



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201307845 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100145816

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 12 日

(51)Int. Cl. : G01N33/564 (2006.01)

G01N33/577 (2006.01)

C12Q1/68 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P37/06 (2006.01)

(30)優先權：2010/12/13 美國

61/422,521

(71)申請人：諾華公司(瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：保羅汀 查爾斯 PAULDING, CHARLES (US)；汪盈 WANG, YING (CN)；萊特

提摩西 WRIGHT, TIMOTHY (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：15 共 161 頁

(54)名稱

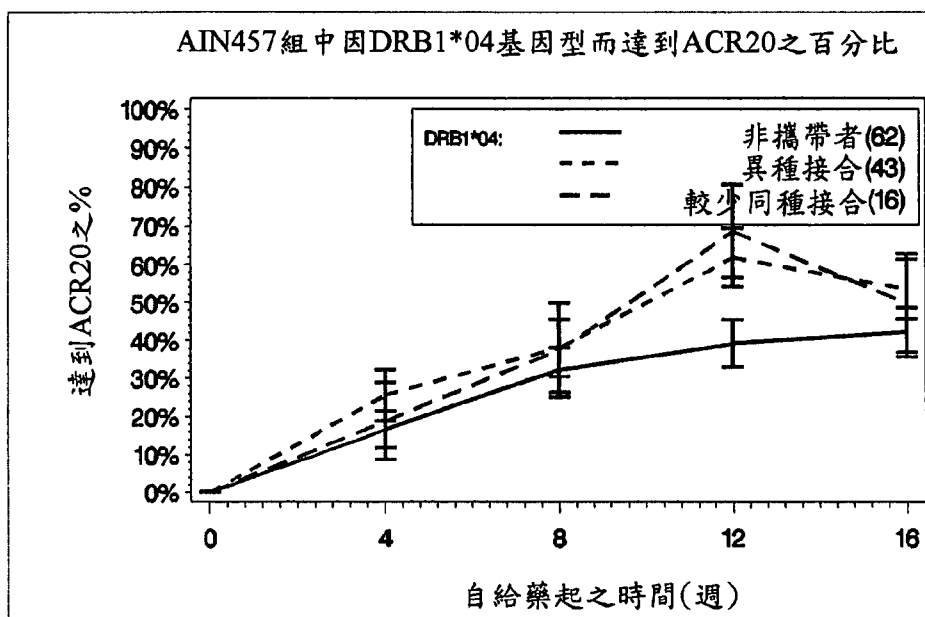
預測方法及利用 IL-17 拮抗劑治療關節炎的方法

PREDICTIVE METHODS AND METHODS OF TREATING ARTHRITIS USING IL-17

ANTAGONISTS

(57)摘要

本發明係關於新穎的預測方法及治療類風濕性關節炎(RA)之個人化療法。特定而言，本發明係關於預測患有 RA 之患者將對以 IL-17 結合分子(例如 IL-17 抗體，諸如塞庫金單抗(secukinumab))治療有臨床反應之可能性。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201307845 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100145816

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 12 日

(51)Int. Cl.：

G01N33/564 (2006.01)

G01N33/577 (2006.01)

C12Q1/68 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P37/06 (2006.01)

(30)優先權：2010/12/13 美國

61/422,521

(71)申請人：諾華公司(瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：保羅汀 查爾斯 PAULDING, CHARLES (US)；汪盈 WANG, YING (CN)；萊特

提摩西 WRIGHT, TIMOTHY (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：15 共 161 頁

(54)名稱

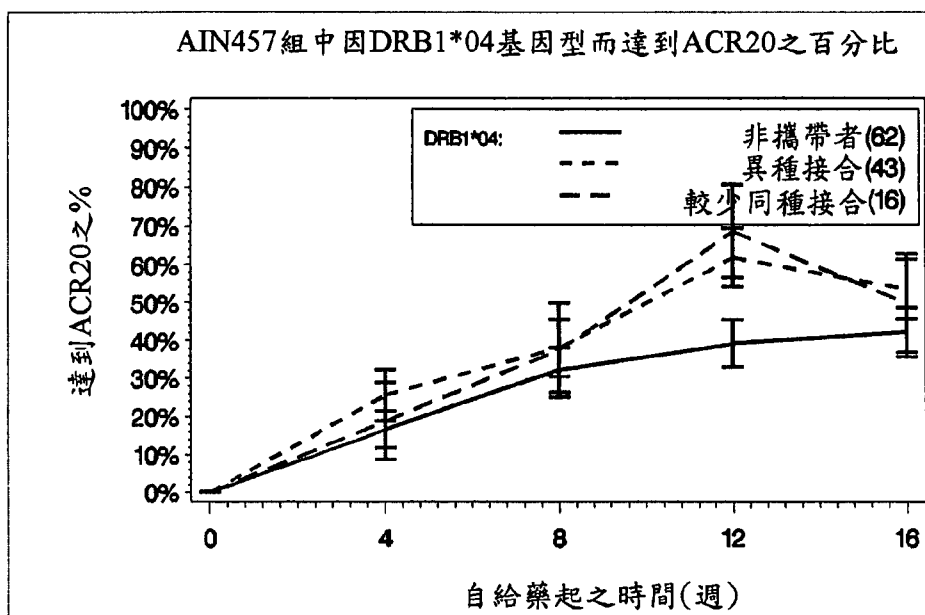
預測方法及利用 IL-17 拮抗劑治療關節炎的方法

PREDICTIVE METHODS AND METHODS OF TREATING ARTHRITIS USING IL-17

ANTAGONISTS

(57)摘要

本發明係關於新穎的預測方法及治療類風濕性關節炎(RA)之個人化療法。特定而言，本發明係關於預測患有 RA 之患者將對以 IL-17 結合分子(例如 IL-17 抗體，諸如塞庫金單抗(secukinumab))治療有臨床反應之可能性。



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100145816

G01N33/564 (2006.01)

G01N33/577 (2006.01)

※申請日：2011.11.12

※IPC 分類：

C12Q1/68 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P37/06 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

預測方法及利用IL-17拮抗劑治療關節炎的方法

PREDICTIVE METHODS AND METHODS OF TREATING ARTHRITIS
USING IL-17 ANTAGONISTS

二、中文發明摘要：

本發明係關於新穎的預測方法及治療類風濕性關節炎(RA)之個人化療法。特定而言，本發明係關於預測患有RA之患者將對以IL-17結合分子(例如IL-17抗體，諸如塞庫金單抗(secukinumab))治療有臨床反應之可能性。

三、英文發明摘要：

The disclosure is directed to novel predictive methods and personalized therapies for treating rheumatoid arthritis (RA). Specifically, the disclosure relates to predicting the likelihood of that a patient having RA will clinically respond to treatment with an an IL-17 binding molecule, e.g., an IL-17 antibody, such secukinumab.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎的預測方法及治療類風濕性關節炎(RA)之個人化療法。特定而言，本發明係關於預測患有RA之患者將對以IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體，諸如AIN457抗體，其亦稱為「塞庫金單抗」)治療有臨床反應之可能性。

本發明主張2010年12月13日申請之美國臨時專利申請案第61/422,521號之優先權，該專利申請案之揭示內容係以全文引用方式併入本文中。

【先前技術】

主要組織相容性複合物(MHC)II類區域內之人類白血球抗原(HLA)基因為最重要的RA遺傳風險因素。(Holoshitz (2010) Current Opinion in Rheumatology 22:293-298)。編碼共有抗原決定基(shared epitope, SE)之HLA-DRB1對偶基因賦予較高之產生RA之風險(Gonzalez-Gay等人, (2002) Sem. Arthritis. Rheum. 31:355-60; Fries等人, (2002) Arthritis and Rheumatism 46:2320-29; van der Helm-van Mil等人, (2006) Arthritis and Rheum. 54:1117-21)。SE為具有胺基酸序列R(Q)⁷⁰ K/R R AA⁷⁴之抗原決定基，其見於DRB1鏈之第三高變區中之位置70至74處。(Feitsma等人, (2010) Arthritis and Rheum. 62:117-25)。含有SE之HLA-DRB1對偶基因易於引起抗瓜胺酸化蛋白質抗體(ACPA)+RA疾病產生，且僅SE抗原決定基與ACPA+RA有

關(de Vries等人, (2005) *J. Autoimmunity* 25:21-25)。已推理由RA患者滑液中之瓜胺酸化蛋白質(例如瓜胺酸化波形蛋白)加工而來之瓜胺酸化肽係由表現含SE之HLA-DRB1對偶基因之產物的T細胞所識別, 引起ACPA產生(Gregersen等人, (1987) *Arthritis Rheum.* 30:1205-13)。因此, 含SE之HLA-DRB1對偶基因一般被認為會促使自體抗體(亦即ACPA)產生, 而非獨立地促使RA進展(van der Helm-van Mil等人(同上))。然而, 新近活體外研究指示SE可充當免疫刺激性配體, 其增強IL-6產生及Th17分化, 同時抑制Treg細胞產生。(De Almeida等人, (2010) *J. Immunol* 185:1927-34)。De Almeida等人展示SE活化之樹突狀細胞可增加CD4+ T細胞中之IL-17產生; SE可能經由T細胞極化而與直接免疫失調有關。

類風濕性關節炎(RA)為一種病源學未知之慢性、發炎性、全身性自體免疫疾病。其特徵在於對稱滑膜炎, 引起軟骨損傷及關節破壞且可能併發許多關節外表現。若存在自體抗體, 諸如類風濕因子(RF)及抗瓜胺酸化蛋白質抗體(ACPA), 則RA被認為為自體免疫疾病。RA一般為進行性疾病, 在已形成之RA中可觀測到功能狀態衰退、發病顯著及過早死亡。長期RA治療之目標為緩解疾病。疾病修飾抗風濕藥(Disease-modifying antirheumatic drug, DMARD)為根據用途及慣例所歸類之一種異質藥劑集合, 其為用於RA患者之第一線治療。DMARD(最常為甲胺喋呤(methotrexate, MTX))在疾病診斷(亦即早期RA)時, 通常

在產生侵蝕性疾病及已形成之RA中所見之畸形之前開立。不幸的是，僅約2/3患者對DMARD有反應，且DMARD僅部分控制已形成之RA疾病。DMARD亦具有許多不利影響(例如肝損傷、骨髓抑制及重度肺感染)，此限制其長期使用。抗TNF生物劑(Cimzia®、Enbrel®、Humira®、Remicade®、Simponi®)為用於RA患者之第二線治療，正用於DMARD無效及DMARD反應不足患者。TNF抑制劑常與MTX(或另一DMARD)組合以積極治療已形成之RA。不幸的是，30%至40%之患有已形成之RA的患者未能對TNF- α 拮抗劑有反應且大部分最初有反應之患者未達成完全緩解或隨時間推移喪失反應。亦曾關注長期生物治療之短期及長期可耐受性及安全性，最格外關注嚴重感染(例如結核病感染)再激活、肝毒性、心血管疾病加重、誘發髓鞘脫失病狀(或使其惡化)及惡性病發病率因TNF- α 拮抗作用而增加。M. Khraishi (2009) J. Rheumatol增刊, 82:25-32；Salliot等人，(2009) Ann. Rheum. Dis. 68:25-32。

若當前RA療法存在上述問題，則需要開發出治療RA之方法，其首先識別出最可能受益於所選RA治療之患者。

【發明內容】

塞庫金單抗為一種處於臨床研發階段之新型RA用生物製劑，其為抑制介白素-17A活性之高親和力完全人類單株抗人類抗體。在RA概念驗證(proof-of-concept, PoC)研究中，以遞增且先單個接著2個的劑量(間隔21天)對服用穩定

劑量之MTX的患有活動性RA之患者經靜脈內投予1 mg/kg、3 mg/kg及10 mg/kg塞庫金單抗。Hueber等人, (2010) *Sci. Transl. Med.* 2(52):52-72。以塞庫金單抗治療相較於安慰劑使得許多患者之RA臨床表現快速改善。此等資料可證明中和IL-17A可能有效用於患有活動性RA之RA患者。然而, 由於患者對生物處理之反應可變且需要避免提供藥物給將對其具有抗性之患者, 所以吾人尋找治療RA之方法, 其首先識別出最可能對拮抗IL-17起有利反應之患者。因此, 本文提供新穎的預測方法及治療RA之個人化療法, 其藉由識別出最可能在治療RA期間對拮抗IL-17起有利反應之患者而在RA群體中最大化拮抗IL-17之益處且使拮抗IL-17之風險降至最低。此研究結果在某種程度上係基於確定具有SE、HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因的RA患者對以IL-17拮抗劑(亦即塞庫金單抗)治療呈現改善之反應。

因此, 本發明之一個目的在於提供識別出很可能對以IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體, 諸如AINI457抗體(塞庫金單抗))治療RA有反應之患者的方法, 其係藉由確定該患者是否具有SE、HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因來達成。

本發明之另一目的在於提供確定RA患者將對以IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體, 諸如塞庫金單抗)治療有反應之可能性的方法, 其係藉由確定該患者是否具有SE、HLA-

DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因來達成。

本發明之另一目的在於提供治療RA之方法，其係藉由投與患者治療有效量之IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體，諸如塞庫金單抗)來達成，限制條件為該患者具有SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因。

基於上述目的及發現，本文揭示各種預測患有類風濕性關節炎(RA)之患者將對以IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療有反應之可能性的方法。在一些實施例中，此等方法包含分析來自患者之生物樣本中SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因或HLA-DRB01*SE對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在或不存在(例如使用自動分析儀)，其中存在SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因或HLA-DRB01*SE對偶基因組中之至少一個對偶基因指示患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加，而不存在SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因或HLA-DRB01*SE對偶基因組中之至少一個對偶基因指示患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性降低。

本文亦揭示用於所述方法中，例如用於預測患有RA之患者將對以IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療有反應之可能性的套組、用於治療患有RA之患者的套組，以及如下套組，其包含至少一種能夠偵測SE、HLA-DRB1*04對偶

基因組中之至少一個對偶基因或HLA-DRB01*SE對偶基因組中之至少一個對偶基因存在或不存在之探針以用於預測患有RA之患者將對以IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療有反應之可能性。

本文亦揭示各種治療RA之方法。在一些實施例中，此等方法包含分析來自RA患者之生物樣本中SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在或不存在；及若該生物樣本中存在SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之至少一個對偶基因，則投與該RA患者治療有效量之IL-17拮抗劑，例如塞庫金單抗。

本文亦揭示各種選擇性治療患有RA之患者的方法。在一些實施例中，此等方法包含確定來自患者之生物樣本中是否存在或不存在SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因或HLA-DRB01*SE對偶基因組中之至少一個對偶基因；及若該生物樣本中存在SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因或HLA-DRB01*SE對偶基因組中之至少一個對偶基因，則投與該RA患者治療有效量之IL-17拮抗劑，例如塞庫金單抗。

本文亦揭示各種治療RA患者之方法。在一些實施例中，此等方法包含接收關於自該患者獲得之生物樣本中存在或不存在SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之至少一個對偶

基因的資料；及若該所接收資料指示該患者具有SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之至少一個對偶基因，則投與該患者IL-17拮抗劑，例如塞庫金單抗。

本文亦揭示各種確定患有RA之患者對以IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療之反應性的方法。在一些實施例中，此等方法包含對來自患者之生物樣本進行分析以確定存在或不存在SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之至少一個對偶基因；及若偵測到SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之至少一個對偶基因之存在，則將該患者指定為對以IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療有反應。

本文亦揭示產生用於預測患有RA之患者對以IL-17拮抗劑治療之反應性之可傳輸資訊形式的方法。在一些實施例中，此等方法包含分析來自患者之生物樣本中SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在或不存在；及將分析步驟之結果具體化成可傳輸資訊形式。

在一些實施例中，IL-17拮抗劑選自由以下組成之群：a) 塞庫金單抗；b) 結合至IL-17中包含以下之抗原決定基的IL-17抗體：Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129；c) 結合至IL-17中包含以下之抗原決定基的IL-17抗體：Tyr43、

Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80；d)結合至具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17均二聚體之抗原決定基的IL-17抗體，該抗原決定基在一條鏈上包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129且在另一條鏈上包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80；e)結合至具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17均二聚體之抗原決定基的IL-17抗體，該抗原決定基在一條鏈上包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129且在另一條鏈上包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80，其中IL-17結合分子之 K_D 為約100 pM至200 pM，且其中IL-17拮抗劑之活體內半衰期為約4週；及f)包含選自由以下組成之群之抗體的IL-17抗體：i)包含如SEQ ID NO:8所示之胺基酸序列的免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)；ii)包含如SEQ ID NO:10所示之胺基酸序列的免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)；iii)包含如SEQ ID NO:8所示之胺基酸序列的免疫球蛋白 V_H 域及包含如SEQ ID NO:10所示之胺基酸序列的免疫球蛋白 V_L 域；iv)包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白 V_H 域：SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3；v)包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白 V_L 域：SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6；vi)包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白 V_H 域：SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13；vii)包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白 V_H 域：SEQ ID NO:1、SEQ ID

NO:2及SEQ ID NO:3，以及包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白V_L域：SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6；以及viii)包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白V_H域：SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13，以及包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白V_L域：SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6。

在一個較佳實施例中，IL-17拮抗劑為IL-17結合分子，較佳為人類抗體，最佳為塞庫金單抗。

其他方法、用途、套組及探針係提供於以下描述及隨附申請專利範圍中。本發明之其他特徵、優勢及態樣對於熟習此項技術者而言將根據以下描述及隨附申請專利範圍而變得顯而易見。然而，應瞭解以下描述及特定實例雖然指示本發明之較佳實施例但僅以說明方式給出。在所揭示之本發明內容之精神及範疇內作出之各種變化及修改對於熟習此項技術者而言將易於在閱讀下文後變得顯而易見。

【實施方式】

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

關於化合物，例如IL-17結合分子或抗風濕劑之術語「投與」用以指藉由任何途徑向患者傳遞彼化合物。

短語「活動性類風濕性關節炎」或「活動性RA」用於意謂具有可見體征及症狀(例如腫脹、彎曲困難等)之RA。

術語「分析」用以指識別、篩選、探測或測定之行為，

該行為可藉由任何習知方式進行。舉例而言，可藉由使用ELISA分析、北方墨點法、成像法等分析樣本中特定標記之存在以偵測該樣本中是否存在彼標記。術語「分析」及「測定」涵蓋藉助於對該樣本進行物理測試使物質自一種狀態轉化成另一狀態，例如使生物樣本(例如血液樣本或其他組織樣本)自一種狀態轉化成另一狀態。此外，如本文所用之術語「分析」及「測定」用於意謂測試及/或量測。短語「分析來自患者之生物樣本中...」及其類似短語用於意謂可測試(直接或間接)樣本中存在或不存在既定因子或樣本中特定因子之含量。應瞭解，在物質之存在表示一種機率而物質之不存在表示不同機率的情形下，則該物質之存在或不存在可用於引導治療決策。在HLA分型之狀況下，可使用分析，例如各種熟知之分型方法，包括例如血清分型、細胞分型、基因定序、表型分型、單純型分型等。

如本文所用之「自動分析儀」為可用於確定存在或不存在SE、HLA-DRB1*04對偶基因組及/或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因的任何形式之機器。舉例而言，PCR機、自動定序儀、密度計、培養盤讀取器、閃爍計數器等。

術語「偵測」(及其類似術語)意謂自既定來源提取特定資訊之行為。

除非上下文另外規定，否則關於數值x之術語「約」意謂 $\pm 10\%$ 。措辭「實質上」並非不包括「完全」，例如

「實質上不含」Y之組合物可完全不含Y。必要時，措辭「實質上」可自本發明定義中省略。

如本文所用之「IL-17拮抗劑」係指能夠拮抗(例如減少、抑制、減小、延遲)IL-17功能、表現及/或信號傳導(例如藉由阻斷IL-17結合至IL-17受體)之分子。IL-17拮抗劑之非限制性實例包括IL-17結合分子及IL-17受體結合分子。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物之一些實施例中，使用IL-17拮抗劑。

「IL-17結合分子」意謂能夠單獨或與其他分子締合而結合至人類IL-17抗原之任何分子。結合反應可藉由標準方法(定性分析)(包括例如結合分析、競爭分析或測定對IL-17與其受體之結合的抑制作用之生物分析，或任何種類之結合分析)，參照使用具有無關特異性但為同一同型之抗體(例如抗CD25抗體)之陰性對照測試來證實。IL-17結合分子之非限制性實例包括如由B細胞或融合瘤所產生之小分子、IL-17受體誘餌及抗體，以及嵌合抗體、CDR移植抗體或人類抗體，或其任何片段，例如F(ab')₂及Fab片段，以及單鏈或單域抗體。較佳的是，IL-17結合分子拮抗(例如減少、抑制、減小、延遲)IL-17功能、表現及/或信號傳導。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物之一些實施例中，使用IL-17結合分子。

「IL-17受體結合分子」意謂能夠單獨或與其他分子締合而結合至人類IL-17受體之任何分子。結合反應可藉由標準方法(定性分析)(包括例如結合分析、競爭分析或測定

對IL-17受體與IL-17之結合的抑制作用之生物分析，或任何種類之結合分析)，參照使用具有無關特異性但為同一同型之抗體(例如抗CD25抗體)之陰性對照測試來證實。IL-17受體結合分子之非限制性實例包括如由B細胞或融合瘤所產生之小分子、IL-17誘餌及針對IL-17受體之抗體，以及嵌合抗體、CDR移植抗體或人類抗體，或其任何片段，例如F(ab')₂及Fab片段，以及單鏈或單域抗體。較佳的是，IL-17受體結合分子拮抗(例如減少、抑制、減小、延遲)IL-17功能、表現及/或信號傳導。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物之一些實施例中，使用IL-17受體結合分子。

如本文所提及之術語「抗體」包括全抗體及其任何抗原結合部分或單鏈。天然存在之「抗體」為包含由二硫鍵相互連接之至少兩條重(H)鏈及兩條輕(L)鏈的醣蛋白。各重鏈包含重鏈可變區(在本文中縮寫為V_H)及重鏈恆定區。重鏈恆定區包含三個域，即CH1、CH2及CH3。各輕鏈包含輕鏈可變區(在本文中縮寫為V_L)及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包含一個域，即CL。V_H區及V_L區可進一步再分為穿插有較為保守之區域(稱作構架區(FR))之高變區(稱作互補決定區(CDR))。各V_H及V_L由按下列順序自胺基端至羧基端排列的三個CDR及四個FR構成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重鏈可變區及輕鏈可變區含有與抗原相互作用之結合域。抗體之恆定區可介導免疫球蛋白結合至宿主組織或因子，包括免疫系統之各種細胞

(例如效應細胞)及典型補體系統之第一組分(C1q)。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物之一些實施例中，使用針對IL-17或IL-17受體之抗體。

如本文所用之術語抗體之「抗原結合部分」係指保留特异性結合至抗原(例如IL-17)之能力的抗體片段。已展示可由全長抗體之片段來發揮抗體之抗原結合功能。術語抗體之「抗原結合部分」內所涵蓋之結合片段的實例包括：Fab片段，其為由V_L、V_H、CL及CH1域組成之單價片段；F(ab)₂片段，其為包含由鉸鏈區之二硫橋鍵連接之兩個Fab片段的二價片段；由V_H及CH1域組成之Fd片段；由抗體單臂之V_L及V_H域組成之Fv片段；dAb片段(Ward等人，1989 Nature 341:544-546)，其由V_H域組成；及分離之互補決定區(CDR)。例示性抗原結合位點包括塞庫金單抗中如SEQ ID NO:1-6及11-13中所示之CDR(表4)，較佳為重鏈CDR3。此外，儘管Fv片段之兩個域(即V_L及V_H)係由各別基因編碼，但可使用重組方法，藉由能夠使其成為單一蛋白質鏈之合成連接子將其連接，其中V_L與V_H區配對形成單價分子(稱作單鏈Fv(scFv)；參見例如Bird等人，1988 Science 242:423-426；及Huston等人，1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883)。術語「抗體」內亦意欲涵蓋此等單鏈抗體。單鏈抗體及抗原結合部分係使用為熟習此項技術者所知之習知技術獲得。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物之一些實施例中，使用針對IL-17之抗體(例如塞庫金單抗)或針對IL-17受體之抗體的單鏈

抗體或抗原結合部分。

術語「醫藥學上可接受」意謂不會干擾活性成分生物活性之有效性的無毒物質。

如本文所用之「分離之抗體」係指實質上不含具有不同抗原特異性之其他抗體的抗體(例如，特異性結合IL-17之分離之抗體實質上不含特異性結合除IL-17外之抗原的抗體)。分離之抗體可實質上不含其他細胞物質及/或化學物質。然而，「特異性結合」IL-17之分離之抗體可與其他抗原(諸如來自其他物種之IL-17分子)交叉反應。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物之一些實施例中，IL-17拮抗劑為分離之抗體。

如本文所用之術語「單株抗體」或「單株抗體組合物」指具有單一分子組成之抗體分子製劑。單株抗體組合物對特定抗原決定基呈現單一結合特異性及親和力。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物之一些實施例中，IL-17拮抗劑為單株抗體。

如本文所用之術語「人類抗體」意欲包括可變區中構架區及CDR區皆源自人類起源之序列的抗體。「人類抗體」無需由人類、人類組織或人類細胞產生。本發明之人類抗體可包括不由人類序列編碼之胺基酸殘基(例如，在活體外藉由隨機或定點突變誘發或在活體內藉由體細胞突變而引入之突變)。然而，如本文所用之術語「人類抗體」不意欲包括源自另一哺乳動物物種(諸如小鼠)之生殖系的CDR序列已移植於人類構架序列上的抗體。在所揭示之方

法、方案、套組、製程、用途及組合物之一些實施例中，IL-17拮抗劑為人類抗體。

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

術語「 K_D 」意欲指特定抗體-抗原相互作用之解離速率。如本文所用之術語「 K_D 」意欲指解離常數，其係由 K_d 與 K_a 之比率(亦即 K_d/K_a)所獲得，且以莫耳濃度(M)表示。抗體之 K_D 值可使用此項技術中公認之方法來測定。測定抗體之 K_D 的方法為使用表面電漿子共振或使用生物感測器系統，諸如Biacore®系統。在本發明之一些實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)結合人類IL-17之 K_D 為約100 pM至250 pM。

術語「親和力」係指抗體與抗原之間在單個抗原位點上相互作用之強度。在各抗原位點內，抗體「臂」之可變區經由弱非共價力與抗原在多個位點上相互作用；相互作用愈大，親和力愈強。評估抗體對各種物種之IL-17之結合親和力的標準分析在此項技術中為已知的，包括例如

ELISA、西方墨點法及RIA。抗體之結合動力學(例如結合親和力)亦可藉由此項技術中已知之標準分析，諸如藉由Biacore分析評定。評估抗體對IL-17之功能特性(例如受體結合、防止或改善骨質溶解)之影響的分析更詳細描述於實例中。

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

如根據為此項技術所知且本文所述之方法所確定抗體「抑制」此等IL-17功能特性中之一或多者(例如生物化學、免疫化學、細胞、生理學或其他生物活性或其類似活性)應視作指特定活性相對於在不存在該抗體之情況下(或在存在具有無關特異性之對照抗體時)所觀測到之特定活性存在統計顯著性降低。抑制IL-17活性之抗體使所量測參數達成統計顯著性降低，例如降低至少10%，降低至少50%、80%或90%，且在某些實施例中，本發明抗體可抑制超過95%、98%或99%之IL-17功能活性。

除非另外指示，否則術語「衍生物」用於定義例如具有指定序列的本發明之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)的胺基酸序列變異體及共價修飾。「功能性衍生物」包括具有與所揭示之IL-17拮抗劑相同之定性生物活性的分子，該所揭

示之IL-17拮抗劑例如為IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段,例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)。功能性衍生物包括如本文所揭示之IL-17拮抗劑之片段及肽類似物。片段包含例如具有指定序列之本發明多肽之序列內的區域。本文所揭示之IL-17拮抗劑之功能性衍生物較佳包含與本文所揭示之IL-17結合分子之V_H及/或V_L序列(例如表2之V_H及/或V_L序列)具有至少約65%、75%、85%、95%、96%、97%、98%或甚至99%總體序列一致性的V_H及/或V_L域,或包含與本文所揭示之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)之CDR具有至少約65%、75%、85%、95%、96%、97%、98%或甚至99%總體序列一致性的CDR(例如與表2中所述之CDR有1、2或3個胺基酸不同),且實質上保留結合人類IL-17或例如抑制IL-17誘導人類真皮纖維母細胞產生IL-6之能力。

如本文所用之「抑制IL-17」係指IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)減少原代人類真皮纖維母細胞產生IL-6之能力。原代人類(真皮)纖維母細胞產生IL-6依賴於IL-17(Hwang等人,(2004) *Arthritis Res Ther*; 6:R120-128)。簡而言之,在各種濃度之具有Fc部分之IL-17結合分子或人類IL-17受體存在下以重組IL-17刺激人類真皮纖維母細胞。宜使用嵌合抗CD25抗體Simulect[®](巴利昔單抗(basiliximab))作為陰性對照。在刺激16小時後取得上清液且藉由ELISA針對IL-6進行分析。在如上測試(亦即針對由hu-IL-17在人類真皮纖維母細胞中所誘導之IL-6產生來量測該抑制活性)時,如

本文所揭示之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)抑制IL-6產生(在1 nM人類IL-17存在下)之 IC_{50} 通常為約50 nM或50 nM以下(例如約0.01 nM至約50 nM)。在所揭示之方法、方案、套組、製程、用途及組合物之一些實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)及其功能性衍生物如上文所定義之抑制IL-6產生之 IC_{50} 為約20 nM或20 nM以下，更佳為約10 nM或10 nM以下，更佳為約5 nM或5 nM以下，更佳為約2 nM或2 nM以下，更佳為約1 nM或1 nM以下。

術語「共價修飾」包括例如具有指定序列之本發明多肽或其片段經有機蛋白質或非蛋白質衍生化劑修飾、與異源多肽序列融合，及轉譯後修飾。經共價修飾之例如具有指定序列之多肽仍能夠結合人類IL-17或藉由交聯例如抑制IL-17誘導人類真皮纖維母細胞產生IL-6。共價修飾在傳統上藉由使所靶向之胺基酸殘基與能夠與所選側鏈或末端殘基反應之有機衍生化劑反應，或藉由利用在所選重組宿主細胞中起作用之轉譯後修飾之機制而引入。某些轉譯後修飾為重組宿主細胞對所表現之多肽作用之結果。麩醯胺醯基及天冬醯胺醯基殘基常經轉譯後去醯胺基成相應麩胺醯基及天冬胺醯基殘基。或者，在略微酸性條件下將此等殘基去胺基。其他轉譯後修飾包括羥基化脯胺酸及離胺酸；

磷酸化絲胺醯基、酪胺酸或酰胺醯基殘基之羥基；甲基化離胺酸、精胺酸及組胺酸側鏈之 α -胺基，參見例如 T. E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco, 第 79-86 頁 (1983)。共價修飾例如包括包含例如具有指定序列之本發明多肽之融合蛋白及其胺基酸序列變異體(諸如免疫黏附素)，及與異源信號序列之 N 端融合體。

短語「實質上一致」意謂相關胺基酸或核苷酸序列(例如 CDR、 V_H 或 V_L 域)與特定參照序列相比為一致的或具有非實質性差異(例如不同之處在於保守胺基酸取代)。非實質性差異包括較少胺基酸變化，諸如指定區之具有 5 個胺基酸之序列中的 1 或 2 處取代。在抗體之狀況下，第二抗體與其具有相同之特異性且具有其親和力之至少 50%。與本文所揭示之序列實質上一致(例如具有至少約 85% 序列一致性)之序列亦為本申請案之一部分。在一些實施例中，序列一致性可為約 90% 或 90% 以上，例如 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 99% 以上。

相對於原生多肽及其功能性衍生物之「一致性」在本文中定義為在比對序列且必要時，引入空隙以達成最大一致性百分比，且不將任何保守性取代視作序列一致性之一部分後候選序列中與相應原生多肽之殘基一致之胺基酸殘基的百分比。N 端或 C 端延伸段及插入段不應視作會降低一致性。用於比對之方法及電腦程式為熟知的。一致性百分比可藉由標準比對算法來測定，例如由 Altshul 等人，

((1990) J. Mol. Biol., 215: 403-410)所述之基本局部比對搜索工具(Basic Local Alignment Search Tool, BLAST); Needleman等人, ((1970) J. Mol. Biol., 48: 444-453)之算法; 或Meyers等人, ((1988) Comput. Appl. Biosci., 4: 11-17)之算法。一組參數可為Blosum 62計分矩陣, 其中空隙罰分為12分, 空隙擴展罰分為4分, 且讀框轉移空隙罰分為5分。亦可使用E. Meyers及W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17)之算法(其已併入ALIGN程式(2.0版)中), 使用PAM120權重殘基表、12分之空隙長度罰分及4分之空隙罰分來測定兩個胺基酸或核苷酸序列之間的一致性百分比。

「胺基酸」指例如所有天然存在之L- α -胺基酸, 且包括D-胺基酸。胺基酸係用熟知之單字母或三字母名稱標識。

術語「胺基酸序列變異體」係指相較於本發明序列在胺基酸序列上存在一些差異之分子。例如具有指定序列之本發明多肽之胺基酸序列變異體仍能夠結合人類IL-17或例如抑制IL-17誘導人類真皮纖維母細胞產生IL-6。胺基酸序列變異體包括取代型變異體(藉由移除本發明多肽中之至少一個胺基酸殘基且在同一位置上適當地插入不同胺基酸所得到的變異體)、插入型變異體(藉由在本發明多肽中插入一或多個胺基酸而與特定位置上之胺基酸直接相鄰所獲得之變異體)及缺失型變異體(藉由移除本發明多肽中之一或多個胺基酸所得到的變異體)。

如本文所用之「治療有效量」係指IL-17拮抗劑, 例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段, 例如塞

庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)在向患者(諸如人類患者)單個或多個劑量投與後可有效治療、預防病症或復發病症、預防其發病、治癒、延遲病症或復發病症、降低其嚴重度、改善其至少一個症狀，或延長患者存活期超過在不存在該治療下所預期之存活期的量。當應用於單獨投與之個別活性成分(例如IL-17拮抗劑，例如塞庫金單抗)時，該術語指單獨該成分。當應用於組合時，該術語指組合、連續或同時投與之活性成分可產生治療作用之組含量。

術語「治療(treatment)」或「治療(treat)」指預防性(prophylactic)或防治性(preventative)治療以及治癒性或疾病改善治療，包括治療有感染疾病之風險或懷疑已感染疾病之患者以及患病或已經診斷患有疾病或醫學病狀之患者，且包括抑制臨床復發。治療可投與患有醫學病症或最終可能患上該病症之患者以預防、治癒病症或復發病症、延遲其發病、降低其嚴重度、改善其一或多個症狀，或以延長患者之存活期而超過在不存在該治療下所預期之存活期。

如本文所用之短語「發炎性關節炎」指涉及免疫系統及炎症之多種關節病狀，且包括自體免疫病症，例如類風濕性關節炎。非限制性實例包括血清反應陰性脊椎關節病，諸如AS、萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、PsA、腸病性關節炎，及其他關節病，諸如RA、青少年類風濕性關節炎及全身發病型類風濕性關節炎、結晶性關節炎(痛

風、假性痛風、磷灰石痛風)、風濕性多肌痛、類澱粉關節炎、色素沉著絨毛結節性滑膜炎、滑膜性軟骨瘤症、血友病性關節炎及反應性滑膜炎。在所揭示之方法、方案、用途、套組及醫藥組合物之一些實施例中，患者患有發炎性關節炎。

短語「對治療有反應」用於意謂患者在傳遞特定治療(例如IL-17結合分子)後因該治療而展示有臨床意義之益處。在RA之狀況下，該益處可用多種準則來量度，例如ACR20、DAS28、ACR50、ACR70、DAS28_CRP等。短語「對治療有反應」意欲以比較方式理解，而非為絕對反應。即，預測具有SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因的患者(「攜帶者」)由以IL-17拮抗劑治療所得到之益處大於不具有SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因的患者。此等攜帶者對以IL-17拮抗劑治療起較有利之反應，且可簡稱為「對」以IL-17拮抗劑「治療有反應」。術語「反應性」為既定治療益處水準之量度。

短語「接收資料」用於意謂藉由任何可用方法，例如口頭、電子(例如藉由電子郵件、編碼於磁片或其他媒體上)、書面等獲得資訊之所有權。

「類風濕性關節炎」或「RA」指可能影響多個組織及器官，但主要侵襲滑膜關節之慢性全身性發炎性關節炎。2010 ACR/EULAR準則(見於Aletaha等人，(2010) Ann.

