



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I838388 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 04 月 11 日

(21)申請案號：108124293

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 10 日

(51)Int. Cl. : C07K16/26 (2006.01)

C07K16/18 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P37/08 (2006.01)

A61P37/02 (2006.01)

(30)優先權：2018/07/10 美國

62/695,988

(71)申請人：美商雷傑納藥製藥公司(美國) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國(72)發明人：薩姆納 吉安 SUMNER, GIANE (BR)；陳季華 CHEN, JIHUA (CN)；帕特里奇
麥可 PARTRIDGE, MICHAEL (US)；托里 艾伯特 TORRI, ALBERT (US)；拉賈
亞沙 馬諾 RAJADHYAKSHA, MANOJ (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

US 20090074793A1

WO 2017072210A1

審查人員：吳卓翰

申請專利範圍項數：28 項 圖式數：9 共 89 頁

(54)名稱

修飾結合分子以最小化已存在的交互作用

(57)摘要

本揭露針對修飾結合分子以最小化已存在的結合交互作用，包括將結合分子經工程以最小化或減輕由藥物非特异性結合交互作用引起之樣本基質中的背景反應性。

The present disclosure is directed towards modifying binding molecules in order to minimize pre-existing binding interactions, including binding molecules engineered to minimize or mitigate background reactivity in a sample matrix caused by drug non-specific binding interactions.



I838388

【發明摘要】

【中文發明名稱】

修飾結合分子以最小化已存在的交互作用

【英文發明名稱】

MODIFYING BINDING MOLECULES TO MINIMIZE PRE-EXISTING
INTERACTIONS

【中文】

本揭露針對修飾結合分子以最小化已存在的結合交互作用，包括將結合分子經工程以最小化或減輕由藥物非特异性結合交互作用引起之樣本基質中的背景反應性。

【英文】

The present disclosure is directed towards modifying binding molecules in order to minimize pre-existing binding interactions, including binding molecules engineered to minimize or mitigate background reactivity in a sample matrix caused by drug non-specific binding interactions.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

修飾結合分子以最小化已存在的交互作用

【英文發明名稱】

MODIFYING BINDING MOLECULES TO MINIMIZE PRE-EXISTING INTERACTIONS

【技術領域】

【0001】本揭露針對修飾結合分子以最小化已存在之結合交互作用，包括經工程處理，以最小化或減少樣本基質中由藥物非特異性結合交互作用引起之背景反應性的結合分子。

[相關申請案]

【0002】本申請案主張2018年7月10日提交之美國臨時申請案編號62/695,988之優先權和利益，其全部內容以引用方式併入本文。

[序列表]

【0003】本申請案包含序列表，該序列表已經由EFS-Web以ASCII格式提交且其全部內容以引用方式併入本文。該2019年7月8日創建之ASCII副本命名為“REGE-004_SeqList.txt”且大小為32,813字節。

【 先前技術 】

【 0004 】 生物療法為用於消除、補充或替代個體之免疫系統以治療疾病之有價值的工具。外來之生物物質具有誘導該受治療之個體的免疫反應之潛力。該免疫反應可藉由投予生物治療劑觸發。然而，個體可能具有在引入生物製劑之前可產生訊號之血清蛋白質元素，因而當在抗藥物抗體(ADA)分析中測試時會產生高度之背景或噪音。

【 0005 】 在發展和監視生物治療劑期間所採用之標準分析為抗藥物抗體(ADA)分析。該分析係用於檢測個體之免疫系統是否已產生針對所投予之生物製劑的抗體。為了具有有效分析，該訊號噪音比必須為能取得並分析有意義之數據的比例。於某些個體中，即使未投予任何生物製劑亦已預先存有高背景(噪音)，由於該背景訊號而使得在檢測真正之治療出現的ADA時被混淆，減少有效之ADA分析。

【 0006 】 本發明之組成物和方法提供減少或排除在一些ADA分析中所觀察到之存在於某些人類血清或血漿樣本中之藥非物特異性，已存在之背景反應性的門路。亦應理解的是，該藥物非特異性結合可能或可能不會干擾治療劑在循環中具有活性或保持活性之能力。

【 發明內容 】

【 0007 】 本揭露針對結合分子，該結合分子係經工程

處理以減少在投予該結合分子之前或之後個體樣本中已存在之藥物非特異性背景反應性。本發明針對修飾結合分子以最小化已存在之結合交互作用，包括經工程處理以最小化或減少樣本基質中由藥物非特異性結合交互作用引起之背景反應性的結合分子。

【0008】 本揭露進一步提供特異於一或多種特定標靶之結合分子。於一態樣中，本揭露針對特異於IL4R α (介白素4 α)或IL13R(介白素13)之結合分子。於另一態樣中，本揭露提供針對IgG4抗體或其片段之結合分子。如本文所理解之結合分子為特異地與特定標靶交互作用之分子。該等結合分子之實例包括，但不限於抗體(包括單株抗體)及其片段、經工程處理之抗體、融合蛋白和本技藝之技術熟習人士所熟知之其他類似之抗原結合分子。於一態樣中，該標靶為IL4R α 。於本發明之另一態樣中揭露包含C端重鏈序列LSPG(SEQ ID NO: 21)或其抗原結合部分之非天然產生的結合分子，該結合分子係經工程處理以最小化或減少樣本基質中由藥物非特異性結合交互作用所引起之背景反應性。

【0009】 本揭露提供非天然產生之結合分子，其包含C端重鏈序列SEQ ID NO: 21或其抗原結合部分，其中該結合分子可減少與已存在之血清蛋白之交互作用，因而可減少在ADA分析期間之高背景訊號。

【0010】 於本發明之某些實施態樣中，該結合分子包含選自由下列所組成之群組的CH結構域序列：SEQ ID

NO : 5、SEQ ID NO : 6、SEQ ID NO : 7和SEQ ID NO : 8或其抗原結合部分。於某些實施態樣中，該結合分子包含選自由下列所組成之群組的CH結構域序列：SEQ ID NO : 7和SEQ ID NO : 8，或其抗原結合部分。於某些實施態樣中，該結合分子包含包含SEQ ID NO : 7之胺基酸序列的CH結構域。

【0011】於本發明之某些實施態樣中，該結合分子包含截短之CH結構域(REGN-E)，其中該序列為SEQ ID NO : 22。

【0012】於本揭露之非天然產生之結合分子的某些實施態樣中，該結合分子包含V_H CDR1區、V_H CDR2區、V_H CDR3區、V_L CDR1區、V_L CDR2區、V_L CDR3區和C_H3結構域，該V_H CDR1區包含SEQ ID NO : 9之胺基酸序列；該V_H CDR2區包含SEQ ID NO : 10之胺基酸序列；該V_H CDR3區包含SEQ ID NO : 11之胺基酸序列；該V_L CDR1區包含SEQ ID NO : 12之胺基酸序列；該V_L CDR2區包含LGS之胺基酸序列；該V_L CDR3區包含SEQ ID NO : 14之胺基酸序列；該C_H3結構域係選自由下列所組成之群組：SEQ ID NO : 5、SEQ ID NO : 6和SEQ ID NO : 7。

【0013】於本發明之某些實施態樣中，該結合分子包含V_H CDR1區、V_H CDR2區、V_H CDR3區、V_L CDR1區、V_L CDR2區、V_L CDR3區和C_H3結構域，該V_H CDR1區包含SEQ ID NO : 9之胺基酸序列；該V_H CDR2區包含SEQ ID NO : 10之胺基酸序列；該V_H CDR3區包含SEQ ID NO : 11

之胺基酸序列；該 V_L CDR1區包含 SEQ ID NO：12之胺基酸序列；該 V_L CDR2區包含 LGS之胺基酸序列；該 V_L CDR3區包含 SEQ ID NO：14之胺基酸序列；該 C_H3結構包含 SEQ ID NO：21之胺基酸序列。

【0014】本揭露提供非天然產生之結合分子，其中該結合分子包含 V_H CDR1區、V_H CDR2區、V_H CDR3區、V_L CDR1區、V_L CDR2區、V_L CDR3區和 C_H3結構域，該 V_H CDR1區包含 SEQ ID NO：9之胺基酸序列；該 V_H CDR2區包含 SEQ ID NO：10之胺基酸序列；該 V_H CDR3區包含 SEQ ID NO：11之胺基酸序列；該 V_L CDR1區包含 SEQ ID NO：12之胺基酸序列；該 V_L CDR2區包含 LGS之胺基酸序列；該 V_L CDR3區包含 SEQ ID NO：14之胺基酸序列；該 C_H3結構域包含下列胺基酸序列：SEQ ID NO：5、或 SEQ ID NO：6、或 SEQ ID NO：7、或 SEQ ID NO：21、或 SEQ ID NO：22。

【0015】於本發明之某些實施態樣中，該結合分子包含重鏈可變區和輕鏈可變區，該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：15之胺基酸序列，該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：16之胺基酸序列。

【0016】於本發明之某些實施態樣中，該結合分子包含 IgG4 C_H1區，該 IgG4 C_H1區包含 SEQ ID NO：1之胺基酸序列。

【0017】於本發明之某些實施態樣中，該結合分子包含 IgG4 C_H2區，該 IgG4 C_H2區包含 SEQ ID NO：2之胺基酸

序列。

【0018】於本揭露之非天然產生之結合分子的某些實施態樣中，該結合分子包含鉸鏈區。於某些實施態樣中，該鉸鏈區包含 APEFLG 之序列 (SEQ ID NO：17)。

【0019】於本揭露之非天然產生之結合分子的某些實施態樣中，該結合分子包含 IgG4 恆定區，該 IgG4 恆定區包含 SEQ ID NO：8 之胺基酸序列。

【0020】本揭露提供一種分析，其包含 (a) 固體支撐物，其中第一組分係與該固體支撐物可操作地連接；(b) 至少一種捕獲劑，其中第二組分係與該至少一種捕獲劑可操作地連接，其中該捕獲劑包含第一非天然產生之結合分子，諸如單株抗體，其中該第一非天然產生之結合分子 (諸如單株抗體) 包含編碼 V_H CDR1 區之序列、編碼 V_H CDR2 區之序列、編碼 V_H CDR3 區之序列、編碼 V_L CDR1 區之序列、編碼 V_L CDR2 區之序列、編碼 V_L CDR3 區之序列和編碼重鏈恆定區之序列，其中該重鏈恆定區包含 SEQ ID NO：21 之序列，和 (c) 至少一種檢測劑，其中可檢測之標記係與該檢測劑可操作地連接，其中該檢測劑包含第二非天然產生之結合分子 (諸如單株抗體)，其中編碼該檢測劑之序列包含編碼 (b) 之第一非天然產生之結合分子之 V_H CDR1 區的序列、編碼 (b) 之第一非天然產生之結合分子之 V_H CDR2 區的序列、編碼 (b) 之第一非天然產生之結合分子之 V_H CDR3 區的序列、編碼 (b) 之第一非天然產生之結合分子之 V_L CDR1 區的序列、編碼 (b) 之第一非天然產生之結合

分子之 V_L CDR2區的序列、編碼(b)之第一非天然產生之結合分子之 V_L CDR3區的序列且其中該第一組分和該第二組分選擇性地彼此結合。

【0021】於所揭露之分析的某些實施態樣中，該第一非天然產生之結合分子包含編碼重鏈可變區之序列和編碼輕鏈可變區之序列，且其中該第二非天然產生之結合分子包含編碼該第一非天然產生之結合分子的重鏈可變區之序列和編碼該第一非天然產生之結合分子的輕鏈可變區之序列。

【0022】於所揭露之分析的某些實施態樣中，該第一非天然產生之結合分子包含編碼重鏈恆定區之序列，該重鏈恆定區包含SEQ ID NO：7。

【0023】於所揭露之分析的某些實施態樣中，該第一非天然產生之結合分子包含： V_H CDR1區，該 V_H CDR1區包含SEQ ID NO：9之胺基酸序列； V_H CDR2區，該 V_H CDR2區包含SEQ ID NO：10之胺基酸序列； V_H CDR3區，該 V_H CDR3區包含SEQ ID NO：11之胺基酸序列； V_L CDR1區，該 V_L CDR1區包含SEQ ID NO：12之胺基酸序列； V_L CDR2區，該 V_L CDR2區包含LGS之胺基酸序列； V_L CDR3區，該 V_L CDR3區包含SEQ ID NO：14之胺基酸序列。

【0024】於所揭露之分析的某些實施態樣中，該第一非天然產生之結合分子包含重鏈可變區和輕鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO：15之胺基酸序列且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO：16之胺基酸序列。

【0025】於本發明之一實施態樣中，該IgG4抗體之C_H3結構域(諸如杜匹魯單抗)被轉換成IgG1 C_H3結構域。再於進一步之實施態樣中，該IgG4抗體(如杜匹魯單抗)之C_H3結構域被截短。於一態樣中，該截短係發生在絲胺酸444處。

【0026】於所揭露之分析的某些實施態樣中，該檢測劑包含杜匹魯單抗。於某些實施態樣中，該第二非天然產生之結合分子包含杜匹魯單抗。

【0027】於所揭露之分析的某些實施態樣中，該第一組分包含鏈黴親和素(streptavidin)。於某些實施態樣中，該第二組分包含生物素。

【0028】本揭露提供一種分析，其包含(a)固體支撐物，其中第一組分係與該固體支撐物可操作地連接；(b)至少一種捕獲劑，其中第二組分係與該至少一種捕獲劑可操作地連接且其中該捕獲劑包含本揭露之非天然產生之結合分子或本揭露之組成物，和(c)至少一種檢測劑，其中可檢測之標籤係與該檢測劑可操作地連接且其中該檢測劑包含杜匹魯單抗；其中該第一組分和該第二組分選擇性地彼此結合。於某些實施態樣中，該第一組分包含鏈黴親和素。於某些實施態樣中，該第二組分包含生物素。於某些實施態樣中，該未特異性結合杜匹魯單抗之可變區之序列的結合分子不與該至少一種捕獲劑結合。於某些實施態樣中，該特異性結合杜匹魯單抗之可變區之序列的結合分子與該至少一種捕獲劑結合及與至少一種檢測劑結合。

【0029】 本揭露提供測定生物療法在個體中之免疫原性程度的方法，該方法包含(a)將來自該個體之生物樣本在適合允許該生物樣本中至少一種抗體與至少一種捕獲劑和至少一種檢測劑結合的條件下與本發明之分析接觸，其中在該接觸步驟之前，該個體已被投予該結合分子療法，(b)檢測來自該至少一種檢測劑之訊號，和(c)當來自(b)之該訊號高於閾值時，鑑定該個體之免疫原性程度為高，或(d)當來自(b)之該訊號低於閾值時，鑑定該個體之免疫原性程度為低。

【0030】 本發明之某些實施態樣係針對用於測定生物療法之免疫原性程度的方法，其中該生物治療包含本文所描述之結合分子。於一態樣中，該生物製劑包含杜匹魯單抗。

【0031】 於本發明之特殊實施態樣中，揭露用於測定生物療法之免疫原性程度的方法，其中該閾值為預定值。於某些態樣中，該閾值為安全閾值。

【0032】 於本發明之某些實施態樣中，該生物療法之量為治療有效劑量，其中治療有效劑量為當投予個體時具有足以達成預期目的之量的治療劑(例如本發明之結合分子)量。

【0033】 於本發明之一些實施態樣中，該免疫原性程度為基線程度。於某些態樣中，該免疫原性程度為後續程度或治療後程度。

【0034】 於本發明之其他實施態樣中，該個體為臨床

試驗之參與者。於一態樣中，該個體為接受醫學治療之患者。於另一態樣中，該醫學治療正在開始且該免疫原性程度為基線程度。再於另一態樣中，該醫學治療正在進行且該免疫原性程度為後續程度。再於另一態樣中，該醫學治療正在結束且該免疫原性程度為最終程度。於另一態樣中，該個體為健康個體。

