



(21)申請案號：103141867

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 02 日

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

C07K16/24 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

(30)優先權：	2013/12/02	美國	61/910,804
	2014/01/31	美國	61/934,432
	2014/02/13	美國	61/939,673
	2014/03/25	美國	61/970,243
	2014/04/18	美國	61/981,589
	2014/06/06	美國	62/008,987
	2014/09/12	美國	62/049,820

(71)申請人：艾伯維有限公司 (美國) ABBVIE INC. (US)

美國

(72)發明人：王 蘇珊 X WANG, SUSANNE X. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：12 共 123 頁

(54)名稱

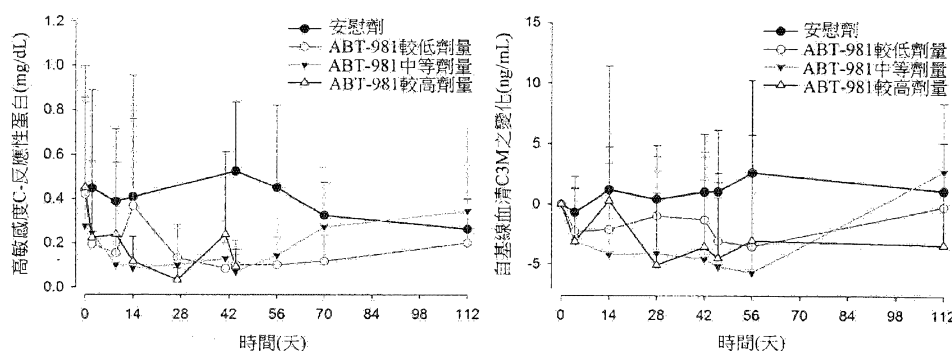
治療骨性關節炎之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING OSTEOARTHRITIS

(57)摘要

本發明係關於使用抗 IL-1 α 及抗 IL-1 β DVD-Ig 蛋白質治療人類個體之骨性關節炎。在各種實施例中，骨性關節炎包括膝骨性關節炎或手骨性關節炎。

The present invention relates to the treatment of osteoarthritis in a human subject using anti-IL-1 α and anti-IL-1 β DVD-Ig proteins. In various embodiments, the osteoarthritis includes knee osteoarthritis or hand osteoarthritis.



A

B

圖 1

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

治療骨性關節炎之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING
OSTEOARTHRITIS

【相關申請案】

本申請案主張於2014年9月12日申請之美國臨時申請案第62/049,820號；於2014年6月6日申請之美國臨時申請案第62/008,987號；於2014年4月18日申請之美國臨時申請案第61/981,589號、於2014年3月25日申請之美國臨時申請案第61/970,243號、於2014年2月13日申請之美國臨時申請案第61/939,673號、於2014年1月31日申請之美國臨時申請案第61/934,432號及於2013年12月2日申請之美國臨時申請案第61/910,804號之益處及優先權，所有前述臨時申請案之內容以全文引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本發明係關於治療人類個體之骨性關節炎，且更特定言之關於結合IL-1 α 及/或IL-1 β 之蛋白質治療骨性關節炎之用途。

【先前技術】

健康脊椎動物(包括人類及其他哺乳動物)之關節軟骨，或「透明軟骨」為半透明、乳白色結締組織，其藉由在主要由蛋白聚糖、II型膠原蛋白及水構成的細胞外基質(ECM)中之軟骨細胞之柱狀生長模式表徵。關節軟骨提供有效重量承載緩衝墊以防止關節中對接骨之間的接觸，且因此對關節之正常功能至關重要。關節軟骨不僅易受關節外傷損傷，而且易受逐步腐損過程損傷。最初，該腐損可僅為無症狀的「部分厚度缺損(partial

thickness defect)」，其中透明軟骨減少的區域不完全穿透至軟骨下骨。該等部分厚度缺損一般不疼且通常僅在關節鏡檢查期間被偵測出。然而，若不治療腐損過程，則部分厚度缺損之基底可能會繼續磨損且缺損直徑可能增加，使得該缺損最終發展為穿透下層骨之「全部厚度缺損(full thickness defect)」。該等全部厚度缺損可變得充分大以使得關節之對接骨之表面進行接觸且開始彼此腐損，從而產生發炎、疼痛及其他退化性變化，亦即骨性關節炎之典型症狀。骨性關節炎因此為導致關節變形、不穩定、損傷及疼痛之退化性、進行性及致殘性疾病。最終，關節置換手術可能為至少部分恢復個體之一定活動程度的唯一切實可行的依靠。

仍需要用於治療罹患骨性關節炎之個體之新穎且有效的方法及組合物。

【發明內容】

本發明提供用於治療人類個體之骨性關節炎(OA)之方法。該等方法包含向個體(人類或其他哺乳動物)投與一或多種結合IL-1 α 及IL-1 β 之結合蛋白。在另一實施例中，本發明提供使用本文所描述之結合IL-1 α 及IL-1 β 兩者之結合蛋白中之一或多者治療人類個體之OA的方法。

本發明之一態樣提供一種治療個體之骨性關節炎之方法，該方法包含向個體投與以下之步驟：結合IL-1 α 及IL-1 β 兩者之結合蛋白，其中該結合蛋白為包含第一及第二多肽鏈之雙重可變域免疫球蛋白(DVD-Ig)，其中第一多肽鏈包含第一VD1-(X1) n -VD2-C-(X2) n ，其中

VD1為第一重鏈可變域；

VD2為第二重鏈可變域；

C為重鏈恆定域；

X1為連接子，限制條件為其不為CH1；

X2為Fc區；

n 為0或1；且

其中第二多肽鏈包含第二VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n，其中

VD1為第一輕鏈可變域；

VD2為第二輕鏈可變域；

C為輕鏈恆定域；

X1為連接子，限制條件為其不為CH1；

X2不包含Fc區；

n為0或1。

其中，第一多肽鏈之VD1-(X1)_n-VD2包含選自SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:116及SEQ ID NO:126之胺基酸序列，且VD1-(X1)_n-VD2第二多肽鏈包含可變輕鏈，其包含選自SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:121及SEQ ID NO:131之胺基酸序列。舉例而言，結合蛋白包含如表3中所示的DVD-Ig結合蛋白。在該方法之各種實施例中，結合蛋白進一步包含至少一個恆定域序列。舉例而言，用於恆定區之胺基酸序列描述於本文中之表中。在各種實施例中，胺基酸序列包含SEQ ID NO:3至SEQ ID NO:6。在該方法之各種實施例中，重鏈恆定區為SEQ ID NO:51。在該方法之各種實施例中，輕鏈恆定區為SEQ ID NO:55。在各種實施例中，個體為人類患者或人類個體。在各種實施例中，結合蛋白中和IL-1 α 及/或IL-1 β 。在各種實施例中，結合蛋白降低IL-1 α 及/或IL-1 β 之活性。

在各種實施例中，結合蛋白結合IL-1 α 及IL-1 β 兩者且在包含醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物中調配。在各種實施例中，結合IL-1 α 及IL-1 β 兩者之結合蛋白經結晶。在各種實施例中，結晶結合蛋白在包含成份及聚合載劑之組合物中調配。舉例而言，聚合載劑為選自由以下組成之群之一或多者的聚合物：聚(丙烯酸)、聚(氰基丙烯酸酯)、聚(胺基酸)、聚(酸

酐)、聚(縮肽)、聚(酯)、聚(乳酸)、聚(乳酸-共-乙醇酸)或PLGA、聚(b-羥基丁酸酯)、聚(己內酯)、聚(二氧雜環己酮)、聚(乙二醇)、聚(羥丙基)甲基丙烯酸醯胺、聚[(有機)磷氮烯]、聚(原酸酯)、聚(乙烯醇)、聚(乙烯吡咯啉酮)、順丁烯二酸酐-烷基乙烯基醚共聚物、普洛尼克多元醇(pluronic polyol)、白蛋白、海藻酸鹽、纖維素及纖維素衍生物、膠原蛋白、血纖維蛋白、明膠、玻尿酸、寡醣、甘胺基聚糖、硫酸化多醣、其摻合物及共聚物。在各種實施例中，該成份係選自由以下各者組成之群：白蛋白、蔗糖、海藻糖、乳糖醇、明膠、羥丙基- β -環糊精、甲氧基聚乙二醇及聚乙二醇。

該方法在各種實施例中進一步包含向個體投與提供所要特性之第二藥劑。舉例而言，該第二藥劑為在由以下各者組成之群中之一或多種化合物：布替耐德(budenoside)；表皮生長因子；皮質類固醇；環孢素；柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)；胺基水楊酸鹽；6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine)；硫唑嘌呤(azathioprine)；甲硝噻唑(metronidazole)；脂肪加氧酶抑制劑；美沙拉嗪(mesalamine)；奧沙拉嗪(olsalazine)；巴柳氮(balsalazide)；抗氧化劑；血栓素抑制劑；IL-1受體拮抗劑；抗IL-1 β 單株抗體；抗IL-6單株抗體；生長因子；彈性蛋白酶抑制劑；吡啶基-咪唑化合物；TNF、LT、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-13、IL-15、IL-16、IL-18、IL-23、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF之抗體；CD2、CD3、CD4、CD8、CD-19、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90或其配位體之抗體；甲胺喋呤；環孢素；FK506；雷帕黴素(rapamycin)；黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)；來氟米特(leflunomide)；NSAID；布洛芬(ibuprofen)；皮質類固醇；潑尼龍(prednisolone)；磷酸二酯酶抑制劑；腺苷促效劑；抗血栓劑；補充抑制劑；腎上腺素劑；IRAK、NIK、IKK、p38、MAP激酶抑制劑；IL-1 β 轉化酶抑制劑；TNF α 轉化酶抑制劑；T細胞信號傳導抑制劑；金屬蛋白酶

抑制劑；柳氮磺胺吡啶；硫唑嘌呤；6-巰基嘌呤；血管收縮素轉化酶抑制劑；可溶細胞激素受體；可溶p55 TNF受體；可溶p75 TNF受體；sIL-1RI；sIL-1RII；sIL-6R；抗炎性細胞激素；IL-4；IL-10；IL-11；IL-13及TGF- β 。

在各種實施例中，向該個體投與之步驟係藉由選自由以下各者之至少一種投與模式實現：非經腸、皮下、肌肉內、靜脈內、關節內、支氣管內、腹內、囊內、軟骨內、體腔內(intracavitary)、體腔內(intracelal)、小腦內、腦室內、結腸內、宮頸管內、胃內、肝內、心肌內、骨內、骨盆內、心包內、腹膜內、胸膜內、前列腺內、肺內、直腸內、腎內、視網膜內、脊椎內、滑膜內、胸內、子宮內、膀胱內、藥團、經陰道、經直腸、頰內、舌下、鼻內、局部、經口及經皮。舉例而言，結合蛋白如本文中之實施例中之任一者中所描述經皮下投與。或者，結合蛋白如本文中之實施例中之任一者中所描述經靜脈內投與。

在各種實施例中，投與結合蛋白至少進行兩次或週期性進行。舉例而言，在一個時間段內，結合蛋白投與至少兩次、至少三次或至少四次。在各種實施例中，結合蛋白在數天、數週、數月或數年之時間段內向個體投與多次。

在該方法之各種實施例中，結合蛋白每天一次、每隔一天、每週、每隔一週、每隔三週、每月、每兩個月、每幾個月或每六個月投與。

在各種實施例中投與結合蛋白係使用至少為以下各者之劑量進行：0.005 (毫克/公斤) mg/kg至0.01 mg/kg、0.01 mg/kg至0.05 mg/kg、0.05 mg/kg至0.1 mg/kg、0.1 mg/kg至0.5 mg/kg、0.5 mg/kg至1 mg/kg、1 mg/kg至2 mg/kg、2 mg/kg至3 mg/kg、3 mg/kg至4 mg/kg、4 mg/kg至5 mg/kg、5 mg/kg至6 mg/kg、6 mg/kg至7 mg/kg、7 mg/kg至8 mg/kg、8 mg/kg至9 mg/kg或9 mg/kg至10 mg/kg之結合蛋白之重量比個體之重量。在各種實施例中，結合蛋白係以0.3 mg/kg、1 mg/kg或3 mg/kg投與。

在該方法之各種實施例中，結合蛋白係使用單次劑量投與。在各種實施例中，結合蛋白係使用多次劑量投與。舉例而言，劑量係使用恆定劑量或遞增劑量多次投與。或者，結合蛋白係使用遞減劑量多次投與。

在各種實施例中，該方法進一步包含觀測骨性關節炎之指標之減輕。在各種實施例中，該方法進一步包含觀測與骨性關節炎相關的病況之減輕。舉例而言，該指標或病況為骨贅、骨硬化、積液、關節腫脹、滑膜炎、滑膜肥大及增生、血管生成、發炎、僵硬、關節空間變窄或與骨性關節炎相關的疼痛的存在。

在各種實施例中，該方法進一步包含觀測或偵測在生物標記之存在或活性方面之調節(例如，減少或增加)。在各種實施例中，生物標記指示骨性關節炎之存在或程度。舉例而言，生物標記對應於發炎之存在。在該方法之各種實施例中，生物標記包含選自由以下各者組成之群之至少一者：碳水化合物；肽；蛋白質；及遺傳物質。舉例而言，遺傳物質包含DNA或RNA。

在各種實施例中，生物標記包含選自由以下各者組成之群之至少一者：細胞；由該細胞表現之肽或蛋白質；或結合至該細胞之分子。在該方法之各種實施例中，生物標記包含單核細胞、巨噬細胞、B細胞、T細胞、細胞激素(例如TNF及IL-1Ra)、生長因子、介白素(例如IL-4、IL-6、IL-10及IL-13)、骨性誘導因素、干擾素、壞死因子、類固醇、蛋白聚糖、纖維、血清蛋白、免疫球蛋白或激素。在該方法之各種實施例中，生物標記包含選自由以下各者組成之群之至少一者：高敏感度C-反應性蛋白(hsCRP)；基質金屬蛋白酶(MMP；例如MMP-9)；血管內皮生長因子(VEGF)、MMP降解產物(例如I、II或III型膠原蛋白之MMP降解產物(C1M、C2M、C3M))；C-反應性蛋白(CRPM)、前列腺素、氧化氮、具有血小板反應蛋白基元之解整合素及金屬蛋白酶(ADAMTS)、脂肪素(adipokine)、內皮生長因子(EGF)、骨形態生成蛋白(BMP)、神經生長因

子(NGF)、P物質、誘導性氧化氮合成酶(iNOS)、CTX-I、CTX-II、TIMP、肌酐及波形蛋白(vimentin)(例如瓜胺酸化及MMP降解波形蛋白；VICM)。在各種實施例中，生物標記包含局部組織降解生物標記。

在本文中之各種實施例中，觀測或偵測該生物標記包含自個體獲得樣品。在各種實施例中，樣品係選自：細胞、流體及組織。舉例而言，該流體為選自血清、血漿、滑液、唾液及尿液中之至少一者。該細胞或組織包含例如選自以下各類型之至少一者：血管；上皮；內皮；真皮；結締組織；肌肉；神經元；軟組織，例如軟骨及膠原蛋白；骨骼；骨髓；關節組織；及關節。舉例而言，該生物標記係使用分析、電腦或探針偵測。舉例而言，該探針為偵測生物標記之存在的分子探針。在一實施例中，結合蛋白減輕骨性關節炎及/或調節(例如，降低及增加)生物標記之表現及/或活性至少約1%、3%、5%、7%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多。

在各種實施例中，結合蛋白產生局部化效果。在各種實施例中，結合蛋白產生全身性效果。

在該方法之各種實施例中，結合蛋白在來自以下各者組成之群之至少一個量度或準則方面減輕骨性關節炎：西安大略及麥克馬斯特大學骨關節炎指數(WOMAC)、全器官磁成像評分(WORMS)、間歇及恆定骨性關節炎疼痛(ICOAP)評分；11點數值評級評分(NRS)評分及個體之評估(例如，問卷或患者之整體評估)。在各種實施例中，在選自由以下各者組成之群之時間段內進行觀測或評估：數小時、數天、數週及數月。在各種實施例中，觀測或評估判定結合蛋白不在個體中產生不良效應。在該方法之各種實施例中，觀測或評估判定結合蛋白為選自由以下各者組成之群之至少一個特徵：有效、治療性、安全及在個體中產生有益的生物化學物質及/或作用。在一實施例中，結合蛋白減輕骨性關節炎及/或調節量度至少約

1%、3%、5%、7%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多。

本發明之一態樣提供一種治療與骨性關節炎相關的疼痛之方法，其中該方法包含向個體投與以下之步驟：結合IL-1 α 及IL-1 β 兩者之結合蛋白，其中該結合蛋白為DVD-Ig結合蛋白，其包含含有SEQ ID NO:46之可變重鏈，且包含含有SEQ ID NO:51之可變輕鏈。舉例而言，該結合蛋白包含在表3中顯示的DVD-Ig結合蛋白。在該方法之各種實施例中，該結合蛋白進一步包含至少一個恆定域序列。舉例而言，用於恆定區之胺基酸序列描述於本文中之表中。在各種實施例中，恆定區胺基酸序列包含SEQ ID NO:3至SEQ ID NO:6。在該方法之各種實施例中，重鏈恆定區為SEQ ID NO:51。在該方法之各種實施例中，輕鏈恆定區為SEQ ID NO:55。

在該方法之各種實施例中，個體罹患選自由以下各者組成之群之疼痛病況：觸摸痛、痛覺過敏及觸摸痛與痛覺過敏之組合。舉例而言，疼痛病況與膝骨性關節炎或糜爛性手骨性關節炎相關。在該方法之各種實施例中，疼痛為避害性疼痛。舉例而言，疼痛為機械避害性疼痛。

在該方法之各種實施例中，結合IL-1 α 及IL-1 β 兩者之結合蛋白在包含醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物中調配。在該方法之各種實施例中，結合蛋白經結晶。舉例而言，結合IL-1 α 及IL-1 β 兩者之結晶結合蛋白在包含成份及聚合載劑之組合物中調配。舉例而言，當存在時，該成份係用於穩定該組合物。在該方法之各種實施例中，該成份係選自由以下各者組成之群：白蛋白、蔗糖、海藻糖、乳糖醇、明膠、羥丙基- β -環糊精、甲氧基聚乙二醇及聚乙二醇。在該方法之各種實施例中，聚合載劑為選自由以下組成之群之一或多者的聚合物：聚(丙烯酸)、聚(氰基丙烯酸酯)、聚(胺基酸)、聚(酸酐)、聚(縮肽)、聚(酯)、聚(乳酸)、聚(乳酸-共-乙醇酸)或PLGA、聚(b-羥基丁酸酯)、聚(己內酯)、聚(二氧雜環己酮)、聚(乙

二醇)、聚(羥丙基)甲基丙烯醯胺、聚[(有機)磷氮烯]、聚(原酸酯)、聚(乙烯醇)、聚(乙烯吡咯啉酮)、順丁烯二酸酐-烷基乙烯基醚共聚物、普洛尼克多元醇、白蛋白、海藻酸鹽、纖維素及纖維素衍生物、膠原蛋白、血纖維蛋白、明膠、玻尿酸、寡醣、甘胺基聚糖、硫酸化多醣、其摻合物及共聚物。

在各種實施例中，該方法進一步包含向個體投與至少另一種藥劑，例如提供所要特性之第二藥劑。在該方法之各種實施例中，該所要特性係選自一或多種抗體參數。在另一實施例中，該等抗體參數係選自由以下組成之群：抗原特異性、與抗原之親和力、效能、生物功能、抗原決定基識別性、穩定性、溶解度、生產效率、免疫原性、藥物動力學、生物可用性、組織交叉反應性及直系同源性抗原結合性。在該方法之各種實施例中，該第二藥劑為在由以下各者組成之群中之一或多種化合物：布替耐德；表皮生長因子；皮質類固醇；環孢素；柳氮磺胺吡啶；胺基水楊酸鹽；6-巰基嘌呤；硫唑嘌呤；甲硝噻唑；脂肪加氧酶抑制劑；美沙拉嗪；奧沙拉嗪；巴柳氮；抗氧化劑；血栓素抑制劑；IL-1受體拮抗劑；抗IL-1 β 單株抗體；抗IL-6單株抗體；生長因子；彈性蛋白酶抑制劑；吡啶基-咪唑化合物；TNF、LT、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-13、IL-15、IL-16、IL-18、IL-23、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF之抗體；CD2、CD3、CD4、CD8、CD-19、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90或其配位體之抗體；甲胺喋呤；環孢素；FK506；雷帕黴素；黴酚酸嗎啉乙酯；來氟米特；NSAID；布洛芬；皮質類固醇；潑尼龍；磷酸二酯酶抑制劑；腺苷促效劑；抗血栓劑；補充抑制劑；腎上腺素劑；IRAK、NIK、IKK、p38、MAP激酶抑制劑；IL-1 β 轉化酶抑制劑；TNF α 轉化酶抑制劑；T細胞信號傳導抑制劑；金屬蛋白酶抑制劑；柳氮磺胺吡啶；硫唑嘌呤；6-巰基嘌呤；血管收縮素轉化酶抑制劑；可溶細胞激素受體；可溶p55 TNF受體；可溶p75 TNF受體；sIL-1RI；sIL-1RII；

sIL-6R；抗炎性細胞激素；IL-4；IL-10；IL-11；IL-13及TIF- β 。

在各種實施例中，骨性關節炎包含症狀性骨性關節炎或放射性骨性關節炎。在該方法之各種實施例中，個體罹患膝骨性關節炎。在該方法之各種實施例中，個體罹患手骨性關節炎，例如糜爛性手骨性關節炎。

在該方法之各種實施例中，向該個體投與結合蛋白係藉由選自由以下各者之至少一種模式實現：非經腸、皮下、肌肉內、靜脈內、關節內、支氣管內、腹內、囊內、軟骨內、體腔內、體腔內、小腦內、腦室內、結腸內、宮頸管內、胃內、肝內、心肌內、骨內、骨盆內、心包內、腹膜內、胸膜內、前列腺內、肺內、直腸內、腎內、視網膜內、脊椎內、滑膜內、胸內、子宮內、膀胱內、藥團、經陰道、經直腸、頰內、舌下、鼻內、局部、經口及經皮。

在該方法之各種實施例中，結合蛋白係使用單次劑量投與。在該方法之各種實施例中，向該個體投與結合蛋白週期性進行，例如在數小時、數天、數週或數月之時間段內至少兩次。舉例而言，投與每兩天、每四天、每週或每兩週進行。在各種實施例中，結合蛋白每週、每兩週、每月、每兩月或每半年投與。

在該方法之各種實施例中，投與結合蛋白係使用至少為以下各者之劑量進行：0.005 mg/kg至0.01 mg/kg、0.01 mg/kg至0.05 mg/kg、0.05 mg/kg至0.1 mg/kg、0.1 mg/kg至0.5 mg/kg、0.5 mg/kg至1 mg/kg、1 mg/kg至2 mg/kg、2 mg/kg至3 mg/kg、3 mg/kg至4 mg/kg、4 mg/kg至5 mg/kg、5 mg/kg至6 mg/kg、6 mg/kg至7 mg/kg、7 mg/kg至8 mg/kg、8 mg/kg至9 mg/kg或9 mg/kg至10 mg/kg之結合蛋白之重量比個體之重量。在該方法之各種實施例中，結合蛋白係使用多次劑量投與，例如在一時間段內兩劑或三劑。舉例而言，劑量在數小時、數天、數週或數月之時間段內多次投與。在該方法之各種實施例中，劑量每幾個小時、每天、每隔一天、每週、每隔一週、每月、每幾個月或每年投與。在該方法之各種實施

例中，所投與之多次劑量維持恆定。在各種實施例中，所投與之多次劑量經調節(亦即，相對於前一劑量增加或減少的劑量)。舉例而言，劑量係基於在個體中觀測到之結合蛋白治療效果經調節。舉例而言，劑量係基於有效治療之臨床指示物之存在或不存在，及/或個體中之不良效應之指示物之存在或不存在經調節。

在各種實施例中，該方法進一步包含觀測或偵測疼痛之指標的減輕。舉例而言，疼痛病況與膝骨性關節炎或糜爛性手骨性關節炎相關。在該方法之各種實施例中，疼痛為避害性疼痛。舉例而言，疼痛為機械避害性疼痛。

在各種實施例中，該方法進一步包含量測、觀測或偵測生物標記之存在或活性。在各種實施例中，生物標記為指示個體中之疼痛之存在或程度之分子。舉例而言，該方法涉及量測、觀測或偵測生物標記之濃度或活性在一時間段內之改變。舉例而言，改變為生物標記量之減少。或者，改變為生物標記量之增加。或者，量測、觀測或偵測包含使用分析法、問卷、條帶、孔、凝膠、偵測器、指示物、染料、成像劑及載片。

在該方法之各種實施例中，生物標記包含選自由以下各者組成之群之至少一者：碳水化合物；肽；蛋白質；及遺傳物質。舉例而言，遺傳物質包含DNA或RNA。在該方法之各種實施例中，生物標記包含生長因子、介白素、骨性誘導因子、干擾素、壞死因子、類固醇、蛋白聚糖、纖維、血清蛋白、免疫球蛋白、激素。

在該方法之各種實施例中，生物標記包含選自由以下各者組成之群之至少一者：細胞；由該細胞表現之肽或蛋白質；或結合至該細胞之分子。舉例而言，生物標記位於個體之血清或軟骨中。在該方法之各種實施例中，生物標記包含選自由以下各者組成之群之至少一者：高敏感度C-反應性蛋白(hsCRP)；基質金屬肽酶(MMP；例如MMP-9)；血管內皮生長因子(VEGF)、MMP降解產物(例如I、II或III型膠原蛋白之MMP降解產物

(C1M、C2M、C3M))；C-反應性蛋白(CRPM)、CTX-I、CTX-II、TIINE、肌酐及波形蛋白(例如瓜胺酸化及MMP降解波形蛋白，VICM)。在一實施例中，結合蛋白減輕骨性關節炎及/或調節(例如，降低及增加)生物標記之表現及/或活性至少約1%、3%、5%、7%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多。

在各種實施例中，量測、觀測或偵測該生物標記包含自個體獲得樣品。舉例而言，樣品係選自：細胞、流體及組織。在該方法之各種實施例中，該流體為選自由以下各者組成之群之至少一者：血清、血漿、滑液、唾液及尿液。在該方法之各種實施例中，該細胞或組織為選自由以下各者組成之群之至少一者：血管；上皮；內皮；真皮；結締組織；肌肉；神經元；軟組織，包括軟骨及膠原蛋白；骨骼；骨髓；關節組織；及關節。舉例而言，在投與結合蛋白之後收集樣品，且量測、觀測或偵測生物標記。隨後將此等生物標記資料與自在投與之前收集的對照物樣品所獲得之生物標記資料相比較。

本發明之一態樣提供一種治療個體之手或膝中之骨性關節炎之方法，其包含向個體投與結合IL-1 α 及IL-1 β 兩者之DVD-Ig結合蛋白之步驟，其中重鏈包含選自SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:116及SEQ ID NO:126之胺基酸序列，且可變輕鏈包含選自SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:121及SEQ ID NO:131之胺基酸序列，其中結合蛋白係以有效劑量投與。在各種實施例中，結合蛋白進一步包含至少一個恆定域序列。在各種實施例中，用於恆定區之胺基酸序列為SEQ ID NO:3至SEQ ID NO:6中之至少一者。在該方法之各種實施例中，重鏈恆定區為SEQ ID NO:51。在該方法之各種實施

例中，輕鏈恆定區為SEQ ID NO:55。

本發明之一態樣提供一種治療個體之手或膝中之骨性關節炎及/或與骨性關節炎相關之疼痛的方法，該方法包含：向個體投與結合IL-1 α 及IL-1 β 兩者之DVD-Ig結合蛋白，其中該結合蛋白為DVD-Ig，其包含含有SEQ ID NO:46之可變重鏈，且包含含有SEQ ID NO:51之可變輕鏈，其中投與該結合蛋白例如使用至少為以下各者之劑量進行：0.005 mg/kg至0.01 mg/kg、0.01 mg/kg至0.05 mg/kg、0.05 mg/kg至0.1 mg/kg、0.1 mg/kg至0.5 mg/kg、0.5 mg/kg至1 mg/kg、1 mg/kg至2 mg/kg、2 mg/kg至3 mg/kg、3 mg/kg至4 mg/kg、4 mg/kg至5 mg/kg、5 mg/kg至6 mg/kg、6 mg/kg至7 mg/kg、7 mg/kg至8 mg/kg、8 mg/kg至9 mg/kg或9 mg/kg至10 mg/kg之結合蛋白之重量比個體之重量。

在投與結合蛋白之前，在各種實施例中，該方法包含調配或製備包含結合蛋白之組合物。舉例而言，調配或製備包含使用醫藥學上可接受之載劑或緩衝劑。在各種實施例中，組合物為無菌的。在各種實施例中，組合物包含凍乾物質，或來自凍乾物質之復原物質。在各種實施例中，組合物包含流體，例如懸浮液。在各種實施例中，結合蛋白包含結晶蛋白質或結合物。

在該方法之各種實施例中，投與結合蛋白係藉由選自由以下各者組成之群之至少一種模式實現：非經腸、皮下、肌肉內、靜脈內、關節內、腹內、囊內、軟骨內、骨內、骨盆內、腹膜內、滑膜內、膀胱內、藥團、局部、經口及經皮。

在該方法之各種實施例中，投與結合蛋白係週期性進行，例如至少兩次。例如，結合蛋白係使用至少為以下各者之劑量每週或每隔一週投與：0.005 mg/kg至0.01 mg/kg、0.01 mg/kg至0.05 mg/kg、0.05 mg/kg至0.1 mg/kg、0.1 mg/kg至0.5 mg/kg、0.5 mg/kg至1 mg/kg、1 mg/kg至2 mg/kg、2 mg/kg至3 mg/kg、3 mg/kg至4 mg/kg、4 mg/kg至5 mg/kg、5

mg/kg至6 mg/kg、6 mg/kg至7 mg/kg、7 mg/kg至8 mg/kg、8 mg/kg至9 mg/kg或9 mg/kg至10 mg/kg之結合蛋白之重量比個體之重量。在各種實施例中，結合蛋白之劑量係每週、每兩週、每月、每兩月或每半年投與。