Rheum. Dis. 69:1580-1588中)可用於將患者分類為患有RA。

「C反應蛋白」及「CRP」指血清C反應蛋白，其用作對炎症之急性期反應之指示物。血漿中CRP之含量可以任何濃度(例如mg/dl、nmol/L)給出。CRP之含量可藉由多種熟知方法來量測，例如輻射性免疫擴散法、電免疫分析、免疫濁度測定法、ELISA、濁度測定法、螢光偏振免疫分析及雷射比濁法。CRP測試可使用標準CRP測試或高靈敏性CRP(hs-CRP)測試(亦即能夠使用雷射比濁法量測樣本中之低CRP含量的高靈敏性測試)。用於偵測CRP含量之套組可購自各種公司，例如Calbiotech Inc.、Cayman Chemical、Roche Diagnostics Corporation、Abazyme、DADE Behring、Abnova Corporation、Aniara Corporation、Bio-Quant Inc.、Siemens Healthcare Diagnostics等。

「高CRP含量」指高於如2010 ACR/EULAR準則(Aletaha等人, (2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580-88)中所定義之正常CRP含量。根據2010 ACR/EULAR準則，正常/異常CRP係基於當地實驗室標準。各當地實驗室將基於該實驗室計算正常最大CRP之規則使用異常(高)CRP之截止值。醫師一般指示當地實驗室進行CRP測試，且當地實驗室使用該特定實驗室用於計算正常CRP之規則報導CRP正常或異常(低或高)。因此，除非上下文另外規定，否則如本文所用之「高CRP含量」不意欲表示特定數值，因為視作正常之CRP值在各實驗室及各分析間將有所不同。「hsCRP」指如

由高靈敏性CRP測試所量測之血液中CRP含量。

「紅血球沈降率」、「ESR」、「沈降率 (sedimentation rate)」及「沈降率 (sedrate)」指患者樣本中紅血球之沈降率。ESR反映血漿黏度及急性期蛋白之存在，且通常以「mm/hr」報導。ESR係藉由量測紅血球在管中隨時間推移沈澱之距離來得知。典型ESR測試法使用魏氏測試 (Westergren test)、 ξ 沈降率 (ZSR) 測試及溫特羅布氏測試 (Wintrobe test)。 (Moseley 及 Bull (1982) Clin. Lab Haematol. 4:169-78 ; Miller等人, (1983) Br Med J (Clin Res Ed) 286 (6361):266 ; Wetteland P等人, (1996) J. Intern. Med. 240 (3): 125-310, 其以全文引用之方式併入本文中)。用於量測ESR之市售套組可得自例如 ARKRAY USA、BD Diagnostic Systems及Poly Med Co. Inc.。ESR儀器可見於例如美國專利6974701中，且可購自各種公司，諸如 Steellex Scientific、Nicesound Electronics Co.、Globe Scientific Inc.、Alifax、AnalysisInstrument AB、Streck Laboratories、PolyMed Co. Inc.及 Quantimetrix。

「高ESR」指高於如2010 ACR/EULAR準則 (Aletaha等人, (2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580-88)中所定義之正常ESR。根據2010 ACR/EULAR準則，正常/異常ESR係基於當地實驗室標準。各當地實驗室將基於該實驗室計算正常最大ESR之規定使用異常(高)ESR之截止值。醫師一般指示當地實驗室進行ESR測試，且當地實驗室使用該實驗室用於計算正常ESR之規定來報導ESR正常或高。因此，除

非上下文另外規定，否則如本文所用之「高ESR」不意欲表示特定數值，因為視作正常之ESR值在各實驗室及各分析間將有所不同。

「類風濕因子」或「RF」指針對IgG抗體之Fc部分的自體抗體，其常存在於RA患者體內。如本文所用之「RF」包括任何RF同型，例如IgG、IgE、IgM及IgA。可使用可用來確定特定抗體存在或不存在之多種熟知技術來分析RF，該等技術例如ELISA分析、凝集測試、比濁測試等。RF含量可由實驗室以多種方式(例如IU/ml、單位/毫升及效價(使用稀釋測試來量測在不再能偵測到RF之前患者之血液樣本可經稀釋之程度，例如1:80之效價相較於1:20之效價指示RF更可偵測到))來報導。RF套組可購自例如IBL-America(Immuno-Biological Laboratories)。

RF血清反應陽性之患者在本文中稱為呈「RF+」。同樣，若來自患者之樣本含有RF，則該樣本呈「RF+」。各當地實驗室將基於該實驗室計算正常最大RF之規定使用正常RF含量之截止值。如由Aletaha等人，(2010) *Ann. Rheum. Dis.* 69:1580-1588所建議，患者將基於各別實驗室測試及分析之正常值上限[ULN]而被認為呈RF+；若測定到大於各別實驗室測試及分析之ULN的值，則患者呈RF+。因此，除非上下文另外規定，否則如本文所用之「RF+」不意欲表示特定數值，因為ULN在各實驗室及各分析間將有所不同。作為非限制性實例，在測試時，實驗室X既定血液中RF之正常範圍為14至60單位/毫升。在測試

時，實驗室Y既定血液中RF之正常範圍為 ≤ 40 IU/ml。在測試時，實驗室Z既定血液中RF之正常範圍為1:20至1:80效價。因此，若實驗室X報告RF含量大於60單位/毫升，若實驗室Y報告RF值大於40 IU/ml，或若實驗室Z報告RF效價大於1:80，則患者呈RF+。

術語「血清反應陽性」用於意謂患者血清中存在特定物質(例如RF)。術語「血清型」用於意謂特定患者之特定血清學抗原(例如HLA-DR4血清學抗原)呈血清反應陽性。

「抗瓜胺酸化蛋白質抗體」、「ACPA」、「抗環狀瓜胺酸化肽抗體」及「抗CCP抗體」指結合蛋白質上之瓜胺酸化胺基酸殘基的自體抗體，其見於RA患者之關節中。環狀瓜胺酸化肽在活體外測試(例如ELISA分析)中用於測定患者血液中ACPA之存在；因而，ACPA亦稱為「抗CCP」抗體。可使用可用來確定特定抗體存在或不存在之多種熟知技術來分析ACPA含量，該等技術例如凝集、ELISA分析等。ACPA套組為市售可得的，例如購自Axis-Shield Diagnostics, Ltd.(UK)之DIASTAT®抗CCP抗體測試及購自Abbot Diagnostcs(德國)之AxSYM Anti-CCP®套組。

ACPA血清反應陽性之患者在本文中稱為呈「ACPA+」。同樣，若來自患者之樣本含有ACPA，則該樣本呈「ACPA+」。各當地實驗室將基於該實驗室計算正常最大ACPA之規定使用正常ACPA含量之截止值。如由Aletaha等人，(2010) Ann. Rheum. Dis. 69:1580-1588所建議，患者將基於各別實驗室測試及分析之正常值上限[ULN]而被認為

呈ACPA+；若測定到大於各別實驗室測試及分析之ULN的值，則患者呈ACPA+。因此，除非上下文另外規定，否則如本文所用之「ACPA+」不意欲表示特定數值，因為ULN在各實驗室及各分析間將有所不同。作為非限制性實例，在測試時，實驗室A既定血液中ACPA之參考範圍為<20 EU(任意ELISA單位)。在測試時，實驗室B既定血液中ACPA之參考範圍為<5 U/ml。因此，若實驗室A報告ACPA值大於20 EU或若實驗室B報告ACPA值大於5 U/ml，則患者呈ACPA+。

可選ACPA、ESR、RF及CRP之正常/異常及參考範圍可見於例如Fischbach及Dunning (2009)「A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests」(第8版)Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Williams中，其係以引用方式併入本文中。

短語「高風險RA患者」用於定義如下患者：a)呈RF+、ACPA+或RF+及ACPA+兩者；及b)具有高CRP含量、高ESR或高CRP含量及高ESR兩者。在所揭示之方法、用途、組合物、套組等之一些實施例中，患者為高風險RA患者。

如本文關於患者所用之「選擇」及「所選」用於意謂自較大之患者群組中特定地選擇特定患者，因為該特定患者符合預定準則，例如該患者具有SE、HLA-DRB1*04對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因。同樣，「選擇性治療患有RA之患者」指向RA患者提供治療，該RA患者係特定地選自較大之患者群組，因該特定患者符合預定準則，例如該

患者具有 SE、HLA-DRB1*04 對偶基因或 HLA-DRB1*SE 對偶基因。

如本文所用之「預測」指示如本文所述之方法提供資訊以使健康照護提供者能夠確定患有 RA 之個體將對以 IL-17 結合分子治療有反應或將對以 IL-17 結合分子治療起較有利反應的可能性。其不指以 100% 精確度預測反應之能力。實際上，熟練技術人員將瞭解其指增加之機率。

如本文所用之「可能性」及「可能」為事件發生之機率的量度。其與「機率」可互換使用。可能性指大於推測但小於必然之機率。因此，若合理人員使用常識、訓練或經驗得出結論假定某些情況，事件有可能發生，則事件具可能性。在一些實施例中，一旦確定可能性，則患者可以 IL-17 結合分子治療(或繼續治療，或在增加劑量下進行治療)，或患者不可以 IL-17 結合分子治療(或中止治療，或在降低劑量下進行治療)。

術語「獲得」意謂取得，例如以任何方式獲得所有權。

短語「可能性增加」指事件發生之機率增加。舉例而言，本文中之方法允許預測患者相較於不具 SE 或 HLA-DRB1*04 對偶基因組或 HLA-DRB1*SE 對偶基因組中之對偶基因之 RA 患者對以 IL-17 結合分子治療有反應之可能性是否增加或對以 IL-17 結合分子治療起較佳反應之可能性是否增加。

短語「可能性進一步增加」指已增加之可能性另外增加。本文揭示之資料指示 HLA-DRB1*04 對偶基因之累加

效應。本文揭示之其他資料指示HLA-DRB1*SE對偶基因之累加效應。因此，具有一個HLA-DRB1*04對偶基因之個體對以IL-17結合分子治療有反應之可能性可能增加，而具有兩個HLA-DRB1*04對偶基因之個體對以IL-17結合分子治療有反應之可能性可能進一步(累加性)增加。此外，具有一個HLA-DRB1*SE對偶基因之個體對以IL-17結合分子治療有反應之可能性可能增加，而具有兩個HLA-DRB1*SE對偶基因之個體對以IL-17結合分子治療有反應之可能性可能進一步(累加性)增加。

短語「可能性降低」指事件發生之機率降低。舉例而言，本文中之方法允許預測患者相較於具有SE或HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因之RA患者對以IL-17結合分子治療有反應之可能性是否降低或對以IL-17結合分子治療起較佳反應之可能性是否降低。

「HLA」指人類白血球抗原。HLA位於染色體6p21.31上且包括約3.6 Mbp之區域，視單純型而定。HLA分子由三組基因編碼：第I類HLA基因、第II類HLA基因及第III類HLA基因。第I類HLA蛋白係由基因HLA-A、HLA-B及HLA-C編碼。第II類HLA蛋白係由以下基因編碼：HLA-DR、HLA-DQ、HLA-DP、HLA-DM、HLA-DOA及HLA-DOB。第II類HLA蛋白屬於補體系統。多形第I類HLA基因HLA-A、HLA-B及HLA-C以及第II類HLA基因HLA-DR、HLA-DQ及HLA-DP編碼各種蛋白質(參見例如hla.alleles.org/

proteins/class2.html)及各種抗原(參見例如 hla.alleles.org/antigens/recognised_serology.html)。

第II類HLA分子由兩個跨膜多肽(α 鏈及 β 鏈)組成。 β 鏈比 α 鏈更具多形性，且一般針對 β 鏈進行HLA分型(例如HLA-DRB1至DRB9)。根據2010年WHO HLA系統因子命名委員會(2010 WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System)對HLA對偶基因進行命名(Marsh等人, (2010) *Tissue Antigens* 75:291-455; Marsh等人, (2010) *Bone Marrow Transplantation* 45:846-8)。使用若干數位來識別HLA對偶基因。特定HLA基因座(HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DR、HLA-DQ及HLA-DP)係由符號*與兩個數位分開，該兩個數位指定抗原之血清學等效物(此層面描述「類型」或「對偶基因組」)。舉例而言，HLA-DRB1*04表示來自HLA-DRB1基因座之對偶基因組。此「兩數位」解析度表示由編碼相似抗原(例如HLA-DR4血清學抗原)或共有高序列同源性之各種對偶基因組成的對偶基因組(例如來自HLA-DRB1基因座之對偶基因組)。此後為冒號及另外兩或三個數位，其識別特定編碼之蛋白質(此層面描述「亞型」或「對偶基因亞型」)。舉例而言，HLA-DRB1*04:01為HLA-DRB1*04對偶基因組內編碼具有特定胺基酸序列之HLA-DR β 鏈的特定對偶基因。此「四數位」解析度表示對偶基因組內使得所編碼之多肽產物之胺基酸序列存在差異之特定基因組序列變異。對偶基因可進一步使用另外之冒號及數字來定義，該等另外之冒號及數字指

示對偶基因之編碼區內之同義DNA取代或指示非編碼區中之DNA差異(9數位層面)。

「HLA-DRB1*04對偶基因組」指來自HLA-DRB1基因座之由編碼HLA-DR4血清學抗原或共有高序列同源性之各種對偶基因組成的對偶基因組(或類型)。

「HLA-DRB1*04對偶基因」或「HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因」指HLA-DRB1*04對偶基因組內之對偶基因，例如HLA-DRB1*04:01、HLA-DRB1*04:05等。例示性HLA-DRB1*04對偶基因之IMG/HLA資料庫(為EMBL-EBI資料庫之一部分)參考號係展示於表1中，其序列可經由 www.ebi.ac.uk/imgt/hla/nomenclature/index.html 獲取。

寄存編號對偶基因	寄存編號對偶基因	寄存編號對偶基因
HLA00685 DRB1*04:01:01	HLA00699 DRB1*04:13	HLA02146 DRB1*04:53
HLA00686 DRB1*04:01:02	HLA00700 DRB1*04:14	HLA02305 DRB1*04:54
HLA03066 DRB1*04:01:03	HLA00701 DRB1*04:15	HLA02306 DRB1*04:55
HLA04661 DRB1*04:01:04	HLA00702 DRB1*04:16	HLA02314 DRB1*04:56
HLA04663 DRB1*04:01:05	HLA00703 DRB1*04:17:01	HLA02460 DRB1*04:57
HLA04664 DRB1*04:01:06	HLA04408 DRB1*04:17:02	HLA02534 DRB1*04:58
HLA00687 DRB1*04:02	HLA00704 DRB1*04:18	HLA02580 DRB1*04:59
HLA00688 DRB1*04:03:01	HLA00705 DRB1*04:19	HLA02604 DRB1*04:60
HLA01009 DRB1*04:03:02	HLA00706 DRB1*04:20	HLA02705 DRB1*04:61
HLA02717 DRB1*04:03:03	HLA00707 DRB1*04:21	HLA02726 DRB1*04:62
HLA03172 DRB1*04:03:04	HLA00708 DRB1*04:22	HLA02741 DRB1*04:63
HLA04660 DRB1*04:03:05	HLA00709 DRB1*04:23	HLA02804 DRB1*04:64
HLA00689 DRB1*04:04:01	HLA00710 DRB1*04:24	HLA03028 DRB1*04:65
HLA04039 DRB1*04:04:02	HLA00711 DRB1*04:25	HLA03056 DRB1*04:66
HLA04659 DRB1*04:04:03	HLA00712 DRB1*04:26	HLA03060 DRB1*04:67
HLA04662 DRB1*04:04:04	HLA00713 DRB1*04:27	HLA03070 DRB1*04:68
HLA04710 DRB1*04:04:05	HLA00714 DRB1*04:28	HLA03071 DRB1*04:69
HLA00690 DRB1*04:05:01	HLA00715 DRB1*04:29	HLA03073 DRB1*04:70
HLA00691 DRB1*04:05:02	HLA00716 DRB1*04:30	HLA03074 DRB1*04:71
HLA01551 DRB1*04:05:03	HLA00717 DRB1*04:31	HLA03158 DRB1*04:72:01
HLA01605 DRB1*04:05:04	HLA00718 DRB1*04:32	HLA04673 DRB1*04:72:02
HLA03055 DRB1*04:05:05	HLA01088 DRB1*04:33	HLA03167 DRB1*04:73
HLA03375 DRB1*04:05:06	HLA01167 DRB1*04:34	HLA03296 DRB1*04:74
HLA04012 DRB1*04:05:07	HLA01235 DRB1*04:35	HLA03371 DRB1*04:75
HLA04035 DRB1*04:05:08	HLA01242 DRB1*04:36	HLA03372 DRB1*04:76
HLA04654 DRB1*04:05:09	HLA01338 DRB1*04:37	HLA03374 DRB1*04:77

HLA04857 DRB1*04:05:10	HLA01345 DRB1*04:38	HLA03585 DRB1*04:78
HLA00692 DRB1*04:06:01	HLA01458 DRB1*04:39	HLA03993 DRB1*04:79
HLA02172 DRB1*04:06:02	HLA01454 DRB1*04:40	HLA03998 DRB1*04:80
HLA04038 DRB1*04:06:03	HLA01459 DRB1*04:41	HLA04005 DRB1*04:81N
HLA05777 DRB1*04:06:04	HLA01457 DRB1*04:42	HLA04010 DRB1*04:82
HLA00693 DRB1*04:07:01	HLA01499 DRB1*04:43	HLA04036 DRB1*04:83
HLA01453 DRB1*04:07:02	HLA01601 DRB1*04:44	HLA04040 DRB1*04:84
HLA01706 DRB1*04:07:03	HLA01695 DRB1*04:45	HLA04349 DRB1*04:85
HLA04658 DRB1*04:07:04	HLA01746 DRB1*04:46	HLA04382 DRB1*04:86
HLA00694 DRB1*04:08:01	HLA01780 DRB1*04:47	HLA04383 DRB1*04:87
HLA04008 DRB1*04:08:02	HLA01793 DRB1*04:48	HLA04384 DRB1*04:88
HLA00695 DRB1*04:09	HLA01810 DRB1*04:49	HLA04672 DRB1*04:89
HLA00696 DRB1*04:10	HLA01817 DRB1*04:50	HLA05128 DRB1*04:90
HLA00697 DRB1*04:11	HLA02039 DRB1*04:51	HLA05146 DRB1*04:91
HLA00698 DRB1*04:12	HLA02054 DRB1*04:52	HLA05868 DRB1*04:92

表 1：HLA-DRB1*04 對偶基因之 IMG/HLA 資料庫參考號。可能發現新 HLA-DRB1*04 對偶基因且此清單並非詳盡的。

關於先前敘述「HLA-DRB1*04 對偶基因組中之對偶基因」使用短語「至少一個對偶基因」指 HLA-DRB1*04 對偶基因。此等序列係以全文引用方式併入本文中。

「HLA-DRB1*04 對偶基因之產物」包括 HLA-DRB1*04 對偶基因之核酸產物，例如 mRNA、微小 RNA、RNA 片段等，以及 HLA-DRB1*04 對偶基因之多肽產物。「HLA-DRB1*04 對偶基因之多肽產物」指由 HLA-DRB1*04 對偶基因編碼之多肽、由 HLA-DRB1*04 對偶基因編碼之多肽片段以及 HLA-DR4 血清學抗原。「HLA-DRB1*04 對偶基因之核酸產物」指 HLA-DRB1*04 對偶基因之任何 RNA 產物及其片段。

「HLA-DR4 血清型」指表現 HLA-DRB1*04 對偶基因之多肽產物(例如 HLA-DR4 血清學抗原)之患者的血清型。

「共有抗原決定基」或「SE」為見於 DRB1 鏈之第三高

變區中之位置70至74上之具有胺基酸序列R/Q⁷⁰ K/R R A A⁷⁴(SEQ ID NO:18)之抗原決定基。當前瞭解到共有抗原決定基以下列對偶基因呈現：HLA-DRB1*01:01、HLA-DRB1*01:02及HLA-DRB1*01:04(稱為HLA-DRB1*01 SE對偶基因組)；HLA-DRB1*04:01(先前稱為Dw4型)、HLA-DRB1*04:04、HLA-DRB1*04:05、HLA-DRB1*04:08、HLA-DRB1*04:09、HLA-DRB1*04:10、HLA-DRB1*04:13、HLA-DRB1*04:16、HLA-DRB1*04:19、HLA-DRB1*04:21(稱為HLA-DRB1*04 SE對偶基因組)；HLA-DRB1*10:01；HLA-DRB1*13:03；HLA-DRB1*14:02及HLA-DRB1*14:06(稱為HLA-DRB1*14 SE對偶基因組)。Gorman及Criswell (2002) *Genetics* 28:59-77。由HLA-DRB1對偶基因(包括編碼具有SE之多肽產物之對偶基因)所賦予之RA風險的分類系統可見於J. Imboden (2009) *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 4:417-34中，該文獻係以全文引用方式併入本文中。關於SE之額外資訊可見於Holoshitz (2010) *Current Opinion in Rheumatology* 22:293-298中。

如本文所用之「HLA-DRB1*SE對偶基因組」指來自HLA-DRB1基因座之由以下對偶基因組成之對偶基因組(或類型)：HLA-DRB1*01:01、HLA-DRB1*01:02、HLA-DRB1*04:01、HLA-DRB1*04:04、HLA-DRB1*04:05、HLA-DRB1*04:08、HLA-DRB1*10:01及HLA-DRB1*14:02。值得注意的是，HLA-DRB1*SE對偶基因組中的一些對偶基因亦處於HLA-DRB1*04對偶基因組中。因而，在一些狀況下，偵測

HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因亦可使得HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因得以偵測(且反之亦然)。例示性HLA-DRB1*SE對偶基因之IMG/HLA資料庫參考號可經由www.ebi.ac.uk/imgt/hla/nomenclature/index.html獲取。「HLA-DRB1*SE對偶基因」或「HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因」指HLA-DRB1*SE對偶基因組內之對偶基因，例如HLA-DRB1*01:01、HLA-DRB1*01:02。關於先前敘述「HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因」使用短語「至少一個對偶基因」指HLA-DRB1*SE對偶基因。

「HLA-DRB1*SE對偶基因之產物」包括HLA-DRB1*SE對偶基因之核酸產物，例如mRNA、微小RNA、RNA片段等，以及HLA-DRB1*SE對偶基因之多肽產物。「HLA-DRB1*SE對偶基因之多肽產物」指由HLA-DRB1*SE對偶基因編碼之多肽、由HLA-DRB1*SE對偶基因編碼之多肽片段以及SE。「HLA-DRB1*SE對偶基因之核酸產物」指HLA-DRB1*SE對偶基因之任何RNA產物及其片段。

「HLA-DRSE血清型」指表現HLA-DRB1*SE對偶基因之多肽產物之患者的血清型。

相關對偶基因(例如HLA-DRB1*04對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因)之「等效遺傳標記」指與相關對偶基因有關之遺傳標記，例如，其呈現連鎖不平衡或處於具有相關對偶基因之遺傳連鎖中。等效遺傳標記可用於確定患者是否具有SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因

及/或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因。

術語「探針」指適用於特異性偵測另一物質(例如與SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因有關之物質)的任何物質。探針可為與HLA-DRB1*04對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因內之特定區域特異性雜交的寡核苷酸或結合之寡核苷酸。結合之寡核苷酸指共價結合至發色團或含有配體之分子(例如抗原)且對受體分子具高度特異性的寡核苷酸(例如對抗原具特異性之抗體)。探針亦可為PCR引子，其連同另一引子一起用於擴增HLA-DRB1*04對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因內之特定區域。此外，探針可為特異性識別HLA-DRB1*04對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因抑或HLA-DRB1*04對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因之多肽產物或血清學抗原的抗體。此外，探針可為能夠偵測HLA-DRB1*04對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因之等效遺傳標記的任何物質。

如本文所用之「基因組序列」指存在於基因組中之DNA序列，且包括對偶基因內之區域、對偶基因本身或含有相關對偶基因之染色體的較大DNA序列。

如本文所用之術語「生物樣本」指來自患者之可用於識別、診斷、預測或監測之目的樣本。較佳之測試樣本包括滑液、血液、血液衍生產物(諸如白血球層、血清及血漿)、淋巴、尿、淚液、唾液、腦脊髓液、頰黏膜拭子(buccal swab)、痰液或組織樣本。另外，熟習此項技術者

應瞭解某些測試樣本在部分分離或純化程序(例如自全血分離DNA)後應更容易分析。

「寡核苷酸」指短核苷酸序列，例如2至100個鹼基。

術語「能夠」用於意謂達成既定結果之能力，例如探針能夠偵測特定物質之存在意謂該探針能夠偵測該特定物質。

短語「先前已針對RA進行治療」及「進行先前RA治療」及其類似短語用於意謂患者先前已例如使用抗風濕劑進行RA療法，例如患者為先前RA療法、抗風濕劑或治療方案無效者、反應不足者或對先前RA療法、抗風濕劑或治療方案不耐受。該等患者包括先前用MTX、DMARD及/或生物劑(諸如TNF α 拮抗劑)等治療之患者。短語「先前未針對RA進行治療」用於意謂患者先前未使用抗風濕劑進行RA治療，亦即患者「未經治療」。

術語先前RA療法「無效」指：(1)患者無有意義之臨床益處(最初缺乏功效)；(2)患者有可量測及有意義之反應，但對其而言，反應應更佳，例如未達成低RA疾病活動性或RA緩解(亦稱作「反應不足」)；(3)患者在初始優良反應後出現惡化(繼發之功效喪失)；及(4)患者有優良反應，但因副作用而中止(亦稱作「不耐受」)。展示TNF反應不足(TNF-IR)或對TNF不耐受之患者應視作TNF無效。展示甲胺喋呤反應不足(MTX-IR)或對MTX不耐受之患者應視作MTX無效。展示DMARD反應不足(DMARD-IR)或對DMARD不耐受之患者應視作DMARD無效。

短語「治療方案」意謂治療疾病之模式，例如在治療RA期間所用之給藥模式。治療方案可包括誘導方案及維持方案。

短語「誘導方案」或「誘導期」指用於初始治療疾病之治療方案(或治療方案之一部分)。在一些實施例中，所揭示之方法、用途、套組、製程及方案(例如治療發炎性關節炎(例如RA，諸如高風險RA患者)之方法)使用誘導方案。誘導方案之一般目標為在治療方案之初始時段期間向患者提供高劑量之藥物。誘導方案可(逐份或一次性)投與比醫師在維持方案期間所用之劑量大之劑量的藥物，以比醫師在維持方案期間投與藥物之頻率高之頻率投與藥物，或兩者。在所揭示之方法、用途、套組、製程及方案的一些實施例中，在誘導方案期間可以單次高劑量輸注(例如約30 mg/kg)形式傳遞誘導劑量。或者，可以若干次(例如兩或三次)輸注形式傳遞誘導劑量(例如約10 mg/kg)。或者，可以若干次皮下注射形式傳遞誘導劑量(例如約75至300 mg)。在誘導方案期間可經由皮下(s.c.)途徑傳遞藥物，例如皮下傳遞約75 mg至約300 mg之劑量(例如皮下傳遞約75 mg、皮下傳遞約150 mg、皮下傳遞約300 mg)，或經由靜脈內(i.v.)途徑傳遞藥物，例如靜脈內傳遞約1 mg/kg至約30 mg/kg之劑量(例如約1 mg/kg、約3 mg/kg、約10 mg/kg、約30 mg/kg)或經由任何其他投藥途徑(例如肌肉內i.m.)傳遞藥物。在所揭示之方法、組合物、套組、用途及方案之一些實施例中，在至少一部分誘導方案期間