【0035】再於本發明之其他實施態樣中，該個體具有發炎疾病或病症、自體免疫疾病或病症、過敏性疾病或病症、免疫疾病或病症或良性增生性疾病或病症。於一態樣中，該個體患有異位性皮膚炎、氣喘、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、嗜酸性食道炎、鼻息肉、ABPA(過敏性支氣管肺曲黴菌病)、大疱性類天皰瘡(Bullous Pemphigoid)、慢性阻塞性肺病(COPD)、HFE(手足濕疹)、結節性癢疹(Prurigo Nodularis)或任何第2型發炎反應或其組合。該個體可患有任何疾病或醫學病況。

【0036】本揭露提供非天然產生之單株抗體，該天然產生之單株抗體包含C端重鏈序列，該C端重鏈序列包含選自由下列所組成之群組的序列：SEQ ID NO：7和SEQ ID NO：13，或其抗原結合部分。該C端重鏈序列可為C_H3結構域序列。該C端重鏈序列可包含SEQ ID NO：7。該C端重鏈序列可包含SEQ ID NO：13。該C端重鏈序列可包含C_H結構域序列，該C_H結構域序列包含SEQ ID NO：8。該C端重鏈序列可包含C_H結構域序列，該C_H結構域序列包含SEQ ID NO：22。

【0037】一種包含C_H3結構域之非天然產生之單株抗體，該C_H3結構域係由選自由下列所組成之群組的序列所組成：SEQ ID NO：7和SEQ ID NO：13，或其抗原結合部分。

【0038】一種非天然產生之單株抗體，該單株抗體包含C端重鏈序列，該C端重鏈序列係由選自由下列所組成之群組的序列所組成：SEQ ID NO：8和SEQ ID NO：22，或其抗原結合部分。

【0039】一種非天然產生之單株抗體，其中該抗體包含：V_H CDR1區，該V_H CDR1區包含SEQ ID NO：9之胺基酸序列；V_H CDR2區，該V_H CDR2區包含SEQ ID NO：10之胺基酸序列；V_H CDR3區，該V_H CDR3區包含SEQ ID NO：11之胺基酸序列；V_L CDR1區，該V_L CDR1區包含SEQ ID NO：12之胺基酸序列；V_L CDR2區，該V_L CDR2區包含LGS之胺基酸序列；V_L CDR3區，該V_L CDR3區包含SEQ ID NO：14之胺基酸序列；和C_H3結構域，該C_H3結構域係由選自由下列所組成之群組的胺基酸序列所組成：SEQ ID NO：5、SEQ ID NO：6、SEQ ID NO：7和SEQ ID NO：13，或其抗原結合部分。

【0040】前述抗體可進一步包含：V_H CDR1區，該V_H CDR1區包含SEQ ID NO：9之胺基酸序列；V_H CDR2區，該V_H CDR2區包含SEQ ID NO：10之胺基酸序列；V_H CDR3區，該V_H CDR3區包含SEQ ID NO：11之胺基酸序列；V_L CDR1區，該V_L CDR1區包含SEQ ID NO：12之胺基酸序

列；V_L CDR2區，該V_L CDR2區包含LGS之胺基酸序列；V_L CDR3區，該V_L CDR3區包含SEQ ID NO：14之胺基酸序列。

【0041】本揭露提供非天然產生之單株抗體，其中該抗體包含：V_H CDR1區，該V_H CDR1區包含SEQ ID NO：9之胺基酸序列；V_H CDR2區，該V_H CDR2區包含SEQ ID NO：10之胺基酸序列；V_H CDR3區，該V_H CDR3區包含SEQ ID NO：11之胺基酸序列；V_L CDR1區，該V_L CDR1區包含SEQ ID NO：12之胺基酸序列；V_L CDR2區，該V_L CDR2區包含LGS之胺基酸序列；V_L CDR3區，該V_L CDR3區包含SEQ ID NO：14之胺基酸序列；和C_H3結構域，該C_H3結構域包含選自由下列所組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO：5、SEQ ID NO：6、SEQ ID NO：7和SEQ ID NO：13，或其抗原結合部分。

【0042】前述抗體可包含重鏈可變區和輕鏈可變區，或其抗原結合部分，該重鏈可變區包含SEQ ID NO：15之胺基酸序列，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO：16之胺基酸序列。前述抗體可包含IgG4 C_H1區，該IgG4 C_H1區包含SEQ ID NO：1之胺基酸序列。前述抗體可包含IgG4 C_H2區，該IgG4 C_H2區包含SEQ ID NO：2之胺基酸序列。IgG4 C_H2區可包含鉸鏈區。鉸鏈區可包含APEFLG之序列(SEQ ID NO：17)。

【0043】本揭露之抗體可減少免疫原性分析期間之高背景訊號。

【0044】本揭露提供一種分析，其包含：(a)固體支撐物，其中第一組分係與該固體支撐物可操作地連接；(b)至少一種捕獲劑，其中第二組分係與該至少一種捕獲劑可操作地連接，其中該捕獲劑包含如申請專利範圍第1至14項中任一項之第一非天然產生之單株抗體，和(c)至少一種檢測劑，其中可檢測之標記係與該檢測劑可操作地連接，其中該檢測劑包含如申請專利範圍第1至11項中任一項之第二非天然產生之單株抗體，且其中該第一組分和該第二組分選擇性地彼此結合。

【0045】檢測劑可包含杜匹魯單抗。第二非天然產生之單株抗體可包含杜匹魯單抗。第一組分可包含鏈黴親和素。第二組分可包含生物素。

【0046】本揭露提供一種分析，其包含：(a)固體支撐物，其中第一組分係與該固體支撐物可操作地連接；(b)至少一種捕獲劑，其中第二組分係與該至少一種捕獲劑可操作地連接且其中該捕獲劑包含如申請專利範圍第1至14項中任一項之非天然產生之單株抗體；和(c)至少一種檢測劑，其中可檢測之標記係與該檢測劑可操作地連接且其中該檢測劑包含杜匹魯單抗；其中該第一組分和該第二組分選擇性地彼此結合。第一組分可包含鏈黴親和素。

【0047】第二組分可包含生物素。

【0048】於一些態樣中，該至少一種捕獲劑不與不和杜匹魯單抗之可變區序列特異性結合之抗體結合。於一些態樣中，該至少一種捕獲劑和該至少一種檢測劑與和杜匹

魯單抗之可變區序列特異性結合之抗體結合。

【0049】 本揭露提供測定單株抗體療法在個體中之免疫原性程度的方法，其包含：(a)將來自該個體之生物樣本在適合允許該生物樣本中至少一種抗體與至少一種捕獲劑和至少一種檢測劑結合的條件下與如申請專利範圍第15至24項中任一項之分析接觸，其中在該接觸步驟之前，該個體已被投予該單株抗體療法；(b)檢測來自該至少一種檢測劑之訊號，和(c)當來自(b)之該訊號高於閾值時，鑑定該個體之免疫原性程度為高；或(d)當來自(b)之該訊號低於閾值時，鑑定該個體之免疫原性程度為低。

【0050】 單株抗體療法可包含本揭露之抗體。

【0051】 單株抗體療法可包含杜匹魯單抗。閾值可為預定值。閾值可為安全閾值。單株抗體療法之量可為治療有效劑量。免疫原性程度可為基線程度。免疫原性程度可為後續程度。

【0052】 個體可為臨床試驗之參與者。個體可為接受醫學治療之患者。醫學治療可為正在開始且免疫原性程度可為基線程度。醫學治療可為正在進行且該免疫原性程度可為後續程度。醫學治療可為正在結束且該免疫原性程度可為最終程度。個體可為健康個體。個體可患有發炎疾病或病症、自體免疫疾病或病症、過敏性疾病或病症、免疫疾病或病症或良性增殖性疾病或病症。個體可患有異位性皮膚炎、氣喘、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、嗜酸性食道炎、鼻息肉或其組合。

【0053】上述任一態樣可與任何其他態樣組合。

【0054】除非另有定義，本文所使用之所有技術和科學術語具有與本揭露所屬之技藝中之一般技術人士所通常理解者相同的含義。於本專利說明書中，除非上下文另有明確規定，否則單數形式亦包括複數形式；例如，術語“一(a、an)”和“該”應理解為單數或複數，術語“或”應理解為包含在內。舉例而言，“元素”係指一或多個元素。於本專利說明書之全文中，字詞“包含(comprising)”或變體，諸如“包含(comprises)”或“包含(comprising)”將被理解為暗示包括所指明之元素、整數或步驟，或元素、整數或步驟之群組而非排除任何其他元素、整數或步驟，或元素、整數或步驟之群組。約可被理解為在所陳述之數值的10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%或0.01%之內。除非上下文另有明確規定，否則本文所提供之所有數值均由術語“約”修飾。

【圖式簡單說明】

【0055】[圖1]為示意圖，表徵在抗藥物抗體(ADA)分析中使用競爭性抗體構築體時，該基線患者樣本中已存在之反應性的特異性。y軸上為0至100之抑制百分比，增量為25。X軸上為橋接性分析中所使用於之特異性競爭抗體構築體，從左至右之排列如下：杜匹魯單抗、REGN-A、wt IgG4、wt IgG1、wt IgG2、wt IgG3、REGN-B和REGN-C。該六名患者之樣本(S1-S6)依序呈現為圓形、正方形、

尖端朝上之三角形、星號、菱形和尖端朝下之三角形。圖形中提及之抗體試劑係作為ADA確認分析格式中之競爭性抑制劑，用量為200 μ g/mL。分析中之高抑制百分比表明該指定之競爭子能夠抑制這些樣本中已存在之訊號，表明該競爭子分子含有與該已存在之反應性結合之區域。較低之抑制百分比表明該競爭子分子不含有該已存在之反應性可結合的區域。

【0056】[圖2]為圖形，顯示該三個關鍵構築體之圖示代表及其與杜匹魯單抗相比較之結構差異。REGN-B、REGN-C和REGN-E為杜匹魯單抗之分子類似物。所有三種構築體均為IgG4k構築體，其對於抗IL14R具有與杜匹魯單抗相同之特異性和相似之親和力，且亦擁有存在於杜匹魯單抗中之相同CPPC鉸鏈區突變序列。

【0057】[圖3]為圖形，顯示胺基酸序列比對之圖示代表及及野生型IgG4、IgG1和IgG2亞型之C_H3結構域的比較。位置445處之白胺酸為從C_H3結構域序列之C端開始算起的第三個，如箭頭所示。

【0058】[圖4]為一種實施態樣，其說明藥物特異性橋接(圖A，ADA分析#1)、由於當前ADA分析中已存在之反應性的非藥物特異性橋接(圖B)和由於使用REGN-C作為捕獲劑所導致之無非藥物特異性橋接(圖C，ADA分析#2)之示意圖代表。板上之鏈黴親和素以灰色十字形顯示，生物素部分以小黑色正方形顯示，而釘標記以星形顯示。該生物素化之REGN-D(杜匹魯單抗)捕獲劑(黑色叉狀結構)顯

示於圖A和B中，而生物素化之REGN-C顯示於圖C中(黑色和白色方格叉狀結構)。已存在之反應性以較小之虛線輪廓分叉結構表示於圖B和C中。

【0059】[圖5A]為示意圖，顯示來自患者基線樣本子集的分析訊號，該分析訊號係使用原始ADA分析(分析#1)(圖4中之圖A為其圖解並使用生物素化之REGN-D作為捕獲劑)。y軸上為以0至100之對數標度表示之訊號/噪音比。x軸上為按訊號/噪音比排序之個別患者樣本。該切點以虛線指示。

【0060】[圖5B]為示意圖，顯示同一患者之基線樣本的分析訊號，該分析訊號係使用經修正之ADA分析(分析#2)(圖4中之C圖為其圖解和使用生物素化之REGN-C作為捕獲劑)。y軸上為以0至100之對數標度表示之訊號/噪音比。x軸上之個別患者樣本之順序與圖5A中所示之順序相同。該切點以虛線指示。

【0061】[圖6A]為示意圖，顯示來自患者基線樣本子集之分析訊號，該分析訊號係使用藥物特異性橋接性抗藥物抗體(ADA)分析(類似於圖4中所描述者)和採用完整之杜匹魯單抗作為捕獲劑和檢測劑。

【0062】[圖6B]為示意圖，顯示來自圖6A中測試之同一患者基線樣本子集的分析訊號，該分析訊號係使用經修正之橋接性ADA分析並使用REGN-B(圖2，一種人IgG4 mAb，其中IgG4之整個C_H3被轉換為IgG1 C_H3結構域)作為捕獲劑和檢測劑。

【0063】[圖6C]為示意圖，顯示來自圖6A中測試之同一患者基線樣本子集的分析訊號，該分析訊號係使用經修正之橋接性ADA分析並使用REGN-E(圖2，一種人IgG4 mAb，其中該C_H3結構域在絲胺酸444之後被終止密碼子截短)作為捕獲和檢測劑。

【0064】[圖7]為一系列示意圖，表徵使用競爭性抗體構築體在抗藥物抗體(ADA)分析，基線患者樣本中之已存在反應性的特異性。y軸上為從0到100，增量為25之抑制百分比。X軸上為該橋接性分析中所使用之特異性競爭性抗體構築體，從左至右者所列為：上方示意圖：杜匹魯單抗、REGN-F和REGN-F(L445P)，或下方示意圖：杜匹魯單抗、REGN-G和REGN-G(L445P)。該六個患者樣本(S1-S6)按順序以圓形、正方形、向上三角形、星號、菱形和三向下角形呈現。圖形中提及之抗體試劑係作為ADA確認分析格式中之競爭性抑制劑，用量為200µg/mL。分析中之高抑制百分比指示該指定之競爭子能夠抑制這些樣本中已存在之訊號，表明該競爭子分子含有已存在之反應性結合的區域。較低之抑制百分比表明該競爭分子不含有已存在之反應性可結合的區域。

【0065】[圖8]為一系列示意圖，顯示來自患者基線樣本子集之分析訊號，該分析訊號係使用藥物特異性橋接性抗藥物抗體(ADA)分析(類似於圖4中所描述者)並使用REGN-F同時作為捕獲劑和檢測劑(上方)，或使用REGN-F(L445P)作為捕獲劑組合REGN-F作為檢測劑。

【0066】[圖9]為一系列示意圖，顯示來自患者基線樣本子集之分析訊號，該分析訊號係使用藥物特異性橋接性抗藥物抗體(ADA)分析(類似於圖4中所描述者)並使用REGN-G同時作為捕獲劑和檢測劑(上方)，或使用REGN-G作為捕獲劑組合REGN-G(L445P)作為檢測劑。

【實施方式】

【0067】應理解的是，本揭露不限於本文所描述之組成物和方法以及所描述之實驗條件，因為這些可能改變。亦應理解的，本文所使用之術語僅用於描述某些實施態樣，而非意圖限制，因為本揭露之範圍僅受申請專利範圍的限制。

【0068】除非另有定義，本文所使用之所有技術和科學術語具有與本揭露所屬之技藝之一般技術人士所通常理解者相同的含義。然而可使用與本文所描述者類似或同等之任何組成物、方法和材料來實行或測試本發明。所有提及之出版物的全部內容均以引用方式併入本文。

【0069】如本文所使用之術語“人IL4R”(hIL-4R)係指與介白素-4(IL-4)特異性結合之人細胞因子受體，IL-4R α (SEQ ID NO: 18)。術語“人介白素-13”(hIL-13)係指與IL-13受體特異性結合之細胞因子，而“hIL-13/hIL-13R1複合物”係指藉由hIL-13與hIL-13R1複合物結合形成之複合物，該複合物與hIL-4受體結合以起始生物活性。

