



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201216984 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100136608

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 10 月 07 日

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

A61P17/06 (2006.01)

(30)優先權：2010/10/08 美國

61/391,388

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：古特納 亞齊 GUETTNER, ACHIM (DE)；馬恰希克 馬西亞斯 MACHACEK, MATTHIAS (CH)；帕帕瓦西里斯 查里斯 PAPA VASSILIS, CHARIS (DE)；山德 奧利維 SANDER, OLIVER (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：48 項 圖式數：11 共 141 頁

(54)名稱

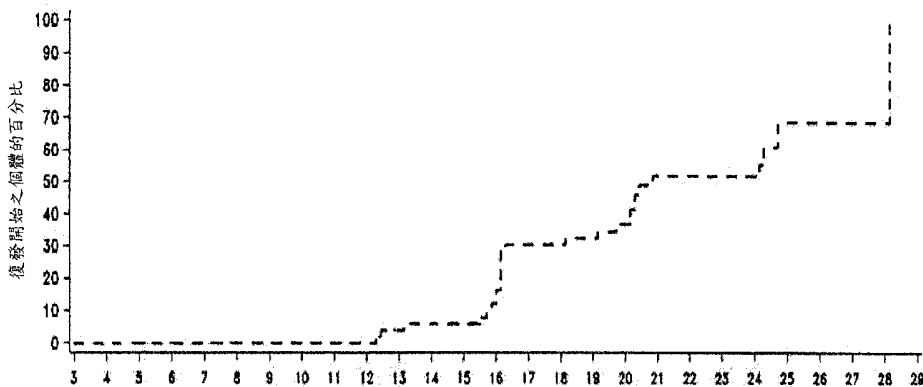
利用 IL-17 拮抗劑治療牛皮癬的方法

METHODS OF TREATING PSORIASIS USING IL-17 ANTAGONISTS

(57)摘要

本發明係關於治療牛皮癬之新穎療法，其採用治療有效量之 IL-17 拮抗劑，例如 IL-17 結合分子(例如 IL-17 抗體，諸如蘇金單抗抗體(secukinumab antibody))，或 IL-17 受體結合分子(例如 IL-17 受體抗體)。

在研究CAIN457A2211中在「個別化治療」維持中所觀察到之經歷「復發開始」之累積機率。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201216984 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100136608

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 10 月 07 日

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

A61P17/06 (2006.01)

(30)優先權：2010/10/08 美國

61/391,388

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：古特納 亞齊 GUETTNER, ACHIM (DE)；馬恰希克 馬西亞斯 MACHACEK, MATTHIAS (CH)；帕帕瓦西里斯 查里斯 PAPA VASSILIS, CHARIS (DE)；山德 奧利維 SANDER, OLIVER (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：48 項 圖式數：11 共 141 頁

(54)名稱

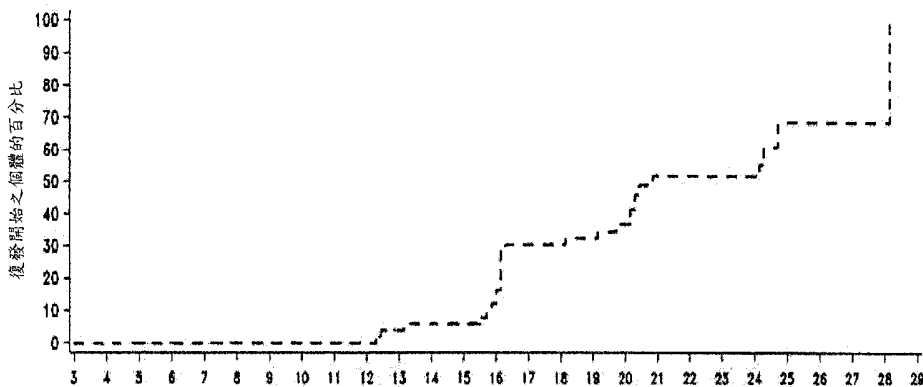
利用 IL-17 拮抗劑治療牛皮癬的方法

METHODS OF TREATING PSORIASIS USING IL-17 ANTAGONISTS

(57)摘要

本發明係關於治療牛皮癬之新穎療法，其採用治療有效量之 IL-17 拮抗劑，例如 IL-17 結合分子(例如 IL-17 抗體，諸如蘇金單抗抗體(secukinumab antibody))，或 IL-17 受體結合分子(例如 IL-17 受體抗體)。

在研究CAIN457A2211中在「個別化治療」維持中所觀察到之經歷「復發開始」之累積機率。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於治療牛皮癬之新穎療法，其採用治療有效量之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，例如IL-17抗體，諸如AIN457抗體(亦稱為「蘇金單抗(secukinumab)」)。

本發明主張2010年10月8日申請之美國臨時專利申請案第61/391388號之優先權，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

牛皮癬為一種特徵在於臨床特徵多變之慢性復發性皮膚病。呈現出紅細胞鱗狀斑塊(erythroscamous plaque)之斑塊狀(亦稱為斑塊型或慢性斑狀)牛皮癬為最常見之臨床呈現形式，因此亦稱為尋常型牛皮癬(psoriasis vulgaris)。累積之證據表明，牛皮癬為由單一個體中之多種疾病基因協同作用引起的由環境因素觸發之多因素病症。已推測其可能由慢性發炎病狀之作用造成。不論起源如何，一旦牛皮癬已呈現為局部化疾病，則其將持續整個生命，以通常不可預測之時間間隔顯現。

治療中度至重度牛皮癬之傳統方法包括局部療法、光線療法(UVB、PUVA)及小分子全身療法(亦即甲胺喋呤(methotrexate)及環孢靈(cyclosporin))。主要與累積性腎臟及肝臟毒性相關之安全性為使用環孢靈及甲胺喋呤進行長期牛皮癬治療期間的主要問題，且需要頻繁監測。McClure等人，(2001) Drug Safety 25:913-27。為減少安全

性問題，醫師已開發諸如組合、輪換、連續及間歇方法之策略以免累積性器官毒性(或在光線療法之情況下為可能惡性病)。Van de Kerkhoff等人，(2001) Clin. Exp. Dermatol 26:356-61。一般而言，當輪換至新穎療法時，第一藥物逐漸減少，同時引入下一藥物(或下一療法)。在一些情況下，在逐漸減少第一藥物之後，患者可不進行治療，直至出現輕度症狀為止，此時採用光線療法或局部療法，直至症狀不再可忍受為止，接著引入第二藥物。在使用此方法之情況下，可儘可能長時間地延遲(例如數年)用第一藥物重複治療。然而，在週期療法期間可例如對環孢靈起反應而發生回彈。此外，甚至在主要藥物之「停藥期」期間，患者通常進行使用光線療法或局部療法之牛皮癬治療。

生物製劑似乎呈現一種對不實用、危險且不方便之傳統全身性牛皮癬治療方案的解決方法。考慮到生物製劑應不具有器官毒性，故預期其長久使用將為安全的，從而可進行終生治療。遺憾的是，在長期生物治療牛皮癬期間已出現不同程度之不良事件，最顯著地，TNF- α 拮抗作用造成潛伏性結核病感染再活化及誘發(或加重)脫髓鞘病狀。Ferrandiz等人，(2010) Clinics in Dermatology 28:81-87。其他不良事件包括血小板減少症、牛皮癬相關不良事件(例如丘疹及發炎性熱紅(flares))、肝臟毒性、淋巴球減少症及心血管併發症(包括充血性心臟衰竭或其惡化)。Ferrandiz等人；Sullivan及Preda (2009) Aust. Prescr. 32:14-18；Korkina等人，(2010) Drugs of Today 46:119-

36。因此，一些臨床醫師已在其實踐中修改生物治療方案，亦即藉由中止及再起始療法來達成。然而，關於間歇生物療法之問題表明一些生物療法在連續背景而非即需背景中可得到最佳使用，該等問題包括回彈、再治療時之免疫原性及與第一方案期間所達成者相比反應減小(其在英利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)及依那西普(etanercept)再治療期間出現)。Ferrandiz等人；Sullivan及Preda；Menter等人，(2008) J. Am. Acad. Dermatol 58:826-850；Gelfand等人，(2008) Value in Health 11:400-407；Menter等人，(2007) Am Acad Dermatol. 56(1):31。

長期連續生物治療之財政負擔為巨大的。亦存在長期使用生物製劑(尤其長期TNF- α 拮抗劑)可導致惡性病及其他嚴重病症之問題。因此，需要新穎牛皮癬治療方案，其避免傳統連續全身性療法(亦即不方便的輪換療法、副作用、器官毒性)及連續生物療法(亦即感染、可能惡性病、財政負擔、未知之長期副作用)之危險，以及間歇療法之缺點(亦即回彈、再治療反應減小)。本文揭示治療牛皮癬之新穎方案，其克服在連續全身性療法(小分子或生物兩者)及間歇生物療法期間所遭遇之障礙。

【發明內容】

IL-17A為在若干動物模型中對若干自體免疫及發炎過程具有關鍵作用的發炎性T細胞子集Th17細胞之重要淋巴介質。IL-17A主要由記憶效應物CD4⁺及CD8⁺ T淋巴細胞產生。IL-17A被公認為免疫介導發炎疾病中之一種主要促發

炎細胞激素。IL-17A中和可用以治療免疫介導疾病之基礎病理生理學，因此減輕症狀。

本發明之牛皮癬治療方案採用治療有效量之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，例如IL-17抗體，諸如AIN457抗體(蘇金單抗)。WO 2006/013107(亦作為US20090280131公開，其以全文引用的方式併入本文中)中揭示之蘇金單抗為IgG1/ κ -類重組高親和力完全人類單株抗人類介白素-17A抗體。蘇金單抗結合於人類IL-17A且中和此細胞激素之生物活性。蘇金單抗對IL-17具有極高親和力，亦即對於活體外中和0.67 nM人類IL-17A之生物活性， K_D 為約100-200 pM且 IC_{50} 為約0.4 nM。由此，蘇金單抗以約1:1之莫耳比中和抗原。此高結合親和力使得蘇金單抗尤其適用於治療應用。此外，蘇金單抗具有極長半衰期，亦即約4週(亦即約30日)，此允許投藥之間可有長時間，為治療慢性終生病症(諸如牛皮癬)時之優越性質。由於蘇金單抗之長半衰期、高親和力及作用開始快，因此可使用以不頻繁時間間隔投與之相對較低劑量之蘇金單抗治療牛皮癬。

本發明之一目標在於提供牛皮癬之新穎治療方案，其採用使用治療有效量之IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子，例如IL-17抗體，諸如蘇金單抗)之誘導及/或維持方案。本發明之另一目標在於提供在復發開始(SoR)時治療患者牛皮癬之新穎方法，其採用治療有效量之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，例如IL-17抗體，諸如蘇金單抗。在SoR時之治療允許個別化處理牛皮癬療法且提供有效緩解，同

時採用最低可能藥物劑量。

因此，本文揭示治療牛皮癬之方法，其包含：a)在誘導方案期間投與有需要之患者IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子；及b)此後在維持方案期間投與患者IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子。維持方案可採用連續(例如每月治療)或間歇給藥(例如在SoR時治療)。

本文揭示治療牛皮癬之方法，其包含：a)在誘導方案期間投與有需要之患者IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，其中該誘導方案包含起始方案(loading regimen)，其中該起始方案包含投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)五劑之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，該五劑各在第零週開始每週遞送；及b)此後在維持方案期間投與患者IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子。

本文揭示用於治療牛皮癬之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，其特徵在於至少一劑IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)在自採用IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)之先前治療復發開始時投與患者。本文亦揭示治療牛皮癬之方法，其包含：a)識別處於自採用IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)之先前牛皮癬治療復發開始時的患者；及b)投與患者至少一劑IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子。

本文揭示治療牛皮癬之方法，其包含：a)投與有需要之患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)五劑之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，該五劑各在第零週開始每週遞送；b)在第八週期間投與患者約75 mg至約300

mg(例如約150 mg至約300 mg)IL-17結合分子；c)在復發開始時投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)至少一劑之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子；及d)在各再次復發開始時重複步驟c)。

本文揭示治療牛皮癬之治療方案，其包含：a)在誘導方案期間投與有需要之患者IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，包含：i.每週投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，持續五週，其中第一劑IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)在第二百零週期間投與；及ii.此後在第八週期間投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子；及b)在維持方案期間投與患者IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，包含：i.每月、每兩個月或每三個月投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)IL-17結合分子；或ii.在復發開始時投與患者至少一劑約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子。

本文揭示用於治療牛皮癬之IL-17結合分子，其特徵在於IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子：a)在誘導方案期間投與，其中該誘導方案包含起始方案，其中該起始方案包含投與五劑約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，該五劑各在第二百零週開始每週遞送；及b)此後，在維持方案期間投與。

本文揭示用於治療牛皮癬之IL-17拮抗劑，例如IL-17結

合分子，其特徵在於IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子：

a)以五劑約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)投與有需要之患者，該五劑各在第零週開始每週遞送；b)此後在第八週期間以約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)之量投與患者；c)此後在復發開始時以至少一劑約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)投與患者；及d)此後在各再次復發開始時以至少一劑約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)投與患者。

本文揭示用於治療牛皮癬之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，其特徵在於IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子：

a)在誘導方案期間投與有需要之患者，其包含：i. IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)以約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)之劑量每週投與患者，持續五週，其中第一劑IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)在第零週期間投與；及ii.此後IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)在第八週期間以約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)之劑量投與患者；及b)在維持方案期間投與患者，其包含：i. IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)以約150 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)之劑量每月、每兩個月或每三個月投與患者；或ii. IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)在復發開始時以約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)至少一劑之IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)之形式投與患者。

本文揭示IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)用於製造供

治療牛皮癬之藥物的用途，其特徵在於IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)在自採用IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)之先前治療復發開始時投與患者。

本文揭示用於治療患者牛皮癬之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，其中該患者在自採用IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)之先前治療復發開始時識別且其中向該患者投與至少一劑IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子。

本文揭示用於治療牛皮癬之醫藥組合物，其包含IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)作為活性成分，其中該IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)在自採用IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)之先前治療復發開始時投與患者。

本文揭示治療牛皮癬之方法，其包含：a)每週投與有需要之患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，持續五週；及b)此後：i)每月投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，或ii)在步驟a)之後約一個月投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)一劑之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，及此後在復發開始時投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)至少一劑之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子。

本文揭示治療牛皮癬之治療方案，其包含：a)每週投與有需要之患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，持續五週；及b)此

後：i)每月投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，或ii)在步驟a)之後約一個月投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)一劑之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，及此後在復發開始時投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)至少一劑之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子。

本文揭示治療牛皮癬之方法，其包含：a)在誘導方案期間投與有需要之患者IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，其中誘導方案包含提供約52 µg/ml至約104 µg/ml之IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)之平均最大血漿濃度(C_{max})的起始方案；及b)此後在維持方案期間投與患者IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，該維持方案提供在約5 µg/ml至約70 µg/ml之間的IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)之平均穩態最低含量。

本文揭示用於治療牛皮癬之IL-17結合分子，其特徵在於該IL-17結合分子：a)在誘導方案期間投與患者，其中該誘導方案包含提供約52 µg/ml至約104 µg/ml之IL-17結合分子之平均最大血漿濃度(C_{max})的起始方案；及b)此後在提供在約5 µg/ml至約70 µg/ml之間的IL-17結合分子之平均穩態最低含量的維持方案期間投與患者。

本文揭示治療牛皮癬之方法，其包含：a)在誘導方案期間投與有需要之患者IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，其中該誘導方案包含在第四劑之後一個月提供約29.2

µg/ml之平均最低含量的起始方案；及b)此後在提供約15 µg/ml之IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)之平均穩態最低含量的維持方案期間投與患者IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子。

本文揭示用於治療牛皮癬之IL-17結合分子，其特徵在於該IL-17結合分子：a)在誘導方案期間投與患者，其中該誘導方案包含在第四劑之後一個月提供約29.2 µg/ml之平均最低含量的起始方案；及b)此後在維持方案期間投與患者，該維持方案提供約15 µg/ml之IL-17結合分子之平均穩態最低含量。

在一些上述方法、治療方案、套組、用途及醫藥組合物中，採用IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)之先前治療包含誘導方案。在其他實施例中，誘導方案包含起始方案。在一些實施例中，起始方案包含投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)五劑之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子，該五劑各在第零週開始每週遞送。在一些實施例中，五劑各為約75 mg、約150 mg或約300 mg。在一些實施例中，若患者體重小於90 kg，則投與患者約150 mg五劑，且若患者體重大於或等於90 kg，則投與患者約300 mg五劑。在一些實施例中，誘導方案進一步包含在第八週期間投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子。在一些實施例中，採用IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子)之先前治療包含在復發開始時投與患者至少一劑IL-17拮抗劑，例

如 IL-17 結合分子。在一些上述方法、治療方案、套組、用途及醫藥組合物中，復發開始定義為損失在進行復發開始評估之就診前任何時刻所達成之最大 PASI 反應的 20%，及喪失 PASI 75。在一些上述方法、治療方案、套組、用途及醫藥組合物中，牛皮癬為慢性斑塊型牛皮癬。

在一些上述方法、治療方案、組合、組合療法、套組、用途及醫藥組合物中，IL-17 拮抗劑(例如 IL-17 結合分子)係選自由以下組成之群：

a) 蘇金單抗；

b) 結合於包含 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 之 IL-17 之抗原決定基的 IL-17 抗體；

c) 結合於包含 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80 之 IL-17 之抗原決定基的 IL-17 抗體；

d) 結合於具有兩條成熟 IL-17 蛋白質鏈之 IL-17 同二聚體之抗原決定基的 IL-17 抗體，該抗原決定基在一條鏈上包含 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 且在另一條鏈上包含 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80；

e) 結合於具有兩條成熟 IL-17 蛋白質鏈之 IL-17 同二聚體之抗原決定基的 IL-17 抗體，該抗原決定基在一條鏈上包含 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 且在另一條鏈上包含 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80，其中 IL-17

結合分子之 K_D 為約100-200 pM，且其中IL-17結合分子之活體內半衰期為約4週；及

f)包含選自由以下組成之群之抗體的IL-17抗體：

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

ii)包含闡述為SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)；

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

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

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

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

vii)包含闡述為SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2及SEQ ID NO: 3之高變區的免疫球蛋白 V_H 域，及包含闡述為SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5及SEQ ID NO: 6之高變區的免疫球蛋白 V_L 域；及

viii)包含闡述為SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12及SEQ ID NO: 13之高變區的免疫球蛋白 V_H 域，及包含闡述為SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5及SEQ ID NO: 6之高變區的免疫球蛋白 V_L 域。

在上述方法、治療方案、套組、用途及醫藥組合物中，一個較佳實施例採用IL-17之人類抗體，例如最佳為蘇金單抗。

【實施方式】

在以下子章節中更詳細地描述本發明之各種態樣。本文中提及之所有專利、公開專利申請案、公開案、參考文獻及其他材料均以全文引用的方式併入本文中。

術語「包含」涵蓋「包括」以及「由...組成」，例如「包含」X之組合物可僅由X組成或可包括其他某物，例如X+Y。

除非上下文另外規定，否則關於數值x之術語「約」意謂 $\pm 10\%$ 。

詞語「實質上」不排除「完全」，例如「實質上無」Y之組合物可完全無Y。必要時，詞語「實質上」可自本發明之定義中省略。

如本文所用，「IL-17拮抗劑」係指能夠拮抗(例如降低、抑制、減弱、延遲)IL-17功能、表現及/或信號傳導(例如藉由阻斷IL-17結合於IL-17受體)之分子。IL-17拮抗劑之非限制性實例包括IL-17結合分子及IL-17受體結合分子。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物的一些實施例中，採用IL-17拮抗劑。

「IL-17結合分子」意謂能夠單獨或與其他分子聯合結合於人類IL-17抗原之任何分子。結合反應可藉由包括例如測定對IL-17結合於其受體之抑制的結合檢定、競爭檢

定或生物檢定或任何種類結合檢定的標準方法(定性檢定)，參考使用具有無關特異性但相同同型之抗體(例如抗CD25抗體)的陰性對照測試來顯示。IL-17結合分子之非限制性實例包括小分子、IL-17受體誘餌及如由B細胞或融合瘤產生之抗體，以及嵌合、CDR移植或人類抗體或其任何片段，例如F(ab')₂及Fab片段，以及單鏈或單域抗體。IL-17結合分子較佳拮抗(例如降低、抑制、減弱、延遲)IL-17功能、表現及/或信號傳導。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物的一些實施例中，採用IL-17結合分子。

「IL-17受體結合分子」意謂能夠單獨或與其他分子聯合結合於人類IL-17受體之任何分子。結合反應可藉由包括例如測定對IL-17結合於IL-17之抑制的結合檢定、競爭檢定或生物檢定或任何種類結合檢定之標準方法(定性檢定)，參考使用具有無關特異性但相同同型之抗體(例如抗CD25抗體)的陰性對照測試來顯示。IL-17受體結合分子之非限制性實例包括小分子、IL-17受體誘餌及如由B細胞或融合瘤產生之IL-17受體抗體，以及嵌合、CDR移植或人類抗體或其任何片段，例如F(ab')₂及Fab片段，以及單鏈或單域抗體。IL-17受體結合分子較佳拮抗(例如降低、抑制、減弱、延遲)IL-17功能、表現及/或信號傳導。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物的一些實施例中，採用IL-17受體結合分子。

如本文所提及，術語「抗體」包括完整抗體及其任何抗

原結合部分或單鏈。天然存在之「抗體」為包含至少兩條重(H)鏈及兩條輕(L)鏈藉由二硫鍵互連之醣蛋白。各重鏈包含重鏈可變區(本文中縮寫為 V_H)及重鏈恆定區。重鏈恆定區包含三個域，即CH1、CH2及CH3。各輕鏈包含輕鏈可變區(本文中縮寫為 V_L)及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包含一個域，即CL。 V_H 區及 V_L 區可進一步再分：稱為互補決定區(CDR)之高變區穿插有稱為構架區(FR)之較保守區域。各 V_H 及 V_L 由自胺基端至羧基端按以下順序排列之三個CDR及四個FR構成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重鏈及輕鏈之可變區含有與抗原相互作用之結合域。抗體之恆定區可介導免疫球蛋白結合於宿主組織或因子，包括免疫系統之各種細胞(例如效應細胞)及經典補體系統之第一組分(C1q)。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物的一些實施例中，採用IL-17抗體或IL-17受體抗體。

如本文所用，術語抗體之「抗原結合部分」係指保留特异性結合於抗原(例如IL-17)之能力的抗體片段。已顯示抗體之抗原結合功能可由全長抗體之片段執行。涵蓋於術語抗體之「抗原結合部分」內的結合片段之實例包括Fab片段，由 V_L 、 V_H 、CL及CH1域組成之單價片段；F(ab')₂片段，包含兩個Fab片段在鉸鏈區由二硫橋連接之二價片段；由 V_H 及CH1域組成之Fd片段；由抗體單臂之 V_L 及 V_H 域組成之Fv片段；dAb片段(Ward等人，1989 Nature 341:544-546)，其由 V_H 域組成；及分離之互補決定區

(CDR)。例示性抗原結合位點包括如 SEQ ID NO: 1-6 及 11-13(表 5) 中闡述之蘇金單抗的 CDRs，較佳為重鏈 CDR3。此外，儘管 Fv 片段之兩個域 V_L 及 V_H 由個別基因編碼，但彼等可使用重組方法藉由可使彼等成為單一蛋白質鏈之合成連接子接合，其中 V_L 及 V_H 區配對形成單價分子(稱為單鏈 Fv(scFv)；例如參看 Bird 等人，1988 Science 242:423-426；及 Huston 等人，1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883)。此等單鏈抗體亦意欲涵蓋於術語「抗體」內。使用熟習此項技術者已知之習知技術獲得單鏈抗體及抗原結合部分。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物的一些實施例中，採用針對 IL-17 或 IL-17 受體之單鏈抗體或抗體的抗原結合部分。

術語「醫藥學上可接受」意謂不干擾活性成分之生物活性效用的無毒性物質。

如本文所用，「分離之抗體」係指實質上不含具有不同抗原特異性之其他抗體的抗體(例如特異性結合 IL-17 之分離之抗體實質上不含特異性結合 IL-17 以外抗原的抗體)。分離之抗體可實質上不含其他細胞物質及/或化學物質。「特異性結合」IL-17 之分離之抗體可與其他抗原(諸如其他物種之 IL-17 分子)交叉反應。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物的一些實施例中，IL-17 結合分子為分離之抗體。

如本文中所用，術語「單株抗體」或「單株抗體組合物」係指單一分子組成之抗體分子的製劑。單株抗體組合

物對特定抗原決定基顯示單一結合特異性及親和力。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物的一些實施例中，IL-17結合分子為單株抗體。

如本文所用，術語「人類抗體」意欲包括具有構架區與CDR區均源自人類來源序列之可變區的抗體。此外，若抗體含有恆定區，則該恆定區亦源自此等人類序列，例如人類生殖系序列，或人類生殖系序列之突變型式，或含有源自人類構架序列分析(如Knappik等人，2000. *J Mol Biol* 296, 57-86中所述)之共同構架序列的抗體。「人類抗體」無需由人類、人類組織或人類細胞產生。本發明之人類抗體可包括不由人類序列編碼之胺基酸殘基(例如藉由隨機或位點特異性活體外突變誘發或藉由活體內體細胞突變所引入之突變)。然而，如本文所用，術語「人類抗體」不意欲包括源自另一哺乳動物物種(諸如小鼠)之生殖系之CDR序列移植於人類構架序列上的抗體。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物的一些實施例中，IL-17結合分子為人類抗體。

術語「IL-17」係指IL-17A，先前稱為CTLA8，且包括各種物種(例如人類、小鼠及猴)之野生型IL-17A、IL-17A之多形變異體及IL-17A之功能同等物。本發明之IL-17A之功能同等物較佳與野生型IL-17A(例如人類IL-17A)具有至少約65%、75%、85%、95%、96%、97%、98%或甚至99%總體序列一致性，且實質上保留誘導人類真皮纖維母細胞產生IL-6之能力。

如本文所用，術語「 K_{dis} 」或「 K_D 」欲指特定抗體-抗原相互作用之解離速率，其獲自 K_d 與 K_a 之比率(亦即 K_d/K_a)且以莫耳濃度(M)表示。抗體之 K_D 值可使用此項技術中公認之方法測定。一種測定抗體 K_D 之方法為使用表面電漿子共振，或使用生物感測器系統，諸如Biacore®系統。

