



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114728060 A

(43) 申请公布日 2022. 07. 08

(21) 申请号 202080079742.1

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

(22) 申请日 2020.11.17

11247

专利代理师 陈迎春 黄革生

(30) 优先权数据

62/937,482 2019.11.19 US

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.05.16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2020/060796 2020.11.17

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2021/099924 EN 2021.05.27

(71) 申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 W·许贝尔 S·姆波富

L·普里科普

权利要求书4页 说明书55页

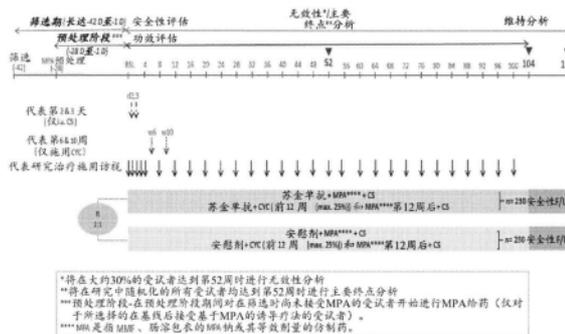
序列表14页 附图1页

## (54) 发明名称

使用白介素-17(IL-17)拮抗剂治疗狼疮性肾炎的方法

## (57) 摘要

本披露涉及使用IL-17拮抗剂(例如苏金单抗)治疗狼疮性肾炎(LN)的方法。本文还披露了用于治疗LN患者的例如IL-17抗体、如苏金单抗等IL-17拮抗剂,以及在所披露的用途和方法中使用的药物、给药方案、药物配制品、剂型、和试剂盒。



1. 一种治疗狼疮性肾炎 (LN) 的方法, 所述方法包括在第0、1、2、3和4周期间, 每周向有需要的患者皮下 (SC) 施用剂量约150mg的IL-17抗体或其抗原结合片段, 并且此后每四周进行施用, 其中, 所述IL-17抗体或其抗原结合片段包含:

i) 包含SEQ ID NO:8中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白可变重 ( $V_H$ ) 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可变轻 ( $V_L$ ) 结构域;

ii) 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

iii) 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。

2. 一种治疗狼疮性肾炎 (LN) 的方法, 所述方法包括在第0、1、2、3和4周期间, 每周向有需要的患者皮下 (SC) 施用剂量约300mg的IL-17抗体或其抗原结合片段, 并且此后每四周进行施用, 其中, 所述IL-17抗体或其抗原结合片段包含:

i) 包含SEQ ID NO:8中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白可变重 ( $V_H$ ) 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可变轻 ( $V_L$ ) 结构域;

ii) 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

iii) 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。

3. 一种治疗LN的方法, 所述方法包括在第0周期间向有需要的患者静脉内 (IV) 施用一次剂量约4mg/kg-约9mg/kg (优选地约6mg/kg) 的IL-17抗体或其抗原结合片段, 并且此后从第四周期间开始每四周施用IV剂量约2mg/kg-约4mg/kg (优选地约3mg/kg) 的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可变重 ( $V_H$ ) 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可变轻 ( $V_L$ ) 结构域;

ii) 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

iii) 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。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法, 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, 所述表位包含在一条链上的Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129和在另一条链上的Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80, 其中如通过生物传感器系统所测量的, 所述IL-17抗体具有的 $K_D$ 为约100-200pM, 并且其中所述IL-17抗体具有的体内半衰期为约23至

约30天。

5. 根据以上权利要求中任一项所述的方法,其中在用所述IL-17抗体或其抗原结合片段治疗之前,向所述患者施用霉酚酸(MPA)或环磷酰胺(CYC)以及任选地至少一种类固醇。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中在用所述IL-17抗体或其抗原结合片段治疗之前,通过先前用MPA或CYC以及任选地至少一种类固醇进行治疗对LN控制不足。

7. 根据以上权利要求中任一项所述的方法,其中在用所述IL-17抗体或其抗原结合片段治疗期间,向所述患者伴随施用MPA或CYC以及任选地至少一种类固醇。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中在用所述IL-17抗体或其抗原结合片段治疗期间,减少向患者施用的MPA或CYC的剂量,并且其中所述患者未经历所述减少而导致的耀斑。

9. 根据权利要求7或8所述的方法,其中在用所述IL-17抗体或其抗原结合片段治疗期间,使用剂量逐渐减少方案减少向所述患者施用的至少一种类固醇的剂量,并且其中所述患者未经历所述减少而导致的耀斑。

10. 根据以上权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者未患有伴随性斑块型银屑病。

11. 根据以上权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者患有活动性LN。

12. 根据以上权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者患有国际肾脏病协会/肾脏病理学会(ISN/RPS) III类或IV类LN。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述ISN/RPS III类LN不是III(C)类。

14. 根据权利要求12所述的方法,其中所述ISN/RPS IV类LN不是IV-S(C)类或IV-G(C)类。

15. 根据以上权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者具有ISN/RPS V类LN的特征。

16. 根据以上权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者在治疗一年后实现了完全肾脏应答(CRR)。

17. 根据以上权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者在治疗一年后实现了部分肾脏应答(PRR)。

18. 根据以上权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者被另外地施用选自以下组成的组的至少一种LN药剂:利妥昔单抗、奥瑞珠单抗、阿巴西普、咪唑硫嘌呤、钙调神经磷酸酶抑制剂、环孢霉素A、他克莫司、环磷酰胺、霉酚酸、伏环孢素、贝利木单抗、优特克单抗、艾拉莫德、阿尼鲁单抗、BI655064、CFZ533、及其组合。

19. 根据以上权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者是成年人。

20. 根据以上权利要求中任一项所述的方法,其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段配置于药物配制品中,其中所述药物配制品进一步包含缓冲剂和稳定剂。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中所述药物配制品是液体药物配制品。

22. 根据权利要求20所述的方法,其中所述药物配制品是冻干的药物配制品。

23. 根据权利要求20-22中任一项所述的方法,其中所述药物配制品配置于至少一个预填充注射器、至少一个小瓶、至少一个注射笔、或至少一个自动注射器内。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中所述至少一个预填充注射器、至少一个小瓶、至少一个注射笔、或至少一个自动注射器配置于试剂盒内,并且其中所述试剂盒进一步包含

使用说明书。

25. 根据权利要求2或4-24中任一项所述的方法,其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段的剂量是300mg,按单次皮下施用、以来自包含150mg/ml的所述IL-17抗体或其抗原结合片段的配制品的2毫升(mL)的总体积向患者施用所述剂量,其中所述患者对于所述IL-17抗体或抗原结合片段的药物暴露等同于所述患者对于使用两次单独皮下施用的1ml总体积的所述IL-17抗体或其抗原结合片段的药物暴露,所述两次中每次都是相同配制品。

26. 根据权利要求2或4-24中任一项所述的方法,其中向所述患者施用的IL-17抗体或其抗原结合片段的剂量是300mg,按两次单独皮下施用、以每次来自包含150mg/ml的IL-17抗体或抗原结合片段的配制品的1mL的体积施用所述剂量。

27. 根据以上权利要求中任一项所述的方法,其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段具有的 $T_{max}$ 为约7-8天。

28. 根据以上权利要求中任一项所述的方法,其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段具有的绝对生物利用度为约60%-约80%。

29. 根据以上权利要求中任一项所述的方法,其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段是人单克隆抗体。

30. 根据以上权利要求中任一项所述的方法,其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段是IgG<sub>1</sub>/κ同种型。

31. 根据以上权利要求中任一项所述的方法,其中当所述方法用于治疗患有LN的患者群体时,在用所述IL-17抗体或其抗原结合片段治疗期间,至少50%所述患者在类固醇剂量逐渐减少方案后实现日类固醇剂量≤10mg/天。

32. 根据以上权利要求中任一项所述的方法,其中当所述方法用于治疗患有LN的患者群体时,在用所述IL-17抗体或其抗原结合片段治疗期间,至少50%所述患者在类固醇剂量逐渐减少方案后实现日类固醇剂量<5mg/天。

33. 根据以上权利要求中任一项所述的方法,其中当所述方法用于治疗患有LN的患者群体时,在用所述IL-17抗体或其抗原结合片段治疗52周后,至少15%所述患者实现CRR。

34. 根据以上权利要求中任一项所述的方法,其中当所述方法用于治疗患有LN的患者群体时,在用所述IL-17抗体或其抗原结合片段治疗52周后,至少20%所述患者实现CRR。

35. 根据以上权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者在第52周实现了≥75%的UPCR改善。

36. 根据以上权利要求中任一项所述的方法,其中用所述IL-17抗体或其抗原结合片段治疗所述患者持续至少一年。

37. 根据以上权利要求中任一项所述的方法,其中所述IL-17抗体或其抗原结合片段是苏金单抗。

38. 一种治疗患有活动性LN的成年患者的方法,所述患者先前对之前用护理标准的LN疗法进行治疗具有不充分应答,所述方法包括在第0、1、2、3和4周期间,向所述患者皮下施用剂量约300mg的苏金单抗,并且此后每四周进行施用,并进一步包括向所述患者伴随施用护理标准的LN疗法,其中所述患者患有ISN/RPS III类或IV类LN。

39. 一种治疗患有活动性狼疮性肾炎的患者(例如成年患者)的方法,所述方法包括在第0、1、2、3和4周期间,向所述患者皮下施用剂量约300mg的苏金单抗,并且此后每四周进行

施用,并进一步包括向所述患者伴随施用护理标准的LN疗法。

40. 一种治疗患有活动性狼疮性肾炎的患者(例如成年患者)的方法,所述方法包括在第0、1、2、3和4周期间,向所述患者皮下施用剂量约300mg的苏金单抗,并且此后每四周进行施用,并进一步包括向所述患者伴随施用护理标准的LN疗法,其中所述患者患有ISN/RPS III类或IV类LN。

41. 根据权利要求38-40中任一项所述的方法,其中所述护理标准的LN疗法包括用MPA或环磷酰胺(CYC)以及任选地类固醇进行治疗。

42. 一种治疗患有活动性狼疮性肾炎的患者(例如成年患者)的方法,所述方法包括在第0、1、2、3和4周期间,向所述患者皮下施用剂量约300mg的苏金单抗,并且此后每四周进行施用。

43. 一种治疗患有LN的患者(例如成年患者)的方法,所述方法包括在第0周期间,向所述患者静脉内(IV)施用一次剂量约6mg/kg的苏金单抗,并且此后从第4周期间开始,每四周施用IV剂量约3mg/kg的苏金单抗。

44. 一种治疗患有活动性狼疮性肾炎患者(例如成年患者)的方法,所述方法包括在第0周期间,向所述患者静脉内(IV)施用一次剂量约4mg/kg至约9mg/kg(优选地约6mg/kg)苏金单抗,并且此后从第4周期间开始,每四周施用IV剂量约2mg/kg至约4mg/kg(优选地约3mg/kg)的苏金单抗。

## 使用白介素-17 (IL-17) 拮抗剂治疗狼疮性肾炎的方法

### 技术领域

[0001] 本披露涉及使用IL-17拮抗剂(例如IL-17抗体,如苏金单抗)治疗狼疮性肾炎(LN)的方法。

### 背景技术

[0002] LN代表肾脏的炎症,是系统性红斑狼疮(SLE)的器官特异性疾病临床表现之一(Waldman和Madaio(2005) *Lupus* [狼疮] 14(1):19-24)。LN是慢性炎症性疾病,其特征在于自身抗体的产生和其他明显的免疫学异常(Gurevitz等人(2013) *Consult Pharm* [顾问药师] 28:110-21)。国际肾脏病协会/肾脏病理学会(ISN/RPS)分类系统按组织学将其分类为六类,由于与预后和治疗结果的相关性提高,该分类系统已成为肾脏活检解释的标准。(Weening等人(2004) *J Am Soc Nephrol*. [美国肾脏学会杂志] 15(2):241-50;Markowitz等人(2007) *Kidney Int*. [肾脏国际]; 71(6):491-5)。LN中免疫复合物形成是全身性自身免疫的结果并且是疾病的标志(Waldman(2005) *Lupus* [狼疮] 14(1):19-24;Nowling(2011) *Arthritis Res Ther*. [关节炎研究与治疗] 13(6):250)。免疫复合物一旦形成,就会激活可能损伤肾脏细胞的补体,导致肾小球系膜LN(I类、II类)、内皮增生性LN(III类、IV类)或肾病综合征(V类)。

[0003] LN的发病机制复杂,涉及先天性和适应性免疫系统、各种细胞因子和组织以及免疫细胞。经局部细胞因子和趋化因子的产生以及通过被吸引进入肾小球和间质的先天免疫系统的细胞(如嗜中性粒细胞)来维持肾内炎症。通过阻断个体细胞因子来靶向促炎性细胞因子的局部释放,可以增强自身免疫的治疗效果,而不增加全身免疫抑制。(Allam(2008) *Curr Opin Rheumatol*. [风湿病学新见]; 20(5):538-44;Yu等人(2017) *Nat Rev Nephrol*. [肾脏学自然评论]; 13(8):483-95)。

[0004] 尽管最近在一些自身免疫性疾病的治疗方面取得进展,但是对于LN仍然没有足够的治疗。它仍然是发病率和死亡率的主要原因,在15年内,有22%的LN患者发展为ESRD(Faurschou等人(2010) *Arthritis Care&Research* [关节炎护理与研究] 62(6):873-80;Tektonidou等人(2016) *Arthritis Rheumatol*. [关节炎与风湿病] 68(6):1432-41)。目前,没有FDA批准的用于LN的特异性疗法。当前的治疗是非特异性的,旨在通过一般的免疫抑制来减缓进展。肾脏应答率仍然未达最佳标准,这强调了在LN患者的治疗中持续存在未满足的高需求。

[0005] 对于狼疮性肾炎的筛查、治疗和管理的美国风湿病学会(ACR)指南已于2012年出版,并经国际认可(Hahn等人(2012) *Arthritis Care Res* [关节炎护理研究] (Hoboken); 64:797-808)。同年发布了欧洲抗风湿病联盟/欧洲肾脏协会-欧洲透析和移植协会(EULAR/ERA-EDTA)联合指南(Bertsias等人(2012) *Ann Rheum Dis*. [风湿性疾病年鉴] 71:1771-82)。虽然这些指南中有推荐的治疗的普遍共识,但这些药物尚未获得美国或欧洲监管机构的批准用于LN适应症。建议LN患者接受几种辅助药物,例如羟氯喹(HCQ)、降脂他汀类药物和肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂(ACE/ARB抑制剂)。在显示有症状性临床表现时,类

固醇是治疗I类最小变化型LN疾病的主要手段。ACR指南不建议对II类LN进行另外的免疫抑制。在出现蛋白尿和血尿的情况下，EULAR/ERA-EDTA指南建议单独口服低剂量至中等剂量的糖皮质激素或与硫唑嘌呤组合使用。

[0006] 这些指南在其针对III类和IV类LN的治疗建议中是统一的，并且包括一系列诱导期和维持期。对于III或IV级增生性肾小球肾炎，ACR指南同意使用霉酚酸酯(MMF)或i.v.环磷酰胺(CYC)，在有或没有i.v.甲基泼尼松龙的初始脉冲下进行诱导治疗。在目前的诱导方案下，<60%的III类至V类患者实现了完全应答(Appel等人(2009) *J Am Soc Nephrol*. [美国肾脏学会杂志] 20:1103-1112)。在使用目前的护理标准(SoC)实现完全肾脏应答(CRR)的患者中，近一半的患者已复发。这些患者的复发率是每年100名患者中有5至15名患者复发(Grootscholten等人(2006) *Nephrol Dial Transplant* [肾脏病与透析移植] 21:1465-1469)。

[0007] V类狼疮性肾炎患者典型地用抗蛋白尿和抗高血压药物治疗，并且可依照是否存在持续性肾病蛋白尿，根据需要接受皮质类固醇和免疫抑制疗法。

[0008] 几种组织学特征影响治疗决策和预后。例如，具有高“活动性”(A)病变的患者典型地用免疫抑制进行治疗，而具有“慢性”(C)病变的患者则可能由于应答预后较差而无法接受免疫抑制治疗(Hiramatsu等人(2008) *Rheumatology* [风湿病学] (牛津) 47:702-07)。

