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%或98%的同一性或相似性。

[0145] 在一个实施方案中,本发明的抗体包含轻链,其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:9给出的序列(gL7)。

[0146] 在另一个实施方案中,本发明的抗体包含轻链,其中轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:9中给出的序列具有至少60%同一性或相似性的序列。在一个实施方案中,本发明的抗体包含轻链,其中轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:1中给出的序列具有至少70%,

80%,90%,95%或98%SEQ ID NO:9。

[0147] 在一个实施方案中,本发明的抗体包含轻链,其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10给出的序列(gL57)。

[0148] 在另一个实施方案中,本发明的抗体包含轻链,其中轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:10中给出的序列具有至少60%同一性或相似性的序列。在一个实施方案中,本发明的抗体包含轻链,其中轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:10中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%或98%的同一性或相似性。

[0149] 在一个实施方案中,本发明的抗体包含重链,其中重链的可变结构域包含SEQ ID NO:11(gH9)中给出的序列。

[0150] 在另一个实施方案中,本发明的抗体包含重链,其中重链的可变结构域包含与SEQ ID NO:11中给出的序列具有至少60%同一性或相似性的序列。在一个实施方案中,本发明的抗体包含重链,其中重链的可变结构域包含与SEQ ID NO:11中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%,96%,97%,98%或99%的同一性或相似性。

[0151] 在一个实施方案中,本发明的抗体包含重链,其中重链的可变结构域包含SEQ ID NO:11中给出的序列,和轻链,其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:9中给出的序列。

[0152] 在本发明的另一个实施方案中,抗体包含重链和轻链,其中重链的可变结构域包含与SEQ ID NO:11中给出的序列具有至少60%同一性或相似性的序列,轻链结构域包含与SEQ ID NO:9中给出的序列具有至少60%同一性或相似性的序列。优选地,所述抗体包含重链,其中所述重链的可变结构域包含与SEQ ID NO:11给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%,96%,97%,98或99%同一性或相似性的序列,和轻链,其中轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:9中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%,96%,97%,98%或99%同一性或相似性的序列。

[0153] 在一个实施方案中,本发明的抗体包含重链,其中重链的可变结构域包含SEQ ID NO:11中给出的序列和轻链,其中轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10中给出的序列。

[0154] 在本发明的另一个实施方案中,抗体包含重链和轻链,其中重链的可变结构域包含与SEQ ID NO:11中给出的序列具有至少60%同一性或相似性的序列,轻链结构域包含与SEQ ID NO:10中给出的序列具有至少60%同一性或相似性的序列。优选地,所述抗体包含重链,其中所述重链的可变结构域包含与SEQ ID NO:11给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%,96%,97%,98或99%同一性或相似性的序列,和轻链,其中所述轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:10中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%,96%,97%,98%或99%同一性或相似性的序列。

[0155] 在一个优选的实施方案中,本发明提供的抗体是对人IL-17A和人IL-17F具有特异性的中和抗体,其中重链恒定区包含人IgG1恒定区。因此,本发明提供了其中重链包含SEQ ID NO:15中给出的序列或由其组成的抗体。

[0156] 在本发明的一个实施方案中,抗体包含重链,其中重链包含与SEQ ID NO:15中给出的序列具有至少60%同一性或相似性的序列。优选地,抗体包含重链,其中重链包含与SEQ ID NO:15中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%,97%,98%或99%同一性或相似性的序列。

[0157] 在一个实施方案中,根据本发明的抗体分子包含包含SEQ ID NO:12中给出的序列

的轻链。

[0158] 在本发明的一个实施方案中,抗体包含轻链,其中轻链包含与SEQ ID NO:12中给出的序列具有至少60%同一性或相似性的序列。优选地,抗体包含轻链,其中轻链包含与SEQ ID NO:12中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%或98%同一性或相似性的序列。

[0159] 在一个实施方案中,本发明提供了其中重链包含SEQ ID NO:15中给出的序列或由其组成的抗体,轻链包含SEQ ID NO:12中给出的序列或由其组成。

[0160] 在本发明的一个实施方案中,抗体包含重链和轻链,其中重链包含与SEQ ID NO:15中给出的序列具有至少60%同一性或相似性的序列,轻链包含序列与SEQ ID NO:12中给出的序列具有至少60%的同一性或相似性。优选地,抗体包含重链,其中重链包含与SEQ ID NO:15中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%或98%同一性或相似性的序列,其中轻链包含与SEQ ID NO:12中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%或98%同一性或相似性的序列。

[0161] 在一个优选的实施方案中,本发明提供的抗体是对人IL-17A和人IL-17F具有特异性的中和抗体,其中重链恒定区包含人IgG1恒定区。因此,本发明提供了其中重链包含SEQ ID NO:16中给出的序列或由其组成的抗体。

[0162] 在本发明的一个实施方案中,抗体包含重链,其中重链包含与SEQ ID NO:16中给出的序列具有至少60%同一性或相似性的序列。优选地,抗体包含重链,其中重链包含与SEQ ID NO:16中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%,97%,98%或99%同一性或相似性的序列。

[0163] 在一个实施方案中,根据本发明的抗体分子包含含有SEQ ID NO:13中给出的序列的轻链。

[0164] 在本发明的一个实施方案中,抗体包含轻链,其中轻链包含与SEQ ID NO:13中给出的序列具有至少60%同一性或相似性的序列。优选地,抗体包含轻链,其中轻链包含与SEQ ID NO:13中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%或98%同一性或相似性的序列。

[0165] 在一个实施方案中,本发明提供了其中重链包含SEQ ID NO:16中给出的序列或由其组成的抗体,并且轻链包含SEQ ID NO:13中给出的序列或由其组成。

[0166] 在本发明的一个实施方案中,抗体包含重链和轻链,其中重链包含与SEQ ID NO:16中给出的序列具有至少60%同一性或相似性的序列,并且轻链包含序列与SEQ ID NO:13中给出的序列具有至少60%的同一性或相似性。优选地,抗体包含重链,其中重链包含与SEQ ID NO:16中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%或98%同一性或相似性的序列,其中轻链包含与SEQ ID NO:13中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%或98%同一性或相似性的序列。

[0167] 在一个实施方案中,本发明提供了其中重链包含SEQ ID NO:15中给出的序列或由其组成的抗体,并且轻链包含SEQ ID NO:13中给出的序列或由其组成。

[0168] 在本发明的一个实施方案中,抗体包含重链和轻链,其中重链包含与SEQ ID NO:15中给出的序列具有至少60%同一性或相似性的序列,轻链包含序列与SEQ ID NO:13中给出的序列具有至少60%的同一性或相似性。优选地,抗体包含重链,其中重链包含与SEQ ID

N0:15中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%或98%同一性或相似性的序列,其中轻链包含与SEQ ID N0:13中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%或98%同一性或相似性的序列

[0169] 在一个实施方案中,本发明提供了其中重链包含SEQ ID N0:16中给出的序列或由其组成的抗体,并且轻链包含SEQ ID N0:12中给出的序列或由其组成。

[0170] 在本发明的一个实施方案中,抗体包含重链和轻链,其中重链包含与SEQ ID N0:16中给出的序列具有至少60%同一性或相似性的序列,并且轻链包含序列与SEQ ID N0:12中给出的序列具有至少60%的同一性或相似性。优选地,抗体包含重链,其中重链包含与SEQ ID N0:16中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%或98%同一性或相似性的序列,其中轻链包含与SEQ ID N0:12中给出的序列具有至少70%,80%,90%,95%或98%同一性或相似性的序列。

[0171] 结合亲和力

[0172] 本发明任何方面的中和抗体分子优选具有高结合亲和力,优选纳摩尔,甚至更优选皮摩尔。应该理解,根据本发明的抗体对人IL-17A的结合亲和力可以不同于相同抗体对人IL-17F和/或IL-17A/F异二聚体的结合亲和力。

[0173] 在一个实例中,本发明的抗体分子对IL-17A具有大于其对IL-17F的亲力的亲和力。在一个实例中,本发明的抗体分子对IL-17A具有比其对IL-17F的结合亲和力大至少10倍的亲和力。在一个实例中,本发明的抗体分子对IL-17A具有比对IL-17F的结合亲和力大至少50倍的亲和力。在一个实例中,本发明的抗体分子对IL-17A具有比其对IL-17F的结合亲和力大至少100倍的亲和力。在一个实例中,本发明的抗体分子对IL-17F具有纳摩尔级亲和力并对IL-17A具有皮摩尔级亲和力。

[0174] 在一个实例中,本发明的抗体分子对IL-17F具有大于其对IL-17A的亲力的亲和力。在一个实例中,本发明的抗体分子对IL-17F具有亲和力,其比对IL-17A的结合亲和力大至少10倍。在一个实例中,本发明的抗体分子对IL-17F具有至少50倍于其对IL-17A的结合亲力的亲和力。在一个实例中,本发明的抗体分子对IL-17F具有至少比其对IL-17A的结合亲和力大100倍的亲和力。在一个实例中,本发明的抗体分子对IL-17A具有皮摩尔级亲和力,对IL-17F具有纳摩尔级亲和力。

[0175] 在一个实例中,本发明的抗体分子对IL-17A具有与其对IL-17F的亲力相同的亲和力。在一个实例中,本发明的抗体分子对IL-17A和IL-17F都具有纳摩尔浓度。在一个实例中,本发明的抗体分子对IL-17A和IL-17F都具有皮摩尔浓度。

[0176] 可以使用本领域已知的任何合适方法测量亲和力,包括BIAcore™,使用分离的天然或重组IL-17A和IL-17F,其均以均二聚体存在。

[0177] 优选地,本发明的抗体分子对IL-17A具有小于10nM的结合亲和力。在一个实施方案中,本发明的抗体分子对IL-17A具有小于500pM的结合亲和力。在一个实施方案中,本发明的抗体分子对IL-17A具有100pM或更低的结合亲和力。在一个实施方案中,本发明的抗体分子对IL-17A具有20pM或更低的结合亲和力。在一个实施方案中,本发明的抗体对IL-17A具有16pM的亲和力。在一个实施方案中,本发明的抗体分子对IL-17A具有10pM或更低的结合亲和力。在一个实施方案中,本发明的抗体分子对IL-17A具有5pM或更低的结合亲和力。在一个实施方案中,本发明的抗体对IL-17A具有3.2pM的亲和力。

[0178] 优选地,本发明的抗体分子对IL-17F具有小于10nM的结合亲和力。在一个实施方案中,本发明的抗体对IL-17F具有小于2nM的亲和力。在一个实施方案中,本发明的抗体对IL-17F具有1.75nM的亲和力。在一个实施方案中,本发明的抗体对IL-17F的亲和力小于500pM。在一个实施方案中,本发明的抗体分子对IL-17F具有100pM或更低的结合亲和力。在一个实施方案中,本发明的抗体对IL-17F具有50pM或更低的亲和力。在一个实施方案中,本发明的抗体对IL-17F具有23pM的亲和力。在一个实施方案中,本发明的抗体分子对IL-17F具有10pM或更低的结合亲和力。在一个实施方案中,本发明的抗体分子对IL-17F具有5pM或更低的结合亲和力。

[0179] 优选地,本发明的抗体分子对IL-17A/F异二聚体具有10nM或更小的结合亲和力。在一个实施方案中,本发明的抗体分子对IL-17A/F异二聚体具有500pM或更低的结合亲和力。在一个实施方案中,本发明的抗体分子对IL-17A/F异二聚体具有150pM或更低的结合亲和力。在一个实施方案中,本发明的抗体分子对IL-17A/F异二聚体具有116pM的结合亲和力。在一个实施方案中,本发明的抗体分子对IL-17A/F异二聚体具有优于100pM的结合亲和力。在一个实施方案中,本发明的抗体分子对IL-17A/F异二聚体具有10pM或更低的结合亲和力。在一个实施方案中,本发明的抗体分子对IL-17A/F异二聚体具有5pM或更低的结合亲和力。

[0180] 在一个实施方案中,本发明的抗体分子对食蟹猴IL-17F的结合亲和力小于2nM。在一个实施方案中,本发明的抗体分子对食蟹猴IL-17F的结合亲和力为1.03nM。

[0181] 交叉阻断抗体

[0182] 交叉阻断根据本发明的抗体(特别是包含重链序列gH9(SEQ ID NO:11)和轻链序列gL57(SEQ ID NO:10)或轻链序列gL7(SEQ ID NO:9)的抗体)的结合的抗体可用于中和IL-17A和IL-17F活性。因此,本发明还提供了结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体,其交叉阻断任何一种上述抗体与人IL-17A和/或人IL-17F和/或人IL-17A/F异二聚体的结合,和/或被任何一种这些抗体交叉阻断与IL-17A和/或IL-17F和/或人IL-17A/F异二聚体的结合。在一个实施方案中,这样的抗体与上文所述的抗体结合相同的表位。在另一个实施方案中,交叉阻断中和抗体结合与上文所述的抗体结合的表位结合和/或重叠的表位。在另一个实施方案中,本发明该方面的交叉阻断中和抗体不结合与本发明抗体或与所述表位交界和/或重叠的表位的相同表位。

[0183] 交叉阻断抗体可以使用本领域任何合适的方法鉴定,例如通过使用竞争性ELISA或BIAcore,其中交叉阻断抗体与人IL-17A和/或人IL-17F的结合防止抗体与发明或反之亦然。对于表面等离子体共振(BIAcore),靶分子被固定在固相上,并且暴露于沿着流动池流动的流动相中的配体。如果配体与固定靶标发生结合,则局部折射率改变,导致SPR角度的改变,其可以通过检测反射光强度的变化实时监测。可以分析SPR信号的变化速率以产生结合反应的缔合和解离阶段的表现速率常数。这些值的比例给出表现平衡常数(亲和力)(参见例如Wolff等,Cancer Res.53:256065(1993))。适用于表面等离子体共振(BIAcore)测定的条件是本领域已知的并且在本文其他地方描述。

[0184] 用于确定交叉阻断的基于ELISA的方法也是本领域公知的。适用于IL-17A和IL-17F的非限制性示例性测定形式如下,用IL-17A说明。将抗IL-17A/F抗体(Ab-1)包被(例如,50μL的1μg/ml)到96孔ELISA板[例如,至少一小时的康宁96孔EIA/RIA平底微孔板(产品#

3590), Corning Inc., Acton, MA)。在该包衣步骤后, 除去抗体溶液, 用洗涤溶液(例如PBS和0.05%吐温20)将平板洗涤一次或两次, 然后使用适当的封闭溶液(例如PBS, 1% BSA, 1% 山羊血清和0.5%吐温20)和本领域已知的程序。然后从ELISA板上除去封闭溶液, 过量地加入正在测试其交叉阻断包被抗体的能力的第二种抗-IL17A/F抗体(Ab-2)(例如50 μ l 10微克/毫升)在封闭液中加入到ELISA平板的适当孔中。之后, 将有限量(例如50 μ l/10ng/ml)的IL-17A在封闭溶液中加入到合适的孔中, 并且将板在室温下振荡孵育至少1小时。然后用洗涤溶液洗涤平板2-4次。将适量的IL-17A检测试剂[例如, 已经与适量的抗生蛋白链菌素-辣根过氧化物酶(HRP)缀合物]在封闭溶液中预先复合的生物素化的抗IL-17多克隆抗体添加至ELISA板并在室温下孵育至少1小时。然后用洗涤溶液洗涤平板, 并用合适的试剂[例如HRP底物如TMB(比色)或各种HRP发光底物]。用于测定的背景信号定义为在包被抗体(在这种情况下是Ab-1), 第二溶液相抗体(在这种情况下为Ab-2), 仅在IL-17A缓冲液中(即没有IL-17A)和IL-17A检测试剂。用于测定的阳性对照信号定义为在具有包被的抗体(在这种情况下是Ab-1), 仅第二溶液相抗体缓冲液(即没有第二溶液相抗体), IL-17A和IL-17A检测试剂。优选地, ELISA测定以这样的方式进行, 以使阳性对照信号至少是背景信号的六倍。

[0185] 在一个实施方案中, 提供了结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体, 其交叉阻断抗体(所述抗体的重链包含序列gH9(SEQ ID NO:11)并且其轻链包含序列gL57(SEQ ID NO:10))与人IL-17A和人IL-17F的结合。在一个实施方案中, 本发明提供的交叉阻断抗体对包含重链序列gH9(SEQ ID NO:11)和轻链序列gL57(SEQ ID NO:10)的抗体与IL-17A的结合抑制大于80%, 优选大于85%, 更优选大于90%, 甚至更优选大于95%, 对于IL-17F大于80%, 优选大于85%, 更优选大于超过90%, 甚至更优选超过95%。

[0186] 在一个实施方案中, 提供了结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体, 其交叉阻断抗体至人IL-17A和人IL-17F的结合, 所述抗体的重链包含序列gH9(SEQ ID NO:11)并且其轻链包含序列gL7(SEQ ID NO:9)。在一个实施方案中, 本发明提供的交叉阻断抗体对包含重链序列gH9(SEQ ID NO:11)和轻链序列gL7(SEQ ID NO:9)的抗体与IL-17A的结合的抑制大于80%, 优选大于85%, 更优选大于90%, 甚至更优选大于95%, 对于IL-17F大于80%, 优选大于85%, 更优选大于超过90%, 甚至更优选超过95%。

[0187] 在一个实施方案中, 提供了结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体, 其交叉阻断抗体与人IL-17A和人IL-17F和人IL-17A/F异二聚体的结合, 所述抗体的重链包含序列gH9(SEQ ID NO:11)并且其轻链包含gL57(SEQ ID NO:10)。在一个实施方案中, 由本发明提供的交叉阻断抗体对包含重链序列GH9(SEQ ID NO:11)和轻链序列gL57(SEQ ID NO:10)的抗体至IL-17A的结合抑制大于80%, 优选大于85%, 更优选大于90%, 甚至更优选大于95%, 对于IL-17F大于80%, 优选大于85%, 更优选大于高于90%, 甚至更优选大于95%, 对IL-17A/F异二聚体至IL-17F由大于80%, 优选大于85%, 更优选大于90%, 甚至更优选大于超过95%。

[0188] 在一个实施方案中, 提供了结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体, 其交叉阻断抗体与人IL-17A和人IL-17F以及人IL-17A/F异二聚体的结合, 所述抗体的重链包含序列gH9(SEQ ID NO:11)并且其轻链包含gL7(SEQ ID NO:9)。在一个实施方案中, 本发明提供的交叉阻断抗体抑制包含重链序列gH9(SEQ ID NO:11)和轻链序列gL7(SEQ ID NO:9)的抗体与IL-17A的结合大于80%, 优选大于85%, 更优选大于90%, 甚至更优选大于95%, 对于IL-

17F大于80%，优选大于85%，更优选大于超过90%，甚至更优选超过95%，并且与IL-17A/F异源二聚体对IL-17F的同源性大于80%，优选大于85%，更优选大于90%，甚至更优选大于超过95%。

[0189] 在一个实施方案中，提供了结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体，其交叉阻断抗体与人IL-17A或人IL-17F或人IL-17A/F异二聚体的结合，所述抗体的重链包含序列GH9 (SEQ ID NO:11)，其轻链包含序列gL57 (SEQ ID NO:10)。在一个实施方案中，由本发明提供的交叉阻断抗体抑制包含重链序列GH9 (SEQ ID NO:11)的结合和轻链序列gL57 (SEQ ID NO:10)的抗体至IL-17A或IL-17F或IL-17A/F的结合大于80%，优选大于85%，更优选大于90%，甚至更优选大于95%。

[0190] 在一个实施方案中，提供了结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体，其交叉阻断抗体与人IL-17A或人IL-17F或人IL-17A/F异二聚体的结合，所述抗体的重链包含序列GH9 (SEQ ID NO:11)，其轻链包含序列gL7 (SEQ ID NO:9)。在一个实施方案中，本发明提供的交叉阻断抗体抑制包含重链序列gH9 (SEQ ID NO:11)和轻链序列gL7 (SEQ ID NO:9)的抗体与IL-17A或IL-17F或IL-17A/F的结合大于80%，优选大于85%，更优选大于90%，甚至更优选大于95%。

[0191] 备选地或另外地，根据本发明的这个方面的中和抗体可以通过包含重链序列gH9 (SEQ ID NO:11)和轻链序列gL57 (SEQ ID NO:10)的抗体交叉阻断与人IL-17A和人IL-17F的结合。因此还提供了结合人IL-17A和结合人IL-17F的中和抗体分子，其被包含重链序列gH9 (SEQ ID NO:11)和轻链序列gL57 (SEQ ID NO:10)的抗体交叉阻断与人IL-17A和人IL-17F的结合。在一个实施方案中，通过包含重链序列gH9 (SEQ ID NO:11)和轻链序列gL57 (SEQ ID NO:10)的抗体抑制由本发明这个方面提供的中和抗体与人IL-17A和人IL-17F结合大于80%，优选大于85%，更优选大于90%，甚至更优选大于95%。

[0192] 可选地或另外地，根据本发明这个方面的中和抗体可以通过包含重链序列gH9 (SEQ ID NO:11)和轻链序列gL7 (SEQ ID NO:9)的抗体交叉阻断与人IL-17A和人IL-17F的结合。因此还提供了结合人IL-17A和结合人IL-17F的中和抗体分子，其被包含重链序列gH9 (SEQ ID NO:1)和轻链序列gL7 (SEQ ID NO:9)的抗体交叉阻断与人IL-17A和人IL-17F的结合。在一个实施方案中，通过包含重链序列gH9 (SEQ ID NO:11)和轻链序列gL7的抗体抑制本发明这一方面提供的中和抗体与人IL-17A和人IL-17F结合 (SEQ ID NO:9) 大于80%，优选大于85%，更优选大于90%，甚至更优选大于95%。

[0193] 在另一个实施方案中，提供了结合人IL-17A和结合人IL-17F的中和抗体分子，其通过包含重链序列gH9 (SEQ ID NO:11)和轻链序列gL57 (SEQ ID NO:10)的抗体交叉阻断与人IL-17A和人IL-17F和IL-17A/F异二聚体的结合。在一个实施方案中，通过包含重链序列gH9 (SEQ ID NO:11)和轻链序列gL57 (SEQ ID NO:10)的抗体抑制由本发明提供的中和抗体与人IL-17A和人IL-17F和人IL-17A/F异二聚体的结合大于80%，优选大于85%，更优选大于90%，甚至更优选大于95%。

[0194] 在另一个实施方案中，提供了结合人IL-17A和结合人IL-17F的中和抗体分子，其通过包含重链序列gH9 (SEQ ID NO:11)和轻链序列gL7 (SEQ ID NO:9)的抗体交叉阻断与人IL-17A和人IL-17F和IL-17A/F异二聚体的结合。在一个实施方案中，通过包含重链序列gH9 (SEQ ID NO:11)和轻链序列gL7 (SEQ ID NO:9)的抗体抑制由本发明提供的中和抗体与人

IL-17A和人IL-17F和人IL-17A/F异二聚体的结合大于80%，优选大于85%，更优选大于90%，甚至更优选大于95%。

[0195] 因此还提供了结合人IL-17A和结合人IL-17F的中和抗体分子，其通过包含重链序列gH9 (SEQ ID NO:11) 和轻链序列gL57 (SEQ ID NO:10) 的抗体交叉阻断与人IL-17A或人IL-17F或人IL-17A/F的结合。在一个实施方案中，通过包含重链序列gH9 (SEQ ID NO:11) 和轻链序列gL57 (SEQ ID NO:10) 的抗体抑制由本发明该方面提供的中和抗体与人IL-17A或人IL-17F或人IL-17A/F的结合大于80%，优选大于85%，更优选大于90%，甚至更优选大于95%。

[0196] 因此还提供了中和抗体分子，其结合人IL-17A和结合人IL-17F，其被包含重链链序列gH9 (SEQ ID NO:11) 和轻链序列gL7 (SEQ ID NO:9) 的抗体交叉阻断与人IL-17A或人IL-17F或人IL-17A/F的结合。在一个实施方案中，通过包含重链序列gH9 (SEQ ID NO:11) 和轻链序列gL7 (SEQ ID NO:9) 的抗体抑制由本发明该方面提供的中和抗体与人IL-17A或人IL-17F或人IL-17A/F结合大于80%，优选大于85%，更优选大于90%，甚至更优选大于95%。

[0197] IL-17A/17-F的表位

[0198] 本发明还提供了人IL-17A的特定区域或表位和/或人IL-17F的特定区域或表位和/或人IL-17A/F异二聚体的特定区域或表位，本发明提供的抗体，特别是包含重链序列gH9 (SEQ ID NO:11) 和/或轻链序列gL7 (SEQ ID NO:9) 和/或轻链序列gL57 (SEQ ID NO:10)。本文在图[1]中提供了人IL-17A和人IL-17F的序列 (SEQ ID NOS:27和28)。

[0199] 美国专利号8,679,494 (2008年4月23日的优先权日) 的实施例5-7中提供了本发明的表位和确定那些表位的方法的实例。

[0200] 可以使用本领域已知的任何合适的方法来确定由本发明提供的抗体结合的残基，例如氢-氘交换，定点诱变，质谱，NMR和X-射线晶体学。参见例如W02007/149032中描述的方法。

[0201] 人IL-17A多肽的特定区域或表位和/或人IL-17F多肽的特定区域或表位和/或人IL-17A/F异二聚体的特定区域或表位可以通过任何合适的本领域已知的表位作图方法与本发明提供的任何一种抗体组合。此类方法的实例包括筛选源自IL-17A和IL-17F的不同长度的肽以结合本发明的抗体，所述抗体具有能够特异性结合含有抗体识别的表位序列的抗体的最小片段。IL-17肽可以通过合成产生或通过蛋白水解消化合适的IL-17多肽来产生。结合抗体的肽可以通过例如质谱分析来鉴定。在另一个实例中，可以使用NMR光谱来鉴定由本发明的抗体结合的表位。在另一个实例中，NMR光谱可用于鉴定与本发明的抗体相互作用的残基。一旦鉴定，如果需要，可以使用结合本发明抗体的表位片段作为免疫原以获得结合相同表位的另外的中和抗体。