【0070】如本文所使用之術語“結合分子”係指與特定

標靶特異性交互作用並與其結合之分子。該標靶可包含生物或小(化學)分子。該標靶分子可定義抗原或抗原部分。結合分子之實例包括，但不限於抗體(包括單株抗體、雙特異性抗體及抗體片段)、融合蛋白和本技藝之技術熟習人士已知之其他抗原結合分子。

【0071】 本文所使用之術語“抗體”為一種結合分子之實例且係指通常包含四條多肽鏈(藉由二硫鍵相互連接之二條重(H)鏈和二條輕鏈(L))的免疫球蛋白。各重鏈包含重鏈可變區(HCVR或V_H)和重鏈恆定區。該重鏈恆定區包含三個結構域，C_H1、C_H2和C_H3。各輕鏈包含輕鏈可變區(LCVR或V_L)和輕鏈恆定區。該輕鏈恆定區包含一個結構域(CL1)。該V_H和V_L區可被進一步細分為高可變區，稱為互補決定區(CDR)，互補決定區之間穿插更為保守之區域，稱為框架區(FR)。各V_H和V_L係由三個CDR和四個FR組成，按照以下順序從胺基端至羧基端之排列如下：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。抗體可包括IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亞類中之抗體。抗體亦可包含來自不同亞類之區域的組合。IgG4抗體可包括，但不限於杜匹魯單抗和森美利單抗(cemiplimab)。

【0072】 “結合分子”之其他實例包括，但不限於雙特異性抗體、三特異性抗體、四特異性抗體和五特異性抗體。於一些態樣中，該雙特異性抗體、三特異性抗體、四特異性抗體和五特異性抗體可包含抗體之Fc部分。於一些態樣中，該雙特異性抗體、三特異性抗體、四特異性抗體

和五特異性抗體可包含IgG4骨架。“結合分子”之另一實例為抗體-藥物軛合物(ADC)。於一些態樣中，ADC可包含IgG4骨架。“結合分子”之另一實例為雙特異性T細胞橋接子(BiTE)。於一些態樣中，該BiTE可包含IgG4骨架。“結合分子”之另一實例為TRAP融合蛋白。於一些態樣中，該TRAP融合蛋白具有IgG4骨架。“結合分子”之另一實例為fynomer。

【0073】如本文所使用之術語抗體之“抗原結合部分”(或簡單地說，“抗體部分”或“抗體片段”)係指保留與抗原(例如hIL-4R α)特異性結合之能力的一或多個抗體片段。抗體之抗原結合功能已顯示可由全長抗體之片段執行。包含在術語抗體之“抗原結合部分”內之結合片段的實例包括(i)Fab片段，包含該V_L、V_H、C_{L1}和C_{H1}結構域之單價片段；(ii)F(ab')₂片段，包含二個在鉸鏈區藉由二硫橋連接之F(ab)'片段的二價片段；(iii)包含V_H和C_{H1}結構域之Fc片段；(iv)包含抗體之單臂的V_L和V_H結構域之Fv片段；(v)dAb片段(Ward et al.(1989)Nature 241: 544-546)，其包含V_H結構域；和(vi)CDR。此外，儘管該Fv片段的二個結構域，V_L和V_H係由不同的基因編碼，其可使用重組方法藉由合成連接子連接，該合成連接子使它們能被製成單一連續鏈，其中該V_L和V_H區配對以形成單價分子(稱為單鏈Fv(scFv)；參見，例如Bird et al.(1988)Science 242: 423-426；和Huston et al.(1988)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883。該等單鏈抗體亦意圖包含在術語抗體之“抗原

結合部分”中。其他形式之單鏈抗體，諸如雙抗體(參見，例如 Holliger et al.(1993)Proc. Natl. Acad Sci. USA 90 : 6444-6448)亦包含在內。

【0074】 如本文所使用之“中和”或“阻斷”抗體係指與 hIL-4R α 結合可導致 hIL-4 和 / 或 hIL-13 之生物學活性受抑制的抗體。對 hIL-4 和 / 或 IL-13 之生物活性的抑制可藉由測量本技藝已知之 hIL-4 和 / 或 hIL-13 生物活性的一或多個指標評估，諸如由 hIL-4 和 / 或 IL-13 誘導之細胞活化和 hIL-4 與 hIL-4R α 結合(參見下列實施例)。

【0075】 “CDR”或互補決定區為高度可變區，其穿插在更保守之區域內，稱為“框架區”(FR)。於本揭露之抗 hIL-4R α 抗體或片段的不同實施態樣中，該 FR 可與人種系序列相一致或可為天然的或經人工修飾的。

【0076】 術語“表位”為與抗體分子之可變區中的特異性抗原結合部位交互作用之抗原決定簇，稱為互補位。單一抗原可具有一個以上之表位。表位可為構象或線性的。構象表位係由來自線性多肽鏈之不同節段的空間並列之胺基酸產生。線性表位為由多肽鏈中相鄰之胺基酸殘基產生之表位。於某些情況中，表位可包括抗原上之醣、磷醯基或磺醯基部分。

【0077】 術語“免疫原性”係指抗原或免疫原誘導人或動物體內之免疫反應的能力。蛋白質治療劑具有引發可能干擾藥物藥代動力學和效力之不良免疫反應的能力。該免疫反應可為產生抗藥物抗體(ADA)之形式。

【0078】當指核酸或其片段時，術語“實質之同一性”或“實質上相一致”表示當以適當之核苷酸插入或缺失來與另一核酸(或其互補鏈)做最佳比對時，藉由任何眾所周知之序列同一性算法(諸如下文中所討論之FASTA、BLAST或Gap)測量時，至少約95%，更佳為至少約96%、97%、98%或99%之核苷酸鹼基中具有核苷酸序列同一性。

【0079】當應用於多肽時，術語“實質之相似性”或“實質上相似”係指當將二個肽序列做最佳比對(諸如採用缺省空位加權，藉由程式GAP或BESTFIT)時，其分享至少95%序列同一性，甚至更佳為至少98%或99%序列同一性。通常，不一致之殘基位置係由於保守性胺基酸取代而導致彼此的差異。“保守性胺基酸取代”為其中一胺基酸殘基被另一具有相似化學性質(例如電荷或疏水性)之具有側鏈(R基團)的胺基酸殘基所取代者。一般而言，保守性胺基酸取代不會實質改變蛋白質之功能特性。在其中二或更多個胺基酸序列因保守性取代而導致彼此不同之情況下，可將序列同一性百分比或相似程度向上調整以校正該取代之保守性質。進行此調整之方法為本技藝之技術熟習人士所熟知。參見，例如Pearson(1994)Methods Mol. Biol. 24：307-331(其以引用方式被併入本文)。帶有具有類似之化學性質之側鏈的胺基酸群組的實例包括(1)脂族側鏈：甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸和異白胺酸；(2)脂族-羥基側鏈：絲胺酸和蘇胺酸；(3)含醯胺之側鏈：天門冬醯胺和麩胺醯胺；(4)芳香族側鏈：苯丙胺酸、酪胺酸和色胺

酸；(5)鹼性側鏈：離胺酸、精胺酸和組胺酸；(6)酸性側鏈：天門冬胺酸和麩胺酸，及(7)含硫側鏈為半胱胺酸和甲硫胺酸。於某些實施態樣中，保守性胺基酸取代基團為：纈胺酸-白胺酸-異白胺酸、苯丙胺酸-酪胺酸、離胺酸-精胺酸、丙胺酸-纈胺酸、麩胺酸-天門冬胺酸和天門冬醯胺-麩胺醯胺。或者，保守性取代為在PAM250對數似然矩陣中具有正值之任何變化，該PAM250對數似然矩陣揭露於Gonnet et al.(1992)Science 256: 1443-45(其以引用方式被併入本文)中。“適度保守性”取代為在PAM250對數似然矩陣中具有非負值之任何變化。

【0080】多肽之序列相似性(其亦稱為序列同一性)通常係使用序列分析軟體測量。蛋白質分析軟體使用歸因於各種取代、缺失和其他修飾(包括保守性胺基酸取代)之相似性測量值來匹配相似的序列。例如，GCG軟體包含諸如Gap和Bestfit之程式，這些程式可與默認參數一起使用以測定密切相關之多肽(諸如來自不同生物物種之同源多肽)之間的序列同源性或序列同一性，或野生型蛋白質與其突變體之間的序列同源性或序列同一性。參見，例如GCG版本6.1。多肽序列亦可使用GCG Version 6.1中之程式FASTA進行比較，該程式FASTA係採用默認或推薦之參數。FASTA(例如FASTA2和FASTA3)提供查詢和搜索序列之間最佳重疊區的比對和序列同一性百分比(Pearson(2000)，同上)。另一比較本揭露之序列與含有大量來自不同生物之序列的數據庫之算法為電腦程式

BLAST，尤其是BLASTP或TBLASTN，該電腦程式係使用默認參數。參見，例如 Altschul et al.(1990)J. Mol. Biol. 215：403-410和 Altschul et al.(1997)Nucleic Acids Res. 25：3389-402(其各自以引用方式併入本文)。

【0081】用於產生人抗體之方法包括，例如美國專利案編號6,596,541、Green et al.(1994)Nature Genetics 7：13-21、美國專利案編號5,545,807、6,787,637中所描述者。

【0082】嚙齒動物可藉由本技藝已知之任何方法免疫化(參見，例如 Harlow and Lane(1988)Antibodies：A Laboratory Manual 1988 Cold Spring Harbor Laboratory；Malik and Lillehoj(1994)Antibody Techniques, Academic Press, CA)。本揭露之抗體通常係使用VELOCIMMUNE®技術(美國專利案編號6,596,541)製備。以所欲抗原挑戰其中該內源性免疫球蛋白重鏈和輕鏈可變區被對應之人可變區替換的轉基因小鼠，並從該表現抗體之小鼠回收淋巴細胞(諸如B細胞)。可將淋巴細胞與骨髓瘤細胞株融合以製備永生雜交瘤細胞株，並篩選及選擇該等雜交瘤細胞株以鑑定能產生特異於所欲抗原之抗體的雜交瘤細胞株。可將編碼該重鏈和輕鏈可變區之DNA分離出並連接所需之同種型重鏈和輕鏈恆定區。該等抗體蛋白質可在細胞(諸如CHO細胞)中產生。或者，可從抗原特異性淋巴細胞中直接分離出編碼該抗原特異性嵌合抗體或該輕鏈和重鏈之可變區的DNA。

【0083】可分離出編碼該抗體之重鏈和輕鏈之可變區的DNA並將其與編碼人重鏈和輕鏈恆定區之DNA可操作地連接。然後可令該DNA在能夠表現全人抗體之細胞中表現。於一特定之實施態樣中，該細胞為CHO細胞。

【0084】抗體可為治療上用於阻斷配體-受體交互作用或抑制受體組分交互作用，而非透過固定補體(補體依賴性細胞毒性)(CDC)和參與抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)來殺死細胞。抗體之恆定區對抗體固定補體和介導細胞依賴性細胞毒性之能力是重要的。因此，抗體之同種型可基於該抗體是否介導細胞毒性來選擇。

【0085】人免疫球蛋白可以二種形式存在，該二種形式與鉸鏈異質性相關。於一種形式中，免疫球蛋白分子包含約150-160kDa之穩定的四鏈構築體，其中該二聚體係藉由鏈間重鏈二硫鍵保持在一起。於第二種形式中，該二聚體不經由鏈間二硫鍵連接並形成約75-80kDa，由共價偶聯之輕鏈和重鏈組成之分子(半抗體)。這些形式即使在親和純化後也極難分離。各種完整IgG同種型中出現第二種形式之頻率係由於，但不限於與該抗體之鉸鏈區同種型相關之結構差異。事實上，人IgG4鉸鏈之鉸鏈區中的單一胺基酸取代可將第二種形式之出現(Angal et al.(1993)Molecular Immunology 30: 105)顯著減少至使用人IgG1鉸鏈時所通常觀察到之程度。本揭露包含在鉸鏈、 C_{H2} 或 C_{H3} 區中具有一或多個突變之抗體，該突變可能為，例如生產所需者以提高所需之抗體形式的產量。

【0086】首先，分離出具有人可變區和小鼠恆定區之高親和力嵌合抗體。如下述，表徵並選擇具有所需特徵(包括對hIL-4R α 之結合親和力、阻斷hIL-4與hIL-4R α 結合之能力和/或對人蛋白質之選擇性)之抗體。以所需之人恆定區替換小鼠恆定區以產生本揭露之全人抗體，例如野生型或經修飾之IgG4或IgG1(例如SEQ ID NO：4、19、20和23)。雖然所選擇之恆定區可根據特定用途而變化，但高親和力抗原結合及標靶特異性特徵存在於可變區中。

【0087】

免疫原性分析

【0088】本揭露提供包含C端重鏈序列LSPG(SEQ ID NO：21)之非天然產生之結合分子(諸如單株抗體或其抗原結合部分)。於某些實施態樣中，該C端重鏈為人C_H3結構域。於某些實施態樣中，該人抗體屬於IgG4類。於某些實施態樣中，該重鏈序列包含SEQ ID NO：7。於某些實施態樣中，該重鏈序列包含SEQ ID NO：8。

【0089】本揭露提供免疫原性分析，其包含抗IL-4R α 結合分子，諸如本揭露之抗體或其抗原結合片段。本揭露之免疫原性分析可為抗藥物抗體(ADA)分析之形式。本揭露之ADA分析可為ADA橋接性分析或直接酶聯免疫吸附(ELISA)分析。於ADA橋接性分析中，令所討論之結合分子的生物素化形式與板上之鏈黴親和素結合。然後，存在於該樣本中之結合分子樣抗體同時與生物素化之結合分子和該相同之結合分子之經標記形式結合，與來自該標記之

可檢測訊號形成橋接性交互作用。合適之標記為本技藝之一般技術熟習人士所已知。示例性標記包含鈎、辣根過氧化物酶、鹼性磷酸酶和螢光團。該ADA橋接性分析可包括滴定該進行橋接性反應之樣本以產生標準曲線，及使用冷的，未經標記之競爭抗體來抑制該反應。

【0090】圖4之圖A中說明藥物特異性橋接性ADA分析；圖B中說明由於當前ADA分析中之已存在之反應性的非藥物特異性橋接性分析；且圖C中說明由於使用REGN-C作為捕獲劑所導致之無非藥物特異性橋接ADA分析。圖B和C中，已存在之反應性係以較小之虛線輪廓叉狀結構表示。應理解的是，在該揭露之實施態樣中，分析試劑分子類似物REGN-A、B、C、D和E是可互換的，因此可允許本技藝之技術熟習人士依所描述者設計各種分析排列。於一態樣中，為了降低背景，本技藝之技術熟習人士可將REGN-D與下列任一試劑組合以形成新型組合：REGN-B、REGN-C或REGN-E(D + B、D + C、D + E或反轉而改變成B + D、C + D或E + D)，從而使比對順序為“捕獲劑”+“檢測劑”。於另一態樣中，本技藝之技術熟習人士可製作以下配對以降低背景訊號：B + B、C + C或E + E。

【0091】於本揭露之某些實施態樣中，免疫原性(或ADA)之程度係使用結合分子，諸如抗體(或其抗原結合部分)測定。於某些實施態樣中，使用IgG4抗體評估杜匹魯單抗之免疫原性程度。在這些免疫原性研究中通常需要解決的一個問題為高背景訊號，此通常與所使用之IgG4抗體