[0009] 使用当前的SoC对LN进行药物治疗仅在大约一半的患者中实现令人满意的肾脏应答，并且对于安全性方面带来了显著负担。当前的诱导和维持疗法的非应答者结果最差。在IV级LN患者中，约40%的患者在15年内发展为ESRD(Tektonidou等人(2016) *Arthritis Rheumatol*. [关节炎与风湿病] 68(6):1432-41)。因此，尽管SoC治疗具有侵袭性，但仅达40%的患者在1年后实现了CRR(Rovin等人(2014) *Am J Kidney Dis* [美国肾脏疾病杂志] .63(4):677-90)。另外，当前的LN治疗方案具有糖皮质激素和长时间免疫抑制的大量副作用(Schwartz等人(2014) *Curr.Opin.Rheumatol*. [风湿病学新见] .26:502-09)。免疫抑制的LN患者处于发生严重感染的重大风险中。在多民族医疗补助队列中，LN患者比SLE患者严重感染的发生率高>2倍(Feldman等人(2015) *Arthritis Rheumatol*. [关节炎与风湿病] 67:1577-85)。

[0010] 考虑到病症的严重性和缺乏经批准的治疗，对LN治疗的安全且有效的长期疗法(即单独疗法或作为附加疗法)存在高度未满足的医学需求。

## 发明内容

[0011] IL-17A和Th17细胞可能在LN的发病机制中起作用，从而导致肾小球损伤以及炎症和肾脏损害持续存在(Zhang等人(2009) *J Immunol*. [免疫学杂志] 183(5):3160-9;Crispín等人(2008) *J Immunol*. [免疫学杂志] 181:8761-66)。高水平的IL-17预测LN患者在免疫抑制治疗后的不良的组织病理学结果(Zickert等人(2015) *BMC Immunol*. [BMC免疫学] 16:7)。T细胞的子集浸润LN患者的肾脏，并代表IL-17的主要来源(Crispín等人(2008)，同上)。IL-17具有诱导其他炎症性细胞因子和趋化因子的产生并促进炎症细胞(如单核细胞和嗜中性粒细胞)募集到发炎的器官的潜力。与最小变化型肾病患者和正常对照组相比，在IV类LN患者的肾脏活检中观察到更高水平的肾小球IL-17和IL-23表达。LN患者的肾小球IL-17和IL-23表达水平均与肾脏组织学活动性指数呈正相关(Chen等人(2012) *Lupus* [狼疮] 21:1385)。

Th17相关基因(包括IL17和IL23)的尿表达增加,并与LN的活动性相关(Kwan等人(2009) *Rheumatology*[风湿病学](牛津)48(12):1491-7)。

[0012] 苏金单抗(参见,例如,WO 2006/013107和WO 2007/117749)对IL-17具有非常高的亲和力,即 $K_D$ 为约100-200pM,并且对于约0.67nM人IL-17A的生物学活性的体外中和具有的 $IC_{50}$ 为约0.4nM。因此,苏金单抗以约1:1的摩尔比抑制抗原。这种高结合亲和力使得苏金单抗抗体特别适合用于治疗应用。此外,苏金单抗具有长的半衰期,即约4周,这使得施用之间的时间延长,这是当治疗慢性终生障碍(例如LN)时的特殊特性。

[0013] 近期一个案例研究报告了成功治疗同时患有SLE和轴突性脊柱关节炎的患者,方法是每周使用150mg苏金单抗持续4/52周,然后在此后每月进行施用(Ecclestone等人(2019) *Abst.*[摘要]109;*Rheumatology*[风湿病学],58:3,kez108.017)。然而,该患者的尿液分析正常,这表明该患者未患有LN。对难治性LN(对MMF和环磷酰胺疗法均具有难治性)和伴随性寻常型银屑病的患者进行的案例研究表明,用苏金单抗治疗可能有助于改善该患者的肾功能并降低其尿蛋白水平(Satoh等人(2018) *Lupus*[狼疮]27(7):1202-06)。用初始剂量为300mg苏金单抗,然后随后每月剂量为150mg苏金单抗来治疗Satoh等患者。Satoh等人未报告苏金单抗治疗的总时长,因此无法评估Satoh等人中的临床医生使用的苏金单抗方案的长期安全性。

[0014] 现在,我们已经设计了新的用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)来治疗LN患者(尤其是已经接受护理标准[SoC]的LN治疗的LN患者,例如接受了有或没有皮质类固醇的MMF[或CYC]的患者),该治疗是安全、有效的并为患者提供持续应答。重要的是,由于当前对LN的SoC治疗具有很强的免疫抑制作用,因此任何附加疗法都必须保持良好的风险/获益曲线。因此,这些新的治疗满足了临床医生和患者对LN的安全、持续和有效疗法(特别是附加疗法)的长期需求。

[0015] 本文披露了治疗LN的方法,该方法包括在第0、1、2、3和4周期间,每周向有需要的患者皮下(SC)施用剂量约150mg(例如150mg)的IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗),并且此后每四周SC施用剂量约150mg(例如150mg)的IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)。

[0016] 本文披露了治疗LN的方法,该方法包括在第0、1、2、3和4周期间,每周向有需要的患者皮下(SC)施用剂量约300mg(例如300mg)的IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗),并且此后每四周SC施用剂量约300mg(例如300mg)的IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)。

[0017] 本文还披露了治疗LN的方法,该方法包括在第0周期间向有需要的患者静脉内(IV)施用一次剂量约4mg/kg-约9mg/kg(优选地约6mg/kg)的IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗),并且此后从第4周期间开始每4周(每月)IV施用剂量约2-约4mg/kg(优选地约3mg/kg)的IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)。

[0018] 在所披露的用途、方法和试剂盒的一些实施例中,IL-17拮抗剂是IL-17抗体或其抗原结合片段。在所披露的用途、方法和试剂盒的一些实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段选自以下组成的组:a)与人IL-17的表位结合的IL-17抗体或其抗原结合片段,所述表位包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129;b)与人IL-17的表位结合的IL-17抗体或其抗原结合片段,所述表位包含Tyr43、

Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80;c)与具有两条成熟人IL-17蛋白质链的IL-17同源二聚体的表位结合的IL-17抗体或其抗原结合片段,所述表位包含在一条链上的Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129和在另一条链上的Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80;d)与具有两条成熟人IL-17蛋白质链的IL-17同源二聚体的表位结合的IL-17抗体或其抗原结合片段,所述表位包含在一条链上的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具有的 $K_D$ 为约100-200pM,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23至约35天;e)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的IL-17抗体,所述表位包含在一条链上的Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129和在另一条链上的Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80,其中如通过生物传感器系统(例如BIACORE®)或表面等离子体共振所测量的,所述IL-17抗体具有的 $K_D$ 为约100-200pM,并且其中所述IL-17抗体具有的体内半衰期为约23至约30天;和f)IL-17抗体或其抗原结合片段,所述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。

[0019] 在所披露的用途、方法和试剂盒的一些实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段是人抗体或人源化抗体。在所披露的用途、方法和试剂盒的优选实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段是苏金单抗。

[0020] 在优选的实施例中,以150mg或300mg的剂量皮下(SC)施用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)。在其他实施例中,以6mg/kg或3mg/kg的剂量静脉内(IV)施用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)。

[0021] 在一些实施例中,使用诱导方案,随后是维持方案,施用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)。在一些实施例中,诱导方案包括每周施用,并且维持方案包括每两周、每四周(每月)、或每八周(每隔一月)施用。在一些实施例中,诱导方案包括单次施用,并且维持方案包括每四周(每月)施用。在一些实施例中,诱导方案包括每四周(每月)施用,并且维持方案包括每八周(每隔一月)施用。

[0022] 在一些实施例中,在诱导和维持方案期间,以约300mg的剂量SC施用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)。在一些实施例中,在诱导和维持方案期间,以约150mg的剂量SC施用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)。

[0023] 在一些实施例中,在诱导方案期间,以约6mg/kg的剂量IV施用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)。在一些实施例中,在维持方案期间,以约3mg/kg的剂量IV施用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)。

## 附图说明

[0024] 图1提供了针对狼疮性肾炎的基于苏金单抗的人临床试验的研究设计。

## 具体实施方式

[0025] 如本文所用,IL-17是指白介素-17A(IL-17A)。

[0026] 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组成或可以包括其他物质,例如X+Y。

[0027] 除非另外特别说明或从上下文中显而易见,否则如本文所用,关于数值的术语“约”应理解为在本领域的正常公差内,例如,在平均值的两个标准偏差内。因此,“约”可以在所述值的 $\pm 10\%$ 、 $9\%$ 、 $8\%$ 、 $7\%$ 、 $6\%$ 、 $5\%$ 、 $4\%$ 、 $3\%$ 、 $2\%$ 、 $1\%$ 、 $0.1\%$ 、 $0.05\%$ 或 $0.01\%$ 内,优选所述值的 $\pm 10\%$ 内。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”。

[0028] 单词“基本上”不排除“完全”,例如,“基本上不含”Y的组合物可以完全不含Y。必要时,本披露的定义中可以省略单词“基本上”。

[0029] 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。重链恒定区包含三个结构域,即CH1、CH2和CH3。每条轻链由轻链可变区(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,即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(包括免疫系统的多种细胞(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(表1)、抗体XAB4(美国专利号9,193,788)、和艾克司单抗(ixekizumab)(美国专利号7,838,638),所述抗体的披露内容通过引用以其全文并入本文。

[0030] 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。已经显示,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;F<sub>d</sub>片段,其由 $V_H$ 和CH1结构域组成;F<sub>v</sub>片段,其由抗体的单臂的 $V_L$ 和 $V_H$ 结构域组成;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。示例性抗原结合片段包括在SEQ ID NO:1-6和11-13(表1)中列出的苏金单抗的CDR,优选重链CDR3。此外,虽然Fv片段的两个结构域 $V_L$ 和 $V_H$ 是由单独的基因编码的,但是可以使用重组方法将这两个结构域通过能够使它们形成为单条蛋白质链的合成接头来相连,其中 $V_L$ 区和 $V_H$ 区配对形成单价分子(被称为单链Fv(scFv);参见例如,Bird等人,1988Science[科学]242:423-426;和Huston等人,1988Proc.Natl.Acad.Sci.[美国国家科学院院刊]85:5879-5883)。这种单链抗体也旨在涵盖于术语“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。

[0031] 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。如本文所用,术语“人抗体”旨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。本披露的人抗体可以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)。在所披露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。

[0032] 术语“IL-17”是指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。根据本披露的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。

[0033] 术语“ $K_D$ ”旨在指特定抗体-抗原相互作用的解离速率。如本文所用,术语“ $K_D$ ”旨在指由 $K_d$ 与 $K_a$ 的比率(即 $K_d/K_a$ )获得并表达为摩尔浓度(M)的解离常数。可以使用本领域建立的方法确定抗体的 $K_D$ 值。用于确定抗体的 $K_D$ 的优选的方法是通过使用表面等离子体共振,或使用生物传感器系统(例如BIACORE®系统)。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)结合人IL-17,其中 $K_D$ 为约100-250pM。

[0034] 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测定法来评估,例如使用BIACORE®分析或表面等离子体共振。

[0035] 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%,并且在所披露的方法和组合物的某些实施例中,使用的IL-17抗体可以抑制大于95%、98%或99%的IL-17功能活性。

[0036] 如本文所用的“抑制IL-6”是指IL-17抗体或其抗原结合片段(例如,苏金单抗)降低原代人真皮成纤维细胞产生IL-6的能力。原代人(真皮)成纤维细胞中IL-6的产生依赖于

IL-17 (Hwang等人, (2004) *Arthritis Res Ther* [关节炎研究与治疗]; 6:R120-128)。简言之,在不同浓度的IL-17结合分子或具有Fc部分的人IL-17受体的存在下用重组IL-17刺激人真皮成纤维细胞。可以将嵌合的抗CD25抗体 **Simulect**<sup>®</sup> (巴利昔单抗) 方便地用作阴性对照。16h刺激后取上清液并通过ELISA测定IL-6。当如以上测试时,IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)典型地具有的抑制IL-6产生(在1nM人IL-17的存在下)的IC<sub>50</sub>为约50nM或更低(例如,从约0.01nM至约50nM),即所述抑制活性是对人真皮成纤维细胞中由hu-IL-17诱导的IL-6产生而测量的。在所披露的方法和组合物的一些实施例中,如以上所定义的,IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)及其功能衍生物具有的抑制IL-6产生的IC<sub>50</sub>为约20nM或更低、更优选地约10nM或更低、更优选地约5nM或更低、更优选地约2nM或更低、更优选地约1nM或更低。

[0037] 除非另有说明,根据本披露,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)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”包括具有与所披露的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披露的IL-17抗体的片段和肽类似物。片段包含根据本披露(例如,指定序列)的多肽序列内的区域。本文披露的IL-17抗体的功能衍生物(例如,苏金单抗的功能衍生物)优选地包含与本文披露的IL-17抗体和其抗原结合片段的V<sub>H</sub>和/或V<sub>L</sub>序列(例如,表1的V<sub>H</sub>和/或V<sub>L</sub>序列)具有至少约65%、75%、85%、95%、96%、97%、98%、或甚至99%总体序列同一性的V<sub>H</sub>和/或V<sub>L</sub>结构域,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。

[0038] 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<sub>H</sub>或V<sub>L</sub>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<sub>H</sub>或V<sub>L</sub>结构域)的5个氨基酸序列中的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。与本文披露的序列基本上相同(例如,具有至少约85%序列同一性)的序列也是本申请的一部分。在一些实施例中,相对于所披露的序列,衍生物IL-17抗体(例如,苏金单抗的衍生物,例如苏金单抗生物类似抗体)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。

[0039] 关于天然多肽与其功能衍生物的“同一性”在本文中定义为,在将序列比对及必要时引入空位以实现最大百分比同一性,且不考虑任何保守性取代为序列同一性部分之后,候选序列中与相应天然多肽的残基相同的氨基酸残基的百分比。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已知的。百分比同一性可通过标准比对算法来确定,例如Altshul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* [生物科学中的计算机应用], 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。

[0040] “一个或多个氨基酸”是指例如所有天然存在的L- $\alpha$ -氨基酸且包括D-氨基酸。短语“氨基酸序列变体”是指当与根据本披露的序列相比时其氨基酸序列具有一些差异的分子。根据本披露的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披露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(紧邻根据本披露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(在根据本披露的多肽中去除一个或多个氨基酸的那些变体)。

[0041] 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。

[0042] 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。

[0043] 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,如苏金单抗)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程度,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种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)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。

[0044] 术语“治疗(treatment或treat)”在本文中被定义为根据本披露的IL-17抗体(例如,苏金单抗或艾克司单抗)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,LN),与疾病(例如,LN)相关的症状,或向疾病(例如,LN)发展的倾向(如果适用),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,减少或改善任何与疾病相关的症状或向疾病发展的倾向。术语“治疗”包括治疗怀疑患有疾病的患者以及患病或已诊断患有疾病或医学病症的患者,并且包括抑制临床复发。

[0045] 如本文所用,短语“患者群体”用于意指一组患者。在所披露的方法的一些实施例中,IL-17拮抗剂(例如IL-17抗体,例如苏金单抗)用于治疗LN患者群体。

[0046] 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)向患者递送个性化疗法,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施用治疗的有意选择。因此,选择性治疗/施用不同于标

准治疗/施用,标准治疗/施用向具有特定疾病的所有患者递送特定药物,而不考虑这些患者的个人病史、疾病表现和/或生物学特征。在一些实施例中,基于患有LN,例如ISN/RPS III类或IV类LN,选择患者进行治疗。在一些实施例中,基于患有活动性LN,选择患者进行治疗。在一些实施例中,基于先前对于护理标准的LN疗法具有不充分应答,选择患者进行治疗。

[0047] IL-17拮抗剂

[0048] 各种披露的程序、试剂盒、用途和方法利用IL-17拮抗剂,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,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。

[0049] 在一个实施例中,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,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,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。