在各種實施例中，該方法進一步包含觀測骨性關節炎及/或疼痛之指標的減輕。在各種實施例中，該方法進一步包含觀測生物標記之存在或活性方面之降低。通常，生物標記指示骨性關節炎及/或疼痛之存在或程度。舉例而言，生物標記包含選自由以下各者組成之群之至少一者：碳水化合物；肽；蛋白質；及遺傳物質(例如DNA)。在各種實施例中，生物標記包含生長因子、介白素、骨性誘導因子、干擾素、壞死因子、類固醇、蛋白聚糖、纖維、血清蛋白、免疫球蛋白、激素。在各種實施例中，生物標記包含選自由以下各者組成之群之至少一者：細胞；由該細胞表現之肽或蛋白質；或結合至該細胞的分子。在該方法之各種實施例中，生物標記包含選自由以下各者組成之群之至少一者：高敏感度C-反應性蛋白；基質金屬肽酶；血管內皮生長因子、MMP降解產物(例如I、II或III型膠原蛋白之MMP降解產物)；C-反應性蛋白及波形蛋白。在該方法之各種實施例中，結合蛋白減輕骨性關節炎及/或調節(例如，降低及增加)生物標記之表現及/或活性至少約1%、3%、5%、7%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多。

在該方法之各種實施例中，觀測包含量測或偵測來自個體之樣品(例如，細胞、流體或組織)中之生物標記。舉例而言，流體樣品為選自血清、血漿、滑液、唾液及尿液中之至少一者。在各種實施例中，該細胞或組織為選自以下各者之至少一者：血管；上皮；內皮；真皮；結締組織；肌肉；神經元；軟組織，包括軟骨及膠原蛋白；骨骼；骨髓；關節組織；及關節。

在各種實施例中，該方法進一步包含觀測與經投與對照物物質或其

他物質的另一個體相比，投與結合蛋白在個體中產生一個至少改善的特徵。

在各種實施例中，個體在投與結合蛋白之前經診斷為患有發炎性膝骨性關節炎。舉例而言，發炎性膝骨性關節炎包含症狀性、放射性及發炎性膝骨性關節炎，且其中投與結合蛋白減輕骨性關節炎及/或與骨性關節炎相關的負面病況。舉例而言，負面病況為選自由以下各者組成之群之至少一者：發炎/腫脹、疼痛、關節僵硬、積液及骨骼病變。

在各種實施例中，診斷骨性關節炎及/或觀測或評估結合蛋白之有效性包含使用問卷、訪問、程序、物質或檢查。舉例而言，診斷或評估包含使用選自由以下各者組成之群之至少一種量度或準則：西安大略及麥克馬斯特大學骨關節炎指數(WOMAC)、全器官磁成像評分(WORMS)、間歇及恆定骨性關節炎疼痛(ICOAP)評分；11點數值評級評分(NRS)評分及個體之評估(例如，問卷或患者之整體評估)。在一實施例中，結合蛋白減輕骨性關節炎及/或調節量度至少約1%、3%、5%、7%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多。在各種實施例中，在選自由以下各者組成之群之時間段內進行觀測或評估：數小時、數天、數週及數月。在各種實施例中，觀測或評估判定結合蛋白不在個體中產生不良效應。在該方法之各種實施例中，觀測或評估判定結合蛋白為選自由以下各者組成之群之至少一個特徵：有效、治療性、安全及在個體中產生有益的生物化學物質及/或作用。

在各種實施例中，投與結合蛋白防止關節中之軟骨的進一步退化或損失。在一實施例中，結合蛋白減輕骨性關節炎及/或減少軟骨退化至少約1%、3%、5%、7%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多。

在各種實施例中，該方法進一步包含評估軟骨之體積、厚度、組成或外觀。舉例而言，評估軟骨涉及使用放射照相術、磁共振成像(MRI)、超音波(US)及光學相干斷層攝影術(OCT)。

在各種實施例中，投與結合蛋白係使用治療骨性關節炎之有效劑量進行。舉例而言，該有效劑量至少為約：0.005 mg/kg至0.01 mg/kg、0.01 mg/kg至0.05 mg/kg、0.05 mg/kg至0.1 mg/kg、0.1 mg/kg至0.5 mg/kg、0.5 mg/kg至1 mg/kg、1 mg/kg至2 mg/kg、2 mg/kg至3 mg/kg、3 mg/kg至4 mg/kg、4 mg/kg至5 mg/kg、5 mg/kg至6 mg/kg、6 mg/kg至7 mg/kg、7 mg/kg至8 mg/kg、8 mg/kg至9 mg/kg、9 mg/kg至10 mg/kg、10 mg/kg至12 mg/kg或12 mg/kg至15 mg/kg。在該方法之各種實施例中，投與結合蛋白包含至少：約1-25毫克(mg)、約25-50 mg、約50-75 mg、約75-100 mg、約100-125 mg、約125-150 mg、約150-175 mg、約175-200 mg、約200-225 mg、約225-250 mg、約250-275 mg、約275-300 mg、300-325 mg或約325-350 mg之結合蛋白。在該方法之各種實施例中，投與結合蛋白包含使個體與200毫克劑量之結合蛋白接觸。

在各種實施例中，投與結合蛋白包含靜脈內投與。或者，投與結合蛋白包含皮下投與。在各種實施例中，在投與結合蛋白之前，該方法包含調配包含結合蛋白之組合物。舉例而言，調配該組合物包含使結合蛋白與醫藥學上可接受之載劑或緩衝劑接觸。在各種實施例中，接觸係在無菌條件下進行。

在該方法之各種實施例中，投與結合蛋白係皮下或靜脈內進行。在各種實施例中，投與結合蛋白包含使用0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg或10 mg/kg本文所描述之結合蛋白，例如可見於表3中之DVD-Ig蛋白質。

在該方法之各種實施例中，投與結合蛋白包含使個體與至少一個劑量之結合蛋白在一時間段內接觸。在該方法之各種實施例中，該時間段為約一週、約每隔一週、每幾週、約一個月或約每幾個月。舉例而言，該時

間段為約每隔一週。

在該方法之各種實施例中，骨性關節炎包含糜爛性手骨性關節炎或手指及手之其他退化性關節炎。在該方法之各種實施例中，骨性關節炎係藉由手之至少一個關節之紡錘狀腫脹表徵。在該方法之各種實施例中，骨性關節炎係藉由希伯登氏(Heberden's)結節及/或布夏爾氏(Bouchard's)結節表徵。在該方法之各種實施例中，骨性關節炎包含症狀性膝骨性關節炎。在各種實施例中，個體患有或疑為患有膝骨性關節炎或手骨性關節炎。

在各種實施例中，該方法進一步包含觀測或偵測個體之骨性關節炎之改善。在該方法之各種實施例中，改善係藉由選自由以下各者組成之群之至少一個量度或準則判定或定量：美國風濕病學會準則(ACR)、西安大略及麥克馬斯特大學骨關節炎指數(WOMAC)、全器官磁成像評分(WORMS)、間歇及恆定骨性關節炎疼痛(ICOAP)評分；11點數值評級評分(NRS)評分及個體之評估(例如，問卷或患者之整體評估)。在一實施例中，結合蛋白減輕骨性關節炎及/或調節量度至少約1%、3%、5%、7%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多。在該方法之各種實施例中，觀測或偵測包含分析個體之血清。

在各種實施例中，劑量達至血清量度或血漿量度。在各種實施例中，劑量達至陽性骨性關節炎量度或疼痛量度。在各種實施例中，劑量達至人類治療終點。舉例而言，治療終點包含疼痛(例如，1-95%)、軟骨退化、發炎/腫脹、關節變窄、關節僵硬及積液之減輕。在各種實施例中，治療終點包含本文所描述之量度/準則(例如，ACR、WOMAC及ICOAP)之改善。舉例而言，改善包含約1%、3%、5%、7%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多。

在各種實施例中，血清或血漿量度係選自以下各者之組：藥物動力學、吸收、生物可用性、分佈、代謝、排泄、觀測到的濃度最大值及曲線下面積。舉例而言，血清或血漿量度(例如，C_{max}、T_{max}、AUC及半衰期)顯示於本文之一個表中。在各種實施例中，C_{max}及達成值為約1-5 µg/mL、5-10 µg/mL、10-15 µg/mL、15-20 µg/mL及20-25 µg/mL。在各種實施例中，AUC為約20-275微克•天/毫升。舉例而言，AUC為以0.3-3.0 mg/kg之約20-50微克•天/毫升、50-100微克•天/毫升、100-150微克•天/毫升、150-200微克•天/毫升及20-275微克•天/毫升。

在各種實施例中，骨性關節炎量度或疼痛量度與選自由以下各者組成之群之一者相關：醫師之疾病活性整體評估；患者報導結果；健康評估問卷(HAQ-DI)；疾病活性之患者整體評估(VAS)；抗藥物抗體(ADA)之量測或存在；脆弱關節計數(TJC)；腫脹關節計數(SJC)；病患之疼痛評估；類風濕性關節炎之工作不穩定性標度；短形式健康調查(SF-36)；美國風濕病學會，ACR (例如，ACR20、ACR50及ACR70)；達成較低疾病活性(LDA)之個體比例；疾病活性評分28 (DAS28；例如，基於C-反應性蛋白之DAS28)；臨床疾病活性指數 (CDAI)；簡單疾病活性指數 (SDAI)；及臨床緩解準則。

本發明之一態樣提供一種治療人類個體之骨性關節炎或與骨性關節炎相關之疼痛之方法，該方法包含投與結合IL-1 α 及IL-1 β 兩者之結合蛋白，其中投與結合蛋白係使用至少為以下各者之劑量進行：0.005 (毫克/公斤) mg/kg至0.01 mg/kg、0.01 mg/kg至0.05 mg/kg、0.05 mg/kg至0.1 mg/kg、0.1 mg/kg至0.5 mg/kg、0.5 mg/kg至1 mg/kg、1 mg/kg至2 mg/kg、2 mg/kg至3 mg/kg、3 mg/kg至4 mg/kg、4 mg/kg至5 mg/kg、5 mg/kg至6 mg/kg、6 mg/kg至7 mg/kg、7 mg/kg至8 mg/kg、8 mg/kg至9 mg/kg或9 mg/kg至10 mg/kg之結合蛋白之重量比個體之重量，其中該劑量達至血清量度、血漿量度、骨性關節炎量度或疼痛量度，由此治療骨性

關節炎及/或疼痛。在該方法之各種實施例中，重鏈包含選自SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:116及SEQ ID NO:126之胺基酸序列，且可變輕鏈包含選自SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:121及SEQ ID NO:131之胺基酸序列。

本發明之一態樣提供一種治療人類個體之骨性關節炎或與骨性關節炎相關之疼痛之方法，該方法包含投與結合IL-1 α 及IL-1 β 兩者之結合蛋白，其中投與結合蛋白係使用至少為以下各者之劑量進行：約1-25毫克(mg)、約25-50 mg、約50-75 mg、約75-100 mg、約100-125 mg、約125-150 mg、約150-175 mg、約175-200 mg、約200-225 mg、約225-250 mg、約250-275 mg、約275-300 mg、300-325 mg或約325-350 mg，其中該劑量達至血清量度、血漿量度、骨性關節炎量度或疼痛量度，由此治療骨性關節炎及/或疼痛。

在該方法之各種實施例中，重鏈包含選自SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:116及SEQ ID NO:126之胺基酸序列，且可變輕鏈之胺基酸序列包含選自SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:121及SEQ ID NO:131之胺基酸序列。在該方法之各種實施例中，結合蛋白為DVD-Ig結合蛋白，其包括包含胺基酸序列SEQ ID NO:46之可變重鏈，且包括包含胺基酸序列SEQ ID NO:51之可變輕鏈。在各種實施例中，投與結合蛋白增加對例如機械避害性疼痛之疼痛的耐受性。

在該方法之各種實施例中，血清或血漿量度為選自以下各者之組之特徵：藥物動力學、吸收、生物可用性、分佈、代謝、排泄、分佈體積、

清除速率、峰值濃度/觀測到的濃度最大值(C_{max})及曲線下面積(AUC)。舉例而言，血清或血漿量度係描述於本文所描述之實施例中，例如，AUC、C_{max}、T_{max}及AUC_∞。

在該方法之各種實施例中，選自由以下各者組成之群之至少一個藥物動力學特徵：約1與約30微克•天/毫升之間的AUC、約1與約30天之間的半衰期；及/或約1與約100 µg/mL之間的峰值濃度(C_{max})，係在向個體投與抗IL-1α/β雙重可變域免疫球蛋白或其抗原結合部分之後達成，由此治療個體之骨性關節炎。舉例而言，所達成之平均C_{max}及AUC_τ分別為在0.3-3.0 mg/kg下之2.59-22.6 µg/mL及30.7-248微克•天/毫升。在各種實施例中，血清量度或血漿量度係可見於本文所示的表中。舉例而言，T_{max}為給藥之後的一至三天、三天至七天、七至十天或十天至15天。在各種實施例中，血清量度或血漿量度為平均終半衰期。舉例而言，平均終半衰期為至少約一至三天、三天至五天、五天至七天、七天至十天、十天至13天、13天至15天、15天至20天、20天至25天或25天至30天。在該方法之各種實施例中，清除速率在約0.01 ml/h/kg至約2 ml/h/kg之間。在該方法之各種實施例中，分佈體積對結合蛋白治療個體之骨性關節炎有效。

在該方法之各種實施例中，骨性關節炎量度、疼痛量度或人類治療終點包含選自由以下各者組成之群之一者：醫師之疾病活性整體評估；患者報導結果；健康評估問卷(HAQ-DI)；疾病活性之患者整體評估(VAS)；抗藥物抗體(ADA)之量測或存在；脆弱關節計數(TJC)；腫脹關節計數(SJC)；病患之疼痛評估；類風濕性關節炎之工作不穩定性標度；短形式健康調查(SF-36)；美國風濕病學會，ACR (例如，ACR20、ACR50及ACR70)；達成較低疾病活性(LDA)之個體比例；疾病活性評分28 (DAS28；例如，基於C-反應性蛋白之DAS28)；臨床疾病活性指數(CDAI)；簡單疾病活性指數(SDAI)；及臨床緩解準則。

在各種實施例中，向該個體投與之步驟係藉由選自由以下各者之至

少一種投與模式實現：非經腸、皮下、肌肉內、靜脈內、關節內、支氣管內、腹內、囊內、軟骨內、體腔內、體腔內、小腦內、腦室內、結腸內、宮頸管內、胃內、肝內、心肌內、骨內、骨盆內、心包內、腹膜內、胸膜內、前列腺內、肺內、直腸內、腎內、視網膜內、脊椎內、滑膜內、胸內、子宮內、膀胱內、藥團、經陰道、經直腸、頰內、舌下、鼻內、局部、經口及經皮。舉例而言，投與為皮下投與。在一實施例中，投與為靜脈內投與。

在各種實施例中，投與結合蛋白至少進行兩次或週期性進行，例如在一時間段內至少兩次、至少三次或至少四次。在各種實施例中，結合蛋白在數天、數週、數月或數年之時間段內向個體投與多次。舉例而言，結合蛋白每12小時一次、每天一次、每隔一天、每週、每隔一週、每隔三週、每月、每兩個月、每幾個月或每六個月投與一次。

在各種實施例中，該方法進一步包含觀測與經投與對照物物質或其他物質的另一個體相比，投與結合蛋白在個體中產生一個至少改善的特徵。

在各種實施例中，在投與結合蛋白之前個體經診斷為患有發炎性膝骨性關節炎。舉例而言，發炎性膝骨性關節炎包含症狀性、放射性及發炎性膝骨性關節炎，且其中投與結合蛋白減輕骨性關節炎及/或與骨性關節炎相關的負面病況。舉例而言，負面病況為選自由以下各者組成之群之至少一者：發炎/腫脹、疼痛、關節僵硬、積液及骨骼病變。在各種實施例中，個體在投與結合蛋白之前經診斷為患有手骨性關節炎，例如糜爛性手骨性關節炎。

在該方法之各種實施例中，結合蛋白進一步包含至少一個恆定域序列。舉例而言，恆定區之胺基酸序列描述於本文中之表(例如，表2及表4)中。在各種實施例中，胺基酸序列包含SEQ ID NO:3至SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:55。在該方法之各種實施例中，重鏈恆定區

為SEQ ID NO:51。在該方法之各種實施例中，輕鏈恆定區為SEQ ID NO:55。

在各種實施例中，量度與包含選自由以下各者組成之群之至少一者的生物標記相關：細胞；由該細胞表現之肽或蛋白質；或結合至該細胞的分子。

在該方法之各種實施例中，生物標記包含選自由以下各者組成之群之至少一者：高敏感度C-反應性蛋白；基質金屬肽酶；血管內皮生長因子、MMP降解產物(例如I、II或III型膠原蛋白之MMP降解產物)；C-反應性蛋白及波形蛋白。在該方法之各種實施例中，生物標記包含用於組織健康之生物標記，例如，用於軟骨退化之生物標記。

在投與結合蛋白之前，在各種實施例中，該方法包含調配或製備包含結合蛋白之組合物。舉例而言，調配或製備包含使用醫藥學上可接受之載劑或緩衝劑。在各種實施例中，組合物為無菌的。在各種實施例中，組合物包含凍乾物質，或來自凍乾物質之復原物質。在各種實施例中，組合物包含流體，例如懸浮液。在各種實施例中，結合蛋白包含結晶蛋白質或結合物。

【圖式簡單說明】

圖1的A圖為在經投與不同劑量之ABT-981 DVD-Ig結合蛋白之患者或接受安慰劑之患者之血清中的高敏感度C-反應性蛋白之量(毫克/分升；mg/dL)的線圖。以0.3 mg/kg (較低)、1 mg/kg、3 mg/kg (中等)或10 mg/kg ABT-981 (較高)中之任一者之劑量向患者投與ABT-981 DVD-Ig結合蛋白。圖1的B圖為在接受不同劑量之ABT-981 DVD-Ig結合蛋白之患者或接受安慰劑之患者中的C3M之血清基線變化的線圖。以0.3 mg/kg (較低)、1 mg/kg、3 mg/kg (中等)或10 mg/kg ABT-981 (較高)中之任一者之劑量向患者投與ABT-981 DVD-Ig結合蛋白。

圖2的A圖為在經投與不同劑量之ABT-981 DVD-Ig之患者或接受安

慰劑之患者之血清中的高敏感度C-反應性蛋白之量(毫克/分升；mg/dL)的線圖。以0.3 mg/kg (較低)、1 mg/kg、3 mg/kg (中等)或10 mg/kg ABT-981 (較高)中之任一者之劑量向患者投與ABT-981 DVD-Ig結合蛋白。圖2B為在接受不同劑量之ABT-981 DVD-Ig之患者或接受安慰劑之患者中的C3M之血清基線變化的線圖。以0.3 mg/kg (較低)、1 mg/kg、3 mg/kg (中等)或10 mg/kg ABT-981 (較高)中之任一者之劑量向患者投與ABT-981 DVD-Ig結合蛋白。

圖3的A圖及圖3的B圖為顯示對於分別經靜脈內(IV；圖3的A圖)或皮下(SC；圖3的B圖)注射之個體，ABT-981在血清中之濃度(縱座標；微克/毫升)隨時間變化(橫座標；天)的曲線。以0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg或10 mg/kg ABT-981中之任一者之劑量向健康患者投與ABT-981結合蛋白。圖3的A圖及圖3的B圖顯示在單次給藥之後的ABT-981血清濃度-時間概況，線性標度(平均值+SD)。[SD=標準差]

圖4的A圖及圖4的B圖為兩個顯示對於在本文所描述之藥物動力學研究之部分1及部分2中分別經靜脈內(IV；左曲線)或皮下(SC；右曲線)注射之個體，血清中之ABT-981之平均劑量校正 C_{max} (縱座標； $\mu\text{g/mL/mg/kg}$)隨劑量(橫座標；mg/kg)變化之曲線。以0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg或10 mg/kg ABT-981中之任一者之劑量向健康患者投與ABT-981結合蛋白。圖4的A圖及圖4的B圖分別顯示在靜脈內注射及皮下注射之後，在單次給藥之後的ABT-981劑量校正 C_{max} 及AUC之平均值+SD。

圖5為顯示對於經每兩週(EOW、E2W可互換使用)投與ABT-981 DVD-Ig結合蛋白之膝OA患者，高敏感度C-反應性蛋白之濃度(hsCRP；mg/dl)隨時間變化的線圖。以0.3 mg/kg (較低劑量；較低劑量EOW)、1 mg/kg (中等劑量；中等劑量EOW)或3 mg/kg (較高劑量；較高劑量EOW)中之任一者之劑量向膝OA患者投與結合蛋白。向對照患者投與安慰劑。

圖6為顯示對於經EOW投與不同量之ABT-981 DVD-Ig結合蛋白之膝

OA患者，I型膠原蛋白之由MMP-產生的片段(C1M)之基線隨時間變化的線圖。以0.3 mg/kg (較低劑量；較低劑量EOW)、1 mg/kg (中等劑量；中等劑量EOW)或3 mg/kg (較高劑量；較高劑量EOW))中之任一者之劑量向膝OA患者投與結合蛋白。向對照患者投與安慰劑。

圖7為顯示對於經EOW投與不同量之ABT-981 DVD-Ig結合蛋白之膝OA患者，III型膠原蛋白之由MMP-產生的片段(C3M)之基線隨時間變化的線圖。以0.3 mg/kg (較低劑量；較低劑量EOW)、1 mg/kg (中等劑量；中等劑量EOW)或3 mg/kg (較高劑量；較高劑量EOW))中之任一者之劑量向膝OA患者投與結合蛋白。向對照患者投與安慰劑。

圖8為顯示對於經EOW投與不同量之ABT-981 DVD-Ig結合蛋白之膝OA患者，C-反應性蛋白(CPRM)之基線隨時間變化的線圖。以0.3 mg/kg (較低劑量；較低劑量EOW)、1 mg/kg (中等劑量；中等劑量EOW)或3 mg/kg (較高劑量；較高劑量EOW))中之任一者之劑量向膝OA患者投與結合蛋白。向對照患者投與安慰劑。

圖9為一組患有糜爛性手骨性關節炎及膝骨性關節炎之人類個體之醫療影像。

圖10的A圖及圖10的B圖含有概括對於患有症狀性膝骨性關節炎且經投與ABT-981之個體之52週研究之不同實施例的示意性圖示。個體經篩檢，且隨後在投與ABT-981結合蛋白給藥之前及之後在一時間段內分析多個指數/準則之變化，例如藉由西安大略及麥克馬斯特大學骨關節炎指數(WOMAC)疼痛標度分析之膝之身體功能；使用間歇及恆定骨性關節炎疼痛評分觀測到之間歇及恆定疼痛；使用關節炎之患者整體評估所得之疼痛程度；及如藉由磁共振成像所指示之膝滑膜炎/積液體積、膝骨髓病變及骨性關節炎之程度。圖10 A顯示對經投與較低劑量、中等劑量或較高劑量之ABT-981之膝患者之研究的實施例。圖10 B顯示經皮下投與特定量(亦即，25毫克、100毫克或250毫克)之ABT-981之膝患者之研究的實施例。

圖11為顯示使用 Δ CT分析(縱座標)來自經每隔一週投與不同劑量(0.3 mg/kg、1 mg/kg及3 mg/kg)之ABT-981 IL-1 α /IL-1 β DVD-Ig結合蛋白之患者的樣品所得之IL-1 α 表現自基線之相對mRNA變化的曲線。對照患者每隔一週經投與安慰劑。

圖12為顯示使用 Δ CT分析(縱座標)來自經每隔一週投與不同劑量(0.3 mg/kg、1 mg/kg及3 mg/kg)之ABT-981 IL-1 α /IL-1 β DVD-Ig結合蛋白之患者的樣品所得之IL-1 β 表現自基線之相對mRNA變化的曲線。對照患者每隔一週經投與安慰劑。

【實施方式】

本發明係基於以下發現：阻斷介白素-1 (IL-1)之功能可為治療人類之骨性關節炎(OA)之有效手段。根據本發明，阻斷IL-1功能用於治療OA可藉由向個體投與一或多種結合IL-1 α 及IL-1 β 之結合蛋白來達成。該「雙重特異性」療法可藉由向OA患者投與結合IL-1 α 之結合蛋白(例如，抗體)及結合IL-1 β 之結合蛋白(例如，抗體)，或藉由投與結合IL-1 α 及IL-1 β 兩者之多價及多特異性結合蛋白來達成。適用於本發明之該多價及多特異性結合蛋白包括雙重可變域免疫球蛋白結合蛋白(本文中亦稱為「DVD-IgTM」或「DVD-Ig」結合蛋白或分子)。

定義

除非本文另外定義，否則與本發明關聯使用之科學及技術術語應具有一般熟習此項技術者通常所理解之含義。術語之含義及範疇應為明確的，然而，若發生任何潛在的含義不明確，則本文所提供之定義優先於任何詞典或外在定義。另外，除非上下文另外要求，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。在本發明中，除非另外說明，否則使用術語「或」意謂「及/或」。此外，使用術語「包括(including)」以及其他形式(諸如「包括(includes)」及「包括(included)」)不為限制性。另外，除非另外特別說明，否則諸如「要素」或「組分」之術語涵蓋包含一個單元

之要素及組分與包含一個以上亞單元之要素及組分。

通常，與本文所描述之細胞及組織培養、分子生物學、免疫學、微生物學、遺傳學、蛋白質及核酸化學及核酸雜交結合使用之命名法及以上各者之技術為此項技術中所熟知且常用的命名法及技術。除非另外指示，否則通常根據此項技術中所熟知且如貫穿本說明書所引用及討論之各種一般及較特定的參考文獻中所描述之習知方法來執行本發明之方法及技術。酶促反應及純化技術係根據製造商之說明書如此項技術中通常所為或如本文所描述執行。與本文所描述之分析化學、合成有機化學及醫學及醫藥化學結合使用之命名法及以上各者之實驗室程序及技術為此項技術中熟知且常用的命名法及實驗室程序及技術。標準技術係用於化學合成、化學分析、醫藥製備、調配及遞送以及治療患者。

為了可更容易地理解本發明，下文定義所選術語。

術語「多肽」意謂胺基酸之任何聚合鏈。術語「肽」及「蛋白質」可與術語多肽互換使用且亦指胺基酸之聚合鏈。術語「多肽」涵蓋原生或人工蛋白質、蛋白質片段及蛋白質序列之多肽類似物。多肽可為單體或聚合體。

術語「分離之蛋白質」或「分離之多肽」意謂根據其衍生之起源或來源而不與在其原生狀態下伴隨其之天然締合組分締合、實質上不含來自同一物種之其他蛋白質、由來自不同物種之細胞表現或自然界中不存在之蛋白質或多肽。因此，經化學合成或在不同於其天然起源之細胞之細胞系統中合成之多肽將與其天然締合組分「分離」。使用此項技術中熟知的蛋白質純化技術藉由分離亦可使蛋白質實質上不含天然締合組分。

術語「回收」意謂藉由分離，例如使用此項技術中熟知之蛋白質純化技術使化學物質(諸如多肽)實質上不含天然締合組分之過程。

術語「人類IL-1 α 」(本文中亦簡稱為「hIL-1 α 」或「IL-1 α 」)包括與各種免疫反應、發炎性過程及血細胞生成有關之多效性細胞激素。舉例

而言，IL-1 α 包括由活化巨噬細胞產生之人類細胞激素；其藉由誘發IL-2釋放刺激胸腺細胞增殖、B細胞成熟及增殖及纖維母細胞生長因子活性。術語「人類IL-1 α 」意欲包括可藉由標準重組表現方法製備之重組人類IL-1 α （「rh IL-1 α 」）。

術語「人類IL-1 β 」（本文中亦簡稱為「hIL-1 β 」或「IL-1 β 」）包括與各種免疫反應、發炎性過程及血細胞生成有關之多效性細胞激素。術語人類「IL-1 β 」包括可藉由標準重組表現方法製備之重組人類IL-1 β （「rh IL-1 β 」）。

人類IL-1 α 及IL-1 β 之胺基酸序列顯示於表1中。亦參見於2014年9月23日頒佈之美國專利第8,841,417號(美國公開案第2011/0280800號，公佈於2011年11月17日)及於2014年3月4日頒佈之美國專利第8,664,367號(美國公開案第2013/0195754號，公佈於2013年8月1日)，該等專利以全文引用的方式併入本文中。

術語「生物活性」係指細胞激素之所有固有生物特性。IL-1 α 及IL-1 β 之生物特性包括(但不限於)結合至IL-1受體。

IL-1之生物特性包括(但不限於)結合至IL-1受體；藉由誘發IL-2釋放刺激胸腺細胞增殖、B細胞成熟及增殖及纖維母細胞生長因子活性。

關於抗體、蛋白質或肽與第二化學物質之相互作用的術語「特異性結合」或「特異性地結合」意謂該相互作用視化學物質上之特定結構(例如，抗原決定子或抗原決定基)的存在而定，例如抗體識別且結合至特異性蛋白質結構而非結合至一般蛋白質。若抗體對抗原決定基「A」具有特異性，則在含經標記「A」及該抗體之反應中，含抗原決定基A (或未經標記之游離A)之分子的存在將減少結合至該抗體之經標記A的量。

表1：人類IL-1 α 及IL-1 β 之序列

蛋白質	序列識別符	序列
		123456789012345678901234567890
人類促IL-1 α	SEQ ID NO:1	MAKVPDMFEDLKNCYSENEEDSSSIDHL

蛋白質	序列識別符	序列
		123456789012345678901234567890
		NQKSFYHVSYGPLHEGCMQSVSLSISETS KTSKLTFKESMVVVATNGKVLKKRRLSLSQ SITDDDLEAIANDSEEEIIKPRSAPFSFLS NVKYNFMRIIKYEFILNDALNQSIIRANDQ YLTAAALHNLDEAVKFDMGAYKSSKDDAKI TVILRISK TQLYVTAQDEDQPVLLKEMPEI PKTITGSETNLLFFWETHGTKNYFTSVAHP NLFIATKQDYWVCLAGGPPSITDFQILENQ A
人類成熟IL-1α	SEQ ID NO:1之 殘基113-271	SAPFSFLSNVKYNFMRIIKYEFILNDALNQ SIIRANDQYLTAAALHNLDEAVKFDMGAYK SSKDDAKITVILRISK TQLYVTAQDEDQPV LLKEMPEIPKTITGSETNLLFFWETHGTKN YFTSVAHPNLFIATKQDYWVCLAGGPPSIT DFQILENQA
人類成熟IL-1β	SEQ ID NO:2	APVRS LNCTLRDSQQKSLVMSGPYELKALH LQGQDMEQQVVFMSFVQGEESNDKIPVAL GLKEKNLYLSCVLKDDKPTLQLESVDPKNY PKKKMEKRFVFNKIEINNKLFEESAQFPNW YISTSQAENMPVFLGGTKGGQDITDFTMQF VSS

