

【發明說明書】

【中文發明名稱】

使用IL-17拮抗劑選擇性治療氣喘的方法

【英文發明名稱】

METHODS OF SELECTIVELY TREATING ASTHMA USING IL-17 ANTAGONISTS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於藉由將IL-17拮抗劑施用給患者群體來治療氣喘(諸如中度至重度氣喘)之方法、治療方案、用途、套組及療法，該患者群體係藉由低於某一臨限值之IgE血清濃度界定。

【先前技術】

【0002】 氣喘係一種氣管之異質性發炎疾病，其在臨床上表現為嚴重程度變化之氣流堵塞的症狀及徵兆。儘管大部分氣喘患者可用當前可獲得之藥物(諸如吸入式糖皮質激素及支氣管擴張劑)得到有效治療，但仍存在實質一部分難以治療及表現為嚴重疾病的病患，此等患者占相對較大的資源消耗比例(Chung等人，2014)。

【0003】 雖然已認為氣喘係由T輔助細胞類型2 (Th2)細胞(諸如IgE活化之肥大細胞、嗜酸性白血球及其產物)引起，但資料表明僅50%氣喘患者之氣管中存在Th2高基因標記(Woodruff等人，2009)。非嗜酸性氣管發炎發生在大致50%的患有氣喘之患者中，較大比例之患者包括中度及重度氣喘患者(Thomson 2016)。非Th2高或非嗜酸性發炎與減弱的對吸入式皮質類固醇之治療反應相關(McGrath等人，2012)，且因此，具有非過敏性及非嗜酸性表型之氣喘患者不適於用抗IgE及抗IL5抗體之生物療法。因

此，仍存在許多無法滿足中度及重度非過敏性非嗜酸性氣喘患者的醫療需求，儘管這些患者順服吸入式糖皮質激素及支氣管擴張劑之療法，但仍深受控制不良之氣喘之症狀(諸如咳嗽及氣促)之苦。

【發明內容】

【0004】 與氣喘嚴重程度相關之IL-17A之增加量已在相較於健康對照的患有氣喘之個人的循環及氣管中有報導。已在患有中度至重度氣喘之患者中發現高IL-17A mRNA量，即使彼等患者經皮質類固醇治療(Bullens等人，2006)。在過敏性肺部炎症之小鼠模型中的臨床前研究已暗示嗜中性氣管炎症及耐類固醇氣管過度反應中對IL-17A及其受體(IL-17RA)之要求。因此，活體外IL-17A之性質、其在氣喘中以增加之量的存在及疾病之臨床前模型支持IL-17A在對類固醇反應不良之嗜中性及/或Th2低形式之疾病中的作用(Cosmi等人，2011)。

【0005】 然而，已亦展示出IL-17路徑拮抗療法在氣喘患者之寬廣非層狀群體中無效(Busse等人，2013)。此外，沒有患者特徵被證明為對IL-17拮抗療法之反應的決定性預測。

【0006】 本發明係基於以下出人意料的觀察：血清中IgE量相對較低的患有氣喘(諸如中度至重度氣喘)的患者更有可能對用IL-17拮抗劑之治療起反應。

【0007】 因此，根據本發明之第一態樣，提供一種用IL-17拮抗劑選擇性治療患有氣喘之患者的方法，其包含：基於患者的IgE總血清濃度低於每毫升300、250、200、150或100個國際單位(IU/mL)，較佳低於300 IU/mL之臨限值且最佳低於150 IU/mL之臨限值，選擇患者來用IL-17拮抗劑進行治療的第一步驟，及其後向患者投與治療有效量之IL-17拮抗

劑的第二步驟。

【0008】 在實施例中，基於患者亦具有低於300/ μ L之末梢血液中之嗜酸性白血球計數來選擇患者用IL-17拮抗劑進行治療的第一步驟。

【0009】 根據第二態樣，提供一種選擇性治療患有氣喘之患者之方法，其包含以下第一步驟：分析來自患者之生物樣品中低於300、250、200、150或100 IU/mL，較佳低於300 IU/mL之臨限值且最佳低於150 IU/mL之臨限值的IgE總血清濃度；及其後向患者選擇性地投與：i)基於來自患者之生物樣品的IgE總血清濃度低於300、250、200、150或100 IU/mL，較佳低於300 IU/mL之臨限值且最佳低於150 IU/mL之臨限值，投與治療有效量之IL-17拮抗劑；或ii)基於來自患者的生物樣品的IgE總血清濃度等於或高於臨限IU/mL，投與除IL-17拮抗劑以外之治療有效量之氣喘試劑(例如醫護標準氣喘治療)。

【0010】 在實施例中，第一步驟亦包含分析來自患者之生物樣品中低於300/ μ L之末梢血液中之嗜酸性白血球計數，及基於IgE總血清濃度低於300 IU/mL之臨限值以及末梢血液中之嗜酸性白血球計數低於300/ μ L的患者之生物樣品，向患者投與IL-17拮抗劑。

【0011】 除IL-17拮抗劑以外的藥品可為用於治療氣喘之任何其他生物藥物，諸如奧馬珠單抗(omalizumab)、美泊利單抗(mepolizumab)、瑞利珠單抗(reslizumab)或度匹魯單抗(dupilumab)。

【0012】 根據第三態樣，提供一種用IL-17拮抗劑選擇性治療患有氣喘之患者之方法，其包含以下第一步驟：分析來自患者之生物樣品中低於300、250、200、150或100 IU/mL，較佳低於300 IU/mL之臨限值且最佳低於150 IU/mL之臨限值的IgE總血清濃度；其後，基於來自患者之生

物樣品的IgE總血清濃度低於150 IU/mL之臨限值，選擇患者來用IL-17拮抗劑進行治療；及其後向患者投與治療有效量之IL-17拮抗劑。

【0013】 在實施例中，第一步驟亦包含分析來自患者之生物樣品中低於300/ μ L之末梢血液中之嗜酸性白血球計數，及基於IgE總血清濃度低於300 IU/mL之臨限值以及末梢血液中之嗜酸性白血球計數低於300/ μ L的患者之生物樣品，向患者投與IL-17拮抗劑。

【0014】 在第一、第二或第三態樣之一較佳實施例中，氣喘為中度至重度氣喘，諸如按照全球氣喘防治創議(GINA) 2015公佈之氣喘管理及預防全球創議之全球策略藉由需要步驟 ≥ 4 之療法的患者所定義。

【0015】 在實施例中，分析步驟包含使用免疫分析(諸如夾心免疫分析)分析生物樣品。

【0016】 在另一個特定實施例中，分析步驟利用NijiTM總IgE測試。

【0017】 在實施例中，生物樣品係選自由以下組成之群：血液、血清或血漿，較佳血清。

【0018】 根據第四態樣，提供一種選擇性治療氣喘患者之方法，其包含基於患者在先前經判定為IgE總血清濃度低於300 IU/mL之臨限值，向患者投與IL-17拮抗劑。

【0019】 根據第五態樣，提供一種用於治療患有氣喘之患者之IL-17拮抗劑，該患者的IgE總血清濃度低於每毫升300、250、200、150或100個國際單位(IU/mL)，較佳低於300 IU/mL之臨限值，且最佳低於150 IU/mL之臨限值。

【0020】 根據第六態樣，提供一種用於治療患有氣喘之患者之IL-17拮抗劑，該患者係藉由以下選擇：分析來自患者之生物樣品中的IgE總

血清濃度；及基於來自患者之生物樣品的IgE總血清濃度低於300、250、200、150或100 IU/mL，較佳低於300 IU/mL之臨限值且最佳低於150 IU/mL之臨限值且視情況存在之末梢血液中之嗜酸性白血球計數低於300/ μ L來選擇患者。

【0021】 在一實施例中，提供一種根據第五態樣之用於治療氣喘之IL-17拮抗劑，其中亦藉由以下選擇患者：分析來自患者之生物樣品中的末梢血液中之嗜酸性白血球計數低於300/ μ L，及基於來自患者之生物樣品的IgE總血清濃度低於300 IU/mL之臨限值及末梢血液中之嗜酸性白血球計數低於300/ μ L來選擇患者。

【0022】 根據第七態樣，提供一種預測患有氣喘之患者將對用IL-17拮抗劑之治療起反應的可能性的方法，其包含：分析來自患者之生物樣品中的IgE總血清濃度，其中IgE總血清濃度水平低於300、250、200、150或100 IU/mL，較佳低於300 IU/mL之臨限值且最佳低於150 IU/mL之臨限值及亦視情況存在之末梢血液中之嗜酸性白血球計數低於300/ μ L表明患者將對用IL-17拮抗劑之治療起反應的可能性增加；及IgE總血清濃度水平等於或等於該臨限值及亦視情況存在之末梢血液中之嗜酸性白血球計數低於300/ μ L表明患者將對用IL-17拮抗劑之治療起反應的可能性減少。

【0023】 在實施例中，分析步驟包含使用免疫分析(諸如夾心免疫分析)分析生物樣品。

【0024】 在另一個特定實施例中，分析步驟利用免疫分析，諸如NijiTM總IgE測試。

【0025】 在實施例中，生物樣品係選自由以下組成之群：血液、血清或血漿，較佳血清。

【0026】 根據第八態樣，提供一種產生可傳輸形式之資訊以供預測患有氣喘之患者對用IL-17拮抗劑之治療的反應的方法，其包含：基於IgE總血清濃度低於300、250、200、150或100 IU/mL，較佳低於300 IU/mL之臨限值且最佳低於150 IU/mL之臨限值及亦視情況存在之末梢血液中之嗜酸性白血球計數低於300/ μ L，判定患者對用IL-17拮抗劑之治療起反應的可能性增加；及將判定步驟之結果記錄在有形或無形媒體形式上以供傳輸。

【0027】 根據第九態樣，提供一種預測患有氣喘之患者將對用IL-17拮抗劑之治療起反應之可能性的套組，其包含：能夠偵測IgE之存在的至少一個探針；及使用探針分析來自氣喘患者之生物樣品的IgE血清濃度的說明書，其中IgE血清濃度低於300、250、200、150或100 IU/mL，較佳低於300 IU/mL之臨限值且最佳低於150 IU/mL之臨限值及亦視情況存在之末梢血液中之嗜酸性白血球計數低於300/ μ L表明患者將對用IL-17拮抗劑之治療起反應之可能性增加，且IgE血清濃度等於或高於該臨限值且亦視情況存在之末梢血液中之嗜酸性白血球低於300/ μ L表明患者將對用IL-17拮抗劑之治療起反應之可能性減少。

【0028】 根據第十態樣，提供一種用於治療患有氣喘之患者之套組，其包含：治療有效量之IL-17拮抗劑；能夠偵測IgE之存在的至少一個探針；用於使用探針以分析來自患者之生物樣品中之IgE血清濃度的說明書；用於在來自患者之生物樣品的IgE血清濃度低於300、250、200、150或100 IU/mL，較佳低於300 IU/mL之臨限值且最佳低於150 IU/mL之臨限值及亦視情況存在之末梢血液中之嗜酸性白血球計數低於300/ μ L的情況下向患者投與IL-17拮抗劑的說明書；及視情況存在的用於向患者投與

IL-17拮抗劑之構件。

【0029】 在實施例中，探針為經標記抗體。該標記可選自由以下組成之群：染料分子、金粒子、彩色聚合物粒子、螢光分子、酶、紅血球、血紅蛋白分子、磁粒子及碳粒子。在一較佳實施例中，抗體對IgE具有特异性且標記為碳粒子。

【0030】 在實施例中，IL-17拮抗劑為IL-17結合分子或IL-17受體結合分子。

【0031】 在實施例中，IL-17結合分子或IL-17受體結合分子為IL-17結合分子。

【0032】 在實施例中，IL-17結合分子為IL-17抗體或其抗原結合部分。

【0033】 (1)在一較佳實施例中，IL-17抗體或其抗原結合部分為IL-17抗體，其包含：

包含闡述為SEQ ID NO:30之胺基酸序列的免疫球蛋白重鏈可變域(VH)；

包含闡述為SEQ ID NO:22之胺基酸序列的免疫球蛋白輕鏈可變域(VL)；

包含闡述為SEQ ID NO:30之胺基酸序列的免疫球蛋白VH域及包含闡述為SEQ ID NO:22之胺基酸序列的免疫球蛋白VL域；

包含闡述為SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26及SEQ ID NO:28之高變區的免疫球蛋白VH域；

包含闡述為SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18及SEQ ID NO:20之高變區的免疫球蛋白VL域；

包含闡述為SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27及SEQ ID NO:29之高變區的免疫球蛋白VH域；

包含闡述為SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19及SEQ ID NO:21之高變區的免疫球蛋白VL域；

包含闡述為SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26及SEQ ID NO:28之高變區的免疫球蛋白VH域及包含闡述為SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18及SEQ ID NO:20之高變區的免疫球蛋白VL域；及

包含闡述為SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27及SEQ ID NO:29之高變區的免疫球蛋白VH域及包含闡述為SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19及SEQ ID NO:21之高變區的免疫球蛋白VL域。

【0034】 (2)在一尤佳實施例中，人類IL-17抗體包含闡述為SEQ ID NO: 23之輕鏈及闡述為SEQ ID NO:31之重鏈。

【0035】 (3)在所揭示用途、方法及套組之另一較佳實施例中，IL-17抗體或抗原結合片段包含：i)包含闡述為SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之免疫球蛋白重鏈可變域(VH)；ii)包含闡述為SEQ ID NO:10之胺基酸序列之免疫球蛋白輕鏈可變域(VL)；iii)包含闡述為SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之免疫球蛋白VH域及包含闡述為SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之免疫球蛋白VL域；iv)包含闡述為SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3之高變區之免疫球蛋白VH域；v)包含闡述為SEQ ID NO: 4 SEQ ID NO: 5及SEQ ID NO: 6之高變區之免疫球蛋白VL域；vi)包含闡述為SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12及SEQ ID NO: 13之高變區之免疫球蛋白VH域；vii)包含闡述為SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2及SEQ ID NO: 3之高變區之免疫球蛋白VH域及包含闡述為SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5及

SEQ ID NO: 6之高變區之免疫球蛋白VL域；viii)包含闡述為SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12及SEQ ID NO: 13之高變區之免疫球蛋白VH域及包含闡述為SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5及SEQ ID NO: 6之高變區之免疫球蛋白VL域；ix)包含闡述為SEQ ID NO: 14之胺基酸序列之免疫球蛋白輕鏈；x)包含闡述為SEQ ID NO: 15之胺基酸序列之免疫球蛋白重鏈；或xi)包含闡述為SEQ ID NO: 14之胺基酸序列之免疫球蛋白輕鏈及包含闡述為SEQ ID NO: 15之胺基酸序列之免疫球蛋白重鏈。

【0036】 (4)在一尤佳實施例中，IL-17抗體包含闡述為SEQ ID NO:14之輕鏈及闡述為SEQ ID NO:15之重鏈。

【0037】 IL-17抗體可為人類抗體，較佳為單株人類抗體。

【0038】 在以下描述及所附申請專利範圍中提供其他方法、用途及套組。本發明之其他特徵、優勢及態樣對於熟習此項技術者而言將根據以下描述及所附申請專利範圍而變得顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0039】

圖1為研究設計之示意性表示。

圖2為研究設計之示意性表示。

【實施方式】

【0040】 本發明之目的在於提供一種利用抗IL17抗體之療法以用於解決患有氣喘(諸如中度及重度氣喘)之患者中未滿足的醫療需求。

【0041】 本發明之特定實施例將於以下詳細描述中闡明。

定義

【0042】 術語「包含」涵蓋「包括」以及「由…組成」，例如「包

含」X之組合物可排他性地由X組成或可包含額外某物，例如X+Y。

【0043】術語「分析」用於指鑑別、篩選、探測、測試、量測或測定之行為，該行為可藉由任何習知手段來進行。舉例而言，可藉由使用ELISA分析、北方墨點(Northern blot)、成像、血清分型、細胞分型、基因定序、分表型、分單純型、免疫組織化學、西方墨點(western blot)、質譜分析等分析樣品中特定遺傳或蛋白質標記物之存在。

【0044】術語「偵測」(及類似者)意謂自給定來源提取特定資訊的行為。術語「分析」及「測定」涵蓋藉助於使樣品經受物理測試使物質自一種狀態轉化成另一狀態，例如使生物樣品(例如血液樣品或其他組織樣品)自一種狀態轉化成另一狀態。

【0045】術語「獲得」意謂以任何方式、例如藉由物理介入(例如生檢、抽血)或非物理介入(例如經由伺服器傳送資訊)等取得(例如擁有)。

【0046】片語「分析生物樣品」及其類似者用於意謂可(直接地或間接地)測試樣品的IgE濃度。

【0047】與數值x有關之術語「約」意謂例如 $\pm 10\%$ 。在用於數值範圍或數字清單前面時，術語「約」適用於某一系列中之每一數字，例如，片語「約1-5」應解釋為「約1至約5」，或例如，片語「約1、2、3、4」應解釋為「約1、約2、約3、約4等」。

【0048】字語「實質上」不排除「完全」，例如「實質上不含」Y之組合物可完全不含Y。必要時，可自本揭示之定義忽略字語「實質上」。

【0049】如本文中所提及之術語「抗體」包括天然存在且完整的抗體。天然存在之「抗體」為包含經二硫鍵相互連接之至少兩個重(H)鏈及

兩個輕(L)鏈的糖蛋白。各重鏈由重鏈可變區(在本文中簡稱為V_H)及重鏈恆定區構成。重鏈恆定區由三個域(CH1、CH2及CH3)構成。各輕鏈由輕鏈可變區(本文中簡稱為V_L)及輕鏈恆定區構成。輕鏈恆定區由一個域CL構成。V_H及V_L區可進一步再分為高變之區，稱為高變區；或與更保守之區穿插之互補決定區(CDR)，稱為構架區(FR)。各V_H及V_L由自胺基端至羧基端依以下順序排列之3個CDR及4個FR組成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重鏈及輕鏈之可變區含有與抗原相互作用之結合域。抗體之恆定區可介導免疫球蛋白與宿主組織或因子，包括免疫系統之各種細胞(例如效應細胞)及經典補體系統之第一組分(C1q)的結合。例示性抗體包括塞庫金單抗(表1)、CJM112 (表2)及伊科奇單抗(美國專利第7,838,638號，其以全文引用的方式併入本文中)。

