(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 120129699 A
(43)申请公布日 2025.06.10

(21)申请号 202380075800.7
(22)申请日 2023.09.05
(30)优先权数据
63/374,649 2022.09.06 US
63/500,233 2023.05.04 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.04.27
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/074345 2023.09.05
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/052357 EN 2024.03.14
(71)申请人 依牧诺万科学有限公司
地址 瑞士巴塞尔
(72)发明人 P·萨尔兹曼 L·施里尔
P·泰代斯基 W·马西亚斯
(74)专利代理机构 北京同立钧成知识产权代理有限公司 11205
专利代理师 严罗一 文小莉
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
A61K 39/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书39页
序列表（电子公布） 附图1页

(54)发明名称

使用抗FCRN抗体治疗格雷夫斯病的方法

(57)摘要

本公开涉及使用抗FcRn抗体治疗格雷夫斯病(Graves'Disease)的方法。

CN 120129699 A

1.一种在有需要的患者中治疗格雷夫斯病的方法,包括向所述患者施用第一治疗有效量的抗FcRn抗体或其抗原结合片段;其中,所述抗体或抗原结合片段包含:

(a)重链可变区,其包含:含有SEQ ID No:27所示氨基酸序列的HCDR1、含有SEQ ID No:28所示氨基酸序列的HCDR2和含有SEQ ID No:29所示氨基酸序列的HCDR3;和轻链可变区,其包含:含有SEQ ID No:30所示氨基酸序列的LCDR1、含有SEQ ID No:31所示氨基酸序列的LCDR2和含有SEQ ID No:32所示氨基酸序列的LCDR3;或者

(b)重链可变区,其包含:含有SEQ ID No:49所示氨基酸序列的HCDR1、含有SEQ ID No:22所示氨基酸序列的HCDR2和含有SEQ ID No:23所示氨基酸序列的HCDR3;和轻链可变区,其包含:含有SEQ ID No:50所示氨基酸序列的LCDR1、含有SEQ ID No:25所示氨基酸序列的LCDR2和含有SEQ ID No:26所示氨基酸序列的LCDR3。

2.根据权利要求1的方法,其中,所述抗体或抗原结合片段包含:

(a)包含与SEQ ID No:6所示序列至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的重链可变区,和包含与SEQ ID No:16所示序列至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;或者

(b)包含与SEQ ID No:51所示序列至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的重链可变区,和包含与SEQ ID No:52所示序列至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。

3.根据权利要求1的方法,其中,所述抗体或抗原结合片段包含:

(a)包含SEQ ID No:6所示序列的重链可变区,和包含SEQ ID No:16所示序列的轻链可变区;或者

(b)包含SEQ ID No:51所示序列的重链可变区,和包含SEQ ID No:52所示序列的轻链可变区。

4.根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中,所述抗体或抗原结合片段在pH 6.0或pH 7.4以0.01nM至2nM的K_D(解离常数)结合FcRn。

5.根据权利要求4所述的方法,其中,通过表面等离子体共振(SPR)测量所述K_D。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的方法,其中,皮下施用所述抗体或抗原结合片段。

7.根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中,所述抗体或抗原结合片段每周施用一次。

8.根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中,所述抗体或抗原结合片段的所述第一治疗有效量为500mg到700mg。

9.根据权利要求8所述的方法,其中,所述抗体或抗原结合片段的所述第一治疗有效量为680mg。

10.根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中,施用所述第一有效量的所述抗体或抗原结合片段持续12周。

11.根据权利要求1-10中任一项所述的方法,还包括:向所述受试者施用第二治疗有效量的所述抗体或抗原结合片段。

12.根据权利要求11所述的方法,其中,所述第二治疗有效量为340mg。

13.根据权利要求11或12所述的方法,其中,施用所述第二治疗有效量的所述抗体或抗原结合片段持续12周。

14.根据权利要求1-13中任一项所述的方法,其中,所述抗体、抗原结合片段或药物组合物与至少一种另外的治疗剂联合施用。

15.根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中,所述患者正在接受一种或多种抗甲状腺药物(ATD)。

16.根据权利要求15所述的方法,其中,在施用所述第一有效量或第二有效量的所述抗体或其抗原结合片段后,所述患者正在接受的ATD的量减少。

17.一种在有需要的患者中治疗格雷夫斯病的方法,包括向所述患者施用第一治疗有效量的抗FcRn抗体或其抗原结合片段;其中,所述抗体或抗原结合片段包含:

(a)重链可变区,其包含:含有SEQ ID No:27所示氨基酸序列的HCDR1、含有SEQ ID No:28所示氨基酸序列的HCDR2和含有SEQ ID No:29所示氨基酸序列的HCDR3;和轻链可变区,其包含:含有SEQ ID No:30所示氨基酸序列的LCDR1、含有SEQ ID No:31所示氨基酸序列的LCDR2和含有SEQ ID No:32所示氨基酸序列的LCDR3;或者

(b)重链可变区,其包含:含有SEQ ID No:49所示氨基酸序列的HCDR1、含有SEQ ID No:22所示氨基酸序列的HCDR2和含有SEQ ID No:23所示氨基酸序列的HCDR3;和轻链可变区,其包含:含有SEQ ID No:50所示氨基酸序列的LCDR1、含有SEQ ID No:25所示氨基酸序列的LCDR2和含有SEQ ID No:26所示氨基酸序列的LCDR3;和

其中,所述抗体或抗原结合片段的所述第一治疗有效量为每周一次皮下施用680mg,任选地,其中,所述施用持续约12周或更长时间。

18.根据权利要求17所述的方法,还包括:向所述患者施用第二治疗有效量的所述抗体或抗原结合片段,其中,所述第二治疗有效量为每周一次皮下施用340mg,任选地,其中,所述施用持续约12周或更长时间。

19.根据权利要求1-18中任一项所述的方法,其中,所述患者是人类。

使用抗FCRN抗体治疗格雷夫斯病的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2023年9月6日提交的美国临时专利申请No.63/374,649和2023年5月4日提交的美国临时专利申请No.63/500,233的权益,其中每一件申请的全部内容均通过引用并入本文。

[0003] 通过引用并入序列表

[0004] 与本申请相关的序列表XML以XML文件格式以电子方式提供,因此通过引用并入本说明书。包含序列表XML的XML文件的名称是“MUNO-010_01WO_ST26”。该XML文件大小为66026字节,创建于2023年8月18日,并且正在通过USPTO专利中心以电子形式提交。

技术领域

[0005] 本公开涉及使用抗FcRn抗体治疗格雷夫斯病(Graves' Disease)的方法。

背景技术

[0006] 格雷夫斯病是一种自身免疫性疾病,其可以导致甲状腺功能亢进。从出现症状到寻求治疗的时间通常超过3个月,并且约40％的患者可能会被误诊(Stern et al., JNeuropsychiatry Clin Neurosci.1996Spring;8(2):181-5)。从寻求治疗到格雷夫斯病确诊的时间通常为2.5个月(Stern et al.)。格雷夫斯病的标准治疗使许多患者难以控制,生活质量差,还可能需要甲状腺消融,这与长期挑战有关。生活质量差主要是由甲状腺激素水平升高引起的,而甲状腺激素水平升高是抗TSHr自身抗体过度刺激甲状腺的直接结果。116000名美国出现的格雷夫斯病患者中的1/4至1/3难以用抗甲状腺药物控制并保持症状(Zimmermann et al.,Lancet Diabetes Endocrinol.2015Apr;3(4):286-95;Furszyfer at al.,Mayo Clin Proc.1970Sep;45(9):636-44)。因此,对于格雷夫斯病的有效且耐受性良好的治疗仍存在未满足的需求。

[0007] 抗体是结合特定抗原的免疫蛋白。在大多数动物中,包括人和小鼠,抗体由成对的重和轻多肽链构成,并且每条链由两个称为可变区和恒定区的不同区域组成。重链可变区和轻链可变区在抗体之间显示出显著的序列多样性,并负责与靶抗原结合。恒定区显示出较少的序列多样性,并负责结合许多天然蛋白质以引发各种生物化学事件。

[0008] 在正常条件下,大多数IgG(即IgG1、IgG2和IgG4,不包括IgG3同种型)在人类中的平均血清半衰期为约21天(Morell et al.,J.Clin.Invest.49(4):673-80,1970),相对于其它血浆蛋白的血清半衰期,这是一个延长的时期。关于IgG的这种延长的血清半衰期,通过胞吞作用进入细胞的IgG可以在pH 6.0下强烈结合到核内体中的新生儿Fc受体(FcRn),以避免降解性溶酶体途径(FcRn,一种Fcγ受体,也称为FcRP、FcRB或Brambell受体)。当IgG-FcRn复合物循环到质膜时,在弱碱性pH(约7.4)的血流中,IgG迅速从FcRn解离。通过该受体介导的再循环机制,FcRn有效地拯救了IgG使其免于溶酶体的降解,从而延长了IgG的半衰期(Roopenian et al.,J.Immunol.170:3528,2003)。

[0009] FcRn是非共价异二聚体,通常位于内皮细胞和上皮细胞的内体中。FcRn是一种膜

结合受体,具有三个重链α结构域(α1、α2和α3)和单个可溶性轻链β2-微球蛋白(β2m)结构域。在结构上,它属于以β2m为共同轻链的主要组织相容性复合体1类分子家族。FcRn链的分子量为约46kDa,并且由包含α1、α2和α3重链结构域的胞外域和β2m轻链结构域组成,并具有单糖链、单次跨膜蛋白和相对短的胞质尾区。

发明内容

[0010] 本文提供了一种在有需要的患者中治疗格雷夫斯病的方法,包括向所述患者施用第一治疗有效量的抗FcRn抗体或其抗原结合片段;其中,所述抗体或抗原结合片段包含:(a)重链可变区,其包含:含有SEQ ID No:27所示氨基酸序列的HCDR1、含有SEQ ID No:28所示氨基酸序列的HCDR2和含有SEQ ID No:29所示氨基酸序列的HCDR3;和轻链可变区,其包含:含有SEQ ID No:30所示氨基酸序列的LCDR1、含有SEQ ID No:31所示氨基酸序列的LCDR2和含有SEQ ID No:32所示氨基酸序列的LCDR3;或者(b)重链可变区,其包含:含有SEQ ID No:49所示氨基酸序列的HCDR1、含有SEQ ID No:22所示氨基酸序列的HCDR2和含有SEQ ID No:23所示氨基酸序列的HCDR3;和轻链可变区,其包含:含有SEQ ID No:50所示氨基酸序列的LCDR1、含有SEQ ID No:25所示氨基酸序列的LCDR2和含有SEQ ID No:26所示氨基酸序列的LCDR3。

[0011] 在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含:(a)包含与SEQ ID No:6所示序列至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的重链可变区,和包含与SEQ ID No:16所示序列至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区;或者(b)包含与SEQ ID No:51所示序列至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的重链可变区,和包含与SEQ ID No:52所示序列至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含:(a)包含SEQ ID No:6所示序列的重链可变区,和包含SEQ ID No:16所示序列的轻链可变区;或者(b)包含SEQ ID No:51所示序列的重链可变区,和包含SEQ ID No:52所示序列的轻链可变区。

[0012] 在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段在pH 6.0或pH 7.4以0.01nM至2nM的K_D(解离常数)结合FcRn。在一些实施方案中,通过表面等离子体共振(SPR)测量所述K_D。

[0013] 在一些实施方案中,皮下施用所述抗体或抗原结合片段。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段每周施用一次。

[0014] 在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段的所述第一治疗有效量为500mg到700mg。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段的所述第一治疗有效量为680mg。

[0015] 在一些实施方案中,施用所述第一有效量的抗体或抗原结合片段持续12周。

[0016] 在一些实施方案中,所述方法还包括:向所述受试者施用第二治疗有效量的所述抗体或抗原结合片段。在一些实施方案中,所述第二治疗有效量为340mg。在一些实施方案中,施用所述第二治疗有效量的抗体或抗原结合片段持续12周。

[0017] 在一些实施方案中,所述抗体、抗原结合片段或药物组合物与至少一种另外的治疗剂联合施用。

[0018] 在一些实施方案中,所述患者正在接受一种或多种抗甲状腺药物(ATD)。在一些实施方案中,在施用所述第一有效量或第二有效量的所述抗体或其抗原结合片段后,所述患

者正在接受的ATD的量减少。

[0019] 在另一方面,本文提供了一种在有需要的患者中治疗格雷夫斯病的方法,包括向所述患者施用第一治疗有效量的抗FcRn抗体或其抗原结合片段;其中,所述抗体或抗原结合片段包含:(a)重链可变区,其包含:含有SEQ ID No:27所示氨基酸序列的HCDR1、含有SEQ ID No:28所示氨基酸序列的HCDR2和含有SEQ ID No:29所示氨基酸序列的HCDR3;和轻链可变区,其包含:含有SEQ ID No:30所示氨基酸序列的LCDR1、含有SEQ ID No:31所示氨基酸序列的LCDR2和含有SEQ ID No:32所示氨基酸序列的LCDR3;或者(b)重链可变区,其包含:含有SEQ ID No:49所示氨基酸序列的HCDR1、含有SEQ ID No:22所示氨基酸序列的HCDR2和含有SEQ ID No:23所示氨基酸序列的HCDR3;和轻链可变区,其包含:含有SEQ ID No:50所示氨基酸序列的LCDR1、含有SEQ ID No:25所示氨基酸序列的LCDR2和含有SEQ ID No:26所示氨基酸序列的LCDR3;并且其中,所述抗体或抗原结合片段的所述第一治疗有效量为680mg,每周皮下施用一次,任选地,其中,所述施用持续约12周或更长时间。

[0020] 在一些实施方案中,所述方法还包括:向所述患者施用第二治疗有效量的所述抗体或抗原结合片段,其中,所述第二治疗有效量为340mg,每周一次皮下施用,任选地,其中,所述施用持续约12周或更长时间。

[0021] 在一些实施方案中,所述患者是人类。

附图说明

[0022] 图1是显示抗FcRn抗体在格雷夫斯病中的2期临床试验的示意图。A:未列出的其他纳入和排除标准。GD=格雷夫斯病;ATD=抗甲状腺药物;QW=每周;SC=皮下注射。

具体实施方式

[0023] 为了可以更容易地理解本公开,在整个详细描述中定义了某些术语。除非本文另有定义,否则结合本公开使用的所有科技术语具有与本领域普通技术人员通常理解的相同含义。出于任何目的,本文引用的所有参考文献也通过引用并入本文。如果引用的参考文献与本文的公开内容相冲突,则以说明书为准。

[0024] 如本文所用,单词的单数形式也包括复数形式,除非上下文另外明确指出;例如,术语“一个(a)”、“一种(an)”和“所述(the)”被理解为单数的或复数的。举例来说,“一个元素”是指一个或多个元素。除非具体上下文另有说明,否则术语“或”表示“和/或”。除非具体上下文另有说明,否则所有范围(包括以“值X和值Y之间”的形式陈述的范围)包括端点和其间的所有点。

[0025] 治疗的方法

[0026] 在一些实施方案中,本公开涉及一种治疗格雷夫斯病的方法,该方法通过向需要治疗的患者施用抗FcRn抗体或其抗原结合片段,或者通过向需要治疗的患者施用包含至少一种药学上可接受的载体和抗FcRn抗体或其抗原结合片段的药物组合物来进行。在一些实施方案中,本公开涉及抗FcRn抗体或其抗原结合片段在治疗格雷夫斯病的方法中的用途,该治疗通过向需要治疗的患者施用抗FcRn抗体或抗原结合片段,或通过向需要治疗的患者施用包含至少一种药学上可接受的载体和抗FcRn抗体或抗原结合片段的药物组合物。在一些实施方案中,本公开涉及抗FcRn抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗格雷夫斯病的药

物中的用途。在一些实施方案中,本公开内容涉及用于治疗格雷夫斯病的方法中的抗FcRn抗体或其抗原结合片段。还公开了包含抗FcRn抗体或其抗原结合片段和至少一种药学上可接受的载体的药物组合物,并且其可用于本文所述的治疗方法和用途。

[0027] 如本文所用,术语“治疗”及其同源词是指疾病、病症或病状(例如,格雷夫斯病)或其至少一种可辨别的症状(例如,本文所述的任何一种或多种体征和症状)的改善。术语“治疗”包括但不限于格雷夫斯病的一种或多种症状的完全治疗或完全改善。在一些实施方案中,“治疗”是指患者不一定可辨别的至少一种可测量的物理参数的至少部分改善,例如至少一种自身抗体和/或病原性抗体(例如,病原性IgG)和/或总血清IgG水平的降低。在一些实施方案中,“治疗”是指在身体上(例如,可辨别的症状的稳定)、生理上(例如,身体参数的稳定)或两者上抑制格雷夫斯病的进展。在一些实施方案中,“治疗”是指减慢或逆转格雷夫斯病的进展。