[0202] 在一个实施方案中，本发明提供IL-17A的中和表位，其包含选自人IL-17A (SEQ ID NO:27) 的TYR44, ASN45, TRP51, ASN52和ASP84的一个或多个残基或由其组成。

[0203] 在一个实施方案中，本发明提供了IL-17A的中和表位，其包含选自由人IL-17A (SEQ ID NO:27) 的SER41, TYR44, ASN45, TRP51, ASN52, HIS54, ARG72, HIS73和ASP84组成的组中的一个或多个残基或由其组成。。

[0204] 在一个实施方案中，本发明提供IL-17A的中和表位，其包含一个或多个选自人IL-

17A (SEQ ID NO:27) 的SER41, TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54, ARG72, HIS73, ASP84, HIS86, VAL128, HIS129和VAL131残基或由其组成。

[0205] 在一个实施方案中, 本发明提供了IL-17A的中和表位, 其包含选自由人IL-17A (SEQ ID NO:27) 的TYR44, ASN45, TRP51, ASN52和ASP84组成的组中的一个或多个残基和任选地选自由人IL-17A (SEQ ID NO:27) 的SER41, ARG46, HIS54, ARG72, HIS73, HIS86, VAL128, HIS129和VAL131组成的组中的一个或多个残基。

[0206] 在一个实施方案中, 本发明提供IL-17A的中和表位, 其包含人IL-17A (SEQ ID NO:27) 的氨基酸残基TYR44, ASN45, TRP51, ASN52和ASP84以及任选地一个或多个选自由人IL-17A (SEQ ID NO:27) 的SER41, ARG46, HIS54, ARG72, HIS73, HIS86, VAL128, HIS129和VAL131组成的组。

[0207] IL-17A是二聚体, 并且在各种实施方案中, 由抗体结合的表位包含二聚体的第一链的选自ARG72, HIS73, ASP80, GLY81, ASN82, ASP84, HIS86, VAL128, HIS129和VAL131 (SEQ ID NO:27) 的一个或多个残基和二聚体的第二链的选自SER41, TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52和HIS54的残基 (例如选自SER41, TYR44, ASN45和ARG46) (SEQ ID NO:27) 的一个或多个残基。

[0208] 在各种实施方案中, 中和抗体特异性结合人IL-17A的表位, 所述表位包含SEQ ID NO:27的L74, Y85, H73, N82和R72的一个或多个残基, 优选L74和Y85。

[0209] 在各种实施方案中, 中和抗体特异性结合包含残基L74和G75的一个或多个或由其组成的人IL-17A的表位 (例如, 其序列在GenBank登录号Q16552中列出)。

[0210] 本发明还提供了人IL-17F (SEQ ID NO:28) 的新型中和表位, 其包含一个或多个以下残基: SER39, MET40, SER41, ARG42, ARG47, ASN53, ARG73, ASN74, LEU75, LYS83, GLU84, ASP85, ILE86, SER87, MET88, ASN89, VAL91, PRO92, GLN94, THR126, PRO127, VAL128。

[0211] 本发明还提供了包含一个或多个以下残基的人IL-17F (SEQ ID NO:28) 的新中和表位: SER39, MET40, SER41, ARG42, ARG47, ASN53, CYS72, ARG73, ASN74, LEU75, LYS83, GLU84, ASP85, ILE86, SER87, MET88, ASN89, SER90, VAL91, PRO92, GLN94, THR119, CYS122, VAL125, THR126, PRO127, VAL128。

[0212] 在一个实施方案中, 人IL-17F (SEQ ID NO:28) 的中和表位包含一个或多个以下残基: SER39, MET40, SER41, ARG42, ARG47, ASN53, ARG73, ASN74, LEU75, LYS83, GLU84, ASP85, ILE86, SER87, MET88, ASN89, VAL91, PRO92, GLN94, THR126, PRO127, VAL128。

[0213] 在一个实施方案中, 人IL-17F (SEQ ID NO:28) 的中和表位包含一个或多个以下残基或由其组成 (或进一步包含或进一步由其组成): GLN71, CYS72, ILE86, ASN89, SER90和VAL128, 例如, 来自IL17F二聚体中第一条链。

[0214] 在一个实施方案中, 人IL-17F (SEQ ID NO:28) 的中和表位包含一个或多个以下残基或由其组成 (或进一步包含或进一步由其组成): ARG47, 例如, 来自IL17F二聚体的第二链。

[0215] 在一个实施方案中, 人IL-17F (SEQ ID NO:28) 的中和表位包含一个或多个以下残基或由其组成: GLN71, CYS72, ASN74, LEU75, ILE86, ASN89, SER90, PRO92, VAL128, HIS131和GLN133, 例如, 来自IL17F二聚体中的第一条链。

[0216] 在一个实施方案中, 人IL-17F (SEQ ID NO:28) 的中和表位包含例如以下残基中的

一个或多个:ARG37,SER39,SER41和ARG47或由其组成(或进一步包含或进一步由其组成),例如来自IL17F二聚体中的第二条链。

[0217] 在一个实施方案中,人IL-17F(SEQ ID NO:28)的中和表位包含一个或多个以下残基:GLN71,CYS72,ARG73,ASN74,LEU75,ILE86,SER87,ASN89,SER90,VAL91,PRO92,VAL128,HIS131和GLN133,例如来自IL17F二聚体中的第一条链。

[0218] 在一个实施方案中,人IL-17F(SEQ ID NO:28)的中和表位包含一个或多个以下残基或由其组成(或进一步包含或进一步由其组成):ASN33,GLN36,ARG37,SER39,SER41,ARG42,ILE44和ARG47,例如来自IL17F二聚体中的第二条链。

[0219] 在一个实施方案中,人IL-17F(SEQ ID NO:28)的中和表位包含一个或多个以下残基:GLN12,LYS13,SER24,ISO32,ASN33,GLU34,ASN35,GLN36,VAL38,SER46,ASN53,TYR54,GLN69,ISO78,ASP85,SER87,MET88,ASM89,GLN94,LYS103和THR126。

[0220] 在一个实施方案中,人IL-17F(SEQ ID NO:28)的中和表位包含一个或多个下列残基或由其组成:GLN12,SER24,ASN33,GLU34,GLN36,VAL38,ASN53,TYR54,ASP85,MET88,ASM89和THR126。

[0221] 在一个实施方案中,人IL-17F(SEQ ID NO:28)的中和表位包含一个或多个以下残基:GLN12,SER24,ASN33,GLU34,ASP85和MET88或由其组成。

[0222] 在一个实施方案中,人IL-17F(SEQ ID NO:28)的中和表位包含氨基酸V33至V38(含),或由其组成。

[0223] 在一个实施方案中,人IL-17F(SEQ ID NO:28)的中和表位包含氨基酸V87至Q94(含),或由其组成。

[0224] 在一个实施方案中,IL-17F(SEQ ID NO:28)的中和表位进一步包含一个或多个以下残基:ILE129,HIS130,H131,V132,Q133。

[0225] 在一个实施方案中,提供了一种或多种人IL-17F(SEQ ID NO:28)的中和表位,其各自独立地包含氨基酸V33至V38和/或V87至Q94(包括端点)和/或包含V87至Q94(包括端点)。

[0226] 在各种实施方案中,抗体特异性结合人IL-17F的表位,其包含SEQ ID NO:28的R73,I86,N89和R47或由其组成。

[0227] 在多个实施方案中,中和抗体特异性结合包含一个或多个残基L75和G76的人IL-17F(例如,其序列在GenBank登录号Q96PD4中列出)的表位。

[0228] 在各种实施方案中,抗体特异性结合包含SEQ ID NO:28的S39,S41,N89,C72,N74,L75,S90,V91,P92,V198或由其组成的人IL-17F的表位。

[0229] 在各种实施方案中,抗体结合的表位包含来自二聚体的第一链的选自由GLN71,CYS72,ARG73,ASN74,LEU75,ILE86,SER87,ASN89,SER90,VAL91,PRO92,VAL128,HIS131和GLN133组成的组(SEQ ID NO:28)的一个或多个残基和来自二聚体的第二链的选自ASN33,GLN36,ARG37,SER39,SER41,ARG42,ILE44,ARG47(SEQ ID NO:28)的一个或多个残基。

[0230] 在一个实施方案中,表位定义为位于4埃,3.5埃或3.0埃的结合实体如抗体或片段内的氨基酸残基。

[0231] 本发明还提供了IL-17A的表位片段,如果需要,可以用它作为免疫原以获得结合IL-17A中和表位的中和抗体。例如,包含上文提供的IL-17A的一个或多个氨基酸残基的表

位片段可用作免疫原。

[0232] 如果需要,本发明还提供IL-17F的表位片段,其可以用作免疫原以获得结合IL-17F中和表位的中和抗体。例如,包含上文提供的IL-17F的一个或多个氨基酸残基的表位片段可用作免疫原。

[0233] 本发明还提供了与本发明提供的中和表位结合和/或相互作用的抗体。应该理解,抗体可以与本发明的表位直接或间接相互作用,例如,通过直接结合或变构相互作用。

[0234] 在一个实施方案中,本发明提供了与本发明提供的IL-17A的中和表位结合和/或相互作用的抗体。

[0235] 因此,在一个实施方案中,本发明提供了结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体,其与人IL-17A的表位结合和/或相互作用,所述表位包含选自由人IL-17A(SEQ ID NO:27)的TYR44,ASN45,TRP51,ASN52和ASP84组成的组一个或多个残基。

[0236] 在一个实施方案中,本发明提供结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体,其结合包含人IL-17A(SEQ ID NO:27)的ASN52的人IL-17A的表位。

[0237] 在一个实施方案中,本发明提供结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体,其结合包含人IL-17A(SEQ ID NO:27)的ASN52和ASP84的人IL-17A的表位。

[0238] 在一个实施方案中,本发明提供结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体,其结合包含人IL-17A(SEQ ID NO:27)的ARG46和HIS54的人IL-17A的表位。

[0239] 在一个实施方案中,本发明提供结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体,其结合人IL-17A的表位,所述表位包含选自人IL-17A(SEQ ID NO:27)的SER41,ASN52,ARG72,HIS73和ASP84。

[0240] 在一个实施方案中,本发明提供结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体,其结合人IL-17A的表位,所述表位包含选自SER41,人IL-17A(SEQ ID NO:27)的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54,ARG72,HIS73,ASP84,HIS86,VAL128,HIS129和VAL131。

[0241] 在一个实施方案中,本发明提供了与本发明提供的IL-17F的中和表位结合和/或相互作用的抗体。

[0242] 因此,在一个实施方案中,本发明提供结合人IL-17F的中和抗体,其结合人IL-17F的表位,其包含一个或多个以下残基:IL-17F(SEQ ID NO:28)的SER39,MET40,SER41,ARG42,ARG47,ASN53,ARG73,ASN74,LEU75,LYS83,GLU84,ASP85,ILE86,SER87,MET88,ASN89,SER90,VAL91,PRO92,GLN94,THR126,PRO127,VAL128。

[0243] 在一个实施方案中,本发明提供了结合人IL-17F的中和抗体,该抗体在一个或多个以下区域内结合人IL-17F的表位:(i) 39-42(SER39,MET40,SER41,ARG42)(v) 83-92(LYS83,GLU84,ASP85,ILE86,SER87,MET88,ASN89,ASN53)(viii) 122(CYS122)(ix) 125-128(VAL125,THR126,PRO127,VAL128)。

[0244] 在一个实施方案中,本发明的抗体结合人IL-17A和人IL-17F。在一个实施方案中,本发明的抗体结合人IL-17A/F异二聚体。在一个实施方案中,本发明的抗体结合人IL-17A和人IL-17A/F异二聚体。在一个实施方案中,本发明的抗体结合人IL-17F和人IL-17A/F异二聚体。在一个优选的实施方案中,本发明的抗体结合人IL-17A、人IL-17F和人IL-17A/F异二聚体。

[0245] 在一个实施方案中,本发明提供了结合人IL-17A和IL-17F的中和抗体,所述抗体

在一个或多个以下区域内结合人IL-17F的表位：(i) 39-42 (SER39, MET40, (LYS83, GLU84, ASP85, ILE86, SER87, ARG41, ARG42) (viii) 122 (CYS 122) (ix) 125-128 (VAL125, THR126, PRO127, VAL128)。

[0246] 因此，在一个实施方案中，本发明提供结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体，所述抗体与人IL-17F的表位结合和/或相互作用，所述表位包含一个或多个残基选自SEQ ID NO:28 (IL-17F) 的SER39, MET40, SER41, ARG42, ARG47, ASN53, ARG73, ASN74, LEU75, LYS83, GLU84, ASP85, ILE86, SER87, MET88, ASN89, SER90, VAL91, PRO92, GLN94, THR126, PRO127, VAL128。

[0247] 在一个实施方案中，本发明提供结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体，其与人IL-17A的表位结合和/或相互作用，所述人IL-17A的表位包含一个或多个选自由人IL-17A (SEQ ID NO:27) 的SER41, TYR44, ASN45, ARG46, TRP51, ASN52, HIS54, ARG72, HIS73, ASP84, HIS86, VAL128, HIS129和VAL131组成的组的残基，并且结合至和/或与人IL-17F的表位相互作用，该表位包含选自SEQ ID NO:28 (IL-17F) 的ILE86, SER87, MET88, ASN89, SER90, VAL91, PRO92, GLN94, THR126, PRO127, VAL128, SER39, MET40, SER41, ARG42, ARG47, ASN53, ARG73, ASN74, LEU75, LYS83, GLU84, ASP85或其组合的一个或多个残基。

[0248] 在一个实施方案中，本发明提供结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体，所述抗体与人IL-17F的表位结合和/或相互作用，所述表位包含一个或多个选自由SEQ ID NO:28 (IL-17F) 的SER39, SER41, ASN74, LEU75, ASN89, SER90, VAL91, PRO92和VAL128组成的组。

[0249] 因此，在一个实施方案中，本发明提供结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体，其与人IL-17F的表位结合和/或相互作用，所述人IL-17F的表位包含选自由SEQ ID NO:28 (IL-17F) 的ARG47, ARG73, LEU75和ILE86组成的组的一个或多个残基。

[0250] 因此，在一个实施方案中，本发明提供了结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体，其与人IL-17F的表位结合和/或相互作用，所述人IL-17F包含SEQ ID NO:28的LEU75-17F。

[0251] 分离的抗体DNA序列

[0252] 本发明还提供了包含编码本发明抗体分子的重链和/或轻链的核酸序列的分离的DNA。优选地，DNA序列编码本发明抗体分子的重链或轻链。本发明的DNA可以包含合成DNA，例如通过化学处理产生的cDNA, cDNA, 基因组DNA或其任何组合。

[0253] 包含编码本发明抗体分子的核酸序列的DNA可通过本领域技术人员熟知的方法获得。例如，包含编码部分或全部抗体重链和轻链的核酸序列的DNA可根据需要从所测定的DNA序列或基于相应的氨基酸序列合成。

[0254] 编码受体构架序列的DNA对于本领域技术人员来说是广泛可用的，并且可以基于其已知的氨基酸序列容易地合成。

[0255] 分子生物学的标准技术可用于制备编码本发明抗体分子的DNA序列。所需的DNA序列可以使用寡核苷酸合成技术完全或部分合成。可酌情使用定点诱变和聚合酶链式反应 (PCR) 技术。

[0256] 合适序列的实例在SEQ ID NO:18; SEQ ID NO:19; SEQ ID NO:20; SEQ ID NO:21; SEQ ID NO:22; SEQ ID NO:23; SEQ ID NO:24; SEQ ID NO:25; 和SEQ ID NO:26中提供。本发明还涉及包含一个或多个本发明DNA序列的克隆或表达载体。因此，本发明提供了包含编码本发明抗体的一个或多个DNA序列的克隆或表达载体。优选地，克隆或表达载体包含两个分

别编码本发明抗体分子的轻链和重链的DNA序列以及合适的信号序列。优选地,根据本发明的载体包含SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:24中给出的序列。在一个实施方案中,根据本发明的载体包含SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:24中给出的序列。

[0257] 可以构建载体的一般方法,转染方法和培养方法对于本领域技术人员来说是公知的。在这方面,参考“Current Protocols in Molecular Biology”,1999,F.M.Ausubel (编),Wiley Interscience,New York和Cold Spring Harbor Publishing出版的Maniatis Manual。

[0258] 本发明还提供了包含一个或多个克隆或表达载体的宿主细胞,所述克隆或表达载体包含编码本发明抗体的一个或多个DNA序列。任何合适的宿主细胞/载体系统都可用于表达编码本发明抗体分子的DNA序列。可以使用细菌,例如大肠杆菌和其他微生物系统,或者可以使用真核生物,例如哺乳动物宿主细胞表达系统。合适的哺乳动物宿主细胞包括CHO,骨髓瘤或杂交瘤细胞。

[0259] 本发明还提供了用于产生根据本发明的抗体分子的方法,其包括在适合于导致来自编码本发明的抗体分子的DNA的蛋白质表达的条件下培养含有本发明的载体的宿主细胞,并且分离抗体分子。

[0260] 抗体分子可以仅包含重链或轻链多肽,在这种情况下,只需要使用重链或轻链多肽编码序列来转染宿主细胞。为了产生包含重链和轻链两者的产物,细胞系可以用两种载体转染,即编码轻链多肽的第一载体和编码重链多肽的第二载体。或者,可以使用单个载体,该载体包括编码轻链和重链多肽的序列。

[0261] 与效应分子共轭

[0262] 如果需要,用于本发明的抗体可以缀合至一个或多个效应分子。应理解,效应分子可包含单个效应分子或者两个或更多个这样的分子,所述分子如此连接以形成可连接至本发明抗体的单个部分。当需要获得与效应分子连接的抗体片段时,可以通过标准化学或重组DNA程序制备,其中抗体片段直接或通过偶联剂连接至效应分子。用于将此类效应分子缀合至抗体的技术在本领域中是众所周知的(参见,Hellstrom等,Controlled Drug Delivery,2nd Ed.,Robinson等编,1987,第623-53页;Thorpe等,1982,Immunol.Rev.,62:119-58和Dubowchik等,1999,Pharmacology and Therapeutics,83,67-123)。具体的化学过程包括例如WO 93/06231,WO 92/22583,WO 89/00195,WO 89/01476和WO03031581中所述的那些。或者,在效应分子是蛋白质或多肽的情况下,可以使用重组DNA程序实现连接,例如如WO 86/01533和EP0392745中所述。

[0263] 本文使用的术语效应分子包括例如抗肿瘤剂,药物,毒素,生物活性蛋白,例如酶,其他抗体或抗体片段,合成或天然存在的聚合物,核酸及其片段,例如DNA,RNA及其片段,放射性核素,特别是放射性碘,放射性同位素,螯合金属,纳米颗粒和报道基团如荧光化合物或可通过NMR或ESR光谱检测的化合物。

[0264] 效应分子的实例可以包括细胞毒素或细胞毒性剂,包括对细胞有害的任何试剂(例如杀死)。实例包括:环丙沙星类,多拉司他汀类,埃博霉素类,星形孢菌素类,美登木素生物碱类,海绵类毒素,根霉素类,海肾毒素类,杀鼠灵类,半粒杀菌素类,紫杉醇类,细胞松弛素B,短杆菌肽D,溴乙锭,依米丁,丝裂霉素,依托泊苷,tenoposide,长春新碱,长春碱,秋水仙碱,,二羟基炭疽菌素二酮,米托蒽醌,光辉霉素,放线菌素D,1-去氢睾酮,糖皮质激素,

普鲁卡因,丁卡因,利多卡因,普萘洛尔和嘌呤霉素及其类似物或同系物。

[0265] 效应分子还包括但不限于抗代谢物(例如甲氨蝶呤,6-巯基嘌呤,6-巯鸟嘌呤,阿糖胞苷,5-氟尿嘧啶达卡巴嗪),烷化剂(例如氮芥,thioepa苯丁酸氮芥,美法仑,卡莫司汀(BSNU)和洛莫司汀CCNU),环磷酰胺,白消安,二溴甘露糖醇,链脲佐菌素,丝裂霉素C和顺铂-二氯二铂铂(II)(顺铂)顺铂),蒽环类抗生素(例如柔红霉素(以前称为道诺霉素)和阿霉素),抗生素(例如更生霉素(原放线菌素),光辉霉素,安曲霉素(AMC),卡奇霉素或多卡米霉素)和抗有丝分裂剂(例如长春新碱和长春碱)。

[0266] 其他效应分子可以包括螯合的放射性核素如¹¹¹In和⁹⁰Y,^{Lu}177,铋²¹³,^{Ca}1 252,^铀192和^钨188/^铼188;或药物,例如但不限于烷基磷酸胆碱,拓扑异构酶I抑制剂,taxoids和苏拉明。

[0267] 其他效应分子包括蛋白质,肽和酶。感兴趣的酶包括但不限于蛋白水解酶,水解酶,裂解酶,异构酶,转移酶。感兴趣的蛋白质,多肽和肽包括但不限于免疫球蛋白,毒素如相思豆毒蛋白,蓖麻毒蛋白A,假单胞菌外毒素或白喉毒素,蛋白质如胰岛素,肿瘤坏死因子, α -干扰素, β -干扰素,神经生长因子,血小板衍生生长因子或组织纤溶酶原激活剂,血栓形成剂或抗血管生成剂,例如血管抑素或内皮抑素,或生物反应调节剂如淋巴因子,白细胞介素-1(IL-1),白细胞介素(IL-2),白细胞介素-6(IL-6),粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),粒细胞集落刺激因子(G-CSF),神经生长因子(NGF)或其他生长因子和免疫球蛋白。

[0268] 其他效应分子可以包括可用于例如诊断的可检测物质。可检测物质的实例包括各种酶,假体组,荧光材料,发光材料,生物发光材料,放射性核素,正电子发射金属(用于正电子发射断层成像术)和非放射性顺磁性金属离子。一般见美国专利用于可与抗体结合以用作诊断剂的金属离子的美国专利第4,741,900号。合适的酶包括辣根过氧化物酶,碱性磷酸酶, β -半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶;合适的假体组包括链霉抗生物素蛋白,抗生物素蛋白和生物素;合适的荧光材料包括伞形酮,荧光素,异硫氰酸荧光素,若丹明,二氯三嗪基胺荧光素,丹磺酰氯和藻红蛋白;合适的发光材料包括鲁米诺;合适的生物发光材料包括萤光素酶,萤光素和水母发光蛋白;合适的放射性核素包括¹²⁵I,¹³¹I,¹¹¹In和⁹⁹Tc。

[0269] 在另一个实施例中,效应分子可以增加体内抗体的半衰期,和/或降低抗体的免疫原性和/或增强抗体穿过免疫系统的上皮屏障递送。此类合适的效应分子的实例包括聚合物,白蛋白,白蛋白结合蛋白或白蛋白结合化合物,如W005/117984中所述的那些。

[0270] 当效应分子是聚合物时,它通常可以是合成的或天然存在的聚合物,例如任选取代的直链或支链聚亚烷基,聚亚烯基或聚氧化亚烷基聚合物或支链或非支链多糖,例如均-或杂多糖。

[0271] 可存在于上述合成聚合物上的特定任选取代基包括一个或多个羟基,甲基或甲氧基。

[0272] 合成聚合物的具体实例包括任选取代的直链或支链聚(乙二醇),聚(丙二醇)聚(乙烯醇)或其衍生物,特别是任选取代的聚(乙二醇)如甲氧基聚(乙二醇)或其衍生物。

[0273] 特定的天然存在的聚合物包括乳糖,直链淀粉,葡聚糖,糖原或其衍生物。

[0274] 如本文所用,“衍生物”旨在包括反应性衍生物,例如硫醇选择性反应性基团如马来酰亚胺等。反应性基团可以直接或通过连接体链段连接到聚合物上。应该理解,这种基团

的残基在一些情况下将形成产物的一部分作为抗体片段和聚合物之间的连接基团。

[0275] 聚合物的尺寸可根据需要变化,但通常将在500Da至50000Da,优选5000至40000Da,更优选20000至40000Da的平均分子量范围内。聚合物的大小可以特别根据产品的预期用途来选择,例如定位于某些组织如肿瘤的能力或延长循环半衰期(参见Chapman, 2002, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, 531-545)。因此,例如,当产品打算离开循环并穿透组织时,例如用于治疗肿瘤时,使用小分子量聚合物可能是有利的,例如分子量约为5000大。对于产品保持在循环中的应用,使用更高分子量聚合物可能是有利的,例如具有20000Da至40000Da范围内的分子量。

[0276] 特别优选的聚合物包括聚亚烷基聚合物,如聚(乙二醇)或尤其是甲氧基聚(乙二醇)或其衍生物,并且尤其是分子量为约15000Da至约40000Da。

[0277] 在一个实例中,用于本发明的抗体连接至聚(乙二醇)(PEG)部分。在一个具体实例中,抗体是抗体片段,并且PEG分子可以通过位于抗体片段中的任何可用的氨基酸侧链或末端氨基酸官能团连接,例如任何游离氨基,亚氨基,巯基,羟基或羧基组。这样的氨基酸可以在抗体片段中天然存在或可以使用重组DNA方法工程化到片段中(参见例如美国专利号5,219,996;美国专利号5,667,425;W098/25971)。在一个实例中,本发明的抗体分子是修饰的Fab片段,其中所述修饰是向其重链的C末端添加一个或多个氨基酸以允许连接效应分子。优选地,额外的氨基酸形成修饰的铰链区,该修饰的铰链区含有效应分子可以连接的一个或多个半胱氨酸残基。可以使用多个位点来连接两个或更多个PEG分子。