如本文所用，術語「親和力」係指在單一抗原位點上抗體與抗原之間的相互作用強度。在各抗原位點內，抗體「臂」之可變區經由微弱非共價力與抗原在眾多位點相互作用；相互作用愈多，親和力愈強。此項技術中已知評估抗體對各種物種之IL-17之結合親和力的標準檢定，包括例如ELISA、西方墨點法(western blot)及RIA。抗體之結合動力學(例如結合親和力)亦可藉由此項技術中已知之標準檢定，諸如藉由Biacore分析來評估。實例中更詳細地描述評估抗體對IL-17功能性質(例如受體結合、預防或改善骨質溶解)之影響的檢定。

如本文所用，術語「個體」及「患者」包括任何人類或非人類動物。術語「非人類動物」包括所有脊椎動物，例如哺乳動物及非哺乳動物，諸如非人類靈長類動物、綿羊、狗、貓、馬、牛、雞、兩棲動物、爬行動物等。

應瞭解如根據此項技術已知及本文所述之方法測定，「抑制」IL-17之一或多種功能性質(例如生化、免疫化學、細胞、生理學或其他生物活性，或其類似性質)的抗體係指特定活性相對於不存在抗體時(或當存在具有不相關特異性之對照抗體時)所見之活性在統計學上顯著降

低。抑制IL-17活性之抗體引起統計學上顯著降低，例如降低至少10%實測參數，降低至少50%、80%或90%，且在某些實施例中，本發明之抗體可抑制大於95%、98%或99% IL-17功能活性。

除非另外指出，否則術語「衍生物」用以定義例如具有指定序列之根據本發明之IL-17結合分子及IL-17受體結合分子的胺基酸序列變異體及共價修飾。

「功能性衍生物」包括具有與所揭示之IL-17結合分子及IL-17受體結合分子相同定性生物活性的分子。功能性衍生物包括本發明之IL-17結合分子或IL-17受體結合分子之片段及肽類似物。片段包含本發明之多肽的序列內例如具有指定序列之區域。本文所揭示之IL-17結合分子或IL-17受體結合分子之功能性衍生物較佳包含與本文所揭示之IL-17結合分子及IL-17受體結合分子之 V_H 及/或 V_L 序列(例如表5之 V_H 及/或 V_L 序列)具有至少約65%、75%、85%、95%、96%、97%、98%或甚至99%總體序列一致性的 V_H 及/或 V_L 域，或包含與本文所揭示之IL-17結合分子(例如蘇金單抗)或IL-17受體結合分子之CDR具有至少約65%、75%、85%、95%、96%、97%、98%或甚至99%總體序列一致性(例如與表5中所述之CDR具有1、2或3個胺基酸差異)，且實質上保留結合人類IL-17或例如抑制IL-17誘導性人類真皮纖維母細胞之IL-6產生之能力的CDR。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物的一些實施例中，採用本文所揭示之IL-17結合分子及IL-17受體結合分子之

功能性衍生物。

如本文所用，「抑制IL-6」係指IL-17結合分子能夠減少初級人類真皮纖維母細胞產生IL-6。初級人類(真皮)纖維母細胞中IL-6之產生視IL-17而定(Hwang SY等人，(2004) *Arthritis Res Ther*; 6:R120-128)。簡言之，在各種濃度之具有Fc部分之IL-17結合分子或人類IL-17受體存在下以重組IL-17刺激人類真皮纖維母細胞。嵌合抗CD25抗體Simulect®(巴利昔單抗(basiliximab))宜用作陰性對照。在刺激16小時之後取上清液且藉由ELISA檢定IL-6。當如上測試時，亦即根據人類真皮纖維母細胞中hu-IL-17誘導之IL-6產生量測該抑制活性，對於抑制IL-6產生(在1 nM人類IL-17存在下)，IL-17結合分子通常具有約50 nM或50 nM以下(例如約0.01 nM至約50 nM)之IC₅₀。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物的一些實施例中，對於抑制如上定義之IL-6產生，IL-17結合分子及其功能性衍生物具有約20 nM或20 nM以下，更佳約10 nM或10 nM以下，更佳約5 nM或5 nM以下，更佳約2 nM或2 nM以下，更佳約1 nM或1 nM以下之IC₅₀。

術語「共價修飾」包括用有機蛋白質或非蛋白質衍生劑對例如具有指定序列之本發明多肽或其片段的修飾、與異源多肽序列之融合及轉譯後修飾。例如具有指定序列之經共價修飾之多肽仍能夠藉由交聯結合人類IL-17或例如抑制IL-17誘導性人類真皮纖維母細胞之IL-6產生。傳統地，藉由使靶向之胺基酸殘基與能夠與所選側或末端殘基反應

之有機衍生劑反應，或藉由利用在所選重組宿主細胞中起作用之轉譯後修飾機制，來引入共價修飾。某些轉譯後修飾為重組宿主細胞作用於所表現之多肽的結果。麩醯胺醯基及天冬醯胺醯基殘基常在轉譯後去醯胺化為相應麩胺醯基及天冬胺醯基殘基。或者，在適度酸性條件下將此等殘基去胺基。其他轉譯後修飾包括脯胺酸及離胺酸之羥基化；絲胺醯基、酪胺酸或蘇胺醯基殘基之羥基磷酸化；離胺酸、精胺酸及組胺酸側鏈之 α -胺基之甲基化，參看例如 T. E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco, 第79-86頁(1983)。共價修飾例如包括包含例如具有指定序列之本發明多肽及其胺基酸序列變異體(諸如免疫黏附素(immunoadhesin))的融合蛋白，及與異源信號序列之N端融合物。非天然存在之共價修飾的常見實例為聚乙二醇化。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物的一些實施例中，本文所揭示之IL-17結合分子或IL-17受體結合分子經共價修飾。

短語「實質上一致」意謂相關胺基酸或核苷酸序列(例如CDR、 V_H 或 V_L 域)與特定參考序列一致或與特定參考序列相比具有非實質性差異(例如經由保守胺基酸取代)。非實質性差異包括微小胺基酸變化，諸如在指定區域之5胺基酸序列中進行1或2個取代。在抗體之情況下，第二抗體具有相同特異性且具有相同親和力之至少50%。與本文所揭示之序列實質上一致(例如至少約85%序列一致性)之序

列亦為本申請案之一部分。在一些實施例中，序列一致性可為約90%或90%以上，例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99%以上。

關於原生多肽與其功能性衍生物之「一致性」在本文中定義為，在比對序列及必要時引入間隙以達成最大一致性百分比之後，且不考慮任何保守性取代為序列一致性之部分的情況下，候選序列中與相應原生多肽之殘基相同的胺基酸殘基之百分比。N端或C端延伸與插入均不應視為降低一致性。熟知用於比對之方法及電腦程式。一致性百分比可藉由標準比對演算法，例如Altshul等人((1990) J. Mol. Biol., 215: 403-410)描述之基本局部比對搜索工具(Basic Local Alignment Search Tool; BLAST); Needleman等人((1970) J. Mol. Biol., 48: 444-453)之演算法；或Meyers等人((1988) Comput. Appl. Biosci., 4: 11-17)之演算法測定。一組參數可為間隙罰分為12、間隙延伸罰分為4及讀框轉移間隙罰分為5的Blosum 62評分矩陣。兩種胺基酸或核苷酸序列之間的一致性百分比亦可使用E. Meyers及W. Miller((1989) CABIOS, 4:11-17)之演算法測定，該演算法已併入ALIGN程式(2.0版)中，使用PAM120重量殘基表(weight residue table)，間隙長度罰分為12且間隙罰分為4。

「胺基酸」係指例如所有天然存在之L- α -胺基酸且包括D-胺基酸。胺基酸藉由熟知之單字母或三字母名稱識別。

術語「胺基酸序列變異體」係指如與本發明之序列相比

胺基酸序列具有一些差異之分子。例如具有指定序列之本發明多肽之胺基酸序列變異體仍能夠結合人類IL-17或例如抑制IL-17誘導性人類真皮纖維母細胞之IL-6產生。取代變異體為在例如具有指定序列之本發明多肽中移除至少一個胺基酸殘基且在同一位置的地方插入不同胺基酸的變異體。此等取代可為單取代，其中分子中僅一個胺基酸經取代，或其可為多取代，其中同一分子中兩個或兩個以上胺基酸經取代。插入變異體為在例如具有指定序列之本發明多肽中緊鄰於特定位置之胺基酸插入一或多個胺基酸的變異體。緊鄰於胺基酸意謂連接於胺基酸之 α -羧基或 α -胺基官能基。缺失變異體為在例如具有指定序列之本發明多肽中移除一或多個胺基酸之變異體。缺失變異體一般在分子之特定區域中缺失一或兩個胺基酸。

如本文所用，「治療有效量」係指IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如蘇金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))在單劑量或多劑量投與個體(諸如人類患者)時有效治療、預防、治癒、延遲病症或復發病症、降低其嚴重度、改善其至少一個症狀，或延長個體存活期超出無此治療存在時所預期存活期之量。當應用於單獨投與之個別活性成分(例如IL-17結合分子)時，該術語係指單獨成分。當應用於組合時，該術語係指產生治療作用之活性成分(無論連續還是同時組合投與)之組合量。

如本文所用，術語「牛皮癬」包括斑塊型、點狀、反轉

型、膿皰型及紅皮症型牛皮癬。以本文所揭示之方法、方案、組合、套組及組合物治療的牛皮癬之較佳類型為斑塊型牛皮癬。

術語「治療」係指防治性或預防性治療以及治癒性或疾病改善性治療，包括治療處於感染疾病之風險中或懷疑已感染疾病的患者以及在生病中或已診斷為罹患疾病或醫學病狀之患者，且包括抑制臨床復發。可治療具有醫學病症之個體或最終可能獲得此病症之個體，以預防、治癒病症或復發病症、延遲其發作、降低其嚴重度或改善其一或多個症狀，或延長個體存活期超出無此治療存在時所預期之存活期。

以下定義係根據以下使用：評估人類用藥的歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency for the Evaluation of Medicines for Human Use) 人類使用醫藥性產品委員會 (Committee for medicinal products for human use ; CHMP)，(2004)指定用於治療牛皮癬之醫藥產品的臨床研究準則，CHMP/EWP/2454/02 corr文件(London, UK)：

- 治療反應(反應者)：與基線相比，牛皮癬面積及嚴重度指數(PASI)評分達成 $\geq 75\%$ 改良(減小)(亦稱作PASI 75)之患者定義為治療反應者。
- 部分反應(部分反應者)：自基線PASI評分，改良 $\geq 50\%$ (亦稱作PASI 50)但小於75%(亦稱作PASI 75)之患者定義為部分反應者。
- 無反應(無反應者)：自基線PASI評分，PASI減小 $< 50\%$

之患者定義為無反應者。

- 復發(復發者)：若患者損失在研究中前面時間期間所達成之PASI增益的 $\geq 50\%$ ，則患者視作「復發」。
- 回彈(回彈者)：基線PASI值惡化(或在停止療法8週內出現新的膿皰型、紅皮症型或更具發炎性之牛皮癬)，例如 $PASI > \text{基線PASI值之} 125\%$ 。

在PASI評分系統中，分別評估頭、軀幹、上肢及下肢之紅斑、增厚(斑塊隆起、硬化)及起鱗(脫屑)，如表1中所定義。對四個體區每一者中各徵象之平均嚴重程度指派0至4之評分。各體區上經病變覆蓋之面積以特定體區之總面積之百分比評估。因為頭與頸、上肢、軀幹及下肢分別對應於約10%、20%、30%及40%體表面積，所以使用下式計算PASI評分：

$$PASI = 0.1(EH+IH+DH)AH + 0.2(EU+IU+DU)AU + 0.3(ET+IT+DT)AT + 0.4(EL+IL+DL)AL$$

PASI評分可介於低值0(對應於無牛皮癬徵象)至理論最大值72.0之範圍內。PASI評分精確至十分之一，例如9.0、10.1、14.2、17.3等。關於PASI評分之其他資訊可自Henseler T, Schmitt-Rau K (2008) Int. J. Dermatol.; 47: 1019-1023中得到。

體區	紅斑(E)	增厚(I)(斑塊隆起、硬化)	起鱗(D)(脫屑)	面積評分(A)(以真實面積%計)*
頭與頸(H)	0=無 1=輕微 2=中度 3=重度 4=極嚴重	0=無 1=輕微 2=中度 3=重度 4=極嚴重	0=無 1=輕微 2=中度 3=重度 4=極嚴重	0=0% 1=1-9% 2=10-29% 3=30-49% 4=50-69% 5=70-89%

體區	紅斑(E)	增厚(I)(斑塊隆起、硬化)	起鱗(D)(脫屑)	面積評分(A)(以真實面積%計)*
上肢(U)	0=無	0=無	0=無	6=90-100%
	1=輕微	1=輕微	1=輕微	0=0%
	2=中度	2=中度	2=中度	1=1-9%
	3=重度	3=重度	3=重度	2=10-29%
	4=極嚴重	4=極嚴重	4=極嚴重	3=30-49%
軀幹、腋 下和腹股 溝(T)	0=無	0=無	0=無	4=50-69%
	1=輕微	1=輕微	1=輕微	5=70-89%
	2=中度	2=中度	2=中度	6=90-100%
	3=重度	3=重度	3=重度	0=0%
	4=極嚴重	4=極嚴重	4=極嚴重	1=1-9%
下肢及腕 部(L)	0=無	0=無	0=無	2=10-29%
	1=輕微	1=輕微	1=輕微	3=30-49%
	2=中度	2=中度	2=中度	4=50-69%
	3=重度	3=重度	3=重度	5=70-89%
	4=極嚴重	4=極嚴重	4=極嚴重	6=90-100%

表 1-PASI 評分系統

如本文所用，短語「復發開始」(SoR)係指損失在進行復發開始評估之就診前任何時刻所達成之最大藥物反應(與基線相比)的15%-25%，及喪失PASI 75。在所揭示之方法、用途及方案的一些實施例中，牛皮癬患者經歷SoR。在本發明之一些實施例中，SoR係指損失在進行復發開始評估之就診前任何時刻所達成之最大藥物反應(與基線相比)的20%，及喪失PASI 75。

表 2 提供使用 PASI 評分系統測定患者是否顯示「復發開始」(「SoR」)之計算的若干非限制性實例。表 2 中所用之 SoR 定義為損失 PASI 增益 20% 及喪失 PASI 75 反應。此定義

允許具有高反應(初始反應或SoR治療後之反應)之患者儘管已損失曾經達成之最佳改良增益的20%但在不另外給藥之情況下仍可繼續(參看表2中之患者5)。對於諸如患者5之反應者，直至喪失PASI75(患者5之F值)才開始SoR治療，且直至再次喪失PASI75(患者5之K值)才繼續。

項目	患者1	患者2	患者3	患者4	患者5	患者6
(A)基線PASI評分	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
(B)PASI75評分 = $\frac{1}{4}A$	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
基準實例						
(C)曾經達成之最低PASI評分	30.0 [†]	15.0	15.0	5.0	2.5	10.0
(D)曾經達成之最佳改良增益 D=A-C	NA [∞]	45.0	45.0	55.0	57.5	50.0
(E)曾經達成之最佳改良增益20% E=20%(D)	NA [∞]	9.0	9.0	11.0	11.5	10.0
(F)復發開始PASI評分 ^Ω 若C+E>B，則 F=C+E 若C+E<B，則 F=B+0.1 [‡]	NA [∞]	24.0	24.0	16.0	15.1*	20.0
SoR治療實例 [~]						
(G ₁) 在初始SoR治療(G ₁)後之新PASI評分	NA [∞]	18.0	18.0	4.0	2.0	14.0
(G ₂) 繼續投與後之新PASI評分(若需要)	NA [∞]	16.0	10.0	NA [†]	NA [†]	NA [†]
(G) G ₁ 或G ₂ 之較低者，或者若G ₂ 為NA，則為G ₁	NA [∞]	NA [∞]	10.0 [†]	4.0 [†]	2.0 [†]	14.0
(H)新改良增益 H=A-G	NA [∞]	NA [∞]	50.0	56.0	58.0	46.0

(I)20%新改良 增益 I=20%(H)	NA ∞	NA ∞	10.0	11.2	11.6	9.2
(J)可能下一SoR PASI評分 若H>D，則J=G+I 若H<D，則J=F	NA ∞	NA ∞	20.0	15.2	13.6	20.0
(k)下一SoR PASI 評分 ^{§§} 若J>B，則K=J 若J<B，則 K=B+0.1	NA ∞	NA ∞	20.0	15.2	15.1	20.0
其他SoR治療...						

表 2：復發開始之實例，其中復發開始為 PASI 增益損失 20% 及喪失 PASI75 反應。

⌊ 因為未達成 PASI75 (C>B)，所以不為 SoR 治療之候選者。

∞ 因為未達成 PASI75 (C>B)，所以未加以計算。

Ω 當 PASI 評分大於或等於 F 時，開始 SoR 治療。

£ 值 B+0.1 用以反映大於 PASI75 (B) 之評分，因為 PASI 評分精確至最接近的小數點後一位 (0.1)。

* 在此實例中，因為患者 5 極有利地對初始治療起反應，所以患者 5 必須喪失 PASI75 (亦即 PASI 評分大於 15 (B)，例如 15.1) 以進入 SoR 治療。

~ 一旦已開始 SoR 治療，則患者每 4 週進行治療，直至達成 PASI75 (B) 為止。一旦達成 PASI75 (B)，患者將再次變得適於 SoR 治療。

¥ 因為已在 G₁ 中達成 PASI75，所以無需繼續投與。

§ 在此等實例中，新 PASI (G) 優於曾經達成之最低 PASI 評分 (C)，因此 G 將變成新基準，亦即新的曾經達成之

最低PASI評分。

§ § 當PASI評分大於或等於K時，開始其他SoR治療。

表2尤其說明直至達成PASI75，患者才適於SoR治療(比較患者1之值B與值C)。亦說明最初接收SoR治療之一些患者因為未達成至少PASI75(比較患者2之值B與值G₂)而將再次不適於繼續SoR治療。

在表2中，亦說明患者一旦識別為經歷SoR，則每4週以IL-17結合分子(例如蘇金單抗)治療，直至超過PASI75(值B)為止。在一些情況下，例如患者4-5，僅需要單次劑量IL-17結合分子(例如蘇金單抗)來再次達成PASI75(患者4-5之值G₁)。在其他情況下，例如患者3，需要一劑以上來再次達成PASI75(患者3之值G₂)。

如表2中所示，一旦在SoR治療期間達成PASI75，則進行新的計算以確定下一SoR PASI評分(K值)。在患者3及4之情況下，因為在SoR治療後之新改良增益(值H)為曾經達成之最佳改良增益(比較各患者之H與D)，所以彼等新改良增益(值H)將用於確定新SoR PASI評分(值K)。然而，在一些情況下，例如患者6，在SoR治療後之新改良增益(值H)將不會成為曾經達成之最佳改良增益(比較患者6之H與D)，因此曾經達成之最佳改良增益(值D)將在確定下一SoR PASI評分(值K)中仍為基準。

應瞭解，最大反應、改良、所得改良、損失改良、SoR等可藉由例如以下任何可用評分系統量測：醫師評估功效

量測，諸如 PASI、指標病變之視覺評估、體表面積量測 (BSA)、臨床症狀評分(總嚴重度徵象評分(TSS)、醫師之總體改良評估(PGA)或其他總體評分(例如研究者之總體改良評估(IGA)))；或患者之評估功效量測，諸如症狀改良(搔癢、酸痛)、患者之總體改良評估、患者之 PASI 評估(自投之 PASI-SAPASI)，或皮膚病學之 HRQL 量表(一般量表(諸如 DLQI、DQOLS)及特定牛皮癬量表(諸如 PDI、PLSI))。在一個較佳實例中，使用 PASI 評分系統(醫師評估或患者評估，較佳為醫師評估)評估 SoR。

若患者已顯示 SoR 且稍後顯示另一 SoR，則隨後復發稱作「再次復發開始」或「再次 SoR」。在本發明之一些實施例中，患者已經歷再次 SoR。

如本文所用，短語「先前已以全身性藥劑治療牛皮癬」及「先前牛皮癬治療」用以意謂患者先前已使用全身性藥劑進行牛皮癬治療，例如患者為無反應者、反應者、復發者、回彈者或部分反應者。此等患者包括先前以生物製劑(諸如依法珠單抗(efalizumab))治療之患者，及先前以非生物製劑(諸如環孢靈)治療之患者。如本文所用，先前以蘇金單抗治療牛皮癬之患者稱作已進行「先前蘇金單抗治療」。在本發明之一些實施例中，患者先前已以全身性藥劑治療牛皮癬。

如本文所用，短語「先前未以全身性藥劑治療牛皮癬」用以意謂患者先前未進行全身性牛皮癬治療。在本發明之一些實施例中，患者先前未以全身性藥劑治療牛皮癬。

如本文所用，術語「未經處理」係指患者先前未進行全身性牛皮癬治療。在本發明之一些實施例中，患者未經處理。

「治療方案」意謂疾病治療模式，例如在治療牛皮癬期間所用之給藥模式。治療方案可包括誘導方案及維持方案。在本發明之一些實施例中，給予患者IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如蘇金單抗)，或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))之誘導方案及維持方案。表3給出用於治療牛皮癬之經核准治療方案的實例。值得注意的是，此等方案均未提供在SoR時治療。

標準	途徑	誘導方案	維持方案	核准用於任何類型之復發治療?
阿達木單抗	皮下	80 mg，一次	在初始劑量之後一週開始每隔一週40 mg	無
阿法賽特(alefacept)	肌肉內或靜脈內	15 mg，每週一次，持續12週	若重複該過程，則過程之間必須有至少12週之間隙	無
依那西普	皮下	50 mg，每週兩次，持續12週	每週50 mg	無
英利昔單抗	靜脈內	5 mg/kg，第0、2、6週	每8週5 mg/kg	無
優特克單抗(ustekinumab)	皮下	體重≤100 kg-最初及4週後45 mg 體重>100 kg-最初及4週後90 mg	每12週45 mg 每12週90 mg	無

表3：牛皮癬生物治療之治療方案的實例

短語「誘導方案」係指用於疾病初始治療之治療方案(或治療方案之部分)。在治療牛皮癬期間，前12週治療一般稱作「誘導期」，且在此期間採用誘導方案。誘導方案之一般目標為在誘導期期間在患者系統中提供高含量藥物。誘導方案可採用(部分或完全)「起始方案」，其可包括投與大於在維持方案期間醫師所採用劑量之劑量的藥物，或在維持方案期間醫師投與藥物更頻繁地投與藥物，或兩者。在誘導方案期間遞送IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，諸如蘇金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))可經由皮下途徑，例如皮下遞送約75 mg至約300 mg之劑量；經由靜脈內途徑，例如靜脈內遞送約1 mg/kg至約50 mg/kg(例如約1 mg/kg、約3 mg/kg、約10 mg/kg、約30 mg/kg、約40 mg/kg、約50 mg/kg等)之劑量；或任何其他投藥途徑(例如肌肉內)。在一些實施例中，在誘導方案期間，IL-17結合分子(例如蘇金單抗)之使用劑量為約150 mg或約300 mg，其經皮下遞送。

遞送IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，諸如蘇金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))之誘導方案亦可使用PK資訊(參看表10)而非特定劑量來設計。對於所揭示之方案及方法，技術者可在誘導方案期間遞送IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，諸如蘇金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))以提供約29.2 µg/mL之平均最低含量(具有30%-40%患者間差異)。或者，技術者可在誘導方案期間遞送IL-17拮抗劑(例

如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，諸如蘇金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))以向典型90 kg患者提供在約52 µg/ml至約104 µg/ml之間的 C_{max} 。在一些實施例中，IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如蘇金單抗)具有約7-8日之 T_{max} 及約30日之消除半衰期。

短語「維持方案」係指用於在疾病治療期間維持患者，例如以保持患者緩解較長時間(數月或數年)之治療方案(或治療方案之部分)。此時間範圍稱作「維持期」。維持方案可採用連續療法(例如以規則時間間隔，例如每週、每月、每年等投與藥物)或間歇療法(例如中斷治療、間歇治療、復發時治療或在達成特定預定準則[例如疼痛、疾病顯現、PASI評分等])時治療。在維持方案期間遞送IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，諸如蘇金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))可經由皮下途徑，例如皮下遞送約75 mg至約300 mg之劑量；經由靜脈內途徑，例如靜脈內遞送約1 mg/kg至約50 mg/kg(例如約1 mg/kg、約3 mg/kg、約10 mg/kg、約30 mg/kg、約40 mg/kg、約50 mg/kg等)之劑量；或任何其他投藥途徑(例如肌肉內)。在所揭示之標的物的一些實施例中，在維持方案期間，IL-17結合分子(例如蘇金單抗)之使用劑量為約150 mg或約300 mg(例如皮下遞送)。劑量可以一次或一次以上注射之形式遞送，例如150 mg之劑量可以兩次注射75 mg之形式遞送，且300 mg之劑量可以兩次注射150 mg之形式遞送。

遞送IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，諸如蘇金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))之維持方案亦可使用PK資訊(參看表10)而非特定劑量來設計。對於所揭示之方案及方法，技術者可在維持方案期間遞送IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，諸如蘇金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))以提供約15 µg/mL之平均穩態最低含量(具有30%-40%之患者間差異)。或者，技術者可在誘導方案期間遞送IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如蘇金單抗)以向典型90 kg患者提供在約5 µg/ml至約70 µg/ml，例如約5 µg/ml至約33 µg/ml或約11 µg/ml至約70 µg/ml之間，較佳為約16 µg/ml或約33 µg/ml的平均穩態最低含量。在一些實施例中，IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如蘇金單抗)之 T_{max} 為約7-8日。在一些實施例中，IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如蘇金單抗)之消除半衰期為約30日。

在一個實施例中，維持方案採用在顯示預定義反應準則(例如PASI評分或指示SoR之臨床徵象)時投與至少一劑(例如一或兩劑)藥物，例如單劑量之蘇金單抗。此療法稱為間歇療法(例如與連續療法相比)；間歇療法之形式為在SoR時治療。在SoR時投與蘇金單抗後可監測患者(或患者自我監測)達成預定義反應準則(例如PASI75)情況。若在SoR治療後患者未達成預定義反應準則，則患者可繼續以IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，諸如蘇金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))進行治

