



(12)发明专利申请



(10)申请公布号 CN 110582702 A

(43)申请公布日 2019.12.17

(21)申请号 201880029544.7

T·A·桑顿-威尔斯

(22)申请日 2018.05.04

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

(30)优先权数据

代理人 史文静 黄革生

62/501,806 2017.05.05 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2019.11.04

G01N 33/53(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

G01N 33/68(2006.01)

PCT/IB2018/053106 2018.05.04

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/203289 EN 2018.11.08

(71)申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 S·S·格兰特 S·卡扎尼

E·霍克洛维奇 J·拉勒米

R·M·斯特里特

权利要求书4页 说明书42页

序列表26页 附图2页

(54)发明名称

使用IL-17拮抗剂选择性治疗哮喘的方法

(57)摘要

本公开涉及通过对由IgE血清浓度以及任选地外周血中的嗜酸性粒细胞计数定义的患者群体采用IL-17拮抗剂来治疗哮喘例如重度哮喘的方法、治疗方案、用途、试剂盒和疗法。

1. 一种采用IL-17拮抗剂选择性地治疗患有哮喘的患者的方法,所述方法包括:
 - a) 基于所述患者的IgE总血清浓度低于300国际单位/毫升(IU/mL)的阈值,选择所述患者进行IL-17拮抗剂的治疗;以及
 - b) 随后向所述患者施用治疗有效量的IL-17拮抗剂。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中步骤a) 另外地包括基于所述患者的外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L,选择所述患者进行IL-17拮抗剂的治疗。
3. 一种选择性治疗患有哮喘的患者的方法,所述方法包括:
 - a) 测定来自所述患者的生物样品的IgE总血清浓度低于300IU/mL的阈值;以及
 - b) 随后选择性地向所述患者施用:
 - i. 治疗有效量的IL-17拮抗剂,这是基于来自所述患者的生物样品的IgE总血清浓度低于300IU/mL的阈值;或
 - ii. 治疗有效量的除IL-17拮抗剂以外的哮喘药剂,这是基于来自所述患者的生物样品的IgE总血清浓度为300IU/mL的阈值或更高。
4. 一种采用IL-17拮抗剂选择性地治疗患有哮喘的患者的方法,所述方法包括:
 - a) 测定来自所述患者的生物样品的IgE总血清浓度低于300IU/mL的阈值;
 - b) 随后基于来自所述患者的生物样品的IgE总血清浓度低于300IU/mL的阈值,选择所述患者进行IL-17拮抗剂的治疗;以及
 - c) 随后向所述患者施用治疗有效量的IL-17拮抗剂。
5. 根据权利要求3或4所述的方法,其中步骤a) 另外地包括测定来自所述患者的生物样品中外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L,并基于来自所述患者的生物样品的IgE总血清浓度低于300IU/mL的阈值并且外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L,向所述患者施用IL-17拮抗剂。
6. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述哮喘为中度至重度哮喘。
7. 根据权利要求3-6中任一项所述的方法,其中所述测定步骤包括使用免疫测定法测定所述生物样品。
8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述测定步骤利用免疫测定法,例如Ni jiTM总IgE测试。
9. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中IgE总血清浓度阈值为150IU/mL。
10. 根据权利要求3-9中任一项所述的方法,其中所述生物样品选自由以下组成的组:血液、血清或血浆,优选血清。
11. 一种选择性治疗哮喘患者的方法,所述方法包括基于所述患者先前已经确定具有IgE总血清浓度低于300IU/mL的阈值,向所述患者施用IL-17拮抗剂。
12. 一种用于治疗患有哮喘的患者的IL-17拮抗剂,所述患者的IgE总血清浓度低于300IU/mL的阈值,并且任选地外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L。
13. 一种用于治疗患有哮喘的患者的IL-17拮抗剂,所述患者是通过以下选择的:
 - a) 测定来自所述患者的生物样品的IgE总血清浓度;并且
 - b) 基于来自所述患者的生物样品的IgE总血清浓度低于300IU/mL的阈值,选择所述患者。
14. 根据权利要求13所述的用于治疗哮喘的IL-17拮抗剂,其中步骤b) 进一步包括测定

来自所述患者的生物样品中外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L,并且基于来自所述患者的生物样品的IgE总血清浓度低于300IU/mL的阈值且外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L,选择所述患者。

15.根据权利要求12-14中任一项所述的用于治疗患有哮喘的患者的IL-17拮抗剂,其中IgE总血清浓度阈值为150IU/mL。

16.一种预测患有哮喘的患者会对IL-17拮抗剂的治疗产生应答的可能性的方法,所述方法包括测定来自所述患者的生物样品的IgE总血清浓度,其中:

a) IgE总血清浓度水平低于300IU/mL的阈值,并且任选地外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L,这表明所述患者对IL-17拮抗剂的治疗产生应答的可能性增加;以及

b) IgE总血清浓度水平的阈值为300IU/mL或更高,并且任选地外周血中的嗜酸性粒细胞计数为300个/ μ L或更多,这表明所述患者对IL-17拮抗剂的治疗产生应答的可能性降低。

17.根据权利要求16所述的方法,其中所述测定步骤利用免疫测定法,例如Ni jiTM总IgE测试。

18.根据权利要求16或17所述的方法,其中IgE总血清浓度阈值为150IU/mL。

19.根据权利要求16-18中任一项所述的方法,其中所述生物样品选自由以下组成的组:血液、血清或血浆,优选血清。

20.一种产生可传输形式的信息的方法,所述可传输形式的信息用于预测患有哮喘的患者对IL-17拮抗剂的治疗的应答性,所述方法包括:

a) 基于IgE总血清浓度低于300IU/mL的阈值以及任选地外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L,确定所述患者对IL-17拮抗剂的治疗产生应答的可能性增加;以及

b) 在有形或无形媒介形态上记录所述确定步骤的结果,以便用于传输。

21.根据权利要求20所述的方法,其中IgE总血清浓度阈值低于150IU/mL的阈值。

22.一种用于预测患有哮喘的患者会对IL-17拮抗剂的治疗产生应答的可能性的试剂盒,所述试剂盒包含:

a) 至少一种能够检测IgE的存在的探针;以及

b) 使用所述探针测定来自所述哮喘患者的生物样品中的IgE血清浓度的说明书,其中IgE血清浓度低于300IU/mL且任选地外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L表明所述患者对IL-17拮抗剂的治疗产生应答的可能性增加,并且IgE血清浓度为300IU/mL或更高且任选地外周血中的嗜酸性粒细胞计数为300个/ μ L或更多表明所述患者对IL-17拮抗剂的治疗产生应答的可能性降低。

23.一种用于治疗患有哮喘的患者的试剂盒,所述试剂盒包含:

a) 治疗有效量的IL-17拮抗剂;

b) 至少一种能够检测IgE的存在的探针;

c) 有关使用所述探针测定来自所述患者的生物样品中IgE血清浓度的说明书,

d) 有关向所述患者施用IL-17拮抗剂的说明书,施用条件是来自所述患者的生物样品的IgE血清浓度低于300IU/mL的阈值,并且任选地外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L;以及

e) 任选地,用于向所述患者施用IL-17拮抗剂的装置。

24.根据权利要求22或23所述的试剂盒,其中IgE总血清浓度阈值低于150IU/mL的阈

值。

25. 根据权利要求22-24中任一项所述的试剂盒,其中所述探针是标记的抗体。

26. 根据权利要求25所述的试剂盒,其中所述标记的抗体的标记选自由以下组成的组:染料分子、金粒子、有色聚合物粒子、荧光分子、酶、红细胞、血红蛋白分子、磁性粒子和碳粒子。

27. 根据权利要求26所述的试剂盒,其中所述抗体对IgE具有特异性,并且所述标记是碳粒子。

28. 根据前述权利要求中任一项所述的方法、或用于治疗IL-17拮抗剂、或试剂盒,其中所述IL-17拮抗剂是IL-17结合分子或IL-17受体结合分子。

29. 根据权利要求28所述的方法、用于治疗IL-17拮抗剂、或试剂盒,其中所述IL-17结合分子或IL-17受体结合分子是IL-17结合分子。

30. 根据权利要求29所述的方法或用于治疗IL-17拮抗剂,其中所述IL-17结合分子是IL-17抗体或其抗原结合部分。

31. 根据权利要求30所述的方法或用于治疗IL-17拮抗剂,其中所述IL-17抗体或其抗原结合部分是IL-17抗体,所述IL-17抗体包含:

- a) 包含SEQ ID NO:30中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白重链可变结构域(VH);
- b) 包含SEQ ID NO:22中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链可变结构域(VL);
- c) 包含SEQ ID NO:30中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白VH结构域和包含SEQ ID NO:22中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白VL结构域;
- d) 包含SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26和SEQ ID NO:28中所列出的高变区的免疫球蛋白VH结构域;
- e) 包含SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:20中所列出的高变区的免疫球蛋白VL结构域;
- f) 包含SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27和SEQ ID NO:29中所列出的高变区的免疫球蛋白VH结构域;
- g) 包含SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:21中所列出的高变区的免疫球蛋白VL结构域;
- h) 包含SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26和SEQ ID NO:28中所列出的高变区的免疫球蛋白VH结构域以及包含SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:20中所列出的高变区的免疫球蛋白VL结构域;以及
- i) 包含SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27和SEQ ID NO:29中所列出的高变区的免疫球蛋白VH结构域以及包含SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:21中所列出的高变区的免疫球蛋白VL结构域。

32. 根据权利要求31所述的方法或用于治疗IL-17拮抗剂,其中所述人IL-17抗体包含SEQ ID NO:23中所列出的轻链和SEQ ID NO:31中所列出的重链。

33. 根据权利要求30所述的方法或用于治疗IL-17拮抗剂,其中所述IL-17抗体或其抗原结合部分是IL-17抗体,所述IL-17抗体包含:

- a) 包含SEQ ID NO:8中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白重链可变结构域(VH);

b) 包含SEQ ID NO:10中所列出所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链可变结构域(VL)；

c) 包含SEQ ID NO:8中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白VH结构域和包含SEQ ID NO:10中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白VL结构域；

d) 包含SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3中所列出的高变区的免疫球蛋白VH结构域；

e) 包含SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6中所列出的高变区的免疫球蛋白VL结构域；

f) 包含SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13中所列出的高变区的免疫球蛋白VH结构域；

g) 包含SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:21中所列出的高变区的免疫球蛋白VL结构域；

h) 包含SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3中所列出的高变区的免疫球蛋白VH结构域以及包含SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6中所列出的高变区的免疫球蛋白VL结构域；以及

i) 包含SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13中所列出的高变区的免疫球蛋白VH结构域以及包含SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6中所列出的高变区的免疫球蛋白VL结构域。

34. 根据权利要求33所述的方法或用于治疗IL-17拮抗剂，其中所述人IL-17抗体包含SEQ ID NO:14中所列出的轻链和SEQ ID NO:15中所列出的重链。

35. 根据权利要求30所述的方法或用于治疗IL-17拮抗剂，其中所述IL-17抗体是人抗体，优选单克隆人抗体。

36. 根据权利要求35所述的方法或用于治疗IL-17拮抗剂，其中所述人IL-17抗体是苏金单抗。

37. 根据权利要求35所述的方法或用于治疗IL-17拮抗剂，其中所述人IL-17抗体是CJM112。

使用IL-17拮抗剂选择性治疗哮喘的方法

技术领域

[0001] 本公开涉及通过对由低于特定阈值的IgE的血清浓度定义的患者群体采用IL-17拮抗剂来治疗哮喘(例如中度至重度哮喘)的方法、治疗方案、用途、试剂盒和疗法。

背景技术

[0002] 哮喘是一种气道异质性炎症性疾病,临床表现为各种严重程度的气流阻塞的症状和体征。尽管大多数哮喘患者可以用当前可用的药物(例如吸入型糖皮质激素和支气管扩张剂)有效治疗,但仍存在相当一部分患者仍然难以治疗并表现出严重疾病。这些患者在资源支出中所占比例相对较大(Chung等人,2014)。

[0003] 虽然哮喘被认为是由T辅助细胞2型(Th2)细胞(例如IgE激活的肥大细胞、嗜酸性粒细胞及其产物)引起的,但数据表明,只有50%的哮喘患者的气道中存在Th2高基因特征(Woodruff等人,2009)。非嗜酸性气道炎症发生在约50%的哮喘患者中,其中很大一部分包括中度和重度哮喘(Thomson 2016)。非Th2高或非嗜酸性的炎症与对吸入型皮质类固醇的治疗应答减弱有关(McGrath等人,2012),因此具有非过敏性和非嗜酸性表型的哮喘患者不适合进行抗IgE和抗IL5抗体的生物疗法。因此,在中度和重度非过敏性非嗜酸性哮喘患者(其有哮喘控制不佳的症状,例如咳嗽和呼吸短促)中仍存在大量未得到满足的医疗需求,尽管他们对使用吸入型糖皮质激素和支气管扩张剂的治疗是依从的。

发明内容

[0004] 已经报道了与健康对照组相比,哮喘个体的循环和气道中与哮喘严重程度相关的升高的IL-17A水平。即使中度至重度哮喘患者接受皮质类固醇治疗,也已发现其高IL-17A mRNA水平(Bullens等人,2006)。过敏性肺部炎症的小鼠模型的临床前研究表明,嗜中性气道炎症和类固醇抵抗性气道高应答性需要IL-17A及其受体(IL-17RA)。因此,IL-17A的体外特性、其在哮喘中的含量增加以及所述疾病的临床前模型均支持IL-17A在嗜中性和/或Th2低型疾病(对类固醇应答较差)中的作用(Cosmi等人,2011)。

[0005] 然而,也已经表明,IL-17途径拮抗疗法在广泛的未分层哮喘患者人群中无效(Busse等人,2013)。此外,还没有患者特征证明可以最终预测对IL-17拮抗疗法的应答。

[0006] 本发明基于令人惊讶的观察,即血清中IgE水平相对较低的哮喘(例如中度至重度哮喘)患者更可能对IL-17拮抗剂的治疗产生应答。

[0007] 因此,根据本发明的第一个方面,提供了一种用IL-17拮抗剂选择性地治疗患有哮喘的患者的方法,所述方法包括:第一步,选择用IL-17拮抗剂治疗的患者,所述选择基于所述患者具有低于300、250、200、150或100国际单位/毫升(IU/mL)的阈值的IgE总血清浓度,优选低于300IU/mL,最优选低于150IU/mL的阈值,随后第二步,向所述患者施用治疗有效量的IL-17拮抗剂。

[0008] 在一个实施例中,第一步,选择用IL-17拮抗剂治疗的患者,所述选择基于所述患者还具有低于300个/ μ L的外周血中嗜酸性粒细胞计数。

[0009] 根据第二个方面,提供了一种选择性治疗患有哮喘的患者的方法,所述方法包括:第一步,测定来自患者的生物样品中的IgE总血清浓度低于300、250、200、150或100IU/mL的阈值,优选低于300IU/mL,最优选低于150IU/mL的阈值;随后选择性地向患者施用:i) 治疗有效量的IL-17拮抗剂,这是基于来自患者的生物样品的IgE总血清浓度低于300、250、200、150或100IU/mL的阈值,优选低于300IU/mL,最优选低于150IU/mL的阈值;或ii) 治疗有效量的除IL-17拮抗剂以外的哮喘药剂(例如,护理标准的哮喘治疗药物),这是基于来自患者的生物样品的IgE总血清浓度等于或大于阈值IU/mL。

[0010] 在一个实施例中,第一步还包括测定来自患者的生物样品中外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L,并基于以下向患者施用IL-17拮抗剂:来自患者的生物样品的IgE总血清浓度低于300IU/mL的阈值,并且外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L。

[0011] 除IL-17拮抗剂以外的药物可以是用于治疗哮喘的任何其他生物药物,例如奥马珠单抗、美泊利单抗、瑞利珠单抗或度匹鲁单抗。

[0012] 根据第三个方面,提供了一种使用IL-17拮抗剂选择性治疗患有哮喘的患者的方法,所述方法包括:第一步,测定来自患者的生物样品中的IgE总血清浓度低于300、250、200、150或100IU/mL的阈值,优选低于300IU/mL,最优选低于150IU/mL的阈值;随后基于来自患者的生物样品的IgE总血清浓度低于150IU/mL阈值,选择患者进行IL-17拮抗剂的治疗;随后向患者施用治疗有效量的IL-17拮抗剂。

[0013] 在一个实施例中,第一步还包括测定来自患者的生物样品中外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L,并基于以下向患者施用IL-17拮抗剂:来自患者的生物样品的IgE总血清浓度低于300IU/mL的阈值,并且外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L。

[0014] 在第一、第二或第三个方面的优选实施例中,所述哮喘是中度至重度哮喘,例如根据全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma,GINA) 2015出版的《全球哮喘管理和预防策略》,由需要 ≥ 4 步治疗的患者定义的。

[0015] 在一个实施例中,所述测定步骤包括使用免疫测定法例如夹心免疫测定法测定生物样品。

[0016] 在另一个具体的实施例中,所述测定步骤利用Ni jiTM总IgE测试。

[0017] 在一个实施例中,所述生物样品选自由以下组成的组:血液、血清或血浆,优选血清。

[0018] 根据第四个方面,提供了一种选择性治疗哮喘患者的方法,所述方法包括基于先前已经确定具有IgE总血清浓度低于300IU/mL的阈值的患者,向患者施用IL-17拮抗剂。

[0019] 根据第五个方面,提供了一种用于治疗患有哮喘的患者的IL-17拮抗剂,所述患者的IgE总血清浓度低于300、250、200、150或100国际单位/毫升(IU/mL)的阈值,优选低于300IU/mL,最优选低于150IU/mL的阈值。

[0020] 根据第六个方面,提供了一种用于治疗患有哮喘的患者的IL-17拮抗剂,所述患者通过测定来自所述患者的生物样品中IgE总血清浓度来选择;并且基于以下来选择患者:来自患者的生物样品的IgE总血清浓度低于300、250、200、150或100IU/mL的阈值,优选低于300IU/mL,最优选低于150IU/mL的阈值,并且任选地外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L。

[0021] 在一个实施例中,根据第五个方面,用于治疗哮喘的IL-17拮抗剂,其中还通过如

下选择患者：测定来自患者的生物样品中外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L，基于来自患者的生物样品的IgE总血清浓度低于300IU/mL的阈值，并且外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L选择患者。