術語「抗體」廣泛地指包含四條多肽鏈(兩條重(H)鏈及兩條輕(L)鏈)之任何免疫球蛋白(Ig)分子，或其保留Ig分子之基本抗原決定基結合特徵之任何功能性片段、突變體、變異體或衍生物。該等突變體、變異體或衍生物抗體形式在此項技術中已知，以下討論其非限制性實施例。

在全長抗體中，各重鏈包含重鏈可變區(本文中縮寫為HCVR或VH)及重鏈恆定區。重鏈恆定區包含三個域，即CH1、CH2及CH3。各輕鏈包含輕鏈可變區(本文中縮寫為LCVR或VL)及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包含一個域，即CL。VH區及VL區可進一步再分為高變區(稱為互補決定區(CDR))，其間穿插有較保守區(稱為構架區(FR))。各VH及VL包含三個CDR及四個FR，自胺基末端至羧基末端按以下順序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。免疫球蛋白分子可為任何類型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及IgY)、任何類別(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或子類。

術語抗體之「抗原結合部分」係指抗體之一或多個保留特異性結合

至抗原(例如hIL-1 α)之能力的片段。抗體之抗原結合功能可由全長抗體之片段執行。該等抗體實施例亦可具有雙特異性、雙重特異性或多特異性形式；特異性結合至兩個或兩個以上不同抗原。涵蓋在術語抗體之「抗原結合部分」內之結合片段之實例包括(i) Fab片段，其為由VL、VH、CL及CH1域組成之單價片段；(ii) F(ab')₂片段，其為包含兩個由二硫橋鍵在鉸鏈區連接之Fab片段之二價片段；(iii) Fd片段，其由VH及CH1域組成；(iv) Fv片段，其由抗體之單個臂之VL及VH域組成；(v) dAb片段(Ward等人(1989) *Nature* 341:544-546, PCT公開案第WO 90/05144號)，其包含單一可變域；及(vi)分離互補決定區(CDR)。此外，儘管Fv片段之兩個域(VL及VH)係由獨立基因編碼，但可使用重組方法藉由合成連接子將其接合，該合成連接子使得能夠將該兩個域制為VL與VH區配對以形成單價分子之單一蛋白質鏈(稱為單鏈Fv (scFv)；例如參見Bird等人 (1988) *Science* 242:423-426；及Huston等人 (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883)。該等單鏈抗體(scFv)亦意欲涵蓋於術語抗體之「抗原結合部分」內。亦涵蓋單鏈抗體之其他形式，諸如雙功能抗體。雙功能抗體為二價、雙特異性抗體，其中VH及VL域在單一多肽鏈上表現，但使用過短而不允許相同鏈上之兩個域之間進行配對的连接子，由此迫使該等域與另一鏈之互補域配對且產生兩個抗原結合位點(參見例如，Holliger等人 (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448；Poljak等人 (1994) *Structure* 2:1121-1123)。該等抗體結合部分為此項技術中已知(Kontermann及Dübel編, **Antibody Engineering** (Springer-Verlag, New York, 2001) (ISBN 3-540-41354-5))。

術語「抗體構築體」係指包含一或多個連接至連接多肽或免疫球蛋白恆定域之本發明之抗原結合部分的多肽。連接多肽包含兩個或兩個以上由肽鍵接合之胺基酸殘基，且用於連接一或多個抗原結合部分。該等連接多肽在此項技術中熟知(參見例如，Holliger等人 (1993) *Proc. Natl. Acad.*

Sci. USA 90:6444-6448 ; Poljak等人 (1994) Structure 2:1121-1123)。免疫球蛋白恆定域係指重鏈或輕鏈恆定域。人類IgG重鏈(γ)及輕鏈(κ 及 λ)恆定域胺基酸序列為此項技術中已知且呈現於表2中。

表2：人類IgG重鏈及輕鏈恆定域之序列

蛋白質	序列識別符	序列
		123456789012345678901234567890
Ig γ -1恆定區	SEQ ID NO:3	ASTKGPSVFFLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Ig γ -1恆定區突變體	SEQ ID NO:4	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Ig κ 恆定區	SEQ ID NO:5	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
Ig λ 恆定區	SEQ ID NO:6	QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTH EGSTVEKTVAPTECS

此外，抗體或其抗原結合部分可為由抗體或其抗原結合部分與一或多種其他蛋白質或肽共價或非共價締合所形成之較大免疫黏附分子的一部分。該等免疫黏附分子之實例包括使用抗生蛋白鏈菌素核心區製備四聚體scFv分子(Kipriyanov, S. 等人 (1995) Human Antibod. Hybridomas 6:93-101)及使用半胱胺酸殘基、標記肽及C端聚組胺酸標籤製備二價及生物素標記scFv分子(Kipriyanov, S. 等人 (1994) Mol. Immunol. 31:1047-

1058)。可分別使用全抗體之諸如木瓜蛋白酶或胃蛋白酶消化之習知技術自全抗體製備抗體的諸如Fab及F(ab')₂片段之抗原結合部分。此外，如本文中所描述，可使用標準重組DNA技術獲得抗體、其抗原結合部分及免疫黏附分子。

術語「經分離抗體」係指實質上不含具有不同抗原特異性之其他抗體之抗體(例如，特異性結合hIL-1 α 之經分離抗體實質上不含特異性結合除hIL-1 α 之外的抗原之抗體)。然而，特異性結合hIL-1 α 之經分離抗體可對諸如來自其他物種之IL-1 α 分子之其他抗原具有交叉反應性。此外，經分離抗體可實質上不含其他細胞物質及/或化學物質。

術語「人類抗體」包括具有源自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區的抗體。本發明之人類抗體可例如在CDR且尤其在CDR3中包括不由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如，藉由活體外隨機或位點特異性突變誘發或藉由活體內體細胞突變引入之突變)。然而，術語「人類抗體」不包括源自另一哺乳動物物種(諸如小鼠)之生殖系的CDR序列已經移植到人類構架序列上之抗體。

術語「重組人類抗體」包括所有藉由重組手段製備、表現、產生或分離之人類抗體，諸如使用經轉染至宿主細胞中之重組表現載體表現之抗體(在下文部分II C中進一步描述)、自重組、組合人類抗體庫分離之抗體(Hoogenboom, H. (1997) Trends Biotechnol. 15: 62-70; Azzazy及Highsmith (2002) Clin. Biochem. 35: 425-445; Gavilondo及Larrick (2000) BioTechniques 29:128-145; Hoogenboom及Chames (2000) Immunol. Today 21: 371-378)、自轉殖有人類免疫球蛋白基因之動物(例如，小鼠)分離的抗體(參見例如，Taylor等人 (1992) Nucl. Acids Res. 20: 6287-6295; Kellermann及Green (2002) Curr. Opin. Biotechnol. 13: 593-597; Little等人 (2000) Immunol. Today 21:364-370)或藉由任何其他涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列之手段製備、表

現、產生或分離的抗體。該等重組人類抗體具有源自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變及恆定區。然而，在某些實施例中，該等重組人類抗體經受活體外突變誘發(或當使用轉殖有人類Ig序列之動物時，為活體內體細胞突變誘發)，且因此重組抗體之VH及VL區之胺基酸序列雖然源自且與人類生殖系VH及VL序列相關，但可不活體內天然存在於人類抗體生殖系抗體庫內。

術語「嵌合抗體」係指包含來自一個物種之重鏈及輕鏈可變區序列及來自另一物種之恆定區序列的抗體，諸如具有連接至人類恆定區之鼠類重鏈及輕鏈可變區之抗體。

術語「CDR移植抗體」係指包含來自一個物種之重鏈及輕鏈可變區序列但其中VH及/或VL區之一或多個CDR區之序列經另一物種之CDR序列置換的抗體，諸如具有一或多個人類CDR (例如CDR3)已經鼠類CDR序列置換的人類重鏈及輕鏈可變區之抗體，例如，如自用鼠類單株抗體置換人類IL-1 α 獲得。

如本文所用，術語「CDR」係指在抗體可變序列內之互補決定區。重鏈及輕鏈之可變區之每一者中存在三個CDR，對於每一可變區，該等CDR指定為CDR1、CDR2及CDR3。如本文所用，術語「CDR組」係指存在於抗原結合位點之單一可變區(亦即VH或VL)中之三個CDR的組。此等CDR之準確邊界已根據不同系統不同地加以定義。由Kabat (Kabat等人 (1987, 1991) **Sequences of Proteins of Immunological Interest** (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland)描述之系統不僅提供適用於抗體之任何可變區之明確的殘基編號系統，且亦提供定義三個CDR之精確殘基邊界。此等CDR可稱為Kabat CDR。Chothia及同事(Chothia及Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917及Chothia等人 (1989) Nature 342: 877-883)發現，在Kabat CDR內之某些子部分採用幾乎相同的肽主鏈構形，即使在胺基酸序列之程度上具有極大的多樣性。此等子部分經指

定為L1、L2及L3或H1、H2及H3，其中「L」及「H」分別表示輕鏈及重鏈區。此等區可稱為Chothia CDR，其具有與Kabat CDR重疊之邊界。定義與Kabat CDR重疊之CDR的其他邊界已由Padlan等人 (1995) FASEB J. 9:133-139及MacCallum (1996) J. Mol. Biol. 262(5):732-745描述。其他CDR邊界定義仍可不嚴格遵循以上系統中之一者，但仍然將與Kabat CDR重疊，但其可根據特定殘基或殘基組或甚至全部CDR不顯著影響抗原結合之預測或實驗結果經縮短或延長。本文中所用之方法可利用根據此等系統中之任一者經定義之CDR，但某些實施例使用經Kabat或Chothia定義之CDR。

術語「Kabat編號」、「Kabat定義」及「Kabat標記」在本文中可互換使用。此等術語係指編碼與抗體或其抗原結合部分之重鏈及輕鏈可變區中之其他胺基酸殘基相比更可變(亦即，高變)的胺基酸殘基之系統(Kabat等人(1971) Ann. NY Acad. Sci. 190: 382-391及Kabat, E.等人 (1991) **Sequences of Proteins of Immunological Interest**, 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH公開案第91-3242號)。對於重鏈可變區，CDR1之高變區在胺基酸位置31至35範圍內，CDR2在胺基酸位置50至65範圍內，且CDR3在胺基酸位置95至102範圍內。對於輕鏈可變區，CDR1之高變區在胺基酸位置24至34範圍內，CDR2在胺基酸位置50至56範圍內，且CDR3在胺基酸位置89至97範圍內。

在過去二十年間關於可變重鏈及輕鏈區之胺基酸序列之廣泛公共資料庫的成長及分析使得吾人可理解可變區序列內之構架區(FR)與CDR序列之間的典型邊界，且使得熟習此項技術者能夠根據Kabat編號、Chothia編號或其他系統精確確定CDR。參見例如，在Kontermann及Dübel編，**Antibody Engineering** (Springer-Verlag, Berlin, 2001), 第31章, 第432-433頁中之Martin, 「Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains」。以下提供在可變重(VH)及可變輕(VL)區

之胺基酸序列內確定Kabat CDR之胺基酸序列的適用方法：

鑑別CDR-L1胺基酸序列：

自VL區之胺基末端大致24個胺基酸殘基起始；

在CDR-L1序列前之殘基始終為半胱胺酸(C)；

在CDR-L1序列後之殘基始終為色胺酸(W)殘基，通常為Trp-Tyr-Gln (W-Y-Q)，但亦可為Trp-Leu-Gln (W-L-Q)、Trp-Phe-Gln (W-F-Q)及Trp-Tyr-Leu (W-Y-L)；

長度通常為10至17個胺基酸殘基。

鑑別CDR-L2胺基酸序列：

始終在CDR-L1末端後16個殘基起始；

在CDR-L2序列前之殘基通常為Ile-Tyr (I-Y)，但亦可為Val-Tyr (V-Y)、Ile-Lys (I-K)及Ile-Phe (I-F)；

長度始終為7個胺基酸殘基。

鑑別CDR-L3胺基酸序列：

始終在CDR-L2末端後33個胺基酸起始；

在CDR-L3胺基酸序列前之殘基始終為半胱胺酸(C)；

在CDR-L3序列後之殘基始終為Phe-Gly-X-Gly (F-G-X-G) (SEQ ID NO:7)，其中X為任何胺基酸；

長度通常為7至11個胺基酸殘基。

鑑別CDR-H1胺基酸序列：

自VH區之胺基末端大致31個胺基酸殘基且始終在半胱胺酸(C)後9個殘基起始；

在CDR-H1序列前之殘基始終為Cys-X-X-X-X-X-X-X-X (SEQ ID NO:10)，其中X為任何胺基酸；

在CDR-H1序列後之殘基始終為Trp (W)，通常為Trp-Val (W-V)，但亦可為Trp-Ile (W-I)及Trp-Ala (W-A)；

長度通常為5至7個胺基酸殘基。

鑑別CDR-H2胺基酸序列：

始終在CDR-H1之末端後15個胺基酸殘基起始；

在CDR-H2序列前之殘基通常為Leu-Glu-Trp-Ile-Gly (L-E-W-I-G) (SEQ ID NO:8)，但亦可為其他變化形式；

在CDR-H2序列後之殘基為Lys/Arg-Leu/Ile/Val/Phe/Thr/Ala-Thr/Ser/Ile/Ala (K/R-L/I/V/F/T/A-T/S/I/A)；

長度通常為16至19個胺基酸殘基。

鑑別CDR-H3胺基酸序列：

始終在CDR-H2之末端後33個胺基酸殘基且始終在半胱胺酸(C)'後3個胺基酸殘基起始；

在CDR-H3序列前之殘基始終為Cys-X-X (C-X-X)，其中X為任何胺基酸，通常為Cys-Ala-Arg (C-A-R)；

在CDR-H3序列後之殘基始終為Trp-Gly-X-Gly (W-G-X-G) (SEQ ID NO:9)，其中X為任何胺基酸；

長度通常為3至25個胺基酸殘基。

如本文所用，術語「受者」及「受者抗體」係指提供或編碼一或多個構架區之胺基酸序列之至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或100%的抗體或核酸序列。在一些實施例中，術語「受者」係指提供或編碼一或多個恆定區之抗體胺基酸或核酸序列。在又一實施例中，術語「受者」係指提供或編碼一或多個構架區及恆定區之抗體胺基酸或核酸序列。在一特定實施例中，術語「受者」係指提供或編碼一或多個構架區之胺基酸序列之至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或100%的人類抗體胺基酸或核酸序列。根據此實施例，受者可含有至少1個、至少2個、至少3個、至少4個、至少5個或至少10個不出現於人類抗體之一或多個特定位置之胺基酸殘基。受者構架區及/或一或多個受體恆

定區可(例如)源自或獲自生殖系抗體基因、成熟抗體基因、功能性抗體(例如，此項技術中熟知的抗體、處於開發中之抗體或市售抗體)。

如本文所用，術語「典型」殘基係指CDR或構架中之定義特定典型CDR結構之殘基，如由Chothia等人 (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917及Chothia等人 (1992) *J. Mol. Biol.* 227:799-817所定義。根據Chothia等人，多種抗體之CDR之重要部分具有幾乎相同的肽主鏈構形，即使在胺基酸序列程度上之極大的多樣性。各典型結構基本上指定一組使胺基酸殘基之鄰接區段形成環之肽主鏈扭轉角。

如本文所用，術語「供者」及「供者抗體」係指提供一或多個CDR之抗體。在一個實施例中，供者抗體為不同於獲得或產生構架區之物種抗體的物種抗體。在人類化抗體之情況下，術語「供者抗體」係指提供一或多個CDR之非人類抗體。

如本文所用，術語「構架」或「構架序列」係指可變區減去CDR之剩餘序列。由於CDR序列之準確定義可由不同系統確定，構架序列之意義遵循相對應的不同解釋。六個CDR(輕鏈之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3及重鏈之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3)亦將輕鏈及重鏈上之構架區在各鏈上分成四個亞區(FR1、FR2、FR3及FR4)，其中CDR1位於FR1與FR2之間，CDR2位於FR2與FR3之間，且CDR3位於FR3與FR4之間。在不將特定亞區指定為FR1、FR2、FR3或FR4之情況下，當以其他名稱提及時，構架區代表在天然存在之單一免疫球蛋白鏈之可變區中之組合FR。如本文所用，FR代表四個亞區中之一者，且FRs代表構成構架區之四個亞區中之兩者或兩者以上。

如本文所用，術語「生殖系抗體基因」或「基因片段」係指由未經歷導致遺傳重排及突變以供特定免疫球蛋白表現之成熟過程的非淋巴細胞編碼的免疫球蛋白序列。(參見例如，Shapiro等人, *Crit. Rev. Immunol.*, 22(3): 183-200 (2002)；Marchalonis等人, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 484:13-

30 (2001))。本發明之各實施例所提供之一個優點係基於以下認知：生殖系抗體基因比成熟抗體基因更可能保留為物種中之個體所特有之必需的胺基酸序列結構，因此當用於治療彼物種時，不太可能被識別為來自外來來源。

如本文所用，術語「關鍵」殘基係指在可變區內對抗體(尤其是人類化抗體)之結合特異性及/或親和力具有較大影響的某些殘基。關鍵殘基包括(但不限於)以下各者中之一或多者：鄰接CDR之殘基、潛在糖基化位點(可為N-或O-糖基化位點)、稀有殘基、能夠與抗原相互作用之殘基、能夠與CDR相互作用之殘基、典型殘基、在重鏈可變區與輕鏈可變區之間的接觸殘基、維尼爾(Vernier)區中之殘基及在可變重鏈CDR1之Chothia定義與第一重鏈構架之Kabat定義之間重疊的區域中之殘基。

術語「人類化抗體」係指包含來自非人類物種(例如小鼠)之重鏈及輕鏈可變區序列但其中VH及/或VL序列中之至少一部分已經改變為更「類人類」，亦即與人類生殖系可變序列更相似的抗體。一種類型之人類化抗體為CDR移植抗體，其中人類CDR序列經引入至非人類VH及VL序列中，以替代相應非人類CDR序列。「人類化抗體」亦為抗體或其變異體、衍生物、類似物或片段，其免疫特異性地結合至相關抗原，且其包含實質上具有人類抗體之胺基酸序列之構架(FR)區及實質上具有非人類抗體之胺基酸序列之互補決定區(CDR)。如本文所用，在CDR上下文中之術語「實質上」係指具有與非人類抗體CDR之胺基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%一致的胺基酸序列之CDR。人類化抗體實質上包含全部至少一個且通常為兩個之可變域(Fab、Fab'、F(ab')₂、FabC、Fv)，其中所有或實質上所有CDR區對應於非人類免疫球蛋白(亦即供者抗體)之彼等CDR區，且所有或實質上所有構架區為人類免疫球蛋白共同序列之彼等構架區。在一實施例中，人類化抗體亦包含免疫球蛋白恆定區(Fc)，通常為人類免疫球蛋白之恆定區之至少一部分。在一

些實施例中，人類化抗體含有輕鏈及至少重鏈之可變域兩者。抗體亦可包括重鏈之CH1、鉸鏈、CH2、CH3及CH4區。在一些實施例中，人類化抗體僅含有人類化輕鏈。在一些實施例中，人類化抗體僅含有人類化重鏈。在特定實施例中，人類化抗體僅含有輕鏈之人類化可變域及/或人類化重鏈。

人類化抗體可係選自任何類別之免疫球蛋白，包括IgM、IgG、IgD、IgA及IgE，及任何同型，包括(但不限於) IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。人類化抗體可包含來自超過一種類別或同型之序列，且可使用此項技術中熟知的技術選擇特定恆定域，使所要效應功能達最佳化。

人類化抗體之構架區及CDR區不需要與親本序列精確對應，例如，供者抗體CDR或共同構架可藉由取代、插入及/或缺失至少一個胺基酸殘基來誘發突變，使得在彼位點處之CDR或構架殘基不再對應於供者抗體或共同構架。然而，在一例示性實施例中，該等突變將不廣泛。通常，至少80%、較佳至少85%、更佳至少90%且最佳至少95%之人類化抗體殘基將對應於親本FR及CDR序列之彼等殘基。如本文所用，術語「共同構架」係指共同免疫球蛋白序列中之構架區。如本文所用，術語「共同免疫球蛋白序列」係指由相關免疫球蛋白序列家族中最頻繁出現之胺基酸(或核苷酸)所形成之序列(參見例如Winnaker, *From Genes to Clones* (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987))。在免疫球蛋白家族中，共同序列中之各位置係由該家族中在彼位置處最頻繁出現之胺基酸佔據。若兩個胺基酸同等頻繁地出現，則共同序列中可包括該兩個胺基酸中之任一者。

關於構築DVD-Ig或其他結合蛋白分子，「連接子」係用於表示單一胺基酸或包含兩個或兩個以上由肽鍵接合之胺基酸殘基的多肽(「連接子多肽」)，且用於連接一或多個抗原結合部分。該等連接多肽在此項技術中熟知(參見例如Holliger等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 6444-

6448 (1993) ; Poljak, R.J., *Structure*, 2: 1121-1123 (1994))。例示性連接子包括(但不限於)：GGGGSG (SEQ ID NO:11)、GGSGG (SEQ ID NO:12)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:13)、GGSGGGGSG (SEQ ID NO:14)、GGSGGGGSGS (SEQ ID NO:15)、GGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:16)、GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO:17)、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:18)、ASTKGP (SEQ ID NO:19)、ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO:20)、TVAAP (SEQ ID NO:21)、RTVAAP (SEQ ID NO:22)、TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO:23)、RTVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO:24)、AKTTPKLEEGERFSEAR (SEQ ID NO:25)、AKTTPKLEEGERFSEARV (SEQ ID NO:26)、AKTTPKLGG (SEQ ID NO:27)、SAKTTPKLGG (SEQ ID NO:28)、SAKTTP (SEQ ID NO:29)、RADAAP (SEQ ID NO:30)、RADAAPTVS (SEQ ID NO:31)、RADAAAAGGPGS (SEQ ID NO:32)、RADAAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:33)、SAKTTPKLEEGERFSEARV (SEQ ID NO:34)、ADAAP (SEQ ID NO:35)、ADAAPTVSIFPP (SEQ ID NO:35)、QPKAAP (SEQ ID NO:37)、QPKAAPSVTLFPP (SEQ ID NO:38)、AKTTPP (SEQ ID NO:39)、AKTTPPSVTPLAP (SEQ ID NO:40)、AKTTAP (SEQ ID NO:41)、AKTTAPSVYPLAP (SEQ ID NO:42)、GENKVEYAPALMALS (SEQ ID NO:43)、GPAKELTPLKEAKVS (SEQ ID NO:44)及GHEAAAVMQVQYPAS (SEQ ID NO:45)。

如本文所用，「維尼爾(Vernier)」區係指可調整CDR結構且微調與抗原之擬合的構架殘基子集，如由Foote及Winter, *J. Mol. Biol.*, 224:487-499 (1992) (其以引用的方式併入本文中)所描述。維尼爾區殘基形成在CDR下方之層且可對CDR之結構及抗體之親和力產生影響。

如本文所用，術語「中和」係指當結合蛋白特異性地結合抗原時，

抗原(例如，細胞激素IL-1 α 及IL-1 β)之生物活性之中和。較佳地，本文所描述之中和結合蛋白結合至h IL-1 β ，從而導致抑制hIL-1 β 之生物活性。較佳地，中和結合蛋白結合h IL-1 β 且降低hIL-1 β 之生物活性至少約20%、40%、60%、80%、85%或更多。藉由中和結合蛋白對h IL-1 β 之生物活性的抑制可藉由量測此項技術中熟知的一或多種h IL-1 β 生物活性之指示物來評估。舉例而言，藉由HS27細胞中之IL-1 β 誘發來抑制人類IL-6分泌。

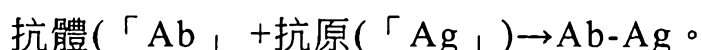
術語「活性」包括諸如以下之活性：抗體對於抗原之結合特異性/親和力，例如結合至IL-1 β 抗原之抗h IL-1 β 抗體，及/或抗體之中和效能，例如抗IL-1 β 抗體，其結合至h IL-1 β 抑制h IL-1 β 之生物活性，例如藉由HS27細胞中之IL-1 β 誘發來抑制人類IL-6分泌。

術語「抗原決定基」包括能夠特異性結合至免疫球蛋白或T細胞受體之任何多肽決定子。在某些實施例中，抗原決定基決定子包括分子之化學活性表面分組(諸如胺基酸、糖側鏈、磷醯基或磺醯基)，且在某些實施例中，其可具有特定三維結構特徵及/或特定電荷特徵。抗原決定基為由抗體所結合之抗原之區域。在某些實施例中，當抗體在蛋白質及/或大分子之複雜混合物中優先識別其標靶抗原時，認為該抗體特異性地結合抗原。若抗體交叉競爭(一者阻止另一者之結合或調節另一者之效應)，則將抗體稱為「結合至相同的抗原決定基」。另外，抗原決定基之結構定義(重疊、類似、相同)具資訊性，但因為功能定義涵蓋結構(結合)及功能(調節、競爭)參數，所以其通常更具相關性。

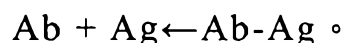
如本文所用，術語「表面電漿子共振」係指藉由使用例如BIAcore系統(Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden及Piscataway, New Jersey)偵測生物感測器基質內蛋白質濃度之變化來分析實時生物特異性相互作用的光學現象。對於進一步描述，參見Jönsson等人, *Ann. Biol. Clin.*, 51: 19-26 (1993); Jönsson等人, *BioTechniques*, 11: 620-627

(1991)；Johnsson等 人, *J. Mol. Recognit.*, 8: 125-131 (1995)；及 Johnsson等人, *Anal. Biochem.*, 198: 268-277 (1991)。

如本文所用，術語「 K_{on} 」(亦為「 K_{on} 」、「 k_{on} 」)意指將結合蛋白(例如抗體)締合至抗原以形成締合複合物，例如抗體/抗原複合物之締合速率常數，如此項技術中已知。「 K_{on} 」亦以術語「締合速率常數」或「 k_a 」已知，如在本文中可互換使用。此值指示如由以下方程式所示，抗體至其標靶抗原之結合速率或在抗體與抗原之間形成複合物之速率：



如本文所用，術語「 K_{off} 」(亦為「 K_{off} 」、「 k_{off} 」)意指結合蛋白(例如抗體)自締合複合物(例如，抗體/抗原複合物)解離之解離速率常數(off rate constant)或「解離速率常數(dissociation rate constant)」，如此項技術中已知。此值指示抗體自其標靶抗原之解離速率或Ab-Ag複合物隨時間分離為游離抗體及抗原，如由以下方程式所示：



如本文所用，術語「 K_D 」(亦為「 K_d 」)意指「平衡解離常數」，且係指在滴定量測中在平衡狀態下獲得之值，或藉由用解離速率常數(K_{off})除以締合速率常數(K_{on})獲得之值。締合速率常數(K_{on})、解離速率常數(K_{off})及平衡解離常數(K_D)用以代表抗體對抗原之結合親和力。測定締合及解離速率常數之方法為此項技術中所熟知。使用基於螢光之技術提供高靈敏性及檢查平衡狀態下生理緩衝液中之樣品的能力。可使用其他實驗性方法及儀器，諸如BIAcore® (生物分子相互作用分析)分析法(例如，可獲自BIAcore International AB, GE Healthcare公司(Uppsala, Sweden)之儀器)。另外，亦可使用可獲自Sapidyne Instruments (Boise, Idaho)之KinExA® (動態排阻分析(Kinetic Exclusion Assay))分析法。

術語「AUC」或「曲線下面積」與清除率有關。較高清除速率與較小AUC有關，且較低清除速率與較大AUC值有關。AUC較高值代表較慢

清除速率。

如本文所用，術語「分佈體積」為用於定量藥物，例如抗IL-1 α / β 雙重可變域免疫球蛋白或其抗原結合部分於給藥之後在血漿與身體之剩餘部分之間的分佈之術語。分佈體積為理論體積，其中藥物之總量將需要均勻分佈以便產生所要的藥物之血液濃度。

如本文所用，術語($T_{1/2}$)之「半衰期」為用於定量個體排泄一半劑量之藥物所消耗的時間之術語。

如本文所用，術語「C_{max}」為用於定量經投與之後於個體中觀測到的藥劑之最大或峰值血清或血漿濃度之術語。

如本文所用，術語「生物可用性」或「F」係指在投與給定劑型之後劑量經吸收且進入全身循環之部分或百分比。參見於2013年5月30日公佈之國際公開案第WO2013078135號，其以全文引用的方式併入本文中。

術語「標記」及「可偵測標記」意謂經連接至特異性結合搭配物(諸如抗體或分析物)(例如)以使得特異性結合對之成員(諸如抗體及分析物)之間的反應可偵測的部分。如此經標記之特異性結合搭配物(例如抗體或分析物)稱為「經可偵測標記」。因此，如本文所用，術語「經標記之結合蛋白」係指併入有提供對結合蛋白之鑑別之標記的蛋白質。在一實施例中，標記為可產生可藉由目視或儀器方式偵測的信號之可偵測標記，例如併入經放射性標記之胺基酸或將可藉由經標記之抗生物素蛋白或抗生蛋白鏈菌素(例如含有可藉由光學或比色方法偵測之螢光標記或酶促活性的抗生蛋白鏈菌素)偵測之生物素基部分連接至多肽。用於多肽之標記之實例包括(但不限於)以下各者：放射性同位素或放射性核素(例如， ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu 、 ^{166}Ho 或 ^{153}Sm)、色原體、螢光標記(例如，FITC、若丹明(rhodamine)、鐳系金屬磷光體)、酶標記(例如，辣根過氧化物酶、螢光素酶、鹼性磷酸酶)、化學發光標記、生物素基、由第二報導子識別之預定多肽抗原決定基(例如，白胺酸拉鏈對序