藉由靜脈內投藥來傳遞IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)。在一些實施例中，誘導方案包含投與約1 mg/kg至約30 mg/kg、約1 mg/kg至約10 mg/kg，較佳約10 mg/kg之劑量的IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)。在其他實施例中，每週一次、每兩週一次、每隔一週一次或每月一次，較佳每隔一週一次傳遞誘導劑量。在其他實施例中，誘導方案使用1至10劑IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)，較佳三劑IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)。

短語「維持方案」或「維持期」指在治療疾病期間用於維持患者，例如保持患者緩解較長時段(數月或數年)的治療方案(或治療方案之一部分)。在一些實施例中，所揭示之方法、用途及方案(例如治療發炎性關節炎(例如RA，諸如高風險RA患者)之方法)使用維持方案。維持方案可使用連續療法(例如以規則之時間間隔投與藥物，例如每週一次、每月一次、每年一次等)，或間歇療法(例如，中斷之治療、間歇治療、在復發時治療，或在達到特定預定準則[例如疼痛、疾病表現等]後治療)。在維持方案期間可經由皮下途徑傳遞藥物，例如皮下傳遞約75 mg至約300 mg之劑量(例如皮下傳遞約75 mg、皮下傳遞約150 mg、皮下傳遞約300 mg)，或經由靜脈內途徑傳遞藥物，例如靜脈內傳遞約1 mg/kg至約30 mg/kg之劑量(例如約1 mg/kg、約3 mg/kg、約10 mg/kg、約30 mg/kg)或經由任何其他投藥途徑(例如肌肉內i.m.)傳遞藥物。在所揭示之方法、用途及方案之一些實施例中，在維持方案期間藉由皮下投藥來傳

遞IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)。在一些實施例中，維持方案包含投與約75 mg至約300 mg、約75 mg至約150 mg，較佳約75 mg或約150 mg之劑量的IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)。在一些實施例中，維持方案包含以每月計投與一定劑量之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)。

短語「用於投藥之構件」用於指示用於向患者全身投與藥物的任何可用器具，包括(但不限於)預裝藥品之注射器、小瓶及注射器、注射筆、自動注射器、靜脈內滴注器及袋、泵等。使用該等項目，患者可自投與藥物(亦即為自己投與藥物)或醫師可投與藥物。

短語「特異性雜交」用於指在嚴格雜交條件下特異性結合。嚴格條件為熟習此項技術者所知且可見於Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6中。水性及非水性方法係描述於該參考文獻中且可使用任一者。嚴格雜交條件之一個實例為在6×氯化鈉/檸檬酸鈉(SSC)中，於約45°C下雜交，繼而在0.2×SSC、0.1% SDS中於50°C下洗滌至少一次。嚴格雜交條件之第二實例為在6×SSC中，於約45°C下雜交，繼而在0.2×SSC、0.1% SDS中於55°C下洗滌至少一次。嚴格雜交條件之另一實例為在6×SSC中，於約45°C下雜交，繼而在0.2×SSC、0.1% SDS中於60°C下洗滌至少一次。嚴格雜交條件之另一實例為在6×SSC中，於約45°C下雜交，繼而在0.2×SSC、0.1% SDS中於65°C下洗滌至少一次。高度嚴格條件包括在0.5 M磷酸鈉、7% SDS中於65°C下雜交，繼而

在 0.2×SSC、1% SDS 中於 65°C 下洗滌至少一次。

短語「核酸之區域」用於指示較大核酸序列內之較小序列。舉例而言，基因為染色體之區域，外顯子為基因之區域，等。

本發明之各個態樣更詳細描述於以下子部分中。所有專利、專利申請案、參考文獻及其他公開案以全文引用方式併入本文中。

IL-17拮抗劑及醫藥組合物

各種所揭示之醫藥組合物、方案、製程、用途、方法及套組使用 IL-17拮抗劑，例如 IL-17結合分子(例如 IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或 IL-17受體結合分子(例如 IL-17抗體或其抗原結合片段)。

在一個實施例中，IL-17拮抗劑，例如 IL-17結合分子(例如 IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)包含至少一個依次包含高變區 CDR1、CDR2及 CDR3之免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)，該 CDR1具有胺基酸序列 SEQ ID NO:1(N-Y-W-M-N)，該 CDR2具有胺基酸序列 SEQ ID NO:2(A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y-V-G-S-V-K-G)，且該 CDR3具有胺基酸序列 SEQ ID NO:3(D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L)。

在一個實施例中，IL-17拮抗劑，例如 IL-17結合分子(例如 IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)包含至少一個依次包含高變區 CDR1'、CDR2'及 CDR3'之免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)，該 CDR1'具有胺基酸序列 SEQ ID

NO:4(R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A)，該 CDR2' 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:5(G-A-S-S-R-A-T)，且該 CDR3' 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:6(Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T)。

在一個實施例中，IL-17拮抗劑，例如 IL-17結合分子(例如 IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)包含至少一個依次包含高變區 CDR1-x、CDR2-x及 CDR3-x之免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)，該 CDR1-x 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:11(G-F-T-F-S-N-Y-W-M-N)，該 CDR2-x 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:12(A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y)，且該 CDR3-x 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:13(C-V-R-D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L-W-G)。

在一個實施例中，IL-17拮抗劑，例如 IL-17結合分子(例如 IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)包含至少一個免疫球蛋白 V_H 域及至少一個免疫球蛋白 V_L 域，其中：a) 該免疫球蛋白 V_H 域包含：i) 高變區 CDR1、CDR2及 CDR3，該 CDR1 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:1，該 CDR2 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:2，且該 CDR3 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:3；或 ii) 高變區 CDR1-x、CDR2-x及 CDR3-x，該 CDR1-x 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:11，該 CDR2-x 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:12，且該 CDR3-x 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:13；且 b) 該免疫球蛋白 V_L 域包含高變區 CDR1'、CDR2'及 CDR3'，該 CDR1' 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:4，該 CDR2' 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:5，且該 CDR3' 具有胺基酸序列 SEQ ID NO:6或其直接 CDR' 等效物。

在一個實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)包含至少一個免疫球蛋白V_H域及至少一個免疫球蛋白V_L域，其中：a)該至少一個免疫球蛋白V_H域依次包含：i)高變區CDR1、CDR2及CDR3，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:1，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO:2，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:3；或ii)高變區CDR1-x、CDR2-x及CDR3-x，該CDR1-x具有胺基酸序列SEQ ID NO:11，該CDR2-x具有胺基酸序列SEQ ID NO:12，且該CDR3-x具有胺基酸序列SEQ ID NO:13；且b)該至少一個免疫球蛋白V_L域依次包含高變區CDR1'、CDR2'及CDR3'，該CDR1'具有胺基酸序列SEQ ID NO:4，該CDR2'具有胺基酸序列SEQ ID NO:5，且該CDR3'具有胺基酸序列SEQ ID NO:6或其直接CDR'等效物。

在一個實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)包含：a)包含如SEQ ID NO:8所示之胺基酸序列的免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)；b)包含如SEQ ID NO:10所示之胺基酸序列的免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)；c)包含如SEQ ID NO:8所示之胺基酸序列的免疫球蛋白V_H域及包含如SEQ ID NO:10所示之胺基酸序列的免疫球蛋白V_L域；d)包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白V_H域：SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3；e)包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白V_L域：SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID

NO:6 ; f) 包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白 V_H 域 : SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 及 SEQ ID NO:13 ; g) 包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白 V_H 域 : SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2 及 SEQ ID NO:3 , 以及包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白 V_L 域 : SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 ; 或 h) 包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白 V_H 域 : SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 及 SEQ ID NO:13 , 以及包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白 V_L 域 : SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 。

為便於參考，基於 Kabat 定義以及如藉由 X 射線分析且使用 Chothia 及合作者之方法所確定的塞庫金單抗單株抗體高變區之胺基酸序列提供於下表 2 中。

輕鏈		
CDR1'	Kabat	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A(SEQ ID NO:4)
	Chothia	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A (SEQ ID NO:4)
CDR2'	Kabat	G-A-S-S-R-A-T(SEQ ID NO:5)
	Chothia	G-A-S-S-R-A-T (SEQ ID NO:5)
CDR2'	Kabat	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T(SEQ ID NO:6)
	Chothia	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (SEQ ID NO:6)
重鏈		
CDR1	Kabat	N-Y-W-M-N(SEQ ID NO:1)
CDR1-x	Chothia	G-F-T-F-S-N-Y-W-M-N (SEQ ID NO:11)
CDR2	Kabat	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y-V-G-S-V-K-G(SEQ ID NO:2)
CDR2-x	Chothia	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y (SEQ ID NO:12)
CDR3	Kabat	D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L(SEQ ID NO:3)
CDR3-x	Chothia	C-V-R-D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L-W-G (SEQ ID NO:13)

表 2：塞庫金單抗單株抗體高變區之胺基酸序列。以粗體突出顯示之胺基酸為 CDR 環之一部分，而以普通字體展示之胺基酸為抗體構架之一部分。

在較佳實施例中，重鏈及輕鏈之可變域具有人類起源，例如塞庫金單抗抗體之重鏈及輕鏈之可變域，其係以SEQ ID NO:10(=輕鏈之可變域，亦即SEQ ID NO:10之胺基酸1至109)及SEQ ID NO:8(=重鏈之可變域，亦即SEQ ID NO:8之胺基酸1至127)展示。恆定區域較佳亦包含適合之人類恆定區域，例如如「Sequences of Proteins of Immunological Interest」，Kabat E.A.等人，US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health中所述。

在一些實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)包含具有SEQ ID NO:10之輕鏈可變域。在其他實施例中，IL-17拮抗劑包含具有SEQ ID NO:8之重鏈可變域。在其他實施例中，IL-17拮抗劑包含具有SEQ ID NO:10之輕鏈可變域及具有SEQ ID NO:8之重鏈可變域。在一些實施例中，IL-17拮抗劑包含三個具有SEQ ID NO:10之CDR。在其他實施例中，IL-17拮抗劑包含三個具有SEQ ID NO:8之CDR。在其他實施例中，IL-17拮抗劑包含三個具有SEQ ID NO:10之CDR及三個具有SEQ ID NO:8之CDR。根據Chothia及Kabat定義之具有SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:10之CDR可見於表2中。

在一些實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)包含具有SEQ ID NO:15之輕鏈域。在其他實施例中，IL-17拮抗

劑包含具有SEQ ID NO:17之重鏈域。在其他實施例中，IL-17拮抗劑包含具有SEQ ID NO:15之輕鏈域及具有SEQ ID NO:17之重鏈域。在一些實施例中，IL-17拮抗劑包含三個具有SEQ ID NO:15之CDR。在其他實施例中，IL-17拮抗劑包含三個具有SEQ ID NO:17之CDR。在其他實施例中，IL-17拮抗劑包含三個具有SEQ ID NO:15之CDR及三個具有SEQ ID NO:17之CDR。根據Chothia及Kabat定義之具有SEQ ID NO:15及SEQ ID NO:17之CDR可見於表2中。

高變區可與任何種類之構架區結合，儘管較佳構架區具有人類起源。適合之構架區描述於Kabat E.A.等人(同上)中。較佳之重鏈構架為人類重鏈構架，例如塞庫金單抗抗體之重鏈構架。其依次由例如以下組成：FR1(SEQ ID NO:8之胺基酸1至30)、FR2(SEQ ID NO:8之胺基酸36至49)、FR3(SEQ ID NO:8之胺基酸67至98)及FR4(SEQ ID NO:8之胺基酸117至127)區。考慮到藉由X射線分析所確定之塞庫金單抗高變區，另一較佳之重鏈構架依次由以下組成：FR1-x(SEQ ID NO:8之胺基酸1至25)、FR2-x(SEQ ID NO:8之胺基酸36至49)、FR3-x(SEQ ID NO:8之胺基酸61至95)及FR4(SEQ ID NO:8之胺基酸119至127)區。以類似方式，輕鏈構架依次由以下組成：FR1'(SEQ ID NO:10之胺基酸1至23)、FR2'(SEQ ID NO:10之胺基酸36至50)、FR3'(SEQ ID NO:10之胺基酸58至89)及FR4'(SEQ ID NO:10之胺基酸99至109)區。

在一個實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例

如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)選自至少包含以下之人類抗IL-17抗體：a)包含依次包含高變區CDR1、CDR2及CDR3之可變域及人類重鏈之恆定部分或其片段的免疫球蛋白重鏈或其片段；該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:1，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO:2，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:3；及b)包含依次包含高變區CDR1'、CDR2'及CDR3'之可變域及人類輕鏈之恆定部分或其片段的免疫球蛋白輕鏈或其片段，該CDR1'具有胺基酸序列SEQ ID NO:4，該CDR2'具有胺基酸序列SEQ ID NO:5，且該CDR3'具有胺基酸序列SEQ ID NO:6。

在一個實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)選自包含抗原結合位點之單鏈結合分子，該抗原結合位點包含：a)依次包含高變區CDR1、CDR2及CDR3之第一域，該CDR1具有胺基酸序列SEQ ID NO:1，該CDR2具有胺基酸序列SEQ ID NO:2，且該CDR3具有胺基酸序列SEQ ID NO:3；及b)包含高變區CDR1'、CDR2'及CDR3'之第二域，該CDR1'具有胺基酸序列SEQ ID NO:4，該CDR2'具有胺基酸序列SEQ ID NO:5，且該CDR3'具有胺基酸序列SEQ ID NO:6；及c)結合至第一域之N端末端且結合至第二域之C端末端或結合至第一域之C端末端且結合至第二域之N端末端的肽連接子。

或者，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗

體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)可包含至少一個抗原結合位點，該至少一個抗原結合位點包含依次包含以下之至少一個免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)：a)高變區 CDR1(SEQ ID NO:1)、CDR2(SEQ ID NO:2)及 CDR3(SEQ ID NO:3)；或 b)高變區 CDR1_i、CDR2_i、CDR3_i，該高變區 CDR1_i與如 SEQ ID NO:1所示之高變區 CDR1有3個，較佳2個，更佳1個胺基酸不同；該高變區 CDR2_i與如 SEQ ID NO:2所示之高變區 CDR2有3個，較佳2個，更佳1個胺基酸不同；且該高變區 CDR3_i與如 SEQ ID NO:3所示之高變區 CDR3有3個，較佳2個，更佳1個胺基酸不同；且該結合性 IL-17拮抗劑能夠在約 50 nM或 50 nM以下、約 20 nM或 20 nM以下、約 10 nM或 10 nM以下、約 5 nM或 5 nM以下、約 2 nM或 2 nM以下，或更佳約 1 nM或 1 nM以下之該分子的濃度下將約 1 nM(=30 ng/ml)人類 IL-17之活性抑制 50%，該抑制活性係針對由 hu-IL-17在人類真皮纖維母細胞中所誘導之 IL-6產生來量測。

同樣，IL-17拮抗劑，例如 IL-17結合分子(例如 IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)可包含至少一個抗原結合位點，該至少一個抗原結合位點包含依次包含以下之至少一個免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)：a)高變區 CDR1-x(SEQ ID NO:11)、CDR2-x(SEQ ID NO:12)及 CDR3-x(SEQ ID NO:13)；或 b)高變區 CDR1_i-x、CDR2_i-x、CDR3_i-x，該高變區 CDR1_i-x與如 SEQ ID NO:11所示之高變區 CDR1-x有3個，較佳2個，更佳1個胺基酸不同；該高變

區 CDR2_{i-x} 與如 SEQ ID NO:12 所示之高變區 CDR2-x 有 3 個，較佳 2 個，更佳 1 個胺基酸不同；且該高變區 CDR3_{i-x} 與如 SEQ ID NO:13 所示之高變區 CDR3-x 有 3 個，較佳 2 個，更佳 1 個胺基酸不同；且該結合性 IL-17 拮抗劑能夠在約 50 nM 或 50 nM 以下、約 20 nM 或 20 nM 以下、約 10 nM 或 10 nM 以下、約 5 nM 或 5 nM 以下、約 2 nM 或 2 nM 以下，或更佳約 1 nM 或 1 nM 以下該分子之濃度下將 1 nM (=30 ng/ml) 人類 IL-17 之活性抑制 50%，該抑制活性係針對由 hu-IL-17 在人類真皮纖維母細胞中所誘導之 IL-6 產生來量測。

同樣，IL-17 拮抗劑，例如 IL-17 結合分子 (例如 IL-17 抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗) 可包含至少一個抗原結合位點，該至少一個抗原結合位點包含依次包含以下之至少一個免疫球蛋白輕鏈可變域 (V_L)：a) 高變區 CDR'1 (SEQ ID NO:4)、CDR'2 (SEQ ID NO:5) 及 CDR'3 (SEQ ID NO:6)；或 b) 高變區 CDR1'_i、CDR2'_i、CDR3'_i，該高變區 CDR'1_i 與如 SEQ ID NO:4 所示之高變區 CDR'1 有 3 個，較佳 2 個，更佳 1 個胺基酸不同；該高變區 CDR'2_i 與如 SEQ ID NO:5 所示之高變區 CDR'2 有 3 個，較佳 2 個，更佳 1 個胺基酸不同；且該高變區 CDR'3_i 與如 SEQ ID NO:6 所示之高變區 CDR'3 有 3 個，較佳 2 個，更佳 1 個胺基酸不同；且該結合性 IL-17 拮抗劑能夠在約 50 nM 或 50 nM 以下、約 20 nM 或 20 nM 以下、約 10 nM 或 10 nM 以下、約 5 nM 或 5 nM 以下、約 2 nM 或 2 nM 以下，或更佳約 1 nM 或 1 nM 以下該分子之濃度下將 1 nM (=30 ng/ml) 人類 IL-17 之活性抑制 50%，該抑制

活性係針對由 hu-IL-17 在人類真皮纖維母細胞中所誘導之 IL-6 產生來量測。

或者，IL-17 拮抗劑，例如 IL-17 結合分子(例如 IL-17 抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)可包含重鏈可變域(V_H)及輕鏈可變域(V_L)，且該 IL-17 結合分子具有至少一個抗原結合位點，該至少一個抗原結合位點包含：a) 免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)，其依次包含高變區 CDR1 (SEQ ID NO:1)、CDR2 (SEQ ID NO:2) 及 CDR3 (SEQ ID NO:3)；以及免疫球蛋白輕鏈可變域 (V_L)，其依次包含高變區 CDR1' (SEQ ID NO:4)、CDR2' (SEQ ID NO:5) 及 CDR3' (SEQ ID NO:6)；或 b) 依次包含高變區 CDR1_i、CDR2_i 及 CDR3_i 之免疫球蛋白重鏈可變域 (V_H)，該高變區 CDR1_i 與如 SEQ ID NO:1 所示之高變區 CDR1 有 3 個，較佳 2 個，更佳 1 個胺基酸不同，該高變區 CDR2_i 與如 SEQ ID NO:2 所示之高變區 CDR2 有 3 個，較佳 2 個，更佳 1 個胺基酸不同，且該高變區 CDR3_i 與如 SEQ ID NO:3 所示之高變區 CDR3 有 3 個，較佳 2 個，更佳 1 個胺基酸不同；以及依次包含高變區 CDR1'_i、CDR2'_i、CDR3'_i 之免疫球蛋白輕鏈可變域 (V_L)，該高變區 CDR'1_i 與如 SEQ ID NO:4 所示之高變區 CDR'1 有 3 個，較佳 2 個，更佳 1 個胺基酸不同，該高變區 CDR'2_i 與如 SEQ ID NO:5 所示之高變區 CDR'2 有 3 個，較佳 2 個，更佳 1 個胺基酸不同，且該高變區 CDR'3_i 與如 SEQ ID NO:6 所示之高變區 CDR'3 有 3 個，較佳 2 個，更佳 1 個胺基酸不同；且該 IL-17 拮抗劑能夠在約 50 nM 或 50 nM 以下、約 20 nM 或 20 nM

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

或者，IL-17 拮抗劑，例如 IL-17 結合分子 (例如 IL-17 抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗) 可包含重鏈可變域 (V_H) 及輕鏈可變域 (V_L)，且該 IL-17 結合分子包含至少一個抗原結合位點，該至少一個抗原結合位點包含：a) 免疫球蛋白重鏈可變域 (V_H)，其依次包含高變區 CDR1-x (SEQ ID NO:11)、CDR2-x (SEQ ID NO:12) 及 CDR3-x (SEQ ID NO:13)；以及免疫球蛋白輕鏈可變域 (V_L)，其依次包含高變區 CDR1' (SEQ ID NO:4)、CDR2' (SEQ ID NO:5) 及 CDR3' (SEQ ID NO:6)；或 b) 依次包含高變區 CDR1_i-x、CDR2_i-x 及 CDR3_i-x 之免疫球蛋白重鏈可變域 (V_H)，該高變區 CDR1_i-x 與如 SEQ ID NO:11 所示之高變區 CDR1-x 有 3 個，較佳 2 個，更佳 1 個胺基酸不同，該高變區 CDR2_i-x 與如 SEQ ID NO:12 所示之高變區 CDR2-x 有 3 個，較佳 2 個，更佳 1 個胺基酸不同，且該高變區 CDR3_i-x 與如 SEQ ID NO:13 所示之高變區 CDR3-x 有 3 個，較佳 2 個，更佳 1 個胺基酸不同；以及依次包含高變區 CDR1'_i、CDR2'_i、CDR3'_i 之免疫球蛋白輕鏈可變域 (V_L)，該高變區 CDR'1_i 與如 SEQ ID NO:4 所示之高變區 CDR'1 有 3 個，較佳 2 個，更佳 1 個胺基酸不同，該高變區 CDR'2_i 與如 SEQ ID NO:5 所示之高變

區 CDR'2 有 3 個，較佳 2 個，更佳 1 個胺基酸不同，且該高變區 CDR'3_i 與如 SEQ ID NO:6 所示之高變區 CDR'3 有 3 個，較佳 2 個，更佳 1 個胺基酸不同；且該 IL-17 拮抗劑能夠在約 50 nM 或 50 nM 以下、約 20 nM 或 20 nM 以下、約 10 nM 或 10 nM 以下、約 5 nM 或 5 nM 以下、約 2 nM 或 2 nM 以下，或更佳約 1 nM 或 1 nM 以下該分子之濃度下將 1 nM (=30 ng/ml) 人類 IL-17 之活性抑制 50%，該抑制活性係針對由 hu-IL-17 在人類真皮纖維母細胞中所誘導之 IL-6 產生來量測。

本文揭示之人類 IL-17 抗體可包含與闡述為 SEQ ID NO:17 之重鏈實質上一致的重鏈以及與闡述為 SEQ ID NO:15 之輕鏈實質上一致之輕鏈。本文揭示之人類 IL-17 抗體可包含含 SEQ ID NO:17 之重鏈及含 SEQ ID NO:15 之輕鏈。本文揭示之人類 IL-17 抗體可包含：a) 包含胺基酸序列與以 SEQ ID NO:8 所示之胺基酸序列實質上一致之可變域以及人類重鏈之恆定部分的一個重鏈；及 b) 包含胺基酸序列與以 SEQ ID NO:10 所示之胺基酸序列實質上一致之可變域以及人類輕鏈之恆定部分的一個輕鏈。

對 IL-17 與其受體之結合的抑制作用宜在各種分析中測試，包括如 WO 2006/013107 中所述之該等分析。術語「達相同程度」意謂在本文提及之一種分析中參照分子與衍生分子在統計基礎上展現基本上相同之 IL-17 抑制活性(參見 WO 2006/013107 之實例 1)。舉例而言，當如 WO 2006/013107 之實例 1 中所述進行分析時，本文揭示之 IL-17 結合

分子在人類IL-17誘導人類真皮纖維母細胞產生IL-6方面抑制人類IL-17之IC₅₀通常低於約10 nM，更佳為約9、8、7、6、5、4、3、2或約1 nM，其較佳實質上與相應參照分子之IC₅₀相同。或者，所用分析可為可溶性IL-17受體(例如WO 2006/013107之實例1之人類IL-17 R/Fc構築體)與本發明IL-17拮抗劑競爭抑制結合IL-17之分析。

本發明亦包括CDR1、CDR2、CDR3、CDR1-x、CDR2-x、CDR3-x、CDR1'、CDR2'或CDR3'或構架之一或多個胺基酸殘基，通常僅幾個(例如1至4個)胺基酸殘基例如藉由使相應DNA序列突變(例如定點突變誘發)而發生變化的IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)。本發明包括編碼該等經改變之IL-17拮抗劑的DNA序列。特定而言，本發明包括使CDR1'或CDR2'之一或多個殘基與SEQ ID NO:4(對於CDR1')及SEQ ID NO:5(對於CDR2')中所示之殘基有所變化的IL-17結合分子。

本發明亦包括對人類IL-17具有結合特異性之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)，尤其包括能夠抑制IL-17結合至其受體之IL-17抗體以及如下之IL-17抗體，其能夠在約50 nM或50 nM以下、約20 nM或20 nM以下、約10 nM或10 nM以下、約5 nM或5 nM以下、約2 nM或2 nM以下，或更佳約1 nM或1 nM以下該分子之濃度下將1 nM(=30 ng/ml)人類IL-17之活性抑制50%(該抑制活性係針對由

hu-IL-17在人類真皮纖維母細胞中所誘導之IL-6產生來量測)。

在一些實施例中，IL-17拮抗劑(例如IL-17抗體，例如塞庫金單抗)結合至成熟人類IL-17中包含以下之抗原決定基：Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129。在一些實施例中，IL-17抗體(例如塞庫金單抗)結合至成熟人類IL-17中包含以下之抗原決定基：Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80。在一些實施例中，IL-17抗體(例如塞庫金單抗)結合至具有兩條成熟人類IL-17鏈之IL-17均二聚體之抗原決定基，該抗原決定基在一條鏈上包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129，且在另一條鏈上包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80。用於界定此等抗原決定基之殘基編號方案係基於以下：殘基1為成熟蛋白質之第一胺基酸(亦即，IL-17A缺乏具有23個胺基酸之N端信號肽且自甘胺酸開始)。未成熟IL-17A之序列係闡述於Swiss-Prot條目Q16552中。在一些實施例中，IL-17抗體之 K_D 為約100 pM至200 pM。在一些實施例中，IL-17抗體活體外中和約0.67 nM人類IL-17A之生物活性的 IC_{50} 為約0.4 nM。在一些實施例中，皮下(s.c.)投與IL-17抗體之絕對生物可用率處於約60%至約80%範圍內，例如為約76%。在一些實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體，諸如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如

IL-17受體抗體)之消除半衰期為約4週(例如約23天至約30天, 例如約30天)。在一些實施例中, IL-17拮抗劑, 例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體, 諸如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17受體抗體)之 T_{max} 為約7至8天。

尤其較佳用於所揭示之方法、用途、套組等中之IL-17拮抗劑, 例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段, 例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)為人類抗體, 尤其為如WO 2006/013107之實例1及2中所述之塞庫金單抗。塞庫金單抗為IgG1/ κ 同型之重組高親和力、完全人類單株抗人類介白素-17A(IL-17A、IL-17)抗體, 其當前處於治療免疫介導之發炎性病況的臨床試驗中。塞庫金單抗(參見例如WO 2006/013107及WO 2007/117749)對IL-17具有極高之親和力, 亦即 K_D 為約100 pM至200 pM, 且其活體外中和約0.67 nM人類IL-17A之生物活性的 IC_{50} 為約0.4 nM。因此, 塞庫金單抗在約1:1之莫耳比下抑制抗原。此高結合親和力使得塞庫金單抗抗體尤其適用於治療應用。此外, 已經測定塞庫金單抗具有極長之半衰期, 亦即約4週, 其允許各次投藥之間有延長之時段, 此在治療慢性終身病症(諸如類風濕性關節炎(RA))時為一種優越之特性。

預測方法、診斷方法及產生可傳輸資訊形式的方法

所揭示之方法適用於治療、預防或改善發炎性關節炎(例如類風濕性關節炎(RA)、脊椎關節病、強直性脊椎炎及乾癱性關節炎)。

可藉由任何習知方式(例如西方墨點法、北方墨點法、ELISA等)針對SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因分析來自患者之生物樣本。本發明不受用於評定來自患者之生物樣本中SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因之存在的分析類型限制。實際上，可用於測定患者之基因型狀態之任何熟知分析可用於達成本發明之目的。

本發明亦不受生物樣本來源限制，因為多種生物樣本可用於識別患者體內存在或不存在SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因，例如血液、滑液、白血球層、血清、血漿、淋巴、尿、淚液、唾液、腦脊髓液、頰黏膜拭子、痰液或組織。本發明亦不受生物樣本內用於識別存在或不存在SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因的來源限制。應瞭解，可分析自生物樣本獲得之基因組DNA以偵測SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因，或可分析自生物樣本獲得之HLA-DRB*04對偶基因及/或HLA-DRB*SE對偶基因之產物，例如核酸產物(例如mRNA、微小RNA等)及多肽產物(例如血清學抗原)以偵測SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因。此外，SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因，或HLA-DRB1*SE對

偶基因組中之對偶基因亦可藉由偵測HLA-DRB*04對偶基因或HLA-DRB*SE對偶基因之等效遺傳標記來測定，該等效遺傳標記可為例如SNP(單核苷酸多形現象)、微衛星標記(microsatellite marker)、另一HLA對偶基因(例如HLA-DQB1對偶基因)或其他種類之遺傳多形現象。舉例而言，與HLA-DRB1*04對偶基因處於同一單純型上之遺傳標記而非HLA-DRB1*04對偶基因本身之存在可指示患者對以IL-17結合分子治療有反應的可能性。對第II類HLA區域內重組及連鎖不平衡之論述係提供於Begovich等人, (1992) *J. Immunology* 148:249-58中。因此，等效遺傳標記之存在亦可用於所揭示之方法中。較佳的是，適用之等效遺傳標記為相關HLA對偶基因中之約200 kb或200 kb以下。更佳，等效遺傳標記為相關HLA對偶基因中之100 kb或100 kb以下。HLA單純型之例示性等效遺傳標記包括標記單純型之SNP，或由此單純型之基因編碼之對偶基因(例如編碼DQ8抗原之對偶基因DQB1*03:02，其為DR4-DQ8單純型之一部分)。

多種識別SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因之存在或不存在的方法及器件為熟練技術人員所熟知。舉例而言，HLA-DRB1*04及/或HLA-DRB1*SE對偶基因之存在或不存在可藉由直接偵測對偶基因(例如藉由標記)或藉由偵測其中特定區域來確定。用於對偶基因偵測之DNA可自生物樣本，藉由此項技術中熟知之方法來製備，例如來自Gentra

Systems(Qiagen, CA)之PUREGENE DNA®純化系統。偵測基因組序列可包括研究位於該區域內有義股或反義股上之核苷酸。

患者體內SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因的存在或不存在的可由藉由PCR獲得之基因組DNA，使用偵測SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因的序列特異性探針來偵測，該等探針例如來自Taqman、Beacons、Scorpions之水解型探針；或雜交探針。為偵測，序列特異性探針經設計而使其可與相關HLA對偶基因之基因組DNA特異性雜交。此等探針可經標記而用於直接偵測或可與特異性結合至探針之第二可偵測分子接觸。亦可藉由DNA結合劑偵測PCR產物。接著可隨後藉由此項技術中可用之任何DNA定序方法對該等PCR產物進行定序。

或者，HLA對偶基因之存在或不存在的可由使用任何定序方法進行定序來偵測，該等定序方法諸如(但不限於)基於桑格法之定序法(Sanger-based sequencing)、焦磷酸定序法(pyrosequencing)或次世代定序法(next generation sequencing)(Shendure J.及 Ji, H., Nature Biotechnology (1998), 第26卷, 第10期, 第1135-1145頁)。

在一些實施例中，使用雜交分析偵測患者體內SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因，或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因的存在或不存在的。在雜