[0022] 根据第七个方面，一种预测患有哮喘的患者将对IL-17拮抗剂的治疗产生应答的可能性的方法，所述方法包括测定来自患者的生物样品的IgE总血清浓度，其中IgE总血清浓度的水平低于300、250、200、150或100IU/mL的阈值，优选低于300IU/mL，最优选低于150IU/mL的阈值，并且任选地外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L，这表明患者对IL-17拮抗剂的治疗产生应答的可能性增加；IgE总血清浓度的水平等于或高于阈值，并且任选地外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L，这表明患者对IL-17拮抗剂的治疗产生应答的可能性降低。

[0023] 在一个实施例中，所述测定步骤包括使用免疫测定法例如夹心免疫测定法测定生物样品。

[0024] 在另一个具体的实施例中，测定步骤利用免疫测定法，例如NiJiTM总IgE测试。

[0025] 在一个实施例中，所述生物样品选自自由以下组成的组：血液、血清或血浆，优选血清。

[0026] 根据第八个方面，提供了一种产生可传输形式的信息的方法，所述可传输形式的信息用于预测患有哮喘的患者对IL-17拮抗剂的治疗的应答性，所述方法包括：基于IgE总血清浓度低于300、250、200、150、或100IU/mL的阈值，优选低于300IU/mL，且最优选低于150IU/mL的阈值，且任选地外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L来确定所述患者对IL-17拮抗剂的治疗产生应答的可能性增加；并且在有形或无形媒介形态上记录所述确定步骤的结果，以便用于传输。

[0027] 根据第九个方面，提供了一种用于预测患有哮喘的患者将对IL-17拮抗剂的治疗产生应答的可能性的试剂盒，其包含至少一种能够检测IgE的存在的探针；以及有关使用所述探针测定来自哮喘患者的生物样品中IgE血清浓度的说明书，其中IgE血清浓度低于300、250、200、150、或100IU/mL的阈值，优选低于300IU/mL，最优选低于150IU/mL的阈值，且任选地外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L，这表明患者对IL-17拮抗剂的治疗产生应答的可能性增加；并且IgE血清浓度等于或高于阈值且任选地外周血中的嗜酸性粒细胞计数也低于300个/ μ L，这表明患者对IL-17拮抗剂的治疗产生应答的可能性降低。

[0028] 根据第十个方面，提供了一种用于治疗患有哮喘的患者的试剂盒，其包含治疗有效量的IL-17拮抗剂；至少一种能够检测IgE的存在的探针；有关使用所述探针测定来自患者的生物样品中IgE血清浓度的说明书，有关向患者施用IL-17拮抗剂的说明书，施用条件是来自由患者的生物样品中IgE血清浓度低于300、250、200、150、或100IU/mL的阈值，优选低于300IU/mL，最优选低于150IU/mL的阈值，并且任选地外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L；以及任选地用于向患者施用IL-17拮抗剂的装置。

[0029] 在一个实施例中，所述探针是标记的抗体。所述标记可以选自自由以下组成的组：染料分子、金粒子、有色聚合物粒子、荧光分子、酶、红细胞、血红蛋白分子、磁性粒子和碳粒子。在一个优选的实施例中，所述抗体对IgE具有特异性，并且所述标记是碳粒子。

[0030] 在一个实施例中，所述IL-17拮抗剂是IL-17结合分子或IL-17受体结合分子。

[0031] 在一个实施例中，所述IL-17结合分子或IL-17受体结合分子是IL-17结合分子。

[0032] 在一个实施例中,所述IL-17结合分子是IL-17抗体或其抗原结合部分。

[0033] (1) 在一个优选的实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合部分是包含以下的IL-17抗体:

[0034] 包含SEQ ID NO:30中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白重链可变结构域(VH);

[0035] 包含SEQ ID NO:22中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链可变结构域(VL);

[0036] 包含SEQ ID NO:30中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白VH结构域和包含SEQ ID NO:22中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白VL结构域;

[0037] 包含SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26和SEQ ID NO:28中所列出的高变区的免疫球蛋白VH结构域;

[0038] 包含SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:20中所列出的高变区的免疫球蛋白VL结构域;

[0039] 包含SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27和SEQ ID NO:29中所列出的高变区的免疫球蛋白VH结构域;

[0040] 包含SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:21中所列出的高变区的免疫球蛋白VL结构域;

[0041] 包含SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26和SEQ ID NO:28中所列出的高变区的免疫球蛋白VH结构域以及包含SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:20中所列出的高变区的免疫球蛋白VL结构域;以及

[0042] 包含SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27和SEQ ID NO:29中所列出的高变区的免疫球蛋白VH结构域以及包含SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:21中所列出的高变区的免疫球蛋白VL结构域。

[0043] (2) 在一个特别优选的实施例中,所述人IL-17抗体包含SEQ ID NO:23中所列出的轻链和SEQ ID NO:31中所列出的重链。

[0044] (3) 在本公开的用途、方法和试剂盒的又一个优选的实施例中,所述IL-17抗体或抗原结合片段包含:i) 包含SEQ ID NO:8中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白重链可变结构域(VH);ii) 包含SEQ ID NO:10中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链可变结构域(VL);iii) 包含SEQ ID NO:8中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白VH结构域以及包含SEQ ID NO:10中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白VL结构域;iv) 包含SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3中所列出的高变区的免疫球蛋白VH结构域;v) 包含SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6中所列出的高变区的免疫球蛋白VL结构域;vi) 包含SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13中所列出的高变区的免疫球蛋白VH结构域;vii) 包含SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3中所列出的高变区的免疫球蛋白VH结构域以及包含SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6中所列出的高变区的免疫球蛋白VL结构域;viii) 包含SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13中所列出的高变区的免疫球蛋白VH结构域以及包含SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6中所列出的高变区的免疫球蛋白VL结构域;ix) 包含SEQ ID NO:14中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链;x) 包含SEQ ID NO:15中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白重链;或xi) 包含SEQ ID NO:14中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链和包含SEQ ID NO:15中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白重链。

[0045] (4) 在一个特别优选的实施例中,所述IL-17抗体包含SEQ ID NO:14中所列出的轻链和SEQ ID NO:15中所列出的重链。

[0046] 所述IL-17抗体可以是人抗体,优选单克隆人抗体。

[0047] 在以下说明书和所附权利要求书中提供了另外的方法、用途和试剂盒。根据以下说明书和所附权利要求书,本公开的其他特征、优点和方面对于本领域技术人员而言将是显而易见的。

附图说明

[0048] 图1是研究设计的示意图。

[0049] 图2是研究设计的示意图。

具体实施方式

[0050] 本公开的目的是提供抗IL17抗体的疗法,以解决哮喘例如中度和重度哮喘患者中未满足的医疗需求。

[0051] 在下面的详细描述中将阐明本发明的特定实施例。

[0052] 定义

[0053] 术语“包含”涵盖“包括”以及“由...组成”,例如,“包含”X的组合物可以仅由X组成或可以包括另外的一些,例如X+Y。

[0054] 术语“测定”用于指鉴定、筛选、探测、测试测量或确定的行为,所述行为可以通过任何常规手段进行。例如,可以通过使用ELISA测定、RNA印迹(Northern blot)、成像、血清分型、细胞分型、基因测序、表型分析、单体型分析、免疫组织化学、蛋白质印迹、质谱法等,测定样品中的特定遗传或蛋白质标志物的存在。术语“检测”(等等)意指从给定来源提取特定信息的行为。术语“测定”和“确定”涵盖物质的转化,例如,通过对样品进行物理测试,将生物样品(例如血液样品或其他组织样品)从一种状态转化为另一种状态。

[0055] 术语“获得”意指例如通过物理干预(例如,活组织检查、抽血)或非物理干预(例如,经由服务器传输信息)等来获得,例如以任何方式获得占有权。

[0056] 短语“测定生物样品.....”等用于意指可以(直接或间接)测试样品中IgE的浓度。

[0057] 与数值x相关的术语“约”意指例如 $\pm 10\%$ 。当在数值范围或数字列表前使用时,术语“约”适用于系列中的每个数字,例如,短语“约1-5”应被解释为“约1-约5”,或例如,短语“约1、2、3、4”应被解释为“约1、约2、约3、约4等”。

[0058] 单词“基本上”不排除“完全”,例如,与“基本上不含”Y的组合物可以完全不含Y。必要时,可以从本公开的定义中省略“基本上”一词。

[0059] 本文提及的术语“抗体”包括天然存在的和完整的抗体。天然存在的“抗体”是包含由二硫键互相连接的至少两条重(H)链和两条轻(L)链的糖蛋白。每条重链由重链可变区(在本文缩写为V_H)和重链恒定区构成。重链恒定区由三个结构域(CH1、CH2和CH3)组成。每个轻链由轻链可变区(在本文缩写为V_L)和轻链恒定区构成。轻链恒定区包含一个结构域,CL。V_H和V_L区可进一步细分为被称为高变区或互补决定区(CDR)的高变区,它们散布着被称为框架区(FR)的更保守的区域。每个V_H和V_L由从氨基末端排到羧基末端按以下顺序排列的

三个CDR和四个FR构成:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子(包括免疫系统的各种细胞(例如,效应细胞)和经典补系统的第一成分(C1q))的结合。示例性抗体包括苏金单抗(secukinumab)(表1)、CJM112(表2)、和艾克司单抗(ixekizumab)(美国专利号7,838,638,其通过引用整体并入)。

[0060] 如本文所用,术语抗体的“抗原结合片段”是指保留特异结合抗原(例如,IL-17)的能力的抗体的片段。已经示出,全长抗体的片段可以执行抗体的抗原结合功能。涵盖在术语抗体的“抗原结合部分”内的结合片段的实例包括Fab片段,一种由V_L、V_H、CL和CH1结构域组成的单价片段;F(ab)₂片段,包含在铰链区通过二硫桥连接的两个Fab片段的二价片段;由V_H和CH1结构域组成的Fd片段;由抗体的单一臂的V_L和V_H结构域组成的F_v片段;由V_H结构域组成的dAb片段(Ward等人,1989,Nature[自然]341:544-546);和分离的CDR。示例性抗原结合位点包括在SEQ ID NO:1-6和11-13(表1)中列出的苏金单抗(AIN457)的CDR,优选重链CDR3。示例性抗原结合位点包括在SEQ ID NO:16-21和24-29(表2)中列出的CJM112的CDR,优选重链CDR3。此外,虽然F_v片段的两个结构域V_L和V_H是通过独立的基因编码的,但是这两个结构域可以使用重组方法通过合成接头接合,所述接头能够使其制成其中V_L和V_H区配对以形成单价分子的单蛋白质链(称为单链F_v(scFv);参见,例如,Bird等人,1988 Science[科学]242:423-426;以及Huston等人,1988 Proc.Natl.Acad.Sci.[美国国家科学院院刊]85:5879-5883)。这种单链抗体也意在涵盖于术语“抗体”的范围内。使用本领域技术人员已知的常规技术获得单链抗体和抗原结合部分。

[0061] 如本文所用,“分离的抗体”是指基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体(例如,特异性结合IL-17的分离的抗体基本上不含特异性结合除IL-17以外的抗原的抗体)。如本文所使用的术语“单克隆抗体”或“单克隆抗体组合物”是指具有单一分子组成的抗体分子的制剂。如本文所使用的,术语“人抗体”意在包括具有可变区的抗体,其中框架区和CDR区二者都源自人来源的序列。“人抗体”无需由人、人组织或人细胞产生。本公开的人抗体可包括不由人序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或位点特异性诱变引入的突变,通过抗体基因重组期间在体内连接处的N-核苷酸添加,或通过体内体细胞突变)。在公开的程序和组合物的一些实施例中,IL-17抗体是人抗体、分离的抗体和/或单克隆抗体。

[0062] 术语“IL-17”是指白介素17A、IL-17A,先前被称为CTLA8,并且包括来自不同物种(例如,人、小鼠、和猴)的野生型IL-17A、IL-17A的多态变体和IL-17A的功能等同物。根据本公开IL-17A的功能等同物与野生型IL-17A(例如,人IL-17A)优选具有至少约65%、75%、85%、95%、96%、97%、98%、或甚至99%总体序列同一性,并且基本上保留了诱导人真皮成纤维细胞产生IL-6的能力。

[0063] 如本文所用,“IL-17拮抗剂”是指能够拮抗(例如,降低、抑制、减少、延迟)IL-17功能、表达和/或信号传导(例如,通过阻断IL-17与IL-17受体的结合)的分子。IL-17拮抗剂的非限制性实例包括IL-17结合分子和IL-17受体结合分子。在所公开的方法、方案、试剂盒、过程、用途和组合物的一些实施例中,使用IL-17拮抗剂。

[0064] “IL-17结合分子”意指能够单独或与其他分子缔合而与人IL-17抗原结合的任何分子。结合反应可以通过定性测定显示,包括例如,结合测定、竞争测定或用于确定IL-17与其受体结合的抑制的生物测定或任何类型的结合测定,参考阴性对照测试(其中使用具有

不相关特异性但理想地具有相同的同种型的抗体,例如抗CD25抗体)。IL-17结合分子的非限制性实例包括与B-细胞或杂交瘤产生的IL-17结合的小分子、IL-17受体诱饵和抗体和嵌合的CDR移植的或人抗体或其任何片段(例如F(ab')₂和Fab片段),以及单链或单结构域抗体。优选地,IL-17结合分子拮抗(例如,降低、抑制、减少、延迟)IL-17功能、表达和/或信号传导。在所公开的方法、方案、试剂盒、过程、用途和组合物的一些实施例中,使用IL-17结合分子。

[0065] “IL-17受体结合分子”意指能够结合单独的或与其他分子缔合的人IL-17受体的任何分子。所述结合反应可以通过标准方法(定性测定)显示,包括例如结合测定、竞争测定或用于确定IL-17受体与IL-17结合的抑制的生物测定或任何种类的结合测定,其中参考使用具有不相关特异性但理想上具有相同同种型的抗体(例如抗CD25抗体)的阴性对照测试。IL-17受体结合分子的非限制性实例包括小分子、IL-17诱饵和通过B-细胞或杂交瘤产生的IL-17受体的抗体和嵌合的CDR移植的或人抗体或其任何片段例如F(ab')₂和Fab片段,以及单链或单结构域抗体。一种此类IL-17受体抗体是布洛鲁单抗(AMG827),如美国专利号7,767,206中所公开的,其通过引用整体并入。优选地,IL-17受体结合分子拮抗(例如,降低、抑制、减少、延迟)IL-17功能、表达和/或信号传导。在所公开的方法、方案、试剂盒、过程、用途和组合物的一些实施例中,使用IL-17受体结合分子,优选布洛鲁单抗。

[0066] 术语IgE是指本领域技术人员众所周知的免疫球蛋白E。

[0067] 如在Seagroatt和Anderson(1981)中公开的,以国际单位/毫升(IU/mL)测量IgE。

[0068] 嗜酸性粒细胞计数是一种血液测试,可测量称为嗜酸性粒细胞的白细胞数量。通常在肘部内部或手背上或使用诸如刺血针之类的工具刺破皮肤从静脉抽取血液。血液被放在一个小的玻璃管中,或者放在载玻片或试纸上。在实验室中,将血液放在显微镜载玻片上,然后将染料添加到样品中。这会导致嗜酸性粒细胞显示为橙红色颗粒,这使得有可能计数在特定体积的血液(例如一微升(μ L))中存在多少嗜酸性粒细胞。

[0069] 术语“K_D”旨在指特定抗体-抗原相互作用的解离速率。如本文所使用的,术语“K_D”意是指解离常数,其获得自K_{off}与K_{on}的比率(即K_{off}/K_{on})并且表示为摩尔浓度(M)。可以使用本领域良好建立的方法测定抗体的K_D值。用于测定抗体的K_D的方法是通过使用表面等离子共振,或者使用生物传感器系统,如Biacore®系统。在一些实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112,以约1-250pM,优选约1-10pM(例如约6pM)或约100-200pM(例如,约200pM)的K_D结合人IL-17。

[0070] 术语“亲和力”是指抗体和抗原在单个抗原位点处的相互作用强度。在每个抗原位点内,抗体“臂”的可变区通过弱非共价力在许多位点处与抗原相互作用;相互作用越多,亲和力越强。用于评估抗体对各种物种的IL-17的结合亲和力的标准测定法是本领域已知的,包括例如ELISA、蛋白质印迹和RIA。抗体的结合动力学(例如,结合亲和力)也可以通过本领域已知的标准测定法来评估,如通过Biacore分析。

[0071] 根据本领域已知的和本文所述的方法确定的“抑制”一种或多种这些IL-17功能特性(例如,生物化学、免疫化学、细胞、生理学或其他生物学活性等)的抗体将被理解为,相对于不存在抗体时(或当存在不相关特异性的对照抗体时)观察到的特定活性,涉及特定活性在统计学上显著的降低。抑制IL-17活性的抗体影响统计学上显著的降低,例如,降低了至少约10%的测量参数,降低了至少50%、80%或90%,并且在所公开的方法和组合物的某些

实施例中,使用的IL-17抗体可抑制大于95%、98%或99%的IL-17功能活性。

[0072] 除非另有说明,根据本公开,术语“衍生物”用于定义IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗或CJM112)的例如特定序列(例如,可变结构域)的氨基酸序列变体和共价修饰(例如,聚乙二醇化、脱酰胺作用、羟基化,磷酸化,甲基化等)。“功能衍生物”包括具有与公开的IL-17抗体一样的定性的生物学活性的分子。功能衍生物包括如本文公开的IL-17抗体的片段和肽类似物。片段包含根据本公开(例如,指定序列)的多肽序列内的区域。本文公开的IL-17抗体的功能衍生物(例如,苏金单抗或CJM112的功能衍生物)优选地包含以下V_H和/或V_L结构域:所述V_H和/或V_L结构域与本文公开的IL-17抗体和其抗原结合片段的V_H和/或V_L序列具有至少约65%、75%、85%、95%、96%、97%、98%、或甚至99%总体序列同一性,并且基本上保留与人IL-17结合的能力,或例如抑制IL-17诱导的人真皮成纤维细胞的IL-6产生。

[0073] 短语“基本上相同”意指与特定参考序列相比,相关氨基酸或核苷酸序列(例如,V_H或V_L结构域)与其相同或具有非实质性差异(例如,通过保守氨基酸取代)。非实质性差异包括微小的氨基酸变化,例如在特定区域(例如,V_H或V_L结构域)的5个氨基酸的序列中的1个或2个取代。在抗体的情况下,第二抗体具有相同的特异性并且具有其至少50%的亲合力。与本文公开的序列基本相同(例如,具有至少约85%序列同一性)的序列也是本公开内容的一部分。在一些实施例中,相对于公开的序列,衍生物IL-17抗体(例如,苏金单抗或CJM112的衍生物,例如苏金单抗或CJM112生物类似抗体)的序列同一性可以是约90%或更高,例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高。