療，直至達成預定義反應準則為止。若在SoR治療之後患者達成預定義反應準則，則將中止治療，直至出現再次SoR為止。若患者顯現指示再次SoR之評分，則可接著投與患者(或可自投與)至少一劑(例如一或兩劑)蘇金單抗，例如另一單劑量之蘇金單抗。將在SoR療法期間重複此過程。應認識到，在SoR時治療提供一種管理牛皮癬之獨特方法，因為其維持最低程度之藥物暴露以可能達成臨床上有意義之反應，同時允許患者經歷完全個別化療法。

因此，在一些實施例中，維持方案可採用投與IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，諸如蘇金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))，直至滿足既定終點(例如達成PASI75)為止。在其他實施例中，維持方案包含在復發開始時以約75 mg至約300 mg之劑量之IL-17結合分子治療患者及此後每月以約75 mg至約300 mg之劑量之IL-17結合分子治療患者，直至達成PASI75為止。

在一些實施例中，一旦患者經歷SoR(例如損失在進行SoR評估之就診前任何時刻所達成之最大反應的20%，及喪失PASI 75)，則投與患者至少一劑(例如一、二、三、四劑或四劑以上)IL-17結合分子(例如蘇金單抗)(例如呈月劑量(每4週))，其將繼續，直至再次達成預定義反應準則(例如PASI75)為止。在另一實施例中，一旦患者經歷SoR(例如損失在進行SoR評估之就診前任何時刻所達成之最大反應的20%，及喪失PASI 75)，則每月投與患者至少一劑(例如一、二、三、四劑或四劑以上)約75 mg至約300 mg(例

如約 75 mg、約 150 mg、約 300 mg，較佳約 150 mg 或約 300 mg)IL-17 結合分子(例如 IL-17 抗體，例如 蘇金單抗)，直至達成 PASI75 為止。在一些實施例中，在診斷 SoR 之後不久(例如 1、2、3、4、5、6、7、10、14、21 日)投與患者 IL-17 結合分子，且此後每月投與，直至達成 PASI75 為止。在其他實施例中，將在下一計劃之約定時間時投與識別為顯示 SoR 之患者 IL-17 結合分子，且此後將每月投與患者 IL-17 結合分子，直至達成 PASI75 為止。

如本文所用，「識別處於復發開始之患者」以及其類似術語意謂患者因顯現某一預定評分(例如 PASI 評分)而由醫師識別為顯示 SoR。在一些實施例中，所揭示之方法、方案及用途提供識別處於 SoR 之患者。

給藥時機一般自第一劑蘇金單抗之日(亦稱為「基線」)量測。然而，保健提供者經常使用不同命名慣例來識別給藥時程，如表 4 中所示。

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

表 4-給藥方案之常見命名慣例。粗體項目係指本文使用之命名慣例。

值得注意的是，一些保健提供者可能稱第零週為第一週，而一些保健提供者可能稱第零日為第一日。因此，有可能不同醫師將指定例如在第 3 週/在第 21 日期間、在第 3 週/在第 22 日期間、第 4 週/在第 21 日期間、第 4 週/在第 22 日

期間給藥，而指的是相同給藥時程。為求一致，給藥第一週在本文中稱作第0週，同時給藥第一日稱作第1日。然而，熟習此項技術者應瞭解，此命名慣例僅為求一致性而使用且不應視為具有限制性，亦即每週給藥為提供IL-17結合分子之週劑量，不論醫師將特定週稱作「第1週」還是「第2週」。作為使用本文指定之慣例的命名實例，在誘導方案期間每週投與之蘇金單抗之五個起始劑量可在第0週(例如在約第1日)期間、在第1週(例如在約第8日)期間、在第2週(例如在約第15日)期間、在第3週(例如在約第22日)期間及在第4週(例如在約第29日)期間提供。誘導方案之此部分亦稱作「每週，持續五週」。起始劑量可每兩週(亦即每隔一週)，例如在第0週期間、在第2週期間、在第4週期間等投與。起始劑量可每三週，例如在第0週期間、在第3週期間、在第6週期間等投與。起始劑量可每日投與持續一週，例如在第1-7日投與。

在誘導方案期間，可在約第57日(在第8週期間)提供另一劑量之蘇金單抗。誘導方案之此部分稱作「每月」且此時點稱作「在第八週期間」。起始劑量亦可每週(例如在第0、1、2、3、4週等期間)或每隔一週(例如在第0、2、4、6、8、10週等期間)投與。或者，起始劑量可在第一月期間以單次高劑量輸注液(例如約10 mg/kg、約30 mg/kg)之形式遞送，且此後可每月投與皮下注射液(例如在第4週期間及在第8週期間等)。或者，起始劑量可在第一月期間以一次以上高劑量輸注液(例如約10 mg/kg三劑)之形式遞

送，且此後可每月投與皮下注射液。應瞭解，無需在精確時間點提供劑量，例如預定在第57日之劑量可例如在第52日至第62日(+/- 5日)提供。在較佳實施例中，誘導方案採用每週給藥持續五週(第0、1、2、3及4週)，接著為在第8週期間之月劑量。

對於維持方案，劑量可每個月(亦稱為「每月」給藥)(亦即每4週，亦即約每28日)、每兩個月(亦即每8週，亦即約每56日)或每三個月(亦即每12週，亦即約每84日)提供。如本文所用，採用連續療法之維持方案之第一劑將於自誘導方案之最後一劑量測的日期投與。因此，作為實例，若誘導方案之最後一劑在第8週期間提供，則作為每月維持方案之一部分的第一劑將在第12週期間遞送，作為每兩個月維持方案之一部分的第一劑將在第16週期間遞送，作為每三個月維持方案之一部分的第一劑將在第20週期間遞送等。在較佳實施例中，維持方案採用每月給藥，在第12週開始。

如本文所用，短語「投藥構件」用以表示任何可用於全身性投與生物製劑之器具，包括(但不限於)預填充注射器、小瓶及注射器、注射筆、自動注射器、靜脈內滴注器及袋、貼片、凝膠、泵等。使用此等物品，患者可自投與藥物(亦即自行投與藥物)，或醫師可投與藥物。

在一些實施例中，IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如蘇金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))可在第0、1、2、3、4及8週以約150 mg之

劑量投與，接著以連續維持療法之形式每月(亦即每4週)以約150 mg之劑量投與。在一些實施例中，IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如蘇金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))可在第0、1、2、3、4及8週以約300 mg之劑量投與，接著以連續維持療法之形式每月(亦即每4週)以約300 mg之劑量投與。在其他實施例中，一旦達成令人滿意之反應，則可中止IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如蘇金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))，隨後一旦偵測到SoR或其他反應損失，則以先前有效劑量再引入IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如蘇金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))來管理復發。

在一些實施例中，可在使用IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如蘇金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))之療法期間採用加強劑量。如本文所用，「加強劑量」係指IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如蘇金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))之劑量(或若干劑量)大於在使用IL-17結合分子之牛皮癬療法期間遞送之標準劑量。舉例而言，對於在誘導期期間不反應之患者或作為部分反應者之患者，IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如蘇金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體))之劑量可逐步提高。因此，可在第12週期間向已在第0、1、2、3及8週期間以150 mg IL-17結合分子治療之患者提

供約 300 mg IL-17 結合分子，且若患者接著轉化為反應者，則此後將以 150 mg 之劑量治療患者。或者，醫師可在第 16 週期間(亦即不在第 12 週期間)遞送加強劑量。在一些實施例中，醫師可採用一或多次加強劑量(例如在第 12 週之單次加強劑量及此後之標準劑量、在第 12 及 16 週之單次加強劑量及此後之標準劑量等)。在一些實施例中，若起始劑量為 150 mg，則加強劑量將為例如約 300 mg 或至少約 10 mg/kg(例如約 10 mg/kg，給予 1、2、3、4 或 5 次[例如一週兩次、每週、每兩週、每三週等]；約 15 mg/kg，給予 1、2、3、4 或 5 次[例如一週兩次、每週、每兩週、每三週等]；約 20 mg/kg，給予 1、2、3、4 或 5 次[例如一週兩次、每週、每兩週、每三週等]；約 30 mg/kg，給予 1、2、3、4 或 5 次[例如一週兩次、每週、每兩週、每三週等]等)。在一些實施例中，若起始劑量為 300 mg，則加強劑量將為例如至少約 10 mg/kg(例如約 10 mg/kg，給予 1、2、3、4 或 5 次[例如一週兩次、每週、每兩週、每三週等]；約 15 mg/kg，給予 1、2、3、4 或 5 次[例如一週兩次、每週、每兩週、每三週等]；約 20 mg/kg，給予 1、2、3、4 或 5 次[例如一週兩次、每週、每兩週、每三週等]；約 30 mg/kg，給予 1、2、3、4 或 5 次[例如一週兩次、每週、每兩週、每三週等]等)。在一些實施例中，在誘導期之後向部分反應者或無反應者提供加強劑量 4-8 週。

在一些實施例中，若在誘導方案期間患者為部分反應者或無反應者，則維持方案包含以高於在誘導方案期間採用

之IL-17結合分子劑量的IL-17結合分子加強劑量治療患者。

在一個較佳實施例中，IL-17結合分子之方法及用途提供對作為全身性療法(或光線療法)候選者之成年患者之中度至重度慢性斑塊型牛皮癬的治療。亦預期本文之方法及用途將緩解(亦即減少)牛皮癬之各種徵象及症狀(包括例如牛皮癬相關瘙癢、剝落、脫落、開裂、疼痛、起鱗及發紅)。

IL-17結合分子

各種所揭示之醫藥組合物、方案、用途、方法及套組利用IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如蘇金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體)，諸如蘇金單抗。

在一個實施例中，IL-17結合分子包含至少一個依序包含高變區CDR1、CDR2及CDR3之免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO: 1(N-Y-W-M-N)，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO: 2(A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y-V-G-S-V-K-G)，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO: 3(D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L)。

在一個實施例中，IL-17結合分子包含至少一個依序包含高變區CDR1-x、CDR2-x及CDR3-x之免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)，該CDR1-x具有胺基酸序列SEQ ID NO: 11(G-F-T-F-S-N-Y-W-M-N)，該CDR2-x具有胺基酸序列SEQ ID NO: 12(A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y)，且該CDR3-x具有胺基

酸序列SEQ ID NO: 13(C-V-R-D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L-W-G)。

在一個實施例中，IL-17結合分子包含至少一個依序包含高變區CDR1'、CDR2'及CDR3'之免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)，該CDR1'具有胺基酸序列SEQ ID NO: 4(R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A)，該CDR2'具有胺基酸序列SEQ ID NO: 5(G-A-S-S-R-A-T)，且該CDR3'具有胺基酸序列SEQ ID NO: 6(Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T)。

在一個實施例中，IL-17結合分子包含至少一個免疫球蛋白V_H域及至少一個免疫球蛋白V_L域，其中：a)免疫球蛋白V_H域包含：i)高變區CDR1、CDR2及CDR3，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO: 1，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO: 2，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO: 3；或ii)高變區CDR1-x、CDR2-x及CDR3-x，該CDR1-x具有胺基酸序列SEQ ID NO: 11，該CDR2-x具有胺基酸序列SEQ ID NO: 12，且該CDR3-x具有胺基酸序列SEQ ID NO: 13；且b)免疫球蛋白V_L域包含高變區CDR1'、CDR2'及CDR3'，該CDR1'具有胺基酸序列SEQ ID NO: 4，該CDR2'具有胺基酸序列SEQ ID NO: 5，且該CDR3'具有胺基酸序列SEQ ID NO: 6。

在一個實施例中，IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如蘇金單抗)包含至少一個免疫球蛋白V_H域及至少一個免疫球蛋白V_L域，其中：a)至少一個免疫球蛋白V_H域依序包含高變區CDR1、CDR2及CDR3，該CDR1具有胺基酸序列

SEQ ID NO: 1, 該 CDR2 具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 2, 且該 CDR3 具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 3; 且 b) 至少一個免疫球蛋白 V_L 域依序包含高變區 CDR1'、CDR2' 及 CDR3', 該 CDR1' 具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 4, 該 CDR2' 具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 5, 且該 CDR3' 具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 6。

在一個實施例中, IL-17 結合分子(例如 IL-17 抗體, 例如蘇金單抗)包含至少一個免疫球蛋白 V_H 域及至少一個免疫球蛋白 V_L 域, 其中: a) 至少一個免疫球蛋白 V_H 域依序包含高變區 CDR1-x、CDR2-x 及 CDR3-x, 該 CDR1-x 具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 11, 該 CDR2-x 具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 12, 且該 CDR3-x 具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 13; 且 b) 至少一個免疫球蛋白 V_L 域依序包含高變區 CDR1'、CDR2' 及 CDR3', 該 CDR1' 具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 4, 該 CDR2' 具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 5, 且該 CDR3' 具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 6。

在一個實施例中, IL-17 結合分子包含:

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

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

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

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

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

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

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

h) 包含闡述為 SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12 及 SEQ ID NO: 13 之高變區的免疫球蛋白 V_H 域，及包含闡述為 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 及 SEQ ID NO: 6 之高變區的免疫球蛋白 V_L 域。

依據 Kabat 定義且如藉由 X 射線分析測定且使用 Chothia 及同事之方法，在表 5 中提供蘇金單抗之高變區之胺基酸序列。

輕鏈		
CDR1'	Kabat 定義	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A(SEQ ID NO: 4)
	Chothia/X 射線定義	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A(SEQ ID NO: 4)
CDR2'	Kabat 定義	G-A-S-S-R-A-T(SEQ ID NO: 5)
	Chothia/X 射線定義	G-A-S-S-R-A-T(SEQ ID NO: 5)
CDR3'	Kabat 定義	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T(SEQ ID NO: 6)
	Chothia/X 射線定義	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T(SEQ ID NO: 6)
重鏈		

CDR1	Kabat定義	N-Y-W-M-N(SEQ ID NO: 1)
CDR1-x	Chothia/X射線定義	G-F-T-F-S-N -Y-W-M-N(SEQ ID NO: 11)
CDR2	Kabat定義	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y-V-G-S-V-K-G(SEQ ID NO: 2)
CDR2-x	Chothia/X射線定義	A-I-N- Q-D-G-S -E-K-Y-Y(SEQ ID NO: 12)
CDR3	Kabat定義	D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L(SEQ ID NO: 3)
CDR3-x	Chothia/X射線定義	C-V-R-D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L -W-G(SEQ ID NO: 13)

表 5：蘇金單抗單株抗體之高變區的胺基酸序列。粗體突出之胺基酸為 CDR 環部分，而普通字體所示之胺基酸為抗體構架部分。

在較佳實施例中，重鏈與輕鏈之可變域均為人類來源，例如 SEQ ID NO: 10(=輕鏈可變域，亦即 SEQ ID NO: 10 之胺基酸 1 至 109)及 SEQ ID NO: 8(=重鏈可變域，亦即 SEQ ID NO: 8 之胺基酸 1 至 127)中所示之蘇金單抗抗體的可變域。恆定區結構域較佳亦包含適合之人類恆定區結構域，例如如「Sequences of Proteins of Immunological Interest」，Kabat E.A. 等人，US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health 中所述。

在一些實施例中，本發明之 IL-17 結合分子包含 SEQ ID NO: 10 之可變輕域。在其他實施例中，本發明之 IL-17 結合分子包含 SEQ ID NO: 8 之可變重域。在其他實施例中，本發明之 IL-17 結合分子包含 SEQ ID NO: 10 之可變輕域及 SEQ ID NO: 8 之可變重域。在一些實施例中，本發明之

IL-17結合分子包含SEQ ID NO: 10之三個CDR。在其他實施例中，本發明之IL-17結合分子包含SEQ ID NO: 8之三個CDR。在其他實施例中，本發明之IL-17結合分子包含SEQ ID NO: 10之三個CDR及SEQ ID NO: 8之三個CDR。根據Chothia與Kabat定義，SEQ ID NO: 8及SEQ ID NO: 10之CDR可見於表5中。

在一些實施例中，本發明之IL-17結合分子包含SEQ ID NO: 15之輕域。在其他實施例中，本發明之IL-17結合分子包含SEQ ID NO: 17之重域。在其他實施例中，本發明之IL-17結合分子包含SEQ ID NO: 15之輕域及SEQ ID NO: 17之重域。在一些實施例中，本發明之IL-17結合分子包含SEQ ID NO: 15之三個CDR。在其他實施例中，本發明之IL-17結合分子包含SEQ ID NO: 17之三個CDR。在其他實施例中，本發明之IL-17結合分子包含SEQ ID NO: 15之三個CDR及SEQ ID NO: 17之三個CDR。根據Chothia與Kabat定義，SEQ ID NO: 15及SEQ ID NO: 17之CDR可見於表5中。

高變區可與任何種類之構架區相關聯，但較佳為人類來源。適合之構架區描述於上述E.A.等人中。較佳重鏈構架為人類重鏈構架，例如蘇金單抗抗體之人類重鏈構架。其依序由例如FR1區(SEQ ID NO: 8之胺基酸1至30)、FR2區(SEQ ID NO: 8之胺基酸36至49)、FR3區(SEQ ID NO: 8之胺基酸67至98)及FR4區(SEQ ID NO: 8之胺基酸117至127)組成。考慮到藉由X射線分析測定之蘇金單抗高變區，另

一較佳重鏈構架依序由FR1-x區(SEQ ID NO: 8之胺基酸1至25)、FR2-x區(SEQ ID NO: 8之胺基酸36至49)、FR3-x區(SEQ ID NO: 8之胺基酸61至95)及FR4區(SEQ ID NO: 8之胺基酸119至127)組成。以類似之方式，輕鏈構架依序由FR1'區(SEQ ID NO: 10之胺基酸1至23)、FR2'區(SEQ ID NO: 10之胺基酸36至50)、FR3'區(SEQ ID NO: 10之胺基酸58至89)及FR4'區(SEQ ID NO: 10之胺基酸99至109)組成。

在一個實施例中，IL-17結合分子係選自至少包含以下之人類抗IL-17抗體：a)免疫球蛋白重鏈或其片段，其包含依序包含高變區CDR1、CDR2及CDR3之可變域及人類重鏈之恆定部分或其片段；該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO: 1，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO: 2，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO: 3；及b)免疫球蛋白輕鏈或其片段，其包含依序包含高變區且視情況亦包含CDR1'、CDR2'及CDR3'高變區之可變域及人類輕鏈之恆定部分或其片段，該CDR1'具有胺基酸序列SEQ ID NO: 4，該CDR2'具有胺基酸序列SEQ ID NO: 5，且該CDR3'具有胺基酸序列SEQ ID NO: 6。

在一個實施例中，IL-17結合分子係選自包含抗原結合位點之單鏈結合分子，其包含：a)依序包含高變區CDR1、CDR2及CDR3之第一域，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO: 1，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO: 2，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO: 3；及b)包含高變區CDR1'、CDR2'及CDR3'之第二域，該CDR1'具有胺基酸序

列SEQ ID NO: 4，該CDR2'具有胺基酸序列SEQ ID NO: 5，且該CDR3'具有胺基酸序列SEQ ID NO: 6；及c)結合於第一域之N端與第二域之C端或第一域之C端與第二域之N端的肽連接子。

或者，IL-17結合分子可包含至少一個抗原結合位點，其包含至少一個依序包含以下之免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)：a)高變區CDR1(SEQ ID NO: 1)、CDR2(SEQ ID NO: 2)及CDR3(SEQ ID NO: 3)；或b)高變區CDR1_i、CDR2_i、CDR3_i，該高變區CDR1_i與如SEQ ID NO: 1中所示之CDR1之高變區相差3個、較佳2個、更佳1個胺基酸，該高變區CDR2_i與如SEQ ID NO: 2中所示之CDR2之高變區相差3個、較佳2個、更佳1個胺基酸，且該高變區CDR3_i與如SEQ ID NO: 3中所示之CDR3之高變區相差3個、較佳2個、更佳1個胺基酸，且該結合IL-17分子能夠在約50 nM或50 nM以下、約20 nM或20 nM以下、約10 nM或10 nM以下、約5 nM或5 nM以下、約2 nM或2 nM以下或更佳約1 nM或1 nM以下該分子之濃度下抑制約1 nM(=30 ng/ml)人類IL-17之活性50%，該抑制活性係針對人類真皮纖維母細胞中hu-IL-17誘導之IL-6產生所量測。

類似地，IL-17結合分子可包含至少一個抗原結合位點，其包含至少一個依序包含以下之免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)：a)高變區CDR1-x(SEQ ID NO: 11)、CDR2-x(SEQ ID NO: 12)及CDR3-x(SEQ ID NO: 13)；或b)高變區CDR1_i-x、CDR2_i-x、CDR3_i-x，該高變區CDR1_i-x與如SEQ ID

NO: 11中所示之CDR1-x之高變區相差3個、較佳2個、更佳1個胺基酸，該高變區CDR2_i-x與如SEQ ID NO: 12中所示之CDR2-x之高變區相差3個、較佳2個、更佳1個胺基酸，且該高變區CDR3_i-x與如SEQ ID NO: 13中所示之CDR3-x之高變區相差3個、較佳2個、更佳1個胺基酸；且該結合IL-17分子能夠在約50 nM或50 nM以下、約20 nM或20 nM以下、約10 nM或10 nM以下、約5 nM或5 nM以下、約2 nM或2 nM以下或更佳約1 nM或1 nM以下該分子之濃度下抑制1 nM(=30 ng/ml)人類IL-17之活性50%，該抑制活性係針對人類真皮纖維母細胞中hu-IL-17誘導之IL-6產生所量測。

類似地，IL-17結合分子可包含至少一個抗原結合位點，其包含至少一個依序包含以下之免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)：a)高變區CDR'1(SEQ ID NO: 4)、CDR'2(SEQ ID NO: 5)及CDR'3(SEQ ID NO: 6)；或b)高變區CDR'1_i、CDR'2_i、CDR'3_i，該高變區CDR'1_i與如SEQ ID NO: 4中所示之CDR'1之高變區相差3個、較佳2個、更佳1個胺基酸，該高變區CDR'2_i與如SEQ ID NO: 5中所示之CDR'2之高變區相差3個、較佳2個、更佳1個胺基酸，且該高變區CDR'3_i與如SEQ ID NO: 6中所示之CDR'3之高變區相差3個、較佳2個、更佳1個胺基酸；且該結合IL-17分子能夠在約50 nM或50 nM以下、約20 nM或20 nM以下、約10 nM或10 nM以下、約5 nM或5 nM以下、約2 nM或2 nM以下或更佳約1 nM或1 nM以下該分子之濃度下抑制1 nM(=30

ng/ml)人類IL-17之活性50%，該抑制活性係針對人類真皮纖維母細胞中hu-IL-17誘導之IL-6產生所量測。

或者，IL-17結合分子可包含重鏈(V_H)與輕鏈(V_L)可變域且該IL-17結合分子具有至少一個抗原結合位點，其包含：a)免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)，其依序包含高變區CDR1(SEQ ID NO: 1)、CDR2(SEQ ID NO: 2)及CDR3(SEQ ID NO: 3)；及免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)，其依序包含高變區CDR1'(SEQ ID NO: 4)、CDR2'(SEQ ID NO: 5)及CDR3'(SEQ ID NO: 6)；或b)免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)，其依序包含高變區CDR_i、CDR_{2i}及CDR_{3i}，該高變區CDR_{1i}與如SEQ ID NO: 1中所示之CDR1之高變區相差3個、較佳2個、更佳1個胺基酸，該高變區CDR_{2i}與如SEQ ID NO: 2中所示之CDR2之高變區相差3個、較佳2個、更佳1個胺基酸，且該高變區CDR_{3i}與如SEQ ID NO: 3中所示之CDR3之高變區相差3個、較佳2個、更佳1個胺基酸；及免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)，其依序包含高變區CDR_{1'i}、CDR_{2'i}、CDR_{3'i}，該高變區CDR_{1'i}與如SEQ ID NO: 4中所示之CDR'1之高變區相差3個、較佳2個、更佳1個胺基酸，該高變區CDR_{2'i}與如SEQ ID NO: 5中所示之CDR'2之高變區相差3個、較佳2個、更佳1個胺基酸，且該高變區CDR_{3'i}與如SEQ ID NO: 6中所示之CDR'3之高變區相差3個、較佳2個、更佳1個胺基酸；且該結合IL-17分子能夠在約50 nM或50 nM以下、約20 nM或20 nM以下、約10 nM或10 nM以下、約5 nM或5 nM以下、約2 nM或2 nM以下或

更佳約 1 nM 或 1 nM 以下該分子之濃度下抑制 1 nM (=30 ng/ml) 人類 IL-17 之活性 50%，該抑制活性係針對人類真皮纖維母細胞中 hu-IL-17 誘導之 IL-6 產生所量測。

或者，IL-17 結合分子可包含重鏈 (V_H) 與輕鏈 (V_L) 可變域且該 IL-17 結合分子包含至少一個抗原結合位點，其包含：a) 免疫球蛋白重鏈可變域 (V_H)，其依序包含高變區 CDR1-x (SEQ ID NO: 11)、CDR2-x (SEQ ID NO: 12) 及 CDR3-x (SEQ ID NO: 13)；及免疫球蛋白輕鏈可變域 (V_L)，其依序包含高變區 CDR1' (SEQ ID NO: 4)、CDR2' (SEQ ID NO: 5) 及 CDR3' (SEQ ID NO: 6)；或 b) 免疫球蛋白重鏈可變域 (V_H)，其依序包含高變區 CDR1_i-x、CDR2_i-x 及 CDR3_i-x，該高變區 CDR1_i-x 與如 SEQ ID NO: 11 中所示之 CDR1-x 之高變區相差 3 個、較佳 2 個、更佳 1 個胺基酸，該高變區 CDR2_i-x 與如 SEQ ID NO: 12 中所示之 CDR2-x 之高變區相差 3 個、較佳 2 個、更佳 1 個胺基酸，且該高變區 CDR3_i-x 與如 SEQ ID NO: 13 中所示之 CDR3-x 之高變區相差 3 個、較佳 2 個、更佳 1 個胺基酸；及免疫球蛋白輕鏈可變域 (V_L)，其依序包含高變區 CDR1'_i、CDR2'_i、CDR3'_i，該高變區 CDR1'_i 與如 SEQ ID NO: 4 中所示之 CDR1'_i 之高變區相差 3 個、較佳 2 個、更佳 1 個胺基酸，該高變區 CDR2'_i 與如 SEQ ID NO: 5 中所示之 CDR'2 之高變區相差 3 個、較佳 2 個、更佳 1 個胺基酸；且該高變區 CDR3'_i 與如 SEQ ID NO: 6 中所示之 CDR'3 之高變區相差 3 個、較佳 2 個、更佳 1 個胺基酸；且該結合 IL-17 分子能夠在約 50 nM