[0050] 在一个实施例中,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;和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。

[0051] 在一个实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段包含: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( $V_H$ );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。

[0052] 为便于参考,基于卡巴特(Kabat)定义以及如通过X射线分析且使用乔西亚(Chothia)和同事们的的方法所确定的,在下表1中提供苏金单抗单克隆抗体的高变区的氨基酸序列。

轻链			
[0053]	CDR1'	卡巴特	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A (SEQ ID NO: 4)
		乔西亚	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A (SEQ ID NO: 4)
[0054]	CDR2'	卡巴特	G-A-S-S-R-A-T (SEQ ID NO: 5)
		乔西亚	G-A-S-S-R-A-T (SEQ ID NO: 5)
	CDR3'	卡巴特	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (SEQ ID NO: 6)
		乔西亚	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (SEQ ID NO: 6)
	重链		
	CDR1	卡巴特	N-Y-W-M-N (SEQ ID NO: 1)
CDR1-x	乔西亚	G-F-T-F-S-N-Y-W-M-N(SEQ ID NO: 11)	
CDR2	卡巴特	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y-V-G-S-V-K-G (SEQ ID NO: 2)	
CDR2-x	乔西亚	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y (SEQ ID NO: 12)	
CDR3	卡巴特	D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L (SEQ ID NO: 3)	
CDR3-x	乔西亚	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)	

[0055] 表1:苏金单抗的高变区的氨基酸序列。

[0056] 根据IMGT的苏金单抗CDR如下:轻链CDR1(QSVSSSY;SEQ ID NO:16)、CDR 2(GAS;SEQ ID NO:17)、CDR3(QQYGSSPCT;SEQ ID NO:18);和重链CDR1(GFTFSNYW;SEQ ID NO:19)、CDR2(INQDGSEK;SEQ ID NO:20)、(VRDYDILTDYYIHYYWYFDL;SEQ ID NO:21)。

[0057] 在优选的实施例中,恒定区结构域还包含适合的人恒定区结构域,例如,如“Sequences of Proteins of Immunological Interest[免疫学目的蛋白质序列]”(Kabat E.A.等人,美国卫生及公共服务部(US Department of Health and Human Services),公共卫生署(Public Health Service),美国国立卫生研究院(National Institute of Health))中所述。编码苏金单抗的V<sub>L</sub>的DNA列出在SEQ ID NO:9中。编码苏金单抗的V<sub>H</sub>的DNA列出在SEQ ID NO:7中。

[0058] 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。根据卡巴特和乔西亚,可以在表1中发现SEQ ID NO:8和SEQ ID NO:10的CDR。根据IMGT,CDR为SEQ ID NO:16-18(分别为轻链CDR1、CDR2、CDR3)和SEQ ID NO:19-21(分别为轻链CDR1、CDR2、CDR3)中所列出。可以例如在SEQ ID NO:6中看到轻链(CysL97)中的游离半胱氨酸。

[0059] 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CDR。

[0060] 高度可变区可与任意种类的骨架区相连,但优选为人源。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。

[0061] 在一个实施例中,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)包含可变结构域的免疫球蛋白轻链或其片段,所述可变结构域依次包含高变区CDR1'、CDR2'和CDR3'以及人轻链的恒定部分或其片段,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。

[0062] 在一个实施例中,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;以及c)结合第一结构域的N端末端和第二结构域的C端末端或结合第一结构域的C端末端合第二结构域的N端末端的肽接头。

[0063] 可替代地,如在所披露的方法中使用的IL-17抗体或其抗原结合片段可以包含通过序列在本文列出的IL-17抗体的衍生物(例如,聚乙二醇化变体、糖基化变体、亲和力成熟变体等)。可替代地,在所披露的方法中使用的IL-17抗体或其抗原结合片段的V<sub>H</sub>或V<sub>L</sub>结构域可以具有与本文列出的V<sub>H</sub>或V<sub>L</sub>结构域(例如,在SEQ ID NO:8和10中列出的那些结构域)基本上相同的V<sub>H</sub>或V<sub>L</sub>结构域。本文披露的人IL-17抗体可以包含与SEQ ID NO:15中列出的重链基本上相同的重链和/或与SEQ ID NO:14中列出的轻链基本上相同的轻链。本文披露的人IL-17抗体可以包含:含有SEQ ID NO:15的重链和含有SEQ ID NO:14的轻链。本文披露的人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上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上相同的氨基酸序列的可变结构域和人轻链的恒定部分。

[0064] 可替代地,在所披露的方法中使用的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)。本披露还包括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<sub>H</sub>或V<sub>L</sub>结构域的一个或多个

氨基酸残基中通常仅几个(例如,1-10个)发生了改变;例如通过突变,例如相应DNA序列的定点诱变。在所有此类衍生物和变体的情况中,IL-17抗体或其抗原结合片段在所述分子的约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,能够将约1nM(=30ng/ml)人IL-17的活性抑制50%,如W0 2006/013107的实例1中所述针对人真皮成纤维细胞中由hu-IL-17诱导的IL-6产生来测量所述抑制活性。

[0065] 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)与成熟人IL-17的表位结合,所述表位包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129。在一些实施例中,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,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,所述表位包含在一条链上的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-末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,IL-17抗体具有的 $K_D$ 为约100-200pM(例如,如通过BIACORE®测定法或表面等离子体共振所确定的)。在一些实施例中,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约0.4nM的 $IC_{50}$ 。在一些实施例中,皮下(SC)施用的IL-17抗体的绝对生物利用度的范围为约60%-约80%,例如约76%。在一些实施例中,IL-17抗体(如苏金单抗)具有的消除半衰期为约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,IL-17抗体(如苏金单抗)具有的 $T_{max}$ 为约7-8天。

[0066] 在所披露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,尤其是在W0 2006/013107的实例1和2中所述的苏金单抗。用于在所披露的方法、试剂盒和方案中使用的其他优选的IL-17抗体是以下列出的那些:美国专利号:8,057,794、8,003,099、8,110,191、和7,838,638,以及美国公开专利申请号:20120034656和20110027290,将其通过引用以其全文并入本文。

[0067] 治疗方法和IL-17拮抗剂的用途

[0068] 所披露的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LN患者(例如,人类患者)。

[0069] 国际肾脏病协会/肾脏病理学会(ISN/RPS)分类系统按组织学将LN分类为六类,由于与预后和治疗结果的相关性提高,该分类系统已成为肾脏活检解释的标准(Weening等人,2004;J Am Soc Nephrol[美国肾脏病学会杂志];15(2):241-50;Markowitz等人,2007Kidney Int.[肾脏国际];71(6):491)。治疗包括用皮质类固醇治疗较低级疾病,然后用更积极的免疫抑制疗法治疗更严重的疾病,最后进行肾脏移植。

[0070] 大约10.2%至25.7%的LN患者中存在I类和II类LN,其特征在于通过抗体与自身抗原的结合而在肾小球膜内形成免疫复合物(Wang等人,2018Arch Rheumatol[风湿病学文献];33(1):17-25)。通过光学显微镜,I类最小肾小球系膜LN患者显示肾小球正常,但通过免疫荧光可见肾小球系膜免疫沉积。与患有其他类的LN的患者相比,I类和II类LN患者通常

具有更好的预后。通常使用皮质类固醇治疗I类和II类LN(Yu等人,2017Nat Rev Nephrol.[肾脏学自然评论];13(8):483-495)。

[0071] 在大约39%至71.9%的LN患者中检测到III类和IV类LN,这是免疫复合物在肾小球毛细血管内皮下空间沉积的结果(Wang等人,2018Arch Rheumatol[风湿病学文献];33(1):17-25)。两种类型都被认为具有相似的病变,病变的区别在于严重程度和分布不同。基于累及50%以上的具有毛细血管内病变的肾小球,来区分IV类与III类弥漫性LN。III类和IV类LN患者需要用糖皮质激素和免疫抑制剂进行积极治疗(Hahn等人(2012)Arthritis Care Res[关节炎护理研究]64:797-808)。

[0072] V类LN(也称为膜性狼疮性肾炎)存在于大约12.1%至20.3%的LN患者中,其特征是免疫复合物在肾小球的上皮下隔室中沉积(Wang等人,2018Arch Rheumatol[风湿病学文献];33(1):17-25)。V类LN(当与III类或IV类组合时),应以与III类或IV类相同的方式进行治疗。

[0073] VI类LN代表1.3%至4.7%的LN患者,并且其特征是硬化性病变的发展并导致不可逆的肾小球硬化症(Wang等人,2018Arch Rheumatol[风湿病学文献];33(1):17-25)。对于VI类LN,肾纤维化和硬化的进展通常与肾小球滤过率的逐渐下降相关,并最终发展为ESRD。组织学VI类(肾小球硬化 $\geq$ 90%)通常需要为肾脏替代治疗而不是免疫抑制做准备。

[0074] III类和IV类LN具有“A”(活动性病变)、“C”(慢性病变)和“A/C”(活动性和慢性病变)亚组。(Hahn等人(2012))。根据LN病理学分类的修订,由于信息的再现性和临床意义弱的限制,消除将IV类分为部分细分(segmental subdivision)或整体细分(subdivision) (“IV-S”和“IV-G”)。新提议的对NIH LN活动性和慢性评分系统的修改还建议用半定量方法来描述活动性和慢性病变,以代替“A”、“C”和“A/C”参数,以及对肾小球系膜细胞过多和对细胞、纤维细胞和纤维状新月体的新定义(Bajema等人(2018).Kidney International[肾脏国际];93(4):789-796)。

[0075] 在一些实施例中,使用所披露的方法、用途、试剂盒等进行治疗的LN患者患有国际肾脏病协会/肾脏病理学会(ISN/RPS) III类或IV类LN。在一些实施例中,使用所披露的方法、用途、试剂盒等进行治疗的LN患者患有ISN/RPS III类或IV类LN,其具有或不具有V类LN的共存特征。在一些实施例中,使用所披露的方法、用途、试剂盒等进行治疗的LN患者患有ISN/RPS III类或IV类LN,但未患有III(C)类、IV-S(C)类或IV-G(C)类LN。在其他实施例中,使用所披露的方法、用途、试剂盒等进行治疗的LN患者患有ISN/RPS III类或IV类LN,但未患有慢性III类或IV类LN。如本文所用,短语“V类LN的特征”是指由ISN/RPS提供的V类LN的疾病方面(例如组织学、病理学等)(参见,例如Weening等人(2004)Kidney Int.[肾脏国际].65:521-530和Weening等人(2004)J Am Soc Nephrol.[美国肾脏学会杂志]15:241-250)。

[0076] 在所披露的方法、试剂盒和用途的一些实施例中,待治疗的LN患者的肾脏活检显示活动性肾小球肾炎WHO或ISN/RPS III类或IV类LN[不包括III(C)、IV-S(C)和IV-G(C)],其具有或不具有共存的V类特征,并且该患者的疾病用先前的一种或多种SoC治疗控制不足。

[0077] 如本文所用,短语“活动性LN”是指具有以下标准的LN:活检结果指示活动性肾小球肾炎WHO或ISN/RPS III类或IV类LN[不包括III(C)、IV-S(C)和IV-G(C)],其具有或不具

有并存的V类;在治疗之前UPCR $\geq$ 1;通过慢性肾脏疾病流行病学合作(CKD-EPI)估计eGFR $>$ 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>(参见Levy等人(2009) Ann Intern Med[内科学年鉴]150(9):604-612; Martinez-Martinez(2012) Rheumatol Int[国际风湿病学]32:2293);以及活动性尿沉渣(存在细胞管型(粒状或红血细胞管型)或血尿(每个高倍视野中 $>$ 5个红血细胞))。在所披露的方法、试剂盒和用途的一些实施例中,待治疗的LN患者患有活动性LN。

[0078] 如本文所用,短语“控制不足”、“不充分应答”等是指在以下患者中产生不充分应答的治疗,例如,LN患者仍然具有LN的一种或多种病理学症状,例如肾功能不全、肾病综合征、尿管型增多、尿蛋白、尿沉渣增加、血尿、肾病等。在一些实施例中,在施用IL-17拮抗剂之前,患者对先前用护理标准的LN疗法进行治疗具有不充分应答。在本披露的一些实施例中,通过LN患者具有UPCR $\geq$ 1且活动性尿沉渣(存在细胞[粒状或红血细胞]管型)或血尿(每个高倍视野中 $>$ 5个红血细胞)来指示不充分应答。在一些实施例中,使用所披露的方法、用途、试剂盒等进行治疗的LN患者患有LN,其用先前的一种或多种SoC治疗控制不足。

[0079] 对用护理标准的LN疗法的治疗有充分应答但由于副作用而中止的患者称为“不耐受”。在一些实施例中,使用所披露的方法、用途、试剂盒等进行治疗的LN患者对护理标准的LN疗法不耐受。

[0080] 如本文所用,“护理标准的LN疗法”是指采用通常由保健专业人员使用的LN药剂的治疗方案,这些LN药剂包括免疫抑制剂和类固醇(例如皮质类固醇,例如糖皮质激素,例如泼尼松龙、泼尼松、甲基泼尼松龙等),例如霉酚酸酯(MMF)、环孢霉素A、利妥昔单抗、奥瑞珠单抗、阿巴西普、咪唑硫嘌呤、钙调神经磷酸酶抑制剂、环孢霉素A、他克莫司、环磷酰胺(CYC)、霉酚酸(MPA)(包括其盐)、伏环孢素、贝利木单抗、优特克单抗、艾拉莫德、阿尼鲁单抗(anifrolumab)、BI655064、CFZ533、及其组合。用于治疗LN的类固醇可以通过IV脉冲或口服给予,并且优选为皮质类固醇,例如糖皮质激素,例如泼尼松龙、泼尼松、甲基泼尼松龙等。这些LN药剂的剂量和方案(诱导剂量和维持剂量以及方案)对临床医生而言是已知的,并且可以在例如Hahn等人(2012) Arthritis Care Res[关节炎护理研究](霍博肯)64(6):797-808中找到。在一些实施例中,LN类固醇疗法包括(指定的情况下)脉冲静脉内皮质类固醇疗法,例如,每天三个剂量的500-1000mg甲基泼尼松龙,随后是每天口服糖皮质激素(0.5-1mg/kg/天)。在一些实施例中,LN免疫抑制剂疗法包括日剂量高达3g的MMF。在一些实施例中,LN免疫抑制剂疗法包括日剂量高达15mg/kg的CYC。如本文所用,“霉酚酸(MPA)”是指在等同剂量下的霉酚酸酯(MMF)或肠溶包衣的MPA钠。在一些实施例中,在用IL-17抗体或抗原结合片段治疗期间,减少向患者施用的MPA的剂量,并且该患者未经历所述减少而导致的耀斑。

[0081] 最优选的护理标准LN疗法采用MPA(MMF或肠溶包衣的MPA钠)或CYC,连同皮质类固醇用于III类/IV类LN患者的诱导(Hahn等人(2012) Arthritis Care Res[关节炎护理研究]64:797-808; Bertias等人(2012) Ann.Rheum.Dis[风湿性疾病年鉴];71,1771-1782)以及在诱导缓解后采用维持疗法(Palmer等人(2017) Am J Kidney Dis[美国肾脏疾病杂志];70(3):324-336)。例如:

[0082] • 低剂量CYC诱导治疗典型地由每2周6次静脉内(i.v.)施用500mg的CYC组成;

[0083] • MMF诱导剂量典型地每天高达3g(优选地每天2g)或等效剂量的每天高达2,160mg的肠溶包衣的MPA钠(优选地每天1440mg)(Zeher等人(2011) Lupus[狼疮]20(14):

1484-93; Jones等人(2014) Clin Kidney J [临床肾脏杂志] (2014) 7:562-568) 对患有III/IV类和新月体的患者、以及蛋白尿和近期肌酸酐显著上升的患者有利。

[0084] • 脉冲i.v.皮质类固醇典型地是每天3个剂量的500-1000mg甲基泼尼松龙,然后每天口服糖皮质激素(0.3-1mg/kg/天,优选地0.3mg/kg/天-0.5mg/kg/天),然后剂量逐渐减少(taper)至控制疾病所需的最小量。