[0074] 关于天然多肽及其功能衍生物的“同一性”在本文中定义为:在比对序列并且引入空位(如果需要的话)以实现最大同一性百分比之后,并且不考虑任何保守取代作为序列同一性的一部分,候选序列中氨基酸残基与相应天然多肽的残基相同的百分比。N-末端或C-末端延伸与插入均不应解释为降低同一性。用于比对的方法及计算机程序是熟知的。百分比同一性可通过标准比对算法来确定,例如Altschul等人描述的基本局部比对搜索工具(BLAST)((1990) J. Mol. Biol. [分子生物学杂志], 215:403-410); Needleman等人的算法((1970) J. Mol. Biol. [分子生物学杂志], 48:444-453); 或Meyers等人的算法((1988) Comput. Appl. Biosci. [生物科学中的计算机应用], 4:11-17)。一组参数可以是具有空位罚分12、空位延伸罚分4、以及移码空位罚分5的Blosum 62评分矩阵。也可使用已经整合到ALIGN程序(版本2.0)中的E. Meyers和W. Miller((1989) CABIOS, 4:11-17)的算法,使用PAM120权重残基表、空位长度罚分12和空位罚分4确定两个氨基酸或核苷酸序列之间的百分比同一性。

[0075] 如本文所用,“预测”表示本文所述的方法提供信息以使医疗保健提供者能够确定患有哮喘(例如中度至重度哮喘)的个体应答或将更有利地应答IL-17结合分子的治疗的可能性。它并不是指以100%准确度预测响应的能力。相反,技术人员将理解它指的是增加的概率。

[0076] 如本文所用,“可能性”和“很可能”是对事件可能发生的可能性的测量。它可以与“概率”互换使用。可能性是指大于推测但小于确定性的概率。因此,如果使用常识、训练或经验的合理的理性自然人得出结论认为鉴于当前情形事件是可能的,则事件是可能的。在一些实施例中,一旦确定了可能性,可以采用IL-17结合分子治疗患者(或继续治疗,或者进

行剂量修改的治疗),或者可以不采用IL-17结合分子治疗患者(或中断治疗,或者进行剂量修改的治疗)。

[0077] 短语“增加的可能性”是指事件发生的概率增加。例如,本文中的一些方法允许预测患者是否将显示出应答IL-17结合分子治疗的增加的可能性或与具有IgE总血清浓度为150IU/mL或更高的哮喘患者相比更好地应答IL-17结合分子治疗的增加的可能性。

[0078] “一个或多个氨基酸”是指例如所有天然存在的L- α -氨基酸且包括D-氨基酸。短语“氨基酸序列变体”是指与根据本公开的序列相比在其氨基酸序列中具有一些差异的分子。根据本公开抗体的氨基酸序列变体,例如特定序列的变体仍然具有与人IL-17结合的能力或例如抑制IL-17诱导的人真皮成纤维细胞的IL-6产生的能力。氨基酸序列变体包括取代性变体(去除至少一个氨基酸残基且在根据本公开的多肽中的相同位置插入不同氨基酸的那些变体)、插入性变体(紧邻根据本公开的多肽中的特定位置处的氨基酸插入一个或多个氨基酸的那些变体)以及缺失性变体(在根据本公开的多肽中去除一个或多个氨基酸的那些变体)。

[0079] 术语“药学上可接受的”意指不干扰一种或多种活性成分的生物活性的有效性的无毒性材料。

[0080] 关于化合物(例如,IL-17结合分子或另一种试剂)的术语“施用”用于指通过任何途径将所述化合物递送至患者。

[0081] 如本文所用,“治疗有效量”是指IL-17拮抗剂(例如,IL-17结合分子(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112)或IL-17受体结合分子(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段))的量,在以单剂量或多剂量向患者(例如,人)施用时,有效地治疗、预防、防止障碍或复发的障碍的发作,治愈、延迟、减少障碍或复发的障碍的严重性,减轻障碍或复发的障碍的至少一种症状,或延长患者的存活使其超过在没有这样的治疗下所预期的存活期。当应用于单独施用的单独活性成分(例如,IL-17拮抗剂,例如苏金单抗或CJM112)时,所述术语仅指所述成分。当应用于组合时,所述术语是指产生治疗作用的活性成分(无论连续还是同时组合施用)的组合量。

[0082] 术语“治疗(treatment或treat)”在本文中被定义为根据本公开的IL-17抗体,例如,苏金单抗或艾克司单抗(ixekizumab)或含有所述抗IL-17抗体的药物组合物向受试者或向来自受试者的分离的组织或细胞系的应用或施用,其中所述受试者患有特定的疾病(例如,银屑病),与疾病相关的症状(例如,银屑病),或疾病发展的倾向(例如,银屑病),其中的目的是治愈(如果适用)疾病,延迟疾病的发作,降低严重性,减缓、改善疾病的一种或多种症状,改善疾病,减少或改进任何与所述疾病相关的症状或疾病发展的倾向。术语“治疗(treatment或treat)”包括治疗被怀疑患有所述疾病的患者以及患病或已被诊断患有所述疾病或医学病症的患者并且包括抑制临床复发。如本文所用,关于患者的“选择(selecting)”和“被选(selected)”用于意指基于(由于)具有预定标准的特定患者,特定患者是从更大的患者组中特别选择的。类似地,“选择性治疗”是指向患有特定疾病的患者提供治疗,其中所述患者是基于具有预定标准的特定患者从较大的患者组中特别选择的。类似地,“选择性施用”是指向患者施用药物,所述患者是基于(由于)具有预定标准的特定患者向从较大的患者组中特别选择的。通过选择、选择性治疗和选择性施用,意味着基于患者的个人病史(例如,先前的治疗干预,例如,先前用生物制剂治疗),生物学特征(例如,特定

的遗传标记),和/或表现(例如,不满足特定的诊断标准)向患者递送个性化治疗,而不是仅仅基于患者在较大组中的成员资格而递送标准治疗方案。参考如本文所使用的治疗方法,选择不是指对具有特定标准的患者的偶然治疗,而是指基于具有特定标准的患者对患者进行治疗的有意选择。因此,选择性治疗/给药不同于标准治疗/给药,标准治疗/给药向具有特定疾病的所有患者递送特定药物,而不管这些患者的个人病史、疾病表现和/或生物学特征。

[0083] 如本文所用,短语“哮喘”是指呼吸道的常见且可能是严重的慢性疾病,其特征存在于气道炎症和收缩导致诸如喘息、呼吸短促、胸部紧迫感和咳嗽的症状,其随着时间的推移而在其发生、频率、强度和对治疗的应答方面发生变化。

[0084] 术语“中度至重度哮喘”是指疾病固有强度的严重性。全球哮喘防治倡议于2015年发布了《全球哮喘管理和预防策略》,其中对此进行了详细描述。在此,如果患者需要在步骤4中推荐的治疗,并且需要在基于控制的哮喘管理周期中更高的治疗水平,则定义所述患者患有中度至重度哮喘(《全球哮喘管理和预防策略》,GINA报告2015,第31页)。

[0085] 从控制症状和发作所需的治疗水平回顾性评估哮喘的严重程度。一旦对患者进行了几个月的控制治疗,就可以进行评估,并且在适当的情况下,尝试减少治疗步骤以找到患者的最低治疗有效水平。哮喘的严重程度不是静态特征,可能会在数月或数年后发生变化。

[0086] 当患者接受常规控制治疗数月后,即可评估哮喘的严重程度。轻度哮喘是指通过步骤1或步骤2治疗(框3-5,第31页)可以很好地控制的哮喘,即仅用如所需的缓解药物,或者采用低强度控制治疗(例如低剂量ICS、白三烯受体拮抗剂或色酮)。中度哮喘是指通过步骤3治疗可很好控制的哮喘,例如低剂量ICS/LABA。严重哮喘是指需要进行步骤4或步骤5治疗的哮喘(框3-5,第31页),例如高剂量ICS/LABA,以防止其变得不受控制,或者尽管进行了这种治疗仍保持不受控制的哮喘。尽管由于不充分或不合适的治疗,或者长期存在依从性问题或并存病(例如慢性鼻窦炎或肥胖)而难以控制的许多哮喘患者可能难以治疗,但欧洲呼吸学会/美国胸科学会重症哮喘特别工作组(European Respiratory Society/American Thoracic Society Task Force on Severe Asthma)认为,对于患有难治性哮喘的患者和对并存病的治疗的应答不完全的患者,应保留重度哮喘的定义。

[0087] “哮喘剂”是指可用于治疗哮喘的任何化合物。

[0088] “FEV”是指用力呼气量,“FEV1”是指从完全吸气位置开始的用力呼气的第一秒内呼出空气的最大量,以在体温下和用水蒸气饱和的环境压力下的升数表示,根据Miller MR等人(2005)Standardisation of spirometry.[肺活量测定的标准化]Eur.Respir.J.[欧洲呼吸杂志]26:319-338测量。

[0089] IL-17拮抗剂

[0090] 各种公开的过程、试剂盒、用途和方法利用IL-17拮抗剂。IL-17拮抗剂包括能够阻断、减少和/或抑制IL-17信号、活性和/或转导的小分子和生物分子。IL-17拮抗剂的实例包括例如IL-17结合分子(例如可溶性IL-17受体、IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112)和IL-17受体结合分子(例如IL-17受体抗体或其抗原结合片段)。在一些实施例中,所述IL-17拮抗剂是IL-17结合分子,优选IL-17抗体或其抗原结合片段。如本文所使用的方法、用途、试剂盒等的抗体或其抗原结合片段的恒定区结构域优选包含合适的人恒定

区结构域,例如如“Sequences of Proteins of Immunological Interest”[免疫学目的蛋白质序列],Kabat EA等人,美国卫生及公共服务部,公共卫生署,美国国立卫生研究院中所述。

[0091] 在所公开的方法中使用的特别优选的IL-17抗体或其抗原结合片段是人抗体,尤其是如W0 2006/013107的实例1和2中所述的苏金单抗和如美国专利号9,193,788中所述的CJM112,两者均通过引用全文结合到本文中。苏金单抗和CJM112是IgG₁/κ同种型的重组高亲和力、完全人单克隆抗人白介素-17A (IL-17A、IL-17) 抗体。苏金单抗对IL-17具有高亲和力,即约100-200pM (例如,约200pM) 的K_D,约0.4nM的IC₅₀ (对于体外中和约0.67nM人IL-17A的生物学活性),并且半衰期约为4周。CJM112对人IL-17A具有非常高的亲和力,即约1-10pM (例如约6pM),并且体内半衰期为约2-4周,例如约3周。

[0092] 1. 苏金单抗

[0093] 对于每个苏金单抗单克隆抗体的高变区的参考氨基酸序列,基于Kabat定义并通过X射线分析,且使用Chothia和同事们的的方法所确定,提供在以下表1中。

[0094] 表1. 苏金单抗的高变区的氨基酸序列标识符。编码苏金单抗的VL的DNA列出在SEQ ID NO:9中。编码苏金单抗的VH的DNA列出在SEQ ID NO:7中。

[0095]

苏金单抗轻链		
CDR1'	卡巴特	SEQ ID NO: 4

[0096]

	乔西亚	SEQ ID NO: 4
CDR2'	卡巴特	SEQ ID NO: 5
	乔西亚	SEQ ID NO: 5
CDR2'	卡巴特	SEQ ID NO: 6
	乔西亚	SEQ ID NO: 6
VL		SEQ ID NO: 10
轻链		SEQ ID NO: 14
苏金单抗重链		
CDR1	卡巴特	SEQ ID NO: 1
CDR1-x	乔西亚	SEQ ID NO: 11
CDR2	卡巴特	SEQ ID NO: 2
CDR2-x	乔西亚	SEQ ID NO: 12
CDR3	卡巴特	SEQ ID NO: 3
CDR3-x	乔西亚	SEQ ID NO: 13
VH		SEQ ID NO: 8
重链		SEQ ID NO: 15

[0097] 在一个实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段包含至少一个含有高变区CDR1、CDR2和CDR3的免疫球蛋白重链可变结构域(V_H),所述CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:1,所述CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:2,并且所述CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:3。在一个实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段包含至少一个含有高变区CDR1'、CDR2'和CDR3'的免疫球蛋白轻链可变结构域(V_L),所述CDR1'具有氨基酸序列SEQ ID NO:4,所述CDR2'具有氨基酸序列SEQ ID NO:5并且所述CDR3'具有氨基酸序列SEQ ID NO:6。在一个实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段包含至少一个含有高变区CDR1-x、CDR2-x和CDR3-x的免疫球蛋白重链可变结构域(V_H),所述CDR1-x具有氨基酸序列SEQ ID NO:11,所述CDR2-x具有氨基酸序列SEQ ID NO:12,并且所述CDR3-x具有氨基酸序列SEQ ID NO:13。

[0098] 在一个实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段包含至少一个免疫球蛋白V_H结构域和至少一个免疫球蛋白V_L结构域,其中:a)所述免疫球蛋白V_H结构域包含(例如依次):i)高变区CDR1、CDR2和CDR3,所述CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:1,所述CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:2,并且所述CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:3;或ii)高变区CDR1-x、CDR2-x和CDR3-x,所述CDR1-x具有氨基酸序列SEQ ID NO:11,所述CDR2-x具有氨基酸序列SEQ ID NO:12,并且所述CDR3-x具有氨基酸序列SEQ ID NO:13;并且b)免疫球蛋白V_L结构域包含(例如,依次)高变区CDR1'、CDR2'和CDR3',所述CDR1'具有氨基酸序列SEQ ID NO:4,

所述CDR2' 具有氨基酸序列SEQ ID NO:5,并且所述CDR3' 具有氨基酸序列SEQ ID NO:6。

[0099] 在一个实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段包括:a)包含SEQ ID NO:8中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白重链可变结构域(V_H);b)包含SEQ ID NO:10中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链可变结构域(V_L);c)包含SEQ ID NO:8中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白V_H结构域和包含SEQ ID NO:10中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白V_L结构域;d)包含SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3中所列出的高变区的免疫球蛋白V_H结构域;e)包含SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6中所列出的高变区的免疫球蛋白V_L结构域;f)包含SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13中所列出的高变区的免疫球蛋白V_H结构域;g)包含SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3中所列出的高变区的免疫球蛋白V_H结构域以及包含SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6中所列出的高变区的免疫球蛋白V_L结构域;或h)包含SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13中所列出的高变区的免疫球蛋白V_H结构域以及包含SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6中所列出的高变区的免疫球蛋白V_L结构域。

[0100] 在一些实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段(例如,苏金单抗)包含SEQ ID NO:10的三个CDR。在其他实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:8的三个CDR。在其他实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:10的三个CDR和SEQ ID NO:8的三个CDR。可以在表1中发现SEQ ID NO:8和SEQ ID NO:10的多个CDR。可以在SEQ ID NO:6中看到轻链(CysL97)中的游离半胱氨酸。

[0101] 在一些实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:14的轻链。在其他实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:15的重链。在其他实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:14的轻链和SEQ ID NO:15的重链结构域。在一些实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:14的三个CDR。在其他实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:15的三个CDR。在其他实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:14的三个CDR和SEQ ID NO:15的三个CDR。可以在表1中发现SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:15的多个CDR。

[0102] 高变区可以与任何类型的框架区相关联,但优选是人源的。适合的框架区描述于Kabat E.A.等人,同上中。优选的重链框架是人重链框架,例如苏金单抗抗体的框架。所述框架依次由例如FR1(SEQ ID NO:8的氨基酸1至30)、FR2(SEQ ID NO:8的氨基酸36至49)、FR3(SEQ ID NO:8的氨基酸67至98)和FR4(SEQ ID NO:8的氨基酸117至127)区组成。考虑到由X射线分析确定的苏金单抗的高变区,另一个优选的重链框架依次由FR1-x(SEQ ID NO:8的氨基酸1至25)、FR2-x(SEQ ID NO:8的氨基酸36至49)、FR3-x(SEQ ID NO:8的氨基酸61至95)和FR4(SEQ ID NO:8的氨基酸119至127)区组成。以类似的方式,轻链框架依次由FR1'(SEQ ID NO:10的氨基酸1至23)、FR2'(SEQ ID NO:10的氨基酸36至50)、FR3'(SEQ ID NO:10的氨基酸58至89)和FR4'(SEQ ID NO:10的氨基酸99至109)区组成。

[0103] 在一个实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段(例如,苏金单抗)选自人IL-17抗体,所述抗体至少包含:a)免疫球蛋白重链或其片段,所述免疫球蛋白重链或其片段包含可变结构域以及人重链的恒定部分或其片段,所述可变结构域依次包含高变区CDR1、CDR2和CDR3;所述CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:1,所述CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:2,并且所述CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:3;和b)免疫球蛋白轻链或其片段,所述免疫球

蛋白轻链或其片段包含可变结构域以及人轻链的恒定部分或其片段,所述可变结构域依次包含高变区CDR1'、CDR2' 和CDR3',所述CDR1' 具有氨基酸序列SEQ ID NO:4,所述CDR2' 具有氨基酸序列SEQ ID NO:5,并且所述CDR3' 具有氨基酸序列SEQ ID NO:6。

[0104] 在一个实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段选自包含抗原结合位点的单链抗体或其抗原结合片段,所述抗原结合位点包含:a)依次包含高变区CDR1、CDR2和CDR3的第一结构域,所述CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:1,所述CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:2,并且所述CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:3;和b)依次包含高变区CDR1'、CDR2' 和CDR3'的第二结构域,所述CDR1' 具有氨基酸序列SEQ ID NO:4,所述CDR2' 具有氨基酸序列SEQ ID NO:5,并且所述CDR3' 具有氨基酸序列SEQ ID NO:6;和c)肽接头,其与第一结构域的N-末端和第二结构域的C-末端结合或与第一结构域的C-末端和第二结构域的N-末端结合。

[0105] 可替代地,如在所公开的方法中使用的IL-17抗体或其抗原结合片段可以包括通过序列在本文列出的IL-17抗体的衍生物(例如,苏金单抗或CJM112的聚乙二醇化变体)。可替代地,在所公开的方法中使用的IL-17抗体或其抗原结合片段的V_H或V_L结构域可以具有与在SEQ ID NO:8和10中列出的V_H或V_L结构域基本上相同的V_H或V_L结构域。本文公开的人IL-17抗体可包含与SEQ ID NO:15所示的重链基本相同的重链和/或与SEQ ID NO:14所示的轻链基本相同的轻链。本文公开的人IL-17抗体可包含:含有SEQ ID NO:15的重链和含有SEQ ID NO:14的轻链。本文公开的人IL-17抗体可以包含:a)一条重链,其包含具有与SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列基本相同的氨基酸序列的可变结构域和人重链的恒定部分;和b)一条轻链,其包含具有与SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列基本相同的氨基酸序列的可变结构域和人轻链的恒定部分。