相關。為了減少此高背景，本揭露提供包含下列任一重鏈序列以導致較低之背景訊號的IgG4抗體：SEQ ID NO：21、SEQ ID NO：22、SEQ ID NO：7或SEQ ID NO：8。

【0092】於本揭露之某些實施態樣中，結合分子(諸如抗體或其抗原結合部分)包含(1)一或多種選自由下列所組成之群組的V_L鏈序列：SEQ ID NO：12、LGS、SEQ ID NO：14及其組合，(2)一或多種選自由下列所組成之群組的V_H鏈序列：SEQ ID NO：9、SEQ ID NO：10、SEQ ID NO：11及其組合，和(3)選自由下列所組成之群組的C_H3或CH序列：SEQ ID NO：21、SEQ ID NO：22、SEQ ID NO：7和SEQ ID NO：8，其中該結合分子在免疫原性(ADA)分析中顯示出與包含下列者之結合分子相較下降低之背景反應性(1)一或多種選自由下列所組成之群組的V_L鏈序列：SEQ ID NO：12、LGS、SEQ ID NO：14及其組合，(2)一或多種選自由下列所組成之群組的V_H鏈序列：SEQ ID NO：9、SEQ ID NO：10、SEQ ID NO：11及其組合，和(3)非選自由下列所組成之群組的C_H3或CH序列：SEQ ID NO：21、SEQ ID NO：22、SEQ ID NO：7和SEQ ID NO：8。於某些實施態樣中，(3)之CH結構域序列可包括SEQ ID NO：5和SEQ ID NO：6。

【0093】於本發明之一實施態樣中，該IgG4抗體(諸如杜匹魯單抗)之C_H3結構域被轉換為IgG1 C_H3結構域而導致較低之背景訊號(圖6B)。再於進一步之實施態樣中，該IgG4抗體(諸如杜匹魯單抗)之C_H3結構域被截短。於一態

樣中，該截短係發生在絲胺酸 444 處而導致較低之背景訊號(圖 6C)。

【0094】 於一些態樣中，本揭露提供包含下列者之結合分子(1)一或多種選自由下列所組成之群組的 V_L 鏈序列：SEQ ID NO：12、LGS、SEQ ID NO：14 及其組合，(2)一或多種選自由下列所組成之群組的 V_H 鏈序列：SEQ ID NO：9、SEQ ID NO：10、SEQ ID NO：11 及其組合，和(3)選自由下列所組成之群組的 C_{H3} 或 C_H 序列：SEQ ID NO：21、SEQ ID NO：22、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：7 和 SEQ ID NO：8。

【0095】 於一些態樣中，本揭露提供包含下列者之結合分子：(1)一或多種選自由下列所組成之群組的 V_L 鏈序列：SEQ ID NO：12、LGS、SEQ ID NO：14 及其組合，(2)一或多種選自由下列所組成之群組的 V_H 鏈序列：SEQ ID NO：9、SEQ ID NO：10、SEQ ID NO：11 及其組合，和(3)C_{H3} 或 C_H 序列，其中該 C_{H3} 或 C_H 序列包含一或多種選自由下列所組成之群組的序列：SEQ ID NO：21、SEQ ID NO：22、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：7 和 SEQ ID NO：8。

【0096】 於一些態樣中，本揭露提供包含下列者之結合分子(1)一或多種選自由下列所組成之群組的 V_L 鏈序列：SEQ ID NO：12、LGS、SEQ ID NO：14 及其組合，(2)一或多種選自由下列所組成之群組的 V_H 鏈序列：SEQ ID NO：9、SEQ ID NO：10、SEQ ID NO：11 及其組合，

和(3) C_H3 序列，其中該 C_H3 序列包含一或多種選自由下列所組成之群組的序列：SEQ ID NO：7、SEQ ID NO：13或SEQ ID NO：21。

【0097】於一些態樣中，本揭露提供包含下列者之結合分子(1)一或多種選自由下列所組成之群組的 V_L 鏈序列：SEQ ID NO：12、LGS、SEQ ID NO：14及其組合，(2)一或多種選自由下列所組成之群組的 V_H 鏈序列：SEQ ID NO：9、SEQ ID NO：10、SEQ ID NO：11及其組合，和(3) C_H 序列，其中該 C_H 序列包含一或多種選自由下列所組成之群組的序列：SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：21和SEQ ID NO：22。

【0098】於一些態樣中，本揭露提供包含 C_H 序列之結合分子，其中該 C_H 序列包含一或多種選自由下列所組成之群組的序列：SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：21和SEQ ID NO：22。

【0099】於一些態樣中，本揭露提供包含 C_H3 序列之結合分子，其中該 C_H3 序列包含一或多種選自由下列所組成之群組的序列：SEQ ID NO：7、SEQ ID NO：13和SEQ ID NO：21。

【0100】於一些態樣中，本揭露提供包含IgG4 C_H 結構域之結合分子。該IgG4 C_H 結構域包含在位置445之脯胺酸被取代為白胺酸之胺基酸取代。

【0101】於一些態樣中，本揭露提供包含SEQ ID NO：1、SEQ ID NO：2和SEQ ID NO：5之結合分子。

【0102】於一些態樣中，本揭露提供包含SEQ ID NO：1、SEQ ID NO：2和SEQ ID NO：6之結合分子。

【0103】於一些態樣中，本揭露提供包含下列者之結合分子(1)一或多種選自由下列所組成之群組的V_L鏈序列：SEQ ID NO：12、LGS、SEQ ID NO：14及其組合，(2)一或多種選自由下列所組成之群組的V_H鏈序列：SEQ ID NO：9、SEQ ID NO：10、SEQ ID NO：11及其組合，和(3)包含SEQ ID NO：1、SEQ ID NO：2和SEQ ID NO：5之C_H序列。

【0104】於一些態樣中，本揭露提供包含下列者之結合分子(1)一或多種選自由下列所組成之群組的V_L鏈序列：SEQ ID NO：12、LGS、SEQ ID NO：14及其組合，(2)一或多種選自由下列所組成之群組的V_H鏈序列：SEQ ID NO：9、SEQ ID NO：10、SEQ ID NO：11及其組合，和(3)包含SEQ ID NO：1、SEQ ID NO：2和SEQ ID NO：6之C_H序列。

【0105】於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：7具有至少約99%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：7具有至少約98%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：7具有至少約97%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：7具有至少約96%序列同一性之多肽序列的結合分

子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：7具有至少約95%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：7具有至少約94%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：7具有至少約93%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：7具有至少約92%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：7具有至少約91%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：7具有至少約90%序列同一性之多肽序列的結合分子。

【0106】於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：8具有至少約99%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：8具有至少約98%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：8具有至少約97%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：8具有至少約96%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：8具有至少約95%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID

NO：8具有至少約94%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：8具有至少約93%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：8具有至少約92%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：8具有至少約91%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：8具有至少約90%序列同一性之多肽序列的結合分子。

【0107】於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：13具有至少約99%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：13具有至少約98%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：13具有至少約913%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：13具有至少約96%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：13具有至少約95%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：13具有至少約94%序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：13具有至少約93%序列同一性之多肽序列的

結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與 SEQ ID NO：13 具有至少約 92% 序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與 SEQ ID NO：13 具有至少約 91% 序列同一性之多肽序列的結合分子。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與 SEQ ID NO：13 具有至少約 90% 序列同一性之多肽序列的結合分子。

【0108】於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與 SEQ ID NO：7 具有至少約 99% 序列同一性之多肽序列的結合分子，其中該至少一種多肽序列包含 SEQ ID NO：21。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與 SEQ ID NO：7 具有至少約 98% 序列同一性之多肽序列的結合分子，其中該至少一種多肽序列包含 SEQ ID NO：21。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與 SEQ ID NO：7 具有至少約 97% 序列同一性之多肽序列的結合分子，其中該至少一種多肽序列包含 SEQ ID NO：21。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與 SEQ ID NO：7 具有至少約 96% 序列同一性之多肽序列的結合分子，其中該至少一種多肽序列包含 SEQ ID NO：21。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與 SEQ ID NO：7 具有至少約 95% 序列同一性之多肽序列的結合分子，其中該至少一種多肽序列包含 SEQ ID NO：21。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與 SEQ ID NO：7 具有至少約 94% 序列同一性之多肽序列的結合分子，其中該至少一種多肽序列包含 SEQ ID NO：21。於一

些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：7具有至少約93%序列同一性之多肽序列的結合分子，其中該至少一種多肽序列包含SEQ ID NO：21。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：7具有至少約92%序列同一性之多肽序列的結合分子，其中該至少一種多肽序列包含SEQ ID NO：21。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：7具有至少約91%序列同一性之多肽序列的結合分子，其中該至少一種多肽序列包含SEQ ID NO：21。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：7具有至少約90%序列同一性之多肽序列的結合分子，其中該至少一種多肽序列包含SEQ ID NO：21。

【0109】於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：8具有至少約99%序列同一性之多肽序列的結合分子，其中該至少一種多肽序列包含SEQ ID NO：21。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：8具有至少約98%序列同一性之多肽序列的結合分子，其中該至少一種多肽序列包含SEQ ID NO：21。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：8具有至少約97%序列同一性之多肽序列的結合分子，其中該至少一種多肽序列包含SEQ ID NO：21。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：8具有至少約96%序列同一性之多肽序列的結合分子，其中該至少一種多肽序列包含SEQ ID NO：21。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：8具有至少約95%序列同一性之多肽序列

的結合分子，其中該至少一種多肽序列包含SEQ ID NO：21。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：8具有至少約94%序列同一性之多肽序列的結合分子，其中該至少一種多肽序列包含SEQ ID NO：21。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：8具有至少約93%序列同一性之多肽序列的結合分子，其中該至少一種多肽序列包含SEQ ID NO：21。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：8具有至少約92%序列同一性之多肽序列的結合分子，其中該至少一種多肽序列包含SEQ ID NO：21。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：8具有至少約91%序列同一性之多肽序列的結合分子，其中該至少一種多肽序列包含SEQ ID NO：21。於一些態樣中，本揭露提供包含至少一種與SEQ ID NO：8具有至少約90%序列同一性之多肽序列的結合分子，其中該至少一種多肽序列包含SEQ ID NO：21。

【0110】於一些態樣中，與包含含有SEQ ID NO：3之C_H序列的結合分子相比較，本揭露之任何結合分子可在免疫原性(ADA)分析中顯示出降低之背景反應性。於一些態樣中，與包含含有SEQ ID NO：4之C_H序列的結合分子相比較，本揭露之任何結合分子可在免疫原性(ADA)分析中顯示出降低之背景反應性。

【0111】

治療性投予和配製劑

【0112】本揭露提供包含本揭露之抗IL-4R α 結合分子

之治療組成物。投予根據本揭露之治療性組成物時將與合適之載體、賦形劑和其他被併入配製劑中的試劑一起投予以提供改善之轉移、遞送、耐受性，等。許多合適之配製劑可在所有製藥化學家已知之配方中找到：Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa。這些配製劑包括，例如粉末、糊劑、軟膏、凝膠、蠟、油、脂質、含有脂質(陽離子性或陰離子性)之囊泡(諸如LIPOFECTIN™)、DNA軛合物、無水吸附糊膏、水包油和油包水乳劑、乳劑卡波蠟(carbowax)(各種分子量之聚乙二醇)、半固體凝膠和含有卡波蠟之半固體混合物。亦參見Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA(1998)J Pharm Sci Technol 52: 238-311。

【0113】該劑量可根據欲對其投予之個體的年齡和尺寸、標靶疾病、病況、投予途徑，等而變化。當使用本揭露之結合分子來治療成年患者中與IL-4R α 相關之各種病況和疾病時，經由靜脈內途徑投予本揭露之結合分子是有利的，通常係以約0.01至約20mg/kg體重之單一劑量投予，更常以約0.02至約7、約0.03至約5或約0.05至約3mg/kg體重之單一劑量投予。於一些態樣中，當使用本揭露之結合分子治療與IL-4R α 相關之各種病況和疾病時，該給藥方案可為每二週投予一次(Q2W)300mg並可延長為每四週一次(Q4W)。可根據該病況之嚴重程度調整治療之頻率和持續時間。

【0114】已知多種遞送系統且可用於投予本揭露之醫藥組成物，例如包封在脂質體、微粒、微膠囊中、能表現該突變病毒之重組細胞、受體介導之內吞作用(參見，例如 Wu et al.(1987)*J. Biol. Chem.* 262 : 4429-4432)。引入之方法包括，但不限於皮內、肌肉內、腹膜內、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜外和口服途徑。該組成物可藉由任何方便之途徑投予，例如藉由輸注或推注投予、藉由透過上皮或黏膜皮膚襯裡(例如口腔黏膜、直腸和腸黏膜，等)吸收投予且可與其他生物活性劑一起投予。投予可為全身性或局部的。

【0115】該醫藥組成物亦可在囊泡，例如脂質體中遞送(參見 Langer(1990)*Science* 249 : 1527-1533 ; Treat et al.(1989)*in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez Berestein and Fidler(eds.), Liss, New York, pp. 353-365 ; Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327)。

【0116】於某些實施態樣中，該醫藥組成物可在控釋系統中投遞。於一實施態樣中，可使用泵(參見 Langer，同上 ; Sefton(1987)*CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14 : 201)。於另一實施態樣中，可使用聚合材料(參見 *Medical Applications of Controlled Release*, Langer and Wise(eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla.(1974))。再於另一實施態樣中，可將控釋系統放置在該組成物之標靶附近，因此僅需要該全身劑量之一部分(參見，例如 Goodson, *in Medical Applications of Controlled Release*，同上，vol. 2, pp. 115-

138, 1984)。其他控釋系統之討論參見 Langer(1990) Science 249 : 1527-1533)之綜述中。

【0117】該注射製劑可包括用於靜脈內、皮下、皮內和肌肉內注射、點滴輸注，等之劑型。這些注射製劑可藉由公知之方法製備。例如，該注射製劑可，例如藉由將上述之抗體或其鹽溶解、懸浮在常規用於注射之無菌水性介質或油性介質中或在常規用於注射之無菌水性介質或油性介質中乳化來製備。可作為注射用之水性介質的有，例如生理鹽水、含有葡萄糖和其他佐劑等之等張溶液，等，其可與適當之增溶劑，諸如醇(例如乙醇)、多元醇(例如丙二醇、聚乙二醇)、非離子性表面活性劑[例如聚山梨醇酯 80、HCO-50(氫化蓖麻油之聚氧乙烯(50莫耳)加合物)]，等組合使用。可作為油性介質的有，例如芝麻油、大豆油，等，其可與增溶劑，諸如苯甲酸苯甲酯、苯甲醇，等組合使用。如此製備之注射劑較宜填充在適當之安瓿中。

【0118】有利的是，上述用於口服或腸胃道外使用之醫藥組成物係製備成單位劑量之劑型，該單位劑量適於配合該活性成分之劑量。該等為單位劑量之劑型包括，例如片劑、丸劑、膠囊劑、注射劑(安瓿)、栓劑，等。前述結合分子之含量通常為每單位劑量之劑型中包含約 5 至 500mg；尤其在注射形式中，於某些實施態樣中，前述結合分子之含量為約 5 至 100mg 且於其他劑型中，前述結合分子之含量為約 10 至 250mg。