[0278] 优选地,PEG分子通过位于抗体片段中的至少一个半胱氨酸残基的巯基基团共价连接。连接至修饰的抗体片段的每个聚合物分子可以共价连接至位于片段中的半胱氨酸残基的硫原子。共价键通常将是二硫键或特别是硫-碳键。当巯基用作连接点时,可以使用适当活化的效应分子,例如硫醇选择性衍生物如马来酰亚胺和半胱氨酸衍生物。如上所述,可以使用活化的聚合物作为制备聚合物修饰的抗体片段的起始材料。活化聚合物可以是任何含有硫醇反应性基团的聚合物,例如 α -卤代羧酸或酯,碘乙酰胺,酰亚胺,例如马来酰亚胺,乙烯基砜或二硫化物。这样的原料可以商业获得(例如从Nektar,以前的Shearwater Polymers Inc., Huntsville, Ala, USA)或者可以使用常规的化学方法由市售原料制备。具体的PEG分子包括20K甲氧基-PEG-胺(可从Nektar,以前的Shearwater; Rapp Polymere; 和SunBio获得)和M-PEG-SPA(可从Nektar,以前的Shearwater获得)。

[0279] 在一个实施方案中,抗体是聚乙二醇化的修饰的Fab片段,即具有与其共价连接的PEG(聚(乙二醇)),例如PEG根据EP 0948544中公开的方法[也参见“Poly(ethyleneglycol) Chemistry, Biotechnical and Biomedical Applications”, 1992, J. Milton Harris(ed), Plenum Press, New York, “Poly(ethyleneglycol) Chemistry and Biological Applications”, 1997, J. Milton Harris和S. Zalipsky(eds), American Chemical Society, Washington DC和“Bioconjugation Protein Coupling Techniques for the Biomedical Sciences”, 1998, M. Aslam和A. Dent, Grove Publishers, New York; Chapman, A. 2002, *Advanced Drug Delivery Reviews* 2002, 54: 531-545]。在一个实例中,PEG连接至铰链区中的半胱氨酸。在一个实例中,PEG修饰的Fab片段具有与修饰的铰链区中的单个巯基共价连接的马来酰亚胺基团。赖氨酸残基可以与马来酰亚胺基团共价连接,并且赖氨酸残基上的每个胺基团可以连接分子量约20,000Da的甲氧基聚(乙二醇)聚合物。因此附着于

Fab片段的PEG的总分子量可以是约40,000Da。

[0280] 在一个实施方案中,本发明的中和抗体分子是在其重链的C-末端具有修饰的铰链区的修饰的Fab片段,所述修饰的铰链区含有至少一个与效应分子连接的半胱氨酸残基。在一个实施方案中,本发明提供对人IL-17A和人IL-17F具有特异性的中和抗体分子,其是具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链的修饰的Fab片段和包含SEQ ID NO:9给出的序列或SEQ ID NO:10给出的序列,并且在其重链的C-末端具有修饰的铰链区,该修饰的铰链区含有至少一个与效应分子连接的半胱氨酸残基。优选地,效应分子是PEG并且使用(W098/25971和W02004072116)中描述的方法连接,由此将赖氨酰-马来酰亚胺基团连接到重链C-末端的半胱氨酸残基上,并且每个氨基赖氨酰残基共价连接到分子量约20,000Da的甲氧基聚(乙二醇)残基上。因此附着于抗体的PEG的总分子量约为40,000Da。

[0281] 在另一个实例中,可以使用国际专利申请W02005/003169, W02005/003170和W02005/003171中所述的方法将效应分子连接至抗体片段。

[0282] 药物组合物,施用方案

[0283] 由于本发明的抗体可用于治疗和/或预防病理状况,本发明还提供了药物或诊断组合物,其包含本发明的抗体分子与一种或多种药学上可接受的赋形剂,稀释剂或载体。因此,提供了根据本发明的抗体用于制造药物的用途。组合物通常作为通常包含药学上可接受的载体的无菌药物组合物的一部分提供。本发明的药物组合物可以另外包含药学上可接受的佐剂。

[0284] 本发明还提供了用于制备药物或诊断组合物的方法,其包括将本发明的抗体分子与一种或多种药学上可接受的赋形剂,稀释剂或载体一起加入并混合。

[0285] 抗体分子可以是药物或诊断组合物中的唯一活性成分,或者可以伴随其他活性成分,包括其他抗体成分,例如抗TNF,抗IL-1 β ,抗T细胞,抗IFN γ 或抗LPS抗体或非抗体成分如黄嘌呤或小分子抑制剂。

[0286] 药物组合物优选包含治疗有效量的本发明的抗体。如本文所用的术语“治疗有效量”是指治疗,改善或预防靶向疾病或病症或显示可检测的治疗或预防效果所需的治疗剂的量。

[0287] 人受试者的精确治疗有效量将取决于疾病状态的严重程度,受试者的一般健康状况,受试者的年龄,体重和性别,饮食,施用的时间和频率,药物组合,反应敏感性和对治疗的耐受性/反应。这个数量可以通过常规实验来确定,并且在临床医师的判断之内。通常,治疗有效量将为0.01mg/kg至50mg/kg,优选0.1mg/kg至20mg/kg (例如5mg/kg至10mg/kg,例如约8mg/kg)。药物组合物可以方便地以每剂含有预定量的本发明活性剂的单位剂量形式存在。单位剂量可以为10mg至1,000mg (例如,80mg至720mg,100mg至680mg或160mg至640mg),优选8mg,16mg,32mg,40mg,80mg,160mg,240mg,320mg,480mg,560mg和640mg。

[0288] 在治疗银屑病例如斑块银屑病的方法的各种实施方案中,向受试者施用的中和抗体的量是实现至少50%改变,至少60%改变,至少75%改变(例如,,至少80%变化,至少85%变化,至少90%变化或至少95%变化)与治疗前相比(即LSS在施用中和抗体)在施用抗体后2,4,6或8周进行。备选地或另外地,施用的中和抗体的量是实现至少50%改变,至少60%改变,至少75%改变(例如至少80%改变,至少85%改变%)变化,至少90%变化或至少95%变化)与施用抗体后2,4,6或8周的预处理相比较。可选地或另外地,中和抗体的量是实

现至少50%变化,60%变化,75%变化(例如,80%变化,85%变化,90%变化或者95%变化)相比于施用抗体后2,4,6或8周的预处理,并且维持或增加PASI反应的变化另外2,4,6,8,10,12,在施用抗体后十四,十六,十八,二十或更多周。任选地,中和抗体的量是实现至少50%变化,60%变化,75%变化(例如,80%变化,85%变化,90%变化或95%变化)改变)与施用抗体后2,4,6或8周的预处理相比,PASI评分改变不超过5%,超过10%,超过20%,超过25%,超过基线(治疗前水平)超过30%,超过35%或超过40%,继以下两个,四个,六个,八个,十个,十二个,十四,十六,十八,二十或更多个星期施用抗体。

[0289] 评估银屑病治疗的另一种方法是医师综合评估评分。PGA评分系统基于病变红斑,硬结和鳞屑,评分指数范围从清晰到严重,通常使用5或6级评分,参见例如Langley等,J Am Acad Dermatol.2004;51(4):563-569。在各个方面,本文描述的治疗银屑病的方法导致PGA分数在第2周,第6周,第8周和/或第周时与基线相比降低至少20%,至少50%或至少70%12次给药后。

[0290] 在涉及治疗银屑病性关节炎的各种实施方案中,施用于受试者的中和抗体的量是实现(i)至少50%变化,至少60%变化,至少75%变化(例如,与治疗前相比(即施用中和之前的LSS),病变严重度评分(LSS)中的至少80%变化,至少85%变化,至少90%变化或至少95%变化)(ii)至少50%改变,至少60%改变,至少75%改变(例如,至少80%改变,至少80%改变,%)变化,至少85%变化,至少90%变化或至少95%变化)相比于在治疗后2,4,6或8周的银屑病面积和严重程度指数(PASI)和/或(iii)美国风湿病学会(American College of Rheumatology)中至少20%的变化,至少30%,至少50%,至少60%或至少70%的变化与施用抗体后2,4,6或8周的预处理相比,其具有更高的抗体反应性(“ACR”)反应。备选地或另外地,中和抗体的量是在施用抗体后2,4,6或8周时达到上述LSS,PASI和/或ACR评分改变的量,并维持或增加LSS,PASI和/或ACR反应后再施用抗体后两周,四周,六周,十周,十周,十二周,十四周,十六周,十八周,二十周或更多周。任选地,中和抗体的量是在施用抗体以及LSS,PASI和/或ACR后2,4,6或8周达到前述LSS,PASI和/或ACR评分变化的量对于基线(治疗前水平),评分变化不超过5%,超过10%,超过20%,超过25%,超过30%,超过35%或超过40%在施用抗体后另外两个,四个,六个,八个,十个,十二个,十四,十六,十八,二十或更多个星期。

[0291] 已经在8mg至640mg的剂量范围内单次静脉内剂量施用后在患者中测试了CA028_0496.g3。也已经作为重复剂量给药进行测试,其中涉及负荷剂量随后在第3和6周的维持剂量的不同给药方案。也考虑没有负荷剂量的多个剂量方案作为本发明的一部分。

[0292] 可以理解的是,可以使用针对抗体确定的PK和PD(功效)信息来设计针对任何给定的抗-IL-17A/F抗体的合适剂量方案,如本文实施例中针对CA028_0496.g3(bimekizumab)所述。通常,用于本发明的给药方案将提供在单剂量或多个剂量(稳态)后约1至50微克/毫升之间的平均谷值水平,例如大于10微克/毫升的平均谷值水平。

[0293] 本文所述任何实施方案的潜在剂量范围和方案包括但不限于10mg-1000mg单位剂量(例如8mg,16mg,32mg,40mg,64mg,80mg,160mg,240mg,320mg,480mg,560mg或640mg),每1-10周给药一次(通过任何给药途径,例如通过皮下或静脉内给药)。任选地,每1-20周,例如每2周,每3周,每4周,每5周,每6周,每7周或每8-12周施用一剂中和抗体(例如,每8周,每9周,每10周,每11周或每12周)。治疗期(即,向受试者施用一个或多个剂量的抗体的时间

段)可以包括至少两周,至少四周,至少八周,至少12周,至少16周,至少20周,至少24周,至少30周,至少36周,至少40周,至少44周,至少48周,至少52周或更多。可以在治疗期内施用任何合适数量的剂量,例如上述施用之间的剂量和时间。例如,在例如12周治疗期(任选在第0周,第4周,第8周和第12周)向受试者施用一次,两次,三次或四次剂量的抗体。在一个示例性实施方案中,该方法包括每四周向受试者施用320mg抗体至少12周。在一个示例性实施方案中,该方法包括每四周向受试者施用160mg抗体达至少十二周。在一个实例中,该方法包括每四周施用160mg,240mg或320mg。在一个实例中,该方法包括320mg负荷剂量,接着每四周160mg或240mg的维持剂量。应该理解的是,剂量可以在这些间隔给予第一治疗期,然后以不同的间隔给予第二治疗期(例如,对于第一治疗期,例如每12周给药12周或16或20周,然后每8,12或16周施用持续另外的例如24或36周或更多的第二治疗期)。

[0294] 在本发明的一些实施例中,在初始治疗期(例如治疗的前12周或16周或24周)中使用的剂量方案可以被认为是“诱导期”,之后不同的方案例如维持方案,可以使用,其中通常可以使用较低剂量或减少给药频率。

[0295] 在某些情况下,一旦达到一定的效力水平,可以减少给药频率和/或剂量。例如,在本发明的治疗银屑病的方法中,在第12周或第16周或第24周,如果受试者已达到PASI 75或PASI 90,则可改变给药频率和/或剂量。例如,在本发明的治疗银屑病关节炎的方法在第12周或第16周或第24周时,如果患者已经达到ACR50,则剂量频率和/或剂量可以改变。例如,在本发明的治疗强直性脊柱炎或nr-axSpa的方法中,在第12周或第16周或第24周,如果患者已经达到ASAS40,则剂量频率和/或剂量可以改变。类似地,在这些例子中的每一个中,如果在第12周或第16周或第20周或第24周时,受试者尚未达到期望的临床评分,则可以增加剂量和/或给药频率。

[0296] 在包括治疗受试者中的银屑病的实施方案的多个实施方案中,施用初始剂量的抗体,然后在8-20周(例如8周,12周,16周)施用随后剂量的中和抗体(诸如CA028_0496.g3)初次给药后,每周或20周)。随后的剂量可以与初始剂量相同,中和抗体量增加或中和抗体量减少(即维持剂量)。用本文所述的中和抗体(例如CA028_0496.g3(Bimekizumab))给药表现出对人,例如患有银屑病和银屑病性关节炎的人的快速发作和显著的,延长的有益效果。例如,160mg或更多的剂量(例如160mg,480mg和640mg)的单次施用实现了与安慰剂在病变严重性评分(LSS)和银屑病面积和严重性指数(PASI)方面的临床相关性和统计学显著性差异)从第2周开始,给药后大约四到六周达到接近最大的改善,这些改善一直维持到给药后约16-20周。在480mg和640mg剂量组中,平均83%的患者在第6-12周经历PASI90,在第12周经历90%。在患有银屑病关节炎的患者中,在20周时观察到疾病活动度量中的临床相关反应在初始施用中和抗体后(接着如实施例1中所述的两个维持剂量)。

[0297] 本公开提供的治疗银屑病关节炎的示例性方法包括使用以下给药方案中的任一种向受试者施用本文所述的抗体:每四周16mg,每四周160mg,在第0周320mg负荷剂量,然后是每四周160毫克的维持剂量,以及每四周320毫克的维持剂量。在一个实例中,本公开提供的治疗银屑病关节炎的方法包括使用以下给药方案中的任一种向受试者施用本文所述的抗体:每四周160mg,每四周320mg,第0周320mg负荷剂量接着是每四周160mg的维持剂量或第0周的320mg负荷剂量,随后每四周240mg的维持剂量。治疗期可以包括例如12周(总共至少三次或四次施用抗体),16周,24周或48周或更多。应该理解的是,剂量可以在这些间隔给

予第一治疗期,然后以不同的间隔给予第二治疗期(例如,对于第一治疗期,例如每12周给药12周或16或20周,然后每8,12或16周施用持续另外的例如24或36周或更多的第二治疗期)。例如,给药频率等剂量方案可以在一段时间后改变,使得在一个实施例中,使用每四周160mg的给药方案给药抗体,直到第12周,第16周或第24周,然后是每8周160mg,分别从第20周,第24周或第32周开始。在一个实施例中,使用每四周320mg的给药方案给予抗体,直到第12周,第16周或第24周,然后分别在第20周,第24周或第32周开始每8周320mg。任选地,剂量方案例如剂量可以在一段时间后改变,使得在一个实施例中,使用160mg或320mg每四周的剂量方案施用抗体,直到第12周或第16周或第24周,随后是剂量方案分别为每四周320mg或160mg。任选地,剂量和剂量频率都可以改变,使得在一个实施例中,使用每四周160mg的剂量方案施用抗体,直到第12周或第16周或第24周,随后是每8周320mg的剂量方案。

[0298] 在银屑病性关节炎的情况下,可以理解,给药方案可以根据受试者是否具有共存的银屑病和/或银屑病的历史而不同。例如,具有共存的中度至重度斑块状银屑病或银屑病史的银屑病性关节炎患者的剂量方案可以包括比没有共存的银屑病和/或历史的那些受试者的剂量方案更高的剂量和/或更频繁的剂量的银屑病。

[0299] 本公开提供的治疗银屑病的示例性方法包括使用以下给药方案中的任一种向受试者施用本文所述的抗体:每四周64mg,每四周160mg或每8周,每四周320mg或每8周,在第0周施用320mg负荷剂量,然后每四周施用160mg的维持剂量,或者每四周施用480mg。剂量可以在这些时间间隔在任何合适的治疗期间给予,例如至少四周,至少八周,至少12周,至少16周,至少20周,至少24周,至少28周,至少30周,至少36周,至少40周,至少44周,至少48周,至少52周或更多。应该理解,剂量可以以这些间隔在第一治疗期间给予,然后以不同的间隔给予第二治疗期(例如,对于第一治疗期,例如每12周给药12周或16或20或24周,然后每8,12或16周给药持续另外的例如24或36周的第二治疗期)。例如,剂量方案例如给药频率可以在一段时间后改变,使得在一个实施例中,使用每四周160mg的剂量方案施用抗体,直到第8,12或16周,随后每160mg八周,分别在第16,20或24周开始。在一个实施例中,使用每四周320mg的剂量方案给药抗体,直到第8,12或16周,然后分别在第16,20或24周开始每8周320mg。在一个实施例中,使用每四周320mg或160mg的剂量方案施用抗体,直到第8,12或16周,然后每12周320mg或160mg。任选地,剂量方案例如剂量可以在一段时间后改变,使得在一个实施例中,使用每四周320mg的剂量方案施用抗体,直到第8周或第12周,随后每四周减少至160mg分别从第12周或第16周开始。

[0300] 本公开提供的治疗强直性脊柱炎或nr-axSpa的示例性方法包括使用以下给药方案中的任一种向受试者施用本文所述的抗体:每四周16mg,每四周160mg,在第0周接着维持剂量为每四周160mg或每四周320mg。优选的剂量方案是每四周160mg或320mg。治疗期可以包括例如12周(总共至少三次或四次施用抗体),16周,24周或48周或更多。应该理解,剂量可以在这些时间间隔给予第一治疗期,然后以不同的间隔给予第二治疗期(例如,对于第一治疗期,例如每12周给药12周或16,20或24周,然后每8,12或16周施用持续另外的例如24或36周或更长时间的第二治疗期)。例如,给药方案例如频率可以在一段时间后改变,使得在一个实施例中,抗体以每四周160mg的剂量方案给药,直到第12,16或24周,随后每八周160mg。在一个实施例中,使用每四周320mg的剂量方案施用抗体,直到第12,16或24周,然后每8周320mg,随后施用320mg。任选地,剂量方案例如剂量可以在一段时间后改变,使得在一

个实例中,使用160mg或320mg每四周的剂量方案施用抗体,直到第12周或第16周或第24周,随后是剂量方案分别为每四周320mg或160mg。任选地,剂量和剂量频率都可以改变,使得在一个实施例中,使用每四周160mg的剂量方案施用抗体,直到第12周或第16周或第24周,随后是每8周320mg的剂量方案。

[0301] 组合物可以单独施用于患者,或者可以与其他药剂,药物或激素组合施用(例如,同时,依次或分开)。

[0302] 本发明抗体分子的给药剂量取决于待治疗病症的性质,存在炎症的程度以及抗体分子是否正在预防性使用或治疗现有病症。

[0303] 剂量频率取决于抗体分子的半衰期和其作用持续时间。如果抗体分子具有较短的半衰期(例如2至10小时),则可能需要每天给予一次或多个剂量。或者,如果抗体分子具有较长的半衰期(例如2至15天),则可能仅需要每天给予一次剂量,每周一次或甚至每1或2个月一次。

[0304] 可能需要施用负荷剂量,然后施用一次或多个维持剂量。负荷剂量和维持剂量可以是相同的剂量,或者它们可以不同。在一个实施方案中,维持剂量可以是四分之一,三分之一,三分之二,三分之二,四分之三,与一,四分之一,一分之一和三分之一,一分之一,一至三分之二,一或四分之三,两倍或更多的负荷剂量。

[0305] 在一个实施方案中,维持剂量可以在施用负荷剂量后的间隔施用。这个间隔对于每个剂量可以是一致的或可以变化。该间隔可以是1天,1周,2周,3周,4周,每月,6周,8周,每隔一个月或任何其他间隔。在一个实施方案中,在负荷剂量后每三周给予两个维持剂量,总共三次剂量。在一个实施方案中,维持剂量每四周施用一次。

[0306] 药学上可接受的载体本身不应诱导产生对接受组合物的个体有害的抗体,并且应该不具有毒性。合适的载体可以是大的,缓慢代谢的大分子,如蛋白质,多肽,脂质体,多糖,聚乳酸,聚乙醇酸,聚合氨基酸,氨基酸共聚物和失活病毒颗粒。

[0307] 可以使用药学上可接受的盐,例如无机酸盐,如盐酸盐,氢溴酸盐,磷酸盐和硫酸盐,或有机酸盐,如乙酸盐,丙酸盐,丙二酸盐和苯甲酸盐。

[0308] 治疗组合物中的药学上可接受的载体可另外含有液体如水,盐水,甘油和乙醇。另外,这些组合物中可以存在辅助物质,例如润湿剂或乳化剂或pH缓冲物质。此类载体使得药物组合物能够配制成药用于由患者摄取的片剂,丸剂,糖锭剂,胶囊剂,液体剂,凝胶剂,糖浆剂,浆剂和混悬剂。

[0309] 用于施用的优选形式包括适用于肠胃外施用的形式,例如通过注射或输注,例如通过快速浓注或连续输注。当产品用于注射或输注时,其可以在油性或水性载体中采用悬浮液,溶液或乳液的形式,并且其可以含有配制剂,例如悬浮剂,防腐剂,稳定剂和/或分散剂。或者,抗体分子可以是干燥形式,用于在使用前用适当的无菌液体重建。

[0310] 一旦配制,本发明的组合物可以直接施用于受试者。待治疗的对象可以是动物。然而,优选组合物适合施用于人受试者。

[0311] 本发明的药物组合物可以通过多种途径给药,包括但不限于口服,静脉内,肌内,动脉内,髓内,鞘内,心室内,透皮,经皮(例如参见WO 98/20734),皮下,腹膜内,鼻内,肠内,局部,舌下,阴道内或直肠途径。Hyposprays也可用于施用本发明的药物组合物。通常,治疗组合物可以制备成注射剂,或者作为液体溶液或混悬液。也可以制备适合于在注射之前溶

解或悬浮于液体媒介物中的固体形式。

[0312] 组合物的直接递送通常通过注射,皮下,腹膜内,静脉内或肌内,或递送至组织的间质间隙来实现。组合物也可以施用于损伤中。剂量治疗可以是单剂量方案或多个剂量方案。本发明的优选实施方案涉及皮下或静脉内施用抗体。

[0313] 应该理解,组合物中的活性成分将是抗体分子。因此,它容易在胃肠道中降解。因此,如果组合物要通过使用胃肠道的途径给药,组合物需要含有保护抗体免于降解但一旦从胃肠道吸收就释放抗体的试剂。

[0314] 药学上可接受的载体的详细讨论可从Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, N.J. 1991) 中获得。

[0315] 还设想本发明的抗体将通过使用基因疗法来施用。为了实现这一点,将包含在适当DNA组分的控制下编码抗体分子的重链和轻链的核酸序列的DNA引入患者,使得抗体链从DNA序列表达并原位组装。

[0316] 在一个实施方案中,制剂作为用于局部施用(包括吸入)的制剂提供。合适的可吸入制剂包括可吸入粉末,含有推进剂气体的计量气雾剂或不含推进剂气体的可吸入溶液。根据本发明的含有活性物质的可吸入粉末可以仅由上述活性物质组成或由上述活性物质与生理学上可接受的赋形剂的混合物组成。这些可吸入粉末可以包括单糖(例如葡萄糖或阿拉伯糖),二糖(例如乳糖,蔗糖,麦芽糖),寡糖和多糖(例如葡聚糖),多元醇(例如山梨醇,甘露糖醇,木糖醇),盐(例如氯化钠,)或这些彼此的混合物。单糖或二糖适合使用,使用乳糖或葡萄糖,特别但不限于其水合物形式

[0317] 用于在肺中沉积的颗粒需要小于10微米的颗粒尺寸,例如1至9微米,例如0.1至5微米,特别是1至5微米。活性成分(如抗体或片段)的粒径是最重要的。

[0318] 可用于制备可吸入气雾剂的推进剂气体在本领域中是已知的。合适的推进剂气体选自烷如正丙烷,正丁烷或异丁烷和卤代烷如甲烷,乙烷,丙烷,丁烷,环丙烷或环丁烷的氯化物和/或氟化衍生物。上述推进剂气体可以单独使用或以其混合物使用。特别合适的推进剂气体是选自TG 11, TG 12, TG 134a和TG227的卤代烷烃衍生物。在上述卤代烷中, TG134a (1, 1, 1, 2-四氟乙烷) 和TG227 (1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-七氟丙烷) 及其混合物是特别合适的。含推进剂气体的可吸入气雾剂还可以含有其他成分,例如助溶剂,稳定剂,表面活性剂(表面活性剂),抗氧化剂,润滑剂和用于调节pH的手段。所有这些成分在本领域中是已知的。

[0319] 根据本发明的含推进剂气体的可吸入气雾剂可以含有至多5重量%的活性物质。根据本发明的气雾剂包含例如0.002-5重量%, 0.01-3重量%, 0.015-2重量%, 0.1-2重量%, 0.5-2重量%或0.5-1重量%的活性成分的重量。

[0320] 或者,向肺部局部施用也可以通过施用液体溶液或悬浮液制剂,例如使用诸如喷雾器的装置,例如连接至压缩机的喷雾器(例如,连接至Pari LC-Jet喷雾器的喷雾器到由Vaari, Richmond的Pari呼吸设备公司制造的Pari Master压缩机)。

[0321] 本发明的抗体可以分散在溶剂中递送,例如以溶液或悬浮液的形式递送。它可以悬浮在合适的生理溶液中,例如盐水或其他药理学上可接受的溶剂或缓冲溶液。本领域已知的缓冲溶液可以含有0.05mg至0.15mg依地酸二钠, 8.0mg至9.0mg NaCl, 0.15mg至0.25mg聚山梨酯, 0.25mg至0.30mg无水柠檬酸和0.45mg至0.55mg柠檬酸钠/1ml以达到约4.0至5.0的pH值。悬浮液可以使用例如冻干抗体。

