



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 106456751 B

(45) 授权公告日 2021.02.02

(21) 申请号 201580017495.1

(22) 申请日 2015.03.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106456751 A

(43) 申请公布日 2017.02.22

(30) 优先权数据
61/972,638 2014.03.31 US
62/031,850 2014.07.31 US
62/041,879 2014.08.26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2016.09.29

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/021613 2015.03.19

(87) PCT国际申请的公布数据
W02015/153144 EN 2015.10.08

(73) 专利权人 安姆根K-A有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 阿贾伊·尼鲁拉 中川秀己
大泷显司 松户泰树
保罗·克勒科特卡
格雷戈里·克里克里恩

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219
代理人 金海霞 杨青

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101541833 A, 2009.09.23

CN 102821787 A, 2012.12.12

Jashin J. Wu, M.D.等.Anti-Interleukin-17 Monoclonal Antibody Ixekizumab in Psoriasis.《The new engl and journa l o f medicine》.2012,第366卷(第13期),274-275.

Kim A. Papp, M.D.,等.Brodalumab, an Anti-Interleukin-17-Receptor Antibodyfor Psoriasis.《The new engl and journa l o f medicine》.2012,第366卷(第13期),1181-1189.

reich k等.英夫利昔单抗诱导和维持治疗中重度银屑病的三期临床多中心双盲对照试验.《世界核心医学期刊文摘 皮肤病学》.2006,第2卷(第1期),1.

C. Stanley Chan等.Treatment of severe scalp psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation.《J AM ACAD DERMATOL》.2009,第60卷(第6期),962-971.

审查员 邓雪霞

权利要求书2页 说明书34页
序列表9页 附图7页

(54) 发明名称

治疗指甲和头皮银屑病的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种用于指甲和头皮银屑病的
治疗剂,其包含IL-17受体A(IL-17RA或IL-17R)
抗原结合蛋白例如结合IL-17RA的单克隆抗体,
本发明还涉及使用所述治疗剂的方法。

1. 抗体或其片段用于制备治疗患者中指甲银屑病的药物的用途,其中所述抗体或其片段特异性结合于IL-17受体A(IL-17RA)并具有拮抗活性;所述抗体选自:包含SEQ ID NO:9的全长轻链氨基酸序列和SEQ ID NO:10的全长重链氨基酸序列的抗体;并且被给药的药物包含210mg的抗体剂量。

2. 权利要求1的用途,其中所述抗体或其片段在最初、一周后、两周后、然后每2周,每次以210mg的剂量皮下给药。

3. 权利要求1的用途,其中所述抗体或其片段抑制IL-17A与所述IL-17RA的结合。

4. 权利要求1的用途,其中所述患者患有银屑病。

5. 权利要求1的用途,其中所述患者患有斑块型银屑病、脓疱型银屑病或红皮病型银屑病。

6. 权利要求1的用途,其中所述患者在一个或多个指甲上具有至少6的NAPSI评分或至少2的改良NAPSI评分。

7. 权利要求1的用途,其中所述药物以在受影响的指甲上有效降低或维持6或更低的NAPSI评分或者3或更低的改良NAPSI评分的抗体或其片段的剂量给药。

8. 权利要求1的用途,其中所述患者具有10%或更大的身体表面积受到银屑病影响并另外具有指甲银屑病。

9. 权利要求1的用途,其中所述患者具有10%或更大的身体表面积受到中度到重度银屑病影响。

10. 权利要求1的用途,其中所述患者具有10%或更大的身体表面积受到斑块型银屑病、脓疱型银屑病或红皮病型银屑病影响。

11. 权利要求1的用途,其中向所述患者提供第二治疗。

12. 权利要求11的用途,其中所述第二治疗在所述药物给药之前、同时或之后提供。

13. 权利要求12的用途,其中所述第二治疗是表面治疗。

14. 权利要求13的用途,其中所述表面治疗选自氟尿嘧啶、地蒽酚、他扎罗汀、环孢菌素、钙调神经磷酸酶抑制剂、去炎松、醋酸氟轻松、表面用类固醇药物、维生素D₃、维生素D₃类似物、倍他米松二丙酸酯、倍他米松戊酸酯、钙泊三醇、氯倍他索、XAMIOL、DAIVOBET、煤焦油、脉、皮质类固醇、类维生素A、蒽林、表面用甲氨蝶呤、角质剥脱剂、水杨酸、托法替尼、阿普斯特、表面用JAK抑制剂及其组合。

15. 权利要求12的用途,其中所述第二治疗选自类维生素A、阿曲汀环孢菌素、甲氨蝶呤、阿普斯特、托法替尼、口服JAK抑制剂、口服PI3激酶抑制剂、口服MAP激酶抑制剂、Fumaderm、延胡索酸酯、延胡索酸二甲酯、柳氮磺胺吡啶、来氟米特、钙调神经磷酸酶抑制剂、咪唑硫嘌呤、硫鸟嘌呤、羟基脲、羟基喹及其组合。

16. 权利要求12的用途,其中所述第二治疗选自抗真菌剂。

17. 权利要求12的用途,其中所述第二治疗是特异性针对TNF、IL-17、IL-12/23或IL-23的抗体或嵌合蛋白。

18. 权利要求17的用途,其中所述抗体或嵌合蛋白是英夫利昔单抗、阿达木单抗、依那西普、阿法西普、优特克诺单抗、secukinumab、ixekizumab、guselkumab或其组合。

19. 权利要求12的用途,其中所述第二治疗选自曲安奈德光化学疗法、激光疗法、放射疗法、电子束疗法、皮刀剃除、芦荟提取物、UV疗法及其组合。

20. 权利要求12的用途,其中所述第二治疗选自准分子激光、口服/表面用补骨脂素并伴有UVA (PUVA)、脉冲染料激光、浅表层放射疗法、跨界射线疗法、窄带UV疗法及其组合。

21. 权利要求1-20任一项的用途,其中所述抗体选自:

a. 人源化抗体;

b. 嵌合抗体。

22. 权利要求1-20任一项的用途,其中所述抗体为单克隆抗体。

23. 权利要求1-20任一项的用途,其中所述抗体选自:

a. 单链抗体;

b. 双体抗体;

c. 三体抗体;

d. 四体抗体。

24. 权利要求1-20任一项的用途,其中所述片段选自:

a. Fab片段;

b. F(ab')₂片段。

25. 权利要求1-20任一项的用途,其中所述抗体选自:

a. IgD抗体;

b. IgE抗体;

c. IgM抗体;

d. IgG1抗体;

e. IgG2抗体;

f. IgG3抗体;

g. IgG4抗体。

26. 权利要求1-20任一项的用途,其中所述药物是药物组合物。

27. 权利要求26的用途,其中所述药物组合物还包含可药用稀释剂。

28. 权利要求26的用途,其中所述药物组合物包含谷氨酸缓冲剂的水性溶液,其中a)所述谷氨酸缓冲剂的谷氨酸浓度为5-30mM \pm 0.2mM;b)所述谷氨酸缓冲剂的pH为4.5-5.2 \pm 0.2;c)所述药物组合物还包含2-4%脯氨酸(w/v)和0.005-0.02% (w/v) 聚山梨醇酯20;并且d)所述抗体或其片段的浓度为100至150mg/ml。

29. 权利要求28的用途,其中所述药物组合物具有275至325osm的摩尔渗透压浓度。

30. 权利要求28或29的用途,其中所述药物组合物在25℃下具有5至7cP的粘度。

31. 权利要求1-20任一项的用途,其中所述抗体是人类IgG2单克隆抗体。

治疗指甲和头皮银屑病的方法

[0001] 与相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2014年3月31日提交的美国临时申请号61/972,638、2014年7月31日提交的美国临时专利申请号62/031,850和2014年8月26日提交的美国临时专利申请号62/041,879的优先权利益,上述所有临时申请以其全部内容通过参考并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及一种用于指甲银屑病和头皮银屑病的治疗剂,其包含IL-17受体A(IL-17RA或IL-17R)抗原结合蛋白例如单克隆抗体或其抗体片段作为活性成分。本发明涉及使用IL-17RA抗原结合蛋白例如单克隆抗体或其抗体片段治疗指甲和头皮银屑病的方法。

背景技术

[0004] 银屑病是一种慢性且使人衰弱的免疫相关的炎性疾病,其可以涉及头皮和甲床。这种疾病对患者造成显著的社会污名,并且也是重要的经济负担。在某些病例中,指甲或头皮银屑病可能是仅有的受影响区域,并且这些患者不太可能满足进行系统性或生物治疗的要求。

[0005] 据认为,银屑病以两种方式影响头皮:没有任何多鳞现象的银屑病性脱发,以及具有典型的表皮牵连的常规头皮银屑病(Hermanns-Le等,J.Biomed.Biotech.2012:1-6,2012)。头皮银屑病非常难以治疗,并且在许多时候使患者致残,这是因为它引起许多生活质量问题。许多用于头皮银屑病的表面(topical)疗法使用起来困难并且令人不快,结果患者对治疗方案的顺应性和依从性通常降低。此外,由于头皮占身体表面积的百分率低,许多患有头皮银屑病的患者没有资格使用生物制剂治疗。典型的治疗计划是表面用药,包括焦油和水杨酸,随后进行光疗法,然后是系统性疗法例如甲氨蝶呤和阿曲汀。所述系统性疗法可能引起进一步脱发,并因此加重与头皮银屑病本身相关的脱发(Kircik和Kumar,J.Drugs Dermatol.9:s101-s105,2010)。

[0006] 由于在疾病的早期阶段指甲在很大程度上没有症状,因此指甲银屑病常常被忽视。当前用于指甲银屑病的治疗通常效能不佳并伴有不想要的系统性效应。此外,许多治疗耗时并且对患者来说不实用。由于指甲单元的解剖结构,通过表面给药一般难以在所涉及的指甲、甲床或基质中获得吸附性治疗药剂的足够浓度(Wozel,Clin.Derm.26:448-459,2008),而受影响的表面积的量小使患者不能获得进行系统性或生物治疗的资格。

[0007] IL-17A是一种炎性细胞因子,最初作为由活化的T细胞选择性表达的一种转录本被鉴定到。IL-17RA是遍在表达的,并且被显示出以约0.5nM的亲合性结合IL-17A(Yao等,1995,Immunity 3:811-821)。已鉴定到5种另外的IL-17样配体(IL-17B-IL-17F)和4种另外的IL-17RA样受体(IL-17RB-IL-17RE)(Kolls和Linden,2004,Immunity 21:467-476)。

[0008] IL-17A和IL-17F结合并激活IL-17RA。已显示,IL-17RA在调节免疫应答中是重要的。IL-17RA的活化导致对多种疾病的症状和/或病理有贡献的细胞因子、趋化因子、生长因子和其他蛋白质的生产。IL-17A是一种炎性细胞因子,其诱导细胞因子和其他介导物的生

产,引起疾病和生理效应例如炎症、软骨退变和骨吸收。IL-17A也在大量炎症病症包括关节炎(类风湿性关节炎)、银屑病、炎性肠病、多发性硬化症和哮喘中发挥作用(Li等,2004,Huazhong Univ.Sci.Technolog.Med.Sci.24:294-296;Fujino等,2003,Gut.52:65-70;Kauffman等,2004,J.Invest.Dermatol.123:1037-1044;Mannon等,2004,N.Engl.J.Med.351:2069-2079;Matusevicius等,1999,Mult Scler 5,101-104;Linden等,Eur Respir J.2000May;15(5):973-7;Molet等,2001,J.Allergy Clin.Immunol.108:430-438)。最近的研究建议,IL-17F在炎症应答的诱导中发挥作用(Oda等,2006,American J.Resp.Crit.Care Medicine,Jan.15,2006;Numasaki等,2004,Immunol Lett.95:97-104)。

[0009] 目前,对头皮和指甲银屑病的安全有效的治疗存在着长期未满足的需求。本发明设想使用了IL-17受体A(IL-17RA或IL-17R)抗原结合蛋白例如单克隆抗体brodalumab以及抑制IL-17信号传导轴的其他药剂来治疗头皮和指甲银屑病。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明提供了治疗指甲或头皮银屑病的方法或用于指甲或头皮银屑病的治疗剂,所述方法包括给药IL-17RA抗原结合蛋白例如特异性结合于IL-17RA的单克隆抗体或其片段。本发明提供了治疗指甲或头皮银屑病的方法或用于指甲或头皮银屑病的治疗剂,所述方法包括给药特异性结合于IL-17RA并具有拮抗活性的单克隆抗体或其片段。这样的拮抗活性包括抑制IL-17A与IL-17RA的结合。被称为AM-14或brodalumab的示例性单克隆抗体含有包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的轻链可变结构域和包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的重链可变结构域。Brodalumab的全长轻链被显示为SEQ ID NO:9的氨基酸序列,并且brodalumab的全长重链被显示为SEQ ID NO:10的氨基酸序列。本文中描述的研究证实了在治疗头皮或指甲银屑病中,在12周的治疗后,brodalumab比安慰剂更加有效。

[0012] 本发明还提供了一种抗体或其片段的用途,其用于制备用来治疗指甲或头皮银屑病的药物,其中所述抗体或其片段特异性结合于IL-17RA并具有拮抗活性。本发明还提供了用于指甲或头皮银屑病治疗的组合物,其中所述组合物包含特异性结合于IL-17RA并具有拮抗活性的抗体或其片段。这样的拮抗活性包括抑制IL-17A与IL-17RA的结合。

[0013] 本发明的一个方面是治疗指甲或头皮银屑病的方法或用于指甲或头皮银屑病的治疗剂,所述方法包括向患有指甲或头皮银屑病的患者给药包含选自下列的抗体或其片段的组合物:含有包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的轻链可变结构域和包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的重链可变结构域的抗体;包含SEQ ID NO:9的全长轻链和SEQ ID NO:10的全长重链的抗体;以及含有包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链CDR2、包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的轻链CDR3、包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链CDR1、包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链CDR2和包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的重链CDR3的抗体,其中所述抗体特异性结合于人类IL-17RA。例如,在治疗指甲或头皮银屑病的方法或用于指甲和头皮银屑病的治疗剂中,所述单克隆抗体是特异性结合于人类IL-17RA并抑制IL-17A与所述IL-17RA的结合的人类单克隆抗体。

[0014] 本发明的另一方面是一种抗体或其片段的用途,其用于制备治疗指甲或头皮银屑病的药物,其中所述组合物包含选自下列的抗体或其片段:含有包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的轻链可变结构域和包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的重链可变结构域的抗体;包含

SEQ ID NO:9的全长轻链和SEQ ID NO:10的全长重链的抗体;以及含有包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链CDR2、包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的轻链CDR3、包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链CDR1、包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链CDR2和包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的重链CDR3的抗体,其中所述抗体特异性结合于人类IL-17RA。例如,在治疗指甲或头皮银屑病的用途中,所述抗体是特异性结合于人类IL-17RA并抑制IL-17A与所述IL-17RA的结合的人类单克隆抗体。

[0015] 在本发明的另一方面中,本发明提供了用于治疗指甲或头皮银屑病的包含抗体或其片段的组合物,其中所述组合物包含选自下列的抗体或其片段:含有包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的轻链可变结构域和包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的重链可变结构域的抗体;包含SEQ ID NO:9的全长轻链和SEQ ID NO:10的全长重链的抗体;以及含有包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链CDR2、包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的轻链CDR3、包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链CDR1、包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链CDR2和包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的重链CDR3的抗体,其中所述抗体特异性结合于人类IL-17RA。例如,在用于治疗指甲或头皮银屑病的组合物中,所述抗体是特异性结合于人类IL-17RA并抑制IL-17A与所述IL-17RA的结合的人类单克隆抗体。

[0016] 在本发明中,指甲银屑病意味着在银屑病患者中在指甲上发生的银屑病,并包括出现凹点、白甲、甲半月中的红斑、甲板破碎、油滴(粉黄色斑)变色、甲松离、不透明、增厚、甲床角化过度和片状出血中的一者或多者。此外,头皮银屑病意味着在银屑病患者中在头皮上发生的银屑病。指甲和头皮的银屑病的种类包括寻常银屑病、关节病型银屑病、脓疱型银屑病、红皮病型银屑病、点滴型银屑病、掌跖银屑病和斑块型银屑病等。在本发明中,具有指甲银屑病或头皮银屑病的患者也可能已在他们身体的其他区域上发生银屑病;例如,所述患者除了在指甲或头皮上具有一种或多种这些类型的银屑病之外,可能在身体的区域上具有寻常银屑病、关节病型银屑病、脓疱型银屑病、红皮病型银屑病、点滴型银屑病和斑块型银屑病等。

[0017] 在本发明的方法、用途、组合物或治疗剂中,指甲银屑病的严重性使用指甲银屑病严重性指数(NAPSI)评分或改良的NAPSI(mNAPSI)来评估。首先由Rich和Scher(J.AM.Acad.Dermatol.49(2):206-12,2003)提出的NAPSI量表如下所述来确定:首先使用想象的水平和竖直线将指甲分成4个四等分。然后在存在下述指甲银屑病的8个临床特点的四等分的数目(0至4)的基础上对每个指甲的所述特点进行评分,以获得0至32的NAPSI评分:凹点,白甲,甲半月中的红斑,甲板破碎,油滴(粉黄色斑)变色,甲松离,甲床角化过度和片状出血。对于指甲银屑病来说,具有红色边界的甲松离比没有红斑的甲松离更加特异。指甲银屑病的严重性使用改良的NAPSI(mNAPSI)量表来评估,所述量表考虑了每种参数的从0到3的渐变程度(0=无,1=轻度,2=中度,3=重度)。例如,对于至少一个受影响的指甲来说NAPSI评分为至少6或mNAPSI评分为至少2或3的患者,被认为具有中度至重度指甲银屑病。

[0018] 在本发明的方法、用途、组合物或治疗剂中,头皮银屑病的严重性使用银屑病头皮严重性指数(PSSI)评分和/或受影响的头皮表面积(SSA)评分来评估。PSSI是在红斑、硬结和脱屑的牵连程度和严重性的基础上对银屑病区域严重性指数(PASI)的头皮特异性改良。

SSA数值评分(0%至100%)度量了受试者的涉及银屑病的总SSA的比例的评估。PSSI \geq 15并且SSA \geq 30%的患者被认为具有中度至重度头皮银屑病。

[0019] 在本发明中,用于治疗指甲或头皮银屑病的方法是能够降低发生在指甲或头皮上的银屑病的严重程度的治疗方法。此外,在本发明中,用于指甲或头皮银屑病的治疗剂是能够降低发生在指甲或头皮上的银屑病的严重程度的治疗剂。此外,本发明的治疗方法也是能够改善发生在指甲或头皮上的银屑病的症状的治疗方法。此外,本发明的治疗剂是能够改善发生在指甲或头皮上的银屑病的症状的治疗剂。

[0020] 发生在指甲上的银屑病(指甲银屑病)的症状的改善,是指在给药本发明的IL-17RA抗原结合蛋白之后,与给药前相比NAPSI评分或mNAPSI评分的数值减小,并且优选地,在给药本发明中的IL-17RA抗原结合蛋白的组中,与给药安慰剂的组相比所述评分的数值减小。此外,所述改善是指NAPSI评分或mNAPSI评分与基线相比的变化百分数的平均值减小,并且优选地,在给药IL-17RA抗原结合蛋白的组中,与给药安慰剂的组相比NAPSI评分或mNAPSI评分与基线相比的变化百分数的平均值减小。

[0021] 此外,所述改善是指与最初给药(基线)相比NAPSI或mNAPSI评分的改善百分数的平均值的增加,并且优选地,在给药IL-17RA抗原结合蛋白的组中,与给药安慰剂的组相比,与基线相比NAPSI或mNAPSI的改善百分数的平均值增加。

[0022] 发生在头皮上的银屑病(头皮银屑病)的症状的改善,是指在给药IL-17RA抗原结合蛋白之后,相对于给药之前PSSI评分的数值减小,并且优选地,在给药IL-17RA抗原结合蛋白的组中,与给药安慰剂的组(基线)相比所述评分的数值减小。此外,所述改善是指PSSI评分与基线相比的变化百分数的平均值减小,并且优选地,在给药IL-17RA抗原结合蛋白的组中,与给药安慰剂的组相比PSSI评分与基线相比的变化百分数的平均值减小。

[0023] 此外,所述改善是指与最初给药(基线)相比PSSI的改善百分数的平均值的增加,并且优选地,在给药IL-17RA抗原结合蛋白的组中,与给药安慰剂的组相比,与基线相比PSSI的改善百分数的平均值增加。

[0024] NAPSI评分或PSSI评分与基线相比的变化百分数的平均值如下计算:

[0025] 公式1:

[0026]
$$\text{NAPSI、mNAPSI或PSSI评分与基线相比的变化百分数的平均值(\%)} = (\text{给药IL-17RA抗原结合蛋白之后的NAPSI、mNAPSI或PSSI评分} / \text{基线上的NAPSI、mNAPSI或PSSI评分} - 1) \times 100。$$

[0027] 与基线相比NAPSI、mNAPSI或PSSI的改善百分数如下计算:

[0028] 公式2:

[0029]
$$\text{与基线相比NAPSI、mNAPSI或PSSI的改善百分数(\%)} = (1 - \text{给药IL-17RA抗原结合蛋白之后的NAPSI、mNAPSI或PSSI评分} / \text{基线上的NAPSI、mNAPSI或PSSI评分}) \times 100。$$

[0030] 例如,所述基线是最初给药日。

[0031] 此外,所述改善是指PSSI-75或PSSI-100的增加,并且优选地,在给药IL-17RA抗原结合蛋白的组中,与给药安慰剂的组相比,PSSI-75或PSSI-100增加。PSSI-75或PSSI-100分别意味着实现75%或100%的PSSI改善百分数平均值的患者的百分数。

[0032] 所述给药安慰剂的组可以是任何药物,只要所述药物不含活性成分即可;然而,具体实例包括抗体制剂的溶剂等。所述给药可以是单次给药或多次给药(在后文中被描述为

“连续给药”)。

[0033] 本发明的治疗剂包括其中与基线相比NAPSI或mNAPSI的变化百分数平均值减小20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多或100%的治疗剂。此外,所述治疗剂可以包括其中在给药所述治疗剂的组中,相对于安慰剂给药组来说,与基线相比NAPSI或mNAPSI的变化百分数平均值减小30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多或100%的治疗剂。

[0034] 本发明的治疗剂包括其中与基线相比PSSI的变化百分数平均值减小30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多或100%的治疗剂。此外,所述治疗剂可以包括其中在给药所述治疗剂的组中,相对于安慰剂给药组来说,与基线相比PSSI的变化百分数平均值减小20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多或100%的治疗剂。

[0035] 本发明的治疗方法包括其中在给药所述抗体或其抗体片段的组中,与基线相比NAPSI或mNAPSI的变化百分数平均值减小20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多或100%的治疗方法。此外,所述治疗方法可以包括其中在给药所述抗体或其抗体片段的组中,相对于安慰剂给药组来说,与基线相比NAPSI或mNAPSI的变化百分数平均值减小30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多或100%的治疗方法。

[0036] 本发明的治疗方法包括其中在给药所述抗体或其抗体片段的组中,与基线相比PSSI的变化百分数平均值减小30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多或100%的治疗方法。此外,所述治疗方法可以包括其中在给药所述抗体或其抗体片段的组中,相对于安慰剂给药组来说,与基线相比PSSI的变化百分数平均值减小20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多或100%的治疗方法。

[0037] 本发明的任何治疗剂、药物或组合物可以被给药,以在给药所述抗体或其抗体片段的组中引起与基线相比NAPSI或mNAPSI的变化百分数平均值减小20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多或100%。此外,本发明的任何治疗剂、药物或组合物可以被给药,以引起在给药所述抗体或其抗体片段的组中,相对于安慰剂给药组来说,与基线相比NAPSI或mNAPSI的变化百分数平均值减小30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多或100%。

[0038] 本发明的任何治疗剂、药物或组合物可以被给药,以在给药所述抗体或其抗体片段的组中引起给药后与基线相比PSSI的变化百分数平均值减小30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多或100%。此外,本发明的任何治疗剂、药物或组合物可以被给药,以引起在给药所述抗体或其抗体片段的组中,相对于安慰剂给药组来说,与基线相比PSSI的变化百分数平均值减小20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多或100%。

[0039] 在一种实施方式中,用前述方法治疗的患者或给药本发明的治疗剂、药物或组合物的患者,在治疗前有10%或更大的身体表面积受到中度至重度斑块型银屑病影响。中度

至重度指甲银屑病包括在一个或多个指甲上NAPSI评分为至少6或mNAPSI评分为至少2或3的患者。例如,患有中度至重度银屑病的患者在指甲的至少一个四等份中存在下述临床特点中的至少两个特点:凹点,白甲,甲半月中的红斑,甲板破碎,油滴(粉黄色斑)变色,甲松离,甲床角化过度,片状出血,或者在一个或多个指甲的超过一个四等份中具有这些临床特点中的至少一个特点。中度至重度头皮银屑病包括PSSI评分为至少15和/或SSA评分为至少30%的患者。

[0040] 本发明的另一方面提供了治疗指甲银屑病的方法,所述方法包括向对于至少一个受影响的指甲来说治疗前NAPSI评分为至少6或治疗前mNAPSI评分为至少2或3的患者给药包含选自下列的人类抗体或其片段的组合物:含有包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的轻链可变结构域和包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的重链可变结构域的抗体;包含SEQ ID NO:9的全长轻链和SEQ ID NO:10的全长重链的抗体;以及含有包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链CDR2、包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的轻链CDR3、包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链CDR1、包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链CDR2和包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的重链CDR3的抗体,其中所述人类单克隆抗体特异性结合于人类IL-17受体A并抑制IL-17A与所述IL-17受体A的结合,其中所述组合物以在受影响的指甲上有效降低或维持6或更低的NAPSI评分或者3或更低的mNAPSI评分的剂量给药。

[0041] 在任一前述方法中,所述患者有约20%或更大的身体表面积受到银屑病例如斑块型银屑病影响,或者所述患者有约30%或更大的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约40%或更大的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约50%或更大的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约60%或更大的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约70%或更小的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约80%或更大的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约90%或更大的身体表面积受到银屑病影响。

[0042] 另一方面,本发明提供了用于在对于至少一个受影响的指甲来说治疗前NAPSI评分为至少6或治疗前mNAPSI评分为至少2或3的患者中治疗指甲银屑病的治疗剂、药物和组合物,所述组合物包含选自下列的抗体或其片段:含有包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的轻链可变结构域和包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的重链可变结构域的抗体;包含SEQ ID NO:9的全长轻链和SEQ ID NO:10的全长重链的抗体;以及含有包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链CDR2、包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的轻链CDR3、包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链CDR1、包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链CDR2和包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的重链CDR3的抗体,其中所述人类单克隆抗体特异性结合于人类IL-17RA,例如所述单克隆抗体是特异性结合于人类IL-17RA并抑制IL-17A与所述IL-17RA的结合的人类单克隆抗体,其中所述组合物以在受影响的指甲上有效降低和维持6或更低的NAPSI评分或者3或更低的mNAPSI评分的剂量给药。

[0043] 任一前述治疗剂、药物或组合物被用于治疗患者,所述患者有约10%至约20%的身体表面积受到银屑病例如斑块型银屑病影响,或约20%至约30%的身体表面积受到银屑病影响,或约30%至约40%的身体表面积受到银屑病影响,或约40%至约50%的身体表面积受到银屑病影响,或约50%至约60%的身体表面积受到银屑病影响,或约60%至约70%

的身体表面积受到银屑病影响,或约70%至约80%的身体表面积受到银屑病影响,或约80%至约90%的身体表面积受到银屑病影响,或约90%至约100%的身体表面积受到银屑病影响。

[0044] 本发明的另一方面提供了治疗指甲或头皮银屑病的方法,所述方法包括向少于50%的身体表面积受到银屑病例如斑块型银屑病影响的患者给药包含选自下列的抗体或其片段的组合物:含有包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的轻链可变结构域和包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的重链可变结构域的抗体;包含SEQ ID NO:9的全长轻链和SEQ ID NO:10的全长重链的抗体;以及含有包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链CDR2、包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的轻链CDR3、包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链CDR1、包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链CDR2和包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的重链CDR3的抗体,其中所述抗体特异性结合于人类IL-17RA并抑制IL-17A与所述IL-17受体A的结合。例如,所述单克隆抗体是特异性结合于人类IL-17RA并抑制IL-17A与所述IL-17RA的结合的人类单克隆抗体。例如,在这种方法中,所述患者有少于50%的身体表面积受到银屑病例如斑块型银屑病影响,或少于40%的身体表面积受到银屑病影响,或少于30%的身体表面积受到银屑病影响,或少于20%的身体表面积受到银屑病影响,或少于10%的身体表面积受到银屑病影响。

[0045] 本发明的另一方面提供了抗体或其片段用于制备用来治疗指甲或头皮银屑病的药物的用途,其中所述药物用于给药到少于50%的身体表面积受到银屑病例如斑块型银屑病影响的患者,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的轻链可变结构域和包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的重链可变结构域;包含SEQ ID NO:9的全长轻链和SEQ ID NO:10的全长重链的抗体;以及含有包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链CDR2、包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的轻链CDR3、包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链CDR1、包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链CDR2和包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的重链CDR3的抗体,其中所述抗体特异性结合于人类IL-17受体A并抑制IL-17A与所述IL-17RA的结合。这种抗体可以是抑制IL-17A与IL-17RA结合的人类单克隆抗体。例如,这种药物可以给药于患者,所述患者有少于50%的身体表面积受到银屑病例如斑块型银屑病影响,或少于40%的身体表面积受到银屑病影响,或少于30%的身体表面积受到银屑病影响,或少于20%的身体表面积受到银屑病影响,或少于10%的身体表面积受到银屑病影响,或少于7%的身体表面积受到银屑病影响,或少于5%的身体表面积受到银屑病影响,或少于2%的身体表面积受到银屑病影响。

[0046] 本发明的另一方面提供了治疗指甲或头皮银屑病的方法,所述方法包括向少于10%的身体表面积受到银屑病例如斑块型银屑病影响的患者给药包含选自下列的人类抗体或其片段的组合物:含有包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的轻链可变结构域和包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的重链可变结构域的抗体;包含SEQ ID NO:9的全长轻链和SEQ ID NO:10的全长重链的抗体;以及含有包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链CDR2、包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的轻链CDR3、包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链CDR1、包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链CDR2和包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的重链CDR3的抗体,其中所述抗体特异性结合于人类IL-17受体A。这种抗体可以是抑制IL-17A与IL-17RA结合的人类单克隆抗体。

[0047] 在一种实施方式中,用本发明的前述方法治疗或用本发明的治疗剂、药物或组合物治疗的患者有10%或更少的身体表面积受到中度至重度指甲或头皮银屑病影响。中度至重度指甲银屑病包括在一个或多个指甲上NAPSI评分为至少6或mNAPSI评分为至少3或至少2的患者。例如,患有中度至重度银屑病的患者在指甲的至少一个四等份中存在下述临床特点中的至少两个特点:凹点,白甲,甲半月中的红斑,甲板破碎,油滴(粉黄色斑)变色,甲松离,甲床角化过度,片状出血,或者在一个或多个指甲的超过一个四等份中具有这些临床特点中的至少一个特点。中度至重度头皮银屑病包括PSSI评分为至少15和/或SSA评分为至少30%的患者。

[0048] 本发明的另一方面提供了治疗指甲银屑病的方法,所述方法包括向对于至少一个受影响的指甲来说治疗前NAPSI评分为至少6或治疗前mNAPSI评分为至少3或至少2的患者给药包含选自下列的抗体或其片段的组合物:含有包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的轻链可变结构域和包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的重链可变结构域的抗体;包含SEQ ID NO:9的全长轻链和SEQ ID NO:10的全长重链的抗体;以及含有包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链CDR2、包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的轻链CDR3、包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链CDR1、包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链CDR2和包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的重链CDR3的抗体,其中所述人类单克隆抗体特异性结合于人类IL-17RA并抑制IL-17A与所述IL-17RA的结合,例如,所述单克隆抗体是特异性结合于人类IL-17RA并抑制IL-17A与所述IL-17RA结合的人类单克隆抗体,并且其中所述组合物以有效降低所述患者的指甲或头皮银屑病的严重性的剂量和频率给药。在某些实施方式中,所述患者的NAPSI评分被降低到6或更低。在另一种实施方式中,在受影响的指甲上所述患者的mNAPSI评分被降低到3或更低。在另一种实施方式中,在受影响的指甲中,所述患者的NAPSI评分被维持在6或更低,或所述患者的mNAPSI评分被维持在3或更低。

[0049] 本发明的另一方面提供了抗体或其片段用于制备用来治疗指甲银屑病的药物的用途,其中所述药物用于给药到对于至少一个受影响的指甲来说治疗前NAPSI评分为至少6或治疗前mNAPSI评分为至少3或至少2的患者,所述药物包含选自下列的抗体或其片段:含有包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的轻链可变结构域和包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的重链可变结构域的抗体;包含SEQ ID NO:9的全长轻链和SEQ ID NO:10的全长重链的抗体;以及含有包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链CDR2、包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的轻链CDR3、包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链CDR1、包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链CDR2和包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的重链CDR3的抗体,其中所述人类抗体特异性结合于人类IL-17受体A,例如,所述单克隆抗体是特异性结合于人类IL-17RA并抑制IL-17A与所述IL-17RA结合的人类单克隆抗体,并且其中所述药物以有效降低所述患者的指甲或头皮银屑病的严重性的剂量和频率给药。在某些实施方式中,所述患者的NAPSI评分被降低到6或更低。在其他实施方式中,在受影响的指甲上所述患者的mNAPSI评分被降低到3或更低。在另一种实施方式中,在受影响的指甲上所述患者的NAPSI评分被维持在6或更低,或所述患者的mNAPSI评分被维持在3或更低。

[0050] 本发明的另一方面提供了用于治疗指甲银屑病的组合物,其中所述组合物用于给药到对于至少一个受影响的指甲来说治疗前NAPSI评分为至少6或治疗前mNAPSI评分为至少3或至少2的患者,所述组合物包含选自下列的人类抗体或其片段:含有包含SEQ ID NO:7

的氨基酸序列的轻链可变结构域和包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的重链可变结构域的抗体;包含SEQ ID NO:9的全长轻链和SEQ ID NO:10的全长重链的抗体;以及含有包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链CDR2、包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的轻链CDR3、包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链CDR1、包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链CDR2和包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的重链CDR3的抗体,其中所述人类单克隆抗体特异性结合于人类IL-17受体A并抑制IL-17A与所述IL-17受体A的结合,并且其中所述组合物以有效降低所述患者的指甲或头皮银屑病的严重性的剂量和频率给药。在某些实施方式中,所述患者的NAPSI评分被降低到6或更低。在其他实施方式中,在受影响的指甲上所述患者的mNAPSI评分被降低到3或更低。在其他实施方式中,所述患者的NAPSI评分被维持在6或更低,或者所述患者的mNAPSI评分被维持在3或更低。

[0051] 在任一前述方法或任一治疗剂中,药物或组合物被给药到患有银屑病例如斑块型银屑病并有约9.75%或更少的身体表面积受到银屑病影响的患者,或者所述患者有约9.5%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约9.25%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约9%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约8.5%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约8%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约7.5%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约7%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约6.5%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约6%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约5.5%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约5%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约4.5%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约4%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约3.5%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约3%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有少于2.75%的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约2.5%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约2.5%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约2%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约1.75%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约1.5%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约1.25%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约1%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约0.9%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约0.8%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约0.7%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约0.6%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约0.5%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约0.4%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约0.3%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约0.2%或更少的身体表面积受到银屑病影响,或者所述患者有约0.1%或更少的身体表面积受到银屑病影响。

[0052] 在任一前述方法或任一治疗剂中,药物或组合物被给药到患有银屑病例如斑块型银屑病的患者,并且所述患者有约5%至约9.9%的身体表面积受到银屑病影响,或约2.5%至约9%的身体表面积受到银屑病影响,或约19%至约9%的身体表面积受到银屑病影响,或约4%至约8%的身体表面积受到银屑病影响,或约2%至约8%的身体表面积受到银屑病影响。

影响,或约1%至约8%的身体表面积受到银屑病影响,或约3%至约7%的身体表面积受到银屑病影响,或约2%至约7%的身体表面积受到银屑病影响,或约1%至约7%的身体表面积受到银屑病影响,或约2%至约6%的身体表面积受到银屑病影响,或约1%至约6%的身体表面积受到银屑病影响,或约0.5%至约6%的身体表面积受到银屑病影响,或约1%至约5%的身体表面积受到银屑病影响,或约0.75%至约5%的身体表面积受到银屑病影响,或约0.5%至约5%的身体表面积受到银屑病影响,或约1%至约4%的身体表面积受到银屑病影响,或0.75%至约4%的身体表面积受到银屑病影响,或约0.5%至约4%的身体表面积受到银屑病影响,或约0.25%至约4%的身体表面积受到银屑病影响,或0.5%至约2%的身体表面积受到银屑病影响,或约0.25%至约2%的身体表面积受到银屑病影响,或约0.5%至约1%的身体表面积受到银屑病影响。

[0053] 本发明的另一方面提供了治疗头皮银屑病的方法,所述方法包括向治疗前PSSI评分为至少15或至少10或至少5或治疗前SSA评分为至少30%或至少20%或至少10%的患者给药包含选自下列的抗体或其片段的组合物:含有包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的轻链可变结构域和包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的重链可变结构域的抗体;包含SEQ ID NO:9的全长轻链和SEQ ID NO:10的全长重链的抗体;以及含有包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链CDR2、包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的轻链CDR3、包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链CDR1、包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链CDR2和包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的重链CDR3的抗体,其中所述抗体特异性结合于人类IL-17RA。所述抗体或其片段可以是抑制IL-17A与所述IL-17受体A结合的人类单克隆抗体。在某些实施方式中,所述患者的PSSI评分被降低到14或更低。在另一种实施方式中,所述患者的PSSI评分被维持在14或更低。在另一种实施方式中,所述患者的SSA被降低到25%或更低。在另一种实施方式中,所述患者的SSA被维持在25%或更低。

[0054] 本发明的另一方面提供了抗体或其片段用于制备用来治疗头皮银屑病的药物的用途,其中所述药物用于给药到治疗前PSSI评分为至少15或至少10或至少5或治疗前SSA评分为至少30%或至少20%或至少10%的患者,并且所述抗体或其片段选自:含有包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的轻链可变结构域和包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的重链可变结构域的抗体;包含SEQ ID NO:9的全长轻链和SEQ ID NO:10的全长重链的抗体;以及含有包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链CDR2、包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的轻链CDR3、包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链CDR1、包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链CDR2和包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的重链CDR3的抗体,其中所述抗体特异性结合于人类IL-17RA。所述抗体或其片段可以是抑制IL-17A与所述IL-17受体A结合的人类单克隆抗体。在某些实施方式中,所述患者的PSSI评分被降低到14或更低。在另一种实施方式中,所述患者的PSSI评分被维持在14或更低。在另一种实施方式中,所述患者的SSA被降低到25%或更低。在另一种实施方式中,所述患者的SSA被维持在25%或更低。

[0055] 本发明的另一方面提供了用于治疗头皮银屑病的组合物,其中所述组合物用于给药到治疗前PSSI评分为至少15或至少10或至少5或治疗前SSA评分为至少30%或至少20%或至少10%的患者,并且所述抗体或其片段选自:含有包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的轻链可变结构域和包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的重链可变结构域的抗体;包含SEQ ID

NO:9的全长轻链和SEQ ID NO:10的全长重链的抗体;以及含有包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链CDR2、包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的轻链CDR3、包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链CDR1、包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链CDR2和包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的重链CDR3的抗体,其中所述抗体特异性结合于人类IL-17RA。所述抗体或其片段可以是抑制IL-17A与所述IL-17受体A结合的人类单克隆抗体。在某些实施方式中,所述患者的PSSI评分被降低到14或更低。在另一种实施方式中,所述患者的PSSI评分被维持在14或更低。在另一种实施方式中,所述患者的SSA被降低到25%或更低。

[0056] 例如,前述方法包括给药一定剂量的任一治疗剂、药物或组合物,其包含一定剂量的所述抗体或其片段,所述剂量有效地降低和维持14或更低的PSSI评分,或13或更低的PSSI评分,或12或更低的PSSI评分,10或更低的PSSI评分,9或更低的PSSI评分,8或更低的PSSI评分,7或更低的PSSI评分,6或更低的PSSI评分,5或更低的PSSI评分,4或更低的PSSI评分,3或更低的PSSI评分,2或更低的PSSI评分,1或更低的PSSI评分。任一前述方法的抗体或其片段的剂量产生12至14范围内的PSSI评分,或10至14范围内的PSSI评分,或8至14范围内的PSSI评分,或6至14范围内的PSSI评分,或4至14范围内的PSSI评分,或2至14范围内的PSSI评分,或10至12范围内的PSSI评分,或8至12范围内的PSSI评分,或6至12范围内的PSSI评分,或4至12范围内的PSSI评分,或2至12范围内的PSSI评分,或8至10范围内的PSSI评分,或6至10范围内的PSSI评分,或4至10范围内的PSSI评分,或2至10范围内的PSSI评分,或6至8范围内的PSSI评分,或4至8范围内的PSSI评分,或2至8范围内的PSSI评分,或4至6范围内的PSSI评分,或2至6范围内的PSSI评分,或2至4范围内的PSSI评分。