[0106] 可替代地,在所公开的方法中使用的IL-17抗体或其抗原结合片段可以是本文列出的参考IL-17抗体的氨基酸序列变体(只要含有CysL97)。本公开还包括IL-17抗体或其抗原结合片段(例如,苏金单抗),其中苏金单抗(但不是CysL97)的V_H或V_L结构域的一个或多个氨基酸残基中典型地仅几个(例如,1-10个)发生了改变;例如通过突变,例如对应DNA序列的定点诱变。在所有这样的衍生物和变体的情况中,在IL-17抗体或其抗原结合片段的约50nM或更低、约20nM或更低、约10nM或更低、约5nM或更低、约2nM或更低、或更优选地约1nM或更低的浓度下,所述IL-17抗体或其抗原结合片段能够将约1nM(=30ng/ml)人IL-17的活性抑制50%,如WO 2006/013107的实例1中描述针对人真皮成纤维细胞中由hu-IL-17诱导的IL-6产生测量所述抑制活性。

[0107] 在一些实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)与成熟人IL-17的表位结合,所述表位包括Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129。在一些实施例中,所述IL-17抗体(例如苏金单抗)与成熟人IL-17的表位结合,所述表位包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80。在一些实施例中,所述IL-17抗体(例如苏金单抗)与具有两条成熟人IL-17链的IL-17同源二聚体的表位结合,所述表位包括在一条链上的Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129和在另一条链上的Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80。用于定义这些表位的残基编号方案基于是成熟蛋白(即,缺少23个氨基酸的N端信号肽且以甘氨酸开始的IL-17A)的第一个氨基酸的残基。不成熟的IL-17A的序列列出在Swiss-Prot条目Q16552中。在一些实施例中,所述IL-17抗体具有KD为约100pM至200pM。在一些实施例中,所述IL-17抗体

对于约0.67nM人IL-17A的生物学活性的体外中和具有的IC₅₀为约0.4nM。在一些实施例中，皮下注射(SC)施用IL-17抗体的绝对生物利用度具有约60%至约80%的范围，例如约76%。在一些实施例中，所述IL-17抗体(如苏金单抗)具有的消除半衰期为约3-5周，例如约4周(例如，约23至约35天、约23至约30天，例如约30天)。在一些实施例中，所述IL-17抗体(如苏金单抗)具有的T_{max}为约7-8天。

[0108] 2.CJM112

[0109] 为便于参考，下表2中提供了基于Kabat定义和Chothia定义的CJM112单克隆抗体高变区的、以及V_L和V_H结构域以及完整的重链和轻链的氨基酸序列。

[0110] 表2.CJM112的高变区(CDR)、可变结构域(VH和VL)和全链的氨基酸序列。编码CJM112的VL的DNA列出在SEQ ID NO:36中。编码CJM112的VH的DNA列出在SEQ ID NO:34中。

[0111]	CJM112 轻链		
	CDR1	卡巴特	SEQ ID NO: 16
		乔西亚	SEQ ID NO: 17
	CDR2	卡巴特	SEQ ID NO: 18
		乔西亚	SEQ ID NO: 19
	CDR3	卡巴特	SEQ ID NO: 20
		乔西亚	SEQ ID NO: 21
	VL		SEQ ID NO: 22
	轻链		SEQ ID NO: 23
	CJM112 重链		
[0112]	CDR1	卡巴特	SEQ ID NO: 24
		乔西亚	SEQ ID NO: 25
	CDR2	卡巴特	SEQ ID NO: 26
		乔西亚	SEQ ID NO: 27
	CDR3	卡巴特	SEQ ID NO: 28
		乔西亚	SEQ ID NO: 29
	VH		SEQ ID NO: 30
	重链		SEQ ID NO: 31

[0113] 在一个实施例中，所述IL-17抗体或其抗原结合片段包含至少一个含有高变区CDR1、CDR2和CDR3的免疫球蛋白重链可变结构域(V_H)，所述CDR1具有氨基酸序列SEQ ID

NO:24,所述CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:26,并且所述CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:28。在一个实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段包含至少一个含有高变区CDR1、CDR2和CDR3的免疫球蛋白重链可变结构域(V_H),所述CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:25,所述CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:27,并且所述CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:29。

[0114] 在一个实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段包含至少一个含有高变区CDR1、CDR2和CDR3的免疫球蛋白轻链可变结构域(V_L),所述CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:16,所述CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:18,并且所述CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:20。在一个实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段包含至少一个含有高变区CDR1、CDR2和CDR3的免疫球蛋白轻链可变结构域(V_L),所述CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:17,所述CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:19并且所述CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:21。

[0115] 在一个实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段包含至少一个免疫球蛋白V_H结构域和至少一个免疫球蛋白V_L结构域,其中:a)所述免疫球蛋白V_H结构域包含(例如依次中):i)高变区CDR1、CDR2和CDR3,所述CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:24,所述CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:26,并且所述CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:28;或ii)高变区CDR1、CDR2和CDR3,所述CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:25,所述CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:27,并且所述CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:29;以及b)所述免疫球蛋白V_L结构域包含(例如依次中):i)高变区CDR1、CDR2和CDR3,所述CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:16,所述CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:18,并且所述CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:20或ii)高变区CDR1、CDR2和CDR3,所述CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:17,所述CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:19,并且所述CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:21。

[0116] 在一个实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段包括:a)包含SEQ ID NO:30中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白重链可变结构域(V_H);b)包含SEQ ID NO:22中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链可变结构域(V_L);c)包含SEQ ID NO:30中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白V_H结构域和包含SEQ ID NO:22中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白V_L结构域;d)包含SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26和SEQ ID NO:28中所列出的高变区的免疫球蛋白V_H结构域;e)包含SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:20中所列出的高变区的免疫球蛋白V_L结构域;f)包含SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27和SEQ ID NO:29中所列出的高变区的免疫球蛋白V_H结构域;g)包含SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:21中所列出的高变区的免疫球蛋白V_L结构域;h)包含SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26和SEQ ID NO:28中所列出的高变区的免疫球蛋白V_H结构域以及包含SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:20中所列出的高变区的免疫球蛋白V_L结构域;i)包含SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27和SEQ ID NO:29中所列出的高变区的免疫球蛋白V_H结构域以及包含SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:21中所列出的高变区的免疫球蛋白V_L结构域;j)包含SEQ ID NO:23的轻链;k)包含SEQ ID NO:31的重链;或l)包含SEQ ID NO:23的轻链和包含SEQ ID NO:31的重链。

[0117] 在一些实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段(例如,CJM112)包含SEQ ID NO:22的三个CDR。在其他实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:30的三个CDR。在其他实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:22的三个CDR和SEQ ID NO:30的三个CDR。在一些实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:23的三个CDR。在其他实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:31的三个CDR。在其他

实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:23的三个CDR和SEQ ID NO:31的三个CDR。

[0118] 在一个实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段(例如,CJM112)选自人IL-17抗体,所述人IL-17抗体至少包含:a)免疫球蛋白重链或其片段,所述免疫球蛋白重链或其片段包含可变结构域以及人重链的恒定部分或其片段,所述可变结构域依次包含高变区CDR1、CDR2和CDR3;所述CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:24,所述CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:26,并且所述CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:28;和b)免疫球蛋白轻链或其片段,所述免疫球蛋白轻链或其片段包含可变结构域以及人轻链的恒定部分或其片段,所述可变结构域依次包含高变区CDR1、CDR2和CDR3,所述CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:16,所述CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:18,并且所述CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:20。

[0119] 在一个实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段(例如,CJM112)选自人IL-17抗体,所述人IL-17抗体至少包含:a)免疫球蛋白重链或其片段,所述免疫球蛋白重链或其片段包含可变结构域以及人重链的恒定部分或其片段,所述可变结构域依次包含高变区CDR1、CDR2和CDR3;所述CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:25,所述CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:27,并且所述CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:29;和b)免疫球蛋白轻链或其片段,所述免疫球蛋白轻链或其片段包含可变结构域以及人轻链的恒定部分或其片段,所述可变结构域依次包含高变区CDR1、CDR2和CDR3,所述CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:17,所述CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:19,并且所述CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:21。

[0120] 在一个实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段选自包含抗原结合位点的单链抗体或其抗原结合片段,所述抗原结合位点包含:a)依次包含高变区CDR1、CDR2和CDR3的第一结构域,所述CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:24,所述CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:26,并且所述CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:28;和b)依次包含高变区CDR1、CDR2和CDR3的第二结构域,所述CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:16,所述CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:18,并且所述CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:20;和c)肽接头,其与第一结构域的N-末端和第二结构域的C-末端结合或与第一结构域的C-末端和第二结构域的N-末端结合。

[0121] 在一个实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段(例如,CJM112)选自包含抗原结合位点的单链抗体或其抗原结合片段,所述抗原结合位点包含:a)依次包含高变区CDR1、CDR2和CDR3的第一结构域,所述CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:25,所述CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:27,并且所述CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:29;和b)依次包含高变区CDR1、CDR2和CDR3的第二结构域,所述CDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:17,所述CDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:19,并且所述CDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:21;和c)肽接头,其与第一结构域的N-末端和第二结构域的C-末端结合或与第一结构域的C-末端和第二结构域的N-末端结合。

[0122] 在所公开的方法中使用的IL-17抗体或其抗原结合片段的V_H或V_L结构域可以具有与在SEQ ID NO:22和30中列出的V_H或V_L结构域基本上相同的V_H和/或V_L结构域。本文公开的人IL-17抗体可包含与SEQ ID NO:31所示的重链基本相同的重链和/或与SEQ ID NO:23所示的轻链基本相同的轻链。本文公开的人IL-17抗体可包含:含有SEQ ID NO:31的重链和含有SEQ ID NO:23的轻链。本文公开的人IL-17抗体可以包含:a)一条重链,其包含具有与SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列基本相同的氨基酸序列的可变结构域和人重链的恒定部分;

和b) 一条轻链,其包含具有与SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列基本相同的氨基酸序列的可变结构域和人轻链的恒定部分。

[0123] 在所公开的用途、方法和试剂盒的一些实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段结合IL-17的残基Arg 55和Trp 67之间的表位,例如,包含Arg 55、Glu 57、和Trp 67的表位。在公开的用途、方法和试剂盒的一些实施例中所述IL-17抗体或其抗原结合片段结合包含如下的表位:Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、和Arg 101;Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、和Val 65;Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、Val 65、Val 22*、Leu 26、Asp 58、Glu 60、Pro 63、Pro 107、Phe 110、和Lys 114*,其中标有(*)的氨基酸表示由同型二聚体IL-17A的第二个IL-17亚基贡献的残基。用于定义这些表位的残基编号方案基于成熟蛋白(即,缺少23个氨基酸的N端信号肽且以甘氨酸开始的IL-17A)的第一个氨基酸的残基。不成熟的IL-17A的序列列出在Swiss-Prot条目Q16552中。

[0124] 在一些实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段对于人IL-17具有的K_D为约1-10pM(例如约6pM)。在一些实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段的体内半衰期为约2-4周,例如约3周。

[0125] 用于公开的方法、试剂盒和方案的其他优选的IL-17拮抗剂(例如抗体)是以下列出的那些:美国专利号:8,057,794;7,767,206;8,003,099;8,110,191;和7,838,638以及美国公开专利申请号:20120034656和20110027290,将其通过引用以其整体并入本文。

[0126] IL-17拮抗剂用于哮喘的治疗方法和用途

[0127] 公开的IL-17拮抗剂,例如IL-17结合分子(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112)或IL-17受体结合分子(例如,IL-17受体抗体或其抗原结合片段)可以在体外、离体使用,或掺入药物组合物中并在体内施用来治疗哮喘(例如,中度至重度哮喘)(例如,患有哮喘的人类患者)。

[0128] 当与药学上可接受的载体组合使用时,IL-17拮抗剂,例如IL-17结合分子(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112)或IL-17受体结合分子(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段)可以用作药物组合物。除IL-17拮抗剂外,这种组合物还可以包含载体、各种稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、稳定剂、增溶剂和本领域熟知的其他物质。运载体的特征将取决于施用途。在所公开的方法中使用的药物组合物还可以含有用于治疗特定靶向障碍的另外的治疗剂。例如,药物组合物还可以包含抗炎剂。这样的另外的因子和/或药剂可以包括在药物组合物中与IL-17结合分子一起来产生协同效应或使由IL-17拮抗剂,例如IL-17结合分子(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112)或IL-17受体结合分子(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段)引起的副作用最小化。

[0129] 用于所公开方法的药物组合物可以按常规方式制备。在一个实施例中,所述药物组合物以冻干形式提供。为立即施用,将其溶解于合适的水性载体中,例如无菌注射用水或无菌缓冲生理盐水。如果认为需要通过输注而不是单次快速静脉注射来构成更大体积的溶液用于施用,则在配制时将人血清白蛋白或患者自身的肝素化血液掺入盐水中可能是有利的。过量的这种生理惰性蛋白质的存在防止了通过吸附到容器壁和输注溶液使用的管道上而损失抗体。如果使用白蛋白,适合的浓度是按重量计盐水溶液的从0.5%至4.5%。其他配制品包含液体或冻干的配制品。

[0130] 抗体,例如IL-17的抗体,通常以水性形式配制成用于肠胃外施用,或者配制成冻干物,用于在施用前用合适的稀释剂复水。在所公开的方法和用途的一些实施例中,所述IL-17拮抗剂,例如IL-17抗体,例如苏金单抗或CJM112,被配制成冻干物。合适的冻干制品可以在小的液体体积(例如,2ml或更少)中复水以允许皮下施用,并且可以提供具有低水平抗体聚集的溶液。现在抗体作为药物的活性成分被广泛使用,包括产品HERCEPTIN™(曲妥珠单抗)、RITUXAN™(利妥昔单抗)、SYNAGIS™(帕利珠单抗)等。用于将抗体纯化为药物级抗体的技术是本领域熟知的。当通过静脉内、经皮或皮下注射施用治疗有效量的IL-17拮抗剂,例如IL-17结合分子(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112)或IL-17受体结合分子(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段)时,所述IL-17拮抗剂将处于无热原,肠胃外可接受的溶液形式。除IL-17拮抗剂外,用于静脉内,经皮或皮下注射的药物组合可含有等渗媒介物,例如氯化钠、林格氏溶液、右旋糖、右旋糖和氯化钠、乳酸林格氏溶液或在本领域中已知的其他媒介物。

[0131] 适当的剂量将根据以下而变化:例如,有待使用的特定的IL-17拮抗剂,例如IL-17结合分子(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112)或IL-17受体结合分子(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段);宿主;给药方式和所治疗病症的性质和严重性以及患者先前已经经历的治疗的性质。最终,主治医疗保健提供者将决定用于治疗每个单独患者的IL-17拮抗剂的量。在一些实施例中,主治医疗保健提供者可以施用低剂量的IL-17拮抗剂并观察患者的应答。在其他实施例中,施用患者的IL-17拮抗剂的初始剂量高,然后滴定下降直至出现复发迹象。可以施用更大剂量的IL-17拮抗剂,直到获得患者的最佳治疗效果,并且通常不进一步增加剂量。

[0132] 在实施本公开的一些治疗方法或用途时,向患者,例如哺乳动物(例如,人)施用治疗有效量的IL-17拮抗剂,例如IL-17结合分子(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112)或IL-17受体结合分子(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段)。虽然应理解所公开的方法提供了使用IL-17拮抗剂(例如,苏金单抗或CJM112)治疗哮喘患者,但这并不排除如果患者有待最终用IL-17拮抗剂治疗,这种IL-17拮抗剂疗法必然是单一疗法。实际上,如果选择患者用IL-17拮抗剂治疗,则可以根据本公开的方法单独施用或与其他药剂和疗法组合施用IL-17拮抗剂(例如苏金单抗或CJM112)用于治疗哮喘患者,例如与至少一种另外的哮喘药剂或哮喘治疗组合,例如长效β激动剂(LABA)和长效抗毒蕈碱剂(LAMA)、中至高剂量吸入糖皮质激素、以及白三烯受体拮抗剂。

[0133] 当与一种或多种另外的哮喘药剂共同施用时,IL-17拮抗剂可以与其他药剂同时施用,或顺序施用。如果顺序使用,主治医师将决定将IL-17拮抗剂与其他药剂组合施用的适当顺序和用于共同递送的适当剂量。IL-17拮抗剂,例如IL-17结合分子(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112)或IL-17受体结合分子(例如,IL-17受体抗体或其抗原结合片段)被便利地按胃肠外,例如静脉内(例如,在肘前或其他外周静脉内)、肌肉内,或皮下施用。使用本公开的药物组合物的静脉内(IV)治疗的持续时间将根据所治疗疾病的严重性和每个单独患者的病症和个人应答而变化。还考虑使用本公开的药物组合物的皮下注射(SC)治疗。医疗保健提供者将使用本公开的药物组合物来决定IV或SC治疗的适当持续时间和治疗的施用时间。

[0134] IL-17拮抗剂,例如IL-17结合分子(例如IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金

单抗或CJM112)或IL-17受体结合分子(例如IL-17受体抗体或其抗原结合片段)可作为负荷方案(一种旨在将药物快速递送至靶组织的初始方案-通常使用的剂量要比维持治疗使用的剂量的频率高,但有时使用的剂量也要比维持治疗使用的剂量高)的一部分施用给哮喘患者。例如,负荷方案可以采用约75mg-约600mg(例如,约75mg、约150mg、约300mg、约450mg、约600mg)的IL-17抗体(例如,CJM112、苏金单抗)在第0、1、2、3和4周中每周一次的SC剂量。此后,采用维持方案,每月一次向患者施用约75mg-约600mg(例如,约75mg、约150mg、约300mg、约450mg、约600mg)的IL-17抗体。结果,在第0、1、2、3、4、8、12、16、20周等期间向患者SC给予约75mg-约600mg(例如,约75mg、约150mg、约300mg、约450mg、约600mg)的IL-17拮抗剂(例如苏金单抗或CJM112)。维持剂量的频率可能低于每月一次,例如每隔一个月一次、每季度一次、每两年一次等等,通常会伴随较高剂量的药物,例如450mg、600mg等。