或 50 nM 以下、約 20 nM 或 20 nM 以下、約 10 nM 或 10 nM 以下、約 5 nM 或 5 nM 以下、約 2 nM 或 2 nM 以下或更佳約 1 nM 或 1 nM 以下該分子之濃度下抑制 1 nM (=30 ng/ml) 人類 IL-17 之活性 50%，該抑制活性係針對人類真皮纖維母細胞中 hu-IL-17 誘導之 IL-6 產生所量測。

本文所揭示之人類 IL-17 抗體可包含實質上與闡述為 SEQ ID NO: 17 之重鏈一致的重鏈，及實質上與闡述為 SEQ ID NO: 15 之輕鏈一致的輕鏈。本文所揭示之人類 IL-17 抗體可包含包括 SEQ ID NO: 17 之重鏈及包括 SEQ ID NO: 15 之輕鏈。

本文所揭示之人類 IL-17 抗體可包含：a) 一條重鏈，其包含具有實質上與 SEQ ID NO: 8 中所示之胺基酸序列一致之胺基酸序列的可變域及人類重鏈之恆定部分；及 b) 之一條輕鏈，其包含具有實質上與 SEQ ID NO: 10 中所示之胺基酸序列相同之胺基酸序列的可變域及人類輕鏈之恆定部分。

對 IL-17 結合於其受體之抑制宜在包括諸如 WO 2006/013107 中所述之檢定的各種檢定中測試。術語「至相同程度」意謂參考分子與同等分子在本文提及之一種檢定(參看 WO 2006/013107 之實例 1) 中顯示統計學上基本一致之 IL-17 抑制活性。舉例而言，當如 WO 2006/013107 之實例 1 中所述來檢定時，對於人類 IL-17 對人類真皮纖維母細胞中人類 IL-17 (在約 10 nM 以下，更佳為約 9、8、7、6、5、4、3、2 nM 或約 1 nM) 誘導之 IL-6 產生的抑制，本

發明之IL-17結合分子的IC₅₀通常較佳實質上與相應參考分子之IC₅₀相同。或者，所用檢定可為可溶性IL-17受體(例如WO 2006/013107之實例1的人類IL-17 R/Fc構築體)與本發明之IL-17結合分子結合IL-17的競爭性抑制檢定。

本發明亦包括其中CDR1、CDR2、CDR3、CDR1-x、CDR2-x、CDR3-x、CDR1'、CDR2'或CDR3'或構架之一或多個胺基酸殘基(通常僅幾個，例如1-4個)例如藉由相應DNA序列之突變、例如定點突發誘變而改變的IL-17結合分子。本發明包括編碼此等改變之IL-17結合分子的DNA序列。特定言之，本發明包括其中CDR1'或CDR2'之一或多個殘基已自SEQ ID NO: 4(對於CDR1')及SEQ ID NO: 5(對於CDR2')中所示之殘基改變的IL-17結合分子。

本發明亦包括對人類IL-17具有結合特異性之IL-17結合分子，尤其能夠抑制IL-17結合於其受體之IL-17抗體，以及能夠在約50 nM或50以下、約20 nM或20 nM以下、約10 nM或10 nM以下、約5 nM或5 nM以下、約2 nM或2 nM以下或更佳約1 nM或1 nM以下該分子之濃度下抑制1 nM(=30 ng/ml)人類IL-17之活性50%(該抑制活性係針對人類真皮纖維母細胞中hu-IL-17誘導之IL-6產生所量測)的IL-17抗體。

在一些實施例中，IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如蘇金單抗)結合於包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129之成熟人類IL-17之抗原決定基。在一些實施例中，

IL-17抗體(例如蘇金單抗)結合於包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80之成熟人類IL-17之抗原決定基。在一些實施例中，IL-17抗體(例如蘇金單抗)結合於具有兩條成熟人類IL-17鏈之IL-17同二聚體之抗原決定基，該抗原決定基在一條鏈上包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129且在另一條鏈上包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80。用以定義此等抗原決定基之殘基編號方案係基於殘基一為成熟蛋白質之第一胺基酸(亦即缺乏23個胺基酸N端信號肽且以甘胺酸開始之IL-17A)。在Swiss-Prot條目Q16552中闡述不成熟IL-17A之序列。在一些實施例中，IL-17抗體之 K_D 為約100-200 pM。在一些實施例中，對於活體外中和約0.67 nM人類IL-17A之生物活性，IL-17抗體之 IC_{50} 為約0.4 nM。在一些實施例中，IL-17抗體之活體內半衰期為約4週(例如約23日至約30日)。在一些實施例中，皮下投與之IL-17抗體的絕對生體可用率在約60%至約80%範圍內，例如為約76%。

本發明之尤其較佳IL-17結合分子為人類抗體，尤其為蘇金單抗，如WO 2006/013107之實例1及2中所述。蘇金單抗(AIN457)為IgG1/ κ 同型之重組高親和力完全人類單株抗人類介白素-17A(IL-17A、IL-17)抗體，其目前在臨床試驗中用於治療免疫介導性發炎病狀。

治療方案、治療方法、醫藥組合物及用途

所揭示之IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子，例如IL-17

抗體，諸如蘇金單抗)適用於治療、預防或改善牛皮癬。

IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子，例如IL-17，諸如蘇金單抗)可活體外、離體使用，或併入醫藥組合物中且活體內投與個體(例如人類個體)以治療、改善或預防牛皮癬。將醫藥組合物調配成與其預定投藥途徑相容(例如口服組合物一般包括惰性稀釋劑或可食用載劑)。投藥途徑之其他非限制性實例包括非經腸(例如靜脈內)、皮內、皮下、經口(例如吸入)、經皮(局部)、經黏膜及經直腸投與。此項技術中熟知與各預定途徑相容之醫藥組合物。

IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子，例如IL-17抗體，諸如蘇金單抗)在與醫藥學上可接受之載劑組合時可用作醫藥組合物。此類組合物除IL-17結合分子外亦可含有載劑、各種稀釋劑、填充劑、鹽、緩衝劑、穩定劑、增溶劑及此項技術中熟知之其他物質。載劑之特徵將視投藥途徑而定。

用於所揭示之方法的醫藥組合物亦可含有用於治療特定靶向病症之其他治療劑。舉例而言，醫藥組合物亦可包括消炎劑。此等其他因素及/或藥劑可包括於醫藥組合物中以與IL-17結合分子產生協同作用，或最小化由IL-17結合分子引起之副作用。

本發明之醫藥組合物可呈脂質體形式，其中除其他醫藥學上可接受之載劑外，IL-17結合分子與兩性試劑(諸如以如微胞、不溶性單層、液晶或薄片層之聚集形式存在於水溶液中之脂質)組合。適用於脂質調配物之脂質包括(不限

於)單甘油酯、二甘油酯、磷脂、溶血卵磷脂、磷脂、皂素、膽酸等。

在實踐本發明之治療方法或用途時，投與個體(例如哺乳動物，例如人類)治療有效量之IL-17結合分子。IL-17結合分子可根據本發明之方法單獨投與或與其他療法組合(諸如與其他炎症療法組合)投與。當與一或多種藥劑共投與時，IL-17結合分子可與其他藥劑同時或依次投與。若依次投與，則主治醫師將決定投與IL-17結合分子與其他藥劑組合之適當順序。

當經口投與治療有效量之IL-17結合分子時，黏合劑將呈錠劑、膠囊、散劑、溶液或酏劑之形式。當以錠劑形式投與時，本發明之醫藥組合物可另外含有固體載劑，諸如明膠或佐劑。當以液體形式投與時，可添加液體載劑，諸如水、石油、動物或植物來源之油，諸如花生油(關於花生過敏症要慎重)、礦物油、大豆油或芝麻油或合成油。醫藥組合物之液體形式可另外含有生理食鹽水溶液、右旋糖或其他醣溶液，或二醇(諸如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇)。

當藉由靜脈內、皮膚或皮下注射投與治療有效量之IL-17結合分子時，IL-17結合分子將呈無熱原質之非經腸可接受之溶液的形式。用於靜脈內、皮膚或皮下注射之醫藥組合物除IL-17結合分子外亦可含有等張媒劑，諸如氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringer's injection)、右旋糖注射液、右旋糖及氯化鈉注射液、乳酸化林格氏注射液或此項

技術中已知之其他媒劑。

用於所揭示之方法的醫藥組合物可以習知方式製造。在一個實施例中，醫藥組合物較佳以凍乾形式提供。對於即刻投與，將其溶解於適合水性載劑中，例如注射用無菌水或無菌緩衝生理食鹽水。若考慮需要補足較大體積之溶液以便藉由輸注而非快速注射來投與，則宜在調配時將人類血清白蛋白或患者自身之肝素化血液併入生理食鹽水中。過量此生理學上惰性蛋白質的存在可防止抗體因吸附於與輸注溶液一起使用之容器及管的壁上而損失。若使用白蛋白，則適合濃度為0.5重量%至4.5重量%生理食鹽水溶液。其他調配物包含液體或凍乾調配物。

適當劑量當然將視例如所用特定IL-17結合分子、宿主、投藥模式及所治療病狀之性質及嚴重度以及患者已經歷之先前治療之性質而變。最終，主治醫師將決定治療各個別個體之IL-17結合分子之量。在一些實施例中，主治醫師可投與低劑量之IL-17結合分子且觀察個體之反應。在其他實施例中，投與個體之IL-17結合分子之初始劑量較高，接著向下滴定直至出現復發徵象為止。可投與較大劑量之IL-17結合分子，直至個體獲得最佳治療作用為止，且在此時，劑量一般不會進一步提高。

IL-17結合分子宜非經腸、靜脈內(例如投與肘前或其他周邊靜脈中)、肌肉內或皮下投與。使用本發明之醫藥組合物進行靜脈內療法之持續時間將視所治療疾病之嚴重度及各個別患者之狀況及個人反應而變。亦涵蓋使用本發明

之醫藥組合物的皮下療法。主治醫師將決定使用本發明之醫藥組合物的靜脈內或皮下療法之適當持續時間及療法投與時機。

令人滿意的結果(治療、預防、延遲症狀發作)一般指示將在每公斤體重約0.05 mg至約20 mg，更通常每公斤體重約0.1 mg至約20 mg之劑量下獲得。給藥頻率可在約每週一次至約每三個月一次之範圍內，例如在約每2週一次至約每12週一次，例如每四至八週一次之範圍內。給藥頻率將尤其視治療方案之階段而定。

在一些實施例中，在誘導方案及/或維持方案期間投與IL-17結合分子(例如IL-17抗體，諸如蘇金單抗)。在一些實施例中，誘導方案包含起始方案。在其他實施例中，起始方案包含投與1、2、3、4、5、6次或6次以上蘇金單抗週劑量，較佳5次蘇金單抗週劑量(例如在第0、1、2、3、4週期間遞送)。在一些實施例中，起始方案包含投與蘇金單抗日劑量，例如遞送一週之蘇金單抗日劑量。在一些實施例中，可以此等週量或日量投與之起始劑量可為皮下遞送之約25 mg至約300 mg，例如皮下約150 mg至約300 mg，例如皮下遞送之約150 mg或約300 mg。在其他實施例中，誘導方案除包括起始方案外進一步包含以月劑量形式遞送蘇金單抗，例如1、2、3、4、5次或5次以上蘇金單抗月劑量，較佳為在第八週遞送一次蘇金單抗月劑量。

在一些實施例中，維持方案包含以半月、每月、每兩個月或每三個月遞送之連續方式投與IL-17結合分子(例如IL-

17抗體，諸如蘇金單抗)(例如皮下遞送之約75 mg至約300 mg，例如皮下約150 mg至約300 mg，例如約150 mg或約300 mg)。在一個較佳實施例中，每月遞送維持劑量。在一些實施例中，若每月遞送維持方案期間之劑量，則在第12週遞送第一劑量，接著此後每月(例如約每4週或約每28日)遞送。在一些實施例中，若每兩個月遞送維持方案期間之劑量，則在第16週遞送第一劑量，接著此後每兩個月(例如約每8週或約每56日)遞送。在一些實施例中，若每三個月遞送維持方案期間之劑量，則在第20週遞送第一劑量，接著此後每三個月(例如約每12週或約每84日)遞送。

在一些實施例中，維持方案包含在SoR後以一或兩劑(例如單次劑量)之形式間歇投與IL-17結合分子(例如IL-17抗體，諸如蘇金單抗)(例如皮下遞送之約75 mg至約300 mg，例如皮下約150 mg至約300 mg，例如約150 mg或約300 mg)。在此一或兩劑之後，監測患者之如本文所定義之再次SoR情況。在觀察到再次SoR(其可使用任何可接受之皮膚評分系統，較佳使用PASI評分系統測定)時，可再投與患者一或兩劑(例如單次劑量)蘇金單抗。可繼續在SoR時之此治療，持續患者之壽命，前提為患者之牛皮癬症狀以在SoR時遞送之間歇療法有效再治療(例如復發PASI評分可改良至可接受之PASI評分)。在一些實施例中，SoR定義為損失在進行復發開始評估之就診前任何時刻所達成之最大PASI反應的20%，及喪失PASI 75。

在一些實施例中，SoR後之維持方案包含投與至少一劑

(例如一、二、三、四劑或四劑以上)蘇金單抗(例如皮下遞送之約75 mg至約300 mg，例如皮下約150 mg至約300 mg，例如約150 mg或約300 mg)，直至達到既定終點(例如達成PASI75)為止。在一個較佳實施例中，一旦患者經歷SoR，則每月皮下投與患者約150 mg至約300 mg(例如約75 mg、約150 mg、約300 mg，較佳約150 mg或約300 mg)至少一劑(例如一、二、三、四劑或四劑以上)之IL-17結合分子(例如蘇金單抗)，直至達成PASI75為止。

若間歇療法(例如在SoR時治療)不再改良患者之牛皮癬症狀(例如復發PASI評分不能再改良至可接受之PASI評分，例如PASI75)，則患者可進入連續療法。在採用連續療法之維持方案中，可每週、半月、每月、每兩個月或每三個月投與患者蘇金單抗(例如皮下約150 mg至約300 mg，例如皮下約150 mg或約300 mg)。或者，維持方案可以間歇療法(例如治療SoR)開始，但可轉至連續療法。舉例而言，若患者在SoR之間顯示規則時間間隔，則醫師可決定將患者轉至連續治療，但使用針對該個別患者所確定之特定時間間隔(而非預界定時間間隔)。此將產生「半個別化」方法，而非期間由SoR觸發各劑量之完全個別化方法。舉例而言，若患者每5-6週持續呈現SoR評分，則醫師可將患者自間歇療法(在SoR時治療)轉至每五或六週連續投與蘇金單抗。

在一些實施例中，所揭示之誘導及/或維持方案中所用之蘇金單抗的劑量係基於患者體重。在一個實施例中，若

患者體重小於或等於約90 kg，則皮下投與患者約150 mg。在一個實施例中，若患者體重小於或等於約100 kg，則皮下投與患者約150 mg。在另一實施例中，若患者體重大於約90 kg，則皮下投與患者約300 mg。在另一實施例中，若患者體重大於約100 kg，則皮下投與患者約300 mg。用於所揭示之方法的其他類型之基於體重之給藥包括例如對於小於70 kg為75 mg；對於小於90 kg為150 mg；對於大於或等於90 kg為300 mg。此外，技術者亦可依據基於體重之給藥與基於反應之給藥的組合來投與IL-17結合分子，例如對例如小於70 kg之給與150 mg之無反應者逐步提高至300 mg。

應瞭解，對於某些患者，例如對IL-17結合分子(例如蘇金單抗)治療顯示部分反應、無反應之患者，可能需要逐步提高劑量(例如在誘導期及/或維持期期間)。因此，蘇金單抗劑量可大於皮下約75 mg至約300 mg，例如約80 mg、約100 mg、約125 mg、約175 mg、約200 mg、約250 mg、約350 mg、約400 mg等。亦應瞭解，對於某些患者，例如對IL-17結合分子(例如蘇金單抗)治療顯示不良事件或不良反應之患者，亦可能需要降低劑量(例如在誘導期及/或維持期期間)。因此，蘇金單抗劑量可小於皮下75 mg至約300 mg，例如約25 mg、約50 mg、約80 mg、約100 mg、約125 mg、約175 mg、約200 mg、250 mg等。

本文揭示治療牛皮癬之方法，其包含：a)在誘導方案期間投與有需要之患者IL-17結合分子，其中該誘導方案包

含起始方案，其中該起始方案包含投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)五劑之IL-17結合分子，該五劑各在第零週開始每週遞送；及b)此後在維持方案期間投與患者IL-17結合分子。

在一些實施例中，五劑IL-17結合分子為各劑約75 mg至約300 mg。在一些實施例中，五劑為各約150 mg或各約300 mg。在一些實施例中，若患者體重小於90 kg，則投與患者約150 mg五劑，且其中若患者體重大於或等於90 kg，則投與患者約300 mg五劑。在一些實施例中，誘導方案進一步包含在第八週期間投與患者約75 mg至約300 mg IL-17結合分子。

在一些實施例中，維持方案包含每月、每兩個月或每三個月以約75 mg至約300 mg IL-17結合分子治療患者。在一些實施例中，維持方案包含在復發開始時以約75 mg至約300 mg至少一劑之IL-17結合分子治療患者。在一些實施例中，維持方案進一步包含在各再次復發開始時以約75 mg至約300 mg至少一劑之IL-17結合分子治療患者。在一些實施例中，維持方案包含在復發開始時以約75 mg至約300 mg IL-17結合分子之劑量治療患者及此後每月以約75 mg至約300 mg IL-17結合分子之劑量治療患者，直至達成PASI75為止。在一些實施例中，若患者為對誘導方案期間之IL-17結合分子治療的部分反應者或無反應者，則維持方案包含以高於在誘導方案期間採用之IL-17結合分子劑量的IL-17結合分子加強劑量治療患者。

本文揭示用於治療牛皮癬之IL-17結合分子，其特徵在於在自採用IL-17結合分子之先前治療復發開始時投與患者至少一劑IL-17結合分子。本文亦揭示治療牛皮癬之方法，其包含：a)識別處於自採用IL-17結合分子之先前牛皮癬治療復發開始時之患者；及b)投與患者至少一劑IL-17結合分子。

在一些實施例中，至少一劑IL-17結合分子為各約75 mg至約300 mg。在一些實施例中，至少一劑IL-17結合分子為各約150 mg或約300 mg。在一些實施例中，重複步驟a)及b)。

在一些實施例中，採用IL-17結合分子之先前治療包含誘導方案。在一些實施例中，誘導方案包含起始方案。在一些實施例中，起始方案包含投與患者約75 mg至約300 mg五劑之IL-17結合分子，該五劑各在第零週開始每週遞送。在一些實施例中，該五劑各為約150 mg或約300 mg。在一些實施例中，若患者體重小於90 kg，則投與患者約150 mg五劑，且其中若患者體重大於或等於90 kg，則投與患者約300 mg五劑。在一些實施例中，誘導方案進一步包含在第八週期間投與患者約75 mg至約300 mg IL-17結合分子。

在一些實施例中，採用IL-17結合分子之先前治療包含在復發開始時投與患者至少一劑IL-17結合分子。

本文揭示治療牛皮癬之方法，其包含：a)投與有需要之患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)五劑

之IL-17結合分子，該五劑各在第零週開始每週遞送；b)在第八週期間投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)IL-17結合分子；c)在復發開始時投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)至少一劑之IL-17結合分子；及d)在各再次復發開始時重複步驟c)。

本文揭示治療牛皮癬之治療方案，其包含：

a)在誘導方案期間投與有需要之患者IL-17結合分子，其包含：i.每週投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)IL-17結合分子，持續五週，其中第一劑IL-17結合分子在第零週期間投與；及ii.此後在第八週期間投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)IL-17結合分子；及

b)在維持方案期間投與患者IL-17結合分子，其包含：i.每月、每兩個月或每三個月投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)IL-17結合分子；或ii.在復發開始時投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)至少一劑之IL-17結合分子。

本文揭示用於治療牛皮癬之IL-17結合分子，其特徵在於該IL-17結合分子：a)在誘導方案期間投與，其中該誘導方案包含起始方案，其中該起始方案包含投與約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)五劑之IL-17結合分子，該五劑各在第零週開始每週遞送；及b)此後在維持方案期間投與。

在一些實施例中，起始方案包含投與約150 mg或約300

mg五劑之IL-17結合分子。在一些實施例中，若患者體重小於90 kg，則投與患者約150 mg五劑，且其中若患者體重大於或等於90 kg，則投與患者約300 mg五劑。在一些實施例中，誘導方案進一步包含在第八週期間投與患者約75 mg至約300 mg IL-17結合分子。

在一些實施例中，維持方案包含每月、每兩個月或每三個月以約75 mg至約300 mg IL-17結合分子治療患者。在一些實施例中，維持方案包含在復發開始時以約75 mg至約300 mg至少一劑之IL-17結合分子治療患者。在一些實施例中，維持方案進一步包含在各再次復發開始時以約75 mg至約300 mg至少一劑之IL-17結合分子治療患者。

本文揭示用於治療牛皮癬之IL-17結合分子，其特徵在於該IL-17結合分子：a)以約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)五劑之形式投與有需要之患者，該五劑各在第零週開始每週遞送；b)此後在第八週期間以約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)之量投與患者；c)此後在復發開始時投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)至少一劑；及d)此後在各再次復發開始時投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)至少一劑。

本文揭示用於治療牛皮癬之IL-17結合分子，其特徵在於該IL-17結合分子：

a)在誘導方案期間投與有需要之患者，其包含；i. IL-17結合分子以約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300

mg)之劑量每週投與患者，持續五週，其中第一劑IL-17結合分子在第零週期間投與；及ii.此後IL-17結合分子在第八週期間以約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)之劑量投與患者；及

及b)在維持方案期間投與患者，其包含；i. IL-17結合分子以約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)之劑量每月、每兩個月或每三個月投與患者；或ii.在復發開始時IL-17結合分子以約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)至少一劑之IL-17結合分子之形式投與患者。

本文揭示IL-17結合分子用於製造供治療牛皮癬之藥物的用途，其特徵在IL-17結合分子在自採用IL-17結合分子之先前治療復發開始時投與患者。

本文揭示用於治療患者牛皮癬之IL-17結合分子，其中該患者經識別處於自採用IL-17結合分子之先前治療復發開始時且其中投與該患者至少一劑IL-17結合分子。

本文揭示用於治療牛皮癬之醫藥組合物，其包含IL-17結合分子作為活性成分，其中該IL-17結合分子投與處於自採用IL-17結合分子之先前治療復發開始時的患者。

本文揭示治療牛皮癬之方法，其包含：a)每週投與有需要之患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)IL-17結合分子，持續五週；及b)此後：i)每月投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)IL-17結合分子，或ii)在步驟a)之後約一個月投與患者一劑約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)IL-17結合分

子，及此後在復發開始時投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)至少一劑之IL-17結合分子。

本文揭示治療牛皮癬之治療方案，其包含：a)每週投與有需要之患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)IL-17結合分子，持續五週；及b)此後：i)每月投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)IL-17結合分子，或ii)在步驟a)之後約一個月投與患者一劑約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)IL-17結合分子，及此後在復發開始時投與患者約75 mg至約300 mg(例如約150 mg至約300 mg)至少一劑之IL-17結合分子。

本文揭示治療牛皮癬之方法，其包含：a)在誘導方案期間投與有需要之患者IL-17結合分子，其中該誘導方案包含提供約52 µg/ml至約104 µg/ml之IL-17結合分子之平均最大血漿濃度(C_{max})的起始方案；及b)此後在維持方案期間投與患者IL-17結合分子，該維持方案提供在約5 µg/ml至約70 µg/ml之間的IL-17結合分子之平均穩態最低含量。

本文揭示用於治療牛皮癬之IL-17結合分子，其特徵在於該IL-17結合分子：a)在誘導方案期間投與患者，其中該誘導方案包含提供約52 µg/ml至約104 µg/ml之IL-17結合分子之平均最大血漿濃度(C_{max})的起始方案；及b)此後在維持方案期間投與患者，該維持方案提供在約5 µg/ml至約70 µg/ml之間的IL-17結合分子之平均穩態最低含量。

在一些實施例中，起始方案在約第32日提供約52 µg/ml之IL-17結合分子之 C_{max} 。在一些實施例中，維持方案提供

約 5 µg/ml 至約 33 µg/ml 之 IL-17 結合分子之平均穩態最低含量。在一些實施例中，維持提供約 16 µg/ml 之 IL-17 結合分子之平均穩態最低含量。在一些實施例中，起始方案在約第 32 日提供約 104 µg/ml 之 IL-17 結合分子之 C_{max} 。在一些實施例中，維持方案提供約 11 µg/ml 至約 70 µg/ml 之 IL-17 結合分子之平均穩態最低含量。在一些實施例中，維持方案提供約 33 µg/ml 之 IL-17 結合分子之平均穩態最低含量。在一些實施例中，誘導方案為十二週。在一些實施例中，維持方案採用每月給與 IL-17 結合分子。

本文揭示治療牛皮癬之方法，其包含：a) 在誘導方案期間投與有需要之患者 IL-17 結合分子，其中該誘導方案包含起始方案，該起始方案在第四劑後一個月提供約 29.2 µg/ml 之平均最低含量；及 b) 此後在維持方案期間投與患者 IL-17 結合分子，該維持方案提供約 15 µg/ml 之 IL-17 結合分子之平均穩態最低含量。

本文揭示用於治療牛皮癬之 IL-17 結合分子，其特徵在於該 IL-17 結合分子：a) 在誘導方案期間投與患者，其中該誘導方案包含在第四劑之後一個月提供約 29.2 µg/ml 之平均最低含量的起始方案；及 b) 此後在維持方案期間投與患者，該維持方案提供約 15 µg/ml 之 IL-17 結合分子之平均穩態最低含量。