【0050】如本文所使用之術語抗體之「抗原結合片段」係指抗體中保留特異性結合於抗原(例如IL-17)之能力的片段。已顯示抗體之抗原結合功能可由全長抗體之片段來進行。術語抗體之「抗原結合部分」內所涵蓋之結合片段的實例包括Fab片段，即一種由V_L、V_H、CL及CH1域組成之單價片段；F(ab)2片段，即一種包含在鉸鏈區由二硫橋鍵連接之兩個Fab片段的二價片段；由V_H及CH1域組成之Fd片段；由抗體之單臂之V_L及V_H域組成之Fv片段；由V_H域組成之dAb片段(Ward等人，1989 Nature 341:544-546)；及經分離CDR。例示性抗原結合部位包括如SEQ ID NO: 1-6及11-13中所闡述之塞庫金單抗(AIN457)的CDR (表1)，較佳為重鏈CDR3。例示性抗原結合位點包括CJM112中如SEQ ID NO:16-21及24-29中所闡述之CDR (表2)，較佳為重鏈CDR3。此外，儘管Fv片段之兩個域(V_L及V_H)經獨立基因編碼，但其可使用重組方法藉由合成連接子接合，

該合成連接子能夠將其製造成V_L與V_H區配對以形成單價分子之單一蛋白鏈(被稱為單鏈Fv (scFv)；參見例如Bird等人(1988) *Science* 242:423-426；及Huston等人 (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883)。術語「抗體」內亦意欲涵蓋該等單鏈抗體。單鏈抗體及抗原結合部分係使用為熟習此項技術者所知之習知技術獲得。

【0051】如本文中所使用，「分離抗體」係指實質上不含其他具有不同抗原特異性之抗體的抗體(例如，特異性結合IL-17之分離抗體實質上不含特異性結合除IL-17以外的抗原之抗體)。如本文中所使用之術語「單株抗體」或「單株抗體組合物」係指具有單一分子組成之抗體分子製劑。如本文中所用，術語「人類抗體」意欲包括具有其中構架區與CDR區均係由人類來源之序列衍生之可變區的抗體。「人類抗體」無需由人類、人類組織或人類細胞產生。本發明之人類抗體可包括未由人類序列編碼之胺基酸殘基(例如由活體外的無規或定點突變誘發，藉由在抗體基因之重組期間在交接點處之活體內N-核苷酸添加，或藉由活體內的體細胞突變所引入之突變)。在所揭示之製程及組合物的一些實施例中，該IL-17抗體為人類抗體、分離抗體及/或單株抗體。

【0052】術語「IL-17」係指介白素17A，即IL-17A(先前稱為CTLA8)，且包括來自各種物種(例如人類、小鼠及猴)之野生型IL-17A、IL-17A之多形變體及IL-17A之功能等效物。根據本發明之IL-17A之功能等效物較佳具有與野生型IL-17A(例如人類IL-17A)之至少約65%、75%、85%、95%、96%、97%、98%或甚至99%的總體序列一致性，且實質上保留藉由人類真皮纖維母細胞誘導IL-6產生之能力。

【0053】如本文中所用之「IL-17拮抗劑」係指能夠拮抗(例如減

少、抑制、減小、延遲) IL-17功能、表現及/或信號傳導(例如藉由阻斷IL-17與IL-17受體之結合)之分子。IL-17拮抗劑之非限制性實例包括IL-17結合分子及IL-17受體結合分子。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物之一些實施例中，使用IL-17拮抗劑。

【0054】「IL-17結合分子」意謂能夠單獨或與其他分子締合而結合至人類IL-17抗原之任何分子。結合反應可藉由標準方法(定性分析)(包括例如測定對IL-17結合至其受體之抑制的結合分析、競爭分析或生物分析或任何種類之結合分析)，參考其中使用具有無關特異性但理想地為同一同型之抗體(例如抗CD25抗體)的陰性對照測試來展示。IL-17結合分子之非限制性實例包括如由B細胞或融合瘤所產生之結合於IL-17之小分子、IL-17受體誘餌及抗體，及嵌合、CDR接枝或人類抗體或其任何片段(例如F(ab')₂及Fab片段)，以及單鏈或單域抗體。較佳地，IL-17結合分子拮抗(例如減少、抑制、減小、延遲) IL-17功能、表現及/或信號傳導。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物之一些實施例中，使用IL-17結合分子。

【0055】「IL-17受體結合分子」意謂能夠單獨或與其他分子締合而結合至人類IL-17受體之任何分子。結合反應可藉由標準方法(定性分析)(包括例如測定對IL-17受體結合至IL-17之抑制的結合分析、競爭分析或生物分析或任何種類之結合分析)，參考其中使用具有無關特異性但理想地為同一同型之抗體(例如抗CD25抗體)的陰性對照測試來展示。IL-17受體結合分子之非限制性實例包括如由B細胞或融合瘤所產生之小分子、IL-17誘餌及IL-17受體之抗體，及嵌合、CDR接枝或人類抗體或其任何片段(例如F(ab')₂及Fab片段)，以及單鏈或單域抗體。一種此類IL-17受體抗

體為布羅達單抗(AMG827)，如美國專利第7,767,206號中所揭示，其以全文引用的方式併入本文中。較佳地，IL-17受體結合分子拮抗(例如減少、抑制、減小、延遲) IL-17功能、表現及/或信號傳導。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物之一些實施例中，採用IL-17受體結合分子，較佳為布羅達單抗。

【0056】 術語IgE係指熟習此項技術者所熟知之免疫球蛋白E。

【0057】 IgE係以每毫升國際單位(IU/mL)所量測，如(例如) Seagroatt及Anderson (1981)中所揭示。

【0058】 嗜酸性白血球計數係一種量測被稱作嗜酸性白血球數目的血液測試。通常在手肘內側或手背上，或使用諸如刺血針之工具刺穿皮膚而自血管抽血。將血液置於小玻璃管中或置於載片或測試條帶上。在實驗室中，將血液置於顯微鏡載片上且向樣品添加染色劑。此導致嗜酸性白血球顯現為橙紅顆粒，使得有可能對血液比容(諸如一微升(μL))中存在多少嗜酸性白血球進行計數。

【0059】 術語「 K_D 」意欲指特定抗體-抗原相互作用之解離速率。如本文中所使用，術語「 K_D 」意欲指解離常數，其獲自 k_{off} 與 k_{on} 之比(亦即， $k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$)，且表示為莫耳濃度(M)。抗體之 K_D 值可使用此項技術中充分確立之方法測定。一種測定抗體 K_D 之方法係藉由使用表面電漿子共振或使用生物感測器系統(諸如Biacore®系統)。在一些實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112，結合 K_D 為約1至250 pM，較佳為約1至10 pM (例如約6 pM)或約100至200 pM (例如，約200 pM)之人類IL-17。

【0060】 術語「親和力」係指抗體與抗原之間在單一抗原位點處相

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

【0061】「抑制」如根據為此項技術已知且本文中所描述之方法所判定之此等IL-17功能特性(例如生物化學、免疫化學、細胞、生理學或其他生物活性或類似者)中之一或多者的抗體應理解為關於特定活性相對於在抗體不存在之情況下(或當存在具有無關特異性之對照抗體時)可見之特定活性統計顯著降低。抑制IL-17活性之抗體影響所量測參數之統計顯著降低，例如達至少約10%，達至少50%、80%或90%，且在所揭示方法及組合物之某些實施例中，所用之IL-17抗體可抑制大於95%、98%或99%的IL-17功能活性。

【0062】除非另外指定，否則術語「衍生物」用於定義例如具有指定序列(例如可變域)之根據本發明之IL-17抗體或其抗原結合片段(例如塞庫金單抗或CJM112)之胺基酸序列變異體及共價修飾(例如聚乙二醇化、去醯胺化、羥基化、磷酸化、甲基化等)。「功能性衍生物」包括具有與所揭示之IL-17抗體相同之定性生物活性的分子。功能性衍生物包括如本文中所揭示之IL-17抗體之片段及肽類似物。片段包含例如具有指定序列之根據本發明之多肽之序列內的區。本文所揭示之IL-17抗體之功能性衍生物(例如塞庫金單抗或CJM112之功能性衍生物)較佳包含V_H及/或V_L域，其具有與本文所揭示之IL-17抗體及其抗原結合片段之V_H及/或V_L序列之至少約65%、75%、85%、95%、96%、97%、98%或甚至99%的總體序列

一致性，且實質上保留結合人類IL-17或例如抑制IL-17誘導之人類真皮纖維母細胞之IL-6產生的能力。

【0063】片語「實質上相同」意謂相關胺基酸或核苷酸序列(例如V_H或V_L域)將等同於特定參考序列或與特定參考序列相比具有非實質差異(例如經由保守胺基酸取代)。非實質差異包括微小胺基酸變化，諸如指定區(例如V_H或V_L域)之5胺基酸序列之1或2取代。在抗體之情況下，第二抗體與其具有相同特異性且具有其親和力之至少50%。實質上等同於本文所揭示之序列(例如至少約85%序列一致性)的序列亦為本申請案之一部分。在一些實施例中，IL-17抗體之衍生物(例如塞庫金單抗或CJM112之衍生物，例如塞庫金單抗或CJM112生物類似抗體)之序列一致性相對於所揭示之序列可為約90%或更高，例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高。

【0064】就天然多肽及其功能性衍生物而論之「一致性」在本文中定義為在比對序列且必要時，引入空隙以達成最大一致性百分比，且不將任何保守取代視作序列一致性之一部分後候選序列中與相應天然多肽之殘基一致之胺基酸殘基的百分比。N端或C端延伸段及插入段均不應視作會降低一致性。用於比對之方法及電腦程式為熟知的。一致性百分比可藉由標準比對演算法來測定，例如Altshul等人((1990) J. Mol. Biol., 215: 403 410)所描述之鹼基局部比對檢索工具(Basic Local Alignment Search Tool；BLAST)；Needleman等人((1970) J. Mol. Biol., 48: 444 453)之演算法；或Meyers等人((1988) Comput. Appl. Biosci., 4: 11 17)之演算法。一組參數可為Blosum 62計分矩陣，其中空隙罰分為12，空隙擴展罰分為4，且讀框轉移空隙罰分為5。亦可使用E. Meyers及W. Miller ((1989)

CABIOS, 4:11-17)之演算法(其已併入ALIGN程式(2.0版)中)，使用PAM120權重殘基表、12分之空隙長度罰分及4分之空隙罰分來測定兩個胺基酸或核苷酸序列之間的一致性百分比。

【0065】如本文所使用，「預測」指示本文所描述之方法提供資訊以使得保健提供者能夠判定患有氣喘(諸如中度至重度氣喘)之個人將對用IL-17結合分子之治療起反應或將更有利地對用IL-17結合分子之治療起反應的可能性。其不指以100%精確度預測反應之能力。實際上，熟習此項技術者將瞭解其指代增加之機率。

【0066】如本文中所用，「可能性」及「可能」為事件發生之機率的量測。其可與「機率」可互換使用。可能性係指大於推測但小於必然之機率。因此，若合理人員使用常識、訓練或經驗得出結論給定某些情況，事件有可能發生，則事件具可能性。在一些實施例中，一旦確定可能性，則患者可用IL-17結合分子治療(或繼續治療，或在修改劑量下繼續進行治療)，或患者不可用IL-17結合分子治療(或中斷治療，或在修改劑量下繼續進行治療)。

【0067】片語「可能性增加」係指事件將發生之機率增加。舉例而言，本文中之一些方法允許預測患者是否將顯示對用IL-17結合分子之治療起反應的可能性增加或相較於IgE血清濃度為150 IU/mL或更高的氣喘患者對用IL-17結合分子之治療起更好反應的可能性增加。

【0068】「胺基酸」係指例如所有天然存在之L- α -胺基酸，且包括D-胺基酸。片語「胺基酸序列變異體」係指與本發明之序列相比在其胺基酸序列中具有一些差異的分子。例如具有指定序列之根據本發明之抗體之胺基酸序列變異體仍具有結合人類IL-17或例如抑制IL-17誘導之人類真皮

纖維母細胞之IL-6產生的能力。胺基酸序列變異體包括取代型變異體(藉由移除根據本發明之多肽中之至少一個胺基酸殘基且在其同一位置處之位置處插入不同胺基酸所得的變異體)、插入型變異體(藉由在根據本發明之多肽中與特定位置處之胺基酸直接相鄰地插入一或多個胺基酸所得之變異體)及缺失型變異體(藉由移除根據本發明之多肽中之一或多個胺基酸所得之變異體)。

【0069】 術語「醫藥學上可接受」意謂不會干擾活性成分之生物活性之有效性的無毒物質。

【0070】 關於化合物(例如，IL-17結合分子或另一試劑)之術語「投與」用於指代藉由任何途徑將該化合物遞送給患者。

【0071】 如本文中所使用，「治療有效量」係指IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)或IL-17受體結合分子(例如，IL-17抗體或其抗原結合片段)在向患者(諸如人類)投與單次或多次劑量後對以下有效之量：治療病症或復發病症、預防病症或復發病症、預防病症或復發病症之發病、治癒病症或復發病症、延緩病症或復發病症、降低病症或復發病症之嚴重程度、減輕病症或復發病症之至少一種症狀，或延長超出在不存在此類治療之情況下所預期之患者的存活期。當應用於單獨投與之個別活性成分(例如IL-17拮抗劑，例如塞庫金單抗或CJM112)時，該術語係單獨指彼成分。當應用於組合時，該術語係指無論連續或同時以組合方式投與，均產生治療效應的活性成分之組合量。

【0072】 術語「治療(treatment/treat)」在本文中被定義為施加或投與根據本發明之IL-17抗體(例如塞庫金單抗或伊科奇單抗)或包含該抗IL-

17 抗體之醫藥組合物至個體或來自個體之分離組織或細胞株，其中個體具有特定疾病(例如牛皮癬)、與疾病(例如牛皮癬)相關之症狀或關於疾病(例如牛皮癬)進展之傾向性，其中目的為治癒(若適用)疾病，遲緩疾病之發病，降低疾病之嚴重程度，減輕疾病，緩解疾病之一或多種症狀，改善疾病，減少或改善疾病之任何相關症狀或關於疾病進展之傾向性。術語「治療(treatment/treat)」包括治療疑似具有疾病之患者以及生病或已經診斷為患有疾病或醫學病況之患者，且包括抑制臨床復發。如本文中所使用，關於患者進行「選擇(selecting/selected)」用於意謂特定患者特定地選自基於(歸因於)具有預定標準之特定患者的患者之較大群組。類似地，「選擇性治療」係指向患有特定疾病之患者提供治療，其中彼患者特定地選自基於具有預定標準中特定患者的患者之較大群組。類似地，「選擇性投與」係指向特定地選自基於(由於)具有預定標準之特定患者的患者之較大群組之患者投與藥物。選擇、選擇性治療及選擇性投與意謂基於患者的個人歷史(例如先前治療性干預，例如用生物製劑進行先前治療)、生物學(例如特定基因標記物)及/或表現(例如不滿足特定診斷標準)而向患者遞送個人化療法，而非僅僅基於患者在較大群組中之隸屬而遞送標準治療方案。關於如本文中所使用之治療方法進行選擇並非係指對具有特定標準之患者進行偶發治療，而是指基於具有特定標準之患者而向患者投與治療的謹慎選擇。因此，選擇性治療/投與不同於標準治療/投與，該標準治療/投與向患有特定疾病的所有患者均遞送一種特定藥物，無論其個人歷史、疾病之表現及/或生物學如何。

【0073】 如本文所使用，片語「氣喘」係指呼吸道之常見及潛在嚴重慢性疾病，其特徵在於氣管發炎及收縮導致在其發生、頻率、強度及對

療法反應中隨時間變化的症狀，諸如氣喘、氣促、胸部緊迫感及咳嗽。

【0074】術語「中度至重度氣喘」係指疾病之內在強度的嚴重程度。此更詳細地描述於由全球氣喘創議於2015年發佈之氣喘管理及預防之全球策略出版物中。此處，若患者需要在基於對照之氣喘管理循環中之步驟4及更高步驟處所推薦之治療(氣喘管理及預防之全球策略，GINA報告2015，第31頁)，則該患者經定義為患有中度至重度氣喘。

【0075】根據控制症狀及惡化所需之治療水平回顧性地評定氣喘嚴重程度。一旦患者已經控制治療達數月，則對其進行評定，且若適宜，則已嘗試向下治療步驟以找到患者之最低有效治療水平。氣喘嚴重程度並非為靜態特徵且可經數月或數年變化。

【0076】可在患者已經常規控制治療數月時評定氣喘嚴重程度。輕度氣喘為利用步驟1或步驟2治療(方框3-5，第31頁)，亦即，僅利用按需減壓藥物或利用低強度控制治療(諸如低劑量ICS、白三烯受體拮抗劑或色酮)而受到良好控制的氣喘。中度氣喘為利用步驟3治療(例如低劑量ICS/LABA)而受到良好控制之氣喘。重度哮喘為需要步驟4或5治療(方框3-5，第31頁)(例如高劑量ICS/LABA)以防止其變得不可控的氣喘或儘管經過此治療仍不可控的氣喘。雖然許多患有不可控氣喘之患者可能由於不充分或不當治療或關於黏著性或共病性之持續的問題(諸如慢性鼻竇炎或肥胖)而難以治療，但歐洲呼吸學會/美國胸科學會重度氣喘工作小組認為，應針對患有難治性氣喘之患者及彼等對共病性治療反應不全之患者保留重度氣喘之定義。