[0322] 治疗性混悬液或溶液制剂还可以含有一种或多种赋形剂。赋形剂在本领域中是公知的,包括缓冲剂(例如柠檬酸盐缓冲剂,磷酸盐缓冲剂,乙酸盐缓冲剂和碳酸氢盐缓冲剂),氨基酸,尿素,醇类,抗坏血酸,磷脂,蛋白质(例如血清白蛋白),EDTA,氯化钠,脂质体,甘露醇,山梨糖醇和甘油。溶液或混悬液可以包封在脂质体或可生物降解的微球体中。通常使用无菌制造工艺以基本上无菌的形式提供制剂。

[0323] 这可以包括通过过滤用于制剂的缓冲溶剂/溶液的生产和灭菌,抗体在无菌缓冲溶剂溶液中的无菌悬浮液,以及通过本领域普通技术人员熟悉的方法将制剂分配到无菌容器中。

[0324] 根据本公开内容的可雾化制剂可以例如作为以箔封套包装的单剂量单位(例如,密封的塑料容器或小瓶)提供。每个小瓶包含一定体积的单位剂量,例如2mL溶剂/溶液缓冲液。

[0325] 本发明仅通过举例的方式进行描述,决不意味着限制,并且在下面的权利要求的范围内可以对细节进行修改。本发明每个实施方案的优选特征与其他实施方案的每一个必要的必要条件相同。本说明书中引用的所有出版物,包括但不限于专利和专利申请,通过引用并入本文,如同每个单独的出版物被具体和单独地指出通过引用并入本文,如同完全阐述一样。

实施例

[0326] 实施例1-CA028_0496.g3(UCB4940或Bimekizumab)的临床试验;负荷剂量和维持剂量

[0327] 在一个实施方案中,已经进行了早期概念证明研究、研究者盲研究、安慰剂对照研究,其评估了在银屑病关节炎受试者中多个剂量的CA028_0496.g3的安全性、药代动力学和药效学。这被确定为UCB研究PA0007。

[0328] 该研究包括静脉内施用的四个活性剂量组和安慰剂,作为每三周给予三次的输注:组1(第0周240mg负荷剂量,然后第3周和第6周160mg[N=20(活性),3个安慰剂];组2(第0周80mg负荷剂量,然后第3周和第6周40mg)[N=6(活性),3个安慰剂];组3(第0周160mg负荷剂量,然后第3周和第6周80mg),N=6(活性),3个安慰剂;组4(第0周560mg负荷剂量,然后第3周和第6周320mg),N=6(活性)3个安慰剂。

[0329] 本研究的目标包括银屑病关节炎患者多个剂量给药的CA028_0496.g3的安全性、耐受性和药代动力学。目标还包括评估多个剂量给药的CA028_0496.g3对关节中银屑病关节炎的严重程度(American College of Rheumatology(“ACR”)20/50/70反应)和对于皮肤、斑块状银屑病的临床特征(银屑病面积和严重程度指数(“PASI”)50/75/90反应)的作用。ACR评分是衡量与银屑病关节炎和类风湿性关节炎相关的关节功能改善的量表,并且ACR评分的改善也与类风湿性关节炎的治疗相关。

[0330] 患者人群:根据银屑病关节炎分类标准(“CASPAR”)标准(即炎性关节疾病(关节,脊柱或肌腱末端)和5个CASPAR类别的 ≥ 3 分)的定义,所有符合条件的受试者都要求至少18岁,并且在筛查研究之前至少6个月具有成人发病银屑病关节炎的诊断。所用的CASPAR标准可参见图[2]。受试者还需要具有活动性银屑病病变或银屑病病变史。在关节受累方面,受试者被要求具有如下定义的活动性关节炎:在筛查和基线时 ≥ 3 个压痛关节,在筛查和基线

时 ≥ 3 个肿胀关节,并且在筛查期间满足至少下列之一($ESR \geq 28$ 毫米/小时或 $CRP \geq 3$ 毫克/升)。受试者对至少一种非生物疾病缓解型抗风湿药(“DMARD”)和/或1种批准的生物DMARD是反应不足的。受试者必须在治疗开始时服用至少3个月的的同时的甲氨蝶呤,并且在基线前至少4周保持稳定剂量。对甲氨蝶呤不耐受的受试者如果已接受非甾体类抗炎药(NSAID)和/或类固醇至少8周并且至少在基线前4周稳定剂量,则可能符合条件。

[0331] 研究处置:50位受试者完成了所有剂量的研究,其中38位受试者接受至少一个剂量的研究性药品CA028_0496.g3。包括接受安慰剂的受试者,总共48个受试者形成整体分析数据集,因为两个受试者由于可能在现场是非盲的而被排除在外。

[0332] 临床结果:从治疗开始8周时观察到关节和皮肤的临床显著效应:

[0333] 皮肤效应:23名受试者在基线时有皮肤受累,体表面积(BSA) $\geq 3\%$,平均基线PASI为15.9(SD=14.6)。由于一名受试者错过给药,分析数据集中只有22名受试者。有关皮肤效应的结果在图[3a]和图[3b]中描述。皮肤和关节的反应迅速开始。在合格的皮肤评估受试者中,对于组合的最高3个剂量,在治疗开始8周时观察到100%的PASI75反应,和87%的PASI90反应并且似乎一直维持到治疗开始后20周的研究结束。相反,在针对银屑病关节炎的Secukinumab的Future 1试验中,在第24周时观察到的PASI75反应为64.8%,并且在第24周时PASI 90反应为49%。(Glottieb AB等,Arthritis Rheum.2014,66(Suppl 11):S233; Mease P等,Ann Rheum Dis.2014;73(1):48-55)。这进一步描绘在图4中。

[0334] 关节效应:关于关节效应的结果在图[5a]-[5d]中描述。在治疗开始的第8周观察到最高3个剂量组的80%ACR20反应,40%ACR50反应和23%ACR70反应。尽管安慰剂反应增加,但ACR20反应持续至第20周(第140天)(见图5b-5d)。第8周后(最后一剂后2周),背景药物不受控制。

[0335] 达到ACR50和70最大反应的时间较长(第12周后),第20周的反应分别为56.7%和36.7%。相反,在针对银屑病关节炎的Secukinumab的Future1试验中,在第24周观察到的ACR20反应为50%。Mease P等,2014,Arthritis Rheum.,66(Suppl 11):S423-S424;Mease P等,2014,Ann Rheum Dis.,73(1):48-55。这在图[6]中进一步描述。

[0336] 贝叶斯分析:在开始治疗的第8周进行ACRn(tr)的贝叶斯分析,使用高斯似然模型,并且在安慰剂组上具有信息性的先验性。对治疗效应大小的平等以及差异的均匀性进行评估,并且认为将最高的三个剂量汇集在一起用于CA028_0496.g3是合适的。ACRn(tr)安慰剂组的信息先验是通过使用先前关于银屑病关节炎的**Cimzia®**研究(PsA001,A 3期、多中心、随机、双盲、平行组、安慰剂对照研究以评估成人发病性活动性和进行性银屑病关节炎患者中certolizumab pegol的疗效和安全性)的数据评估的。

[0337] 贝叶斯分析显示强大的统计学证据(概率 $>99\%$),证实与安慰剂相比,CA028_0496.g3获得更高的ACRn(tr)值。此外,与安慰剂相比ACRn(tr)的中位治疗差异大于0.31(在先前的**Cimzia®**研究中观察到的差异)的概率在汇集的CA028_0496.g3最高剂量组中超过99%。

[0338] 对于ACR20反应,在给药开始后的第8周使用逻辑模型以安慰剂组的信息先验进行贝叶斯分析。使用先前**Cimzia®**研究(PsA001)的数据评估ACR20安慰剂组的信息先验。

[0339] 贝叶斯分析表明,对于汇集的CA028_0496.g3最高3个剂量组,CA028_0496.g3诱导

比安慰剂更大的ACR20反应率的概率超过99%。此外,与安慰剂相比CA028_0496.g3的汇集的最高3个剂量的ACR20的中位治疗差异大于25% (在PsA001中观察到的差异) 的概率>99%。这些结果如图[7]所示。

[0340] 这些结果在针对银屑病关节炎中的其他生物治疗(抗-TNF和IL17A以及抗-IL12/23)的基准方面的有效性通过与第8周的ACR20反应的文献数据进行比较来获得。(阿达木单抗,戈利木单抗,Secukinumab和乌司奴单抗,见图[8]),确保结果的总体一致性。总之,在PA0007中,观察到的对ACR20反应的效应的高后验概率(>99%)比第8周的抗TNF或抗IL-17A高。

[0341] 药代动力学-药效学靶向:为了达到药理活性剂量水平以实现期望的临床效果,选择四个活性剂量组。其目的是实现约10 μ g/mL和更高的10 $\times$ Ec50 (源自实施例2中描述的UP0008中的轻度银屑病反应) 的前10周期间的谷浓度。这项研究的结果包含在图[9]中。在UP0008中,bimekizumab表现出与剂量成比例的PK(约22天的半衰期)。

[0342] 预测的皮下给药:对CA028_0496.g3进行生物利用度研究(RA0124),以评估与静脉使用160mg相比皮下施用80mg和160mg剂量后的CA028_0496.g3的药代动力学。结果表明,基于叠加原则,应该可以通过使用Q4W方案(图[10])以每月160mg或更大例如320mg的皮下剂量或通过320mg负荷剂量然后160mg Q4W方案来达到图9中总结的目标浓度(在PA0007中实现的)。

[0343] 实施例2-CA028_0496.g3(UCB4940或Bimekizumab)的临床试验;单剂量

[0344] UP0008是影响 $\leq 5\%$ 体表面积(BSA)的轻度至中度银屑病患者静脉内施用CA028_0496.g3的安全性的单次递增剂量的1期研究(NCT02529956)。入选标准包括男性或女性(≥ 18 岁至 ≤ 70 岁),确诊轻度至中度斑块状银屑病 ≥ 6 个月,涉及体表面积 $\leq 5\%$ (不包括头皮),在合适的活检部位有 ≥ 1 个斑块的 ≥ 2 个银屑病灶。排除标准包括:筛查前4周内使用全身性非生物银屑病治疗(甲氨蝶呤,环磷酰胺)或补骨脂素加紫外线A/紫外线A光疗,研究前使用生物制剂治疗 ≤ 12 个月,以及使用或计划使用减毒活疫苗 $\leq$ 筛查的6周。共有39名患者接受单一静脉注射剂量的bimekizumab(8-640毫克)或安慰剂(随机,双盲)。使用五种剂量:8mg,40mg,160mg,480mg和640mg。单剂给药后,bimekizumab(8-640mg)的耐受性良好,并且没有由于治疗出现AE而中止治疗;没有报告严重的AE。事实上,迄今为止,UP0008中剂量高达640mg(约8mg/kg体重)的耐受性良好。

[0345] 给药后,bimekizumab在评估斑块状银屑病,LSS,PASI和PGA的临床特征方面产生了改善(图14)。在研究第2周,在最高的两个剂量组中,观察到反应快速起始,与基线LSS相比减轻 $>80\%$ 。对于剂量160、480和640mg(每个N=6),与安慰剂的临床相关和统计学显著差异(N=13)在病变严重程度评分(LSS)(图[11])和第2周的银屑病面积和严重程度指数(PASI)(图[12])中观察到,接近在第4周观察到的最大的改善。

[0346] 特别是对于LSS,160mg组的LSS的平均基线变化 $>90\%$ 反映了反应的幅度。这在第8周达到并且表现出持久性,维持到第16周。在480mg组中,早在第4周达到最大反应幅度100%。反应也持久,维持到第16周。在640mg组中,最大减少(100%)在第8周达到并且持久,保持到第12周至第20周(图14A)。除了640mg组之外,观察到在第2周与安慰剂组相比其他bimekizumab组(40-480mg)之间在CI中没有重叠,表明两个组群之间存在差异。效应曲线下面积(第0-4周,[AUEC0-4w])变量获得类似的结果(数据未显示)。

[0347] 就PASI而言,观察到反应快速发作,在第2周前两个队列中基线PASI评分减少>65%。贝叶斯分析显示在此时间点相对安慰剂的≥60%改善的后验概率是>80%。对于bimekizumab 160mg组,反应的幅度反映了在第6周达到的>85%的PASI评分的平均基线变化的最大减少。该反应持久,维持到研究第12周。在480毫克和640毫克队列,观察到最大反应幅度≥94%。这是在640mg组的第6周和640mg组群的第4周达到的。在这两个队列中,反应持久,维持到第12周(图5b)。另外,对于第2周的bimekizumab 40-640mg组群,与安慰剂相比PASI评分改善>0%的后验概率为99%。

[0348] 保持改善的显著水平(如LSS百分比变化和PASI基线百分比变化所示)直到最终测量的时间点--20周。在前两个剂量组中,83%的患者在第6-12周时出现PASI 90(PASI评分改善90%),第12周时为90%(图13)。在前三个剂量中,100%的患者达到了PASI75,53%达到了PASI100。

[0349] PGA(医生全球评估)也采用七分量表评估(0=清晰,6=严重)。见图[14]。在评估的最高剂量的bimekizumab(480mg和640mg)时观察到PGA从基线降低>50%。在bimekizumab 160mg组中观察到>75%的PGA评分中平均基线改变的最大减少。该减少在第6周达到,并且持续至第12周。Bimekizumab 480mg和640mg组的PGA评分中的平均基线改变的最大减少分别为100%和94%(图5c)。这些减少在480mg组群中在第8周达到并且持久,维持到第12周,并且在640mg组群中在第4周达到并维持到第12周。

[0350] 实施例3-抗IL17A/F抗体下调骨形成过程

[0351] 脊柱关节炎的原型表型亚型是轴性疾病的强直性脊柱炎(AS)和外周关节炎与银屑病组合的银屑病关节炎(PsA)。个别患者经常表现出多系统疾病;相当一部分AS患者表现出皮肤银屑病,并且相当大比例的PsA患者发生轴性疾病。AS和PsA具有共同的遗传背景,不同亚型的家族聚集,共同的组织病理学发现和对治疗的类似反应(例如,AS和PsA中TNF阻断和IL-17A阻断的功效以及B细胞消耗治疗失败和AS以及PsA中的IL-6阻断)。本文关于银屑病关节炎描述的结果表明因此抗-IL-17A/F抗体也可以有效治疗强直性脊柱炎。

[0352] 与脊柱关节病(SpA)相关的病理性骨形成是导致永久性患者残疾的结构组织损伤的主要原因。AS患者在关节和椎间隙附近的骨膜表面形成过多的骨形成,导致骨刺产生融合关节并使肌腱和韧带插入部位聚集,引起疼痛和与疾病相关的活动受限。先前使用重组IL-17A和IL-17F的研究揭示了成骨分化中的不同效应。Osta等人,Frontiers in Immunology 5,(2014)已经证明IL-17正向影响人间充质干细胞(hMSC)中的成骨分化。一致地,Huang等人,Cell Death Differ.16,1332-43(2009)报道了IL-17刺激hMSC的增殖和成骨分化。另外,Croes等人Bone 84,262-270(2016)证实了在一定浓度范围内用IL-17A和IL-17F对hMSC的成骨性刺激。相反,其他人证明IL-17抑制大鼠颅骨细胞、小鼠MSC和成人MSC的成骨分化,并暗示IL-17是促成骨细胞。参见例如Chang等,

Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.110,9469-74(2013);Nam等人,PLoS One 7,e40044(2012)。

[0353] 本实施例证明抗IL-17A/F单克隆抗体(CA028_0496.g3(Bimekizumab))在体外减少了与骨膜干细胞成骨分化相关的生物标志物,降低了基质矿化,并减少了体外骨结节的形成,证明抗-IL-17A/F单克隆抗体(CA028_0496.g3(Bimekizumab))可能有效治疗(例如,减缓AS的症状进展,减轻其症状)AS。

[0354] 方法:当骨膜产生用于骨折修复的修复组织时,采用人骨膜干细胞模型(Eyckmans

等, *Biomaterials* 34,4612-21 (2013)) 在病理学情况下探测IL-17轴骨形成。如前所述,从经历下肢矫形外科手术的患者收获骨膜。Roberts等, *Biomaterials* 32,4393-4405 (2011); Roberts等, *Stem Cell Res.* 7,137-144 (2011)。粘附的人骨膜来源的干细胞(hPDSC)从基质中酶促释放并在生长培养基(补充有10%胎牛血清,1%丙酮酸钠,1%抗生素和抗真菌剂的DMEM培养基)中扩增。对于体外成骨分化测定,将第6代hPDSC以3000个细胞/cm²接种于24孔板中以允许对反应于TH-17上清液暴露的基因表达和矿化进行定量。将这些培养物与含有媒介物(PBS)或抗IL-17A、抗IL-17F或抗IL-17A/F抗体(10μg/ml)的TH-17上清液(1:50稀释)的一起孵育,其中如先前所述的组合了成骨生长因子混合物(GFC);10ng/ml TGF-β1 (Peprotech),20ng/ml EGF(Invitrogen),10ng/ml IL-6(Peprotech),3mM Ca²⁺离子和2mM PO₄⁻(在HEPES缓冲盐水中制备)。Chai等人, *Tissue Eng. Part A* 17,1083-1097 (2011)。在测试条件下用TH-17上清液替换IL-6(GFC-IL-6)作为分化的炎症触发因子。将混合物在37℃振荡水浴中孵育1小时以允许有效中和IL-17同种型。每隔一天将每种条件应用于相关的hPDSC单层细胞,直到第8天的培养期结束。将单层细胞固定在10%中性缓冲福尔马林中或用1%茜素红染色以测量沉积的矿物质,或裂解以分离总RNA用于成骨标记基因表达分析。在固定之前,使用标准显微镜技术使单层显现,并肉眼评估骨结节的外观。

[0355] 为了检查AS患者的人血清对hPDSC IL-17介导的信号传导的影响,将10,000个细胞/cm²的细胞接种在24孔板中。第二天取出培养基并用无菌加热的PBS洗涤单层,然后用含有10%健康人血清(HS)或AS患者血清(SRSC01,SRSC03,SRSC04,SRSC05,SRSC06和SRSC07)的具有1%丙酮酸钠和1%抗生素/抗真菌剂的DMEM替换培养基。将单层细胞孵育48小时,之后丢弃培养基并终止单层以进行总RNA分离。随后,评估下游靶基因IL-6和成骨标志物RUNX2的表达。

[0356] 总RNA提取,cDNA合成和qPCR:根据试剂盒说明书(Qiagen)使用RNeasy mini试剂盒裂解单层细胞。通过使用高容量cDNA逆转录试剂盒(Applied Biosciences)在以下热循环条件下逆转录500ng总RNA来合成互补DNA(cDNA):25℃10分钟,37℃120分钟和85℃5分钟。为了定量每个样品中基因转录物的水平,将引物(使用Primer3 Plus,NCBI设计)与iTaq通用SYBR绿色超级混合物(Biorad)和10ng cDNA混合,随后将10μL等分试样应用于Hard-Shell®96孔PCR板(Biorad)。热循环条件如下:在95℃下10分钟,在Bio-Rad CFX1000实时系统上进行95℃15秒、60℃30秒和72℃20秒的40个循环。每次运行由熔解曲线分析和无模板对照组成,以确认特定的单一产物扩增。所有引物对产生单一扩增子,反应效率相似(95-100%),如通过标准稀释曲线和分析所确定的。使用Livak等人描述的2^{-ΔΔCT}方法实现相对于HPRT1的靶基因定量。

[0357] 通过ELISA测量IL-17A和IL-17F:使用夹心ELISA(Peprotech,London,UK)在来自AS患者的患者血清中测量IL-17A和IL-17F蛋白。在皇家国家骨科医院(英国斯坦莫尔)的风湿病诊所中在BD Vacutainer SST试管中分离AS患者血液。NHS研究伦理委员会批准了所有程序。收集后,将血液在室温下以1000g离心10分钟。然后通过0.2-μm膜过滤分离的血清。在分析之前将等分的血清储存在-80℃。在分析之前,在人IL-17A和IL-17F ABTS试剂盒(Peprotech,伦敦,英国)提供的稀释剂缓冲液中进行每种AS患者血清的1:2稀释以减少血清基质的作用。按照试剂盒说明书进行IL-17A和IL-17F的测量。

[0358] 结果:利用仿生成骨测定法(描述于国际专利公开W02013189975),TH-17上清液

(TH-17SN) 用或不用包含针对IL-17A、IL-17F或IL-17A/F的单克隆抗体进行处理。除了评估通过茜素红染色的矿化程度和评估骨结节的外观之外,还分析成骨转录物如RUNX2、SP7和BMP2以及成骨基质形成(BGLAP)和矿化(PHOSPHO1)的标记物。TH-17细胞上清液有效地增强了hPDSC成骨分化和矿化($p < 0.01$)。通过IL-17A、IL-17F和IL-17A/F的中和阻断了炎症环境中的IL-6表达和体外骨形成,其中IL-17A/F的中和表现出最大的作用。图15A-G。此外,与单独使用抗IL-17A或抗IL-17F处理相比,抗IL-17A/F处理的样品中骨结节的外观明显较少。

[0359] 通过ELISA定量AS患者血清中IL-17A和IL-17F的存在。测量6名患者中的IL-17A和IL-17F蛋白,并与健康人血清(HS)中的水平进行比较。与健康人血清对照组相比,不同患者中IL-17A和IL-17F水平的变化在3名患者中显著更高($P < 0.01$)。来自其余三名患者的患者血清的血清似乎表现出类似的IL-17A,然而与HAS对照相比,一名患者中的IL-17F表达更高。为了研究这种相关性,用AS患者血清处理hPDSC并孵育48小时。下游目标IL-6和成骨标志物RUNX2升高。为了确定IL-17A和IL-17F在这些标志物表达中的重要性,用来自AS患者的血清(表现出显著更高水平的IL-17A和IL-17F并且刺激IL-6和RUNX2 mRNA表达)处理hPDSC随后用对照IgG抗体或对IL-17A、IL-17F或IL-17A/F特异性的抗体进行预孵育。结果表明阻断IL-17A和IL-17F导致IL-6和RUNX2 mRNA表达的有效和显著降低。这种效应对于对IL-17A/F具有高亲和力的抗体最大。图16A和16B。

[0360] 讨论:炎症性和退行性关节病经常引起关节周围骨膜增生性反应,导致骨刺(骨赘)形成。在诸如AS的炎症性疾病中,肌腱末端骨赘起源于外周关节和椎体内的肌腱插入位点(肌腱末端)。据推测,骨膜内的祖细胞与该骨形成过程密切相关,并可导致具有运动障碍和关节功能障碍的关节强直。本文所述的结果证明,IL-17A和IL-17F均促进hPDSC的体外成骨分化和骨形成。通过结合IL-17A/F(CA028_0496.g3(Bimekizumab))的单克隆抗体中和IL-17A和IL-17F抑制IL-6基因表达并消除成骨基因(RUNX2,SP7和BMP2)表达。CA028_0496.g3还显著介导骨基质矿化效应物(BGLAP和PHOSPHO1),导致基质矿化和骨结节形成的可观察的减少。与单独中和IL-17A或IL-17F相比,IL-17A/F的中和导致对成骨分化标志物和基质矿化的最大抑制。目前的治疗剂在阻止聚集物形成方面表现出有限的效力;因此,本文所述的材料和方法为阻止这种使人虚弱的组织发病提供了显著的技术优势。

[0361] 本发明包括以下实施方案:

[0362] 1.一种治疗人的银屑病关节炎的方法,包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。

[0363] 2.实施方案1的方法,其中所述抗体特异性结合人IL-17F的表位,所述表位包含选自SEQ ID NO:27的ARG47、ARG73、LEU75和ILE86的一个或多个残基。

[0364] 3.实施方案1的方法,其中所述抗体特异性结合人IL-17A的表位,所述表位包含选自SEQ ID NO:28的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54和ASP84的一个或多个残基。

[0365] 4.实施方案1的方法,其中所述抗体与人IL-17A、人IL-17F或IL-17A/F异二聚体上中和抗体的相同表位结合,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链。

[0366] 5.实施方案1的方法,其中所述抗体交叉阻断中和抗体,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链并且结合人IL-17A和人IL-17F。

- [0367] 6. 实施方案1的方法,其中所述抗体包含轻链可变结构域和重链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10中给出的序列。
- [0368] 7. 实施方案1的方法,其中所述抗体是bimekizumab。
- [0369] 8. 实施方案1至7中任一项的方法,其中所述抗体作为药物组合物施用。
- [0370] 9. 实施方案1至8中任一项的方法,其中所述抗体皮下施用。
- [0371] 10. 实施方案1至8中任一项的方法,其中所述抗体静脉内施用。
- [0372] 11. 一种治疗人的银屑病关节炎的方法,包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤,其中所述人具有成人发病银屑病关节炎的诊断。
- [0373] 12. 实施方案11的方法,其中所述人至少18岁。
- [0374] 13. 实施方案11的方法,其中在施用所述抗体之前至少六个月对所述人进行诊断。
- [0375] 14. 实施方案11的方法,其中基于CASPAR标准诊断所述人。
- [0376] 15. 一种治疗人的银屑病关节炎的方法,包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤,其中所述人具有活动性关节炎。
- [0377] 16. 一种治疗人的银屑病关节炎的方法,包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤,其中人具有活动性银屑病病变或银屑病病变史。
- [0378] 17. 一种治疗人的银屑病关节炎的方法,包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤,其中所述人对至少一种非生物疾病修饰的抗风湿药物(“DMARD”)和/或一种经批准的生物DMARD反应不足。
- [0379] 18. 一种治疗用氨甲喋呤同时治疗的人的银屑病关节炎的方法,包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。
- [0380] 19. 一种治疗人的银屑病关节炎的方法,包括给人施用治疗有效量的结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。
- [0381] 20. 一种治疗人患者的银屑病关节炎的方法,包括给患者施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤,所述中和抗体的量在需要治疗的患者群体中有效提供第8周的ACR20反应、第8周的ACR50反应或第8周的ACR70反应。
- [0382] 21. 实施方案20的方法,其中所提供的反应是在需要治疗的患者群体中的第8周的ACR50反应或第8周的ACR70反应。
- [0383] 22. 实施方案20的方法,其中所提供的反应是在需要治疗的患者群体中的第8周的ACR70反应。
- [0384] 23. 一种治疗人的银屑病关节炎的方法,包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤,所述中和抗体的量有效提供第8周的PASI50反应、第8周的PASI75反应或第8周的PASI90反应。
- [0385] 24. 实施方案23的方法,其中所提供的反应是需要治疗的患者群体中的第8周的PASI75反应或第8周的PASI90反应。
- [0386] 25. 实施方案23的方法,其中所提供的反应是在需要治疗的患者群体中的第8周的PASI90反应。
- [0387] 26. 一种减轻人的银屑病的方法,包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。
- [0388] 27. 实施方案26的方法,其中所述银屑病是斑块状银屑病。