[0085] 如本文所用,“诱导(induction)”是指诱导疾病缓解的LN疗法的一部分。优选的诱导治疗包括向患者施用MPA或CYC。对于MPA的诱导典型地为6个月,而对于CYC的诱导典型地为12周。此后,用“维持(maintenance)”方案治疗患者,以使患者维持在无病(或无复发)状态。典型的护理标准的LN疗法可以采用,例如诱导:每天2-3g的MMF持续6个月,或IV脉冲CYC+糖皮质激素持续3天,然后每天口服0.5-1mg/kg泼尼松,几周后剂量逐渐减少至最低有效剂量;维持(如果诱导后有所改善):每天1-2g的MMF或2mg/kg/天的AZA+每天低剂量的糖皮质激素。在一些实施例中,维持期期间的目标剂量是1-2g/天的MMF或等效剂量的肠溶包衣的MPA。进一步减少MMF至0.5g/天或等效剂量的肠溶包衣的MPA也在本披露的范围内。在一些实施例中,患者还将接受维持剂量的口服皮质类固醇,其中从第16周起目标剂量是5mg/天(2.5-7.5mg/天可接受的剂量范围)。

[0086] 在本披露的一个实施例中,在维持疗法期间采用IL-17抗体或抗原结合片段(例如苏金单抗)作为对活动性LN的成年患者的护理标准的“附加”。在本披露的其他实施例中,在诱导和维持疗法期间采用IL-17抗体或抗原结合片段(例如苏金单抗)作为对活动性LN的成年患者的护理标准的“附加”。

[0087] 如本文所用,在LN耀斑(也被称为“肾脏耀斑”)的上下文中的术语“耀斑”如在以下中进行描述:Parikh等人(2014) Clin. J. Am. Soc. Nephrol. [美国肾脏病学临床杂志] 9(2):279-84,即, LN疾病活动性的增加需要可替代性或更深入的治疗。在本披露的一些实施例中,根据所披露的方法、试剂盒、用途等,用IL-17拮抗剂(例如苏金单抗)的治疗预防LN耀斑、降低LN耀斑的严重程度、和/或降低LN耀斑的频次。

[0088] 可以使用各种已知的测量肾病状态和/或肾活性的方法和工具来评估LN治疗的有效性。此类测试包括,例如肾小球滤过率(GFR)或估计的GFR(eGFR)、血清肌酸酐测量值、细胞管型测量值、尿蛋白测定值:尿肌酸酐比率(UPCR)。

[0089] 尿蛋白:尿肌酸酐比率(UPCR)(优选地作为24小时尿液测试的一部分进行)是一种诊断测试,其检查患者尿液样本中蛋白质与肌酸酐水平的比率。

[0090] 估计的肾小球滤过率(eGFR)可以通过慢性肾脏疾病流行病学合作(CKD-EPI)方程来测量(Martínez-Martínez等人(2012) Nefrologia [肾脏学] 33(1):99-106); Levey等人(2009) Ann Intern Med. [内科学年鉴] 150(9) 604-12))

[0091] 在一些实施例中, LN患者实现了完全肾脏应答(CRR)或部分肾脏应答(PRR)。

[0092] 如本文所用,短语“完全肾脏应答(CRR)”是指例如使用所披露的IL-17拮抗剂(例如苏金单抗)在LN中治疗的优选结果。其通过临床上肾功能的显著改善来证明。在优选的实施例中,当符合以下两个条件时即实现了CRR:1)估计的肾小球滤过率(eGFR)在正常范围内或不少于基线的85%;以及2)24小时尿蛋白与肌酸酐比率(UPCR)  $\leq$  0.5mg/mg。

[0093] “对类固醇每天剂量的充分应答”意味着患者用特定的日剂量的类固醇治疗时没有经历复发或LN耀斑。实现这种充分应答的剂量称为“稳定剂量”。如本文所用,短语“在类

固醇剂量逐渐减少方案后实现日类固醇剂量为X”意指患者可在原始剂量逐渐减少至X之后利用稳定的类固醇剂量X。

[0094] 如本文所用,“类固醇剂量逐渐减少(steroid tapering)”、“剂量逐渐减少(taper)”、“剂量逐渐减少方案(tapering regimen)”等是指给予患者的类固醇(例如皮质类固醇,例如糖皮质激素,例如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙)随时间减少的方案。剂量逐渐减少方案(时间选择和剂量减少)将取决于患者在用IL-17抗体或抗原结合剂治疗之前服用的原始类固醇(例如皮质类固醇,例如糖皮质激素,例如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙)的剂量。剂量逐渐减少方案与LN的普通医疗实践一致,旨在使类固醇相关的毒性最小化。考虑到当前的SoC LN治疗方案具有糖皮质激素和长时间的免疫抑制的实质性副作用,因此对于LN患者,类固醇剂量逐渐减少是要实现的关键目标(Schwartz(2014).Curr.Opin.Rheumatol.[风湿病学新见];26:502-509)。在本披露的一些实施例中,在用IL-17抗体或抗原结合片段治疗期间,使用剂量逐渐减少方案,较少向患者施用的类固醇(例如皮质类固醇,例如糖皮质激素,例如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙)的剂量,并且该患者未经历所述减少而导致的耀斑。在本披露的一些实施例中,当所述方法用于治疗患有LN的患者群体时,在用IL-17抗体或抗原结合片段治疗期间,至少50%所述患者在类固醇剂量逐渐减少方案后实现了日类固醇剂量 $\leq 10\text{mg}/\text{天}$ 。在本披露的一些实施例中,当所述方法用于治疗患有LN的患者群体时,在用IL-17抗体或抗原结合片段治疗期间,至少50%所述患者在类固醇剂量逐渐减少方案后实现了日类固醇剂量 $< 5\text{mg}/\text{天}$ 。

[0095] 如本文所用,短语“局部肾脏应答(PRR)”是指LN疗法的优选结果。将改编自Bertsias等人(2012)Ann.Rheum.Dis[风湿性疾病年鉴];71,1771-1782的PRR定义为:1.蛋白尿减少 $\geq 50\%$ 至亚肾病水平;以及2.在治疗开始后不迟于12个月达到正常或接近正常的eGFR( $\geq$ 基线的85%)。将改编自Wofsy等人(2013)Arthritis Rheum[关节炎与风湿病];65(6):1586-1591的PRR定义为:1.对于基线时UPCR $> 3$ 的患者,UPCR降低至 $< 3$ ;或对于基线时UPCR $\leq 3$ 的患者,UPCR降低至少50%或最终UPCR $< 1$ ;以及2.血清肌酐相对于基线降低,或血清肌酐升高而不超过基线以上15%。在优选的实施例中,所治疗的患者实现了定义为以下的PRR:1) eGFR在正常范围内或不少于基线的85%,以及2)与基线相比,24小时内UPCR减少 $\geq 50\%$ 至亚肾病水平

[0096] 可以通过以下各种技术和调查来衡量治疗随时间是否成功,包括评估CRR、PRR、类固醇减少、eGFR、尿白蛋白与肌酐比率(UACR)、UPCR、FACIT-疲劳得分(Cella等人(1993)J.Clin.Oncol.[临床肿瘤学杂志];11(3):570-9,Yellen等人(1997)J Pain Symptom Manage[疼痛与症状管理杂志];13(2):63-74),简易形式健康调查(SF-36)(Holloway等人(2014)Health Qual Life Outcomes[健康和生活方式结果];12:116),医学成果简易形式健康调查(SF-36身体健康总评(PCS))(Ware等人(1994)SF-36Health Survey manual and interpretation guide.[健康调查手册和解释指南]更新版波士顿:健康学会,新英格兰医疗中心(The Health Institute,New England Medical Center,New England Medical Center)),LupusQoL(Yazdany(2011)Arthritis Care Res[关节炎护理研究]63(11):S413-9),在以下多个狼疮领域的改善,例如SLEDAI-2000(Bombardier等人(1992)35(6):630-40)、CLASI(Albrecht等人(2005)J.Invest.Dermatol[皮肤病学研究杂志];125:889-94)、DAS-28(Ceccarelli等人(2014)Scientific World Journal[世界科学杂志];文章ID:

236842;Cipriano (2015) Reumatismo[风湿学];62(2):62-7)、LLDAS (Franklyn等人 (2016) Ann.Rheum.Dis[风湿性疾病年鉴];75(9):1615-21)。

[0097] 如本文所用,术语“基线”等(例如,“基线值”)是指在受试者用例如所披露的IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)治疗之前给定的变量的值。

[0098] 如本文所用,短语“无活动性尿沉渣”是关于尿液测试的量度,典型地通过将尿液离心以浓缩物质来进行,其中每个高倍视野(hpf)有<5个红血细胞和/或白血细胞。参见,例如Cavanaugh和Perazella (2019) Am J.Kid.Diseases.[美国肾脏疾病杂志]73(2):258-72。

[0099] 如本文所用,短语“细胞管型”是指由细胞(例如白血细胞、红血细胞、肾细胞)构成的小管状颗粒,当在尿液分析期间在显微镜下检查尿液时可以发现。参见,例如Ringsrud (2001) “Casts in the Urine Sediment[尿沉渣中的管形]” Laboratory Medicine[实验室医学] (4) 32。

[0100] 在一些实施例中,患者是患有LN的成人患者。在一些实施例中,患者是患有LN的儿童患者。用于限定儿童患者的年龄上限因专家而异,并且可以包括上至21岁的青少年(参见例如Berhman等人, (1996) Nelson Textbook of Pediatrics[纳尔逊儿科学教材],第15版 Philadelphia:W.B.Saunders Company[费城:桑德斯出版公司];Rudolph AM等人 (2002) Rudolph's Pediatrics[鲁道夫儿科学],第21版 New York:McGraw-Hill[纽约:麦格劳-希尔集团];和Avery (1994), First LR.Pediatric Medicine[儿科医学],第2版 Baltimore: Williams&Wilkins[巴尔的摩:威廉姆斯和威尔金斯出版社])。如本文所用,术语“儿童”通常是指十六岁或十六岁以下的人,这是美国FDA使用的对儿童的定义。

[0101] 在一些实施例中,不考虑患者的体重,在第0、1、2、3和4周期间,每周向儿童患者施用SC剂量的IL-17抗体(例如苏金单抗),并且然后,在此后以约150mg-约300mg(例如150mg或300mg)的剂量,每两周或四周(优选地每四周)进行施用。

[0102] 在一些实施例中,在第0、1、2、3、和4周期间,每周向儿童患者施用SC剂量的IL-17抗体(例如苏金单抗),并且然后在患者体重<25kg的情况下以约75mg的剂量,或在患者体重>25kg的情况下以约150mg的剂量,每两周或每四周进行施用。在一些实施例中,在第0、1、2、3、和4周期间,每周向儿童患者施用SC剂量的IL-17抗体(例如苏金单抗),并且然后在患者体重<50kg的情况下以约75mg的剂量,或在患者体重>50kg的情况下以约150mg的剂量,每两周或每四周进行施用。

[0103] 在一些实施例中,在第0、1、2、3、和4周期间,每周向儿童患者施用SC剂量的IL-17抗体(例如苏金单抗),并且然后在患者体重<25kg的情况下以约150mg的剂量,或在患者体重>25kg的情况下以约300mg的剂量,每两周或每四周进行施用。在一些实施例中,在第0、1、2、3、和4周期间,每周向儿童患者施用SC剂量的IL-17抗体(例如苏金单抗),并且然后在患者体重<50kg的情况下以约150mg的剂量,或在患者体重>50kg的情况下以约300mg的剂量,每两周或每四周进行施用。

[0104] 在一些实施例中,在第0周期间,向儿童患者施用一次IV剂量约4mg/kg-约9mg/kg(优选地约6mg/kg)的IL-17抗体(例如苏金单抗),并且此后从第4周期间开始,以约2-约4mg/kg(优选地约3mg/kg)的IV剂量每4周(每月)进行施用。

[0105] 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、增溶剂和本领域已知的其他材料。载体的特征将取决于施用途径。用于在所披露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其他治疗剂。例如,药物组合物还可以包括抗炎剂。此类另外的因子和/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,如苏金单抗)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。在优选的实施例中,在所披露的方法中使用的药物组合物包含150mg/ml的苏金单抗。

[0106] 用于在所披露的方法中使用的药物组合物可以按常规方式制备。在一个实施例中,药物组合物以冻干形式提供。为立即施用,将其溶解于适合的水性载体中,例如无菌注射用水或无菌缓冲生理盐水。重构的冻干物被称为“重构物”。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%。其他配制品包括即用型液体配制品。

[0107] 抗体,例如IL-17的抗体,通常以即用型水性形式配制成用于肠胃外施用,或者配制成冻干物,用于在施用前用适合的稀释剂复水。在所披露的方法和用途的优选的实施例中,IL-17拮抗剂(例如IL-17抗体,例如苏金单抗)被配制成即用型(即稳定即用型)液体药物配制品。在所披露的方法和用途的一些实施例中,IL-17拮抗剂(例如IL-17抗体,例如苏金单抗)被配制成冻干物。适合的冻干配制品可以在小的液体体积(例如,2mL或更少,例如2mL、1mL等)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<sup>TM</sup>(曲妥珠单抗)、RITUXAN<sup>TM</sup>(利妥昔单抗)、SYNAGIS<sup>TM</sup>(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已知的。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,如苏金单抗)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物可以含有等渗媒介物,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。优选的苏金单抗的冻干物配制品披露于PCT公开W0 2012059598中,因其与此配制品有关而通过引用并入本文。优选的苏金单抗的液体即用型配制品披露于PCT公开W0 2016103153中,将其通过引用以其全文并入本文。

[0108] 在实施本披露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,如苏金单抗)或IL-17受体结合分子(例如,IL-17抗体或其抗原结合片段)。虽然应理解所披露的方法提供了使用IL-17拮抗剂(例如,苏金单抗)治疗LN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,如果患者被选择用IL-17拮抗剂进行治疗,那么IL-17拮抗剂(例如,苏金单抗)可以根据本披露的方法单独施用或与用于治疗LN患者的其他药剂和疗法组合(例如与至少一种另外的LN药剂组合)施用。当与一种或多种另外的LN药剂共同施用,可以与其他药剂同时地或顺序地施用IL-17拮

抗剂。如果顺序施用,则主治医师决定将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。

[0109] 在LN治疗期间,不同疗法可以有益地与所披露的IL-17抗体(例如苏金单抗)组合。在用所披露的IL-17抗体(例如苏金单抗)的全身性治疗中使用的LN药剂的非限制性实例包括另外的IL-17拮抗剂(艾克司单抗、布洛鲁单抗、CJM112)、类固醇(例如皮质类固醇,例如糖皮质激素,例如泼尼松龙、泼尼松、甲基泼尼松龙等),例如霉酚酸酯(MMF)、环孢霉素A、利妥昔单抗、奥瑞珠单抗、阿巴西普、咪唑硫嘌呤(AZA)、钙调神经磷酸酶抑制剂、环孢霉素A、他克莫司、环磷酰胺(CYC)、霉酚酸(MPA)(包括其盐)、伏环孢素、贝利木单抗、优特克单抗、艾拉莫德、阿尼鲁单抗、BI655064、CFZ533、及其组合。用于在所披露的试剂盒、方法和用途中与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IL-17受体结合分子(例如IL-17受体抗体或其抗原结合片段)一起使用的优选的LN药剂是皮质类固醇(例如糖皮质激素,例如甲基泼尼松龙、泼尼松龙、泼尼松)、霉酚酸酯(MMF)、霉酚酸(MPA)(包括其盐)(统称为“MPA”)、环磷酰胺(CYC)、及其组合。

[0110] 本领域技术人员将能够辨别上述LN试剂的合适剂量,以与所披露的IL-17抗体(如苏金单抗)共同递送。参见,例如Hahn等人(2012) *Arthritis Care Res*[关节炎护理研究](霍博肯) 64(6):797-808。

