(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114377125 A
(43)申请公布日 2022.04.22

(21)申请号 202111331776.8

(22)申请日 2016.01.06

(30)优先权数据
62/101,877 2015.01.09 US
62/263,197 2015.12.04 US
62/263,910 2015.12.07 US

(62)分案原申请数据
201680014443.3 2016.01.06

(83)生物保藏信息
ECACC 03090901 2003.09.09
ECACC 03090902 2003.09.09
ECACC 03090903 2003.09.09
ECACC 03090904 2003.09.09
ECACC 03090905 2003.09.09
ECACC 03090906 2003.09.09
ECACC 03090907 2003.09.09
ECACC 03090908 2003.09.09
ECACC 03090909 2003.09.09
ECACC 03090910 2003.09.09
ECACC 03090911 2003.09.09
ECACC 03090912 2003.09.09

(71)申请人 辉瑞公司
地址 美国纽约州

(72)发明人 F·卡塔迪 R·A·克莱尔 G·M·科默 V·普拉丹 A·艾哈迈德 M·哈桑-扎阿伊 M·K·蒂利 W·张 A·班纳吉 K·M·佩奇 M·S·文森特 D·J·冯沙克

(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所 11517
代理人 吴瑜 黄遵玲

(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 1/04(2006.01)

权利要求书1页 说明书51页
序列表37页 附图17页

(54)发明名称

MAdCAM拮抗剂的剂量方案

(57)摘要

本发明提供了一种用于治疗患者的方法,其包括向所述患者施用介于约1mg和约150mg之间的初始剂量的MAdCAM拮抗剂抗体。还提供了用于评估患者对抗MAdCAM治疗的反应的生物标志物。

CN 114377125 A

1.MAdCAM拮抗剂抗体在制备用于治疗患者溃疡性结肠炎的药物中的用途,其中以22.5mg或75mg的所述MAdCAM拮抗剂抗体的初始剂量向所述患者经皮下施用所述MAdCAM拮抗剂抗体,随后以与所述初始剂量大约相同的量施用一个或多个后续剂量的MAdCAM拮抗剂抗体,其中所述一个或多个后续剂量大约每4周一次给药,其中所述MAdCAM拮抗剂抗体包含SEQ ID NO:11的轻链CDR1、SEQ ID NO:12的轻链CDR2、和SEQ ID NO:13的轻链CDR3,以及SEQ ID NO:14的重链CDR1、SEQ ID NO:15的重链CDR2、和SEQ ID NO:16的重链CDR3,并且其中所述MAdCAM拮抗剂抗体以22.5mg或75mg的单位剂量提供,其中在初始剂量后约12周,如使用MAYO评分所测定,所观察到的临床缓解率为至少约10%。

2.根据权利要求1所述的用途,其中按与所述初始剂量大约相同或少于所述初始剂量的量施用后续剂量,所述后续剂量在所述初始剂量后约1周至约12周提供。

3.根据权利要求1或2所述的用途,其中向所述患者施用22.5mg或75mg的一个或多个后续剂量的所述MAdCAM拮抗剂抗体。

4.根据权利要求1-3中任一项所述的的用途,其中所述患者未服用TNF拮抗剂或TNF抑制剂。

5.根据权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述MAdCAM拮抗剂抗体包含SEQ ID NO:3的可变轻链和SEQ ID NO:4的可变重链。

MAdCAM拮抗剂的剂量方案

[0001] 本申请是申请号为201680014443.3的中国发明专利申请(其申 请日为2016年1月6日,发明名称为“MAdCAM拮抗剂的剂量方案”) 的分案申请,原申请为国际申请号为PCT/IB2016/050047的中国国家 阶段申请,该国际申请要求2015年1月9日提交的美国临时申请第 62/101,877号、2015年12月4日提交的美国临时申请第62/263,197 号和2015年12月7日提交的美国临时申请第62/263,910号的优先权, 所述临时申请的全部内容特此以引用的方式并入。

发明领域

[0002] 本发明涉及MAdCAM拮抗剂抗体的剂量方案。

[0003] 发明背景

[0004] 粘膜地址素细胞粘附分子(MAdCAM;也称为地址素)是细胞粘附 受体免疫球蛋白超家族的成员。淋巴细胞归巢于胃肠道的特化淋巴组 织和粘膜部位的选择性由MAdCAM的内皮表达决定。MAdCAM只 在有组织的肠淋巴组织(如派尔结(Peyer's patch)和肠系膜淋巴结)的 高内皮小静脉的细胞表面上表达,但也在其它淋巴器官,如胰腺、胆 囊和脾小静脉及脾白髓的边缘窦内表达。