交分析中，基於樣本中之核酸與互補核酸分子(例如寡核苷酸探針)雜交之能力來確定存在或不存在遺傳標記。多種雜交分析可用。在某些雜交分析中，探針與相關序列之雜交係藉由使結合之探針顯現來直接偵測，例如北方或南方分析。在此等分析中，分離DNA(南方分析)或RNA(北方分析)。接著用一系列在基因組中偶爾進行裂解且不接近所分析之任何標記的限制酶裂解DNA或RNA。接著例如經瓊脂糖凝膠分離DNA或RNA，且轉移至膜上。使例如藉由併入放射性核苷酸或結合劑(例如SYBR®綠)而經標記之探針與膜在低嚴格度、中等嚴格度或高嚴格度條件下接觸。移除未結合之探針且藉由使經標記之探針顯現來偵測結合之存在。

分析、偵測、量測、識別及/或測定HLA對偶基因及對偶基因區域之各種方法在此項技術中已知。可在低解析度、中等解析度或高解析度下進行HLA分型。低解析度HLA分型指以兩數位層面(例如HLA-DRB1*04)報導對偶基因。即使已以四數位層面對患者進行類型，但在存在不明確度時，亦進行中等解析度HLA分型。舉例而言，可能僅已知可能性之清單，亦即HLA-DRB1*03:01-HLA-DRB1*30:01或HLA-DRB1*03:20-HLA-DRB1*30:01或HLA-DRB1*03:26-HLA-DRB1*30:01。該等中等解析度類型可由基於分型之序列特異性PCR(SSP)產生，其中用初始PCR引子集合進行測試，得到特定人員可能具有之可能基因型之清單(在達成明確類型之前可能需要用其他對偶基因特異

性引子組合進一步測試及/或選殖及對純系進行定序)。然而，視HLA分型之臨床及/或研究目的而定，另外之實驗室測試可達成高度(亦即四數位)解析度。

低解析度HLA分型可藉由基於抗體之血清學測試達成。較高解析度可以分子方法(基於DNA之方法)達成。該等HLA分型方法包括例如DNA擴增技術(諸如PCR及其變體)、直接定序、與Luminex xMAP®技術聯合之序列特異性寡核苷酸(SSO)雜交、序列特異性引子(SSP)分型、基於序列之分型(SBT)。

序列特異性寡核苷酸(SSO)分型使用PCR目標擴增、使PCR產物與珠粒上固定之序列特異性寡核苷酸組雜交、藉由產生顏色偵測結合探針之擴增產物，繼而進行資料分析。熟習此項技術者應瞭解，所述之序列特異性寡核苷酸(SSO)雜交可使用各種市售之套組進行，諸如由One Lambda, Inc.(Canoga Park, CA)提供之套組或與Luminex®技術(Luminex, Corporation, TX)聯合之Lifecodes HLA分型套組(Tepnel Life Sciences Corp.)。LABType® SSO為使用序列特異性寡核苷酸(SSO)探針及標上色標之微球體識別HLA對偶基因的反向SSO(rSSO)DNA分型法。藉由聚合酶鏈反應(PCR)擴增目標DNA且接著使其與珠粒探針陣列雜交。在96孔PCR盤之單個孔中進行分析；因此一次可處理96個樣本。

序列特異性引子(SSP)分型為使用用於基於DNA之HLA分型之序列特異性引子的基於PCR之技術。SSP方法係基

於以下原理：唯獨具有與目標序列完全匹配之序列的引子可在控制之PCR條件下產生擴增產物。對偶基因序列特異性引子對經設計而選擇性擴增單個對偶基因或對偶基因組特有之目標序列。可在瓊脂糖凝膠上使PCR產物顯現。匹配所有樣本中存在之非對偶基因序列之對照引子對充當內部PCR對照以確定PCR擴增之效率。熟習此項技術者應瞭解，用所述序列特異性引子分型進行低解析度、中等解析度及高解析度基因型分型可使用各種市售套組達成，諸如 Olerup SSP™套組 (Olerup, PA) 或 (Invitrogen)，或 Allset及™Gold DQA1低解析度 SSP (Invitrogen)。

基於序列之分型 (SBT) 係基於PCR目標擴增，繼而對PCR產物進行定序及進行資料分析。

信使RNA (mRNA) 含量亦可用作確定個體是否有可能對以IL-17結合分子治療有反應之預測標記。mRNA之含量係使用多種為熟習此項技術者所知之技術中之任一者來量測，該等技術包括 (但不限於) 北方墨點分析、核酸酶保護分析 (NPA)、原位雜交、逆轉錄聚合酶鏈反應 (RT-PCR)、RT-PCR ELISA、基於TaqMan之定量RT-PCR (基於探針之定量RT-PCR) 及基於SYBR綠之定量RT-PCR。

在一個實例中，偵測mRNA含量涉及使分離之mRNA與可與由HLA-DRB1*04及/或HLA-DRB1*SE對偶基因編碼之mRNA雜交的寡核苷酸接觸。核酸探針通常可為例如全長cDNA或其部分，諸如長度為至少7、15、30、50或100個核苷酸且足以在嚴格條件下與mRNA特異性雜交的寡核苷酸

酸。mRNA與探針雜交指示所述之標記正被表現。

在一種形式中，將mRNA固定於固體表面上且使其與探針接觸，例如藉由使分離之mRNA在瓊脂糖凝膠上進行電泳且將mRNA自凝膠轉移至膜(諸如硝化纖維)上。

在另一實例中，mRNA之含量可藉由逆轉錄聚合酶鏈反應(RT-PCR)、RT-PCR ELISA、基於TaqMan之定量RT-PCR(基於探針之定量RT-PCR)及基於SYBR綠之定量RT-PCR來測定。此等偵測方案尤其適用於在核酸分子以極低數目存在的情況下偵測該等分子。擴增引子係定義為一對核酸分子，其可黏接至基因之5'或3'區(分別為正股與負股，或反之亦然)且含有處於當間的短區域。一般而言，擴增引子長度為約10至30個核苷酸且其側接長度為約50至200個核苷酸之區域。在適當條件下且使用適當試劑，該等引子使得包含由該等引子側接之核苷酸序列的核酸分子擴增。可藉由任何適合方法偵測PCR產物，該方法包括(但不限於)凝膠電泳及用DNA特異性染色劑進行染色或與標記之探針雜交。

在一個實施例中，患者體內SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因的存在係藉由使用例如基於PCR之分析或逆轉錄酶PCR(RT-PCR)量測RNA含量來確定。在另一態樣中，可利用使用競爭性模板之標準化混合物的定量RT-PCR。

熟習此項技術者應瞭解分析HLA-DRB*04及/或HLA-DRB*SE對偶基因可各別地進行或在分析其他遺傳序列時

同時進行。在本發明之另一態樣中，提供一種陣列，依次對應於基因產物(例如 cDNA、mRNA、cRNA、多肽及其片段)之探針可在已知位置上與該陣列特異性雜交或結合。

在一些實施例中，藉由量測 HLA-DRB*04 及 / 或 HLA-DRB*SE 對偶基因之多肽產物來確定患者體內存在或不存在 SE、HLA-DRB1*04 對偶基因組中之對偶基因或 HLA-DRB1*SE 對偶基因組中之對偶基因。可使用此項技術中任何已知之方法來偵測 HLA-DRB1*04 及 / 或 HLA-DRB1*SE 對偶基因之多肽產物 (HLA-DR4 及 HLA-DRSE 血清學抗原)，該已知方法包括 (但不限於) 免疫細胞化學染色、ELISA、流動式細胞量測術、西方墨點法、分光光度測定法、HPLC 及質譜術。在一些實施例中，基於血清學之 HLA 分型使用抗原特異性血清來確定患者之 HLA 類型。

一種偵測樣本中 HLA-DRB1*04 及 / 或 HLA-DRB1*SE 對偶基因之多肽產物的方法係藉助於探針，該探針為能夠與標記蛋白特異性相互作用的結合蛋白。較佳的是，可使用經標記之抗體、其結合部分，或其他結合搭配物。抗體之起源可為單株或多株抗體，或抗體可以生物合成方式產生。結合搭配物亦可為天然存在之分子或以合成方式產生。複合之蛋白質之量係使用此項技術中所述之標準蛋白質偵測方法來測定。對免疫學分析設計、理論及方案之詳細評述可見於此項技術中之許多著作中，包括 Practical Immunology, Butt, W. R. 編, Marcel Dekker, New York, 1984。

多種分析可用於以經標記之抗體偵測蛋白質。直接標記包括連接至抗體之螢光或發光標籤、金屬、染料、放射核鹵化物(radionuclide)及其類似物。間接標記包括此項技術中熟知之各種酶，諸如鹼性磷酸酶、過氧化氫酶及其類似物。在單步分析中，固定可能存在之HLA-DRB1*04及/或HLA-DRB1*SE對偶基因多肽產物且與經標記之抗體一起培育。經標記之抗體結合至固定之目標分子。在洗滌以移除未結合之分子後，分析樣本中標記之存在。

本發明亦涵蓋使用針對蛋白質或多肽具特異性之固定之抗體。抗體可固定於多種固體支撐物上，諸如磁性或層析基質粒子、分析位置(諸如微量滴定孔)之表面、固體基質材料(諸如塑膠、耐綸、紙)片及其類似物。分析條可藉由將抗體或複數種抗體以陣列形式塗佈於固體支撐物上來製備。接著可將此條浸入測試樣本中，且接著經由洗滌及偵測步驟快速處理以產生可量測信號，諸如有色斑點。

在兩步分析中，可將固定之HLA-DRB1*04及/或HLA-DRB1*SE對偶基因多肽產物與未標記之抗體一起培育。接著使可能存在之未標記之抗體複合物結合至針對未標記之抗體具特異性之第二經標記抗體。洗滌樣本且分析標記之存在。

用於標記抗體之標記的選擇視應用而不同。然而，標記之選擇可由熟習此項技術者容易地確定。

抗體可經放射性原子、酶、發色或螢光部分或比色標籤標記。標記之選擇亦應視所需偵測限制而定。酶分析

(ELISA)通常允許偵測由酶標記之複合物與酶受質相互作用而形成之有色產物。放射性原子之一些實例包括 ^{32}P 、 ^{125}I 、 ^3H 及 ^{14}P 。酶之一些實例包括辣根過氧化酶、鹼性磷酸酶、 β 半乳糖苷酶及葡萄糖-6-磷酸脫氫酶。發色部分之一些實例包括螢光素及若丹明(rhodamine)。可藉由此項技術中已知之方法使抗體結合至此等標記。舉例而言，酶及發色分子可藉助於偶合劑(諸如二醛、碳化二亞胺、二順丁烯二醯亞胺及其類似物)結合至抗體。或者，可經由配體-受體對進行結合。一些適合之配體-受體對包括例如生物素-抗生物素蛋白或生物素-抗生蛋白鏈菌素及抗體-抗原。

在一個態樣中，本發明涵蓋使用夾心技術來偵測生物樣本中HLA-DRB1*04及/或HLA-DRB1*SE對偶基因多肽產物。該技術需要兩種能夠結合相關蛋白質之抗體：例如一種抗體固定於固體支撐物上，而另一種抗體游離於溶液中但經某種可易於偵測之化合物標記。可用於第二抗體之化學標記之實例包括(但不限於)放射性同位素、螢光化合物及酶，或在暴露於反應物或酶受質時產生有色或電化學活性產物的其他分子。當將含有HLA-DRB1*04及/或HLA-DRB1*SE對偶基因多肽產物之樣本置放於此系統中時，多肽產物結合至固定之抗體及經標記之抗體兩者。結果為支撐物表面上之「夾心」免疫複合物。藉由洗掉未結合之樣本組分及過量之經標記抗體且量測支撐物表面上與蛋白質複合之經標記抗體之量來偵測複合之蛋白質。夾心免疫分

析具高度特異性及極高靈敏性，限制條件為使用具有良好偵測極限的標記。

較佳的是，藉由放射免疫分析或酶聯結免疫分析、競爭性結合酶聯結免疫分析、點漬墨法、西方墨點法、層析(較佳為高效液相層析法(HPLC))或此項技術中已知之其他分析來偵測樣本中HLA-DRB1*04及/或HLA-DRB1*SE對偶基因多肽產物之存在。可直接或間接偵測抗體與蛋白質或多肽之特異性免疫結合。

點漬墨法係藉由熟練技術人員使用抗體作為探針常規地實行以偵測所需蛋白質(Promega Protocols and Applications Guide, 第2版, 1991, 第263頁, Promega Corporation)。使用點漬墨法裝置將樣本塗覆於膜上。將經標記之探針與膜一起培育，且偵測蛋白質之存在。

西方墨點分析為熟練技術人員所熟知(Sambrook等人, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 1989, 第3卷, 第18章, Cold Spring Harbor Laboratory)。在西方墨點法中，藉由SDS-PAGE分離樣本。將凝膠轉移至膜。將膜與經標記之抗體一起培育以偵測所需蛋白質。

細胞分型亦可用於HLA分型。代表性細胞分析為混合淋巴細胞培養(MLC)，其用於確定第II類HLA類型。細胞分析在偵測HLA差異方面比血清分型更靈敏。此係因為未由同種抗血清所識別之較小差異可能刺激T細胞。此分型係指定為Dw型。血清分型之DR4以細胞學方式定義為DR4 Dw4、Dw10、Dw13、Dw14、Dw15。

對進行HLA分型之各種方法的評述可見於Howell等人，(2009) J Clin Pathol 2010 63: 387-390中。用於HLA分型之套組可獲自例如 Biotest AG, Dreiech, German ; Qiagen GmbH, Germany ; One Lambda Inc., Canoga Park, CA ; Tepnel Corp., Stamford, CT ; Olerup, PA ; Luminex Corporation, Austin, TX ; Abbot Molecular, IL等。

上文所述之分析涉及以下步驟，諸如(但不限於)免疫墨點法、免疫擴散法、免疫電泳或免測沈澱法。在一些實施例中，使用自動分析儀(例如PCR機或自動定序機)來確定存在或不存在SE、HLA-DRB1*04對偶基因組及/或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因。

通常，在確定存在或不存在SE、HLA-DRB1*04對偶基因組及/或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因之後，醫師或遺傳顧問或患者或其他研究人員可獲知該結果。特定而言，該結果可制定成可向其他研究人員或醫師或遺傳顧問或患者傳達或傳輸的可傳輸資訊形式。該形式可不同且可為有形或無形的。關於所測試之個體存在或不存在SE、HLA-DRB1*04對偶基因組及/或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因的結果可具體化成描述性語句、圖式、照片、圖表、影像或任何其他可見形式。舉例而言，可使用PCR產物凝膠電泳之影像來闡明結果。展示個體之HLA-DRB1*04對偶基因組及/或HLA-DRB1*SE對偶基因組中存在變異體的圖式亦適用於指示測試結果。語句及可見形式可記錄於有形媒體上，諸如紙、電腦可讀媒體，諸如軟

碟、緊密光碟等，或記錄於無形媒體上，例如呈網際網路或內部網路上之電子郵件或網站形式的電子媒體。另外，關於所測試之個體存在或不存在SE、HLA-DRB1*04對偶基因組及/或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因的結果亦可記錄成聲音形式且經由任何適合媒體傳輸，例如類比或數位電纜線、光纜等，經由電話、傳真、無線行動電話、網際網路電話及其類似物。所有該等形式(有形及無形)將構成「可傳輸資訊形式」。因此，關於測試結果之資訊及資料可在世界上任何地方產生且傳輸至不同地方。舉例而言，當在海外進行基因型分型分析時，可產生關於測試結果之資訊及資料且制定成如上文所述之可傳輸形式。呈可傳輸形式之測試結果因此可輸入美國。因此，本發明亦涵蓋產生關於個體體內存在或不存在SE、HLA-DRB1*04對偶基因組及/或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因之可傳輸資訊形式的方法。此資訊形式適用於預測患有RA之患者對以IL-17拮抗劑治療之反應性。

本文揭示預測患有類風濕性關節炎(RA)之患者將對以IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))治療有反應之可能性的方法，其包含分析來自患者之生物樣本中HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在或不存在，其中存在該至少一個對偶基因指示該患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加，而不存在該至少一個對偶基因指

示該患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性降低。

本文揭示預測患有RA之患者將對以IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段,例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))治療有反應之可能性的方法,其包含:a)自該患者獲得生物樣本;及b)分析該生物樣本中HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在或不存在,其中存在該至少一個對偶基因指示該患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加,而不存在該至少一個對偶基因指示該患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性降低。

本文揭示預測患有RA之患者將對以IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段,例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))治療有反應之可能性的方法,其包含分析來自患者之生物樣本中共有抗原決定基(SE)的存在或不存在,其中存在SE指示該患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加,而不存在SE指示該患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性降低。

本文揭示預測患有RA之患者將對以IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段,例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))治療有反應之可能性的方法,其包含:a)自該患者獲得生物樣本;及b)分析該生物樣本中SE的存在或不

存在，其中存在SE指示該患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加，而不存在SE指示該患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性降低。

本文揭示確定患有RA之患者對以IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))治療之反應性的方法，其包含：a)對來自該患者之生物樣本進行分析以確定存在或不存在HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因；及b)若在樣本中偵測到存在該至少一個對偶基因，則將該患者指定為對以IL-17拮抗劑治療有反應。

本文揭示確定患有RA之患者對以IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))治療之反應性的方法，其包含：a)對來自該患者之生物樣本進行分析以確定存在或不存在SE；及b)若在樣本中偵測到存在至少一個對偶基因，則將該患者指定為對以IL-17拮抗劑治療有反應。

本文揭示預測患有RA之患者將對以IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))治療有反應之可能性的方法，其包含使用自動分析儀分析來自該患者之生物樣本中HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在或不存在，其中存在

該至少一個對偶基因指示該患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加，而不存在該至少一個對偶基因指示該患者將對以IL-17結合分子治療有反應之可能性降低。

本文揭示預測患有RA之患者將對以IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))治療有反應之可能性的方法，其包含使用自動分析儀分析來自該患者之生物樣本中SE的存在或不存在，其中存在SE指示該患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加，而不存在SE指示該患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性降低。

本文揭示產生用於預測患有RA之患者對以IL-17拮抗劑治療之反應性之可傳輸資訊形式的方法，其包含：a)分析來自患者之生物樣本中HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在或不存在；及b)將分析步驟之結果具體化成可傳輸資訊形式。

本文揭示產生用於預測患有RA之患者對以IL-17拮抗劑治療之反應性之可傳輸資訊形式的方法，其包含：a)分析來自患者之生物樣本中SE的存在或不存在；及b)將分析步驟之結果具體化成可傳輸資訊形式。

本文亦揭示選擇患者進行RA治療的活體外測試方法，其包含確定該患者存在或不存在HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因、存在或不存在HLA-DRB1*SE對偶基因組中之至少一個對偶基因或SE。在一些實施例

中，具有 SE，或 HLA-DRB1*04 對偶基因組中之對偶基因，或 HLA-DRB1*SE 對偶基因組中之對偶基因的患者對以下方案具有改良之治療反應：a) 投與該患者三劑約 10 mg/kg IL-17 拮抗劑，第一劑量在第 0 週期間傳遞，第二劑量在第 2 週期間傳遞，且第三劑量在第 4 週期間傳遞；及 b) 其後每月兩次、每月一次、每兩個月一次或每三個月一次投與該患者約 75 mg 至約 300 mg IL-17 拮抗劑，在第 8 週期間開始。

在上述方法之一些實施例中，生物樣本中存在 HLA-DRB1*04 對偶基因組中之兩個對偶基因指示患者將對以 IL-17 拮抗劑治療有反應之可能性進一步增加。在一些實施例中，生物樣本中存在 HLA-DRB1*SE 對偶基因組中之兩個對偶基因指示患者將對以 IL-17 拮抗劑治療有反應之可能性進一步增加。

在一些實施例中，藉由分析生物樣本中 HLA-DRB1*SE 對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在或不存在來偵測 SE 之存在或不存在。

在一些實施例中，至少一個對偶基因之存在或不存在係藉由分析生物樣本中至少一個對偶基因之基因組序列、至少一個對偶基因之產物或至少一個對偶基因之等效遺傳標記來偵測。

在一些實施例中，SE、HLA-DRB1*04 對偶基因組中之至少一個對偶基因或 HLA-DRB1*SE 對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在或不存在係藉由選自由以下組成之群

的技術來偵測：北方墨點分析、逆轉錄聚合酶鏈反應(RT-PCR)、RT-PCR ELISA、基於TaqMan之定量RT-PCR(基於探針之定量RT-PCR)、基於SYBR綠之定量RT-PCR、聚合酶鏈反應(PCR)、直接定序、序列特異性寡核苷酸(SSO)雜交、序列特異性引子(SSP)分型，及基於序列之分型(SBT)、南方墨點法、定量PCR(基於探針或基於SYBR綠)、免疫分析、免疫組織化學、ELISA、流動式細胞量測術、西方墨點法、HPLC及質譜術。

在一些實施例中，生物樣本選自由以下組成之群：滑液、血液、血清、血漿、尿、淚液、唾液、腦脊髓液、白血球樣本及組織樣本。

在一些實施例中，患者為高風險RA患者。

治療方法及IL-17拮抗劑之用途

所揭示之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)適用於治療、預防或改善RA(例如體征及症狀以及結構變化，防止進一步關節侵蝕，改善關節結構等)，尤其治療、預防或改善具有SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因之RA患者的RA。

IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)可活體外、離體使用，或併入醫藥組合物中且活體內投與個體(例如人類患者)以治

療、改善或預防例如具有 SE、HLA-DRB1*04 對偶基因組中之對偶基因或 HLA-DRB1*SE 對偶基因組中之對偶基因之 RA 患者的 RA。醫藥組合物經調配而與其預期投藥途徑相容(例如，口服組合物一般包括惰性稀釋劑或可食用載劑)。投藥途徑之其他非限制性實例包括非經腸(例如靜脈內)、皮內、皮下、經口(例如吸入)、經皮(局部)、經黏膜及直腸投藥。與各預期途徑相容之醫藥組合物在此項技術中為熟知的。

IL-17 拮抗劑，例如 IL-17 結合分子(例如 IL-17 抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或 IL-17 受體結合分子(例如 IL-17 抗體或其抗原結合片段)在與醫藥學上可接受之載劑組合時可以醫藥組合物形式使用。該組合物除 IL-17 拮抗劑之外亦可含有載劑、各種稀釋劑、填充劑、鹽、緩衝劑、穩定劑、增溶劑及此項技術中熟知之其他物質。載劑之特徵將視投藥途徑而定。本發明之醫藥組合物可呈脂質體形式，其中除其他醫藥學上可接受之載劑之外，IL-17 拮抗劑亦與兩性劑(諸如脂質)組合，該等兩性劑以聚集形式作為微胞、不溶性單層、液晶或薄片層存在於水性溶液中。適用於脂質體調配物之脂質包括(不限於)單酸甘油酯、二酸甘油酯、硫脂、溶血卵磷脂、磷脂、皂素、膽汁酸等。

用於所揭示之方法中之醫藥組合物亦可含有其他治療特定靶向病症之治療劑。舉例而言，醫藥組合物亦可包括消炎劑。在醫藥組合物中可包括該等其他因子及/或藥劑以

與IL-17結合分子產生協同效應，或將由IL-17拮抗劑所引起之副作用降至最低，該等IL-17拮抗劑為例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)。

當經口投與治療有效量之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)時，結合劑應呈錠劑、膠囊、散劑、溶液或醃劑之形式。當以錠劑形式投與時，本發明之醫藥組合物可另外含有固體載劑，諸如明膠或佐劑。當以液體形式投與時，可添加液體載劑，諸如水、石油、動物或植物來源之油(諸如花生油(當心花生過敏)、礦物油、大豆油或芝麻油)或合成油。液體形式之醫藥組合物可進一步含有諸如生理食鹽水溶液、右旋糖或其他醣溶液或二醇(諸如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇)的組分。

當藉由靜脈內、皮膚或皮下注射投與治療有效量之IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)時，IL-17拮抗劑應呈無熱原質之非經腸可接受之溶液形式。用於靜脈內、皮膚或皮下注射之醫藥組合物除IL-17拮抗劑之外亦可含有等張媒劑，諸如氯化鈉、林格氏試劑(Ringer's)、右旋糖、右旋糖與氯化鈉、乳酸林格氏試劑，或如此項技術中所知之其他媒

劑。

用於所揭示之方法中之醫藥組合物可以習知方式製造。在一個實施例中，醫藥組合物係以凍乾形式提供。為立即投藥，將其溶解於適合之水性載劑中，該水性載劑為例如無菌注射用水或無菌緩衝生理食鹽水。若認為需要配製體積較大之溶液以藉由輸注而非快速注射投與，則在調配時可有利地將人血清白蛋白或患者自身之肝素化血液併入至生理食鹽水中。存在過量之該等生理惰性蛋白質可防止抗體因吸附至用於輸注溶液之容器及管壁上而損失。若使用白蛋白，則適合濃度為生理食鹽水溶液之0.5重量%至4.5重量%。其他調配物包含液體或凍乾調配物。

抗體(例如針對IL-17之抗體)通常調配成即用於非經腸投與之水性形式或在臨投與前以適合稀釋劑復原之凍乾物。在所揭示之方法及用途的一些實施例中，IL-17拮抗劑，例如IL-17抗體，例如塞庫金單抗係調配成凍乾物。適合之凍乾調配物可以小液體體積(例如2 ml或2 ml以下)復原以允許皮下投與，且可提供抗體聚集物含量較低之溶液。現廣泛使用抗體作為藥物之活性成分，包括產品HERCEPTIN™(曲妥珠單抗(trastuzumab))、RITUXAN™(利妥昔單抗(rituximab))、SYNAGIS™(帕利珠單抗(palivizumab))等。將抗體純化至醫藥級之技術在此項技術中為熟知的。

適當劑量當然應視例如欲使用之特定IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗

原結合片段)、宿主、投藥方式以及所治療病況之性質及嚴重度，且視患者進行之先前治療之性質而變化。最終，主治健康照護提供者將決定治療各個別患者之IL-17拮抗劑之量。在一些實施例中，主治健康照護提供者可投與低劑量之IL-17拮抗劑且觀察患者反應。在其他實施例中，投與患者之IL-17拮抗劑之初始劑量較高，且接著向下滴定直至復發體征出現為止。可投與較大劑量之IL-17拮抗劑直至患者獲得最佳治療作用為止，且劑量一般不進一步增加。

IL-17結合分子宜非經腸、靜脈內例如投與至肘前或其他周邊靜脈中、肌肉內或皮下投與。使用本發明醫藥組合物之靜脈內(i.v.)療法之持續時間將視所治療疾病之嚴重度以及各個別患者之病況及個人反應而變化。亦涵蓋使用本發明醫藥組合物之皮下(s.c.)療法。健康照護提供者將決定使用本發明醫藥組合物之i.v.或s.c.療法之適當持續時間及療法之投藥時程。

用於治療具有SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因之RA患者的較佳給藥及治療方案提供於表3中：

<p>靜脈內引入(3×10 mg/kg，每隔一週一次)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 首次給藥=在第0週期間 • 第二次給藥=在第2週期間 • 第三次給藥=在第4週期間 	<p>皮下維持方案(75 mg、150 mg、300 mg)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 首次每月一次給藥=在第8週期間 • 其後每月(約4週)一次
<p>靜脈內引入(3×10 mg/kg，每三週一次)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 首次給藥=在第0週期間 • 第二次給藥=在第3週期間 • 第三次給藥=在第6週期間 	<p>皮下維持方案(75 mg、150 mg、300 mg)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 首次每月一次給藥=在第10週期間 • 其後每月(約4週)一次

靜脈內引入(3×10 mg/kg, 每月一次) <ul style="list-style-type: none"> • 首次給藥=在第0週期間 • 第二次給藥=在第4週期間 • 第三次給藥=在第8週期間 	皮下維持方案(75 mg、150 mg、300 mg) <ul style="list-style-type: none"> • 首次每月一次給藥=在第12週期間 • 其後每月(約4週)一次
靜脈內引入(2×10 mg/kg, 每隔一週一次) <ul style="list-style-type: none"> • 首次給藥=在第0週期間 • 第二次給藥=在第2週期間 	皮下維持方案(75 mg、150 mg、300 mg) <ul style="list-style-type: none"> • 首次每月一次給藥=在第6週期間 • 其後每月(約4週)一次
靜脈內引入(2×10 mg/kg, 每三週一次) <ul style="list-style-type: none"> • 首次給藥=在第0週期間 • 第二次給藥=在第3週期間 	皮下維持方案(75 mg、150 mg、300 mg) <ul style="list-style-type: none"> • 首次每月一次給藥=在第7週期間 • 其後每月(約4週)一次
靜脈內引入(2×10 mg/kg, 每月一次) <ul style="list-style-type: none"> • 首次給藥=在第0週期間 • 第二次給藥=在第4週期間 	皮下維持方案(75 mg、150 mg、300 mg) <ul style="list-style-type: none"> • 首次每月一次給藥=在第8週期間 • 其後每月(約4週)一次
S.C.誘導(4×10 mg/kg, 每週一次) <ul style="list-style-type: none"> • 首次每週一次給藥=在第0週期間 • 第二次每週一次給藥=在第1週期間 • 第三次每週一次給藥=在第2週期間 • 第四次每週一次給藥=在第3週期間 	皮下維持方案(75 mg、150 mg、300 mg) <ul style="list-style-type: none"> • 首次每月一次給藥=在第7週期間 • 其後每月(約4週)一次
S.C.誘導(10 mg/kg, 每日一次) <ul style="list-style-type: none"> • 第1至7次給藥=第1至7天 	皮下維持方案(75 mg、150 mg、300 mg) <ul style="list-style-type: none"> • 首次每月一次給藥=在第4週或第5週期間 • 其後每月(約4週)一次
S.C.誘導(5×10 mg/kg, 每週一次) <ul style="list-style-type: none"> • 首次每週一次給藥=在第0週期間 • 第二次每週一次給藥=在第1週期間 • 第三次每週一次給藥=在第2週期間 • 第四次每週一次給藥=在第3週期間 • 第五次每週一次給藥=在第4週期間 	皮下維持方案(75 mg、150 mg、300 mg) <ul style="list-style-type: none"> • 首次每月一次給藥=在第8週期間 • 其後每月(約4週)一次

表3：用於治療RA患者之較佳給藥方案

給藥時程一般自活性化合物(例如塞庫金單抗)首次給藥當天(亦稱為「基線」)起量測。然而，不同健康照護提供者使用不同命名規則，如下表4所示。

週	0/1	1/2	2/3	3/4	4/5	5/6	6/7	7/8	8/9	等
第1天	0/1	7/8	14/15	21/22	28/29	35/36	42/43	49/50	56/57	等

表4-給藥方案之常見命名規則。粗體項目指本文所用之命名規則。

為一致，如本文所用，首次給藥當週將稱為第0週，而

首次給藥當天將稱為第1天。因此，舉例而言，在誘導方案期間每週一次投與之四個起始劑量之塞庫金單抗應在第0週期間(例如在大約第1天)、在第1週期間(例如在大約第8天)、在第2週期間(例如在大約第15天)及在第3週期間(例如在大約第22天)提供。應瞭解，不需要在準確時間點提供劑量，例如預定在第29天提供之劑量可例如在第24天至第34天提供。

應瞭解，對於某些患者，例如對以IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)治療顯示反應不足之患者，可能需要增加劑量(例如在誘導及/或維持期期間)。因此，塞庫金單抗之皮下劑量可能大於約75 mg至約300 mg(皮下)，例如約80 mg、約100 mg、約125 mg、約175 mg、約200 mg、約250 mg、約350 mg、約400 mg等；同樣，靜脈內劑量可能大於約10 mg/kg，例如約11 mg/kg、12 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg等。亦應瞭解，對於某些患者，例如對以IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療顯示不良事件或不良反應的患者，亦可能需要降低劑量(例如在誘導及/或維持期期間)。因此，塞庫金單抗之劑量可能小於約75 mg至約300 mg(皮下)，例如約25 mg、約50 mg、約80 mg、約100 mg、約125 mg、約175 mg、約200 mg、250 mg等；同樣，靜脈內劑量可能小於約10 mg/kg，例如約9 mg/kg、8 mg/kg、5 mg/kg、4 mg/kg、3 mg/kg、2

mg/kg、1 mg/kg等。

本文揭示治療類風濕性關節炎(RA)之方法，其包含：a)自RA患者獲得生物樣本；及b)分析該生物樣本中HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在或不存在；及c)若該生物樣本中存在至少一個對偶基因，則投與該RA患者治療有效量之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)。