- [0389] 28. 实施方案26的方法,其中通过PASI标准测量斑块状银屑病的减轻。
- [0390] 29. 实施方案26的方法,其包括施用与在施用抗体后四周、六周或八周的预治疗相比,实现病变严重性评分(LSS)的至少75%或90%变化的量的抗体。
- [0391] 30. 实施方案26的方法,所述方法包括施用与在施用抗体后四周、六周或八周的预治疗相比,实现银屑病面积和严重程度指数(PASI)的至少75%或90%变化的量的抗体。
- [0392] 31. 一种减轻人的关节效应的方法,包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。
- [0393] 32. 实施方案31的方法,其中通过ACR标准来测量关节效应的减轻。
- [0394] 33. 一种减轻人的银屑病和关节效应的方法,其包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。
- [0395] 34. 实施方案33的方法,其中所述银屑病是斑块状银屑病。
- [0396] 35. 实施方案34的方法,其中斑块状银屑病的减轻通过PASI标准来测量,并且关节效应的减轻通过ACR标准来测量。
- [0397] 36. 一种治疗人的银屑病关节炎的方法,包括给人施用至少一个剂量的结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。
- [0398] 37. 治疗人的类风湿性关节炎的方法,其包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。
- [0399] 38. 一种治疗人的类风湿性关节炎的方法,包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤,其中所述人具有成人发病性类风湿性关节炎的诊断。
- [0400] 39. 实施方案38的方法,其中所述人至少18岁。
- [0401] 40. 实施方案38的方法,其中在施用所述抗体之前至少六个月对所述人进行诊断。
- [0402] 41. 实施方案38的方法,其中基于ACR/EULAR2010标准对所述人进行分类。
- [0403] 42. 一种治疗人的类风湿性关节炎的方法,包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤,其中所述人具有活动性关节炎。
- [0404] 43. 一种治疗人的类风湿性关节炎的方法,其包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤,其中所述人对至少一种非生物疾病修饰的抗风湿药物(“DMARD”)和/或一种经批准的生物DMARD反应不足。
- [0405] 44. 一种治疗用氨甲喋呤同时治疗的人的类风湿性关节炎的方法,包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。
- [0406] 45. 一种治疗人的类风湿性关节炎的方法,包括给人施用治疗有效量的结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。
- [0407] 46. 一种治疗人患者的类风湿性关节炎的方法,包括给患者施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤,所述中和抗体的量在需要治疗的患者群体中有效提供第8周的ACR20反应、第8周的ACR50反应或第8周的ACR70反应。
- [0408] 47. 实施方案46的方法,其中所提供的反应是在需要治疗的患者群体中的第8周的ACR50反应或第8周的ACR70反应。
- [0409] 48. 实施方案46的方法,其中所提供的反应是在需要治疗的患者群体中在第8周的ACR70反应。
- [0410] 49. 一种治疗人的类风湿性关节炎的方法,包括给人施用至少一个剂量的结合人

IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。

[0411] 50.实施方案11-49中任一项的方法,其中所述抗体特异性结合人IL-17F的表位,所述表位包含选自SEQ ID NO:27的ARG47、ARG73、LEU75和ILE86的一个或多个残基。

[0412] 51.实施方案50的方法,其中所述抗体特异性结合人IL-17A的表位,所述表位包含选自SEQ ID NO:28的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54和ASP84的一个或多个残基。

[0413] 52.实施方案50的方法,其中所述抗体与人IL-17A、人IL-17F或IL-17A/F异二聚体上中和抗体的相同表位结合,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链。

[0414] 53.实施方案50的方法,其中所述抗体交叉阻断中和抗体,所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链并且结合人IL-17A和人IL-17F。

[0415] 54.实施方案50的方法,其中所述抗体包含轻链可变结构域和重链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10中给出的序列。

[0416] 55.实施方案11至54中任一项的方法,其中所述抗体是bimekizumab。

[0417] 56.实施方案11至55中任一项的方法,其中所述抗体作为药物组合物施用。

[0418] 57.实施方案11至56中任一项的方法,其中所述抗体皮下施用。

[0419] 58.实施方案11至56中任一项的方法,其中所述抗体静脉内施用。

[0420] 59.实施方案1至58中任一项的方法,其中所述方法包括施用包含40至640mg的所述抗体的剂量。

[0421] 60.实施方案59的方法,其中所述剂量是40mg抗体。

[0422] 61.实施方案59的方法,其中所述剂量是80mg抗体。

[0423] 62.实施方案59的方法,其中所述剂量是160mg抗体。

[0424] 63.实施方案59的方法,其中所述剂量是240mg抗体。

[0425] 64.实施方案59的方法,其中所述剂量是320mg所述抗体。

[0426] 65.实施方案59的方法,其中所述剂量是480mg所述抗体。

[0427] 66.实施方案59的方法,其中所述剂量是560mg所述抗体。

[0428] 67.实施方案59的方法,其中所述剂量是640mg所述抗体。

[0429] 68.实施方案1至58中任一项的方法,其包括施用80至720mg的抗体。

[0430] 69.实施方案68的方法,其包括施用160至640mg的所述抗体。

[0431] 70.实施方案59至69中任一项的方法,其中所述方法包括施用多个剂量,并且所述剂量以三周的间隔施用。

[0432] 71.实施方案59至69中任一项的方法,其中所述方法包括施用多个剂量,并且所述剂量以四周的间隔施用。

[0433] 72.实施方案1至59中任一项的方法,其包括向所述人施用负荷剂量的所述中和抗体,随后施用至少一种维持剂量的所述抗体。

[0434] 73.实施方案72的方法,其中所述负荷剂量为80-560mg,并且所述至少一个维持剂量为40-320mg。

[0435] 74.实施方案72的方法,其中所述负荷剂量为80mg且所述至少一个维持剂量为40mg。

- [0436] 75. 实施方案72的方法, 其中所述负荷剂量为160mg且所述至少一个维持剂量为80mg。
- [0437] 76. 实施方案72的方法, 其中所述负荷剂量是240mg并且所述至少一个维持剂量是160mg。
- [0438] 77. 实施方案72的方法, 其中所述负荷剂量为320mg且所述至少一个维持剂量为160mg。
- [0439] 78. 实施方案72的方法, 其中所述负荷剂量是560mg, 并且所述至少一个维持剂量是320mg。
- [0440] 79. 实施方案72的方法, 其中所述负荷剂量是480mg所述抗体。
- [0441] 80. 实施方案72至79中任一项的方法, 其中施用所述负荷剂量, 然后施用两个维持剂量。
- [0442] 81. 实施方案72至80中任一项的方法, 其中施用所述负荷剂量, 然后以三周的间隔施用至少一个维持剂量。
- [0443] 82. 实施方案72至80中任一项的方法, 其中施用所述负荷剂量, 然后以四周的间隔施用至少一个维持剂量。
- [0444] 83. 实施方案1-25、36或50-58中任一项的治疗银屑病关节炎的方法, 其中所述方法包括施用(a)每四周16mg抗体, (b)每四周160mg抗体, (b)每四周320mg负荷剂量的抗体, 随后160mg维持剂量的抗体, 或(d)每四周320mg的抗体。
- [0445] 84. 实施方案26-30和33-35中任一项的治疗银屑病的方法, 其中所述方法包括施用(a)每四周64mg抗体, (b)每四周或每八周160mg抗体, (c)每四周或每八周320mg抗体, (d)每四周320mg负荷剂量的抗体, 随后160mg维持剂量的抗体, 或(e)每四周480mg抗体。
- [0446] 85. 实施方案59至84中任一项的方法, 其中所述方法包括在至少12周的治疗期内施用多个剂量。
- [0447] 86. 实施方案85的方法, 其中所述方法包括在至少24周的治疗期内施用多个剂量。
- [0448] 87. 实施方案85的方法, 其中所述方法包括在至少48周的治疗期内施用多个剂量。
- [0449] 88. 实施方案85的方法, 其中所述方法包括在至少52周的治疗期内施用多个剂量。
- [0450] 89. 一种治疗人的银屑病关节炎、银屑病、类风湿性关节炎或强直性脊柱炎的方法, 包括给人施用负荷剂量的结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体, 然后施用至少一个维持剂量的所述抗体。
- [0451] 90. 实施方案89的方法, 其中所述抗体特异性结合人IL-17F的表位, 所述表位包含选自SEQ ID NO:27的ARG47、ARG73、LEU75和ILE86的一个或多个残基。
- [0452] 91. 实施方案89的方法, 其中所述抗体特异性结合人IL-17A的表位, 所述表位包含选自SEQ ID NO:28的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54和ASP84的一个或多个残基。
- [0453] 92. 实施方案89的方法, 其中所述抗体与人IL-17A、人IL-17F或IL-17A/F异二聚体上中和抗体的相同表位结合, 所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链。
- [0454] 93. 实施方案89的方法, 其中所述抗体交叉阻断中和抗体, 所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链并且结合人IL-17A和人IL-17F。

- [0455] 94. 实施方案89的方法, 其中所述抗体包含轻链可变结构域和重链可变结构域, 其中所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10中给出的序列。
- [0456] 95. 实施方案89至94中任一项的方法, 其中所述抗体是bimekizumab。
- [0457] 96. 实施方案89至95中任一项的方法, 其中所述抗体作为药物组合物施用。
- [0458] 97. 实施方案89至96中任一项的方法, 其中所述抗体皮下施用。
- [0459] 98. 实施方案89至96中任一项的方法, 其中所述抗体静脉内施用。
- [0460] 99. 实施方案89至98中任一项的方法, 其中所述负荷剂量为80至560mg, 并且所述至少一个维持剂量为40至320mg。
- [0461] 100. 实施方案99的方法, 其中所述负荷剂量为80mg, 并且所述至少一个维持剂量为40mg。
- [0462] 101. 实施方案99的方法, 其中所述负荷剂量为160mg, 并且所述至少一个维持剂量为80mg。
- [0463] 102. 实施方案99的方法, 其中所述负荷剂量是240mg并且所述至少一个维持剂量是160mg。
- [0464] 103. 实施方案99的方法, 其中所述负荷剂量为320mg且所述至少一个维持剂量为160mg。
- [0465] 104. 实施方案99的方法, 其中所述负荷剂量是560mg, 并且所述至少一个维持剂量是320mg。
- [0466] 105. 实施方案99的方法, 其中所述负荷剂量为480mg。
- [0467] 106. 实施方案99至105中任一项的方法, 其中施用所述负荷剂量, 然后施用两个维持剂量。
- [0468] 107. 实施方案99至105中任一项的方法, 其中施用所述负荷剂量, 然后以三周的间隔施用至少一个维持剂量。
- [0469] 108. 实施方案99至105中任一项的方法, 其中施用所述负荷剂量, 然后以四周的间隔施用至少一个维持剂量。
- [0470] 109. 实施方案99至105中任一项的方法, 其中所述方法包括在至少12周的治疗期内施用所述剂量。
- [0471] 110. 实施方案109的方法, 其中所述方法包括在至少24周的治疗期内施用所述剂量。
- [0472] 111. 实施方案109的方法, 其中所述方法包括在至少48周的治疗期内施用所述剂量。
- [0473] 112. 实施方案109的方法, 其中所述方法包括在至少52周的治疗期内施用所述剂量。
- [0474] 113. 一种治疗人中强直性脊柱炎的方法, 包括给人施用结合人IL-17A和人IL-17F的中和抗体的步骤。
- [0475] 114. 实施方案113的方法, 其中所述抗体特异性结合人IL-17F的表位, 所述表位包含选自SEQ ID NO:27的ARG47、ARG73、LEU75和ILE86的一个或多个残基。
- [0476] 115. 实施方案113的方法, 其中所述抗体特异性结合人IL-17A的表位, 所述表位包含选自SEQ ID NO:28的TYR44、ASN45、ARG46、TRP51、ASN52、HIS54和ASP84的一个或多个残

基。

[0477] 116. 实施方案113的方法, 其中所述抗体与人IL-17A、人IL-17F或IL-17A/F异二聚体上中和抗体的相同表位结合, 所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链。

[0478] 117. 实施方案113的方法, 其中所述抗体交叉阻断中和抗体, 所述中和抗体具有包含SEQ ID NO:11中给出的序列的重链和包含SEQ ID NO:10中给出的序列的轻链并且结合人IL-17A和人IL-17F。

[0479] 118. 实施方案113的方法, 其中所述抗体包含轻链可变结构域和重链可变结构域, 其中所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:10中给出的序列。

[0480] 119. 实施方案113的方法, 其中所述抗体是bimekizumab。

[0481] 120. 实施方案113至119中任一项的方法, 其中所述抗体作为药物组合物施用。

[0482] 121. 实施方案113至120中任一项的方法, 其中所述抗体皮下施用。

[0483] 122. 实施方案113至120中任一项的方法, 其中所述抗体静脉内施用。

[0484] 123. 实施方案113-122中任一项的治疗强直性脊柱炎的方法, 其中所述方法包括施用(a) 每四周16mg抗体, (b) 每四周160mg抗体, (b) 每四周320mg负荷剂量的抗体, 随后160mg维持剂量的抗体, 或(d) 每四周320mg的抗体。

[0485] 124. 实施方案1至123中任一项的方法, 其中如通过表面等离子体共振确定的, 所述抗体对于IL-17A具有100pM或更低的亲和力, 对于IL-17F具有100pM或更低的亲和力。

核苷酸和氨基酸序列

CDRH1: GTFSDYNMA (SEQ ID NO:1)
CDRH2: TITYEGRNTYYRDSVKG (SEQ ID NO:2)
CDRH3: PPQYYEGSIYRLWFAH (SEQ ID NO:3)
CDRL1: RADESVTLMH (SEQ ID NO:4)
CDRL2: LVSNRES (SEQ ID NO:5)
CDRL3: QQTWSDPWT (SEQ ID NO:6)

CA028-496.g3的CDRL1: RADESVRTLHM (SEQ ID NO:7)
CA028-496.g3的CDRL2: LVSNSEI (SEQ ID NO:8)

抗体 CA028-496 的轻链可变区 (gL7) (SEQ ID NO:9)
 AIQLTQSPSSLASVGDRTVITCRADESVTLMHWYQQKPGKAPKLLIYLVSNRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWSDPWTFEGQ
 GTKVEIKR

抗体 CA028-496.g3 的轻链可变区 (gL57) (SEQ ID NO:10)
 AIQLTQSPSSLASVGDRTVITCRADESVTLMHWYQQKPGKAPKLLIYLVSNSEIGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWSDPWTFEGQ
 GTKVEIK

抗体 CA028-496 和 CA028-496.g3 的重链可变区 (gH9) (SEQ ID NO:11)
 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSDYNMAWVRQAPGKGLEWVATITIEGRNTYYRDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPP
 QYYEGSIYRLWFAHWGQGTLVTVSS

抗体 CA028-496 的轻链 (无信号) (SEQ ID NO:12)
 AIQLTQSPSSLASVGDRTVITCRADESVTLMHWYQQKPGKAPKLLIYLVSNRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWSDPWTFEGQ
 GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
 LSSPVTKSFNRGEC

抗体 CA028-496.g3 轻链 (无信号) (SEQ ID NO:13)

AIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRADESVRTLMMHWYQKPGKAPKLLIYLVSNSEIGVPDRFSGSGGTDFRLTISLQPEDFATYYCQQTWSDPWTFGQ
 GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
 LSSPVTKSFNRGEC

包含信号的抗体 CA028-496.g3 的重链 (SEQ ID NO:14)

MSVPTQVLGLLLWLTDAARCAIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRADESVRTLMMHWYQKPGKAPKLLIYLVSNSEIGVPDRFSGSGGTDFRLTISLQ
 EDFATYYCQQTWSDPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLT
 LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

抗体 CA028-496 的重链 SEQ ID NO:15)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYNMAWVRQAPGKGLEWVATITYEGRNTYYRDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPP
 QYYESGIYRLWFAHWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSS
 LGTKYITCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
 FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
 PVLDSDGSFFFLYSLRLLTVDKSRWQEGRVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

抗体 CA028-496.g3 的重链 (无信号) (SEQ ID NO:16)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYNMAWVRQAPGKGLEWVATITYEGRNTYYRDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPP
 QYYESGIYRLWFAHWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSS
 LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
 EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
 TTPPVLDSDGSFFFLYSLRLLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

包含信号的抗体 CA028-496.g3 的重链 (SEQ ID NO:17)

MEWSWVFLFFFLSVTTGVHSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYNMAWVRQAPGKGLEWVATITYEGRNTYYRDSVKGRFTISRDNAKNSLYL
 QMNSLRAEDTAVYYCASPPQYYESGIYRLWFAHWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTTTPAV
 LQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY
 PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSLRLLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

编码抗体 CA028_496.g3 的轻链可变区的 DNA (SEQ ID NO:18)

gccatccagctgacccagagcccttcctctctctctcagccagctcctggagacagagtgactattacctgcagggtgacgaaagcgtgagaaacattgatgc
actggttaccaacagagccctggcaagcccccaagctcctgatctatctggtttccaattcggagattggagtcctccgacaggttcagcggcagtggtgc
tggaaactgactttcgcctgacaaatctcctcactccagccccgaagatttcgccacctactattgccagcagacttgagagcacccttggacattttggacag
ggcacaaaagtggagatcaag

编码抗体 CA028_496 和 CA028_496.g3 的重链可变区的 DNA (SEQ ID NO:19)

gaggttcagctcgttgaaatccggaggcggactcgtgcagcctgggggtccttcgtgggtgagctgcgtgccagtggttcactttcagcgattacaata
tggcctgggtgcgccagcccccaagggtctggagtggtggccacaattacctatgagggcagaaacacttattaccgggattcagtgaaagggtgcg
atttaccatcagcagggataatgcaaaagaacagctctgtacctgcagatgaactctctgagagctgaggacacccgtgtctactattgtgcaagccccccc
cagttactatgagggtcaatctacagatttggtttgcccatggggccagggaacactggtgaccgtctctcgagc

编码包含信号序列的抗体 CA028_496 轻链的 DNA (SEQ ID NO:20)

Atgtcagttccccacacaggtgctgggctgcttctgtgtgtggtcacccgatgctaggtgtgccatccagctgacccagagcccttcctctctcagcgcga
gtgtcggagacagagtgaactattacctgcagggtgacgaaagcgtgaccacattgatgcactggtaccaacagagcctggcaaaagcccccaagctcct
gatctatctggtttccaatcgggagctctggagtccccagcaggttcagcggcagtggtctggaactgactttaccctgacaattctcctcactccagccc
gaagatttcgccacctactattgccagcagacttgagcagcccttggaacatttgacagggccacaaaagtggagatcaagcgtacggtagcggcccccat
ctgtcttcattctccggccattctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgtgtgtgctgctgaataacttctatcccagagagggccaaaagtaca
gtggaaaggtggataacgcccctccaaatcgggtaaactcccaggagagtggtcacagagcaggacagcaacctacagcctcagcagcaccctgacg
ctgagcaaaagcagactacgagaaaacacaaaagtctacgcctgcgaaagtaccccattcagggcctgagctcgccttcacaaaagagcttcaaacaggggagagt
gttaag

编码抗体 CA028_496.g3 (无信号序列) 的轻链的 DNA (SEQ ID NO:21)

gccatccagctgacccagagcccttcctctctctcagcgcagtgctcggagacagagtgaactattacctgcagggtgacgaaagcgtgagaaacattgatgc
actggttaccaacagagccctggcaagcccccaagctcctgatctatctggtttccaattcggagattggagtcctccgacaggttcagcggcagtggtgc
tggaaactgactttcgcctgacaaatctcctcactccagccccgaagatttcgccacctactattgccagcagacttgagcagacccttggacattttggacag
ggcacaaaagtggagatcaagcgtacggtagcggcccccatctgtctcatcttcgcccatctgatgagcagttgaaatctggaaactgcctctgtgtgtgt
gcctgctgaaataactctatccccagagagggccaaagtacagtggaaggtggataacgcccctccaaatcgggtaaactcccaggagagtggtcacagagcagga
cagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacccctgacgctgagcaaaagcagactacgagaaaacacaaaagtctacgcctgcgaaagtcaacctcagggc
ctgagctcgccttcacaaaagagcttcaacaggggagagtgttag

编码包含信号序列的抗体 CA028_496.g3 的轻链的 DNA (SEQ ID NO:22)

atgtcagttcccccacacaggtgctgggacctgtctctgtgtggttcacccgatgctagggtgtccatccagctgacccagagagcccttctctctcagcgcga
gtgtcggagacagagtgaattacacctgcagggtgacgaaagcgtgagaacattgatgcactggtaccacagaaagcctggcacaagcccccaagctcct
gattctatctgtttcccaattcggagatttggagtccccacaggttcagcggcagtggtcttggaactgacttctgctgacaaatctctcactccagccc
gaagatttcgccacctactattgccagcagacttggagcgaccttggacatttggacagggcacaagtgagatcaagcgtacggttagcgggcccatt
ctgtcttcattctcccgccattctgtgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtcctgtgaataacttctatcccagagagggccaaaagtaca
gtggaagggtggataaacgcccctcccaatcggttaactcccaggagagtgtcacagagcagacagaaaggacagcacctacagcctcagcagcacctgacg
ctgagcaaaagcagactacagagaacacaaaagtctacgcctgcgaagtcaacctcagggcctgagctgcgccgtcacaagagagcttcaacaggggagagt
gttag

编码抗体 CA028_496 (包含信号序列) 的重链的 DNA (SEQ ID NO:23)

atggaatggctcctgggtcttctctgtttctcttctgtcacaacggggtgcacagcgaggttcagctcgttgaatccggaggcggaactcgtgcagcctg
ggggctccttgccgctgagctgcctgccgtgccagtggcttcacttcagcgattacaatatggcctgggtgcgccaggccccagggcaagggtcttgagtggggt
ggccacaattacctatgagggcagaaacactattaccgggattcagtgaaaggcgattaccatcagcagggataatgcaaaagaacagctctgtacctg
cagatgaactctctgagagctgaggacaccgctgtctactattgtgcaaggccccaccagtactatgagggtcaatctacagattgtggttttgcctatt
ggggccagggaacactggtgaacctctcgagcgtctctacaaaggccccacctcgttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagc
cgccctgggtgcctggtcaaggactacttccccgaacgggtgacggtgctgtggaactcaggcgccctgaccagcgcgctgcacaccttccccgctgtc
ctacagtcctcaggactctactcctcagcagcgtggtgacctgcccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctgcaacgtagatcacaaagccca
gcaacaccaagggtggacaagagagtgtgtgagagggccagcacagggagggaggtgtctgtgtggaagccaggtcagccctcctgctggagcgcaccccg
gctgtgcagccccagccccagggcagcaaggcatgccccatctgtctctcaccggaggcctctgaccccccaactcatgccccaggagaggtcttctg
gatttttccaccaggtccgggcagccacaggtggatgccccctacccccagggccaaactctccactccctcagctcagacacaccttctctcctccagatctgagtaact
tatccgggaggacctgccccctgacctaaagcccaacccccaaaggccaaactctccactccctcagctcagctcagacacaccttctctcctccagatctgagtaact
cccaattctctctgcagagtcocaaatatggtcccccatgccccacatgcccaggtaaagcccaacccagggcctcgccctccagctcaaggcgggagcaggt
gcccagagtagcctgcattccagggaacagggccccagccgggtgtgtgagcattccacctocattctcttctcagcaacctgagttctctgggggacccatcag
tcttctgttccccccaaaaccccaaggacactctcatgatctccccggacctgaggtcacgtgcgtgggtggacgtgagccaggaagaccccgaggt
ccagttcaactggttacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgggagggagcagttcaacagcagcagtaacctgtggtcagcgtctc
acctctcgcaccaggactggctgaacggcaaggagtagaagtcaagggtctccaaagggcctccccctccatcgagaaaaacctctccaaaagcca
aagggtggacccccaggggtgcgaggggcccacatggacagaggtcagctcgccccacctctgccccgggagtgaccgtgtgccaacctctgttccctacag
ggcagccccgagagccacaggtgtacacctgcccccatcccaggaggagatgaccaagaacacaggtcagcctgacctggttcaagggtcttctacccc
cagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaaactacaagaccacgctcccggtgctggactccgacgggtccttcttctctctac
agcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggagggaatgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgtgcacaacccactacacacagaagagcc
tctccctgtctctgggtaaa