[0028] 本文公开的抗体、抗原结合片段和药物组合物也可用于防止或预防格雷夫斯病。例如,预防方法可以包括向有发展成格雷夫斯病风险的受试者施用本文公开的抗体、抗原结合片段或药物组合物,以预防或降低发展成格雷夫斯病或其至少一种可辨别症状的几率。

[0029] 术语“受试者”和“患者”在本文中可互换使用,指任何人类或非人类动物。非人类动物包括所有脊椎动物(例如,哺乳动物和非哺乳动物),例如任何哺乳动物。哺乳动物的非限制性实例包括人类、小鼠、大鼠、兔子、狗、猴和猪。在各种实施方案中,受试者是人。在各种实施方案中,受试者是患有或疑似患有格雷夫斯病的人。

[0030] 在一些实施方案中,需要治疗格雷夫斯病的患者表现出一种或多种格雷夫斯病的体征和症状(例如,焦虑和易怒、手或手指的轻微震颤、热敏感性或不耐受、排汗增加、温热(warm)、皮肤潮湿、正常饮食习惯下的体重减轻、甲状腺肿、月经周期改变、勃起功能病症或性欲降低、频繁排便、疲劳、小腿或足背皮肤增厚发红(格雷夫斯皮肤病)、毛发和/或皮肤质地的变化、骨骼脆弱、心悸、髋部及肩部肌肉无力、睡眠障碍)和/或已经被治疗临床医生诊断患有任何形式的病状。

[0031] 在一些实施方案中,需要治疗格雷夫斯病的患者并未患有格雷夫斯眼病。在一些实施方案中,需要治疗格雷夫斯病的患者没有接受用于格雷夫斯眼病的抗FcRn抗体治疗。

[0032] 在一些实施方案中,需要治疗格雷夫斯病的患者(或来自患者的样本)具有可检测水平的抗促甲状腺素受体(抗TSH-R)IgG。在一些实施方案中,抗TSH-R IgG存在于患者的血液中。在一些实施方案中,抗TSH-R IgG是抗TSH-R IgG1。在一些实施方案中,抗TSH-RIgG是抗TSH-RIgG2。在一些实施方案中,抗TSH-RIgG是抗TSH-RIgG3。在一些实施方案中,抗TSH-RIgG是抗TSH-RIgG4。

[0033] 在一些实施方案中,需要治疗格雷夫斯病的患者患有活动性甲状腺机能亢进。在一些实施方案中,需要治疗格雷夫斯病的患者患有由格雷夫斯病引起的活动性甲状腺机能亢进。可以通过测量来自患者的样本中TSH受体抗体(TRAb)、促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和/或游离甲状腺素(FT4)的水平来确定活动性甲状腺机能亢进。

[0034] 在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者正在接受一种或多种抗甲状腺药物(ATD)。在一些实施方案中,患者正在接受一种或多种ATD,但仍未能实现甲状腺功能正常(由TSH、FT3和/或FT4的正常血清水平确定的正常甲状腺功能)。在一些实施方案中,成人

的TSH水平的正常范围是约0.27-4.2uIU/mL。在一些实施方案中,成人的FT3水平的正常范围是约2.3-4.1pg/mL。在一些实施方案中,成人的FT4水平的正常范围是约0.9-1.7ng/dL。TSH、FT3和/或FT4的正常范围和用于测量它的测定法在本领域是已知的。在一些实施方案中,TSH、FT3和/或FT4的正常范围可以根据用于测量它的测定法而不同。ATD的实例包括丙基硫氧嘧啶、甲巯咪唑和卡比吗唑。

[0035] 在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者在第一次施用抗FcRN抗体之前已经接受了至少8周、至少9周、至少10周、至少11周、至少12周、至少13周、至少14周、至少15周、至少16周、至少17周、至少18周、至少19周或至少20周的ATD。在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者在第一次施用抗FcRN抗体之前已经接受了至少21周、或至少22周、或至少23周、或至少24周、或至少25周、或至少26周、或至少27周、或至少28周、或至少29周、或至少30周的ATD。在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者在第一次施用抗FcRN抗体之前已经接受了至少6个月的ATD。

[0036] 在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者在第一次施用抗FcRN抗体之前没有接受过ATD。在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者禁忌施用ATD。在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者在第一次施用抗FcRN抗体之前接受ATD之后复发。

[0037] 在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者接受了每日≥20mg、或≥30mg、或≥40mg、或≥50mg或≥60mg的甲巯咪唑的起始剂量。在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者接受了每日≤20mg、或≤15mg、或≤10mg、或≤5mg、或≤2.5mg或≤1mg的甲巯咪唑的起始剂量。在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者接受了每日≥20mg、或≥30mg、或≥40mg、或≥50mg或≥60mg的卡比吗唑的起始剂量。在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者接受了每日≤20mg、或≤15mg、或≤10mg、或≤5mg、或≤2.5mg或≤1mg的卡比吗唑的起始剂量。在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者接受了每日≥200mg、或≥300mg、或≥400mg或≥500mg的丙基硫氧嘧啶的起始剂量。在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者接受了每日≤200mg、或≤100mg、或≤75mg、或≤50mg、或≤25mg或≤10mg的丙基硫氧嘧啶的起始剂量。在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者正在接受每日总剂量≥3mg、或≥5mg、或≥10mg、或≥20mg、或≥30mg、或≥40mg、或≥50mg或≥60mg的甲巯咪唑。在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者正在接受每日总剂量≥3mg、或≥5mg、或≥10mg、或≥20mg、或≥30mg、或≥40mg、或≥50mg或≥60mg的卡比吗唑。在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者正在接受每日总剂量≥30mg、或≥50mg、或≥100mg、或≥200mg、或≥300mg、或≥400mg或≥500mg的丙基硫氧嘧啶。

[0038] 在一些实施方案中,在施用所述抗体或其抗原结合片段后,所述患者正在接受的ATD的量减少。在一些实施方案中,ATD的量减少了至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或至少约95%。在一些实施方案中,在施用抗FcRn抗体后,停止用ATD治疗。

[0039] 在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者没有非由格雷夫斯病引起的甲状腺机能亢进的病史(例如,毒性腺瘤或毒性多结节的甲状腺肿)。在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者没有甲状腺危象的病史或存在。在一些实施方案中,根据本文描述的方法治疗的患者没有接受用放射性碘消融或甲状腺切除术的治疗。在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者在施用抗FcRn抗体之前具有至少6克/升(g/L)的总免疫

球蛋白G(IgG)水平。在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者在施用抗FcRn抗体之前具有至少3.5克/分升(g/dL)(<35g/L)的白蛋白水平。在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗的患者在施用抗FcRn抗体之前具有至少1000细胞/立方毫米(细胞/mm^3)的嗜中性粒细胞绝对计数。

[0040] 一个实施方案是在有需要的患者中治疗格雷夫斯病的方法,包括:向所述患者施用(i)治疗有效量的抗FcRn抗体或其抗原结合片段;或者(ii)一种药物组合物,其包含至少一种药学上可接受的载体和治疗有效量的抗FcRn抗体或其抗原结合片段。

[0041] 另一个实施方案是抗FcRn抗体或其抗原结合片段,用于在有需要的患者中治疗格雷夫斯病的方法中,所述方法包括:向所述患者施用(i)治疗有效量的抗体或抗原结合片段;或(ii)一种药物组合物,其包含至少一种药学上可接受的载体和治疗有效量的抗体或抗原结合片段。

[0042] 另一个实施方案是抗FcRn抗体或其抗原结合片段在有需要的患者中治疗格雷夫斯病的方法中的用途,包括:向所述患者施用(i)治疗有效量的抗体或抗原结合片段;或(ii)一种药物组合物,其包含至少一种药学上可接受的载体和治疗有效量的抗体或抗原结合片段。

[0043] 另一个实施方案是抗FcRn抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗有需要的患者的格雷夫斯病的药物中的用途。

[0044] 在本文公开的治疗方法、用途和组合物的各种实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段在与FcRn的结合中用作IgG的非竞争性抑制剂。在各种实施方案中,抗体或抗原结合片段与FcRn的结合抑制至少一种自身抗体和/或病原性抗体与FcRn的结合。在各种实施方案中,这种抑制促进了至少一种自身抗体和/或病原性抗体从受试者体内的清除(即去除)。在各种实施方案中,这种抑制减少了至少一种自身抗体和/或病原性抗体的半衰期。在各种实施方案中,这种抑制降低了受试者和/或来自受试者的样本中至少一种自身抗体和/或病原性抗体的水平。在各种实施方案中,所述至少一种自身抗体和/或病原性抗体水平的降低导致格雷夫斯病的至少一个临床参数的改善和/或与格雷夫斯病的至少一个临床参数的改善相关。

[0045] 如本文所用,术语“自身抗体”指由生物体的免疫系统产生的抗体,其针对一种或多种生物体自身的蛋白质、组织和/或器官。例如,当人类患者的免疫系统无法区分“自身”和“非自身”时,可能会产生一种或多种自身抗体。在一些实施方案中,自身抗体是病原性抗体(例如,病原性IgG,例如,病原性IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)。如本文所用,术语“病原性抗体”是指有助于一种或多种疾病、病症或病状(例如,格雷夫斯病)的发病机理和/或导致一种或多种疾病、病症或病状(例如,格雷夫斯病)的抗体(例如,自身抗体)。

[0046] 在一些实施方案中,病原性抗体是病原性IgG(例如,病原性IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)。在一些实施方案中,病原性抗体和/或病原性IgG是抗TSH-R IgG。在一些实施方案中,病原性抗体是抗TSH-R IgG1。

[0047] 在一些实施方案中,用本文所述的抗体、抗原结合片段或药物组合物治疗患者,例如,使用本文所述的方法,将抗TSH-RIgG(例如抗TSH-RIgG1、抗TSH-RIgG2、抗TSH-RIgG3和/或抗TSH-RIgG4)的水平降低至少约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%,即相对于治疗前抗TSH-R IgG的水平。

[0048] 在一些实施方案中,自身抗体和/或病原性抗体是IgG、IgM、IgA、IgD或IgE。在一些实施方案中,自身抗体和/或病原性抗体是IgG(例如,病原性IgG)。在一些实施方案中,自身抗体和/或病原性抗体是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。在一些实施方案中,自身抗体和/或病原性抗体是IgG1(例如,病原性IgG1,例如,抗TSH-R IgG1)。在一些实施方案中,自身抗体和/或病原性抗体是IgG2(例如,病原性IgG2,例如,抗TSH-R IgG2)。在一些实施方案中,自身抗体和/或病原性抗体是IgG3(例如,病原性IgG3,例如,抗TSH-R IgG3)。在一些实施方案中,自身抗体和/或病原性抗体是IgG4(例如,病原性IgG4,例如,抗TSH-R IgG4)。在一些实施方案中,自身抗体是病原性抗体。

[0049] 剂量和施用

[0050] 抗FcRn抗体或抗原结合片段的剂量方案,单独或与一种或多种另外的治疗剂或疗法组合,可以被调整以提供最佳的期望反应(例如,治疗反应)。例如,抗FcRn抗体或抗原结合片段的单次推注可以一次性施用,可以在预定的时间段内分几次剂量施用,或者抗FcRn抗体或抗原结合片段的剂量可以根据治疗情况的紧急程度按比例减少或增加。对于任何特定的受试者,特定的剂量方案可以根据个体需要和治疗临床医生的专业判断随时间进行调整。例如,在一些实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段的剂量可以通过考虑患者的严重程度、病状、年龄、病史等来适当确定。

[0051] 抗FcRn抗体或抗原结合片段、包含抗FcRn抗体或抗原结合片段的组合物和/或任何另外的治疗剂的剂量值可以基于活性化合物的独特特征和要达到的特定治疗效果来选择。医生或兽医可以以低于达到所需治疗效果所需的水平开始抗体或抗原结合片段的剂量,并逐渐增加剂量,直到达到所需效果。医生或兽医也可以以高于达到所需治疗效果所需的水平开始抗体或抗原结合片段的剂量,并逐渐减少剂量,直到达到所需效果。通常,用于治疗格雷夫斯病的抗体或抗原结合片段的有效剂量可以根据许多不同的因素而变化,例如,疾病的阶段、症状的严重程度和受试者的预后。选择的剂量水平还可以取决于多种药代动力学因素,包括所用特定组合物或其酯、其盐或酰胺的活性;施用途径;施用时间;所用特定化合物的排泄速率;与所用特定组合物联合使用的治疗、其他药物、化合物和/或材料的持续时间;所治疗患者的年龄、性别、体重、病状、一般健康状况和既往病史等类似因素。在一些实施方案中,可以施用一次或多次治疗。鉴于特定患者的病状,可以应用间歇和/或长期的(连续的)剂量策略。

[0052] 在一些实施方案中,治疗有效量的抗FcRn抗体或抗原结合片段用于本公开的方法、用途和药物组合物中。

[0053] 如本文所用,术语“治疗有效量”和“治疗有效剂量”在本文中可互换使用,是指足以减少至少一种与疾病、病症或病状相关的症状或可测量参数以使处于导致特定身体功能受损的疾病、病症或病状中的身体功能正常化,和/或提供疾病、病症或病状的一种或多种临床测量参数的改善或减慢所述疾病、病症或病状的进展的量。治疗有效量可以例如足以治疗格雷夫斯病的一种或多种症状、减轻格雷夫斯病的一种或多种症状的严重性、延迟格雷夫斯病的一种或多种症状的发作和/或降低格雷夫斯病的一种或多种症状发生的风险。治疗有效量以及治疗有效的施用频率可以通过本领域已知的方法来确定,并在此进行讨论。在本文描述的方法、用途和组合物的一些实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段以作为单一药剂施用时治疗有效的量施用。在一些实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段和

至少一种另外的治疗剂各自以当所述药剂联合使用时治疗有效的量施用。在一些实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段的治疗有效量是降低患有或疑似患有格雷夫斯病的患者的总血清IgG水平和/或至少一种自身抗体(例如,至少一种IgG)水平所需的量。

[0054] 在一些实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段的治疗有效量是:相对于用抗FcRn抗体或抗原结合片段治疗之前的水平,将格雷夫斯病患者和/或来自格雷夫斯病患者的样本中的总血清IgG水平和/或至少一种自身抗体和/或病原性抗体(例如,至少一种IgG)水平降低至少约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%或约80%所需的量。在一些实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段的治疗有效量是:相对于用抗FcRn抗体或抗原结合片段治疗之前的水平,将格雷夫斯病患者和/或来自格雷夫斯病患者的样本中的总血清IgG水平和/或至少一种自身抗体和/或病原性抗体(例如,至少一种IgG)水平降低至少约40%、约50%、约60%、约70%或约80%所需的量。在一些实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段的治疗有效量是:将格雷夫斯病患者和/或来自格雷夫斯病患者的样本中的血清内源性IgG浓度降低至小于治疗前值的约40%、约50%、约60%、约70%或约80%所需的量。在一些实施方案中,自身抗体是抗TSH-R IgG。

[0055] 如本文所用,短语"总IgG水平"或"总血清IgG水平"是指例如患者或来自患者的生物样本(例如血液样本)中的血清内源性IgG浓度。

[0056] 如本文所用,短语"至少一种自身抗体的水平"是指至少一种自身抗体的血清内源性浓度,例如在患者或来自患者的生物样本中。

[0057] 如本文所用,短语"至少一种IgG的水平"是指至少一种IgG的血清内源性浓度,例如在患者或来自患者的生物样本中。在一些实施方案中,所述至少一种IgG包括病原性IgG。在一些实施方案中,至少一种IgG包括血清IgG1。在一些实施方案中,至少一种IgG包括血清IgG2。在一些实施方案中,至少一种IgG包括血清IgG3。在一些实施方案中,至少一种IgG包括血清IgG4。

[0058] 如本文在数值和范围的上下文中使用的术语"约"或"近似"是指近似或接近所述值或范围的值或范围,使得实施方案可以如预期的那样实施,这对于本领域技术人员从本文包含的教导中是显而易见的。这些术语包含的值超出了由系统误差产生的值。在一些实施方案中,"约"或"近似"是指数值的正或负10%。

[0059] 在一些实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段的治疗有效量是:相对于用抗FcRn抗体或抗原结合片段治疗之前的水平,将格雷夫斯病患者和/或来自格雷夫斯病患者的样本中的三碘甲状腺原氨酸(FT3)和/或游离甲状腺素(FT4)的水平降低至少约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%或约80%所需的量。在一些实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段的治疗有效量是:相对于用抗FcRn抗体或抗原结合片段治疗之前的水平,将格雷夫斯病患者和/或来自格雷夫斯病患者的样本中的FT3和/或FT4水平降低至少约40%、约50%、约60%、约70%或约80%所需的量。在一些实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段的治疗有效量是:将格雷夫斯病患者和/或来自格雷夫斯病患者的样本中的FT3和/或FT4的水平降低至小于治疗前值的约40%、约50%、约60%、约70%或约80%所需的量。在一些实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段的治疗有效量是使格雷夫斯病患者的FT3和/或FT4的水平正常化所需的量。在一些实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段的治疗有效量是使格雷夫斯病患者的FT3、FT4和/或