治療牛皮癬之組合療法

在實踐本發明之治療方法、方案或用途時，投與個體（例如哺乳動物，例如人類）治療有效量之 IL-17 拮抗劑，例

如 IL-17 結合分子(例如 IL-17 抗體，諸如 蘇金單抗)或及 IL-17 受體結合分子。IL-17 拮抗劑(例如 IL-17 結合分子(例如 IL-17 抗體，諸如 蘇金單抗)或及 IL-17 受體結合分子)可根據本發明之方法單獨投與或與其他療法組合(諸如與用於牛皮癬之其他藥劑及療法組合)投與。當與一或多種其他藥劑共投與時，IL-17 拮抗劑(例如 IL-17 結合分子(例如 IL-17 抗體，諸如 蘇金單抗)或及 IL-17 受體結合分子)可與其他藥劑同時或依次投與。若依次投與，則主治醫師將決定投與 IL-17 拮抗劑(例如 IL-17 結合分子(例如 IL-17 抗體，諸如 蘇金單抗)或及 IL-17 受體結合分子)與其他藥劑組合之適當順序。

在治療牛皮癬期間，各種療法宜與所揭示之 IL-17 拮抗劑(例如 IL-17 結合分子(例如 IL-17 抗體，諸如 蘇金單抗)及 IL-17 受體結合分子)組合。此等療法包括局部藥物療法(非處方非類固醇化合物及類固醇化合物)、光線療法及全身性治療(例如用生物製劑或化學實體)。與所揭示之 IL-17 拮抗劑(例如 IL-17 結合分子(例如 IL-17 抗體，諸如 蘇金單抗)及 IL-17 受體結合分子)一起使用之局部藥劑的非限制性實例包括水楊酸、煤焦油、Dovonex®(鈣泊三醇)、Taclonex®(鈣泊三醇及二丙酸倍他米松(betamethasone dipropionate))、Tazorec®(他紮羅汀(tazarotene))、吡美莫司(pimecrolimus)、他克莫司(tacrolimus)、Vectical®(促鈣三醇)、Zithranol-RR®(蒽三酚)及局部類固醇(例如皮質類固醇)。與所揭示之 IL-17 拮抗劑(例如 IL-17 結合分子(例如

IL-17抗體，諸如蘇金單抗)及IL-17受體結合分子)一起使用之光線療法的實例包括以補骨脂素(psoralen)+ UVA治療或以UVB(有或無焦油)治療。與所揭示之IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，諸如蘇金單抗)及IL-17受體結合分子)一起使用之全身性治療中所用之藥劑的實例包括類維生素A(retinoid)，諸如阿曲汀(Acitrein)(Soriatane®)、環孢靈、甲胺喋呤、Hydrea®(羥基脲)、異維甲酸(isotretinoin)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、黴酚酸(mycophenolic acid)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、6-硫鳥嘌呤、反丁烯二酸酯(例如二甲基反丁烯二酸酯及反丁烯二酸酯)、硫唑嘌呤(azathioprine)、皮質類固醇、來氟米特(leflunomide)、他克莫司、T-細胞阻斷劑(諸如Amevive®(阿法賽特)及Raptiva®(依法珠單抗))、腫瘤壞死因子- α (TNF- α)阻斷劑(諸如Enbrel®(依那西普)、Humira®(阿達木單抗)、Remicade®(英利昔單抗)及Simponi®(戈利木單抗(golimumab))及介白素12/23阻斷劑(諸如Stelara®(優特克單抗)、達沙替尼(tasocitinib)、依法珠單抗及巴列津單抗(briakinumab))。

在治療牛皮癬期間，與所揭示之IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，諸如蘇金單抗)及IL-17受體結合分子)組合使用之其他藥劑包括阿匹司特(apremilast)、莫米松(mometasone)、沃克孢靈(voclosporin)、酮康唑(Ketokonazol)、紐斯福特(Neuroskin Forte)、重組人類介白素-10、沃克孢靈、VX-765、MED-I545、癸酸氟奮乃靜

(fluphenazine decanoate)、撲熱息痛 (acetaminophen)、比莫西糖乳膏 (bimosiamose cream)、多西環素 (doxycycline)、萬古黴素 (vancomycin)、AbGn168、維生素 D3、RO5310074、氟達拉濱卡泊三醇 (fludarabine Calcipotriol) 及氫化可體松 (hydrocortisone) (LEO 80190)、LE80185 (Taclonex® Scalp 局部懸浮液 / Xamiol® 凝膠)、弗西特瑞亞 (Focetria) (單價 MF59-輔助疫苗)、tgAAC94 基因療法載體、阿匹司特、辣椒鹼 (Capsaicin)、普賽克斯 (Psirelax)、ABT-874 (抗 IL-12)、IDEC-114、MEDI-522、INCB018424 磷酸鹽乳膏、LE29102、BMS 587101、CD 2027、CRx-191、8-甲氧基補骨脂素 (methoxypsoralen) 或 5-甲氧基補骨脂素、比西林 L-A (Bicillin L-A)、LY2525623、INCB018424、LY2439821、CEP-701、CC-10004、賽妥珠單抗 (certolizumab) (CZP)、GW786034 (帕唑帕尼 (pazopanib))、多西環素類薑黃色素類 C3 複合物 (doxycycline Curcuminoids C3 Complex)、NYC 0462、RG3421、hOKT3 γ 1 (Ala-Ala)、BT061、特立珠單抗 (teplizumab)、硫酸軟骨素 (Chondroitin sulphate)、CNTO 1275、IL-12 p40 及 IL-23 p40 次單元之單株抗體、BMS-582949、MK0873、MEDI-507、M518101、ABT-874、AMG 827、AN2728、AMG 714、AMG 139、PTH(1-34)、U0267 泡沫、CNTO 1275、QRX-101、CNTO 1959、LEO 22811、咪喹莫特 (Imiquimod)、CTLA4Ig、巴氏杜氏藻 (Alga Dunaliella Bardawil)、AS101 乳膏、吡格列酮

(pioglitazone)、吡美莫司、蘭尼珠單抗(ranibizumab)、齊多夫定(Zidovudine)、CDP870(賽妥珠單抗聚乙二醇化物(Certolizumab pegol))、奧那西普(Onercept)(r-hTBP-1)、ACT-128800、4,4-二甲基-苯并異-2H-噻嗪、CRx-191、CRx-197、度骨化醇(doxercalciferol)、LEO 19123乳膏(卡泊三醇加LEO 80122)、LAS 41004、WBI-1001、他克莫司、RAD001、雷帕黴素(rapamycin)、羅格列酮(rosiglitazone)、吡格列酮、ABT-874、胺基喋呤(Aminopterin)、AN2728、CD2027、ACT-128800、糠酸莫美他松(mometasone furoate)、CT 327、氯倍他索(clobetasol)+LCD、BTT1023、E6201、局部維生素B12、INCB018424磷酸鹽乳膏、艾莫耳(Xamiol)凝膠、IP10.C8、BFH772、LEO 22811、氟奮乃靜、MM-093、克羅皮斯(Clobex)、SCH 527123、CF101、SRT2104、BIRT2584、CC10004、四硫鉬酸鹽、CP-690,550、U0267、ASP015K、VB-201、阿曲汀(亦稱為U0279)、RWJ-445380、坡索萊特(Psoralait)、丙酸氯倍他索(Clobetasol propionate)、A型肉毒桿菌毒素、阿法賽特、埃羅替尼(erlotinib)、BCT194、安萬特軟膏(Ultravate Ointment)、羅氟司特(Roflumilast)、CNTO 1275、鹵貝他索(halobetasol)、CTA018乳膏、ILV-094、COL-121、MEDI-507、AEB071。在治療牛皮癬期間與蘇金單抗組合使用之其他藥劑包括IL-6拮抗劑、CD20拮抗劑、CTLA4拮抗劑、IL-17拮抗劑、IL-8拮抗劑、IL-21拮抗劑、IL-22拮

抗劑、VGEF拮抗劑、CXCL拮抗劑、MMP拮抗劑、防禦素(defensin)拮抗劑、IL-1 β 拮抗劑及IL-23拮抗劑(例如受體誘餌、拮抗抗體等)。熟習此項技術者將能夠辨別上述藥劑之適當劑量以便與所揭示之IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，諸如蘇金單抗)及IL-17受體結合分子)共遞送。

治療牛皮癬之套組

本文提供適用於提供IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，諸如蘇金單抗)及IL-17受體結合分子)治療牛皮癬之套組。此等套組可包含IL-17拮抗劑(例如呈液體或凍乾形式)或包含IL-17拮抗劑之醫藥組合物。另外，此等套組可包含用於投與IL-17結合分子之構件(例如注射器或預填充筆)及使用說明書。此等套組可含有用於治療牛皮癬，例如用於與所封入之IL-17拮抗劑(例如蘇金單抗)組合遞送的其他治療劑(如上所述)。

因此，本文揭示套組，其包含：a)包含治療有效量之IL-17結合分子之醫藥組合物；b)用於投與患有牛皮癬之患者IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子或IL-17受體結合分子)之構件；及c)說明書，其提供：i)在誘導方案期間投與患者IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子或IL-17受體結合分子)，該誘導方案包含：a.每週投與患者約75 mg至約300 mg IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子或IL-17受體結合分子)，持續五週，其中第一劑IL-17結合分子在第零週期間投與；及b.此後在第八週期間投與患者約75 mg至約300 mg IL-17

拮抗劑(例如IL-17結合分子或IL-17受體結合分子)；及ii)在維持方案期間投與患者IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子或IL-17受體結合分子)，該維持方案包含：a.每月、每兩個月或每三個月投與患者約75 mg至約300 mg IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子或IL-17受體結合分子)；或b.在復發開始時投與患者約75 mg至約300 mg至少一劑之IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子或IL-17受體結合分子)。

綜述

在所揭示之方法、方案、套組、用途或醫藥組合物之一些實施例中，IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子或IL-17受體結合分子)係選自由以下組成之群：

a)蘇金單抗；

b)結合於包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129之IL-17之抗原決定基的IL-17抗體；

c)結合於包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80之IL-17之抗原決定基的IL-17抗體；

d)結合於具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17同二聚體之抗原決定基的IL-17抗體，該抗原決定基在一條鏈上包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129且在另一條鏈上包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80；

e)結合於具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17同二聚體之抗原決定基的IL-17抗體，該抗原決定基在一條鏈上包

含 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 且在另一條鏈上包含 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80，其中 IL-17 結合分子之 K_D 為約 100-200 pM，且其中 IL-17 結合分子之活體內半衰期為約 4 週；及

f) 包含選自由以下組成之群之抗體的 IL-17 抗體：

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

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

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

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

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

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

vii) 包含闡述為 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 及 SEQ ID NO: 3 之高變區的免疫球蛋白 V_H 域，及包含闡述為 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 及 SEQ ID NO: 6 之高變區的免疫球蛋白 V_L 域；及

viii) 包含闡述為 SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12 及

SEQ ID NO: 13之高變區的免疫球蛋白V_H域，及包含闡述為SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5及SEQ ID NO: 6之高變區的免疫球蛋白V_L域。

在上述方法、治療方案、用途、醫藥組合物、組合、組合療法及套組中，較佳實施例採用人類IL-17抗體，例如人類IL-17抗體(例如人類單株抗體)，最佳為蘇金單抗。

在所揭示之方法、方案、套組、IL-17結合分子、用途及醫藥組合物之一些實施例中，IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子或IL-17受體結合分子)由患者自投與。

在一些上述方法、治療方案、用途、醫藥組合物、組合、組合療法及套組中，以蘇金單抗治療之患者為未經處理之患者(亦即先前未針對牛皮癬進行治療)。在其他實施例中，以蘇金單抗治療之患者先前已以用於牛皮癬之全身性藥劑治療，例如以選自由以下組成之群的藥劑治療：甲胺喋呤、環孢靈、反丁烯二酸酯、阿曲汀、阿法賽特、阿達木單抗、依法珠單抗、依那西普、英利昔單抗、戈利木單抗或優特克單抗。在較佳實施例中，全身性藥劑為甲胺喋呤。

在一些實施例中，所揭示之治療方案用於作為全身性療法或光線療法候選者之中度至重度慢性斑狀牛皮癬患者中。在一些實施例中，所揭示之治療方案用於作為全身性療法或光線療法之候選者且當其他全身性療法在醫學上不太適當時的中度至重度慢性斑狀牛皮癬患者中。在一些實施例中，所揭示之治療方案用於作為全身性療法之候選者

且當其他全身性療法在醫學上不太適當時的中度至重度慢性斑狀牛皮癬患者中。在一些實施例中，患者可為抗TNF α 牛皮癬治療無反應者、部分反應者(例如不足夠之反應者)、復發者或回彈者。

在一些上述方法、治療方案、用途、醫藥組合物、組合、組合療法及套組中，復發開始定義為：a)損失在進行復發開始評估之就診前任何時刻所達成之最大PASI反應的至少20%(1/5)；及b)喪失PASI75。

在一些上述方法、治療方案、用途、醫藥組合物、組合、組合療法及套組中，患者罹患手掌及/或腳掌牛皮癬、臉部牛皮癬、頭皮牛皮癬、生殖器牛皮癬、反轉型牛皮癬或指甲牛皮癬。在其他實施例中，牛皮癬為慢性斑塊型牛皮癬。

實例

實例1-使用蘇金單抗治療牛皮癬之概念驗證

在一個完成之概念驗證(PoC)研究(CAIN457A2102)中，在三十六個活性慢性斑塊型牛皮癬患者中比較呈單次靜脈內輸注形式以3 mg/kg投與之蘇金單抗的作用與安慰劑作用。該研究基於牛皮癬面積嚴重度指數(PASI)及研究者總體評估終點，證明在第4週終點之功效及12週之持續功效。

在隨訪(CAIN457A2212)研究中，在活性慢性斑塊型牛皮癬患者中測試以下三種蘇金單抗靜脈內方案：1 \times 3 mg/kg(在第1日投與)、1 \times 10 mg/kg(在第1日投與)及3 \times 10

mg/kg(在第1、15及29日投與)。3 mg/kg靜脈內組證實在PoC中所見之功效(12週之後，40%患者達成PASI75)。10 mg/kg靜脈內組顯示與3 mg/kg靜脈內治療組相比功效改良許多，其中73%(10 mg/kg)-87%(3×10 mg/kg)患者在第12週達成PASI75。此外，蘇金單抗作用起始極快(約2週)。值得注意的是，如圖1中所示，在以蘇金單抗治療之患者中在給藥後8週內未觀察到回彈。此與例如一些TNF α 拮抗劑及環孢靈之各種其他牛皮癬治療形成對比，該等其他牛皮癬治療顯示誘導患者中之回彈。此回彈之缺乏表明間歇牛皮癬治療，例如在SoR時以蘇金單抗治療可行。

實例2-研究CAIN457A2211

實例2.1-方案

主要目標

評估在中度至重度慢性斑塊型牛皮癬患者中，與安慰劑相比，皮下投與之蘇金單抗的三種誘導方案關於治療12週後之PASI 75達成情況之功效。

研究設計

此多中心研究使用平行組、隨機化、雙盲設計。圖2中展示該研究之圖解說明。該研究由4個時期組成：篩選期、誘導期、維持期及隨訪期。歷時4週之篩選期用以評估合格性且逐漸減少不接受藥物治療之患者。在基線就診時，合格患者將隨機化至一個誘導治療組中。隨機化將根據體重(≥ 90 kg或 < 90 kg)分層。

患者將如下隨機化：

誘導期

患者將分別以1:2:2:1之比率分配至以下四個誘導治療組之一：

- 以單次注射誘導-「單次」：在第1週皮下投與150 mg蘇金單抗

- 以每月注射誘導-「每月」：在第1、5、9週皮下投與150 mg蘇金單抗

- 早期起始誘導-「早期」：在第1、2、3、5週皮下投與150 mg蘇金單抗

- 安慰劑-「安慰劑」：在第1、2、3、5、9週投與安慰劑
在各積極治療組中，將投與安慰劑注射以維持研究中之不知情。

維持期

在第13週，將患者歸類為反應者(達成至少PASI 75)、部分反應者(達成PASI 50，而非PASI 75)或無反應者(未達成PASI 50)。反應者在第13週將以1:1之比率進一步隨機化至以下維持治療組之一：

- 固定時間間隔方案-「FI」：在第13週及第25週皮下投與150 mg蘇金單抗，且在觀察到復發開始之定期計劃就診時投與安慰劑。

- 復發開始時之治療方案-「SR」：若未觀察到復發開始，則在第13週及可能在第25週投與安慰劑，且在觀察到復發開始之定期計劃就診時皮下投與150 mg蘇金單抗。

安慰劑方案中之反應者將保留於安慰劑組且將在第13週

及第25週接收安慰劑，且在觀察到復發開始之定期計劃就診時接收安慰劑。

開放標記期 (Open label phase)

第13週時無反應者及部分反應者及在自第13週向前之計劃就診時經歷2次連續復發的患者將有資格進入開放標記期-「OL」：每4週皮下投與150 mg蘇金單抗。對於所有仍在研究中之患者，均可能在第33週進行最後研究藥物投與。在最後研究藥物投與後4週，所有隨機化患者均進入無治療之隨訪期以監測安全性，且將監測12週(第13、14及15次就診)。將在誘導期結束時(第13週)評估主要目標之解決情況。

牛皮癬面積及嚴重度指數：PASI

PASI評分將在計劃就診時產生。在PASI評分系統中，分別評估頭、軀幹、上肢及下肢之紅斑、增厚(斑塊隆起、硬化)及起鱗(脫屑)(參看表1)。

實例2.2-CAIN457A2211之結果

期間分析結果(12週)：

PASI反應

獲自在第12週進行之期間分析的資料顯示與安慰劑組中5%相比，「單次」組中12%達成PASI75，「每月」組中43%達成PASI75，以及「早期」組中55%達成PASI75(表5及圖3)。較之安慰劑，「每月」與「早期」組均顯示統計顯著性($p < 0.001$)。「早期」組(在前五週內皮下4×150 mg蘇金單抗)顯示最高功效，其優於3 mg/kg靜脈內(PoC)，但低於10

mg/kg 靜脈內 (CAIN457A2212)。

治療組	PASI 50	PASI 75	PASI 90
蘇金單抗150 mg×1 (「單次」; N=66)	28.8%	12.1%	4.5%
蘇金單抗150 mg×3 (「每月」; N=138)	60.9%	42.8%	18.1%
蘇金單抗150 mg×4 (「早期」; N=133)	76.5%	54.5%	31.8%
安慰劑(N=67)	13.6%	4.5%	4.5%

表 5：在研究 CAIN457A2211 中「每月」與「早期」組中與安慰劑相比以蘇金單抗治療 12 週後之 PASI 達成情況 ($p < 0.001$)。

在研究 CAIN457A2211 中，在「早期」組中第 8 週後(不包括第 8 週時之給藥)反應率並未有意義地改良，而在「每月」組中第 8 週後(包括第 8 週時之給藥)反應率明顯改良(圖 3)。此外，「早期」組中已在第 8 週達成 PASI 75 反應之 8 個患者至第 12 週時已喪失 PASI 75。此資料支持在每週起始給藥之後每月給藥。

體重-反應關係亦展示於研究 CAIN457A2211 中；60.9% 體重 < 90 kg 之患者在治療十二週後顯示 PASI 75 反應，而在體重 ≥ 90 kg 之患者組中僅 47.6% 達成此反應(表 6)。當與安慰劑(3.0%； $p < 0.001$)相比時，「每月」(22.6%)及「早期」(37.9%)組達成 0 或 1 之研究者總體評估(IGA)評分之反應率亦統計學上顯著更佳。此研究中蘇金單抗之短期安全概況

與安慰劑相當，未見劑量作用，且所有劑量組及安慰劑中不良事件百分比(約60%-70%)類似。此包括傳染性事件，與安慰劑群組中37%相比，在「單次」、「每月」及「早期」群組中分別為21%、39%、33%。與安慰劑群組中3%相比，嚴重不良事件(SAE)百分比在「單次」、「每月」及「早期」群組中分別為5%、2%、5%。

治療組	<90 kg	≥90 kg	全部
蘇金單抗150 mg×1 (「單次」; N=66)	20.6%(7/34)	3.1%(1/32)	12.1%
蘇金單抗150 mg×3 (「每月」; N=138)	53.6%(37/69)	31.9%(22/69)	42.8%
蘇金單抗150 mg×4 (「早期」; N=133)	60.9%(42/69)	47.6%(30/63)	54.5%
安慰劑(N=67)	5.9%(2/34)	3.1%(1/32)	4.5%

表 6：與安慰劑相比，在以蘇金單抗治療12週後藉由重量分析之PASI達成情況。

IGA反應

除PASI反應外，對研究者總體評估(IGA)達成情況進行主要終點分析。使用0(清除)至5(極嚴重)之量表。若達至0(清除)或1(幾乎清除)之IGA，則患者視作IGA反應者；納入準則為≥3之基線IGA。在治療十二週之後，「單次」組中4.5%患者，「每月」組中22.6%患者及「早期」組中37.9%達成IGA反應；安慰劑組中僅3.0%患者達成IGA 0/1反應。

正如隨時間之PASI反應，顯示在「每月」組中，IGA反應者之數目在八週後投與蘇金單抗後增加，但在八週後未給與蘇金單抗之「早期」組中僅稍微增加。此外，亦顯示「單次」及「每月」方案之體重-IGA反應關係，但未顯示「早期」方案之體重-IGA反應關係。在「單次」組中，在治療十二週後之IGA反應率在體重<90 kg組中為8.8%，但在體重≥90 kg組中為0.0%。類似地，在「每月」組中，反應率為35.3%及10.1%。在「早期」組中，在體重組之間反應率極類似，其為39.1%(<90 kg)及36.5%(≥90 kg)。

期間分析結果(28週)：

在103個患者進行治療十二週後已達至PASI 75反應之後16週進行期間分析(IA)。在此IA中，比較兩種維持方案(「固定時間間隔」與「復發開始時之治療」)之關鍵次要目標由內部資料監測委員會(internal Data Monitoring Committee；DMC)來評估。

基線人口統計學

與隨機化時之人口統計學相比，此期間分析中之群體由具有較低平均體重(85.1 kg，較之隨機化時之93.1 kg)之患者組成。另外，人口統計學相當。預期平均體重差異，此係因為僅有反應者進入雙盲維持期，且較低體重與在以蘇金單抗治療後顯示反應之較高概率相關。

PASI反應

在「固定時間間隔」治療組(51個患者；在隨機化後十二及二十四週以皮下150 mg蘇金單抗進行維持治療)中，

進入維持四週後94.1%患者(損失5.9%反應)、進入維持期八週後80.4%(損失19.6%)及進入維持期十二週後66.7%(損失33.3%)顯示 PASI 75 反應(圖 4A 及 4B)。在第 25 週就診時，再以蘇金單抗治療患者，且在四週後，具有 PASI 75 反應之患者的百分比稍增加至 68.6%。

另外，在研究 CAIN457A2211 之開放標記部分中測試四週之固定時間間隔。依據定義，進入此研究部分之患者在第 12 週不具有 PASI 75 反應。當每四週以 150 mg 蘇金單抗開放標記治療時，顯著百分比之患者在八至十二週內轉為反應者狀態(表 7)。為支持四週維持時間間隔之基本原理，應注意，一旦達成某一程度之 PASI 75 反應率(「單次」及「每月」：第 20 週；「早期」及安慰劑：第 24 週)，此百分比隨著此方案保持在相同程度或稍微改善。研究 CAIN457A2211 之開放標記組中患者之安全分析(在此期間每四週以 150 mg 蘇金單抗治療患者)揭示在開放標記組與其他治療方案(亦即固定時間間隔=每 12 週治療，及在復發開始時再治療)之間無臨床上有意義之差異。此支持以下假設：在維持中每四週以蘇金單抗治療預示顯示可接受之安全概況。

週	誘導治療直至第12週			
	單次 (n=54)	每月 (n=78)	早期 (n=57)	安慰劑 (n=58)
12	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
16	14.8%	19.2%	19.3%	15.5%
20	35.2%	26.9%	19.3%	39.7%
24	40.7%	28.2%	31.6%	55.2%
28	42.6%	29.5%	29.8%	60.3%

表 7：在 12 週後每 4 週接收 150 mg 皮下之研究 CAIN457A2211 的開放標記組中所觀察到之患者 PASI 75 反應率。表中展示用於研究 CAIN457A2211 之期間分析之開放標記組中提供資料直至第 28 週之患者。

另外，評估患者遭遇到「復發開始」(在 CAIN457A2211 研究中：此定義為損失之前所達成之 PASI 增益的至少 33%，其中 PASI 增益為在隨機化時之 PASI 評分減去在研究期間曾經達成之最低 PASI) 之時間。在「復發開始」組(其中患者僅在遭遇到「復發開始」時才再治療)中，在最後研究藥物投與後十三週進行第一「復發開始」觀察(6.0% 患者)。在最後研究藥物投與後十六週，僅 28.5% 患者經歷「復發開始」，41.4% 在第 20 週經歷，且 55.6% 在第 24 週經歷(圖 4A，虛線)。

IGA 反應

在維持期開始時(亦即在研究藥物開始後十二週)，「固定時間間隔」組中 64.7% 患者顯示 IGA 0(「清除」)或 1(「幾乎清除」)反應。進入維持四週後，70.6% 患者顯示此反應，且在八週時 60.8% 患者顯示此反應。進入維持期十二週後，在患者在維持中首次經再治療之前，52.9% 患者具有 IGA 0/1 反應，且此程度保持以後四週(51.0%)。

討論及分析

在所有患者均已達至十二週治療之後進行內部主要終點分析(Primary Endpoint Analysis；PEA)。結果證實，蘇金

單抗在所研究之適應症中有效，符合顯示在「每月」及「早期」組中，與安慰劑相比，蘇金單抗關於治療十二週後之PASI 75達成情況之作用的主要終點。

對103個在治療十二週之後為反應者之患者進行期間分析。比較兩種維持方案(「固定時間間隔」與「復發開始時之治療」)之關鍵次要終點由內部資料監測委員會(DMC)評估。考慮到「固定時間間隔」方案中維持期間之治療目標為保持患者處於PASI 75反應狀態，期間分析顯示經修改之固定治療時間間隔應為四週。將此方案用於分析固定給藥之所有III期研究中。