编码抗体 CA028_496. g3 (包含外显子但不含信号序列) 的重链的 DNA (SEQ ID

NO:24)

gaggttcagctcgttgaaatccggaggggactcgtgcagcctgggggctccttgcggctgagctgcgctgccagtggtctcacttttcagcgtattacaata
tggcctgggtgcgccagggcccccaggaagggtctggagtggtggccacaattacattacattagggcagaacacattattaccgggattcagtgaaaggcg
atttaaccatcagcagggataatgcaaaagaacagttctgtacctgcagatgaactctctgagagctgaggacacccgctgtctactattgtgcaagccccccc
cagttactatgagggctcaatctacagattgtggtttgcccattggggccagggaacactggtgacctctcgagcgtttctacaaagggccccatcggtct
tccccctggcacccctctccaaagagcacctctgggggcacagcgccctgggtcctcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaa
ctcagcgccctgaccagcggtgcacaccttccccgtgtctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacctgccccccagcgc
ttgggcacccagacctacatctgcaactgaatcacaaagcccgcaacacccaaaggtcgacaagaaagttagcccaaatcttgtgacaaaactcacacat
gcccacgtgccagcacctgaactcctgggggacgtcagttcttcccccaaaacccaaaggacacccctcatgatctccggacccccctgaggt
cacatgcgtggtggagctgagccacgaagaccctgaggtcaagtcaactggtacgtggacggcgtgaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgg
gaggagcagtacaacagcacgtacctgtggtcagcgtcctcacccgtcctgcaaccagactggtgaaatggcaaggagtacaagtgaagggtctccaaca
aagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagcgagcccccgagaaaccacaggtgtacacctgcccccatccccggatgagctgac
caagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggagagcaatgggcagcgggagaaacaactacaag
accacgctcccgctggtgactccgacggctccttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctctcatgct
ccgtgatgcatgaggtctgcacaaaccactacacgcgagaagagcctctcctgtctccgggtaaa

编码抗体 CA028_496. g3 (包含信号序列和外显子) 的重链的 DNA (SEQ ID NO:25)

atggaaatggtcctgggtcttctctgttttctcttctgttcacaaacggggtgcacagcgaggttcagctcgttgaaatccggaggggactcgtgcagcctg
ggggctccttgccggtgagctgcgctgccagtggtctcactttcagcgttcaataatgacctgggtgcgccagggcccccaggaagggtctggagtggggt
ggccacaattacctatgaggggcagaacaccttattaccgggattcagtgaaaggcgattaccatcagcagggataatgcaaaagaacagttctgtacctg
cagatgaactctctgagagctgaggacacccgtgtctactattgtgcaagccccacccagttactatgaggggtcaatctacagattgtggttttgccccatt
ggggccagggaacactggtgacctctcgagcgtctctacaaagggcccatcggtcttccccctggcacccctcctccaaagagcacctctgggggacacgc
ggccctgggtgcctggtaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaaactcaggcgcctgaccagcggtgcacaccttccccggctgtc
ctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacctgccccccagacattacatctgcaacgtgaatcacaaagccca
gcaacaccaaggtcgacaagaaagttagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccacccgtgccagcacctgaactcctgggggacccgtcagt
cttctcttccccccaaaacccaaaggacacacctcatgatctccgggacccctgaggtcacatgctggtggtggagctgagccacgaagacctgaggtc
aagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgggagagcagtaacaacagcacgtacctgtggtcagcgtcctca
ccgtcctgcaccaggactggtgaaatggcaaggagtacaagtgaagggtctccaaacaaagccctccccagcccccatcgagaaaacccatctccaaagccaa
agcgcagcccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatccccgggtgagctgacctgacctgacctgacctgacctgacctgacctgacctgacct
cccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagcgggagaaacaactacaagaccacgctcccggtgctggactccgacgggtccttctctct
acagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctctcatgctcctgcatgaggtctgcacaaaccactacacgcgagaagag
cctctccctgtctccgggtaaa

编码抗体 CA028-496.g3 (包括信号序列) 的重链的 cDNA (SEQ ID NO:26)

atggaatggtcctgggtcctcctgttttcccttctgtcacacacgggtgcacagcagaggttcagctcgttgaatccggagggcggactcgtgcagccctg
ggggctccttgcggctgagctgcgctgcccagtgccctcacttccagcattacaatatggcctgggtgcgccagggccccagggcaagggtctggagtgggt
ggccacaattacctatgagggcagaaacacttattaccgggattcagtgaaaggcgatttaccatcagcagggataatgcaagaacagctctgtacctg
cagatgaactctctgagagctgaggacacccgctgtctactattgtcaagccccacccagtaactatgagggtcaatctacagattgtggtttgccatt
ggggccagggaacactggtgacctctcgagcgttctacaaggcccccatcggtcttccccctggcacccctctccaagagcacctctgggggcacagc
ggccctgggctgctggtcaaggactacttccccgaacccgtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagggcgtgcacaccttccccggctgtc
ctacagtcctcaggactctactcctcagcagcgtggtgacctgcccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaaagccca
gcaacaccaaaggtcgacaagaagttagccccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccacacctgaactcctggggggacccgtcagt
cttctcttccccccaaaacccaaggacacccctcatgatctccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggaactgagccacgaagaccctgaggtc
aagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagcccggggaggaagacagacagtaacgtgtggtcagcgtcctca
ccgtcctgcaccaggaactggtgaaaggcaggtacaaagtgcgaagtctccaaacaaagccctccagcccccatcgagaaaaacccatctccaaaagccaa
agcgagcccccgagaaacacaggtgtcacacctgccccatccccgggatgagctgaccaaagaccaggtcagcctgacctggtcaaggcttctat
cccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaaacaaactacaagaccacgctcccggtgctggactccgacggctccttctcctct
acagcaagctcacccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgtctccgtgatgcatgaggctctgcacaaaccactacacgcagaagag
cctctccctgtctccgggtaaa

人 IL-17A (SEQ ID NO:27)

GIT¹TDNMDCCDNIGCEIYKNTEDDD²MYAKVNLNIHNRNTNTNPKRSSDY³YNRSTSPWNLHRNEDPERYP⁴SVIWEAKCRHLGCINADGNVDYHMNSVP⁵IQQEILVLR
REP⁶FLACENGLTANETATLELVGVGGTGV⁷TPIVHHVA

人 IL-17F (SEQ ID NO:28)

RKIPKVGHTFFQKPEPCPPVPGGSMKLDIGIINENQ²RVMSRNIESRSTSPWN³YTVTWDPNRYPSEVVQAQCRNLGCINAQ⁴KEDISMNSVP⁵IQQETLIV
RRKHQGCVSFQLEKVLVTVGCTCVTPVIHHVQ

图1

CASPAR 标准

炎性关节疾病（关节，脊柱或肌腱末端）和以下 5 类中的至少 3 分：

类别	定义	分
1) 银屑病证据： (就以下其中一项评分) 当前的银屑病	当天由皮肤科医师或风湿病学家判断出现的银屑病皮肤或头皮疾病	2 分
个人的银屑病史	从受试者、家庭医生、皮肤科医生、风湿病学家或其他合格的医疗保健提供者处获得的银屑病史	1 分
银屑病家族史	根据受试者的报告，银屑病病在一级或二级亲属中的病史	1 分
2) 银屑病甲营养不良	在当前体检中观察到典型的银屑病甲营养不良，包括甲剥离、凹陷性病变和角化过度	1 分
3) 类风湿因子的阴性测试	根据当地的实验室参考范围，通过除了胶乳之外的任何方法，优选通过酶联免疫吸附测定（ELISA）或比浊法	1 分
4) 指趾炎： (就以下其中一项评分) 当前的指趾炎	整个指的肿胀	1 分
指趾炎的病史	由风湿病学家记录的指趾炎病史	1 分
5) 关节旁新骨形成的放射学证据	在关节边缘（但不包括骨赘形成）附近的明确的骨化，在手或脚的平面 X 光片上点	1 分

银屑病关节炎的分类标准
“就以下其中一项评分” 意指只有三项标准中的一项适用
(当前银屑病[瓶 2 分]，个人病史[评 1 分]或家族史[评 1 分])

图 2

在第 8 周的 PASI 50/75/90 反应

	安慰剂	UCB4940 80mg/ 40mg/ 40mg	UCB4940 160mg/ 80mg/ 80mg	UCB4940 240mg/ 160mg/ 160mg	UCB4940 560mg/ 320mg/ 320mg	UCB4940 组合的 3 个 最高剂量组
BSA ≥ 3% 银屑病患者 n (%)	5 (50%)	2 (50%)	4 (67%)	9 (60%)	2 (40%)	15 (58%)
PASI50 n (%) [95% CI]	1 (20%) [4% - 62%]	2 (100%) [34% - 100%]	4 (100%) [51% - 100%]	9 (100%) [70% - 100%]	2 (100%) [34% - 100%]	15 (100%) [80% - 100%]
PASI75 n (%) [95% CI]	0 [0% - 43%]	1 (50%) [10% - 91%]	4 (100%) [51% - 100%]	9 (100%) [70% - 100%]	2 (100%) [34% - 100%]	15 (100%) [80% - 100%]
PASI90 n (%) [95% CI]	0 [0% - 43%]	1 (50%) [10% - 91%]	4 (100%) [51% - 100%]	8 (89%) [57% - 98%]	1 (50%) [10% - 91%]	13 (87%) [62% - 96%]

图3A

从第一剂（第 0 天）到第 140 天（第 20 周）的 PASI 90-反应（PA0007）的时程

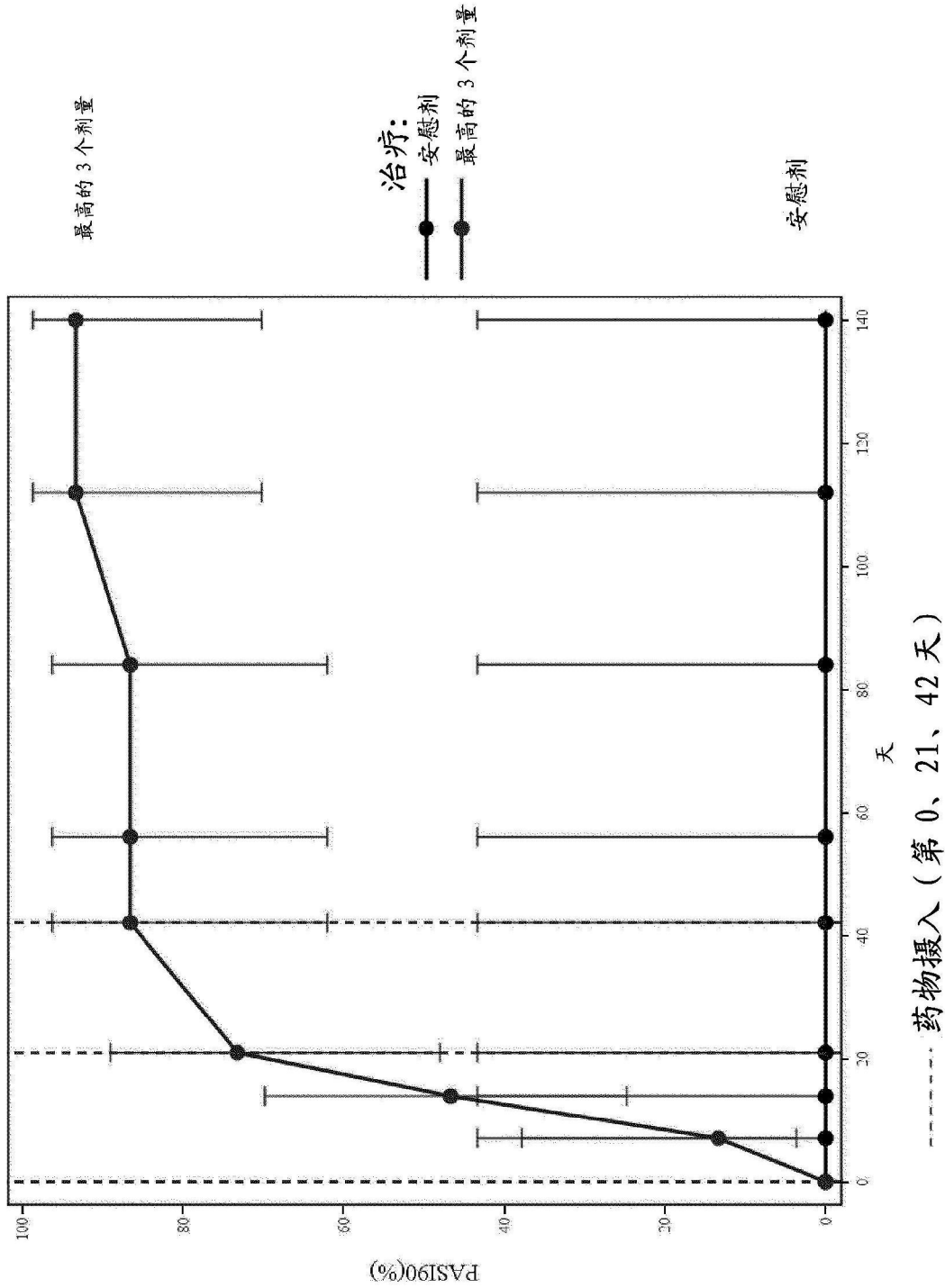


图3B

Secukinumab Future 1 结果: PASI (第 24 周)

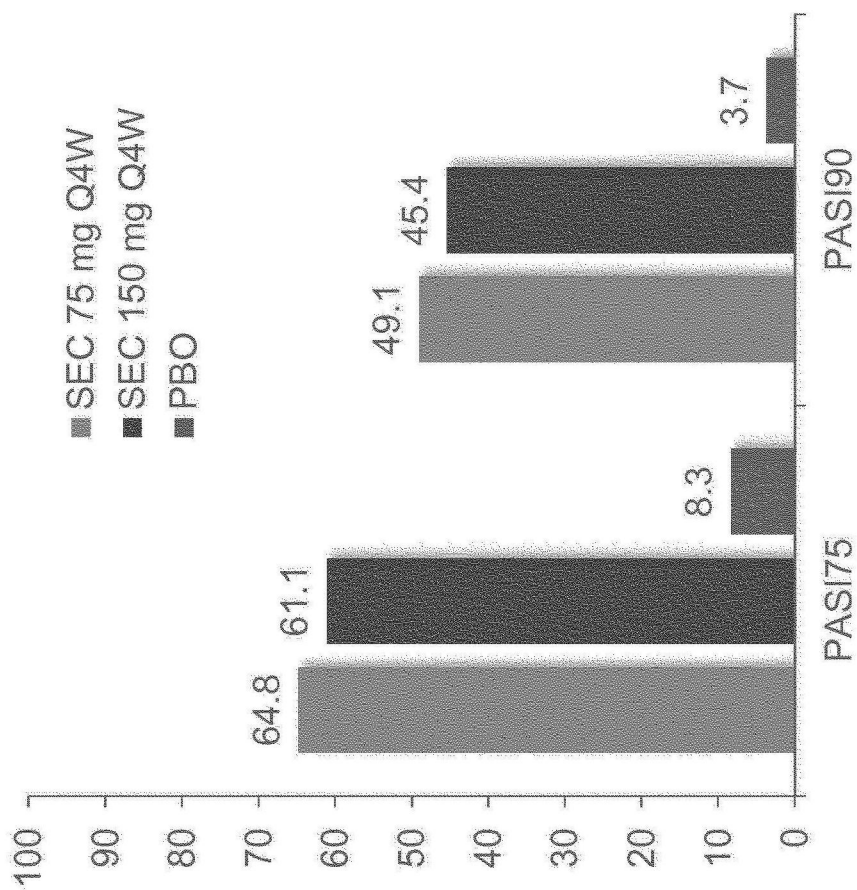


图4

在第 8 周 ACR20/50/70 的反应

	安慰剂 (N=12)	UCB4940 80mg/ 40mg/ 40mg (N=6)	UCB4940 160mg/ 80mg/ 80mg (N=6)	UCB4940 240mg/ 160mg/ 160mg (N=19)	UCB4940 560mg/ 320mg/ 320mg (N=5)	UCB4940 组合的 3 个 最高剂量组 (N=30)
ACR20 n (%) [95% CI]	2 (17%) [5% - 45%]	3 (50%) [19% - 81%]	5 (83%) [44% - 97%]	15 (79%) [57% - 92%]	4 (80%) [38% - 96%]	24 (80%) [63% - 91%]
ACR50 n (%) [95% CI]	1 (8%) [2% - 35%]	1 (17%) [3% - 56%]	3 (50%) [19% - 81%]	7 (37%) [19% - 59%]	2 (40%) [12% - 77%]	12 (40%) [25% - 58%]
ACR70 n (%) [95% CI]	0 [0% - 24%]	0 [0% - 39%]	0 [0% - 39%]	5 (26%) [12% - 49%]	2 (40%) [12% - 77%]	7 (23%) [12% - 41%]