TSH的水平正常化所需的量。在一些实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段的治疗有效量是产生血清转化(即TSH受体抗体阴性)所需的量。

[0060] 在本文公开的治疗方法和用途的各种实施方案中,抗体或抗原结合片段以固定剂量施用于患者。在本文公开的治疗方法和用途的各种实施方案中,抗体或抗原结合片段以基于体重的剂量(即取决于患者体重的剂量)施用于患者。在本文公开的治疗方法和用途的各种实施方案中,抗体或抗原结合片段以基于体表面积(body surface area,BSA)的剂量(即取决于患者体表面积的剂量)施用于患者。在各种实施方案中,施用于患者的剂量包含治疗有效量的抗体或抗原结合片段。

[0061] 在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约170mg至约1500mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约300mg至约800mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,以约170mg、约200mg、约250mg、约255mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg、约1000mg、约1050mg、约1100mg、约1150mg、约1200mg、约1250mg、约1300mg、约1350mg、约1400mg、约1450mg或约1500mg的剂量向患者施用抗体或抗原结合片段,例如每周一次或每2周一次。

[0062] 在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约100mg至约200mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约100mg、约110mg、约120mg、约130mg、约140mg、约150mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg或约200mg的剂量施用于患者。

[0063] 在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约170mg至约300mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约170mg、约180mg、约190mg、约200mg、约210mg、约220mg、约230mg、约240mg、约250mg、约260mg、约270mg、约280mg、约290mg或约300mg的剂量施用于患者。

[0064] 在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约300mg至约500mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约300mg、约310mg、约320mg、约330mg、约340mg、约350mg、约360mg、约370mg、约380mg、约390mg、约400mg、约410mg、约420mg、约430mg、约440mg、约450mg、约460mg、约470mg、约480mg、约490mg或约500mg的剂量施用于患者。

[0065] 在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约300mg至约400mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约300mg、约310mg、约320mg、约330mg、约340mg、约350mg、约360mg、约370mg、约380mg、约390mg或约400mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约320mg、约330mg、约340mg、约350mg或约360mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约340mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约340mg的剂量每周一次或每2周一次施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约340mg的剂量每周一次施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约340mg的剂量每周一次作为单次皮下注射施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约340mg的剂量每周一次施用于患者,持续至少2周(例如,2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、10周、12周或更长)。在一些实施方案中,将抗体或抗原结合片段以约340mg的剂量每周一次施用于患者,持续至少4周。在一些实施方案中,将抗体或抗原结合片段以约340mg的剂量每周一次施用于患者,持续至少7周。在一些实施

方案中,将抗体或抗原结合片段以约340mg的剂量每周一次施用于患者,持续至少12周。

[0066] 在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约500mg至约700mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约500mg、约510mg、约520mg、约530mg、约540mg、约550mg、约560mg、约570mg、约580mg、约590mg、约600mg、约610mg、约620mg、约630mg、约640mg、约650mg、约660mg、约670mg、约680mg、约690mg或约700mg的剂量施用于患者。

[0067] 在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约650mg至约750mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约650mg、约660mg、约670mg、约680mg、约690mg、约700mg、约710mg、约720mg、约730mg、约740mg或约750mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约660mg、约670mg、约680mg、约690mg或约700mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约680mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约680mg的剂量每周一次或每2周一次施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约680mg的剂量每周一次施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约680mg的剂量每周一次作为两次或更多次(例如两次)连续皮下注射施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约680mg的剂量每周一次施用于患者,持续至少2周(例如,2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、10周、12周或更长)。在一些实施方案中,将抗体或抗原结合片段以约680mg的剂量每周一次施用于患者,持续至少4周。在一些实施方案中,将抗体或抗原结合片段以约680mg的剂量每周一次施用于患者,持续至少7周。在一些实施方案中,将抗体或抗原结合片段以约680mg的剂量每周一次施用于患者,持续至少12周。

[0068] 在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约700mg至约900mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约700mg、约710mg、约720mg、约730mg、约740mg、约750mg、约760mg、约765mg、约770mg、约780mg、约790mg、约800mg、约810mg、约820mg、约830mg、约840mg、约850mg、约860mg、约870mg、约880mg、约890mg或约900mg的剂量施用于患者。

[0069] 在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约900mg至约1100mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约900mg、约910mg、约920mg、约930mg、约940mg、约950mg、约960mg、约970mg、约980mg、约990mg、约1000mg、约1010mg、约1020mg、约1030mg、约1040mg、约1050mg、约1060mg、约1070mg、约1080mg、约1090mg或约1100mg的剂量施用于患者。

[0070] 在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约1100mg至约1300mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约1100mg、约1110mg、约1120mg、约1130mg、约1140mg、约1150mg、约1160mg、约1170mg、约1180mg、约1190mg、约1200mg、约1210mg、约1220mg、约1230mg、约1240mg、约1250mg、约1260mg、约1270mg、约1280mg、约1290mg或约1300mg的剂量施用于患者。

[0071] 在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约1300mg至约1500mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约1300mg、约1310mg、约1320mg、约1330mg、约1340mg、约1350mg、约1360mg、约1370mg、约1380mg、约1390mg、约1400mg、约1410mg、约1420mg、约1430mg、约1440mg、约1450mg、约1460mg、约1470mg、约1480mg、约1490mg或约

1500mg的剂量施用于患者。

[0072] 在一些实施方案中,以约1mg/kg至约2000mg/kg体重的剂量向患者施用抗体或抗原结合片段。在一些实施方案中,以约1mg/kg至约200mg/kg、约200mg/kg至约400mg/kg、约400mg/kg至约600mg/kg、约600mg/kg至约800mg/kg、约800mg/kg至约1000mg/kg、约1000mg/kg至约1200mg/kg、约1200mg/kg至约1400mg/kg、约1400mg/kg至约1600mg/kg、约1600mg/kg至约1800mg/kg、或约1800mg/kg至约2000mg/kg的剂量向患者施用抗体或抗原结合片段。在一些实施方案中,以约1mg/kg至约200mg/kg的剂量向患者施用抗体或抗原结合片段。在一些实施方案中,以约1mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约40mg/kg、约50mg/kg、约60mg/kg、约70mg/kg、约80mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg、约110mg/kg、约120mg/kg、约130mg/kg、约140mg/kg、约150mg/kg、约160mg/kg、约170mg/kg、约180mg/kg、约190mg/kg或约200mg/kg的剂量向患者施用抗体或抗原结合片段。在一些实施方案中,以约1mg/kg至约40mg/kg的剂量向患者施用抗体或抗原结合片段。在一些实施方案中,以约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg、约25mg/kg、约30mg/kg、约35mg/kg或约40mg/kg的剂量向患者施用抗体或抗原结合片段。

[0073] 将抗体或抗原结合片段作为单一药剂或与一种或多种另外的治疗剂联合施用于患者的频率可以是一次或多于一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段一次性施用。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段被多次施用。剂量之间的间隔可以是例如每天、每周、每两周、每月或每年。间隔也可以是不规则的,例如,基于测量患者体内抗体或抗原结合片段的血液水平,以维持抗体或抗原结合片段的相对一致的血浆浓度;基于测量至少一种自身抗体和/或病原性抗体(例如,至少一种IgG)的水平,以维持至少一种自身抗体和/或病原性抗体(例如,至少一种IgG)的降低水平,从而提供期望的治疗或预防效果;基于测量总血清IgG的水平,以维持降低的总血清IgG水平,从而提供所需的治疗或预防效果;和/或基于测量血红蛋白水平,以维持血红蛋白水平的增加,从而提供所需的治疗或预防效果。可替代地,在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段可以作为缓释制剂施用,在这种情况下需要较低频率的施用。剂量和频率可以根据患者体内抗体或抗原结合片段的半衰期而变化。施用的剂量和频率也可以根据治疗是预防性的还是治疗性的而变化。在预防性应用中,可以在长时间内以相对不频繁的间隔施用相对低的剂量。一些患者可以在余生继续接受治疗。在治疗应用中,有时以相对较短的时间间隔施用相对较高的剂量,直到疾病的进展减轻或终止,并且任选地直到患者表现出疾病的一种或多种症状的部分或完全改善。此后,可以向患者施用较低的例如预防性方案。

[0074] 在一些实施方案中,在约1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、1周、2周、3周、4周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、18个月、24个月、30个月、36个月、48个月、52个月、60个月或更长的时间段内一次或多次向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物。

[0075] 在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物作为单剂量施用于患者一次。

[0076] 在一些实施方案中,每周一次向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物。在一些实施方案中,每周一次向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物,持续至少1周、至少2周、至少3周、至少4周、至少5周、至少6周、至少7周、至少8周、至少9周、至少10周、至少12

周、至少20周、至少24周、至少30周、至少40周、至少50周、至少60周、至少70周、至少76周、至少80周或更长时间。在一些实施方案中,每周一次向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物,持续6周至76周,或其间的任何时间段。在一些实施方案中,每周一次向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物,持续至少2周、至少3周、至少4周或至少6周。在一些实施方案中,每周一次向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物,持续至少4周。在一些实施方案中,每周一次向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物,持续至少7周。在一些实施方案中,每周一次向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物,持续至少12周。在一些实施方案中,每周一次向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物,持续至少24周。在一些实施方案中,每周一次向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物,持续至少52周。在一些实施方案中,每周一次向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物,直到足以治疗格雷夫斯病的一种或多种症状、预防格雷夫斯病的一种或多种症状、减轻格雷夫斯病的一种或多种症状的严重性、延迟格雷夫斯病的一种或多种症状的发作和/或降低格雷夫斯病的一种或多种症状发生的风险。

[0077] 在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物作为单次(即一次)皮下注射每周一次施用于患者。在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物作为两次或更多次连续皮下注射(例如,两次连续皮下注射)每周一次施用于患者。如本文所用,在皮下注射(或其它施用途径)的上下文中的术语“连续(consecutive)”是指两次或更多次皮下注射相继施用,但在时间上足够接近以提供所需的治疗或预防效果。在一些实施方案中,以彼此之间约30秒内、约1分钟内、约2分钟内、约5分钟内、约10分钟内、约30分钟内、约1小时内、约2小时内或约5小时内施用连续皮下注射。

[0078] 在一些实施方案中,每两周一次(双周一次)向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物。在一些实施方案中,每两周一次向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物,持续至少2周、至少4周、至少6周、至少8周、至少10周、至少12周、至少20周、至少24周、至少30周、至少40周、至少50周、至少60周、至少70周、至少76周、至少80周或更长时间。在一些实施方案中,每两周一次向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物,持续6周至76周,或其间的任何时间段。在一些实施方案中,每两周一次向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物,持续至少12周。在一些实施方案中,每周(weekly)向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物,持续至少12周。在一些实施方案中,每周向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物,持续至少24周。在一些实施方案中,每周向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物,持续至少52周。在一些实施方案中,每周向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物,持续多达24周。在一些实施方案中,每周向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物,持续多达52周。在一些实施方案中,每周向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物,直到足以治疗格雷夫斯病的一种或多种症状、预防格雷夫斯病的一种或多种症状、减轻格雷夫斯病的一种或多种症状的严重性、延迟格雷夫斯病的一种或多种症状的发作和/或降低格雷夫斯病的一种或多种症状发生的风险。在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物作为单次皮下注射每周施用于患者。在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物作为两次或更多次连续皮下注射每周一次施用于患者。

[0079] 在一些实施方案中,每月一次向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物。在一些实施方案中,每月一次向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物,持续至少1个月、至

少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月、至少18个月、至少24个月、至少30个月、至少36个月或更长时间。在一些实施方案中,每月一次向患者施用抗体、抗原结合片段或药物组合物,直到足以治疗格雷夫斯病的一种或多种症状、预防格雷夫斯病的一种或多种症状、减轻格雷夫斯病的一种或多种症状的严重性、延迟格雷夫斯病的一种或多种症状的发作和/或降低一种或多种格雷夫斯病症状发生的风险。在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物作为单次皮下注射每月一次施用于患者。在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物作为两次或更多次连续皮下注射每月一次施用于患者。

[0080] 在本文公开的治疗方法、用途和组合物的一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约170mg至约1500mg,作为单剂量施用一次。更具体而言,在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约170mg至约300mg,作为单剂量施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约300mg至约500mg,作为单剂量施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约500mg至约700mg,作为单剂量施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约700mg至约900mg,作为单剂量施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约900mg至约1100mg,作为单剂量施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约1100mg至约1300mg,作为单剂量施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约1300mg至约1500mg,作为单剂量施用一次。

[0081] 在本文公开的治疗方法、用途和组合物的一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约300mg至约800mg,作为单剂量施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约300mg至约400mg,作为单剂量施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约340mg,作为单剂量施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约450mg至约550mg,作为单剂量施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约500mg,作为单剂量施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约700mg至约800mg,作为单剂量施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约765mg,作为单剂量施用一次。在一些实施方案中,治疗将患者的总血清IgG水平降低至少约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%或约50%。在一些实施方案中,治疗将患者的总血清IgG水平降低至少约25%。在一些实施方案中,治疗将患者的总血清IgG水平降低至少约35%。在一些实施方案中,治疗将患者的总血清IgG水平降低至少约45%。在一些实施方案中,患者的总血清IgG水平的最大降低发生在施用抗体或抗原结合片段或包含抗体或抗原结合片段的药物组合物后约5天至约20天。在一些实施方案中,患者的总血清IgG水平的最大降低发生在施用抗体或抗原结合片段或包含抗体或抗原结合片段的药物组合物后约8天至约15天。在一些实施方案中,总血清IgG水平的最大降低发生在约3至5剂(例如,约4剂)抗体或抗原结合片段或包含抗体或抗原结合片段的药物组合物之后。在一些实施方案中,治疗使患者的血红蛋白水平增加至少约5%、约10%、约15%或约20%(例如,约5%至约30%)。在一些实施方案中,治疗使患者的血红蛋白水平增加至少约10%(例如,约10%至约15%)。在一些实施方案中,治疗使患者的血红蛋白水平增加至少约20%(例如,约20%至约25%)。在一些实施方案中,治疗使患者的血红蛋白水平增加超过约20%(例如,约25%、约30%或更多)。

[0082] 在本文公开的治疗方法、用途和组合物的一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约170mg至约1500mg,每周施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约170mg至约300mg,每周施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约300mg至约500mg,每周施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约500mg至约700mg,每周施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约700mg至约900mg,每周施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约900mg至约1100mg,每周施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约1100mg至约1300mg,每周施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约1300mg至约1500mg,每周施用一次。

[0083] 在本文公开的治疗方法、用途和组合物的一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约300mg至约800mg,每周施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约300mg至约400mg,每周施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约340mg,每周施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约650mg至约750mg,每周施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约680mg,每周施用一次。在一些实施方案中,治疗将患者的总血清IgG水平降低至少约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%或约80%。在一些实施方案中,治疗将患者的总血清IgG水平降低至少约60%。在一些实施方案中,治疗将患者的总血清IgG水平降低至少约70%。在一些实施方案中,治疗将患者的总血清IgG水平降低至少约80%。在一些实施方案中,患者的总血清IgG水平的最大降低发生在施用抗体或抗原结合片段或包含抗体或抗原结合片段的药物组合物后约20天至约30天处。在一些实施方案中,患者总血清IgG水平的最大降低发生在施用抗体或抗原结合片段或包含抗体或抗原结合片段的药物组合物后约24天处。在一些实施方案中,总血清IgG水平的最大降低发生在约3至5剂(例如,约4剂)抗体或抗原结合片段或包含抗体或抗原结合片段的药物组合物之后。在一些实施方案中,治疗使患者的血红蛋白水平增加至少约5%、约10%、约15%或约20%(例如,约5%至约30%)。在一些实施方案中,治疗使患者的血红蛋白水平增加超过约20%。在一些实施方案中,在每周施用约1或2周(例如,每周施用一次680mg)之后,治疗使患者的血红蛋白水平增加至少约10%(例如,约10%至约15%)。在一些实施方案中,在每周施用约1或2周(例如,每周施用一次680mg或每周施用一次340mg)之后,治疗使患者的血红蛋白水平增加至少约20%(例如,约20%至约25%)。在一些实施方案中,在整个治疗期或其一部分期间,维持患者的血红蛋白水平的增加(例如,增加约10%、约20%或更多)。在一些实施方案中,患者的血红蛋白水平的增加(例如,增加约10%、约20%或更多)维持至少4周(例如,至少4周、6周、8周、10周、12周或更长)。