[0057] 在另一种实施方式中,前述方法包括给药一定剂量的任一治疗剂、药物或组合物,其包含一定剂量的所述抗体或其片段,所述剂量有效地降低或维持25%或更低的SSA评分,或20%或更低的SSA评分,或15%或更低的SSA评分,或10%或更低的SSA评分,或5%或更低的SSA评分,或2%或更低的SSA评分。任一前述方法的抗体或其片段的剂量产生20%至30%范围内的SSA评分,或15%至30%范围内的SSA评分,或10%至30%范围内的SSA评分,或20%至25%范围内的SSA评分,或15%至25%范围内的SSA评分,或10%至25%范围内的SSA评分,或5%至25%范围内的SSA评分,或15%至20%范围内的SSA评分,或10%至20%范围内的SSA评分,或5%至20%范围内的SSA评分,或12%至15%范围内的SSA评分,或10%至15%范围内的SSA评分,或5%至15%范围内的SSA评分,或2%至15%范围内的SSA评分,或7%至10%范围内的SSA评分,或5%至10%范围内的SSA评分,或2%至10%范围内的SSA评分,或5%至7%范围内的SSA评分,或2%至7%范围内的SSA评分,或2%至5%范围内的SSA评分。

[0058] 在任一前述方法中,将所述抗原结合蛋白例如抗体或其片段通过皮下注射例如皮下自动注射、病灶内注射、表面(topical)给药或通过静脉内注射或输注的系统性给药,给药到需要的患者。所述抗原结合蛋白可以单独地或与另一种用于指甲或头皮银屑病的治疗相组合给药。

[0059] 任一前述治疗剂、药物或组合物通过皮下注射例如皮下自动注射、病灶内注射、表面给药或通过静脉内注射或输注的系统性给药,给药到需要的患者。所述治疗剂、药物或组合物可以单独地或与另一种用于指甲或头皮银屑病的治疗相组合给药。

[0060] 在任一前述方法中,所述抗体或其片段与第二治疗一起给药。此外,任一前述治疗剂、药物和组合物与第二治疗一起给药。所述第二治疗在包含所述抗体或其片段的所述组合物给药之前、同时或之后给药。

[0061] 在一种实施方式中,所述第二治疗是表面治疗,例如氟尿嘧啶、地蒽酚、他扎罗汀、环孢菌素、钙调神经磷酸酶抑制剂、去炎松、醋酸氟轻松、表面用类固醇药物、维生素D₃、维生素D₃类似物、倍他米松二丙酸酯、倍他米松戊酸酯、钙泊三醇、氯倍他索、XAMIOl和DAIVOBET、煤焦油、脉、皮质类固醇、类维生素A(retinoids)、蒽林(anthralin)、表面用甲氨蝶呤、角质剥脱剂(keratolytics)、水杨酸、托法替尼(tofacitinab)、阿普斯特(apremilast)、表面用JAK抑制剂及其组合。

[0062] 在一种实施方式中,所述第二治疗是系统性治疗,例如类维生素A、阿曲汀环孢菌素、甲氨蝶呤、阿普斯特、托法替尼、口服JAK抑制剂、口服PI3激酶抑制剂、口服MAP激酶抑制剂、Fumaderm、延胡索酸酯、延胡索酸二甲酯、柳氮磺胺吡啶、来氟米特、钙调神经磷酸酶抑制剂、咪唑硫嘌呤、硫鸟嘌呤、羟基脲、羟基喹、柳氮磺胺吡啶和抗真菌剂及其组合。所述第二治疗也是生物制剂例如拮抗剂,如特异性针对TNF、IL-17、IL-12/23或IL-23的抗体或嵌合蛋白,例如英夫利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)、依那西普(etanercept)、阿法西普(alefacept)、优特克诺单抗(ustekinumab)、ixekizumab、secukinumab、guselkumab及其组合。

[0063] 在另一种实施方式中,所述第二治疗是曲安奈德光化学疗法、激光疗法、准分子激光、口服/表面用补骨脂素并伴有UVA(PUVA)、脉冲染料激光、放射疗法、浅表层放射疗法、电子束疗法、跨界射线疗法(Grenz ray therapy)、皮刀剃除(dermatome shaving)、芦荟提取物、窄带U疗法、UV疗法及其组合。

[0064] 任一所述第二治疗可以组合,例如表面疗法与一种或多种系统性疗法组合,或表面治疗与曲安奈德光化学疗法、激光疗法、准分子激光、口服/表面用补骨脂素并伴有UVA(PUVA)、脉冲染料激光、放射疗法、浅表层放射疗法、电子束疗法、跨界射线疗法、皮刀剃除、芦荟提取物、UV疗法中的一者或多者组合,或系统性治疗与曲安奈德光化学疗法、激光疗法、口服/表面用补骨脂素并伴有UVA(PUVA)、脉冲染料激光、放射疗法、浅表层放射疗法、电子束疗法、跨界射线疗法、皮刀剃除、芦荟提取物、窄带U疗法和UV疗法中的一者或多者及其组合相组合。

[0065] 在本发明的任一方法、药物、组合物或治疗剂中,被给药的抗体选自:a.人类抗体;b.人源化抗体;c.嵌合抗体;d.单克隆抗体;e.抗原结合性抗体片段;f.单链抗体;g.双体抗体(diabody);h.三体抗体(triobody);i.四体抗体(tetrabody);j.Fab片段;k.F(ab')₂片段;l.IgD抗体;m.IgE抗体;n.IgM抗体;o.IgG1抗体;p.IgG2抗体;q.IgG3抗体;和r.IgG4抗体。在本发明的任一方法中,所述抗体是人类IgG2单克隆抗体。

[0066] 在本发明的任一方法、药物、组合物或治疗剂中,被给药的组合物是药物组合物,并且所述药物组合物还包含可药用稀释剂。具体来说,所述药物组合物包含下述制剂:其是谷氨酸缓冲剂和浓度为100至150mg/ml的IL-17RA抗原结合蛋白的水性溶液,并且其中:a)所述谷氨酸缓冲剂的谷氨酸浓度为5-30mM±0.2mM;b)所述谷氨酸缓冲剂的pH为4.5-5.2±0.2;c)所述制剂还包含2-4%脯氨酸(w/v)和0.005-0.02%(w/v)聚山梨醇酯20。这种制剂具有275至325osm的摩尔渗透压浓度,并在25℃下具有5至7cP的粘度。

[0067] 附图简述

[0068] 图1提供了实施例1中所描述的临床研究的总体方案。

[0069] 图2提供了在研究受试者中每两周测量的PSSI-75.y-轴表示响应者的百分数。

[0070] 图3提供了在研究受试者中每两周测量的PSSI-100.y-轴表示响应者的百分数。

[0071] 图4提供了与基线相比PSSI的改善百分数.y-轴表示响应者的百分数。

[0072] 图5提供了在实施例1中研究的诱导期中,治疗组的NAPSI评分.y-轴提供了观察到的NAPSI评分。

[0073] 图6提供了在直至第52周的诱导期中,治疗组的非重新随机化的受试者的NAPSI评分.y-轴提供了观察到的NAPSI评分。

[0074] 图7提供了在实施例2中描述的II期研究中测量到的与基线相比NAPSI评分的变化百分数平均值(图A)和与基线相比PSSI的变化百分数平均值。水平轴示出了从Brodalumab或安慰剂的初始给药起的周数。

[0075] 发明详述

[0076] 本文中使用的段落标题仅用于组织目的,不应被解释为限制所描述的主题内容。

[0077] 对于重组DNA、寡核苷酸合成、组织培养和转化、蛋白质纯化等,使用标准技术。酶反应和纯化技术按照制造商的说明书或如本领域中所常用或如本文中所描述来进行。下面的程序和技术通常按照本领域中公知的和整个本说明书中引用和讨论的各种通用和更具体的参考文献中所描述的常规方法来进行。参见例如Sambrook等,2001,《分子克隆实验指南》(Molecular Cloning:A Laboratory Manual)第三版,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.,所述文献为任何目的通过参考并入本文。除非提供具体定义,否则本文中描述的与分析化学、有机化学和药物与制药化学相关联使用的命名法及其实验室程序和技术,是本领域中公知和常用的那些。对于化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送以及患者治疗来说,使用标准技术。

[0078] IL-17A、IL-17F和IL-17RA

[0079] IL-17A和IL-17F的生物活性依赖于IL-17RA。本文中使用的“IL-17受体A”或“IL-17RA”(在本文中可互换使用,与IL-17受体和IL-17R同样是指同一受体)意指细胞表面受体和受体复合物(例如但不限于IL-17RA-IL-17RC复合物和IL-17RA-IL-17RB)。不受一种特定理论限制,已知不同的IL-17RA受体复合物结合一种或多种配体:IL-17A,IL-17F,IL-17A/F和IL-17C,结果启动细胞内的信号传导途径。IL-17RA蛋白还包括变体。IL-17RA蛋白还包括片段,例如不具有全部或部分跨膜和/或细胞内结构域的细胞外结构域,以及所述细胞外结构域的片段。IL-17RA的克隆、表征和制备描述在例如美国专利号6,072,033中,所述专利整体通过参考并入本文。人类IL-17RA的氨基酸序列示出在SEQ ID NO:13中。可用于本发明的方法的可溶形式的huIL-17RA包括细胞外结构域或缺少信号肽的成熟形式,或细胞外结构域的保留了结合IL-17A和/或IL-17F的能力或IL-17A和/或IL-17F的异聚体形式的片段。其他形式的IL-17RA包括至少与美国专利号6,072,033中所描述的SEQ ID NO:13的本源IL-17RA具有70%至99%之间的同源性的突变蛋白质和变体,只要所述IL-17RA保留了结合IL-17A和/或IL-17F的能力或IL-17A和/或IL-17F的异聚体形式即可。术语“IL-17RA”还包括IL-17RA氨基酸序列的翻译后修饰。翻译后修饰包括但不限于N-和O-连接的糖基化。

[0080] IL-17RA抗原结合蛋白

[0081] 本发明还提供了治疗头皮和指甲银屑病的方法,所述方法包括给药特异性结合IL-17RA的抗原结合蛋白。本发明的方法包括给药美国专利号7,767,206中描述的IL-17RA抗原结合蛋白,所述专利整体通过参考并入本文。

[0082] 在特定情况下,本发明提供了治疗头皮和指甲银屑病的方法,所述方法包括给药含有包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的轻链和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的重链的抗体,或给药包含由SEQ ID NO:11的核苷酸序列编码的轻链和由SEQ ID NO:12的核苷酸序列编码的重链的抗体。这种抗体被详细描述在美国专利号7,767,206中,所述专利整体通过参考并入本文。这种抗体也被称为brodalumab。

[0083] 例如,本发明的方法包括给药特异性结合IL-17RA的抗体,并且所述抗体包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的轻链CDR1、具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链CDR2、具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的轻链CDR3和具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链CDR1、具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链CDR2和具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的重链CDR3,及其片段、衍生物、突变蛋白质和变体。

[0084] 例如,抗原结合蛋白的实施方式包含将IL-17RA与有需要的受试者特异性结合的肽和/或多肽(其任选地包括翻译后修饰)。抗原结合蛋白的实施方式包含如本文中各种定义的特异性结合IL-17RA的抗体及其片段。本发明的情况包括特异性结合到IL-17RA并具有拮抗活性的抗体。在本发明中,拮抗活性可以是任何活性,只要所述活性抑制IL-17RA的生物响应即可,而不论IL-17RA与所述受体的配体之间的结合是否被抑制。生物响应的具体实例包括表达IL-17RA的细胞的增殖、浸润和迁移、从表达IL-17RA的细胞产生细胞因子等。本发明的情况包括特异性结合到人类IL-17RA并抑制IL-17A和/或IL-17F结合和激活IL-17RA、或IL-17RA与IL-17RC的异聚体复合物的抗体。在整个本说明书中,当指称抑制IL-17A和/或IL-17F时,应该理解这也包括抑制IL-17A与IL-17F的异聚体。本发明的情况包括特异性结合到人类IL-17RA并部分或完全抑制IL-17RA形成均聚或异聚的功能性受体复合物例如但不限于IL-17RA-IL-17RC复合物的抗体。本发明的情况包括特异性结合到人类IL-17RA并部分或完全抑制IL-17RA形成均聚或异聚的功能性受体复合物例如但不限于IL-17RA/IL-17RC复合物,并且不必定抑制IL-17A和/或IL-17F或IL-17A/IL-17F异聚体结合到IL-17RA或IL-17RA异聚受体复合物的抗体。

[0085] 本发明的抗原结合蛋白特异性结合到IL-17RA。当在本文中使用“特异性结合”意味着抗原结合蛋白偏好性地结合IL-17RA超过其他蛋白质。在某些实施方式中,“特异性结合”意味着IL-17RA抗原结合蛋白对IL-17RA具有比对其他蛋白质更高的亲和性。例如,平衡解离常数为 $<10^{-7}$ 至 10^{-11} M或 $<10^{-8}$ 至 $<10^{-10}$ M或 $<10^{-9}$ 至 $<10^{-10}$ M。

[0086] 应该理解,当指称本文中描述的IL-17RA抗体的各种不同实施方式时,它也涵盖其IL-17RA结合片段。IL-17RA结合片段包含本文中描述的保留了特异性结合到IL-17RA的能力的任何抗体片段或结构域。所述IL-17RA结合片段处于本文中描述的任何支架中。正如本说明书中描述的,所述IL-17RA结合片段还具有抑制IL-17RA的活化的能力。

[0087] 在另一种变化形式中,所述抗原结合蛋白包含A)重链氨基酸序列,其包含SEQ ID NO:4-6任一者的H-CDR1、H-CDR2和H-CDR3,以及B)轻链氨基酸序列,其包含SEQ ID NO:1-3任一者的L-CDR1、L-CDR2和L-CDR3。在另一种变化形式中,所述抗原结合蛋白包含与选自SEQ ID NO:4-6的重链氨基酸序列或选自SEQ ID NO:1-3的轻链氨基酸序列至少80%、

81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致的氨基酸序列。

[0088] 在另一种实施方式中,本发明提供了特异性结合IL-17RA的抗原结合蛋白,其中所述抗原结合蛋白包含与下列CDR序列相差不超过总共1、2、3、4、5或6个氨基酸添加、置换和/或缺失的轻链CDR1、CDR2、CDR3和重链CDR1、CDR2和CDR3:抗体AM-14的轻链CDR1 (SEQ ID NO:1), CDR2 (SEQ ID NO:2), CDR3 (SEQ ID NO:3) 和重链CDR1 (SEQ ID NO:4), CDR2 (SEQ ID NO:5), CDR3 (SEQ ID NO:5); 及其片段、衍生物、突变蛋白质和变体。

[0089] 在另一种实施方式中,所述轻链可变结构域包含由在适度严紧条件下与SEQ ID NO:11的轻链多核苷酸序列的互补体杂交的多核苷酸所编码的氨基酸序列。

[0090] 在另一种实施方式中,所述重链可变结构域包含由在适度严紧或严紧条件下与SEQ ID NO:12的重链多核苷酸序列的互补体杂交的多核苷酸所编码的氨基酸序列。

[0091] 因此,在各种不同实施方式中,本发明的抗原结合蛋白包含传统抗体的支架,分别包括人类和单克隆抗体、双特异性抗体、双体抗体、微型抗体、结构域抗体、合成的抗体(在本文中有时被称为“抗体模拟物”)、嵌合抗体、抗体融合体(有时被称为“抗体偶联物”)及其各自的片段。上面描述的CDR和CDR的组合被嫁接到下述任一支架中。

[0092] 当在本文中使用时,术语“抗体”是指本文中各种各样描述的包含一条或多条特异性结合于抗原的多肽链的各种不同形式的单体或多聚体蛋白质。在某些实施方式中,抗体通过重组DNA技术来生产。在其他实施方式中,抗体通过天然存在的抗体的酶或化学切割来生产。在另一种情况下,抗体选自:a) 人类抗体;b) 人源化抗体;c) 嵌合抗体;d) 单克隆抗体;e) 多克隆抗体;f) 重组抗体;g) 抗原结合性抗体片段;h) 单链抗体;i) 双体抗体;j) 三体抗体;k) 四体抗体;l) Fab片段;m) F(ab')₂片段;n) IgD抗体;o) IgE抗体;p) IgM抗体;q) IgA抗体;r) IgG1抗体;s) IgG2抗体;t) IgG3抗体;和u) IgG4抗体。

[0093] “人源化抗体”一般是指已将可变结构域构架区更换为在人类抗体中存在的序列的非人类抗体。通常,在人源化抗体中,除了CDR的整个抗体由人类来源的多核苷酸编码,或者除了其CDR中之外与这样的抗体一致。将其中一些或所有CDR由源自于非人类生物体的核酸编码的CDR嫁接到人类抗体可变区的β-片层构架中以产生抗体,所述抗体的特异性由被嫁接的CDR决定。这些抗体的产生描述在例如WO 92/11018, Jones, 1986, Nature 321:522-525, Verhoeyen等, 1988, Science 239:1534-1536中。人源化抗体也可以使用具有遗传工程改造的免疫系统的小鼠来产生。Roque等, 2004, Biotechnol. Prog. 20:639-654。在本发明中,鉴定到的CDR是人类的,因此在这种背景中人源化和嵌合抗体两者都包括一些非人类CDR;例如,产生了包含CDRH3和CDRL3区、并且一个或多个其他CDR区具有不同的特殊起源的人源化抗体。

[0094] 在一种实施方式中,所述IL-17RA抗原结合蛋白是多特异性抗体,尤其是双特异性抗体,有时也被称为“二体抗体”。它们是结合到两个(或更多个)不同抗原的抗体。二体抗体可以以本领域中已知的各种不同方式来制造(Holliger和Winter, 1993, Current Opinion Biotechnol. 4:446-449), 例如化学制备或从杂交瘤制备。

[0095] 在一种实施方式中,所述IL-17RA抗原结合蛋白是微型抗体。微型抗体是最小化的抗体样蛋白质,其包含连接到CH3结构域的scFv。Hu等, 1996, Cancer Res. 56:3055-3061。

[0096] 在一种实施方式中,所述IL-17RA抗原结合蛋白是抗体片段,其是本文中概括的任

何抗体的保留了对IL-17RA的结合特异性的片段。在各种不同实施方式中,所述抗体结合蛋白包括但不限于F(ab)、F(ab')、F(ab')₂、Fv或单链Fv片段。最小程度上,本文中意指的抗体包含特异性结合到IL-17RA并包含全部或部分轻链或重链可变区例如一个或多个CDR的多肽。

[0097] 结合IL-17RA的抗体片段的其他实例包括但不限于(i)由VL、VH、CL和CH1结构域构成的Fab片段;(ii)由VH和CH1结构域构成的Fd片段;(iii)由单种抗体的VL和VH结构域构成的Fv片段;(iv)由单种可变区构成的dAb片段(Ward等,1989,Nature 341:544-546);(v)分离的CDR区;(vi)F(ab')₂片段,一种包含两个相连的Fab片段的二价片段;(vii)单链Fv分子(scFv),其中VH结构域和VL结构域通过肽连接物相连,所述肽连接物允许这两个结构域缔合以形成抗原结合位点(Bird等,1988,Science 242:423-426;Huston等,1988,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.85:5879-5883);(viii)双特异性单链Fv二聚体(PCT/US92/09965);以及(ix)“二体抗体”或“三体抗体”,其是通过基因融合构造的多价或多特异性片段(Tomlinson等,2000,Methods Enzymol.326:461-479;W094/13804;Holliger等,1993,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.90:6444-6448)。所述抗体片段被修饰。例如,通过掺入连接VH与VL结构域的二硫桥使所述分子稳定(Reiter等,1996,Nature Biotech.14:1239-1245)。本发明的情况包括其中这些片段的非CDR组分是人类序列的实施方式。

[0098] 在一种实施方式中,所述IL-17RA抗原结合蛋白是完全人类抗体。在这种实施方式中,正如上面概述的,具体结构包含所描绘的包含CDR区的完整重链和轻链。其他实施方式利用本发明的一个或多个CDR,并且其他CDR、构架区、J和D区、恒定区等,来自于其他人类抗体。例如,本发明的CDR可以代替任何数量的人类抗体、特别是商业上重要的抗体的CDR。