【0077】「氣喘試劑」意謂任何可用於治療氣喘之化合物。

【0078】「FEV」係指用力呼氣量，且「FEV1」為在自充分吸氣

位置用力呼吸之第一秒呼出之空氣的最大量，其在體溫及水蒸氣環境壓力飽和下以公升為單位，根據Miller MR等人(2005)，肺活量測定標準，Eur. Respir. J. 26:319-338量測。

IL-17拮抗劑

【0079】 各種所揭示之製程、套組、用途及方法使用IL-17拮抗劑。IL-17拮抗劑包括能夠阻礙、降低及/或抑制IL-17信號、活性及/或轉導之小分子及生物分子。IL-17拮抗劑之實例包括例如IL-17結合分子(例如可溶性IL-17受體、IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)及IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體或其抗原結合片段)。在一些實施例中，IL-17拮抗劑為IL-17結合分子，較佳為IL-17抗體或其抗原結合片段。如本文中所使用之IL-17抗體及其抗原結合片段可為完全人類的、CDR接枝的或嵌合的。較佳的係，用於所揭示之方法、用途、套組等中之抗體或其抗原結合片段的恆定區結構域較佳包含適合的人類恆定區結構域，例如，如「Sequences of Proteins of Immunological Interest」(Kabat E.A.等人，美國衛生與公眾服務部(US Department of Health and Human Services)、公共衛生署(Public Health Service)、美國國立衛生研究院(National Institute of Health))中所描述。

【0080】 用於所揭示之方法中之尤佳IL-17抗體或其抗原結合片段為人類抗體，尤其為如WO 2006/013107的實例1及2中所描述之塞庫金單抗及如美國專利第9,193,788號中所描述之CJM112，該兩者以全文引用之方式併入本文中。塞庫金單抗及CJM112為IgG₁/κ同型之重組高親和力、完全人類單株的抗人類介白素-17A (IL-17A、IL-17)抗體。塞庫金單抗對IL-17具有高親和力，亦即，K_D為約100-200 pM (例如約200 pM)，IC₅₀

為約0.4 nM，以用於活體外中和約0.67 nM人類IL-17A之生物活性，且半衰期約為4週。CJM112對人類IL-17A具有極高親和力，亦即，約1至10 pM (例如約6 pM)，且其體內半衰期約為2至4週，例如約3週。

1.塞庫金單抗

【0081】 為便於參考，基於Kabat定義及如藉由X射線分析且使用Chothia及合作者之方法所確定的塞庫金單抗單株抗體高變區之胺基酸序列提供於以下表1中。

表1：塞庫金單抗之高變區之胺基酸序列標識符。編碼塞庫金單抗之VL之DNA闡述於SEQ ID NO:9中。編碼塞庫金單抗之VH之DNA闡述於SEQ ID NO:7中。

塞庫金單抗輕鏈		
CDR1'	Kabat	SEQ ID NO:4
	Chothia	SEQ ID NO:4
CDR2'	Kabat	SEQ ID NO:5
	Chothia	SEQ ID NO:5
CDR2'	Kabat	SEQ ID NO:6
	Chothia	SEQ ID NO:6
VL		SEQ ID NO:10
輕鏈		SEQ ID NO:14
塞庫金單抗重鏈		
CDR1	Kabat	SEQ ID NO:1
CDR1-x	Chothia	SEQ ID NO:11
CDR2	Kabat	SEQ ID NO:2
CDR2-x	Chothia	SEQ ID NO:12
CDR3	Kabat	SEQ ID NO:3
CDR3-x	Chothia	SEQ ID NO:13
VH		SEQ ID NO:8
重鏈		SEQ ID NO:15

【0082】 在一個實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段包含至少一個免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)，其包含高變區CDR1、CDR2及CDR3，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO: 1，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO: 2，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO: 3。在一個實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段包含至少一個免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)，其包

含高變區CDR1'、CDR2'及CDR3'，該CDR1'具有胺基酸序列SEQ ID NO: 4，該CDR2'具有胺基酸序列SEQ ID NO: 5，且該CDR3'具有胺基酸序列SEQ ID NO: 6。在一個實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段包含至少一個免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)，其包含高變區CDR1-x、CDR2-x及CDR3-x，該CDR1-x具有胺基酸序列SEQ ID NO: 11，該CDR2-x具有胺基酸序列SEQ ID NO: 12，且該CDR3-x具有胺基酸序列SEQ ID NO: 13。

【0083】 在一個實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段包含至少一個免疫球蛋白V_H域及至少一個免疫球蛋白V_L域，其中：a)免疫球蛋白V_H域(例如依序)包含：i)高變區CDR1、CDR2及CDR3，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:1，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO:2，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:3；或ii)高變區CDR1-x、CDR2-x及CDR3-x，該CDR1-x具有胺基酸序列SEQ ID NO:11，該CDR2-x具有胺基酸序列SEQ ID NO:12，且該CDR3-x具有胺基酸序列SEQ ID NO:13；及b)免疫球蛋白V_L域(例如依序)包含：高變區CDR1'、CDR2'及CDR3'，該CDR1'具有胺基酸序列SEQ ID NO:4，該CDR2'具有胺基酸序列SEQ ID NO:5，且該CDR3'具有胺基酸序列SEQ ID NO:6。

【0084】 在一個實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段包含：a)包含闡述為SEQ ID NO:8之胺基酸序列的免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)；b)包含闡述為SEQ ID NO:10之胺基酸序列的免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)；c)包含闡述為SEQ ID NO:8之胺基酸序列的免疫球蛋白V_H域及包含闡述為SEQ ID NO:10之胺基酸序列的免疫球蛋白V_L域；d)包含闡述為SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3之高變區的免疫球蛋白V_H域；e)包

含闡述為SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之高變區的免疫球蛋白V_L域；f)包含闡述為SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13之高變區的免疫球蛋白V_H域；g)包含闡述為SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3之高變區的免疫球蛋白V_H域及包含闡述為SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之高變區的免疫球蛋白V_L域；或h)包含闡述為SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13之高變區的免疫球蛋白V_H域及包含闡述為SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之高變區的免疫球蛋白V_L域。

【0085】 在一些實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段(例如塞庫金單抗)包含SEQ ID NO: 10之三個CDR。在其他實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO:8之三個CDR。在其他實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO:10之三個CDR及SEQ ID NO:8之三個CDR。可在表1中發現SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:10之CDR。輕鏈(CysL97)中之游離半胱胺酸在SEQ ID NO:6中可見。

【0086】 在一些實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO:14之輕鏈。在其他實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO:15之重鏈。在其他實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO:14之輕鏈及SEQ ID NO:15之重域。在一些實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO:14之三個CDR。在其他實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO:15之三個CDR。在其他實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO:14之三個CDR及SEQ ID NO:15之三個CDR。可在表1中發現SEQ ID NO:14及SEQ ID NO:15之CDR。

【0087】 高變區與任何種類之構架區相關，但較佳具有人類來源。適合的構架區描述於Kabat E.A.等人(同上)中。較佳重鏈構架為人類重鏈構架，例如塞庫金單抗抗體之重鏈構架。其依序由例如以下組成：FR1 (SEQ ID NO:8之胺基酸1至30)、FR2 (SEQ ID NO:8之胺基酸36至49)、FR3 (SEQ ID NO:8之胺基酸67至98)及FR4 (SEQ ID NO:8之胺基酸117至127)區。考慮到藉由X射線分析所確定之塞庫金單抗高變區，另一較佳之重鏈構架依序由以下組成：FR1-x (SEQ ID NO:8之胺基酸1至25)、FR2-x (SEQ ID NO:8之胺基酸36至49)、FR3-x (SEQ ID NO:8之胺基酸61至95)及FR4 (SEQ ID NO:8之胺基酸119至127)區。以類似方式，輕鏈構架依序由以下組成：FR1' (SEQ ID NO:10之胺基酸1至23)、FR2' (SEQ ID NO:10之胺基酸36至50)、FR3' (SEQ ID NO:10之胺基酸58至89)及FR4' (SEQ ID NO:10之胺基酸99至109)區。

【0088】 在一個實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段(例如塞庫金單抗)係選自人類IL-17抗體，該人類IL-17抗體至少包含：a)免疫球蛋白重鏈或其片段，其包含可變域，該可變域依序包含高變區CDR1、CDR2及CDR3，以及人類重鏈之恆定部分或其片段；該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:1，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO:2，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:3；及b)免疫球蛋白輕鏈或其片段，其包含可變域，該可變域依序包含高變區CDR1'、CDR2'及CDR3'，以及人類輕鏈之恆定部分或其片段，該CDR1'具有胺基酸序列SEQ ID NO:4，該CDR2'具有胺基酸序列SEQ ID NO:5，且該CDR3'具有胺基酸序列SEQ ID NO:6。

【0089】 在一個實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段係選自單

鏈抗體或其抗原結合片段，其包含抗原結合位點，該抗原結合位點包含：

a)第一域，其依序包含高變區CDR1、CDR2及CDR3，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:1，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO:2，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:3；及b)第二域，其依序包含高變區CDR1'、CDR2'及CDR3'，該CDR1'具有胺基酸序列SEQ ID NO:4，該CDR2'具有胺基酸序列SEQ ID NO:5，且該CDR3'具有胺基酸序列SEQ ID NO:6；及c)肽連接子，其結合於第一域之N端末端及結合於第二域之C端末端，或結合於第一域之C端末端及結合於第二域之N端末端。

【0090】 替代地，如在所揭示之方法中使用之IL-17抗體或其抗原結合片段可包含本文中依序闡述之IL-17抗體的衍生物(例如聚乙二醇化形式之塞庫金單抗或CJM112)。替代地，用於所揭示之方法中之IL-17抗體或其抗原結合片段之V_H或V_L域可具有實質上與SEQ ID NO:8及10中所闡述之V_H或V_L域一致的V_H或V_L域。本文中所揭示之人類IL-17抗體可包含與闡述為SEQ ID NO:15之重鏈實質上一致的重鏈及/或與闡述為SEQ ID NO:14之輕鏈實質上一致的輕鏈。本文中所揭示之人類IL-17抗體可包含：包含SEQ ID NO:15之重鏈及包含SEQ ID NO:14之輕鏈。本文中所揭示之人類IL-17抗體可包含：a)一個重鏈，其包含具有與展示於SEQ ID NO:8中之胺基酸序列實質上一致的胺基酸序列之可變域及人類重鏈之恆定部分；及b)一個輕鏈，其包含具有與展示於SEQ ID NO:10中之胺基酸序列實質上一致的胺基酸序列之可變域及人類輕鏈之恆定部分。

【0091】 替代地，用於所揭示之方法中之IL-17抗體或其抗原結合片段可為本文中所闡述之參考IL-17抗體之胺基酸序列變異體，只要其含有CysL97。本發明亦包括IL-17抗體或其抗原結合片段(例如塞庫金單

抗)，其中例如藉由突變，例如相應DNA序列之定點誘變而改變塞庫金單抗之V_H或V_L域之胺基酸殘基中之一或多者(但無CysL97)，通常僅幾個(例如1至10個)。在衍生物及變異體之所有此類情況下，IL-17抗體或其抗原結合片段能夠在該分子之以下濃度下抑制約1 nM (= 30 ng/ml)之人類IL-17的活性達50%：約50 nM或更低、約20 nM或更低、約10 nM或更低、約5 nM或更低、約2 nM或更低，或更佳約1 nM或更低，對由hu-IL-17誘導的人類真皮纖維母細胞中之IL-6產生量測該抑制活性，如WO 2006/013107之實例1中所描述。

【0092】 在一些實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗，與成熟人類IL-17中包含以下之抗原決定基結合：Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129。在一些實施例中，IL-17抗體，例如塞庫金單抗，與包含以下之成熟人類IL-17之抗原決定基結合：Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80。在一些實施例中，IL-17抗體，例如塞庫金單抗，與IL-17均二聚體中具有兩個成熟人類IL-17鏈之抗原決定基結合，該抗原決定基在一條鏈上包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129且在另一條鏈上包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80。用於定義此等抗原決定基之殘基編號方案係基於以下：殘基一為成熟蛋白質之第一胺基酸(亦即，IL-17A缺乏具有23個胺基酸之N端信號肽且自甘胺酸開始)。不成熟IL-17A之序列闡述於Swiss-Prot條目Q16552中。在一些實施例中，IL-17抗體之K_D約為100至200 pM。在一些實施例中，IL-17抗體活體外中和約0.67 nM人類IL-17A之生物活性的IC₅₀為約0.4 nM。在一些實施例中，皮下(SC)投與之IL-

17抗體之絕對生物可用率的範圍為約60%至約80%，例如約76%。在一些實施例中，IL-17抗體(諸如塞庫金單抗)之消除半衰期為約3至5週，例如約4週(例如約23至約35天，約23至約30天，例如約30天)。在一些實施例中，IL-17抗體(諸如塞庫金單抗)之T_{max}為約7至8天。

2. CJM112

【0093】 為了易於參考，基於Kabat定義及Chothia定義之CJM112單株抗體之高變區的胺基酸序列，以及V_L及V_H域及完整重鏈及輕鏈如下提供於表2中。

表2.CJM112之高變區(CDR)之胺基酸序列、可變域(VH及VL)及完整鏈。編碼CJM112之VL之DNA闡述於SEQ ID NO:36中。編碼CJM112之VH之DNA闡述於SEQ ID NO:34中。

CJM112輕鏈		
CDR1	Kabat	SEQ ID NO:16
	Chothia	SEQ ID NO:17
CDR2	Kabat	SEQ ID NO:18
	Chothia	SEQ ID NO:19
CDR3	Kabat	SEQ ID NO:20
	Chothia	SEQ ID NO:21
VL		SEQ ID NO:22
輕鏈		SEQ ID NO:23
CJM112重鏈		
CDR1	Kabat	SEQ ID NO:24
	Chothia	SEQ ID NO:25
CDR2	Kabat	SEQ ID NO:26
	Chothia	SEQ ID NO:27
CDR3	Kabat	SEQ ID NO:28
	Chothia	SEQ ID NO:29
VH		SEQ ID NO:30
重鏈		SEQ ID NO:31

【0094】 在一個實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段包含至少一個免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)，其包含高變區CDR1、CDR2及CDR3，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:24，該CDR2具有胺基酸序列SEQ

ID NO:26，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:28。在一個實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段包含至少一個免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)，其包含高變區CDR1、CDR2及CDR3，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:25，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO:27，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:29。

【0095】 在一個實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段包含至少一個免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)，其包含高變區CDR1、CDR2及CDR3，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:16，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO:18，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:20。在一個實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段包含至少一個免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)，其包含高變區CDR1、CDR2及CDR3，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:17，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO:19，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:21。

【0096】 在一個實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段包含至少一個免疫球蛋白V_H域及至少一個免疫球蛋白V_L域，其中：a)該免疫球蛋白V_H域(例如依序)包含：i)高變區CDR1、CDR2及CDR3，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:24，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO:26，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:28；或ii)高變區CDR1、CDR2及CDR3，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:25，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO:27，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:29；且b)該免疫球蛋白V_L域(例如依序)包含：i)高變區CDR1、CDR2及CDR3，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:16，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO:18，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:20；或ii)高變區CDR1、

CDR2及CDR3，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:17，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO:19，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:21。

【0097】 在一個實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段包含：a)免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)，其包含闡述為SEQ ID NO:30之胺基酸序列；b)免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)，其包含闡述為SEQ ID NO:22之胺基酸序列；c)免疫球蛋白 V_H 域，其包含闡述為SEQ ID NO:30之胺基酸序列，及免疫球蛋白 V_L 域，其包含闡述為SEQ ID NO:22之胺基酸序列；d)免疫球蛋白 V_H 域，其包含闡述為SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26及SEQ ID NO:28之高變區；e)免疫球蛋白 V_L 域，其包含闡述為SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18及SEQ ID NO:20之高變區；f)免疫球蛋白 V_H 域，其包含闡述為SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27及SEQ ID NO:29之高變區；g)免疫球蛋白 V_L 域，其包含闡述為SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19及SEQ ID NO:21之高變區；h)免疫球蛋白 V_H 域，其包含闡述為SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26及SEQ ID NO:28之高變區，及免疫球蛋白 V_L 域，其包含闡述為SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18及SEQ ID NO:20之高變區；i)免疫球蛋白 V_H 域，其包含闡述為SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27及SEQ ID NO:29之高變區，及免疫球蛋白 V_L 域，其包含闡述為SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19及SEQ ID NO:21之高變區；j)包含SEQ ID NO:23之輕鏈；k)包含SEQ ID NO:31之重鏈；或l)包含SEQ ID NO:23之輕鏈及包含SEQ ID NO:31之重鏈。

【0098】 在一些實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段(例如CJM112)包含SEQ ID NO:22之三個CDR。在其他實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO:30之三個CDR。在其他實施例中，IL-

17 抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO:22 之三個 CDR 及 SEQ ID NO:30 之三個 CDR。在一些實施例中，IL-17 抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO:23 之三個 CDR。在其他實施例中，IL-17 抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO:31 之三個 CDR。在其他實施例中，IL-17 抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO:23 之三個 CDR 及 SEQ ID NO:31 之三個 CDR。

【0099】 在一個實施例中，IL-17 抗體或其抗原結合片段(例如 CJM112)係選自人類 IL-17 抗體，該人類 IL-17 抗體至少包含：a) 免疫球蛋白重鏈或其片段，其包含可變域，該可變域依序包含：高變區 CDR1、CDR2 及 CDR3 及人類重鏈之恆定部分或其片段；該 CDR1 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:24，該 CDR2 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:26，且該 CDR3 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:28；及 b) 免疫球蛋白輕鏈或其片段，其包含可變域，該可變域依序包含高變區 CDR1、CDR2 及 CDR3 及人類輕鏈之恆定部分或其片段，該 CDR1 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:16，該 CDR2 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:18，且該 CDR3 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:20。