图5A

研究开始时 (第 0 天) 至第 140 天 (第 20 周) 的 PA0007 的 ACR20 反应率的总结曲线图

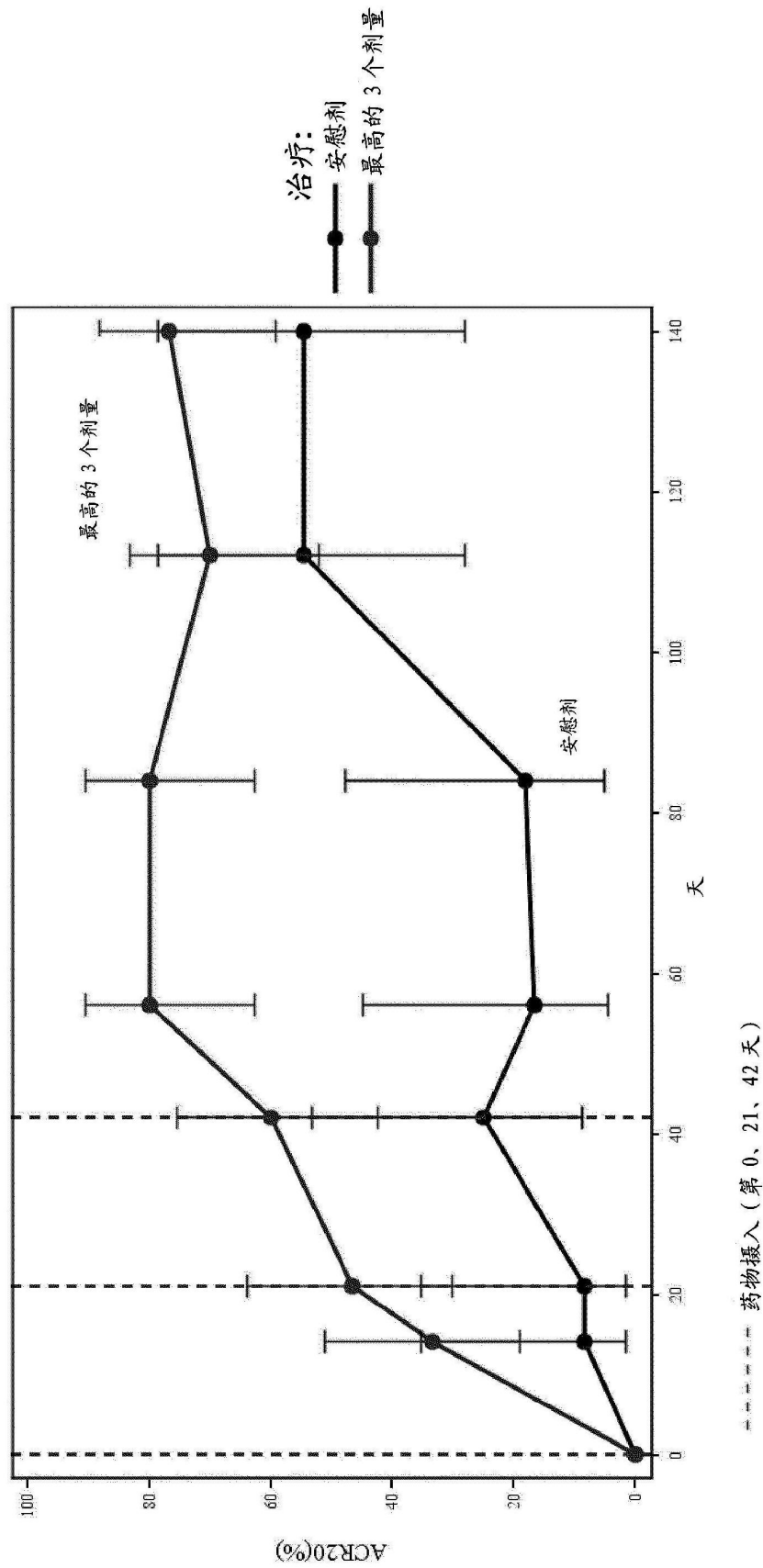


图5B

研究开始时 (第 0 天) 至第 140 天 (第 20 周) 的 PA0007 的 ACR50 反应率的总结曲线图

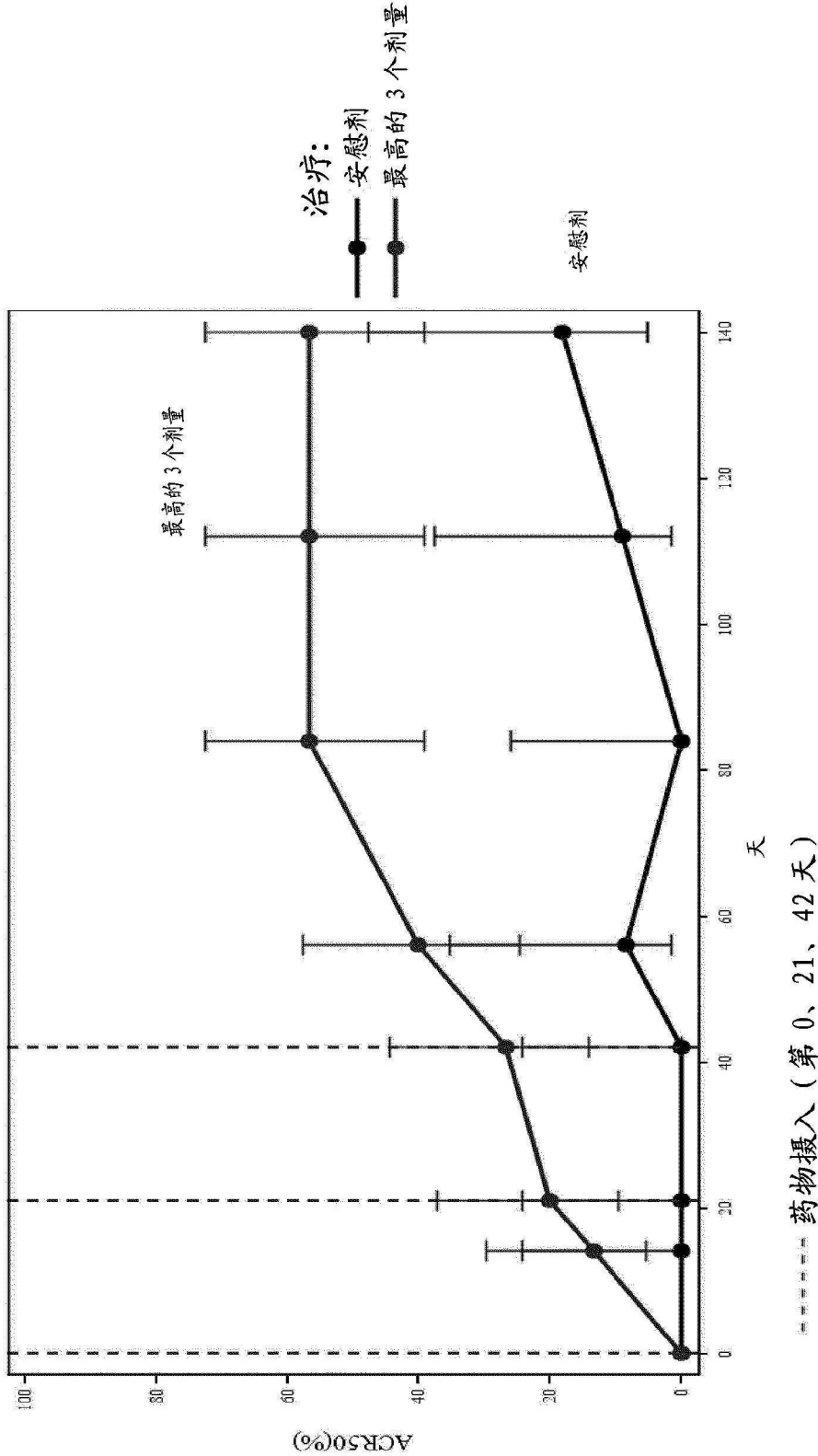


图5C

研究开始时 (第 0 天) 至第 140 天 (第 20 周) 的 PA0007 的 ACR70 反应率的总结曲线图

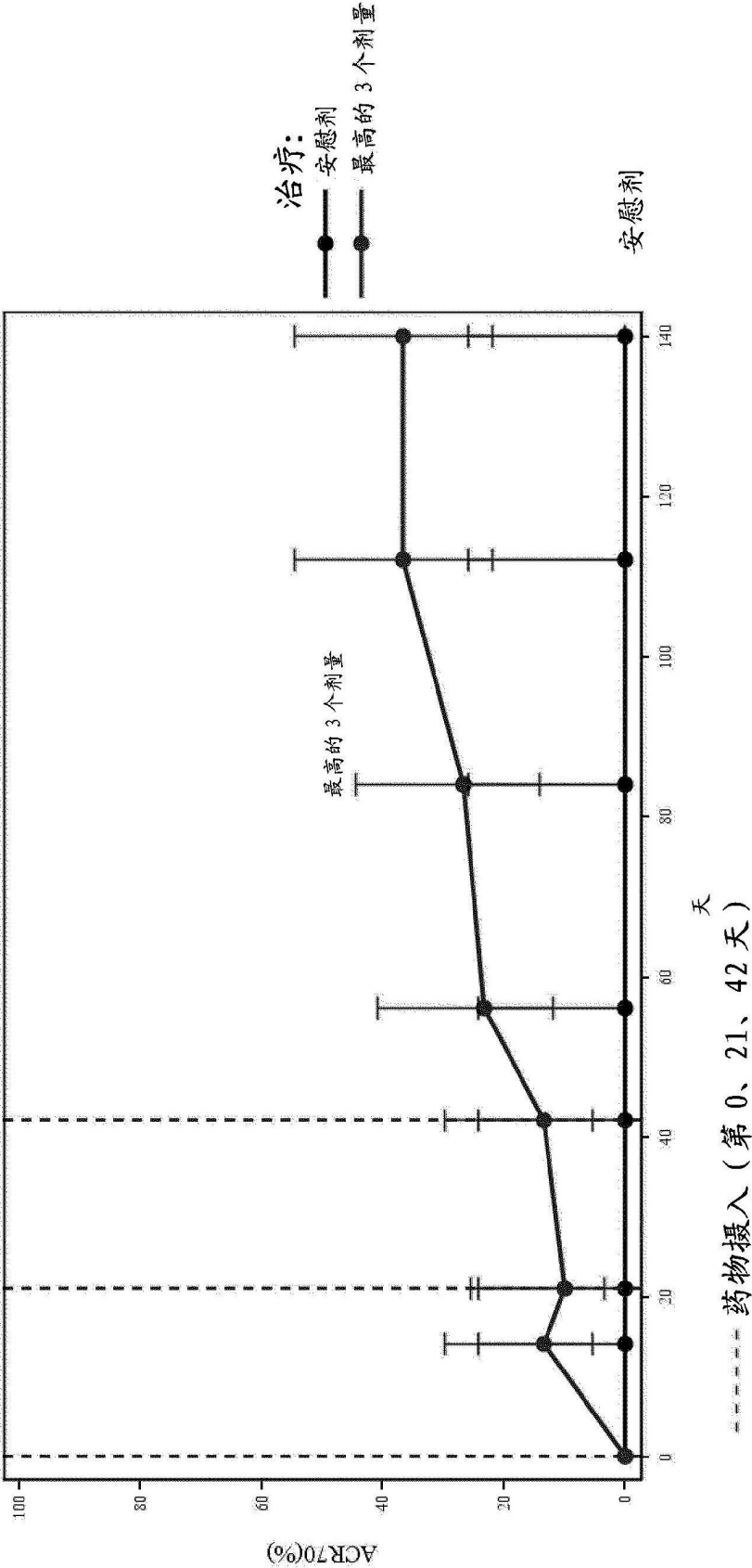
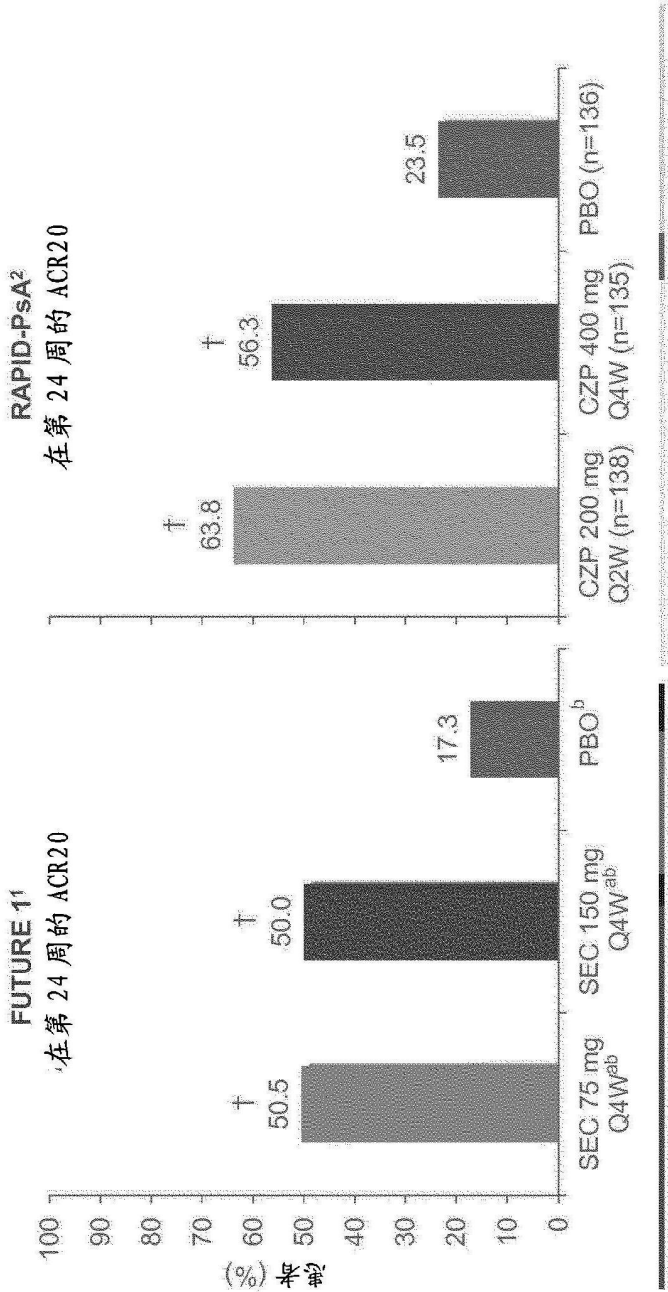


图5D

Secukinumab Future 1 结果和 Cimzia RAPID-PsA 结果: ACR20

ACR20 反应, FUTURE 1 研究

■ 报告了两项不同研究的结果, 这不是 H2H 比较



1. Mease P et al. Arthritis Rheum. 2014; 66(Suppl 11):S423-S424
2. Mease P et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73(1):48-55

图6

贝叶斯分析总结表

剂量组	N	观察的 ACR20	估计的 ACR20	可信区间	
安慰剂	12	16.7%	22%	95%	99%
汇集最高剂量	30	80.0%	81%	12% - 36%	9% - 41%
				64% - 92%	59% - 94%

图7

在银屑病关节炎中第 8 周针对注册的抗-TNF 的 ACR20 反应的或 III 期结果的总结表。
当以注册剂量给药时,在第 8 周观察到的注册的抗 TNF 的 ACR20 反应率

药物名称 (有效成分)	活性剂	安慰剂	Δ (活性剂和安慰剂之间的差异)	参考
抗-TNF's				
Humira (阿达木单抗)	56.7	11.6	45.1	(1)
Simponi (戈利木单抗)	43.5	8.3	35.2	(2)
Cimzia (Cetrolizumab Pegol)	49.4	22.3	27.1	(3)
抗-IL17's				
Cosentyx (Secukinumab)	59.73	21.25	38.5	(4)
抗-IL12/23				
Stelara (乌司奴单抗)	33.34	20.83	12.51	(5)

图 8

靶向 UCB4940 PK 浓度

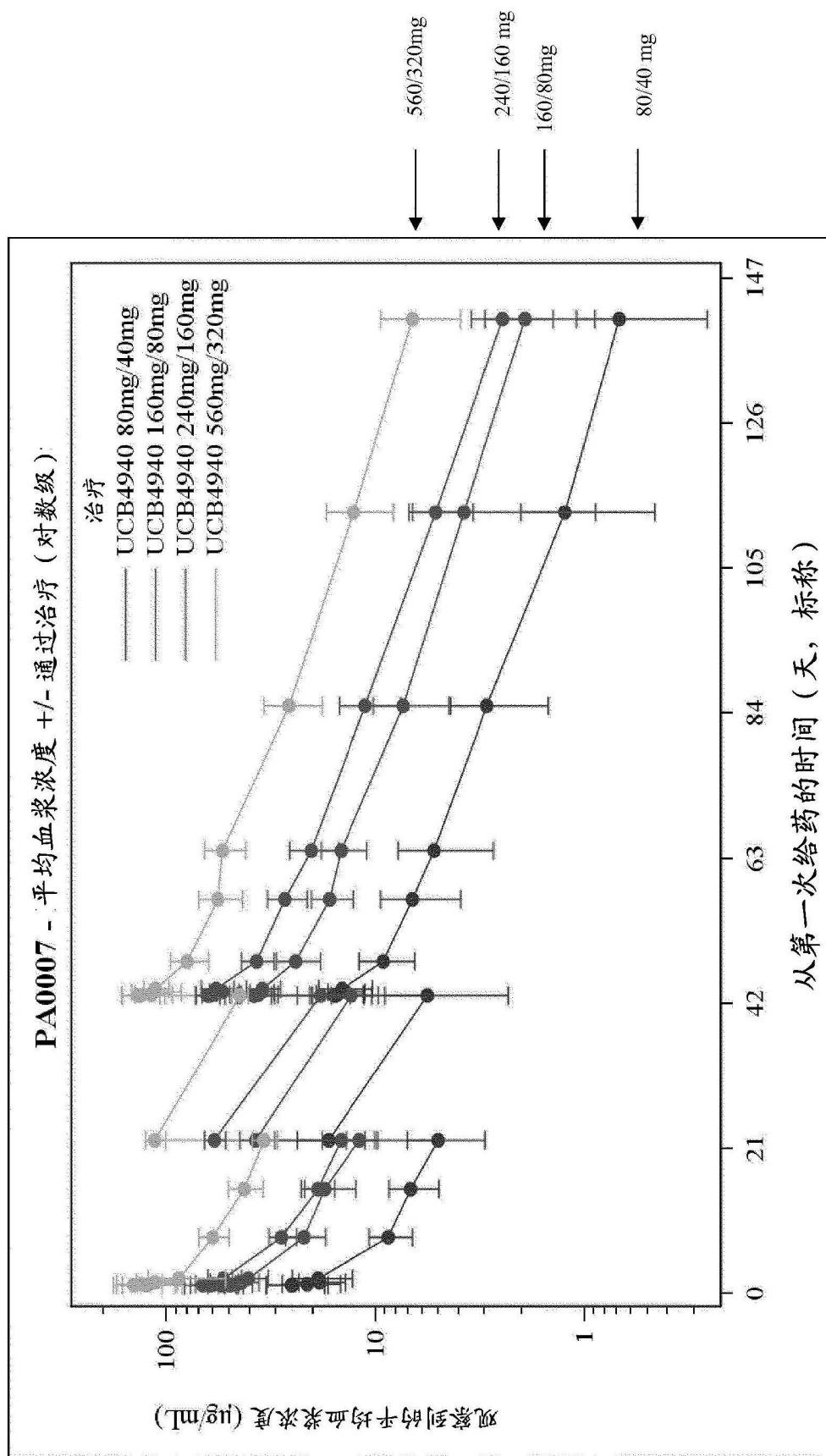


图9

	周0	周3	周6	Czp (TBC) 槽
组 1	240 mg	160mg	160 mg	>20 ug/mL
组 2	160 mg	80 mg	80 mg	> 10 ug/mL
组 3	560 mg	320 mg	320 mg	> 40 ug/mL
组 4	80mg	80 mg	80 mg	< 10 ug/mL

图9续

预测 SC 给药的总结 PK 图，说明 320 负载后 160mg Q4W 或 160mg Q4W 和更高的剂量能够实现在最高的 3 个剂量的 PA0007 中研究的血浆浓度。

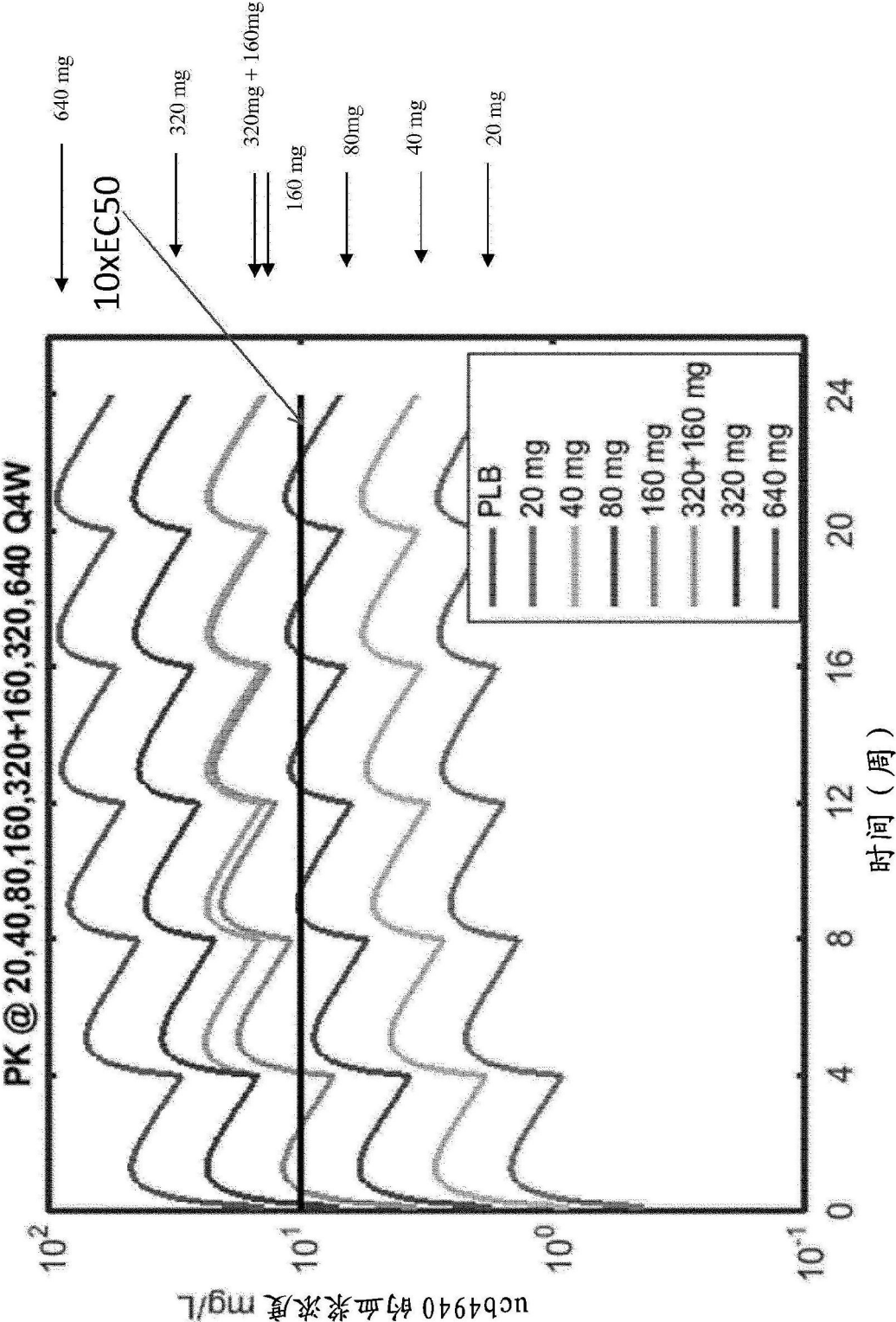


图10

病变严重程度评分从基线的百分比变化

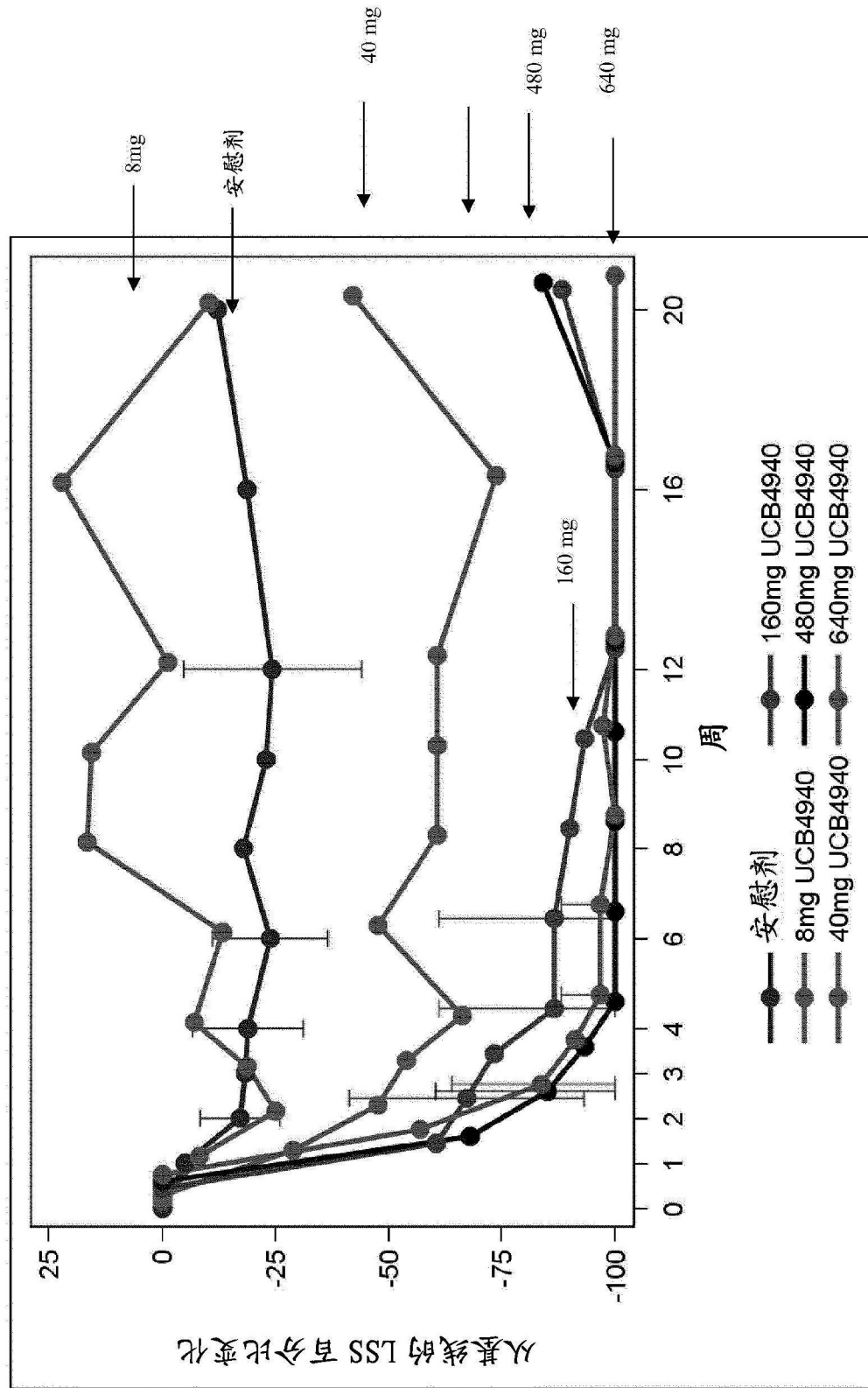


图11

PASI 从基线的百分比变化

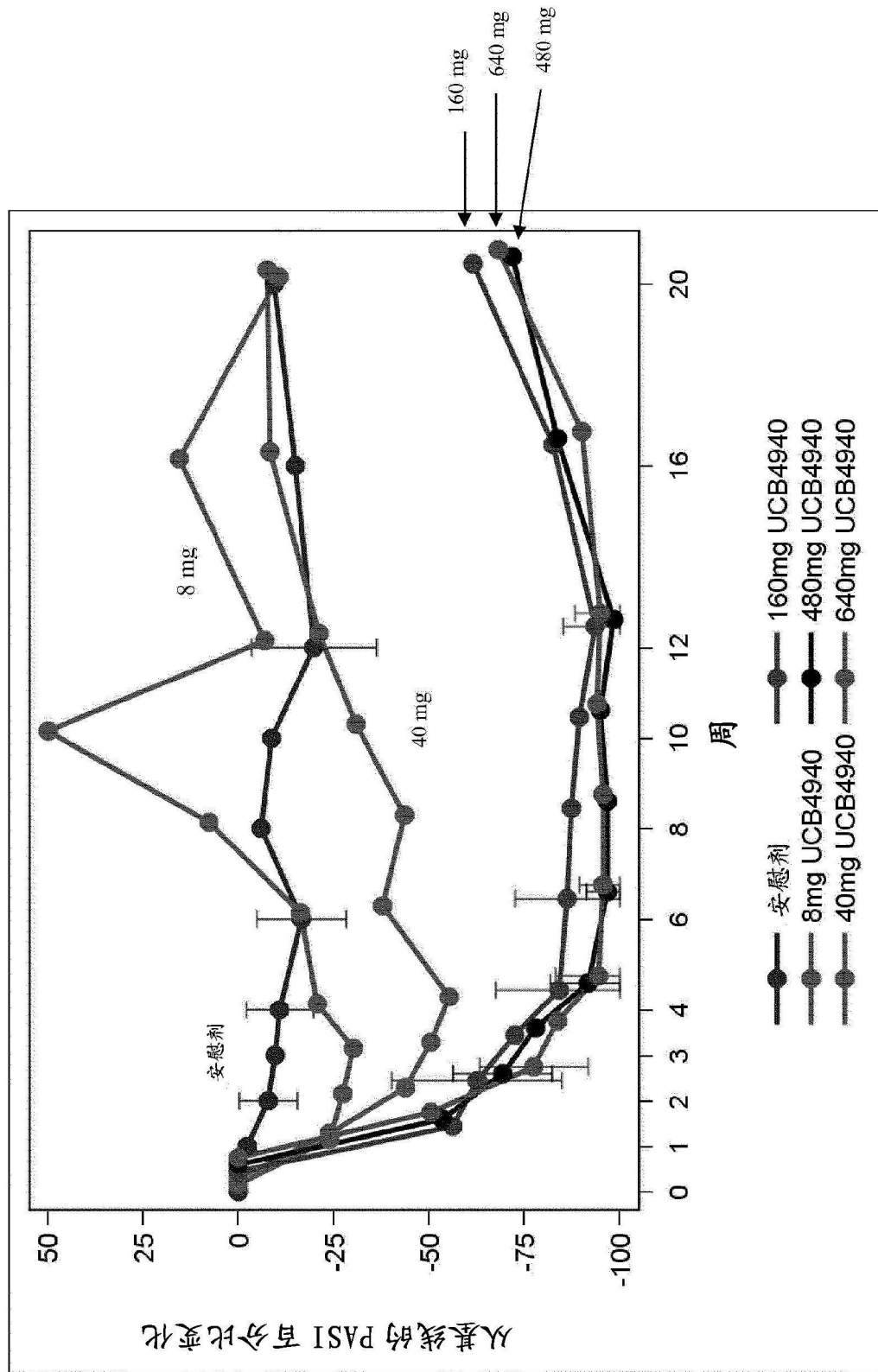


图12

PASI 90 反应的总结表

	PASI90 (%)					
	安慰剂 N=13	8mg N=4	40mg N=4	160mg N=6	480mg N=6*	640mg N=6
周						
4	0	0	0	3 (50%)	4 (67%)	5 (83%)
6	0	0	0	2 (33%)	5 (83%)	5 (83%)
12	0	0	0	4 (67%)	5 (100%)	5 (83%)