[0084] 在本文公开的治疗方法、用途和组合物的一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约170mg至约1500mg,每2周施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约300mg至约800mg,每2周施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约170mg至约300mg,每2周施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约300mg至约500mg,每2周施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约500mg至约700mg,每2周施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约700mg至约900mg,每2周施用一次。在一些实施

方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约900mg至约1100mg,每2周施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约1100mg至约1300mg,每2周施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约1300mg至约1500mg,每2周施用一次。

[0085] 在本文公开的治疗方法、用途和组合物的一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约170mg至约1500mg,每月施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约300mg至约800mg,每月施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约170mg至约300mg,每月施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约300mg至约500mg,每月施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约500mg至约700mg,每月施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约700mg至约900mg,每月施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约900mg至约1100mg,每月施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约1100mg至约1300mg,每月施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约1300mg至约1500mg,每月施用一次。

[0086] 在本文公开的治疗方法、用途和组合物的一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约340mg或约680mg,每周施用一次。在一些实施方案中,皮下施用所述抗体或抗原结合片段。

[0087] 在一些实施方案中,相对于治疗前患者和/或样本中的总血清IgG水平,在每周施用约1或2周后,以每周施用一次约340mg或约680mg的剂量用抗体或抗原结合片段进行治疗将患者和/或来自患者的样本中的总血清IgG的水平降低至少约40%(例如,约40%至约50%)。在一些实施方案中,相对于治疗前患者和/或样本中的总血清IgG水平,在每周施用约3周后,以每周施用一次约340mg或约680mg的剂量用抗体或抗原结合片段进行治疗将患者和/或来自患者的样本中的总血清IgG的水平降低至少约60%(例如,约60%至约70%)。在一些实施方案中,相对于治疗前患者和/或样本中的总血清IgG水平,在每周施用约5周后,以每周施用一次约340mg或约680mg的剂量用抗体或抗原结合片段进行治疗将患者和/或来自患者的样本中的总血清IgG的水平降低至少约70%(例如,约70%至约80%)。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约680mg,每周施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约680mg,每周施用一次,持续至少2周(例如,2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、10周、12周、24周、48周、52周或更长)。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约340mg,每周施用一次。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段的治疗有效量为约680mg,每周施用一次,持续至少2周(例如,2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、10周、12周、24周、48周、52周或更长)。

[0088] 在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以一种或多种剂量(例如,两种或更多种不同剂量)施用于患者。例如,在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以两种不同的剂量施用于患者,例如,至少一种较高的剂量,接着是至少一种较低的剂量。较高的剂量(例如两种不同剂量中的较高剂量)在本文中可称为“诱导”剂量,即能够降低患者和/或来自患者的样本中至少一种自身抗体和/或病原性抗体(例如至少一种IgG)水平的剂量。较低剂量(例如,两种不同剂量中的较低剂量)在本文中可称为“维持”剂量,即,在至少一次抗体或抗原结合片段的诱导剂量(例如,约20-80%的预处理(诱导前剂量)值)后,能够维持患者和/或

来自患者的样本中至少一种自身抗体和/或病原性抗体(例如,至少一种IgG)的降低水平的剂量。在一些实施方案中,维持剂量将患者和/或来自患者的样本中至少一种自身抗体和/或病原性抗体(例如,至少一种IgG)的水平维持在治疗前(诱导前剂量)值的约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%或约80%。

[0089] 在一些实施方案中,诱导剂量和维持剂量是交替的,例如,患者可以在第一时间段接受诱导剂量,然后在第一时间段接受维持剂量,随后,在第二时间段接受诱导剂量,任选地接着在第二时间段接受维持剂量。在一些实施方案中,诱导和维持剂量的周期(施用诱导剂量一段时间,然后施用维持剂量一段时间,此为一个周期)重复一次、两次、三次、四次、五次、六次、七次或十次。在一些实施方案中,诱导剂量和维持剂量的周期重复约3个月、约6个月、约12个月、约15个月、约18个月、约24个月或更长。

[0090] 在一些实施方案中,至少一个较高剂量和/或诱导剂量为约600mg/剂量或约680mg/剂量或更多(例如,约700mg/剂量、约720mg/剂量、约750mg/剂量或更多)。在一些实施方案中,至少一个较高剂量和/或诱导剂量为约1个剂量、约2个剂量、约3个剂量、约4个剂量或约5个剂量,以约600mg/剂量或约680mg/剂量或更多(例如,约700mg/剂量、约720mg/剂量、约750mg/剂量或更多)施用。在一些实施方案中,至少一个较高剂量和/或诱导剂量为约3个剂量,以约600mg/剂量或约680mg/剂量或更多(例如,约700mg/剂量、约720mg/剂量、约750mg/剂量或更多)施用。

[0091] 在一些实施方案中,将至少一种较高剂量和/或诱导剂量向患者施用一次、每周一次、每两周一次或每月一次。在一些实施方案中,将至少一种较高剂量和/或诱导剂量静脉内施用于患者。在一些实施方案中,将至少一种较高剂量和/或诱导剂量皮下施用于患者。在一些实施方案中,每个较高剂量以一次或多次皮下注射的形式施用于患者。在一些实施方案中,每个较高的剂量以两次连续皮下注射的形式施用于患者。

[0092] 在一些实施方案中,更高的剂量是680mg,并且每周皮下施用一次,持续12周。在一些实施方案中,更高的剂量是600mg,并且每周皮下施用一次,持续12周。

[0093] 在一些实施方案中,至少一个较低剂量和/或维持剂量为每剂量约340mg。在一些实施方案中,至少一个较低剂量和/或维持剂量为每剂量约300mg。在一些实施方案中,所述至少一种较低剂量和/或维持剂量为约1剂、约2剂、约3剂、约4剂或约5剂,以约300mg/剂量或约340mg/剂量施用。在一些实施方案中,至少一个较低剂量和/或维持剂量为约3个剂量,以约300mg/剂量或约340mg/剂量施用。在一些实施方案中,将至少一种较低剂量和/或维持剂量向患者施用一次,每周一次、每两周一次或每月一次。在一些实施方案中,将至少一种较低剂量和/或维持剂量皮下施用于患者。在一些实施方案中,每个较低剂量以一次或多次皮下注射的形式施用于患者。在一些实施方案中,每个较低剂量以一次皮下注射的形式施用于患者。

[0094] 在一些实施方案中,较低剂量为340mg,并且每周皮下施用一次,持续12周。在一些实施方案中,较低剂量为300mg,并且每周皮下施用一次,持续12周。

[0095] 另一方面,本文描述的方法包括:(i)每周一次皮下施用于受试者680mg抗FcRn抗体,持续12周,随后(ii)每周一次皮下施用于受试者340mg抗FcRn抗体,持续12周。另一方面,本文描述的方法包括:(i)每周一次皮下施用于受试者600mg抗FcRn抗体,持续12周,随

后(ii)每周一次皮下施用于受试者300mg抗FcRn抗体,持续12周。这些步骤(i)和(ii)可以根据需要重复,例如重复两次(总治疗时间为48周)、三次(总治疗时间为72周)、四次(总治疗时间为96周)或五次(总治疗时间为120周)。

[0096] 联合疗法

[0097] 在本文公开的治疗方法和用途的各种实施方案中,单独施用抗体或抗原结合片段。在各种实施方案中,抗体或抗原结合片段与至少一种另外的治疗剂联合施用。在各种实施方案中,所述至少一种另外的治疗剂可以包含格雷夫斯病的标准(standard-of-care)治疗剂或治疗或由格雷夫斯病的标准治疗剂或治疗组成。

[0098] 本文所用的“联合”或“共同施用”是指在受试者患有格雷夫斯病期间,对受试者递送两种或更多种不同的治疗。例如,在一些实施方案中,在受试者已经被诊断患有该疾病之后,并且在该疾病已经被治愈或消除之前,或者当受试者被鉴定为处于风险中但是在受试者已经发展出该疾病的症状之前,递送两种或更多种治疗。在一些实施方案中,当第二治疗的递送开始时,一种治疗的递送仍在发生,因此存在重叠。在一些实施方案中,第一治疗和第二治疗同时开始。这些类型的递送在本文中有时被称为“同时(simultaneous)”、“并行(concurrent)”或“伴随(concomitant)”递送。在其他实施方案中,一种治疗的递送在第二种治疗的递送开始之前结束。这种类型的递送在本文中有时被称为“连续的(successive)”或“依次的(sequential)”递送。在一些实施方案中,同时施用抗体或抗原结合片段和至少一种另外的治疗剂。在一些实施方案中,依次施用抗体或抗原结合片段和至少一种另外的治疗剂。

[0099] 在一些实施方案中,两种治疗(例如,抗FcRn抗体或抗原结合片段和第二种治疗剂)存在于相同组合物中。这种组合物可以以任何合适的形式和通过任何合适的途径施用。在其他实施方案中,两种治疗(例如,抗FcRn抗体或抗原结合片段和第二种治疗剂)以任何合适的形式和通过任何合适的途径以单独的组合物施用。例如,包含抗FcRn抗体或抗原结合片段的组合物和包含第二种治疗剂的组合物(例如,格雷夫斯病的标准治疗)可以在不同的时间点以任何顺序同时或依次施用;在任一情况下,它们应该在足够接近的时间内施用,以提供期望的治疗效果或预防效果。

[0100] 如本文所用,术语“药剂(agent)”是指化合物、化合物的混合物、生物大分子或由生物材料制成的提取物。术语“治疗剂”或“药物”是指能够调节生物过程和/或具有生物活性的药剂。本文所述的抗FcRn抗体和抗原结合片段是治疗剂的实例。

[0101] 如本文所用,术语“标准治疗剂”是指任何治疗剂或其他形式的疗法,其被接受作为对特定类型疾病(例如,温型自身免疫性溶血性贫血)的合适治疗。如本文所用,术语“标准剂量”或“标准施用方案”是指治疗剂的任何惯常或常规施用方案,例如由制造商提出的、由监管机构批准的或以其他方式在人类受试者中测试以满足普通患者需求的方案。

[0102] 格雷夫斯病的标准治疗剂的实例包括放射性碘、丙基硫氧嘧啶、甲巯咪唑、β受体阻滞剂和甲状腺切除术。

[0103] 本文所述的抗FcRn抗体和抗原结合片段可以与本文所述的任何示例性标准治疗剂或疗法联合施用。

[0104] 抗FcRn抗体

[0105] 在本文公开的治疗方法、用途和组合物的各种实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结

合片段可以在生理pH(即pH 7.0-7.4)下非竞争性抑制至少一种自身抗体和/或病原性抗体(例如至少一种IgG)与FcRn的结合。不希望被理论所束缚,据信,FcRn与其配体(即IgG)结合,并且在生理pH而非酸性pH下基本上不显示对IgG的亲和力。因此,在各种实施方案中,在生理pH下,抗FcRn抗体或抗原结合片段可以作为IgG与FcRn结合的非竞争性抑制剂,并且抗FcRn抗体或抗原结合片段与FcRn的结合不受IgG存在的影响。因此,在各种实施方案中,以非pH依赖性方式与IgG非竞争性特异性结合FcRn的抗FcRn抗体或抗原结合片段比常规竞争性抑制剂(即,与IgG竞争性结合FcRn的抗体)具有优势,因为它甚至可以通过IgG的FcRn介导的信号传导在显著低的浓度下提供治疗效果或预防效果。此外,在各种实施方案中,在结合至FcRn的状态下的细胞内迁移过程中,抗FcRn抗体或抗原结合片段可以以高于血液中IgG的亲和力保持其与FcRn的结合。因此,在各种实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段可以抑制IgG与FcRn的结合,甚至在其中IgG可以结合FcRn的酸性pH环境的核内体中,从而促进IgG的清除。在各种实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段是RVT-1401(本文也称为HL161BKN和巴托利单抗)。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段是RVT-1401或其抗原结合片段。RVT-1401/巴托利单抗也在例如国际专利申请公开WO2015/167293(在此称为HL161BKN)中有所描述,其全部内容通过引用并入本文。

[0106] 表1列出了抗FcRn抗体的说明性CDR序列

[0107] 表1:选定的人FcRn抗体的重链和轻链可变结构域的CDR序列

[0108]

抗体	重链可变结构域 CDR			轻链可变结构域 CDR		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
HL161A	SCVMT(SEQ ID NO: 21)	VISGSGGSTYYADSVKG(SEQ ID NO: 22)	TPWWLRSPFFDY(SEQ ID NO: 23)	GGNNIGSTSVH(SEQ ID NO: 24)	DDSDRPS(SEQ ID NO: 25)	VRDSSSDHVI(SEQ ID NO: 26)
HL161B (HL161BK) (HL161BKN)	FSYWV(SEQ ID NO: 27)	TIYYSGNTYYNPSLKS(SEQ ID NO: 28)	RAGILTGYLDS(SEQ ID NO: 29)	GGNNIGSKSVH(SEQ ID NO: 30)	DDSDRPS(SEQ ID NO: 31)	QVWDSSSDHVV(SEQ ID NO: 32)

[0109]

抗体	重链可变结构域 CDR			轻链可变结构域 CDR		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
HL161C	GCYMH(SEQ ID NO: 33)	RINPNSGGTNYAQKFQG(SEQ ID NO: 34)	DYSGWSFDY(SEQ ID NO: 35)	RASQGISNYLA(SEQ ID NO: 36)	AASSLQS(SEQ ID NO: 37)	QQYDSYPPTF(SEQ ID NO: 38)
HL161D	SYYWG(SEQ ID NO: 39)	NIYYSGSTYYNPSLMS(SEQ ID NO: 40)	QLSYNWNDRLFDY(SEQ ID NO: 41)	GGNNIGSKNVH(SEQ ID NO: 42)	RDSNRPS(SEQ ID NO: 43)	QVWDSSTVV(SEQ ID NO: 44)
HL161ANS	SSVMT(SEQ ID NO: 49)	VISGSGGSTYYADSVKG(SEQ ID NO: 22)	TPWWLRSPFFDY(SEQ ID NO: 23)	GGSNIGSTSVH(SEQ ID NO 50)	DDSDRPS(SEQ ID NO: 25)	VRDSSSDHVI(SEQ ID NO: 26)

[0110] 在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段包含SEQ ID No:27(HCDR1)、SEQ ID No:28(HCDR2)、SEQ ID No:29(HCDR3)的三个重链CDR氨基酸序列;以及SEQ ID No:30(LCDR1)、SEQ ID No:31(LCDR2)、SEQ ID No:32(LCDR3)的三个轻链CDR氨基酸序列。在一些实施方案

中,抗体或抗原结合片段包含SEQ ID No:49(HCDR1)、SEQ ID No:22(HCDR2)、SEQ ID No:23(HCDR3)的三个重链CDR氨基酸序列;以及SEQ ID No:50(LCDR1)、SEQ ID No:25(LCDR2)、SEQ ID No:26(LCDR3)的三个轻链CDR氨基酸序列。

[0111] 表2列出了抗FcRn抗体的说明性重链和轻链可变区。

[0112] 表2:选定的人FcRn抗体的重链和轻链可变结构域的氨基酸序列

[0113]

抗体	重链可变结构域氨基酸序列	轻链可变结构域氨基酸序列
HL161A	EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASEFTFG SCVMTWVRQA PGKGLEWVSV ISGSGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKTP WWLRSPFFDY WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO: 2)	SYVLTQPPSV SVAPGQTARI TCGGNNIGST SVHWYQQKPG QAPVLVVHDD SDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVR DSSSDHVIFG GGTKLTVLGQ PKAAPSVTL(SEQ ID NO: 12)
HL161B	QLLLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGGSLS SSFSYWVWIR QPPGKGLEWI GTIYYSGNTY YNPSLKSRLT ISVDTSKNHF SLNLSSVTAA DTAVYYCARR AGILTGYLDS WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO: 4)	SYVLTQSPSV SVAPGQTARI TCGGNNIGSK SVHWYQQKPG QAPVLVVYDD SDRPSGIPER FSASNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHVVFG GGTKLTVLGQ PKAAPSVTL(SEQ ID NO: 14)

[0114]