【0100】 在一個實施例中，IL-17 抗體或其抗原結合片段(例如 CJM112)係選自人類 IL-17 抗體，該人類 IL-17 抗體至少包含：a) 免疫球蛋白重鏈或其片段，其包含可變域，該可變域依序包含：高變區 CDR1、CDR2 及 CDR3 及人類重鏈之恆定部分或其片段；該 CDR1 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:25，該 CDR2 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:27，且該 CDR3 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:29；及 b) 免疫球蛋白輕鏈或其片段，其包含可變域，該可變域依序包含高變區 CDR1、CDR2 及 CDR3 及人類輕鏈之恆定部分或其片段，該 CDR1 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:17，該 CDR2 具有胺

基酸序列SEQ ID NO:19，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:21。

【0101】 在一個實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段係選自包含抗原結合位點之單鏈抗體或其抗原結合片段，該抗原結合位點包含：a) 依序包含高變區CDR1、CDR2及CDR3之第一域，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:24，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO:26，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:28；及b)依序包含高變區CDR1、CDR2及CDR3之第二域，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:16，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO:18，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:20；及c)肽連接子，其結合於第一域之N端末端及第二域之C端末端抑或結合於第一域之C端末端及第二域之N端末端。

【0102】 在一個實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段(例如CJM112)係選自包含抗原結合位點之單鏈抗體或其抗原結合片段，該抗原結合位點包含：a)依序包含高變區CDR1、CDR2及CDR3之第一域，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:25，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO:27，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:29；及b)依序包含高變區CDR1、CDR2及CDR3之第二域，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:17，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO:19，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:21；及c)肽連接子，其結合於第一域之N端末端及第二域之C端末端抑或結合於第一域之C端末端及第二域之N端末端。

【0103】 用於所揭示之方法中之IL-17抗體或其抗原結合片段之V_H或V_L域可具有與SEQ ID NO:22及30中所闡述之V_H或V_L域實質上一致的V_H及/或V_L域。本文中所揭示之人類IL-17抗體可包含與闡述為SEQ ID NO:31之重鏈實質上一致的重鏈及/或與闡述為SEQ ID NO:23之輕鏈實質

上一致的輕鏈。本文中所揭示之人類IL-17抗體可包含：包含SEQ ID NO:31之重鏈及包含SEQ ID NO:23之輕鏈。本文中所揭示之人類IL-17抗體可包含：a)一個重鏈，其包含具有與展示於SEQ ID NO:30中之胺基酸序列實質上一致的胺基酸序列之可變域及人類重鏈之恆定部分；及b)一個輕鏈，其包含具有與展示於SEQ ID NO:22中之胺基酸序列實質上一致的胺基酸序列之可變域及人類輕鏈之恆定部分。

【0104】 在所揭示之用途、方法及套組的一些實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段結合於IL-17中位於殘基Arg 55與Trp 67之間的抗原決定基，例如包含Arg 55、Glu 57及Trp 67之抗原決定基。在所揭示之用途、方法及套組的一些實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段與包含以下之抗原決定基結合：Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62及Arg 101；Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64及Val 65；Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、Val 65、Val22*、Leu 26、Asp 58、Glu 60、Pro 63、Pro 107、Phe 110及Lys114*，其中使用(*)標記之胺基酸表示由IL-17A均二聚體之第二IL-17次單元提供的殘基。用於定義此等抗原決定基之殘基編號方案係基於以下：殘基一為成熟蛋白質之第一胺基酸(亦即，IL-17A缺乏具有23個胺基酸之N端信號肽且自甘胺酸開始)。不成熟IL-17A之序列闡述於Swiss-Prot條目Q16552中。

【0105】 在一些實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段對於人類IL-17之 K_D 約為1-10 pM (例如約6 pM)。在一些實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段之活體內半衰期為約2至4週，例如約3週。

【0106】 用於所揭示之方法、套組及方案中之其他較佳IL-17拮抗

劑(例如抗體)為闡述於美國專利第8,057,794號、第7,767,206號、第8,003,099號、第8,110,191號及第7,838,638號及美國公開專利申請案第20120034656號及第20110027290號中所闡述之彼等拮抗劑，該等專利以全文引用的方式併入本文中。

IL-17拮抗劑用於氣喘之治療方法及用途

【0107】 所揭示之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體或其抗原結合片段)，可在活體外、離體使用，或併入至醫藥組合物中且在活體內投與以治療氣喘，例如中度至重度氣喘(例如患有氣喘之人類患者)。

【0108】 IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)可在與醫藥學上可接受之載劑組合時用作醫藥組合物。除了IL-17拮抗劑以外，此類組合物亦可含有載劑、各種稀釋劑、填充劑、鹽、緩衝劑、穩定劑、增溶劑及此項技術中所熟知之其他物質。載劑之特徵將視投與途徑而定。用於所揭示之方法中之醫藥組合物亦可含有用於治療特定針對性病症之另外治療劑。舉例而言，醫藥組合物亦可包括消炎劑。該等其他因子及/或試劑可包括於醫藥組合物中以與IL-17結合分子產生協同效應，或使由IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)導致的副作用降至最低。

【0109】 用於所揭示之方法中之醫藥組合物可以習知方式製造。在一個實施例中，以凍乾形式提供醫藥組合物。對於立即投與，其溶解於合

適的水性載劑中，例如用於注射之無菌水或無菌緩衝生理鹽水。若考慮到需要構成較大容積之溶液以用於藉由輸注而非快速注射投與，可有利於在調配時將人類血清白蛋白或患者之自有肝素化血液併入至鹽水中。此類生理上惰性蛋白質之過量存在防止藉由吸附至與輸注溶液配合使用之容器及導管之壁上而損失抗體。若使用白蛋白，則鹽水溶液之適合濃度為0.5至4.5重量%。其他調配物包含液體或凍乾調配物。

【0110】 抗體，例如IL-17抗體，通常以準備好非經腸投與之水溶液形式或以用於在投與之前用適合的稀釋劑重新配製之凍乾物形式調配。在所揭示之方法及用途的一些實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17抗體，例如塞庫金單抗或CJM112，調配為凍乾物。適合的凍乾物調配物可以小液體容積(例如2 mL或更低)重新配製，以允許皮下投與，且可提供具有低抗體聚集水平之溶液。抗體作為藥物活性成分之用途現在較為普遍，包括產品HERCEPTIN™ (曲妥珠單抗(trastuzumab))、RITUXAN™ (利妥昔單抗(rituximab))、SYNAGIS™ (帕利珠單抗(palivizumab))等。用於將抗體純化至藥物等級之技術為此項技術中所熟知。當藉由靜脈內、皮膚或皮下注射投與治療有效量之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)時，IL-17拮抗劑將呈無熱原質非經腸可接受溶液形式。除IL-17拮抗劑以外，用於靜脈內、皮膚或皮下注射之醫藥組合物亦可含有等張媒劑，諸如氯化鈉、林格氏(Ringer's)溶液、右旋糖、右旋糖與氯化鈉、乳酸林格氏溶液或如此項技術中已知之其他媒劑。

【0111】 適當劑量將視以下而變化：例如待採用之特定IL-17拮抗

劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)；宿主；投與模式；以及正經治療之病況之性質及嚴重程度，且視患者已經受的先前治療之性質而變化。最終，主治健保提供者將決定用以治療各單獨患者之IL-17拮抗劑之量。在一些實施例中，主治健保提供者可投與較低劑量之IL-17拮抗劑且觀測患者反應。在其他實施例中，向患者投與之IL-17拮抗劑之初始劑量較高且隨後逐漸減少滴定直至復發跡象發生為止。可投與較大劑量之IL-17拮抗劑直至獲得患者之最佳治療效應為止，且通常不會進一步增加劑量。

【0112】 在實踐本發明之一些治療方法或用途時，向患者，例如哺乳動物(例如人類)投與治療有效量之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)。儘管應瞭解，提供所揭示之方法用於使用IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗或CJM112)來治療氣喘患者，但此並不妨礙若患者最終使用IL-17拮抗劑治療，則此類IL-17拮抗劑療法必然為單藥療法。實際上，若選擇患者用IL-17拮抗劑進行治療，則可僅根據本發明之方法或結合用於治療氣喘患者之其他試劑及療法，例如結合至少一個額外氣喘試劑或試劑治療(諸如長效 β 促效劑(LABA)及長效抗蕈毒鹼試劑(LAMA)、中至高劑量吸入式糖皮質激素及白三烯受體拮抗劑)投與IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗或CJM112)。

【0113】 在與一或多種額外氣喘試劑共同投與時，IL-17拮抗劑可與其他試劑一起同時或依序投與。若依序投與，則主治醫師將決定投與IL-17拮抗劑與其他藥劑組合之適當次序及共遞送之適當劑量。IL-17拮抗

劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體或其抗原結合片段)宜非經腸投與，例如靜脈內(例如投與至肘前或其他周邊靜脈中)投與、肌內投與或皮下投與。使用本發明之醫藥組合物的靜脈內(IV)療法之持續時間將視正經治療之疾病的嚴重程度以及各單獨患者之病症及個人反應而變化。亦涵蓋使用本發明之醫藥組合物的皮下(SC)療法。保健提供者將決定IV或SC療法之適當持續時間及投與使用本發明之醫藥組合物之療法的時序。

【0114】 IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體或其抗原結合片段)可投與至氣喘患者作為加載方案之一部分(初始方案，其經設計為將藥物快速遞送至目標組織——通常使用相比用於維持而更頻繁的給藥，而且有時使用相比用於維持而較高的劑量)。舉例而言，加載方案可在第0週、第1週、第2週、第3週及第4週期間每週採用約75 mg至約600 mg (例如，約75 mg、約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg)之IL-17抗體(例如CJM112、塞庫金單抗)的SC給藥。其後，採用維持方案，且每月以約75 mg至約600 mg (例如，約75 mg、約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg)向患者投與IL-17抗體。其結果為，在第0週、第1週、第2週、第3週、第4週、第8週、第12週、第16週、第20週等期間以約75 mg至約600 mg (例如，約75 mg、約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg)之IL-17抗體(例如塞庫金單抗、CJM112)向患者SC給藥。維持劑量頻率可比每月一次更少，例如每隔一月一次、每季一次、每兩年一次等，其通常伴隨較高量之藥物，例如450

mg、600 mg等。

【0115】 替代地，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體或其抗原結合片段)可投與至氣喘患者而無需加載方案，例如，可每4週(每月)以約75 mg至約600 mg (例如約75 mg、約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg)向患者SC投與拮抗劑。以此方式，在第0週、第4週、第8週、第12週、第16週、第20週等期間，向患者SC給藥約75 mg至約600 mg (例如，約75 mg、約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg)之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗或CJM112)。給藥頻率可比每月一次更少，例如每隔一月一次、每季一次、每兩年一次等，其通常伴隨較高量之藥物，例如450 mg、600 mg等。在一較佳實施例中，IL-17拮抗劑為CJM112，其經投與而無需加載方案；較佳地，每4週(每月)以約75 mg至約600 mg (例如，約75 mg、約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg)向患者SC投與CJM112。治療之典型持續時間為約12至約24週，但視患者對療法之反應而定，可採用較短及較長治療過程。

【0116】 替代地，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體或其抗原結合片段)可作為單次劑量投與至氣喘患者，例如，可以約150 mg至約600 mg (例如，約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg)向患者SC一次性投與拮抗劑。以此方式，只有一次向患者SC給藥約150 mg至約600 mg (例如，約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg)之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗或CJM112)。隨後，僅在氣喘症狀復發時再次向患者給藥。

【0117】 將理解，劑量遞增可適合於某些氣喘患者，例如對使用IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗及CJM112)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體或其抗原結合片段)之治療呈現不足反應的患者。因此，SC劑量可大於約75 mg至約300 mg SC，例如約80 mg、約100 mg、約125 mg、約175 mg、約200 mg、約250 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約600 mg等；類似地，IV劑量可大於約10 mg/kg，例如約11 mg/kg、12 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg等。亦將理解，劑量減小亦可適合於某些氣喘患者，例如對使用IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)之治療呈現不良事件或不良反應的患者。因此，IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)之劑量可低於約75 mg至約300 mg SC，例如約25 mg、約50 mg、約80 mg、約100 mg、約125 mg、約175 mg、約200 mg、250 mg等。在一些實施例中，可以75 mg之SC遞送之初始劑量向患者投與IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體或其抗原結合片段)，且若需要，該劑量隨後可遞增至150 mg或300 mg，如由醫師所判定。在一些實施例中，可以150 mg或300 mg之SC遞送之初始劑量向患者投與IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體或其抗原結合片段)，且若需要，該劑量隨後可遞增至450 mg或600 mg，如由醫師所判定。

【0118】 本文揭示治療氣喘之方法，其包含向有需要之患者投與IL-

IL-17拮抗劑。在一些實施例中，IL-17拮抗劑為IL-17抗體或其抗原結合片段。

【0119】 本文另外揭示治療患有氣喘(例如中度至重度氣喘)之患者的方法，其包含向有需要之患者投與IL-17抗體或其抗原結合片段，其中該IL-17抗體或其抗原結合片段與成熟IL-17之抗原決定基結合，該抗原決定基：a)位於殘基Arg 55與Trp 67之間；b)包含Arg 55、Glu 57及Trp 67；c)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62及Arg 101；d)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64及Val 65；或e)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、Val 65、Val 22*、Leu 26、Asp 58、Glu 60、Pro 63、Pro 107、Phe 110及Lys 114*，其中使用(*)標記之胺基酸指定由IL-17A均二聚體之第二IL-17次單元提供的殘基，其中IL-17抗體或其抗原結合片段具有約1至10 pM (例如約6 pM)之人類IL-17的 K_D ，且其活體內半衰期約為2至4週，例如約3週。

【0120】 本文另外揭示用於治療患有氣喘(例如中度至重度氣喘)之患者的IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如CJM112)，其中該IL-17抗體或其抗原結合片段與成熟IL-17之抗原決定基結合，該抗原決定基：a)位於殘基Arg 55與Trp 67之間；b)包含Arg 55、Glu 57及Trp 67；c)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62及Arg 101；d)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64及Val 65；或e)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、Val 65、Val 22*、Leu 26、Asp 58、Glu 60、Pro 63、Pro 107、Phe 110及Lys 114*，其中使用(*)標記之胺基酸指定由IL-17A均二聚體之第二IL-17次單元提供的殘基，其中IL-17抗體或其抗原結合片段具有約1至10 pM

(例如約6 pM)之人類IL-17的 K_D ，且其活體內半衰期約為2至4週，例如約3週。

【0121】 本文另外揭示用於製造供治療患有氣喘(例如中度至重度氣喘)之患者的藥物之IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如CJM112)，其中該IL-17抗體或其抗原結合片段與成熟IL-17之抗原決定基結合，該抗原決定基：a)位於殘基Arg 55與Trp 67之間；b)包含Arg 55、Glu 57及Trp 67；c)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62及Arg 101；d)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64及Val 65；或e)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、Val 65、Val 22*、Leu 26、Asp 58、Glu 60、Pro 63、Pro 107、Phe 110及Lys 114*，其中使用(*)標記之胺基酸指定由IL-17A均二聚體之第二IL-17次單元提供的殘基，其中IL-17抗體或其抗原結合片段具有約1至10 pM (例如約6 pM)之人類IL-17的 K_D ，且其活體內半衰期為約2至4週，例如約3週。

【0122】 本文另外揭示用於製造供治療患有氣喘(例如中度至重度氣喘)之患者的藥物之IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)，其中將基於具有低於300、250、200、150或100 IU/mL，較佳低於300 IU/mL之臨限值且最佳低於150 IU/mL之臨限值的IgE總血清濃度及視情況存在之低於300/ μ L之末梢血液中之嗜酸性白血球計數來選擇患者，其中該藥物經調配為包含容器，各容器具有足量IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)以允許皮下遞送每單位劑量至少約75 mg至約600 mg (例如，約75 mg、約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg)，較佳約75 mg至約300 mg

的IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)，且另外，其中該IL-17抗體或其抗原結合片段與成熟IL-17之抗原決定基結合，該抗原決定基：a)位於殘基Arg 55與Trp 67之間；b)包含Arg 55、Glu 57及Trp 67；c)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62及Arg 101；d)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64及Val 65；或e)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、Val 65、Val 22*、Leu 26、Asp 58、Glu 60、Pro 63、Pro 107、Phe 110及Lys 114*，其中使用(*)標記之胺基酸指定由IL-17A均二聚體之第二IL-17次單元提供的殘基，其中IL-17抗體或其抗原結合片段具有約1至10 pM (例如約6 pM)之人類IL-17的 K_D ，且其活體內半衰期為約2至4週，例如約3週。

【0123】 本文揭示治療患有氣喘(例如中度至重度氣喘)之患者之方法，其包含向有需要之患者投與IL-17抗體或其抗原結合片段，其中該IL-17抗體或其抗原結合片段與IL-17均二聚體中具有兩個成熟IL-17蛋白鏈之抗原決定基結合，該抗原決定基在一個鏈上包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129，且在另一個鏈上包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80，其中該IL-17抗體或其抗原結合片段對人類IL-17具有約100至200 pM的 K_D ，且其中該IL-17抗體或其抗原結合片段之活體內半衰期為約4週。

【0124】 本文另外揭示用於治療患有氣喘(例如中度至重度氣喘)之患者之IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)，其中IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)與IL-17均二聚體中具有兩個成熟IL-17蛋白鏈之抗

原決定基結合，該抗原決定基在一個鏈上包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129，且在另一個鏈上包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80，其中該IL-17抗體或其抗原結合片段對人類IL-17具有約100至200 pM的 K_D ，且其中該IL-17抗體或其抗原結合片段之活體內半衰期為約4週。