列、二次抗體之結合位點、金屬結合域、抗原決定基標籤)及磁化劑(例如釷螯合物)。通常用於免疫分析之標記之代表性實例包括產生光之部分(例如吡啶化合物)及產生螢光之部分(例如螢光素)。本文中描述其他標記。就此而言，部分本身可能不經可偵測標記但在與另一部分反應後可變得可偵測。使用術語「經可偵測標記」意欲涵蓋後一類型之可偵測標記。

術語「IL-1 α 結合蛋白結合物」係指以化學方式連接至第二化學部分(諸如治療劑或細胞毒性劑)之本文所描述之IL-1 α 結合蛋白。

術語「IL-1 β 結合蛋白結合物」係指以化學方式連接至第二化學部分(諸如治療劑或細胞毒性劑)之本文所描述之IL-1 β 結合蛋白。術語「藥劑」在本文中用於表示化合物、化合物之混合物、生物大分子或由生物材料製成之提取物。較佳地，治療劑或細胞毒性劑包括(但不限於)百日咳毒素(pertussis toxin)、紫杉醇(taxol)、細胞遲緩素B(cytochalasin B)、短桿菌素D(gramicidin D)、溴化乙錠(ethidium bromide)、吐根素(emetine)、絲裂黴素(mitomycin)、依託泊苷(etoposide)、特諾波賽(tenoposide)、長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、秋水仙鹼(colchicin)、小紅莓(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、二羥基炭疽菌素二酮(dihydroxy anthracin dione)、米托蒽醌(mitoxantrone)、光神黴素(mithramycin)、放線菌素D(actinomycin D)、1-去氫睪固酮(1-dihydrotestosterone)、糖皮質激素、普魯卡因(procaine)、四卡因(tetracaine)、利多卡因(lidocaine)、普萘洛爾(propranolol)及嘌呤黴素(puromycin)及其類似物或同系物。當在免疫分析之上下文中使用時，IL-1 β 結合蛋白結合物可為經可偵測標記之抗體，其用作偵測抗體。

如本文所用，術語「晶體」及「結晶化」係指以晶體形式存在之結合蛋白(例如抗體)或其抗原結合部分。晶體為物質之固態之一種形式，其不同於諸如非晶形固態或液晶態之其他形式。晶體係由原子、離子、分子(例如，諸如抗體之蛋白質)或分子集合體(例如，抗原/抗體複合物)之規則

的重複三維陣列構成。此等三維陣列係根據本領域中充分理解之特定數學關係排列。在晶體中重複之基本單元或構築嵌段稱為不對稱單元。以符合給定之經良好定義的晶體學對稱性之排列重複不對稱單元提供晶體之「單位晶胞」。在所有三維中藉由正則變換重複單位晶胞提供晶體。參見 Giegé 等人, 第1章, 於 **Crystallization of Nucleic Acids and Proteins, a Practical Approach**, 第2版, (Ducruix 及 Giegé 編) (Oxford University Press, New York, 1999) 第1至16頁中。

術語「聚核苷酸」意謂兩個或兩個以上核苷酸(核糖核苷酸或去氧核苷酸或任一類型之核苷酸之經修飾形式)之聚合形式。該術語包括DNA之單股及雙股形式。

術語「經分離之聚核苷酸」應意謂一種聚核苷酸(例如源於基因組、cDNA或合成起源, 或其某種組合), 根據其起源, 該「經分離之聚核苷酸」與在自然界中與「經分離之聚核苷酸」一起發現的聚核苷酸之全部或一部分不締合; 與在自然界中不與之連接的聚核苷酸可操作地連接; 或不作為較大序列之一部分存在於自然界中。

如本文所用, 術語「載體」意指能夠轉運已與其連接之另一核酸之核酸分子。載體之一種類型為「質體」, 其係指可接合其他DNA片段之環形雙股DNA環。另一類型之載體為病毒載體, 其中其他DNA片段可接合至病毒基因組。某些載體能夠在其被引入之宿主細胞中自主複製(例如具有細菌複製起點之細菌載體及游離型哺乳動物載體)。其他載體(例如非游離型哺乳動物載體)可在引入至宿主細胞中時經整合至宿主細胞之基因組中, 且從而與宿主基因組一起複製。此外, 某些載體能夠導引其以操作方式連接的基因之表現。該等載體在本文中稱為「重組表現載體」(或簡稱「表現載體」)。一般而言, 適用於重組DNA技術之表現載體常常呈質體形式。由於質體為載體之最常用形式, 因而在本說明書中, 「質體」及「載體」可互換使用。然而, 本發明意欲包括提供等效功能之該等其他形

式之表現載體，諸如病毒載體(例如，複製缺陷反轉錄病毒、腺病毒以及腺相關病毒)。

術語「可操作地連接」係指一種拼接，其中所描述之組分處於准許其以其預期方式起作用的關係中。「可操作地連接」至編碼序列之控制序列係以使編碼序列在與控制序列相容的條件下表現的方式接合。「可操作地連接」之序列包括與所關注之基因鄰接之表現控制序列及反式作用或在一定距離處作用以控制所關注之基因的表現控制序列兩者。如本文所用，術語「表現控制序列」係指為實現其所接合之編碼序列之表現及加工所必需的聚核苷酸序列。表現控制序列包括適當轉錄起始、終止、啟動子及強化子序列；有效RNA加工信號，諸如剪接及聚腺苷酸化信號；使細胞質mRNA穩定之序列；增強轉譯效率之序列(亦即，Kozak共同序列)；增強蛋白質穩定性之序列；及在需要時，增強蛋白質分泌之序列。該等控制序列之性質視宿主生物體而不同；在原核生物中，該等控制序列通常包括啟動子、核糖體結合位點及轉錄終止序列；在真核生物中，通常，該等控制序列包括啟動子及轉錄終止序列。術語「控制序列」意欲包括對於表現及加工而言必要存在的組分，且亦可包括適宜存在之其他組分，例如前導序列及融合搭配物序列。

如本文所定義，「轉型」係指外源DNA進入宿主細胞之任何過程。可使用此項技術中熟知的多種方法，在天然或人工條件下進行轉型。轉型可憑藉用於將外來核酸序列插入至原核生物或真核生物宿主細胞中之任何已知方法進行。該方法係根據所轉型之宿主細胞選擇且可包括(但不限於)病毒感染、電穿孔、脂質體轉染及粒子轟擊。該等「轉型」細胞包括其中所插入之DNA能夠以自主複製質體或宿主染色體之部分的形式複製的穩定轉型細胞。其亦包括在有限時間段內瞬時表現所插入之DNA或RNA的細胞。

術語「重組宿主細胞」(或簡稱「宿主細胞」)意指已引入有外源

DNA之細胞。在一實施例中，宿主細胞包含兩種或兩種以上(例如多種)編碼抗體之核酸，諸如，例如美國專利第7,262,028號中所描述之宿主細胞。該等術語不僅意欲指特定個體細胞，且亦指此類細胞之子代。由於某些修飾可能因突變或環境影響而於後代中發生，該子代可能實際上不與親本細胞相同，但仍包括於如本文中所用之術語「宿主細胞」之範疇內。在一實施例中，宿主細胞包括選自生物界中之任一者的原核及真核細胞。在另一實施例中，真核細胞包括原生生物、真菌、植物及動物細胞。在另一實施例中，宿主細胞包括(但不限於)原核細胞株大腸桿菌(*Escherichia coli*)；哺乳動物細胞株CHO、HEK293、COS、NS0、SP2及PER.C6；昆蟲細胞株Sf9；及真菌細胞釀酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)。

重組DNA、寡核苷酸合成以及組織培養及轉型可使用標準技術(例如，電穿孔、脂質體轉染)。酶促反應及純化技術可根據製造商之說明書，或如此項技術中通常所實現或如本文中所描述來執行。前述技術及程序通常可根據此項技術中熟知的習知方法且如本說明書通篇所引用及討論之各種一般性及更具體的參考文獻中所描述來執行。例如，參見 Sambrook等人, **Molecular Cloning: A Laboratory Manual**, 第2版 (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989)。

如此項技術中已知，「轉殖基因有機體」係指具有含轉殖基因之細胞的有機體，其中引入有機體(或有機體之祖先)中之轉殖基因表現不在有機體中天然表現之多肽。「轉殖基因」為DNA構築體，其穩定且可操作地整合至可發育成轉殖基因有機體之細胞之基因組中，從而導引經編碼之基因產物在轉殖基因有機體之一或多個細胞類型或組織中表現。

術語「調節(regulate)」及「調節(modulate)」可互換使用，且如本文所用，其係指所關注之分子之活性(例如，人類IL-1 α 或人類IL-1 β 之生物活性)的改變或變化。調節可為所關注之分子之某一活性或功能的量值之增加或降低。分子之例示性活性及功能包括(但不限於)結合特徵、酶活

性、細胞受體活化及信號轉導。

相應地，如本文所用，術語「調節劑」為能夠改變或變化所關注的分子之活性或功能(例如hIL-1 β 之生物活性)的化合物。舉例而言，調節劑可導致分子之某一活性或功能之量值相比在不存在調節劑之情況下所觀測到的活性或功能之量值有所增加或減小。在某些實施例中，調節劑為抑制劑，其減小分子之至少一種活性或功能之量值。例示性抑制劑包括(但不限於)蛋白質、肽、抗體、肽體、碳水化合物或較小有機分子。肽體描述於例如PCT公開案第WO 01/83525號中。

如本文所用，術語「促效劑」係指當與所關注之分子接觸時導致分子之某一活性或功能之量值相比在不存在促效劑的情況下所觀測到之活性或功能之量值有所增加的調節劑。所關注之特定促效劑可包括(但不限於)結合至hIL-1 β 之IL-1 β 多肽、核酸、碳水化合物或任何其他分子。

如本文所用，術語「拮抗劑」及「抑制劑」係指當與所關注之分子接觸時，與不存在拮抗劑之情況下所觀測到的活性或功能之量值相比，使分子之某種活性或功能之量值減小的調節劑。所關注之特定拮抗劑包括阻斷或調節人類IL-1 β 之生物或免疫活性之彼等拮抗劑。人類IL-1 β 之拮抗劑及抑制劑可包括(但不限於)結合至人類IL-1 β 之蛋白質、核酸、碳水化合物或任何其他分子。

如本文所用，術語「有效量」係指足以降低或改善病症或其一或多種症狀之嚴重程度及/或持續時間；阻止病症進展；導致病症消退；阻止與病症相關之一或多種症狀之復發、顯現、發作或進展；偵測病症；或增強或改良另一療法(例如預防劑或治療劑)之預防或治療效果的療法之量。

「患者」及「個體」在本文中可互換地使用以指動物，諸如哺乳動物，包括靈長類動物(例如人類、猴及黑猩猩)、非靈長類動物(例如母牛、豬、駱駝、駱馬、馬、山羊、兔、綿羊、倉鼠、天竺鼠、貓、犬、大鼠、小鼠、鯨)、禽類(例如鴨或鵝)及鯊魚。較佳地，患者或個體為人

類，諸如針對疾病、病症或病況經治療或評估的人類；處於罹患疾病、病症或病況之風險中之人類；患有疾病、病症或病況之人類及/或針對疾病、病症或病況經治療之人類。

如本文所用，術語「樣品」係以其最廣泛的意義使用。如本文所用，「生物樣品」包括(但不限於)任何量之來自活物或原先為活物之物質。該等活物包括(但不限於)人類、非人類靈長類動物、小鼠、大鼠、猴、犬、兔及其他動物。該等物質包括(但不限於)血液(例如全血)、血漿、血清、尿液、羊水、滑液、內皮細胞、白血球、單核細胞、其他細胞、器官、組織、骨髓、淋巴結及脾臟。

「組分(component/components)」及「至少一種組分」通常指可包括於套組中以根據本文所描述之方法及此項技術中已知的其他方法分析測試樣品(諸如患者尿液、血清或血漿樣品)之捕捉抗體、偵測或結合抗體、對照物、校準劑、一系列校準劑、靈敏度組、容器、緩衝劑、稀釋劑、鹽、酶、酶之輔因子、偵測試劑、預處理試劑/溶液、受質(例如呈溶液形式)、停止溶液及其類似者。因此，在本發明之上下文中，「至少一種組分」及「組分(component/components)」可包括如上之多肽或其他分析物，諸如包含分析物(諸如多肽)之組合物，其視情況諸如藉由結合至抗分析物(例如抗多肽)抗體而固定在固體載體上。一些組分可呈溶液形式或經凍乾以便復原用於分析中。

「對照物」係指已知不為分析物(「陰性對照」)或含有分析物(「陽性對照」)之組合物。陽性對照可包含已知濃度之分析物。「對照物」、「陽性對照」及「校準劑」在本文中可互換地用於指包含已知濃度之分析物的組合物。「陽性對照」可用於確立分析效能特徵且為試劑(例如分析物)之完整性的適用指示物。

「預定截止值」及「預定程度」通常指藉由針對預定截止值/程度比較分析結果來用於評估診斷/預後/治療功效結果的分析截止值，其中該預

定截止值/程度已與各種臨床參數(例如疾病之嚴重程度、進展/無進展/改善等)相關或相關聯。雖然本揭示案可提供例示性預定程度，但眾所周知，截止值可視免疫分析之性質(例如，所用之抗體等)而變化。此外，針對其他免疫分析調整本文中之本發明以基於本發明獲得彼等其他免疫分析之免疫分析特定截止值完全屬於熟習此項技術者之一般技術範圍內。儘管預定截止值/程度之精確值可在分析之間有所不同，但如本文所描述之相關性(若存在)一般應為適用的。

如本文所描述之診斷分析中所用，「預處理試劑」(例如溶解、沈澱及/或溶解試劑)為一種可溶解存在於測試樣品中之任何細胞及/或溶解存在於測試樣品中之任何分析物的試劑。如本文中進一步描述，預處理並非為所有樣品所必需。其中，溶解分析物(例如所關注之多肽)可能需要自存在於樣品中之任何內源性結合蛋白釋放分析物。預處理試劑可為均質的(無需分離步驟)或異質的(需要分離步驟)。藉由使用異質預處理試劑，自測試樣品移除任何沈澱之分析物結合蛋白，之後進行分析之下一步驟。

「品質控制試劑」在本文所描述之免疫分析及套組的情況下包括(但不限於)校準劑、對照物及敏感度組。通常使用「校準劑」或「標準物」(例如一或多種，諸如複數種校準劑或標準物)以便建立校準(標準)曲線用於內插分析物(諸如抗體或分析物)之濃度。或者，可使用接近預定陽性/陰性截止值之單一校準劑。可聯合使用多種校準劑(亦即，多於一種校準劑或不同量之校準劑)以便構成「敏感度組」。

「風險」係指特定事件當前或在將來某個時點發生之可能性或機率。「風險分層」係指允許醫師將患者分類為患上特定疾病、病症或病況之低、中、高或最高風險的一系列已知臨床風險因素。

「特異性(specific/specificity)」在特異性結合對之成員(例如抗原(或其片段)與抗體(或其抗原反應性片段))之間的相互作用之情況下係指該相互作用之選擇反應性。短語「特異性結合」及類似短語係指抗體(或其

抗原反應性片段)特異性結合分析物(或其片段)且不特異性結合其他實體之能力。

「特異性結合搭配物」為特異性結合對之成員。特異性結合對包含兩個不同分子，其經由化學或物理方式彼此特異性結合。因此，除常見免疫分析之抗原與抗體特異性結合對以外，其他特異性結合對可包括生物素與抗生物素蛋白(或抗生蛋白鏈菌素)、碳水化合物與凝集素、互補核苷酸序列、效應分子與受體分子、輔因子與酶、酶抑制劑與酶及其類似者。此外，特異性結合對可包括為初始特異性結合成員之類似物的成員，例如分析物-類似物。免疫反應性特異性結合成員包括經分離或以重組方式產生之抗原、抗原片段及抗體，包括單株及多株抗體以及其複合物、片段及變異體(包括變異體片段)。

如本文所用，「變異體」意謂藉由添加(例如插入)、缺失或保守取代胺基酸而不同於胺基酸序列中之給定多肽(例如，IL-1 β 、BNP、NGAL或HIV多肽或抗多肽抗體)但保留給定多肽之生物活性(例如，變異體IL-1 β 可與抗IL-1 β 抗體競爭結合至IL-1 β)的多肽。胺基酸之保守性取代(亦即以具有類似性質(例如親水性及程度及帶電區域分佈)之不同胺基酸置換胺基酸)在此項技術中公認為通常涉及較小變化。如此項技術中所理解，此等少量變化可部分地藉由考慮胺基酸之親水指數來鑑別(參見例如Kyte等人, *J. Mol. Biol.*, 157:105-132 (1982))。胺基酸之親水指數係基於對其疏水性及電荷之考慮。此項技術中已知具有類似親水指數之胺基酸可經取代且仍保留蛋白質功能。在一個態樣中，具有 ± 2 之親水指數的胺基酸經取代。胺基酸之親水性亦可用於揭示將會產生保留生物功能之蛋白質的取代。對胺基酸親水性之考慮在肽之情況下准許計算彼肽之最大局部平均親水性，其為一種已經報導與抗原性及免疫原性密切相關之適用量度(參見例如美國專利第4,554,101號)。如此項技術中所理解，具有類似親水性值之胺基酸之取代可產生保留生物活性(例如免疫原性)之肽。在一個態樣中，用彼

此親水性值在 ± 2 範圍內之胺基酸進行取代。胺基酸之疏水性指數及親水性值皆受彼胺基酸之特定側鏈影響。與彼觀測結果一致，將與生物功能相容之胺基酸取代理解為視胺基酸且尤其是彼等胺基酸之側鏈之如由疏水性、親水性、電荷、尺寸及其他特性揭示的相對相似性而定。「變異體」亦可用於描述已經差異性加工(諸如藉由蛋白水解、磷酸化或其他轉譯後修飾)但仍保留其生物活性或抗原反應性(例如結合IL-1 β 之能力)的多肽或其片段。除非上下文另外相矛盾，否則本文中使用的「變異體」係意欲涵蓋變異體之片段。

多個縮寫在本文中用於描述本發明之態樣。以下為常用縮寫之清單。

ACR -美國風濕病學會

ADA -抗藥物抗體

AE-不良事件

ALT -丙胺酸轉胺酶

ANC -絕對嗜中性白血球計數

AUC -血清濃度-時間曲線下之面積；例如($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 或 $\text{mg}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)

BA -生物可用性

BQL -低於定量限度

BUN -血尿素氮

CI/F -明顯清除

C1M -基質金屬蛋白酶介導之I型膠原蛋白降解

C2M -基質金屬蛋白酶介導之II型膠原蛋白降解

C3M -基質金屬蛋白酶介導之III型膠原蛋白降解

CD -克羅恩氏病(Crohn's disease)

CDAI -臨床疾病活性指數

CH50 -50%溶血性補體活性(分析法)

CIA -膠原蛋白誘發關節炎

CIC -循環免疫複合物

Cmax -觀測到的血清濃度最大值

COX -環加氧酶

CR -臨床緩解

CRPM -基質金屬蛋白酶介導之C-反應性蛋白

Ctrough -最低濃度；在給藥之後所量測之藥物在血液中之最低濃度

CTX-I - C端端肽I型膠原蛋白

CTX-II - C端端肽II型膠原蛋白

DAS-28 -疾病活性評分28

DB -雙盲

DR -疾病反應

DVD-IgTM -雙重可變域免疫球蛋白

ECG -心電圖

eCRF -電子病例報導表

ED50 -產生50%反應降低所需要的劑量

EDC -電子資料捕捉

ELISA -酶聯結免疫吸附分析法

EOW -每隔一週

ESRB -外部安全審查委員會

EULAR -歐洲抗風濕聯盟

EW -每週

F -生物可用性

FACIT-F -慢性疾病治療-疲勞之功能性評估

FIH -首次人類中

FITC -螢光異硫氰酸鹽

GCP -優良臨床實踐

GLP -優良實驗室實踐

HAQ-DI -健康評估問卷失能指數

Hrs -小時

hsCRP -高敏感度C-反應性蛋白

IC50 -抑制濃度50百分比

ICH -關於調諧一致之國際會議

IEC -獨立倫理委員會

IgG -免疫球蛋白G

IgG1 -免疫球蛋白G1

IHC -免疫組織化學

IL -介白素

IL-17 -介白素17

IP -腹膜內

IRB -機構審查委員會

IUD -子宮內裝置

IV -靜脈內(地)

IVRS -交互式話音響應系統

IWRS -交互式網路響應系統

JAK -傑納斯(Janus)激酶

KC -角質細胞衍生趨化性激動素

KD -解離常數

LDA -較低疾病活性

mAb -單株抗體

MAD -多次遞增劑量

MAS -平均關節炎評分

MedDRA -用於監管活動之醫學辭典

mg/kg -毫克/公斤

micro-CT -微電腦斷層攝影術

MMP -基質金屬蛋白酶

MMP-3 -基質金屬蛋白酶3

MRNA-信使核糖核酸

MRT -平均滯留時間

MSD - Meso Scale Discovery

NA -不適用

NOAEL -無觀測到之不良反應程度

NSAID -非類固醇消炎藥

OLE -開放標記延伸

PD -過早中斷或藥效學

PDR -給藥後反應

PEF -峰值呼氣流

PGA -醫師之疾病活性整體評估

PK -藥物動力學

PT -優先項

PtGA -患者之疾病活性整體評估

RA -類風濕性關節炎 RA-WIS -類風濕性關節炎工作不穩定性標度

RBC -紅血球

RCT -隨機受控試驗

rIL-17 -重組介白素-17

rTNF -重組腫瘤壞死因子

SAD -單次遞增劑量

SAE -嚴重不良事件

SC -皮下(地)

SCR-篩檢

SD -標準差

SF-36v2 -短形式健康調查 SGPT/ALT -血清麩胺酸-丙酮酸轉胺酶

SGOT/AST -血清麩胺酸-草醯乙酸轉胺酶

SJC -腫脹關節計數

SOC -系統器官類別

SUSAR -疑似未解釋嚴重不良反應

TB -肺結核

TJC -脆弱關節計數

Tmax -達至最大濃度的時間

TNF -腫瘤壞死因子

t1/2 -末期消除半衰期

μg/mL -微克/毫升

ULN -正常上限

VAS -視覺類比量表

VICM -瓜胺酸化及基質金屬蛋白酶降解之波形蛋白

Vss -分佈體積

Vss/F -穩態下之分佈體積

WBC -白血球

A. 抗IL-1 α 及抗IL-1 β DVD-IgTM結合蛋白

設計多價多特異性雙重可變域免疫球蛋白(DVD-IgTM)結合蛋白以使
得來自兩個不同親本單株抗體之兩個不同輕鏈可變域(VL)以串聯形式直
接連接或經由短連接子藉由重組DNA技術連接，其後為輕鏈恆定域。類
似地，重鏈包含串聯連接之兩個不同重鏈可變域(VH)，其後為恆定域
CH1及Fc區。

在某些態樣中，本發明之方法使用結合IL-1 α 及IL-1 β 之一或多個抗原決定基之雙重可變域免疫球蛋白結合蛋白(DVD-Ig)。該等DVD-Ig分子之例示性實施例包含含結構式VD1-(X1) n -VD2-C-(X2) n 之重鏈，其中VD1為第一重鏈可變域，VD2為第二重鏈可變域，C為重鏈恆定域，X1為連接子，限制條件為其不為CH1，X2為Fc區，且 n 為0或1，且較佳為1；及含結構式VD1-(X1) n -VD2-C-(X2) n 之輕鏈，其中VD1為第一輕鏈可變域，VD2為第二輕鏈可變域，C為輕鏈恆定域，X1為連接子，限制條件為其不為CH1，且X2不包含Fc區；且 n 為0或1，且較佳為1。該DVD-Ig可包含兩個該等重鏈及兩個該等輕鏈，其中各鏈包含串聯連接之可變域而無可變區之間的介入恆定區，其中重鏈與輕鏈締合以形成兩個串聯抗原結合位點，且一對重鏈及輕鏈可與另一對重鏈及輕鏈締合以形成具有四個抗原結合位點之四聚體結合蛋白。在另一實施例中，DVD-Ig分子可包含各包含串聯連接之三個可變域(例如VD1、VD2、VD3)的重鏈及輕鏈，在可變域之間無插入之恆定區，其中一對重鏈與輕鏈可締合形成三個抗原結合位點，且其中一對重鏈與輕鏈可與另一對重鏈與輕鏈締合形成具有六個抗原結合位點之四聚體結合蛋白。

連接子序列可為單一胺基酸或包含兩個或兩個以上由肽鍵接合之胺基酸殘基的連接子多肽。在一實施例中，連接子序列係選自由以下各者組成之群：GGGGSG (SEQ ID NO:11)、GGSGG (SEQ ID NO:12)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:13)、GGSGGGGGSG (SEQ ID NO:14)、GGSGGGGGSGS (SEQ ID NO:15)、GGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:16)、GGGGSGGGGGSGGGG (SEQ ID NO:17)、GGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:18)、ASTKGP (SEQ ID NO:19)、ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO:20)、TVAAP (SEQ ID NO:21)、RTVAAP (SEQ ID NO:22)、TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO:23)、RTVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO:24)、AKTTPKLEEGEFSEAR (SEQ ID

NO:25)、AKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID NO:26)、AKTTPKLGG (SEQ ID NO:27)、SAKTTPKLGG (SEQ ID NO:28)、SAKTTP (SEQ ID NO:29)、RADAAP (SEQ ID NO:30)、RADAAPTVS (SEQ ID NO:31)、RADAAAAGGPGS (SEQ ID NO:32)、RADAAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:33)、SAKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID NO:34)、ADAAP (SEQ ID NO:35)、ADAAPTVSIFPP (SEQ ID NO:36)、QPKAAP (SEQ ID NO:37)、QPKAAPSVTLFPP (SEQ ID NO:38)、AKTTPP (SEQ ID NO:39)、AKTTPPSVTPLAP (SEQ ID NO:40)、AKTTAP (SEQ ID NO:41)、AKTTAPSVYPLAP (SEQ ID NO:42)、GENKVEYAPALMALS (SEQ ID NO:43)、GPAKELTPLKEAKVS (SEQ ID NO:44)及GHEAAVMQVQYPAS (SEQ ID NO:45)。

連接子序列之選擇係基於若干Fab分子之晶體結構分析。在Fab或抗體分子結構中之可變域與CH1/CL恆定域之間存在天然可撓性鍵。此天然鍵包含大致10-12個胺基酸殘基，其由4-6個來自V域之C端之殘基及4-6個來自CL/CH1域之N端之殘基提供。本文所描述之DVD-Ig可使用CL或CH1之N端5-6個胺基酸殘基或11-12個胺基酸殘基分別作為DVD-Ig之輕鏈及重鏈中之連接子來產生。CL或CH1域之N端殘基，尤其前5-6個胺基酸殘基採用不具有強二級結構之環構形，且因此可充當兩個可變域之間的可撓性連接子。由於CL或CH1域之N端殘基為Ig序列之一部分，故CL或CH1域之N端殘基為可變域之天然延伸，且因此在很大程度上使潛在地自連接子及接合產生之任何免疫原性最小化。

其他連接子序列可包括任何長度之CL/CH1域之任何序列但不包括CL/CH1域之所有殘基；例如，CL/CH1域之前5-12個胺基酸殘基；輕鏈連接基團可來自C κ 或C λ ；且重鏈連接基團可源自任何同型之CH1，包括C γ 1、C γ 2、C γ 3、C γ 4、C α 1、C α 2、C δ 、C ϵ 及C μ 。連接子序列亦可源自

其他蛋白質，諸如Ig狀蛋白質(例如TCR、FcR、KIR)；基於G/S之序列；源自鉸鏈區之序列；及來自其他蛋白質之其他天然序列。

在一實施例中，恆定域係使用重組DNA技術連接至兩個經連接之可變域。在一實施例中，包含經串聯連接之重鏈可變域之序列與重鏈恆定域連接，且包含經串聯連接之輕鏈可變域之序列與輕鏈恆定域連接。在一實施例中，恆定域分別為人類重鏈恆定域及人類輕鏈恆定域。在一實施例中，DVD重鏈進一步與Fc區連接。Fc區可為原生序列Fc區或變異Fc區。在另一實施例中，Fc區為人類Fc區。在另一實施例中，Fc區包括來自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgE或IgD之Fc區。

在一最佳實施例中，兩個重鏈DVD多肽及兩個輕鏈DVD多肽經組合以形成DVD-Ig分子。能夠結合人類IL-1β及人類IL-1α之DVD-Ig蛋白質之重鏈及輕鏈之例示性胺基酸序列在下表1中闡述。在表3中，將用於E26.13及E26.35 VL區之胺基酸序列分別指定為SEQ ID NO:62及SEQ ID NO:92而非SEQ ID NO:136及SEQ ID NO:137，以解釋包括C端精胺酸(R)殘基。

E26.13 VL	SEQ ID NO: 136	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIH NYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYTFRTISSLQPEDVATYYCQH FWSIPYTFGQGTKLQIT
E26.35 VL	SEQ ID NO: 137	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIH NYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYTFRTISSLQPEDVATYYCQH FWSIPYTFGQGTKLQIT

熟習抗體工程改造之技術者將此C端精胺酸殘基理解為在IgG分子中之VL及CL κ區接合處之胺基酸殘基，且其有時包括於CL區或如下文表3中所示，VL區中。

表3. IL-1α/IL-1β DVD-Ig結合蛋白之可變及恆定區之序列



蛋白質	序列識別符	序列
蛋白質區		12345678901234567890
E26.13-SS-X3 DVD-Ig重鏈可變	SEQ ID NO:46	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFIFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYISHGGAGTY PDSVKGRFTISRDN SKNTLF LQMDSLRPEDTGVYFCARGG VTKG YFDVWGQGPVTVSSA STKGPQVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCTASGFTFSMFGVH WVRQAPGKGLEWVA AVSYDG SNKYA AESVKGRFTISRDN S KNILFLQMDSLRLEDTAVYY CARGRPKVVIPAPLAHWGQG TLVTFSS
E26.13 VH	SEQ ID NO:47	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFIFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYISHGGAGTY PDSVKGRFTISRDN SKNTLF LQMDSLRPEDTGVYFCARGG VTKG YFDVWGQGPVTVSS
連接子	SEQ ID NO:48	ASTKGP
X3 VH	SEQ ID NO:49	QVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCTASGFTFSMFGVHWVRQA PGKGLEWVA AVSYDGSNKYY AESVKGRFTISRDN SKNILF LQMDSLRLEDTAVYYCARGR PKVIPAPLAHWGQGT LVTFS SS
CH	SEQ ID NO:50	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKHTCPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRT P EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
E26.13-SS-X3 DVD-Ig輕鏈可變	SEQ ID NO:51	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASGNIHNYLTWYQQTP GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYFTTISSLQP EDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLQITRTVAAPDIQMTQS

蛋白質	序列識別符	序列
蛋白質區		12345678901234567890
		PSSVSASVGDRVTTITCRASQ GISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYEASNLETGVPSRFSGSGS GSDFTLTISLQPEDFATYY CQQTSSFLLSFGGGTKVEHK R
E26.13 VL	SEQ ID NO:52	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASGNIHNYLTWYQQTP GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYFTTISLQP EDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLQITR
連接子	SEQ ID NO:53	TVAAP
X3 VL	SEQ ID NO:54	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQGISSWLAWYQQK GKAPKLLIYEASNLETGVPS RFSGSGSGSDFTLTISLQP EDFATYYCQQTSSFLLSFGG GTKVEHKR
CL	SEQ ID NO:55	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
E26.13-LL-X3 DVD-Ig重鏈可變	SEQ ID NO:56	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFIFSRDMSWVRQA PGKGLEWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRFTISRDNKNTLF LQMDSLRLPEDTGVYFCARGG VTKG YFDVWGQGPVTVSSA STKGPSVFPLAPQVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCTASGFT FSMFGVHWVRQAPGKGLEWV AAVS YDGSNKYYAESVKGRF TISRDNKNI FLQMDSLRL EDTAVYYCARGRPKVVIPAP LAHWGQGTLVTFSS
E26.13 VH	SEQ ID NO:57	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFIFSRDMSWVRQA PGKGLEWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRFTISRDNKNTLF LQMDSLRLPEDTGVYFCARGG VTKG YFDVWGQGPVTVSS
連接子	SEQ ID NO:58	ASTKGPSVFPLAP
X3 VH	SEQ ID NO:59	QVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCTASGFTFSMFGVHWVRQA PGKGLEWVA AVSYDGSNKYY AESVKGRFTISRDNKNI FL LQMDSLRL EDTAVYYCARGR



蛋白質	序列識別符	序列
蛋白質區		12345678901234567890
		PKVVIPAPLAHWGQGTLVTFSS
CH	SEQ ID NO:60	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMIS RTP EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDS DGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
E26.13-LL-X3 DVD-Ig輕鏈可變	SEQ ID NO:61	DIQMTQSPSSLSASVGDRV ITCRASGNIHNYLTWYQQTP GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYFTTISLQP EDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLQITRTVAAPSVFIFPP DIQMTQSPSSVSASVGDRV ITCRASQGISSWLAWYQQKP GKAPKLLIYEASNLETGVPS RFSGSGSGSDFTLTISLQP EDFATYYCQQTSSFLLSFGG GTKVEHKKR
E26.13 VL	SEQ ID NO:62	DIQMTQSPSSLSASVGDRV ITCRASGNIHNYLTWYQQTP GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYFTTISLQP EDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLQITR
連接子	SEQ ID NO:63	TVAAPSVFIFPP
X3 VL	SEQ ID NO:64	DIQMTQSPSSVSASVGDRV ITCRASQGISSWLAWYQQKP GKAPKLLIYEASNLETGVPS RFSGSGSGSDFTLTISLQP EDFATYYCQQTSSFLLSFGG GTKVEHKKR
CL	SEQ ID NO:65	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSPVTKS FNRGEC

蛋白質	序列識別符	序列
蛋白質區		12345678901234567890
X3-SS-E26.13 DVD-Ig重鏈可變	SEQ ID NO:66	QVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCTASGFTFSMFGVHWVRQA PGKGLEWVA AVSYDGSNKYY AESVKGRFTISRDN SKNILF LQMDSLRLEDTAVYYCARGR PKVVI PAPLAHWGQGTLVTF SSASTKGPEVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCSASGFIFSR YDMSWVRQAPGKGLEWVAYIS HGGAGTYYPDSVKGRFTISR DNSKNTLFLQMDSLRPEDTG VYFCARGGVTKGYFDVWGQG TPVTVSS
X3 VH	SEQ ID NO:67	QVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCTASGFTFSMFGVHWVRQA PGKGLEWVA AVSYDGSNKYY AESVKGRFTISRDN SKNILF LQMDSLRLEDTAVYYCARGR PKVVI PAPLAHWGQGTLVTF SS
連接子	SEQ ID NO:68	ASTKGP
E26.13 VH	SEQ ID NO:69	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFIFSR YDMSWVRQA PGKGLEWVAYISHGGAGTY YPDSVKGRFTISRDN SKNTLF LQMDSLRPEDTG VYFCARGG VT KGYFDVWGQGTPTVTVSS
CH	SEQ ID NO:70	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
X3-SS-E26.13 DVD-Ig輕鏈可變	SEQ ID NO:71	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQGISSWLAWYQQK PKAPKLLIYEASNLETGVPS RFSGSGSGSDFTLTISLQ PEDFATYYCQQTSSFLSF GGGTKVEHKRTVAAPDIQMTQS



蛋白質	序列識別符	序列
蛋白質區		12345678901234567890
		PSSLSASVGDRVTITCRASG NIHNYLTWYQQTPGKAPKLL IYNAKTLADGVPSRFSGSGS GTDYTFTISSLQPEDATYY CQHFWSIPYTFGQGTKLQIT R
X3 VL	SEQ ID NO:72	DIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQGISSWLAWYQQKP GKAPKLLIYEASNLETGVPS RFSGSGSGSDFTLTISSLQP EDFATYYCQQTSSFLLSFGG GTKVEHKKR
連接子	SEQ ID NO:73	TVAAP
E26.13 VL	SEQ ID NO:74	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASGNIHNYLTWYQQTP GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYTFTISSLQP EDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLQITR
CL	SEQ ID NO:75	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
X3-LL-E26.13 DVD-Ig重鏈可變	SEQ ID NO:76	QVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCTASGFTFSMFGVHWVRQA PGKGLEWVAASVDGSNKYY AESVKGRFTISRDN SKNIF LQMDSLRLED TAVYYCARGR PKVVIPAPLAHWGQGT LVT SSASTKGPSVFPLAPEVQLV ESGGGVVQPGRSLRLSCSAS GFIFSRYDMSWVRQAPGKGL EWMVAYISHGGAGTYYPDSVK GRFTISRDN SKNTLFLQMD LRPEDTG VYFCARGGVTKGY FDVWGQGT PVT VSS
X3 VH	SEQ ID NO:77	QVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCTASGFTFSMFGVHWVRQA PGKGLEWVAASVDGSNKYY AESVKGRFTISRDN SKNIF LQMDSLRLED TAVYYCARGR PKVVIPAPLAHWGQGT LVT SS
連接子	SEQ ID NO:78	ASTKGPSVFPLAP
E26.13 VH	SEQ ID NO:79	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFIFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYISHGGAGTYYP PDSVKGRFTISRDN SKNTLF

蛋白質	序列識別符	序列
蛋白質區		12345678901234567890
CH	SEQ ID NO:80	LQMDSLRLPEDTGVYFCARGG VTKGYFDVWGQGTPVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHNKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVVFSCSVMEALHNHYT QKSLSLSPGK
X3-LL- E26.13 DVD-Ig輕鏈可變	SEQ ID NO:81	DIQMTQSPSSVSASVGDRV ITCRASQGISSWLAWYQQK GKAPKLLIYEASNLETGVPS RFSGSGSGSDFTLTISLQ EDFATYYCQQTSSFLSF GGGTKVEHKRTVAAPSVFI FPPDIQMTQSPSSLSASV GDRVITCRASGNIHNYLT WYQQTPGKAPKLLIYNAK TLADGVPSRFSGSGSGT DYFTFTISLQPEDIATYY CQHFWSIPYTFGQGTKLQ ITR
X3 VL	SEQ ID NO:82	DIQMTQSPSSVSASVGDRV ITCRASQGISSWLAWYQQK GKAPKLLIYEASNLETGVPS RFSGSGSGSDFTLTISLQ EDFATYYCQQTSSFLSF GGGTKVEHKR
連接子	SEQ ID NO:83	TVAAPSVFIFPP
E26.13 VL	SEQ ID NO:84	DIQMTQSPSSLSASV GDRVITCRASGNIHNYLT WYQQTPGKAPKLLIYNAK TLADGVPSRFSGSGSGT DYFTFTISLQPEDIATYY CQHFWSIPYTFGQGTKLQ ITR
CL	SEQ ID NO:85	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC



蛋白質	序列識別符	序列
蛋白質區		12345678901234567890
E26.35-SS-X3 JM DVD-Ig重鏈可變	SEQ ID NO:86	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFIFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRFTISRDN SKNTLF LQMDSLRAEDTAVYYCARGG VYKGYFDVWGQGTPTVTVSSA STKGPQVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCTASGFTFSMFGVH WVRQAPGKGLEWVA AVSYDG SNKYAESVKGRFTISRDN S KNILFLQMDSLRL EDTAVYY CARGRPKVVIPAPLAHWGQG TLVTVSS
E26.35 VH	SEQ ID NO:87	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFIFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRFTISRDN SKNTLF LQMDSLRAEDTAVYYCARGG VYKGYFDVWGQGTPTVTVSS
連接子	SEQ ID NO:88	ASTKGP
X3 JM VH	SEQ ID NO:89	QVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCTASGFTFSMFGVHWVRQA PGKGLEWVA AVSYDGSNKYY AESVKGRFTISRDN SKNILF LQMDSLRL EDTAVYYCARGR PKVVIPAPLAHWGQGT LVT VSS
CH	SEQ ID NO:90	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKHTCPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRT P EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPV LDS DGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNV FSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
E26.35-SS-X3 JM DVD-Ig輕鏈可變	SEQ ID NO:91	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASGNIHNYLTWYQQTP GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFS GSGSGTDYTF TISSLPQ

蛋白質	序列識別符	序列
蛋白質區		12345678901234567890
		EDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLQITRTVAAPDIQMTQS PSSVSASVGDRVTITCRASQ GISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYEASNLETGVPSRFGSGGS GSDFTLTISLQPEDFATYY CQQTSSFLLSFGGGTKVEIK R
E26.35 VL	SEQ ID NO:92	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASGNIHNYLTWYQQTP GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFGSGSGTDYFTTISLQPEDFATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLQITR
連接子	SEQ ID NO:93	TVAAP
X3 JM VL	SEQ ID NO:94	DIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASNLETGVPS RFGSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQQTSSFLLSFGG GTKVEIKR
CL	SEQ ID NO:95	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
E26.13 JM-SS-X3 DVD-Ig重鏈可變	SEQ ID NO:96	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFIFSRYSWVRQA PGKGLEWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRFTISRDNKNTLF LQMDSLRLPEDTGVYFCARGG VTSGYFDVWGQGTSTTVSSA STKGPQVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCTASGFTFSMFGVH WVRQAPGKGLEWVAASVYDG SNKYAESVKGRFTISRDN KNILFLQMDSLRLLEDTA VYFCARGRPRKVVIPAPLAHWGQG TLVTFSS
E26.13 JM VH	SEQ ID NO:97	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFIFSRYSWVRQA PGKGLEWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRFTISRDNKNTLF LQMDSLRLPEDTGVYFCARGG VTSGYFDVWGQGTSTTVSS
連接子	SEQ ID NO:98	ASTKGP
X3 VH	SEQ ID NO:99	QVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCTASGFTFSMFGVHWVRQA PGKGLEWVAASVYDGSNKYY

蛋白質	序列識別符	序列
蛋白質區		12345678901234567890
		AESVKGRFTISRDN SKNILF LQMDSLRLED TAVYYCARGR PKVVIPAPLAHWGQGT LVT SS
CH	SEQ ID NO:100	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMIS RTP EVTCCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPV LDS DGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNV FSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
E26.13 JM-SS-X3 DVD-Ig輕鏈可變	SEQ ID NO:101	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASGNIHNYLTWYQQTP GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYFTFTIS SLQP EDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLEIKRTVAAPDIQMTQS PSSVSASVGDRVTITCRASQ GISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYEASNLETGVPSRFSGSGS GSDFTLTIS SLQPEDFATYY CQQTSSFLLSFGGGTKVEHK R
E26.13 JM VL	SEQ ID NO:102	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASGNIHNYLTWYQQTP GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYFTFTIS SLQP EDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLEIKR
連接子	SEQ ID NO:103	TVAAP
X3 VL	SEQ ID NO:104	DIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQGISSWLAWYQQK GKAPKLLIYEASNLETGVPS RFSGSGSGSDFTLTIS SLQP EDFATYYCQQTSSFLLSFGG GTKVEHKR
CL	SEQ ID NO:105	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSLTLSKADYEK

蛋白質	序列識別符	序列
蛋白質區		12345678901234567890
		HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
E26.35-SS-X3 DVD-Ig重鏈可變	SEQ ID NO:106	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFIFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRFTISRDN SKNTLF LQMDSLRAEDTAVYYCARGG VYKGYFDVWGQGPVTVSSA STKGPQVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCTASGFTFSMFGVH WVRQAPGKGLEWVA AVSYDG SNKYAESVKGRFTISRDN S KNILFLQMDSLRL EDTAVYY CARGRPKVVIPAPLAHWGQG TLVTFSS
E26.35 VH	SEQ ID NO:107	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFIFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRFTISRDN SKNTLF LQMDSLRAEDTAVYYCARGG VYKGYFDVWGQGPVTVSS
連接子	SEQ ID NO:108	ASTKGP
X3 VH	SEQ ID NO:109	QVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCTASGFTFSMFGVHWVRQA PGKGLEWVA AVSYDGSNKYY AESVKGRFTISRDN SKNILF LQMDSLRL EDTAVYYCARGR PKVVIPAPLAHWGQGT LVTF SS
CH	SEQ ID NO:110	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVN HKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMIS RTP EVT CVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPV LDS DGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
E26.35-SS-X3 DVD-Ig輕鏈可變	SEQ ID NO:111	DIQMTQSPSSLSASVGDRV T ITCRASGNIHNYLTWYQQTP GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYTF TISSLPQ



蛋白質 蛋白質區	序列識別符	序列 12345678901234567890
		EDIATYYCQHFWSSIPYTFGQ GTKLQITRTVAAPDIQMTQS PSSVSASVGDRVTITCRASQ GISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYEASNLETGVPSRFSGSGS GSDFTLTISLQPEDFATYY CQQTSSFLLSFGGGTKVEHK R
E26.35 VL	SEQ ID NO:112	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASGNIHNYLTWYQQTP GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYFTTISLQ EDIATYYCQHFWSSIPYTFGQ GTKLQITR
連接子	SEQ ID NO:113	TVAAP
X3 VL	SEQ ID NO:114	DIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQGISSWLAWYQQK GKAPKLLIYEASNLETGVPS RFSGSGSGSDFTLTISLQ EDFATYYCQQTSSFLLSFGG GTKVEHKR
CL	SEQ ID NO:115	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSPVTKS FNRGEC
E26.13-SS-X3 JM DVD-Ig重鏈可變	SEQ ID NO:116	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFIFSRDMSWVRQA PGKGLEWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRFTISRDNKNTLF LQMDSL RPEDTGVYFCARGG VTKG YFDVWGQGPVTVSSA STKGPQVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCTASGFTFSMFGVH WVRQAPGKGLEWVA AVSYDG SNKYAESVKGRFTISRDN KNILFLQMDSLRL EDTAVYY CARGRPKVVIPAPLAHWGQG TLVTVSS
E26.13 VH	SEQ ID NO:117	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFIFSRDMSWVRQA PGKGLEWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRFTISRDNKNTLF LQMDSL RPEDTGVYFCARGG VTKG YFDVWGQGPVTVSS
連接子	SEQ ID NO:118	ASTKGP
X3 JM VH	SEQ ID NO:119	QVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCTASGFTFSMFGVHWVRQA PGKGLEWVA AVSYDGSNKYY

蛋白質	序列識別符	序列
蛋白質區		12345678901234567890
		AESVKGRFTISRDN SKN ILF LQMDSLRL EDTAVYYCARGR PKVVI PAPLAHWGQGT LVTV SS
CH	SEQ ID NO:120	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTCLV KGFYPSDI AVEWESNGQPENNY KTTTPV LDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNV FSCSV MHEALHN HYTQKSLSLSPGK
E26.13-SS-X3 JM 抗IL-1α/β DVD-Ig 輕鏈可變	SEQ ID NO:121	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASGNIHNYLTWYQQTP GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYTF TISSLQ PEDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLQITRTVAAPDIQMTQS PSSVSASVGDRV TITCRASQ GISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYEASNLETGVPSRFSGSGS GSDFTLTISSLQPEDFATYY CQQTSSFLLSFGG GTKVEIK R
E26.13 VL	SEQ ID NO:122	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASGNIHNYLTWYQQTP GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYTF TISSLQ PEDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLQITR
連接子	SEQ ID NO:123	TVAAP
X3 JM VL	SEQ ID NO:124	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQGISSWLAWYQQK PGKAPKLLIYEASNLETGVPS RFSGSGSGSDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQTSSFLLSFGG GTKVEIKR
CL	SEQ ID NO:125	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK

蛋白質	序列識別符	序列
蛋白質區		12345678901234567890
		HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
E26.13 JM-LL-X3 DVD-Ig重鏈可變	SEQ ID NO:126	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFIFSRIDMSWVRQA PGKGLEWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRFTISRDN SKNTLF LQMDSLRPEDTGVYFCARGG VTKG YFDVWGQGT TVTVSSA STKGPSVFPLAPQVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCTASGFT FSMFGVHWVRQAPGKGLEWV AAVS YDGSNKYYAESVKGRF TISRDN SKNILFLQMDSLRL EDTAVYYCARGRPKVVIPAP LAHWGQGT LVTFSS
E26.13 JM VH	SEQ ID NO:127	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFIFSRIDMSWVRQA PGKGLEWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRFTISRDN SKNTLF LQMDSLRPEDTGVYFCARGG VTKG YFDVWGQGT TVTVSS
連接子	SEQ ID NO:128	ASTKGPSVFPLAP
X3 VH	SEQ ID NO:129	QVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCTASGFTFSMFGVHWVRQA PGKGLEWVA AVSYDGSNKYY AESVKGRFTISRDN SKNILF LQMDSLRLEDTAVYYCARGR PKVVI PAPA LAHWGQGT LVTF SS
CH	SEQ ID NO:130	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPV LDS DGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNV FSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
E26.13 JM-LL-X3 DVD-Ig輕鏈可變	SEQ ID NO:131	DIQMTQSPSSLSASVGDRV ITCRASGNIHNYLTWYQQTP GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFGSGSGTDYTF TISSLPQ

蛋白質	序列識別符	序列
蛋白質區		12345678901234567890
		EDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLEIKRTVAAPSVFIFPP DIQMTQSPSSVSASVGDRV ITCRASQGISSWLAWYQQKP GKAPKLLIYEASNLETGVPS RFSGSGSGSDFTLTISLQ EDFATYYCQQTSSFLLSFGG GTKVEHKR
E26.13 JM VL	SEQ ID NO:132	DIQMTQSPSSLSASVGDRV ITCRASGNIHNYLTWYQQTP GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYFTTISLQ EDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLEIKR
連接子	SEQ ID NO:133	TVAAPSVFIFPP
X3 VL	SEQ ID NO:134	DIQMTQSPSSVSASVGDRV ITCRASQGISSWLAWYQQKP GKAPKLLIYEASNLETGVPS RFSGSGSGSDFTLTISLQ EDFATYYCQQTSSFLLSFGG GTKVEHKR
CL	SEQ ID NO:135	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC

連接子序列係以帶下劃線之殘基指示。

B. 治療骨性關節炎之方法

根據本發明之方法，組合物可使用有效治療骨性關節炎及/或與骨性關節炎相關的疼痛之任何量及任何投與途徑投與。因此，如本文所用，表達「有效治療骨性關節炎之量」或「有效治療與骨性關節炎相關的疼痛之量」係指充足量之組合物以有益地防止或改善骨性關節炎之症狀及/或與骨性關節炎相關的疼痛。準確劑量係由個別醫師考慮所治療之患者加以選擇。調節劑量及投與以提供充足量之活性劑或維持所要效果。可考慮之其他因素包括疾病病況之嚴重程度，例如，骨性關節炎之中或晚期階段；患者之年齡、體重及性別；投與之次數及頻率；投與之途徑；藥物組合；反應靈敏度；經治療的身體區域之面積及體積；及對治療之耐受性/反應。

較長起作用之醫藥組合物可每小時、每小時兩次、每3至四個小時、每天、每天兩次、每3至4天、每週或每幾週一次或每幾個月一次投與，取決於該特定組合物之半衰期及清除速率。為了投與便利性及劑量均一性，較佳以劑量單位形式調配本發明之活性劑。如本文所用，表達「劑量單位形式」係指適於所治療的患者之活性劑之物理離散單位。然而，應理解，本發明之組合物之每天總用量將由主治醫師在合理醫學判斷範疇內決定。對於任何活性劑，可首先在細胞培養物分析或在動物模型中估計治療有效劑量，該等動物模型如本文所提供，通常為小鼠，但亦可能來自大鼠、兔、狗或豬。本文所提供之動物細胞模型亦用於獲得所要濃度及總給藥範圍及投與途徑。該等資訊可隨後用於確定適用於投與人類之劑量及途徑。在一些情況下，用於人類之臨床資料係用於確定有效劑量，然而應理解，基於所治療的患者或個體之特定條件，劑量可為較低或較高的。

在各種實施例中，結合蛋白係使用約0.0001 mg/kg體重至約25 mg/kg體重之劑量濃度投與患者。舉例而言，計算每次投與或持續投與一段時間，例如一天、一週及一個月之劑量濃度。在各種實施例中，結合蛋白係以至少下列劑量投與：約0.0001 mg/kg至約0.0005 mg/kg；約0.0005 mg/kg至約0.001 mg/kg；約0.001 mg/kg至約0.005 mg/kg；約0.005至約0.01 mg/kg；約0.01 mg/kg至約0.05 mg/kg；約0.05 mg/kg至0.1 mg/kg；約0.1 mg/kg至約0.5 mg/kg；約0.05 mg/kg至約1 mg/kg；約1 mg/kg至約2 mg/kg；約2 mg/kg至約3 mg/kg；約3 mg/kg至約4 mg/kg；約4 mg/kg至約5 mg/kg；約5 mg/kg至約6 mg/kg；約6 mg/kg至約7 mg/kg；約7 mg/kg至約8 mg/kg；約8 mg/kg至約9 mg/kg；約9 mg/kg至約10 mg/kg；約10 mg/kg至約11 mg/kg；約11 mg/kg至約12 mg/kg；約12 mg/kg至約13 mg/kg；約13 mg/kg至約14 mg/kg；約14 mg/kg至約15 mg/kg；約15 mg/kg至約16 mg/kg；約16 mg/kg至約17 mg/kg；約17 mg/kg至約18 mg/kg；約18 mg/kg至19 mg/kg；約19 mg/kg至約20 mg/kg；約20

mg/kg至約21 mg/kg；約21 mg/kg至約22 mg/kg；約22 mg/kg至約23 mg/kg；約23 mg/kg至約24 mg/kg；及約24 mg/kg至約25 mg/kg。在不受任何特定理論或作用機制限制的情況下，在此設想，由於在治療此等病況及各個體中必須考慮多種因素，因此個體之骨性關節炎及/或與骨性關節炎相關的疼痛可使用不同劑量之結合蛋白(例如，結合至IL-1 α 及IL-1 β 之ABT-981)調節。

C. 產生DVD-Ig結合蛋白

本發明之DVD-Ig結合蛋白可藉由此項技術中已知的許多技術中之任一者產生，例如由宿主細胞表現，其中藉由標準技術將編碼DVD-Ig重鏈及DVD-Ig輕鏈之一或多個表現載體轉染至宿主細胞中。術語「轉染」之各種形式意欲涵蓋常用於將外源DNA引入原核生物或真核生物宿主細胞中之廣泛多種技術，例如電穿孔、磷酸鈣沈澱、DEAE-葡聚糖轉染及其類似者。儘管有可能在原核或真核宿主細胞中表現本發明之DVD-Ig蛋白質，但由於真核細胞(且尤其是哺乳動物細胞)比原核細胞更容易組裝且分泌經適當摺疊且具免疫活性之DVD-Ig蛋白質，故於該等真核細胞(例如哺乳動物宿主細胞)中表現DVD-Ig蛋白質。

用於表現本發明之重組抗體之例示性哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢(Chinese Hamster Ovary) (CHO細胞) (包括在Urlaub and Chasin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77: 4216-4220 (1980)中描述之dhfr-CHO細胞，其與例如在Kaufman及Sharp, *J. Mol. Biol.*, 159: 601-621 (1982)中描述之DHFR可選標記一起使用)、NS0骨髓瘤細胞、COS細胞、SP2及PER.C6細胞。當將編碼DVD-Ig蛋白質之重組表現載體引入哺乳動物宿主細胞中時，DVD-Ig蛋白質係藉由培養宿主細胞持續足以允許DVD-Ig蛋白質在宿主細胞中表現或將DVD蛋白分泌至生長宿主細胞之培養基中之時間段來產生。DVD-Ig蛋白質可使用標準蛋白質純化方法自培養基中回收。

在用於本發明之DVD-Ig蛋白質之重組表現的例示性系統中，將編碼DVD-Ig重鏈及DVD-Ig輕鏈兩者之重組表現載體藉由磷酸鈣介導之轉染引入dhfr-CHO細胞中。在重組表現載體內，將DVD-Ig重鏈及輕鏈基因各自可操作地連接至CMV強化子/AdMLP啟動子調節元件以驅動基因之高程度轉錄。重組表現載體亦攜帶DHFR基因，其允許使用甲胺喋呤選擇/擴增來選擇已經載體轉染之CHO細胞。培養所選轉化體宿主細胞以允許表現DVD-Ig重鏈及輕鏈，且自培養基回收完整DVD-Ig蛋白質。使用標準分子生物學技術以製備重組表現載體、轉染宿主細胞、選擇轉化體、培養宿主細胞及自培養基回收DVD-Ig蛋白質。另外，本發明提供一種藉由在合適的培養基中培養本發明之宿主細胞直至合成本發明之DVD-Ig蛋白質來合成本發明之DVD-Ig蛋白質的方法。該方法可進一步包含自培養基分離DVD-Ig蛋白質。

DVD-Ig之重要特徵為其可以與習知抗體類似的方式產生及純化。DVD-Ig之產生導致產生具有所要雙重特定活性之均質、單一主要產物而不產生恆定區之任何序列修飾或任何種類之化學修飾。其他先前所描述之產生「雙特異性」、「多特異性」及「多特異性多價」全長結合蛋白之方法不產生單一初級產物，而替代地導致經組裝之非活性、單特異性、多特異性、多價全長結合蛋白與具有不同結合位點之組合的多價全長結合蛋白之混合物的細胞內或分泌產生。作為一實例，基於由Miller及Presta (PCT公開案第WO 2001/077342號)描述之設計，存在重鏈及輕鏈之16種可能組合。因此，與其他15種可能組合相比，僅6.25%之蛋白質可能呈所要活性形式而非呈單一主要產物或單一初級產物形式。使用通常用於大規模製造之標準層析技術將所要、完全活性形式之蛋白質與非活性及部分活性形式之蛋白質分離尚有待說明。

D. 醫藥組合物

本發明亦提供包含本發明之抗體(包括本文所描述之DVD-Ig)或其抗

原結合部分及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。包含本發明抗體之醫藥組合物係用於(但不限於)診斷、偵測或監視病症；用於預防、治療、控制或改善病症或其一或多種症狀；及/或用於研究。在一特定實施例中，組合物包含一或多種本發明之抗體或結合蛋白。在另一實施例中，醫藥組合物包含一或多種本發明抗體及一或多種除本發明抗體之外用於治療IL-1(亦即IL-1 α 及IL-1 β)活性為有害之病症的預防劑或治療劑，該等病症例如骨性關節炎，諸如手骨性關節炎及膝骨性關節炎。在一實施例中，已知預防劑或治療劑適用於或已用於或當前用於預防、治療、控制或改善病症或其一或多種症狀。根據此等實施例，組合物可進一步包含載劑、稀釋劑或賦形劑。

本發明之抗體及抗體部分可併入適用於投與個體之醫藥組合物中。通常，醫藥組合物包含本發明之抗體或抗體部分及醫藥學上可接受之載劑。如本文所用，「醫藥學上可接受之載劑」包括任何及所有生理學上可相容之溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑及其類似者。醫藥學上可接受之載劑之實例包括水、鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、右旋糖、甘油、乙醇及其類似者中之一或多者以及其組合。在許多情況下，組合物中將較佳包括等張劑，例如糖、多元醇(諸如甘露糖醇、山梨糖醇)或氯化鈉。醫藥學上可接受之載劑可進一步包含極少量之輔助物質，諸如濕潤劑或乳化劑、防腐劑或緩衝劑，其可增加抗體或抗體部分之存放期或有效性。

在某些實施例中，結合蛋白或抗體係在可行且穩定的醫藥組合物中調配以用於投與個體。參見例如，調配物係製備為凍乾或含水調配物。參見例如，於2014年5月8日公佈的國際申請案第WO2014071212號；及於2013年6月27日公佈的WO/2013/096835；該等申請案中之每一者在此以全文引用的方式併入本文中。在各種實施例中，調配物不具有不合需要的物理或化學不穩定性。與化學不穩定性相關的問題之實例包括脫醯胺作