[0111] 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,如苏金单抗)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)、肌内,或皮下施用。使用本披露的药物组合物的静脉内(IV)疗法的持续时间将根据所治疗疾病的严重程度和每个单独患者的病症和个人应答而变化。还考虑使用本披露的药物组合物的皮下(SC)疗法。医疗保健提供者将使用本披露的药物组合物来决定IV或SC疗法的适当持续时间和疗法的施用时间。在优选的实施例中,通过皮下(SC)途径施用IL-17拮抗剂(例如苏金单抗)。

[0112] 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IL-17受体结合分子(例如,IL-17受体抗体或其抗原结合片段)例如在第0、1、2、3和4周期间按约150mg至约300mg(例如,约150mg,约300mg)每周SC向患者施用,并之后例如在第8周期间开始按约150mg至约300mg(例如,约150mg,约300mg)每月(每4周)SC向患者施用。以此方式,用约150mg-约300mg(例如,约150mg或约300mg)的IL-17拮抗剂(例如,苏金单抗)在第0、1、2、3、4、8、12、16、20周等的期间对患者SC给药。

[0113] 可替代性地,可以向患者静脉内(IV)施用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)。表2中提供了与所披露的IL-17拮抗剂一起使用的优选IV方案(剂量和施用方案)以治疗LN。

	负荷方案 (IV)	维持方案 (IV)
	在第 0 周期间一次约 4.0 mg/kg (例如, 4.0 mg/kg)	从第 4 周期间开始每月 (每 4 周) 约 2.0 mg/kg (例如, 2.0 mg/kg)
	在第 0 周期间一次约 4.0 mg/kg (例如, 4.0 mg/kg)	从第 4 周期间开始每月 (每 4 周) 约 3.0 mg/kg (例如, 3.0 mg/kg)
	在第 0 周期间一次约 4.0 mg/kg (例如, 4.0 mg/kg)	从第 4 周期间开始每月 (每 4 周) 约 4.0 mg/kg (例如, 4.0 mg/kg)
	在第 0 周期间一次约 5.0 mg/kg (例如, 5.0 mg/kg)	从第 4 周期间开始每月 (每 4 周) 约 2.5 mg/kg (例如, 2.5 mg/kg)
	在第 0 周期间一次约 6.0 mg/kg (例如, 6.0 mg/kg)	从第 4 周期间开始每月 (每 4 周) 约 2.0 mg/kg (例如, 2.0 mg/kg)
	在第 0 周期间一次约 6.0 mg/kg (例如, 6.0 mg/kg)	从第 4 周期间开始每月 (每 4 周) 约 3.0 mg/kg (例如, 3.0 mg/kg)
[0114]	在第 0 周期间一次约 6.0 mg/kg (例如, 6.0 mg/kg)	从第 4 周期间开始每月 (每 4 周) 约 4.0 mg/kg (例如, 4.0 mg/kg)
	在第 0 周期间一次约 7.0 mg/kg (例如, 7.0 mg/kg)	从第 4 周期间开始每月 (每 4 周) 约 3.5 mg/kg (例如, 3.5 mg/kg)
	在第 0 周期间一次约 8.0 mg/kg (例如, 8.0 mg/kg)	从第 4 周期间开始每月 (每 4 周) 约 4.0 mg/kg (例如, 4.0 mg/kg)
	在第 0 周期间一次约 9.0 mg/kg (例如, 9.0 mg/kg)	从第 4 周期间开始每月 (每 4 周) 约 2.0 mg/kg (例如, 2.0 mg/kg)
	在第 0 周期间一次约 9.0 mg/kg (例如, 9.0 mg/kg)	从第 4 周期间开始每月 (每 4 周) 约 3.0 mg/kg (例如, 3.0 mg/kg)
	在第 0 周期间一次约 9.0 mg/kg (例如, 9.0 mg/kg)	从第 4 周期间开始每月 (每 4 周) 约 4.0 mg/kg (例如, 4.0 mg/kg)
	在第 0、4、8 周期间每月 (每 4 周) 约 10 mg/kg (例如, 10 mg/kg)	在第 16 周期间开始每两个月 (每 8 周) 约 10 mg/kg (例如, 10 mg/kg)

[0115] 表2: 优选的用于在所披露的方法中使用的IV/IV方案, 所述方法利用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IL-17受体结合分子(例如, IL-17受体抗体或其抗原结合片段)。

[0116] 在一些实施例中, 预期可以在第0周期间, 以约4mg/kg-约9mg/kg (优选地约6mg/kg) 的剂量向患者静脉内 (IV) 施用一次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), 并且此后从第4周期间开始每4周(每月)以约2-约4mg/kg (优选地约3mg/kg) 的IV剂量进行施用。以这种方式, 在第0、4、8、12、16、20周等期间, 向患者IV给药约4mg/kg-约9mg/kg (例如约6mg/kg) 的IL-17拮抗剂(例如苏金单抗)。在一个优选的实施例中, 在第0周期间, 以约6mg/kg的剂量向患者静脉内 (IV) 施用一次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), 并且此后从第4周期间开始, 每4周(每月)以约3mg/kg的IV剂量进行施用。以这种方式, 在第0周期间, 向患者IV给药约6mg/kg的IL-17拮抗剂(例如苏金单抗), 并且此后在第4、8、12、16、20周等期间, 以约3mg/kg的IV剂量进行给药。

[0117] 在一些实施例中,在第0周期间,以约4mg/kg-约9mg/kg (优选地约6mg/kg) 的剂量向患者静脉内 (IV) 施用一次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),并且此后从第4周期间开始每8周 (每隔一月) 以约2.0-约4mg/kg (优选地约3mg/kg) 的IV剂量进行施用。

[0118] 在一些实施例中,预期可以以约10mg/kg的剂量每月 (每4周) 向患者静脉内 (IV) 施用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)。在一些实施例中,预期可以以约10mg/kg的剂量每两个月 (每8周) 向患者静脉内 (IV) 施用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)。在一些实施例中,预期可以在第0、4、8周期间,以约10mg/kg的剂量每月 (每4周) 向患者静脉内 (IV) 施用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),并且此后从第16周期间开始每两个月 (每8周),以约10mg/kg (例如10mg/kg) 的剂量进行施用。

[0119] 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向患者施用,例如可以将该拮抗剂按约150mg-约300mg (例如,约150mg、约300mg) 每两周、每四周或每八周 (优选每四周) SC向患者施用。在第0、4、8、12、16、20周等期间,当每四周给药时,患者接受药物,例如约150mg-约300mg (例如约150mg、约300mg) 的IL-17拮抗剂 (例如苏金单抗)。

[0120] 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向患者施用,例如可以将所述拮抗剂以约2.5-约4mg/kg (优选地约3mg) 每月或以约2.5-约4mg/kg (优选地约3mg) 每两个月向患者IV施用。

[0121] 可替代地,也可以将IL-17拮抗剂 (例如IL-17抗体,例如苏金单抗) 口服进行递送 (例如,使用Rani Therapeutics公司的技术,例如以下列出的技术递送到肠腔:美国专利号8,734,429、9,492,378、9,456,988、9,415,004、9,6297,99、9,757,548、9,757,514、9,402,806;美国公开申请2017/0189659、2017/0100459)。

[0122] 应当理解对以下某些患者来说可能需要剂量递增,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IL-17受体结合分子 (例如IL-17受体抗体或其抗原结合片段) 治疗的第10周、第12周、第14周、第16周、第18周、第20周、第22周、第24周、第48周、第52周、或第104周的治疗表现不充分应答 (例如,如本文所披露的LN评分系统 (例如CRR、PRR、估计的肾小球滤过率 (eGFR)、24小时尿蛋白与肌酸酐比率、慢性疾病疗法的功能评估-疲劳 (FACIT-Fatigue<sup>®</sup>)、简易形式健康调查 (SF-36 身体健康总评 (PCS))、狼疮生活质量 (LupusQoL) 等) 中任一项所测量的) 的LN患者。因此,苏金单抗的SC剂量可以大于约150mg-约300mg SC,例如约200mg、约250mg (在原始150mg剂量的情况下)、约350mg、约450mg (在原始300mg剂量的情况下) 等;类似地,IV剂量可以大于约2mg/kg-约9mg/kg,例如约2.5mg/kg、约3mg/kg、4mg/kg、约5mg/kg、约6mg/kg (例如在原始2mg剂量的情况下)、约9.5mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg (在原始9mg剂量的情况下) 等。

[0123] 类似地,在维持方案期间,在以下某些患者中可以使用更频繁的给药,例如对用IL-17抗体或其抗原结合片段 (例如苏金单抗) 的治疗具有不充分应答 (例如随时间的部分

应答、无应答、或丧失应答)的患者。这些患者可能被切换成进行更频繁的施用(而不是增加剂量),例如从每4周(每月;Q4w)施用IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)切换成每两周(Q2w)或每周(Q1w)施用,或从每2周(Q2w)施用切换成每周(Q1w)施用。这种切换可以按照被医师确定是有必要的来进行,例如在治疗的第10周、第12周、第14周、第16周、第18周、第20周、第22周、第24周、第48周、第52周、或第104周。

[0124] 还应当理解剂量减少还可以用于某些患者,例如对于用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)的治疗表现出特别稳健治疗应答或不良事件/应答的LP(例如CLP、MLP、LLP)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)的剂量可以降低至小于约150mg-约300mg SC,例如约250mg、约200mg、约150mg(在原始300mg剂量的情况下);约100mg、约50mg(在原始150mg剂量的情况下)等。类似地,IV剂量可以降低至小于约8mg/kg,例如约7mg/kg、5mg/kg、4mg/kg、3mg/kg、2mg/kg、1mg/kg等。在一些实施例中,如通过医师所确定的,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))可以按初始剂量为300mg或150mg SC递送向患者施用,并且然后如果需要,将剂量增加至约450mg(在原始300mg剂量的情况下)或约300mg(在原始150mg剂量的情况下)。

[0125] 类似地,在维持方案期间在以下某些患者中可以使用更低频率的给药,例如对用IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)的治疗具有特别强烈治疗应答或不良事件/应答的患者。这些患者可能被切换成更低频率的施用(而不是降低剂量),例如从每4周(每月;Q4w)施用IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)切换成每六周(Q6w)或每八周(Q8w)施用,或从每2周(每月;Q2w)施用IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)切换成每四周(Q4w)或每六周(Q6w)施用。这种切换可以按照被医师确定是有必要的来进行,例如在治疗的第10周、第12周、第14周、第16周、第18周、第20周、第22周、第24周、第48周、第52周、或第104周。

[0126] 如本文所用,“固定剂量”是指平稳剂量,即不基于患者的特征而改变的剂量。因此,固定剂量与可变剂量,例如基于身体表面积的剂量或基于体重的剂量(通常给定为mg/kg)不同。在所披露的方法、用途、药物组合物、试剂盒等的一些实施例中,向LN患者施用固定剂量的IL-17抗体,例如固定剂量的苏金单抗,例如固定剂量的约75mg-约450mg苏金单抗,例如约75mg、约150mg、约300mg、约400mg或约450mg苏金单抗。可替代地,在一些实施例中,向患者施用基于体重的剂量,例如基于以kg为单位的患者体重给予以mg为单位的剂量(mg/kg)。

[0127] 给药的时间通常从苏金单抗的首次剂量的当天(也称为“基线”)测量。然而,医疗保健提供者通常使用不同的命名规则来确定给药时间表,如表3所示。

周	0/1	1/2	2/3	3/4	4/5	5/6	6/7	7/8	8/9	9/10	10/11	等
[0128] 每周的第1天	0/1	7/8	14/15	21/22	28/29	35/36	42/43	49/50	56/57	63/64	70/71	等

[0129] 表2:用于给药方案的一般命名规则。粗体项是指在此使用的命名规则。

[0130] 值得注意的是,第零周可以被一些医疗保健提供者称为第一周,而第零天可以被一些医疗保健提供者称为第一天。因此,有可能不同医师将指明剂量例如在第3周/在第21

天期间、在第3周/在第22天期间、第4周/在第21天期间、第4周/在第22天期间给予,而指的是相同给药时间表。为了一致性,给药的第一周将在本文中称为第0周,而给药的第一天将被称为第1天。然而,本领域技术人员将理解,所述命名规则仅用于一致性并且不应被解释为限制,即,每周给药是提供每周剂量的IL-17抗体,无论医师是否参考特定的一周为“第1周”或“第2周”。

[0131] 在一个给药方案中,抗体在第0、1、2、3、4、8、12、16、20等期间施用。一些提供者可以将该方案称为每周一次,持续五周,并然后在此之后每月一次(或每4周一次),从第8周期间开始,而其他人可以将该方案称为每周一次,持续四周,并然后在此之后每月(或每4周)一次,从第4周开始。本领域技术人员应当理解的是在第0、1、2和3周对患者施用注射,随后在第4周开始每月给药一次,与以下情况相同:1) 在第0、1、2、3和4周对患者施用注射,随后在第8周开始每月给药一次;2) 在第0、1、2、3和4周向患者施用注射,随后每4周进行给药;和3) 在第0、1、2、3和4周对患者施用注射,随后每月施用。

[0132] 在一个实施例中,在第0、1、2、3、4、6、8、10、12周等期间向LN患者施用抗体。一些提供者可以将此方案称为每周一次,持续五周,并且此后从第6周期间开始,每隔一周(或每2周)一次;而其他人可以将此方案称为每周一次,持续四周,并且此后从第4周期间开始,每隔一周(或每2周)一次。本领域技术人员应当理解的是在第0、1、2和3周向患者施用注射,随后在第4周开始每隔一周(或每2周)进行施用,与以下情况相同:1) 在第0、1、2、3和4周向患者施用注射,随后在第6周开始每隔一周(或每2周)进行给药;2) 在第0、1、2、3和4周向患者施用注射,随后每2周进行给药;和3) 在第0、1、2、3和4周对患者施用注射,随后每隔一周进行施用。

[0133] 如本文所用,短语“按以允许[施用途径]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施用途径(例如,SC或IV)提供所需剂量的IL-17拮抗剂,例如IL-17抗体,如苏金单抗。作为实例,如果所需的SC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。在每个这种情况下,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。皮下递送典型地需要递送小于或等于约2ml的体积,优选约1ml或更小的体积。优选的配制品是即用型液体药物组合物,所述组合物包含约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。

[0134] 如本文所用,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)。作为实例,如果所需剂量是300mg,那么临床医生可能使用来自含有浓度为150mg/mL的IL-17抗体配制品的容器中的2mL、来自含有浓度为300mg/mL的IL-17抗体配制品的容器中的1mL、来自含有浓度为600mg/ml的IL-17抗体配制品的容器中的0.5mL等。在每个这种情况下,这些容器具有足够量的IL-17拮抗剂以允许递送所需的300mg的剂量。

[0135] 在所披露的用途、方法、和试剂盒的一些实施例中,IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段的剂量是约300mg,IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段按150mg/ml的浓度包含在液体药物配制品中,并且将2ml的药物配制品配置于两个预填充注射器、注

射笔、或自动注射器内,每个具有1ml的药物配制品。在这种情况下,在每次施用期间,对于300mg的总剂量,患者接受每次1ml的两次注射。在一些实施例中,IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段的剂量是约300mg,IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段按150mg/ml的浓度包含在液体药物配制品中,并且将2ml的药物配制品配置于自动注射器或PFS内。在这种情况下,在每次施用期间,对于300mg的总剂量,患者接受2ml的一次注射。在采用2ml的一次注射的方法中(例如,通过单个PFS或自动注射器)(即“单剂量制剂”),药物暴露(AUC)和最大浓度( $C_{max}$ )与采用1ml的两次注射的方法(例如通过两个PFS或两个AI)(即“多剂量制剂”)等效(类似,即根据US FDA标准,在可接受的变化范围内)。