【0125】 本文另外揭示用於製造供治療患有氣喘(例如中度至重度氣喘)之患者之藥物的IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)，其中IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)與IL-17均二聚體中具有兩個成熟IL-17蛋白鏈之抗原決定基結合，該抗原決定基在一個鏈上包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129，且在另一個鏈上包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80，其中該IL-17抗體或其抗原結合片段對人類IL-17具有約100至200 pM的 K_D ，且其中該IL-17抗體或其抗原結合片段之活體內半衰期為約4週。

【0126】 本文另外揭示用於製造供治療患有氣喘(例如中度至重度氣喘)之患者的藥物之IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)，其中將基於具有低於300、250、200、150或100 IU/mL，較佳低於300 IU/mL之臨限值且最佳低於150 IU/mL之臨限值的IgE總血清濃度及視情況存在之低於300/ μ L之末梢血液中之嗜酸性白血球計數來選擇患者，其中該藥物經調配為包含容器，各容器具有足量IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)以允許皮下遞送每單位劑量至少約75 mg至約300 mg (例如，約75 mg、約

150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg)，較佳約75 mg至約300 mg的IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)，且另外，其中該IL-17拮抗劑(例如，IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)與IL-17均二聚體中具有兩個成熟IL-17蛋白鏈之抗原決定基結合，該抗原決定基在一個鏈上包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129，且在另一個鏈上包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80，其中該IL-17抗體或其抗原結合片段對人類IL-17具有約100至200 pM的 K_D ，且其中該IL-17抗體或其抗原結合片段之活體內半衰期為約4週。

【0127】 本文另外揭示用於製造供選擇性治療患有氣喘(例如中度至重度氣喘)之患者的藥物之IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)，其中將基於具有低於300、250、200、150或100 IU/mL，較佳低於300 IU/mL之臨限值且最佳低於150 IU/mL之臨限值的IgE總血清濃度及視情況存在之低於300/ μ L之末梢血液中之嗜酸性白血球計數來選擇患者，其中該藥物按一定劑量調配以允許皮下遞送每單位劑量至少約75 mg至約600 mg (例如約75 mg、約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600mg)，較佳約75 mg至約300 mg之IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)，且另外其中IL-17抗體或其抗原結合片段與成熟IL-17之抗原決定基結合，該抗原決定基：a)位於殘基Arg 55與Trp 67之間；b)包含Arg 55、Glu 57及Trp 67；c)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62及Arg 101；d)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64及Val 65；或e)包含

Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、Val 65、Val 22*、Leu 26、Asp 58、Glu 60、Pro 63、Pro 107、Phe 110及Lys 114*，其中使用(*)標記之胺基酸指定由IL-17A均二聚體之第二IL-17次單元提供的殘基，其中IL-17抗體或其抗原結合片段具有約1至10 pM (例如約6 pM)之人類IL-17的 K_D ，且其活體內半衰期為約2至4週，例如約3週。

【0128】 本文另外揭示用於製造供選擇性治療患有氣喘(例如中度至重度氣喘)之患者的藥物之IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)，其中將基於具有低於300、250、200、150或100 IU/mL，較佳低於300 IU/mL之臨限值且最佳低於150 IU/mL之臨限值的IgE總血清濃度及視情況存在之低於300/ μ L之末梢血液中之嗜酸性白血球計數來選擇患者，其中該藥物按一定劑量調配以允許皮下遞送每單位劑量至少約75 mg至約300 mg (例如約75 mg、約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600mg)，較佳約75 mg至約300 mg之IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)，且另外其中該IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)與IL-17均二聚體中具有兩個成熟IL-17蛋白鏈之抗原決定基結合，該抗原決定基在一個鏈上包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129，且在另一個鏈上包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80，其中該IL-17抗體或其抗原結合片段對人類IL-17具有約100至200 pM的 K_D ，且其中該IL-17抗體或其抗原結合片段之活體內半衰期為約4週。

【0129】 如本文中所使用，片語「以一劑量調配以允許[投與途徑]遞送[指定劑量]」用於意謂給定醫藥組合物可用於經由指定投與途徑(例

如SC或IV)提供所要劑量之IL-17拮抗劑，例如IL-17抗體，例如塞庫金單抗或CJM112。作為一實例，若所要皮下劑量為300 mg，則臨床醫師可使用2 ml濃度為150 mg/ml之IL-17抗體調配物、1 ml濃度為300 mg/ml之IL-17抗體調配物、0.5 ml濃度為600 mg/ml之IL-17抗體調配物等。在每一此類情況下，此等IL-17抗體調配物的濃度足夠高以允許皮下遞送IL-17抗體。皮下遞送通常需要遞送小於約2 ml之體積、較佳約1 ml或更小之體積。較佳調配物為包含以下之液體醫藥組合物：a)約25 mg/mL至約150 mg/mL塞庫金單抗、約10 mM至約30 mM pH值5.8下之組胺酸、約200 mM至約225 mM海藻糖、約0.02%聚山梨醇酯80及約2.5 mM至約20 mM甲硫胺酸；及b)約150 mg/mL CJM112、4.8 mM L-組胺酸、15.2 mM L-組胺酸-HCL、220 mM蔗糖及pH值 6.0 ± 0.5 下之0.04%聚山梨醇酯20。

【0130】如本文中所使用，片語「容器具有足量的IL-17拮抗劑以允許遞送[指定劑量]」用於意謂給定容器(例如小瓶、筆、注射器)已將一定體積之可用以提供所要劑量之IL-17拮抗劑(例如作為醫藥組合物之部分)安置於其中。作為一實例，若所要劑量為150 mg，則臨床醫師可使用來自含有濃度為75 mg/ml之IL-17抗體調配物之容器的2 ml、來自含有濃度為150 mg/ml之IL-17抗體調配物之容器的1 ml、來自含有濃度為300 mg/ml之IL-17抗體調配物之容器的0.5 ml等。在各該情況下，此等容器具有足量之IL-17拮抗劑以允許遞送所要150 mg劑量。

【0131】在所揭示之用途、方法及套組之一些實施例中，患者患有中度至重度發炎性氣喘。

【0132】在所揭示之用途、方法及套組之一些實施例中，每月藉由皮下注射向患者投與約75 mg至約600 mg (例如約75 mg、約150 mg、約

300 mg、約450 mg、約600 mg)，較佳約75 mg至約300 mg之IL-17抗體或其抗原結合片段(例如塞庫金單抗或CJM112)。在所揭示之用途、方法及套組之一些實施例中，每月藉由皮下注射向患者投與約75 mg (例如75 mg)之IL-17抗體或其抗原結合片段(例如塞庫金單抗或CJM112)。在所揭示之用途、方法及套組之一些實施例中，每月藉由皮下注射向患者投與約300 mg (例如300 mg)之IL-17抗體或其抗原結合片段(例如塞庫金單抗或CJM112)。在所揭示之用途、方法及套組之一些實施例中，藉由皮下注射向患者給與約150 mg至約600 mg (例如，約150 mg、約300 mg、約450mg、約600 mg)之IL-17抗體或其抗原結合片段(例如塞庫金單抗或CJM112)之單一投與。

【0133】 在所揭示之用途、方法及套組之一些實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段包含：i)免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)，其包含闡述為SEQ ID NO:30之胺基酸序列；ii)免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)，其包含闡述為SEQ ID NO:22之胺基酸序列；iii)免疫球蛋白 V_H 域，其包含闡述為SEQ ID NO:30之胺基酸序列，及免疫球蛋白 V_L 域，其包含闡述為SEQ ID NO:22之胺基酸序列；iv)免疫球蛋白 V_H 域，其包含闡述為SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26及SEQ ID NO:28之高變區；v)免疫球蛋白 V_L 域，其包含闡述為SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18及SEQ ID NO:20之高變區；vi)免疫球蛋白 V_H 域，其包含闡述為SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27及SEQ ID NO:29之高變區；vii)免疫球蛋白 V_L 域，其包含闡述為SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19及SEQ ID NO:21之高變區；viii)免疫球蛋白 V_H 域，其包含闡述為SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26及SEQ ID NO:28之高變區，及免疫球蛋白 V_L 域，其包含闡述為SEQ ID NO:16、SEQ ID

NO:18及SEQ ID NO:20之高變區；ix)免疫球蛋白V_H域，其包含闡述為SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27及SEQ ID NO:29之高變區，及免疫球蛋白V_L域，其包含闡述為SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19及SEQ ID NO:21之高變區；x)包含SEQ ID NO:23之輕鏈；xi)包含SEQ ID NO:31之重鏈；或xii)包含SEQ ID NO:23之輕鏈及包含SEQ ID NO:31之重鏈。在所揭示之用途、方法及套組的一些實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段為CJM112。

【0134】 在所揭示用途、方法及套組之一些實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段包含：i)免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)，其包含闡述為SEQ ID NO:8之胺基酸序列；ii)免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)，其包含闡述為SEQ ID NO:10之胺基酸序列；iii)免疫球蛋白V_H域，其包含闡述為SEQ ID NO:8之胺基酸序列，及免疫球蛋白V_L域，其包含闡述為SEQ ID NO:10之胺基酸序列；iv)免疫球蛋白V_H域，其包含闡述為SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3之高變區；v)免疫球蛋白V_L域，其包含闡述為SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之高變區；vi)免疫球蛋白V_H域，其包含闡述為SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13之高變區；vii)免疫球蛋白V_H域，其包含闡述為SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3之高變區，及免疫球蛋白V_L域，其包含闡述為SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之高變區；viii)免疫球蛋白V_H域，其包含闡述為SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13之高變區，及免疫球蛋白V_L域，其包含闡述為SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之高變區；ix)免疫球蛋白輕鏈，其包含闡述為SEQ ID NO:14之胺基酸序列；x)免疫球蛋白重鏈，其包含闡述為SEQ ID

NO:15之胺基酸序列；或xi)免疫球蛋白輕鏈，其包含闡述為SEQ ID NO:14之胺基酸序列，及免疫球蛋白重鏈，其包含闡述為SEQ ID NO:15之胺基酸序列。在所揭示之用途、方法及套組的一些實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段為塞庫金單抗。

【0135】 本文亦揭示治療患有中度至重度發炎性氣喘之患者之方法，其包含：每月藉由皮下注射向患者投與約150 mg至約600 mg之CJM112。

套組及裝置

【0136】 本發明亦涵蓋用於治療氣喘(例如中度至重度氣喘)之套組。此類套組包含IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)，或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)(例如呈液體或凍乾形式)或醫藥組合物，其包含IL-17拮抗劑(同前文所描述)。另外，該等套組可包含用於投與IL-17拮抗劑之構件(例如自動注射器、注射器及小瓶、預填充注射器、預填充筆)及使用說明書。此等套組可含有用於治療氣喘，例如用於與封裝IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，例如IL-17抗體，例如塞庫金單抗或CJM112組合遞送之額外治療劑(同前文所描述)。該等套組亦可包含對投與IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體，例如塞庫金單抗或CJM112)以治療氣喘(例如中度至重度氣喘)之說明書。此類說明書可提供劑量(例如10 mg/kg、75 mg、150 mg、300 mg、450 mg、600 mg)、投與途徑(例如IV、SC)及給藥方案(例如利用或不用誘導方案每月給藥)，以便與所封裝IL-17拮抗劑(例如，IL-17結合分子，例如IL-17抗體，例如塞庫金單抗或CJM112)一起使用。

【0137】片語「用於投與之構件」用於指示用於向患者全身性地投與藥物之任何可用器具，包括但不限於預填充注射器、小瓶及注射器、注射筆、自動注射器、IV滴注及袋、泵等。在具有該等物品之情況下，患者可自行投與藥物(亦即，在無醫師協助之情況下投與藥物)，或開業醫師可投與藥物。

【0138】片語「治療有效量」用於指示可獲得給定之所述效應，例如治療氣喘的藥物之量。

【0139】本文揭示用於治療患有氣喘(例如中度至重度哮喘)之患者的套組，其中將基於具有低於300、250、200、150或100 IU/mL，較佳低於300 IU/mL之臨限值且最佳低於150 IU/mL之臨限值的IgE總血清濃度及視情況存在之低於300/ μ L之末梢血液中之嗜酸性白血球計數來選擇患者，該等套組包含IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子，例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)。在一些實施例中，套組進一步包含用於向患者投與IL-17拮抗劑之構件。在一些實施例中，套組進一步包含用於投與IL-17拮抗劑之說明書，其中該等說明書指示，利用或不利用加載方案，例如每4週(每月)以約75 mg至約600 mg (例如約75 mg、約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg)向患者SC投與IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子，例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)。在一些實施例中，套組進一步包含用於投與IL-17拮抗劑之說明書，其中該等說明書指示，利用或不利用加載方案，例如以約150 mg至約600 mg (例如約150 mg、約300 mg、約450 mg、約600 mg)單次(一次性)向患者SC投與IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子，例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗或CJM112)。在一些實施例中，說明

書將視需要提供用於藉由醫師判定之劑量遞增或劑量減少。

總言

【0140】 在所揭示之方法、治療、藥劑、方案、用途及套組之較佳實施例中，IL-17拮抗劑為IL-17結合分子。在較佳實施例中，IL-17結合分子為IL-17抗體或其抗原結合片段。在所揭示之方法、治療、方案、用途及套組之較佳實施例中，IL-17抗體或其抗原結合片段為IgG₁同型之人類抗體。在所揭示之方法之較佳實施例中，抗體或其抗原結合片段為塞庫金單抗或CJM112。

【0141】 本發明之一或多個實施例之細節闡述於以上隨附描述中。雖然類似或等效於本文所描述之彼等方法及材料之任何方法及材料可用於本發明之實踐或測試中，但現在描述較佳方法及材料。本發明之其他特徵、目標及優點將由說明書及申請專利範圍變得顯而易見。在本說明書及隨附申請專利範圍中，除非上下文另外清楚指出，否則單數形式包括複數個參照物。除非另外規定，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域之一般熟習此項技術者通常所理解相同之含義。本說明書中引用之所有專利及出版物均以引用之方式併入。為了更全面說明本發明之較佳實施例，呈現以下實例。此等實例決不應理解為限制所揭示之患者主題之範疇，如隨附申請專利範圍所限定。

【0142】 可使用如Salkie，1994中所提及之用於量測總IgE之方法。此等方法包括單一徑向免疫擴散(SRID)、濁度測定法、放射免疫分析(RIA)、免疫放射分析(IRMA)、酶免疫分析(EIA)、螢光免疫分析(FIA)、發光免疫分析(LIA)。

【0143】 在Plebani (2003)中所揭示之一個特定實施例中，可使用

夾心免疫分析。對IgE具有特異性之任何抗體可用於夾心免疫分析中，且其可用染料分子、金粒子、彩色聚合物粒子、螢光分子、酶、紅血球、血紅蛋白分子、磁粒子或碳粒子標記。

【0144】 在一個較佳實施例中，使用系統Niji™總IgE測試分析IgE含量。Niji™總IgE分析使用特此以全文引用之方式併入之WO2004/090512中所揭示之敏感熱電感測器來量測全血中之總IgE量，如WO2016/188902中所揭示，其特此以全文引用之方式併入。當材料結合於感測器表面時，用光照明報導體。將此光轉換為熱量，該熱量藉由熱電感測器量測且與存在於樣品中之分析物的量成正比。

【0145】 Niji™系統由小型桌上分析儀、任選附件及測試專用一次性濾筒組成。其係基於支援使用未經處理之毛細血管血液樣本之敏感快速免疫分析測試之設計的專用熱電技術。此使得開發出在10至15分子內定量毛細血管血液及其他體液中之蛋白質、抗體、藥物分子及代謝物之試驗。

【0146】 總IgE測試為夾心免疫分析，其利用對IgE具有特異性之抗體，該抗體經碳粒子標記。

實例1：經抗IL-17A (AIN457)治療之重度氣喘患者之因果分析鑑別獨特的反應者群體

【0147】 氣喘層理結果主要集中於由流通及痰液嗜酸性白血球含量所定義之白血球次群體上。在經抗IL-17A治療之重度氣喘患者之近期研究中，因果無偏見分析發現，對抗IL-17A (亦即，在經預測FEV1之百分比之>5%改良)起反應之患者的IgE含量相比無反應者顯著降低(<150/u1)。對抗IL-17A干預之反應並不與特異性嗜酸性白血球截斷量相

關。

1. 研究設計

【0148】 在clinicaltrials.gov 登錄識別符為CAIN457D2204下進行研究。此為在患有重度哮喘之患者(GINA步驟4/5)中之多中心、雙盲、隨機、安慰劑對照研究，該等患者並未經適當對照，儘管用高劑量之吸入式及/或經口皮質類固醇及長效 β 促進劑治療。該研究由28天之篩選時期、28天導入時期及基線評估組成。其後接著係在第15天、第29天及第57天相較於安慰劑暴露於抗IL-17A (AIN457；塞庫金單抗；10 mg/kg)。在第85天執行初步分析，其評定經預測FEV1及ACQ之百分比。將患者隨機分組2:1 (30經治療，15安慰劑)

【0149】 研究設計呈現於圖1中。

2. 探測性生物標記物評定

【0150】 藉由檢查遺傳學、末梢血液單核細胞(PBMC)中之mRNA/miRNA表現及鼻上皮細胞、血漿miRNA及蛋白圖譜分析之經整合分子方法來評定生物標記物。

3. 方法

【0151】 在整個研究過程中多個時間點採集PBMC及鼻刷樣本。使用Affymetrix陣列產生轉錄組學資料。使用微陣列線性模型及RNA-seq資料(LIMMA) R封裝分析資料。使用來自Clarivate Analytics之路徑分析套件(MetaCore及肺病模組)進一步詢問差異性表現基因之列表。