本文揭示治療RA之方法，其包含：a)分析來自RA患者之生物樣本中HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在或不存在；及b)若該生物樣本中存在至少一個對偶基因，則投與該RA患者治療有效量之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)。

本文揭示選擇性治療患有RA之患者的方法，其包含：a)確定來自該患者之生物樣本存在或不存在HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因；及b)若該生物樣本中存在至少一個對偶基因，則投與該RA患者治療有效量之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)。

本文揭示治療RA患者之方法，其包含：a)接收關於自該患者獲得之生物樣本中存在或不存在HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因的資料；及b)若該所接收資料指示該患者具有至少一個對偶基因，則投與該患者IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)。

本文揭示治療RA之方法，其包含：a)自RA患者獲得生物樣本；及b)分析該生物樣本中共有抗原決定基(SE)之存在或不存在；及c)若該生物樣本中存在SE，則投與該RA

患者治療有效量之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)。

本文揭示治療RA之方法，其包含：a)分析來自RA患者之生物樣本中SE的存在或不存在；及b)若該生物樣本中存在SE，則投與該RA患者治療有效量之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)。

本文揭示選擇性治療患有RA之患者的方法，其包含：a)確定來自該患者之生物樣本中SE的存在或不存在；及b)若該生物樣本中存在SE，則投與該RA患者治療有效量之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)。

本文揭示治療RA患者之方法，其包含：a)接收關於自該患者獲得之生物樣本中存在或不存在SE的資料；及b)若該所接收資料指示該患者具有至少一個對偶基因，則投與該患者IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)。

本文揭示治療RA之方法，其包含：a)選擇RA患者進行治療，此係基於該RA患者具有HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因；及b)投與該RA患者治療有效量之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)。

本文揭示治療RA之方法，其包含投與RA患者IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)，該RA患者對該IL-17拮抗劑有反應之可能性增加，其中該可能性增加係基於該患者具有HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因來確定。

本文揭示治療RA之方法，其包含投與RA患者IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)，該RA患者對該IL-17拮抗劑有反應

之可能性增加，其中該可能性增加係藉由本文中之預測方法來識別。

本文揭示治療RA之方法，其包含投與RA患者治療有效量之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)，限制條件為該RA患者具有HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因。

本文揭示治療RA之方法，其包含：a)選擇RA患者進行治療，此係基於該RA患者具有SE；及b)投與該RA患者治療有效量之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)。

本文揭示治療RA之方法，其包含投與RA患者IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)，該RA患者對該IL-17拮抗劑有反應之可能性增加，其中該可能性增加係基於該患者具有SE來確定。

本文揭示治療RA之方法，其包含投與RA患者IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)，該RA患者對該IL-17拮抗劑有反應之可能性增加，其中該可能性增加係藉由本文所揭示之任何方法來識別。

本文揭示治療RA之方法，其包含投與RA患者治療有效量之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)，限制條件為該RA患者具有SE。

在一些實施例中，投藥步驟包含靜脈內投與該患者三劑約10 mg/kg之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)，該等劑量各自每隔一週一次投與。在一些實施例中，投藥步驟包含每月兩次、每月一次、每兩個月一次或每三個月一次皮下投

與該患者約 75 mg 至約 300 mg 之 IL-17 拮抗劑。

本文亦揭示用於治療 RA 之 IL-17 拮抗劑 (例如塞庫金單抗)，其特徵在於：a) 自 RA 患者獲得生物樣本；b) 分析該生物樣本中 HLA-DRB1*04 對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在或不存在；及 c) 若該生物樣本中存在至少一個對偶基因，則投與該 RA 患者治療有效量之 IL-17 拮抗劑。

本文揭示用於治療 RA 之 IL-17 拮抗劑 (例如塞庫金單抗)，其特徵在於：a) 分析來自 RA 患者之生物樣本中 HLA-DRB1*04 對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在或不存在；及 b) 若該生物樣本中存在至少一個對偶基因，則投與該 RA 患者治療有效量之 IL-17 拮抗劑。

本文揭示用於治療 RA 之 IL-17 拮抗劑 (例如塞庫金單抗)，其特徵在於：a) 自 RA 患者獲得生物樣本；b) 分析該生物樣本中 SE 之存在或不存在；及 c) 若該生物樣本中存在至少一個對偶基因，則投與該 RA 患者治療有效量之 IL-17 拮抗劑。

本文揭示用於治療 RA 之 IL-17 拮抗劑 (例如塞庫金單抗)，其特徵在於：a) 分析來自 RA 患者之生物樣本中 SE 的存在或不存在；及 b) 若該生物樣本中存在至少一個對偶基因，則投與該 RA 患者治療有效量之 IL-17 拮抗劑。

本文揭示用於治療 RA 之 IL-17 拮抗劑 (例如塞庫金單抗)，其特徵在於：a) 選擇 RA 患者進行治療，此係基於該 RA 患者具有 HLA-DRB1*04 對偶基因組中之至少一個對偶基因；及 b) 投與該 RA 患者治療有效量之 IL-17 結合分子。

本文揭示用於治療患有RA之患者的IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)，其特徵在於該IL-17拮抗劑欲投與具有HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因的患者。

本文揭示用於治療患有RA之患者的IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)，其特徵在於該IL-17拮抗劑欲投與基於具有HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因而經選擇進行治療之患者。

本文揭示用於治療RA之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)，其特徵在於：a)選擇RA患者進行治療，此係基於該RA患者具有SE；及b)投與該RA患者治療有效量之IL-17拮抗劑。

本文揭示用於治療患有RA之患者的IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)，其特徵在於該IL-17拮抗劑欲投與具有SE之患者。

本文揭示用於治療患有RA之患者的IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)，其特徵在於該IL-17拮抗劑欲投與基於具有SE而經選擇進行治療之患者。

在一些實施例中，欲靜脈內投與有需要之患者三劑約10 mg/kg之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)，三個劑量各自每隔一週一次傳遞。在一些實施例中，欲每月兩次、每月一次、每兩個月一次或每三個月一次皮下投與患者約75 mg至約300 mg劑量之IL-17拮抗劑。

本文亦揭示IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)之用途，其用於製造用以治療患有RA之患者的藥物，其中該RA患者具

有 HLA-DRB1*04 對偶基因組中之至少一個對偶基因。

本文揭示 IL-17 拮抗劑(例如塞庫金單抗)之用途，其用於製造用以治療患有 RA 之患者的藥物，其中該 RA 患者基於具有 HLA-DRB1*04 對偶基因組中之至少一個對偶基因而經選擇進行治療。

本文揭示 IL-17 拮抗劑(例如塞庫金單抗)之用途，其用於製造用以治療患有 RA 之患者的藥物，其中該 RA 患者具有 SE。

本文揭示 IL-17 拮抗劑(例如塞庫金單抗)之用途，其用於製造用以治療患有 RA 之患者的藥物，其中該 RA 患者基於具有 SE 而經選擇進行治療。

本文揭示 IL-17 拮抗劑之用途，其用於製備用以治療 RA 之藥物，限制條件為該患者基於具有 SE、HLA-DRB1*04 對偶基因組中之對偶基因或 HLA-DRB1*SE 對偶基因組中之對偶基因而經選擇進行治療。

本文揭示 IL-17 拮抗劑之用途，其用於製造用以治療患者之 RA 的藥物，該患者特徵在於具有 SE、HLA-DRB1*04 對偶基因組中之對偶基因或 HLA-DRB1*SE 對偶基因組中之對偶基因，其中該藥物經調配以包含容器，各容器具有足夠量之 IL-17 拮抗劑以使得每單位劑量傳遞至少約 75 mg 至約 150 mg IL-17 拮抗劑。

本文揭示 IL-17 拮抗劑之用途，其用於製造用以治療患者之 RA 的藥物，該患者特徵在於具有 SE、HLA-DRB1*04 對偶基因組中之對偶基因或 HLA-DRB1*SE 對偶基因組中

之對偶基因，其中該藥物經調配以包含容器，各容器具有足夠量之IL-17拮抗劑以使得每單位劑量傳遞至少約每公斤患者體重10 mg IL-17拮抗劑。

本文揭示IL-17拮抗劑之用途，其用於製造用以治療患者之RA的藥物，該患者特徵在於具有SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因，其中藥物係以一定劑量調配以使得每單位劑量靜脈內傳遞約每公斤患者體重10 mg IL-17拮抗劑。

本文揭示IL-17拮抗劑之用途，其用於製造用以治療患者之RA的藥物，該患者特徵在於具有SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因，其中該藥物係以一定劑量調配以使得每單位劑量皮下傳遞約75 mg至約150 mg IL-17拮抗劑。

如本文所用之短語「容器具有足夠量之IL-17拮抗劑以允許傳遞[指定劑量]」用於意謂既定容器(例如小瓶、筆式注射器、注射器)當中安置有可用於提供所需劑量之體積的IL-17拮抗劑(例如作為醫藥組合物之一部分)。舉例而言，若所需劑量為75 mg，則臨床醫師可使用含有濃度為37.5 mg/ml之IL-17抗體調配物的容器中之2 ml調配物、含有濃度為75 mg/ml之IL-17抗體調配物之容器中之1 ml調配物、含有濃度為150 mg/ml之IL-17抗體調配物之容器中之0.5 ml調配物等。在各該狀況下，此等容器具有足夠量之IL-17拮抗劑以允許傳遞所需75 mg劑量。

如本文所用之短語「以一定劑量調配以允許[投藥途徑]

傳遞[指定劑量]」用於意謂既定醫藥組合物可用於經由指定投藥途徑(例如皮下或靜脈內)提供所需劑量之IL-17拮抗劑，例如IL-17抗體，例如塞庫金單抗。舉例而言，若所需皮下劑量為75 mg，則臨床醫師可使用濃度為37.5 mg/ml之2 ml IL-17抗體調配物、濃度為75 mg/ml之1 ml IL-17抗體調配物、濃度為150 mg/ml之0.5 ml IL-17抗體調配物等。在各該狀況下，此等IL-17抗體調配物之濃度足夠高以允許皮下傳遞IL-17抗體。皮下傳遞通常需要傳遞約2 ml以下之體積，較佳傳遞約1 ml或1 ml以下之體積。

在一些實施例中，藉由分析生物樣本中HLA-DRB1*SE對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在或不存在來偵測SE之存在或不存在。

在一些實施例中，至少一個對偶基因之存在或不存在係藉由分析生物樣本中至少一個對偶基因之基因組序列、至少一個對偶基因之產物或至少一個對偶基因之等效遺傳標記來偵測。

在一些實施例中，SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在或不存在係藉由選自由以下組成之群的技術來偵測：北方墨點分析、逆轉錄聚合酶鏈反應(RT-PCR)、RT-PCR ELISA、基於TaqMan之定量RT-PCR(基於探針之定量RT-PCR)、基於SYBR綠之定量RT-PCR、聚合酶鏈反應(PCR)、直接定序、序列特異性寡核苷酸(SSO)雜交、序列特異性引子(SSP)分型，及基於序列之分型

(SBT)、南方墨點法、定量PCR(基於探針或基於SYBR綠)、免疫分析、免疫組織化學、ELISA、流動式細胞量測術、西方墨點法、HPLC及質譜術。

在一些實施例中，生物樣本選自由以下組成之群：滑液、血液、血清、血漿、尿、淚液、唾液、腦脊髓液、白血球樣本及組織樣本。

在一些實施例中，患者為高風險RA患者。

治療RA之組合療法

在實行本發明治療方法或用途中，投與患者(例如哺乳動物(例如人類))治療有效量之IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))。IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)可根據本發明方法單獨投與或與其他用於治療具有SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因之RA患者的藥劑及療法組合投與，例如與以下組合投與：至少一種抗風濕劑，諸如免疫抑制劑劑、疾病修飾抗風濕藥(DMARD)、疼痛控制藥物、類固醇、非類固醇消炎藥(NSAID)、細胞激素拮抗劑、骨質同化劑、骨質抗吸收劑，及其組合(例如雙重及三重療法)。當與一或多種其他藥劑共同投與時，IL-17拮抗劑可與其他藥劑同時投與或依序投與。若依序投與，則主治醫師將決定投與IL-17拮抗劑以及其他藥劑之適當次序。

適用於與塞庫金單抗組合用於治療RA患者之非類固醇

消炎藥及疼痛控制劑包括丙酸衍生物、乙酸衍生物、烯醇酸衍生物、滅酸衍生物、Cox抑制劑，例如盧米羅可(lumiracoxib)、布洛芬(ibuprophen)、非諾洛芬(fenoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、奧沙普嗪(oxaprozin)、吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、依託度酸(etodolac)、酮咯酸(ketorolac)、萘丁美酮(nabumetone)、阿司匹靈(aspirin)、萘普生(naproxen)、伐地考昔(valdecoxib)、依託考昔(etoricoxib)、MK0966；羅非考昔(rofecoxib)、乙醯胺苯酚(acetaminophen)、賽利克西(Celecoxib)、雙氯芬酸(Diclofenac)、曲馬多(tramadol)、吡羅昔康(piroxicam)、美儂西康(meloxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、屈噁昔康(droxicam)、氟諾昔康(lornoxicam)、伊索昔康(isoxicam)、甲滅酸(mefanamic acid)、甲氟滅酸(meclofenamic acid)、氟滅酸(flufenamic acid)、托芬那酸(tolfenamic)、伐地考昔、帕瑞考昔(parecoxib)、依託度酸、吲哚美辛、阿司匹靈、布洛芬、非羅考昔(firocoxib)。適用於與IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)組合用於治療具有SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因之RA患者的DMARD包括甲胺喋呤(MTX)、抗瘧藥(例如羥化氯喹及氯喹)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、來氟米特(Leflunomide)、硫唑嘌呤(azathioprine)、環孢素(cyclosporin)、金鹽、二甲胺四環素(minocycline)、環磷

醯胺(cyclophosphamide)、D-青黴胺(D-penicillamine)、二甲胺四環素、金諾芬(auranofin)、他克莫司(tacrolimus)、硫代苯酸金鈉(myocrisin)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)。適用於與IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)組合用於治療具有SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因之RA患者的類固醇(例如糖皮質激素)包括潑尼松龍(Prednisolone)、潑尼松(Prednisone)、地塞米松(dexamethasone)、皮質醇(cortisol)、皮質酮(cortisone)、氫化可的松(hydrocortisone)、甲潑尼松龍(methylprednisolone)、倍他米松(betamethasone)、曲安西龍(triamcinolone)、倍氯米松(beclometasone)、氟氫可的松(fludrocortisone)、去氧皮質固酮、醛固酮(aldosterone)。

適用於與IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)組合用於治療具有SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因之RA患者的生物劑為阿達木單抗(ADALIMUMAB)(Humira®)、依那西普(ETANERCEPT)(Enbrel®)、英利昔單抗(INFLIXIMAB)(Remicade®; TA-650)、塞妥珠單抗(CERTOLIZUMAB PEGOL)(Cimzia®; CDP870)、戈利木單抗(golimumab)(Simponi®; CNTO148)、人類重組阿那白滯素(ANAKINRA)(Kineret®)、利妥昔單抗(Rituxan®; MabThera®)、阿巴西普(ABATACEPT)(Orencia®)、托珠單抗(TOCILIZUMAB)(RoActemra/Actemra®)、整合素拮抗劑(TYSABRI®(那他

珠單抗(natalizumab)))、IL-1拮抗劑(ACZ885(伊拉瑞斯(Ilaris))、人類重組阿那白滯素(Kineret®)、CD4拮抗劑、其他IL-17拮抗劑(LY2439821、RG4934、AMG827、SCH900117、R05310074、MEDI-571、CAT-2200)、IL-23拮抗劑、IL-20拮抗劑、IL-6拮抗劑、TNF α 拮抗劑(例如TNF α 拮抗劑或TNF α 受體拮抗劑，例如培那西普(pegsunercept)等)、BLyS拮抗劑(例如阿塞西普(Atacicept)、Benlysta®/LymphoStat-B®(貝利單抗(belimumab)))、P38抑制劑、CD20拮抗劑(奧克麗珠單抗(Ocrelizumab)、奧法木單抗(Ofatumumab)(Arzerra®)、干擾素 γ 拮抗劑(芳妥珠單抗(Fontolizumab))。

其他適用於與IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)組合用於治療具有SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因之RA患者的藥劑包括SB-681323、Rob 803、AZD5672、AD 452、SMP 114、HZZ-501、CP-195,543、強力黴素(Doxycycline)、萬古黴素(vancomycin)、CRx-102、AMG108、吡格列酮(pioglitazone)、SBI-087、SCIO-469、Cura-100、奧克星(Oncoxin)+維素德(Viusid)、TwHF、PF-04171327、AZD5672、補骨脂素(Methoxsalen)、ARRY-438162、維生素D-麥角鈣化醇(ergocalciferol)、米那普侖(Milnacipran)、太平洋紫杉醇(Paclitaxel)、GW406381、羅格列酮(rosiglitazone)、SC12267(4SC-101); LY2439821、BTT-1023、ERB-041、ERB-041、KB003、CF101、

ADL5859、MP-435、ILV-094、GSK706769、GW856553、ASK8007、MOR103、HE3286、CP-690,550(塔斯替尼(tasocitinib))、REGN88(SAR153191)、TRU-015、BMS-582949、SBI-087、LY2127399、E-551S-551、H-551、GSK3152314A、RWJ-445380、他克莫司(Prograf®)、RAD001、雷帕嗚(rapamune)、雷帕黴素(rapamycin)、氟馬替尼(fostamatinib)、芬太尼(Fentanyl)、XOMA 052、CNTO 136、JNJ 38518168、伊馬替尼(Imatinib)、ATN-103、ISIS 104838、葉酸、葉酸鹽、TNF α 細胞因子(kinoid)、MM-093、第II型膠原蛋白、VX-509、AMG 82770、馬賽替尼(masitinib)(AB1010)、LY2127399、環孢素(cyclosporine)、SB-681323、MK0663、NNC 0151-0000-0000、ATN-103、CCX 354-C、CAM3001、LX3305、西曲瑞克(Cetrorelix)、MDX-1342、TMI-005、MK0873、CDP870、曲尼司特(Tranilast)、CF101、黴酚酸(mycophenolic acid)(及其酯)、VX-702、GLPG0259、SB-681323、BG9924、ART621、LX3305、T-614、氟馬替尼二鈉(R935788)、CCI-779、ARRY-371797、CDP6038、AMG719、BMS-582949、GW856553、羅格列酮、CH-4051、CE-224,535、GSK1827771、GW274150、BG9924、PLX3397、TAK-783、INCB028050、LY2127399、LY3009104、R788、薑黃素(Curcumin)(Longvida™)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、PRO283698、AMG 714、MTRX1011A、馬拉維若(Maraviroc)、MEDI-522、

MK0663、STA 5326 甲磺酸鹽、CE-224,535、AMG108、BG00012、雷米普利 (ramipril)、VX-702、CRx-102、LY2189102、SBI-087、SB-681323、CDP870、米那普倫、PD 0360324、PH-797804、AK106-001616、PG-760564、PLA-695、MK0812、ALD518、考斯普酮 (Cobiprostone)、促生長激素 (somatropin)、tgAAC94 基因療法載體、MK0359、GW856553、艾美拉唑 (esomeprazole)、依維莫司 (everolimus)、曲妥珠單抗、骨質同化劑及骨質抗吸收劑 (例如 PTH、雙膦酸鹽 (例如 唑來膦酸 (zoledronic acid))、JAK1 及 JAK2 抑制劑、全 JAK 抑制劑，例如 四環吡啶酮 6(P6)、325、PF-956980、骨硬化素拮抗劑 (例如 BPS804))、狄諾塞麥單抗 (denosumab)、IL-6 拮抗劑、CD20 拮抗劑、CTLA4 拮抗劑、IL-8 拮抗劑、IL-21 拮抗劑、IL-22 拮抗劑、整合素拮抗劑 (Tysarabri® (那他珠單抗 (natalizumab)))、骨硬化素拮抗劑、VGEF 拮抗劑、CXCL 拮抗劑、MMP 拮抗劑、防禦素 (defensin) 拮抗劑、IL-1 拮抗劑 (包括 IL-1 β 拮抗劑) 及 IL-23 拮抗劑 (例如 受體誘餌、拮抗性抗體等)。

熟練技術人員將能辨別與塞庫金單抗共同傳遞之上述藥劑的適當劑量。

套組及探針

本發明亦涵蓋用於偵測來自患者之生物樣本 (測試樣本) 中之 SE、HLA-DRB1*04 對偶基因組中之對偶基因，或 HLA-DRB1*SE 對偶基因組中之對偶基因的套組。該等套

組可用於預測患有RA之患者是否有可能對以IL-17拮抗劑，例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段)治療有反應(或有較高反應)。舉例而言，該套組可包含能夠偵測生物樣本中之SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因、該等對偶基因之產物及/或該等對偶基因之等效遺傳標記的探針(例如寡核苷酸、抗體、經標記化合物或其他試劑)。

探針可為與HLA對偶基因遺傳標記內之特定區域特異性雜交之寡核苷酸或結合之寡核苷酸；PCR引子，其連同另一引子一起擴增該HLA對偶基因遺傳標記內之特定區域；識別HLA對偶基因遺傳標記及/或該HLA對偶基因遺傳標記之多肽產物的抗體等。視情況，該套組可含有靶向內部控制對偶基因之探針，該內部控制對偶基因可為一般群體中存在之任何對偶基因。對內部控制對偶基因之偵測係經設計以確保套組之效能。所揭示之套組亦可包含例如緩衝劑、防腐劑或蛋白質穩定劑。套組亦可包含為偵測可偵測因子(例如酶或受質)所需的組分。套組亦可含有可經分析且與所含測試樣本相比較之對照樣本或一系列對照樣本。套組之各組分通常裝入個別容器內，且所有各容器皆連同其使用說明書一起處於單個封裝內。

該等套組亦可包含IL-17拮抗劑(例如IL-17結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段，例如塞庫金單抗)或IL-17

受體結合分子(例如IL-17抗體或其抗原結合片段))(例如呈液體或凍乾形式)或包含IL-17拮抗劑(上述)之醫藥組合物。另外，該等套組可包含用於投與IL-17拮抗劑之構件(例如注射器或預裝藥品之筆式注射器)及使用說明書。此等套組可含有例如與所裝入之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)組合傳遞之用於治療RA之其他治療劑(上述)。

本文揭示用於預測患有類風濕性關節炎(RA)之患者將對以IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療有反應之可能性的套組，其包含：a)至少一種能夠偵測HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因之存在的探針；及b)關於使用該探針分析來自該RA患者之生物樣本中至少一個對偶基因之存在的說明書，其中存在該至少一個對偶基因指示該患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加，而不存在該至少一個對偶基因指示該患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性降低。

本文揭示用於治療患有RA之患者的套組，其包含：a)治療有效量之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)；b)至少一種能夠偵測HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因之存在的探針；c)關於使用該探針分析來自該患者之生物樣本中至少一個對偶基因之存在的說明書；d)關於若來自該患者之生物樣本中存在至少一個對偶基因則投與該患者IL-17拮抗劑之說明書；e)視情況選用之用於投與患者IL-17結合分子之構件；及f)視情況選用之治療有效量之至少一種選自由以下組成之群的抗風濕劑：免疫抑制劑、疾病

修飾抗風濕藥(DMARD)、疼痛控制藥物、類固醇、非類固醇消炎藥(NSAID)、細胞激素拮抗劑、骨質同化劑、骨質抗吸收劑及其組合。

本文揭示用於預測患有RA之患者將對以IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療有反應之可能性的套組，其包含：a)至少一種能夠偵測共有抗原決定基(SE)之存在的探針；及b)關於使用該探針分析來自該RA患者之生物樣本中SE之存在或不存在的說明書，其中存在SE指示該患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加，而不存在SE指示該患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性降低。

本文揭示用於治療患有RA之患者的套組，其包含：a)治療有效量之IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)；b)至少一種能夠偵測SE之存在的探針；c)關於使用該探針分析來自該患者之生物樣本中SE之存在或不存在的說明書；d)關於若來自該患者之生物樣本中存在SE則投與該患者IL-17拮抗劑之說明書；e)視情況選用之用於投與患者IL-17拮抗劑之構件；及f)視情況選用之治療有效量之至少一種選自由以下組成之群的抗風濕劑：免疫抑制劑、疾病修飾抗風濕藥(DMARD)、疼痛控制藥物、類固醇、非類固醇消炎藥(NSAID)、細胞激素拮抗劑、骨質同化劑、骨質抗吸收劑及其組合。

本文揭示包含至少一種能夠偵測HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因之探針的套組之用途，其用於預測患有RA之患者將對以IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)

治療有反應之可能性。

本文揭示包含至少一種能夠偵測SE之探針的套組之用途，其用於預測患有RA之患者將對以IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療有反應之可能性。

本文揭示至少一種能夠偵測來自患有RA之患者之生物樣本中HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因之存在之探針的用途，其用於預測該患者將對以IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療有反應之可能性，其中存在該至少一個對偶基因指示該患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加，而不存在該至少一個對偶基因指示該患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性降低。

本文揭示至少一種能夠偵測來自患有RA之患者之生物樣本中SE之存在之探針的用途，其用於預測該患者將對以IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療有反應之可能性，其中存在該至少一個對偶基因指示該患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加，而不存在該至少一個對偶基因指示該患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性降低。

本文揭示包含以下之套組：a)包含IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)之用於治療患者之類風濕性關節炎(RA)的醫藥組合物；及b)描述如何投與患者該醫藥組合物之說明書，其中該患者特徵在於具有SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因，或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因。

在一些實施例中，探針能夠偵測HLA-DRB1*SE對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在。

在一些實施例中，探針為與編碼至少一個對偶基因之核酸區域特異性雜交之寡核苷酸、偵測至少一個對偶基因之多肽產物的抗體，或與編碼至少一個對偶基因之等效遺傳標記之核酸區域特異性雜交的寡核苷酸。

在一些實施例中，藉由分析生物樣本中HLA-DRB1*SE對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在來偵測SE之存在。

在一些實施例中，生物樣本中存在HLA-DRB1*SE對偶基因組中之兩個對偶基因指示患者將對以IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療有反應之可能性進一步增加。

在一些實施例中，生物樣本中存在HLA-DRB1*04對偶基因組中之兩個對偶基因指示患者將對以IL-17拮抗劑(例如塞庫金單抗)治療有反應之可能性進一步增加。

在一些實施例中，至少一個對偶基因之存在或不存在係藉由分析生物樣本中至少一個對偶基因之基因組序列、至少一個對偶基因之產物或至少一個對偶基因之等效遺傳標記來偵測。

在一些實施例中，生物樣本選自由以下組成之群：滑液、血液、血清、血漿、尿、淚液、唾液、腦脊髓液、白血球樣本及組織樣本。

在一些實施例中，患者為高風險RA患者。

概要

在所揭示之方法、用途、醫藥組合物、套組、分析及治療方案之較佳實施例中，IL-17拮抗劑選自由以下組成之群：a)IL-17結合分子或IL-17受體結合分子；b)塞庫金單抗；c)結合至IL-17中包含以下之抗原決定基的IL-17抗體：Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129；d)結合至IL-17中包含以下之抗原決定基的IL-17抗體：Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80；e)結合至具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17均二聚體之抗原決定基的IL-17抗體，該抗原決定基在一條鏈上包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129且在另一條鏈上包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80；f)結合至具有兩條成熟IL-17蛋白質鏈之IL-17均二聚體之抗原決定基的IL-17抗體，該抗原決定基在一條鏈上包含Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129且在另一條鏈上包含Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80，其中該IL-17結合分子之 K_D 為約100 pM至200 pM，且其中該IL-17結合分子之活體內半衰期為約4週；及g)包含選自由以下組成之群之抗體的IL-17抗體：i)包含如SEQ ID NO:8所示之胺基酸序列的免疫球蛋白重鏈可變域(V_H)；ii)包含如SEQ ID NO:10所示之胺基酸序列的免疫球蛋白輕鏈可變域(V_L)；iii)包含如SEQ ID NO:8所示之胺基酸序列的免疫球蛋白 V_H 域及包含如SEQ ID NO:10所示之胺基酸序列的

免疫球蛋白 V_L域；iv)包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白 V_H域：SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3；v)包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白 V_L域：SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6；vi)包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白 V_H域：SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13；vii)包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白 V_H域：SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3，以及包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白 V_L域：SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6；以及viii)包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白 V_H域：SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13，以及包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白 V_L域：SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6。

在上述方法、治療方案、用途及醫藥組合物中，更佳實施例使用IL-17結合分子，甚至更佳的實施例使用針對IL-17之人類抗體，且最佳實施例使用塞庫金單抗。

本文提及之所有專利、公開專利申請案、公開案、參考資料及其他材料以全文引用方式併入本文中。本發明之一或多個實施例之細節在以上隨附描述中加以闡述。儘管在本發明之實施或測試中可使用類似或等效於本文所述的任何方法及物質，但現在描述較佳方法及物質。本發明之其他特徵、目的及優勢將根據描述內容及申請專利範圍而顯而易知。在說明書及隨附申請專利範圍中，除非上下文另外明確規定，否則單數形式包括複數個指示物。除非另外

定義，否則本文所用之所有技術及科學術語的意義與熟習本發明所屬技術之一般技術者通常所瞭解之意義相同。本說明書中所引用之所有專利及公開案係以引用方式併入本文中。呈現以下實例以更全面地說明本發明之較佳實施例。此等實例不應以任何方式視作限制所揭示之本發明內容的範疇，其由隨附申請專利範圍所界定。

實例

實例1：使用塞庫金單抗治療RA(研究A2101及F2201)

實例1.1-A2101概念驗證研究及結果

臨床研究A2101為一項評定塞庫金單抗在服用穩定劑量之甲胺喋呤的患有活動性RA之患者中的安全性及藥物動力學之單劑量及多劑量型以安慰劑作為對照的雙盲概念驗證研究。96名類風濕性關節炎患者及8名健康志願者納入該試驗中。該試驗分成3個部分且劑量自 1×0.3 mg/kg逐步增加至 2×10 mg/kg i.v.。

主要功效分析係基於經隨機化以接受10 mg/kg塞庫金單抗(n=26)或安慰劑(n=26)之兩次輸注的52名患者。功效群體包含伴隨服用MTX之患有活動性RA之男性及女性患者。研究之主要終點為第6週時之ACR20反應率。次要終點包括其他時間點及DAS28反應。在第6週之主要終點時，塞庫金單抗 2×10 mg/kg組之ACR20反應率為46%，相較而言，安慰劑組之ACR20反應率為27% $[\Delta=19\%$ ；P值=0.13]。塞庫金單抗組之ACR50反應率及ACR70反應率分別為27% $[\Delta=12\%]$ 及8% $[\Delta=0\%]$ 。DAS28隨時間推移降低，

其中塞庫金單抗 2×10 mg/kg組之DAS28降低程度大於安慰劑組。對治療之反應快速。在第4週時塞庫金單抗組之ACR20反應率之百分比為50%且安慰劑組之ACR20反應率之百分比為31%，且在第16週時AIN4塞庫金單抗57組之ACR20反應率之百分比為54%且安慰劑組之ACR20反應率之百分比為31%。儘管其他劑量組中之數目較低，但對接受 2×1 mg之患者(n=6)及接受 3×1 mg之患者(n=6)的分析指示此等劑量亦可有效治療RA。