用、外消旋化、水解、氧化、 β 消除及二硫化物交換。在各種實施例中，調配物包含具有生理學上可接受的莫耳濃度及pH之緩衝劑。

已知各種遞送系統且其可用於投與一或多種本發明抗體或一或多種本發明抗體與適用於預防、控制、治療或改善病症或其一或多種症狀之預防劑或治療劑之組合，例如，將能夠表現抗體或抗體片段之重組細胞囊封於脂質體、微米粒子、微膠囊中；受體介導內飲作用(參見例如，Wu及Wu, *J. Biol. Chem.*, 262: 4429-4432 (1987))；將核酸構築為反轉錄病毒或其他載體之一部分。投與本發明之預防劑或治療劑之方法包括(但不限於)非經腸投與(例如皮內、肌肉內、腹膜內、靜脈內及皮下)、硬膜外投與、瘤內投與及黏膜投與(例如鼻內及經口途徑)。另外，可使用經肺投與，例如藉由使用吸入器或噴霧器及具有氣溶膠化劑之調配物。參見例如，美國專利第6,019,968號；第5,985,320號；第5,985,309號；第5,934,272號；第5,874,064號；第5,855,913號及第5,290,540號；及PCT公開案第WO 92/19244號、第WO 97/32572號、第WO 97/44013號、第WO 98/31346號及第WO 99/66903號，以上中之每一者以全文引用的方式併入本文中。在一個實施例中，使用Alkermes AIR®肺部藥物遞送技術(Alkermes, Inc., Cambridge, Massachusetts)來投與本發明抗體或抗體部分、組合療法或本發明組合物。在一特定實施例中，本發明之預防劑或治療劑係肌肉內、靜脈內、瘤內、經口、鼻內、經肺或皮下投與。預防劑或治療劑可藉由任何便利途徑投與，例如藉由輸注或快速注射，藉由經上皮或黏膜皮膚襯層(例如口腔黏膜、直腸及腸黏膜等)吸收，且可與其他生物活性劑一起投與。可全身性或局部投與。

在一實施例中，抗體偶合之碳奈米管(CNT)在活體外與腫瘤細胞特異性結合，隨後其用近紅外(NIR)光高度特異性切除可用於靶向腫瘤細胞。舉例而言，生物素標記極性脂質可用於製備穩定、生物相容、非細胞毒性CNT分散液，其隨後經連接至針對一或多種腫瘤抗原(例如CD22)之一或

兩種不同的中和抗生素蛋白衍生DVD-Ig (Chakravarty等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105: 8697-8702 (2008))。

在一特定實施例中，可能需要將本發明之預防劑或治療劑局部投與至需要治療之區域；此可藉由例如(但不限於)局部輸注、注射或藉助於植入物來達成，該植入物為多孔或無孔材料，包括膜及基質，諸如賽萊膜(sialastic membrane)、聚合物、纖維基質(例如Tissuel®)或膠原蛋白基質。在一個實施例中，向個體之受影響區域局部投與有效量之一或多種本發明之抗體拮抗劑以預防、治療、控制及/或改善病症或其症狀。在另一實施例中，將有效量之一或多種本發明抗體與有效量之除本發明抗體以外的一或多種療法(例如一或多種預防劑或治療劑)局部投與至個體之受影響區域以預防、治療、控制及/或改善病症或其一或多種症狀。

在另一實施例中，預防劑或治療劑可以控制釋放或持續釋放系統遞送。在一個實施例中，可使用泵以達成控制或持續釋放(參見Langer, 同上文；Sefton, M.V., *CRC Crit. Rev. Biomed. Eng.*, 14: 201-240 (1987)；Buchwald等人, *Surgery*, 88: 507-516 (1980)；Saudek等人, *N.Engl.J.Med.*, 321: 574-579 (1989))。在另一實施例中，可使用聚合材料以達成本發明之療法之控制或持續釋放(參見例如，Goodson, J.M., 第6章，於**Medical Applications of Controlled Release**, 第II卷, **Applications and Evaluation**, (Langer及Wise編) (CRC Press, Inc., Boca Raton, 1984) 第115-138頁；Langer及Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. Phys.*, C23(1): 61-126 (1983)中；亦參見Levy等人, *Science*, 228:190-192 (1985)；During等人, *Ann. Neurol.*, 25:351-356 (1989)；Howard等人, *J. Neurosurg.*, 71:105-112 (1989))；美國專利第5,679,377號；美國專利第5,916,597號；美國專利第5,912,015號；美國專利第5,989,463號；美國專利第5,128,326號；PCT公開案第WO 99/15154號；及PCT公開案第WO 99/20253號。用於持續釋放調配物之聚合物之實

例包括(但不限於)聚(甲基丙烯酸2-羥基乙酯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸)、聚(乙烯-共-乙酸乙烯酯)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙交酯(PLG)、聚酸酐、聚(N-乙基吡咯啉酮)、聚(乙烯醇)、聚丙烯醯胺、聚(乙二醇)、聚乳酸交酯(PLA)、聚(丙交酯-共-乙交酯) (PLGA)及聚原酸酯。在一例示性實施例中，用於持續釋放調配物之聚合物呈惰性、不含可浸出雜質、儲存穩定、無菌且生物可降解。在又一實施例中，控制釋放或持續釋放系統可鄰近預防或治療標靶置放，從而僅需要全身性劑量之一部分(參見例如，Goodson, 於**Medical Applications of Controlled Release**，同上文，第2卷，第115-138頁(1984)中)。

控制釋放系統論述於Langer之綜述(1990, *Science* 249:1527-1533)中。可使用熟習此項技術者已知的任何技術來產生包含一或多種本發明之治療劑之持續釋放調配物。參見例如，美國專利第4,526,938號、PCT公開案第WO 91/05548號、PCT公開案第WO 96/20698號；Ning等人，「Intratumoral radioimmunotherapy of a human colon cancer xenograft using a sustained-release gel,」 *Radiotherapy Oncol.*, 39: 179-189 (1996)；Song等人，「Antibody Mediated Lung Targeting of Long-Circulating Emulsions,」 *PDA J.Pharm.Sci.Technol.*, 50: 372-377 (1996)；Cleek等人，「Biodegradable Polymeric Carriers for a bFGF Antibody for Cardiovascular Application,」 *Proceed. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 24: 853-854 (1997)；及Lam等人，「Microencapsulation of Recombinant Humanized Monoclonal Antibody for Local Delivery,」 *Proceed. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater.*, 24: 759-760 (1997)，以上中之每一者以全文引用的方式併入本文中。

在本發明組合物為編碼預防劑或治療劑之核酸的特定實施例中，可藉由將核酸構築為適當核酸表現載體之部分，且例如藉由使用反轉錄病毒載體(參見美國專利第4,980,286號)或藉由直接注射或藉由使用微粒轟擊

(例如基因槍；Biolistic®, Dupont)或以脂質或細胞表面受體或轉染劑包覆或藉由將其與已知進入細胞核之同源盒樣肽連接投與(參見例如，Joliot等人，1991, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:1864-1868(1991))將其投與以使其變為細胞內的，來活體內投與核酸以促進由其編碼之預防劑或治療劑的表現。或者，可細胞內引入核酸且將其併入宿主細胞DNA中以藉由同源重組表現。

本發明之醫藥組合物經調配成與其預計投與途徑相容。投與途徑之實例包括(但不限於)非經腸，例如關節內、靜脈內、皮內、皮下、經口、鼻內(例如，吸入)、經皮(例如，局部)、經黏膜及經直腸投與。在一特定實施例中，組合物係根據常規程序調配為適合於靜脈內、皮下、肌肉內、經口、鼻內或局部向人類投與之醫藥組合物。通常，用於靜脈內投與之組合物為於無菌等張水性緩衝劑中之溶液。必要時，組合物亦可包括助溶劑及局部麻醉劑(諸如利多卡因(lignocaine))以減輕注射部位處之疼痛。

若本發明之組合物將局部投與，則該等組合物可以軟膏、乳膏、經皮貼片、潤膚液、凝膠、洗髮劑、噴霧、氣霧劑、溶液、乳液的形式或其他熟習此項技術者熟知的形式調配。參見例如，Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 第19版, Mack Pub. Co., Easton, Pennsylvania (1995); 及 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第22版, Pharmaceutical Press, London, UK (2005)。對於不可噴霧之局部劑型，通常採用包含與局部施用相容之載劑或一或多種賦形劑且動態黏度較佳大於水之黏性至半固體或固體形式。適合的調配物包括(但不限於)溶液、懸浮液、乳液、乳膏、軟膏、散劑、擦劑、油膏及其類似者，必要時將其滅菌或與助劑(例如防腐劑、穩定劑、濕潤劑、緩衝劑或鹽)混合用於影響諸如滲透壓之各種特性。其他適合的局部劑型包括可噴霧氣霧劑製劑，其中較佳與固體或液體惰性載劑組合之活性成份與加壓揮發性物質(例如氣態

推進劑，諸如FREON®)混合封裝或封裝於擠壓瓶中。必要時，亦可向醫藥組合物及劑型中添加增濕劑或保濕劑。該等其他成份之實例為此項技術中所熟知。

若本發明之方法包含鼻內投與組合物，則該組合物可調配成氣霧劑形式、噴霧劑、薄霧或滴液形式。特定言之，根據本發明使用之預防劑或治療劑宜藉助於使用適合的推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合的氣體)而以來自加壓包裝或噴霧器之氣霧劑噴霧呈現形式遞送。在加壓氣霧劑之情況下，劑量單位可藉由提供閥門以遞送計量之量來確定。用於吸入器或吹入器的膠囊及藥包(由例如明膠構成)可調配合有化合物與諸如乳糖或澱粉之適合的粉末基劑之粉末混合物。

若本發明之方法包含經口投與，則組合物可調配為經口之錠劑、膠囊、扁囊劑、膠囊錠、溶液、懸浮液及其類似者之形式。錠劑或膠囊可藉由習知方式用醫藥學上可接受之賦形劑製備，該等賦形劑諸如黏合劑(例如，預膠凝化玉米澱粉、聚乙烯吡咯啶酮或羥丙基甲基纖維素)；填充劑(例如，乳糖、微晶纖維素或磷酸氫鈣)；潤滑劑(例如，硬脂酸鎂、滑石或矽石)；崩解劑(例如，馬鈴薯澱粉或乙醇酸澱粉鈉)或濕潤劑(例如，十二烷基硫酸鈉)。可藉由此項技術中熟知的方法包覆該等錠劑。用於經口投與之液體製劑可呈(但不限於)溶液、糖漿或懸浮液形式，或其可呈現為在使用之前用水或其他適合的媒劑復原之乾燥產品。該等液體製劑可藉由習知方式用醫藥學上可接受之添加劑製備，該等添加劑諸如懸浮劑(例如，山梨糖醇糖漿、纖維素衍生物或氫化可食用脂肪)；乳化劑(例如，卵磷脂或阿拉伯膠)；非水性媒劑(例如，杏仁油、油酯、乙醇或分餾植物油)；及防腐劑(例如，對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸)。該等製劑亦可酌情含有緩衝鹽、調味劑、著色劑及甜味劑。用於經口投與之製劑可經適當調配以緩慢釋放、控制釋放或持續釋放一或多種預

防劑或治療劑。

本發明之方法可包含例如藉由使用吸入器或噴霧器經肺投與與氣霧劑一起調配之組合物。參見例如，美國專利第6,019,968號；第5,985,320號；第5,985,309號；第5,934,272號；第5,874,064號；第5,855,913號及第5,290,540號；及PCT公開案第WO 92/19244號、第WO 97/32572號、第WO 97/44013號、第WO 98/31346號及第WO 99/66903號，以上中之每一者以全文引用的方式併入本文中。在一特定實施例中，使用Alkermes AIR®肺部藥物遞送技術(Alkermes, Inc., Cambridge, Massachusetts)來投與本發明抗體、本發明之組合療法及/或組合物。

本發明之方法可包含藉由注射(例如藉由快速注射或連續輸注)投與經調配用於非經腸投與之組合物。或者，包括結合蛋白之組合物經調配用於局部投與。用於注射之調配物可以添加有防腐劑之單位劑型(例如於安瓿中或於多劑量容器中)提供。組合物可採用諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液之形式且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑之調配劑。或者，活性成份可呈在使用之前用適合的媒劑(例如，無菌無熱原質水)復原之粉末形式。

在各種實施例中，投與涉及直接接觸關節炎區域或受疼痛影響區域，例如膝、腳、腳趾、腕部、手指、踝、肩或腰椎間盤。在各種實施例中，投與結合蛋白具有全身性作用。在各種實施例中，投與涉及使鄰接組織或區域與包含結合蛋白之組合物接觸且允許結合蛋白移動或擴散至個體或患者之關節炎區域或受疼痛影響區域。舉例而言，結合蛋白經投與至背部之硬膜外空間或與關節炎區域或受疼痛影響區域接觸的血管/動脈。

本發明之方法可另外包含投與調配為儲槽式製劑之組合物。該等長效調配物可藉由植入(例如，皮下或肌肉內)或藉由肌肉內注射來投與。因此，例如，組合物可用適合的聚合或疏水性物質(例如，如於可接受之油中的乳液)或離子交換樹脂或微溶衍生物(例如，微溶鹽)調配。

本發明之方法涵蓋投與經調配為中性或鹽形式之組合物。醫藥學上可接受之鹽包括與陰離子形成之鹽，諸如衍生自鹽酸、磷酸、乙酸、草酸、酒石酸等之鹽；及與陽離子形成之鹽，諸如衍生自氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨、氫氧化鈣、氫氧化鐵、異丙胺、三乙胺、2-乙基胺基乙醇、組胺酸、普魯卡因等之鹽。

通常，組合物之成份係單獨或以混合在一起之單位劑型(例如以乾燥凍乾粉末或無水濃縮物形式)於指示活性劑之量的密閉容器(諸如安瓿或藥囊)中提供。當投與模式為輸注時，組合物可以含有無菌醫藥級水或生理食鹽水之輸注瓶分配。當投與模式為注射時，可提供一安瓿注射用無菌水或生理食鹽水以使得可在投與之前混合成份。

特定言之，本發明亦提供本發明之一或多種預防劑或治療劑或者醫藥組合物係封裝於指示藥劑之量之密閉容器(諸如安瓿或藥囊)中。在一個實施例中，本發明之一或多種預防劑或治療劑或者醫藥組合物係以乾燥無菌凍乾粉末或無水濃縮物形式提供於密閉容器中且其可復原(例如用水或生理食鹽水)成適當濃度以向個體投與。較佳地，本發明之一或多種預防劑或治療劑或醫藥組合物係以至少5 mg、更佳至少10 mg、至少15 mg、至少25 mg、至少35 mg、至少45 mg、至少50 mg、至少75 mg、或至少100 mg之單位劑量以乾燥無菌凍乾粉末形式提供於密閉容器中。本發明之凍乾預防劑或治療劑或醫藥組合物應在2°C與8°C之間儲存在其初始容器中，且本發明之預防劑或治療劑或醫藥組合物應在復原後1週內、較佳5天內、72小時內、48小時內、24小時內、12小時內、6小時內、5小時內、3小時內或1小時內投與。在一替代性實施例中，本發明之一或多種預防劑或治療劑或者醫藥組合物係以液體形式提供於指示藥劑之量及濃度之密閉容器中。較佳地，液體形式之所投與組合物以至少0.25 mg/ml、更佳至少0.5 mg/ml、至少1 mg/ml、至少2.5 mg/ml、至少5 mg/ml、至少8 mg/ml、至少10 mg/ml、至少15 mg/kg、至少25 mg/ml、至少50

mg/ml、至少75 mg/ml或至少100 mg/ml提供於密閉容器中。液體形式應在2°C與8°C之間儲存於其初始容器中。

在各種實施例中，結合蛋白係以醫師基於所治療的個體之特定病況所鑑定出之劑量投與。舉例而言，待要治療的區域之大小、骨性關節炎之程度及疼痛之程度可影響投與至個體/患者的劑量。

在各種實施例中，結合蛋白係以約0.005(毫克/公斤)mg/kg至約0.01 mg/kg、約0.01 mg/kg至約0.05 mg/kg、約0.05 mg/kg至約0.1 mg/kg、約0.1 mg/kg至約1 mg/kg、約1 mg/kg至約2 mg/kg、約2 mg/kg至約3 mg/kg、約3 mg/kg至約4 mg/kg、約4 mg/kg至約5 mg/kg、約5 mg/kg至約6 mg/kg、約6 mg/kg至約7 mg/kg、約7 mg/kg至約8 mg/kg、約8 mg/kg至約9 mg/kg或約9 mg/kg至約10 mg/kg之結合蛋白之重量比個體之重量的劑量投與。

本發明之抗體及抗體部分可併入適用於非經腸投與之醫藥組合物中。抗體或抗體部分較佳將製備為含有0.1-250 mg/ml抗體之可注射溶液。該可注射溶液可由存於燧石或琥珀小瓶、安瓿或預填充注射器中之液體或凍乾劑型構成。緩衝液可為L-組胺酸(1-50 mM)，最佳5-10 mM，pH為5.0至7.0 (最佳pH為6.0)。其他適合的緩衝劑包括(但不限於)琥珀酸鈉、檸檬酸鈉、磷酸鈉或磷酸鉀。可使用濃度為0-300 mM(對於液體劑型，最佳為150 mM)之氯化鈉改質溶液之毒性。對於凍乾劑型，可包括低溫保護劑，主要為0-10%蔗糖(最佳為0.5%-1.0%)。其他適合的低溫保護劑包括海藻糖及乳糖。對於凍乾劑型，可包括膨化劑，主要為1-10%甘露糖醇(最佳為2-4%)。液體及凍乾劑型中均可使用穩定劑，主要為1-50 mM L-甲硫胺酸(最佳為5-10 mM)。其他適合的膨化劑包括甘胺酸、精胺酸，可包括如0-0.05%聚山梨醇酯80 (最佳為0.005-0.01%)。其他界面活性劑包括(但不限於)聚山梨醇酯20及BRIJ界面活性劑。製成用於非經腸投與之可注射溶液形式的包含本發明之抗體或抗體部分的醫藥組合物可進一步包

含適用作佐劑之藥劑，諸如用於增加治療性蛋白質(例如抗體)之吸收或分散的藥劑。尤其適用之佐劑為玻尿酸酶(諸如Hyalenex®重組人類玻尿酸酶)。在可注射溶液中添加玻尿酸酶改良非經腸投與、尤其是皮下投與後的人類生物可用性。其亦允許在較少疼痛及不適情況下的較大注射部位體積(亦即大於1 ml)，且使注射部位反應之發病率最小(參見PCT公開案第WO 2004/078140號及美國公開案第2006/104968號)。

本發明之組合物可呈多種形式。此等形式包括(例如)液體、半固體及固體劑型，諸如液體溶液(例如，可注射溶液及可輸注溶液)、分散液或懸浮液、錠劑、丸劑、散劑、脂質體及栓劑。較佳形式視預期投與模式及治療應用而定。典型的較佳組合物呈可注射或可輸注溶液之形式，諸如與用於使人類經其他抗體被動免疫之組合物類似的組合物。較佳投與模式為非經腸(例如，靜脈內、皮下、腹膜內、肌肉內)投與。在一例示性實施例中，抗體係藉由靜脈內輸注或注射投與。在另一較佳實施例中，抗體係藉由肌肉內或皮下注射投與。

治療組合物通常必須在製造及儲存條件下無菌且穩定。組合物可調配為溶液、微乳液、分散液、脂質體或適合於較高藥物濃度之其他有序結構。可藉由將存於適當溶劑中之所需量之活性化合物(亦即，抗體或抗體部分)與以上所列舉之成份中之一種或該等成份之組合合併，接著根據需要過濾滅菌，來製備無菌可注射溶液。通常，藉由將活性化合物併入無菌媒劑中來製備分散液，該無菌媒劑含有基礎分散介質及來自上文所列舉之成份之其他所需成份。在用於製備無菌可注射溶液之無菌凍乾粉末之情況下，較佳製備方法為真空乾燥及噴霧乾燥，其得到活性成份加上來自先前經無菌過濾之活性成份溶液之任何其他所要成份的粉末。可(例如)藉由使用諸如卵磷脂之包衣、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持溶液之適當流動性。可注射組合物可藉由在組合物中包括例如單硬脂酸鹽及明膠之延遲吸收劑來延長吸收。

本發明之結合蛋白可藉由此項技術中已知的多種方法投與，但對於許多治療應用，較佳投與途徑/模式為皮下注射、靜脈內注射或輸注。如熟習此項技術者應瞭解，投與途徑及/或投與模式將視所要結果而變化。在某些實施例中，活性化合物可用將保護化合物以免快速釋放之載劑製備，諸如控制釋放調配物，包括植入物、經皮貼片及微囊封遞送系統。可使用生物可降解、生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。製備該等調配物之許多方法均已取得專利權或通常為熟習此項技術者已知。參見例如 *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*，(J. R. Robinson編) (Marcel Dekker, Inc., New York, 1978)。

在某些實施例中，本發明之抗體或抗體部分可例如與惰性稀釋劑或可吸收之可食用載劑一起經口投與。該化合物(若需要時與其他成份)亦可密封於硬殼或軟殼明膠膠囊中、壓成錠劑或直接併入個體之飲食中。對於經口治療性投與，可將化合物與賦形劑合併且以可攝取錠劑、經頰錠劑、糖衣錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、糯米紙囊劑及其類似者之形式使用。為藉由除非經腸投與以外之形式投與本發明之化合物，可能有必要用防止其失活之物質包覆化合物或將化合物與防止其失活之物質共投與。

亦可在組合物中併入補體活性化合物。在某些實施例中，本發明之抗體或抗體部分係與適用於治療IL-1 α 及/或IL-1 β 活性有害的病症之一或多種其他治療劑共調配及/或與之共投與。舉例而言，本發明之抗人類IL-1 α /IL-1 β 抗體或抗體部分可與一或多種結合其他標靶之抗體(例如，結合其他細胞激素之抗體或結合細胞表面分子之抗體)共調配及/或共投與。此外，一或多種本發明之抗體可與兩種或兩種以上上述治療劑組合使用。該等組合療法可有利地利用較低劑量之所投與之治療劑，從而避免與各種單藥療法相關之可能的毒性或併發症。

應進一步理解，將包括在本發明內之組合為適用於其預定目的之彼

等組合。以下闡述之藥劑係出於說明性目的且不意欲為受限制的。作為本發明之一部分的組合可為本發明之抗體及至少一種選自以下清單之其他藥劑。若組合使得所形成之組合物可執行其預定功能，則該組合亦可包括一種以上其他藥劑，例如兩種或三種其他試劑。

較佳組合為非類固醇消炎藥(亦稱作NSAIDS)，其包括如布洛芬之藥物。其他較佳組合為皮質類固醇，包括潑尼龍(prednisolone)；類固醇使用之熟知的副作用可藉由在治療患者時與本發明之抗IL-1 α 及抗IL-1 β 抗體組合逐漸減小所需的類固醇劑量而得以降低或甚至消除。本發明之抗體或抗體部分可與之組合的用於類風濕性關節炎之治療劑之非限制性實例包括(但不限於)，以下各者：細胞激素抑制性消炎藥(CSAID)；針對其他人類細胞激素或生長因子之抗體或拮抗劑，該等其他人類細胞激素或生長因子為例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、IL-16、IL-18、IL-21、干擾素、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF。本發明之抗體或其抗原結合部分可與細胞表面分子(諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80(B7.1)、CD86(B7.2)、CD90、CTLA)或其配位體(包括CD154(gp39或CD40L))之抗體組合。

治療劑之較佳組合可在自體免疫及後續發炎級聯中之不同點處進行干擾；較佳實例包括TNF拮抗劑，如嵌合、人類化或人類TNF抗體，D2E7(PCT公開案第WO 97/29131號)、CA2(RemicadeTM)、CDP 571及可溶性p55或p75 TNF受體、其衍生物p75TNFR1gG(EnbrelTM)或p55TNFR1gG(來那西普(Lenercept))，以及TNF α 轉化酶(TACE)抑制劑；類似地，IL-1抑制劑(介白素-1轉化酶抑制劑IL-1RA等)出於相同原因可能有效。其他較佳組合包括介白素11。又一較佳組合為自體免疫反應之其他關鍵參與者，其可平行於、依賴於IL-1 β 功能或與IL-1 β 功能共同起作用。又一較佳組合包括非消耗性抗CD4抑制劑。又其他較佳組合包括共刺激路

徑CD80 (B7.1)或CD86 (B7.2)之拮抗劑，包括抗體、可溶性受體或拮抗配位體。

本發明之抗體或其抗原結合部分亦可與諸如以下之藥劑組合：甲胺喋呤、6-MP、硫唑嘌呤、柳氮磺胺吡啶、美沙拉嗪、奧沙拉嗪、氯奎寧/羥氯奎寧(hydroxychloroquine)、青黴胺、硫代蘋果酸金(肌肉內及經口)、硫唑嘌呤、秋水仙鹼、皮質類固醇(經口、吸入及局部注射)、 β -2腎上腺素受體促效劑(羥甲叔丁腎上腺素、間羥叔丁腎上腺素、沙美特羅(salmeterol))、黃嘌呤(茶鹼、胺茶鹼)、色甘酸鹽、奈多羅米(nedocromil)、酮替芬(ketotifen)、異丙托銨及氧托銨、環孢素、FK506、雷帕黴素、黴酚酸嗎啉乙酯、來氟米特、NSAID(例如布洛芬)、皮質類固醇(諸如潑尼龍)、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓藥劑、補充抑制劑、腎上腺素藥劑、干擾藉由諸如TNF- α 或IL-1促炎性細胞激素信號傳導之藥劑(例如，IRAK、NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制劑)、IL-1 β 轉化酶抑制劑、TNF- α 轉化酶(TACE)抑制劑、T細胞信號傳導抑制劑(諸如激酶抑制劑)、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、血管收縮素轉化酶抑制劑、可溶細胞激素受體及其衍生物(例如，可溶性p55或p75 TNF受體及衍生物p75TNFRIgG(EnbrelTM及p55TNFRIgG(來那西普))、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)、消炎細胞激素(例如，IL-4、IL-10、IL-11、IL-13及TGF β)、塞內昔布(celecoxib)、葉酸、硫酸羥氯奎寧、羅非昔布(rofecoxib)、依那西普、英利昔單抗(infliximab)、萘普生(naproxen)、伐地昔布(valdecoxib)、柳氮磺胺吡啶、甲基潑尼松龍、美洛昔康(meloxicam)、甲基潑尼松龍乙酸鹽、硫代蘋果酸金鈉、阿司匹林(aspirin)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、萘磺酸丙氧吩/apap、葉酸鹽、萘丁美酮(nabumetone)、雙氯芬酸、吡羅昔康(piroxicam)、依託度酸(etodolac)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、奧沙普嗪(oxaprozin)、羥考酮hcl、酒石酸氫可酮/apap、雙氯芬酸鈉/迷索

前列醇(misoprostol)、芬太尼(fentanyl)、阿那白滯素(anakinra)、人類重組、曲馬多(tramadol) HCL、雙水楊酸鹽、舒林酸(sulindac)、氰鈷胺素/fa/吡哆醇(pyridoxine)、乙醯胺苯酚、阿侖膦酸鈉(alendronate sodium)、潑尼龍、硫酸嗎啡鹼、利多卡因鹽酸鹽、吲哚美辛(indomethacin)、葡萄糖sulf/軟骨素、阿米替林(amitriptyline) hcl、磺胺嘧啶、羥考酮HCL/乙醯胺苯酚、奧洛他啉(olopatadine) hcl、迷索前列醇、蔡普生鈉、奧美拉唑(omeprazole)、環磷醯胺、利妥昔單抗(rituximab)、IL-1 TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18 BP、抗IL-18、抗IL15、BIRB-796、SCIO-469、VX-702、AMG-548、VX-740、羅氟司特(Roflumilast)、IC-485、CDC-801及美索普蘭(Mesopram)。

本發明之醫藥組合物可包括「治療有效量」或「預防有效量」之本發明抗體或抗體部分。「治療有效量」係指在必需劑量下及在必需時間內有效達成所需治療結果的量。抗體或抗體部分之治療有效量可由熟習此項技術者確定且可視諸如疾病病況、個體之年齡、性別及體重以及抗體或抗體部分在個體中引起所要反應之能力之因素而變化。治療有效量亦為抗體或抗體部分之治療有益作用超過任何毒性或有害作用的量。「預防有效量」係指在必需劑量下且在必需時間內有效達成所要預防結果之量。通常，由於預防劑量係在疾病之前或在疾病早期階段時用於個體，所以預防有效量將低於治療有效量。

可調節劑量方案以提供最佳所要反應(例如治療或預防反應)。舉例而言，可投與單一大丸劑；可隨時間投與若干分次劑量；或可按治療情況之緊急需要指示按比例減少或增加劑量。出於投與簡便性及劑量均一性考慮，將非經腸組合物調配成單位劑型尤其有利。如本文所用之單位劑型係指適宜以單劑量用於待治療之哺乳動物個體的物理離散單元；各單元含有與所需醫藥載劑締合之經計算將產生所需治療作用之預定量的活性化合物。本發明之單位劑型的規格係由以下因素決定且直接視以下因素而定：

(a)活性化合物之獨特特徵及欲達成之特定治療或預防作用；及(b)混配該活性化合物以治療個體之敏感性之技術內所固有之限制。

應注意，劑量值可能隨待減輕之病況之類型及嚴重程度而變化。應進一步瞭解，對於任何特定個體，特定劑量方案應根據個體需要及投與或監督組合物投與之人士的專業判斷隨時間加以調整，且本文中所闡述之劑量範圍僅為例示性的，而不意欲限制所主張之組合物之範疇或實踐。

熟習此項技術者將易於瞭解，本文所描述之本發明之方法的其他適合的修改及改編顯而易見且可在不脫離本發明之範疇或本文所揭示的實施例的情況下使用適合的等效物進行。

現已詳細描述了本發明，參考以下實例將更清楚理解本發明，該等實例僅出於說明之目的包括在內且不意欲限制本發明。

例證

實例1.抗IL-1 α / β 組合療法在人類1期研究中之功效

在56個健康個體之隨機、雙盲、單次遞增劑量(SAD)、安慰劑對照試驗中及在36個患有輕度至中度膝OA之患者之隨機、雙盲、多次遞增劑量(MAD)、安慰劑對照試驗(NCT01668511)中評估本文所描述之靶向IL-1 α 及IL-1 β 之DVD-Ig結合蛋白，ABT-981 (E26.13-SS-X3)。在SAD試驗中，各同屬性群以6:2之比率接受ABT-981 (0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg及10 mg/kg IV或0.3 mg/kg、1 mg/kg及3 mg/kg SC)或安慰劑之單次靜脈內(IV)或皮下(SC)給藥。在MAD試驗中，同屬性群1至3每2週(EOW)以7:2之比率接受ABT-981 (0.3 mg/kg、1 mg/kg或3 mg/kg)或安慰劑，總共4次SC注射，且同屬性群4每4週(E4W)以7:2之比率接受ABT-981 (3 mg/kg)或安慰劑，總共3次SC注射。在SAD試驗中至第85天，且對於MAD試驗中之前3個同屬性群至第113天，且對於第四個同屬性群至第127天評估安全性、耐受性、藥物動力學(PK)、抗藥物抗體(ADA)及生物標記。在MAD試驗中，自第1天至第57天在ABT-981治療組與安慰劑組