[0099] 单链抗体通过将重链和轻链可变结构域(Fv区)片段经氨基酸桥(短的肽连接物)相连以产生单一多肽链来形成。这种单链Fv(scFv)已通过将编码肽连接物的DNA融合在编码两个可变结构域多肽(VL和VH)的DNA之间来制备。取决于两个可变结构域之间的柔性连接物的长度,得到的多肽可以靠自身折叠回去以形成结合抗原的单体,或者它们可以形成多聚体(例如二聚体、三聚体或四聚体)(Kortt等,1997,Prot.Eng.10:423;Kortt等,2001,Biomol.Eng.18:95-108)。通过将不同的包含VL和VH的多肽组合,人们可以形成结合到不同表位的多聚体scFv(Kriangkum等,2001,Biomol.Eng.18:31-40)。为生产单链抗体开发的技术包括在下述文献中描述的技术:美国专利号4,946,778;Bird,1988,Science 242:423;Huston等,1988,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879;Ward等,1989;Nature 334:544;de Graaf等,2002,Methods Mol Biol.178:379-87。

[0100] 当在本文中使用时,“蛋白质”意指至少两个共价附连的氨基酸,其包括蛋白质、多肽、寡肽和肽。在某些实施方式中,所述两个或更多个共价附连的氨基酸通过肽键附连。所述蛋白质由天然存在的氨基酸和肽键构成,例如当所述蛋白质如下所概括的使用表达系统和宿主细胞重组制造时。或者,所述蛋白质包括合成的氨基酸(例如高苯丙氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸和正亮氨酸)或肽模拟结构,即“肽或蛋白质类似物”例如类肽(参见Simon等,1992,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.89:9367,通过参考并入本文),其可以耐受蛋白酶或其他生理和/或储存条件。特别是当通过本领域中公知的常规方法体外合成所述抗原结合蛋白时,掺入这种合成的氨基酸。此外,可以使用肽模拟物、合成和天然存在的残基/结构的任何组合。“氨基酸”也包括亚氨基酸残基例如脯氨酸和羟脯氨酸。氨基酸“R基团”或“侧链”是(L)-或

(S)-构型的。在特定实施方式中,所述氨基酸采取(L)-或(S)-构型。

[0101] 在某些情况下,本发明提供了结合IL-17RA、在某些实施方式中重组人类IL-17RA或其部分的重组抗原结合蛋白。在这种背景中。“重组蛋白”是使用本领域中已知的任何技术和方法,使用重组技术,即通过本文中所描述的重组核酸的表达来制造的蛋白。用于生产重组蛋白的方法和技术在本领域中是公知的。本发明的实施方式包括结合野生型IL-17RA及其变体的重组抗原结合蛋白。

[0102] IL-17RA抗原结合蛋白用于诊断和治疗目的

[0103] 本发明的IL-17RA抗原结合蛋白被用于预防或治疗与IL-17A和/或IL-17F活性相关的疾病或病症。例如,本发明的IL-17RA抗原结合结构域被用于预防和治疗头皮和/或指甲银屑病。

[0104] 本发明的特异性结合到IL-17RA的抗原结合蛋白例如抗体及其片段,可用于在需要的患者中治疗头皮或指甲银屑病。本发明的特异性结合到IL-17A的抗原结合蛋白例如抗体及其片段可以通过静脉内注射或输注、皮下注射例如皮下自动注射、病灶内注射或表面给药进行系统性给药。所述抗原结合蛋白可以单独地或与用于指甲或头皮银屑病的另一种治疗组合给药。

[0105] 在整个本说明书中描述的IL-17RA抗原结合蛋白的所有方面可用于制备用来治疗本文中描述的头皮或指甲银屑病的药物。此外,本发明的IL-17RA抗原结合蛋白被用于抑制IL-17RA与其配体例如IL-17A和/或IL-17F或结合IL-17RA或包含IL-17RA和IL-17RC的异源复合物的任何其他IL-17配体家族成员形成复合物,从而调节细胞或组织中IL-17RA的生物活性。因此,结合到IL-17RA的抗原结合蛋白可以调节和/或抑制与其他结合化合物的相互作用,并因此可能在改善头皮或指甲银屑病中具有治疗用途。在特定实施方式中,IL-17RA抗原结合蛋白可以抑制IL-17A和/或IL-17F和/或IL-17A/F结合IL-17RA,这可能导致IL-17RA诱导的信号传导级联的破坏。

[0106] 用于指甲银屑病的表面治疗包括氟尿嘧啶、地蒽酚、蒽林、他扎罗汀、环孢菌素、钙调神经磷酸酶抑制剂、去炎松、醋酸氟轻松、表面用类固醇药物、皮质类固醇、维生素D₃、维生素D₃类似物例如倍他米松二丙酸酯、倍他米松戊酸酯、钙泊三醇(例如DAIVOBET)、氯倍他索、组合疗法例如XAMIOL(倍他米松二丙酸酯和钙泊三醇凝胶)及其组合。

[0107] 用于指甲银屑病的系统性治疗包括系统治疗如类维生素A、阿曲汀环孢菌素、抗真菌剂、甲氨蝶呤以及生物制剂疗法例如拮抗剂,如特异性针对TNF、IL-17、IL-12/23或IL-23的抗体或嵌合蛋白,例如英夫利昔单抗、阿达木单抗、依那西普、阿法西普和优特克诺单抗及其组合。

[0108] 用于指甲银屑病的其他类型的治疗包括曲安奈德光化学疗法、窄带光疗法、使用UVA的光化学疗法、光敏剂补骨脂素和UVA(PUVA)、激光疗法、脉冲染料激光、放射疗法、浅表层放射疗法、电子束疗法和跨界射线疗法及其组合。

[0109] 用于头皮银屑病的表面治疗包括皮质类固醇例如氢化可的松、氯倍他松、去炎松、倍他米松戊酸酯、倍他米松二丙酸酯、去氯地塞米松、水杨酸、煤焦油、吡硫锌、抗真菌剂、地蒽酚、抗霉物质、维生素D₃、维生素D₃类似物、脲、类维生素A、蒽林、表面用甲氨蝶呤和角质剥脱剂及其组合。

[0110] 用于头皮银屑病的系统治疗包括甲氨蝶呤、环孢菌素、阿曲汀和生物制剂疗法例

如拮抗剂如特异性针对TNF、IL-17、IL-12/23或IL-23的抗体或嵌合蛋白,例如英夫利昔单抗、阿达木单抗、依那西普和阿法西普及其组合。

[0111] 用于头皮银屑病的其他类型的治疗包括光化学疗法、光敏剂补骨脂素(PUVA)、电子束疗法和跨界射线疗法、皮刀剃除、芦荟提取物和UV疗法及其组合。

[0112] 头皮或指甲银屑病的治疗包括与使用一种或多种本文中提供的抗原结合蛋白的治疗相组合(治疗前、治疗后或同时治疗)使用用于控制疼痛和炎症的表面治疗用一线药物或其他药物。这些药物被分类为非甾类消炎药(NSAID)。二级治疗包括皮质类固醇、慢作用抗风湿药(SAARD)或疾病改善(DM)药物。关于下述化合物的信息可以在《默克诊断和治疗手册》(The Merck Manual of Diagnosis and Therapy)第十六版,Merck,Sharp&Dohme Research Laboratories,Merck&Co.,Rahway,N.J.(1992)和《用药计划》(Pharmaprojects),PJB Publications Ltd.中找到。

[0113] 本文中描述的抗原结合蛋白与用于治疗或预防头皮或指甲银屑病的一种或多种TNF抑制剂相组合(治疗前、治疗后或同时治疗)使用,所述TNF抑制剂例如但不限于所有形式的可溶性TNF受体包括依那西普(例如**ENBREL®**),以及所有形式的单体或多聚体p75和/或p55TNF受体分子及其片段;抗人类TNF抗体,例如但不限于英夫利昔单抗(例如**REMICADE®**)和D2E7(例如**HUMIRA®**)等。这些TNF抑制剂包括阻断TNF的体内合成或细胞外释放的化合物和蛋白质。在特定实施方式中,本发明涉及与任何一种或多种下述TNF抑制剂相组合(治疗前、治疗后或同时治疗)使用IL-17RA抗原结合蛋白:TNF结合蛋白(本文中所定义的I型可溶性TNF受体和II型可溶性TNF受体(“sTNFR”)),抗TNF抗体,粒细胞集落刺激因子;沙利度胺;BN 50730;替尼达普;E 5531;tiapafant PCA 4248;尼美舒利;**PANAVIR®**(普罗布考);咯利普兰;RP 73401;T肽;MDL 201,449A;(1R,3S)-顺式-1-[9-(2,6-二氨基嘌呤基)]-3-羟基-4-环戊烯盐酸盐;(1R,3S)-反式-1-(9-(2,6-二氨基)嘌呤]-3-乙酰氧环戊烷;(1R,3R)-反式-1-[9-腺嘌呤基]-3-叠氮基环戊烷盐酸盐和(1R,3R)-反式-1-(6-羟基-嘌呤-9-基)-3-叠氮基环戊烷。TNF结合蛋白已在本领域中公开(EP 308 378,EP 422 339,GB 2 218 101,EP 393 438,W0 90/13575,EP 398 327,EP 412 486,W0 91/03553,EP 418 014,JP 127,800/1991,EP 433 900,美国专利号5,136,021,GB 2 246 569,EP 464 533,W0 92/01002,W0 92/13095,W0 92/16221,EP 512 528,EP 526 905,W0 93/07863,EP568 928,W0 93/21946,W0 93/19777,EP 417 563,W0 94/06476和PCT国际申请号PCT/US 97/12244)。

[0114] 例如,EP 393 438和EP 422 339教导了被合称为“sTNFR”的I型可溶性TNF受体(也被称为“sTNFR-I”或“30kDa TNF抑制剂”)和II型可溶性TNF受体(也被称为“sTNFR-II”或“40kDa TNF抑制剂”)及其修饰的形式(例如片段、功能性衍生物和变体)的氨基酸和核酸序列。EP 393 438和EP 422 339还教导了用于分离负责编码所述抑制剂的基因、将所述基因克隆到适合的载体和细胞类型中以及表达所述基因以生产所述抑制剂的方法。另外,也已公开了sTNFR-I和sTNFR-II的多价形式(即包含超过一个活性组成部分的分子)。在一种实施方式中,所述多价形式通过将至少一个TNF抑制剂与另一个组成部分用任何临床上可接受的连接物例如聚乙二醇进行化学偶联(W0 92/16221和W0 95/34326)、通过肽连接物(Neve等,(1996),Cytokine,8(5):365-370)、通过化学偶联到生物素然后结合到亲和素(W0 91/03553)以及最后通过合并嵌合抗体分子(美国专利5,116,964,W0 89/09622,W0 91/

16437和EP 315062),来构建。

[0115] 本文中描述的抗原结合蛋白与所有形式的CD28抑制剂例如但不限于阿巴西普(例如ORENCIA®)相组合使用。

[0116] 本文中描述的抗原结合蛋白与所有形式的IL-6和/或IL-6受体抑制剂例如但不限于托珠单抗(tocilizumab)(例如ACTEMRA®)相组合使用。

[0117] 本文中描述的抗原结合蛋白与所有形式的IL-23和/或IL-12例如优特克诺单抗(STELARA)和guselkumab相组合使用。

[0118] 本文中描述的抗原结合蛋白与其他IL-17RA抑制剂例如secukinumab和ixekizumab相组合使用。

[0119] 本文中描述的抗原结合蛋白与结合和/或抑制IL-17RA或IL-17活性的小分子或结合和/或抑制其他促炎性细胞因子的活性的小分子相组合使用。这些小分子的实例包括人类IL-17A的合成的小分子大环拮抗剂,例如在Livingston等,“人类IL17A的合成的小分子大环拮抗剂的鉴定和表征”(Identification and Characterization of Synthetic Small Molecule Macrocyclic Antagonists of Human IL17A),ACR Annual Meeting, November 9-14,2012中所描述的那些,所述文献的全部内容通过参考并入本文。

[0120] 在特定实施方式中,本发明涉及使用抗原结合蛋白和任一种或多种NSAID来治疗本文中叙述的疾病和障碍。NSAID的抗炎作用至少部分归因于前列腺素合成的抑制(Goodman和Gilman,《治疗学的药理基础》(The Pharmacological Basis of Therapeutics),MacMillan,第7版,(1985))。NSAID根据特性可以分成至少9类:(1)水杨酸衍生物;(2)丙酸衍生物;(3)乙酸衍生物;(4)芬那酸衍生物;(5)羧酸衍生物;(6)丁酸衍生物;(7)昔康类;(8)吡唑类和(9)吡唑啉酮类。

[0121] 在另一种特定实施方式中,本发明涉及与任一种或多种水杨酸衍生物、前体药物酯或其可药用盐相组合(治疗前、治疗后或同时治疗)使用抗原结合蛋白。这些水杨酸衍生物、前体药物酯及其可药用盐包含:醋氨沙洛,阿洛普令,阿司匹林,贝诺酯,溴水杨醇,乙酰水杨酸钙,三水杨酸胆碱镁,水杨酸镁,水杨酸胆碱,二氟尼柳,依特柳酯,芬度柳,龙胆酸,水杨酸乙二醇酯,水杨酸咪唑,赖氨匹林,美沙拉嗪,水杨酸吗啉,水杨酸1-萘基酯,奥沙拉嗪,帕沙米特,乙酰水杨酸苯基酯,水杨酸苯基酯,醋水杨胺,水杨酰胺O-乙酸,水杨酰水杨酸,水杨酸钠和柳氮磺胺吡啶。该类还打算涵盖具有类似止痛和消炎性质的结构相关的水杨酸衍生物。

[0122] 在又一种特定实施方式中,本发明涉及与任一种或多种皮质类固醇、前体药物酯或其可药用盐相组合(治疗前、治疗后或同时治疗)使用抗原结合蛋白,用于治疗本文中叙述的疾病和障碍,包括急性和慢性炎症例如类风湿疾病、移植物抗宿主疾病和多发性硬化症。皮质类固醇、前体药物酯及其可药用盐包括氢化可的松和源自于氢化可的松的化合物,例如21-乙酰氧基孕烯醇酮、阿氯米松、阿尔孕酮、安西奈德、倍氯米松、倍他米松、倍他米松戊酸酯、布地奈德、氯泼尼松、氯倍他索、丙酸氯倍他索、氯倍他松、丁酸氯倍他松、氯可托龙、氯泼尼醇、皮质甾酮、可的松、可的伐唑、醋噁唑龙、地索奈德、desoximerasone、地塞米松、二氟拉松、二氟可龙、二氟泼尼酯、甘草次酸、氟扎可特、氟氯奈德、氟米松、新戊酸氟米松、肤轻松、氟尼缩松、醋酸氟轻松、氟氢松醋酸酯、福可定丁酯、氟可龙、氟可龙己酸酯、戊酸双氟可龙、氟米龙、醋酸氟培龙、醋酸氟泼尼定、氟泼尼龙、flurandrenolide、福莫可他、哈

西奈德、卤米松、醋酸卤泼尼松、氢可他酯、氢化可的松、氢化可的松乙酸酯、氢化可的松丁酸酯、氢化可的松磷酸酯、氢化可的松21-钠琥珀酸酯、氢化可的松叔丁基乙酸酯、马泼尼酮、甲羟松、甲泼尼松、甲泼尼龙、糠酸莫美他松、帕拉米松、泼尼卡酯、泼尼松龙、泼尼松龙21-二乙基氨基乙酸酯、泼尼松龙磷酸钠、泼尼松龙琥珀酸钠、泼尼松龙21-m-磺基苯甲酸钠、泼尼松龙21-立体乙醇酸钠、泼尼松龙叔丁基乙酸酯、泼尼松龙21-三甲基乙酸酯、泼尼松、泼尼松龙戊酸酯、泼尼立定、泼尼立定21-二乙基氨基乙酸酯、硫氢可的松、曲安缩松、曲安奈德、苯曲安奈德、己曲安奈德。该类还打算涵盖具有类似止痛和消炎性质的结构相关的皮质类固醇。

[0123] 所述抗原结合蛋白被用于降低IL-17RA活性,包括给药抗原结合蛋白。本发明还涉及抑制IL-17A和/或IL-17F与IL-17RA的结合和/或信号传导的方法,所述方法包括向IL-17RA提供本发明的抗原结合蛋白。在某些实施方式中,所述抗原结合蛋白抑制IL-17A和IL-17F与IL-17RA的结合和/或信号传导。在其他实施方式中,所述抗原结合蛋白抑制IL-17A而不是IL-17F与IL-17RA的结合和/或信号传导。在其他实施方式中,所述抗原结合蛋白抑制IL-17F但不是IL-17A与IL-17RA的结合和/或信号传导。所述抗原结合蛋白被用于治疗与IL-17RA活性相关的结果、症状和/或病理,其包括给药抗原结合蛋白。所述抗原结合蛋白被用于抑制与IL-17RA活化相关的一种或多种炎性细胞因子、趋化因子、基质金属蛋白酶或其他分子的生产,其包括给药抗原结合蛋白。所述抗原结合蛋白被用于抑制诸如但不限于下述分子的生产的方法:IL-6,IL-8,CXCL1,CXCL2,GM-CSF,G-CSF,M-CSF,IL-1 β ,TNF α ,RANK-L,LIF,PGE2,IL-12,MMP(例如但不限于MMP3和MMP9),GR α ,NO和/或C-端肽等,所述方法包括给药抗原结合蛋白。所述抗原结合蛋白抑制促炎性和促自体免疫的免疫应答,并被用于治疗与IL-17A和/或IL-17F/IL-17RA途径的活性相关的疾病。

[0124] 治疗方法:药物制剂、给药途径

[0125] 在某些实施方式中,本发明提供了药物组合物,其包含治疗有效量的一种或多种本发明的抗原结合蛋白以及可药用稀释剂、载体、增溶剂、乳化剂、防腐剂和/或佐剂。此外,本发明提供了通过给药这些药物组合物治疗患者的方法。术语“患者”包括人类和动物受试者。

[0126] 本发明的方法包括给药包含IL-17RA抗原结合蛋白制剂的组合物,所述制剂包括在美国专利号7,767,206中描述的任何制剂,所述专利整体通过参考并入本文。

[0127] 在另一种实施方式中,在本发明的方法中使用的IL-17抗原结合蛋白制剂是美国专利公开号US2013/0022621中描述的制剂之一,所述公开整体通过参考并入本文。例如,药物制剂包含谷氨酸缓冲剂的水性溶液和含有包含SEQ ID NO:4的重链CDR1、包含SEQ ID NO:5的重链CDR2、包含SEQ ID NO:6的重链CDR3、包含SEQ ID NO:1的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:2的轻链CDR2和包含SEQ ID NO:3的轻链CDR3的抗体,其中所述抗体或其片段特异性结合人类IL-17受体A,并且其中:a)所述谷氨酸缓冲剂包含浓度为5-30mM \pm 0.2mM的谷氨酸;b)所述谷氨酸缓冲剂具有4.5-5.2 \pm 0.2的pH;c)所述制剂还包含2-4%脯氨酸(w/v)和0.005-0.02% (w/v) 聚山梨醇酯20;并且d)所述抗体处于100至150mg/ml的浓度下。这种制剂具有275至325osm的摩尔渗透压浓度,并在25 $^{\circ}$ C下具有5至7cP的粘度。

[0128] 在一种实施方式中,所述IL-17RA抗原结合蛋白组合物包含谷氨酸缓冲剂的水性溶液和抗体或其片段,所述抗体含有包含SEQ ID NO:4的重链CDR1、包含SEQ ID NO:5的重

链CDR2、包含SEQ ID NO:6的重链CDR3、包含SEQ ID NO:1的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:2的轻链CDR2和包含SEQ ID NO:3的轻链CDR3,其中所述抗体或其片段特异性结合人类IL-17受体A,并且其中:所述制剂包含浓度为 10 ± 0.2 mM的谷氨酸;所述制剂具有 $4.5-5.2 \pm 0.2$ 的pH,所述制剂还包含 $3 \pm 0.2\%$ 脯氨酸(w/v)和 $0.01 \pm 0.002\%$ (w/v) 聚山梨醇酯20;所述抗体处于约 $140 \pm 5\%$ mg/ml的浓度下;并且所述制剂在25℃下具有5至7cP的粘度。这种制剂具有275至325osm的摩尔渗透压浓度。

[0129] 在一种实施方式中,所述IL-17RA抗原结合结构域组合物包含谷氨酸缓冲剂的水性溶液和抗体或其片段,所述抗体含有包含SEQ ID NO:4的重链CDR1、包含SEQ ID NO:5的重链CDR2、包含SEQ ID NO:6的重链CDR3、包含SEQ ID NO:1的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:2的轻链CDR2和包含SEQ ID NO:3的轻链CDR3,其中所述抗体或其片段特异性结合人类IL-17受体A,并且其中:所述制剂具有 10 ± 0.2 mM的谷氨酸浓度;所述制剂具有 4.8 ± 0.2 的pH,所述制剂还包含 $3 \pm 0.2\%$ 脯氨酸(w/v)和 $0.01 \pm 0.002\%$ (w/v) 聚山梨醇酯20;所述抗体处于约 $140 \pm 5\%$ mg/ml的浓度下;并且所述制剂在25℃下具有5至7cP的粘度。这种制剂具有275至325osm的摩尔渗透压浓度。