來自研究CAIN457A2211之維持資訊的說明顯示，為保持大多數患者處於PASI 75反應中，需要四週之固定治療時間間隔(圖4)。然而，66.7%患者保持其PASI 75反應直至最後投與蘇金單抗之後12週為止，因此可能不一定需要早於此時間點之再治療(圖4A及B)。對復發開始時之再治療方法的分析顯示一些患者可成功地以較長時間間隔再治療。圖5呈現復發開始之個體隨時間之數目，且展示甚至在最後蘇金單抗投與之後約6個月後，顯著百分比之患者仍維持有意義之臨床反應。此等資料意味個別化維持治療方法可適用於以蘇金單抗治療牛皮癬。儘管並非所有患者均適於此類方法(亦即因為其個別反應/復發行爲，因為需要緊密監測症狀或因為需要即刻見醫師)，因此可能偏好固定時間間隔治療方案，但預期一些患者將得益於個別化療法。較之具有固定時間間隔之方案，需要注射頻率小於

每四週之患者將暴露於較少藥物，此視為安全益處。

研究 CAIN457A2211 之維持期之分析儘管顯示個別化治療方法之可行性及可能益處，但亦顯示「復發開始時之再治療」之規則可加以改進以達成更大的疾病控制。因此，對於 III 期，復發開始時之再治療之開始以及停止規則均修改以最大化及維持理想疾病控制：III 期中復發開始定義為損失先前 PASI 增益之 20% (與 II 期中之 33% 對比) 及喪失 PASI 75 反應。另外，一旦已開始在復發開始時之再治療，其將以每四週單次投與蘇金單抗繼續，直至再次達至 PASI 75 反應為止。

實例 3-研究 A2220

實例 3.1-方案

主要目標

評估與安慰劑相比，三種不同劑量之每月皮下投與 (25 mg、75 mg 及 150 mg) 或單次投與 (25 mg) 之蘇金單抗在中度至重度慢性斑塊型牛皮癬患者中關於在開始治療後 12 週之 PASI 75 達成情況的功效。

研究設計

此為在 120 個中度至重度慢性斑塊型牛皮癬患者中的多中心、隨機化、雙盲、安慰劑對照、平行組試驗。預期患者將在約 25 個研究地點登記，而一個地點應募集不少於 5 個患者。

研究由 3 期組成：篩選、治療及隨訪。圖 6 展示研究設計之圖示。

歷時至多4週之篩選期用以評估患者合格性且逐漸減少不接受藥物治療之患者。將合格患者隨機化至五個治療組之一，且將每月三次(第1、5及9週)接收研究藥物。將安慰劑或呈兩種不同蘇金單抗方案之三種不同劑量之一以1:1:1:1:1之隨機化比率投與各治療組之患者。隨機化將根據體重(<90 kg或≥90 kg)分層。在治療期期間，患者將在第2、3、5及9週於該地點就診。在第5及9週，其將接收研究藥物。在所有就診中，均進行安全性、功效及PK評估。在12週治療期結束時，患者將進入最多24週之隨訪期。若患者在隨訪結束之前需要其他全身性牛皮癬治療或光線療法，則預先結束研究就診。

一旦所有患者均已完成治療期，則分析主要終點(亦即在開始治療後12週PASI 75之達成情況)。

研究設計之基本原理

此研究將提供有關12週治療期(最後研究藥物投與在第9週)之劑量範圍資訊(dose ranging information)。本研究之目的在於確定降低牛皮癬症狀嚴重度(較之安慰劑)之蘇金單抗劑量。

本研究設計為如由牛皮癬面積及嚴重度指數(PASI)及研究者總體評估(IGA)之達成情況所量測，研究中度至重度斑塊型牛皮癬患者中，在開始以蘇金單抗治療後12週，牛皮癬症狀嚴重度是否降低。PASI評分，即牛皮癬症狀嚴重度及患者身體區域受疾病影響之程度的評估經健康管理機構視作可接受用以與研究者總體評估(IGA)結合來評估功

效。

治療組

將患者以1:1:1:1:1之比率分配至以下5個治療組之一，每個組24個患者。

- 組「3×150 mg」： 在第1、5及9週皮下投與150 mg蘇金單抗
- 組「3×75 mg」： 在第1、5及9週皮下投與75 mg蘇金單抗
- 組「3×25 mg」： 在第1、5及9週皮下投與25 mg蘇金單抗
- 組「1×25 mg」： 在第1週皮下投與25 mg蘇金單抗，且在第5及9週皮下投與安慰劑
- 組「安慰劑」： 在第1、5及9週皮下投與安慰劑

牛皮癬面積及嚴重度指數：*PASI*

*PASI*評分將在計劃就診時產生。在*PASI*評分系統中，分別評估頭、軀幹、上肢及下肢之紅斑、增厚(斑塊隆起、硬化)及起鱗(脫屑)(參看表1)。

實例3.2-CAIN457A2220研究結果(第12週)

*PASI*反應

PASI 75(主要變數)、*PASI* 50及*PASI* 90反應之結果展示於圖7中且概括於表8中。在3×150 mg群組中見到最高反應，*PASI* 75為81.5%(相對於安慰劑 $p<0.001$)且*PASI* 90為51.9%(相對於安慰劑 $p<0.001$)。在治療12週之後，3×75 mg群組之*PASI* 75為57.1%(相對於安慰劑 $p=0.002$)。因此，對

於除1×25 mg組外之所有群組均可見群組之間清晰的劑量-反應關係，1×25 mg組與安慰劑並無統計學上差異(亦即1×25 mg 為 3.4%(p=0.308)，及 3×25 mg 群組 為 19.2%(p=0.362)，與安慰劑相比時未顯示統計學上顯著差異(表9))。值得注意的是，在3×75 mg群組中僅19%患者及在3×25 mg群組中僅7.7%達成PASI 90。在1×25 mg群組中，反應率極低，無患者達成PASI 90。對於PASI 75，安慰劑反應率為9.1%(22個患者中2個)，且對於PASI 90，為4.5%(22個患者中1個)。在子組分析(表9)中，在治療12週之後，在以3×150 mg治療且體重小於90 kg之患者中見到最高PASI 75(93.8%)反應，而在此群組中體重大於90 kg之患者中僅63.6%達成PASI 75。

就診	準則	1×25 mg N=29 n(%)	3×25 mg N=26 n(%)	3×75 mg N=21 n(%)	3×150 mg N=27 n(%)	安慰劑 N=22 n(%)
第2週	可評估n	29	26	21	27	22
	PASI 50	1(3.4)	2(7.7)	1(4.8)	3(11.1)	0(0.0)
	PASI 75	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
第3週	可評估n	29	26	21	27	22
	PASI 50	1(3.4)	2(7.7)	5(23.8)	5(18.5)	1(4.5)
	PASI 75	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
第5週	可評估n	29	26	21	27	22
	PASI 50	3(10.3)	4(15.4)	6(28.6)	13(48.1)	1(4.5)
	PASI 75	0(0.0)	2(7.7)	1(4.8)	4(14.8)	1(4.5)
第9週	可評估n	29	26	21	27	22
	PASI 50	3(10.3)	10(38.5)	11(52.4)	23(85.2)	3(13.6)
	PASI 75	1(3.4)	3(11.5)	7(33.3)	18(66.7)	2(9.1)
第13週	可評估n	29	26	21	27	22
	PASI 50	5(17.2)	15(57.7)	17(81.0)	23(85.2)	4(18.2)
	PASI 75	1(3.4)	5(19.2)	12(57.1)	22(81.5)	2(9.1)
	PASI 90	0(0.0)	2(7.7)	4(19.0)	14(51.9)	1(4.5)

百分比係基於具有可評估資料之個體數目(可評估n)。

表 8 藉由就診及治療達成 PASI 50、PASI 75 或 PASI 90 之個體數目(全分析集, LOCF)

子組 體重層	準則	1×25 mg N=29 n(%)	3×25 mg N=26 n(%)	3×75 mg N=21 n(%)	3×150 mg N=27 n(%)	安慰劑 N=22 n(%)
所有患者	可評估n	29	26	21	27	22
總體	PASI 75達成	1(3.4)	5(19.2)	12(57.11)	22(81.5)	2(9.1)
<90 kg	可評估n	16	13	12	16	10
	PASI 75達成	1(6.3)	5(38.5)	7(58.3)	15(93.8)	2(20.0)
>=90 kg	可評估n	13	13	9	11	12
	PASI 75達成	0(0.0)	0(0.0)	5(55.6)	7(63.6)	0(0.0)

表 9 子組分析：按體重重組，藉由治療在第 13 週達成 PASI 75 之個體的數目 (%) (全分析集，LOCF)。

討論及分析

此12週劑量發現研究之結果進一步證實蘇金單抗在慢性斑塊型牛皮癬中之功效。每月皮下給予之150 mg蘇金單抗持續3劑產生分別為81.5%及51.9%之PASI 75及PASI 90反應率(表8)。此等反應率高於研究A2211中之最高反應群組，即「早期」組(其中患者皮下接收4×150 mg蘇金單抗(在基線、第1週、第2週及第4週))中所觀察到之反應率。

來自此研究之主要終點分析的資料明顯意味單次皮下注射25 mg蘇金單抗之臨床作用類似於安慰劑。儘管3×25 mg群組中之反應在數值上稍高於安慰劑，但其未顯示相對於安慰劑之統計顯著性。3×75 mg與3×150 mg群組均顯示良好的PASI 75反應。然而，僅3×150 mg群組在12週達成超過50%之PASI 90反應。

如已在研究CAIN457A2211之一些給藥方案中所觀察到，體重對治療反應存在影響，體重小於90 kg之個體具有顯著較高之PASI 75反應率(表9)。儘管在大多數劑量群組中見到此體重影響，但在1×25 mg及3×25 mg中，<90 kg相對於≥90 kg之患者之間的反應差異與安慰劑相差不多。此進一步指示此等低劑量不提供臨床上有意義之益處。

總而言之，CAIN457A2220達成定義蘇金單抗在牛皮癬中之無效給藥方案(1×25 mg及3×25 mg)的目標，且證明為在第12週獲得良好的PASI 75反應，需要至少3×150 mg。如蘇金單抗在牛皮癬中之其他試驗中所見，此研究使用所評估之給藥方案證實體重對臨床反應率存在影響。

實例 4-模型化及模擬-改良之誘導及維持方案

實例 4.3-模型化研究

蘇金單抗劑量/方案、蘇金單抗血漿濃度及 PASI 反應關係之間的關係已使用群體-PK/PD 方法模型化。已基於來自研究 CAIN457A2102、CAIN457A2103、CAIN457A2211、CAIN457A2212 及 CAIN457A2220 之資料日益建立及更新模型。

研究 CAIN457a2102 及 CAIN457A2212 描述於實例 1 中；研究 CAIN457A2211 描述於實例 2 中。研究 CAIN457A2220 描述於實例 3 中。研究 CAIN457A2103 評估蘇金單抗在皮下投與後之絕對生體可用率。將十四個中度至重度慢性斑塊型牛皮癬患者隨機化以在第 1 日接收皮下 (150 mg, n=7) 或靜脈內 (1 mg/kg, n=7) 投與蘇金單抗。在第 29 日經由相反途徑進行第二次研究藥物投與。在最後劑量之後對患者隨訪 12 週。皮下投與之蘇金單抗之局部耐受性優良，無患者報導疼痛，或醫師報導注射部位反應的證據。與靜脈內投與相比，皮下投與之蘇金單抗的生體可用率為約 60%。結果支持皮下投與蘇金單抗。

由二室模型描述蘇金單抗之濃度型態，其中反映皮下投與之一級吸收與反映靜脈內投與之零級吸收組合。PASI 型態之特徵在於更換(間接反應)模型。藥物作用經由 Emax 函式對更換模型起作用，由中心區室中之蘇金單抗濃度驅動。個體間可變性評估為對 PK 參數(清除率、分佈體積、區室間清除率、周邊區室之分佈體積、生體可用率及吸收

率)及PD參數(更換率(turnover out-rate) k_{out} 、PASI穩態程度及 EC_{50})之隨機作用。

基於此模型及最終參數評估值，進行模擬以預測所提出之給藥方案的預期結果。藉由每次模擬複製對新參數集取樣，來考慮固定作用以及隨機作用方差參數之不確定性。使用標準評估方法(配適度分析、預測性檢查及基於預期預言之外部驗證)進行模型驗證。

實例4.3-模型化研究之結果

儘管未在牛皮癬之II期研究中測試皮下300 mg蘇金單抗(不過其在類風濕性關節炎中得到測試)，但在牛皮癬研究CAIN457A2212中將患者暴露於更高劑量(多達靜脈內 3×10 mg/kg)。如圖8所說明，所提出之用150 mg及300 mg皮下之起始方案將產生與研究CAIN457A2212相比較低之暴露。更特定言之，所提出之300 mg皮下的劑量方案產生與10 mg/kg靜脈內類似之暴露型態，同時避免高暴露峰，且預計產生類似於用10 mg/kg靜脈內所見之PASI 75反應率。因此，用使用150 mg及300 mg劑量之皮下起始方案進行CAIN457A2304。

使用來自四個牛皮癬研究(CAIN457A2102、CAIN457A2211、CAIN457A2212及CAIN457A2220)之資料的其他基於模型之分析支持所提出之誘導方案。如圖9中所見，預測所提出之誘導方案(在第1、2、3、4及5週期間每週，持續五週，接著為在第9週之另一誘導劑量)在治療十二週之後產生之PASI 75反應率與在研究CAIN457A2211

中觀察到之反應率相比顯著更佳。圖9中描繪之75 mg劑量方案之預測功效並不理想。

基於模型之分析亦支持所提出之維持方案。已模擬150 mg劑量之四、八及十二週之固定治療時間間隔，結果展示於圖10中。可見僅四週時間間隔在大多數患者中有效維持PASI 75反應。

實例5-研究CAIN457A2304

研究CAIN457A2304計劃為在固定時間間隔或復發開始時治療維持方案中之皮下蘇金單抗之隨機化、雙盲、多中心研究，以證明對牛皮癬面積及嚴重度指數(PASI)及研究者總體評估(IGA)評分之功效，且在中度至重度慢性斑塊型牛皮癬患者中評估安全性及耐受性長達一年。

在歷時至多四週之篩選期後，將約918個患者隨機化以接收兩種不同劑量(150 mg或300 mg)之一的蘇金單抗。在誘導期期間在第0、1、2、3、4及8週投與蘇金單抗。在誘導期結束時，將在治療十二週之後顯示PASI 75反應之患者隨機化以在第12週開始及直至第48週為止(持續52週之總治療持續時間)每四週(兩種不同劑量，亦即150 mg或300 mg)接收蘇金單抗；或接收個別化治療方案中之蘇金單抗。在個別化方案中，患者僅在遭遇到復發開始(定義為損失先前所達成之最大PASI增益的至少20%，及喪失PASI 75反應)時才接收蘇金單抗；接著其將繼續每四週接受蘇金單抗，直至其達成PASI 75反應為止，之後其將再

次中斷治療。個別劑量將等於患者在誘導期期間接收且起反應之劑量(亦即150 mg或300 mg)。圖11中展示該研究之圖解說明。

因為此研究CAIN457A2304之主要目標為比較兩種不同維持方案，且因為預期僅極少安慰劑患者將進入研究之維持部分(亦即超過治療之前十二週)，所以研究不含安慰劑組。在維持治療期結束之後，患者將有資格進入延伸試驗CAIN457A2304E1中，或進入最後研究藥物投與後十二週之隨訪期。

CAIN457A2304(CAIN457A2304E1)之延伸研究計劃為在固定時間間隔或復發開始時治療維持方案中之皮下蘇金單抗之隨機化、雙盲、多中心研究，以證明對牛皮癬面積及嚴重度指數(PASI)及研究者總體評估(IGA)評分之功效，且在中度至重度慢性斑塊型牛皮癬患者中評估安全性及耐受性又一年。

已參與研究CAIN457A2304且已完成個別研究之維持治療期的患者將有資格進入此延伸試驗。患者將保持其在核心研究期間所接收之劑量(亦即150 mg或300 mg蘇金單抗)及方案(「以固定時間間隔給藥」或「在復發開始時給藥」)。延伸研究之治療持續時間目前計劃為至少52週。

實例6-蘇金單抗之藥物動力學(PK)資訊

基於獲自各種研究之資料，包括上述實例中討論之資料，提供蘇金單抗之以下PK資訊(表10)。

實驗	誘導 在第0、1、2及4週皮下遞送150 mg第4劑後一個月之平均最低含量，約29.2 µg/mL，具有30%-40%患者間差異
	維持 平均穩態最低含量，約15 µg/ml(對於每月150 mg方案)，具有30%-40%患者間差異
模擬	誘導(在第0、1、2、3、4及8週皮下遞送150 mg或300 mg) 典型90 kg患者之C _{max} (約32日): 約52 µg/ml(對於150 mg方案) 約104 µg/ml(對於300 mg方案)
	維持(在第12週開始每月皮下遞送150 mg或300 mg) 典型90 kg牛皮癬患者之平均穩態最低含量: 約16 µg/ml(對於每月150 mg方案) 約33 µg/ml(對於每月300 mg方案) 預測95%群體處於以下範圍內: 5-33 µg/ml(對於每月150 mg方案) 11-70 µg/ml(對於每月300 mg方案)

表 10：蘇金單抗之藥物動力學值。實驗PK值彙編自各種蘇金單抗牛皮癬試驗。提供指定牛皮癬給藥方案之模擬值。

另外，已確定蘇金單抗之T_{max}為約7-8日，且消除半衰期為約30日。此實例中提供之PK資訊可用以設計不同給藥方案以治療處於SoR之牛皮癬，例如遞送與實例中所用劑量不同的劑量之IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如蘇金單抗)，或遞送與實例中所用劑量相同，但在不同於實例中所用時間點之時間點提供的劑量。藉由維持相同PK型態，儘管給藥方案可能變化，但預期熟習此項技術者能夠使用IL-17結合分子(例如IL-17抗體，例如蘇金單抗)來治療牛皮癬，包括治療處於SoR之牛皮癬。

【圖式簡單說明】

圖1展示在以蘇金單抗治療之患者中在給藥後8週內未觀察到回彈。該圖展示來自研究CAIN457A2212之個別患者型態。展示各組中所有患者。所有患者之基線PASI均展示為100%。若曲線在Y軸上達至25%，則達成PASI 75反應。若在最後研究藥物投與後8週內達至Y軸上125%(以水平灰線標記)，則觀察到回彈。注意，最後研究藥物投與後八週之時間點(在圖中以垂直灰線標記)對於「1×3 mg/kg」及「1×10 mg/kg」組為在第8週，但對於「3×10 mg/kg」組為在第12週；「安慰劑」組不接收任何積極治療。

圖2展示臨床試驗CAIN457A2211之研究設計。

圖3展示在研究CAIN457A2211中，在12週誘導期期間，按照150 mg皮下蘇金單抗之不同治療方案的PASI75反應率。箭頭表示蘇金單抗投與時間點。在安慰劑組中未投與蘇金單抗。

圖4研究CAIN457A2211：患者就診治療週(隨機化至維持期之個體子組)之PASI 75達成反應率。依據定義，在第13週之PASI 75反應率為100%，因為僅達成PASI 75之患者才再隨機化至研究之雙盲維持治療期中。「固定時間間隔」組中之患者在第13週及第25週時接收150 mg蘇金單抗。「復發開始」組中之患者在第13週時不接收蘇金單抗；僅當其在個別時間點遭遇到復發開始時才在第17、21、25及29週時接收150 mg蘇金單抗。4A展示「固定時間間隔」組與「復發開始」組之結果。4B僅展示「固定時間

間隔」組之結果。給出第17、21及25週與第13週(依據定義為100%)相比之反應率差異。指示蘇金單抗(AIN457)投與時間點。

圖5展示在研究CAIN457A2211中在「個別化治療」維持中所觀察到之經歷「復發開始」之累積機率。在圖中，復發開始之個體的百分比(y軸)相對於自誘導期中最後蘇金單抗注射以來之時間(週)進行繪圖。在前十二週期間以三種蘇金單抗誘導方案(「單次」、「每月」及「早期」)之一治療患者。因此，自最後蘇金單抗投與以來之時間在此組內不同。

圖6展示臨床試驗CAIN457A2220之研究設計。

圖7展示研究CAIN457A2220(12週)中之PASI 75反應率。「每月」治療之個體在第0、4及8週時接收蘇金單抗注射。「單次25 mg」組中之個體僅在第0週時接收蘇金單抗。安慰劑患者不接收蘇金單抗注射。

圖8展示在III期實施之方案(皮下)以及研究CAIN457A2212(靜脈內投與途徑)及CAIN457A2211(皮下)中之方案的蘇金單抗之模擬PK血漿濃度型態。所有模擬型態均針對假定體重為90.9 kg(基於在牛皮癬研究中之蘇金單抗中觀察到的典型體重)之典型患者。

圖9展示劑量75 mg、150 mg及300 mg的模擬PASI 75誘導及維持反應率，歷時200日之治療持續時間。在誘導治療(第0、1、2、3、4及8週)後，在第12週及此後每四週給予劑量。

圖 10 展示不同固定治療時間間隔之模擬 PASI 75 反應率。基於 III 期劑量之一 (150 mg)，模擬不同固定治療時間間隔 (4、8 及 12 週) 之影響，歷時 365 日之治療持續時間。對於所有三組，誘導治療均相同，且在所有組中，維持中之第一劑量均在第 84 (= 第 12 週) 日給予。

圖 11 展示臨床試驗 CAIN457A2304 之研究設計。

序列表

<110> 瑞士商諾華公司

<120> 利用 IL-17 拮抗劑治療牛皮癬的方法

<130> 54389

<140> 00136608

<141> 2011-10-07

<150> 61/391388

<151> 2010-10-08

<160> 17

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人造

<220>

<223> CDR1 = AIN457之重鏈之高變區1

<400> 1

Asn Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人造

<220>

<223> CDR2 = AIN457之重鏈之高變區2

<400> 2

Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 18

201216984

<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> CDR3 = AIN457之重鏈之高變區3

<400> 3

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

Asp Leu

<210> 4
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> CDR1' = AIN457之輕鏈之高變區1

<400> 4

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

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> CDR2' = AIN457之輕鏈之高變區2

<400> 5

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> CDR3' = AIN457之輕鏈之高變區3

<400> 6

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr
1 5

201216984

<210> 7
 <211> 381
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(381)

<400> 7

gag gtg cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gtc cag cct ggg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttt agt aac tat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

tgg atg aac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aaa ggg ctg gag tgg gtg 144
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

gcc gcc ata aac caa gat gga agt gag aaa tac tat gtg ggc tct gtg 192
 Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
 50 55 60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aac gcc aag aac tca ctg tat 240
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

ctg caa atg aac agc ctg aga gtc gag gac acg gct gtg tat tac tgt 288
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gtg agg gac tat tac gat att ttg acc gat tat tac atc cac tat tgg 336
 Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110

tac ttc gat ctc tgg ggc cgt ggc acc ctg gtc act gtc tcc tca 381
 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 8
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 8

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag tat ggt agc tca ccg 288
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95

tgc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa cga 327
 Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 10
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 10

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

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

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

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

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

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

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

<210> 11
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> CDR1-x = AIN457之重鏈之高變域x

<400> 11

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn
 1 5 10

201216984

<210> 12
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> CDR2-x = AIN457之重鏈之高變域x

<400> 12

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

<210> 13
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> CDR3-x = AIN457之重鏈之高變域x

<400> 13

Cys Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr
 1 5 10 15

Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
 20

<210> 14
 <211> 711
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(708)

<400> 14

acc atg gaa acc cca gcg gag ctt ctc ttc ctc ctg cta ctc tgg ctc 48
 Thr Met Glu Thr Pro Ala Glu Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu
 1 5 10 15

cca gat acc acc gga gaa att gtg ttg acg cag tct cca ggc acc ctg 96
 Pro Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
 20 25 30

tct ttg tct cca ggg gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag 144
 Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 35 40 45

agt gtt agc agc agc tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag 192
 Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 50 55 60

gct ccc agg ctc ctc atc tat ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc 240
 Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile
 65 70 75 80

cca gac agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc 288
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 85 90 95

atc agc aga ctg gag cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag 336
 Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 100 105 110

tat ggt agc tca ccg tgc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att 384
 Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
 115 120 125

aaa cga act gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat 432
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140

gag cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac 480
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160

ttc tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc 528
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175

caa tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac 576
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

agc acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac 624
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205

gag aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc 672
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

tcg ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tag 711
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 15
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 15

Thr Met Glu Thr Pro Ala Glu Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu

201216984

<210> 16
 <211> 783
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(780)

<400> 16

```

acc atg gaa ttg ggg ctg agc tgg gtt ttc ctt gtt gct att tta gaa      48
Thr Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu
1                               5                               10                               15

ggt gtc cac tgt gag gtg cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gtc      96
Gly Val His Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
                               20                               25                               30

cag cct ggg ggg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc      144
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
                               35                               40                               45

ttt agt aac tat tgg atg aac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aaa ggg      192
Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                               50                               55                               60

ctg gag tgg gtg gcc gcc ata aac caa gat gga agt gag aaa tac tat      240
Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr
65                               70                               75                               80

gtg ggc tct gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aac gcc aag      288
Val Gly Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
                               85                               90                               95

aac tca ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gtc gag gac acg gct      336
Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala
                               100                              105                              110

gtg tat tac tgt gtg agg gac tat tac gat att ttg acc gat tat tac      384
Val Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr
                               115                              120                              125

atc cac tat tgg tac ttc gat ctc tgg ggc cgt ggc acc ctg gtc act      432
Ile His Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
                               130                              135                              140

gtc tcc tca gcc tcc acc aag ggc cca tcg gtc ttc ccc ctg gca ccc      480
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
145                              150                              155                              160

tcc tcc aag agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg gtc      528
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
                               165                              170                              175
  
```

aag gac tac ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tcg tgg aac tca ggc gcc 576
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 180 185 190

ctg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc cta cag tcc tca gga 624
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 195 200 205

ctc tac tcc ctc agc agc gtg gtg acc gtg ccc tcc agc agc ttg ggc 672
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 210 215 220

acc cag acc tac atc tgc aac gtg aat cac aag ccc agc aac acc aag 720
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 225 230 235 240

gtg gac aag aga gtt gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc 768
 Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 245 250 255

cca ccg tgc cca taa 783
 Pro Pro Cys Pro
 260

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

<400> 17

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

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

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

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

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

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

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

	100		105		110														
Val	Tyr	Tyr	Cys	Val	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Asp	Ile	Leu	Thr	Asp	Tyr	Tyr				
	115						120					125							
Ile	His	Tyr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr				
	130					135					140								
Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro				
145					150					155					160				
Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val				
				165					170					175					
Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala				
			180					185						190					
Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly				
	195						200					205							
Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly				
	210					215					220								
Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys				
225					230					235					240				
Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys				
				245					250						255				
Pro	Pro	Cys	Pro																
			260																

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100136608

A61k39/395 (2006.01)

※申請日：100.10.7

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

A61p17/06 (2006.01)

利用IL-17拮抗劑治療牛皮癬的方法

METHODS OF TREATING PSORIASIS USING IL-17 ANTAGONISTS

二、中文發明摘要：

本發明係關於治療牛皮癬之新穎療法，其採用治療有效量之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，諸如蘇金單抗抗體(secukinumab antibody))，或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體)。

三、英文發明摘要：

The disclosure relates to novel regimens for treating psoriasis, which employ a therapeutically effective amount of an IL-17 antagonist, e.g., an IL-17 binding molecule, e.g., an IL-17 antibody, such as the secukinumab antibody, or an IL-17 receptor binding molecule, e.g., an IL-17 receptor antibody.