實例 1.2-F2201 研究設計

合格患者(亦即滿足ACR 1987年修訂版RA分類準則至少3個月)需要在隨機化時呈現如由以下所定義之活動性RA以確保使用ACR準則偵測對治療之反應的能力：28個關節中有 ≥ 6 個關節壓痛及28個關節中有 ≥ 6 個關節腫脹以及hsCRP ≥ 10 mg/L或ESR ≥ 28 毫米/第1小時(mm/h)。合格候選者服用MTX至少3個月且在選擇時當前用每週一次穩定劑量之MTX(≥ 7.5 毫克/週至 ≤ 25 毫克/週)治療至少4週。將服用甲胺喋呤之成年RA患者(n=237)同樣地隨機化以接受塞庫金單抗25 mg、75 mg、150 mg、300 mg或安慰劑之每月一次皮下注射。先前暴露於生物製劑之患者納入所有群組中(18%至22%)。主要終點為在第16週時達成美國風濕病學會(American College of Rheumatology, ACR)20之患者比例。在第20週(第8次訪問)時，將在第0週時經隨機化接受安慰劑或經隨機化接受塞庫金單抗但在第16週時並未達成ACR20反應之患者再分配以接受雙盲治療直至第48週，

在第52週時進行最終功效評定，且在第60週時進行追蹤訪問，如下在第20週時開始：

接受積極治療之作為反應者之患者繼續其給藥方案；

- 所有安慰劑組患者轉成接受積極治療 150 mg 皮下 q4wk(每月一次)，與疾病活動度無關；
- 用 25 mg 或 75 mg 塞庫金單抗 q4wk 治療之作為無反應者之所有患者轉成接受 150 mg 皮下 q4wk；
- 150 mg 組中之無反應者轉成接受下一最高劑量-300 mg 皮下 q4wk；
- 300 mg 組中之所有患者維持其各別劑量以評定暴露 16 週以上是否會誘導此等患者之臨床反應。

主要功效變數為在第16週時根據 ACR20 個體疾病活動度改善對治療之臨床反應(關於 ACR 得分之資訊，參見 Felson 等人, (1995) *Arthritis Rheum*; 38(6):727-35)。由在第16週時達成 ACR20 反應準則之患者比例來評定結果。

其他量度包括 ACR50(項目 B(上述)之 5 個量度中至少 3 個量度達成 50% 改善且腫脹及壓痛關節計數達成 50% 改善)、ACR70(項目 B(上述)之 5 個量度中至少 3 個量度達成 70% 改善且腫脹及壓痛關節計數達成 70% 改善)及 DAS28(疾病活動度得分 -28)(關於 DAS 得分之資訊，參見 Fransen 等人, (2003) *Ann Rheum Dis*; 62(增刊 1): 10；Prevoo 等人, (1995) *Arthritis Rheum*; 38(1):44-48)。DAS28 為 RA 疾病活動度之公認量度。得分係由複雜數學公式計算，該數學公式包括壓痛及腫脹關節數目(總共 28 個關節中)、紅血球沈降率

(ESR)或hsCRP，及患者整體健康之整體評定(由在極佳與極差之間標記100 mm線所指示)。DAS28得分大於5.1分表示活動性疾病，小於3.2分表示疾病得到良好控制，且小於2.6分表示緩解。

實例 1.3-F2201 結果

所有組之間人口統計及基線特徵類似。在第16週時，塞庫金單抗75 mg、150 mg及300 mg劑量組中之ACR20反應者(分別為46.9%、46.5%及53.7%)多於安慰劑組(36.0%)及塞庫金單抗25 mg組(34%)。此等結果因安慰劑組在第12週(24%)與第16週(36%)之間ACR20顯著且無法解釋之增加而未達成統計顯著性。相較於安慰劑組，在塞庫金單抗75 mg-300 mg治療組中觀測到DAS28-CRP之臨床相關降低。相較於安慰劑組，塞庫金單抗75 mg-300 mg組在第16週時之血清CRP含量顯著降低($p=0.0012$ 、 0.0081 及 0.0241)。相較於安慰劑組，塞庫金單抗75 mg-300 mg劑量組在16週內之ACR50及ACR70展示一致之較大程度之改善。在第16週時150 mg-300 mg組之HAQ©得分自基線起之平均降低值為安慰劑組的約4倍。

到第24週時，在第16週與第24週之間用塞庫金單抗治療之75 mg至300 mg組維持ACR20反應且DAS28 CRP反應進一步得到改善。75 mg至300 mg ACR20反應者治療組隨時間推移展現HAQ得分早期得到改善直至第24週。最初隨機化至各別劑量群組中之患者的ACR50反應進一步自19%改善至24%(75 mg)，自21%改善至25%(150 mg)且自19%改善

至24%(300 mg)，該等患者中之一部分患者在第20週時劑量增加；75 mg至150 mg組中觀測到相似之ACR70反應改善。亦注意到隨機化至安慰劑組中之患者的ACR20/50/70反應在第16週與第24週之間有所增加。

實例2：F2201及A2101中用於藥物遺傳學分析之材料及方法

在尋找藥物反應(亦即RA患者對塞庫金單抗之反應)的標記中，吾人分析40個關節炎風險SNP、IL-17A外顯子之多個SNP(15個已知SNP及5個未報導之SNP)，及在功效資料中於第12週及第16週時針對HLA-DRB1對偶基因進行基因型分型之患者。吾人另外使用超過第16週之資料以驗證特定HLA-DRB1對偶基因與塞庫金單抗反應之間的相關性。吾人之結果表明高塞庫金單抗反應群體存在於具有特定HLA-DRB1對偶基因之個體中。以下論述關於吾人對於HLA-DRB1對偶基因之分析。

實例2.1：樣本與處理

對參與F2201研究之149名知情同意之患者的DNA進行基因型分型。在藥物遺傳學(PG)分析中使用接受塞庫金單抗之121名患者。對參與A2101研究之32名知情同意之患者的DNA進行基因型分型，此等患者包括接受2×塞庫金單抗3.0 mg/kg或2×塞庫金單抗10.0 mg/kg之20名患者及接受匹配安慰劑之12名患者(FIR功效終點僅在此等群組中量測)。在遺傳分析中使用30名白種人患者，包括接受塞庫金單抗之18名患者及接受安慰劑之12名患者。

在個別試驗地點收集同意患者之血液樣本且接著運往

Covance(Indianapolis, USA 及 Geneva, Switzerland)。由 Covance 使用 PUREGENE D-50K DNA 分離套組 (Gentra, Minneapolis, MN, USA)自血液中提取各患者之基因組DNA 且運往 Novartis 進行基因型分型。測試HLA-DRB1*SE對偶基因組 (HLA-DRB1*01:01、HLA-DRB1*01:02、HLA-DRB1*04:01、HLA-DRB1*04:04、HLA-DRB1*04:05、HLA-DRB1*04:08、HLA-DRB1*10:01、HLA-DRB1*14:02) 及HLA-DRB1*04對偶基因組(4數位對偶基因)與對塞庫金單抗治療之不同反應的相關性。在A2101中亦選擇HLA-DRB1*04對偶基因組進行基因型分型以複現對F2201樣本所觀測到之與塞庫金單抗之相關性。

使F2201研究之所有樣本(n=150)進行序列特異性寡核苷酸雜交(SSO)，其一般產生HLA對偶基因之低解析度結果(2數位對偶基因名稱)。簡言之，藉由使用LABType® HD II類DRB1分型測試(One lambda, Inc, CA)以及Luminex IS200儀器進行SSO實驗。藉由使用HLA Fusion® 2.0軟體(One Lambda)分析資料。在第一批及第二批樣本中，一個樣本未能產生結果。對於剩餘之149個樣本，若在此實驗階段時為明確的或可藉由排除稀有對偶基因來解析不明確性(參見rare_alleles_2_28_0，可在bioinformatics.nmdp.org/HLA/Biannual_Rare_Allele_List/index.html獲悉)，則指定最終高解析度結果(4數位對偶基因名稱)。對於基因型未以4數位層面解析之樣本，進一步進行基於序列之分型(SBT)及序列特異性引子(SSP)PCR。簡言之，藉由使用HLA-

DRB1 SBT封裝 (Abbott Molecular, IL)及SBTexcellerator HLA DRB1套組 (Qiagen, Netherlands)進行SBT實驗。在3730xl遺傳分析儀 (Applied Biosystems, CA)上分離定序產物且分析染料之螢光以確定DNA序列。藉由使用SBTEngine軟體 2.12.1.0 (Genome Diagnostics, Netherlands)分析並指定基因型。用Olerup SSP套組 (Olerup, PA)進行SSP。所得PCR擴增子係藉由於瓊脂糖凝膠上分離在其與尺寸標準物比較之長度方面來分析。藉由與由Olerup提供之SSP工作單相比較來指定最終對偶基因型。

在A2101研究之樣本 (n=32)中，僅HLA-DRB1*04藉由使用如上文所述之方法得到進一步解析且以高解析度報導，而其他對偶基因型以SSO資料輸出形式報導。

實例2.2：統計分析

一般而言，藥物遺傳學分析之統計模型係基於臨床試驗分析中所用之模型，添加有所測變數 (例如HLA對偶基因) 之基因型的項及其他共變數 (若適用時)。個別地測試所有變數，亦即在模型中每次僅包括1個變數。針對臨床終點使用標準累加效應編碼來測試所有HLA對偶基因：針對HLA對偶基因將個體編碼為0、1或2，視個體所攜帶之HLA對偶基因複本之數目而定。對於累加對偶基因效應之所有相關性測試為雙尾單點測試。

種族為遺傳相關性研究中之常見干擾因素。F2201中121名經塞庫金單抗治療之患者中約87%為白種人。在F2201樣本中根據種族測試兩個模型：a)包括所有經塞庫金單抗

治療之患者(N=121)且針對種族加以調整；b)僅包括經塞庫金單抗治療之白種人患者且不針對種族加以調整(N=105)。由於大多數A2101患者(約94%)為白種人，所以僅30名白種人患者適於在A2101中進行分析。

僅使用經塞庫金單抗治療之患者的F2201樣本進行遺傳分析(N=121)。虛無假設為基因型變數之係數等於零，且呈現相應p值。拒絕虛無假設將意謂得出以下結論：基因型為如由特定臨床終點所衡量之對塞庫金單抗之反應的預測因子。

使用接受塞庫金單抗及安慰劑之白種人患者的A2101樣本進行遺傳分析(N=30)。A2101中之遺傳分析模型中包括其他項：治療組之此指示變數與基因型變數之間的相互作用。虛無假設為治療指標與基因型變數之間的相互作用之係數等於零，且呈現相應p值。拒絕虛無假設將意謂得出以下結論：基因型為如由特定臨床終點所衡量的患者對塞庫金單抗之反應有可能優於對安慰劑之反應之程度的預測因子。

實例 2.2.1：F2201中之探索性PG分析

實例 2.2.1.1：所有F2201經塞庫金單抗治療之患者的DRB1 4數位對偶基因

以4數位解析度獲得如上文所述之F2201研究中149名患者的HLA DRB1基因之基因型。測試所有DRB1 4數位對偶基因與塞庫金單抗反應之相關性。

以SAS進行所有統計測試。各別地使用ANCOVA模型

(SAS 9.2 PROC GLM)分析第12週/第16週時由CRP獲得之功效變數DAS28，且各別地使用邏輯回歸模型(SAS 9.2 PROC LOGISTIC)分析第12週/第16週時之功效變數ACR20，該等模型皆具有功效終點作為因變數，DRB1 4數位對偶基因(如上述所編碼)作為自變數(固定效應)，且具有以下固定效應共變數：

- 性別
- 給藥組或藥物濃度，各別測試之兩個模型
- 基線體重(只有當針對基線體重調整給藥組時才包括)
- 種族(只有當使用所有經塞庫金單抗治療之患者進行分析時才包括)
- 由CRP獲得之基線DAS28
- 基線RF(已知與功效反應相關)
- 基線抗CCP抗體(已知與功效反應相關)
- 基線CRP(已知與功效反應相關)
- 基線ESR(已知與功效反應相關)

不結轉(carried over)末次觀測值以估算缺失值。排除樣本中頻率<5%之多形現象。

實例 2.2.1.2：所有 F2201 經塞庫金單抗治療之患者的 HLA-DRB1*04 對偶基因

如上文所述對於第12週/第16週時之塞庫金單抗反應進行類似測試，例外為使用雙尾單點測試針對累加對偶基因效應測試HLA-DRB1*04對偶基因組與塞庫金單抗反應之相關性。

亦分析超過第16週之資料中HLA-DRB1*04對偶基因組與所觀測到之塞庫金單抗反應之間的相關性以驗證第12週/第16週時之研究結果。對超過第16週之資料進行三個部分之藥物遺傳學分析。

第I部分分析為測試DRB1*04與在基線時隨機化至塞庫金單抗組中之患者(N=117)中超過第16週時之功效之間的相關性。第20週時之ACR20無反應者轉成接受較高劑量之塞庫金單抗，此可能引起此分析之檢定力損失。對在第16週時定義為ACR20反應者之經塞庫金單抗治療之患者(N=54)進行第II部分分析。此分析不應因給藥方案變化而受潛在干擾影響，因為此子組保持原始給藥。對安慰劑組進行第III部分分析。安慰劑組在第20週時轉成接受塞庫金單抗150 mg。因此在此分析中使用第20週作為基線。

實例 2.2.1.3：先前未用抗TNF抗體治療之F2201經塞庫金單抗治療之患者的HLA-DRB1*04對偶基因

如上文所述進行類似測試，例外為排除先前用抗TNF抗體治療之患者。

實例 2.2.1.4：所有F2201經塞庫金單抗治療之患者的HLA-DRB1*SE對偶基因

如上文所述進行類似測試，例外為使用雙尾單點測試針對累加對偶基因效應測試DRB1 SE對偶基因組(HLA-DRB1*01:01、HLA-DRB1*01:02、HLA-DRB1*04:01、HLA-DRB1*04:04、HLA-DRB1*04:05、HLA-DRB1*04:08、HLA-DRB1*10:01、HLA-DRB1*14:02)與塞庫金單抗反應

之相關性。

**實例 2.2.2：測試 HLA-DRB1*04 與 A2101 中之塞庫金單
抗反應之間的相關性**

**實例 2.2.2.1：主要目的 - 測試 HLA-DRB1*04 對第 43
天(第 6 週)時之 DAS28(相互作用項)的影響**

以 2 數位解析度獲得如上文所述之 A2101 研究中 32 名知情同意之患者的 HLA DRB1 基因之基因型。藉由將攜帶至少一個 HLA-DRB1*04 對偶基因之患者(編碼為 1)與不攜帶此對偶基因之患者(編碼為 0)相比較且確定此等兩個組之間塞庫金單抗反應是否顯著不同來測試對偶基因組 HLA-DRB1*04 之相關性。在此測試中使用顯性遺傳模型，因為在此小樣本中僅一名患者攜帶兩個 HLA-DRB1*04 對偶基因。使用經塞庫金單抗治療之患者及接受安慰劑之患者的 A2101 樣本進行遺傳分析。

以 SAS 進行統計測試。此測試中所用之功效變數為第 43 天時 DAS28 自基線起之變化(盲性觀測者之評定)。使用 ANCOVA 模型(SAS 9.2 PROC GLM)分析功效變數，其中功效終點作為因變數，HLA-DRB1*04 攜帶狀態之基因型變數(如上文所編碼)作為自變數(固定效應)，治療組(患者是否經隨機化以接受塞庫金單抗或安慰劑之指示符)及基線 DAS28 作為固定效應共變數，且在該模型中包括以下其他項：此治療組指示變數與基因型變數之間的相互作用。

實例 2.2.2.2：次要目的

測試 HLA-DRB1*04 對第 43 天(第 6 週)時之 ACR20/

ACR50(相互作用項)的影響

如上文所述進行類似測試，例外為使用第43天(第6週)時之ACR20/ACR50作為功效變數。各別地使用邏輯回歸模型(SAS 9.2 PROC LOGISTIC)分析兩個功效變數。

測試HLA-DRB1*04對反覆訪問(第3週、第4週、第5週、第6週)期間之DAS28/ACR20/ACR50(相互作用項)的影響

使用廣義估計方程式(generalized estimation equation, GEE)方法(SAS 9.2 PROC GENMOD)分析HLA-DRB1*04對反覆訪問(第3週、第4週、第5週、第6週)期間之功效終點DAS28/ACR20/ACR50(相互作用項)的影響以解釋反覆量測結果之間的相關性。模型具有功效終點作為因變數，HLA-DRB1*04對偶基因作為自變數(固定效應)，治療組(患者是否經隨機化以接受塞庫金單抗或安慰劑之指示符)及基線DAS28作為固定效應共變數，且在該模型中包括以下其他項：此治療組指示變數與基因型變數之間的相互作用。關於不同時間之結果之間的相關性之評估結構具自回歸性(SAS 9.2 PROC GENMOD中TYPE=AR)。

實例3：F2201中之藥物遺傳學分析結果(第12週及第16週)

實例3.1：F2201中之探索性PG分析

實例3.1.1：測試HLA-DRB1對偶基因對塞庫金單抗反應之影響

實例3.1.1.1：HLA-DRB1對偶基因對所有F2201經塞庫金單抗治療之患者之塞庫金單抗反應的影響

在4數位DRB1對偶基因當中，HLA-DRB1*0401之p值最佳，其中使用加法模型在針對以下加以調整下針對與第12週時所有121名患者之ACR20的相關性所得到之標稱 $p=0.0394$ ：藥物濃度、性別、種族、由CRP獲得之基線DAS28、基線RF、基線抗CCP抗體、基線CRP及基線ESR。

實例3.1.1.2：HLA-DRB1*04對偶基因對所有F2201

經塞庫金單抗治療之患者之塞庫金單抗反應的影響

F2201中之121名經塞庫金單抗治療之患者中48%患者具有至少一個HLA-DRB1*04對偶基因。如表5所示，較高百分比之具有至少一個HLA-DRB1*04對偶基因之患者在用塞庫金單抗治療後第12週及第16週時達成ACR20及ACR50。

獲得以下結果：

- 使用加法模型在針對以下加以調整下針對與第12週時所有121名患者之ACR20的相關性所得到之 p 值 $=0.0032$ ，勝算比(odds ratio, OR) $=2.78$ ：藥物濃度、性別、種族、由CRP獲得之基線DAS28、基線RF、基線抗CCP抗體、基線CRP及基線ESR。
- 使用加法模型在針對以下加以調整下針對與第16週時所有121名患者之DAS28的相關性所得到之 p 值 $=0.0046$ ， $\beta=-0.49$ ：藥物濃度、性別、種族、由CRP獲得之基線DAS28、基線RF、基線抗CCP抗體、基線CRP及基線ESR。

- 使用加法模型在針對以下加以調整下針對與第12週時所有121名患者之DAS28的相關性所得到之p值=0.0082， $\beta=-0.43$ ：藥物濃度、性別、種族、由CRP獲得之基線DAS28、基線RF、基線抗CCP抗體、基線CRP及基線ESR。

塞庫金單抗組中達到終點之患者百分比	週	HLA-DRB1*04+ (n=59)	HLA-DRB1*04- (n=62)	所有患者 (n=121)
達到ACR20之%	第12週	63.8	39.3	51.2
	第16週	52.6	42.3	47.4
達到ACR50之%	第12週	15.5	8.2	11.8
	第16週	21.1	10.2	15.6
達到ACR70之%	第12週	1.7	0	0.84
	第16週	3.5	5.1	4.27

表5展示達到既定終點(ACR20、ACR50、ACR70)之經塞庫金單抗治療之患者的百分比。HLA-DRB1*04-=不具HLA-DRB1*04對偶基因之患者；HLA-DRB1*04+=具有至少一個HLA-DRB1*04對偶基因之患者。

HLA-DRB1*04對偶基因對對以塞庫金單抗治療之反應的影響亦可見於圖1中。在第12週時，同種接合個體(攜帶兩個HLA-DRB1*04對偶基因複本之個體)的ACR20反應率最高，其次為異種接合個體(攜帶一個HLA-DRB1*04對偶基因複本之個體)。在圖2中見到類似結果，圖2展示HLA-DRB1*04對偶基因對第12週及第16週時達到ACR50之經塞庫金單抗治療之患者百分比的累加效應。在第12週及第16週時，同種接合HLA-DRB1*04個體之ACR50反應率最高，其次為異種接合個體。對於第12週及第16週時之DAS28得分可觀察到類似影響(圖3)，其展示HLA-DRB1*04對偶基

因對經塞庫金單抗治療之患者之DAS28得分的累加效應。在第12週及第16週時，HLA-DRB1*04同種接合個體之DAS28得分最低，其次為異種接合個體。

如表6所示，HLA-DRB1*04對偶基因與在第12週及第16週時經所有劑量之塞庫金單抗治療之患者DAS28降低較多(指示反應增加)及安慰劑組(MTX)之反應減小相關。此外，HLA-DRB1*04對偶基因與在第12週時經所有劑量之塞庫金單抗治療之患者達到ACR20之百分比增加及安慰劑組(MTX)之反應減小相關。

治療 (塞庫金 單抗毫克 數)	N	DAS28_CRP 第12週(得分 變化)	DAS28_CRP 第16週(得分 變化)	ACR20 第12週 (達成者 之%)	ACR20 第16週 (達成者 之%)	ACR50 第12週 (達成者 之%)	ACR50 第16週 (達成者 之%)
HLA-DRB1*04對偶基因攜帶者							
0 mg (安慰劑)	13	-0.45	-0.06	8.33	25.00	0.00	0.00
25 mg	15	-1.36	-1.47	60.00	42.86	0.00	14.29
75 mg	19	-1.70	-1.95	66.67	50.00	33.33	33.33
150 mg	15	-1.61	-1.84	66.67	66.67	13.33	20.00
300 mg	10	-1.62	-1.75	60.00	50.00	10.00	10.00
非HLA-DRB1*04對偶基因攜帶者							
0 mg (安慰劑)	15	-0.94	-1.40	28.57	28.57	0.00	7.14
25 mg	19	-0.96	-0.86	26.32	33.33	5.26	11.11
75 mg	13	-1.15	-1.08	38.46	50.00	7.69	0.00
150 mg	12	-0.74	-0.55	50.00	25.00	8.33	8.33
300 mg	18	-1.02	-1.22	47.06	58.82	11.76	17.65

表6展示所有患者因攜帶者/非攜帶者狀態及治療(安慰劑、25 mg、75 mg、150 mg或300 mg塞庫金單抗)而在第12週及第16週時的DAS28_CRP得分變化及達到ACR20或ACR50之患者百分比。

實例 3.1.1.3：HLA-DRB1*04對偶基因對先前未經

抗TNF抗體治療之F2201經塞庫金單抗治療之患者
之塞庫金單抗反應的影響

合格之F2201患者中總共15%之患者先前經抗TNF療法治療。為測試對抗TNF療法反應不良(難治)之患者是否難以用塞庫金單抗治療而治癒，藉由排除先前經抗TNF療法治療之患者來進行與上述類似之分析。如表7所示，在未經抗TNF抗體治療之子組中觀測到HLA-DRB1*04與塞庫金單抗反應之間的相關性與對所有患者所觀測到之相關性類似。

治療 (塞庫金 單抗毫克 數)	N	DAS28_CRP 第12週(得分 變化)	DAS28_CRP 第16週(得分 變化)	ACR20 第12週 (達成者 之%)	ACR20 第16週 (達成者 之%)	ACR50 第12週 (達成者 之%)	ACR50 第16週 (達成者 之%)
HLA-DRB1*04對偶基因攜帶者							
0 mg (安慰劑)	11	-0.61	-0.28	10.00	30.00	0.00	0.00
25 mg	13	-1.45	-1.45	61.54	38.46	0.00	7.69
75 mg	18	-1.60	-1.88	64.71	47.06	29.41	29.41
150 mg	12	-1.66	-1.78	66.67	66.67	0.00	16.67
300 mg	7	-2.08	-1.88	85.71	57.14	14.29	0.00
非HLA-DRB1*04對偶基因攜帶者							
0 mg (安慰劑)	13	-1.00	-1.36	33.33	25.00	0.00	8.33
25 mg	15	-1.05	-0.94	33.33	35.71	6.67	14.29
75 mg	10	-1.29	-1.34	40.00	50.00	0.00	0.00
150 mg	12	-0.74	-0.55	50.00	25.00	8.33	8.33
300 mg	16	-1.05	-1.23	53.33	66.67	13.33	20.00

表7展示先前未經塞庫金單抗治療之患者因攜帶者/非攜帶者及治療(安慰劑、25 mg、75 mg、150 mg或300 mg塞庫金單抗)而在第12週及第16週時的DAS28_CRP得分變化及達到ACR20或ACR50之患者百分比。

實例3.1.1.4：HLA-DRB1*SE對偶基因對F2201經塞

庫金單抗治療之患者之塞庫金單抗反應的影響

如表 8 所示，較高百分比之具有至少一個 HLA-DRB1*SE 對偶基因之患者在用塞庫金單抗治療後第 12 週及第 16 週時達成 ACR20、ACR50 及 ACR70。

獲得以下結果：

- 使用加法模型在針對以下加以調整下針對與第 12 週時所有 121 名患者之 ACR50 的相關性所得到之 p 值 = 0.010，OR = 3.92：藥物濃度、性別、種族、由 CRP 獲得之基線 DAS28、基線 RF、基線抗 CCP 抗體、基線 CRP 及基線 ESR。
- 使用顯性模型在針對以下加以調整下針對與第 12 週時所有 121 名患者之 ACR50 的相關性所得到之 p 值 = 0.027，OR = 13.31：藥物濃度、性別、種族、由 CRP 獲得之基線 DAS28、基線 RF、基線抗 CCP 抗體、基線 CRP 及基線 ESR。
- 使用顯性模型在針對以下加以調整下針對與第 16 週時所有 121 名患者之 DAS28 的相關性所得到之 p 值 = 0.025， $\beta = -0.57$ ：藥物濃度、性別、種族、由 CRP 獲得之基線 DAS28、基線 RF、基線抗 CCP 抗體、基線 CRP 及基線 ESR。

塞庫金單抗組中達到終點之患者百分比	週	HLA-DRB1*SE+ (n=78)	HLA-DRB1*SE- (n=43)	所有患者 (n=121)
達到 ACR20 之%	第 12 週	54.6	45.2	51.3
	第 16 週	50.7	40.0	47.0
達到 ACR50 之%	第 12 週	16.9	2.4	11.8
	第 16 週	18.2	10.0	15.4
達到 ACR70 之%	第 12 週	1.3	0	0.8
	第 16 週	6.5	0	4.3

表8展示達到既定終點(ACR20、ACR50、ACR70)之經塞庫金單抗治療之患者的百分比。DRB1*SE-=不具HLA-DRB1*SE對偶基因之患者；HLA-DRB1*SE+=具有至少一個HLA-DRB1*SE對偶基因之患者。

如表9所示，HLA-DRB1*SE對偶基因與在第12週及第16週時150 mg及300 mg劑量組中之經塞庫金單抗治療之患者DAS28降低較多及安慰劑組(MTX)之反應減小相關。HLA-DRB1*SE對偶基因與在第12週及第16週時75 mg至300 mg組中之經塞庫金單抗治療之患者達到ACR20之百分比增加及安慰劑組(MTX)之反應減小相關。HLA-DRB1*SE對偶基因亦與在第12週及第16週時75 mg至300 mg組中之經塞庫金單抗治療之患者達到ACR50之百分比增加相關。

治療(塞庫金單抗毫克數)	N	DAS28_CRP 第12週(得分變化)	DAS28_CRP 第16週(得分變化)	ACR20 第12週 (達成者之%)	ACR20 第16週 (達成者之%)	ACR50 第12週 (達成者之%)	ACR50 第16週 (達成者之%)
HLA-DRB1*SE對偶基因攜帶者							
0 mg (安慰劑)	20	-0.66	-0.58	11.11	22.22	0.00	0.00
25 mg	25	-1.13	-1.23	40.00	36.00	4.00	12.00
75 mg	20	-1.46	-1.59	57.89	52.63	31.58	26.32
150 mg	16	-1.65	-1.72	68.75	62.50	18.75	18.75
300 mg	17	-1.56	-1.77	58.82	58.82	17.65	17.65
非HLA-DRB1*SE對偶基因攜帶者							
0 mg (安慰劑)	8	-0.88	-1.19	37.50	37.50	0.00	12.50
25 mg	9	-1.14	-0.70	44.44	37.50	0.00	12.50
75 mg	12	-1.52	-1.63	50.00	45.45	8.33	9.09
150 mg	11	-0.61	-0.62	45.45	27.27	0.00	9.09
300 mg	11	-0.70	-0.82	40.00	50.00	0.00	10.00

表9展示所有患者因HLA-DRB1*SE對偶基因攜帶者/非攜帶者狀態及治療(安慰劑、25 mg、75 mg、150 mg或300 mg

塞庫金單抗)而在第12週及第16週時的DAS28_CRP得分變化及達到ACR20或ACR50之患者百分比。

實例4：A2101研究中之HLA-DRB1*04對偶基因分析(第7週)

實例4.1：主要目的結果

在使用對第43天之DAS28之盲性觀測者評定作為功效量測結果下，HLA-DRB1*04對偶基因攜帶者/非攜帶者狀態與塞庫金單抗反應顯著相關，其中針對置換後相互作用項HLA-DRB1*04×治療之 $p=0.042$ 。如表10所示，HLA-DRB1*04攜帶者/非攜帶者狀態亦在使用對第43天之DAS28之盲性觀測者評定作為功效量測結果下識別出對塞庫金單抗之反應優於對安慰劑(MTX)之反應的子組。此外，在使用對第43天之DAS28之研究者評定作為功效量測結果下，HLA-DRB1*04對偶基因與塞庫金單抗組中之反應增加及安慰劑組(MTX)中之反應減小相關。

治療	N	第43天之 DAS28_CRP 盲性觀測者評 定(得分變化)	第43天之 DAS28_CRP 研究者評定 (得分變化)	第43天之 ACR20 盲性觀測者 評定(達成 者之%)	第43天之 ACR20 研究者評定 (達成者之 %)	第43天之 ACR50 盲性觀測者 評定(達成 者之%)	第43天之 ACR50 研究者評定 (達成者之 %)
HLA-DRB1*04對偶基因攜帶者							
安慰劑	7	-0.71	-0.87	14.29	14.29	0.00	0.00
塞庫金 單抗	10	-1.54	-1.78	50.00	60.00	30.00	30.00
非HLA-DRB1*04對偶基因攜帶者							
安慰劑	5	-2.61	-1.79	40.00	60.00	20.00	40.00
塞庫金 單抗	8	-1.38	-1.06	25.00	25.00	12.50	12.50

表10展示所有白種人患者因HLA-DRB1*04對偶基因攜帶者/非攜帶者狀態及治療(安慰劑或塞庫金單抗)而在第43天

時之DAS28_CRP得分變化及達到ACR20或ACR50之患者百分比。

實例4.2：次要目的結果

如表11所示，經塞庫金單抗治療之患者中HLA-DRB1*04+子組達到ACR20/ACR50之百分比較高。對於第43天之ACR20/ACR50，基因型*治療相互作用項不具統計顯著性，很可能歸因於在使用二元功效終點時缺乏檢定力。然而，使用GEE方法來解釋反覆量測(第3週、第4週、第5週、第6週)之間的相關性時，對於ACR20觀測到顯著基因型*治療相互作用，其中 $p=0.025$ 。HLA-DRB1*04對A2101樣本之DAS28、ACR20及ACR50反應之影響隨時間推移持續存在。

塞庫金單抗組中達到終點之患者百分比 (僅白種人)	週	HLA-DRB1*04+(n=10)	HLA-DRB1*04-(n=8)	所有患者(n=18)
達到ACR20之%(研究者評定)	第5週	60.0	37.5	50.0
	第6週	50.0	25.0	38.9
達到ACR50之%(研究者評定)	第5週	40.0	0	22.2
	第6週	30.0	12.5	22.2

表11展示達到既定終點(ACR20、ACR50、ACR70)之經塞庫金單抗治療之患者的百分比。HLA-DRB1*04-=不具HLA-DRB1*04對偶基因之患者；HLA-DRB1*04+=具有至少一個HLA-DRB1*04對偶基因之患者。