4. 結果

【0152】 反應者被定義為自經預測FEV1百分比之基線的>5%變化。結果之概述展現於表3中。

表3.結果之概述

化合物	塞庫金單抗(n=29)
功效準則	FEV1PCHG (>=5)
反應者之數目	13
無反應者之數目	16
平均FEV1PCHG (在反應者對無反應者中)	13.5對-6.16
平均IgE (在反應者對無反應者中)	49.08對199.23
平均EoS (在反應者對無反應者中)	180對210

【0153】 AIN457反應者子組之因果分析目標在於利用探測性圖譜分析資料而在臨床上以及分子上表徵反應者。可用臨床端點之分析揭露，反應者子組中之總IgE含量顯著低於無反應者子組之總IgE含量。

【0154】 IgE作為具有0.01之p值的鑑別因素而突出，如藉由比較反應者/無反應者子組之構件的學生T測試測定。

【0155】 在分子級上，鼻刷及PBMC轉錄組學用於在基線下表徵反應者及無反應者。

【0156】 在鼻刷中，鑑別154個差異性調節之基因，且差異性調節之基因之路徑分析鑑別氣喘相關路徑之數目。在反應者中均上調之頂部兩個富集路徑為「氣喘中之嗜中性白血球趨化性」及「氣喘中藉由肺泡巨噬細胞釋放促炎性因子及蛋白酶」。在PBMC中，22個基因經差異性調節，包括參與路徑「哮喘中藉由嗜中性白血球之促炎性介體之IgE依賴性產生」之基因，其在反應者中經下調。

5. 結論

【0157】 無偏見分析測定，對抗IL-17A之重度哮喘反應者為具有IgE<150/uL及增加之鼻上皮嗜中性白血球發炎之標記物的患者，同時減少全身性反應(尤其為IgE驅使)之標記物。

【0158】 該資料推測，在基線處，抗IL-17A反應者及無反應者看起來似乎是分子不同的。該結論由上述總IgE差異得到支持。

實例2：評定患有控制不足之中度至重度氣喘之患者中之CJM112的功效及安全性的臨床研究

【0159】 該研究之目的為判定CJM112在添加至現有療法時是否顯現臨床功效及安全概況，以支援患有控制不足之中度至重度氣喘之患者中的其他發展。

【0160】 CJM112與食蟹獼猴及大鼠IL-17A交叉反應，因此選擇此等物種進行毒理學評價。在第13週食蟹獼猴研究中執行活體外血液相容性分析以及活體內安全藥理學研究(包括神經行為(功能性觀測測試)、呼吸(血氣分析)及遙測心臟血管心電圖(ECG)及血壓)，且並不展示任何不良反應(資料未示出)。在將CJM112施用於普通人類、食蟹猴或大鼠組織時，未證明非特異性組織交叉反應(資料未示出)。

【0161】 經靜脈內(i.v.)或皮下(s.c.)投與至食蟹猴(每週一次，達13週)及大鼠(每週一次，至多26週)的CJM112具有良好耐受性且並未展示出任何顯著毒理學或局部可耐受性效應。未在任何動物中觀測到感染或過敏反應(資料未示出)。

【0162】 在患有慢性牙菌斑類型牛皮癬之患者之首次人類(FIH)研究中開始CJM112之臨床開發(CCJM112X2101，資料未示出)。關於CJM112 (化膿性汗腺炎、痤瘡及轉移性腫瘤)之三個額外臨床試驗當前正在進行(資料未示出)。

1. 研究設計

【0163】 為研究IL-17拮抗劑(較佳CJM112)治療患有控制不足之中度至重度哮喘的患者的有用性，進行除了標準護理外評估CJM112在患有控制不足之中度至重度哮喘之患者中之功效的以下未確認、隨機、個體盲

目及研究員盲目、安慰劑對照、多中心、平行臂研究。

【0164】 該研究將招收大致110個患者。在初始篩選訪問及4週之導入時期後，在基線訪問時根據入選及排除準則符合條件的個體將經隨機分組(3:2)，以在臨床研究部位處經3個月皮下接受300 mg CJM112或匹配安慰劑之9個劑量。必須在給藥前可獲得所有基線安全評價結果。在治療期結束後，將再隨訪個體13週。將排定投與劑量及評定安全性及功效之門診訪問，如下圖中所描繪。安全評定將包括體檢、ECG、生命體徵、標準臨床實驗評估(血液病、血液化學方法及尿分析)、不良事件及嚴重不良事件監測。

【0165】 該研究設計呈現於圖2中且闡述如下。

【0166】 篩選及導入：在第31天提供知情同意書及初始篩選訪問後，由生命體徵、體檢、血液化學方法、ECG、肺功能功能及ACQ7組成。在篩選訪問時將滿足所有合格準則的個體將執行每日記錄(包括峰值流量量測及經28天每日症狀)直至基線訪問。此28天時期被稱為導入。

【0167】 基線：基於篩選及導入評定而合格的個體將在第3天返回基線評價。滿足篩選及基線處之所有可適用入選/排除準則的個體將經隨機分組且將進入治療期。在隨機分組之前，所有篩選及基線評定結果必須為可供使用的。

【0168】 治療期：在治療期之第1天，在所有給藥前評定完成後，個體將每週接收單劑量之CJM112或安慰劑達前29天(4週)。在第29天後，個體將每兩週接收單劑量之CJM112或安慰劑，至多及包括第85天(第12週)。

【0169】 在治療期訪問時，將執行安全性、PK及PD評定。安全評

定將包括體檢、系統評價、開放式健康諮詢、ECG、生命體徵、標準臨床實驗評估(血液病、血液化學方法、尿分析)、AE及SAE監測。

【0170】 個體將在第85天完成給藥且將在第92天之後一週返回最終功效評估，以完滿結束治療(EOT)期訪問。

【0171】 停止過早治療之個體(除非其撤回同意書)應在第92天完成隨訪及EOS訪問。若個體撤回同意書，則應完成EOS訪問。

【0172】 安全隨訪：在完成第92天訪問後，個體將進入第13週隨訪期，其由在第134天訪問及在第176天研究結束(EOS)時訪問組成。

【0173】 在此研究中，患有氣喘之患者將該繼續標準護理藥物，如藉由其主治醫師開處方。因此，該研究設計包括安慰劑對照而非活性對照，因為除了標準護理外，亦添加該研究治療。預期安慰劑臂以控制功效之潛在偏向及研究中之安全評定。

【0174】 將要求有資格參與此研究之患者展現不受控制之氣喘的症狀(如藉由至少1.5之氣喘控制調查表得分所定義)，儘管符合用於根據局部實踐之中度至重度氣喘之標準護理療法。因此，背景療法將包括至少媒介劑量吸入式糖皮質激素及至少一種額外氣喘控制藥物。

2. 研究目的

【0175】 該研究之主要目的為判定患有控制不足之中度至重度氣喘之患者中經CJM112治療是否導致風流堵塞之改良。主要目的係藉由如自以mL為單位之肺功能測試用力呼氣量1 (FEV1)所測定之基線變化來量測，如Miller等人(2006)中所描述。

【0176】 該研究亦具有以下次要目標。

【0177】 為判定患有控制不足之中度至重度氣喘之患者中利用

CJM112 治療是否導致經預測FEV1%之改良，如藉由自所預測基線FEV1%之變化所量測。

【0178】 為判定患有控制不足之中度至重度氣喘之患者中利用CJM112治療是否導致氣喘控制之改良，如藉由自基線變化所量測，如藉由患者之氣喘控制調查表(ACQ)得分%所測定，其中ACQ得分有 ≥ 0.5 減少。

【0179】 為評定CJM112在患有控制不足之中度至重度氣喘之患者中之安全性及耐受性，如因不存在不良跡象而量測。

3. 研究設計之基本原理

【0180】 此研究為探測性的，多中心、隨機分組、雙盲、平行組、關於第12週治療出現時間之IIa階段研究。參與者將經12週s.c.接收CJM112或安慰劑之9種劑量。將在第85個研究日投與上一個劑量，且其後將在第92個研究日一週評價關鍵功效。

【0181】 患有中度及重度氣喘之患者仍有未滿足之醫療需要，該等患者儘管服用了標準護理藥物仍繼續展現症狀，且不具用於經開發或T2高(過敏性/嗜酸性)氣喘發展過程中的其他生物療法(諸如奧馬珠單抗、美泊利單抗、瑞利珠單抗、度匹魯單抗)的資格，係因為其在基線處具有低循環IgE及嗜酸性白血球含量。

【0182】 為了最佳化該研究之嚴謹性及整體性及將偏倚降至最低，使用隨機分組的個體及調查員盲目之平行組研究設計。此設計在呼吸臨床試驗中得到良好確認，且使得能夠提供研究治療達適當及實際時間長度，以評定治療之功效及安全性。

【0183】 安慰劑臂控制功效及安全評定之潛在偏倚。該研究設計包

括安慰劑對照而非活性對照，因為除了標準護理外，亦添加該研究治療。

【0184】 為確保個體在其標準護理治療已固定於後篩選後在基線訪問時進行研究之資格且由於復原將關鍵端點變化之可能性降至最低，意謂研究期結束。

【0185】 基於來自牛皮癬患者之可用臨床資料，當前將CJM112之終末半衰期估計為18天。因此，在第85天研究日之最後一次給藥後提出13週隨訪期，以確保患者安全性、符合避孕需求，且在研究性治療之5個半衰期後評定功效損失。

4. 劑量/方案之基本原理、治療之持續時間

【0186】 研究參與者將在12週之治療期期間接受9次CJM112 300 mg或安慰劑皮下注射：各皮下接受5次300 mg之每週劑量(誘導/起始)，及每2週一次的4個連續劑量(維持)。認為此方案對此重度氣喘群體實用且可行。5次300 mg劑量之每週起始劑量方案對於患有化膿性汗腺炎之患者而言已安全且耐受良好，且在第一個月之後經調整達到PK之接近穩定狀態條件。基於公開文獻(Wenzel等人2016)、根據進行中之研究地CJM112之已知藥物動力學特性及塞庫金單抗對患有氣喘之患者的已知藥力學特性，認為12週之治療持續時間足以展現患有重度氣喘之患者之關鍵端點的改良(資料未展示)。

【0187】 可獲得的臨床前套件包括對於食蟹獼猴及大鼠的兩個13週毒理學研究(至多150毫克/公斤/週，靜脈內或皮下)，以及對大鼠的一個26週研究(至多150毫克/公斤/週，靜脈內或皮下)，其中無包括免疫功能之不良效應。認為此套件對於在此研究中治療方案的所提出劑量及持續時間而言足夠。

【0188】 對於人類，已以至多450 mg之單一遞升劑量研究來研究CJM112 (牛皮癬患者)。已以多個劑量對患有牛皮癬之成人進行研究(持續一個月每週且隨後每2週皮下接受至多150 mg；12週內累計劑量1350 mg)，且當前正以更頻繁之給藥時程(持續一個月每週且隨後每2週皮下接受300 mg；14週內累計劑量3000 mg)對化膿性汗腺炎進行研究，所述時程近似吾人提出以供用於此氣喘研究中的時程(12週內累計劑量2700 mg)。迄今為止，未偵測到嚴重全身性安全信號。

5. 群體

【0189】 研究群體將由約110位根據護理藥物標準具有中度或重度氣喘(藉由 ≥ 1.5 之ACQ分數定義)之不可控症狀的男性及女性患者組成。將不替換在隨機化後之退出者。

【0190】 研究者必須確保考慮研究之所有個體符合以下合格準則。研究者不應應用額外準則，以便研究群體將代表所有符合條件的個體。

【0191】 將藉由在篩選及基線時檢查所有適用合格準則來確立個體選擇。合格準則之相關記錄(例如，檢查表)必須與源文檔一起儲存於研究點。

【0192】 與任何準則條目之偏差排除個體參與研究之資格。

1. 入選準則

【0193】 患者必須滿足以下符合入選條件之準則：

- i. 必須在進行任何評估之前獲得書面知情同意書。
- ii. 能夠與調查員良好溝通，以瞭解且符合該研究之要求。
- iii. 年齡 ≥ 18 至 ≤ 75 歲之男性及女性成人患者。
- iv. 患者之體重必須在50 kg與120 kg之間。

v. 在篩選之前患者具有經醫師診斷之中度至重度氣喘病史(GINA 2015≥步驟4)達至少一年之時期。

vi. 在篩選之前至少3個月患者使用至少中等劑量之吸入式糖皮質激素及至少一種額外氣喘控制劑藥物(諸如吸入式長效支氣管擴張劑、白三烯拮抗劑、茶鹼、穩定低劑量糖皮質激素等)進行對於氣喘之穩定治療方案。

vii. 在篩選及基線時，可接受及可重複的肺活量測量法具有 $\geq$ 預測之40%且 $\leq$ 預測之90%的FEV1(允許一次重新測試)。

viii. 在篩選及基線時ACQ分數 ≥ 1.5 (允許一旦重新測試)。

ix. 總血清IgE < 150 IU/mL。

x. 末梢血液嗜酸性白血球 $< 300/\mu\text{L}$ 。

xi. 在導入期期間與PEF及日記記錄之符合性 $\geq 80\%$ 。

2. 排除標準

【0194】 患者滿足以下不符合入選條件之準則：

i. 在篩選時或在4週或5週篩選半衰期內或視本地法規要求(只要其更長)使用研究性藥物。

ii. 在最先的12個月內用IL-17或IL17R阻斷劑處理，該等阻斷劑包括(但不限於)塞庫金單抗、伊科奇單抗、比美克單抗及布羅達單抗。

iii. 先前在SOM/方案中指定的時段內使用生物製劑或其他伴隨藥物。

iv. 育齡女性，其定義為所有在生理學上能夠懷孕之女性，除非其在研究性藥物之給藥期間及停藥之後13週使用高度有效的避孕方法。高度有效之避孕方法包括：

a. 完全禁欲(當此與個體之較佳及常見生活方式一致時)。週期性禁欲

(例如，日曆、排卵、症狀體溫法、排卵後方法)，且體外射精(withdrawal)不為可接受的避孕方法。

b. 在服用研究性藥物之前至少六週進行的女性絕育(已接受進行或不進行子宮切除術之外科雙側卵巢切除)、全子宮切除術或輸卵管結紮。在僅卵巢切除的情況下，僅在女性之生殖狀態已藉由追蹤激素含量評定確認時視為避孕。

c. 男性絕育(在篩選之前至少6個月)。對於研究中之女性個體，切除輸精管之男性伴侶應為彼個體之唯一伴侶。

d. 具有類似功效(失敗率 $<1\%$)的經口、注射或植入式激素避孕方法的使用或子宮內裝置(IUD)或子宮內系統(IUS)的置入或其他形式之激素避孕，例如激素陰道環或經皮激素避孕。

【0195】 在使用經口避孕的情況下，女性應在服用研究性藥物之前最少3個月穩定服用相同藥丸。

【0196】 若女性已具有具適當臨床概況(例如，年齡適當，血管舒張症狀病史)之12個月的天然(自發性)閉經或在至少六週前已接受雙側卵巢切除術(進行或不進行子宮切除)、全子宮切除術或輸卵管結紮，則將其視為絕經後且不具有生育可能性。在僅卵巢切除的情況下，僅在女性之生殖狀態已藉由追蹤激素含量評定確認時將其視為不具有生育可能性。

v. 懷孕或哺乳(nursing/lactating)之女性，其中懷孕定義為女性在受孕之後且直至妊娠終止之狀態，其係藉由陽性hCG實驗室測試所確認。

vi. 長期、慢性或復發性傳染病病史。

vii. 患有除氣喘外之慢性肺病的患者，該等慢性肺病包括(但不限於)慢性阻塞性肺病、臨床上顯著之支氣管擴張、類肉瘤病、間質性肺病、囊腫

性纖維化、徹奇-斯全司症候群、過敏性支氣管與肺麴菌病或臨床上顯著之與肺結核或石棉沉著病病史相關之慢性肺病。

viii. 在基線訪問之前的2週之嚴重全身性念珠菌感染病史或念珠菌病跡象。

ix. 在基線之前的2週期間之活動性全身感染。

x. 免疫缺乏疾病病史，包括在篩選時之陽性HIV (ELISA及西方墨點法)測試結果。

xi. 在篩選時之陽性B型肝炎表面抗原或C型肝炎測試結果。

xii. 自基線之前6週開始任何活毒疫苗(此包括經鼻噴霧流感疫苗)。

xiii. 任何嚴重、進展性或不可控之急性或慢性醫學或精神病狀，或諸如異常生命體徵、ECG或體徵發現之其他因素，或臨床上相關之異常實驗室值，其根據研究者之判斷可增加與研究參與/治療相關的風險或可干擾研究結果之解釋且因此將使得患者不適宜參與研究或繼續進行研究。

xiv. 對於用於此研究之研究性化合物/化合物類別之超敏或過敏病史。

xv. 在基線之前對8週內或視本地法規要求之更長時間內捐獻或損失400 ml或大於400 ml血液。

xvi. 在給藥之前的12個月內有藥物或酒精濫用史。

xvii. 在篩選時，在過去5年內經治療或未經治療的任何器官系統之惡性病的病史或症狀(除在已執行成功治療之情況下無復發跡象的皮膚之底細胞癌瘤及/或至多三種鱗狀細胞癌的病史以外；若在篩選時存在光化性角化症，其應在隨機化之前根據標準療法治療)，無論是否存在局部復發或癌轉移的跡象。

xviii. 患有已知活動性克羅恩氏病之患者。

xix. 在第1次訪問之前6個月之時段內吸煙或吸入菸鹼或菸草產品，或具有超過10包年(例如，10包年=1包/天×10年或½包/天×20年等)的抽煙史的患者。

xx. 早年有危及生命之氣喘事件史，諸如顯著高碳酸血症($pCO_2 > 45$ mmHg)、氣管插管、非侵襲性正壓換氣(NIPPV)、呼吸驟停或氣喘引起之癲癇。

xxi. 在篩選之前6週內至少連續3天遭遇需要全身性皮質類固醇的氣喘發作/惡化的患者(准許重新篩選)。

xxii. 在第1次訪問(篩選)之前4週內或在篩選時期期間遭受呼吸道感染或氣喘惡化的患者。可在其呼吸道感染或氣喘惡化恢復後4週重新篩選患者。

【0197】 可不應用額外排除，以便確保研究群體將代表所有符合條件的患者。

【0198】 必須針對所有排除準則個別地評估各伴隨藥物且參見下表以視其是否為允許的。若有疑問，則研究者應在使患者隨機化或允許新藥物開始之前聯繫醫學監測者。排除以下藥物以確保患者之安全且防止降低此臨床試驗之效果。