七、申請專利範圍：

1. 一種用於治療牛皮癬之IL-17結合分子，其特徵在於該IL-17結合分子：
 - a)在誘導方案期間投與，其中該誘導方案包含起始方案 (loading regimen)，其中該起始方案包含投與五劑約150 mg至約300 mg之該IL-17結合分子，該五劑各在第零週開始每週遞送；及
 - b)此後在維持方案期間投與。
2. 如請求項1之供使用之IL-17結合分子，其中該起始方案包含投與五劑約150 mg或約300 mg之該IL-17結合分子。
3. 如請求項2之供使用之IL-17結合分子，其中若患者體重小於90 kg，則投與該患者該約150 mg五劑，且其中若該患者體重大於或等於90 kg，則投與該患者該約300 mg五劑。
4. 如請求項1至3中任一項之供使用之IL-17結合分子，其中該誘導方案進一步包含在第八週期間投與該患者約150 mg至約300 mg該IL-17結合分子。
5. 如請求項1至3中任一項之供使用之IL-17結合分子，其中該維持方案包含每月、每兩個月或每三個月以約150 mg至約300 mg該IL-17結合分子治療該患者。
6. 如請求項1至3中任一項之供使用之IL-17結合分子，其中該維持方案包含在復發開始時以至少一劑約150 mg至約300 mg之該IL-17結合分子治療該患者。
7. 如請求項6之供使用之IL-17結合分子，其中該維持方案

進一步包含在各再次復發開始時以至少一劑約150 mg至約300 mg之該IL-17結合分子治療該患者。

8. 一種用於治療牛皮癬之IL-17結合分子，其特徵在於將至少一劑該IL-17結合分子投與先前用該IL-17結合分子治療而處於復發開始時之患者。
9. 如請求項8之供使用之IL-17結合分子，其中至少一劑該IL-17結合分子為約150 mg至約300 mg。
10. 如請求項9之供使用之IL-17結合分子，其中至少一劑該IL-17結合分子為約150 mg或約300 mg。
11. 如請求項8至10中任一項之供使用之IL-17結合分子，其中用該IL-17結合分子之該先前治療包含誘導方案。
12. 如請求項11之供使用之IL-17結合分子，其中該誘導方案包含起始方案。
13. 如請求項12之供使用之IL-17結合分子，其中該起始方案包含投與該患者五劑約150 mg至約300 mg之該IL-17結合分子，該五劑各在第零週開始每週遞送。
14. 如請求項13之供使用之IL-17結合分子，其中該五劑各為約150 mg或約300 mg。
15. 如請求項14之供使用之IL-17結合分子，其中若患者體重小於90 kg，則投與該患者該約150 mg五劑，且其中若該患者體重大於或等於90 kg，則投與該患者該約300 mg五劑。
16. 如請求項14之供使用之IL-17結合分子，其中該誘導方案進一步包含在第八週期間投與該患者約150 mg至約300

mg該IL-17結合分子。

17. 如請求項8至10中任一項之供使用之IL-17結合分子，其中用該IL-17結合分子之該先前治療包含在復發開始時投與該患者至少一劑該IL-17結合分子。

18. 一種用於治療牛皮癬之IL-17結合分子，其特徵在於該IL-17結合分子：

a)以五劑約150 mg至約300 mg投與有需要之患者，該五劑各在第零週開始每週遞送；

b)此後在第八週期間以約150 mg至約300 mg之量投與該患者；

c)此後在復發開始時投與該患者至少一劑約150 mg至約300 mg；及

d)此後在各再次復發開始時投與該患者至少一劑約150 mg至約300 mg。

19. 一種用於治療牛皮癬之IL-17結合分子，其特徵在於該IL-17結合分子：

a)在誘導方案期間投與有需要之患者，其包含；

i. 該IL-17結合分子以約150 mg至約300 mg之劑量每週投與該患者，持續五週，其中在第零週期間投與第一劑該IL-17結合分子；及

ii. 此後在第八週期間該IL-17結合分子以約150 mg至約300 mg之劑量投與該患者；及

b)在維持方案期間投與該患者，其包含；

i. 該IL-17結合分子以約150 mg至約300 mg之劑量

每月、每兩個月或每三個月投與該患者；或

ii. 在復發開始時該IL-17結合分子以至少一劑約150 mg至約300 mg該IL-17結合分子投與該患者。

20. 如請求項18或19之供使用之IL-17結合分子，其中在步驟a)之前，該患者先前未曾用牛皮癬之全身性藥劑治療。

21. 如請求項18或19之供使用之IL-17結合分子，其中在步驟a)之前，該患者先前已用牛皮癬之全身性藥劑治療。

22. 如請求項21之供使用之IL-17結合分子，其中該全身性藥劑係選自由以下組成之群：甲胺喋呤(methotrexate)、環孢靈(cyclosporine)、反丁烯二酸酯、阿曲汀(acitretin)、阿法賽特(alefacept)、阿達木單抗(adalimumab)、依法珠單抗(efalizumab)、依那西普(etanercept)、英利昔單抗(infliximab)、戈利木單抗(golimumab)及優特克單抗(ustekinumab)。

23. 一種IL-17結合分子之用途，其係用於製造供治療牛皮癬之藥物，其特徵在於該IL-17結合分子投與先前用該IL-17結合分子治療而處於復發開始時之患者。

24. 一種用於治療患者之牛皮癬的IL-17結合分子，其中該患者經識別為先前用該IL-17結合分子治療而處於復發開始時，且其中投與該患者至少一劑該IL-17結合分子。

25. 一種治療牛皮癬之醫藥組合物，其包含IL-17結合分子作為活性成分，其中該IL-17結合分子投與先前用該IL-17結合分子治療而處於復發開始時之患者。

26. 一種用於治療牛皮癬之IL-17結合分子，其特徵在於該

IL-17結合分子：

a)在誘導方案期間投與該患者，其中該誘導方案包含起始方案，提供約52 µg/ml至約104 µg/ml之該IL-17結合分子之平均最大血漿濃度(C_{max})；及

b)此後在維持方案期間投與該患者，提供在約5 µg/ml至約70 µg/ml之間的該IL-17結合分子之平均穩態最低含量(trough level)。

27. 如請求項26之用途，其中該起始方案在約第32日提供約52 µg/ml之該IL-17結合分子之 C_{max} 。
28. 如請求項26之用途，其中該維持方案提供約5 µg/ml至約33 µg/ml之該IL-17結合分子之平均穩態最低含量。
29. 如請求項28之用途，其中該維持提供約16 µg/ml之該IL-17結合分子之平均穩態最低含量。
30. 如請求項26之用途，其中該起始方案在約第32日提供約104 µg/ml之該IL-17結合分子之 C_{max} 。
31. 如請求項26之用途，其中該維持方案提供約11 µg/ml至約70 µg/ml之該IL-17結合分子之平均穩態最低含量。
32. 如請求項31之用途，其中該維持方案提供約33 µg/ml之該IL-17結合分子之平均穩態最低含量。
33. 如請求項26之用途，其中該誘導方案為12週。
34. 如請求項26之用途，其中該維持方案採用每月給與該IL-17結合分子。
35. 一種用於治療牛皮癬之IL-17結合分子，其特徵在於該IL-17結合分子：

a)在誘導方案期間投與該患者，其中該誘導方案包含起始方案，在第四劑後一個月提供約29.2 µg/ml之平均最低含量；及

b)此後在維持方案期間投與該患者，提供約15 µg/ml之該IL-17結合分子之平均穩態最低含量。

36. 一種套組，其包含：

a)醫藥組合物，其包含治療有效量之IL-17結合分子，

b)用於投與患有牛皮癬之患者該IL-17結合分子的構件，及

c)提供以下之說明書：

i)在誘導方案期間投與該患者該IL-17結合分子，其包含；

a. 每週投與該患者約150 mg至約300 mg該IL-17結合分子，持續五週，其中第一劑該IL-17結合分子在第二百零週期間投與；及

b. 此後在第八週期間投與該患者約150 mg至約300 mg該IL-17結合分子；及

ii)在維持方案期間投與該患者該IL-17結合分子，其包含；

a. 每月、每兩個月或每三個月投與該患者約150 mg至約300 mg該IL-17結合分子；或

b. 在復發開始時投與該患者至少一劑約150 mg至約300 mg之該IL-17結合分子。

37. 如請求項36之套組，其中該IL-17結合分子係選自由以下

組成之群：

a) 蘇金單抗(secukinumab)；

b) 結合於包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129之IL-17之抗原決定基的IL-17抗體；

c) 結合於包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80之IL-17之抗原決定基的IL-17抗體；

d) 結合於具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17同二聚體(homodimer)之抗原決定基的IL-17抗體，該抗原決定基包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129在一條鏈上及Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80在另一條鏈上；

e) 結合於具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17同二聚體之抗原決定基的IL-17抗體，該抗原決定基包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129在一條鏈上及Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80在另一條鏈上，其中該IL-17結合分子之 K_D 為約100-200 pM，且其中該IL-17結合分子之活體內半衰期為約4週；及

f) 包含選自由以下組成之群之抗體的IL-17抗體：

i) 包含SEQ ID NO: 8所述之胺基酸序列的免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)；

ii) 包含SEQ ID NO: 10所述之胺基酸序列的免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)；

iii) 包含 SEQ ID NO: 8 所述之胺基酸序列的免疫球蛋白 V_H 域，及包含 SEQ ID NO: 10 所述之胺基酸序列的免疫球蛋白 V_L 域；

iv) 包含 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 及 SEQ ID NO: 3 所述之高變區的免疫球蛋白 V_H 域；

v) 包含 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 及 SEQ ID NO: 6 所述之高變區的免疫球蛋白 V_L 域；

vi) 包含 SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12 及 SEQ ID NO: 13 所述之高變區的免疫球蛋白 V_H 域；

vii) 包含 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 及 SEQ ID NO: 3 所述之高變區的免疫球蛋白 V_H 域，及包含 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 及 SEQ ID NO: 6 所述之高變區的免疫球蛋白 V_L 域；及

viii) 包含 SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12 及 SEQ ID NO: 13 所述之高變區的免疫球蛋白 V_H 域，及包含 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 及 SEQ ID NO: 6 所述之高變區的免疫球蛋白 V_L 域。

38. 如請求項 36 之套組，其中復發開始定義為在進行復發開始評估之前就診前任何時刻所達最大 PASI 反應的 20% 損失，及喪失 PASI75。

39. 如請求項 36 之套組，其中該牛皮癬為慢性斑塊型牛皮癬。

40. 如請求項 23 及 27 至 34 中任一項之用途，其中該 IL-17 結合分子係選自由以下組成之群：

a)蘇金單抗；

b)結合於包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129之IL-17之抗原決定基的IL-17抗體；

c)結合於包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80之IL-17之抗原決定基的IL-17抗體；

d)結合於具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17同二聚體之抗原決定基的IL-17抗體，該抗原決定基包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129在一條鏈上及Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80在另一條鏈上；

e)結合於具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17同二聚體之抗原決定基的IL-17抗體，該抗原決定基包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129在一條鏈上及Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80在另一條鏈上，其中該IL-17結合分子之 K_D 為約100-200 pM，且其中該IL-17結合分子之活體內半衰期為約4週；及

f)包含選自由以下組成之群之抗體的IL-17抗體：

i)包含SEQ ID NO: 8所述之胺基酸序列的免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)；

ii)包含SEQ ID NO: 10所述之胺基酸序列的免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)；

iii)包含SEQ ID NO: 8所述之胺基酸序列的免疫

球蛋白 V_H域，及包含 SEQ ID NO: 10 所述之胺基酸序列的免疫球蛋白 V_L域；

iv) 包含 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 及 SEQ ID NO: 3 所述之高變區的免疫球蛋白 V_H域；

v) 包含 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 及 SEQ ID NO: 6 所述之高變區的免疫球蛋白 V_L域；

vi) 包含 SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12 及 SEQ ID NO: 13 所述之高變區的免疫球蛋白 V_H域；

vii) 包含 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 及 SEQ ID NO: 3 所述之高變區的免疫球蛋白 V_H域，及包含 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 及 SEQ ID NO: 6 所述之高變區的免疫球蛋白 V_L域；及

viii) 包含 SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12 及 SEQ ID NO: 13 所述之高變區的免疫球蛋白 V_H域，及包含 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 及 SEQ ID NO: 6 所述之高變區的免疫球蛋白 V_L域。

41. 如請求項 23 及 27 至 34 中任一項之用途，其中復發開始定義為在進行復發開始評估之就診前任何時刻所達最大 PASI 反應的 20% 損失，及喪失 PASI75。

42. 如請求項 23 及 27 至 34 中任一項之用途，其中該牛皮癬為慢性斑塊型牛皮癬。

43. 如請求項 1 至 3、8 至 10、18、19、24、26 及 35 中任一項之 IL-17 結合分子，其中該 IL-17 結合分子係選自由以下組成之群：

a)蘇金單抗；

b)結合於包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129之IL-17之抗原決定基的IL-17抗體；

c)結合於包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80之IL-17之抗原決定基的IL-17抗體；

d)結合於具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17同二聚體之抗原決定基的IL-17抗體，該抗原決定基包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129在一條鏈上及Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80在另一條鏈上；

e)結合於具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17同二聚體之抗原決定基的IL-17抗體，該抗原決定基包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129在一條鏈上及Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80在另一條鏈上，其中該IL-17結合分子之 K_D 為約100-200 pM，且其中該IL-17結合分子之活體內半衰期為約4週；及

f)包含選自由以下組成之群之抗體的IL-17抗體：

i)包含SEQ ID NO: 8所述之胺基酸序列的免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)；

ii)包含SEQ ID NO: 10所述之胺基酸序列的免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)；

iii)包含SEQ ID NO: 8所述之胺基酸序列的免疫

球蛋白V_H域，及包含SEQ ID NO: 10所述之胺基酸序列的免疫球蛋白V_L域；

iv)包含SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2及SEQ ID NO: 3所述之高變區的免疫球蛋白V_H域；

v)包含SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5及SEQ ID NO: 6所述之高變區的免疫球蛋白V_L域；

vi)包含SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12及SEQ ID NO: 13所述之高變區的免疫球蛋白V_H域；

vii)包含SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2及SEQ ID NO: 3所述之高變區的免疫球蛋白V_H域，及包含SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5及SEQ ID NO: 6所述之高變區的免疫球蛋白V_L域；及

viii)包含SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12及SEQ ID NO: 13所述之高變區的免疫球蛋白V_H域，及包含SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5及SEQ ID NO: 6所述之高變區的免疫球蛋白V_L域。

44. 如請求項1至3、8至10、18、19、24、26及35中任一項之IL-17結合分子，其中復發開始定義為在進行復發開始評估之就診前任何時刻所達最大PASI反應的20%損失，及喪失PASI75。

45. 如請求項1至3、8至10、18、19、24、26及35中任一項之IL-17結合分子，其中牛皮癬為慢性斑塊型牛皮癬。

46. 如請求項25之醫藥組合物，其中該IL-17結合分子係選自由以下組成之群：

- a) 蘇金單抗；
- b) 結合於包含 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 之 IL-17 之抗原決定基的 IL-17 抗體；
- c) 結合於包含 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80 之 IL-17 之抗原決定基的 IL-17 抗體；
- d) 結合於具有兩條成熟 IL-17 蛋白質鏈之 IL-17 同二聚體之抗原決定基的 IL-17 抗體，該抗原決定基包含 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 在一條鏈上及 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80 在另一條鏈上；
- e) 結合於具有兩條成熟 IL-17 蛋白質鏈之 IL-17 同二聚體之抗原決定基的 IL-17 抗體，該抗原決定基包含 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 在一條鏈上及 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80 在另一條鏈上，其中該 IL-17 結合分子之 K_D 為約 100-200 pM，且其中該 IL-17 結合分子之活體內半衰期為約 4 週；及
- f) 包含選自由以下組成之群之抗體的 IL-17 抗體：
 - i) 包含 SEQ ID NO: 8 所述之胺基酸序列的免疫球蛋白重鏈可變域 (V_H)；
 - ii) 包含 SEQ ID NO: 10 所述之胺基酸序列的免疫球蛋白輕鏈可變域 (V_L)；
 - iii) 包含 SEQ ID NO: 8 所述之胺基酸序列的免疫

球蛋白V_H域，及包含SEQ ID NO: 10所述之胺基酸序列的免疫球蛋白V_L域；

iv)包含SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2及SEQ ID NO: 3所述之高變區的免疫球蛋白V_H域；

v)包含SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5及SEQ ID NO: 6所述之高變區的免疫球蛋白V_L域；

vi)包含SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12及SEQ ID NO: 13所述之高變區的免疫球蛋白V_H域；

vii)包含SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2及SEQ ID NO: 3所述之高變區的免疫球蛋白V_H域，及包含SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5及SEQ ID NO: 6所述之高變區的免疫球蛋白V_L域；及

viii)包含SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12及SEQ ID NO: 13所述之高變區的免疫球蛋白V_H域，及包含SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5及SEQ ID NO: 6所述之高變區的免疫球蛋白V_L域。