[0130] 在另一种实施方式中,所述IL-17RA抗原结合蛋白组合物包含谷氨酸缓冲剂的水性溶液和抗体或其片段,所述抗体含有包含SEQ ID NO:4的重链CDR1、包含SEQ ID NO:5的重链CDR2、包含SEQ ID NO:6的重链CDR3、包含SEQ ID NO:1的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:2的轻链CDR2和包含SEQ ID NO:3的轻链CDR3,其中所述抗体或其片段特异性结合人类IL-17受体A,并且其中:所述制剂包含30mM谷氨酸;所述制剂具有 4.8 ± 0.2 的pH,所述制剂还包含 $2.4 \pm 0.2\%$ 脯氨酸(w/v)和 $0.01 \pm 0.002\%$ (w/v) 聚山梨醇酯20;所述抗体处于约 $140 \pm 5\%$ mg/ml的浓度下;并且所述制剂在25℃下具有5至7cP的粘度。这种制剂具有275至325osm的摩尔渗透压浓度。

[0131] 优选地,可接受的制剂原料在所使用的剂量和浓度下对接受者无毒。在特定实施方式中,提供了包含治疗有效量的IL-17RA抗原结合蛋白的药物组合物。

[0132] 在某些实施方式中,可接受的制剂原料优选地在所使用的剂量和浓度下对接受者无毒。在某些实施方式中,所述药物组合物含有用于改变、维持或保护例如所述组合物的pH、摩尔渗透压浓度、粘度、澄清度、颜色、等渗性、气味、无菌性、稳定性、溶解或释放、吸收或穿透速率的制剂原料。在这些实施方式中,适合的制剂原料包括但不限于氨基酸(例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸),抗微生物剂,抗氧化剂(例如抗坏血酸、亚硫酸钠或亚硫酸氢钠),缓冲剂(例如硼酸盐、碳酸氢盐、Tris-HCl、柠檬酸盐、磷酸盐或其他有机酸),增量剂(例如甘露糖醇或甘氨酸),螯合剂(例如乙二胺四乙酸(EDTA)),络合剂(例如咖啡因、聚乙烯吡咯烷酮、 β -环糊精或羟丙基- β -环糊精),填充剂,单糖,二糖和其他糖类(例如葡萄糖、甘露糖或糊精),蛋白质(例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白),着色剂、调味剂和稀释剂,乳化剂,亲水性聚合物(例如聚乙烯吡咯烷酮),低分子量多肽,形成盐的平衡离子(例如钠),防腐剂(例如苯扎氯铵、苯甲酸、水杨酸、硫柳汞、苯乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯己定、山梨酸或过氧化氢),溶剂(例如甘油、丙二醇或聚乙二醇),糖醇(例如甘露糖醇或山梨糖醇),悬浮剂,表面活性剂或润湿剂(例如普朗尼克类、PEG、失水山梨糖醇酯、聚山梨醇酯例如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯、曲拉通、氨丁三醇、卵磷脂、胆甾醇、tyloxapal),稳定性增强剂(例如蔗糖或山梨糖醇),渗透压增强剂(例如碱金属卤化

物,优选为氯化钠或氯化钾、甘露糖醇、山梨糖醇),递送介质,稀释剂,赋形剂和/或药物佐剂。参见《REMINGTON制药学》(REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES)第18版,(A.R.Genrmo主编),1990,Mack Publishing Company。

[0133] 在某些实施方式中,最适药物组合物由本领域技术人员根据例如所打算的给药途径、递送方式和所需剂量来确定。参见例如《REMINGTON制药学》(REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES),同上。在某些实施方式中,这些组合物影响本发明的抗原结合蛋白的物理状态、稳定性、体内释放速率和体内清除速率。在某些实施方式中,药物组合物中的主要介质或载体在本质上是水性或非水性的。例如,适合的介质或载体是注射用水、生理盐水溶液或人造脑脊液,可能增补有肠胃外给药用组合物中常见的其他材料。中性缓冲盐水或与血清白蛋白混合的盐水是其他示例性介质。在特定实施方式中,药物组合物包含约pH 7.0-8.5的Tris缓冲剂或约pH 4.0-5.5的乙酸盐缓冲剂,并且还包括山梨糖醇或其适合的替代物。在本发明的某些实施方式中,通过将具有所需纯度水平的所选组合物与适合的配制剂(《REMINGTON制药学》(REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES),同上)以冻干饼或水性溶液的形式混合,制备储存用IL-17RA抗原结合蛋白组合物。此外,在某些实施方式中,使用适合的赋形剂例如蔗糖将IL-17RA抗原结合蛋白产物配制成冻干物。

[0134] 本发明的药物组合物可以被选择用于肠胃外递送。或者,所述组合物可以被选择用于表面给药、用于吸入或用于通过消化道递送,例如口服。这些可药用组合物的制备在本领域技术范围之内。

[0135] 所述制剂组分优选地以给药位点可接受的浓度存在。在某些实施方式中,使用缓冲剂将所述组合物维持在生理pH或略微更低的pH下,通常在约5至约8的pH范围内。

[0136] 当考虑肠胃外给药时,在本发明中使用的治疗性组合物可以以无热原、可肠胃外使用的水性溶液的形式提供,其在可药用介质中包含所需IL-17RA抗原结合蛋白。特别适用于肠胃外注射的介质是无菌蒸馏水,其中将所述IL-17RA抗原结合蛋白配制成无菌等渗溶液,正确地保存。在某些实施方式中,制备包括将所需分子用提供通过积存注射递送的产品受控或持续释放的试剂例如可注射微球、可生物侵蚀的粒子、聚合化合物(例如聚乳酸或聚羟基乙酸)珠子或脂质体制配。

[0137] 用于体内给药的药物组合物通常被提供为无菌制备物。除菌可以通过经无菌过滤膜过滤来实现。当所述组合物被冷冻干燥时,使用这种方法的除菌在冷冻干燥和加水重构之前或之后进行。用于肠胃外给药的组合物可以以冷冻干燥形式或在溶液中储存。肠胃外组合物通常被放置在具有无菌接入端口的容器中,例如具有可以用皮下注射针头刺穿的塞子的静脉内溶液袋或小瓶。

[0138] 本发明的情况包括可以用作药物组合物的自缓冲IL-17RA抗原结合蛋白制剂,如国际专利申请W0 06138181A2 (PCT/US2006/022599)中所述,所述申请整体通过参考并入本文。一种实施方式提供了包含IL-17RA抗原结合蛋白的自缓冲IL-17RA抗原结合蛋白制剂,其中总盐浓度低于150mM。

[0139] 一种实施方式提供了包含IL-17RA抗原结合蛋白的IL-17RA抗原结合蛋白制剂,其中所述IL-17RA抗原结合蛋白的浓度约在20至400或20至300或20至250或20至200或20至150mg/ml之间,任选地在约20至400mg/ml之间,任选地在约20至250之间,任选地在约20至150mg/ml之间。

[0140] 一种实施方式提供了包含IL-17RA抗原结合蛋白的IL-17RA抗原结合蛋白制剂,其中所述pH通过IL-17RA抗原结合蛋白的缓冲作用被维持在约3.5至8.0或4.0至6.0或4.0至5.5或4.0至5.0之间,任选地在约3.5至8.0之间,任选地在约4.0至5.5之间。

[0141] 一种实施方式提供了包含IL-17RA抗原结合蛋白的IL-17RA抗原结合蛋白制剂,其中所述盐浓度低于150mM或125mM或100mM或75mM或50mM或25mM,任选地150mM,任选地125mM,任选地100mM,任选地75mM,任选地50mM,任选地25mM。

[0142] 一种实施方式提供了IL-17RA抗原结合蛋白制剂,其包含IL-17RA抗原结合蛋白和一种或多种可药用盐、多元醇、表面活性剂、渗透压平衡剂、等渗剂、抗氧化剂、抗生素、抗霉剂、增量剂、冻干保护剂、消泡剂、螯合剂、防腐剂、着色剂、止痛剂或其他制剂。

[0143] 一种实施方式提供了IL-17RA抗原结合蛋白制剂,其包含IL-17RA抗原结合蛋白和一种或多种可药用多元醇,所述多元醇的量是低渗、等渗或高渗的,优选为接近等渗的,特别优选为等渗的,例如但不限于山梨糖醇、甘露糖醇、蔗糖、海藻糖或甘油中的一者或多者,任选地约5%山梨糖醇、5%甘露糖醇、9%蔗糖、9%海藻糖或2.5%甘油。

[0144] 一种实施方式提供了IL-17RA抗原结合蛋白制剂,其包含IL-17RA抗原结合蛋白并且还包含表面活性剂,优选为聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、失水山梨糖醇的其他脂肪酯、聚氧乙烯和泊洛沙姆188中的一者或多者,优选为聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80,任选地约0.001至0.1%聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80,任选地约0.002至0.02%聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80,或任选地0.002至0.02%聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80。

[0145] 一种实施方式提供了包含IL-17RA抗原结合蛋白的IL-17RA抗原结合蛋白制剂,其中所述制剂是无菌的并适用于治疗人类或非人类受试者。

[0146] 正如上面讨论的,某些实施方式提供了IL-17RA抗原结合蛋白组合物,特别是IL-17RA抗原结合蛋白药物组合物,其除了所述IL-17RA抗原结合蛋白之外,还包含一种或多种赋形剂,例如在本段中和本文中别处示例描述的那些。就此而言,赋形剂可以在本发明中用于广泛的各种不同目的,例如调节制剂的物理、化学或生物性质,例如调节粘度,和/或调节本发明的过程以提高有效性和/或使这些制剂和过程稳定,以对抗由例如制造、运输、储存、使用前制备、给药和随后的过程中发生的胁迫造成的降解和腐败。

[0147] 所述IL-17RA抗原结合蛋白制剂的实施方式还包含一种或多种防腐剂。当开发包含来自于同一容器的超过一种提取物的多剂肠胃外制剂时,防腐剂是必需的。它们的主要功能是在药物产品的整个储存期或使用期限内抑制微生物生长并确保产品的无菌性。常用的防腐剂包括苯甲醇、苯酚和间甲苯酚。尽管防腐剂具有用于小分子肠胃外给药的长期使用史,但包含防腐剂的蛋白质制剂的开发可能仍具有挑战性。防腐剂几乎总是对蛋白质具有去稳定化作用(聚集),并且这已变成限制它们在多剂蛋白质制剂中使用的主要因素。到目前为止,大多数蛋白质药物被配制成仅仅用于单次使用。然而,当多剂制剂可行时,它们具有能够方便患者并提高适销性的附加优点。一个良好的实例是人类生长激素(hGH),其中防腐制剂的开发导致更方便、多次使用的注射笔表现形式的商业化。目前在市场上可以获得至少4种这样的含有hGH的防腐制剂的笔装置。**Norditropin®** (液体,Novo Nordisk)、**Nutropin AQ®** (液体,Genentech) 和 **Genotropin** (冷冻干燥的,双仓室柱,Pharmacia& Upjohn) 含有苯酚,而 **Somatrop®** (Eli Lilly) 使用间甲苯酚配制。

[0148] IL-17RA抗原结合蛋白制剂一般被设计用于特定的给药途径和方法,用于特定的给药剂量和给药频率,用于特定疾病的特定治疗,具有大范围的生物可利用性和持久性等。

[0149] 因此,根据本发明将制剂设计成用于通过任何适合的途径递送,包括但不限于通过口、耳、眼、直肠和阴道和通过肠胃外途径,包括静脉内和动脉内注射、肌肉内注射和皮下注射。例如,将本发明的组合物的药剂通过皮下注射递送,通过自动注射器在“0”时给药(首次给药),在时间“0”后一周给药,然后在第1周给药后每两周给药。具体来说,抗体或任何其他IL-17RA抗原结合蛋白可用于在成年人和/或青少年患者中以每剂70mg的剂量治疗指甲或头皮银屑病,所述药剂通过皮下注射通过自动注射器递送,在“0”时给药(首次给药),在时间“0”后一周给药,然后在第1周给药后每两周给药。抗体或任何其他IL-17RA抗原结合蛋白可用于在成年人和/或青少年患者中以每剂140mg的剂量治疗指甲或头皮银屑病,所述药剂通过皮下注射通过自动注射器递送,在“0”时给药(首次给药),在时间“0”后一周给药,然后在第1周给药后每两周给药。抗体或任何其他IL-17RA抗原结合蛋白可用于在成年人和/或青少年患者中以每剂210mg的剂量治疗指甲或头皮银屑病,所述药剂通过皮下注射通过自动注射器递送,在“0”时给药(首次给药),在时间“0”后一周给药,然后在第1周给药后每两周给药。抗体或任何其他IL-17RA抗原结合蛋白可用于在成年人和/或青少年患者中以每剂280mg的剂量治疗指甲或头皮银屑病,特别是斑块型银屑病、普遍脓疱型银屑病和红皮病型银屑病,所述药剂通过皮下注射通过自动注射器递送,在“0”时给药(首次给药),在时间“0”后一周给药,然后在第1周给药后每两周给药。

[0150] 所使用的含有IL-17RA抗原结合蛋白的药物组合物的治疗有效量取决于例如治疗背景和目的。本领域技术人员将会认识到,用于治疗的适合的剂量水平将部分随着递送的分子、IL-17RA抗原结合蛋白所用于的适应症、给药途径、患者的尺寸(体重、身体表面积或器官尺寸)和/或条件(年龄和总体健康)而变。在某些实施方式中,临床医生滴定剂量并修改给药途径以获得最适治疗效果。取决于上面提到的因素,典型的剂量范围为约0.1 μ g/kg直至约30mg/kg或更高。在特定实施方式中,所述剂量可以在0.1 μ g/kg直至约30mg/kg、任选地1 μ g/kg直至约30mg/kg或10 μ g/kg直至约5mg/kg的范围内。

[0151] 给药频率取决于所使用的制剂中特定IL-17RA抗原结合蛋白的药代动力学参数。通常,临床医生给药所述组合物直至达到实现所需效果的剂量。因此,所述组合物作为单一药剂或在一段时间内作为两剂或更多剂药剂(其可能含有或可能不含相同量的所需分子)给药,或作为连续输注液通过植入装置或导管给药。在本发明的治疗方法中,对抗体或其抗体片段的给药没有特别限制,然而,给药理想情况下在第1天、第1和2周进行,并且也可以在第2周后每隔一周继续进行。或者,可以在每隔一周给药的开始日期时进行连续给药。对抗体或其抗体片段的给药周期没有特别限制,然而,从所述给药的开始日期起,所述周期理想为10周或更长,更理想为50周或更长,更理想为62周或更长。此外,给药周期可以包括休息期。在本发明的治疗方法中,抗体或其抗体片段可以一次给药。适合的剂量的进一步细化可以由本领域普通技术人员日常进行,并且在他们日常进行的任务的范围之内。适合的剂量通过使用适合的剂量响应数据来确定。在本发明的治疗方法或本发明的治疗剂中,对每一次的抗体或其抗体片段的剂量没有特别限制,但理想为70mg或更高、140mg或更高、210mg或更高或280mg或更高。此外,在抗体或其抗体片段的连续给药期间,所述剂量可以提高或降低。在某些实施方式中,本发明的抗原结合蛋白可以在整个延长的时间周期中给药到患者。

本发明的抗原结合蛋白的长期给药,使通常与不是完全人类的抗原结合蛋白例如在非人类动物中针对人类抗原产生的抗体如非人类物种中产生的非完全人类抗体或非人类抗体相伴的不利的免疫或过敏反应降至最低。

[0152] 所述药物组合物的给药途径符合已知方法,例如口服、通过静脉内、腹膜内、脑内(实质内)、脑室内、肌肉内、眼内、动脉内、门静脉内或病灶内途径注射,通过持续释放系统或通过植入装置。在某些实施方式中,所述组合物通过快速浓注给药或通过输注或通过植入装置连续给药。

[0153] 所述组合物也可以通过植入其上已吸收或包封有所需分子的膜、海绵或其他适合的材料进行局部给药。在某些实施方式中,在使用植入装置的情况下,将所述装置植入到任何适合的组织或器官中,并且所需分子通过扩散、定时释放药丸或连续给药来递送。

[0154] 可能也希望离体使用符合本发明的IL-17RA抗原结合蛋白药物组合物。在这些情况下,可以将已从所述患者取出的细胞、组织或器官暴露于IL-17RA抗原结合蛋白药物组合物,随后将所述细胞、组织和/或器官植回到所述患者中。

[0155] 具体来说,IL-17RA抗原结合蛋白可以通过植入某些细胞来递送,所述细胞已使用例如本文中描述的方法进行遗传工程改造,以表达和分泌所述多肽。在某些实施方式中,这样的细胞、动物或人类细胞,可以是自体的、异体的或异种的。在某些实施方式中,所述细胞可以是永生化的。在其他实施方式中,为了降低免疫反应的机会,可以将所述细胞包封以避免周围组织的浸润。在其他实施方式中,所述包封材料通常是生物相容的、半透性聚合封套或膜,其允许所述蛋白质产物释放但防止细胞被患者的免疫系统或被来自于周围组织的其他有害因素的破坏。

[0156] 在本说明书的主体内引用的所有参考文献明确地整体通过参考并入本文。

实施例

[0157] 下面的实施例,包括所进行的实验和获得的结果,仅仅出于说明的目的被提供,并且不应被解释为限制本发明。

[0158] 实施例1

[0159] Brodalumab有效地治疗指甲和头皮银屑病

[0160] 研究参数和总体方案

[0161] 作为征召了患有中度至重度银屑病的受试者的brodalumab 3期临床试验的一部分,对头皮和指甲银屑病进行评估。在筛查期后,所述研究始于12周的双盲安慰剂对照的诱导期。在这个诱导期中,将受试者以1:1:1的比率随机分配,以接受210mg Q2W的brodalumab、140mg Q2W的brodalumab或安慰剂。随机分配根据基线总体重($\leq 100\text{kg}$; $> 100\text{kg}$)、以前的生物制剂使用和地理区域进行分层。以前使用过生物制剂的受试者封顶于研究群体的50%。在12周后停止治疗,并在疾病复发后使用相同药剂或安慰剂开始重新治疗直至52周。所述研究继续266周。总体研究方案的概述提供在图1中。

[0162] 研究受试者患有稳定的中度至重度斑块型银屑病至少6个月。受试者是在调查人员看来,根据区域标记,接收银屑病的生物制剂疗法的候选者,并在筛查和基线随访时患有涉及身体表面积 $\geq 10\%$ 、PASI ≥ 12 和sPGA ≥ 3 的银屑病。具体来说,在基线时具有银屑病头皮严重性指数(PSSI) ≥ 15 (潜在的72人中的)和受影响的头皮表面积(SSA) $\geq 30\%$ 的受试

者,按照预定的随访进行跟踪。在银屑病涉及指甲的受试者中,在基线时对每个指甲进行评分以确定最糟糕的指甲(即具有最高的指甲银屑病严重性指数(NAPSI)评分的指甲)。在最糟糕的指甲在基线时具有6的最低NAPSI评分的受试者中,在研究的剩余时间中跟踪该指甲(目标指甲)。

[0163] 头皮评估

[0164] 为了确定PSSI和SSA评分,由进行PASI评估的相同评估者完成所述评估。PSSI是在红斑、硬结和脱屑的涉及和严重性程度的基础上对PASI进行的头皮特异性修改。SSA数值评分(0%至100%)度量了评估者对受试者的涉及银屑病的总SSA的比例的评估。那些在基线时具有PSSI \geq 15(潜在的72人中的)和SSA \geq 30%的受试者,按照预定的随访进行跟踪以获得这些评估。

[0165] 每两周测量头皮银屑病PSSI-75(NRI)和PSSI-100。所述PSSI-75或PSSI-100是指实现与基线相比75%或100%的PSSI改善百分数的患者的百分数。如图2和3中所示,正如在第12周时通过PSSI和SSA测量的,剂量为140mg和210mg Q2W的brodalumab在治疗头皮银屑病时比安慰剂更加高效。与基线相比的PSSI(MI)改善百分数提供在图4中。

[0166] 指甲评估

[0167] NAPSI量表是客观性的、数字化和可重复的用于指甲银屑病的评级系统,其并入了指甲银屑病的许多不同特点。对于研究中的评估(包括目标指甲的选择)来说,通过如下步骤使用NAPSI量表对指甲进行分级:首先使用想象的水平和竖直线将指甲分成4个四等分。然后在其中存在特点的四等分的数目的基础上对指甲银屑病的下述8个临床特点进行计分(0至4),以对每个指甲获得0至32的NAPSI评分:凹点,白甲,甲半月中的红斑,甲板破碎,油滴(粉黄色斑)变色,甲松离,甲床角化过度,片状出血。