之間比較標靶吻合、發炎及關節退化之血清/尿液生物標記組。

在人類中之首個研究在下文實例中描述且為經設計以在56個健康個體中經由單次靜脈內(IV)輸注或皮下(SC)注射投與一系列劑量之ABT-981安慰劑之後評估安全性、耐受性、藥物動力學(PK)及抗藥物抗體(ADA)形成之1期、隨機、雙盲(DB)、劑量遞增、安慰劑對照研究。第二個試驗為用於評估在膝OA患者中多次SC注射ABT-981之安全性、耐受性、PK及藥效學(PD)之隨機、DB、多次遞增劑量(MAD)、安慰劑對照研究。患者接受安慰劑/ABT-981之每兩週(E2W)四次給藥或每四週三次給藥。PD效果係藉由在發炎、關節損壞及重塑區域中之生物標記之清單(例如，血清hsCRP、MMP9、VEGF、C1M、C2M、C3M、CRPM、VICM及嗜中性白血球)量測。

本文中之實例分析ABT-981在骨性關節炎患者中之藥物動力學(PK)、免疫原性及安全性。在隨機、雙盲、安慰劑對照、多次遞增劑量研究中評估患者以評估在患有膝OA之患者中之ABT-981之SC注射(9個個體/組；7個活性劑組及2個安慰劑組)。在持續6週每隔一週(EOW)投與0.3 mg/kg、1 mg/kg或3 mg/kg ABT-981，或持續8週每四週(E4W)投與3 mg/kg之後收集PK樣品。在整個研究中評估免疫原性、安全性及耐受性。

在此實例中，將ABT-981蛋白質投與個體，且資料指示蛋白質具有作為治療劑之有利特徵。舉例而言，臨床資料顯示ABT-981之T_{max}為在給藥之後的3至7天，且平均終半衰期為10至13天。在投與ABT-981之4次EOW給藥之後，在0.3-3.0 mg/kg下觀測到平均C_{max}及AUC_τ為2.59-22.6 µg/mL及30.7-248微克•天/毫升。曝露在0.3 mg/kg與3 mg/kg之間大致呈線性增加且累積大致為2倍。抗藥物抗體反應之量值為較低的且不影響ABT-981藥物動力學。資料以絕對嗜中性白血球計數顯示降低之劑量-反應關係。最常見的不良事件為注射部位紅斑以及頭痛。除接受ABT-981之個體之支氣管炎/病毒性症候群之一個嚴重不良事件外，所有不良事件之

嚴重程度為1級或2級。因此，資料指示ABT-981展現類似於習知抗體之特性且顯示線性藥物動力學。ABT-981 PK概況支持多個不同給藥方案，例如EOW或E4W給藥。PK、免疫原性及安全性概況支持在2期研究中進一步評估ABT-981作為OA疾病調節劑。

觀測到ABT-981 DVD-Ig在健康個體及膝OA患者中良好耐受。在任一1期試驗中未觀測到對於ABT-981 PK及安全性之明顯ADA影響。不良事件概況在接受ABT-981或安慰劑之個體之間未顯著不同。在接受ABT-981 DVD-Ig蛋白質之個體中觀測到絕對嗜中性白血球計數(ANC)減小的趨勢。ANC平均值展現劑量依賴性降低；因此，ANC具有作為PD生物標記之潛在效用。在MAD研究中觀測到兩個暫態2級嗜中性白血球減少症事件；兩者均自發消退。在ABT-981治療之後，若干發炎(圖1A及圖2A)及關節損壞/重塑(圖1B及圖2B)生物標記減少；某些此等標記展現劑量依賴性變化(例如，hsCRP、C3M、CRPM)。在以下實例中顯示對此等研究之進一步分析。

實例2.在健康個體中單次劑量投與之後，IL-1 α 及IL-1 β 雙重標靶生物藥物ABT-981在骨性關節炎之發展中之安全性、耐受性及藥物動力學；1期研究試驗1

在本文中之此實例中評估在健康個體中單次給藥之後，ABT-981之安全性、耐受性、藥物動力學(PK)及抗藥物抗體(ADA)。

設計在隨機、雙盲、安慰劑對照研究中之人類、1期研究以在單次靜脈內(IV)輸注(0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg或10 mg/kg)或單次皮下(SC)注射(0.3 mg/kg、1 mg/kg或3 mg/kg)之後評估ABT-981。五十六個男性及女性健康18至55歲志願者參與此研究。另外，個體必須具有基於病史、身體檢查、生命徵象、實驗室概況、胸部x射線及12導聯ECG之一般良好的健康狀況。此外，在篩檢時，個體之身體質量指數(BMI)為18 kg/m²至29.9 kg/m²(包括18 kg/m²及29.9 kg/m²)。

若個體先前已接受抗IL-1治療，則將其排除。此外，若個體曾藥物濫用、酒精或菸鹼篩檢呈陽性，則將其排除。再此外，若個體曾在投與研究藥物兩週之前使用任何非處方及/或處方藥物、維生素及/或草本補充劑，則將其排除。亦排除在研究期間於研究藥物之最後給藥之後大致三個月內考慮懷孕之女性個體或考慮生養小孩之男性個體。表4顯示研究中之個體之人口統計資料及部署資料之一部分。

表4.人口統計及個體部署

	ABT-981靜脈內給藥組					ABT-981皮下給藥組			
	安慰劑 N = 8	0.3 mg/kg N = 6	1 mg/kg N = 6	3 mg/kg N = 6	10 mg/kg N = 6	安慰劑 N = 6	0.3 mg/kg N = 6	1 mg/kg N = 6	3 mg/kg N = 6
年齡 (歲)	32.4 (20 - 47)	41.0 (30 - 50)	35.8 (27 - 52)	33.0 (19 - 43)	32.5 (24 - 47)	33.2 (21 - 54)	39.5 (29 - 54)	36.0 (18 - 54)	30.2 (21 - 42)
體重 (kg)	76.3 (56 - 104)	79.2 (63 - 104)	75.3 (57 - 98)	77.3 (57 - 90)	80.3 (72 - 88)	80.5 (65 - 91)	78.8 (57 - 96)	77.5 (59 - 92)	75.8 (67 - 92)
身高 (cm)	175.5 (161 - 189)	168.7 (161 - 185)	172.3 (156 - 182)	174.3 (160 - 187)	176.5 (170 - 185)	174.8 (162 - 183)	176.0 (167 - 183)	173.0 (161 - 192)	174.7 (169 - 181)

年齡、體重、身高以平均值(最小-最大)的形式呈現

在各劑量同屬性群中，六個個體接受活性ABT-981藥物且兩個個體接受安慰劑。在給藥之後持續84天收集安全性評估及PK/ADA樣品。

1期涉及由兩個部分組成之隨機、單次劑量、單個中心研究。在研究之部分1中，ABT-981或匹配安慰劑係經由單次IV輸注給予至4個劑量組(組1至組4)中之32個個體，其中每組中有八個個體。在每組內，六個個體接受ABT-981且兩個個體接受匹配安慰劑。對於組1、組2、組3及組4，ABT-981劑量分別為0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg及10 mg/kg IV。

在研究之部分2中(在實例13中描述)，ABT-981或匹配安慰劑係使用單次SC注射投與至3個組(組5至組7)中之24個個體，其中每組中有8個個體。在每組內，6個個體接受ABT-981且2個個體接受匹配安慰劑。對於組5、組6及組7，ABT-981劑量分別為0.3 mg/kg、1 mg/kg及3 mg/kg SC。

限制個體直至研究第8天。個體於研究第11、15、22、29、36、

43、57、71及85天返回以進行安全性及藥物動力學評估。進行密集的藥物動力學監視、ADA監視及安全性監視。

藥物動力學及ADA監視涉及兩個部分。部分1涉及在研究第1天(0-小時)及在輸注開始之後2、4、6、10、14小時以及在研究第2、3、4、5、6、7、8、11、15、22、29、36、43、57、71及85天時的給藥之前進行PK分析。在輸注開始之後於研究第15、22、29、36、43、57、71及85天進行ADA分析。藥物動力學及ADS監視之部分2涉及在研究第1天(0-小時)及在SC注射之後8小時以及在研究第2、3、4、5、6、7、8、11、15、22、29、36、43、57、71及85天時的給藥之前進行PK分析。在SC注射之後於研究第15、22、29、36、43、57、71及85天進行ADA監視。使用Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)版本16.0編碼不良事件。

另外，藉由監視不良事件及進行生命徵象、身體檢查、ECG、實驗室測試評估來對個體進行安全性分析。

資料顯示，在自0.3 mg/kg至10 mg/kg IV及0.3 mg/kg至3 mg/kg SC單次劑量投與之後，經投與ABT-981之個體之觀測到的濃度最大值(C_{max})及曲線下面積(AUC_{∞})以大致與劑量成比例的方式增加(參見表5及表6)。

表5.在ABT-981之單次靜脈內給藥之後ABT-981之藥物動力學參數

參數	靜脈內給藥[平均值(%CV)]			
	組1 0.3 mg/kg	組2 1 mg/kg	組3 3 mg/kg	組4 10 mg/kg
N	6	6	6	6
T_{max} (hr) [範圍]	5.7 [2 - 10]	3.3 [2 - 4]	4.0 [2 - 6]	4.4 [4 - 6]
C_{max} (μ g/mL)	8.8 (11)	23.5 (15)	82.2 (8)	275 (8)
AUC_{inf} (μ g·hr/mL)	1860 (27)	6470 (25)	18100 (19)	56600 (18)
$t_{1/2}$ (hr) 調和平均值	282 (28)	322 (21)	281 (26)	291 (15)
患有可量測ADA之 個體[n (%)] ^a	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)

a. IV安慰劑組具有1個患有可量測ADA之個體(12.5%)。

表6.在ABT-981之單次皮下給藥之後ABT-981之藥物動力學參數

參數	皮下給藥[平均值(%CV)]		
	組5 0.3 mg/kg	組6 1 mg/kg	組7 3 mg/kg
N	6	5 ^b	6
T _{max} (hr) [範圍]	124 [72 - 240]	120 [72 - 168]	116 [48 - 144]
C _{max} (µg/mL)	1.4 (29)	5.9 (48)	18.1 (15)
AUC _{inf} (µg•hr/mL)	755 (25)	3370 (46)	9600 (14)
t _{1/2} (hr) 調和平均值	281 (10)	347 (20)	284 (10)
患有可量測ADA之 個體[n (%)] ^c	1 (16.7)	1 (20)	1 (16.7)

a. 組6中之一個個體在給藥之後無可量測的ABT-981濃度且其自分析排除。

b. SC安慰劑組具有1個患有可量測ADA之個體(16.7%)。

在ABT-981治療組與安慰劑組之間，不良效應(AE)之總發生率及嚴重程度類似(參見表7)。在ABT-981治療個體中出現的所有AE之嚴重程度均為輕度或中度，除1 mg/kg IV組中之一個個體之1個轉胺酶增加之嚴重事件之外—認為該事件不具有與研究藥物相關的合理可能性。

四個個體具有輕度嗜中性白血球減少症之AE；然而，該四個個體中之三個具有較低基線嗜中性白血球計數(<2000個細胞/mm³)。嗜中性白血球減少症與包括感染之其他AE無明確關聯。不存在與化學或泌尿值、生命徵象或心臟參數相關的AE。一個接受安慰劑IV之個體經歷了1次嚴重AE (脾梗塞)。對於ABT-981 IV或SC未報導死亡或SAE，且在用ABT-981 IV或SC給藥之後沒有個體因AE而中斷研究。觀測到ABT-981蛋白之有利半衰期概況(11-14天；參見圖22)。此外，資料顯示在患者血清樣品中抗藥物抗體出現率較低。

表7.不良效應(AE)之概述

	個體之n (%)								
	ABT-981靜脈內給藥組					ABT-981皮下給藥組			
AE參數	安慰劑 N = 8	0.3 mg/kg N = 6	1 mg/kg N = 6	3 mg/kg N = 6	10 mg/kg N = 6	安慰劑 N = 6	0.3 mg/kg N = 6	1 mg/kg N = 6	3 mg/kg N = 6
任何AE	4 (50.0)	4 (66.7)	6 (100)	2 (33.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (33.3)
任何嚴重AE	--	--	1 (16.7)	--	--	--	--	--	--
嚴重AE (SAE)	1 (12.5)	--	--	--	--	--	--	--	--
AE導致研究藥物中斷	--	--	--	--	--	--	--	--	--
至少可能為藥物相關的任何AE	1 (12.5)	2 (33.3)	2 (33.3)	--	--	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	--

近期資料顯示，接受ABT-981或安慰劑之靜脈內及皮下給藥之十一個個體(11/32；34%)具有符合可能為臨床上顯著(PCS)準則之嗜中性白血球資料，其中大部分(9/11；82%)個體具有低於2000個細胞/mm³之基線嗜中性白血球計數值且四個個體(4/11；36%)具有嗜中性白血球減少症之不良事件。

在靜脈內給藥之後，與接受安慰劑之四個個體(4/8；50.0%)相比，十六個接受ABT-981之個體(16/24；66.7%)報導1個或更多個不良事件。認為在個體中觀測到的大部分(12/16)不良事件與研究藥物之投與不相關。除1 mg/kg靜脈內組中之一個個體之一個轉胺酶增加的嚴重事件之外，報導的不良事件之嚴重程度均為輕度或中度。

與四個皮下接受安慰劑之對照個體(4/6；66.7%)相比，十個皮下接受ABT 981之個體(10/18；55.6%)報導一或多種不良效應。最重要地，觀測到的大部分不良效應經判定為與研究藥物之投與不相關。

總體而言，本文在健康個體中之包括靜脈內輸注(0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg)及皮下注射(0.3 mg/kg、1 mg/kg及3.0 mg/kg)之首次人類中(FIH)之單次遞增劑量兩部分研究中分析ABT-981。參見圖3的A圖及B圖，及圖4的A圖及B圖。在10 mg/kg輸注之後觀測到自時間零至無限(AUC_{inf}；56,600 µg•h/mL)之觀測到的最大血清濃

度之最高平均值(C_{max} ; 275 $\mu\text{g/mL}$)及血清濃度-時間曲線下面積。 C_{max} 及AUC值自0.3 mg/kg至10 mg/kg靜脈內給藥及0.3 mg/kg至3 mg/kg皮下給藥呈現為大致與劑量成比例。資料顯示，末期消除半衰期($t_{1/2}$)介於11至14天之間且與投與途徑無關。皮下給藥之後至觀測到最大血清濃度的平均時間(T_{max})為五天。在9個個體(9/55，16.4%)，包括兩個安慰劑個體中觀測到可量測ADA效價。未觀測到對ABT-981藥物動力學之明顯ADA影響。在靜脈內相對於皮下投與之後未觀測到ADA發病率之差異，且在ADA發病率與給藥之間無明確相關性。在ABT-981之單次劑量IV及SC投與之後，在健康個體中之曝露以大致與劑量成比例之方式增加。ABT-981在經由IV輸注或SC投與單次ABT-981劑量之健康個體中良好耐受。此人類研究在多次在OA群體中給藥之後進一步支持對此DVD-Ig™蛋白之研究。

實例3. 在1期試驗2研究中使用IL-1 α / β 結合蛋白治療具有膝骨性關節炎之患者

本文中所評估之實例包括在使用反映繼發於關節發炎的組織降解升高的生物標記組之膝OA患者中，靶向IL-1 α 及IL-1 β 之人類DVD-Ig結合蛋白ABT-981 DVD-Ig (在此亦稱為ABT-981)之抗炎性效果。

該研究為經設計以在膝OA患者中評估ABT-981之多次皮下(SC)注射之安全性、耐受性、PK及藥效學(PD)之隨機、雙盲、多次遞增劑量、安慰劑對照試驗。個體為年齡在40與70歲之間的男性或女性。個體診斷具有慢性、症狀性、輕度至中度放射性膝OA，且另外，基於病史、身體檢查、生命徵象、實驗室概況、胸部x射線及12導聯心電圖(ECG)之結果為一般良好健康狀況。女性停經後至少2年、以手術方式不育、性慾不活躍或實踐生育控制且不為懷孕或哺乳的。男性以手術方式不育、性慾不活躍或實踐生育控制。將膝OA患者分成三組。每組患者每兩週(E2W或EOW)接受ABT-981 DVD-Ig或匹配安慰劑(7:2)之四次給藥。三組每隔一週SC

投與不同劑量：0.3 mg/kg (較低劑量；較低劑量EOW)、1 mg/kg (中等劑量；中等劑量EOW)或3 mg/kg (較高劑量；較高劑量EOW)。第四個組投與3 mg/kg ABT-981或安慰劑SC；個體E4W一次投與三個劑量。劑量識別符較低、中等及較高為本文所用之相對術語，且不意欲限制醫師在某些情況下所鑑定的可投與患者的量/劑量。收集血清樣品，例如在第1、5、15、19、29、33、43、47及57天。在整個研究中亦收集用於生物標記之子集的其他尿液及血清樣品，例如在第3、10、14、28、42及45天。ABT 981之血清濃度係使用橋接形式之經證實的嵌合電化學發光(ECL)免疫分析來測定。

ABT-981之藥物動力學參數值係使用非間隔方法估計：觀測到之最大血清濃度(C_{max})、至 C_{max} 之時間(峰值時間， T_{max})、在給藥之前觀測到的血清濃度(C_{trough})及自時間0至最後可量測濃度之時間(AUC_t)的濃度時間曲線下面積(AUC)，及自時間零至下一給藥間隔之時間(AUC_{tau})之 AUC ，對於給藥組1至組3係在第一及第四次給藥之後估計且對於給藥組4係在第一及第三次給藥之後估計。末期消除速率常數(β)、末端消除半衰期($t_{1/2}$)、自時間0至無限時間(AUC_{∞})之 AUC 及明顯經口血漿清除(CL/F)係使用非間隔方法在最終給藥之後於所有組中經測定。

在任一1期試驗中未觀測到對於ABT-981 PK之明顯ADA影響。接受ABT-981或安慰劑之個體中的不良事件之安全概況及發病率在試驗之間類似。對於具有IV (表8)或SC投與(表9)之個體顯示在劑量逐步升高1期研究中由 ≥ 2 個接受ABT-981或安慰劑之個體報導的治療中出現之不良事件。亦參見上文實例2。表10中顯示在此當前研究中之SC投與之藥物動力學資料。在1期試驗兩者中於接受ABT-981之個體中均觀測到ANC之劑量依賴性減小的趨勢。因此，ANC具有作為用於ABT-981之PD生物標記之潛在效用。在多次遞增劑量1期研究中，觀測到2個暫態2級嗜中性白血球減少症事件。兩個事件均自發地消退。

R_{AC}^d	2.17	2.24	2.08	1.58
	[1.81 - 3.79]	[1.21 - 2.97]	[1.52 - 4.49]	[1.05 - 1.92]
a.	組1、組2及組3之AUC _{2wks} 。組4之AUC _{4wks} 。			
b.	對於EOW組1至組3最後一次給藥於第43天投與，且對於E4W組4於第56天投與。			
c.	調和平均值及擬標準差。			
d.	$R_{AC} = AUC_{tau}$ 在第43天(EOW)或第56天(E4W)至第1天之累積比，以中值[最小值-最大值]之形式。			

評估用於發炎及關節退化之生物標記組，包括高敏感度C-反應性蛋白(hsCRP)、基質金屬蛋白酶9 (MMP-9)、血管內皮生長因子(VEGF)及I、II、III型膠原蛋白之MMP降解產品(C1M、C2M、C3M)、C-反應性蛋白(CRPM)及瓜胺酸化及MMP降解波形蛋白(VICM)。將每組中個體之對於活性藥物之生物標記反應與跨越各組之合併安慰劑反應相比較。

ABT-981顯著降低hsCRP、C1M、IL1 α 及IL-1 β 之血清絕對嗜中性白血球計數及血清含量。對於ABT 981治療，C3M及CRPM之血清濃度展現降低趨勢，但未能達至統計顯著性。在選定生物標記中之趨勢表明，ABT-981與IL-1 α 及IL-1 β 標靶嚙合，且從而引發抗炎性反應。觀測到在來自ABT-981 DVD-Ig治療劑量中之任一者治療的膝OA患者的樣品中之血清hsCRP之平均程度與來自安慰劑治療的膝OA患者的樣品中的含量相比顯著較低(p值在0.003至0.031範圍內)。參見圖5。另外，圖6顯示在自經投與0.3 mg/kg、1 mg/kg及3 mg/kg ABT-981 DVD-Ig蛋白質之患者獲得的樣品中，平均血清C1M含量通常以劑量依賴性方式降低(p分別等於0.062、0.027及0.015)。來自ABT-981 DVD-Ig蛋白質治療患者的樣品中的C1M含量顯著低於來自經投與安慰劑的患者的樣品。來自經投與ABT-981 DVD-Ig蛋白質之患者的樣品之平均血清C3M含量與來自經投與安慰劑之患者之樣品之彼含量相比較低(圖7)。此外，來自1 mg/kg及3 mg/kg ABT-981 DVD-Ig治療組之樣品與來自安慰劑治療組之樣品相比顯示C3M之明顯降低(p分別等於0.062、0.090)。觀測到血清CRPM含量在來自ABT-981 DVD-Ig治療患者之樣品中與來自安慰劑治療的患者之樣品相比有所降低(圖8)。實際上，CRPM含量之降低從約第33天開始出現統計

差異(p值在0.097至0.025範圍內)。

本文中之資料顯示，諸如hsCRP之關節代謝之生物標記通常在發炎驅動之關節損壞疾病中升高。經設計以同時抑制IL-1 α 及IL-1 β 之ABT-981 DVD-Ig結合蛋白在膝OA患者中顯著減輕全身性發炎，如藉由抑制血清hsCRP所證明。另外，觀測到ABT-981 DVD-Ig蛋白質在來自膝OA患者之樣品中顯著降低偵測到的C1M之量，其強烈指示，此IL-1 α 及IL-1 β DVD-Ig蛋白質經由降低結締組織轉化來減輕發炎介導的關節損壞。另外，ABT-981 DVD-Ig蛋白質降低C3M及CRPM之血清濃度，其為用於發炎介導之組織破壞及慢性組織發炎之生物標記。觀測到向多至36個輕度至中度膝骨性關節炎患者投與ABT-981 DVD-Ig蛋白質(ABT-981)具有可接受的安全性及耐受性概況。當投與至患者時，DVD-Ig蛋白質亦具有有利的半衰期(例如，12-14天)。顯而易見，投與ABT-981 DVD-Ig向此選定群體之發炎驅動之OA患者提供臨床益處。

來自該研究之實驗室資料表明ABT-981投與與絕對嗜中性白血球計數(ANC)降低之劑量關係。儘管3 mg/kg ABT-981 E4W劑量組與3 mg/kg ABT-981 EOW劑量組相比具有較低基線ANC，但ANC之自基線的平均最大降低對於兩個組呈現為類似的，大致為30%。在研究中，在初始給藥之後大約48-72小時起始，嗜中性白血球計數之降低為明顯的且在給藥之前2週中達到其最低點。與嗜中性白血球計數之降低一致，在3 mg/kg劑量組中亦注意到白血球計數之適度降低。對於血液學、血清化學反應、尿分析、生命徵象或ECG，無其他臨床上顯著的值經報導與ABT-981投與相關。未觀測到劑量限制性毒性。

在單次給藥之0.3-10 mg/kg IV或0.3-3 mg/kg SC及多次給藥之0.3-3 mg/kg SC EOW之後，ABT-981 C_{max}及AUC以與劑量成比例方式增加。在第一及最後一次給藥兩者之後，C_{max}及AUC_{tau}之劑量校正值在0.3 mg/kg與3 mg/kg EOW之間大致為線性的。在EOW給藥期間，AUC_{tau}在

第四次給藥之後的累積與第一次給藥相比大致為兩倍。在SC投與之後的估計相對生物可用性為46%。在EOW給藥之後， AUC_{τ} 之累積為大致2倍。在向患有膝之OA的個體SC投與ABT-981之後，血清濃度在第一次給藥之後的5至7天及最終給藥之後的3至5天達到最大量。平均終半衰期介於10天至13天之間。

十三個(13/35, 37.1%)個體在研究之過程期間對於抗ABT-981抗體產生至少一個陽性量測值，其中包括一個安慰劑治療個體。ADA反應之量值較低且似乎不影響ABT-981之藥物動力學特性。未觀測到對ABT-981 PK之明顯ADA影響。

在MAD試驗中，ABT-981顯著($P < 0.001$ 至 $P = 0.031$)降低高敏感度C-反應性蛋白(hsCRP)(在所有3個劑量下)、基質金屬蛋白酶(MMP)降解1型膠原蛋白(C1M)、IL-1 α (圖11)及IL-1 β (圖12)之血清含量。對於ABT-981治療，MMP降解3型膠原蛋白(C3M)及MMP降解CRP (CRPM)之血清濃度展現降低趨勢，但未達至統計顯著性($P = 0.054$ - 0.073)。此等趨勢表明ABT-981與IL-1 α 及IL-1 β 標靶啣合且在患有膝OA之患者中引起抗炎性反應。

總體而言，如在此研究中所投與，多劑量ABT-981 (最大劑量為3 mg/kg ABT-981 EOW，總共4次給藥)在患有骨性關節炎之患者中良好耐受。接受ABT-981之十五個(15/28, 54%)個體及接受安慰劑之五個(5/8, 63%)個體在研究期間報導至少一個治療中出現之不良事件。在接受ABT-981的個體中之最常見的不良事件為注射部位紅斑及頭痛，其均視為嚴重程度為1級且未導致研究藥物中斷。在3 mg/kg ABT-981 EOW給藥組中的一個個體報導了一個3級嚴重不良事件，支氣管炎/病毒性症候群，其導致研究中斷。該個體亦經歷了嗜中性白血球減少症之暫態2級不良事件。

對於經由IV (66.7%相對於50.0%)或經由SC(55.6%相對於66.7%)途徑之單次劑量ABT-981與安慰劑相比，及對於多次SC給藥之ABT-981相

對於安慰劑(53.6%相對於62.5%)，觀測到不良事件(AE)發病率類似。所觀測到之大部分AE為輕度或中度且將其視為不與研究ABT-981結合蛋白相關或可能不與之相關。在SAD試驗中，ABT-981之最常見AE與安慰劑相比，經由IV (20.8%相對於12.5%)為腹瀉且經由SC (22.2%相對於0%)為頭痛，且在MAD試驗中為注射部位反應(17.9%相對於0%)。在SAD試驗中未出現輸注反應或注射部位反應。在MAD試驗中，絕對嗜中性白血球計數(ANC)對於ABT-981給藥為劑量依賴性降低，在48小時時起始且至14天時達到最低點，所觀測到的最低ANC值為在3 mg/kg下的($2.1-2.3/\text{mm}^3$)。在3 mg/kg EOW組中僅一個患者在一次給藥之後具有暫態2級嗜中性白血球減少症，其視為可能具研究藥物相關性，以及3級嚴重AE支氣管炎/病毒性症候群，其亦視為可能具研究藥物相關性。

此等1期試驗之結果說明，ABT-981在健康個體及患有膝OA之患者中良好耐受且具有與劑量成比例之PK。在ABT-981與安慰劑之間的類似安全性概況支持在患有OA之患者中之ABT-981之2期研究。經由在患有OA之患者中同時抑制IL-1 α 及IL-1 β ，ABT-981顯著降低血清hsCRP含量，其指示全身性發炎及C1M含量之降低，從而指示抑制發炎介導之關節損壞。另外，所觀測到的血清C3M及CRPM減小指示藉由在患有發炎驅動之OA之患者中長期投與，ABT-981可改善發炎介導之組織破壞及慢性組織發炎。

實例4.抗IL-1 α/β 組合療法在2期研究中之功效

上文描述的1期資料支持2a期概念驗證研究之起始。2期為用於評估ABT-981在患有症狀性、放射性及發炎性膝OA之患者中之安全性、耐受性、功效及PK/PD作用之隨機、DB、平行組、安慰劑對照試驗。大致320個患者隨機分為4個接受ABT-981或安慰劑E2W 50週(治療時間段)的治療組。患者在整個第26週在清除期期間將停止所有止痛藥物。將准許用撲熱息痛(paracetamol)作為此OA安慰劑對照研究中之救援藥物。在第16週與

第26週之間，可添加布洛芬(ibuprofen)作為另一救援藥物。隨後(亦即在第26週之後)，准許經口標準照護藥物。

該試驗之首要目標為使用西安大略及麥克馬斯特大學骨關節炎指數評估自基線至第16週，ABT-981蛋白對OA膝痛之作用(自基線之改變)，及使用磁共振成像(MRI)自基線至第26週ABT-981對指數膝之滑膜炎/積液體積之作用。二級目標包括歷經52週評估ABT-981 DVD-Ig蛋白質之安全性及耐受性，及評估ABT-981 DVD-Ig對身體功能、指數膝靜止及間歇疼痛、患者整體評估及MRI結構參數之作用。在放射照片上評估關節空間變窄之變化，包括在第52週時。

自本文所描述之1期試驗獲得之資料說明，ABT-981 DVD-Ig蛋白質在健康個體及膝OA患者中良好耐受，且支持在2期試驗中於OA群體中進一步研究ABT-981。

實例5.評估使用IL-1 α / β 結合蛋白治療膝骨性關節炎之2a期研究

將進行研究以評估向患有膝骨性關節炎之患者投與ABT-981之作用。該研究將涉及2a期、多中心、隨機、雙盲、平行組、安慰劑對照研究以評估ABT-981在320個人類個體中之患有症狀性、放射性及發炎性膝骨性關節炎之患者中之安全性、耐受性、功效及藥物動力學/藥效學作用。