47. 如請求項25之醫藥組合物，其中復發開始定義為在進行復發開始評估之就診前任何時刻所達最大PASI反應的20%損失，及喪失PASI75。

48. 如請求項25之醫藥組合物，其中該牛皮癬為慢性斑塊型牛皮癬。

八、圖式：

在以蘇金單抗治療之患者中在給藥後8週內未觀察到回彈。

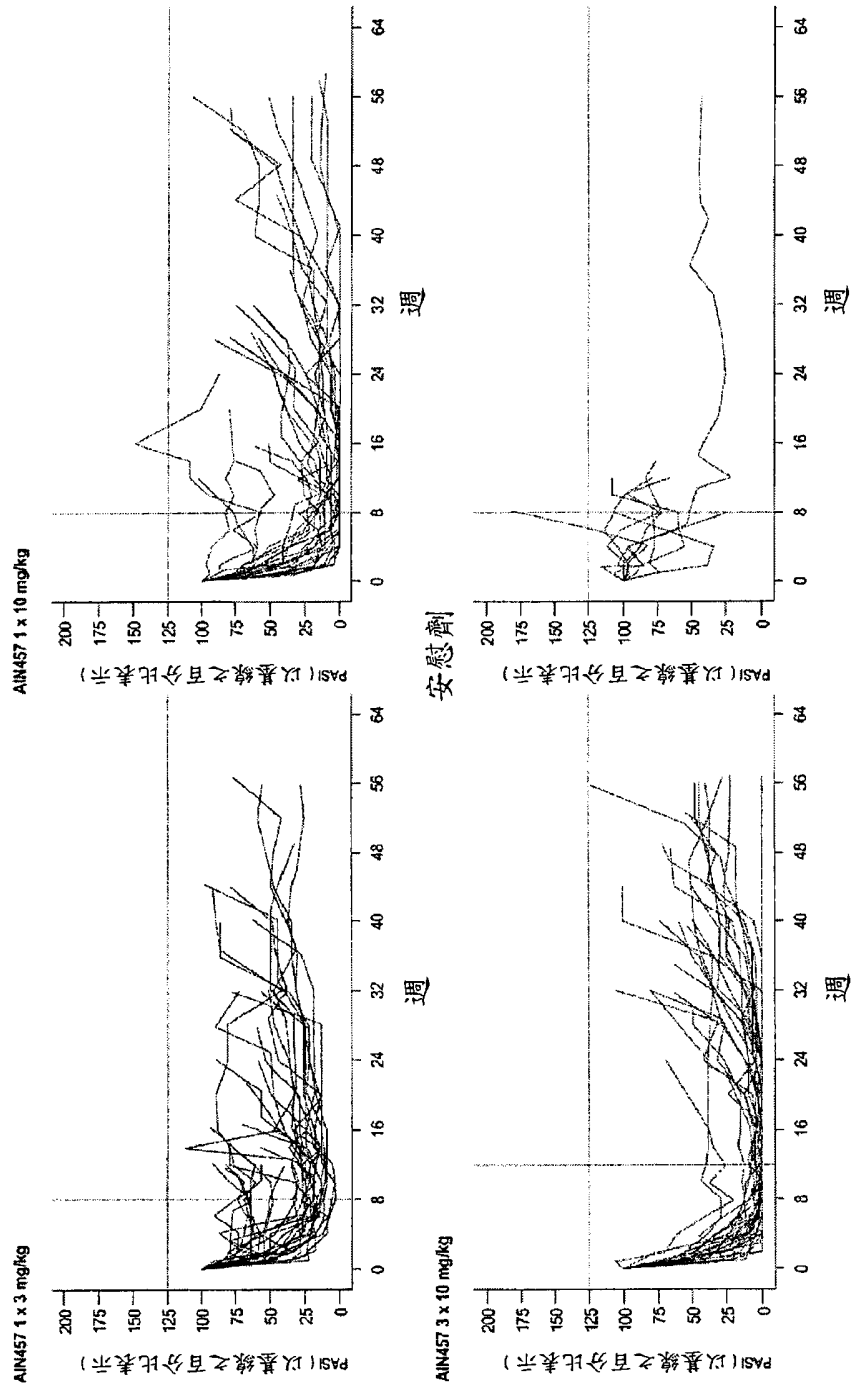


圖1

CAIN457A2211研究設計

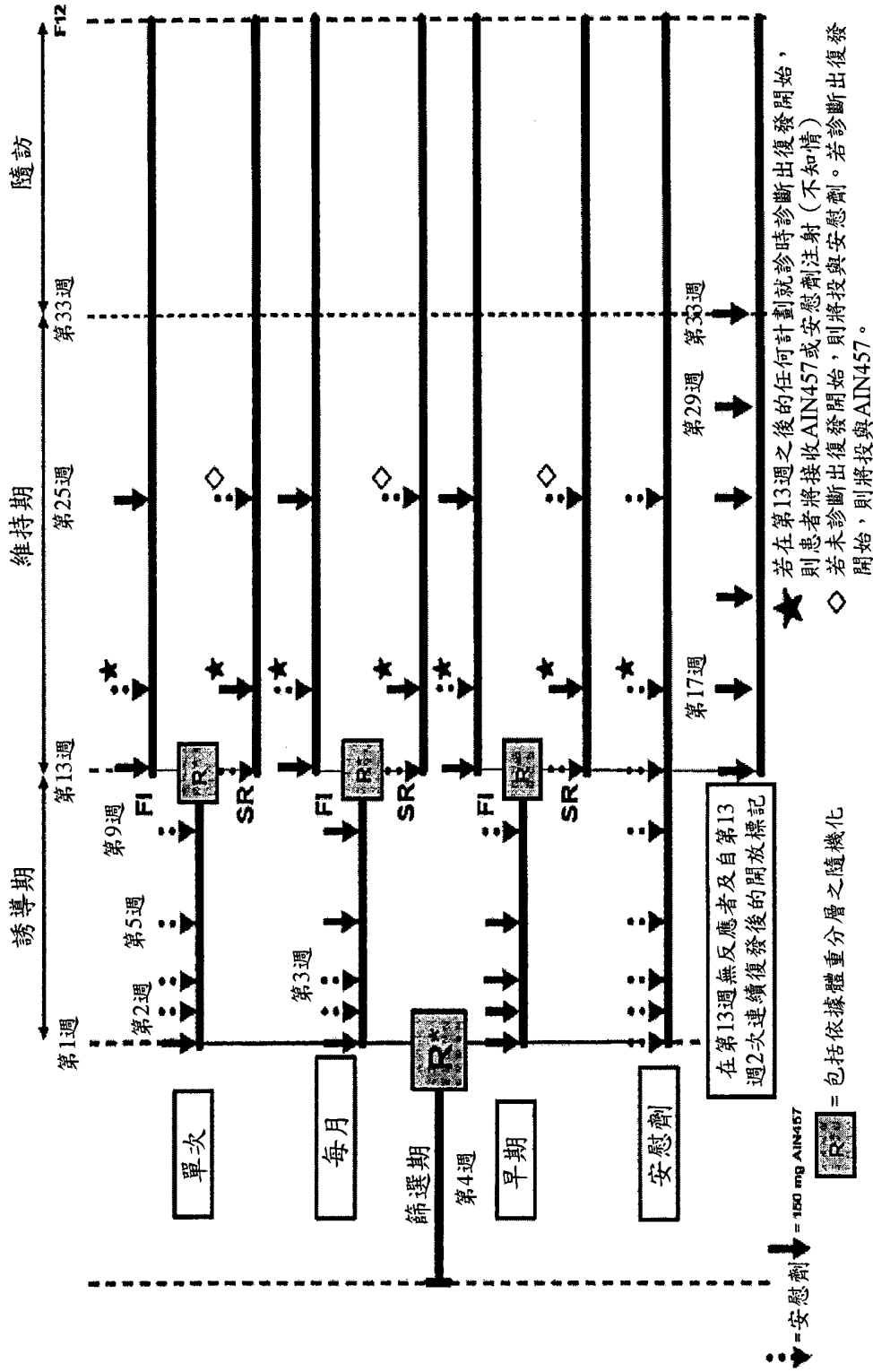


圖2

在研究CAIN457A2211中，在12週誘導期期間，按照150 mg皮下蘇金單抗之不同治療方案的PASI75反應率

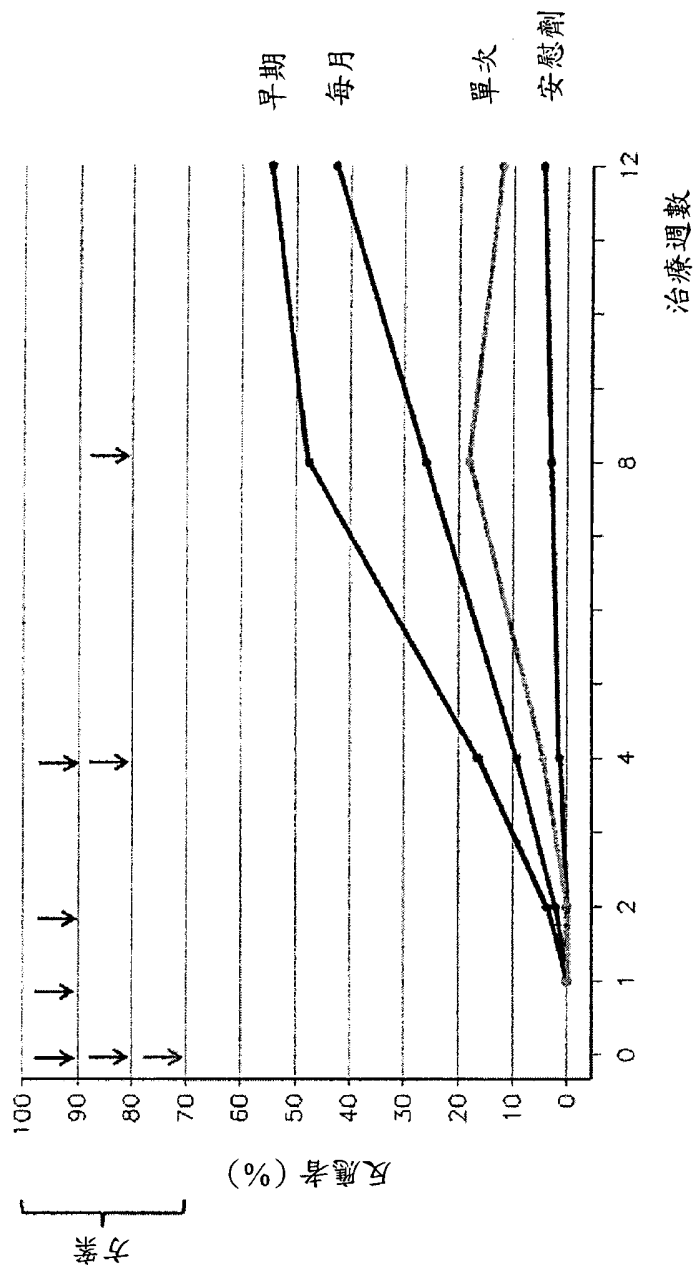


圖3

研究A2211：患者就診（隨機化至維持期之個體子組）之PASI 75達成情況

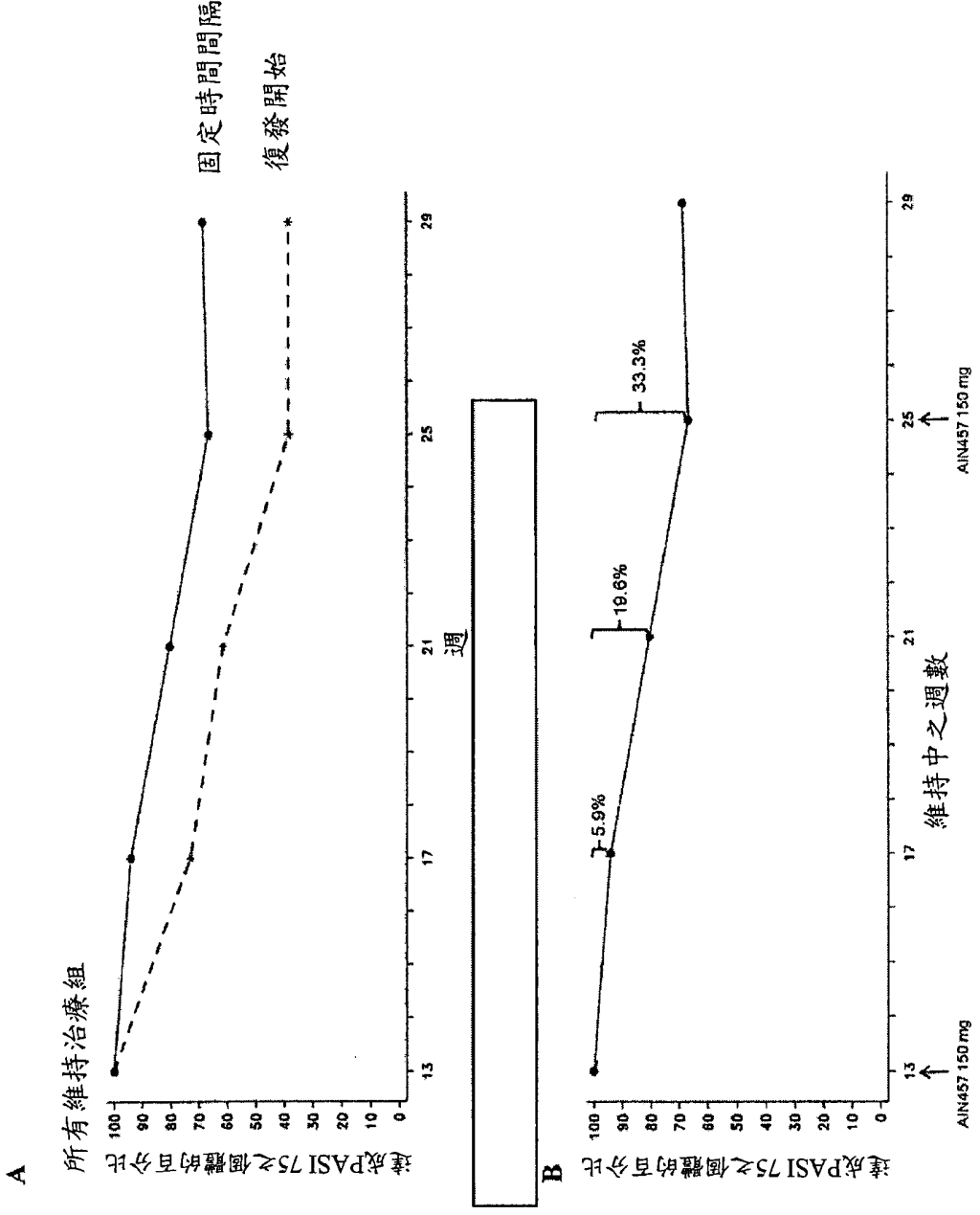


圖4

在研究CAIN457A2211中在「個別化治療」維持中所觀察到之經歷「復發開始」之累積機率。

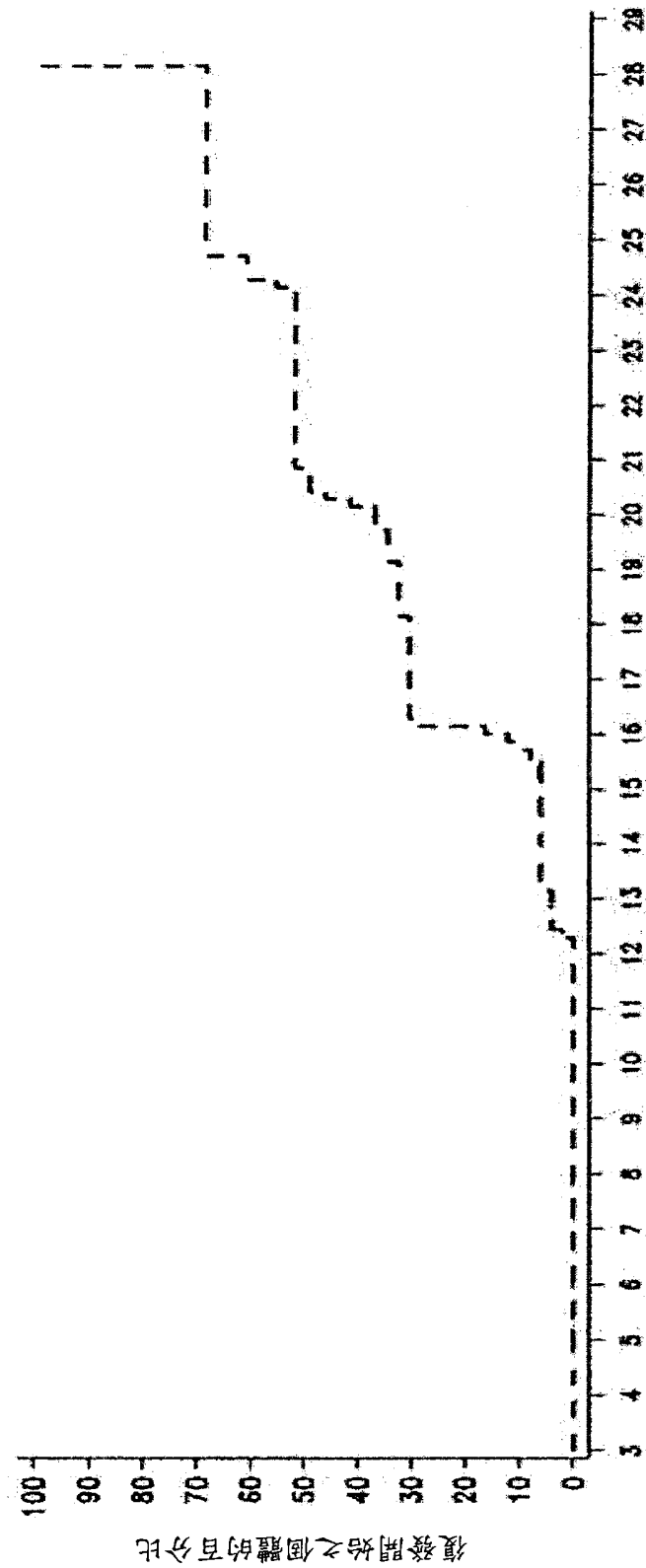


圖5

CAIN457A2220研究設計

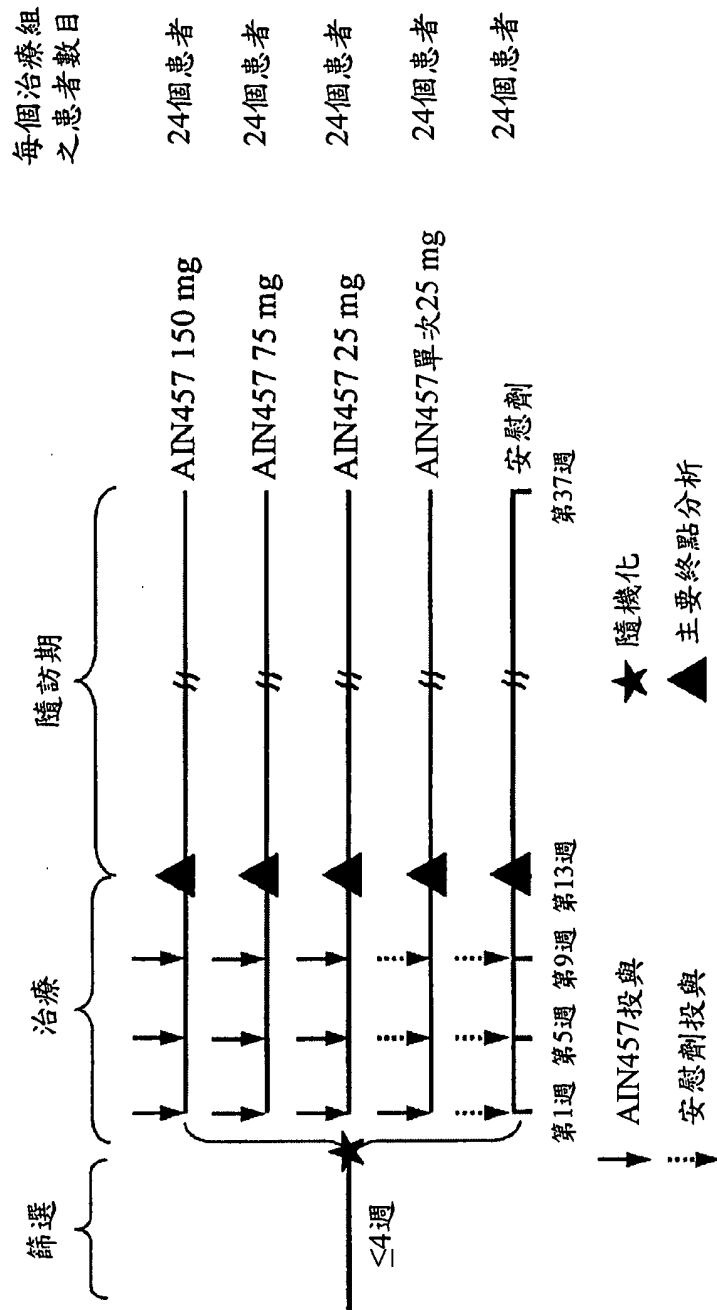


圖6

研究CAIN457A2220 (12週) 之結果

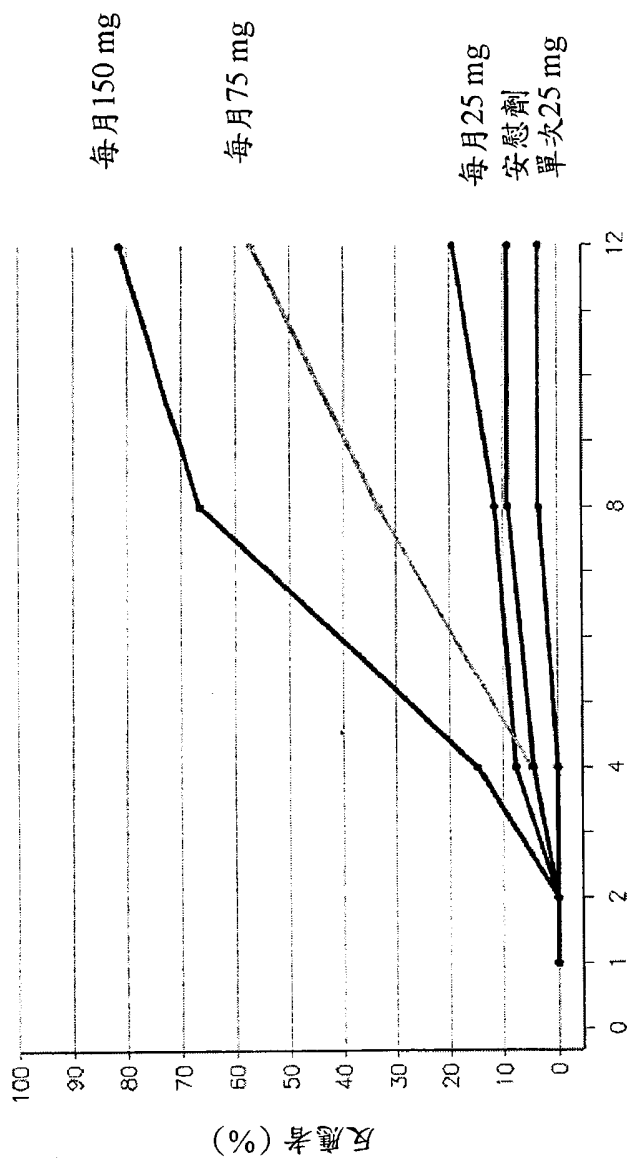
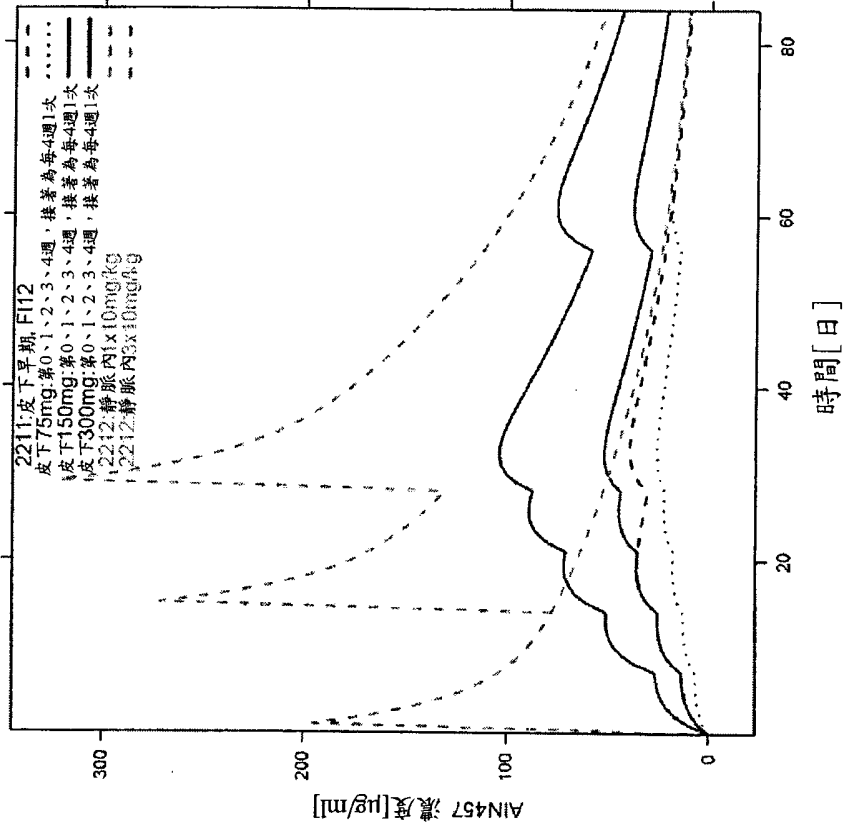


圖7

不同蘇金單抗方案之模擬靜脈內及皮下暴露



依序 (自上至下)

i.v. 3 x 10 mg/kg

皮下 300 mg, 第1個月為每週, 接著為每月

皮下 150 mg, 第1個月為每週, 接著為每月

皮下 75 mg, 第1個月為每週, 接著為每月

i.v. 1 x 10 mg/kg

皮下「早期」

圖8

III期劑量之模擬PASI 75誘導及維持反應率

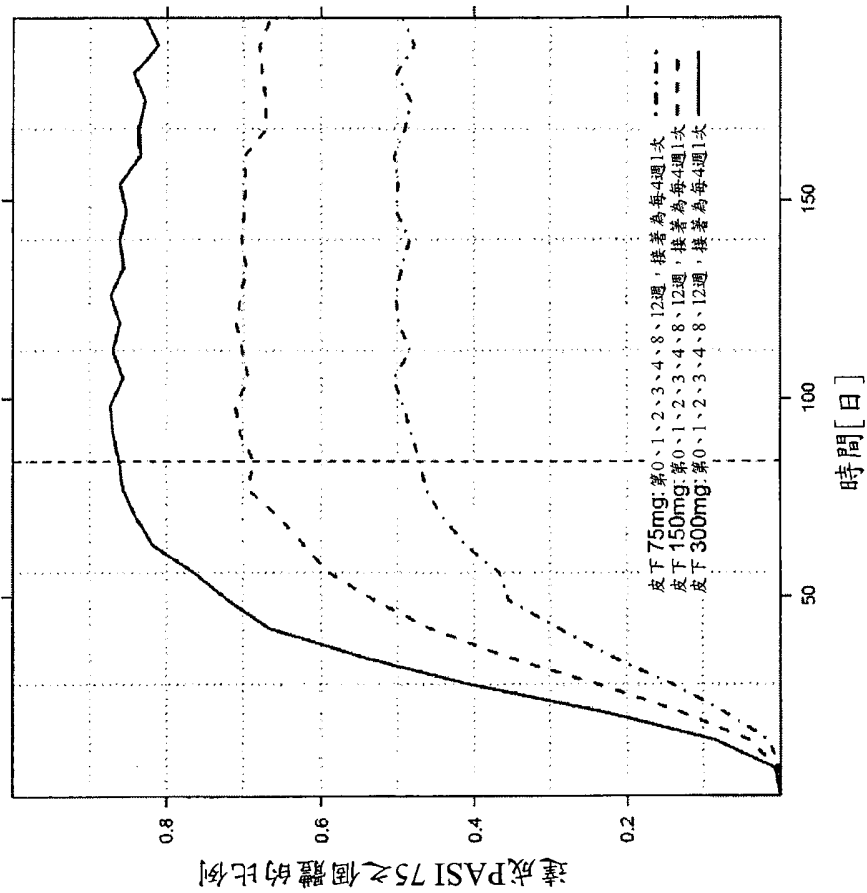


圖9

不同固定治療時間間隔之模擬PASI 75反應率

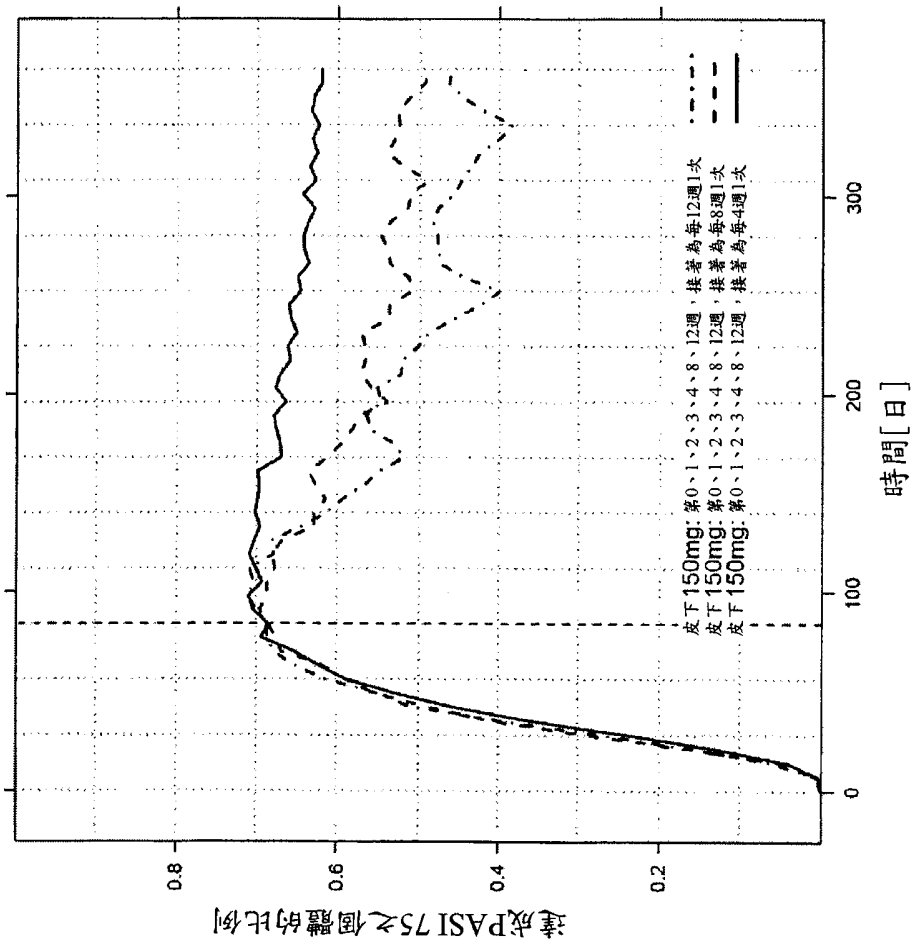
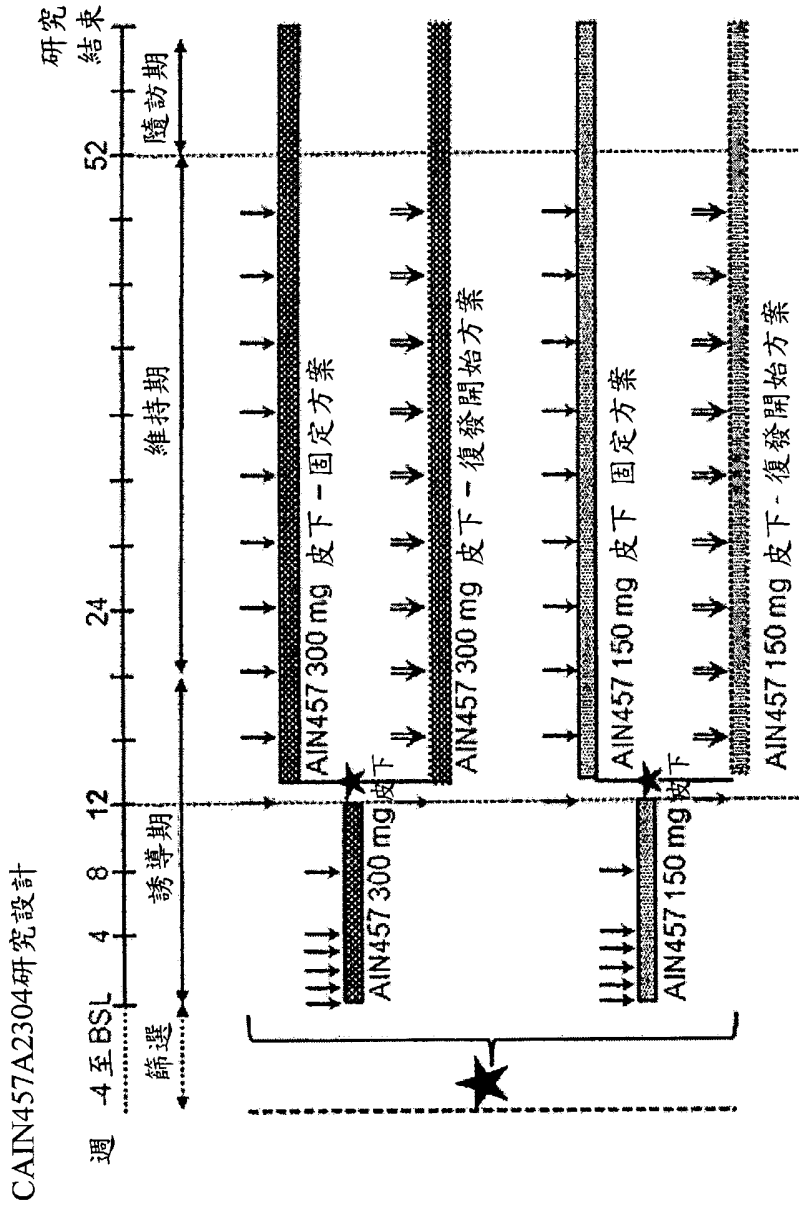


圖10



★ 隨機化
 ↓ 投與 AIN457
 ⇓ 若有資格進行積極治療，則投與 AIN457

圖 11

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (5) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)