[0136] 因此,本文披露了治疗LN的方法,所述方法包括在第0、1、2、3和4周期间,每周向有需要的患者皮下(SC)施用剂量约150mg-约300mg的IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段,并且此后从第8周期间开始,每月(每4周)以约150mg-约300mg的剂量进行SC施用,其中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,所述表位包含在一条链上的Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129和在另一条链上的Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80,其中如通过生物传感器系统(例如**BIACORE®**)或表面等离子体共振所测量的,所述IL-17抗体具有的 $K_D$ 为约100-200pM,并且其中所述IL-17抗体具有的体内半衰期为约23至约30天。本文还披露了IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段用于在治疗LN中使用,在第0、1、2、3和4周期间,以约150mg-约300mg的剂量每周将其皮下(SC)施用至有需要的患者,并且此后从第8周期间开始,每月(每4周)以约150mg-约300mg的剂量进行SC施用,其中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,所述表位包含在一条链上的Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129和在另一条链上的Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80,其中如通过生物传感器系统(例如**BIACORE®**)或表面等离子体共振所测量的,所述IL-17抗体具有的 $K_D$ 为约100-200pM,并且其中所述IL-17抗体具有的体内半衰期为约23至约30天。可替代性地,本文披露了IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段用于在制造用于治疗LN的药物中使用,在第0、1、2、3和4周期间,以约150mg-约300mg的剂量的IL-17抗体或其抗原结合片段每周将其皮下(SC)施用至有需要的患者,并且此后从第8周期间开始,每月(每4周)以约150mg-约300mg的剂量进行SC施用,其中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,所述表位包含在一条链上的Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129和在另一条链上的Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80,其中如通过生物传感器系统(例如**BIACORE®**)或表面等离子体共振所测量的,所述IL-17抗体具有的 $K_D$ 为约100-200pM,并且其中所述IL-17抗体具有的体内半衰期为约23至约30天。

[0137] 本文披露了治疗LN的方法,该方法包括在第0、1、2、3和4周期间,每周向有需要的患者皮下(SC)施用剂量约150mg-约300mg(例如约150mg、约300mg)的IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段,并且此后从第8周期间开始,每月(每4周)以约150mg-约300mg(例如约150mg、约300mg)的剂量进行SC施用。本文还披露了IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段用于在治疗LN中使用,在第0、1、2、3和4周期间,以约150mg至约300mg(例如约150mg、约300mg)的剂量每周将其皮下(SC)施用至有需要的患者,并且此后从第8周期间开

始,每月(每4周)以约150mg至约300mg(例如约150mg、约300mg)的剂量进行SC施用。本文还披露了IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段用于在制造用于治疗LN的药物中使用,在第0、1、2、3和4周期间,以约150mg至约300mg(例如约150mg、约300mg)的剂量每周将IL-17抗体或其抗原结合片段皮下(SC)施用至有需要的患者,并且此后从第8周期间开始,每月(每4周)以约150mg至约300mg(例如约150mg、约300mg)的剂量进行SC施用。

[0138] 本文披露了治疗LN的方法,该方法包括在第0、1、2、3和4周期间,每周向有需要的患者皮下(SC)施用剂量约150mg-约300mg的IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段,并且此后从第6周期间开始,每2周以约150mg-约300mg的剂量进行SC施用,其中,该IL-17抗体或其抗原结合片段包含:i)包含SEQ ID NO:8中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白V<sub>H</sub>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<sub>L</sub>结构域;ii)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<sub>H</sub>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<sub>L</sub>结构域;或iii)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<sub>H</sub>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<sub>L</sub>结构域。本文还披露了IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段用于在治疗LN中使用,在第0、1、2、3和4周期间,以约150mg-约300mg的剂量每周将IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段皮下(SC)施用至有需要的患者,并且此后从第6周期间开始,每2周以约150mg-约300mg的剂量进行SC施用,其中,该IL-17抗体或其抗原结合片段包含:i)包含SEQ ID NO:8中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白V<sub>H</sub>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<sub>L</sub>结构域;ii)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<sub>H</sub>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<sub>L</sub>结构域;或iii)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<sub>H</sub>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<sub>L</sub>结构域。本文还披露了IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段用于在制造用于治疗LN的药物中使用,在第0、1、2、3和4周期间,以约150mg-约300mg的剂量每周将IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)皮下(SC)施用至有需要的患者,并且此后从第6周期间开始,每2周以约150mg-约300mg的剂量进行SC施用,其中,该IL-17抗体或其抗原结合片段包含:i)包含SEQ ID NO:8中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白V<sub>H</sub>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<sub>L</sub>结构域;ii)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<sub>H</sub>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<sub>L</sub>结构域;或iii)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<sub>H</sub>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<sub>L</sub>结构域。

[0139] 本文披露了治疗LN的方法,该方法包括在第0、1、2、3和4周期间,每周向有需要的患者皮下(SC)施用剂量约150mg-约300mg(例如约150mg、约300mg)的IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段,并且此后从第6周期间开始,每2周以约150mg至约300mg(例如约150mg、约300mg)的剂量进行SC施用。本文还披露了IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段用于在治疗LN中使用,在第0、1、2、3和4周期间,以约150mg至约300mg(例如约150mg、

约300mg)的剂量每周将其皮下(SC)施用至有需要的患者,并且此后从第6周期间开始,每2周以约150mg至约300mg(例如约150mg、约300mg)的剂量进行SC施用。本文还披露了IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段用于在制造用于治疗LN的药物中使用,在第0、1、2、3和4周期间,以约150mg至约300mg(例如约150mg、约300mg)的剂量每周将IL-17抗体或其抗原结合片段皮下(SC)施用至有需要的患者,并且此后从第6周期间开始,每2周以约150mg至约300mg(例如约150mg、约300mg)的剂量进行SC施用。

[0140] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,IL-17抗体或抗原结合片段(例如苏金单抗)的剂量是约150mg或约300mg。

[0141] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,在第0、1、2、3和4周期间,每周施用IL-17抗体或其抗原结合片段,并且此后每月(每四周)进行施用。以这种方式,在第0、1、2、3、4、8、12、16周等期间,施用IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)。

[0142] 在所披露的方法、用途和试剂盒的其他实施例中,在第0、1、2、3和4周期间,每周施用IL-17抗体或其抗原结合片段,并且此后每两周进行施用。以这种方式,在第0、1、2、3、4、6、8、10、12、14、16周等期间施用IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)。

[0143] 本文披露了治疗LN的方法,该方法包括在第0周期间向有需要的患者静脉内(IV)施用一次剂量约4mg/kg-约9mg/kg(优选地约6mg/kg)的IL-17抗体或其抗原结合片段,并且此后从第四周期间开始每四周施用IV剂量约2mg/kg-约4mg/kg(优选地约3mg/kg)的IL-17抗体或其抗原结合片段,其中,该IL-17抗体或其抗原结合片段包含:i)包含SEQ ID NO:8中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白V<sub>H</sub>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<sub>L</sub>结构域;ii)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<sub>H</sub>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<sub>L</sub>结构域;或iii)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<sub>H</sub>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<sub>L</sub>结构域。本文还披露了IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段用于在治疗LN中使用,在第0周期间,将其以约4mg/kg-约9mg/kg(优选地约6mg/kg)的剂量向有需要的患者静脉内(IV)施用一次,并且此后从第四周期间开始,每四周以约2mg/kg-约4mg/kg(优选地约3mg/kg)的剂量进行施用,其中,该IL-17抗体或其抗原结合片段包含:i)包含SEQ ID NO:8中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白V<sub>H</sub>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<sub>L</sub>结构域;ii)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<sub>H</sub>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<sub>L</sub>结构域;或iii)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<sub>H</sub>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<sub>L</sub>结构域。本文还披露了IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段用于在制造用于治疗LN的药物中使用,在第0周期间,将其以约4mg/kg-约9mg/kg(优选地约6mg/kg)的剂量向有需要的患者静脉内(IV)施用一次,并且此后从第四周期间开始,每四周以约2mg/kg-约4mg/kg(优选地约3mg/kg)的剂量进行施用,其中,该IL-17抗体或其抗原结合片段包含:i)包含SEQ ID NO:8中所列出的氨基酸序列的免疫球蛋白V<sub>H</sub>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<sub>L</sub>结构域;ii)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;或iii)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。

[0144] 本文披露了治疗LN的方法,该方法包括在第0周期间向有需要的患者静脉内(IV)施用一次剂量约4mg/kg-约9mg/kg(优选地约6mg/kg)的IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段,并且此后从第四周期间开始每四周IV施用剂量约2mg/kg-约4mg/kg(优选地约3mg/kg)的IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段。本文还披露了IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段用于在治疗LN中使用,在第0周期间,将其以约4mg/kg-约9mg/kg(优选地约6mg/kg)的剂量向有需要的患者静脉内(IV)施用一次,并且此后从第四周期间开始,每四周以约2mg/kg-约4mg/kg(优选地约3mg/kg)的剂量进行施用。本文还披露了IL-17抗体(例如苏金单抗)或其抗原结合片段用于在制造用于治疗LN的药物中使用,在第0周期间,将其以约4mg/kg-约9mg/kg(优选地约6mg/kg)的剂量向有需要的患者静脉内(IV)施用一次,并且此后从第四周期间开始,每四周以约2mg/kg-约4mg/kg(优选地约3mg/kg)的剂量进行施用。

[0145] 在所披露的方法、用途和试剂盒的其他实施例中,在第0周期间施用的IL-17抗体或抗原结合片段(例如苏金单抗)的初始IV剂量是约6mg/kg并且此后每月施用的IV剂量是约3mg/kg。在优选的实施例中,在第0、4、8、12、16周等期间,IV施用IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)。

[0146] 在所披露的方法、用途和试剂盒的其他实施例中,在第0、4和8周期间,以约3mg/kg的剂量每月IV施用IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗),并且此后以约3mg/kg的剂量每两个月(每八周)进行IV施用。以这种方式,在第0、1、2、4、6、8月等期间,以约3mg/kg的剂量IV施用IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)。

[0147] 在所披露的方法、用途和试剂盒的其他实施例中,在第0、4和8周期间,以约10mg/kg的剂量每月IV施用IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗),并且此后以约10mg/kg的剂量每两个月(每八周)进行IV施用。以这种方式,在第0、1、2、4、6、8月等期间,以约10mg/kg的剂量IV施用IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)。

[0148] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,该患者在治疗的第52周实现了完全肾脏应答(CRR)、在治疗的第52周实现了部分肾脏应答(PPR)、在治疗的第52周实现了UPCR的改善、在治疗的第52周实现了eGFR的改善、在治疗的第52周实现了类固醇减少(例如减少至日剂量<11mg)、在治疗的第52周实现了无活动性尿沉渣(无细胞管型)、在治疗的第52周实现了FACIT-F疲劳得分的改善或其任意组合。

[0149] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,在用IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)治疗之前,向患者施用霉酚酸(MPA)或环磷酰胺(CYC)以及任选地至少一种类固醇。

[0150] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,在用IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)治疗之前,先前用MPA或CYC以及任选地至少一种类固醇的治疗对LN控制不足。

[0151] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,在用IL-17抗体或其抗原结合

片段(例如苏金单抗)治疗期间,向患者伴随施用MPA或CYC以及任选地至少一种类固醇。

[0152] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,在用IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)治疗期间,减少向患者施用的MPA或CYC的剂量,并且其中该患者未经历所述减少而导致的耀斑。

[0153] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,在用IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)治疗期间,使用剂量逐渐减少方案减少向患者施用的至少一种类固醇的剂量,并且其中该患者未经历所述减少而导致的耀斑。

[0154] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,患者未患有伴随性斑块型银屑病。

[0155] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,患者患有活动性LN。

[0156] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,患者患有国际肾脏病协会/肾脏病理学会(ISN/RPS) III类或IV类LN。

[0157] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,ISN/RPS III类LN不是III(C)类。

[0158] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,ISN/RPS IV类LN不是IV-S(C)类或IV-G(C)类。

[0159] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,患者具有ISN/RPS V类LN的特征。

[0160] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,患者被另外地施用选自以下组成的组的至少一种LN药剂:利妥昔单抗、奥瑞珠单抗、阿巴西普、咪唑硫嘌呤、钙调神经磷酸酶抑制剂、环孢霉素A、他克莫司、环磷酰胺、霉酚酸、伏环孢素、贝利木单抗、优特克单抗、艾拉莫德、阿尼鲁单抗、BI655064、CFZ533、及其组合。

[0161] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选实施例中,患者是成年人。

[0162] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)配置于药物配制品中,其中所述药物配制品进一步包含缓冲剂和稳定剂。

[0163] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,药物配制品是液体药物配制品。

[0164] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,药物配制品是冻干的药物配制品。

[0165] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,药物配制品配置于至少一个预填充注射器、至少一个小瓶、至少一个注射笔、或至少一个自动注射器内。

[0166] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,所述至少一个预填充注射器、至少一个小瓶、至少一个注射笔,或至少一个自动注射器配置于试剂盒内,并且其中所述试剂盒进一步包含使用说明书。

[0167] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)的剂量是300mg,按单次皮下施用、来自包含150mg/ml的IL-17抗体或抗原结合片段(例如苏金单抗)的配制品的2毫升(mL)的总体积向患者施用所述剂量,其中患者对于IL-17抗体或抗原结合片段(例如苏金单抗)的药物暴露等同于患者对于使用两次单独皮下施用的1ml总体积的IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)的药物暴露,所述

两次中每次都是相同配制品。

[0168] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,向患者施用的IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)剂量是300mg,按两次单独皮下施用、以每次来自包含150mg/ml的IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)的配制品的1mL的体积施用该剂量。

[0169] 在本披露优选的实施例中,当所述方法用于治疗患有LN的患者群体时,在用IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)治疗期间,至少50%所述患者在类固醇剂量逐渐减少方案后实现了日类固醇剂量 $\leq 10\text{mg}/\text{天}$ 。

[0170] 在本披露优选的实施例中,当所述方法用于治疗患有LN的患者群体时,在用IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)治疗期间,至少50%所述患者在类固醇剂量逐渐减少方案后实现了日类固醇剂量 $\leq 5\text{mg}/\text{天}$ 。

[0171] 在本披露优选的实施例中,当所述方法用于治疗患有LN的患者群体时,在用IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)治疗52周后,至少15%所述患者实现了CRR。

[0172] 在本披露优选的实施例中,当所述方法用于治疗患有LN的患者群体时,在用IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)治疗52周后,至少20%所述患者实现了CRR。

[0173] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选实施例中,所述患者在第52周实现 $\geq 75\%$ 的UPCR改善。

[0174] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,患者用IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)治疗至少一年。

[0175] 在本披露的优选的实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)是单克隆抗体。

[0176] 在本披露的优选的实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)是人抗体或人源化抗体。

[0177] 在本披露的优选的实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)是人抗体。

[0178] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,IL-17抗体或抗原结合片段是人单克隆抗体。

[0179] 在本披露的优选的实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)是IgG<sub>1</sub>亚型的人抗体。

[0180] 在优选的实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)具有 $\kappa$ 轻链。

[0181] 在本披露的优选的实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)是IgG<sub>1</sub> $\kappa$ 型的人抗体。

[0182] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,IL-17抗体或抗原结合片段(例如苏金单抗)具有的 $T_{\text{max}}$ 为约7-8天。

[0183] 在所披露的方法、用途和试剂盒的优选的实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段(例如苏金单抗)具有的绝对生物利用度为约60%-约80%。

[0184] 在本披露的优选的实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段是苏金单抗。

[0185] 本文披露了治疗患有活动性LN的成年患者的方法,所述患者先前对之前用护理标准的LN疗法进行治疗具有不充分应答,所述方法包括在第0、1、2、3和4周期间,向所述患者皮下施用剂量约300mg的苏金单抗,并且此后每四周进行施用,并进一步包括向所述患者伴

随施用护理标准的LN疗法,其中所述患者患有ISN/RPS III类或IV类LN。

[0186] 本文披露了治疗患有活动性狼疮性肾炎的患者(例如成年患者)的方法,所述方法包括在第0、1、2、3和4周期间,向所述患者皮下施用剂量约300mg的苏金单抗,并且此后每四周进行施用,并进一步包括向所述患者伴随施用护理标准的LN疗法。

[0187] 本文披露了治疗患有活动性狼疮性肾炎的患者(例如成年患者)的方法,所述方法包括在第0、1、2、3和4周期间,向所述患者皮下施用剂量约300mg的苏金单抗,并且此后每四周进行施用,并进一步包括疗法向所述患者伴随施用护理标准的LN,其中所述患者患有ISN/RPS III类或IV类LN。