患者必須符合某些準則以被包括於研究中/符合研究條件：(1)如藉由限定中心成像讀取器所評估，在篩檢期間在指數膝之中間隔室中具有Kellgren-Lawrence 2級或3級(具有最小為2 mm之關節空間寬度)膝骨性關節炎之放射照相證據。將提交用Synaflexer™在研究第1天之前不超過3個月拍攝之先前放射照片用於集中適用性讀取；(2)在初始篩檢訪問及研究第1天時使用數值等級量表-11 (NRS-11)，患者之指數膝疼痛之強度將在4與8之間，包括4與8；(3)在篩檢期間及研究第1天，符合條件的患者將在指數膝中具有一或多種臨床症狀及活性發炎症狀(局部疼痛、關節僵硬、腫脹及積液)；(4)符合條件的患者亦必須在篩檢期間具有藉由超音波確認

之指數膝中之滑膜炎存在；(5)符合條件的患者將在第一次給予研究藥物之前至少7天直至第26週MRI訪問之後中斷使用鎮痛劑、非類固醇消炎藥及類藥劑營養品(例如，葡糖胺、硫酸軟骨素、鯊魚軟骨、雙醋瑞因(diacerein)及大豆萃取物)。男性及女性兩者均將符合研究條件，且研究之最小年齡將設定為35歲且最大年齡將設定為74歲。

研究亦將具有用於排除患者之準則，包括：(1)過敏性反應歷史或對研究藥物之任何組分之顯著敏感度，對任何藥劑(例如，食品或蜂螫)之過敏性反應或對任何含IgG產品之重度反應歷史；(2)在過去一年內指數膝的重大外傷或手術或在篩檢之6個月內對指數膝之關節鏡檢查；(3)指數膝之Kellgren-Lawrence 1級或4級。(4)在指數膝中之嚴重膝不對準，高於內翻 2° 或高於外翻 5° ；及(5)診斷有以下中之一或多者：(a)發炎性關節炎，諸如類風濕性關節炎、自體免疫病症、血清反應陰性脊椎關節病、痛風或偽痛風(其定義為患有X射線軟骨鈣質沉著病或CPPD結晶之患者中之腫脹、疼痛關節之急性間歇性發作)；及/或(b)其他慢性疼痛症候群(諸如佩吉特氏病(Paget's disease)及肌肉纖維疼痛)，及可干擾指數膝之疼痛評估的臨床上重大的非關節肌肉骨骼痛。

一旦經測定符合研究條件，人類個體經投與不同劑量(例如，較低劑量、中等劑量及較高劑量)之ABT-981。劑量識別符較低、中等及較高為本文中之此研究中所用之相對項，且不意欲限制另一醫師可向此研究之外的患者投與的量/劑量。

研究將在多個美國的州及國家中進行，且所分析的一級/二級結果包括：使用西安大略及麥克馬斯特大學骨關節炎指數(WOMAC)自第1天至第16週評估之指數膝之疼痛評分變化；使用定量及半定量磁共振成像(MRI)量測自第1天至第52週所得之指數膝之滑膜炎/積液體積變化；使用全器官磁成像評分(WORMS)自第1天至第52週所得之指數膝MRI之骨髓病變(BML)變化；使用間歇及恆定骨性關節炎疼痛(ICOAP)評分自第1天

至第52週所得之指數膝靜止疼痛變化；使用11點NRS標度(NRS-11)所得之指數膝之三個類型疼痛強度量測值變化；及使用關節炎形式之患者整體評估自第1天至第52週所得之關節炎之患者整體評估變化。

在不受任何特定理論或作用機制限制的情況下，在此設想自該研究獲得的資料將顯示ABT-981為有效、治療性、安全的且在患有症狀性、放射性及發炎性膝骨性關節炎之患者中產生有益的生物化學物質及/或作用。

實例6.對患有膝骨性關節炎之個體的ABT-981進一步2期研究

膝骨性關節炎代表最大的患者段，具有經定義的調節路徑，且與大部分其他類型之骨性關節炎相比已在臨床試驗中較深入地研究。圖9顯示患有膝骨性關節炎之人類個體之例示性影像。

本文中之實例描述患有症狀性膝骨性關節炎之個體之52週研究(參見例如圖10 A或圖10 B)。膝骨性關節炎研究之個體將具有2-3之Kellgren-Lawrence (KL)定級標度。個體將已被診斷為在前後負重放射照片上存在確定骨贅及可能的關節空間變窄(JSN)；及/或多個骨贅、確定JSN、硬化、可能的骨變形。

個體將經篩檢且將經歷清除期，其中進入研究之個體正在使用之治療/藥物被中斷。在第0週，各個體之受影響的膝蓋將藉由西安大略及麥克馬斯特大學(WOMAC)及磁共振成像分析。個體隨後經投與不同劑量之ABT-981 (例如，較低劑量、中/中等劑量或較高劑量)。該等劑量可投與一次或歷經一時間段投與多次。舉例而言，個體可每週或每隔一週(EOW)一次投與劑量(例如，100 mg及200 mg)。本文中所列之劑量及方案為例示性的，且不意謂限制醫師在此研究期間可投與之量/劑量或可使用的方案。對照個體僅投與媒劑，即不投與ABT-981。

對於研究，在第16週分析共同一級終點且涉及測定WOMAC疼痛自基線之變化。在第26週分析另一個共同一級終點且涉及使用MRI測定滑膜

炎及/或膝軟骨體積之損失。亦可分析其他一級終點及/或二級終點。在第52週，將分析已接受ABT-981之個體以得到與對照個體相比之WOMAC疼痛自基線的變化及藉由MRI所量測之膝軟骨體積之損失。在不受任何特定理論或作用機制限制的情況下，在此設想膝骨性關節炎及/或與骨性關節炎相關之疼痛可使用ABT-981有效地調節及治療。

實例7.對患有糜爛性手骨性關節炎的個體之ABT-981研究

糜爛性手骨性關節炎(eHOA)為來自骨性關節炎之更加發炎驅動及更快進展形式(參見圖9中之eHOA之例示性影像)，且為用於建立抗炎性藥物，亦即諸如ABT-981之疾病調節骨性關節炎藥物(DMAOD)之概念驗證(POC)的有說服力之模型。

將進行研究以評估向患有eHOA之患者投與ABT-981之作用。舉例而言，個體可每週或每隔一週(EOW)一次投與劑量(例如，至多100 mg及200 mg)。本文中所列之劑量及方案為例示性的，且不意謂限制醫師在此研究期間可投與之量/劑量或可使用的方案。研究將評估向患有症狀性、放射性發炎性eHOA的患者投與ABT-981之參數(例如，安全性、耐受性、功效及藥物動力學/藥效學)及作用。在不受任何特定理論或作用機制限制的情況下，在此設想eHOA骨性關節炎及/或與骨性關節炎相關之疼痛可使用ABT-981有效地調節及治療。

以引用的方式併入

本申請案整篇中可引用之所有引用參考文獻(包括文獻參照案、專利、專利申請案及網站)之內容特此明確地以全文引用的方式併入本文中，該等參考文獻中所引用之參考文獻亦如此併入本文中。除非另外指示，否則本發明之實踐將使用此項技術中熟知的醫藥科學、免疫學、分子生物學及細胞生物學之習知技術。

等效物

本發明可在不偏離其精神或基本特徵之情況下以其他特定形式來實

施。因此，前述實施例應在所有方面中視為說明性而非限制本文中所描述之本發明。因此，本發明之範疇由隨附申請專利範圍而非前述描述指示，且因此本文意欲涵蓋申請專利範圍等效物之意義及範圍內之所有變化。

【符號說明】

無

發明摘要

※ 申請案號：103141867

※ 申請日：103. 12. - 2

A61K39/395 (2006.01)
※IPC分類：C07K16/24 (2006.01)
A61P19/02 (2006.01)

【發明名稱】

治療骨性關節炎之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING
OSTEOARTHRITIS

【中文】

本發明係關於使用抗IL-1 α 及抗IL-1 β DVD-Ig蛋白質治療人類個體之骨性關節炎。在各種實施例中，骨性關節炎包括膝骨性關節炎或手骨性關節炎。

【英文】

The present invention relates to the treatment of osteoarthritis in a human subject using anti-IL-1 α and anti-IL-1 β DVD-Ig proteins. In various embodiments, the osteoarthritis includes knee osteoarthritis or hand osteoarthritis.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）

申請專利範圍

1. 一種治療個體之骨性關節炎之方法，其包括向該個體投與以下物質之步驟：結合IL-1 α 及IL-1 β 兩者之結合蛋白，其中該結合蛋白為雙重可變域免疫球蛋白(DVD-Ig)結合蛋白，其包括包含選自SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:116及SEQ ID NO:126之胺基酸序列之可變重鏈，且包括包含選自SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:121及SEQ ID NO:131之胺基酸序列之可變輕鏈，由此治療該骨性關節炎。
2. 如請求項1之方法，其中該骨性關節炎為膝骨性關節炎或手骨性關節炎。
3. 一種治療與骨性關節炎相關之疼痛之方法，其中該疼痛與骨性關節炎相關，該方法包括向該個體投與以下物質之步驟：

結合IL-1 α 及IL-1 β 兩者之結合蛋白，其中該結合蛋白為雙重可變域免疫球蛋白(DVD-Ig)結合蛋白，其包括包含選自SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:116及SEQ ID NO:126之胺基酸序列之可變重鏈，且包括包含選自SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:121及SEQ ID NO:131之胺基酸序列之可變輕鏈，其中可以減輕疼痛。
4. 如請求項3之治療疼痛之方法，其中該個體罹患選自由以下各者組成之群之疼痛病況：觸摸痛、痛覺過敏及觸摸痛與痛覺過敏之組合；例如：與膝骨性關節炎或糜爛性手骨性關節炎相關之疼痛病況。

5. 如請求項1至4中任一項之方法，其中該向個體投藥之步驟係藉由皮下或靜脈內投與。
6. 如請求項1至5中任一項之方法，其中該結合蛋白係以0.1 mg/kg至10 mg/kg之劑量投與。
7. 如請求項1至6中任一項之方法，其中該結合蛋白係以0.3 mg/kg至3 mg/kg之劑量投與。
8. 如前述請求項中任一項之方法，其中該結合蛋白係以至少如下之總劑量投與：約1-25毫克(mg)、約25-50 mg、約50-75 mg、約75-100 mg、約100-125 mg、約125-150 mg、約150-175 mg、約175-200 mg、約200-225 mg、約225-250 mg、約250-275 mg、約275-300 mg、300-325 mg或約325-350 mg。
9. 如前述請求項中任一項之方法，其中該個體在選自由以下各者組成之群之至少一個特徵方面出現改善：發炎/腫脹、疼痛、關節僵硬、積液及骨骼病變。
10. 如請求項8之方法，其中該改善係藉由選自由以下各者組成之群之量度評估：西安大略及麥克馬斯特大學骨關節炎指數(WOMAC)、全器官磁成像評分(WORMS)、間歇及恆定骨性關節炎疼痛(ICOAP)評分；11點數值評級評分(NRS)得分及個體之評估(例如，問卷或患者之整體評估)。
11. 如前述請求項1至10中任一項之方法，其中該結合可以防止軟骨之退化或損失。
12. 如請求項1至11中任一項之方法，其中觀測到生物標記之存在或活性之減少，或該骨性關節炎之指標或與該骨性關節炎相關的病況之減輕。
13. 如請求項12之方法，其中該指標為骨贅、骨骼硬化、積液、關節腫脹、滑膜炎、滑膜肥大及增生、血管生成、發炎、僵硬或與該骨性

關節炎相關的疼痛。

14. 如請求項12之方法，其中該生物標記包含選自由以下各者組成之群之至少一者：高敏感度C-反應性蛋白(hsCRP)；基質金屬肽酶(MMP；例如MMP-9)；血管內皮生長因子(VEGF)、MMP降解產物(例如I、II或III型膠原蛋白之MMP降解產物(C1M、C2M、C3M))；C-反應性蛋白(CRPM)、前列腺素、氧化氮、具有血小板反應蛋白基元之解整合素及金屬蛋白酶(ADAMTS)、脂肪素(adipokine)、內皮生長因子(EGF)、骨形態生成蛋白(BMP)、神經生長因子(NGF)、P物質、誘導性氧化氮合成酶(iNOS)、CTX-I、CTX-II、TIIINE、肌酐及波形蛋白(vimentin)(例如瓜胺酸化及MMP降解波形蛋白；VICM)。
15. 如前述請求項中任一項之方法，其中該劑量達至血清量度、血漿量度、骨性關節炎量度或疼痛量度，且/或該劑量達至人類治療終點。
16. 如請求項15之方法，其中該血清或該血漿量度係選自以下各者之組：藥物動力學、吸收、生物可用性、分佈、代謝、抗體排泄、觀測到的濃度最大值及曲線下面積。
17. 如請求項16之方法，其中該骨性關節炎量度、該疼痛量度或該人類治療終點與選自由以下各者組成之群之一者相關：醫師之疾病活性整體評估；患者報導結果；健康評估問卷(HAQ-DI)；疾病活性之患者整體評估(VAS)；抗藥物抗體(ADA)之量測或存在；脆弱關節計數(TJC)；腫脹關節計數(SJC)；病患之疼痛評估；類風濕性關節炎之工作不穩定性標度；短形式健康調查(SF-36)；美國風濕病學會，ACR (例如，ACR20、ACR50及ACR70)；達成較低疾病活性(LDA)之個體比例；疾病活性評分28 (DAS28；例如，基於C-反應性蛋白之DAS28)；臨床疾病活性指數(CDAI)；簡單疾病活性指數(SDAI)；及臨床緩解準則。

18. 一種治療人類個體之骨性關節炎或與骨性關節炎相關之疼痛之方法，該方法包含投與結合IL-1 α 及IL-1 β 兩者之結合蛋白，

其中該結合蛋白之投與係使用至少如下列結合蛋白重量相對個體重量之劑量進行：0.005 (毫克/公斤) mg/kg至0.01 mg/kg、0.01 mg/kg至0.05 mg/kg、0.05 mg/kg至0.1 mg/kg、0.1 mg/kg至0.5 mg/kg、0.5 mg/kg至1 mg/kg、1 mg/kg至2 mg/kg、2 mg/kg至3 mg/kg、3 mg/kg至4 mg/kg、4 mg/kg至5 mg/kg、5 mg/kg至6 mg/kg、6 mg/kg至7 mg/kg、7 mg/kg至8 mg/kg、8 mg/kg至9 mg/kg或9 mg/kg至10 mg/kg，或

其中該結合蛋白之投與係使用至少如下列結合蛋白劑量進行：約1-25毫克(mg)、約25-50 mg、約50-75 mg、約75-100 mg、約100-125 mg、約125-150 mg、約150-175 mg、約175-200 mg、約200-225 mg、約225-250 mg、約250-275 mg、約275-300 mg、300-325 mg或約325-350 mg，其中該劑量達至血清量度、血漿量度、骨性關節炎量度或疼痛量度，由此治療該骨性關節炎及/或該疼痛。

19. 如請求項18之方法，其中該血清或血漿量度係選自以下各者之組：藥物動力學、吸收、生物可用性、分佈、代謝、抗體排泄、觀測到的濃度最大值及曲線下面積，及/或

該骨性關節炎量度或該疼痛量度與選自由以下各者組成之群之一者相關：醫師之疾病活性整體評估；患者報導結果；健康評估問卷(HAQ-DI)；疾病活性之患者整體評估(VAS)；抗藥物抗體(ADA)之量測或存在；脆弱關節計數(TJC)；腫脹關節計數(SJC)；病患之疼痛評估；類風濕性關節炎之工作不穩定性標度；短形式健康調查(SF-36)；美國風濕病學會，ACR (例如，ACR20、ACR50及ACR70)；達成較低疾病活性(LDA)之個體比例；疾病活性評分28(DAS28；例如，基於C-反應性蛋白之DAS28)；臨床疾病活性指數

(CDAI)；簡單疾病活性指數(SDAI)；及臨床緩解準則。

20. 如請求項18或19之方法，其中該結合蛋白包含雙重可變域免疫球蛋白(DVD-Ig)結合蛋白，其包括包含選自SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:116及SEQ ID NO:126之胺基酸序列之可變重鏈，且包括包含選自SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:121及SEQ ID NO:131之胺基酸序列之可變輕鏈。

補充序列表

104年6月11日修正補充

全份

<110> 美商艾伯維有限公司

<120> 治療骨性關節炎之組合物及方法

<130> 563621: BBI-981PC

<140> TW 103141867

<141> 2014-12-02

<150> 62/049,820

<151> 2014-09-12

<150> 62/008,987

<151> 2014-06-06

<150> 61/981,589

<151> 2014-04-18

<150> 61/970,243

<151> 2014-03-25

<150> 61/939,673

<151> 2014-02-13

<150> 61/934,432

<151> 2013-01-31

<150> 61/910,804

<151> 2013-12-02

<160> 137

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 271

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Met Ala Lys Val Pro Asp Met Phe Glu Asp Leu Lys Asn Cys Tyr Ser

1 5 10 15
Glu Asn Glu Glu Asp Ser Ser Ser Ile Asp His Leu Ser Leu Asn Gln

20 25 30
Lys Ser Phe Tyr His Val Ser Tyr Gly Pro Leu His Glu Gly Cys Met

35 40 45
Asp Gln Ser Val Ser Leu Ser Ile Ser Glu Thr Ser Lys Thr Ser Lys

50

55

60

Leu Thr Phe Lys Glu Ser Met Val Val Val Ala Thr Asn Gly Lys Val
65 70 75 80

Leu Lys Lys Arg Arg Leu Ser Leu Ser Gln Ser Ile Thr Asp Asp Asp
85 90 95

Leu Glu Ala Ile Ala Asn Asp Ser Glu Glu Glu Ile Ile Lys Pro Arg
100 105 110

Ser Ala Pro Phe Ser Phe Leu Ser Asn Val Lys Tyr Asn Phe Met Arg
115 120 125

Ile Ile Lys Tyr Glu Phe Ile Leu Asn Asp Ala Leu Asn Gln Ser Ile
130 135 140

Ile Arg Ala Asn Asp Gln Tyr Leu Thr Ala Ala Ala Leu His Asn Leu
145 150 155 160

Asp Glu Ala Val Lys Phe Asp Met Gly Ala Tyr Lys Ser Ser Lys Asp
165 170 175

Asp Ala Lys Ile Thr Val Ile Leu Arg Ile Ser Lys Thr Gln Leu Tyr
180 185 190

Val Thr Ala Gln Asp Glu Asp Gln Pro Val Leu Leu Lys Glu Met Pro
195 200 205

Glu Ile Pro Lys Thr Ile Thr Gly Ser Glu Thr Asn Leu Leu Phe Phe
210 215 220

Trp Glu Thr His Gly Thr Lys Asn Tyr Phe Thr Ser Val Ala His Pro
225 230 235 240

Asn Leu Phe Ile Ala Thr Lys Gln Asp Tyr Trp Val Cys Leu Ala Gly
245 250 255

Gly Pro Pro Ser Ile Thr Asp Phe Gln Ile Leu Glu Asn Gln Ala
260 265 270

<210> 2
<211> 153
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2
Ala Pro Val Arg Ser Leu Asn Cys Thr Leu Arg Asp Ser Gln Gln Lys
1 5 10 15

Ser Leu Val Met Ser Gly Pro Tyr Glu Leu Lys Ala Leu His Leu Gln
20 25 30

Gly Gln Asp Met Glu Gln Gln Val Val Phe Ser Met Ser Phe Val Gln
35 40 45

Gly Glu Glu Ser Asn Asp Lys Ile Pro Val Ala Leu Gly Leu Lys Glu
50 55 60

Lys Asn Leu Tyr Leu Ser Cys Val Leu Lys Asp Asp Lys Pro Thr Leu
65 70 75 80

Gln Leu Glu Ser Val Asp Pro Lys Asn Tyr Pro Lys Lys Lys Met Glu
85 90 95

Lys Arg Phe Val Phe Asn Lys Ile Glu Ile Asn Asn Lys Leu Glu Phe
100 105 110

Glu Ser Ala Gln Phe Pro Asn Trp Tyr Ile Ser Thr Ser Gln Ala Glu
115 120 125

Asn Met Pro Val Phe Leu Gly Gly Thr Lys Gly Gly Gln Asp Ile Thr
130 135 140

Asp Phe Thr Met Gln Phe Val Ser Ser
145 150

<210> 3
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Phe 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met 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
275 280 285

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 4

<211> 330

<212> PRT

<213> 智人

<400> 4

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 Ala Ala 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met 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
275 280 285

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 5
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 6
<211> 105
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
20 25 30

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

35

40

45

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

505560

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

65707580

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

859095

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100105

<210> 7

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> 人工序列之描述:合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> 任何胺基酸

<400> 7

Phe Gly Xaa Gly

1

<210> 8

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 8

Leu Glu Trp Ile Gly

15

<210> 9
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 任何胺基酸

<400> 9
Trp Gly Xaa Gly
1

<210> 10
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽
peptide"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> 任何胺基酸

<400> 10
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 11
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 11
Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 12
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 12
Gly Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 13
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 13
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 14
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 14
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 15
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 15
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser
1 5 10

<210> 16
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 16
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 17
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 17
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10

<210> 18
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 18
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 19
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 19

Ala Ser Thr Lys Gly Pro
1 5

<210> 20

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 20

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

<210> 21

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 21

Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 22

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 22

Arg Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 23
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 23
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
1 5 10

<210> 24
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 24
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
1 5 10

<210> 25
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 25
Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg
1 5 10 15

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

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 26
Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg
1 5 10 15

Val

<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 27
Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Gly Gly
1 5

<210> 28
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 28
Ser Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Gly Gly
1 5 10

<210> 29
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 29
Ser Ala Lys Thr Thr Pro
1 5

<210> 30
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 30
Arg Ala Asp Ala Ala Pro
1 5

<210> 31
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 31
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser
1 5

<210> 32
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 32
Arg Ala Asp Ala Ala Ala Ala Gly Gly Pro Gly Ser
1 5 10

<210> 33
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 33
Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 34
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 34
Ser Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala
1 5 10 15

Arg Val

<210> 35
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 35
Ala Asp Ala Ala Pro
1 5

<210> 36
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 36

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
1 5 10

<210> 37
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 37
Gln Pro Lys Ala Ala Pro
1 5

● <210> 38
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 38
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
1 5 10

● <210> 39
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 39
Ala Lys Thr Thr Pro Pro
1 5

<210> 40
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 40
Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Thr Pro Leu Ala Pro
1 5 10

<210> 41
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 41
Ala Lys Thr Thr Ala Pro
1 5

<210> 42
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 42
Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro
1 5 10

<210> 43
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 43
Gly Glu Asn Lys Val Glu Tyr Ala Pro Ala Leu Met Ala Leu Ser
1 5 10 15

<210> 44

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 44
Gly Pro Ala Lys Glu Leu Thr Pro Leu Lys Glu Ala Lys Val Ser
1 5 10 15

<210> 45
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 45
Gly His Glu Ala Ala Ala Val Met Gln Val Gln Tyr Pro Ala Ser
1 5 10 15

<210> 46
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 46
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Met Phe Gly Val His
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Val
165 170 175

Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ile Leu Phe Leu Gln Met
195 200 205

Asp Ser Leu Arg Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly
210 215 220

Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro Leu Ala His Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Phe Ser Ser
245

<210> 47

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 47
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 48
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 48
Ala Ser Thr Lys Gly Pro
1 5

<210> 49
<211> 122
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> 人工序列之描述: 合成多肽

<400> 49

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro Leu Ala His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Phe Ser Ser
115 120

<210> 50

<211> 330

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> 人工序列之描述: 合成多肽

<400> 50

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 Ala Ala 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met 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
275 280 285

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 51
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 51
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr
85 90 95

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser
130 135 140

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ser Ser Phe Leu
195 200 205

Leu Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu His Lys Arg
210 215 220

<210> 52
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 52
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 53
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 53
Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 54
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 54
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu His Lys Arg
100 105

<210> 55
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 55
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 56
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述: 合成多肽

<400> 56
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
130 135 140

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Ser Met Phe Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Ala Val Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr
180 185 190

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Ile Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Leu Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro
225 230 235 240

Leu Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Phe Ser Ser
245 250

<210> 57
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 57
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 58
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 58
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
1 5 10

<210> 59
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 59
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ile Leu Phe



<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

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

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

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

Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met 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
275 280 285

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 61
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 61
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr
85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Thr Ser Ser Phe Leu Leu Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu His Lys Arg
225

<210> 62
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 62
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 63
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 63
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
1 5 10

<210> 64
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 64
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu His Lys Arg
100 105

<210> 65

<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 65
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 66
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 66
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro Leu Ala His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Phe Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
145 150 155 160

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
195 200 205

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
210 215 220

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser

<210> 67
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 67
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro Leu Ala His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Phe Ser Ser
115 120

<210> 68
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 68
Ala Ser Thr Lys Gly Pro
1 5

<210> 69
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 69
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 70
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 70
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 Ala Ala 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met 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
275 280 285

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

- <210> 71
- <211> 221
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <221> 來源
- <223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 71
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu His Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn
130 135 140

Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg
210 215 220

<210> 72

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 72
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu His Lys Arg
100 105

<210> 73
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 73
Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 74
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 74

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 75

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 75

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 76
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 76
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro Leu Ala His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Phe Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly
180 185 190

Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu
210 215 220

Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr
225 230 235 240

Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 77
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 77
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro Leu Ala His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Phe Ser Ser
115 120

<210> 78
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 78
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
1 5 10

<210> 79
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 79
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 80
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 80
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 Ala Ala 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met 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
275 280 285

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 81
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 81
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu His Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Gln Ile Thr Arg
225

<210> 82
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 82
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu His Lys Arg
100 105

<210> 83

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 83

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
1 5 10

<210> 84

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 84

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 85
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 85
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 86
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 86

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

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

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Met Phe Gly Val His
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Val
165 170 175

Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ile Leu Phe Leu Gln Met
195 200 205

Asp Ser Leu Arg Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly
210 215 220

Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro Leu Ala His Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 87
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 87
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 88
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 88
Ala Ser Thr Lys Gly Pro
1 5

<210> 89
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 89
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro Leu Ala His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 90
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 90
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 Ala Ala 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

180185190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195200205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210215220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225230235240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245250255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260265270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro-Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275280285

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

290295300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305310315320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325330

<210> 91

<211> 221

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 91

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

1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr	20	25	30
Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	35	40	45
Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	65	70	75
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr	85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg Thr Val Ala Ala	100	105	110
Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val	115	120	125
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser	130	135	140
Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu	145	150	155
Ile Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser	165	170	175
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln	180	185	190
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ser Ser Phe Leu	195	200	205
Leu Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg	210	215	220

<210> 92
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 92
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 93
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 93
Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 94

<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 94
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 95
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 95
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 96
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 96
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Met Phe Gly Val His
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Val
165 170 175

Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ile Leu Phe Leu Gln Met
195 200 205

Asp Ser Leu Arg Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly
210 215 220

Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro Leu Ala His Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Phe Ser Ser
245

- <210> 97
- <211> 119
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <221> 來源
- <223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 97
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 98
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 98
Ala Ser Thr Lys Gly Pro
1 5

<210> 99
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 99
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro Leu Ala His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Phe Ser Ser
115 120

<210> 100
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 100
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 Ala Ala 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met 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
275 280 285

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 101
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 101
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr
85 90 95

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser
130 135 140

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ser Ser Phe Leu
195 200 205

Leu Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu His Lys Arg
210 215 220

<210> 102
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 102
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 103
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 103
Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 104
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 104
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu His Lys Arg
100 105

<210> 105
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 105
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 106
<211> 247
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 106

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

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

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Met Phe Gly Val His
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Val
165 170 175

Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ile Leu Phe Leu Gln Met
195 200 205

Asp Ser Leu Arg Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly
210 215 220

Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro Leu Ala His Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Phe Ser Ser
245

<210> 107
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 107
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 108
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 108
Ala Ser Thr Lys Gly Pro
1 5

<210> 109
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 109
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro Leu Ala His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Phe Ser Ser
115 120

<210> 110
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 110
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 Ala Ala 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met 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
275 280 285

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

- <210> 111
- <211> 221
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <221> 來源

<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 111

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr
85 90 95

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser
130 135 140

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ser Ser Phe Leu
195 200 205

Leu Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu His Lys Arg
210 215 220

<210> 112
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 112
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 113
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 113

Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 114
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 114
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu His Lys Arg
100 105

<210> 115
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 115
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

15

10

5

1

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 116
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

15

10

5

1

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

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

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

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

- <210> 117
- <211> 119
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <221> 來源
- <223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 117
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 118
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 118
Ala Ser Thr Lys Gly Pro
1 5

<210> 119
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 119
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro Leu Ala His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 120
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 120
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 Ala Ala 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245250255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260265270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275280285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290295300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305310315320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325330

<210> 121
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 121
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
151015

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
202530

Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
354045

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
505560

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65707580

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr

85 90 95

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser
130 135 140

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ser Ser Phe Leu
195 200 205

Leu Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 122
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> 人工序列之描述: 合成多肽

<400> 122
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

35

40

45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

505560

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

65707580

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr

859095

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg

100105

<210> 123

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 123

Thr Val Ala Ala Pro

15

<210> 124

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 124

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

151015

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

202530

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

354045

Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 125
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 125
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 126
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 126
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
130 135 140

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Ser Met Phe Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Ala Val Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr
180 185 190

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Ile Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Leu Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro
225 230 235 240

Leu Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Phe Ser Ser
245 250

<210> 127
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 127
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 128
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 128
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
1 5 10

<210> 129
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 129
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro Leu Ala His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Phe Ser Ser
115 120

<210> 130
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 130
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 Ala Ala 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met 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
275 280 285

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 131
<211> 228

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 131
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr
85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Thr Ser Ser Phe Leu Leu Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu His Lys Arg
225

<210> 132
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 132
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 133
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成肽

<400> 133
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
1 5 10

<210> 134
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 134
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu His Lys Arg
100 105

<210> 135
<211> 106
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 135

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 136

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 136

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
100 105

<210> 137
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述:合成多肽

<400> 137
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
100 105