抗体	重链可变结构域氨基酸序列	轻链可变结构域氨基酸序列
HL161BK (HL161BKN)	QLLLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGGSLS SSFSYWVWIR QPPGKGLEWI GTIYYSGNTY YNPSLKSRLT ISVDTSKNHF SLKLSSVTAA DTAVYYCARR AGILTGYLDS WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO: 6)	SYVLTQSPSV SVAPGQTARI TCGGNNIGSK SVHWYQQKPG QAPVLVVYDD SDRPSGIPER FSASNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHVVFG GGTKLTVLGQ PKAAPSVTL(SEQ ID NO: 16)
HL161C	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GCYMHWVRQA PGQGLEWMGR INPNSGGTNY AQKFQGRVTM TRDTSISTAY MDLSRLRSDD TAVYYCARDY SGWSFDYWGQ GTLVTVSS(SEQ ID NO: 8)	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS NYLAWFQQKP GKAPKSLIYA ASSLQSGVPS KFSGSGSGTD FTLTISSLQS EDFATYYCQQ YDSYPPTFGG GTKVEIKRTV AAPSVFI(SEQ ID NO: 18)
HL161D	QLQLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGGSIS SSSYYWGWIR QPPGKGLEWI GNIYYSGSTY YNPSLMSRVT ISVDTSKNQF SLKLSSVTAA DTAVYYCARQ LSYNWNDRLF DYWGQGTLVT VSS(SEQ ID NO: 10)	SYELTQPLSV SVALGQTARI TCGGNNIGSK NVHWYQQKPG QAPVLVIYRD SNRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRAQAG DEADYYCQVW DSSTVVFGGG TKLTVLGQPK AAPSVTL(SEQ ID NO: 20)
HL161ANS	EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASEFTFG SSVMTWVRQA PGKGLEWVSVISGSGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKTPWWLRSPFFDY WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO: 51)	SYVLTQPPSV SVAPGQTARI TCGGSNIGST SVHWYQQKPG QAPVLVVHDDSDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVR DSSSDHVIFGGGTKLTVLGQ PKAAPSVTL(SEQ ID NO: 52)

[0115] 在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含:包含与SEQ ID No:6所示序列至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的重链可变区,和包含与SEQ ID No:16所示序列至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含:包含与SEQ ID No:46所示序列至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的重链氨基酸;和包含与SEQ ID No:48所示序列至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的轻链氨基酸。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含:包含与SEQ ID No:51所示序列至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的重链氨基酸;和包含与SEQ ID No:52所示序列至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的轻链氨基酸。

[0116] 在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含:SEQ ID No:6的重链可变区氨

基酸序列;和SEQ ID No:16的轻链可变区氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含:SEQ ID No:46的重链氨基酸序列;和SEQ ID No:48的轻链氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含:SEQ ID No:51的重链氨基酸序列;和SEQ ID No:52的轻链氨基酸序列。

[0117] 表3列出了抗FcRn抗体的说明性重链和轻链。

[0118] 表3:选定的人FcRn抗体的全长重链和轻链的氨基酸序列

[0119]

抗体名称	重链氨基酸序列	轻链氨基酸序列
HL161BKN	QLLLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGGSLS SSFSYWVWIR QPPGKGLEWI GTIYYSGNTY YNPSLKSRLT ISVDTSKNHF SLKLSSVTAA DTAVYYCARR AGILTGYLDS WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPEAAG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 46)	SYVLTQSPSV SVAPGQTARI TCGGNNIGSK SVHWYQQKPG QAPVLVVYDD SDRPSGIPER FSASNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHVVFG GGTKLTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAW KADSSPVKAG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE GSTVEKTVAP TECS(SEQ ID NO: 48)
HL161ANS IGG1	EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASEFTFG SSVMTWVRQA PGKGLEWVSV ISGSGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKTP WWLRSPFFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPEAAG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE	SYVLTQPPSV SVAPGQTARI TCGGSNIGST SVHWYQQKPG QAPVLVVHDD SDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVR DSSSDHVIFG GGTKLTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAW KADSSPVKAG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE GSTVEKTVAP TECS(SEQ ID NO: 54)

[0120]

抗体名称	重链氨基酸序列	轻链氨基酸序列
	EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG(SEQ ID NO: 53)	
HL161ANS IGG4	EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASEFTFG SSVMTWVRQA PGKGLEWVSV ISGSGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKTP WWLRSPFFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTK TYTCNVDHKP SNTKVDKRVE SKYGPPCPPC PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLG(SEQ ID NO: 55)	SYVLTQPPSV SVAPGQTARI TCGGSNIGST SVHWYQQKPG QAPVLVVHDD SDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVR DSSSDHVIFG GGTKLTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAW KADSSPVKAG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE GSTVEKTVAP TECS(SEQ ID NO: 56)

[0121] 在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含:包含与SEQ ID No:46、53或55所示序列至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的重链,和包含与SEQ ID No:48、54或56所示序列至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含:包含SEQ IDNo:46、53或55所示序列的重链;和包含SEQ ID No:48、54或56所示序列的轻链。

[0122] 结合“亲和力”指抗体和抗原在单一抗原位点的相互作用强度。在每个抗原位点内,抗体“臂”的可变区通过弱非共价力在许多位点与抗原相互作用。一般而言,相互作用越多,亲和力越高。

[0123] 如本文所用,术语“特异性”、“特异性结合(specifically bind)”和“特异性结合(bind specifically)”指抗体或其抗原结合片段(例如,抗FcRn抗体或其抗原结合片段)与蛋白质和其他生物制品的异质群体中的靶抗原(例如,FcRn)之间的结合反应。在给定的一组条件下,通过比较与合适抗原的结合和与替代抗原或抗原混合物的结合,可以测试抗体的结合特异性。如果抗体与合适的抗原结合的亲和力比与替代抗原或抗原混合物结合的亲和力高至少2倍、至少5倍或至少10倍(或更多),则认为它是特异性的。

[0124] “特异性抗体”或“靶特异性抗体”是仅结合靶抗原(例如,FcRn)但不结合(或表现出最小结合)其它抗原的抗体。在一些实施方案中,特异性结合靶抗原(例如,FcRn)的抗体或其抗原结合片段于pH 6.0或pH 7.4时具有小于1×10^{-6}M、小于1×10^{-7}M、小于1×10^{-8}M、小于1×10^{-9}M、小于1×10^{-10}M、小于1×10^{-11}M、小于1×10^{-12}M或小于1×10^{-13}M的K_D。在一些实施方案中,在pH 6.0或pH 7.4时,K_D为约0.01nM至约2nM。在一些实施方案中,在pH 7.4时,K_D为约300pM或更小至约2nM或更小。在一些实施方案中,在pH 6.0时,K_D为约2nM或更小至900pM

或更小。

[0125] 如本文所用,术语“K_D”是指抗体-抗原结合的平衡解离常数,其由k_d与k_a的比率(即k_d/k_a)获得,通常表示为摩尔浓度(M)。术语“k_{assoc}”或“k_a”指特定抗体-抗原相互作用的结合率,而术语“k_{dis}”或“k_d”指特定抗体-抗原相互作用的解离率。k_d和/或k_a的测量可在25℃或37℃实施。抗体和抗原结合片段的K_D值可以使用本领域中已建立的方法来确定(例如参见Pollard,Mol.Biol.Cell 21(23):4061-7,2010)。在一些实施方案中,K_D通过直接结合和/或竞争结合测定法(例如,表面等离子共振和/或竞争ELISA)来测量。在一些实施方案中,K_D通过表面等离子体共振(例如,人FcRn固定的表面等离子体共振)来测量。在一些实施方案中,本文公开的抗FcRn抗体或抗原结合片段的K_D通过人FcRn固定的表面等离子体共振来测量。

[0126] 在本文公开的治疗方法、用途和组合物的一些实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段在pH 6.0和pH 7.4具有约0.01nM至2nM的K_D(解离常数),如通过例如表面等离子体共振测定的。在一些实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段在pH 7.4具有约300pM或更小至约2nM或更小的K_D,和/或在pH 6.0具有约2nM或更小至约900pM或更小的K_D,如通过例如表面等离子体共振测定的。在一些实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段结合到细胞外部,并且当结合时保持其与核内体的结合。在一些实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段有效阻断一种或多种自身抗体与FcRn(例如,人FcRn)的结合,如通过例如使用表达人FcRn的细胞和FACS实施的阻断测定所确定的。

[0127] 如本文所用,术语“抗FcRn抗体”或“特异性结合FcRn的抗体”是指特异性结合FcRn的任何形式的抗体或其抗原结合片段,例如在pH 6.0或pH 7.4时以小于2nM的K_D结合的抗体或其抗原结合片段,如通过例如表面等离子体共振(例如人固定的FcRn表面等离子体共振)所确定的。该术语包括单克隆抗体(包括全长单克隆抗体)、多克隆抗体和生物学功能片段,只要它们特异性结合FcRn。

[0128] 在本文公开的治疗方法、用途和组合物的一些实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段包含:

[0129] CDR1,其包含与选自由SEQ ID No:21、24、27、30、33、36、39、42、49和50组成的组的一个或多个氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列;

[0130] CDR2,其包含与选自由SEQ ID No:22、25、28、31、34、37、40和43组成的组的一个或多个氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列;以及

[0131] CDR3,其包含与选自由SEQ ID No:23、26、29、32、35、38、41和44组成的组的一个或多个氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列。

[0132] 在本文公开的治疗方法、用途和组合物的一些实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段包含:

[0133] CDR1,其包含与选自由SEQ ID No:21、24、27、30、33、36、39、42、49和50组成的组的一个或多个氨基酸序列具有至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列;

[0134] CDR2,其包含与选自由SEQ ID No:22、25、28、31、34、37、40和43组成的组的一个或多个氨基酸序列具有至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列;以及

[0135] CDR3,其包含与选自由SEQ ID No:23、26、29、32、35、38、41和44组成的组的一个或多个氨基酸序列具有至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％同一性的氨基酸序列。

[0136] 在本文公开的治疗方法、用途和组合物的一些实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段可在本文描述的氨基酸序列中包含一个或多个氨基酸缺失、添加或替换。

[0137] 在本文公开的治疗方法、用途和组合物的一些实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段可包含与本文描述的氨基酸序列相同或具有同源性的氨基酸序列。术语“同一性”或“同源性”指两种或更多种多肽的序列之间的关系,如通过比较序列所确定的。术语“同一性”也指多肽之间的序列关联程度,如由两个或更多个氨基酸残基的字符串之间的匹配数所确定的。两个序列之间的“同一性”百分比是序列共有的相同位置的数目的函数(即,同一性百分比＝相同位置的数目/位置总数×100),考虑了空位(gap)的数目和每个空位的长度,它们需要被引入用于两个序列的最佳比对。序列的比较和两个序列之间的同一性百分比的确定可以使用数学算法来完成。对于序列比较,通常一个序列作为参考序列,以与测试序列进行比较。当使用序列比较算法时,将测试序列和参考序列输入计算机,如果需要,指定子序列坐标,并指定序列算法程序参数。可以使用默认程序参数,也可以指定替代性参数。然后,序列比较算法基于程序参数计算测试序列相对于参考序列的序列同一性百分比。此外或可替代地,本文公开的氨基酸序列还可用作“查询序列”来对公共数据库实施搜索,例如,鉴定相关序列。例如,可以使用Altschul等人的BLAST程序来实施这种搜索(J.Mol.Biol.215:403-10,1990)。

[0138] 在为了在比较窗口或指定区域内获得最大对应性而进行比较和比对的情况下,如果两个序列具有相同的指定百分比的氨基酸残基(即,在指定区域内,或者当没有指定时在整个序列内,具有60％的同一性,任选地65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％或99％的同一性),则这两个序列是“基本上相同的”,如使用下列序列比较算法之一或通过人工比对和目测所测量的。任选地,同一性存在于长度至少约10个氨基酸的区域,或长度约20、50、200或更多个氨基酸的区域。在一些实施方案中,本文所述的抗FcRn抗体和抗原结合片段包含至少一个氨基酸序列,其与选自由SEQ ID No:2、4、6、8、10、12、14、16、18和20-48组成的组的序列具有至少90％的同一性。在一些实施方案中,本文所述的抗FcRn抗体和抗原结合片段包含至少一种氨基酸序列,其与选自由SEQ ID No:2、4、6、8、10、12、14、16、18和20-48组成的组的序列具有至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％的同一性。

[0139] 在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含:重链可变区,其包含:

[0140] 包含SEQ ID No:21的氨基酸序列的CDR1,包含SEQ ID No:22的氨基酸序列的CDR2,和包含SEQ ID No:23的氨基酸序列的CDR3;

[0141] 包含SEQ ID No:27的氨基酸序列的CDR1,包含SEQ ID No:28的氨基酸序列的CDR2,和包含SEQ ID No:29的氨基酸序列的CDR3;

[0142] 包含SEQ ID No:33的氨基酸序列的CDR1,包含SEQ ID No:34的氨基酸序列的CDR2,和包含SEQ ID No:35的氨基酸序列的CDR3;

[0143] 包含SEQ ID No:39的氨基酸序列的CDR1,包含SEQ ID No:40的氨基酸序列的CDR2,和包含SEQ ID No:41的氨基酸序列的CDR3;或者

[0144] 包含SEQ ID No:49的氨基酸序列的CDR1,包含SEQ ID No:22的氨基酸序列的CDR2,和包含SEQ ID No:23的氨基酸序列的CDR3。

[0145] 在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含:轻链可变区,其包含:

[0146] 包含SEQ ID No:24的氨基酸序列的CDR1,包含SEQ ID No:25的氨基酸序列的CDR2,和包含SEQ ID No:26的氨基酸序列的CDR3;

[0147] 包含SEQ ID No:30的氨基酸序列的CDR1,包含SEQ ID No:31的氨基酸序列的CDR2,和包含SEQ ID No:32的氨基酸序列的CDR3;

[0148] 包含SEQ ID No:36的氨基酸序列的CDR1,包含SEQ ID No:37的氨基酸序列的CDR2,和包含SEQ ID No:38的氨基酸序列的CDR3;

[0149] 包含SEQ ID No:42的氨基酸序列的CDR1,包含SEQ ID No:43的氨基酸序列的CDR2,和包含SEQ ID No:44的氨基酸序列的CDR3;或者

[0150] 包含SEQ ID No:50的氨基酸序列的CDR1,包含SEQ ID No:25的氨基酸序列的CDR2,和包含SEQ ID No:26的氨基酸序列的CDR3。

[0151] 在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含:一个或多个重链可变区和一个或多个轻链可变区,其选自由以下组成的组:

[0152] 重链可变区,其包含:包含SEQ ID No:21的氨基酸序列的CDR1(HCDR1),包含SEQ ID No:22的氨基酸序列的CDR2(HCDR2)和包含SEQ ID No:23的氨基酸序列的CDR3(HCDR3);以及轻链可变区,其包含:包含SEQ ID No:24的氨基酸序列的CDR1(LCDR1),包含SEQ ID No:25的氨基酸序列的CDR2(LCDR2)和包含SEQ ID No:26的氨基酸序列的CDR3(LCDR3);

[0153] 重链可变区,其包含:包含SEQ ID No:27的氨基酸序列的CDR1(HCDR1),包含SEQ ID No:28的氨基酸序列的CDR2(HCDR2)和包含SEQ ID No:29的氨基酸序列的CDR3(HCDR3);以及轻链可变区,其包含:包含SEQ ID No:30的氨基酸序列的CDR1(LCDR1),包含SEQ ID No:31的氨基酸序列的CDR2(LCDR2)和包含SEQ ID No:32的氨基酸序列的CDR3(LCDR3);

[0154] 重链可变区,其包含:包含SEQ ID No:33的氨基酸序列的CDR1(HCDR1),包含SEQ ID No:34的氨基酸序列的CDR2(HCDR2)和包含SEQ ID No:35的氨基酸序列的CDR3(HCDR3);以及轻链可变区,其包含:包含SEQ ID No:36的氨基酸序列的CDR1(LCDR1),包含SEQ ID No:37的氨基酸序列的CDR2(LCDR2)和包含SEQ ID No:38的氨基酸序列的CDR3(LCDR3);

[0155] 重链可变区,其包含:包含SEQ ID No:39的氨基酸序列的CDR1(HCDR1),包含SEQ ID No:40的氨基酸序列的CDR2(HCDR2)和包含SEQ ID No:41的氨基酸序列的CDR3(HCDR3);以及轻链可变区,其包含:包含SEQ ID No:42的氨基酸序列的CDR1(LCDR1),包含SEQ ID No:43的氨基酸序列的CDR2(LCDR2)和包含SEQ ID No:44的氨基酸序列的CDR3(LCDR3);以及

[0156] 重链可变区,其包含:包含SEQ ID No:49的氨基酸序列的CDR1(HCDR1),包含SEQ ID No:22的氨基酸序列的CDR2(HCDR2)和包含SEQ ID No:23的氨基酸序列的CDR3(HCDR3);以及轻链可变区,其包含:包含SEQ ID No:50的氨基酸序列的CDR1(LCDR1),包含SEQ ID No:25的氨基酸序列的CDR2(LCDR2)和包含SEQ ID No:26的氨基酸序列的CDR3(LCDR3)。

[0157] 在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含:一个或多个重链可变区和/或一个或多个轻链可变区,其包含一个或多个选自由SEQ ID No:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、51和52的氨基酸序列组成的组的氨基酸序列。