實例5：超過第16週之F2201中的藥物遺傳學分析結果

實例5.1：對在基線時隨機化至塞庫金單抗組中之所有

患者的分析

吾人測試HLA-DRB1*04與在基線時隨機化至塞庫金單抗組中之患者(N=117)超過第16週時之功效之間的相關性。觀測到HLA-DRB1*04與在ACR50(圖4)、ACR20(圖5)及DAS28得分(圖6)方面隨時間推移之較佳塞庫金單抗反應相關。

獲得以下結果：

- 使用加法模型在針對以下加以調整下針對與在基線時隨機化至塞庫金單抗組中之117名患者在第52週時之ACR50的相關性所得到之 $P=0.0057$ ，勝算比(OR)=3.97：給藥組、性別、種族、由CRP獲得之基線DAS28、基線RF、基線抗CCP抗體、基線CRP及基線ESR。
- 使用加法模型在針對以下加以調整下針對與在基線時隨機化至塞庫金單抗組中之117名患者在第52週時之DAS28的相關性所得到之 p 值=0.0023， $\beta=-0.60$ ：給藥組、性別、種族、由CRP獲得之基線DAS28、基線RF、基線抗CCP抗體、基線CRP及基線ESR。

如表12所示，HLA-DRB1*04對偶基因與經除25 mg劑量之外的所有劑量之塞庫金單抗治療之患者在第52週時DAS28降低較多(指示反應增加)相關。此外，HLA-DRB1*04對偶基因與經所有劑量之塞庫金單抗治療之患者在第52週時達到ACR50之百分比增加相關。在對未經抗TNF抗體治療之患者的子組分析中觀測到類似研究結果。

超過第16週之資料支持在第12週及第16週資料中所觀測到之DRB1*04與反應之間的相關性。請注意，在第20週時之ACR20無反應者轉成接受較高劑量之塞庫金單抗，此可能引起此分析之檢定力損失。

治療	ACR50(達成者之%)	DAS28_CRP(自基線起之降低)
攜帶者*04對偶基因		
25 mg	28.57(n=7)	0.99(n=7)
75 mg	60.00(n=10)	2.44(n=10)
150 mg	20.00(n=25)	1.78(n=24)
300 mg	14.29(n=14)	1.37(n=13)
非攜帶者*04對偶基因		
25 mg	0(n=7)	2.02(n=6)
75 mg	0(n=7)	0.70(n=7)
150 mg	5.56(n=18)	1.20(n=18)
300 mg	11.11(n=27)	1.15(n=27)

表 12：研究 F2201 中所有塞庫金單抗患者之第 52 週結果。

實例 5.2：對在第 16 週時定義為 ACR20 反應者之經塞庫金單抗治療之患者的子組分析

對在第 16 週時定義為 ACR20 反應者之經塞庫金單抗治療之患者進行此子組分析。此分析之目標為測試 DRB1*04 與在第 16 週時定義為 ACR20 反應者之經塞庫金單抗治療之患者 (N=54) 超過第 16 週時之功效之間的相關性。此分析不應因給藥方案變化而受潛在干擾影響，因為此子組保持原始給藥。觀測到 HLA-DRB1*04 與在 ACR50(圖 7)、ACR20(圖 8) 及 DAS28 得分(圖 9) 方面隨時間推移之較佳塞庫金單抗反應相關。

獲得以下結果：

- 使用加法模型在針對以下加以調整下針對與在第 16 週時

定義為 ACR20 反應者之 54 名患者在第 52 週時之 ACR50 的相關性所得到之 $p=0.0082$ ，勝算比 (OR)=70.81：給藥組、性別、種族、由 CRP 獲得之基線 DAS28、基線 RF、基線抗 CCP 抗體、基線 CRP 及基線 ESR。

- 使用加法模型在針對以下加以調整下針對與在第 16 週時定義為 ACR20 反應者之 54 名患者在第 52 週時之 DAS28 的相關性所得到之 p 值 = 0.013， $\beta = -0.81$ ：給藥組、性別、種族、由 CRP 獲得之基線 DAS28、基線 RF、基線抗 CCP 抗體、基線 CRP 及基線 ESR。

如表 13 所示，HLA-DRB1*04 對偶基因與經除 25 mg 劑量之外的所有劑量之塞庫金單抗治療之在第 16 週時定義為 ACR20 反應者之患者在第 52 週時 DAS28 降低較多 (指示反應增加) 相關。此外，HLA-DRB1*04 對偶基因與經所有劑量之塞庫金單抗治療之患者在第 52 週時達到 ACR50 之百分比增加相關。在對未經抗 TNF 抗體治療之患者的子組分析中觀測到類似研究結果。此遺傳分析支持在第 12 週及第 16 週資料中所觀測到之 DRB1*04 與反應之間的相關性。

治療	ACR50(達成者之%)	DAS28_CRP(自基線起之變化)
攜帶者*04對偶基因		
25 mg	33.33(n=6)	1.27(n=6)
75 mg	66.67(n=9)	2.74(n=9)
150 mg	50.00(n=10)	2.60(n=9)
300 mg	50.00(n=4)	3.07(n=3)
非攜帶者*04對偶基因		
25 mg	0(n=6)	2.40(n=5)
75 mg	0(n=6)	0.90(n=6)
150 mg	0(n=3)	1.85(n=3)
300 mg	30.00(n=10)	1.84(n=10)

表 13：對在第 16 週時定義為 ACR20 反應者之經塞庫金單抗治療之患者之子組分析的第 52 週結果

實例 5.3：對安慰劑組(在第 20 週時轉成接受 150 mg 塞庫金單抗)之子組分析

對安慰劑組進行此子組分析。安慰劑組在第 20 週時轉成接受塞庫金單抗 150 mg。第 20 週時之資料不可得。因而，在此分析中使用第 16 週作為基線。此分析之目標為在獨立樣本中複現在塞庫金單抗組中所觀測到之 DRB1*04 與反應之間的相關性。

獲得以下結果：

在全部安慰劑組(N=25，表 14)中：

- 使用加法模型在針對以下加以調整下針對與全部安慰劑組(N=25)在第 52 週時之 ACR50 的相關性所得到之 $p=0.30$ ，勝算比(OR)=11.59：種族及由 CRP 獲得之基線 DAS28(略去其他共變數以使該模型可能收斂)。
- 使用加法模型在針對以下加以調整下針對與在第 16 週時定義為 ACR20 反應者之 54 名患者在第 52 週時之 DAS28 的相關性所得到之 p 值=0.92， $\beta=-0.053$ ：給藥組、性別、種族、由 CRP 獲得之基線 DAS28、基線 RF、基線抗 CCP 抗體、基線 CRP 及基線 ESR。

在先前未用抗 TNF 抗體治療之安慰劑組中(N=20，表 14)：

- 此子組中僅 2 名患者達到 ACR50 且因此不能針對與 ACR50 之相關性計算 p 值。

- 使用加法模型在針對以下加以調整下針對與在第16週時定義為ACR20反應者之54名患者在第52週時之DAS28的相關性所得之p值=0.47， $\beta=-0.53$ ：給藥組、性別、種族、由CRP獲得之基線DAS28、基線RF、基線抗CCP抗體、基線CRP及基線ESR。

在全部安慰劑組(N=25)中，不存在一致的證據證明與在ACR50(圖10)或ACR20(圖11)方面對塞庫金單抗之反應的相關性。雖然HLA-DRB1*04攜帶者之DAS28得分自第16週至第52週之平均降低值較高(圖12)，但此相關性趨勢看來主要由基線干擾因素而引起。不清楚在全部安慰劑組子組分析中為何未複現HLA-DRB1*04與塞庫金單抗反應之間的相關性。然而，出於複現之目的，樣本大小極小。此外，在第20週時，安慰劑組自安慰劑(MTX)轉成接受塞庫金單抗150 mg。此等因素連同在臨床研究中在第16週時所觀測到之出人意料高之安慰劑效應一起可能使實例5.3之子組分析存在偏差。

有趣的是，未經抗TNF抗體治療之患者子組(N=20)之相關性趨勢大體與塞庫金單抗組一致(p值無顯著性)。觀測到HLA-DRB1*04與未經抗TNF抗體治療之患者隨時間推移之較佳塞庫金單抗反應相關(圖13至15)。雖然安慰劑組子組未展示HLA-DRB1*04與塞庫金單抗反應之間的相關性，但此子組之子組(亦即未經抗TNF抗體治療之患者)展示相關性趨勢，此可能意謂在對未經抗TNF抗體治療之患者使用塞庫金單抗時存在特定值。然而，在解釋此等組之任何

資料時需要注意實例 5.3 中所使用之小樣本大小(全部安慰劑組之 N=25；未經抗 TNF 抗體治療之安慰劑組之 N=20)。

治療	ACR50(達成者之%)	DAS28_CRP(自第 16週起之變化)
攜帶者*04對偶基因		
所有患者	9.09(n=11)	1.08(n=11)
未經抗TNF抗體治療之患者	10.00(n=10)	1.22(n=10)
非攜帶者*04對偶基因		
所有患者	21.43(n=14)	0.62(n=12)
未經抗TNF抗體治療之患者	10.00(n=10)	0.89(n=8)

表 14：對安慰劑組(在第 20 週時轉成接受 150 mg 塞庫金單抗)之子組分析的第 52 週結果。

總之，本文提供之資料支持 HLA-DRB1*04 及 / 或 HLA-DRB1*SE 狀態與如由 DAS28 及 ACR 得分所衡量之 RA 患者對塞庫金單抗之反應之間的相關性。當前在前瞻性臨床試驗中對此研究結果進行驗證。值得注意的是，先前已展示 SE 不預測對生物劑，尤其對抗 TNF 因子治療(諸如依那西普及英利昔單抗)的反應(Potter 等人, (2009) *Ann. Rheum. Dis.* 68:69-74)。Potter 等人展示抗 TNF 反應與攜帶兩個公認之 RA 敏感因子(SE 或 *PTPN22*)中之任一者的風險對偶基因之間不存在相關性。因而，吾人驚人地確定 HLA-DRB1*04 及 / 或 HLA-DRB1*SE 狀態與 RA 患者對塞庫金單抗之反應之間存在顯著相關性。

【圖式簡單說明】

圖 1 展示 HLA-DRB1*04 對偶基因對在基線時隨機化至塞庫金單抗組中之所有患者在第 12 週時之 ACR20 反應的影

響。

圖 2 展示 HLA-DRB1*04 對偶基因對在基線時隨機化至塞庫金單抗組中之所有患者在第 12 週及第 16 週時之 ACR50 的影響。

圖 3 展示 HLA-DRB1*04 對偶基因對在基線時隨機化至塞庫金單抗組中之所有患者在第 12 週及第 16 週時之 DAS28 得分的影響。

圖 4 展示 HLA-DRB1*04 對偶基因對在基線時隨機化至塞庫金單抗組中之所有患者自第 12 週至第 52 週之 ACR50 的影響。

圖 5 展示 HLA-DRB1*04 對偶基因對在基線時隨機化至塞庫金單抗組中之所有患者自第 12 週至第 52 週之 ACR20 的影響。

圖 6 展示 HLA-DRB1*04 對偶基因對在基線時隨機化至塞庫金單抗組中之所有患者自第 12 週至第 52 週之 DAS28 得分的影響。

圖 7 展示 HLA-DRB1*04 對偶基因對在第 16 週時定義為反應者 (ACR20) 之經塞庫金單抗治療之患者自第 12 週至第 52 週之 ACR50 的影響。

圖 8 展示 HLA-DRB1*04 對偶基因對在第 16 週時定義為反應者 (ACR20) 之經塞庫金單抗治療之患者自第 12 週至第 52 週之 ACR20 的影響。

圖 9 展示 HLA-DRB1*04 對偶基因對在第 16 週時定義為反應者 (ACR20) 之經塞庫金單抗治療之患者自第 12 週至第 52

週之DAS28得分的影響。

圖 10 展示 HLA-DRB1*04 對偶基因對在基線時隨機化至安慰劑組中之所有患者自第 12 週至第 52 週之 ACR50 的影響。

圖 11 展示 HLA-DRB1*04 對偶基因對在基線時隨機化至安慰劑組中之所有患者自第 12 週至第 52 週之 ACR20 的影響。

圖 12 展示 HLA-DRB1*04 對偶基因對在基線時隨機化至安慰劑組中之所有患者自第 12 週至第 52 週之 DAS28 得分的影響。

圖 13 展示 HLA-DRB1*04 對偶基因對在基線時隨機化至安慰劑組中的先前未用抗 TNF 抗體治療之患者自第 16 週至第 52 週之 ACR50 的影響。

圖 14 展示 HLA-DRB1*04 對偶基因對在基線時隨機化至安慰劑組中的先前未用抗 TNF 抗體治療之患者自基線至第 52 週之 ACR20 的影響。

圖 15 展示 HLA-DRB1*04 對偶基因對在基線時隨機化至安慰劑組中的先前未用抗 TNF 抗體治療之患者自基線至第 52 週之 DAS28 得分的影響。

序列表

<110> 瑞士商諾華公司

<120> 預測方法及利用IL-17拮抗劑治療關節炎的方法

<130> 54480 FF

<140> 100145816

<141> 2011-12-12

<150> 61/422,521

<151> 2010-12-13

<160> 18

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CDR1=AIN457之重鏈高變區1

<400> 1

Asn Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CDR2=AIN457之重鏈高變區2

<400> 2

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

1 5 10 15

Gly

<210> 3
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 人工

<220>
 <223> CDR3=AIN457之重鏈高變區3

<400> 3

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

Asp Leu

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

<220>
 <223> CDR1'=AIN457之輕鏈高變區1

<400> 4

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

<210> 5
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工

<220>
 <223> CDR2'=AIN457之輕鏈高變區2

<400> 5

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

<210> 6
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工

<220>

<223> CDR3'=AIN457之輕鏈高變區3

<400> 6

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	
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

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

48

S

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

<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

<220>
<223> CDR1-x=AIN457之重鏈高變域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

<220>
<223> CDR2-x=AIN457之重鏈高變域x

<400> 12

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

<210> 13
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDR3-x=AIN457之重鏈高變域x