[0188] 在一些实施例中,护理标准的LN疗法包括用MPA或环磷酰胺(CYC)以及任选地一种类固醇进行治疗。

[0189] 本文披露了治疗患有活动性狼疮性肾炎的患者(例如成年患者)的方法,所述方法包括在第0、1、2、3和4周期间,向所述患者皮下施用剂量约300mg的苏金单抗,并且此后每四周进行施用。

[0190] 本文披露了治疗患有LN的患者(例如成年患者)的方法,所述方法包括在第0周期间,向所述患者静脉内(IV)施用一次剂量约6mg/kg的苏金单抗,并且此后从第4周期间开始,每四周施用IV剂量约3mg/kg的苏金单抗。

[0191] 本文披露了治疗患有活动性狼疮性肾炎患者(例如成年患者)的方法,所述方法包括在第0周期间,向所述患者静脉内(IV)施用一次剂量约4mg/kg至约9mg/kg(优选地约6mg/kg)苏金单抗,并且此后从第4周期间开始,每四周施用IV剂量约2mg/kg至约4mg/kg(优选地约3mg/kg)的苏金单抗。

[0192] 试剂盒

[0193] 本披露还涵盖用于治疗LN的试剂盒。此类试剂盒包含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,此类试剂盒可以包含用于施用IL-17拮抗剂的工具(例如,自动注射器、注射器和小瓶、预填充注射器、预填充笔)以及使用说明书。这些试剂盒可以含有用于治疗LN的另外的HS治疗剂(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,如苏金单抗)组合递送。此类试剂盒还可以包含用于施用IL-17拮抗剂(例如,IL-17抗体,如苏金单抗)治疗LN患者的说明书。此类说明书可以提供与包含的IL-17拮抗剂(例如IL-17结合分子,例如IL-17抗体,如苏金单抗)一起使用的剂量(例如,3mg/kg、6mg/kg、300mg、450mg),施用途径(例如,IV、SC),和给药方案(例如,每周、每月、每周并且然后每月、每周并且然后每隔一周等)。

[0194] 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,在没有医师的帮助下施用药物)或医生可以施用药物。在一些实施例中,以配置于两个PFS或自动注射器中的2ml的总体积递送300mg的总剂量,每个PFS或自动注射器含有:具有150mg/ml的IL-17抗体(例如苏金单抗)的1ml的体积。在这种情况下,患者接受两次1ml注射(多剂量制剂)。在优选的实施例中,以配置于单个PFS或自动注射器中的、具有150mg/ml的IL-17抗体(例如苏金单抗)的2ml的总体积递送

300mg的总剂量。在这种情况下,患者接受一次2ml注射(单剂量制剂)。

[0195] 本文披露了用于在患有LN的患者的治疗中使用的试剂盒,包括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,如苏金单抗),以及用于将IL-17拮抗剂施用至LN患者的工具。在一些实施例中,该试剂盒进一步包含用于施用IL-17拮抗剂的说明书,其中这些说明书指示在第0、1、2、3和4周期间,以约150mg-约300mg(例如约150mg、约300mg)的剂量每周向患者SC施用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),并且此后每四周进行施用。在一些实施例中,该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在第0周期间,以约4mg/kg-约9mg/kg(优选地约6mg/kg)的剂量向患者静脉内(IV)施用一次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),并且此后从第4周期间开始,每4周(每月)以约2-约4mg/kg(优选地约3mg/kg)的IV剂量进行施用。

[0196] 综述

[0197] 在所披露的方法、试剂盒或用途的最优选的实施例中,IL-17抗体或其抗原结合片段是苏金单抗。

[0198] 在所披露的方法、试剂盒或用途的优选的实施例中,剂量大小是平稳的(也称为“固定”剂量,这与基于体重的或基于身体表面积的给药不同),剂量是300mg,施途径是SC,并且方案是在第0、1、2、3、4、8、12周等进行施用(在第0、1、2、3和4周期间每周一次,并且然后在第8周期间开始每四周一次)或在第0、1、2、3、4、6、8、10、12周等进行施用(在第0、1、2、3和4周期间每周一次,并且然后在第6周期间开始每隔一周一次)。

[0199] 在所披露的方法、试剂盒或用途的其他实施例中,剂量大小是基于体重的,单次诱导剂量是6mg/kg,施途径是IV,维持剂量是3mg/kg,并且方案是在第0(诱导)、4、8、12、16、20周等进行施用。

[0200] 本披露的一个或多个实施例的细节陈述于上文所附的说明书中。现在描述优选方法和材料,但类似或等效于本文所述的任何方法和材料也可以用于本披露的实践或测试。根据说明书并且根据权利要求书,本披露的其他特征、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披露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均通过引用并入。提供以下实例以便更充分地说明本披露的优选实施例。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披露的主题的范围。

[0201] 实例

[0202] 实例1:

[0203] 一项两年、III期随机、双盲、平行组、安慰剂对照试验以评估300mg s.c.苏金单抗(相比于安慰剂)与SoC疗法组合使用在患有活动性狼疮性肾炎的患者中的安全性、疗效和耐受性。

[0204] 研究目的

[0205] 本试验的目的是评估皮下(SC)施用苏金单抗300mg(与安慰剂相比)与标准护理疗法(SoC)组合使用在患有活动性狼疮性肾炎(ISN/RPS III或IV类,具有或不具有共存的V类特征)的受试者中的功效和安全性。

[0206] 背景SoC将由以下组成：用霉酚酸 (MPA) (是指霉酚酸酯 (MMF) (Cellcept®或一般等效物)或在等同剂量下(口服)的肠溶包衣的MPA钠(Myfortic®或一般等效物)、或环磷酰胺(CYC) (i.v.)进行的诱导疗法,然后用MPA进行维持疗法。此外,所有受试者将接受i.v.和/或口服皮质类固醇。

[0207] 研究设计

[0208] 这是一项关键、随机、双盲、安慰剂对照试验,在第52周评估了苏金单抗(相比于安慰剂)在还接受背景SoC方案的活动性LN受试者中的功效和安全性。将收集长达2年的长期功效、安全性和耐受性。

[0209] SoC方案将由用MPA或CYC进行的诱导疗法然后用MPA进行的维持疗法组成。背景SoC诱导疗法的选择将由研究人员决定。在随机化时,将根据受试者在研究期间将接受的SoC诱导疗法(基于MPA或CYC)对他们进行分层,以确保在每个治疗臂(苏金单抗或安慰剂)中均具有均衡的表现。目标是具有接受基于CYC的诱导疗法的最多25%的随机受试者。

[0210] 另外,类固醇将通过i.v.脉冲进行施用,然后口服日剂量。

[0211] 在所有受试者完成与主要终点相关的访视后(第52周),将进行主要终点分析。

[0212] 图1中示出了研究设计,并且由以下部分组成:

[0213] a. 筛选(长达42天/6周)

[0214] b. 预处理阶段(任选):对于将按照研究者的决定接受MPA作为SoC诱导疗法且在筛选时尚未接受MPA的受试者,将在随机化之前的预处理阶段期间开始进行MPA给药(一直到苏金单抗首次剂量之前4周)。

[0215] c. 治疗期:除SoC治疗外,使用苏金单抗/安慰剂治疗持续104周(在第100周给予最后剂量)

[0216] d. 随访期:8周持续时间(在研究药物最后剂量后12周进行最后访视)

[0217] 剂量和方案的基本原理

[0218] 将在基线,第1、2、3和4周开始以300mg s.c.注射的初始剂量开始苏金单抗给药,然后每4周进行给药。此给药方案批准用于治疗其他自身免疫性疾病(PsO、PsA)。我们的数据有力地表明,苏金单抗在剂量-暴露-应答曲线的平稳时期对这些自身免疫性疾病起作用,这也是在LN中选择此剂量水平的原因之一。还预期在第一个月期间的最初每周给药能够快速达到有效药物浓度,并导致更快的产生临床应答。

[0219] 尽管如此,必须指出的是,由于肾脏损害,通常会在LN患者中观察到蛋白尿。肾损害对生物制剂PK的影响取决于化合物经历肾小球过滤的能力,这种能力在很大程度上由分子量(MW)影响。苏金单抗具有的MW为约148kDa,肾清除率通常在消除MW大于69kDa的生物制剂中起最小作用(Meibohm (2012) J.Clin.Pharma.[临床药物杂志]52(1):54S-62S)。在对SLE中的贝利木单抗(抑制B细胞活化因子(BAFF)的人类mAb)的群体PK分析中观察到基线蛋白尿增加与清除率增加之间的关联(Struemper等人(2013) J.Clin.Pharma.[临床药物杂志]53(7):711-20)。同样,有证据表明,在某些形式的肾脏疾病,例如糖尿病性肾病中,肾脏IgG的消除可能会增加(Bakoush等人(2002) Kidney International[肾脏国际]61:203-8)。然而,LN患者中苏金单抗的分布体积的微小变化或清除率的增加不应显著改变药物的PK特性。

[0220] 汇总表如下：

<b>全标题</b>	一项两年、III 期随机、双盲、平行组、安慰剂对照试验以评估 300 mg s.c. 苏金单抗（相比于安慰剂）与 SoC 疗法组合使用在患有活动性狼疮性肾炎的患者中的安全性、疗效和耐受性。
<b>目的和基本原理</b>	<p>本试验的目的是评估皮下施用苏金单抗 300 mg（与安慰剂相比）与标准护理疗法（SoC）组合使用在患有活动性狼疮性肾炎（ISN/RPS III 或 IV 类，具有或不具有共存的 V 类特征）的受试者中的功效和安全性。背景 SoC 将由以下组成：用霉酚酸（MPA）（是指霉酚酸酯（MMF）（Cellcept® 或一般等效物）或在等同剂量下（口服）的肠溶包衣的 MPA 钠（Myfortic® 或一般等效物）、或环磷酰胺（CYC）（i.v.）进行的诱导疗法，然后用 MPA（MMF，肠溶性 MPA 钠或其仿制药）进行维持疗法。此外，所有受试者将接受 i.v. 和/或口服皮质类固醇。</p> <p>该研究的目的是证明能够注册用于狼疮性肾炎适应症的苏金单抗在 LN 中的功效和安全性。</p>
<b>一个或</b>	主要目的是证明在 SoC 疗法的背景下的活动性狼疮性肾炎

[0221]

[0222]

<b>多个主要目标</b>	(ISN/RPS III 类或 IV 类, 具有或不具有共存的 V 类特征) 受试者中, 在第 52 周时苏金单抗 300 mg 在完全肾脏应答 (CRR) 率方面优于安慰剂。
<b>次要目标</b>	<p>目标 1: 证明在第 52 周时, 苏金单抗与安慰剂相比在 24 小时 UPCR 中从基线的变化方面的优势</p> <p>目标 2: 证明在第 52 周时, 苏金单抗与安慰剂相比在实现部分肾脏应答 (PRR) 的受试者比例方面的优势</p> <p>目标 3: 证明在第 16 周到第 52 周之间, 苏金单抗与安慰剂相比在施用的口服皮质类固醇的平均日剂量方面的优势</p> <p>目标 4: 证明在第 24 周时, 苏金单抗与安慰剂相比在实现 PRR 的受试者比例方面的优势</p> <p>目标 5: 证明苏金单抗与安慰剂相比在实现 CRR 的时间方面的优势</p> <p>目标 6: 证明苏金单抗与安慰剂相比在实现 PRR 的时间方面的优势</p> <p>目标 7: 证明苏金单抗与安慰剂相比在实现第一个早晨排尿尿蛋白与肌酸酐比率 (UPCR) <math>\leq 0.5</math> mg/mg 的时间方面的优势</p> <p>目标 8: 证明在第 52 周时, 苏金单抗与安慰剂相比在慢性疾病疗法的功能评估-疲劳 (FACIT-Fatigue<sup>®</sup>) 评分的变化方面的优势</p> <p>目标 9: 证明在第 52 周时, 苏金单抗与安慰剂相比在通过医学成果简易形式健康调查 (SF-36 身体健康总评 (PCS)) 评分所得出的患者的健康相关的生活质量方面的优势</p> <p>目标 10: 证明在第 52 周时, 苏金单抗与安慰剂相比在 LupusQoL (身体健康) 评分的变化方面的优势</p> <p>目标 11: 评估苏金单抗 s.c. 作为狼疮性肾炎受试者的标准护理的附加疗法的安全性和耐受性</p> <p>目标 12: 估计在第 104 周具有维持肾脏应答的受试者比例</p> <p>目标 13: 估计在第 104 周具有改善或维持肾脏应答的受试者比例</p>
<b>研究设计</b>	这是一项关键、随机、双盲、安慰剂对照试验, 在第 52 周评估了苏金单抗 (相比于安慰剂) 在还接受背景 SoC 方案的活动性狼疮性肾炎受试者中的功效和安全性。另外, 将收集长达 2 年的长期功效、安全性和耐受性。
<b>群体</b>	研究群体将由年龄范围在 18-75 岁的成年男性和女性受试者组成, 对该研究群体进行的肾脏活检 (当前的或筛选前 6 个月内

[0223]

	<p>的结果)显示活动性肾小球性肾炎 WHO 或 ISN/RPS III 类或 IV 类 LN[不包括 III(C)、IV-S(C)和 IV-G(C)], 具有或不具有共存的 V 类特征, 该研究群体用先前的定义为 UPCR <math>\geq 1</math> 和活动性尿沉渣 (存在为粒状管型或红血细胞的细胞管型) 或血尿 (每个高倍视野中 <math>&gt; 5</math> 个红血细胞) 的 SoC 控制不足。</p> <p>在随机化时, 将根据受试者在研究期间将接受的 SoC 诱导疗法 (基于 MPA 或 CYC) 对他们进行分层, 以确保在每个治疗臂 (苏金单抗或安慰剂) 中均具有均衡的表现。目标是具有接受基于 CYC 的诱导疗法的最多 25% 的随机受试者。</p>
<p><b>关键纳入标准</b></p>	<p>有资格纳入本研究的受试者必需满足以下<b>所有</b>标准:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 在基线时, 年龄在 18-75 岁之间的成年男性和女性受试者</li> <li>2. 以下方面的确认诊断:             <ul style="list-style-type: none"> <li>· SLE, 具有记录的由美国风湿病学会 (ACR) 定义的 11 条 SLE 标准中的 4 条的病史。[注意: 在筛选时没必要存在这 4 个标准],</li> <li>或</li> <li>· 狼疮性肾炎, 在存在 ANA 或抗 dsDNA 抗体的情况下, 作为唯一的临床标准。</li> </ul> </li> <li>3. 活动性狼疮性肾炎, 通过符合以下 4 个标准来定义:             <ul style="list-style-type: none"> <li>· 在筛选访视前的 6 个月内进行的活检指示出活动性肾小球肾炎 WHO 或 ISN/RPS III 类或 IV 类 LN[不包括 III (C)、IV-S (C) 和 IV-G (C)]; 允许受试者患有共存的 V 类。如果在筛选的 6 个月内未进行活检, 则在所有其他纳入/排除标准均得到确认后, 需要在筛选期间进行活检。</li> <li>· 筛选时 UPCR <math>\geq 1</math></li> <li>· 根据慢性肾脏疾病流行病学合作 (CKD-EPI) 估计 eGFR <math>&gt; 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2</math></li> <li>· 活动性尿沉渣 (存在细胞管型 (粒状或红血细胞管型) 或血尿 (每个高倍视野中 <math>&gt; 5</math> 个红血细胞) )</li> </ul> </li> <li>4. 根据机构实践, 受试者必须目前正在接受或愿意开始接受除皮质类固醇外使用 MPA (MMF 或肠溶包衣的 MPA 钠) 或低剂量 CYC 针对 LN 的 SoC 诱导疗法。</li> <li>5. 如果受试者正在接受降胆固醇药剂, 则剂量在随机化之前必须稳定至少 7 天。</li> <li>6. 除非有禁忌, 否则受试者必须用抗疟疾药物 (例如羟氯喹) 进行治疗, 并且剂量在随机化之前必须稳定至少 10 天。</li> </ol>

[0224]