[0158] 在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含:包含SEQ ID No:2、4、6、8、10或51的氨基酸序列的重链可变区和/或包含SEQ ID No:12、14、16、18、20或52的氨基酸序列的轻链可变区。

[0159] 在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含:一个或多个重链可变区和一个或多个轻链可变区,选自由以下组成的组:

[0160] 包含SEQ ID No:2的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID No:12的氨基酸序列的轻链可变区;

[0161] 包含SEQ ID No:4的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID No:14的氨基酸序列的轻链可变区;

[0162] 包含SEQ ID No:6的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID No:16的氨基酸序列的轻链可变区;

[0163] 包含SEQ ID No:8的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID No:18的氨基酸序列的轻链可变区;

[0164] 包含SEQ ID No:10的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID No:20的氨基酸序列的轻链可变区;以及

[0165] 包含SEQ ID No:51的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID No:52的氨基酸序列的轻链可变区。

[0166] 如本文所用,术语“片段”、“抗体片段”和“抗原结合片段”用于提及抗体时,都是指全长抗体的一个或多个片段,其保留特异性结合靶抗原(例如,FcRn)的能力和/或提供全长抗体的功能(例如,非竞争性干扰IgG与FcRn的结合)。抗原结合片段也可以存在于较大的大分子中,例如双特异性、三特异性和多特异性抗体,如双体抗体、三体抗体和四体抗体。抗原结合片段的实例包括但不限于单链抗体、Fab片段、$F(ab')_2$片段、Fd、scFv、结构域抗体、双特异性抗体、微抗体、固醇调节结合蛋白切割激活蛋白(sterol regulatory binding protein cleavage activating protein,scap)、螯合重组抗体、三抗体或双抗体、内抗体、纳米抗体和小型模块化免疫药物(small modular immunopharmaceutical,SMIP)。

[0167] 在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段是结合结构域免疫球蛋白融合蛋白、骆驼化抗体、含VHH的抗体、IgD抗体、IgE抗体、IgM抗体、IgG1抗体、IgG2抗体、IgG3抗体或IgG4抗体。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含:抗体恒定区中的衍生物。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段是基于具有结合FcRn能力的蛋白质支架的合成抗体。

[0168] 在一些实施方案中,抗原结合片段显示与全长抗体相同或相似的性质。非限制性地,抗原结合片段可以通过本领域已知的任何合适的方法产生。例如,本文所述的各种抗原结合片段可以通过酶或化学修饰全长抗体而产生,使用重组DNA方法(例如,scFv)从头合成,或使用噬菌体展示文库鉴定(参见例如Pini and Bracci,Curr.Protein Pept.Sci.1(2):155-69,2000)。可以用与全长抗体相同的方式筛选抗原结合片段的效用(例如,特异性、结合亲和力、活性)。

[0169] 此外,在可变区和/或恒定区具有突变的抗体或抗原结合片段可用于本文所述的治疗方法、用途和组合物中。这种抗体或抗原结合片段的实例包括在可变区和/或恒定区具有氨基酸残基的保守替换的抗体。如本文所用,术语“保守替换”是指用另一个具有与原始氨基酸残基相似性质的氨基酸残基进行的替换。例如,赖氨酸、精氨酸和组氨酸具有相似的

性质,因为它们具有碱性侧链;天冬氨酸和谷氨酸具有相似的性质,因为它们具有酸性侧链。此外,甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸和色氨酸具有相似的性质,因为它们具有不带电荷的极性侧链;而丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、苏氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸和蛋氨酸具有相似的性质,因为它们具有非极性侧链。此外,酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸和组氨酸具有相似的性质,因为它们具有芳香族的侧链。因此,对本领域技术人员来说显而易见的是,即使当显示如上所述相似性质的组中的氨基酸残基发生替换时,抗体或抗原结合片段的性质也可能没有显著变化。

[0170] 此外,在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段可以与另一种物质(例如,治疗剂或可检测的标记)缀合。可以与本文所述的抗体或抗原结合片段缀合或联合施用的物质包括但不限于:通常用于治疗格雷夫斯病的治疗剂(例如,标准治疗剂,例如,本文所述和/或通过引用并入本文的任何一种或多种标准治疗剂);能够抑制FcRn的活性的物质;以及可以与抗体或抗原结合片段物理结合的部分,例如,以提高其在循环中的稳定性和/或保留性,例如,在血液、血清、淋巴或其他组织中。例如,抗体或抗原结合片段可以与聚合物结合,例如非抗原性聚合物,如聚环氧烷或聚环氧乙烷。合适的聚合物将按重量显著变化。可以使用数均分子量范围为约200至约35000(或约1000至约15000和2000至约12500)的聚合物。例如,抗体或抗原结合片段可以与水溶性聚合物缀合,例如亲水性聚乙烯聚合物,例如聚乙烯醇和聚乙烯吡咯烷酮。此类聚合物的非限制性实例包括但不限于:聚亚烷基氧化物均聚物(如聚乙二醇(PEG)或聚丙二醇)、聚氧乙烯化多元醇、其共聚物及其嵌段共聚物,前提是保持嵌段共聚物的水溶性。

[0171] 在各种实施方案中,抗体或抗原结合片段在pH 6.0或pH 7.4时以0.01nM至2nM的K_D(解离常数)结合FcRn,如通过例如表面等离子体共振测量的。

[0172] RVT-1401(本文也称为HL161BKN)是抗FcRn抗体的一个实例。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段是RVT-1401或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含:RVT-1401的三个重链CDR氨基酸序列(HCDR1(SEQ ID No:27),HCDR2(SEQ ID No:28),HCDR3(SEQ ID No:29));以及RVT-1401的三个轻链CDR氨基酸序列(LCDR1(SEQ ID No:30),LCDR2(SEQ ID No:31),LCDR3(SEQ ID No:32))。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含:RVT-1401的重链可变区氨基酸序列(SEQ ID No:6);和RVT-1401的轻链可变区氨基酸序列(SEQ ID No:16)。在一些实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含:RVT-1401的重链氨基酸序列(SEQ IDNo:46);和RVT-1401的轻链氨基酸序列(SEQ ID No:48)。

[0173] 药物组合物

[0174] 本文还提供了药物组合物,其包含与至少一种药学上可接受的载体一起配制的抗FcRn抗体或其抗原结合片段。该组合物还可以包含一种或多种适用于治疗例如格雷夫斯病的其他治疗剂。配制药物组合物和合适制剂的方法是本领域已知的(参见,例如,"Remington's Pharmaceutical Sciences",Mack Publishing Co.,Easton,PA)。合适的制剂可能取决于施用途径。

[0175] 如本文所用,"药物组合物"是指抗FcRn抗体或其抗原结合片段的制剂,以及适用于对患者施用的其它组分,如药学上可接受的载体和/或赋形剂。本文提供的药物组合物可适用于体外和/或体内施用。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物为允许施用并随后提供活性成分的预期生物活性和/或实现治疗效果的形式。本文提供的药物组合物优选不

含对会施用该制剂的受试者具有不可接受毒性的附加组分。

[0176] 如本文所用,可互换使用的术语“药学上可接受的载体”和“生理学上可接受的载体”是指不会对受试者造成显著刺激且不会消除所施用抗体或抗原结合片段的生物活性和性质的载体、稀释剂或赋形剂。因此,药学上可接受的载体应该与活性成分(如抗体或其抗原结合片段)相容,并且可以包括生理盐水、无菌水、林格氏溶液、缓冲盐水、葡萄糖溶液、麦芽糖糊精溶液、甘油、乙醇或其中两种或更多种的混合物。药学上可接受的载体也可以增强或稳定组合物,或者可以用于促进组合物的制备。药学上可接受的载体可以包括其它常规添加剂,如抗氧化剂、缓冲剂、溶剂、抑菌剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等生理上相容的添加剂。可以选择载体以最小化受试者的不良副作用,和/或最小化活性成分的降解。

[0177] 如本文所用,术语“赋形剂”是指添加到药物组合物中以进一步促进活性成分施用的惰性物质。例如,用于肠胃外施用的制剂可以包含赋形剂,如无菌水或盐水、聚亚烷基二醇如聚乙二醇、植物油或氢化萘。其他赋形剂包括但不限于碳酸氢钙、磷酸钙、各种糖和各种类型的淀粉、纤维素衍生物、明胶、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物颗粒和表面活性剂,包括例如聚山梨醇酯20。

[0178] 在本文公开的治疗方法、用途和组合物的各种实施方案中,抗FcRn抗体、抗原结合片段或药物组合物可以通过本领域已知的各种方法施用。施用的途径和/或方式可以根据期望的结果而变化。在一些实施方案中,通过口服、静脉内、肌内、动脉内、髓内、硬膜内、心脏内、经皮、皮下、腹膜内、胃肠、舌下或局部途径施用抗体、抗原结合片段或药物组合物。在一些实施方案中,通过口服或胃肠外施用抗体、抗原结合片段或药物组合物。在一些实施方案中,通过肠胃外施用抗体、抗原结合片段或药物组合物,例如,静脉内或皮下施用(例如,通过注射或输注)。在一些实施方案中,通过皮下施用抗体、抗原结合片段或药物组合物(例如,通过注射或输注)。在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物作为一次或多次皮下注射施用。在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物作为单次(即一次)皮下注射施用。在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物作为两次或更多次(例如,两次)连续皮下注射来施用。在一些实施方案中,在一次或多次皮下注射之前,施用抗体、抗原结合片段或药物组合物,而不进行静脉内施用(例如,静脉内诱导)。在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物通过注射器、导管、泵送系统或支架递送。在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物通过注射器(例如,预填充的注射器)递送。根据施用途径,活性化合物,即抗FcRn抗体或抗原结合片段,可以被包被于一种材料中,以保护化合物免受酸和其它可能使化合物失活的自然条件的影响。

[0179] 抗体、抗原结合片段或药物组合物可以配制成各种形式,如粉末、片剂、胶囊、液体剂、注射剂、软膏或糖浆,和/或包含在单剂量或多剂量容器中,如密封的安瓿、小瓶或注射器。在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物被配制成可注射形式。在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物被配制成水溶液、悬浮液或乳液,具有一种或多种赋形剂、稀释剂、分散剂、表面活性剂、粘合剂和/或润滑剂。在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物包含在注射器(例如,预填充的注射器)中。在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物包含在具有和/或兼容小规格针(例如,大于约25号、大于约26号、大于约27号、大于约28号、大于约29号和/或大于约30号的针)的注射器中。

[0180] 在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物被配制成在施用前实现稳定性和/或防止或最小化物理和/或化学降解。物理不稳定性可能涉及诸如变性和聚集的过程,而常见的化学降解途径包括但不限于交联、脱酰胺、异构化、氧化和断裂(参见例如Wang et al.,J.Pharm.Sci.91(1):1-26,2007)。如本文所用,术语"稳定的"或"稳定性"当用于描述抗体或其抗原结合片段时,是指抗体或抗原结合片段以维持活性(例如,与FcRn结合)和/或实现治疗效果的方式保持完整。在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物与一种或多种药学上可接受的载体(例如,一种或多种赋形剂)一起配制,使得其在标准储存条件下稳定。在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物与一种或多种药学上可接受的载体(例如,一种或多种赋形剂)一起配制,使得其在高浓度下稳定。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段可以在制剂中稳定地浓缩至高达约150mg/mL或以上。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段可以在制剂中稳定地浓缩至高达约170mg/mL或以上。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段可以在制剂中稳定地浓缩至约170mg/mL以上(例如,约180mg/mL、约200mg/mL、约220mg/mL或以上)。在一些实施方案中,稳定浓缩的制剂(例如,包含高达约170mg/mL或以上的抗体或抗原结合片段的制剂)保持可接受的粘度,用于通过小规格针施用。在一些实施方案中,小规格针大于约25号、大于约26号、大于约27号、大于约28号、大于约29号或大于约30号。

[0181] 抗FcRn抗体或抗原结合片段可通过本领域技术人员已知的常规方法配制成药学上可接受的剂型。例如,肠胃外组合物可以配制成剂量单位形式,以便于施用和剂量的均匀性。如本文所用,"剂量单位形式"是指适合作为待治疗受试者的单一剂量的物理上离散的单位;每个单位含有经计算产生所需治疗效果的预定量的活性化合物以及药学上可接受的载体。在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物以剂量单位形式配制。在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物被配制成用于皮下施用的剂量单位形式。在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物被配制成剂量单位形式,用于作为一次或多次皮下注射(例如,一次皮下注射或两次或更多次(例如,两次)连续皮下注射)来施用。在一些实施方案中,抗体、抗原结合片段或药物组合物被配制成剂量单位形式(例如,作为一次或多次皮下注射),用于患者自我施用和/或用于治疗临床医生施用。

[0182] 试剂盒

[0183] 在各种实施方案中,本公开还提供了用于本文所述治疗应用的试剂盒。在各种实施方案中,本公开提供了用于治疗或预防格雷夫斯病的试剂盒,其包含抗FcRn抗体或其抗原结合片段。在各种实施方案中,所述试剂盒还包含一种或多种附加组分,其包括但不限于:使用说明书;其他药剂,例如一种或多种另外的治疗剂(例如一种或多种标准治疗剂);用于制备治疗性施用的抗体或抗原结合片段的装置、容器或其他材料;药学上可接受的载体(例如赋形剂);以及用于向患者施用抗体或抗原结合片段的装置、容器或其他材料。在一些实施方案中,试剂盒包括预填充的注射器,其包含单剂量(例如本文提供的剂量)的抗体或其抗原结合片段和使用说明书。使用说明书可包括治疗应用的指导,其包括建议的剂量和/或施用方式,例如在患有或疑似患有格雷夫斯病的患者中。在各种实施方案中,所述试剂盒包含抗FcRn抗体或其抗原结合片段以及治疗用途的说明书,例如,抗体或抗原结合片段治疗或预防患者的格雷夫斯病的用途。在各种实施方案中,所述试剂盒还包含至少一种另外的治疗剂(例如,用于与抗体或抗原结合片段联合施用)。在各种实施方案中,抗体或抗

原结合片段被配制成药物组合物。

[0184] 产生抗FcRn抗体的方法

[0185] 在一些实施方案中,抗FcRn抗体或抗原结合片段通过使用基因重组方法表达和纯化而产生。在一些实施方案中,编码抗体或抗原结合片段的可变区的多核苷酸序列通过在单独的宿主细胞中表达或同时在单一宿主细胞中表达而产生。表4和表5分别列出了编码抗FcRn抗体的VH和VL以及重链和轻链的说明性多核苷酸。

[0186] 表4:选定的人FcRn抗体的重链和轻链可变结构域的多核苷酸序列

[0187]

抗体	重链可变结构域多核苷酸序列	轻链可变结构域多核苷酸序列
HL161A	GAAGTGCAGC TGCTGGAATC	TCTTACGTGC TGACCCAGCC
	CGGCGGAGGC CTGGTGCAGC	CCCCTCCGTG TCTGTGGCTC
	CTGGCGGCTC TCTGAGACTG	CTGGCCAGAC CGCCAGAATC
	TCCTGCGCCG CCTCCGAGTT	ACCTGTGGCG GCAACAACAT
	CACCTTCGGC AGCTGCGTGA	CGGCTCCACC TCCGTGCACT
	TGACCTGGGT CCGACAGGCT	GGTATCAGCA GAAGCCCGGC
	CCCGGCAAGG GCCTGGAATG	CAGGCCCCCG TGCTGGTGGT
	GGTGTCCGTG ATCTCCGGCT	GCACGACGAC TCCGACCGGC
	CCGGCGGCTC CACCTACTAC	CTTCTGGCAT CCCTGAGCGG
	GCCGACTCTG TGAAGGGCCG	TTCTCCGGCT CCAACTCCGG
	GTTCACCATC TCCCGGGACA	CAACACCGCC ACCCTGACCA

[0188]