【0119】單一和聯合療法。本揭露之結合分子可用於

治療藉由降低IL-4活性而改善、受抑制或減輕之疾病和病症。這些病症包括那些藉由IL-4之異常或過度表現或藉由對IL-4產生之異常宿主反應表徵者。

【0120】本揭露包含聯合療法，於該聯合療法中，該抗IL-4R α 結合分子(例如抗體或抗體片段)與第二治療劑組合投予。共同投予和聯合療法並不限於同時投予，而是包括其中在涉及對該患者投予至少一種其他治療劑之治療過程中，至少投予一次抗IL-4R α 結合分子的治療方案。第二治療劑可為另一IL-4拮抗劑(諸如另一結合分子)或可溶性細胞因子受體、IgE拮抗劑、可藉由吸入或其他適當方式遞送之抗氣喘藥物(皮質類固醇、非類固醇藥劑、 β -促效劑、白三烯拮抗劑、黃嘌呤類、氟替卡松(fluticasone)、沙美特羅(salmeterol)、沙丁胺醇(albuterol))。於一特定之實施態樣中，該抗IL-4R α 結合分子(諸如本揭露之結合分子)可與IL-1拮抗劑(諸如利納西普(rilonacept))或IL-13拮抗劑一起投予。於一些態樣中，抗IL-4R α 結合分子(諸如本揭露之結合分子)可與靶向第1型或2型發炎反應中之細胞因子和/或受體的結合分子組合投予。第二藥劑可包括一或多種白三烯受體拮抗劑以治療病症，諸如過敏性發炎病症，例如氣喘和過敏症。白三烯受體拮抗劑之實例包括，但不限於孟魯司特(montelukast)、普崙司特(pranlukast)和扎魯司特(zafirlukast)。第二藥劑可包括細胞因子抑制劑，諸如下列之一或多者：TNF(依那西普(etanercept)，ENBRELTM)、IL-9、IL-5或IL-17拮抗

劑。

【0121】

治療用途

【0122】 本揭露提供用於治療有此需要之個體的疾病或病症之組成物和方法，該方法包含對該個體投予治療有效量之本揭露的結合分子。

【0123】 本揭露提供用於治療有此需要之個體的疾病或病症之組成物和方法，該方法包含對該個體投予治療有效量之本揭露的組成物。

【0124】 於本揭露之某些實施態樣中，該疾病或病症為第1型或第2型發炎疾病或病症。

【0125】 於本揭露之某些實施態樣中，該疾病或病症為自體免疫性疾病或病症。

【0126】 於本揭露之某些實施態樣中，該疾病或病症為過敏性疾病或病症。

【0127】 於本揭露之某些實施態樣中，該疾病或病症為免疫疾病或病症。

【0128】 於本揭露之某些實施態樣中，該疾病或病症為良性增殖性疾病或病症。於本揭露之某些實施態樣中，該疾病或病症為惡性增殖性疾病或病症。

【0129】 於本揭露之某些實施態樣中，該疾病或病症為異位性皮膚炎、氣喘、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、嗜酸性食道炎、鼻息肉或其組合。

【0130】 於本揭露之某些實施態樣中，本發明之結合

分子係經由全身投予。於一態樣中，該結合分子係經由靜脈內或皮下投予。於另一態樣中，該結合分子係藉由注射或輸注投予。於另一態樣中，該結合分子係經由皮下注射投予。

【0131】於本揭露之某些實施態樣中，該結合分子係經由全身投予。於一態樣中，該結合分子係藉由皮下注射投予。於另一態樣中，該治療有效劑量包含皮下注射約75mg、150mg、300mg或600mg。於另一態樣中，該治療有效劑量包含至少一次皮下注射、至少二次皮下注射、至少三次皮下注射或至少四次皮下注射約75mg、150mg、300mg或600mg。再於另一態樣中，該治療有效劑量包含每週一次、每二週一次、每四週一次皮下注射約75mg、150mg、300mg或600mg或長期投予維持劑量以控制疾病症狀。

【0132】於本揭露之某些實施態樣中，該結合分子係經由全身投予。於一態樣中，該結合分子係藉由皮下注射投予。於另一態樣中，該治療有效劑量包含約600mg之初始劑量。再於另一態樣中，該初始劑量包含投予在二個不同注射部位之一對各為300mg之注射劑。再於另一態樣中，包括其中該治療有效劑量包含初始劑量者，該治療有效劑量包含約300mg之維持劑量。於另一態樣中，維持劑量係每隔一週投予。

【0133】於本揭露方法之某些實施態樣中，該結合分子係經由全身投予。於一態樣中，該結合分子係以約

1.0mg/kg、3.0mg/kg、8.0mg/kg或12.0mg/kg之劑量經由靜脈內投予。

【0134】於本揭露之某些實施態樣中，該結合分子係與第二治療劑組合投予。於一態樣中，該第二治療劑包含免疫抑制劑。於一態樣中，該第二治療劑包含促效性抗體。於一態樣中，該第二治療劑包含免疫活化劑。於另一態樣中，該第二治療劑包含IL-1 β 抑制劑、IL-5抑制劑、IL-9抑制劑、IL-3抑制劑、IL-13抑制劑、IL-17抑制劑、IL-25抑制劑、TNF α 抑制劑、嗜酸性粒細胞趨化因子(eotixin)-3抑制劑、IgE抑制劑、前列腺素D2抑制劑、免疫抑制劑、皮質類固醇、糖皮質激素、質子泵抑制劑、非類固醇抗發炎藥(NSAID)或其組合。

【0135】於本揭露之某些實施態樣中，該結合分子係與第二治療劑組合投予。於一態樣中，該第二治療劑包含皮質類固醇。於一特殊之態樣中，該皮質類固醇為局部皮質類固醇。

【0136】應理解的是，本揭露之組成物、配製劑、套組、方法並不限於任何一種疾病和/或醫療情況。本揭露之組成物、配製劑、套組和方法可應用於其中患者顯示出對治療性抗體之已存在的反應性之任何疾病和/或醫療情況。

【0137】表1：本揭露之示例性序列。

名稱	序列	SEQ ID NO :
IgG4 C _{H1}	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRV	1
IgG4 C _{H2}	APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAK	2
IgG4 C _{H3}	GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK	3
IgG4 C _H	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRVESKY GPPCSPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLK	4
IgG1 C _{H3}	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	5
IgG2 C _{H3}	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPENNY KTTTPMLDSDGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	6
IgG4 C _{H3} L>P	GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	7
IgG4 C _H L>P	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPSCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	8
重鏈 CDR1	GFTFRDYA	9
重鏈 CDR2	ISGSGGNT	10
重鏈 CDR3	AKDRLSITIRPRYYGL	11
輕鏈 CDR1	QSLLYSIGYNY	12
輕鏈 CDR2	LGS	NA
輕鏈 CDR3	MQALQTPYT	14
重鏈 可變區	EVQLVESGGGLEQPGGSLRLSCAGSGFTFRDYAMTWVRQAPGKGLEWVSSI SGSGGNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRL SITIRPRYYGLDVWGQGTITVTS	15
輕鏈 可變區	DIVMTQSPSLPVTTPGEPASISCRSSQSLLYSIGYNYLDWYLYLQKSGQSPQLLI YLGSNRASGVPDFRFGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGFYYCMQALQTPYTFG QGTKLEIK	16

IgG4 C _{H2} 之鉸鏈區	APEFLG	17
IL4R α	MKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMNGPTNCSTELRLLYQLVFLSEAHTCIPE NNGGAGCVCHLLMDDVVSADNYTLDLWAGQQLLWKGSPSEHVVKPRAP GNLTVHTNVSDTLLLTWSNPYPDPNYLYNHLTYAVNIWSENDPADFRIYNV TYLEPSLRIAASTLKSGISYRARVRAWAQCYNNTTWSEWSPSTKWHNSYREP FEQH	18
IgG1 C _H	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	19
IgG4 C _H	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLK	20
C _{H3} 之 IgG4 區	LSPG	21
截短之 IgG4 C _H	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLS	22
IgG2 C _H	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYICNVNDHKPSNTKVDKTKVERKCC VECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK	23
截短之 IgG4 C _{H3}	GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LS	13

實施例

【0138】

實施例 1：取代 IgG4 C_{H3} 恆定區降低一些患者樣本中之已存在之免疫反應性。

【0139】 進行競爭性抑制研究以表徵在一些樣本中觀

察到之高已存在反應性訊號。這些研究中係使用商購取得之抗體試劑或為此目的特別構建之單株抗體。表2中提供有助於闡明此已存在之反應性的特異性之抗體構築體或試劑列表。

【0140】

表 2

抗體/試劑名稱	同型	性質
Fc 鉸鏈區構築體		
杜匹魯單抗	IgG4k	CPPC (Fc 鉸鏈序列)
REGN-A	IgG4k	CPPC (Fc 鉸鏈序列) 非特異於IL-4R
REGN-B, C 和 E	IgG4k	CPPC (Fc 鉸鏈序列)
商購之野生型 IgG4 (WT)	IgG4k	CPSC (Fc 鉸鏈序列) wt IgG4 Fc
商購取得之同型抗體		
人IgG1	IgG1κ	
人IgG2	IgG2λ	
人IgG3	IgG3κ	
杜匹魯單抗&經生物工程之抗體		
REGN-D (杜匹魯單抗)	IgG4κ	CPPC (Fc 鉸鏈序列)
REGN-B	IgG4κ	C _H 2-IgG4-C _H 3-IgG1
REGN-C	IgG4κ	C _H 2-IgG4-C _H 3 L445>P
REGN-E	IgG4κ	在444被截短之 C _H 2-IgG4-C _H 3

【0141】 使用200µg/mL之該些抗體構築體作為抗藥物抗體(ADA)確認分析格式中之競爭性抑制劑。該分析格式顯示於圖4中且該分析結果顯示於圖1中(圖1和圖4)。該分析中之高抑制百分比指示該指定之競爭子能夠抑制這些樣本中已存在之反應性訊號，表明競爭子分子含有已存在之反應性結合的區域。較低之抑制百分比指示競爭子分子不含有已存在之反應性可結合之區域。上述表1中列出之試

劑可大致分為三類，IgG4骨架/Fc鉸鏈區構築體、商購取得之同型抗體和杜匹魯單抗經生物工程之構築體。初步實驗檢查此高分析反應性是否針對杜匹魯單抗之CDR或IgG4骨架。REGN-A為具有與杜匹魯單抗相同之IgG4骨架，但不同之CDR序列且不會與IL-4R α 結合之人單株抗體。

【0142】如圖1中所示，同時使用杜匹魯單抗和REGN-A之競爭性抑制實驗證明來自檢查之患者的6個基線樣本中的高分析訊號之顯著抑制。由於該些二種抗體之CDR區序列不同，此抑制結果表明該高訊號反應性並非針對杜匹魯單抗之CDR部分，而是針對一些共有之抗體骨架序列。杜匹魯單抗和REGN-A二者均含有穩定這些IgG4分子中之抗體鉸鏈區的IgG1“CPPC”鉸鏈區序列。為了測定已存在之免疫反應性是否靶向此CPPC突變，在競爭性抑制實驗中檢查在鉸鏈區具有野生型(wt)CPSC序列之商購的IgG4 κ 抗體。從圖1中可知，該野生型IgG4抗體亦顯示出類似於杜匹魯單抗和REGN-A之顯著抑制。此結果表明該高基線分析訊號並非針對杜匹魯單抗中之CPPC鉸鏈區突變，而最可能針對該IgG4分子之野生型恆定區。這些結果指示在基線處觀察到之高訊號並非特異於杜匹魯單抗。

【0143】進行另外之實驗以測定此高分析已存在反應性是否針對該不同IgG亞型之間共有的恆定區序列。使用相同之競爭性抑制方法，檢查該三種商購取得之人IgG1 κ 、IgG2 κ 、IgG3 κ 抗體對此已存在之反應的影響。這些抗體中無一能抑制這些樣本中之高基線訊號(參見圖

1)。這表明已存在之反應性最可能與該 IgG4 恆定區序列特有且不與測試之任何 IgG 亞型共有之區域相關。

【0144】構建類似於杜匹魯單抗，但 IgG4 C_H3 結構域被 IgG1 C_H3 結構域取代之人單株抗體 (REGN-B) (參見圖 2)。在競爭研究中檢查此抗體以確定已存在之反應性是否靶向杜匹魯單抗之 C_H3 結構域。REGN-B 未顯著抑制樣本中之高訊號 (參見圖 1)，表明已存在之反應性最可能靶向 IgG4 分子之 C_H3 結構域內的一些區域。

【0145】為了進一步鑑定可能與杜匹魯單抗之 C_H3 結構域內的這些高訊號相關之區域，進行 IgG4、IgG1 和 IgG2 抗體之 C_H3 結構域的胺基酸序列比對 (參見圖 3)。注意到 IgG4 和 IgG1 C_H3 結構域序列之間在六個個別胺基酸位置處有所差異，及 IgG4 和 IgG2 C_H3 結構域序列之間在五個個別胺基酸位置處有所差異 (參見圖 3)。

【0146】可取得在位置 445 具有白胺酸 (L) 被脯胺酸 (P) 取代之 IgG4 構築體並在競爭性抑制分析中進行檢查。此構築體未顯示出顯著抑制這些高分析訊號。這指出該已存在之反應性可能特異於杜匹魯單抗之 L445 區。在該競爭性抑制分析中使用在位置 445 處之 L 被取代成 P 之此構築體檢查另外之具有高分析訊號的樣本並觀察到類似之低程度抑制。這似乎確認該已存在之反應性係特異靶向 L445 周圍之區域。因此，杜匹魯單抗中之從白胺酸 (在 wt IgG4 中) 取代成脯胺酸 (存在於 wt IgG1、IgG2 和 IgG3 中之相同位置) 的變化消除導致 ADA 分析中之高訊號的已存在之反應。

【0147】可取得在位置445處具有白胺酸(L)被脯胺酸(P)取代之IgG4構築體並在競爭性抑制分析中進行檢查。此構築體未指示顯著抑制這些高分析訊號。此表明已存在之反應性可能特異於杜匹魯單抗之L445區。在競爭性抑制分析中使用在位置445處L被取代成P之此構築體檢查另外之具有高分析訊號的樣本並觀察到類似之低程度抑制。這似乎證實已存在之反應性係特異地靶向L445周圍之區域。因此，杜匹魯單抗中從白胺酸(在wt IgG4中)取代成脯胺酸(存在於wt IgG1、IgG2和IgG3中之相同位置)的變化消除導致ADA分析中之高訊號的已存在反應。

【0148】產生基於人單株抗體構築體之第二杜匹魯單抗(REGN-C)。此構築體與杜匹魯單抗相一致，除了在該抗體序列中之445殘基處插入其中白胺酸被改變成脯胺酸(縮寫為L>P)之點突變外。REGN-C不能顯著抑制該測試之基線樣本中的高訊號(參見圖1和圖2)。這確認已存在之反應性係特異靶向杜匹魯單抗中L445周圍之區域並表明在ADA分析中使用此經生物工程之杜匹魯單抗排除在當前ADA分析中所觀察到之大部分(若非全部)高程度背景訊號。

【0149】使用二種另外之抗體，REGN-F和REGN-G進行進一步之實驗以證明抗體序列中之445殘基從白胺酸改變成脯胺酸之修飾消除已存在之反應性。如圖7中所示，使用杜匹魯單抗、REGN-F和REGN-G之競爭性抑制實驗顯示顯著抑制該六種基線樣本中之高分析訊號，因此顯示杜