[0135] 可替代地,可以将IL-17拮抗剂,例如IL-17结合分子(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112)或IL-17受体结合分子(例如,IL-17受体抗体或其抗原结合片段)在无负荷方案的情况下施用给哮喘患者,例如可以将所述拮抗剂按约75mg至约600mg(例如,约75mg、约150mg、约300mg、约450mg、约600mg)每4周一次(每月一次)SC施用给患者。以此方式,在第0、4、8、12、16、20周等期间向患者SC给予约75mg-约600mg(例如,约75mg、约150mg、约300mg、约450mg、约600mg)的IL-17拮抗剂(例如苏金单抗或CJM112)。给药的频率可能低于每月一次,例如每隔一个月一次、每季度一次、每两年一次等等,通常会伴随较高剂量的药物,例如450mg、600mg等。在一个优选的实施例中,所述IL-17拮抗剂是CJM112,其在无负荷方案的情况下施用;优选地,每4周一次(每月一次)以约75mg-约600mg(例如,约75mg、约150mg、约300mg、约450mg、约600mg)将CJM112SC施用给患者。虽然根据患者对治疗的应答,可以采用更短和更长的疗程,但通常的疗程约为12至24周。

[0136] 可替代地,可以将IL-17拮抗剂,例如IL-17结合分子(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112)或IL-17受体结合分子(例如,IL-17受体抗体或其抗原结合片段)作为单一剂量施用给哮喘患者,例如可以将所述拮抗剂按约150mg至约600mg(例如,约150mg、约300mg、约450mg、约600mg)一次SC施用给患者。以此方式,仅一次向患者SC给予约150mg-约600mg(例如,约150mg、约300mg、约450mg、约600mg)的IL-17拮抗剂(例如苏金单抗或CJM112)。然后仅在哮喘症状复发时才再次给患者用药。

[0137] 将理解的是对于某些哮喘患者可以适合剂量增加,例如对用IL-17拮抗剂,例如IL-17结合分子(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112)或IL-17受体结合分子(例如,IL-17受体抗体或其抗原结合片段)的治疗表现出应答不足的患者。因此,SC剂量可大于SC约75mg至300mg,例如约80mg、约100mg、约125mg、约175mg、约200mg、约250mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约600mg等;类似地,IV剂量可大于约10mg/kg,例如约11mg/kg、12mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg等。还应当理解,剂量降低还可能适合于某些哮喘患者,例如对IL-17拮抗剂(例如IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金抗体或CJM112))的治疗显示不良事件或不良应答的患者。因此,IL-17拮抗剂(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112)的剂量可以低于约75mg至约300mg SC,例如约25mg、约50mg、约80mg、约100mg、约125mg、约175mg、约200mg、250mg等。在一些实施例中,如通过医师确定,所述IL-17拮抗剂,例如IL-17结合分子(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112)或IL-17受体结合分子(例如,IL-17受体抗体

或其抗原结合片段)可以按初次剂量为75mg SC递送施用给患者,并且然后如果需要将剂量增加至约150mg或300mg。在一些实施例中,如通过医师确定,所述IL-17拮抗剂,例如IL-17结合分子(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112)或IL-17受体结合分子(例如,IL-17受体抗体或其抗原结合片段)可以按初次剂量为150mg或300mg SC递送施用给患者,并且然后如果需要将剂量增加至约450mg或600mg。

[0138] 本文公开了治疗哮喘的方法,其包括向有此需要的患者施用IL-17拮抗剂。在一些实施例中,所述IL-17拮抗剂是IL-17抗体或其抗原结合片段。

[0139] 本文另外公开了治疗患有哮喘(例如中度至重度哮喘)的患者的方法,其包括向有此需要的患者施用IL-17抗体或其抗原结合片段,其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段结合至成熟IL-17的以下表位:a)在残基Arg 55和Trp 67之间;b)包含Arg 55、Glu 57、和Trp 67;c)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、和Arg 101;d)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、和Val 65;或e)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、Val 65、Val 22*、Leu 26、Asp 58、Glu 60、Pro 63、Pro 107、Phe 110、和Lys 114*,其中标有(*)的氨基酸表示由IL-17A同型二聚体的第二个IL-17亚基贡献的残基),其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段对于人IL-17具有的KD为约1-10pM(例如,约6pM),体内半衰期为约2-4周,例如,约3周。

[0140] 本文另外公开了用于治疗患有哮喘(例如中度至重度哮喘)的患者的IL-17拮抗剂(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段,例如CJM112),其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段结合至成熟IL-17的以下表位:a)在残基Arg 55和Trp 67之间;b)包含Arg 55、Glu 57、和Trp 67;c)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、和Arg 101;d)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、和Val 65;或e)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、Val 65、Val 22*、Leu 26、Asp 58、Glu 60、Pro 63、Pro 107、Phe 110、和Lys 114*,其中标有(*)的氨基酸表示由IL-17A同型二聚体的第二个IL-17亚基贡献的残基),其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段对于人IL-17具有的KD为约1-10pM(例如,约6pM),体内半衰期为约2-4周,例如,约3周。

[0141] 本文另外公开了用于制造用于治疗患有哮喘(例如中度至重度哮喘)的患者的药物的IL-17拮抗剂(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段,例如CJM112),其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段结合至成熟IL-17的以下表位:a)在残基Arg 55和Trp 67之间;b)包含Arg 55、Glu 57、和Trp 67;c)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、和Arg 101;d)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、和Val 65;或e)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、Val 65、Val 22*、Leu 26、Asp 58、Glu 60、Pro 63、Pro 107、Phe 110、和Lys 114*,其中标有(*)的氨基酸表示由IL-17A同型二聚体的第二个IL-17亚基贡献的残基),其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段对于人IL-17具有的KD为约1-10pM(例如,约6pM),体内半衰期为约2-4周,例如,约3周。

[0142] 本文另外公开了IL-17拮抗剂(例如IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112),其用于制造用于治疗患有哮喘(例如中度至重度哮喘)的患者的药物,其中基于具有IgE总血清浓度低于300、250、200、150或100IU/mL的阈值,优选低于300IU/mL,最优选低于150IU/mL的阈值,以及任选地,外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L来选择患者,其中所述药物被配制为包含容器,每个容器具有足够量的IL-17拮抗剂(例如IL-17抗体

或其抗原结合片段,例如,苏金单抗或CJM112)以允许每单位剂量至少约75mg-约600mg(例如,约75mg、约150mg、约300mg、约450mg、约600mg)、优选约75mg-约300mg的IL-17拮抗剂(例如IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112)的皮下递送,并且进一步其中IL-17抗体或其抗原结合片段结合至成熟IL-17的以下表位:a)在残基Arg 55和Trp 67之间;b)包含Arg 55、Glu 57、和Trp 67;c)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、和Arg 101;d)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、和Val 65;或e)包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、Val 65、Val 22*、Leu 26、Asp 58、Glu 60、Pro 63、Pro 107、Phe 110、和Lys 114*,其中标有(*)的氨基酸表示由IL-17A同型二聚体的第二个IL-17亚基贡献的残基),其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段对于人IL-17具有的KD为约1-10pM(例如,约6pM),体内半衰期为约2-4周,例如,约3周。

[0143] 本文公开了治疗患有哮喘(例如中度至重度哮喘)的患者的方法,所述方法包括向有此需要的患者施用IL-17抗体或其抗原结合片段,其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段与具有两条成熟IL-17蛋白质链的IL-17同源二聚体的表位结合,所述表位包括在一条链上的Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129和在另一条链上的Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80,其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段对于人IL-17具有的KD为约100pM至200pM,并且其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段具有的体内半衰期为约4周。

[0144] 此外本文公开了用于治疗患有哮喘(例如中度至重度哮喘)的患者的IL-17拮抗剂(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112),其中所述IL-17拮抗剂(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112)与具有两条成熟IL-17蛋白质链的IL-17同源二聚体的表位结合,所述表位包括在一条链上的Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129和在另一条链上的Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80,其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段对于人IL-17具有的KD为约100pM至200pM,并且其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段具有的体内半衰期为约4周。

[0145] 此外本文公开了用于在制造用于治疗患有哮喘(例如中度至重度哮喘)的患者的药物中使用的IL-17拮抗剂(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112),其中所述IL-17拮抗剂(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112)与具有两条成熟IL-17蛋白质链的IL-17同源二聚体的表位结合,所述表位包括在一条链上的Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129和在另一条链上的Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80,其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段对于人IL-17具有的KD为约100pM至200pM,并且其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段具有的体内半衰期为约4周。

[0146] 此外本文公开了IL-17拮抗剂(例如IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112),其用于制造用于治疗患有哮喘(例如中度至重度哮喘)的患者的药物,其中基于具有IgE总血清浓度低于300、250、200、150或100IU/mL的阈值,优选低于300IU/mL,最优选低于150IU/mL的阈值,以及任选地,外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L来选择患者,其中所述药物被配制为包含容器,每个容器具有足够量的IL-17拮抗剂(例如IL-17抗体或其抗原结合片段,例如,苏金单抗或CJM112)以允许每单位剂量至少约75mg至约300mg(例如,约75mg、约150mg、约300mg、约450mg、约600mg)、优选约75mg至约300mg的IL-17拮抗剂

(例如, IL-17抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗或CJM112) 的皮下递送, 并且另外其中所述IL-17拮抗剂(例如, IL-17抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗或CJM112) 与具有两条成熟IL-17蛋白质链的IL-17同源二聚体的表位结合, 所述表位包括在一条链上的Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129和在另一条链上的Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80, 其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段对于人IL-17具有的KD为约100pM至200pM, 并且其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段具有的体内半衰期为约4周。

[0147] 本文另外公开了IL-17拮抗剂(例如IL-17抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗或CJM112), 其用于制造用于选择性治疗患有哮喘(例如中度至重度哮喘) 的患者的药物, 其中基于具有IgE总血清浓度低于300、250、200、150或100IU/mL的阈值, 优选低于300IU/mL, 最优选低于150IU/mL的阈值, 以及任选地, 外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L来选择患者, 其中所述药物以某剂量配制以允许每单位剂量至少约75mg-约600mg(例如, 约75mg、约150mg、约300mg、约450mg、约600mg)、优选约75mg-约300mg的IL-17拮抗剂(例如IL-17抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗或CJM112) 的皮下递送, 并且进一步其中IL-17抗体或其抗原结合片段结合至成熟IL-17的以下表位: a) 在残基Arg 55和Trp 67之间; b) 包含Arg 55、Glu 57、和Trp 67; c) 包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、和Arg 101; d) 包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、和Val 65; 或e) 包含Arg 55、Glu 57、Trp 67、Tyr 62、Arg 101、Pro 59、Ser 64、Val 65、Val 22*、Leu 26、Asp 58、Glu 60、Pro 63、Pro 107、Phe 110, 和Lys 114*, 其中标有(*) 的氨基酸表示由IL-17A同型二聚体的第二个IL-17亚基贡献的残基), 其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段对于人IL-17具有的KD为约1-10pM(例如, 约6pM), 体内半衰期为约2-4周, 例如, 约3周。

[0148] 此外本文公开了IL-17拮抗剂(例如, IL-17抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗或CJM112), 其用于制造药物以选择性治疗患有哮喘(例如中度至重度哮喘) 的患者, 其中基于具有IgE总血清浓度低于300、250、200、150或100IU/mL的阈值, 优选低于300IU/mL, 最优选低于150IU/mL的阈值, 并且任选地外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L来选择患者, 其中所述药物以某剂量配制以允许每单位剂量至少约75mg-约300mg(例如, 约75mg、约150mg、约300mg、约450mg、约600mg)、优选约75mg-约300mg的IL-17拮抗剂(例如IL-17抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗或CJM112) 的皮下递送, 并且进一步其中IL-17拮抗剂(例如IL-17抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗或CJM112) 与具有两个成熟IL-17蛋白链的IL-17同源二聚体的表位结合, 所述表位包括在一条链上的Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129和在另一条链上的Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80, 其中IL-17抗体或其抗原结合片段对于人IL-17具有的KD为约100至200pM, 并且其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段具有的体内半衰期为约4周。

[0149] 如本文所使用的, 短语“按以允许[给药途径]递送[指定剂量]的剂量配制”用于表示给定的药物组合物可用于通过指定的给药途径(例如, SC或IV) 提供所需剂量的IL-17拮抗剂, 例如IL-17抗体, 例如苏金单抗或CJM112。作为一种实例, 如果所希望的皮下剂量是300mg, 那么临床医生可能使用具有浓度为150mg/ml的2ml IL-17抗体配制品、具有浓度为300mg/ml的1ml IL-17抗体配制品、具有浓度为600mg/ml的0.5ml IL-17抗体配制品等。在每个这样的情况下, 这些IL-17抗体配制品处于足够高的浓度以允许皮下递送IL-17抗体。

皮下递送通常需要递送小于约2ml的体积,优选约1ml或更小的体积。优选的配制品是液体药物组合物,所述组合物包含:a)约25mg/mL至约150mg/mL的苏金单抗、约10mM至约30mM组氨酸pH 5.8、约200mM至约225mM海藻糖、约0.02%聚山梨醇酯80、和约2.5mM至约20mM甲硫氨酸;以及b)约150mg/mL CJM112、4.8mM L-组氨酸、15.2mM L-组氨酸-HCl220mM蔗糖和0.04%聚山梨酯20,在pH 6.0±0.5。

[0150] 如本文所使用的,短语“具有足够量的IL-17拮抗剂的容器以允许[指定剂量]的递送”用于表示给定容器(例如,小瓶、笔、注射器)已在其中配置可用于提供所需剂量的一定体积的IL-17拮抗剂(例如,作为药物组合物的一部分)。作为一种实例,如果所希望的剂量是150mg,那么临床医生可能使用来自含有浓度为75mg/ml的IL-17抗体配制品的容器中的2ml、来自含有浓度为150mg/ml的IL-17抗体配制品的容器中的1ml、来自含有浓度为300mg/ml的IL-17抗体配制品的容器中的0.5ml等。在每个这样的情况下,这些容器具有足够量的IL-17拮抗剂以允许递送所希望的150mg的剂量。

[0151] 在公开的用途、方法和试剂盒的一些实施例中,所述患者患有中度至重度炎症性哮喘。

[0152] 在公开的用途、方法和试剂盒的一些实施例中,通过皮下注射每月一次向患者施用约75mg-约600mg(例如,约75mg、约150mg、约300mg、约450mg、约600mg),优选约75mg-约300mg的IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗或CJM112)。在公开的用途、方法和试剂盒的一些实施例中,通过皮下注射每月一次向患者施用约75mg(例如75mg)的IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗或CJM112)。在公开的用途、方法和试剂盒的一些实施例中,通过皮下注射每月一次向患者施用约300mg(例如300mg)的IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗或CJM112)。在公开的用途、方法和试剂盒的一些实施例中,通过皮下注射给患者单次施用约150mg-约600mg(例如,约150mg、约300mg、约450mg、约600mg)的IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗或CJM112)。

[0153] 在公开的用途、方法和试剂盒的一些实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段包括:i)包含SEQ ID NO:30中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白重链可变结构域(V_H);ii)包含SEQ ID NO:22中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链可变结构域(V_L);iii)包含SEQ ID NO:30中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白V_H结构域和包含SEQ ID NO:22中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白V_L结构域;iv)包含SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26和SEQ ID NO:28中所列出的高变区的免疫球蛋白V_H结构域;v)包含SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:20中所列出的高变区的免疫球蛋白V_L结构域;vi)包含SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27和SEQ ID NO:29中所列出的高变区的免疫球蛋白V_H结构域;vii)包含SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:21中所列出的高变区的免疫球蛋白V_L结构域;h)包含SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26和SEQ ID NO:28中所列出的高变区的免疫球蛋白V_H结构域以及包含SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:20中所列出的高变区的免疫球蛋白V_L结构域;ix)包含SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27和SEQ ID NO:29中所列出的高变区的免疫球蛋白V_H结构域以及包含SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:21中所列出的高变区的免疫球蛋白V_L结构域;x)包含SEQ ID NO:23的轻链;xi)包含SEQ ID NO:31的重链;或xii)包含SEQ ID NO:23的轻链和包含SEQ ID NO:31的重链。在公开的用途、方法和试剂盒的一些实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段是CJM112。

[0154] 在公开的用途、方法和试剂盒的一些实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段包括:i)包含SEQ ID NO:8中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白重链可变结构域(V_H);ii)包含SEQ ID NO:10中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链可变结构域(V_L);iii)包含SEQ ID NO:8中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白V_H结构域以及包含SEQ ID NO:10中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白V_L结构域;iv)包含SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3中所列出的高变区的免疫球蛋白V_H结构域;v)包含SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6中所列出的高变区的免疫球蛋白V_L结构域;vi)包含SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13中所列出的高变区的免疫球蛋白V_H结构域;vii)包含SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3中所列出的高变区的免疫球蛋白V_H结构域以及包含SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6中所列出的高变区的免疫球蛋白V_L结构域;viii)包含SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13中所列出的高变区的免疫球蛋白V_H结构域以及包含SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6中所列出的高变区的免疫球蛋白V_L结构域;ix)包含SEQ ID NO:14中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链;x)包含SEQ ID NO:15中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白重链;或xi)包含SEQ ID NO:14中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链和包含SEQ ID NO:15中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白重链。在公开的用途、方法和试剂盒的一些实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段是苏金单抗。

[0155] 本文还公开了治疗患有中度至重度炎症性哮喘的患者的方法,所述方法包括每月一次通过皮下注射施用给患者约150mg-约600mg的CJM112。

[0156] 试剂盒和装置

[0157] 本公开还涵盖用于治疗哮喘(例如中度至重度哮喘)的试剂盒。这样的试剂盒包含IL-17拮抗剂,例如IL-17结合分子(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112)或IL-17受体结合分子(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段)(例如,处于液体或冻干形式)或包含IL-17拮抗剂(如上所述)的药物组合物。另外,这样的试剂盒可包含用于施用IL-17拮抗剂的工具(例如,自动注射器、注射器和小瓶、预填充的注射器、预填充笔)以及使用说明书。这些试剂盒可以包含用于治疗哮喘的另外的治疗药剂(如上所述),例如,用于与包含的IL-17拮抗剂,例如IL-17结合分子,例如IL-17抗体,例如苏金单抗或CJM112组合递送。这样的试剂盒还可以包含用于施用IL-17拮抗剂(例如,IL-17抗体,例如苏金单抗或CJM112)治疗哮喘(例如中度至重度哮喘)的说明书。此类说明书可提供针对包含的IL-17拮抗剂,例如IL-17结合分子,例如IL-17抗体,例如苏金单抗或CJM112使用的剂量(例如10mg/kg、75mg、150mg、300mg、450mg、600mg)、施用途径(例如IV、SC)和给药方案(例如每月一次,有或没有诱导方案)。

[0158] 短语“用于施用的工具”用于指示用于向患者系统地施用药物的任何可用的工具,包括但不限于预填充的注射器、小瓶和注射器、注射笔、自动注射器、IV注射槽和注射袋、泵等。使用此类物品,患者可以自我施用药物(即,在没有医生的帮助下施用用药物)或医生可以施用药物。