[0168] 在指甲涉及银屑病的随机分配的受试者中,在基线时对每个指甲进行评分以确定最糟糕的指甲(即具有最高NAPSI评分的指甲)。那些其指甲在基线时具有6的最低NAPSI评分的受试者,将在研究的剩余时间中对该指甲(目标指甲)进行跟踪。如果多个指甲具有相同的最差评分,只跟踪1个目标指甲。

[0169] 在诱导期中治疗组的NAPSI评分(观察到的)提供在图5中。在诱导期中直至第52周的治疗组的非重新随机分组的受试者的NAPSI评分(观察到的)提供在图6中。正如在第12周时通过NAPSI测量的,剂量为140mg和210mg Q2W的brodalumab在治疗指甲银屑病时比安慰剂更加高效。正如在52周内通过NAPSI测量的,剂量为140mg和210mg Q2W的brodalumab在治疗指甲银屑病时有效。

[0170] 不良事件

[0171] 在总研究群体中,安慰剂对照的12周诱导期的受试者发病率阐述在下面的表1中。最频繁报道的不良事件(在任何治疗组中以 \geq 5%发生)是鼻咽炎、上呼吸道感染和头痛。在诱导期中,在安慰剂与brodalumab治疗臂之间,AE比率不存在有意义的失衡。

[0172] 表1

| | Brodalumab | | | |
|------------------------|------------|------------|------------|------------|
| | 安慰剂 | 140 mg Q2W | 210 mg Q2W | 所有 |
| | (N=220) | (N=219) | (N=222) | (N=441) |
| | | | | |
| [0173] 所有治疗紧急不良事件 n(%) | 112 (50.9) | 126 (57.5) | 131 (59.0) | 257 (58.3) |
| 评级≥2 | 62 (28.2) | 70 (32.0) | 75 (33.8) | 145 (32.9) |
| 评级≥3 | 9 (4.1) | 8 (3.7) | 15 (6.8) | 23 (5.2) |
| 严重的 | 3 (1.4) | 6 (2.7) | 4 (1.8) | 10 (2.3) |
| 致死不良事件 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

[0174] 在总研究群体中直至第52周的暴露时间调整的事件率阐述在下面的表2中。项“Subj-yr”是指直至第52周的总受试者暴露时间的年数刨除在诱导或回撤期中安慰剂的暴露时间长度。项“n”是指报道的不良事件的数目。项“r”是指每100受试者-年的暴露时间调整的事件率($n/\text{subj-yr} \times 100$)。在安慰剂暴露时间段中报道的不良事件被排除。概述了在诱导期中,在210mg Q2W的第一药剂后或第12周后在恒定的210mg Q2W剂量组下,在随机分配到安慰剂的受试者中的不良事件和暴露时间。受试者多次发生同一事件被计数为多个事件。

[0175] 治疗组被定义为按照计划直至第52周的受试者。恒定剂量组是在首次brodalumab给药后在所有阶段中接受相同剂量的受试者。140/210组的组合是直至第52周使用140mg Q2W和210mg Q2W两者按计划治疗的受试者。混合给药组是指在回撤期中重新随机分配到安慰剂的受试者。

[0176] 表2

| | Brodalumab | | | | |
|-------------------------------------|------------------------------|--|--|---|----------------------------|
| | 混合给药 (Subj-yr = 105.2) | 组合 140/210 mg Q2W (Subj-yr = 89.1) | 恒定的 140 mg Q2W (Subj-yr = 51.2) | 恒定的 210 mg Q2W (Subj-yr = 271.8) | 所有 (Subj-yr = 517.3) |
| | (N=143) n(r) | (N=99) n(r) | (N=61) n(r) | (N=345) n(r) | (N=648) n(r) |
| [0177] 所有治疗 紧急不良 事件 -n (%) | 343 (326.1) | 347 (389.2) | 184 (359.2) | 1034 (380.4) | 1908 (368.8) |
| 评级≥2 | 140 (133.1) | 167 (187.3) | 79 (154.2) | 460 (169.2) | 846 (163.5) |
| 评级≥3 | 12 (11.4) | 13 (14.6) | 11 (21.5) | 55 (20.2) | 91 (17.6) |
| 严重的 | 6 (5.7) | 11 (12.3) | 5 (9.8) | 27 (9.9) | 49 (9.5) |
| 引起 IP 中 断的 | 1 (1.0) | 1 (1.1) | 4 (7.8) | 10 (3.7) | 16 (3.1) |
| 引起研究 中断的 | 1 (1.0) | 1 (1.1) | 3 (5.9) | 9 (3.3) | 14 (2.7) |
| 致死不良 事件 | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (1.1) | 4 (0.8) |

[0178] 实施例2

[0179] 在日本Brodalumab的II期临床试验

[0180] 在日本进行了随机、双盲、安慰剂对照的II期临床试验,以在患有中度至重度斑块型银屑病的受试者中调查人类单克隆AM-14(被称为brodalumab)的有效性。将151位患有中度至重度银屑病并满足表3中提供的条件的受试者随机分成4组。每个组中的受试者给药下述剂量之一的brodalumab:0mg(安慰剂),70mg,140mg或210mg。Brodalumab作为皮下注射剂在第1天和第1周、第2周、第4周、第6周、第8周和第10周给药。

[0181] 表3

[0182]

对研究来说合格的年龄：20 岁至 70 岁

对研究来说合格的性别：两种性别

接受健康志愿者：否

判据

1) 入选判据：

- 受试者患有稳定的中度至重度斑块型银屑病至少 6 个月。
- 就调查人员的观点来看，受试者接受至少一次以前的光疗法或系统性银屑病疗法，或已成为接受光疗法或系统性银屑病疗法的候选者。
- 在筛查时和基线时受试者包含 $BSA \geq 10\%$ 和 $PASI \geq 12$ 。

2) 排除判据：

- 受试者被诊断患有红皮病型银屑病、脓疱型银屑病、药物诱导的或药物加重的银屑病。
- 在筛查随访时干扰所调查的产品对银屑病的效果的评估的皮肤病症（例如湿疹）的证据。
- 受试者具有任何活动的不良事件常见术语标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events）（CTCAE）2 级或更高的感染。
- 受试者具有研究方案中定义的显著的同时发生的医学病症或实验室异常情况。
- 受试者在第一次给药的 14 天内使用下述疗法：表面用钙调神经磷酸酶抑制剂包括他克莫司、表面用维生素 A、活化形式的 D3 或活化形式的 D3 类似物制剂、弱至强的表面用类固醇药物（不包括施用在头皮、腋窝和腹股沟上）

[0183]

- 受试者在第一次给药的 28 天内使用下述疗法：任何其他系统性银屑病疗法（例如维生素 A、钙调神经磷酸酶抑制剂、甲氨蝶呤、甾醇类），UVA 疗法（伴有或不伴有补骨脂素），非常强或最强的表面用甾醇，焦油疗法。
- 受试者在第一次给药的 3 个月内使用下述疗法：阿达木单抗，依那西普，英夫利昔单抗或活疫苗。
- 受试者在第一次给药的 6 个月内使用优特克诺单抗。
- 受试者以前使用过抗白介素-17 生物制剂疗法。

[0184] 在将 brodalumab 给药到受试者的第一天（在后文中，描述为从第一次给药起第 0 周或从第一次给药起第 1 天，第 0 周或第 1 天）和第一次给药后第 12 周时，测量每个给药组中受试者的指甲和头皮上银屑病症状的严重性程度。在 Rich 等（J Am Acad Dermatol; vol. 49, number 2, p. 206-212）和 Leonardi 等（J Engl J Med 2012; 366: 1190-9）的描述的基础上，

分别计算NAPSI和PSSI评分。

[0185] 图7提供了与基线相比NAPSI (图A) 和PSSI (图B) 的变化百分数平均值,并证实了brodalumab对指甲 (图7A) 和头皮银屑病 (图7B) 具有治疗效果。所述与基线相比的变化百分数平均值按照公式1计算,并且在该分析中基线被设定为本试验的第1天。在安慰剂给药组中获得的NAPSI评分的变化百分数平均值降低9.6%,而对70mg、140mg和210mg brodalumab做出响应,与基线相比NAPSI评分的变化百分数平均值分别降低9.1%、44.9%和47.3%。因此,与安慰剂组相比,在接受140mg和210mg brodalumab的受试者中NAPSI评分极大降低。

[0186] 此外,在安慰剂给药组中与基线相比PSSI评分的变化百分数平均值降低12.6%,而对70mg、140mg和210mg brodalumab做出响应,与基线相比PSSI的变化百分数平均值分别降低38.3%、73.8%和94.5%。因此,与安慰剂组相比,在接受70mg、140mg和210mg brodalumab的受试者中PSSI评分极大降低。这个试验证实了在患有中度至重度斑块型银屑病的受试者中brodalumab改善指甲和头皮银屑病的严重性程度。

[0187] 实施例3

[0188] 在日本Brodalumab的III期临床试验

[0189] 在日本,进行了随机、安慰剂对照的随机III期临床试验,以调查人类单克隆抗体AM-14 (被称为brodalumab) 的安全性和有效性。所述试验是双盲的,并在brodalumab给药开始后4周随机分组,然后在第4周至第52周进行开放标记的、随机化延长研究。选择完成实施例2中描述的试验并满足表4中提出的条件的患有中度至重度斑块型银屑病的受试者作为该III期试验的受试者。该III期研究始于II期试验 (实施例2) 完成的日期。

[0190] 在试验中征召145位受试者 (133位受试者完成所述试验) 并分成两组。在II期试验中接受140mg或210mg的受试者,在III期试验中每隔一周通过皮下注射给药相同量的brodalumab。在II期试验中给药0mg (安慰剂) 或70mg AM-14的受试者,在III期试验中随机分成两组,每组在第0、1和2周给药140mg或210mg AM-14。在第2周后,每隔一周给药抗体。AM-14给药持续50周,并且II期试验在第52周完成。

[0191] 表4

[0192]

| |
|---|
| 对研究来说合格的年龄：20 岁至 70 岁 |
| 对研究来说合格的性别：两种性别 |
| 接受健康志愿者：否 |
| 判据 纳入判据 <ul style="list-style-type: none">受试者自愿签署书面知情同意表以参加本研究受试者已完成 II 期试验（实施例 2）的第 12 周评估 |

[0193]

排除判据:

- 受试者患有严重感染, 被定义为需要使用抗生素或抗病毒剂的系统性治疗 (排除口服给药)
- 受试者已被调查人员/助理调查人员判断为对于参加本研究来说不合格。

[0194] 在II期试验的第1天(实施例2)和III期试验的第52周, 测量每位受试者的指甲和头发上银屑病症状的严重性程度。NAPSI和PSSI评分以与实施例2中所描述的相同方式来计算。

[0195] 表5和表6分别示出了于基线相比NAPSI和PSSI评分的变化百分数平均值。所述与基线相比的变化百分数平均值按照公式1计算。在本分析中, II期试验(实施例2)的第1天被设定为基线。

[0196] 表5与基线相比NAPSI评分的变化百分数平均值

[0197]

| | II 期 | III 期 | | | | |
|----------------------------------|---------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 第 1 天 (基线) | 第 0 周 | 第 12 周 | 第 24 周 | 第 36 周 | 第 52 周 |
| 140 mg brodalumab (N = 43) | 0% | -29.7% | -51.7% | -74.8% | -73.1% | -73.7% |
| 210 mg brodalumab (N = 46) | 0% | -26.4% | -73.0% | -85.4% | -87.7% | -88.1% |

[0198] 表6与基线相比PSSI评分的变化百分数平均值

[0199]

| | II 期 | III 期 | | | | |
|----------------------|---------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 第 1 天 (基线) | 第 0 周 | 第 12 周 | 第 24 周 | 第 36 周 | 第 52 周 |
| 140 mg brodalumab | 0% | -51.4% | -86.4% | -83.8% | -82.4% | -84.6% |

[0200]

| | | | | | | |
|----------------------------------|----|--------|--------|--------|--------|--------|
| (N = 68) | | | | | | |
| 210 mg brodalumab (N = 69) | 0% | -60.4% | -90.4% | -87.4% | -82.8% | -82.6% |

[0201] 因此, 在接受140mg和210mg brodalumab的受试者中, 从II期试验的第1天到III期

试验完成的日期,NAPSI和PSSI评分极大降低。在给药brodalumab的斑块型银屑病患者中,指甲和头皮银屑病的严重性程度极大改善。

[0202] 实施例4

[0203] 在日本Brodalumab的III期临床试验

[0204] 在日本,在患有普遍脓疱型银屑病 (GPP) 或红皮病型银屑病 (PsE) 的受试者中进行brodalumab的另一项III期临床试验。该临床试验的概述描述在表7中。

[0205] 表7

| | | | |
|--------|--|---|---|
| [0206] | <div>适应症, 设计</div> <div>• 适应症: 普遍脓疱型银屑病 (GPP) 或红皮病型银屑病 (PsE)</div> <div>• 设计: 开放标记的无对照研究</div> | <div>剂量, 持续时间</div> <div>• 剂量: 140 mg (在效能不足的情况下剂量可以提高到 210 mg)</div> <div>• 持续时间: 50 周</div> | <div>征召的受试者数目</div> <div>• 12 位患者 (GPP)</div> <div>• 18 位患者 (PsE)</div> |
|--------|--|---|---|

[0207] 选择满足表8中列出的条件的脓疱型银屑病患者或红皮病型银屑病患者作为临床试验受试者,并评估brodalumab在长期给药后的安全性和效能等。每位受试者在第1天、第1周和第2周以及从第2周至第50周每隔一周给药140mg brodalumab。对于在第4周结束时没有获得足够效果的受试者来说,提高剂量并从第6周起每隔一周给药210mg AM-14。

[0208] 表8

[0209]

对研究来说合格的年龄：18 岁和更大年龄

对研究来说合格的性别：两种性别

接受健康志愿者：否

判据

1) 纳入判据：

- 受试者自愿签署书面知情同意表以参加本研究。
- 受试者已被诊断为脓疱型银屑病或红皮病型银屑病。
- 就调查人员的观点来看，受试者已接受至少一次以前的光疗法或系统性银屑病疗法，或已成为接受光疗法或系统性银屑病疗法的候选者。

2) 排除判据：

- 患有红皮病型银屑病的受试者在基线时病变涉及的身体表面积 (BSA) < 80%。
- 被诊断为患有点滴型银屑病、药物诱导的或药物加重的银屑病的受试者。
- 在筛查随访时干扰 AM-14 对银屑病的效果的评估的皮肤病症（例如湿疹）的证据。
- 受试者具有任何活动的不良事件常见术语标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events）（CTCAE）2 级或更高的感染。
- 受试者具有研究方案中定义的显著的同时发生的医学病症或实验室异常情况。
- 受试者在第一次给药的 14 天内使用过紫外线 B（UVB）疗法或在第一次给药的 28 天内使用过紫外线 A（UVA）疗法（伴有或不伴有补骨脂素）。
- 受试者分别在第一次给药的 1 周、2 周、8 周或 12 周内使用过依那西普、阿达木单抗、英夫利昔单抗或优特克诺单抗。
- 受试者由于缺少效能而停止优特克诺单抗或其他抗白介素（IL）-23 生物制剂疗法。

[0210]

- 受试者在第一次给药的 3 个月内使用过活疫苗。
- 受试者以前使用过抗 IL-17 生物制剂疗法。

[0211] 在该III期试验的第0、12、24、36、52周,测量每位受试者的指甲和头皮上银屑病症状的严重性程度。NAPSI和PSSI评分以与实施例2中所述相同的方式计算。

[0212] 表9和表10分别示出了与基线相比NAPSI和PSSI评分的变化百分数平均值。所述变化百分数平均值按照公式1计算。在该分析中,该试验的第1天(第0周)被设置为基线。

[0213] 表9与基线相比NAPSI评分的变化百分数平均值

| | 第 0 周 (基线) | 第 12 周 | 第 24 周 | 第 36 周 | 第 52 周 |
|-----------------------|---------------|--------|--------|--------|--------|
| [0214] 脓疱型 (N = 4) | 0% | -47.6% | -59.2% | -60.7% | -67.5% |
| 红皮病型 (N = 13) | 0% | -45.5% | -66.3% | -83.9% | -83.5% |

[0215] 表10与基线相比PSSI评分的变化百分数平均值

| | 第 0 周 (基线) | 第 12 周 | 第 24 周 | 第 36 周 | 第 52 周 |
|-----------------------|---------------|--------|--------|--------|--------|
| [0216] 脓疱型 (N = 9) | 0% | -77.7% | -87.5% | -95.2% | -96.1% |
| 红皮病型 (N = 18) | 0% | -82.5% | -89.9% | -96.2% | -95.9% |

[0217] 因此,在接受brodalumab的受试者中,NAPSI和PSSI评分极大降低。该试验证实,brodalumab在患有GPP或PsE的受试者中改善指甲和头皮银屑病的严重性程度。

| | |
|--------|---|
| [0001] | 序列表 |
| [0002] | <110> 麒麟-安姆根有限公司 |
| [0003] | <120> 治疗指甲和头皮银屑病的方法 |
| [0004] | <130> 32053/48326A |
| [0005] | <150> US 61/972,638 |
| [0006] | <151> 2014-03-31 |
| [0007] | <150> US 62/031,850 |
| [0008] | <151> 2014-07-31 |
| [0009] | <150> US 62/ 041,879 |
| [0010] | <151> 2014-08-26 |
| [0011] | <160> 13 |
| [0012] | <170> PatentIn version 3.5 |
| [0013] | <210> 1 |
| [0014] | <211> 11 |
| [0015] | <212> PRT |
| [0016] | <213> Homo sapiens |
| [0017] | <400> 1 |
| [0018] | Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala |
| [0019] | 1 5 10 |
| [0020] | <210> 2 |
| [0021] | <211> 7 |
| [0022] | <212> PRT |
| [0023] | <213> Homo sapiens |
| [0024] | <400> 2 |
| [0025] | Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr |
| [0026] | 1 5 |
| [0027] | <210> 3 |
| [0028] | <211> 9 |
| [0029] | <212> PRT |
| [0030] | <213> Homo sapiens |
| [0031] | <400> 3 |
| [0032] | Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu Thr |
| [0033] | 1 5 |
| [0034] | <210> 4 |
| [0035] | <211> 5 |
| [0036] | <212> PRT |
| [0037] | <213> Homo sapiens |
| [0038] | <400> 4 |
| [0039] | Arg Tyr Gly Ile Ser |
| [0040] | 1 5 |
| [0041] | <210> 5 |

| | |
|--------|---|
| [0042] | <211> 17 |
| [0043] | <212> PRT |
| [0044] | <213> Homo sapiens |
| [0045] | <400> 5 |
| [0046] | Trp Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln |
| [0047] | 1 5 10 15 |
| [0048] | Gly |
| [0049] | <210> 6 |
| [0050] | <211> 7 |
| [0051] | <212> PRT |
| [0052] | <213> Homo sapiens |
| [0053] | <400> 6 |
| [0054] | Arg Gln Leu Tyr Phe Asp Tyr |
| [0055] | 1 5 |
| [0056] | <210> 7 |
| [0057] | <211> 107 |
| [0058] | <212> PRT |
| [0059] | <213> Homo sapiens |
| [0060] | <400> 7 |
| [0061] | Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly |
| [0062] | 1 5 10 15 |
| [0063] | Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn |
| [0064] | 20 25 30 |
| [0065] | Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile |
| [0066] | 35 40 45 |
| [0067] | Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly |
| [0068] | 50 55 60 |
| [0069] | Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser |
| [0070] | 65 70 75 80 |
| [0071] | Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu |
| [0072] | 85 90 95 |
| [0073] | Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys |
| [0074] | 100 105 |
| [0075] | <210> 8 |
| [0076] | <211> 116 |
| [0077] | <212> PRT |
| [0078] | <213> Homo sapiens |
| [0079] | <400> 8 |
| [0080] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |
| [0081] | 1 5 10 15 |
| [0082] | Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr |
| [0083] | 20 25 30 |

| | |
|--------|---|
| [0084] | Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met |
| [0085] | 35 40 45 |
| [0086] | Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu |
| [0087] | 50 55 60 |
| [0088] | Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr |
| [0089] | 65 70 75 80 |
| [0090] | Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [0091] | 85 90 95 |
| [0092] | Ala Arg Arg Gln Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val |
| [0093] | 100 105 110 |
| [0094] | Thr Val Ser Ser |
| [0095] | 115 |
| [0096] | <210> 9 |
| [0097] | <211> 214 |
| [0098] | <212> PRT |
| [0099] | <213> Homo sapiens |
| [0100] | <400> 9 |
| [0101] | Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly |
| [0102] | 1 5 10 15 |
| [0103] | Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn |
| [0104] | 20 25 30 |
| [0105] | Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile |
| [0106] | 35 40 45 |
| [0107] | Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly |
| [0108] | 50 55 60 |
| [0109] | Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser |
| [0110] | 65 70 75 80 |
| [0111] | Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu |
| [0112] | 85 90 95 |
| [0113] | Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala |
| [0114] | 100 105 110 |
| [0115] | Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly |
| [0116] | 115 120 125 |
| [0117] | Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala |
| [0118] | 130 135 140 |
| [0119] | Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln |
| [0120] | 145 150 155 160 |
| [0121] | Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser |
| [0122] | 165 170 175 |
| [0123] | Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr |
| [0124] | 180 185 190 |
| [0125] | Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser |

| | | | |
|--------|---|-----|---------|
| [0126] | 195 | 200 | 205 |
| [0127] | Phe Asn Arg Gly Glu Cys | | |
| [0128] | 210 | | |
| [0129] | <210> 10 | | |
| [0130] | <211> 442 | | |
| [0131] | <212> PRT | | |
| [0132] | <213> Homo sapiens | | |
| [0133] | <400> 10 | | |
| [0134] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala | | |
| [0135] | 1 | 5 | 10 15 |
| [0136] | Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr | | |
| [0137] | 20 | 25 | 30 |
| [0138] | Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met | | |
| [0139] | 35 | 40 | 45 |
| [0140] | Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu | | |
| [0141] | 50 | 55 | 60 |
| [0142] | Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr | | |
| [0143] | 65 | 70 | 75 80 |
| [0144] | Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys | | |
| [0145] | 85 | 90 | 95 |
| [0146] | Ala Arg Arg Gln Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val | | |
| [0147] | 100 | 105 | 110 |
| [0148] | Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala | | |
| [0149] | 115 | 120 | 125 |
| [0150] | Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu | | |
| [0151] | 130 | 135 | 140 |
| [0152] | Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly | | |
| [0153] | 145 | 150 | 155 160 |
| [0154] | Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser | | |
| [0155] | 180 185 190 | | |
| [0156] | Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe | | |
| [0157] | 165 170 175 | | |
| [0158] | Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr | | |
| [0159] | 195 | 200 | 205 |
| [0160] | Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro | | |
| [0161] | 210 | 215 | 220 |
| [0162] | Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro | | |
| [0163] | 225 | 230 | 235 240 |
| [0164] | Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys | | |
| [0165] | 245 | 250 | 255 |
| [0166] | Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp | | |
| [0167] | 260 | 265 | 270 |

| | | |
|--------|--|-------------|
| [0168] | Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu | |
| [0169] | 275 | 280 285 |
| [0170] | Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val | |
| [0171] | 290 | 295 300 |
| [0172] | His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn | |
| [0173] | 305 | 310 315 320 |
| [0174] | Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly | |
| [0175] | 325 | 330 335 |
| [0176] | Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu | |
| [0177] | 340 | 345 350 |
| [0178] | Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr | |
| [0179] | 355 | 360 365 |
| [0180] | Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn | |
| [0181] | 370 | 375 380 |
| [0182] | Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe | |
| [0183] | 385 | 390 395 400 |
| [0184] | Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn | |
| [0185] | 405 | 410 415 |
| [0186] | Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr | |
| [0187] | 420 | 425 430 |
| [0188] | Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys | |
| [0189] | 435 | 440 |
| [0190] | <210> 11 | |
| [0191] | <211> 741 | |
| [0192] | <212> DNA | |
| [0193] | <213> Homo sapiens | |
| [0194] | <400> 11 | |
| [0195] | gtcgacgttt aaacgccgcc accatggaag cgccggcgca gcttctcttc ctctgtctac | 60 |
| [0196] | tctggtcccc agataccact ggagaaatag tgatgacgca gtctccagcc accctgtctg | 120 |
| [0197] | tgtctcctgg ggaaagagcc accctctcct gcagggccag tcagagtgtt agcagcaact | 180 |
| [0198] | tagcctgggt ccagcagaaa cctggccagg ctcccaggcc cctcatctat gatgcatcca | 240 |
| [0199] | ccagggccac tgggtgtccca gccaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc | 300 |
| [0200] | tcaccatcag cagcctgcag tctgaagatt ttgcagttta ttactgtcag cagtatgata | 360 |
| [0201] | actggccgct cactttcggc ggagggacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac | 420 |
| [0202] | catctgtctt catcttcccg ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg | 480 |
| [0203] | tgtgcctgct gaataacttc tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg | 540 |
| [0204] | ccctccaatc gggttaactcc caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct | 600 |
| [0205] | acagcctcag cagcaccctg acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg | 660 |
| [0206] | cctgcgaagt caccatcag ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag | 720 |
| [0207] | agtgttagga tccgcggccg c | 741 |
| [0208] | <210> 12 | |
| [0209] | <211> 1409 | |

| | |
|--------|---|
| [0210] | <212> DNA |
| [0211] | <213> Homo sapiens |
| [0212] | <400> 12 |
| [0213] | gtcgacgccg ccacatgga gtggacctgg agggtccttt tcttggtggc agcagcaaca 60 |
| [0214] | gggtcccact cccaggttca gctgggtcag tctggagctg aggtgaagaa gcctggggcc 120 |
| [0215] | tcagtgaagg tctcctgcaa ggcttctggt tacaccttta ccagatatgg tatcagctgg 180 |
| [0216] | gtgcgacagg cccctggaca agggcttgag tggatgggat ggatcagcac ttacagtggg 240 |
| [0217] | aacacaaact atgcacagaa gctccagggc agagtcacca tgaccacaga cacatccacg 300 |
| [0218] | agcacagcct acatggagct gaggagcctg agatctgacg acacggccgt gtattactgt 360 |
| [0219] | gcgagacggc agctttactt tgactactgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 420 |
| [0220] | gctagcacca agggcccata ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480 |
| [0221] | agcacagcgg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 540 |
| [0222] | tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctctca 600 |
| [0223] | ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 660 |
| [0224] | tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720 |
| [0225] | aaatgttgtg tcgagtgcc accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780 |
| [0226] | ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 840 |
| [0227] | gtgggtgggtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900 |
| [0228] | gtggaggtgc ataatgcca gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960 |
| [0229] | gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020 |
| [0230] | aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1080 |
| [0231] | cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140 |
| [0232] | caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200 |
| [0233] | gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260 |
| [0234] | ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320 |
| [0235] | gtcttctcat gtcctgtgat gcatgaggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380 |
| [0236] | tccctgtctc cgggtaaatg agcgccgc 1409 |
| [0237] | <210> 13 |
| [0238] | <211> 866 |
| [0239] | <212> PRT |
| [0240] | <213> Homo sapiens |
| [0241] | <400> 13 |
| [0242] | Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu |
| [0243] | 1 5 10 15 |
| [0244] | Gly Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser |
| [0245] | 20 25 30 |
| [0246] | Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu |
| [0247] | 35 40 45 |
| [0248] | Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His |
| [0249] | 50 55 60 |
| [0250] | Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu |
| [0251] | 65 70 75 80 |

| | | | |
|--------|---|-----|-----|
| [0252] | His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile | | |
| [0253] | | 85 | 90 |
| [0254] | Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala | | 95 |
| [0255] | | 100 | 105 |
| [0256] | Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Arg | | 110 |
| [0257] | | 115 | 120 |
| [0258] | Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His Arg Arg Trp Arg Phe | | 125 |
| [0259] | | 130 | 135 |
| [0260] | Thr Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Asp Gln Glu Tyr Glu Val Thr | | 140 |
| [0261] | | 145 | 150 |
| [0262] | Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Gln | | 155 |
| [0263] | | 165 | 170 |
| [0264] | Ser Lys Asn Phe Leu Val Pro Asp Cys Glu His Ala Arg Met Lys Val | | 160 |
| [0265] | | 180 | 185 |
| [0266] | Thr Thr Pro Cys Met Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr | | 175 |
| [0267] | | 195 | 200 |
| [0268] | Val Glu Thr Leu Glu Ala His Gln Leu Arg Val Ser Phe Thr Leu Trp | | 205 |
| [0269] | | 210 | 215 |
| [0270] | Asn Glu Ser Thr His Tyr Gln Ile Leu Leu Thr Ser Phe Pro His Met | | 220 |
| [0271] | | 225 | 230 |
| [0272] | Glu Asn His Ser Cys Phe Glu His Met His His Ile Pro Ala Pro Arg | | 235 |
| [0273] | | 245 | 250 |
| [0274] | Pro Glu Glu Phe His Gln Arg Ser Asn Val Thr Leu Thr Leu Arg Asn | | 240 |
| [0275] | | 260 | 265 |
| [0276] | Leu Lys Gly Cys Cys Arg His Gln Val Gln Ile Gln Pro Phe Phe Ser | | 255 |
| [0277] | | 275 | 280 |
| [0278] | Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ser Ala Thr Val Ser Cys Pro | | 285 |
| [0279] | | 290 | 295 |
| [0280] | Glu Met Pro Asp Thr Pro Glu Pro Ile Pro Asp Tyr Met Pro Leu Trp | | 300 |
| [0281] | | 305 | 310 |
| [0282] | Val Tyr Trp Phe Ile Thr Gly Ile Ser Ile Leu Leu Val Gly Ser Val | | 315 |
| [0283] | | 325 | 330 |
| [0284] | Ile Leu Leu Ile Val Cys Met Thr Trp Arg Leu Ala Gly Pro Gly Ser | | 320 |
| [0285] | | 340 | 345 |
| [0286] | Glu Lys Tyr Ser Asp Asp Thr Lys Tyr Thr Asp Gly Leu Pro Ala Ala | | 335 |
| [0287] | | 355 | 360 |
| [0288] | Asp Leu Ile Pro Pro Pro Leu Lys Pro Arg Lys Val Trp Ile Ile Tyr | | 365 |
| [0289] | | 370 | 375 |
| [0290] | Ser Ala Asp His Pro Leu Tyr Val Asp Val Val Leu Lys Phe Ala Gln | | 380 |
| [0291] | | 385 | 390 |
| [0292] | Phe Leu Leu Thr Ala Cys Gly Thr Glu Val Ala Leu Asp Leu Leu Glu | | 395 |
| [0293] | | 405 | 410 |
| | | | 415 |

| | | | |
|--------|---|-----|-----|
| [0294] | Glu Gln Ala Ile Ser Glu Ala Gly Val Met Thr Trp Val Gly Arg Gln | | |
| [0295] | | 420 | 425 |
| [0296] | Lys Gln Glu Met Val Glu Ser Asn Ser Lys Ile Ile Val Leu Cys Ser | | 430 |
| [0297] | | 435 | 440 |
| [0298] | Arg Gly Thr Arg Ala Lys Trp Gln Ala Leu Leu Gly Arg Gly Ala Pro | | 445 |
| [0299] | | 450 | 455 |
| [0300] | Val Arg Leu Arg Cys Asp His Gly Lys Pro Val Gly Asp Leu Phe Thr | | 460 |
| [0301] | | 465 | 470 |
| [0302] | Ala Ala Met Asn Met Ile Leu Pro Asp Phe Lys Arg Pro Ala Cys Phe | | 475 |
| [0303] | | 485 | 490 |
| [0304] | Gly Thr Tyr Val Val Cys Tyr Phe Ser Glu Val Ser Cys Asp Gly Asp | | 495 |
| [0305] | | 500 | 505 |
| [0306] | Val Pro Asp Leu Phe Gly Ala Ala Pro Arg Tyr Pro Leu Met Asp Arg | | 510 |
| [0307] | | 515 | 520 |
| [0308] | Phe Glu Glu Val Tyr Phe Arg Ile Gln Asp Leu Glu Met Phe Gln Pro | | 525 |
| [0309] | | 530 | 535 |
| [0310] | Gly Arg Met His Arg Val Gly Glu Leu Ser Gly Asp Asn Tyr Leu Arg | | 540 |
| [0311] | | 545 | 550 |
| [0312] | Ser Pro Gly Gly Arg Gln Leu Arg Ala Ala Leu Asp Arg Phe Arg Asp | | 555 |
| [0313] | | 565 | 570 |
| [0314] | Trp Gln Val Arg Cys Pro Asp Trp Phe Glu Cys Glu Asn Leu Tyr Ser | | 575 |
| [0315] | | 580 | 585 |
| [0316] | Ala Asp Asp Gln Asp Ala Pro Ser Leu Asp Glu Glu Val Phe Glu Glu | | 590 |
| [0317] | | 595 | 600 |
| [0318] | Pro Leu Leu Pro Pro Gly Thr Gly Ile Val Lys Arg Ala Pro Leu Val | | 605 |
| [0319] | | 610 | 615 |
| [0320] | Arg Glu Pro Gly Ser Gln Ala Cys Leu Ala Ile Asp Pro Leu Val Gly | | 620 |
| [0321] | | 625 | 630 |
| [0322] | Glu Glu Gly Gly Ala Ala Val Ala Lys Leu Glu Pro His Leu Gln Pro | | 635 |
| [0323] | | 645 | 650 |
| [0324] | Arg Gly Gln Pro Ala Pro Gln Pro Leu His Thr Leu Val Leu Ala Ala | | 655 |
| [0325] | | 660 | 665 |
| [0326] | Glu Glu Gly Ala Leu Val Ala Ala Val Glu Pro Gly Pro Leu Ala Asp | | 670 |
| [0327] | | 675 | 680 |
| [0328] | Gly Ala Ala Val Arg Leu Ala Leu Ala Gly Glu Gly Glu Ala Cys Pro | | 685 |
| [0329] | | 690 | 695 |
| [0330] | Leu Leu Gly Ser Pro Gly Ala Gly Arg Asn Ser Val Leu Phe Leu Pro | | 700 |
| [0331] | | 705 | 710 |
| [0332] | Val Asp Pro Glu Asp Ser Pro Leu Gly Ser Ser Thr Pro Met Ala Ser | | 715 |
| [0333] | | 725 | 730 |
| [0334] | Pro Asp Leu Leu Pro Glu Asp Val Arg Glu His Leu Glu Gly Leu Met | | 735 |
| [0335] | | 740 | 745 |
| | | | 750 |

| | |
|--------|---|
| [0336] | Leu Ser Leu Phe Glu Gln Ser Leu Ser Cys Gln Ala Gln Gly Gly Cys |
| [0337] | 755 760 765 |
| [0338] | Ser Arg Pro Ala Met Val Leu Thr Asp Pro His Thr Pro Tyr Glu Glu |
| [0339] | 770 775 780 |
| [0340] | Glu Gln Arg Gln Ser Val Gln Ser Asp Gln Gly Tyr Ile Ser Arg Ser |
| [0341] | 785 790 795 800 |
| [0342] | Ser Pro Gln Pro Pro Glu Gly Leu Thr Glu Met Glu Glu Glu Glu Glu |
| [0343] | 805 810 815 |
| [0344] | Glu Glu Gln Asp Pro Gly Lys Pro Ala Leu Pro Leu Ser Pro Glu Asp |
| [0345] | 820 825 830 |
| [0346] | Leu Glu Ser Leu Arg Ser Leu Gln Arg Gln Leu Leu Phe Arg Gln Leu |
| [0347] | 835 840 845 |
| [0348] | Gln Lys Asn Ser Gly Trp Asp Thr Met Gly Ser Glu Ser Glu Gly Pro |
| [0349] | 850 855 860 |
| [0350] | Ser Ala |
| [0351] | 865 |