匹魯單抗、REGN-F和REGN-G呈現出高程度之已存在的反應性。然而，REGN-F和REGN-G之位置445處的白胺酸(L)被脯胺酸(P)取代(本文分別稱為REGN-F(L445P)和REGN-G(L445P))消除此已存在之反應性，因為REGN-F和REGN-G均無法抑制高分析訊號。亦對REGN-F、REGN-F(L445P)、REGN-G和REGN-G(L445P)作為藥物特異性橋接性抗藥物抗體分析中之試劑進行測試(類似於圖4中所述者)。如圖8和9中所示，當使用REGN-F和REGN-G二者作為捕獲和檢測劑時證明高程度已存在反應性之高分析訊號指示。相反地，當使用REGN-F(L445P)作捕獲劑組合REGN-F作為檢測劑(圖8)，或當使用REGN-G作捕獲劑組合REGN-G(L445P)作為檢測劑(圖9)時分析訊號會顯著降低，證明L445P取代消除已存在之反應性。REGN-F和REGN-G包含不同之可變結構域，該可變結構域亦不同於圖1所示之結果中所測試抗體的可變結構域。因此，圖7至9中顯示之結果證明已存在之反應性與可變域和CDR無關，而是特異於L445周圍之區域。此外，L445P取代被證明可普遍應用於IgG4抗體以降低已存在之反應性，而不論其CDR之特性為何。

【0150】 杜匹魯單抗序列中至少大部分之已存在的反應性被靶向之區域已被鑑別出。ADA分析中之高訊號似乎是由於這些血清樣本中之一些基質組成分而產生，其可藉由與C_H3結構域中之L445處或附近結合來橋接該分析中之經標記的杜匹魯單抗分子。這指出該已存在之反應性並非

特異於杜匹魯單抗藥物，而是可與任何IgG4分子結合。此外，該結果表明在ADA分析中使用具有L445P突變之經修飾的杜匹魯單抗版本排除大多數(若非全部)之高程度背景訊號。

【0151】

實施例2：發展降低患者樣本中之背景免疫反應性的經修飾之抗藥物抗體(ADA)分析

【0152】發展使用生物素化之REGN-C(具有L445P突變)作為捕獲劑之經修飾的ADA分析。圖4說明當前ADA分析和使用REGN-C之經修飾之ADA分析之間的分析設計中的差異。為了清楚起見，當前之ADA分析將被視為“ADA分析#1”，而該經修飾之ADA分析將被稱為“ADA分析#2”。圖5顯示來自所有患者基線樣本，使用當前之ADA分析#1相對於ADA分析#2所取得之ADA篩選訊號的比較分析。圖5A顯示在當前之ADA篩選分析(分析#1)中由這些高ADA訊號基線樣本產生之訊號對噪音比的圖，而圖5B顯示在ADA分析#2中由完全相同之樣本產生的訊號對噪音比之圖。ADA分析#2之分析格式顯著降低在當前之ADA篩選分析中觀察到之高訊號。ADA分析#2中一些樣本仍然證明反應性，但篩選陽性之數量下降較多，與篩選分析之預期假陽性率一致，且那些陽性樣本之訊號反應程度通常遠低於使用當前之ADA分析所觀察到者。在ADA分析#2中，該在大多數情況下這些高分析訊號下降至接近基線值的觀察應允許改善在患者群中治療緊急和藥物特異性

ADA之檢測。

以引用方式併入

【0153】 除非明確排除或以其他方式限制，否則本文引用的每一文件，包括任何交叉引用的或相關之專利或申請案之全部內容以引用方式併入本文。任何文件之引用並非承認其為與本文所揭露或主張之任何揭露內容有關之先前技術，或者並非承認該單獨之文件或該文件與任何其他參考文獻之組合教示建議或揭露任何該等揭露內容。此外，本文件中之術語的任何含義或定義與以引用方式併入之文件中的相同術語之的任何含義或定義相衝突的程度，則以本文件中賦予該術語之含義或定義為準。

其他實施態樣

【0154】 儘管本揭露之某些實施態樣已有說明和描述，可在不脫離本揭露之精神和範圍的情況下做出各種其他改變和修飾。所附之申請專利範圍包括在本揭露範圍內之所有該等改變和修飾。

【序列表】

<110> 美商雷傑納藥製藥公司 (Regeneron Pharmaceuticals, Inc.)

<120> 修飾結合分子以最小化已存在的交互作用

<130> REGE-004

<150> US 62/695,988

<151> 2018-07-10

<160> 26

<170> PatentIn 第3.5版

<210> 1

<211> 98

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val

<210> 2

<211> 110

<212> PRT

<213> 智人

<400> 2

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275

280

285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 5
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 5

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

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 100 105

<210> 6
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 6

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

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ser Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 7
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7

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

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 8
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 9
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 重鏈 CDR1

<400> 9

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 10
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 重鏈 CDR2

<400> 10

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
 1 5

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

<220>
 <223> 重鏈 CDR3

<400> 11

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 1 5 10 15

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

<220>
 <223> 輕鏈 CDR1

<400> 12

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr
 1 5 10

<210> 13

<211> 104
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 13

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

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
 65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 100

<210> 14
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 輕鏈 CDR3

<400> 14

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 15
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 15

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 16
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 16

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 17
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 17

Ala Pro Glu Phe Leu Gly
1 5

<210> 18

<211> 207
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 18

Met Lys Val Leu Gln Glu Pro Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile
 1 5 10 15

Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met Asn Gly Pro Thr Asn Cys Ser Thr Glu
 20 25 30

Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr
 35 40 45

Cys Ile Pro Glu Asn Asn Gly Gly Ala Gly Cys Val Cys His Leu Leu
 50 55 60

Met Asp Asp Val Val Ser Ala Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala
 65 70 75 80

Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val
 85 90 95

Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp
 100 105 110

Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu
 115 120 125

Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro
 130 135 140

Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn Val Thr Tyr Leu Glu Pro Ser Leu Arg
 145 150 155 160

Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val
 165 170 175

Arg Ala Trp Ala Gln Cys Tyr Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro
 180 185 190

Ser Thr Lys Trp His Asn Ser Tyr Arg Glu Pro Phe Glu Gln His
 195 200 205

<210> 19
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 19

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

180

185

190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

- <210> 21
- <211> 4
- <212> PRT
- <213> 智人

<400> 21

Leu Ser Pro Gly
1

- <210> 22
- <211> 324
- <212> PRT
- <213> 智人

<400> 22

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser

<210> 23
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 23

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 24
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 24

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 1 5 10 15
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 20 25 30
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 35 40 45
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 50 55 60
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 65 70 75 80
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 85 90 95
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 100 105 110
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

115

120

<210> 25
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 25

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

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 20 25 30

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 35 40 45

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

Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 65 70 75 80

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 85 90 95

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 100 105 110

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 115 120

<210> 26
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 26

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

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
 20 25 30

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 35 40 45

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

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 65 70 75 80

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
85 90 95

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
100 105 110

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
115 120

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種單株抗體，其包含：

SEQ ID NO：9之重鏈可變結構域(V_H)互補決定區(CDR) CDR1胺基酸序列；SEQ ID NO：10之V_H CDR2胺基酸序列；SEQ ID NO：11之V_H CDR3胺基酸序列；SEQ ID NO：12之輕鏈可變結構域(V_L)CDR1胺基酸序列；LGS之V_L CDR2胺基酸序列；SEQ ID NO：14之V_L CDR3胺基酸序列；以及

C端重鏈序列，其中該C端重鏈序列為SEQ ID NO：8或SEQ ID NO：22。

【第2項】

如申請專利範圍第1項之單株抗體，其中該抗體包含V_H和V_L，該V_H區包含SEQ ID NO：15之胺基酸序列，該V_L包含SEQ ID NO：16之胺基酸序列。

【第3項】

如申請專利範圍第1或2項之單株抗體，其中該C端重鏈序列為SEQ ID NO：8。

【第4項】

如申請專利範圍第1或2項之單株抗體，其中該C端重鏈序列為SEQ ID NO：22

【第5項】

一種分析，其包含

(a)固體支撐物，其中第一組分係與該固體支撐物可操

作地連接；

(b)至少一種捕獲劑，

其中第二組分係與該至少一種捕獲劑可操作地連接；

其中該捕獲劑包含如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之第一單株抗體，和

(c)至少一種檢測劑，

其中可檢測之標記係與該檢測劑可操作地連接，其中該檢測劑包含如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之第二單株抗體，且

其中該第一組分和該第二組分選擇性地彼此結合。

【第 6 項】

如申請專利範圍第 5 項之分析，其中該檢測劑包含杜匹魯單抗。

【第 7 項】

如申請專利範圍第 5 或 6 項之分析，其中該第二單株抗體包含杜匹魯單抗。

【第 8 項】

如申請專利範圍第 5 或 6 項之分析，其中該第一組分包含鏈黴親和素(streptavidin)。

【第 9 項】

如申請專利範圍第 5 或 6 項之分析，其中該第二組分包含生物素。

【第 10 項】

一種分析，其包含

(a) 固體支撐物，其中第一組分係與該固體支撐物可操作地連接；

(b) 至少一種捕獲劑，其中第二組分係與該至少一種捕獲劑可操作地連接且其中該捕獲劑包含如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之單株抗體，和

(c) 至少一種檢測劑，其中可檢測之標記係與該檢測劑可操作地連接且其中該檢測劑包含杜匹魯單抗；

其中該第一組分和該第二組分選擇性地彼此結合。

【第 11 項】

如申請專利範圍第 10 項之分析，其中該第一組分包含鏈黴親和素。

【第 12 項】

如申請專利範圍第 10 或 11 項之分析，其中該第二組分包含生物素。

【第 13 項】

如申請專利範圍第 10 或 11 項之分析，其中該至少一種捕獲劑不與不和杜匹魯單抗之可變區序列特異性結合之抗體結合。

【第 14 項】

如申請專利範圍第 10 或 11 項之分析，其中該至少一種捕獲劑和該至少一種檢測劑與和杜匹魯單抗之可變區序列特異性結合之抗體結合。

【第 15 項】

一種測定單株抗體療法在個體中之免疫原性程度的方

法，其包含

(a)將來自該個體之生物樣本在適合允許該生物樣本中至少一種抗體與至少一種捕獲劑和至少一種檢測劑結合的條件下與如申請專利範圍第 5 至 12 項中任一項之分析接觸，其中在該接觸步驟之前，該個體已被投予該單株抗體療法，

(b)檢測來自該至少一種檢測劑之訊號，及

(c)當來自(b)之該訊號高於閾值時，鑑定該個體之免疫原性程度為高，或

(d)當來自(b)之該訊號低於閾值時，鑑定該個體之免疫原性程度為低，其中該閾值為預定值，且其中該閾值為安全閾值。

【第 16 項】

如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該單株抗體療法包含如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之抗體。

【第 17 項】

如申請專利範圍第 16 項之方法，其中該單株抗體療法包含杜匹魯單抗。

【第 18 項】

如申請專利範圍第 15 至 17 項中任一項之方法，其中該個體已經被投予治療有效劑量之單株抗體療法。

【第 19 項】

如申請專利範圍第 15 至 17 項中任一項之方法，其中該免疫原性程度為基線程度。

【第 20 項】

如申請專利範圍第 15 至 17 項中任一項之方法，其中該免疫原性程度為後續程度。

【第 21 項】

如申請專利範圍第 15 至 17 項中任一項之方法，其中該個體為臨床試驗之參與者。

【第 22 項】

如申請專利範圍第 15 至 17 項中任一項之方法，其中該個體為經歷醫學治療之患者。

【第 23 項】

如申請專利範圍第 22 項之方法，其中該醫學治療正在開始且該免疫原性程度為基線程度。

【第 24 項】

如申請專利範圍第 22 項之方法，其中該醫學治療正在進行且該免疫原性程度為後續程度。

【第 25 項】

如申請專利範圍第 22 項之方法，其中該醫學治療正在結束且該免疫原性程度為最終程度。

【第 26 項】

如申請專利範圍第 15 至 17 項中任一項之方法，其中該個體為健康個體。

【第 27 項】

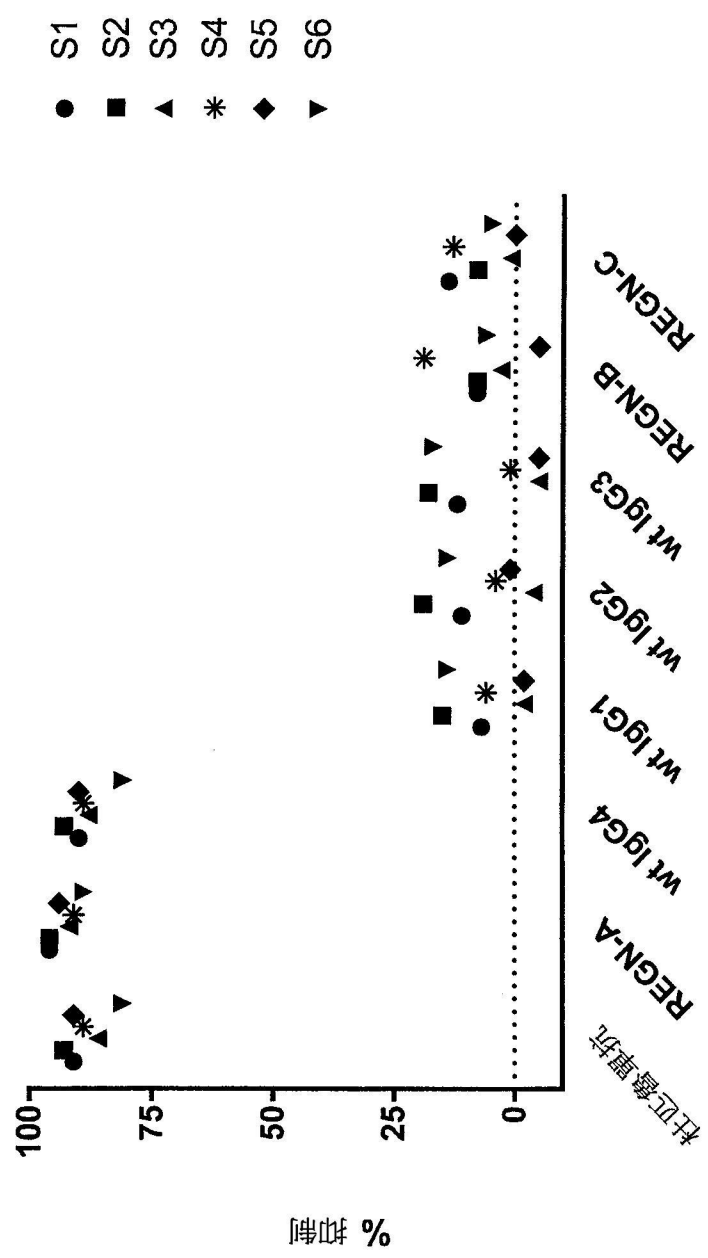
如申請專利範圍第 15 至 17 項中任一項之方法，其中該個體患有發炎疾病或病症、自體免疫疾病或病症、過敏性