	7.能够提供签署的知情同意书。
<b>关键排除标准</b>	<p>符合任何以下标准的受试者不具有纳入此研究的资格。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.重度肾脏损害，如以下所定义：i.) 4期CKD，或 ii.) 存在少尿（定义为记录的尿量 &lt; 400 mL/24 小时），或 iii.) 需要透析或移植的 ESRD</li> <li>2.已知对 MPA (MMF 或肠溶包衣的 MPA 钠) 或口服皮质类固醇或研究治疗的任何成分不耐受/过敏</li> <li>3.在筛选前 6 个月内接受过任何其他生物免疫调节疗法的受试者（当 3 个月可以接受时，排除贝利木单抗）</li> <li>4.先前暴露于苏金单抗（AIN457）或任何靶向 IL-17 或 IL-17 受体的其他生物药物</li> <li>5.在 1 个月或五倍半衰期内（以较长者为准）接受过任何研究药物的受试者</li> <li>6.在基线前的 12 周内接受了 3000 mg i.v.脉冲甲基泼尼松龙（累积剂量）</li> <li>7.在基线前 12 周内用全身性钙调神经磷酸酶抑制剂（例如环孢霉素、他克莫司）进行治疗</li> <li>8.在基线前一个月内使用 CYC（i.v.或口服）</li> <li>9.筛选前的前 12 个月内需要透析的受试者</li> <li>10.肾移植史</li> <li>11.主要研究者认为的任何重度进行性或不受控制的并发医疗病症，包括最近的重度血栓栓塞事件，导致受试者不适合进行试验</li> <li>12.活动性持续性炎症性疾病，其可能对苏金单抗疗法的益处的评估产生混淆，包括炎症性肠病</li> <li>13.由研究者判断的存在研究者鉴定的重大医学问题将阻止受试者参与研究，包括但不限于以下各项：心肌炎、心包炎、控制不佳的癫痫障碍、急性精神混乱状态、抑郁、神经精神性 SLE（NPSLE）的重度临床表现</li> <li>14.在随机化之前的 12 周内获得的，并由合格的医师进行评估具有进行中的传染性或恶性过程证据的胸部 X 光、计算机断层（CT）扫描或 MRI</li> <li>15.在随机化之前的最后两周期间，具有慢性、复发性全身性感染，活动性结核病感染，或活动性全身性感染（例外：感冒）病史</li> <li>16.在筛选或随机化时已知感染了人免疫缺陷病毒（HIV）、乙</li> </ol>

[0225]

	<p>型肝炎或丙型肝炎</p> <p>17.淋巴细胞增生性疾病或任何已知恶性肿瘤的病史，或在过去 5 年内治疗或未治疗的任何器官系统的恶性肿瘤的病史，无论是否存在局部复发或转移的证据（除了已经治疗且在过去 12 周内没有复发证据的皮肤鲍恩病、或基底细胞癌或光化性角化病、已经去除的子宫颈的原位癌或非侵入性恶性结肠息肉以外）</p> <p>18.中心实验室报告的以下任何关于筛选评估的异常实验室值：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 天冬氨酸转氨酶（AST）、丙氨酸转氨酶（ALT）或淀粉酶 &gt; 2.5xULN</li> <li>· 血红蛋白 &lt; 8g/dL</li> <li>· 嗜中性粒细胞 &lt; 1.0 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>· 血小板计数 &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/L</li> </ul> <p>19.不能或不愿意进行重复的静脉穿刺（例如，由于耐受性差或无法进入静脉）</p> <p>20.在随机化前的最近六个月内有持续性酗酒或吸毒的病史或证据</p> <p>21.孕妇或哺乳期女性</p> <p>22.具有生育潜力的女性，被定义为所有生理上能够怀孕的女性，除非她们在整个研究期间或如果当地批准的处方信息需要则更长时间（例如，在欧盟（EU），20 周）使用高效避孕方法。</p>
<b>研究治疗</b>	<p>在基线时，所有合格受试者都将通过交互式应答技术（IRT）以 1:1 的比率随机分配到以下两个治疗组之一：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 第 1 组：在随机化时，第 1、2 和 3 周，以及从第 4 周到第 100 周的每 4 周，LN 受试者将接受苏金单抗 300 mg s.c. (150 mg 剂量的 2 x 1.0 mL PFS)</li> <li>· 第 2 组：在随机化时，第 1、2 和 3 周，以及从第 4 周到第 100 周的每 4 周，LN 受试者将接受安慰剂 s.c. (0 mg 剂量的 2 x 1.0 mL PFS)</li> </ul> <p>在随机化时，将根据受试者在研究期间将接受的 SoC 诱导疗法（基于 MPA 或 CYC）对他们进行分层，以确保在每个治疗臂（苏金单抗或安慰剂）中均具有均衡的表现。</p>
<b>功效评估</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· CRR 评估，定义为 eGFR 在正常范围内或不少于基线的 85%，以及 24 小时 UPCR ≤ 0.5 mg/mg</li> <li>· 实现 UPCR ≤ 0.5 mg/mg 的时间</li> </ul>

[0226]

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PRR 评估, 定义为 24 小时 UPCR 减少 <math>\geq 50\%</math> 至亚肾病水平, 以及正常 eGFR 或不少于基线的 85%</li> <li>• 口服皮质类固醇的平均日剂量</li> <li>• 实现 CRR 的时间</li> <li>• 实现 PRR 的时间</li> <li>• FACIT-Fatigue<sup>®</sup> 评分</li> <li>• SF-36 PCS 评分</li> <li>• LupusQoL 身体健康评分</li> </ul>
<b>关键安全性评估</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 体格检查</li> <li>• 生命体征</li> <li>• 身高和体重</li> <li>• 实验室评估 (血液学、临床化学、凝血检测、局部尿液分析、24 小时尿液收集、脂质检测、自身抗体、所选血清补体成分、循环免疫球蛋白 (Ig) 和妊娠试验)</li> <li>• 胸部 X 射线</li> <li>• 评估 AE 和 SAE</li> </ul>
<b>其他评估</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 评估尿白蛋白与肌酸酐比率 (UACR)</li> <li>• 评估肾蛋白尿性耀斑, 定义为在实现 CRR 后的第一个早晨排尿 UPCR <math>&gt; 1.0 \text{ mg/mg}</math> 持续升高, 或者在实现 PRR 后的第一个早晨排尿 UPCR <math>&gt; 1.0 \text{ mg/mg}</math> 的蛋白尿加倍</li> <li>• 无活动性尿沉渣</li> <li>• 医生报告结局 (CRO): SLEDAI-2000、CLASI、DAS28-CRP、LLDAS</li> <li>• CKD 进展或至 ESRD</li> <li>• PK: 苏金单抗浓度</li> <li>• 免疫原性</li> <li>• 生物标志物 (尿液和血清)</li> <li>• 药物遗传学; DNA 和 RNA 分析</li> </ul>
<b>数据分析</b>	<p>主要功效终点是第 52 周的 CRR。</p> <p>针对主要目标所测试的统计假设是, 在第 52 周苏金单抗方案和安慰剂方案之间, 在满足应答标准的受试者比例方面没有差异。</p> <p>使 <math>p_j</math> 表示在第 52 周时治疗方案 <math>j</math> 的应答者的比例, <math>j = 0, 1</math>, 其中</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 对应于安慰剂方案,</li> <li>• 1 对应于苏金单抗,</li> </ul>

[0227]

用统计术语来说,  $H1: p1 = p0$ ,  $HA1: p1 \neq p0$ , 即  
 $H1$ : 在第 52 周时, 苏金单抗方案与安慰剂方案在关于 CRR 方面没有区别  
针对 SoC、种族和基线 UPCR 进行调整的逻辑回归模型将用于主要分析。将通过逻辑回归模型来估算具有 p 值的边缘应答比例与相应的 95% 置信区间的差异。  
安全性分析将包括 AE 的总结、实验室测量和生命体征。  
将在统计分析计划中指定所有数据分析的全部详细信息。

## 序列表

<110> 诺华公司 (Novartis AG)

Mpofu, Shephard

Pricop, Luminita

Hueber, Wolfgang

<120> 使用白介素-17 (IL-17) 拮抗剂治疗狼疮性肾炎的方法

<130> PAT058670-PV

<140> 一并提交

<141> 一并提交

[0228]

<160> 21

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> CDR1 = AIN457 的重链的高变区 1

<400> 1

Asn Tyr Trp Met Asn  
1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> CDR2 = AIN457 的重链的高变区 2

<400> 2

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

Gly

[0229]

<210> 3

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> CDR3 = AIN457 的重链的高变区 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



<220>

<223> CDR3' = 轻链 AIN457 的高变区 3

<400> 6

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr  
1 5

[0231] <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

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
    
```

[0232]

<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
          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

[0233]

<210> 9

<211> 327

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(327)

<400> 9

gaa att gtg ttg acg cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15

48

	gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt agc agc agc	96
	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser	
	20 25 30	
	tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc	144
	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
	35 40 45	
	atc tat ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc cca gac agg ttc agt	192
	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser	
	50 55 60	
	ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag	240
	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu	
	65 70 75 80	
[0234]	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

[0235]

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> CDR1-x = AIN457 的重链的高变结构域 x

<400> 11

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn

<210> 12



&lt;400&gt; 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  
 [0237] 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> 457

<212> PRT

<213> 智人

<400> 15

[0238]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0239] 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

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 260 265 270

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
325 330 335

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
385 390 395 400

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
420 425 430

[0240]

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
450 455

&lt;210&gt; 16

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工的

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; IMGT LCDR1

&lt;400&gt; 16

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr  
1 5

<210> 17

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> IMGT LCDR2

<400> 17

Gly Ala Ser  
1

[0241]

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> IMGT LCDR3

<400> 18

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr  
1 5

<210> 19

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> IMGT HCDR1

<400> 19

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp  
1 5

<210> 20

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的

[0242]

<220>

<223> IMGT HCDR2

<400> 20

Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys  
1 5

<210> 21

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工的

<220>



## 序列表

<110> 诺华股份有限公司 (Novartis AG)

Mpofu, Shephard

Pricop, Luminita

Hueber, Wolfgang

<120> 使用白介素-17 (IL-17) 拮抗剂治疗狼疮性肾炎的方法

<130> PAT058670-PV

<160> 21

<170> PatentIn3.5版

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工的

[0001]

<220>

<223> CDR1 = AIN457的重链的高变区1

<400> 1

Asn Tyr Trp Met Asn

1            5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> CDR2 = AIN457的重链的高变区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  
<212> PRT  
<213> 人工的

<220>  
<223> CDR3 = AIN457的重链的高变区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

[0002]

<210> 4  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> 人工的

<220>  
<223> CDR1' = AIN457的轻链的高变区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> 人工的

<220>  
 <223> CDR2' = 轻链AIN457的高变区2

<400> 5

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr  
 1           5

<210> 6  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工的

<220>  
 <223> CDR3' = 轻链AIN457的高变区3

<400> 6

[0003] Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr  
 1           5

<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	
[0004]	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	
	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

[0005] 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> 智人

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(327)

<400> 9  
 gaa att gtg ttg acg cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg 48  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15

gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt agc agc agc 96  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
 20 25 30

tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc 144  
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 40 45

atc tat ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc cca gac agg ttc agt 192  
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60

ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag 240  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 65 70 75 80

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

[0006]

<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> 人工的

[0007] <220>  
 <223> CDR1-x = AIN457的重链的高变结构域x

<400> 11

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

<210> 12  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工的

<220>  
 <223> CDR2-x = AIN457的重链x的高变结构域

<400> 12

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

<210> 13  
 <211> 23  
 <212> PRT  
 <213> 人工的

<220>  
 <223> CDR3-x = 重链AIN457的高变结构域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

[0008] <210> 14  
 <211> 215  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 14

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

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

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65                    70                    75                    80  
  
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro  
                   85                    90                    95  
  
 Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala  
                   100                    105                    110  
  
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser  
                   115                    120                    125  
  
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu  
                   130                    135                    140  
  
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser  
                   145                    150                    155                    160  
  
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu  
                   165                    170                    175  
  
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val  
                   180                    185                    190  
  
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys  
                   195                    200                    205  
  
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                   210                    215

[0009]

<210> 15  
 <211> 457  
 <212> PRT

<213> 智人

<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

[0010] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65            70            75            80

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0011]

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
260 265 270

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
325 330 335

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
385 390 395 400

[0012] Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
450 455

<210> 16

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> IMG1 LCDR1

<400> 16

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr  
1           5

<210> 17

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> IMG1 LCDR2

<400> 17

Gly Ala Ser  
1

[0013]

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> IMG1 LCDR3

<400> 18

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr  
1           5

<210> 19

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> IMGT HCDR1

<400> 19

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp  
1            5

<210> 20

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> IMGT HCDR2

<400> 20

[0014] Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys  
1            5

<210> 21

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> IMGT HCDR3

<400> 21

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

Tyr Phe Asp Leu  
20

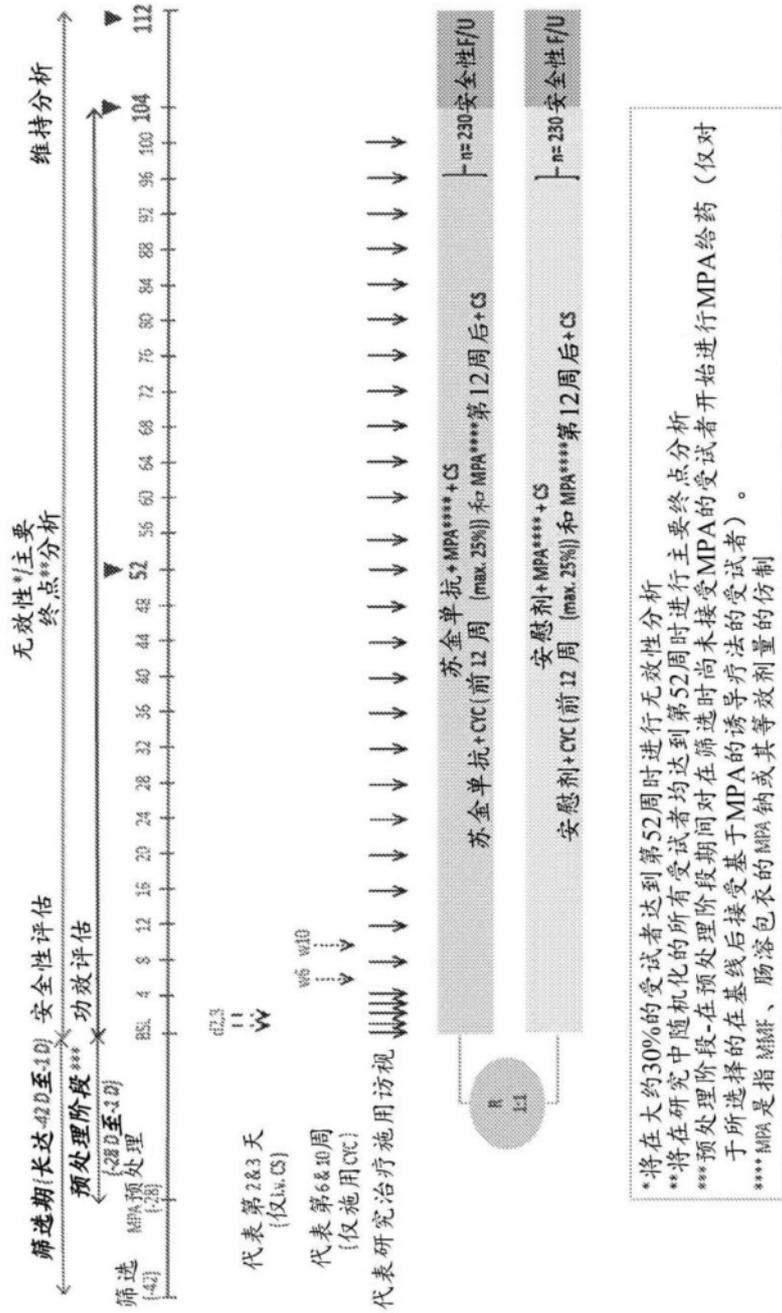


图1