[0159] 短语“治疗有效量”用于表示可以达到给定的所述作用例如哮喘的治疗的药物的量。

[0160] 本文公开了用于治疗患有哮喘(例如中度至重度哮喘)的患者的试剂盒,其中将基于具有IgE总血清浓度低于300、250、200、150或100IU/ml的阈值,优选低于300IU/mL,最优

选低于150IU/mL的阈值,并且任选地外周血中的嗜酸性粒细胞计数低于300个/ μ L的来选择患者,所述试剂盒包含IL-17拮抗剂(例如IL-17结合分子,例如IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112)。在一些实施例中,所述试剂盒进一步包括用于向患者施用IL-17拮抗剂的工具。在一些实施例中,所述试剂盒进一步包括用于施用IL-17拮抗剂的说明书,其中这些说明书指示将IL-17拮抗剂(例如,IL-17结合分子,例如IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112)每4周一次(每月一次)按以下在有或无负荷方案的情况下向患者通过SC施用:例如,在约75mg-约600mg(例如,约75mg、约150mg、约300mg、约450mg、约600mg)。在一些实施例中,所述试剂盒进一步包括用于施用IL-17拮抗剂的说明书,其中这些说明书指示将IL-17拮抗剂(例如,IL-17结合分子,例如IL-17抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗或CJM112)按以下在有或无负荷方案的情况下单次(一次)向患者通过SC施用:例如,在约150mg-约600mg(例如,约150mg、约300mg、约450mg、约600mg)。在一些实施例中,这些说明书将提供剂量增加或剂量减少(例如,有待医师确定)。

[0161] 综述

[0162] 在公开的方法、治疗、药物、方案、用途和试剂盒的优选的实施例中,所述IL-17拮抗剂是IL-17结合分子。在优选的实施例中,所述IL-17结合分子是IL-17抗体或其抗原结合片段。在所公开的方法、治疗、方案、用途和试剂盒的优选实施例中,所述IL-17抗体或其抗原结合片段是IgG₁同种型的人抗体。在所公开的方法的优选实施例中,所述抗体或其抗原结合片段是苏金单抗或CJM112。

[0163] 本公开的一个或多个实施例的细节陈述于上文所附的说明书中。虽然与本文所述的那些方法和材料类似或等同的任意方法和材料可以用于本公开的实践或测试,但是现在描述优选的方法和材料。根据说明书并且根据权利要求书,本公开的其他特征、目标和优点将是清楚的。在本说明书和随附权利要求书中,单数形式包括复数指代物,除非上下文另外明确地说明。除非另外定义,否则本文所用的全部技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的意义。在本说明书中引证的所有专利以及公开文件通过引用并入。提出以下实例以便更充分地解释本公开的优选实施例。这些实例决不应被解释为限制如由所附权利要求书限定的所公开的患者问题的范围。

[0164] 可以使用1994年Salkie中提到的测量总IgE的方法。这些方法包括单放射免疫扩散(SRID)、浊度法、放射免疫测定(RIA)、免疫放射测定(IRMA)、酶免疫测定(EIA)、荧光免疫测定(FIA)、发光免疫测定(LIA)。

[0165] 在Plebani (2003) 中公开的一个具体实施例中,可以使用夹心免疫测定法。夹心免疫分析中可以使用任何对IgE具有特异性的抗体,并且所述抗体可以用染料分子、金粒子、有色聚合物粒子、荧光分子、酶、红细胞、血红蛋白分子、磁性粒子或碳粒子标记。

[0166] 在一个优选的实施例中,所述系统Ni jiTM总IgE测试用于测定IgE的水平。Ni jiTM总IgE测定使用W0 2004/090512(通过引用将其全部内容并入本文)中公开的敏感热电传感器,以测量全血中总IgE的量,如W0 2016/188902中所公开的,其全文以引用方式并入本文。当材料粘合到传感器表面时,报告抗体会被光照亮。所述光转换为热电传感器测量的热量,并且与样品中存在的分析物的量成比例。

[0167] Ni jiTM系统由小型台式分析仪、任选的附件和测试特定的一次性墨盒组成。它基于专有的热电技术,所述热电技术支持使用未经处理的毛细血管标本进行敏感、快速的免疫

测定测试的设计。这样就可以开发出在10到15分钟内对毛细管血和其他体液中的蛋白质、抗体、药物分子和代谢产物进行定量的测试方法。

[0168] 总体IgE测试是一种夹心免疫测定,利用对IgE特异的抗体进行标记,并用碳粒子标记。

[0169] 实例1:对接受抗IL-17A (AIN457) 治疗的严重哮喘患者的事后分析鉴定了不同的应答人群

[0170] 哮喘分层工作主要集中在循环和痰中嗜酸性粒细胞水平定义的亚组。在最近一项针对抗IL-17A治疗的严重哮喘患者的研究中,事后无偏性分析发现,对抗IL-17A有应答的患者(即,预测的FEV1的百分比提高 $>5\%$)的IgE水平比无应答者明显更低($<150/\text{u1}$)。抗IL-17A干预的应答与特定的嗜酸性粒细胞临界水平无关。

[0171] 1. 研究设计

[0172] 在Clinicaltrials.gov标识符CAIN457D2204下进行了一项研究。这是一项在重度哮喘受试者中的多中心、双盲、随机、安慰剂对照研究(GINA步骤4/5),所述重度哮喘受试者尽管接受大剂量吸入和/或口服皮质类固醇和长效 β 激动剂治疗仍未得到充分控制。所述研究由28天的筛选期、28天的磨合期和基线评估组成。这之后暴露于抗IL-17A (AIN457; 苏金单抗; 10mg/kg),如与在第15、29和57天暴露于安慰剂相比。在第85天进行了初步分析,评估了预测的FEV1和ACQ的百分比。患者按2:1随机分组(30例接受治疗,15例安慰剂)。

[0173] 研究设计如图1所示。

[0174] 2. 探索性生物标志物评估

[0175] 生物标记物是通过综合分子方法评估的,所述方法检验遗传学、外周血单核细胞(PBMC)和鼻上皮细胞中的mRNA/miRNA表达、血浆miRNA和蛋白质谱。

[0176] 3. 方法

[0177] 在整个研究过程中的多个时间点收集PBMC和鼻刷样品。转录组学数据是使用Affymetrix阵列生成的。使用微阵列线性模型和RNA-Seq数据(LIMMA) R包分析数据。使用Clarivate Analytics的途径分析工具包(MetaCore和肺病模块)进一步查询了差异表达基因的列表。

[0178] 4. 结果

[0179] 应答者定义为自预测的FEV1百分比的基线变化 $>5\%$ 。结果总结如表3所示。

[0180] 表3. 结果总结

[0181]	化合物	苏金单抗 (n = 29)
	疗效标准	FEV1PCHG (≥ 5)
	应答者人数	13
	无应答者人数	16
	平均 FEV1PCHG (应答相比于无应答)	13.5 相比于 -6.16
	平均 IgE (应答相比于无应答)	49.08 相比于 199.23
	平均 EoS (应答相比于无应答)	180 相比于 210

[0182] 对AIN457应答者亚组的事后分析旨在利用探索性分析数据对临床和分子上的应

答者进行特征分析。对可用临床终点的分析显示,应答者亚组的总IgE水平显著低于无应答者亚组的总IgE水平。

[0183] 根据学生T检验比较应答者/无应答者亚组确定,IgE作为p值为0.01的判别因子脱颖而出。

[0184] 在分子水平上,鼻刷和PBMC转录组学被用于表征基线时的应答者和无应答者。

[0185] 在鼻刷中,鉴定了154个差异调节的基因,对差异调节的基因的途径分析鉴定了许多与哮喘有关的途径。在应答者中上调的最丰富的两个途径是“哮喘中的中性粒细胞趋化性”和“哮喘中肺泡巨噬细胞释放促炎因子和蛋白酶”。在PBMC中,有22个基因被差异调节,包括参与途径“中性粒细胞在哮喘中依赖IgE产生促炎性介质”的基因,所述途径在应答者中被下调。

[0186] 5. 结论

[0187] 无偏性分析确定,抗IL-17A的严重哮喘应答者是以下患者,这些患者具有IgE<150/uL,以及鼻上皮中性粒细胞炎症增加的标志物,而全身炎症(尤其是IgE驱动)的标志物减少。

[0188] 数据表明,在基线时,抗IL-17A应答者和无应答者在分子上似乎是不同的。上述结论得到了IgE总差异的支持。

[0189] 实例2:评估CJM112在中度至重度哮喘控制不充分的患者中的疗效和安全性的临床研究

[0190] 这项研究的目的是确定当将CJM112添加到现有疗法中时,CJM112是否显示出临床疗效和安全性谱以支持在中度至重度哮喘控制不充分的患者中的进一步开发。

[0191] CJM112与食蟹猴和大鼠IL-17A发生交叉反应,因此,选择了这些物种进行毒理学评估。在为期13周的食蟹猴研究中进行了体外血液相容性分析以及体内安全药理学研究,包括神经行为(功能观察测试)、呼吸(血气分析)和遥测心血管心电图(ECG)和血压,并且没有显示任何不良反应(数据未显示)。当将CJM112应用于正常人、食蟹猴或大鼠组织时,未显示出非特异性组织交叉反应性(数据未显示)。

[0192] 静脉(i.v.)或皮下(s.c.)对食蟹猴(每周一次持续13周)和大鼠(每周一次连续长达26周)施用CJM112,耐受性良好,并且没有表现出任何明显的毒理或局部耐受性作用。在任何动物中均未观察到感染或超敏反应(数据未显示)。

[0193] CJM112的临床开发始于针对慢性斑块型牛皮癣患者的首次人体(FIH)研究(CCJM112X2101,数据未显示)。CJM112的三项另外的临床试验(化脓性汗腺炎、痤疮和转移性肿瘤)目前正在进行中(数据未显示)。

[0194] 1. 研究设计

[0195] 为了研究IL-17拮抗剂(优选CJM112)在治疗中度至重度哮喘控制不充分的患者中的作用,进行以下非确认性、随机、受试者和研究者双盲、安慰剂对照、多中心、平行治疗研究,旨在评估CJM112在中度至重度哮喘控制不充分的患者中的护理标准之上的疗效。

[0196] 所述研究将招募约110名患者。在初次筛选就诊和4周的磨合期后,将在基线就诊时符合入选和排除标准的受试者随机分组(3:2),在临床研究地点皮下接受9剂量的300mg的CJM112或匹配的安慰剂经3个月。所有基线安全性评估结果必须在给药前获得。治疗期结束后,将对受试者进行另外的13周随访。如下图所示,安排门诊患者就诊以施用药剂并评估

安全性和疗效。安全性评估将包括身体检查、ECG、生命体征、标准临床实验室评估(血液学、血液化学、和尿液分析)不良事件和严重不良事件监测。

[0197] 研究设计如图2所示,并在下面列出。

[0198] 筛选和磨合:提供知情同意书并在第-31天进行初步筛选就诊后,所述初步筛选就诊由生命体征、体格检查、血液化学、ECG、肺功能检查和ACQ7组成。筛选就诊中符合所有资格标准的受试者将进行每日日记,包括峰值流量测量和每日症状,经28天直到基线就诊为止。这28天称为磨合期。

[0199] 基线:基于筛选和磨合评估合格的受试者将在第-3天返回基线评估。在筛选和基线时符合所有适用纳入/排除标准的受试者将被随机分组,并将进入治疗期。随机分组之前,所有筛选和基线评估结果都必须可用。

[0200] 治疗期:在治疗期的第1天,在完成所有给药前评估后,在前29天(4周)内,受试者将每周接受单剂量的CJM112或安慰剂。在第29天后,受试者将每两周接受单剂量的CJM112或安慰剂,直到并包括第85天(第12周)。

[0201] 在治疗期就诊时,将进行安全性、PK和PD评估。安全评估将包括体格检查、系统审查、开放性健康询问、ECG、生命体征、标准临床实验室评估(血液学、血液化学、尿液分析)、AE和SAE监测。

[0202] 受试者将在第85天完成给药,并在一周后的第92天返回接受最终疗效评估,以完成治疗结束(EOT)期间就诊。

[0203] 提前中止治疗的受试者(除非已撤回同意)应完成第92天、随访和EOS就诊。如果受试者撤回同意,则应所述完成EOS就诊。

[0204] 安全随访:完成第92天的就诊后,受试者将进入13周的随访期,包括第134天的就诊和第176天的研究结束(EOS)就诊。

[0205] 这项研究中的哮喘患者将继续按照其主治医师规定的标准护理药物。因此,研究设计包括安慰剂对照而不是活性对照,因为研究治疗将在护理标准上另外添加。预期安慰剂组可控制研究中疗效和安全性评估的潜在偏倚。

[0206] 尽管符合当地实践的中度或重度哮喘护理疗法标准,但仍需有资格参加本研究的患者表现出不受控制的哮喘症状(如通过哮喘控制问卷定义的得分至少为1.5)。因此,背景疗法将包括至少中等剂量的吸入糖皮质激素和至少一种其他的哮喘控制药物。

[0207] 2. 研究目的

[0208] 所述研究的主要目的是确定在中度至重度哮喘控制不充分的患者中用CJM112治疗是否能改善气流阻塞。主要目标是通过自基线的变化来测量的,所述变化是由Miller等人(2006)描述的在肺功能测试中用力呼气量1 (FEV1) (单位为mL) 确定的。

[0209] 所述研究还具有以下次要目标。

[0210] 确定中度至重度哮喘控制不充分的患者用CJM112进行治疗是否可导致预测的FEV1%的改善,如通过自预测的基线FEV1%的变化来测量的。

[0211] 通过哮喘控制问卷(ACQ)得分确定的自基线的变化、ACQ得分降低 ≥ 0.5 的患者百分比确定中度至重度哮喘控制不充分的患者用CJM112治疗是否可改善哮喘控制。

[0212] 评估CJM112在中度至重度哮喘控制不充分的患者中的安全性和耐受性,如通过无不良事件测量。

[0213] 3. 研究设计的原理

[0214] 这项研究是一项探索性、多中心、随机、双盲、平行组、IIa期研究,治疗期为12周。参与者将接受9剂量的CJM112或安慰剂s.c.超过12周。最后剂量将在研究第85天施用,关键疗效将在一周后研究的第92天进行评估。

[0215] 对于中度和重度哮喘患者,仍存在未满足的医疗需求,所述患者尽管使用标准的护理药物仍继续表现出症状,并且不符合针对T2高(变应性/嗜酸性)哮喘的其他已开发或正在开发的生物疗法(例如奥马珠单抗、美泊利单抗、瑞利珠单抗或度匹鲁单抗),因为他们在基线时的循环IgE和嗜酸性粒细胞水平较低。

[0216] 为了优化研究的严谨性和完整性,并最大程度地减少偏差,我们使用了随机、受试者和研究者双盲的平行小组研究设计。所述设计在呼吸道临床试验中已得到充分确立,并使研究治疗能够在适当且实际的时间长度内进行,以评估治疗的疗效和安全性。

[0217] 安慰剂组可控制疗效和安全性评估中的潜在偏倚。研究设计包括安慰剂对照而不是活性对照,因为研究治疗将在护理标准上另外添加。

[0218] 确保受试者的标准护理治疗坚持直到筛选后之后在基线就诊时他们具有参加研究的资格,并且使由于研究期结束时均值回归产生的关键终点的变化的可能性最小化。

[0219] 基于来自牛皮癣患者的可用临床数据,目前估计CJM112的终末半衰期为18天。因此,建议在研究第85天的最后剂量后进行13周的随访,以确保患者安全,依从避孕要求,并评估研究治疗药物5个半衰期后疗效的丧失。

[0220] 4. 剂量/方案的基本原理,治疗持续时间

[0221] 研究参与者将在12周的治疗期间内9次接受CJM112 300mg或安慰剂皮下注射:5个每周300mg sc(诱导/负荷),随后4个每2周一剂的剂量(维持)。对于严重的哮喘群,所述方案被认为是现实可行的。对于化脓性汗腺炎患者,每周一次5剂量的300mg的负荷剂量方案是安全的,并且耐受性良好,并且有理由在第一个月后达到接近PK的稳定状态条件。基于已发表的文献(Wenzel等人2016),正在进行的研究中患有哮喘的患者中已知的CJM112药代动力学特性以及已知的苏金单抗药效学特性,据认为12周治疗持续时间足以证明重症哮喘患者的关键终点得到了改善(数据未显示)。

[0222] 可用的临床前包装包括两项对食蟹猴和大鼠进行的为期13周的毒理学研究,剂量最高可达每周150mg/kg/周i.v.或s.c.,以及在大鼠中进行的为期26周的研究(剂量最高可达150mg/kg/周i.v.或s.c.),且无不良反应,包括免疫功能。所述包装被认为足以满足本研究中建议的剂量和治疗方案的持续时间。

[0223] 在人类中,CJM112已在单次递增剂量研究中进行了研究,剂量最高可达450mg(牛皮癣患者)。已对成人牛皮癣进行多次剂量研究(每周最高可达150mg s.c,持续一个月,然后每两周一次;累积剂量为1350mg,持续12周)目前正在化脓性汗腺炎中以更频繁的给药方案进行研究(每周300mg s.c.持续一个月,然后每两周一次;累积剂量为3000mg,持续14周),这约为我们建议在哮喘研究中使用的方案(累积剂量为2700mg,持续12周)。迄今为止,尚未检测到严重的系统安全信号。

[0224] 5. 群体

[0225] 研究人群将由在按护理药物标准下具有中度或重度哮喘(由ACQ得分 ≥ 1.5 定义)的不受控制症状的大约110名男性和女性患者组成。随机分组后的退出者将不会被替换。

[0226] 研究人员必须确保所有考虑进行研究的受试者符合以下资格标准。没有另外的标准应所述被研究者应用,以便研究群体将代表所有合格的受试者。

[0227] 经由检查通过筛选时的所有适用资格标准和基线来建立受试者选择。资格标准的相关记录(例如清单)必须与研究现场的源文件一起存储。

[0228] 与任何进入标准的偏离均将受试者排除在研究资格之外。

[0229] 1. 入选标准

[0230] 符合纳入条件的患者必须满足以下条件:

[0231] i. 在进行任何评估之前,必须获得书面知情同意书。

[0232] ii. 能够与研究者的很好沟通,以了解并遵守研究要求。

[0233] iii. 年龄 ≥ 18 至 ≤ 75 岁的男女成年患者。

[0234] iv. 患者体重必须在50到120kg之间。

[0235] v. 筛选前至少一年期间有医生诊断为中度至重度哮喘病史的患者(GINA 2015 ≥ 4 步)