疾病或病症、免疫疾病或病症或良性增殖性疾病或病症。

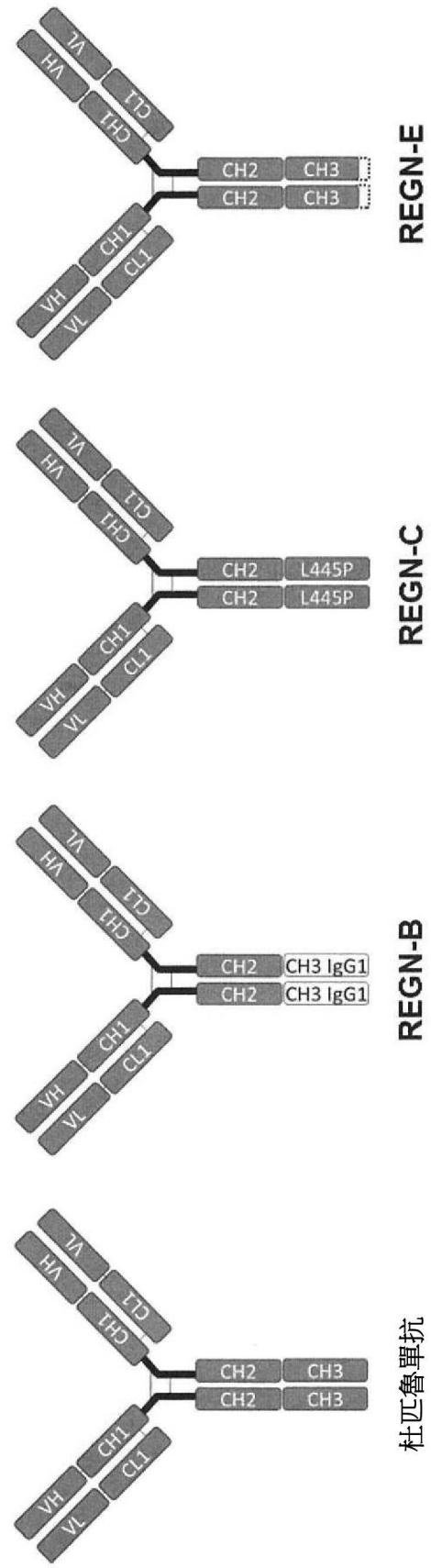
【第 28 項】

如申請專利範圍第 27 項之方法，其中該個體患有異位性皮膚炎、氣喘、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、嗜酸性食道炎、鼻息肉或其組合。

【發明圖式】



【圖1】



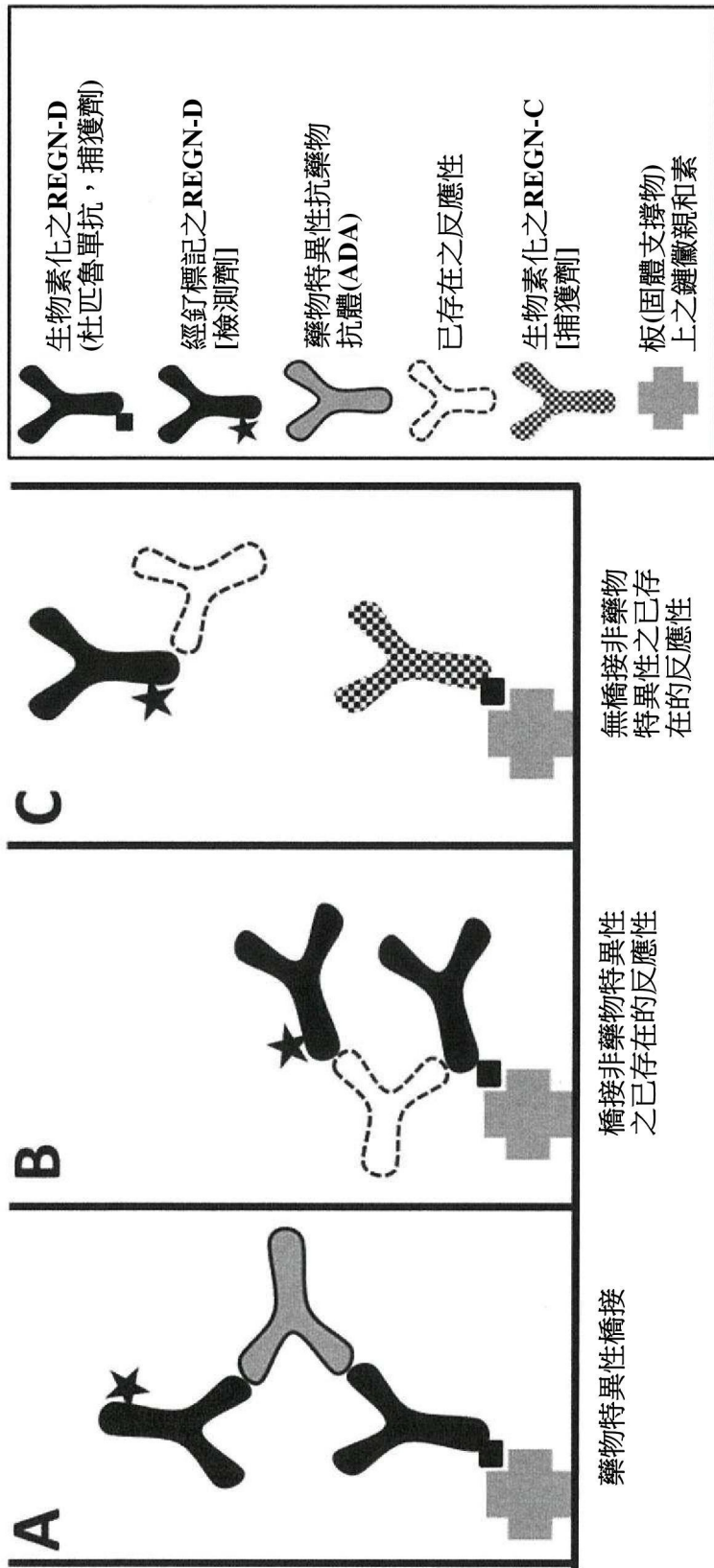
【圖 2】

人 IgG1 LPAPIEKTI SKAKGQPREPQVY TLLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPV
 人 IgG2 LPAPIEKTI SKTKGQPREPQVY TLLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPM
 人 IgG4 LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVY TLLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPV

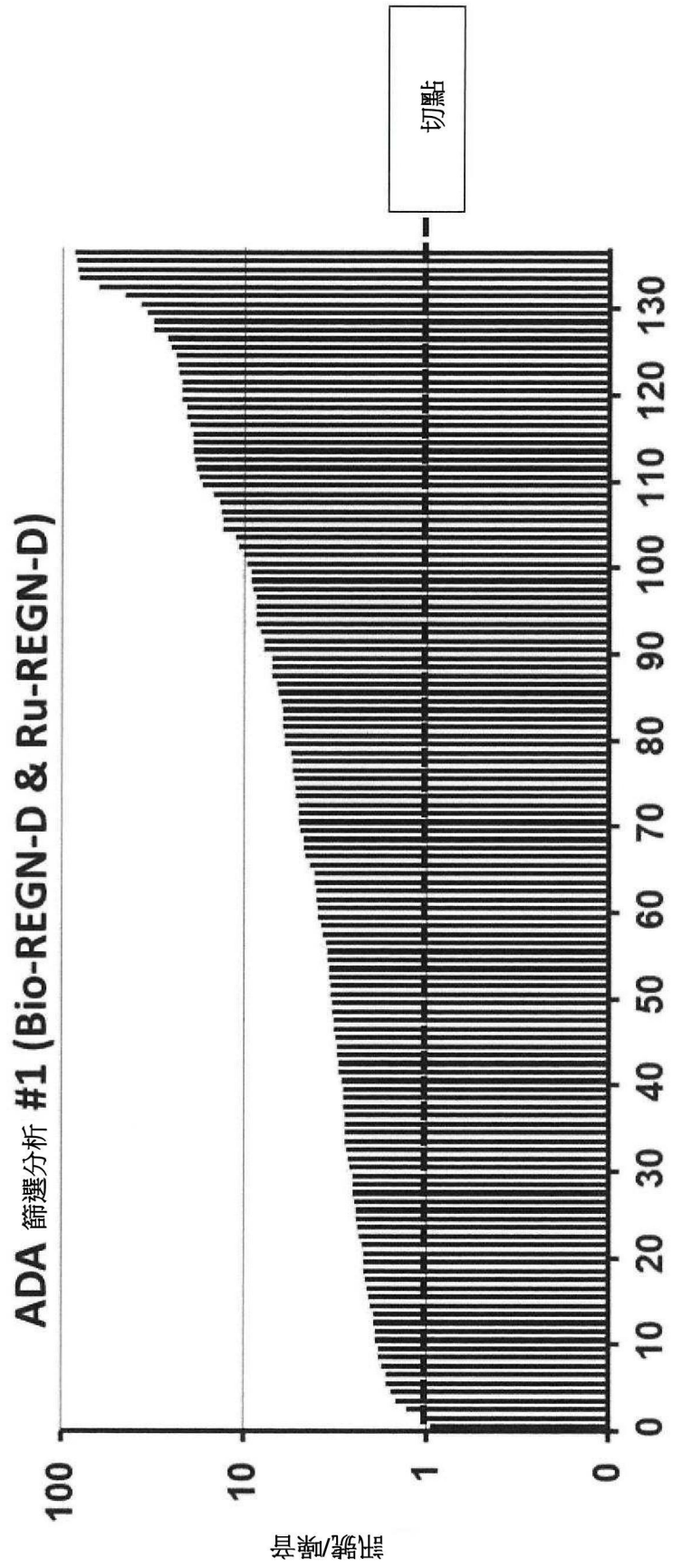
人 IgG1 LDSDG SFFLY SKL TVDK SRWQ QGNV FSC SVMHEALHNH YTQK SLSL SPGK SEQ ID NO: 24
 人 IgG2 LDSDG SFFLY SKL TVDK SRWQ QGNV FSC SVMHEALHNH YTQK SLSL SPGK SEQ ID NO: 25
 人 IgG4 LDSDG SFFLY SRL TVDK SRWQ EGNV FSC SVMHEALHNH YTQK SLSL SLGK SEQ ID NO: 26

↑
 白胺酸 445
 (L445)