研究设计和治疗方案

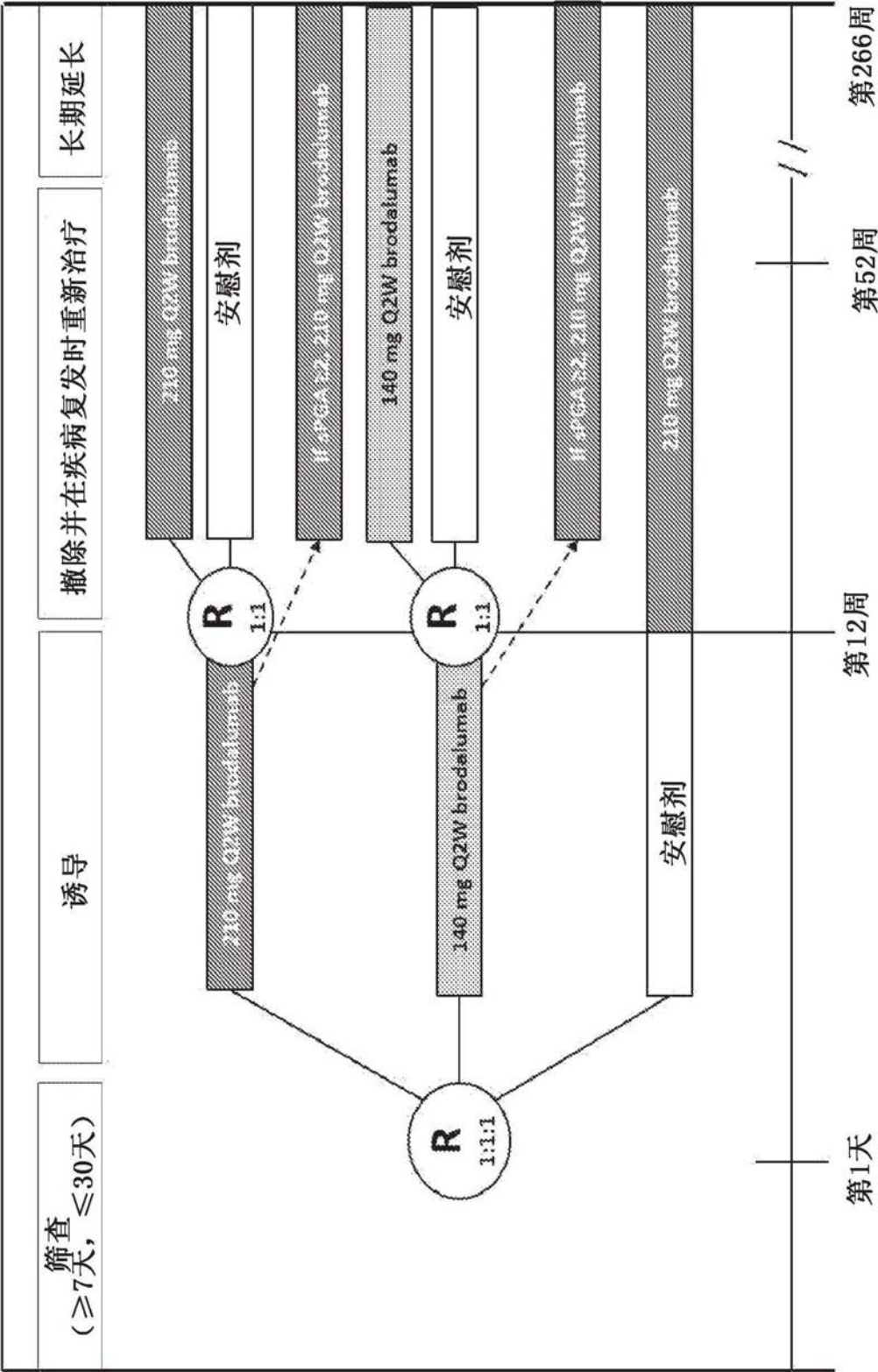


图1

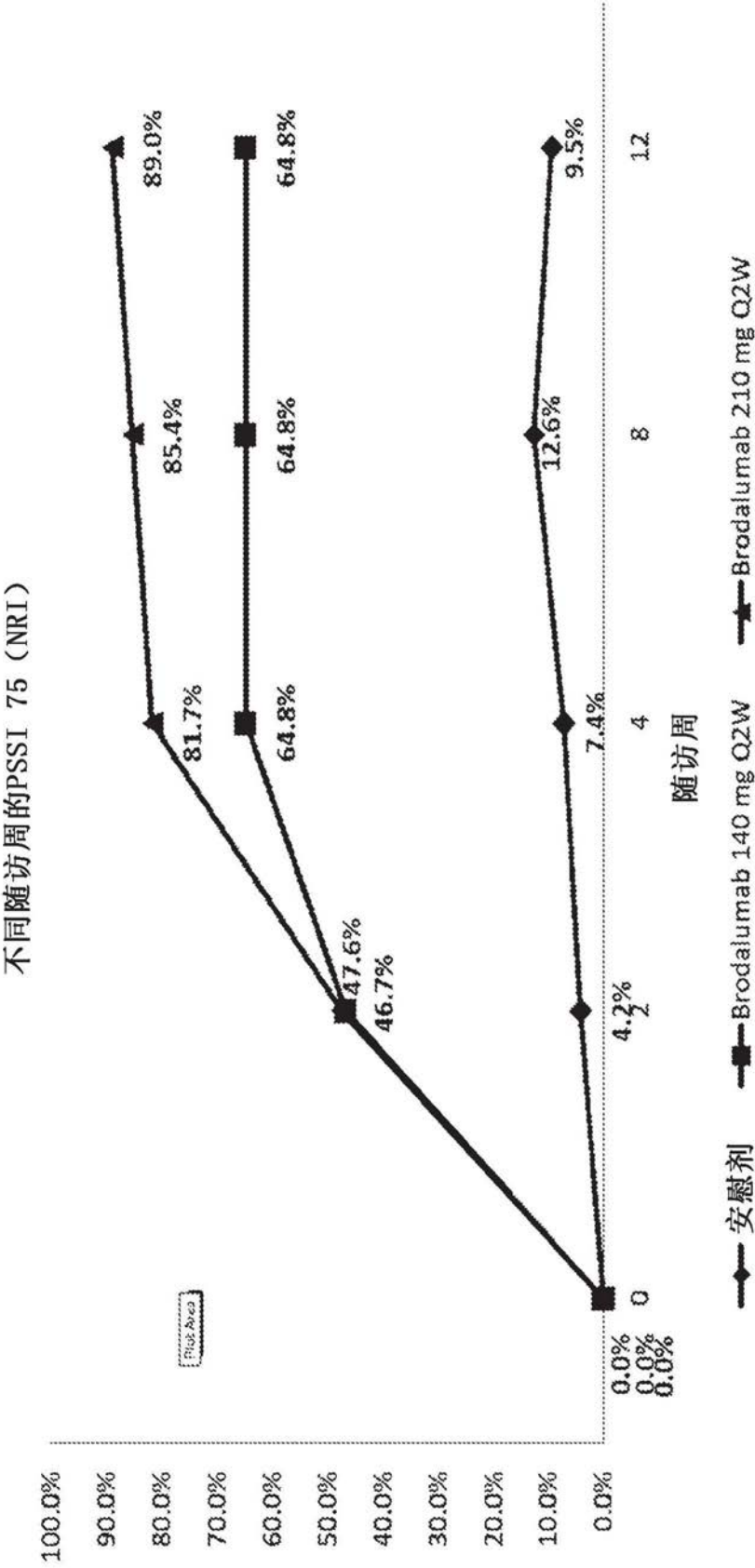


图2

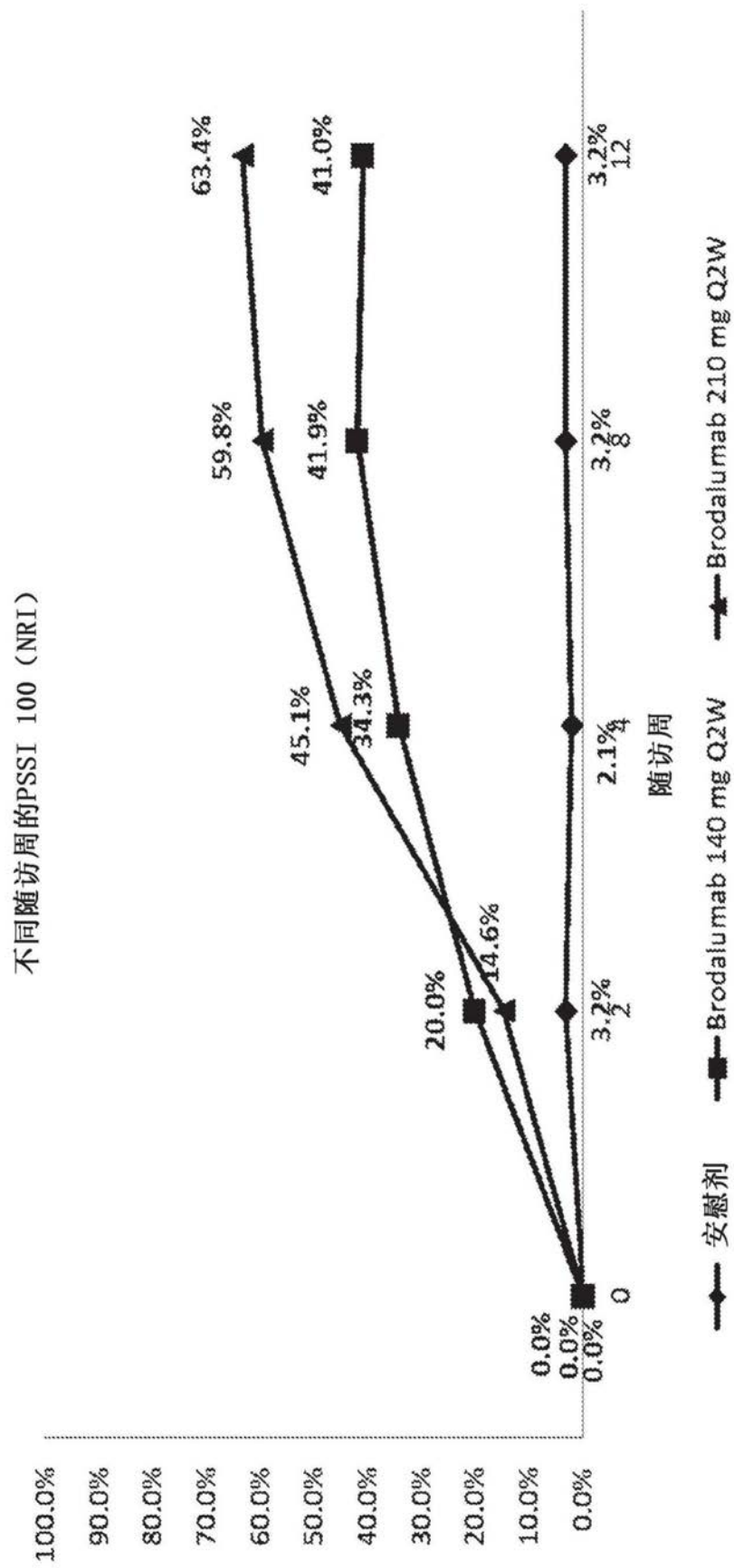


图3

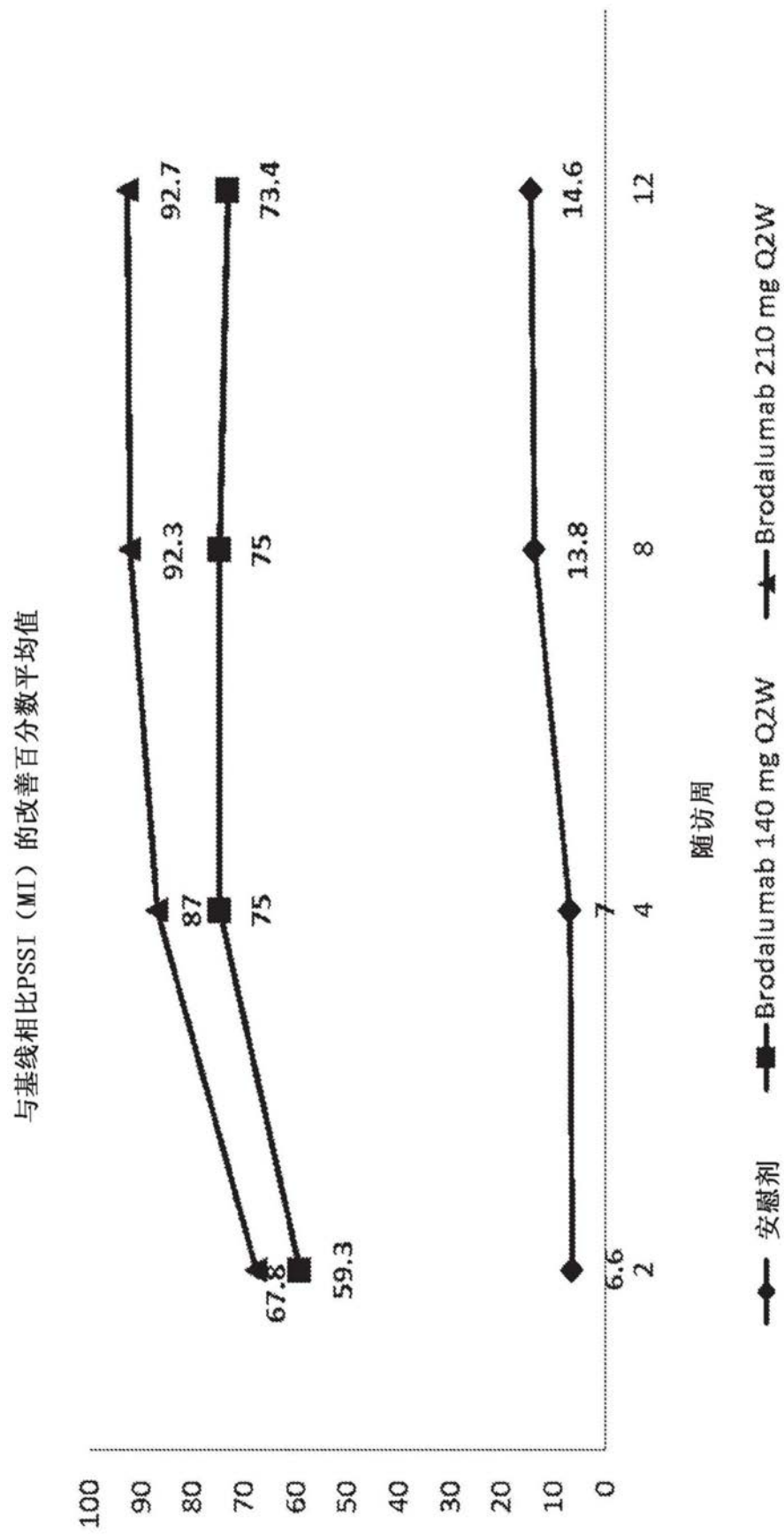


图4

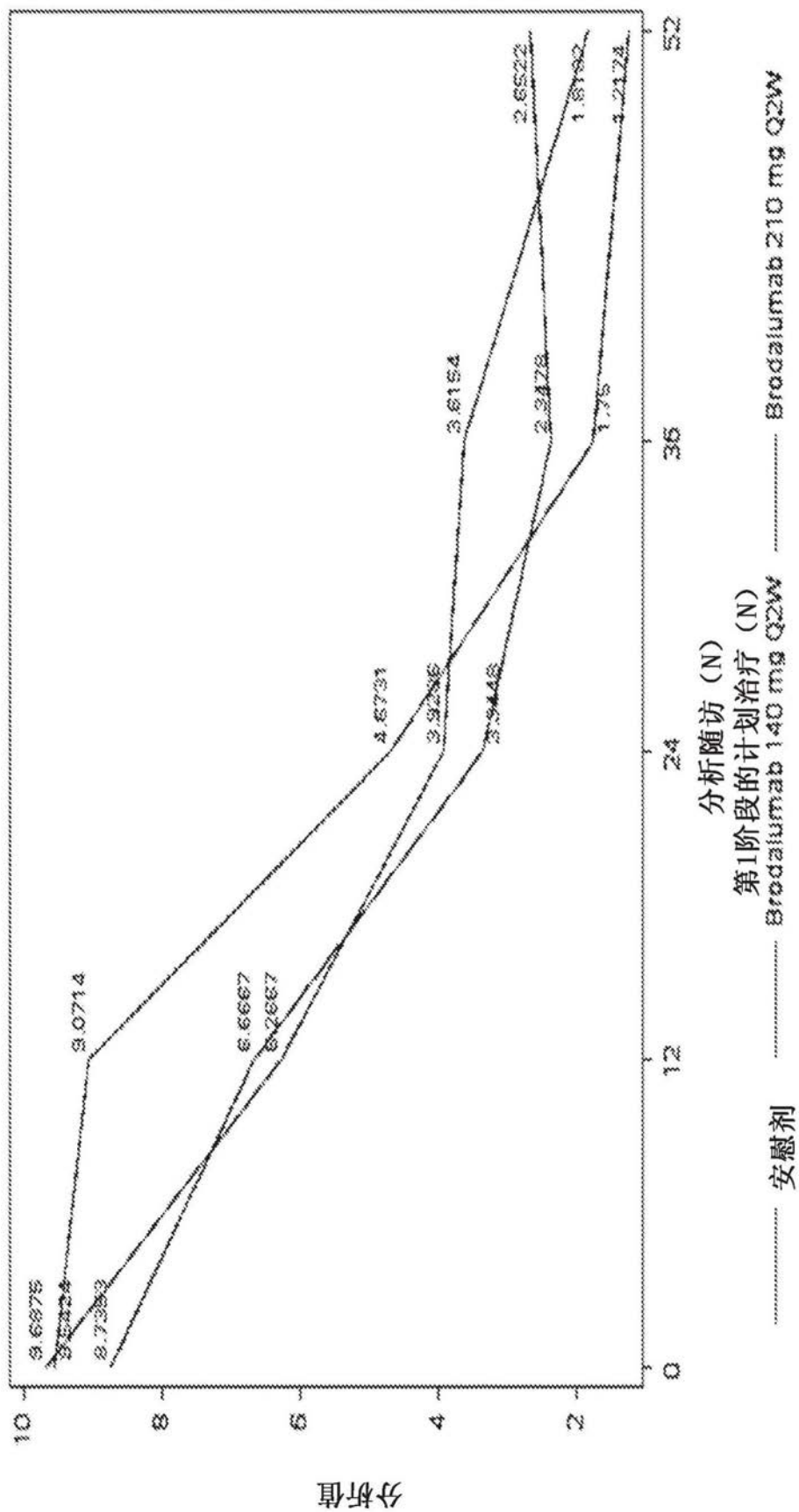


图5

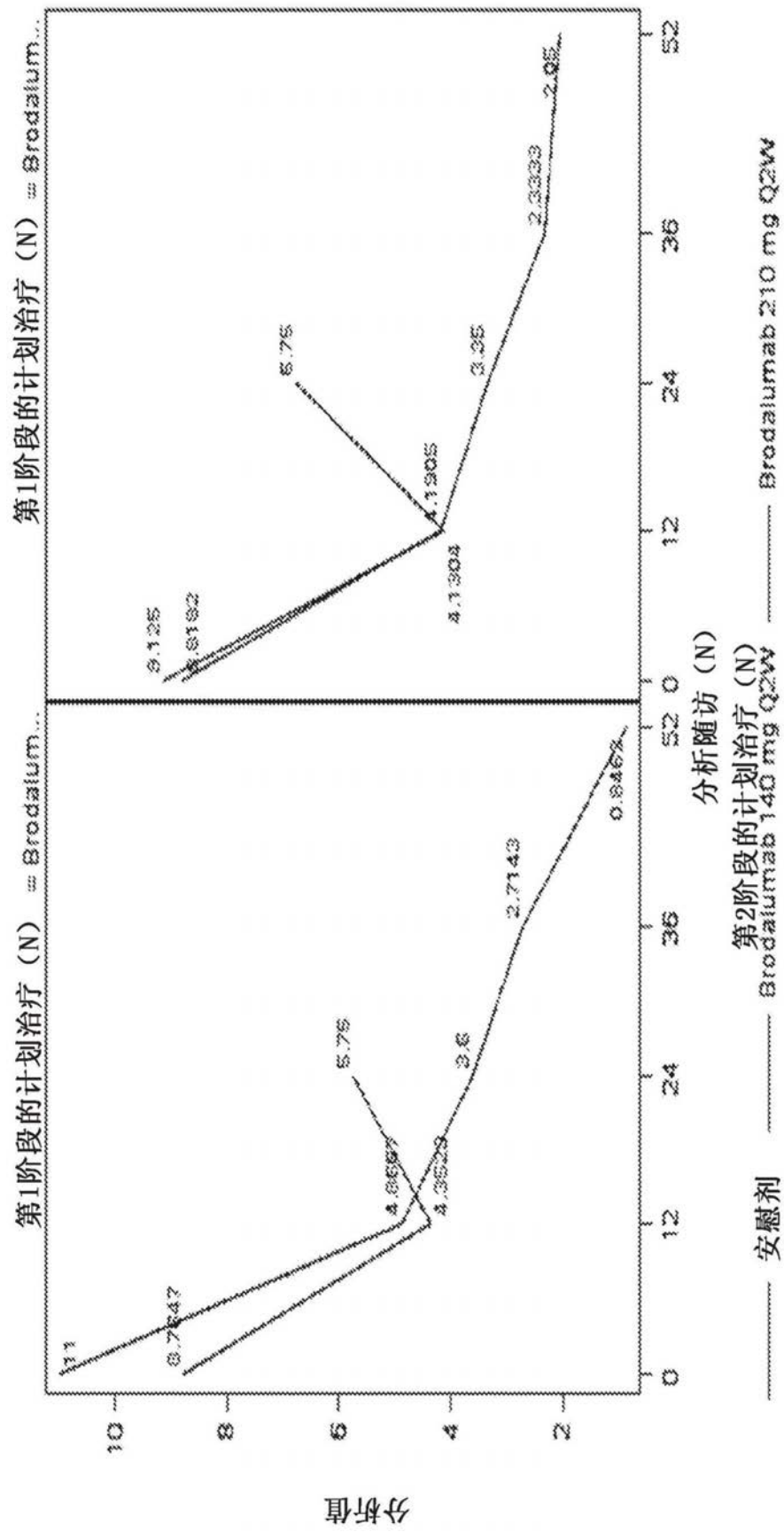


图6

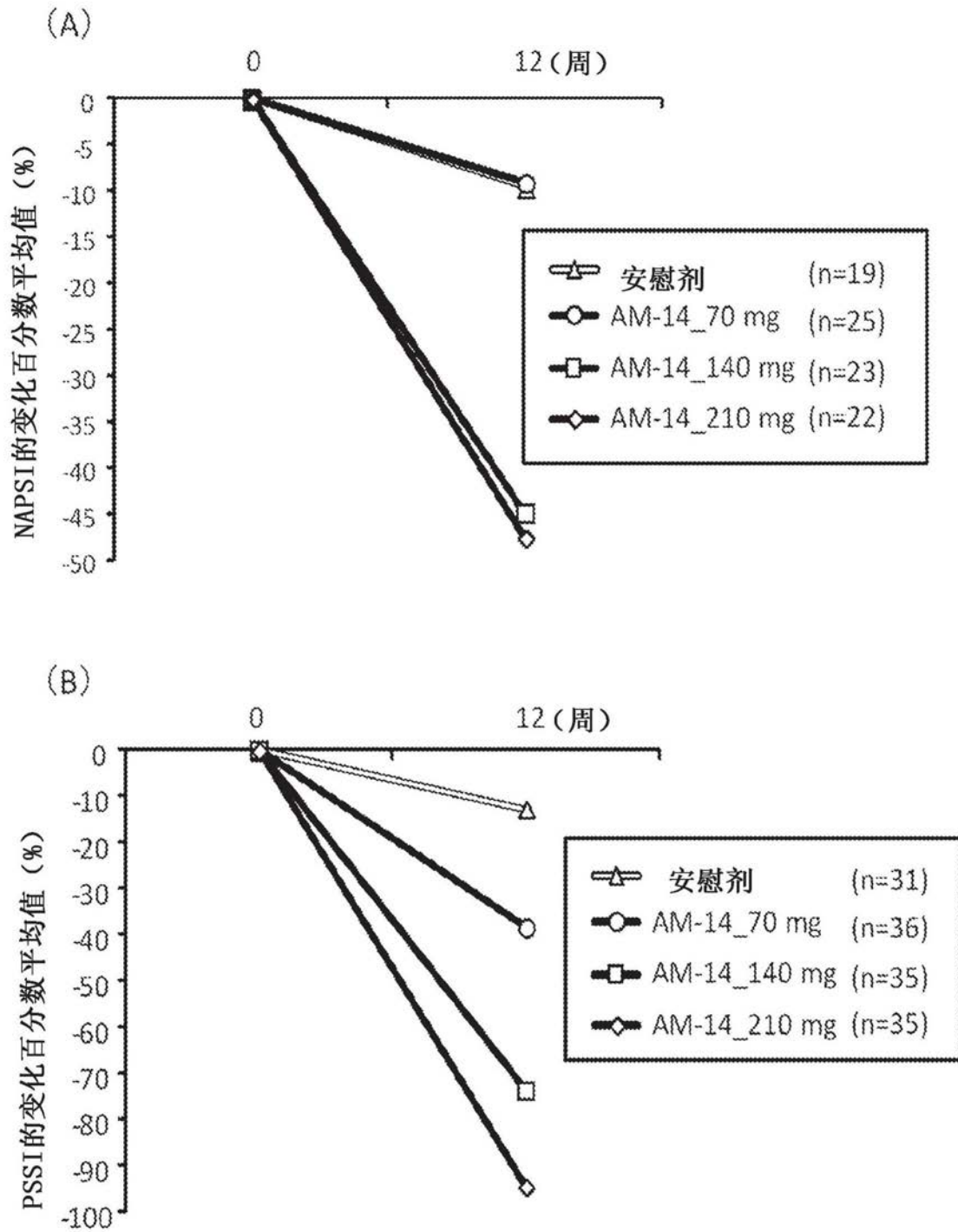


图7