[0236] vi. 在采用至少中剂量吸入性糖皮质激素和至少一种另外的哮喘控制药物(例如吸入长效支气管扩张剂、白三烯拮抗剂、茶碱、稳定的低剂量糖皮质激素等)筛选前接受针对哮喘的稳定治疗方案至少3个月的患者。

[0237] vii. 在筛选和基线时可接受的和可重复的肺活量测定,其中FEV1 $\geq$ 预期值的40%且 $\leq$ 预期值的90%(允许再次测试一次)

[0238] viii. 筛选和基线时ACQ得分 ≥ 1.5 (允许再次测试一次)

[0239] ix. 总血清IgE < 150 IU/mL

[0240] x. 外周血嗜酸性粒细胞 $< 300/\mu\text{L}$

[0241] xi. 磨合期内 $\geq 80\%$ 依从PEF和日记记录

[0242] 2. 排除标准

[0243] 符合以下标准的患者不具有入选资格。

[0244] i. 筛选时,筛选的4周或5个半衰期内或根据当地法规的要求(以较长者为准)使用研究药物。

[0245] ii. 在过去12个月中使用IL-17或IL17R阻断剂进行治疗,包括但不限于瑟库吉努单抗,艾塞吉珠单抗,比美吉珠单抗和布洛鲁单抗。

[0246] iii. 在SOM/方案中指定的时间段内以前使用过生物制剂或其他伴随药物。

[0247] iv. 有生育能力的妇女,定义为所有在生理上能够怀孕的妇女,除非她们在给药期间以及停止使用研究药物后13周内使用高效避孕方法。高效的避孕方法包括:

[0248] a. 完全禁止异性性交(当这与对象的优选和日常生活方式一致时)。周期节欲(例如按日历、按排卵期、按体温、排卵期后方法)和体外射精不是可被接受的避孕法。

[0249] b. 女性绝育(已行双侧卵巢切除术,进行或未进行子宫切除术),在服用研究药物前至少六周进行全子宫切除术或输卵管结扎术。在单独卵巢切除术的情况中,仅当女性生殖状况已通过后续的激素水平评估确认时。

[0250] c. 男性绝育(筛选前至少6个月)。对于研究中的女性受试者,经输精管切除术的男性伴侣应为所述受试者的唯一伴侣。

[0251] d. 使用口服、注射或植入荷尔蒙的避孕方法或放置宫内节育器(IUD)或宫内节育

系统(IUS)或其他具有类似功效(失败率<1%)的激素避孕方法,例如激素阴道环或透皮激素避孕措施。

[0252] 如果使用口服避孕药,则在服用临床研究药物之前,妇女应在同一药上稳定至少3个月。

[0253] 妇女在其12个月自然(自发)闭经且具有适当的临床概况(例如年龄适当、血管舒缩症状史)或在至少六周之前进行了外科双侧卵巢切除术(进行或不进行子宫切除术)、全子宫切除术或输卵管结扎时被认为是停经后且不能生育的。在单独卵巢切除术的情况中,仅当女性生殖状况已通过后续的激素水平评估确认时,其被认为没有生育潜能。

[0254] v. 孕妇或哺乳(哺乳期)妇女,其中怀孕被定义为女性受孕后的状态直到妊娠终止,如通过阳性hCG实验室检查证实。

[0255] vi. 持续、慢性或复发性传染病的病史。

[0256] vii. 患有除哮喘以外的慢性肺病的患者,包括(但不限于)慢性阻塞性肺病、临床上显著的支气管扩张、结节病、间质性肺病、囊性纤维化、Churg-Strauss综合征、过敏性支气管肺曲霉病或与结核病或石棉沉着病史有关的临床上显著的慢性肺病。

[0257] viii. 严重的全身念珠菌感染史或基线就诊前2周内出现念珠菌病证据。

[0258] ix. 基线前2周内发生活动性全身感染。

[0259] x. 免疫缺陷病史,包括筛选时HIV阳性(ELISA和蛋白质印迹)检测结果。

[0260] xi. 筛选时阳性的乙型肝炎表面抗原或丙型肝炎测试结果

[0261] xii. 从基线前6周开始的任何活疫苗(包括鼻喷雾流感疫苗)

[0262] xiii. 任何严重、进行性或不受控制的、急性或慢性的医学或精神病学病症,或其他因素(例如异常生命体征、ECG或体格检查结果或研究者的判断中临床相关异常实验室值)可能会增加研究的参与/治疗相关的风险,或可能会干扰研究结果的解释,从而使患者不适合进入或继续进行研究。

[0263] xiv. 对本研究中使用的研究化合物/化合物类别超敏或过敏的历史。

[0264] xv. 如果当地法规要求,在基线之前的8周内或更长时间捐献或损失400ml或更多的血液。

[0265] xvi. 服药前12个月内有吸毒或酗酒史。

[0266] xvii. 筛选时,在过去5年内(无论是否存在局部复发或转移的迹象)已治疗的或未治疗的任何器官系统的恶性病史或症状(除了基底细胞癌和/或最多3例皮肤鳞状细胞癌的病史,如果已经进行了成功的治疗,没有复发的迹象;光化性角化病,如果在筛选时存在,则在随机化之前按照标准疗法治疗)。

[0267] xviii. 已知患有活动性克罗恩病的患者。

[0268] xix. 在就诊1之前的6个月内吸烟或吸入尼古丁或烟草产品的患者,或吸烟史超过10包年(例如10包年=1包/天x 10年或1/2包/天x20年等)的患者。

[0269] xx. 上一年有威胁生命的哮喘病史,例如显著的高碳酸血症($pCO_2 > 45\text{mmHg}$)、气管插管、无创正压通气(NIPPV)、呼吸暂停或哮喘发作。

[0270] xxi. 患有哮喘发作/加重病的患者需要在筛选之前的6周内连续至少3天使用全身性皮质类固醇(允许再次筛选)。

[0271] xxii. 在就诊1(筛选)之前的4周内或在筛选期间患有呼吸道感染或哮喘恶化的患

者。从呼吸道感染或哮喘恶化恢复后4周可以重新筛查患者。

[0272] 不可采用另外的排除标准,以确保研究群体能够代表所有符合条件的患者。

[0273] 必须对照所有排除标准和下表对每种伴随药物进行单独评估,以查看是否允许使用。如有疑问,研究人员应在使患者随机分组或允许开始新药治疗之前联系医学监测员。在本临床试验中,排除以下药物以确保患者安全并防止疗效混淆。

[0274] 6. 治疗

[0275] 患者将接受以150mg/ml, 1ml的小瓶中的液体形式配制的CJM112进行治疗。安慰剂在小瓶中也是液体,为1ml,但没有CJM112。

[0276] 受试者将以3:2的比例分配到以下两个治疗组之一

[0277] 研究治疗定义为(图2):

[0278] CJM112: 5个每周的剂量300mg (2小瓶) (s.c. 每次), 和4个随后的300mg (2小瓶) s.c. 每2周一次。在12周内共9剂量的300mg (2小瓶) (s.c. 每次)。

[0279] CJM112的安慰剂: 5个每周的剂量0mg (2小瓶) (s.c. 每次), 和4个随后的0mg (2小瓶) s.c. 每2周一次。在12周内共9剂量的0mg (2小瓶) (s.c. 每次)。

[0280] 研究完成的定义是: 最后一个受试者完成其研究就诊的时间, 并且与所述就诊相关的任何重复评估均已记录并由研究人员进行了适当的随访, 或者在提前终止研究的情况下, 决定的日期。

[0281] 所有受试者均应进行随访和研究结束就诊。

[0282] 7. 分析

[0283] 在研究过程中将要进行的临床相关问卷包括两份经过验证的问卷(哮喘控制问卷或ACQ, 以及哮喘生活质量问卷或AQLQ)。这些将在研究期间的各个时间点进行给予。

[0284] 肺活量测试将根据美国胸科学会(American Thoracic Society)的指南在筛选时进行, 以评估患者是否有资格参加本研究, 并以重复的间隔进行。

[0285] 人体体积描记法将用于测量功能残气量(FRC)、吸气容量(IC)、总肺容量(TLC)和余气量(RV)。所有体积描记法评估均应遵循ATS/ERS工作组的建议: 肺量测量的标准化(Wanger等人, 2005)。

[0286] 主要疗效分析将评估第92天与安慰剂相比CJM112对谷底FEV1 (以mL为单位) 的自基线的绝对变化的影响。

[0287] 贝叶斯线性重复测量模型将用于分析谷底FEV1到EOS就诊自基线的绝对变化。所述模型将包括按就诊基线就诊的固定治疗效果。就诊将被视为类别变量, 基线FEV1将被视为连续协变量。对于每位单独患者的重复测量, 将采用非结构化协方差矩阵。第92天, 将对安慰剂组的参数使用信息先验。所述先验是通过对六项历史研究中所选历史安慰剂人群的荟萃分析获得的。将获得CJM112组的后验推理(例如, 自基线开始的变化的后验概率) 大于安慰剂组。所述模型还将在频率论框架下进行分析作为敏感性分析。

[0288] 次要疗效分析将评估与安慰剂相比CJM112对预测的谷底FEV1 (以%) 自基线的绝对变化和ACQ得分的影响, 主要关注研究的第92天。

[0289] 8. 样品量计算

[0290] 计划将约一百一十名患者以3:2的比例随机化, 以接受CJM112与安慰剂, 目的是至少100名患者将完成研究, 允许10%的退出率。

[0291] 样品量计算基于第92天FEV1方面自基线变化的主要终点。此计算的标准旨在90%的证据水平证明CJM112组中FEV1的自基线的变化大于安慰剂组。

[0292] 为了得出安慰剂组中自基线变化的先验分布,我们对来自六项选定历史临床试验的总计392名受试者的安慰剂组在第12周时的FEV1的自基线的变化进行了荟萃分析。根据所述分析,我们得出结论,安慰剂组在第12周时FEV1的自基线的变化先验分布是正态分布,平均值为49ml,标准差为52ml,其对应于安慰剂组约21名受试者。假设第92天的安慰剂组的行为与第12周(第85天)的行为类似,则此先验在第92天用作安慰剂组的信息先验。

[0293] 在第92天(对于CJM112组而言,非信息先验,而对于安慰剂组而言,获得的信息先验)样品量为100(CJM112:安慰剂的比例为3:2)可提供约83%的满足成功标准的机会(能力),假设效果量为100ml,SD为260ml;并且当CJM112为安慰剂样且无有益效果时,错误地满足成功标准的变化约为8%。在这种样品量的情况下,对于安慰剂样药物,针对无效进行早期停止的可能性约为40%,而在真正的治疗效果为100ml的情况下,则小于3%。在这个严重的哮喘患者人群中,100ml被认为是药物和安慰剂之间的最小临床显著差异。

[0294] 9. 期中分析

[0295] 试验期间计划至少进行两次非盲期中分析(IA)。在约35名随机受试者完成第92天就诊研究后,将进行第一次非盲IA。此IA的目的是确认样品量假设并评估安全性。在需要增加样品量的情况下,调整后的样品量将不超过200。在所述IA中,所述研究不会因为无效或提前成功而停止。在约70名随机受试者完成第92天就诊研究后,将进行第二次非盲IA。所述IA的目的是评估安全性、疗效和无效。如果CJM112对FEV1的自基线的变化的影响优于安慰剂的后验概率小于40%,则可能因无效而停止研究。

[0296] 可基于期中结果(例如剂量变化、随机率、治疗或随访时间、样品量、终点、人群)进行潜在的研究设计调整/修改。

[0297] 可以进行另外的期中分析以支持一般关于当前临床研究、赞助商的临床开发项目或假使任何安全问题做出的决策。

[0298] 参考文献

[0299] Bullens DM,Truyen E,Coteur L,et al.(2006) IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients:linking T cell driven inflammation and granulocytic influx?Respir.Res.p.135.

[0300] Busse WW,Holgate S,Kerwin E,et al.(2013) Randomized,double-blind, placebo-controlled study of brodalumab,a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody,in moderate to severe asthma.Am.J.Respir.Crit.Care Med.p.1294-302.

[0301] Chung KF,Wenzel SE,Brozek JL,et al.(2014) International ERS/ATS guidelines on definition,evaluation and treatment of severe asthma.Eur.Respir.J.p.343-73.

[0302] Cosmi L,Liotta F,Maggi E,et al.(2011) Th17 cells:new players in asthma pathogenesis.Allergy p.989-98.

[0303] McGrath KW,Iciticovic N,Boushey HA,et al.(2012) A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic.Am.J.Respir.Crit.Care Med.p.612-9.

- [0304] Miller MR,et al.(2005)Standardisation of spirometry.Eur.Respir.J.26: 319-338.
- [0305] Plebani M(2003)Clinical value and measurement of specific IgE.Clinical Biochemistry p.453-469.
- [0306] Thomson NC(2016)Novel approaches to the management of noneosinophilic asthma.Ther Adv Respir Dis p.211-34.
- [0307] Salkie ML(1994)Role of clinical laboratory in allergy testing.Clinical Biochemistry,p.343-355.
- [0308] Seagroatt V,Anderson SG(1981)The second international reference preparation for human serum immunoglobulin E and the first British standard for human serum immunoglobulin E.J.Biol Stand p.431-437.
- [0309] Wagner,J,et al.(2005)Standardization of the measurement of lung volumes.The European respiratory journal,p.511-22.
- [0310] Wenzel S,Castro M,Corren J,et al.(2016)Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist:a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial.Lancet p.31-44.
- [0311] Woodruff PG,Modrek B,Choy DF,et al.(2009)T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma.Am.J.Respir.Crit.Care Med.p.388-95.
- [0312] 序列表
- [0313] 表4中公开了用于实施本发明的有用的氨基酸和核苷酸序列。
- [0314] 表4.根据本发明的实施例的序列

[0315]

SEQ ID 号	Ab 区	序列
苏金单抗		
SEQ ID NO: 1 (卡巴特)	HCDR1	NYWMN
SEQ ID NO: 2 (卡巴特)	HCDR2	AINQDGSEKYYVGSVKG
SEQ ID NO: 3 (卡巴特)	HCDR3	DYYDILTDYYIHYYWYFDL
SEQ ID NO: 11 (乔西亚)	HCDR1	GFTFSNYWMN
SEQ ID NO: 12 (乔西亚)	HCDR2	AINQDGSEKYY
SEQ ID NO: 13 (乔西亚)	HCDR3	CVRDYYDILTDYYIHYYWYFDLWG
SEQ ID NO: 8	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSN YWMNWVRQAPGKGLEWVAAINQDGSEKYYV GSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRVEDTAV YYCVRDYYDILTDYYIHYYWYFDLWGRGTLTV SS
SEQ ID NO: 7	DNA VH	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGT AACTATTGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCT CCAGGGAAAGGGCTGGAGTGGGTGGCCGC CATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATACTAT GTGGGCTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATC TCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTAT

[0316]

		CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGAC ACGGCTGTGTATTACTGTGTGAGGGACTATT ACGATATTTTGACCGATTATTACATCCACTAT TGGTACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGCACC CTGGTCACTGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 15	重链	EVQLVESGGGLVQP G G S L R L S C A A S G F T F S N Y W M N W V R Q A P G K G L E W V A A I N Q D G S E K Y Y V G S V K G R F T I S R D N A K N S L Y L Q M N S L R V E D T A V Y Y C V R D Y Y D I L T D Y Y I H Y W Y F D L W G R G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P
SEQ ID NO: 32	DNA 重链	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGT AACTATTGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCT CCAGGGAAAGGGCTGGAGTGGGTGGCCGC CATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATACTAT GTGGGCTCTGTGAAGGGCCGATTACCATC TCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGAC ACGGCTGTGTATTACTGTGTGAGGGACTATT ACGATATTTTGACCGATTATTACATCCACTAT TGGTACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGCACC CTGGTCACTGTCTCCTCAGCCTCCACCAAG GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCC TCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGG CGCCCTGACCAGCGGCGTGACACACCTTCCC GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTC CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA CGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA CAAACTCACACATGCCACCGTGCCCAT A
SEQ ID NO: 4 (卡巴特)	LCDR1	RASQSVSSSYLA
SEQ ID NO: 5 (卡巴特)	LCDR2	GASSRAT
SEQ ID NO: 6 (卡巴特)	LCDR3	QQYGSSPCT
SEQ ID NO: 4 (乔西亚)	LCDR1	RASQSVSSSYLA
SEQ ID NO: 5 (乔西亚)	LCDR2	GASSRAT
SEQ ID NO: 6 (乔西亚)	LCDR3	QQYGSSPCT

[0317]

西亚)		
SEQ ID NO: 10	VL	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP CTFGQGTRLEIKR
SEQ ID NO: 9	DNA VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT GGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCCA GACAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA GACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGC AGTATGGTAGCTCACCGTGCACCTTCGGCC AAGGGACACGACTGGAGATTAAACGA
SEQ ID NO: 14	轻链	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP CTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 33	DNA 轻链	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT GGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCCA GACAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA GACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGC AGTATGGTAGCTCACCGTGCACCTTCGGCC AAGGGACACGACTGGAGATTAAACGA TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATC CCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGG ATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGC TGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCC TGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGAGAGTGTTAG
CJM112		
SEQ ID NO: 24 (卡巴特)	HCDR1	SYWMS
SEQ ID NO: 26 (卡巴特)	HCDR2	NIKQDGSEKYYVDSVKG
SEQ ID NO: 28 (卡巴特)	HCDR3	DRGSLYY

[0318]

SEQ ID NO: 25 (乔西亚)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 27 (乔西亚)	HCDR2	KQDGSE
SEQ ID NO: 29 (乔西亚)	HCDR3	DRGSLYY
SEQ ID NO: 30	VH	EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYV DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARDRGSLLYYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO: 34	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCCGA CCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGAC TGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCA GCAGCTACTGGATGTCCTGGGTCCGCCAGG CCCCTGGCAAAGGCCTCGAATGGGTGGCCA ACATCAAGCAGGACGGCAGCGAGAAGTACT ACGTGGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCA TCAGCCGGGACAACGCCAAGAACAGCCTGT ACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAC CGGGGCAGCCTGTACTATTGGGGCCAGGG CACCTGGTCACCGTGTCCAGC
SEQ ID NO: 31	重链	EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYV DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARDRGSLLYYWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
SEQ ID NO: 35	DNA 重 链	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCCGA CCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGAC TGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCA GCAGCTACTGGATGTCCTGGGTCCGCCAGG CCCCTGGCAAAGGCCTCGAATGGGTGGCCA ACATCAAGCAGGACGGCAGCGAGAAGTACT ACGTGGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCA TCAGCCGGGACAACGCCAAGAACAGCCTGT ACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAC CGGGGCAGCCTGTACTATTGGGGCCAGGG CACCTGGTCACCGTGTCCAGCGCTAGCAC CAAGGGCCCCAGCGTGTCCCCCTGGCCC CCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTA CTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGAA

[0319]

		CAGCGGAGCCCTGACCTCCGGCGTGACACA CCTTCCCCGCGTGCTGCAGAGCAGCGGC CTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTG CCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCCAAG AGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCC TGCCCAGCCCCAGAGCTGCTGGGCGGACC CTCCGTGTTCTGTTCCCCCCCCAAGCCCCA GGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGA GGTGACCTGCGTGGTGGTGACGTGAGCC ACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCC AAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAAC AGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACC GTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAG GAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCC CTGCCAGCCCCCATCGAAAAGACCATCAGC AAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCA GGTGTACACCCTGCCCCCTCCCGGGAGG AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAG CCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCA GTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTG TACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGG TGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGC GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTAC ACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCCGGC AAG
SEQ ID NO: 16 (卡巴特)	LCDR1	RPSQGINWELA
SEQ ID NO: 18 (卡巴特)	LCDR2	DASSLEQ
SEQ ID NO: 20 (卡巴特)	LCDR3	QQFNSYPLT
SEQ ID NO: 17 (乔西亚)	LCDR1	SQGINWE
SEQ ID NO: 19 (乔西亚)	LCDR2	DAS
SEQ ID NO: 21 (乔西亚)	LCDR3	FNSYPL
SEQ ID NO: 22	VL	AIQLTQSPSSLASVGDRTITCRPSQGINWEL AWYQQKPGKAPKLLIYDASSLEQGVPSRFSG SGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPL TFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 36	DNA VL	GCCATCCAGCTGACCCAGAGCCCCAGCAGC CTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGAC CATCACCTGTCGGCCCAGCCAGGGCATCAA CTGGGAGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCC

[0320]

		TGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGA CGCCAGCTCCCTGGAACAGGGCGTGCCCA GCCGGTTCAGCGGCAGCGGATCCGGCACC GACTTCACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAG CCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAG CAGTTCAACAGCTACCCCTGACCTTCGGC GGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 23	轻链	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRPSQGINWEL AWYQQKPGKAPKLLIYDASSLEQGVPSRFSG SGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPL TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 37	DNA 轻链	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCCGA CCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGAC TGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCA GCAGCTACTGGATGTCCTGGGTCCGCCAGG CCCCTGGCAAAGGCCTCGAATGGGTGGCCA ACATCAAGCAGGACGGCAGCGAGAAGTACT ACGTGGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCA TCAGCCGGGACAACGCCAAGAACAGCCTGT ACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAC CGGGGCAGCCTGTACTATTGGGGCCAGGG CACCTGGTCACCGTGTCCAGCGCTAGCAC CAAGGGCCCCAGCGTGTCCCCCTGGCCC CCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACA GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTA CTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGAA CAGCGGAGCCCTGACCTCCGGCGTGACACA CCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGC CTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTG CCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAG AGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCC TGCCAGCCCCAGAGCTGCTGGGCGGACC CTCCGTGTTCTGTTCCTCCCCCAAGCCCAA GGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGA GGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC ACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCC AAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAAC AGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACC GTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAG GAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCC CTGCCAGCCCCATCGAAAAGACCATCAGC AAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCA GGTGTACACCCTGCCCCCTCCCGGGAGG AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAG CCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCA GTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTCTG TACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGG

[0321]		TGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGC GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTAC ACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCCGGC AAG
--------	--	--

[0322] 在本申请的全文中，如果说明书文本（例如，表4）与序列表之间存在差异，则以说明书文本为准。

序列表

<110> 诺华公司 (NOVARTIS AG)

<120> 使用IL-17拮抗剂选择性治疗哮喘的方法

<130> PAT057729-WO-PCT

<140>
<141>

<150> 62/501,806
<151> 2017-05-05

<160> 37

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 1
Asn Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 2

Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 3
Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp Tyr Phe
1 5 10 15

[0002]

Asp Leu

<210> 4
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 4
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 5
<211> 7

<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>来源
<223>/注= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 5
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 6
<211> 9
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>来源
<223>/注= “人工序列的描述：合成肽”

[0003]

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

<210> 7
<211> 381
<212>DNA
<213>人工序列

<220>
<221>来源
<223>/注= “人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 7
gaggtgcagt tgggtggagtc tgggggaggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt aactattgga tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaaag ggctggagtg ggtggccgcc ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180

gtgggctctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgt gagggactat 300
tacgatattt tgaccgatta ttacatccac tattggtact tcgatctctg gggccgtggc 360
accctggatca ctgtctcctc a 381

<210> 8

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 8

[0004] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

<210> 9

<211> 327

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注= “人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 9

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

[0005] ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacagggtca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gtcaccgtg caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaacga 327

<210> 10

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 10

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

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

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

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

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

[0006]

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

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

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 11

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

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

<220>
<221> 来源
<223> /注= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 12
Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr
1 5 10

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

[0007] <220>
<221> 来源
<223> /注= “人工序列的描述：合成肽”

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

Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
20

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

<220>
<221> 来源
<223> /注= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 14

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

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

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

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

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

[0008] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

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

<220>
<221> 来源
<223> /注= “人工序列的描述：合成多肽”

[0009]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0010]

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

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

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

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

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

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

<220>
<221> 来源
<223> /注= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 16
Arg Pro Ser Gln Gly Ile Asn Trp Glu Leu Ala
1 5 10

<210> 17
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

[0011]

<220>
<221> 来源
<223> /注= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 17
Ser Gln Gly Ile Asn Trp Glu
1 5

<210> 18
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 18
Asp Ala Ser Ser Leu Glu Gln
1 5

<210> 19
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 19
Asp Ala Ser
1

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

[0012]

<220>
<221> 来源
<223> /注= “人工序列的描述：合成肽”

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

<210> 21
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注= “人工序列的描述：合成肽”

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

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

<220>
<221> 来源
<223> /注= “人工序列的描述：合成多肽”

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

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

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

[0013]

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

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

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

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

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

<220>

<221>来源

<223>/注= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 23

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

[0014]

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

[0015]

<210> 24
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 24
Ser Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 25
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注= “人工序列的描述：合成肽”

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

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

<220>
<221> 来源
<223> /注= “人工序列的描述：合成肽”

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

Gly

[0016]

<210> 27
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注= “人工序列的描述：合成肽”

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

<210> 28
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221>来源
<223>/注= “人工序列的描述：合成肽”

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

<210> 29
<211> 7
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>来源
<223>/注= “人工序列的描述：合成肽”

[0017] <400> 29
Asp Arg Gly Ser Leu Tyr Tyr
1 5

<210> 30
<211> 116
<212>PRT
<213>人工序列

<220>
<221>来源
<223>/注= “人工序列的描述：合成多肽”

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

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

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

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

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

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

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

[0018]

Thr Val Ser Ser
115

<210> 31

<211> 446

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 31

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

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

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

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

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

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

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

[0019] Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

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

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

[0020]

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

[0021] <210> 32
 <211> 723
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注= “人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 32
 gaggtgcagt tggaggagtc tgggggaggc ttggccagc ctgggggggc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttagt aactattgga tgaactgggt ccgccaggct 120
 ccagggaag ggctggagt ggtggccgcc ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
 gtgggctctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgt gagggactat 300
 tacgatattt tgaccgatta ttacatccac tatttgtact tcgatctctg gggccgtggc 360

```

accctggtca ctgtctctc agcctccacc aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc 420
tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc 480
cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca ggcgcctga ccagcggcgt gcacaccttc 540
ccggctgtcc tacagtctc aggactctac tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc 600
agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag 660
gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgcccc 720
taa 723

```

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

[0022]

<220>
 <221> 来源
 <223> /注= “人工序列的描述：合成多核苷酸”

```

<400> 33
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcaccgtg caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccttg 540

```

	acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag	600
	ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgtag	648
	<210> 34	
	<211> 348	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<221> 来源	
	<223> /注= “人工序列的描述：合成多核苷酸”	
	<400> 34	
	gaggtgcagc tggtcgagtc tggcggcgac ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg	60
	agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctactgga tgtcctgggt ccgccaggcc	120
	cctggcaaag gcctcgaatg ggtggccaac atcaagcagg acggcagcga gaagtactac	180
[0023]	gtggacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acgccaagaa cagcctgtac	240
	ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc cagggaccgg	300
	ggcagcctgt actattgggg ccagggcacc ctggtcaccg tgtccagc	348
	<210> 35	
	<211> 1338	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<221> 来源	
	<223> /注= “人工序列的描述：合成多核苷酸”	
	<400> 35	
	gaggtgcagc tggtcgagtc tggcggcgac ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg	60
	agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctactgga tgtcctgggt ccgccaggcc	120

	cctggcaaag gcctcgaatg ggtggccaac atcaagcagg acggcagcga gaagtactac	180
	gtggacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acgccaagaa cagcctgtac	240
	ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcg cagggaccgg	300
	ggcagcctgt actattgggg ccagggcacc ctggtcaccg tgtccagcgc tagcaccaag	360
	ggccccagcg tgttccccct ggcccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc	420
	ctgggctgcc tggatgaagga ctacttcccc gagcccgtag cctgttctg gaacagcggg	480
	gccctgacct ccggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc	540
	ctgtccagcg tggatgacagt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgcaac	600
	gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagagag tggagcccaa gagctgagac	660
	aagaccaca cctgccccct ctgccagcc ccagagctgc tgggcggacc ctccgtgttc	720
[0024]	ctgttcccc ccaagcccaa ggacaccctg atgatcagca ggacccccga ggtgacctgc	780
	gtggtggtgg acgtgagcca cgaggacca gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc	840
	gtggaggtgc acaacgcaa gaccaagccc agagaggagc agtacaacag cacctacagg	900
	gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaagga atacaagtgc	960
	aaggtctcca acaaggccct gccagcccc atcgaaaaga ccatcagcaa ggccaagggc	1020
	cagccacggg agccccaggt gtacaccctg cccccctcc gggaggagat gaccaagaac	1080
	caggtgtccc tgacctgtct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatgc cgtggagtgg	1140
	gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccacc cccagtgtgt ggacagcgac	1200
	ggcagcttct tctgtacag caagctgacc gtggacaagt ccaggtggca gcagggcaac	1260
	gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagagcctg	1320
	agcctgtccc ccggcaag	1338

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

<220>
<221> 来源
<223> /注= “人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 36
gccatccagc tgacccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60
atcacctgtc ggcccagcca gggcatcaac tgggagctgg cctggtatca gcagaagcct 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgac gccagctccc tggaacaggg cgtgcccagc 180
cggttcagcg gcagcggatc cggcaccgac ttcacctga ccatcagctc cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag ttcaacagct acccctgac cttcggcgga 300
[0025] ggcaccaagg tggaatcaa g 321

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

<220>
<221> 来源
<223> /注= “人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 37
gaggtgcagc tggtcgagtc tggcggcgac ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
agctgcgccg ccagcggctt cacctcagc agctactgga tgtcctgggt ccgccaggcc 120
cctggcaaag gcctcgaatg ggtggccaac atcaagcagg acggcagcga gaagtactac 180
gtggacagcg tgaagggccg gttaccatc agccgggaca acgccaagaa cagcctgtac 240

	ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc cagggaccgg	300
	ggcagcctgt actattgggg ccagggcacc ctggtcaccg tgtccagcgc tagcaccaag	360
	ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc	420
	ctgggctgcc tggatgaagga ctacttcccc gagcccgtga ccgtgtcctg gaacagcggg	480
	gccctgacct ccggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc	540
	ctgtccagcg tggatgacagt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgcaac	600
	gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggt gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac	660
	aagaccaca cctgccccct ctgccagcc ccagagctgc tgggcggacc ctccgtgttc	720
	ctgttcccc ccaagcccaa ggacaccctg atgatcagca ggacccccga ggtgacctgc	780
[0026]	gtggtggtgg acgtgagcca cgaggacca gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc	840
	gtggaggtgc acaacgcaa gaccaagccc agagaggagc agtacaacag cacctacagg	900
	gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaagga atacaagtgc	960
	aagggttcca acaaggccct gccagcccc atcgaaaaga ccatcagcaa ggccaagggc	1020
	cagccacggg agccccaggt gtacaccctg cccccctcc gggaggagat gaccaagaac	1080
	cagggtgtcc tgacctgtct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatgc cgtggagtgg	1140
	gagagcaacg gccagcccc gaacaactac aagaccaccc cccagtgct ggacagcgac	1200
	ggcagcttct tctgtacag caagctgacc gtggacaagt ccaggtggca gcagggcaac	1260
	gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagagcctg	1320
	agcctgtccc ccggcaag	1338

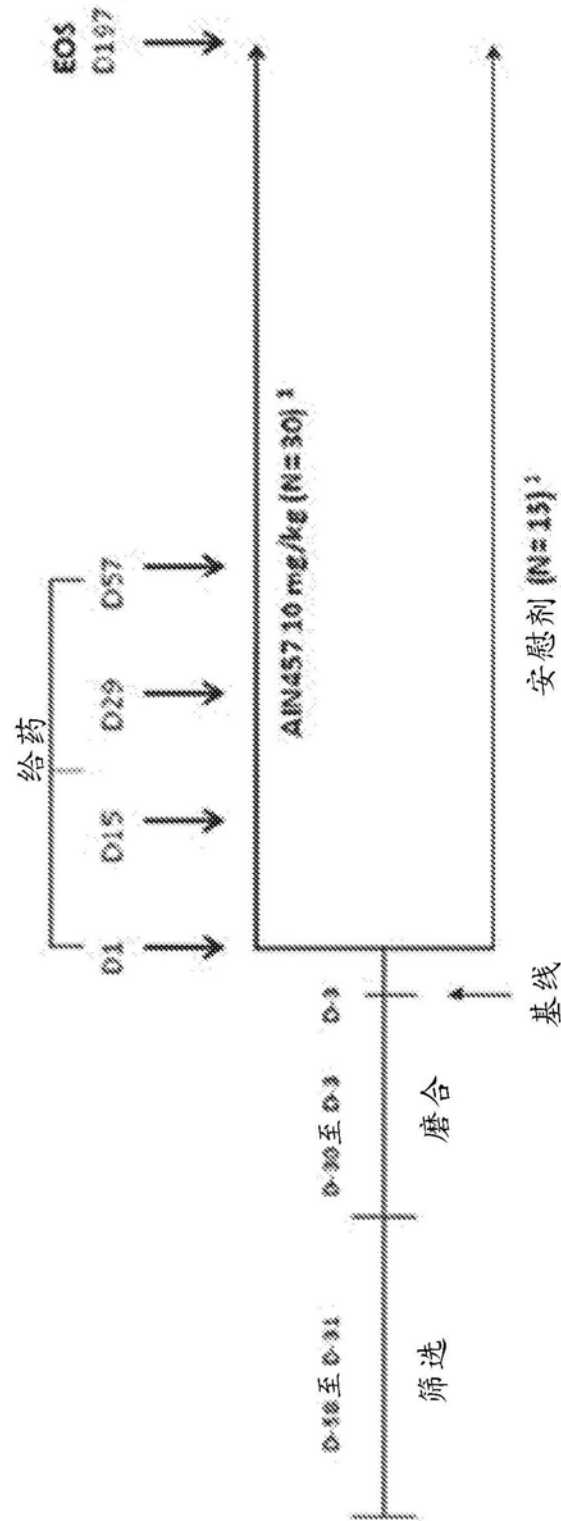


图1

注：整个研究中，受试者将继续其ICS/LABA组合疗法的现有方案以及其另外的允许的哮喘药物。

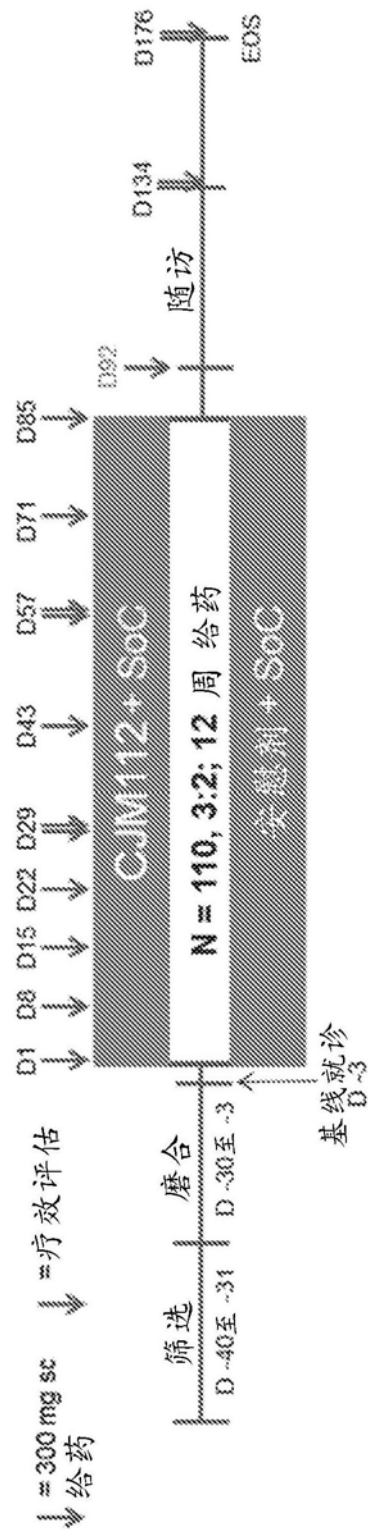


图2

专利名称(译)	使用IL-17拮抗剂选择性治疗哮喘的方法		
公开(公告)号	CN110582702A	公开(公告)日	2019-12-17
申请号	CN201880029544.7	申请日	2018-05-04
[标]申请(专利权)人(译)	瑞士商诺华公司		
申请(专利权)人(译)	诺华股份有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	诺华股份有限公司		
发明人	S·S·格兰特 S·卡扎尼 E·霍克洛维奇 J·拉勒米 R·M·斯特里特 T·A·桑顿-威尔斯		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/68		
CPC分类号	A61P11/06 G01N33/53 G01N33/6854 G01N2800/122 G01N2800/52 A61K39/3955 A61K2039/505 C07K16/244 C07K2317/21 C07K2317/56 C07K2317/565 C07K2317/76		
代理人(译)	史文静		
优先权	62/501806 2017-05-05 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本公开涉及通过对由IgE血清浓度以及任选地外周血中的嗜酸性粒细胞计数定义的患者群体采用IL-17拮抗剂来治疗哮喘例如重度哮喘的方法、治疗方案、用途、试剂盒和疗法。

苏金单抗轻链		
CDR1'	卡巴特	SEQ ID NO: 4