抗体	重链可变结构域多核苷酸序列	轻链可变结构域多核苷酸序列
	ACTCCAAGAA CACCCTGTAC CTGCAGATGA ACTCCCTGCG GGCCGAGGAC ACCGCCGTGT ACTACTGCGC CAAGACCCCC TGGTGGCTGC GGTCCCCCTT CTTCGATTAC TGGGGCCAGG GCACCCTGGT GACAGTGTCC TCC（SEQ ID NO: 1）	TCTCCAGAGT GGAAGCCGGC GACGAGGCCG ACTACTACTG CCAAGTGCGA GACTCCTCCT CCGACCACGT GATCTTCGGC GGAGGCACCA AGCTGACCGT GCTGGGCCAG CCTAAGGCCG CTCCCTCCGT GACCCTG（SEQ ID NO: 11）
HL161B	CAACTGTTGC TCCAGGAATC CGGTCCTGGT CTTGTAAAGC CATCTGAGAC TCTCTCCCTT ACCTGTACCG TTAGCGGAGG AAGTCTTTCC TCAAGCTTCT CCTACTGGGT GTGGATCAGA CAGCCTCCCG GAAAAGGGTT GGAGTGGATT GGCACAATAT ACTACTCCGG CAACACTTAC TATAACCCCA GCCTGAAGAG CAGGCTGACT ATCTCTGTCG ACACCAGTAA AAATCACTTT TCTCTGAATC TGTCTTCAGT GACCGCAGCC GACACCGCCG TGTATTATTG CGCTCGGCGC GCCGGGATTC TGACAGGCTA TCTGGATTCA TGGGGCCAGG GGACATTGGT TACAGTGTCT AGT（SEQ ID NO: 3）	TCTTACGTGC TGACCCAGTC CCCCTCCGTG TCCGTGGCTC CTGGCCAGAC CGCCAGAATC ACCTGTGGCG GCAACAACAT CGGCTCCAAG TCCGTGCACT GGTATCAGCA GAAGCCCGGC CAGGCCCCCG TGCTGGTGGT GTACGACGAC TCCGACCGGC CCTCTGGCAT CCCTGAGCGG TTCTCCGCCT CCAACTCCGG CAACACCGCC ACCCTGACCA TCTCCAGAGT GGAAGCCGGC GACGAGGCCG ACTACTACTG CCAAGTGTGG GACTCCTCCT CCGACCACGT GGTGTTCGGC GGAGGCACCA AGCTGACCGT GCTGGGCCAG CCTAAGGCCG CTCCCTCCGT GACCCTG（SEQ ID NO: 13）
HL161BK（HL161BKN）	CAGCTGCTGC TGCAAGAATC CGGCCCTGGC CTGGTGAAAC CCTCCGAGAC ACTGTCCCTG ACCTGCACCG TGTCCGGCGG CTCCCTGTCC TCCAGCTTCT CCTACTGGGT CTGGATCCGG CAGCCCCCTG GCAAGGGCCT GGAATGGATC GGCACCATCT ACTACTCCGG CAACACCTAC TACAACCCCA GCCTGAAGTC	TCTTACGTGC TGACCCAGTC CCCCTCCGTG TCCGTGGCTC CTGGCCAGAC CGCCAGAATC ACCTGTGGCG GCAACAACAT CGGCTCCAAG TCCGTGCACT GGTATCAGCA GAAGCCCGGC CAGGCCCCCG TGCTGGTGGT GTACGACGAC TCCGACCGGC CCTCTGGCAT CCCTGAGCGG TTCTCCGCCT CCAACTCCGG

[0189]

抗体	重链可变结构域多核苷酸序列	轻链可变结构域多核苷酸序列
	CCGGCTGACC ATCTCCGTGG ACACCTCCAA GAACCACTTC AGCCTGAAGC TGTCCTCCGT GACCGCCGCT GACACCGCCG TGTACTACTG TGCCAGAAGG GCCGGCATCC TGACCGGCTA CCTGGACTCT TGGGGCCAGG GCACCCTGGT GACAGTGTCC TCC （SEQ ID NO: 5）	CAACACCGCC ACCCTGACCA TCTCCAGAGT GGAAGCCGGC GACGAGGCCG ACTACTACTG CCAAGTGTGG GACTCCTCCT CCGACCACGT GGTGTTCGGC GGAGGCACCA AGCTGACCGT GCTGGGCCAG CCTAAGGCCG CTCCCTCCGT GACCCTG（SEQ ID NO: 15）
HL161C	CAGGTGCAGC TCGTGCAGTC CGGCGCAGAG GTCAAAAAGC CTGGTGCATC TGTGAAAGTG AGTTGCAAGG CTAGCGGCTA CACCTTTACC GGATGTTATA TGCATTGGGT ACGCCAAGCC CCCGGACAAG GCTTGGAATG GATGGGGCGT ATCAACCCAA ACTCTGGCGG GACTAATTAC GCCCAGAAGT TTCAGGGAAG GGTGACTATG ACAAGGGACA CATCCATATC CACCGCTTAT ATGGACCTGT CTCGACTGCG GTCTGATGAT ACAGCCGTTT ATTACTGCGC CAGAGACTAC AGCGGATGGA GCTTCGATTA TTGGGGGCAG GGTACTTTGG TCACAGTTTC AAGT（SEQ ID NO: 7）	GACATCCAGA TGACCCAGTC ACCATCATCC CTTTCCGCAT CTGTCGGAGA TAGAGTGACT ATCACCTGCA GGGCTTCTCA AGGTATTTCC AACTACCTCG CCTGGTTCCA GCAAAAGCCA GGTAAAGCCC CAAAGAGCTT GATCTACGCC GCTTCTAGTC TGCAGAGTGG AGTTCCTAGT AAGTTCTCCG GCTCTGGCAG TGGCACAGAT TTTACCTTGA CCATTTCCAG CCTGCAGTCT GAGGATTTCG CTACCTACTA TTGTCAGCAG TATGACAGCT ATCCCCCCAC ATTTGGGGGG GGCACTAAGG TGGAGATAAA ACGGACAGTG GCTGCCCCTT CTGTCTTTAT T（SEQ ID NO: 17）
HL161D	CAGCTGCAGT TGCAGGAGTC AGGCCCCGGT TTGGTTAAGC CTTCTGAAAC CCTTTCTCTC ACATGCACAG TATCCGGTGG CTCCATCTCC AGTTCAAGTT ACTACTGGGG ATGGATCCGG CAACCCCCAG GAAAAGGGCT GGAGTGGATT GGCAATATAT ATTACTCTGG GTCCACCTAT TACAACCCTT CCCTGATGAG	AGCTATGAGC TGACCCAGCC TCTGAGCGTA TCTGTCGCTC TCGGCCAGAC AGCCAGAATT ACCTGTGGCG GCAATAACAT AGGATCCAAA AATGTTCACT GGTATCAGCA AAAACCTGGC CAAGCTCCCG TGCTCGTGAT CTACCGGGAC TCTAACCGAC CCAGTGGAAT CCCCGAACGC TTTAGCGGTT CCAACTCTGG

[0190]

抗体	重链可变结构域多核苷酸序列	轻链可变结构域多核苷酸序列
	TAGAGTGACC ATCAGCGTGG ACACAAGCAA AAACCAATTC AGCCTGAAGC TTTCTAGCGT GACCGCTGCC GACACAGCTG TCTATTACTG TGCCCGCCAG CTTAGTTATA ACTGGAATGA TAGGCTGTTT GATTACTGGG GCCAGGGGAC TCTCGTTACA GTCAGCAGC（SEQ ID NO: 9）	AAATACAGCT ACTCTGACTA TCTCCAGGGC TCAGGCCGGG GATGAGGCCG ATTACTACTG CCAGGTGTGG GACTCAAGCA CAGTGGTCTT CGGCGGAGGT ACCAAGTTGA CTGTTCTTGG GCAGCCAAAG GCCGCACCTT CAGTGACCCT G（SEQ ID NO: 19）

[0191] 表5:选定的人FcRn抗体的全长重链和轻链的多核苷酸序列

[0192]

抗体	重链多核苷酸序列	轻链多核苷酸序列
HL161BKN	CAG CTG CTG CTG CAA GAA TCC GGC CCT GGC CTG GTG AAA CCC TCC GAG ACA CTG TCC CTG ACC TGC ACC GTG TCC GGC GGC TCC CTG TCC TCC AGC TTC TCC TAC TGG GTC TGG ATC CGG CAG CCC CCT GGC AAG GGC CTG GAA TGG ATC GGC ACC ATC TAC TAC TCC GGC AAC ACC TAC TAC AAC CCC AGC CTG AAG TCC CGG CTG ACC ATC TCC GTG GAC ACC TCC AAG AAC CAC TTC AGC CTG AAG CTG TCC TCC GTG ACC GCC GCT GAC ACC GCC GTG TAC TAC TGT GCC AGA AGG GCC GGC ATC CTG ACC GGC TAC CTG GAC TCT TGG GGC CAG GGC ACC CTG GTG ACA GTG TCC TCC GCC TCC ACC AAG GGC CCC TCC GTG TTC CCT CTG GCC CCC TCC AGC AAG TCC ACC TCT GGC GGC ACC GCT GCC CTG GGC TGT CTG GTG AAA GAC TAC TTC CCC GAG CCC GTG ACC GTG TCC TGG AAC TCT GGC GCC CTG ACC TCC GGC GTG CAC ACC TTC CCT GCC GTG CTG CAG TCC TCC GGC CTG TAC TCC CTG TCC AGC GTG GTG ACC GTG CCC TCC AGC TCT CTG GGC ACC CAG ACC TAC ATC TGC AAC GTG AAC CAC AAG CCC TCC AAC ACC AAG GTG GAC AAG CGG GTG GAA CCC AAG TCC TGC GAC AAG ACC CAC ACC TGT CCC CCC TGT CCT GCC CCT GAA GCT GCT GGC GGC CCT AGC GTG	TCT TAC GTG CTG ACC CAG TCC CCC TCC GTG TCC GTG GCT CCT GGC CAG ACC GCC AGA ATC ACC TGT GGC GGC AAC AAC ATC GGC TCC AAG TCC GTG CAC TGG TAT CAG CAG AAG CCC GGC CAG GCC CCC GTG CTG GTG GTG TAC GAC GAC TCC GAC CGG CCC TCT GGC ATC CCT GAG CGG TTC TCC GCC TCC AAC TCC GGC AAC ACC GCC ACC CTG ACC ATC TCC AGA GTG GAA GCC GGC GAC GAG GCC GAC TAC TAC TGC CAA GTG TGG GAC TCC TCC TCC GAC CAC GTG GTG TTC GGC GGA GGC ACC AAG CTG ACC GTG CTG GGC CAG CCT AAG GCC GCT CCC TCC GTG ACC CTG TTC CCC CCA TCC TCC GAG

[0193]

抗体	重链多核苷酸序列	轻链多核苷酸序列
	TTC CTG TTC CCC CCA AAG CCC AAG GAC ACC CTG ATG ATC TCC CGG ACC CCC GAA GTG ACC TGC GTG GTG GTG GAC GTG TCC CAC GAG GAC CCT GAA GTG AAG TTC AAT TGG TAC GTG GAC GGC GTG GAA GTG CAC AAC GCC AAG ACC AAG CCC AGA GAG GAA CAG TAC AAC TCC ACC TAC CGG GTG GTG TCC GTG CTG ACC GTG CTG CAC CAG GAC TGG CTG AAC GGC AAA GAG TAC AAG TGC AAG GTC TCC AAC AAG GCC CTG CCT GCC CCC ATC GAA AAG ACC ATC TCC AAG GCC AAG GGC CAG CCC CGC GAG CCC CAG GTG TAC ACA CTG CCC CCT AGC CGG GAA GAG ATG ACC AAG AAC CAG GTG TCC CTG ACA TGC CTG GTG AAG GGC TTC TAC CCC TCC GAC ATT GCC GTG GAA TGG GAG TCC AAC GGC CAG CCC GAG AAC AAC TAC AAG ACC ACC CCC CCT GTG CTG GAC TCC GAC GGC TCA TTC TTC CTG TAC TCC AAG CTG ACC GTG GAC AAG TCC CGG TGG CAG CAG GGC AAC GTG TTC TCC TGC TCC GTG ATG CAC GAG GCC CTG CAC AAC CAC TAC ACC CAG AAG TCC CTG TCC CTG AGC CCC GGC（SEQ ID NO: 45）	GAA CTG CAG GCC AAC AAG GCC ACC CTG GTC TGC CTG ATC TCC GAC TTC TAC CCT GGC GCC GTG ACC GTG GCC TGG AAG GCC GAC AGC TCT CCT GTG AAG GCC GGC GTG GAA ACC ACC ACC CCC TCC AAG CAG TCC AAC AAC AAA TAC GCC GCC TCC TCC TAC CTG TCC CTG ACC CCC GAG CAG TGG AAG TCC CAC CGG TCC TAC AGC TGC CAA GTG ACA CAC GAG GGC TCC ACC GTG GAA AAG ACC GTG GCC CCT ACC GAG TGC TCC（SEQ ID NO: 47）
HL161ANS IgG1	ATGGGCTGGTCCTACATCATCCTGTTTCTGGTGG CCACCGCCGCCACCGTGCACTCCGAAGTGCAGC TGCTGGAATCCGGCGGAGGCCTGGTGCAGCCTG GCGGCTCTCTGAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCG AGTTCACCTTCGGCAGCAGCGTGATGACCTGGG TCCGACAGGCTCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGG TGTCCGTGATCTCCGGCTCCGGCGGCTCCACCT ACTACGCCGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACCA TCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACC TGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCG CCGTGTACTACTGCGCCAAGACCCCCTGGTGGC TGCGGTCCCCCTTCTTCGATTACTGGGGCCAGG GCACCCTGGTGACAGTGTCCTCCGCCTCCACCA AGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCCTCCAG CAAGTCCACCTCTGGCGGCACCGCTGCCCTGGG	ATGGGCTGGTCCTACAT CATCCTGTTTCTGGTGG CCACCGCCGCCACCGTG CACTCCTCTTACGTGCT GACCCAGCCCCCCTCCG TGTCTGTGGCTCCTGGC CAGACCGCCAGAATCAC CTGTGGCGGCTCAAACA TCGGCTCCACCTCCGTG CACTGGTATCAGCAGAA GCCCGGCCAGGCCCCCG TGCTGGTGGTGCACGAC GACTCCGACCGGCCTTC TGGCATCCCTGAGCGGT TCTCCGGCTCCAACTCC

[0194]

抗体	重链多核苷酸序列	轻链多核苷酸序列
	CTGCCTGGTGAAAGACTACTTCCCCGAGCCCGT GACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTC CGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTC CTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACC AAGGTGGACAAGCGGGTGGAACCCAAGTCCTG CGACAAGACCCACACCTGTCCCCCCTGTCCTGC CCCTGAAGCTGCTGGCGGCCCTAGCGTGTTCCT GTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGAT CTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGT GGACGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTACA ACTCCACCTACCGGGTGGTGTCTGTGCTGACCG TGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGT ACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTG CCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGG GCCAGCCCCGCGAGCCCCAGGTGTACACACTGC CCCCTAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAG GTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAAGGCTTCTAC CCCTCCGACATTGCCGTGGAATGGGAGTCCAAC GGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCC CCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTG TACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGG CAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG TCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCTGAGTATACTTA ATTAACTGGGCCTCATGGGCCTTCCGCTCACTG CCCGCTTTCCAG （SEQ ID NO: 57）	GGCAACACCGCCACCCT GACCATCTCCAGAGTGG AAGCCGGCGACGAGGC CGACTACTACTGCCAAG TGCGAGACTCCTCCTCC GACCACGTGATCTTCGG CGGAGGCACCAAGCTGA CCGTGCTGGGCCAGCCT AAGGCCGCTCCCTCCGT GACCCTGTTCCCCCCAT CCTCCGAGGAACTGCAG GCCAACAAGGCCACCCT GGTCTGCCTGATCTCCG ACTTCTACCCTGGCGCC GTGACCGTGGCCTGGAA GGCCGACAGCTCTCCTG TGAAGGCCGGCGTGGAA ACCACCACCCCCTCCAA GCAGTCCAACAACAAAT ACGCCGCCTCCTCCTAC CTGTCCCTGACCCCCGA GCAGTGGAAGTCCCACC GGTCCTACAGCTGCCAA GTGACACACGAGGGCTC CACCGTGGAAAAGACCG TGGCCCCTACCGAGTGC TCCTGA （SEQ ID NO: 58）
HL161 ANS IgG4	ATGGGCTGGTCCTACATCATCCTGTTTCTGGTGG CTACCGCCGCCACCGTGCATTCTGAAGTTCAGC TGTTGGAGTCTGGCGGCGGATTGGTTCAACCTG GCGGATCTCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCTG AGTTCACCTTCGGCTCCTCTGTGATGACCTGGGT CCGACAGGCTCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGT	ATGGGCTGGTCCTACAT CATCCTGTTTCTGGTGG CCACCGCCGCCACCGTG CACTCCTCTTACGTGCT GACCCAGCCCCCCTCCG TGTCTGTGGCTCCTGGC

[0195]