<400> 13

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

Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
20

201307845

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

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

<400> 14

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ttc tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc      528

```

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175

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

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

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

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

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

<400> 15

Thr Met Glu Thr Pro Ala Glu Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu
 1 5 10 15

Pro Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
 20 25 30

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

Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 50 55 60

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile
 65 70 75 80

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 85 90 95

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 100 105 110

Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
 115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

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

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

<400> 16
 acc atg gaa ttg ggg ctg agc tgg gtt ttc ctt gtt gct att tta gaa 48
 Thr Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu
 1 5 10 15

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

cag cct ggg ggg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr 35 40 45	144
ttt agt aac tat tgg atg aac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aaa ggg Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly 50 55 60	192
ctg gag tgg gtg gcc gcc ata aac caa gat gga agt gag aaa tac tat Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr 65 70 75 80	240
gtg ggc tct gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aac gcc aag Val Gly Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys 85 90 95	288
aac tca ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gtc gag gac acg gct Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala 100 105 110	336
gtg tat tac tgt gtg agg gac tat tac gat att ttg acc gat tat tac Val Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr 115 120 125	384
atc cac tat tgg tac ttc gat ctc tgg ggc cgt ggc acc ctg gtc act Ile His Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr 130 135 140	432
gtc tcc tca gcc tcc acc aag ggc cca tcg gtc ttc ccc ctg gca ccc Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 145 150 155 160	480
tcc tcc aag agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg gtc Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val 165 170 175	528
aag gac tac ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tcg tgg aac tca ggc gcc Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala 180 185 190	576
ctg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc cta cag tcc tca gga Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly 195 200 205	624
ctc tac tcc ctc agc agc gtg gtg acc gtg ccc tcc agc agc ttg ggc Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly 210 215 220	672
acc cag acc tac atc tgc aac gtg aat cac aag ccc agc aac acc aag Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys 225 230 235 240	720
gtg gac aag aga gtt gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc	768

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 245 250 255

cca ccg tgc cca taa
 Pro Pro Cys Pro
 260

783

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

<400> 17

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

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

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

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

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

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

Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala
 100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr
 115 120 125

Ile His Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
 130 135 140

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 145 150 155 160

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 165 170 175

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 180 185 190

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 195 200 205

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 210 215 220

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 225 230 235 240

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 245 250 255

Pro Pro Cys Pro
 260

<210> 18
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa=R或Q

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=K或R

<400> 18

Xaa Xaa Arg Ala Ala
 1 5

七、申請專利範圍：

1. 一種用於預測患有RA之患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性的套組，其包含
 - a)至少一種能夠偵測HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因之存在的探針；及
 - b)關於使用該探針分析來自該RA患者之生物樣本中該至少一個對偶基因之存在的說明書，其中存在該至少一個對偶基因指示該患者將對以該IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加，而不存在該至少一個對偶基因指示該患者將對以該IL-17拮抗劑治療有反應之可能性降低。
2. 一種用於治療患有RA之患者的套組，其包含
 - a)治療有效量之IL-17拮抗劑；
 - b)至少一種能夠偵測HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因之存在的探針；
 - c)關於使用該探針分析來自該患者之生物樣本中該至少一個對偶基因之存在的說明書，
 - d)關於若來自該患者之該生物樣本中存在該至少一個對偶基因則投與該患者該IL-17拮抗劑之說明書；
 - e)視情況選用之用於投與該患者該IL-17拮抗劑之構件；及
 - f)視情況選用之治療有效量之至少一種選自由以下組成之群的抗風濕劑：免疫抑制劑、疾病修飾抗風濕藥(disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD)、疼痛控制藥物、類固醇、非類固醇消炎藥(NSAID)、細胞激

素拮抗劑、骨質同化劑、骨質抗吸收劑及其組合。

3. 一種用於預測患有RA之患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性的套組，其包含

a)至少一種能夠偵測SE之存在的探針；及

b)關於使用該探針分析來自該RA患者之生物樣本中該SE之存在或不存在的說明書，其中存在該SE指示該患者將對以該IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加，而不存在該SE指示該患者將對以該IL-17拮抗劑治療有反應之可能性降低。

4. 一種用於治療患有RA之患者的套組，其包含

a)治療有效量之IL-17拮抗劑；

b)至少一種能夠偵測SE之存在的探針；

c)關於使用該探針分析來自該患者之生物樣本中該SE之存在或不存在的說明書，

d)關於若來自該患者之該生物樣本中存在該SE則投與該患者該IL-17拮抗劑之說明書；

e)視情況選用之用於投與該患者該IL-17拮抗劑之構件；及

f)視情況選用之治療有效量之至少一種選自由以下組成之群的抗風濕劑：免疫抑制劑、疾病修飾抗風濕藥(DMARD)、疼痛控制藥物、類固醇、非類固醇消炎藥(NSAID)、細胞激素拮抗劑、骨質同化劑、骨質抗吸收劑及其組合。

5. 如請求項3至4中任一項之套組，其中該探針能夠偵測

HLA-DRB1*SE對偶基因組中之至少一個對偶基因之存在。

6. 如請求項1至5中任一項之套組，其中該探針為與編碼該至少一個對偶基因之核酸區域特異性雜交之寡核苷酸、可偵測該至少一個對偶基因之多肽產物的抗體，或與編碼該至少一個對偶基因之等效遺傳標記之核酸區域特異性雜交的寡核苷酸。
7. 一種用於治療RA之IL-17拮抗劑，其特徵在於：
 - a)自RA患者獲得生物樣本；
 - b)分析該生物樣本中HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在或不存在；及
 - c)若該生物樣本中存在該至少一個對偶基因，則投與該RA患者治療有效量之IL-17拮抗劑。
8. 一種用於治療RA之IL-17拮抗劑，其特徵在於：
 - a)分析來自RA患者之生物樣本中HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在或不存在；及
 - b)若該生物樣本中存在該至少一個對偶基因，則投與該RA患者治療有效量之IL-17拮抗劑。
9. 一種用於治療RA之IL-17拮抗劑，其特徵在於：
 - a)自RA患者獲得生物樣本；
 - b)分析該生物樣本中SE之存在或不存在；及
 - c)若該生物樣本中存在該至少一個對偶基因，則投與該RA患者治療有效量之IL-17拮抗劑。
10. 一種用於治療RA之IL-17拮抗劑，其特徵在於：

- a)分析來自RA患者之生物樣本中SE的存在或不存在；及
- b)若該生物樣本中存在該至少一個對偶基因，則投與該RA患者治療有效量之IL-17拮抗劑。
11. 如請求項9至10中任一項之用途，其中藉由分析該生物樣本中HLA-DRB1*SE對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在或不存在來偵測該SE之存在或不存在。
12. 如請求項7至8或11中任一項之用途，其中藉由分析該生物樣本中該至少一個對偶基因之基因組序列、該至少一個對偶基因之產物或該至少一個對偶基因之等效遺傳標記來偵測該至少一個對偶基因之存在或不存在。
13. 一種用於治療RA之IL-17拮抗劑，其特徵在於：
- a)選擇RA患者進行治療，此係基於該RA患者具有HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因；及
- b)投與該RA患者治療有效量之IL-17拮抗劑。
14. 一種用於治療患有RA之患者的IL-17拮抗劑，其特徵在於欲投與具有HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因之患者該IL-17拮抗劑。
15. 一種用於治療患有RA之患者的IL-17拮抗劑，其特徵在於欲投與基於具有HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因而經選擇進行治療之患者該IL-17拮抗劑。
16. 一種用於治療RA之IL-17拮抗劑，其特徵在於：
- a)選擇RA患者進行治療，此係基於該RA患者具有SE；及

b)投與該RA患者治療有效量之IL-17拮抗劑。

17. 一種用於治療患有RA之患者的IL-17拮抗劑，其特徵在於欲投與具有SE之患者該IL-17拮抗劑。
18. 一種用於治療患有RA之患者的IL-17拮抗劑，其特徵在於欲投與基於具有SE而經選擇進行治療之患者該IL-17拮抗劑。
19. 如請求項13至18中任一項之用途，其中欲靜脈內投與有需要之患者三劑約10 mg/kg之該IL-17拮抗劑，該三個劑量各自每隔一週傳遞一次。
20. 如請求項13至18中任一項之用途，其中欲每月兩次、每月一次、每兩個月一次或每三個月一次皮下投與該患者一劑約75 mg至約300 mg之該IL-17拮抗劑。
21. 一種IL-17拮抗劑之用途，其用於製造用以治療患有RA之患者的藥物，其中該患者具有HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因。
22. 一種IL-17拮抗劑之用途，其用於製造用以治療患有RA之患者的藥物，其中該患者基於具有HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因而經選擇進行治療。
23. 一種IL-17拮抗劑之用途，其用於製造用以治療患有RA之患者的藥物，其中該RA患者具有SE。
24. 一種IL-17拮抗劑之用途，其用於製造用以治療患有RA之患者的藥物，其中該RA患者基於具有SE而經選擇進行治療。
25. 一種確定患有RA之患者對以IL-17拮抗劑治療之反應性

的方法，其包含

a)對來自該患者之生物樣本進行分析以確定存在或不存在HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因；及

b)若在該樣本中偵測到存在該至少一個對偶基因，則將該患者指定為對以該IL-17拮抗劑治療有反應。

26. 一種確定患有RA之患者對以IL-17拮抗劑治療之反應性的方法，其包含

a)對來自該患者之生物樣本進行分析以確定存在或不存在SE；及

b)若在該樣本中偵測到存在該至少一個對偶基因，則將該患者指定為對以該IL-17拮抗劑治療有反應。

27. 一種產生用於預測患有RA之患者對以IL-17拮抗劑治療之反應性之可傳輸資訊形式的方法，其包含：

a)分析來自該患者之生物樣本中HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在或不存在；及

b)將該分析步驟之結果具體化成可傳輸資訊形式。

28. 一種產生用於預測患有RA之患者對以IL-17拮抗劑治療之反應性之可傳輸資訊形式的方法，其包含：

a)分析來自該患者之生物樣本中SE的存在或不存在；及

b)將該分析步驟之結果具體化成可傳輸資訊形式。

29. 一種預測患有RA之患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性的方法，其包含使用自動分析儀分析來自該患者之生物樣本中HLA-DRB1*04對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在或不存在，其中存在該至少一個對偶基

因指示該患者將對以該IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加，而不存在該至少一個對偶基因指示該患者將對以該IL-17拮抗劑治療有反應之可能性降低。

30. 一種預測患有RA之患者將對以IL-17拮抗劑治療有反應之可能性的方法，其包含使用自動分析儀分析來自該患者之生物樣本中SE的存在或不存在，其中存在該SE指示該患者將對以該IL-17拮抗劑治療有反應之可能性增加，而不存在該SE指示該患者將對以該IL-17拮抗劑治療有反應之可能性降低。
31. 如請求項29或30中任一項之方法，其中藉由分析該生物樣本中HLA-DRB1*SE對偶基因組中之至少一個對偶基因的存在或不存在來偵測該SE之存在或不存在。
32. 如上述請求項中任一項之方法、用途或套組，其中該SE、該HLA-DRB1*04對偶基因組中之該至少一個對偶基因或該HLA-DRB1*SE對偶基因組中之該至少一個對偶基因的存在或不存在係藉由選自由以下組成之群的技術來偵測：北方墨點分析、逆轉錄聚合酶鏈反應(RT-PCR)、RT-PCR ELISA、基於TaqMan之定量RT-PCR(基於探針之定量RT-PCR)、基於SYBR綠之定量RT-PCR、聚合酶鏈反應(PCR)、直接定序、序列特異性寡核苷酸(SSO)雜交、序列特異性引子(SSP)分型，及基於序列之分型(SBT)、南方墨點法、定量PCR(基於探針或基於SYBR綠)、免疫分析、免疫組織化學、ELISA、流動式細胞量測術、西方墨點法、HPLC及質譜術。

33. 如上述請求項中任一項之方法、用途或套組，其中該生物樣本選自由以下組成之群：滑液、血液、血清、血漿、尿、淚液、唾液、腦脊髓液、白血球樣本及組織樣本。
34. 如上述請求項中任一項之方法、用途或套組，其中該患者為高風險RA患者。
35. 一種套組，其包含：
- a) 用於治療患者之類風濕性關節炎(RA)的包含IL-17拮抗劑之醫藥組合物；及
 - b) 描述如何投與該患者該醫藥組合物之說明書，其中該患者特徵在於具有SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因。
36. 一種IL-17拮抗劑之用途，其用於製備用以治療RA之藥物，限制條件為患者基於具有SE、HLA-DRB1*04對偶基因組中之對偶基因或HLA-DRB1*SE對偶基因組中之對偶基因而經選擇進行治療。
37. 如上述請求項中任一項之方法、用途或套組，其中該患者之RA先前未用TNF α 拮抗劑治療。
38. 如上述請求項中任一項之方法、用途或套組，其中該IL-17拮抗劑為IL-17結合分子或IL-17受體結合分子。
39. 如請求項38之方法、用途或套組，其中該IL-17結合分子或IL-17受體結合分子為選自由以下組成之群的IL-17結合分子：
- a) 塞庫金單抗(secukinumab)；

b) 結合至 IL-17 中包含以下之抗原決定基的 IL-17 抗體：Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129；

c) 結合至 IL-17 中包含以下之抗原決定基的 IL-17 抗體：Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80；

d) 結合至具有兩條成熟 IL-17 蛋白質鏈之 IL-17 均二聚體之抗原決定基的 IL-17 抗體，該抗原決定基在一條鏈上包含 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 且在另一條鏈上包含 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80；

e) 結合至具有兩條成熟 IL-17 蛋白質鏈之 IL-17 均二聚體之抗原決定基的 IL-17 抗體，該抗原決定基在一條鏈上包含 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 且在另一條鏈上包含 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80，其中該 IL-17 結合分子之 K_D 為約 100 pM 至 200 pM，且其中該 IL-17 結合分子之活體內半衰期為約 4 週；及

f) 包含選自由以下組成之群之抗體的 IL-17 抗體：

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

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

iii) 包含該如 SEQ ID NO:8 所示之胺基酸序列的免疫球蛋白 V_H 域及包含該如 SEQ ID NO:10 所示之胺基酸序

列的免疫球蛋白V_L域；

iv)包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白V_H域：
SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3；

v)包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白V_L域：
SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6；

vi)包含如以下所示之高變區的免疫球蛋白V_H域：
SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13；

vii)包含該等如以下所示之高變區的免疫球蛋白V_H域：SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3，以及包含該等如以下所示之高變區的免疫球蛋白V_L域：SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6；及

viii)包含該等如以下所示之高變區的免疫球蛋白V_H域：SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:13，以及包含該等如以下所示之高變區的免疫球蛋白V_L域：SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6。

40. 如請求項39之方法、用途或套組，其中該IL-17結合分子為塞庫金單抗。

八、圖式：

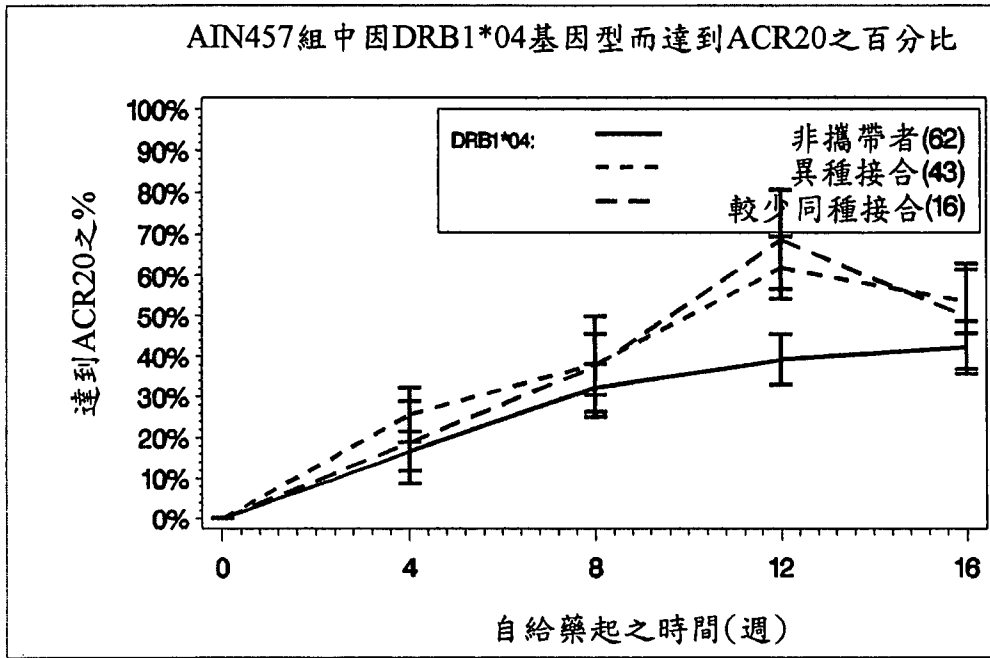


圖 1

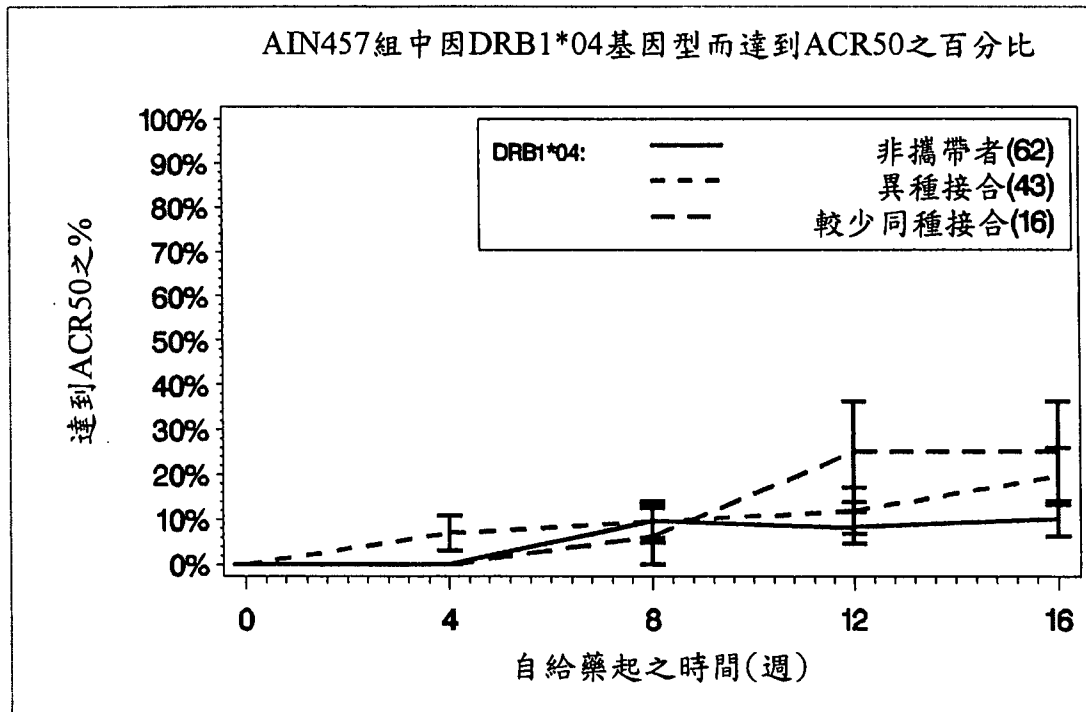


圖 2

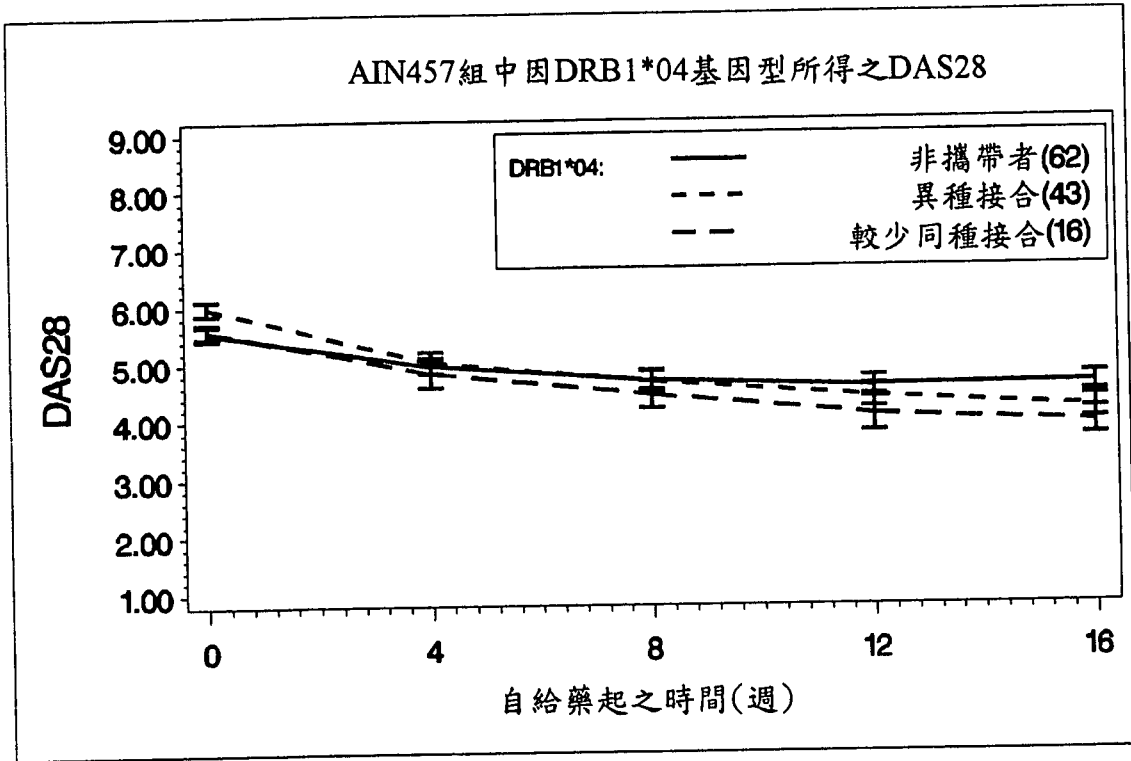


圖3

因DRB1*04基因型而達到ACR50之百分比
在基線時隨機化至AIN457組中之所有患者

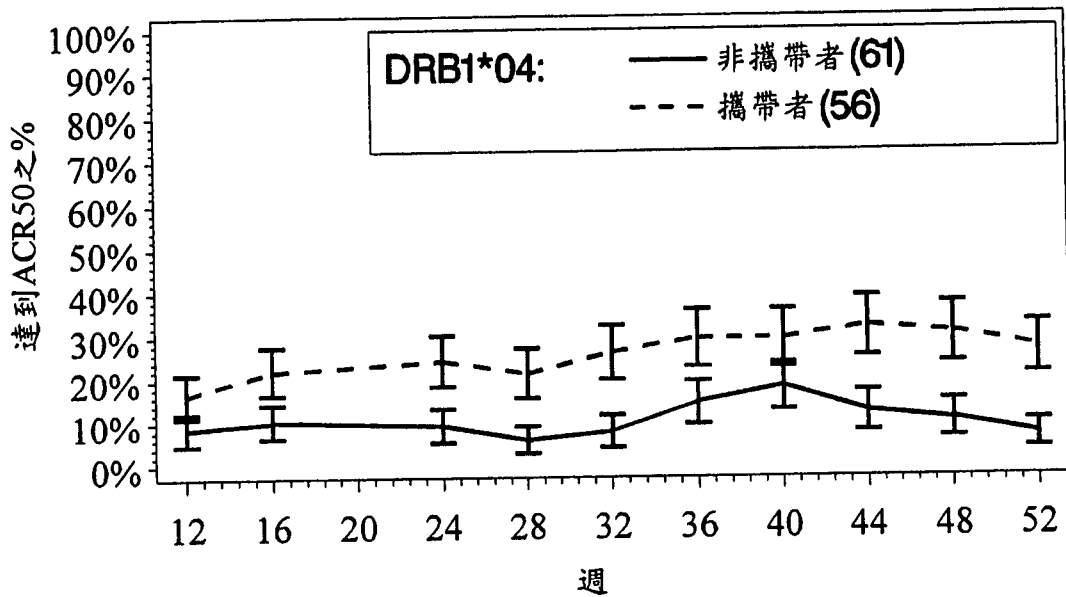


圖4

因DRB1*04基因型而達到ACR20之百分比
在基線時隨機化至AIN457組中之所有患者

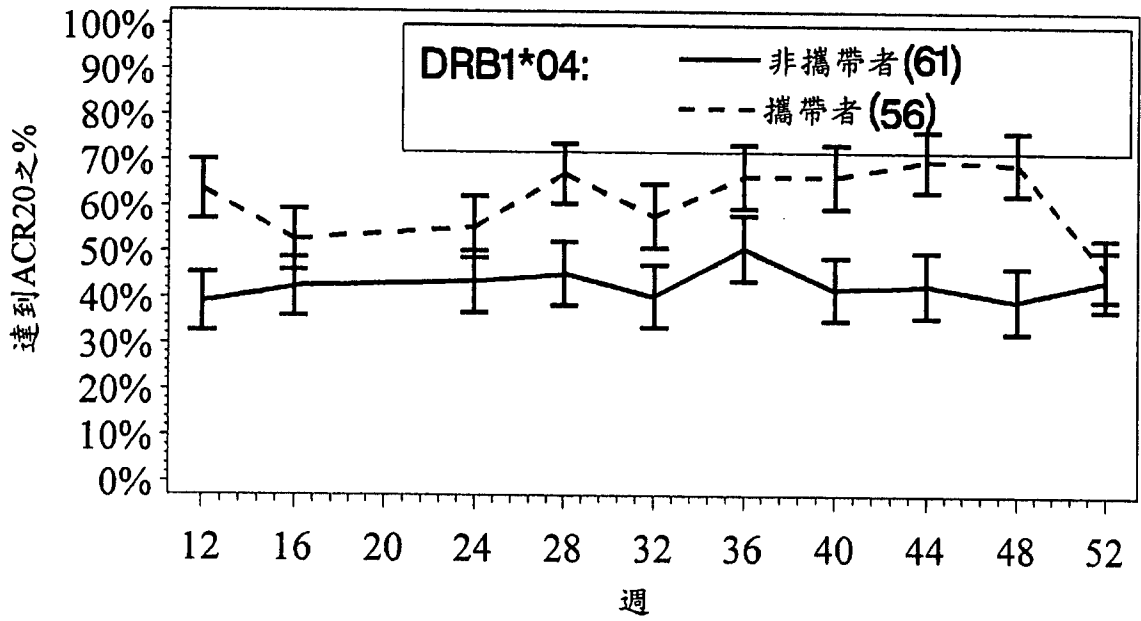


圖5

DAS28因DRB1*04基因型而自基線起之平均降低值
在基線時隨機化至AIN457組中之所有患者

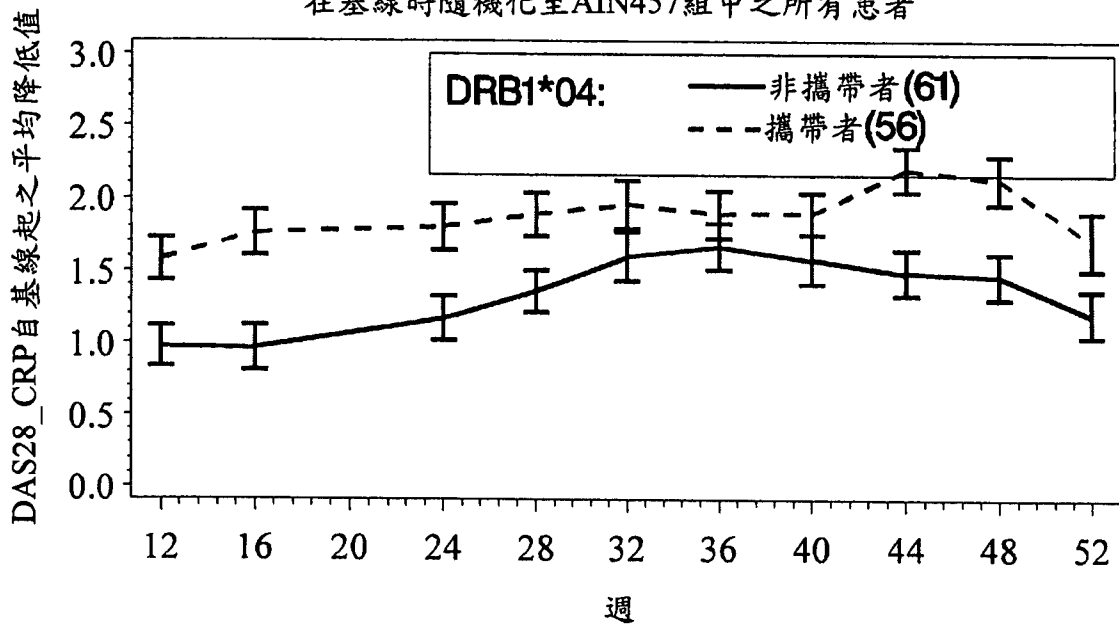


圖6

因DRB1*04基因型而達到ACR50之百分比
 在第16週時定義為反應者(ACR20)之經AIN治療之患者

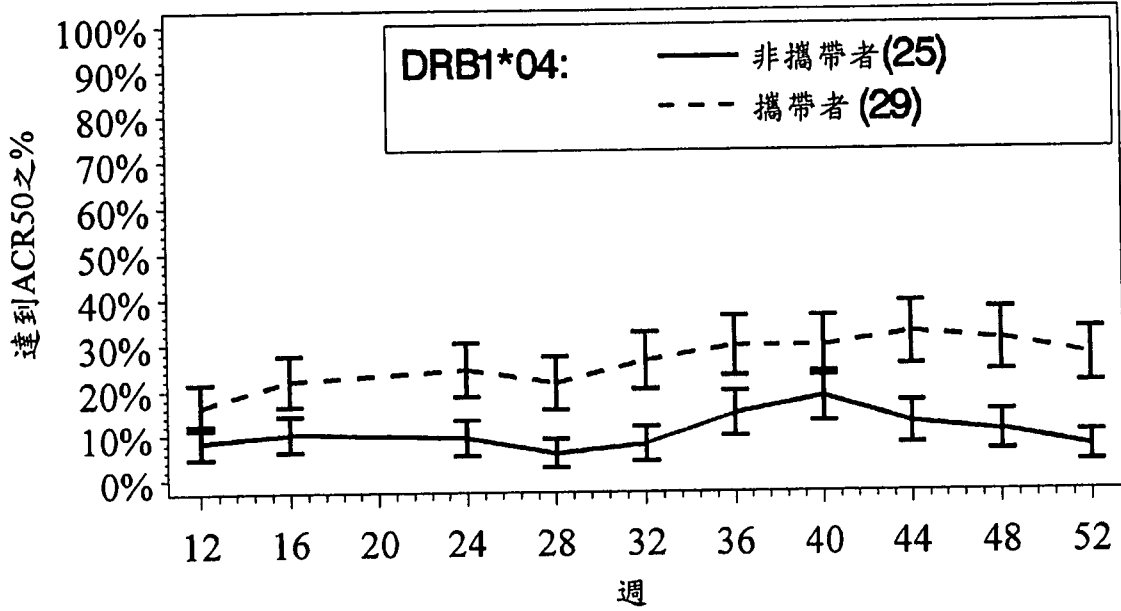


圖7

因DRB1*04基因型而達到ACR20之百分比
 在第16週時定義為反應者(ACR20)之經AIN治療之患者

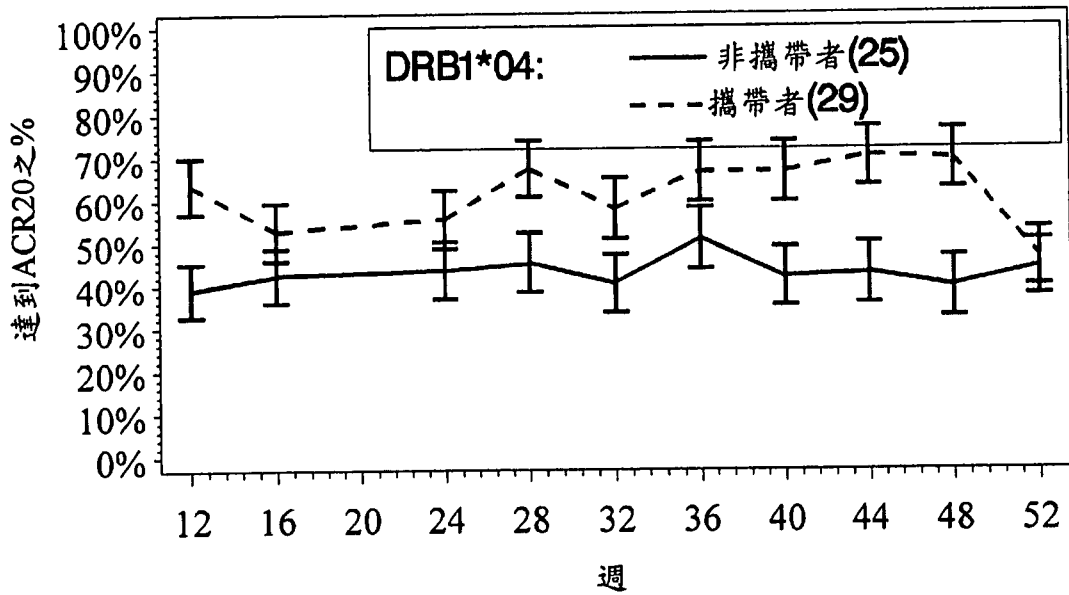


圖8

DAS28因DRB1*04基因型而自基線起之平均降低值
 在第16週時定義為反應者(ACR20)之經AIN治療之患者

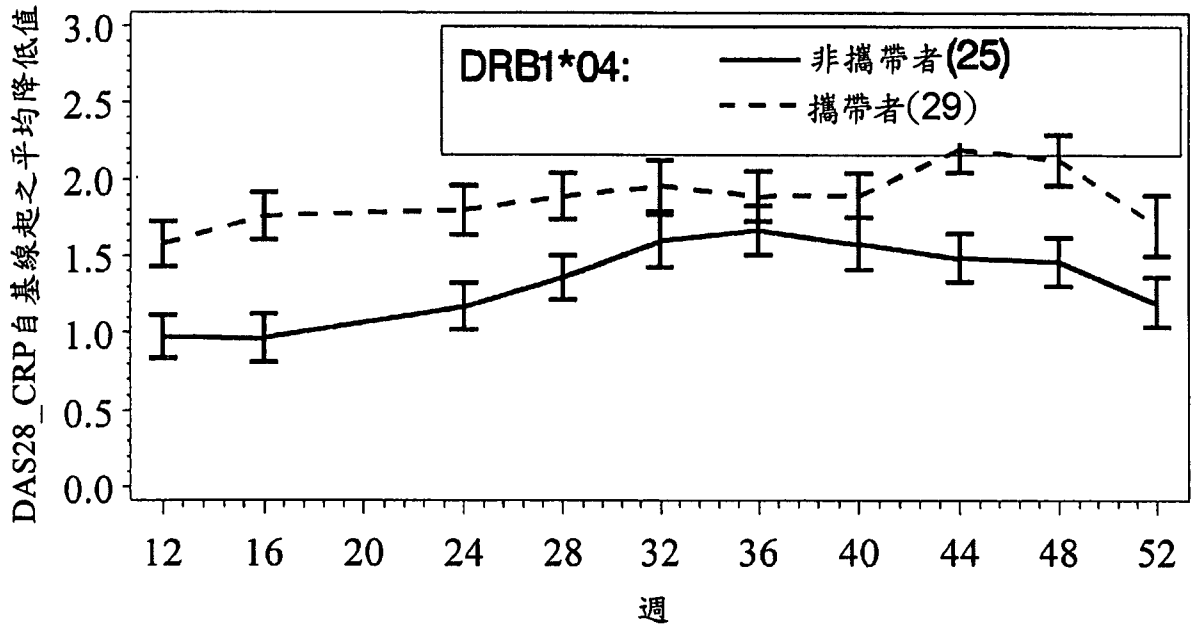


圖 9

因DRB1*04基因型而達到ACR50之百分比
 全部安慰劑組

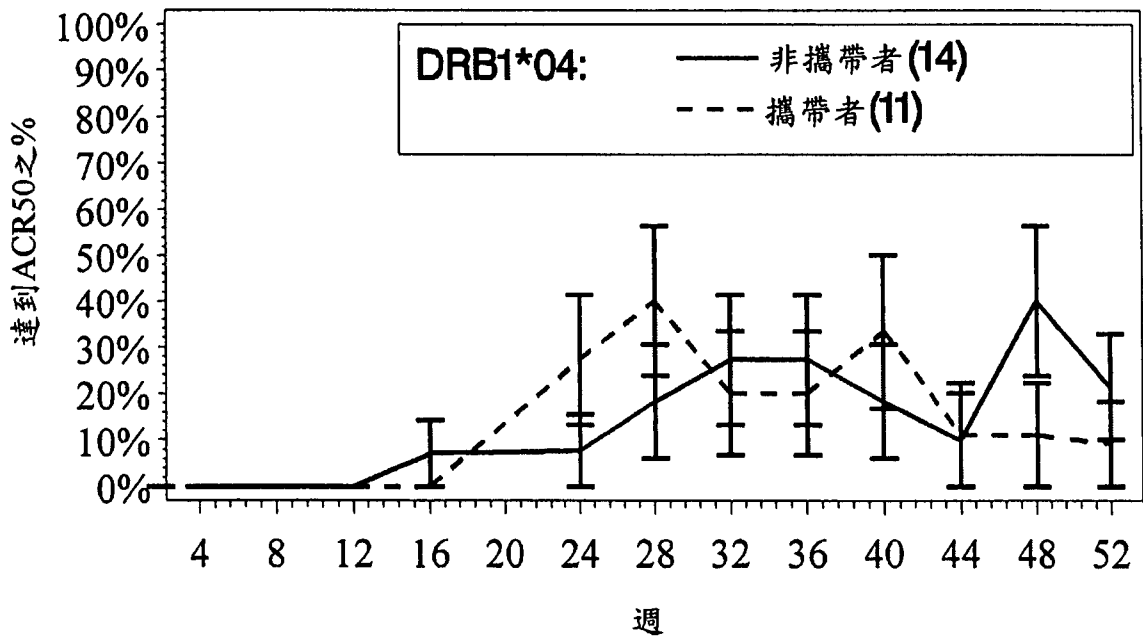


圖 10

因DRB1*04基因型而達到ACR20之百分比
全部安慰劑組

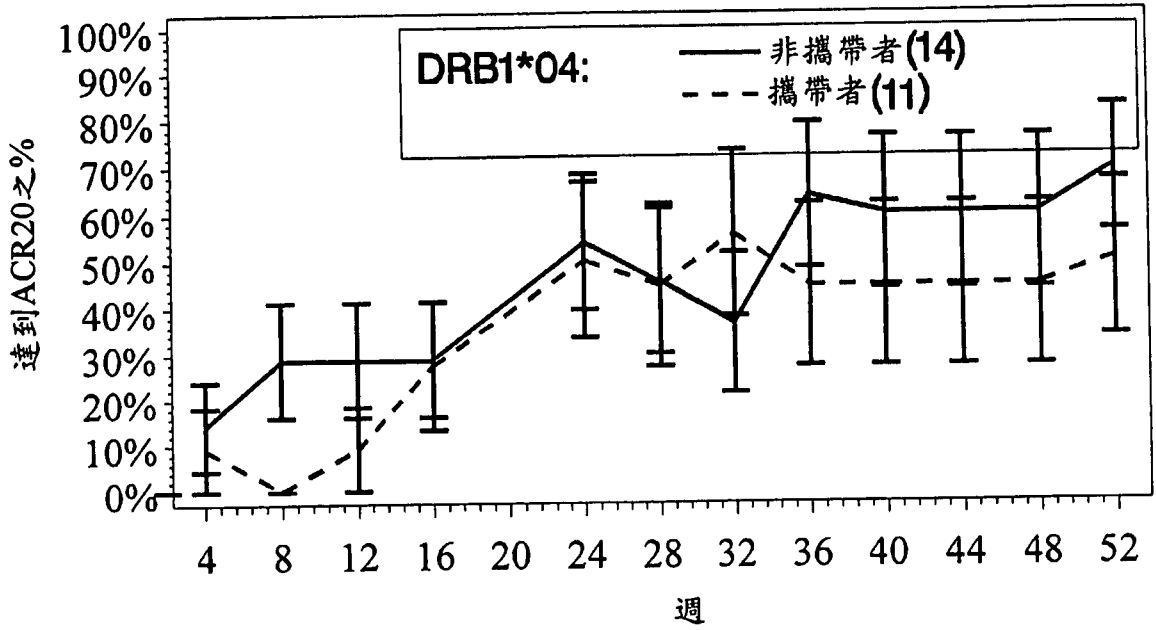


圖 11

DAS28因DRB1*04基因型而自第16週起之平均降低值
全部安慰劑組

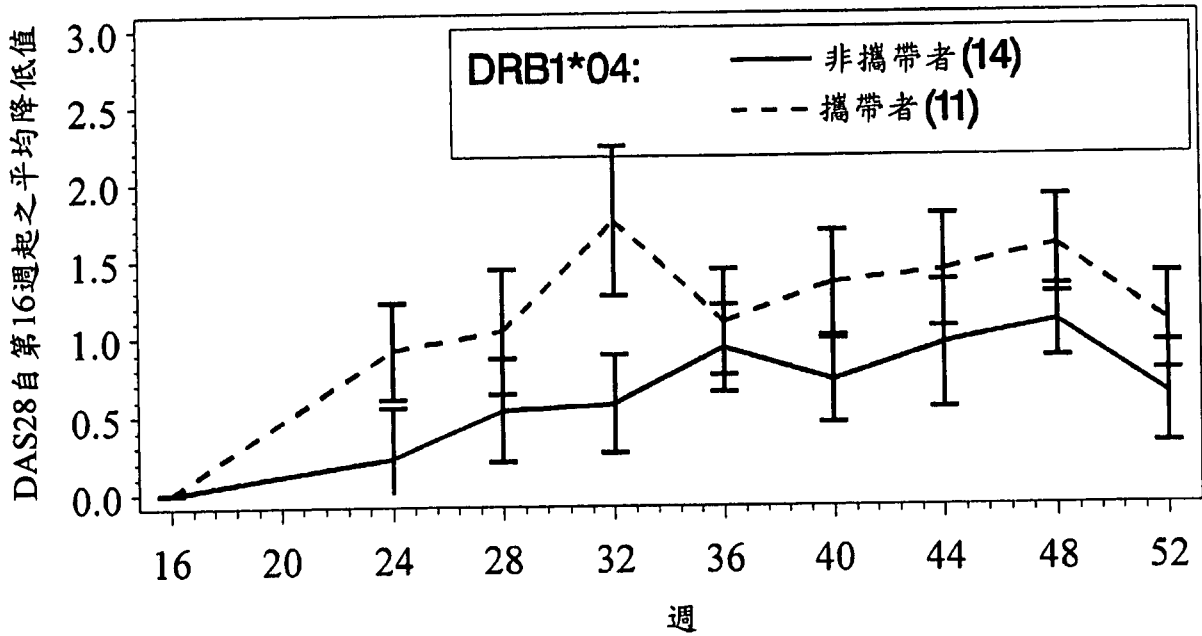


圖 12

因DRB1*04基因型而達到ACR50之百分比
 先前未用抗TNF抗體治療之安慰劑組患者

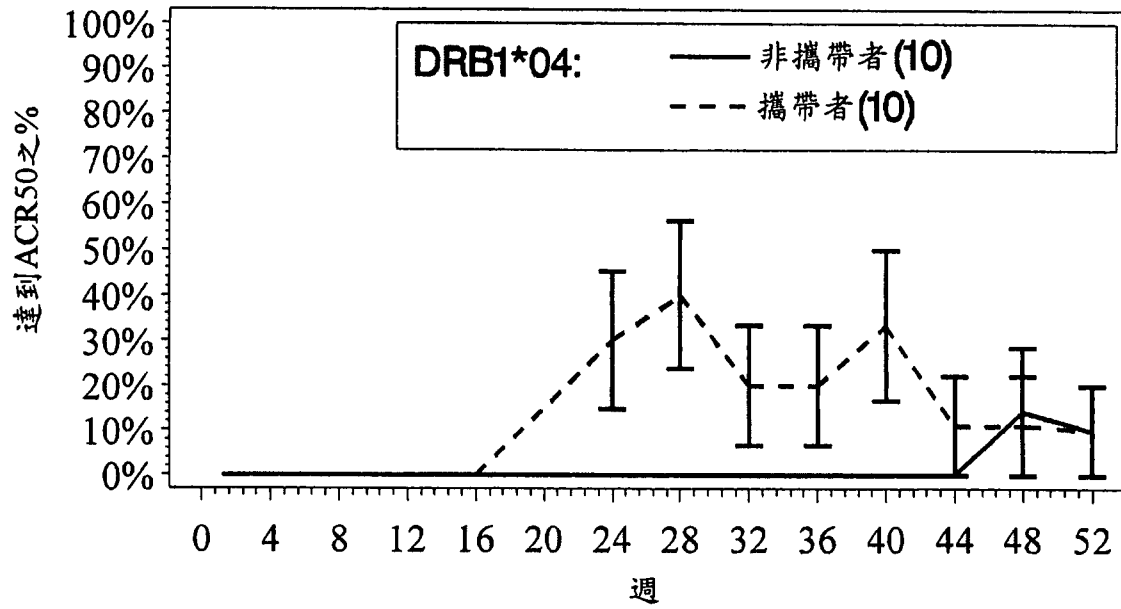


圖13

因DRB1*04基因型而達到ACR20之百分比
 先前未用抗TNF抗體治療之安慰劑組患者

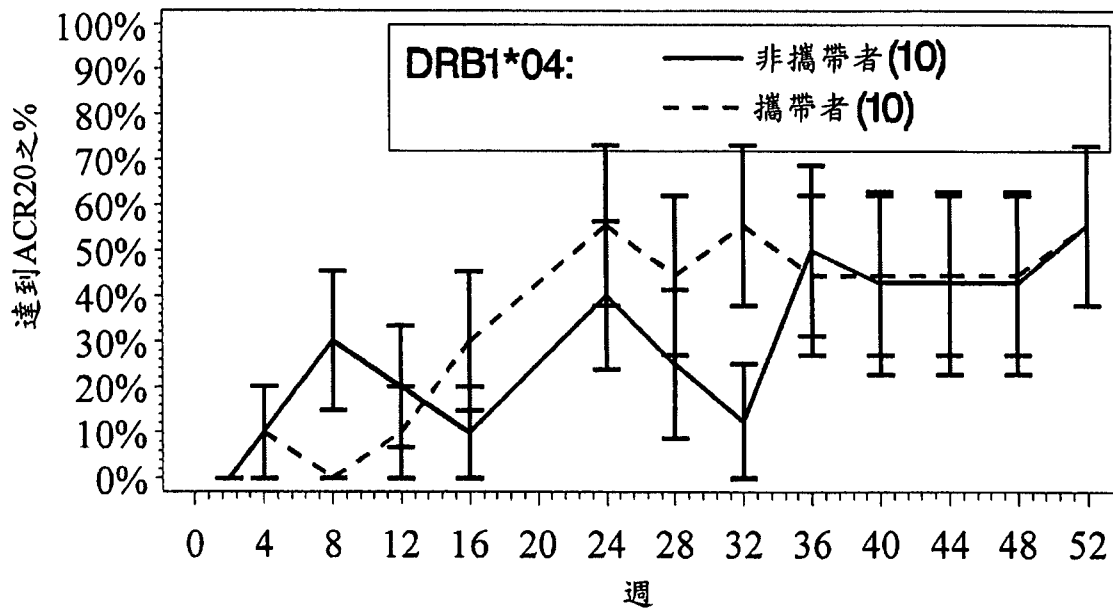


圖14

DAS28因DRB1*04基因型而自第16週起之平均降低值
先前未用抗TNF抗體治療之安慰劑組患者

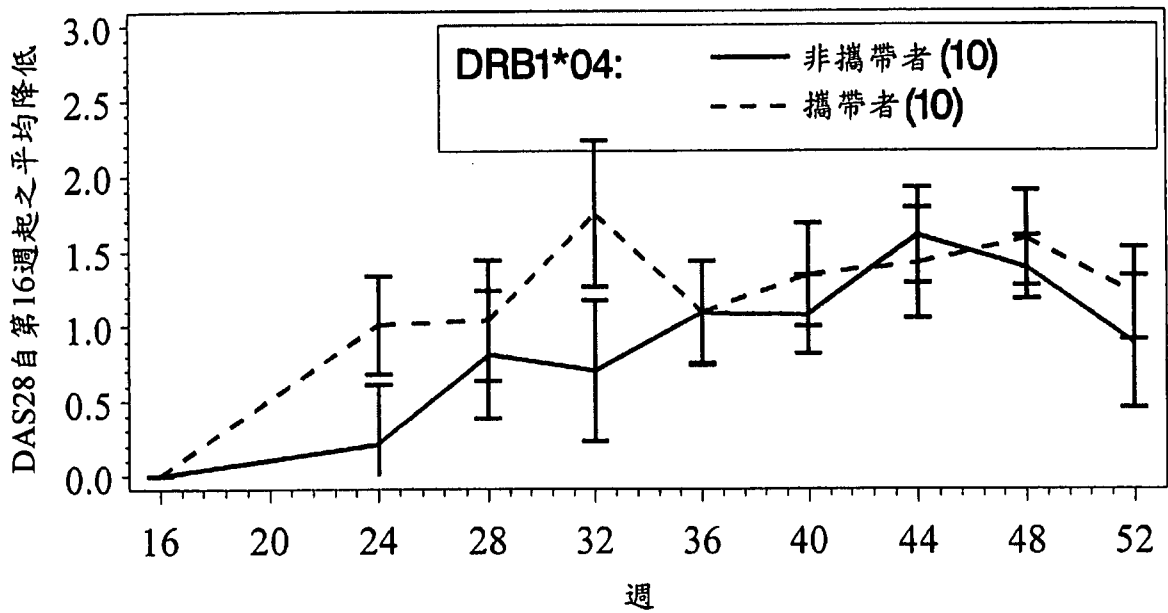


圖15