6. 治療

【0199】 患者將接受任一CJM112治療，CJM112經調配為小瓶中之液體，150 mg/ml，1 ml。安慰劑亦為小瓶中之液體，1 ml，但不含CJM112。

【0200】 個體將以3：2之比率經指派至以下兩個治療組中之一者。

【0201】 研究治療經定義為(圖2)：

CJM112：各皮下接受5次300 mg(2小瓶)之每週劑量，及每2週一次的4個連續之300 mg (2小瓶)皮下劑量。各在超過12週皮下接受共9個300 mg (2個小瓶)之劑量。

針對CJM112之安慰劑：各皮下接受5次0 mg(2小瓶)之每週劑量，及每2週一次的4個連續之0 mg (2小瓶)皮下劑量。各在超過12週皮下接受共9個0 mg (2個小瓶)之劑量。

【0202】 研究完成定義為最後一個個體完成其研究完成訪問且研究者已適當地記錄及追蹤與此訪問相關之任何重複評定時，或如果發生研究提早終止決策，則定義為彼決策之日期。

【0203】 所有個體應進行追蹤訪問及研究結束訪問。

7. 分析

【0204】 將在研究過程期間派給的臨床相關調查表包括兩個經驗證的調查表(氣喘控制調查表或ACQ，及氣喘生活品質調查表或AQLQ)。此等將在研究期間的各種時間點派給。

【0205】 將在篩選時根據美國胸科協會指南(American Thoracic Society guidelines)以重複間隔執行肺活量測量法測試以評定患者進行研究之資格。

【0206】 身體體積變化描記器將用於量測功能性肺餘容量(Functional Residual Capacity；FRC)、吸氣容量(Inspiratory Capacity；IC)、總肺容量(Total Lung Capacity；TLC)及肺餘容積(RV)。所有體積描記評估應遵循ATS/ERS工作小組之建議：Standardization of the measurement of lung volumes (Wanger等人 2005)。

【0207】 主要功效分析將評定在第92天CJM112相較於安慰劑對於

自谷值FEV1之基線的絕對變化的影響。

【0208】 貝氏線性重複量測模型將用於分析自谷值FEV1之基線直至EOS訪問的絕對變化。該模型將包括訪問基線對治療的固定影響。訪問將被視為類別變數，且基線FEV1被視為連續共變數。將對於每個個別患者之重複量測假設非結構化共變數矩陣。資訊先驗將在第92天用於安慰劑組之參數。此先驗自六次歷史研究自對所選歷史安慰劑群體之整合分析獲得。CJM112組的自基線之變化的後驗推斷(諸如後驗機率)大於安慰劑組將獲得之後驗推斷。該模型亦將在頻率論構架下以敏感性分析形式進行分析。

【0209】 輔助功效分析將評定CJM112相較於安慰劑對於自谷值FEV1之基線(以預測值之%計)的絕對變化及ACQ評分的影响，主要關注研究之第92天。

8. 樣本數計算

【0210】 大致地，打算以3:2之比率將一百一十位患者隨機化以接受CJM112與安慰劑，考慮到10%之退出率，預期至少100位患者將完成研究。

【0211】 樣本數計算係基於第92天自FEV1之基線之變化的主要端點。針對此計算之標準的目標在於以90%之水準證明CJM112組中自FEV1之基線的變化大於安慰劑組。

【0212】 為得出安慰劑組自基線之變化的先驗分佈，吾人根據六次所選歷史臨床試驗在第12週對安慰劑組的全部392個個體自FEV1之基線的變化進行整合分析。根據此分析，吾人推定安慰劑組在第12週自FEV1之基線的變化的先驗分佈為具有均值49 ml及標準偏差52 ml (其對應於安

慰劑組之大約21個個體)的常態分佈。此先驗用作安慰劑組在第92天之資訊先驗，假設安慰劑組在第92天之表現類似於第12週(第85天)。

【0213】 在第92天，伴隨CJM112組之非資訊先驗及所獲得的安慰劑組之資訊先驗，100之樣本數(CJM112:安慰劑為3:2之比率)提供大約83%之機率(指數)符合成功標準，假設效應值為100 ml且SD為260 ml；以及當CJM112為安慰劑類且不具有有益效應時，約8%之變化不符合成功標準。對於此樣本數，因無效而提早停止的機率在安慰劑類藥物之情況下為大約40%且在真是治療效應為100 ml之情況下小於3%。將100 ml視為此重度氣喘患者群體中藥物與安慰劑之間的最小臨床重要差異。

9. 期間分析

【0214】 在試驗期間規劃至少兩次非盲期間分析(interim analyses；IA)。第一次非盲IA將在大約35個隨機化個體完成研究第92天之訪問後進行。此IA之目的在於確認樣本數假設且評定安全性。在需要增加樣本數的情境下，將調整之樣本數將不超過200。研究將不在此IA中因無效或提早成功而停止。第二次非盲IA將在約70個隨機化個體完成研究第92天之訪問之後進行。此IA之目的在於評估安全性、功效及無效。若小於40%後驗機率使CJM112相比安慰劑對自FEV1之基線的變化的效果更佳，則可因無效停止研究。

【0215】 可基於期間結果(例如，對於劑量、隨機率、治療或追蹤持續時間、樣本數、端點、群體之變化)進行可能之研究設計調適/修改。

【0216】 可進行額外期間分析以支援關於當前臨床研究、發起者之總體臨床開發項目或就任何安全性問題而做出之決策。

參考文獻

Bullens DM, Truyen E, Coteur L 等人 (2006) IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir. Res.* 第135頁。

Busse WW, Holgate S, Kerwin E 等人 (2013) Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 第1294-302頁。

Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL 等人 (2014) International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 第343-73頁。

Cosmi L, Liotta F, Maggi E 等人 (2011) Th17 cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy* 第989-98頁。

McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA 等人 (2012) A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 第612-9頁。

Miller MR 等人 (2005) Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 26:319-338。

Plebani M (2003) Clinical value and measurement of specific IgE. *Clinical Biochemistry* 第453-469頁。

Thomson NC (2016) Novel approaches to the management of noneosinophilic asthma. *Ther Adv Respir Dis* 第211-34頁。

Salkie ML (1994) Role of clinical laboratory in allergy testing. *Clinical Biochemistry*, 第343-355頁。

Seagroatt V, Anderson SG (1981) The second international reference preparation for human serum immunoglobulin E and the first British standard for human serum immunoglobulin E. J. Biol Stand 第431-437頁。

Wagner, J等人 (2005) Standardization of the measurement of lung volumes. The European respiratory journal, 第511-22頁。

Wenzel S, Castro M, Corren J等人 (2016) Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet 第31-44頁。

Woodruff PG, Modrek B, Choy DF等人 (2009) T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 第388-95頁。

序列表

【0217】 用於實踐本發明之適用胺基酸及核苷酸序列揭示於表4中。

表4.根據本發明之實施例的序列

SEQ ID編號	Ab區	序列
塞庫金單抗		
SEQ ID NO:1 (Kabat)	HCDR1	NYWMN
SEQ ID NO:2 (Kabat)	HCDR2	AINQDGSEKYYVGSVKG
SEQ ID NO:3 (Kabat)	HCDR3	DYYDILTDYYIHYWYFDL
SEQ ID NO:11 (Chothia)	HCDR1	GFTFSNYWMN
SEQ ID NO:12 (Chothia)	HCDR2	AINQDGSEKYY
SEQ ID NO:13 (Chothia)	HCDR3	CVRDYYDILTDYYIHYWYFDLWG
SEQ ID NO:8	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYWMNWVRQAPGKGLEWVA AINQDGSE KYYVGSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSL RVEDTAVYYCVRDYYDIL TDYYIHYWYFD LWGRGTLVTVSS
SEQ ID NO:7	DNA VH	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAG GCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAG ACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCT TTAGTAACTATTGGATGAACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAAGGGCTGGAGTGGG TGGCCGCCATAAACCAAGATGGAAGTGA GAAATACTATGTGGGCTCTGTGAAGGGCC GATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAA GAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGAGAGTCGAGGACACGGCTGTGTATTAC TGTGTGAGGGACTATTACGATATTTTGACC GATTATTACATCCACTATTGGTACTTCGAT CTCTGGGGCCGTGGCACCTGGTCACTGT CTCCTCA
SEQ ID NO:15	重鏈	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYWMNWVRQAPGKGLEWVA AINQDGSE KYYVGSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSL RVEDTAVYYCVRDYYDIL TDYYIHYWYFD LWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVE PKSCDKTHT CPPCP
SEQ ID NO:32	DNA重鏈	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAG GCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAG ACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCT TTAGTAACTATTGGATGAACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAAGGGCTGGAGTGGG TGGCCGCCATAAACCAAGATGGAAGTGA GAAATACTATGTGGGCTCTGTGAAGGGCC GATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAA GAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGAGAGTCGAGGACACGGCTGTGTATTAC TGTGTGAGGGACTATTACGATATTTTGACC GATTATTACATCCACTATTGGTACTTCGAT

		CTCTGGGGCCGTGGCACCCCTGGTCACTGT CTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGG TCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGC ACCTCTGGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCT GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACC GGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGG CTGTCTTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCCAAATC TTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGT GCCATAA
SEQ ID NO:4 (Kabat)	LCDR1	RASQSVSSSYLA
SEQ ID NO:5 (Kabat)	LCDR2	GASSRAT
SEQ ID NO:6 (Kabat)	LCDR3	QQYGSSPCT
SEQ ID NO:4 (Chothia)	LCDR1	RASQSVSSSYLA
SEQ ID NO:5 (Chothia)	LCDR2	GASSRAT
SEQ ID NO:6 (Chothia)	LCDR3	QQYGSSPCT
SEQ ID NO:10	VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYG SSPCTFGQGTRLEIKR
SEQ ID NO:9	DNA VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCAC CCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCC ACCCTCTCCTGCAGGGGCCAGTCAGAGTG TTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGGCCACT GGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTG GGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAG TGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCAC CGTGCACCTTCGGCCAAGGGACACGACT GGAGATTAAACGA
SEQ ID NO:14	輕鏈	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYG SSPCTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
SEQ ID NO:33	DNA輕鏈	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCAC CCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCC ACCCTCTCCTGCAGGGGCCAGTCAGAGTG TTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGGCCACT GGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTG

		GGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAG TGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCAC CGTGCACCTTCGGCCAAGGGACACGACT GGAGATTAAACGAACTGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGA GGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGA GTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA AAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCT TCAACAGGGGAGAGTGTTAG
CJM112		
SEQ ID NO:24 (Kabat)	HCDR1	SYWMS
SEQ ID NO:26 (Kabat)	HCDR2	NIKQDGSEKYYVDSVKG
SEQ ID NO:28 (Kabat)	HCDR3	DRGSLYY
SEQ ID NO:25 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO:27 (Chothia)	HCDR2	KQDGSE
SEQ ID NO:29 (Chothia)	HCDR3	DRGSLYY
SEQ ID NO:30	VH	EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEK YYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDRGSLYYWGQGLTLTVSS
SEQ ID NO:34	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCG ACCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAG ACTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACC TTCAGCAGCTACTGGATGTCCTGGGTCCG CCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTCGAATGG GTGGCCAACATCAAGCAGGACGGCAGCG AGAAGTACTACGTGGACAGCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACGCC AAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGCCAGGGACCGGGGCAGCCTG TACTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTCAC CGTGTCCAGC
SEQ ID NO:31	重鏈	EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEK YYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDRGSLYYWGQGLTLTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS

		NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS PGK
SEQ ID NO:35	DNA重鏈	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCG ACCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAG ACTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACC TTCAGCAGCTACTGGATGTCCTGGGTCGG CCAGGCCCCCTGGCAAAGGCCTCGAATGG GTGGCCAACATCAAGCAGGACGGCAGCG AGAAGTACTACGTGGACAGCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACGCC AAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGCCAGGGACCGGGGCAGCCTG TACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCAC CGTGTCCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCC AGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCA AGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCT GGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCC GAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGCG GAGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTC CCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGT ACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCC CAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCC CAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGC CCCCCCTGCCCAGCCCCAGAGCTGCTGG GCGGACCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCC AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCA GGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTG AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAG AGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGG GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAG TGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAG CCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGC CAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTG TACACCCTGCCCCCCTCCCGGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGT CTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACAT CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAG CCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCC CAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTT CCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAG TCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCA GCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCA

		CAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGC CTGTCCCCCGGCAAG
SEQ ID NO:16 (Kabat)	LCDR1	RPSQGINWELA
SEQ ID NO:18 (Kabat)	LCDR2	DASSLEQ
SEQ ID NO:20 (Kabat)	LCDR3	QQFNSYPLT
SEQ ID NO:17 (Chothia)	LCDR1	SQGINWE
SEQ ID NO:19 (Chothia)	LCDR2	DAS
SEQ ID NO:21 (Chothia)	LCDR3	FNSYPL
SEQ ID NO:22	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRPSQGINW ELAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLEQGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQF NSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:36	DNA VL	GCCATCCAGCTGACCCAGAGCCCCAGCA GCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGT GACCATCACCTGTCGGCCCAGCCAGGGC ATCAACTGGGAGCTGGCCTGGTATCAGCA GAAGCCTGGCAAGGCCCAAGCTGCTG ATCTACGACGCCAGCTCCCTGGAACAGG GCGTGCCAGCCGGTTCAGCGGCAGCGG ATCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCA GCTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCAC CTACTACTGCCAGCAGTTCAACAGCTACC CCCTGACCTTCGGCGGAGGCACCAAGGT GGAAATCAAG
SEQ ID NO:23	輕鏈	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRPSQGINW ELAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLEQGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQF NSYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFN RGEC
SEQ ID NO:37	DNA輕鏈	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCG ACCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAG ACTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACC TTCAGCAGCTACTGGATGTCCTGGGTCCG CCAGGCCCCCTGGCAAAGGCCTCGAATGG GTGGCCAACATCAAGCAGGACGGCAGCG AGAAGTACTACGTGGACAGCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACGCC AAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGCCAGGGACCGGGGCAGCCTG TACTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTCAC CGTGTCCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCC AGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCA AGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCT GGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCC GAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCG GAGCCCTGACCTCCGGCGTGACACCTTC CCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGT

		ACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCC CAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCC CAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGC CCCCCCTGCCCAGCCCCAGAGCTGCTGG GCGGACCCTCCGTGTTCCCTGTTCCCCCCC AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCA GGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTG AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAG AGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGG GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAG TGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAG CCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGC CAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTG TACACCCTGCCCCCCTCCCGGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGT CTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACAT CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAG CCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCC CAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTT CCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAG TCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCA GCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGC CTGTCCCCCGGCAAG
--	--	---

【0218】 在本申請案之通篇文本中，本說明書之文本(例如表4)與序列表之間若存在不一致，則應以本說明書之文本為準。

【序列表】

<110> 瑞士商諾華公司
<120> 使用IL-17拮抗劑選擇性治療氣喘的方法
<130> PAT057729-WO-PCT
<140>
<141>
<150> 62/501,806
<151> 2017-05-05
<160> 37
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 1
Asn Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 2
Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

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

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 3

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

Asp Leu

<210> 4

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 4

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

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 5

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 6
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr
1 5

<210> 7
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 7
gaggtgcagt tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagt aactattgga tgaactgggt ccgccagget 120
ccagggaaag ggctggagtg ggtggccgcc ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
gtgggctctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgtat 240
ctgcaaatga acagccctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgt gagggactat 300
tacgatattt tgaccgatta ttacatccac tattgggtact tcgatctctg gggccgtggc 360
accctggfca ctgtctctc a 381

<210> 8
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚肽」

<400> 8
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

<210> 9
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 9
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccagget cctcatctat ggtgcateca gcagggccac tggcatccca 180
gacagggttc gtggcagtggt gctctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtaatggta gctcaccgtg caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaacga 327

<210> 10
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚肽」

<400> 10

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 11
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 11
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn
1 5 10

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 12
Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr

1 5 10

<210> 13
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 13
Cys Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr
1 5 10 15

Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
20

<210> 14
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚肽」

<400> 14
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 15
<211> 240
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚肽」

<400> 15
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

<210> 16
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 20
Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 21
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 21
Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
1 5

<210> 22
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚肽」

<400> 22
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Pro Ser Gln Gly Ile Asn Trp Glu
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 23
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> 註釋=「人工序列之描述：合成聚肽」

<400> 23
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Pro Ser Gln Gly Ile Asn Trp Glu
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 24
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 24
Ser Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 25
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 25
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210>	26
<211>	17
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成狀」

<400> 26
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210>	27
<211>	6
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<221> source
<223> 註釋= "人工序列之描述：合成肽"

<400> 27
Lys Gln Asp Gly Ser Glu
1 5

<210>	28
<211>	7
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 28
Asp Arg Gly Ser Leu Tyr Tyr
1 5

<210>	29
<211>	7
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 29
Asp Arg Gly Ser Leu Tyr Tyr
1 5

<210> 30
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚肽」

<400> 30
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Ser Leu Tyr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 31
<211> 446