图13

安慰剂组和 bimekizumab 组中 (a) LSS、

(b) PASI 和 (c) PGA 从基线的平均百分比变化

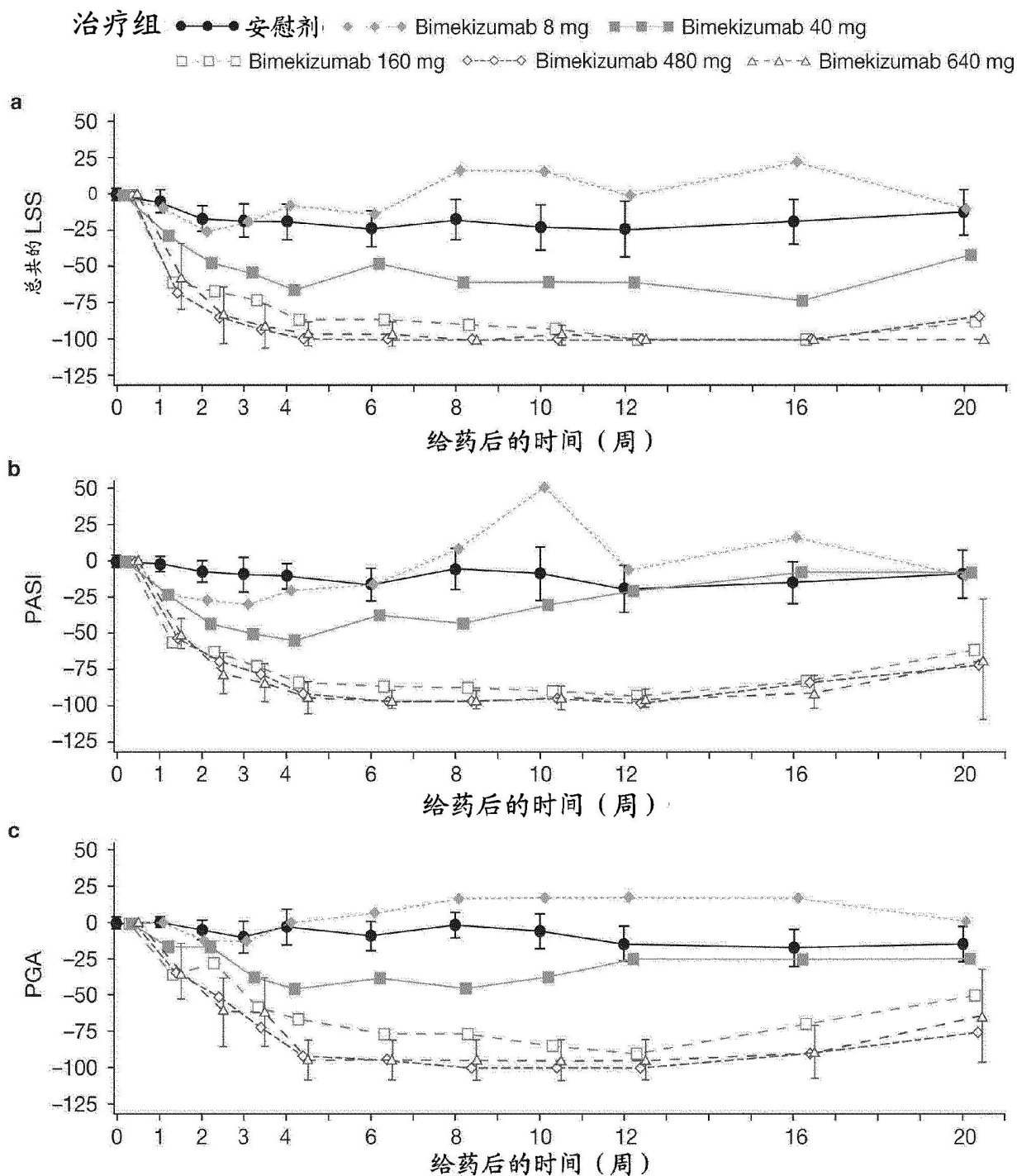


图14

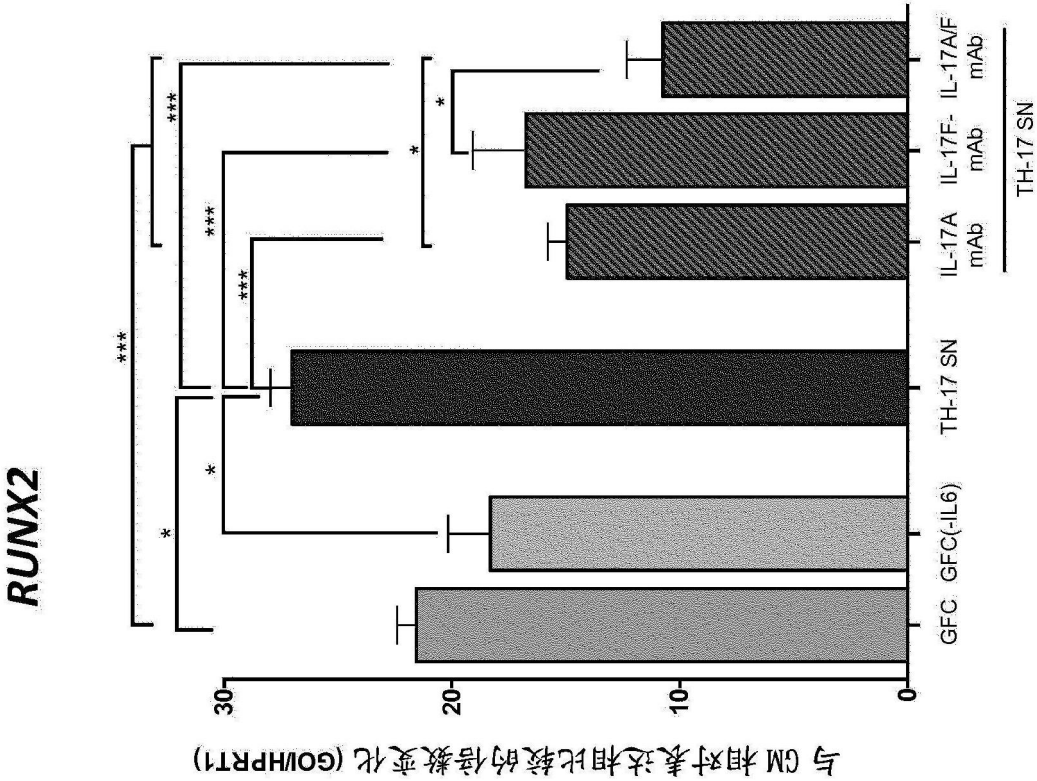


图15A

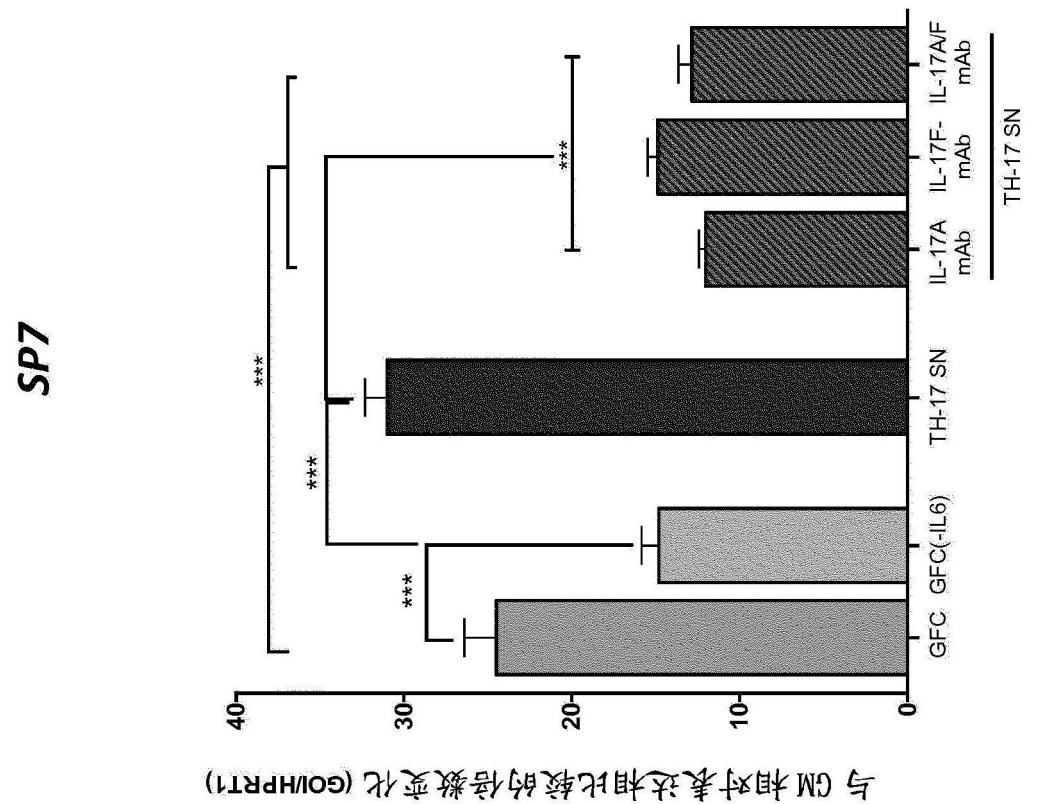


图15B

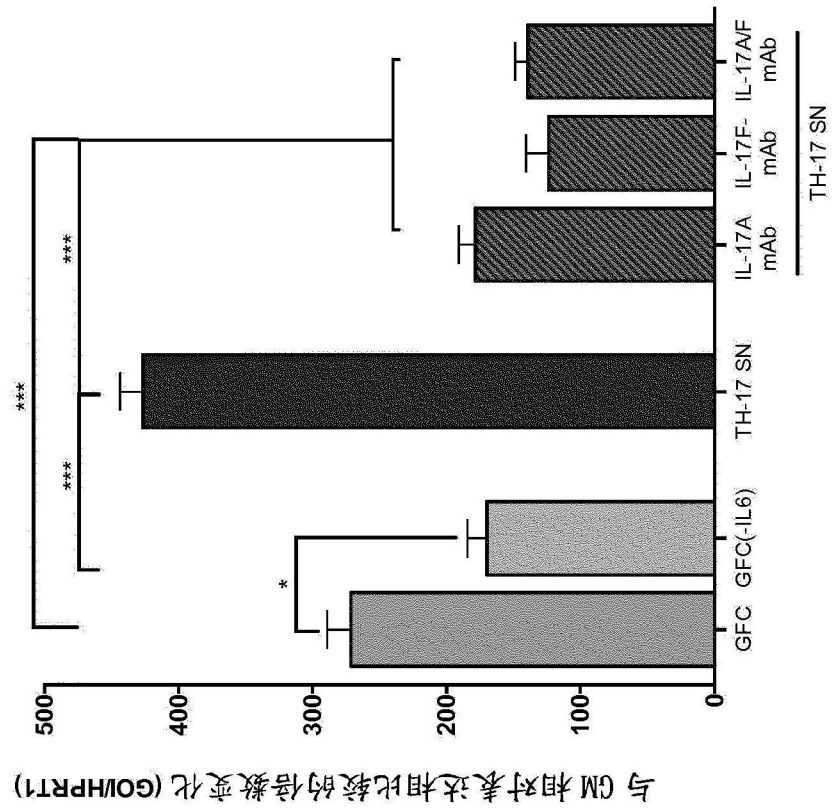
BMP2

图15C

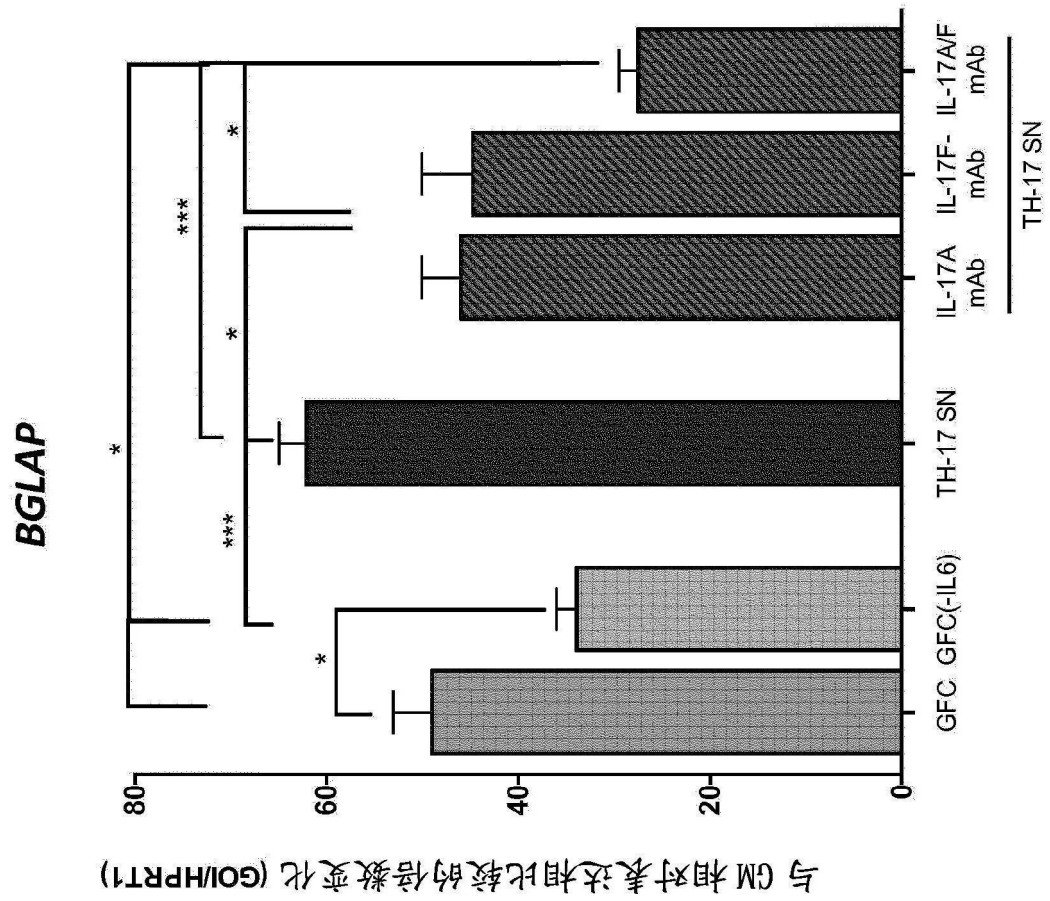


图15D

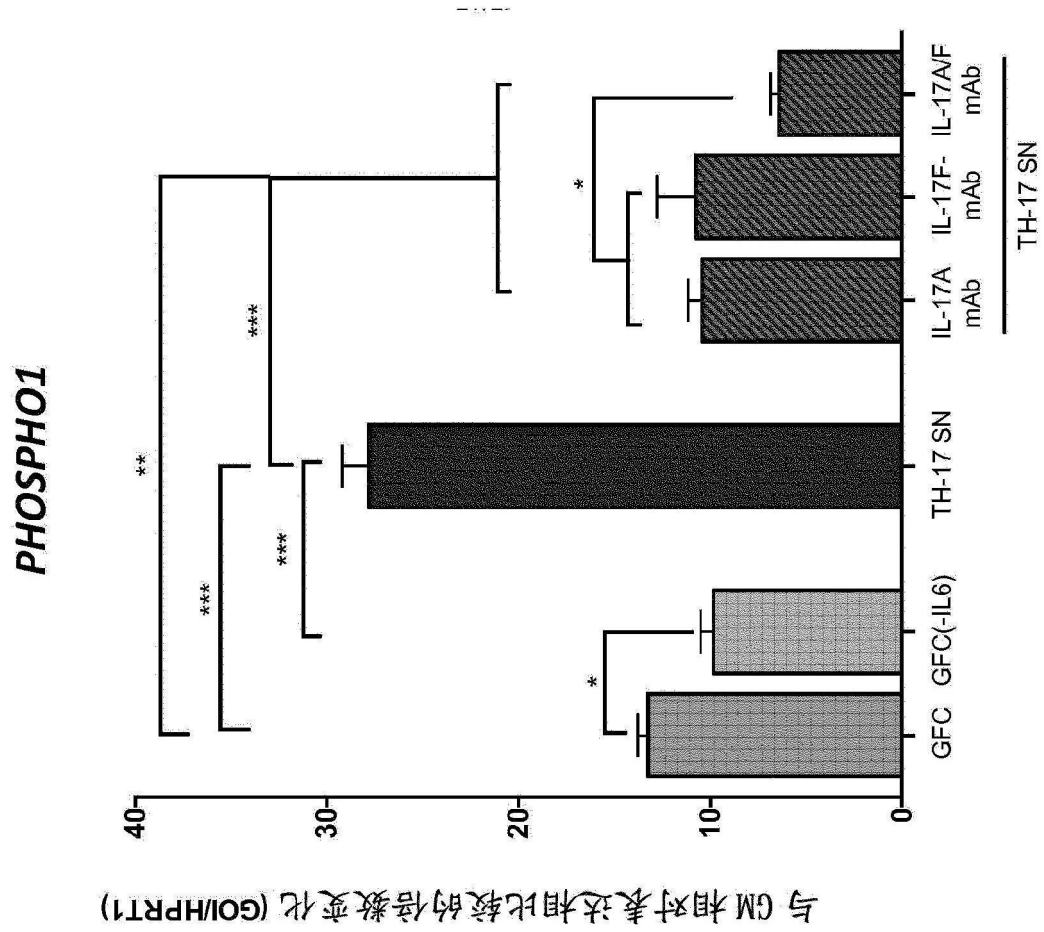


图15E

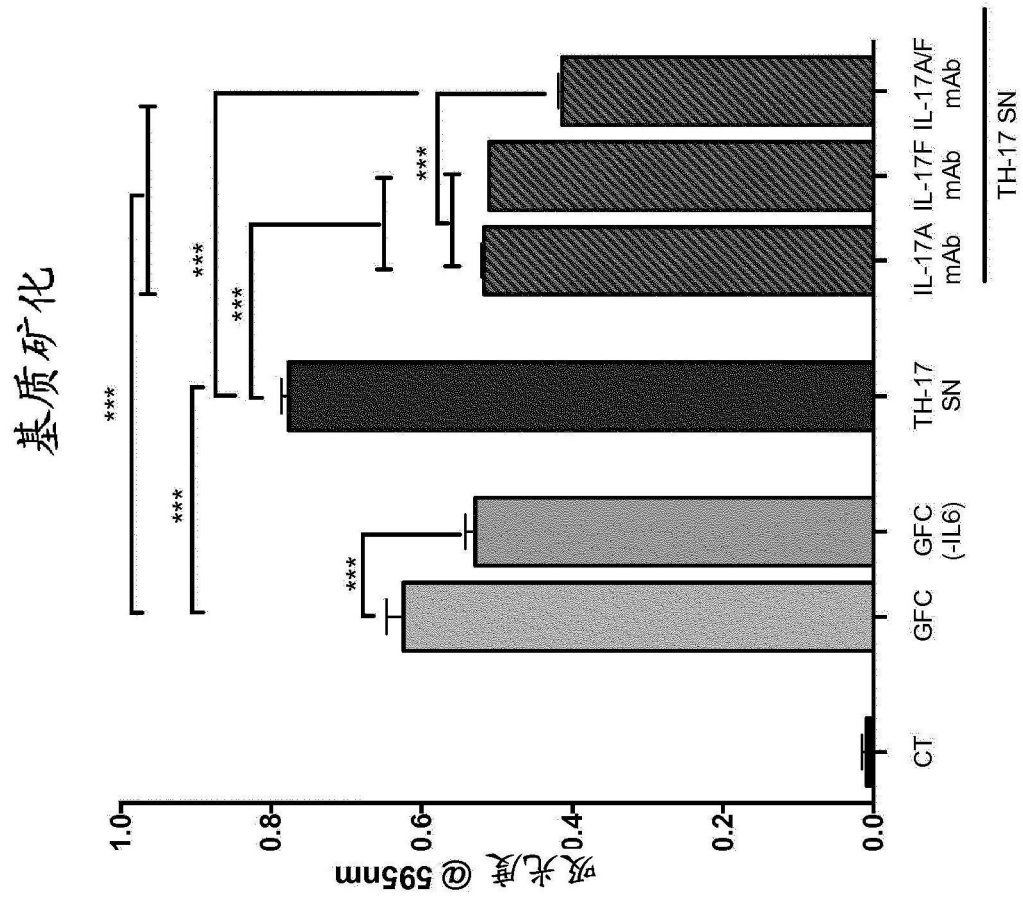


图15F

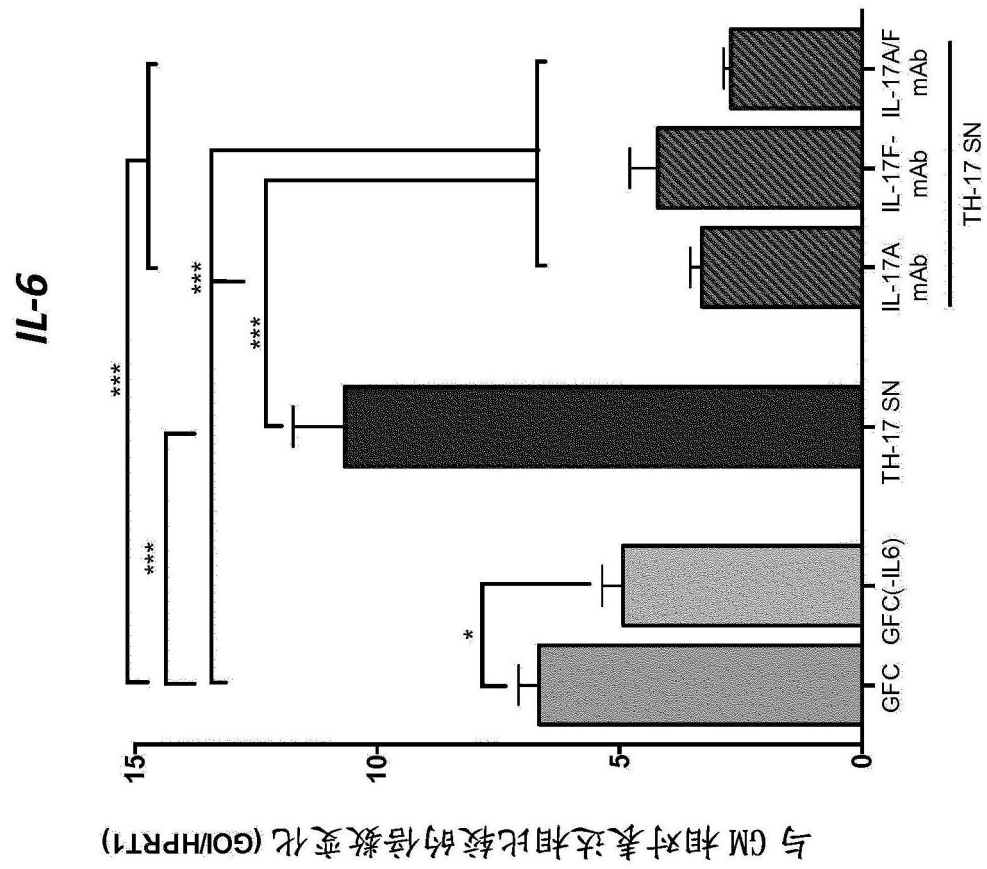


图15G

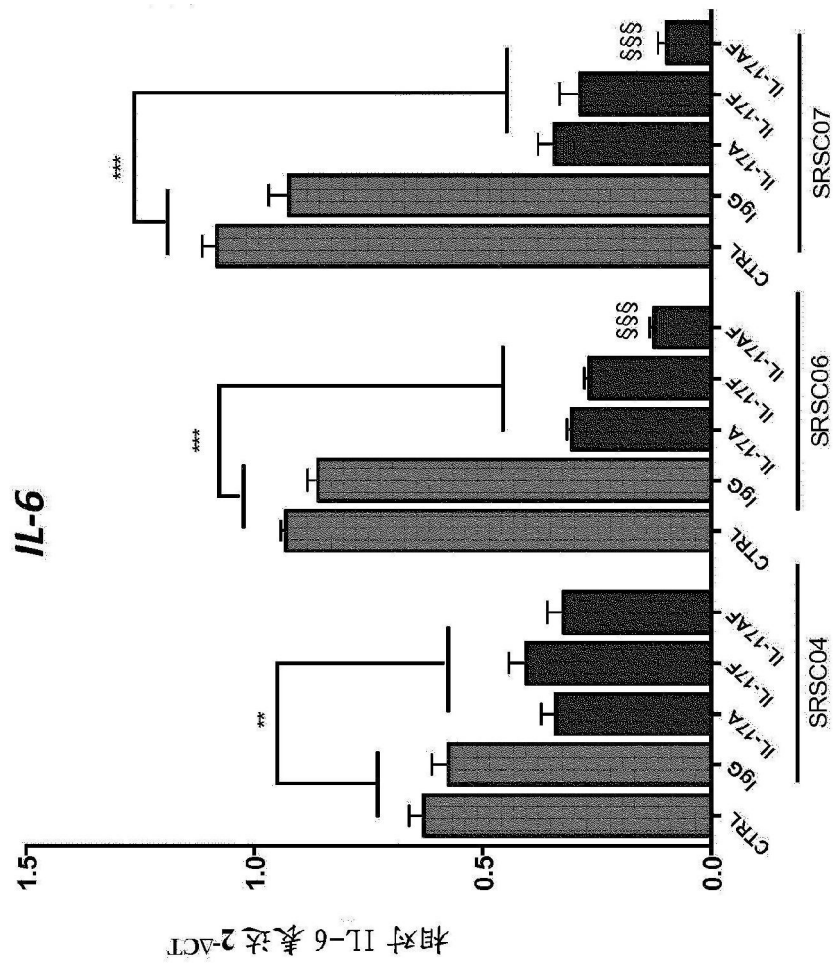


图16A

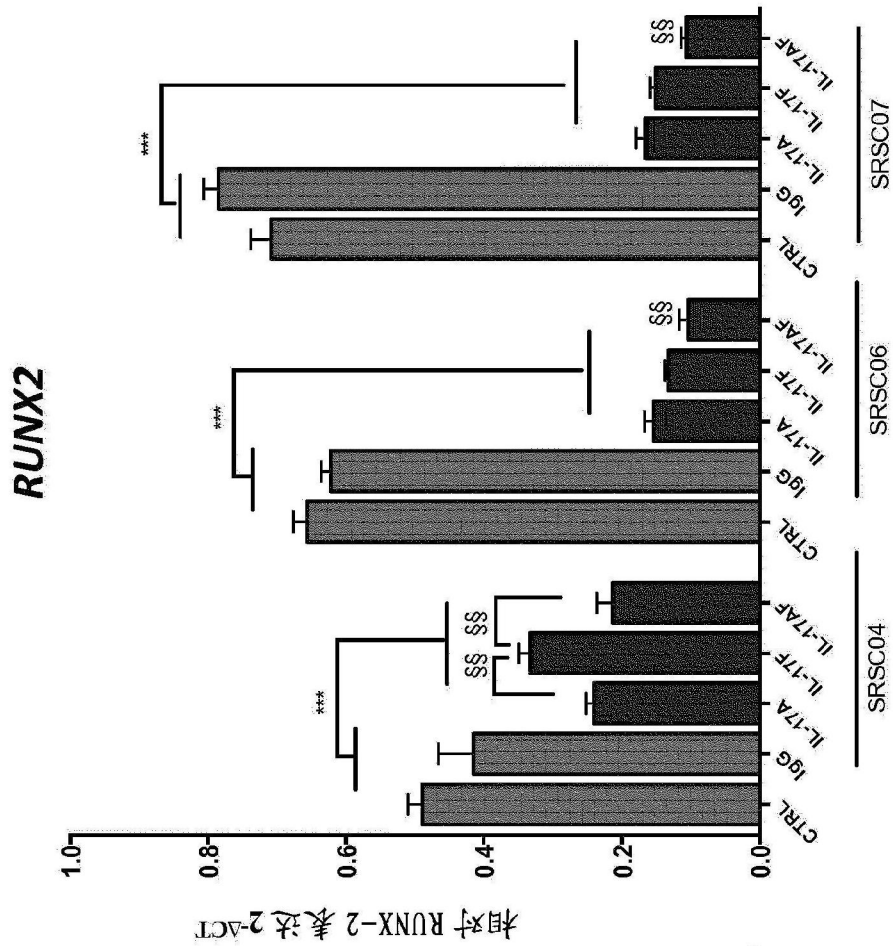


图16B