抗体	重链多核苷酸序列	轻链多核苷酸序列
	GTCCGTGATCTCTGGCTCTGGCGGCTCTACCTAC	CAGACCGCCAGAATCAC
	TACGCCGATTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATC	CTGTGGCGGCTCAAACA
	AGCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTG	TCGGCTCCACCTCCGTG
	CAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCC	CACTGGTATCAGCAGAA
	GTGTACTATTGTGCTAAGACCCCTTGGTGGCTG	GCCCGGCCAGGCCCCCG
	CGGTCCCCTTTCTTTGATTATTGGGGCCAGGGCA	TGCTGGTGGTGCACGAC
	CCCTGGTCACCGTGTCCTCTGCTTCTACAAAGG	GACTCCGACCGGCCTTC
	GCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTGCTCTAG	TGGCATCCCTGAGCGGT
	ATCCACCTCCGAGTCTACCGCTGCTCTGGGCTGT	TCTCCGGCTCCAACTCC
	CTGGTCAAGGACTACTTTCCTGAGCCTGTGACC	GGCAACACCGCCACCCT
	GTGTCTTGGAACTCTGGTGCTCTGACCTCCGGC	GACCATCTCCAGAGTGG
	GTGCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCC	AAGCCGGCGACGAGGC
	GGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGC	CGACTACTACTGCCAAG
	CTTCTAGCTCTCTGGGCACCAAGACCTACACCT	TGCGAGACTCCTCCTCC
	GTAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACCAAGG	GACCACGTGATCTTCGG
	TGGACAAGCGCGTGGAATCTAAGTACGGCCCTC	CGGAGGCACCAAGCTGA
	CTTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAATTCCTCGG	CCGTGCTGGGCCAGCCT
	CGGACCCTCCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCT	AAGGCCGCTCCCTCCGT
	AAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAA	GACCCTGTTCCCCCCAT
	GTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCAAGAG	CCTCCGAGGAACTGCAG
	GACCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGAC	GCCAACAAGGCCACCCT
	GGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCC	GGTCTGCCTGATCTCCG
	TAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACAGAGT	ACTTCTACCCTGGCGCC
	GGTGTCTGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTG	GTGACCGTGGCCTGGAA
	GCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGT	GGCCGACAGCTCTCCTG
	CCAACAAGGGCCTGCCTTCCAGCATCGAAAAGA	TGAAGGCCGGCGTGGAA
	CCATCTCCAAGGCTAAGGGCCAGCCTCGGGAAC	ACCACCACCCCCTCCAA
	CTCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCAAGAGG	GCAGTCCAACAACAAAT
	AAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCC	ACGCCGCCTCCTCCTAC
	TCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGACATTGCCGT	CTGTCCCTGACCCCCGA
	GGAATGGGAGTCTAACGGCCAGCCAGAGAACA	GCAGTGGAAGTCCCACC
	ACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCCG	GGTCCTACAGCTGCCAA
	ACGGCTCTTTCTTCCTGTATTCTCGCCTGACCGT	GTGACACACGAGGGCTC
	GGACAAGTCTCGGTGGCAAGAGGGCAACGTGTT	CACCGTGGAAAAGACCG
	CTCCTGTTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA	TGGCCCCTACCGAGTGC
	CCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCC	TCCTGA（SEQ ID NO: 60）
	CTG GGC TAATGA（SEQ ID NO: 59）	

[0196] 如本文所用,术语“重组载体”指能够在合适的宿主细胞中表达感兴趣的蛋白质的表达载体。该术语包括DNA构建体,其包括可操作地连接以表达核酸插入物的必需调控元件。

[0197] 如本文所用,术语“可操作地连接”是指核酸表达控制序列与编码感兴趣的蛋白质的核酸序列功能性地连接,以执行一般功能。可以使用本领域公知的基因重组技术实施与

重组载体的可操作连接,并且可以使用本领域公知的酶容易地实施位点特异性DNA切割和连接。

[0198] 合适的表达载体可包括表达调控元件,如启动子、操纵子、起始密码子、终止密码子、多腺苷酸化信号和增强子,以及用于膜靶向或分泌的信号序列。起始密码子和终止密码子通常被认为是编码免疫原性靶蛋白的核苷酸序列的一部分,并且是在已经施用了基因构建体的个体中发挥功能所必需的,并且必须与编码序列的阅读框保持一致。启动子通常可以是组成型的或诱导型的。原核启动子包括但不限于lac、tac、T3和T7启动子。真核启动子包括但不限于猿猴病毒40(SV40)启动子、小鼠乳腺肿瘤病毒(MMTV)启动子、人类免疫缺陷病毒(HIV)启动子(如HIV长末端重复序列(LTR)启动子)、莫洛尼病毒启动子、巨细胞病毒(CMV)启动子、爱泼斯坦巴尔病毒(EBV)启动子、劳斯肉瘤病毒(RSV)启动子,以及来自人类基因的启动子,如人类β-肌动蛋白、人类血红蛋白、人类肌肉肌酸和人类金属硫蛋白。表达载体可以包括允许选择含有载体的宿主细胞的选择性标记。编码赋予可选择表型的产物的基因,如对药物的抗性、营养物质需求、或对细胞毒性剂的抗性或表面蛋白表达,可以用作一般的可选择的标志物。因为只有表达可选择的标志物的细胞才能在用选择性试剂处理的环境中存活,所以可以选择转化的细胞。此外,可复制的表达载体可以包括复制起点,即启动复制的特定核酸序列。可以使用的重组表达载体包括各种载体,如质粒、病毒和粘粒。重组载体的种类不受限制,并且重组载体可以在各种宿主细胞(如原核和真核细胞)中发挥表达所需基因和产生所需蛋白质的功能。在一些实施方案中,使用能够产生大量与天然蛋白质相似的外源蛋白质同时具有强表达能力(其中启动子显示强活性)的载体。

[0199] 多种表达宿主/载体组合可用于表达抗FcRn抗体或其抗原结合片段。例如,适用于真核宿主的表达载体包括但不限于SV40、牛乳头瘤病毒、腺病毒、腺相关病毒、巨细胞病毒和逆转录病毒。可用于细菌宿主的表达载体包括细菌质粒,如pET、pRSET、pBluescript、pGEX2T、pUC、col E1、pCR1、pBR322、pMB9及其衍生物,具有更宽宿主范围的质粒,如RP4,以各种噬菌体λ衍生物(如gt10、gt11和NM989)表示的噬菌体DNA,以及其它DNA噬菌体,如M13和丝状单链DNA噬菌体。在酵母细胞中有用的表达载体包括2μm质粒及其衍生物。在昆虫细胞中有用的载体是pVL941。

[0200] 在一些实施方案中,将重组载体引入宿主细胞以形成转化体。适用的宿主细胞包括:原核细胞,如大肠杆菌(E.coli)、枯草芽孢杆菌(Bacillus subtilis)、链霉菌属(Streptomycessp.)、假单胞菌属(Pseudomonas sp.)、奇异变形杆菌(Proteus mirabilis)和葡萄球菌属(Staphylococcus sp.);真菌,如曲霉属(Aspergillus sp.);酵母,如毕赤酵母(Pichia pastoris)、酿酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)、裂殖酵母属(Schizosaccharomyces sp.)和粗糙脉孢菌(Neurospora crassa);以及真核细胞,如低等真核细胞和其他高等真核细胞(如昆虫细胞)。

[0201] 在一些实施方案中,宿主细胞源自植物或动物(例如,哺乳动物),并且其实例包括但不限于:猴肾细胞(COS7)、NSO细胞、SP2/0、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、W138、幼仓鼠肾(BHK)细胞、MDCK、骨髓瘤细胞、HuT 78细胞和HEK293细胞。在一些实施方案中,使用CHO细胞。

[0202] 转染或转化入宿主细胞可包括可以将核酸导入生物体、细胞、组织或器官的任何方法,如本领域已知的,可以使用根据宿主细胞种类选择的合适的标准技术实施。方法包括

但不限于:电穿孔、原生质体融合、磷酸钙($CaPO_4$)沉淀、氯化钙($CaCl_2$)沉淀、用碳化硅纤维搅拌以及农杆菌(agrobacterium)-、PEG-、硫酸葡聚糖-、脂质体(lipofectamine)-和干燥/抑制-介导的转化。

[0203] 通过在营养物质培养基中培养包含重组载体的转化体,可以大量生产抗FcRn抗体或抗原结合片段,并且可以根据宿主细胞的种类选择所用的培养基和培养条件。在培养过程中,可以控制包括温度、培养基的pH和培养时间在内的条件,以适合细胞的生长和蛋白质的大量生产。通过本文所述重组方法产生的抗体或抗原结合片段可从培养基或细胞裂解物中收集,并可通过常规生化分离技术分离和纯化(Sambrook et al.,Molecular Cloning: ALaboratory Manual,2nd Ed.,Cold Spring Harbor Laboratory Press(1989); Deuscher,Guide to Protein Purification Methods Enzymology,Vol.182.Academic Press.Inc.,San Diego,CA(1990))。这些技术包括但不限于:电泳、离心、凝胶过滤、沉淀、透析、色谱法(例如,离子交换色谱法、亲和色谱法、免疫吸附色谱法、尺寸排阻色谱法等)、等电点聚焦及其各种修饰和组合。在一些实施方案中,使用蛋白A分离和纯化抗体或抗原结合片段。

[0204] 实施例

[0205] 在下文中,将参考实施例更详细地描述本公开。对于本领域普通技术人员来说,显而易见的是,这些实施例仅仅是说明性的目的,而不应被解释为限制本公开的范围。

[0206] 实施例1:巴托利单抗治疗格雷夫斯病的临床研究

[0207] 本实施例描述了巴托利单抗治疗格雷夫斯病的2期开放性标记试验。临床试验的示意图如图1所示。如果受试者正在接受稳定剂量的抗甲状腺药物(anti-thyroid medication,ATD),则对其进行筛选和招募。受试者通过皮下注射每周接受680mg巴托利单抗,持续12周;随后通过皮下注射每周接受340mg巴托利单抗,持续12周。在治疗期间,可调整ATD剂量以达到并维持甲状腺功能正常。

[0208] 该试验的主要终点是在第24周达到游离三碘甲腺原氨酸(FT3)和游离甲状腺素(FT4)正常化或FT3和/或FT4低于正常下限(LLN)而ATD剂量没有增加(与试验开始时施用的剂量(基线ATD剂量)相比)的参与者比例。

[0209] 次要终点包括:在第24周达到FT3和FT4正常化且第24周ATD剂量低于基线的50%的参与者的百分比;以及在第24周停止ATD治疗并达到FT3和FT4正常化,或FT3和/或FT4低于LLN的参与者的百分比。

[0210] 纳入标准:

[0211] ●如通过筛查访视时存在升高的刺激性促甲状腺受体抗体(TSH-R-Ab)水平(即试样与参考值之比>140%)所证明的,具有血清学证实的GD。

[0212] ●患有因GD导致的活动性甲状腺机能亢进,在筛查访视时具有以下实验室值:

[0213] ○TSH<LLN

[0214] ○正常值的上限(ULN)<FT3≤5x ULN(即5倍ULN)

[0215] ○ULN<FT4≤5*ULN

[0216] 注意:如果在筛选访视时具有T3甲状腺毒症(即TSH<ULN,ULN<FT3≤5×ULN,但FT4在正常范围内)的参与者具有血清学证实的GD,则可以招募他们。

[0217] ●在筛查访视前服用ATD≥12周。开始时每日总ATD剂量≥20mg甲巯咪唑或卡比吗

唑,或≥200mg丙基硫氧嘧啶,目前接受每日总剂量≥10mg甲巯咪唑或卡比吗唑,或≥100mg丙基硫氧嘧啶的治疗。

[0218] ●愿意并能够提供书面知情同意书,包括能够遵守研究治疗和试验计划的所有方面。

[0219] 排除标准:

[0220] ●非由GD引起的甲状腺功能亢进的病史(例如,毒性腺瘤或毒性多结节的甲状腺肿),和/或甲状腺危象的病史或存在。

[0221] ●具有放射性碘甲状腺手术治疗史。

[0222] ●筛选访视时总免疫球蛋白G(IgG)水平<6克/升(g/L)。

[0223] ●筛选访视时白蛋白水平<3.5克/分升(g/dL)(<35g/L)。

[0224] ●筛查访视时,嗜中性粒细胞绝对计数<1000细胞/立方毫米(细胞/mm^3)。

[0225] 实施例2:用于治疗格雷夫斯病的HL161-ANS

[0226] 根据实施例1中提供的研究设计格雷夫斯病患者中的HL161ANS研究。受试者接受本文公开的任何施用方案,例如,每周一次皮下施用300mg HL161ANS,持续12周,或每周一次皮下施用600mg HL161ANS,持续12周。受试者还可以接受每周一次皮下施用300mg HL161ANS,持续12周,然后接受每周一次皮下施用600mg HL161ANS,持续12周。

[0227] 待测量的主要终点包括在第24周达到游离三碘甲腺原氨酸(FT3)和游离甲状腺素(FT4)正常化或FT3和/或FT4低于正常下限(LLN)而ATD剂量没有增加(与试验开始时施用的剂量(基线ATD剂量)相比)的参与者比例。次要终点包括:在第24周达到FT3和FT4正常化且第24周ATD剂量低于基线的50%的参与者的百分比;以及在第24周停止ATD治疗并达到FT3和FT4正常化,或FT3和/或FT4低于LLN的参与者的百分比。

[0228] 所用的纳入标准与实施例1中公开的相同。

[0229] 尽管已经参照具体特征详细描述了本公开,但是对于本领域技术人员来说,显然该描述仅用于说明目的,并不限制本公开的范围。因此,本公开的实质范围将由所附权利要求及其等同物来限定。

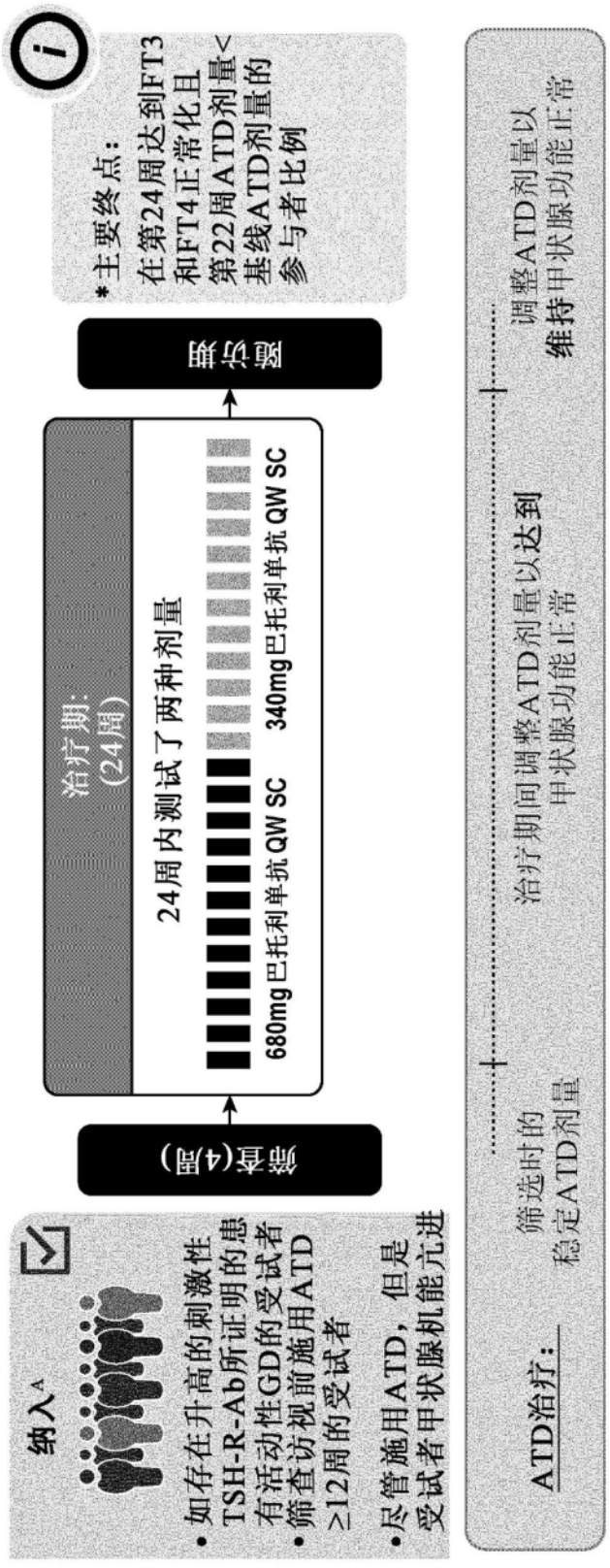

纳入A
• 如存在升高的刺激性TSH-R-Ab所证明的患有活动性GD的受试者
• 筛查访视前施用ATD ≥12周的受试者
• 尽管施用ATD，但是受试者甲状腺机能亢进
筛查(4周)
治疗期:
(24周)
24周内测试了两种剂量
680mg巴托利单抗 QW SC
340mg巴托利单抗 QW SC
随访期
*主要终点:
在第24周达到FT3和FT4正常化且第22周ATD剂量<基线ATD剂量的参与者比例
ATD治疗:
筛选时的稳定ATD剂量
治疗期间调整ATD剂量以达到甲状腺功能正常
调整ATD剂量以维持甲状腺功能正常

图1