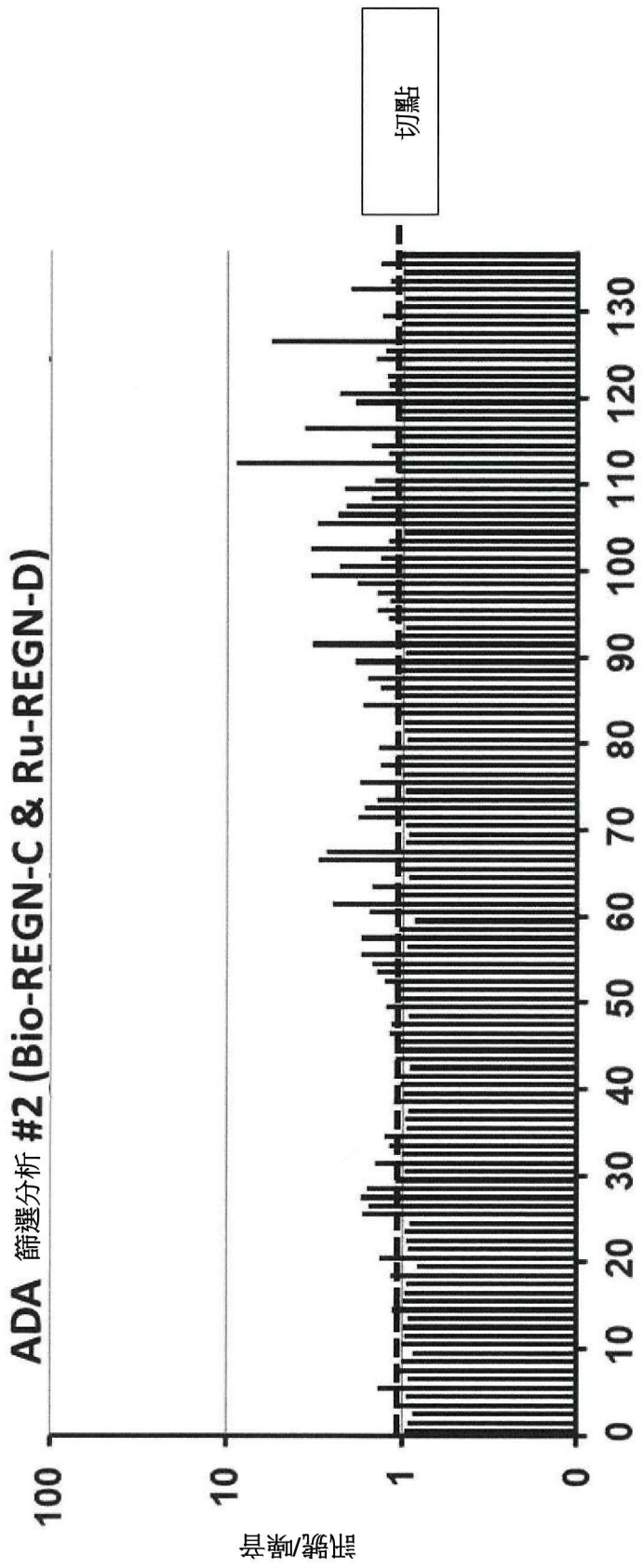
【圖 3】



【圖 4】

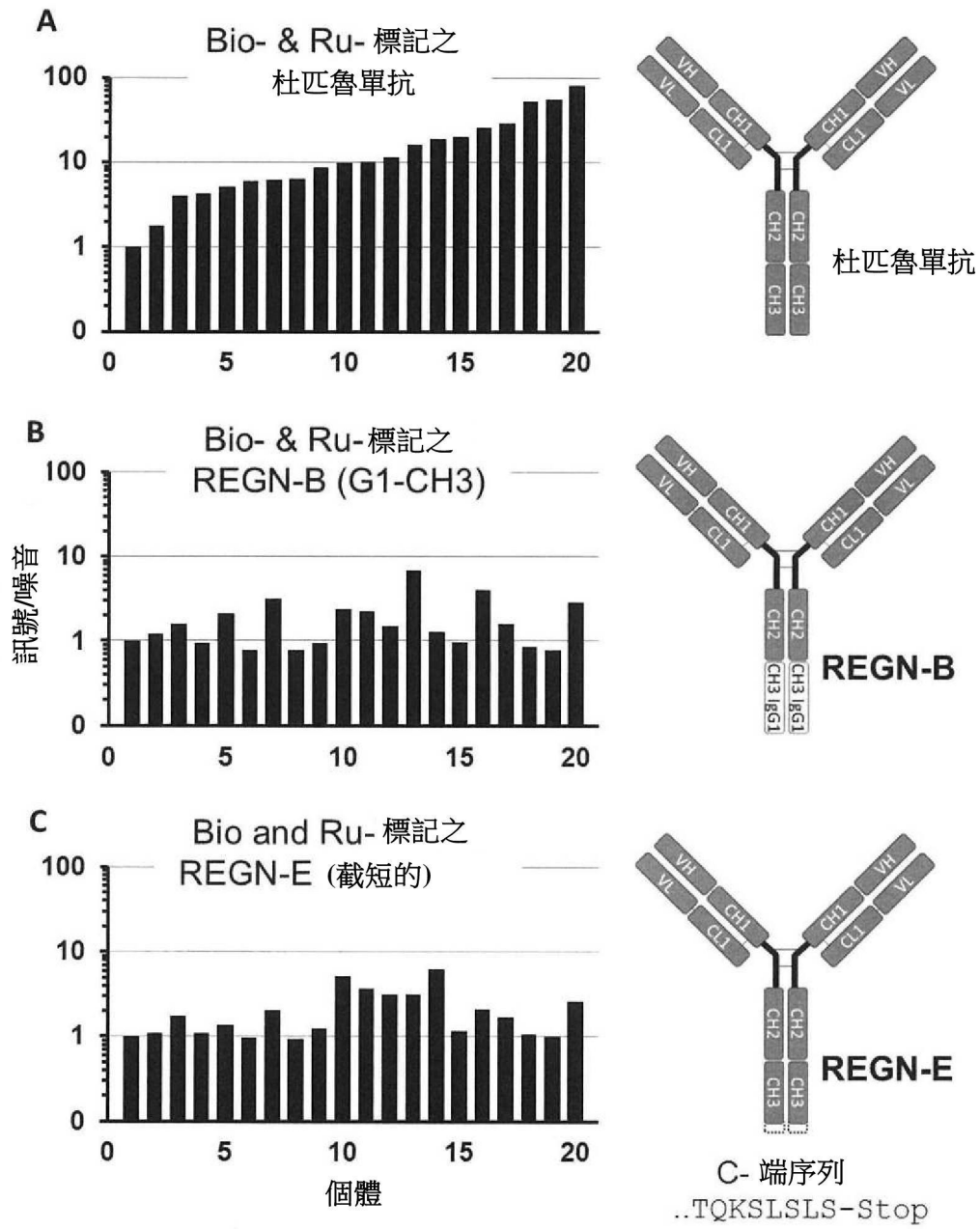


【圖 5A】

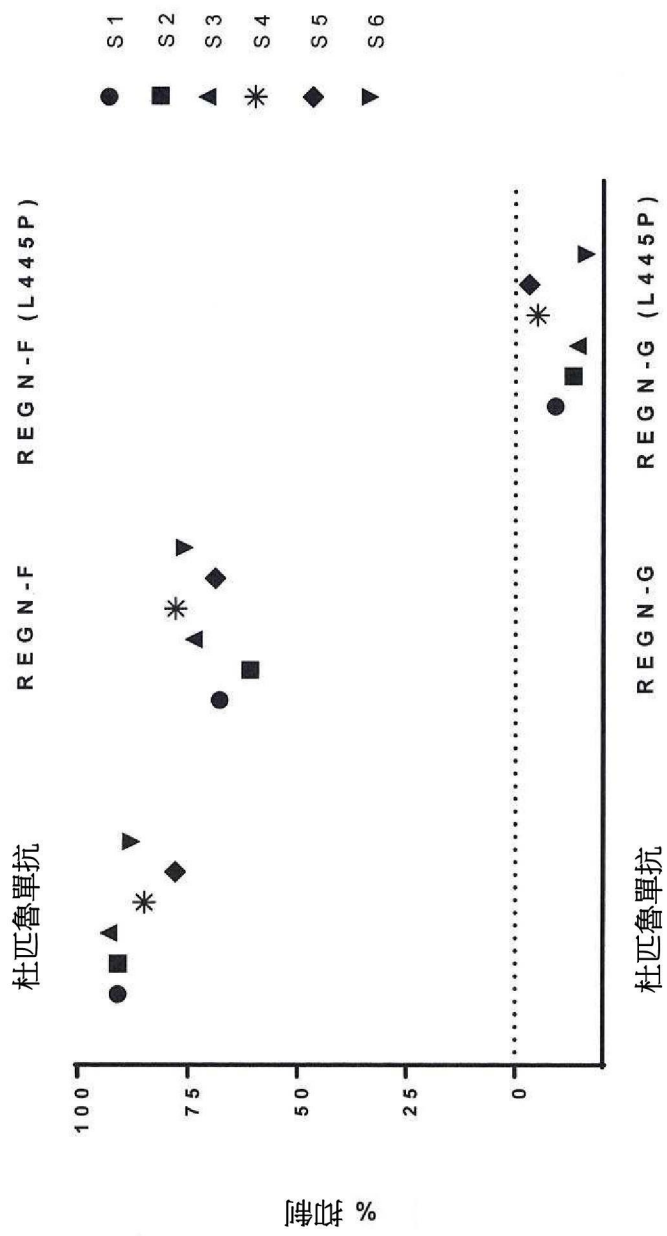
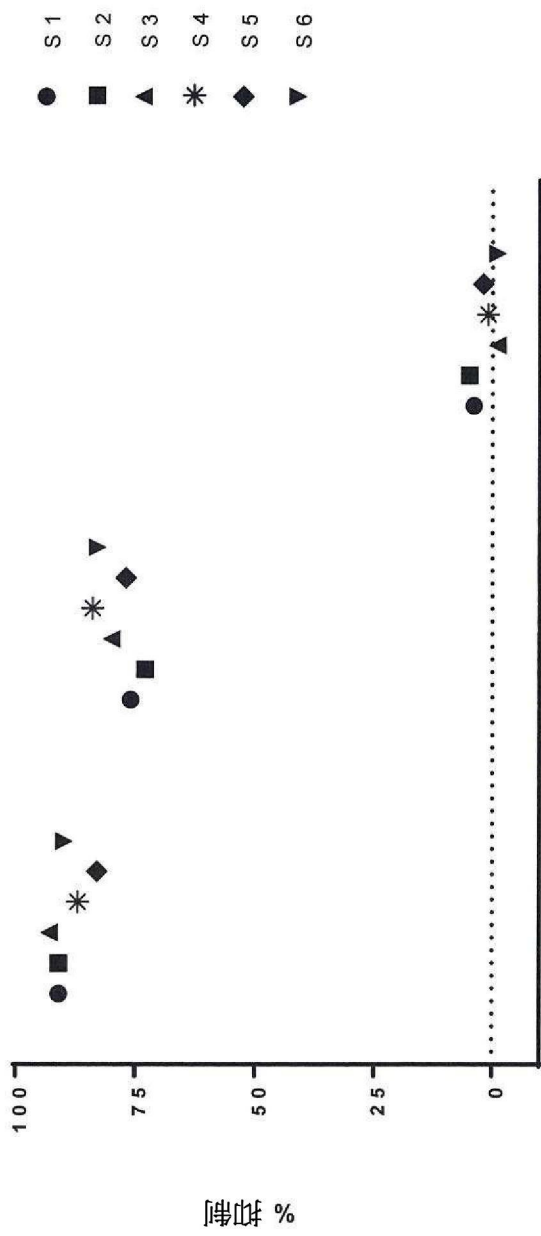


【圖 5B】

在橋接免疫原性分析中使用替換形式之
經標記的藥物最小化樣本中已存在之反應性

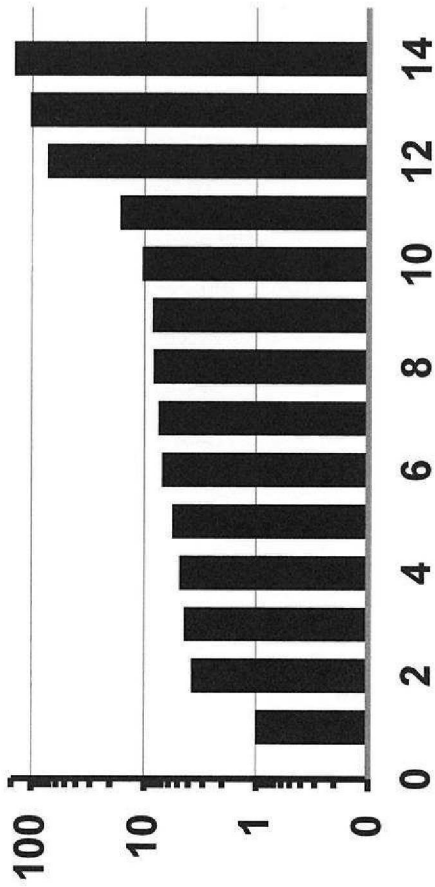


【圖 6】



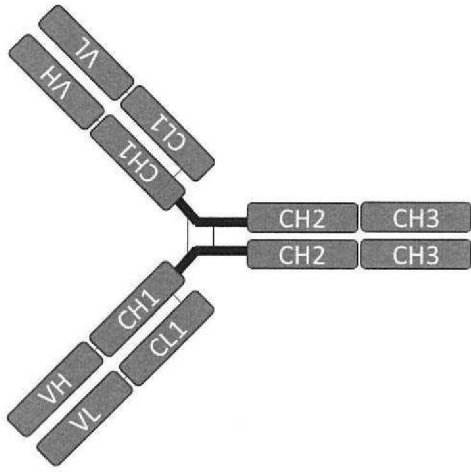
【圖 7】

Bio-REGN-F/Ru-REGN-F

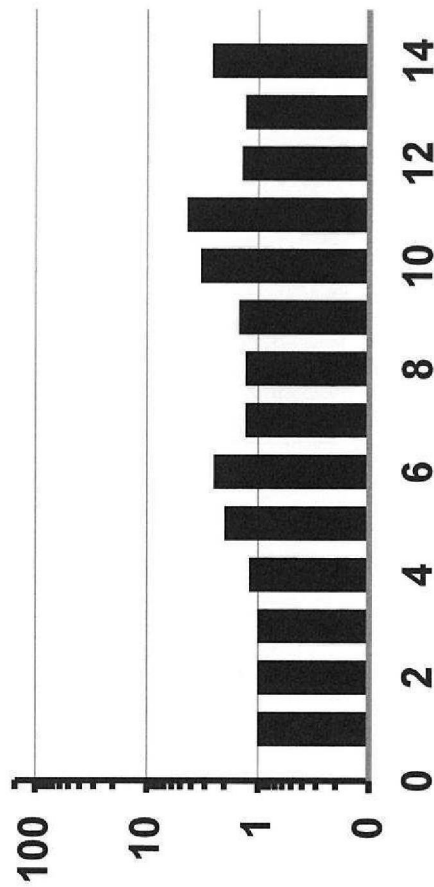


訊號/噪音

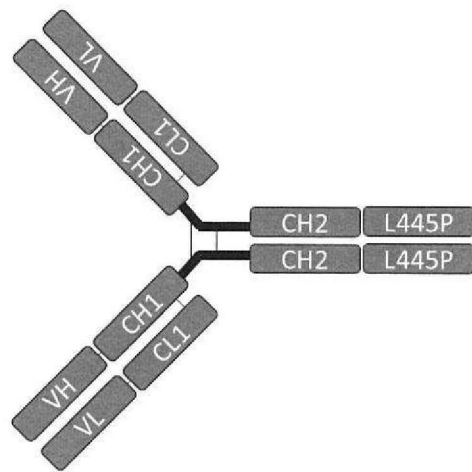
REGN-F



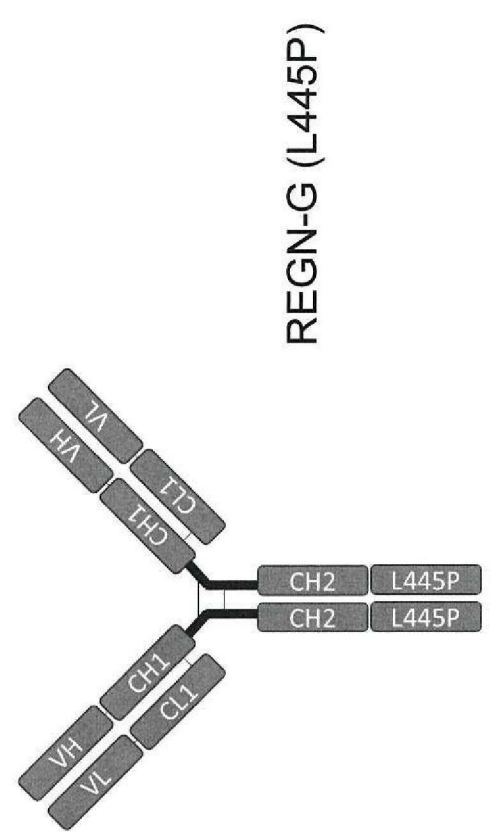
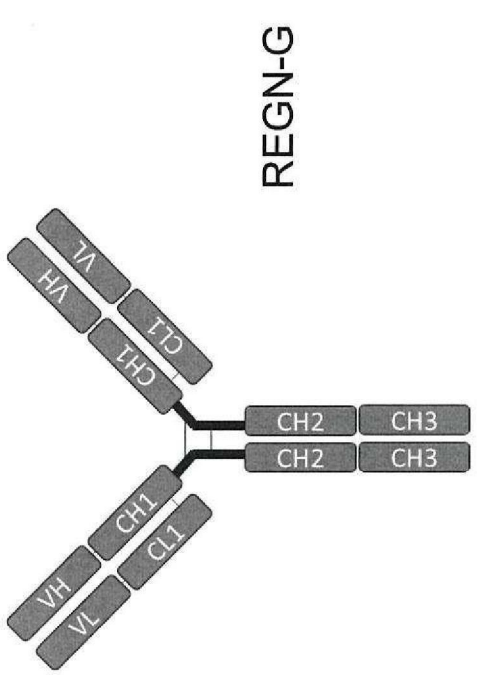
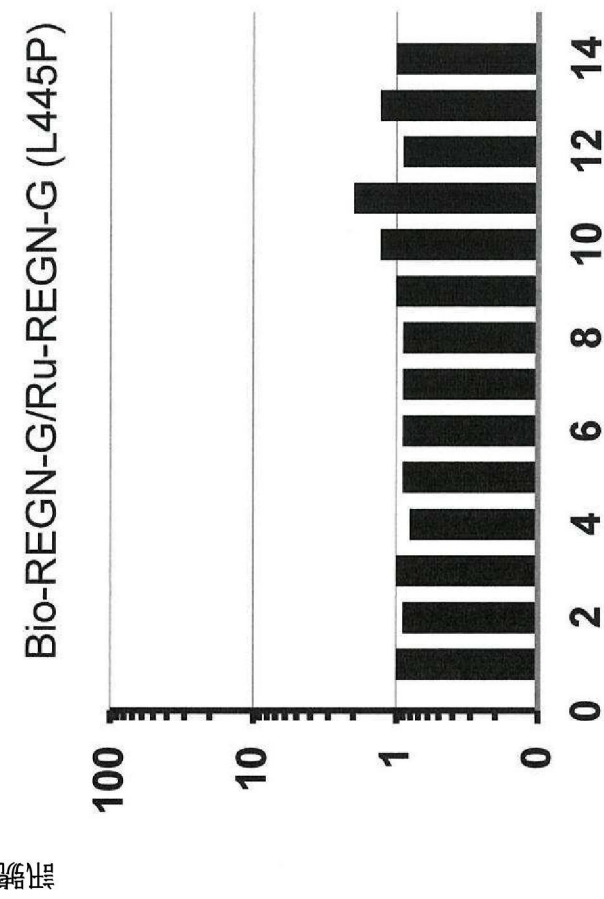
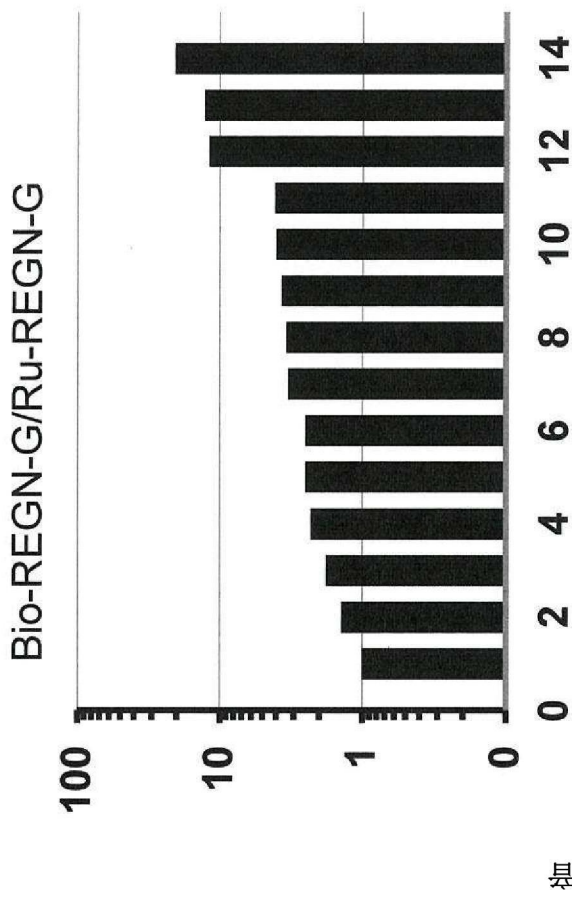
Bio-REGN-F (L445P)/Ru-REGN-F



REGN-F (L445P)



【圖 8】



【圖9】