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚肽」

<400> 31
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Ser Leu Tyr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
		195					200					205			
Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
	210					215					220				
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
225					230					235					240
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
				245					250					255	
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
			260					265					270		
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
		275					280					285			
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
	290					295					300				
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
305					310					315					320
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
				325					330					335	
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
			340					345					350		
Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val
		355					360					365			
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
	370					375					380				
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
385					390					395					400
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp

405

410

415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420425430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435440445

<210> 32
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 32

gagggtgcagt tgggtggagtc tggggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc60

tectgtgcag cctctggatt cacccttagt aactattgga tgaactgggt cgcgccaggct120

ccagggaaag ggctggagtg ggtggccgcc ataaaccaag atggaagtga gaaatactat180

gtgggcctctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgtat240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgt gagggactat300

tacgatattt tgaccgatta ttacatccac tatttggtact tcgatctctg gggccgtggc360

acctgggtca ctgtctcttc agcctccacc aaggggcccat cggtcttccc cctggcaccc420

tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc480

cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc540

cgggtgtcc tacagtcctc aggactctac tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc600

agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag660

gtggacaaga gagtigagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgcc accgtgccc720

taa723

<210> 33
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 33

gaaattgtgt tgaagcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa	120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatecca	180
gacagggttc gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccaicag cagactggag	240
cctgaagatt ttgcagtgta ttaactgtcag cagtatggta gctcaccgtg caccttcggc	300
caagggaac gactggagat taaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttccc	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gccctctgtt tgctcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtggag gtggataacg cctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg	540
acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttag	648

<210> 34

<211> 348

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 34

gaggtgcagc tggtcgagtc tggcggcgac ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg	60
agctgcgccg ccagcggcct caccctcagc agctactgga tgtcctgggt ccgccaggcc	120
cctggcaaag gcctcgaatg ggtggccaac atcaagcagg acggcagcga gaagtactac	180
gtggacagcg tgaagggccg gtccaccatc agccgggaca acgccaagaa cagcctgtac	240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc cagggaccgg	300
ggcagccigt actattgggg ccagggcacc ctggtcaccg tgtccagc	348

<210> 35

<211> 1338

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 35	
gagggtgcagc tggtcgagtc tggcggcgac ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg	60
agctgcgccg ccagcggcctt cacccttcagc agctactgga tgtcctgggt ccgccaggcc	120
cctggcaaag gcctcgaatg ggtggccaac atcaagcagg acggcagcga gaagtactac	180
gtggacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acgccaagaa cagcctgtac	240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc cagggaccgg	300
ggcagcctgt actattgggg ccagggcacc ctggtcaccg tgtccagcgc tagcaccaag	360
ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc	420
ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gagcccggtga ccgtgtcctg gaacagcgga	480
gccctgacct ccggcgtgca cacccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc	540
ctgtccagcg tggtgacagt gcccagcagc agcctgggca ccagacctc catctgcaac	600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac	660
aagaccacac cctgcccccc ctgcccagcc ccagagctgc tgggcggacc ctccgtgttc	720
ctgttcccc ccaagcccaa ggacacctg atgatacagc ggacccccga ggtgacctgc	780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaggaccca gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc	840
gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc agagaggagc agtacaacag cacctacagg	900
gtggtgtccg tgetgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaagga atacaagtgc	960
aaggtctcca acaaggccct gccagcccc atcgaaaaga ccatacagca ggccaagggc	1020
cagccacggg agccccaggt gtacacctg cccccctccc gggaggagat gaccaagaac	1080
caggtgtccc tgacctgtct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatgc cgtggagtgg	1140
gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccacc cccagtgct ggacagcgac	1200
ggcagcttct tectgtacag caagctgacc gtggacaagt ccaggtggca gcagggaac	1260
gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagagcctg	1320
agcctgtccc ccggcaag	1338

<210> 36
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 36
gccatccagc tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60
atcacctgtc ggcccagcca gggcatcaac tgggagctgg cctgggtatca gcagaagcct 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgac gccagctccc tggaacaggg cgtgcccagc 180
cggttcagcg gcagcggatc cggcaccgac ttacacctga ccatcagctc cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag ttcaacagct accccctgac cttcggcgga 300
ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 37
<211> 1338
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成聚核苷酸」

<400> 37
gaggtgcagc tggctgagtc tggcggcgac ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctactgga tgtcctgggt ccgccaggcc 120
cctggcaaag gcctcgaatg ggtggccaac atcaagcagg acggcagcga gaagtactac 180
gtggacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acgccaagaa cagcctgtac 240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgcccgtgt actactgcgc cagggaaccg 300
ggcagcctgt actattgggg ccaggggcacc ctgggtaccg tgtccagcgc tagcaccaag 360
ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc 420
ctgggctgcc tgggtgaagga ctacctccc gagcccgta cctgttcctg gaacagcgga 480
gccctgacct ccggcgtgca caccttccc gccgtgtctc agagcagcgg cctgtacagc 540
ctgtccagcg tgggtgacagt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgcaac 600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac	660
aagaccacaca cctgcccccc ctgcccagcc ccagagctgc tgggcggacc ctccgtgttc	720
ctgttcccc ccaagcccaa ggacacctg atgatacagca ggacccccga ggtgacctgc	780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaggaccca gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc	840
gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc agagaggagc agtacaacag cacctacagg	900
gtggtgtccg tgcctgacct gctgcaccag gactggctga acggcaagga atacaagtgc	960
aaggctctcca acaaggccct gccagcccc atcgaaaaga ccatcagcaa ggccaagggc	1020
cagccaaggagg agccccaggt gtacacctg cccccctccc gggaggagat gaccaagaac	1080
caggtgtccc tgacctgtct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatgc cgtggagtgg	1140
gagagcaacg gccagcccc gaacaactac aagaccaccc cccagtgct ggacagcgac	1200
ggcagcttct tectgtacag caagctgacc gtggacaagt ccaggtggca gcagggcaac	1260
gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagagcctg	1320
agcctgtccc ccggcaag	1338



201842933

【發明摘要】

【中文發明名稱】

使用IL-17拮抗劑選擇性治療氣喘的方法

【英文發明名稱】

METHODS OF SELECTIVELY TREATING ASTHMA USING IL-17 ANTAGONISTS

【中文】

本發明係關於藉由將IL-17拮抗劑施用給患者群體以用於治療氣喘(諸如重度氣喘)之方法、治療方案、用途、套組及療法，該患者群體係藉由IgE血清濃度及亦視情況末梢血液中嗜酸性白血球之計數界定。

【英文】

The disclosure relates to methods, treatment regimens, uses, kits and therapies for treating asthma, such as severe asthma, by employing IL-17 antagonists to a patient population defined by serum concentration of IgE and optionally also an eosinophil count in peripheral blood.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種IL-17拮抗劑之用途，其用於製造供選擇性治療患有氣喘之患者之藥物，其中該治療包含：

a)基於患者之IgE總血清濃度低於每毫升300個國際單位(IU/mL)之臨限值，選擇用IL-17拮抗劑進行治療之該患者；及

b)其後，向該患者投與治療有效量之IL-17拮抗劑。

【第2項】

如請求項1之用途，其中步驟a)另外包含基於該患者亦具有低於300/ μ L之末梢血液中之嗜酸性白血球計數，選擇用IL-17拮抗劑進行治療之該患者。

【第3項】

一種IL-17拮抗劑之用途，其用於製造供選擇性治療患有氣喘之患者之藥物，其中該治療包含：

a)分析來自該患者之生物樣品，該生物樣品具有低於300 IU/mL臨限值之IgE總血清濃度；及

b)其後，向該患者選擇性投與：

i.基於來自該患者之該生物樣品的IgE總血清濃度低於300 IU/mL之臨限值，投與治療有效量之IL-17拮抗劑；或

ii.基於來自該患者之該生物樣品的IgE總血清濃度為300 IU/mL或更大之臨限值，投與除IL-17拮抗劑以外的治療有效量之哮喘藥劑。

【第4項】

一種IL-17拮抗劑之用途，其用於製造供選擇性治療患有氣喘之患者

之藥物，其中該治療包含：

a)分析來自該患者之生物樣品，該生物樣品具有低於300 IU/mL臨限值知之IgE總血清濃度；

b)其後，基於來自該患者之該生物樣品的IgE總血清濃度低於300 IU/mL之臨限值，選擇用該IL-17拮抗劑進行治療之該患者；及

c)其後，向該患者投與治療有效量之該IL-17拮抗劑。

【第5項】

如請求項3或4之用途，其中步驟a)另外包含：分析來自該患者之生物樣品中末梢血液中之嗜酸性白血球計數低於300/ μ L，且基於來自該患者之該生物樣品的IgE總血清濃度低於300 IU/mL之臨限值以及末梢血液中之嗜酸性白血球計數低於300/ μ L，向該患者投與IL-17拮抗劑。

【第6項】

如請求項1、3或4之用途，其中該氣喘為中度至重度氣喘。

【第7項】

如請求項3或4之用途，其中該分析步驟包含使用免疫分析來分析該生物樣品。

【第8項】

如請求項7之用途，其中該分析步驟係利用免疫分析，諸如NijiTM總IgE測試。

【第9項】

如請求項1、3或4之用途，其中該IgE總血清濃度臨限值為150 IU/mL。

【第10項】

如請求項3或4之用途，其中該生物樣品係選自由以下組成之群：血液、血清或血漿，較佳為血清。

【第11項】

一種IL-17拮抗劑之用途，其用於製造供選擇性治療氣喘患者之藥物，其中該患者先前經判定為IgE總血清濃度低於300 IU/mL之臨限值。

【第12項】

一種用於治療患有氣喘之患者之IL-17拮抗劑，該患者之IgE總血清濃度低於300 IU/mL之臨限值，及視情況末梢血液中之嗜酸性白血球計數低於300/ μ L。

【第13項】

一種用於治療患有氣喘之患者之IL-17拮抗劑，該患者係經以下選擇：

a)分析來自該患者之生物樣品的IgE總血清濃度；及

b)基於來自該患者之該生物樣品的IgE總血清濃度低於300 IU/mL之臨限值，選擇該患者。

【第14項】

如請求項13之用於治療氣喘之IL-17拮抗劑，其中步驟b)進一步包含：分析來自該患者之生物樣品中末梢血液中之嗜酸性白血球計數低於300/ μ L，且由此基於來自該患者之該生物樣品的IgE總血清濃度低於300 IU/mL之臨限值及末梢血液中之嗜酸性白血球計數低於300/ μ L來選擇該患者。

【第15項】

如請求項12或13之用於治療患有氣喘之患者之IL-17拮抗劑，其中該

IgE總血清濃度臨限值為150 IU/mL。

【第16項】

一種預測患有氣喘之患者將對利用IL-17拮抗劑之治療起反應之可能性的方法，其包含分析來自該患者之生物樣品的IgE總血清濃度，其中：

a) IgE總血清濃度水平低於300 IU/mL之臨限值及亦視情況末梢血液中之嗜酸性白血球計數低於300/ μ L表明該患者將對利用IL-17拮抗劑之治療起反應的可能性增加；及

b) IgE總血清濃度水平為300 IU/mL或更高之臨限值及亦視情況末梢血液中之嗜酸性白血球計數為300/ μ L或更高表明該患者將對利用IL-17拮抗劑之治療起反應的可能性減少。

【第17項】

如請求項16之方法，其中該分析步驟係利用免疫分析，諸如NijiTM總IgE測試。

【第18項】

如請求項16或17之方法，其中該IgE總血清濃度臨限值為150 IU/mL。

【第19項】

如請求項16之方法，其中該生物樣品係選自由以下組成之群：血液、血清或血漿，較佳為血清。

【第20項】

一種產生用於預測患有氣喘之患者對用IL-17拮抗劑治療之反應性的可傳輸形式之資訊之方法，其包含：

a)基於該IgE總血清濃度低於300 IU/mL之臨限值及亦視情況末梢血

液中之嗜酸性白血球計數低於 $300/\mu\text{L}$ ，判定該患者對利用該IL-17拮抗劑之治療起反應的可能性增加；及

b)在有形或無形媒體形式上記錄該判定步驟之結果以供傳輸。

【第21項】

如請求項20之方法，其中該IgE總血清濃度臨限值低於 150 IU/mL 之臨限值。

【第22項】

一種用於預測患有氣喘之患者將對利用IL-17拮抗劑之治療起反應之可能性的套組，其包含：

a)至少一個能夠偵測IgE之存在之探針；及

b)使用該探針分析來自該氣喘患者之生物樣品的IgE血清濃度的說明書，其中IgE血清濃度低於 300 IU/mL 及亦視情況末梢血液中之嗜酸性白血球計數低於 $300/\mu\text{L}$ 表明該患者將對利用該IL-17拮抗劑之治療起反應之可能性增加，以及IgE血清濃度為 300 IU/mL 或更高及亦視情況末梢血液中之嗜酸性白血球為 $300/\mu\text{L}$ 或更高表明該患者將對利用該IL-17拮抗劑之治療起反應之可能性減少。

【第23項】

一種用於治療患有氣喘之患者之套組，其包含：

a)治療有效量之IL-17拮抗劑；

b)至少一個能夠偵測IgE之存在之探針；

c)使用該探針分析來自該患者之生物樣品中之IgE血清濃度的說明書，

d)用於在來自該患者之該生物樣品的IgE血清濃度低於 300 IU/mL 之

臨限值及亦視情況末梢血液中之嗜酸性白血球計數低於300/ μ L的情況下向該患者投與該IL-17拮抗劑的說明書；及

e)視情況地，用於向該患者投與該IL-17拮抗劑之構件。

【第24項】

如請求項22或23之套組，其中該IgE總血清濃度臨限值低於150 IU/mL之臨限值。

【第25項】

如請求項22或23之套組，其中該探針為經標記抗體。

【第26項】

如請求項25之套組，其中該經標記抗體之標記係選自由以下組成之群：染料分子、金粒子、彩色聚合物粒子、螢光分子、酶、紅血球、血紅蛋白分子、磁粒子及碳粒子。

【第27項】

如請求項26之套組，其中該抗體對IgE具有特異性且該標記為碳粒子。

【第28項】

如請求項1、3、4或11之用途，或如請求項12或13之用於治療之IL-17拮抗劑，或如請求項16或20之方法，或如請求項22或23之套組，其中該IL-17拮抗劑為IL-17結合分子或IL-17受體結合分子。

【第29項】

如請求項28之用途或用於治療之IL-17拮抗劑或套組，其中該IL-17結合分子或IL-17受體結合分子為IL-17結合分子。

【第30項】

如請求項29之用途或用於治療之IL-17拮抗劑，其中該IL-17結合分子為IL-17抗體或其抗原結合部分。

【第31項】

如請求項30之用途或用於治療之IL-17拮抗劑，其中該IL-17抗體或其抗原結合部分為IL-17抗體，其包含：

a) 包含闡述為SEQ ID NO:30之胺基酸序列的免疫球蛋白重鏈可變域(VH)；

b) 包含闡述為SEQ ID NO:22之胺基酸序列的免疫球蛋白輕鏈可變域(VL)；

c) 包含闡述為SEQ ID NO:30之胺基酸序列的免疫球蛋白VH域及包含闡述為SEQ ID NO:22之胺基酸序列的免疫球蛋白VL域；

d) 包含闡述為SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26及SEQ ID NO:28之高變區的免疫球蛋白VH域；

e) 包含闡述為SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18及SEQ ID NO:20之高變區的免疫球蛋白VL域；

f) 包含闡述為SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27及SEQ ID NO:29之高變區的免疫球蛋白VH域；

g) 包含闡述為SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19及SEQ ID NO:21之高變區的免疫球蛋白VL域；

h) 包含闡述為SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26及SEQ ID NO:28之高變區的免疫球蛋白VH域及包含闡述為SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18及SEQ ID NO:20之高變區的免疫球蛋白VL域；及

i) 包含闡述為SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27及SEQ ID NO:29之高

變區的免疫球蛋白VH域及包含闡述為SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19及SEQ ID NO:21之高變區的免疫球蛋白VL域。

【第32項】

如請求項31之用途或用於治療之IL-17拮抗劑，其中該人類IL-17抗體包含闡述為SEQ ID NO:23之輕鏈及闡述為SEQ ID NO:31之重鏈。

【第33項】

如請求項30之用途或用於治療之IL-17拮抗劑，其中該IL-17抗體或其抗原結合部分為IL-17抗體，其包含：

a)包含闡述為SEQ ID NO:8之胺基酸序列的免疫球蛋白重鏈可變域(VH)；

b)包含闡述為SEQ ID NO:10之胺基酸序列的免疫球蛋白輕鏈可變域(VL)；

c)包含闡述為SEQ ID NO:8之胺基酸序列的免疫球蛋白VH域及包含闡述為SEQ ID NO:10之胺基酸序列的免疫球蛋白VL域；

d)包含闡述為SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3之高變區的免疫球蛋白VH域；

e)包含闡述為SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之高變區的免疫球蛋白VL域；

f)包含闡述為SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13之高變區的免疫球蛋白VH域；

g)包含闡述為SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19及SEQ ID NO:21之高變區的免疫球蛋白VL域；

h)包含闡述為SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3之高變

區的免疫球蛋白VH域及包含闡述為SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之高變區的免疫球蛋白VL域；及

i) 包含闡述為SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13之高變區的免疫球蛋白VH域及包含闡述為SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6之高變區的免疫球蛋白VL域。

【第34項】

如請求項33之用途或用於治療之IL-17拮抗劑，其中該人類IL-17抗體包含闡述為SEQ ID NO:14之輕鏈及闡述為SEQ ID NO:15之重鏈。

【第35項】

如請求項30之用途或用於治療之IL-17拮抗劑，其中該IL-17抗體為人類抗體，較佳為單株人類抗體。

【第36項】

如請求項35之用途或用於治療之IL-17拮抗劑，其中該IL-17抗體為塞庫金單抗(secukinumab)。

【第37項】

如請求項35之用途或用於治療之IL-17拮抗劑，其中該人類IL-17抗體為CJM112。