[0005] 虽然MAdCAM在肠道免疫监视中起着生理作用,但似乎在慢性 胃肠道炎症的情况下会促进炎症性肠病中的过度淋巴细胞外渗。TNFα和其它促炎性细胞因子增加内皮MAdCAM表达并且,在取自 克罗恩氏病(Crohn's disease)和溃疡性结肠炎(UC)患者的活检样本中, 炎症部位的MAdCAM表达病灶性增加大约2-3倍。已经在结肠炎实 验模型中观察到表达升高的相似模式。在炎性病状的其它临床前模 型,如胰岛素依赖性糖尿病移植物抗宿主病、慢性肝病、炎症性脑病 和胃炎中,也存在胎儿MAdCAM表达再次唤醒和活化$\alpha_4\beta_7^+$淋巴细胞 参与疾病发病机制。在这些炎性模型以及半抗原介导的(例如,TNBS、DSS等)或过继转移($CD4^+CD45Rb^{高}$)小鼠结肠炎模型中,阻断$\alpha_4\beta_7^+$淋巴细胞与MAdCAM结合的大鼠抗小鼠MAdCAM单克隆抗体 (mAb),即MECA-367,减少淋巴细胞募集、组织外渗、炎症和疾病 严重度。

[0006] WO2005067620公开了MAdCAM拮抗剂抗体及其用途。WO2006096490公开了MAdCAM拮抗剂抗体及其组合物。

发明内容

[0007] 本发明提供了如下所述的实施方案,其中每一个由E表示:

[0008] E1.一种用于治疗易感或诊断患有与MAdCAM表达增加相关的 病状的患者的方法,其包括向所述患者施用介于约5mg和约150mg 之间的初始剂量的MAdCAM拮抗剂抗体。

[0009] E2.一种用于治疗易感或诊断患有与MAdCAM表达增加相关的 病状的患者的方法,其包括向所述患者施用介于约5mg和少于约 150mg之间的初始剂量的MAdCAM拮抗剂抗体。

[0010] E3.一种用于治疗易感或诊断患有溃疡性结肠炎(UC)的患者的 方法,其包括向所述患者施用介于约5mg和约150mg之间的初始剂 量的MAdCAM拮抗剂抗体。

[0011] E4.一种用于治疗易感或诊断患有UC的患者的方法,其包括向 所述患者施用介于约5mg和少于约150mg之间的初始剂量的 MAdCAM拮抗剂抗体。

[0012] 下面阐述了其它实施方案,其中实施方案用“E”表示。

[0013] E5.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其包括向所述患 者施用介于约7.5mg和约75mg之间的初始剂量的MAdCAM拮抗剂 抗体。

[0014] E6.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其包括向所述患 者施用介于约20mg和约75mg之间的初始剂量的MAdCAM拮抗剂 抗体。

[0015] E7.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其包括向所述患 者施用介于约22.5mg和约75mg之间的初始剂量的MAdCAM拮抗 剂抗体。

[0016] E8.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其包括向所述患 者施用介于约25mg和约75mg之间的初始剂量的MAdCAM拮抗剂 抗体。

[0017] E9.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其包括向所述患 者施用约50mg初始剂量的MAdCAM拮抗剂抗体。

[0018] E10.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其包括向所述 患者施用介于约50mg和约150mg之间的初始剂量的MAdCAM拮抗 剂抗体。

[0019] E11.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其包括向所述 患者施用介于约75mg和约125mg之间的初始剂量的MAdCAM拮抗 剂抗体。

[0020] E12.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其包括向所述 患者施用约100mg初始剂量的MAdCAM拮抗剂抗体。

[0021] E13.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中所述 MAdCAM拮抗剂抗体按以下范围给药,所述范围的下限选自由以下 组成的组:约5mg、约6mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约9mg、 约10mg、约12mg、约15mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约30mg、 约35mg、约45mg、约50mg、约55mg、约65mg、约65mg、约70mg、 约75mg、约80mg、约85mg、约90mg约95mg、约100mg,且所述 范围的上限选自由以下组成的组:约22.5mg、约25mg、约30mg、 约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、 约70mg、少于约75mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约 95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、125mg、 约130mg、约135mg、约140mg、约145mg、少于约150mg和约150mg。

[0022] E14.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其包括向所述 患者施用一个或多个后续剂量的MAdCAM拮抗剂抗体。

[0023] E15.如E14中所阐述的方法,其中按与所述初始剂量大约相同 的量或少于所述初始剂量的量施用所述一个或多个后续剂量的所述 MAdCAM拮抗剂抗体。

[0024] E16.如E14中所阐述的方法,其中按与所述初始剂量大约相同 的量施用所述一个或多个后续剂量的所述MAdCAM拮抗剂抗体。

[0025] E17.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其包括向所述 患者施用介于约5mg和约150mg之间的后续剂量的MAdCAM拮抗 剂抗体。

[0026] E18.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其包括向所述 患者施用介于约20mg和约75mg之间的后续剂量的MAdCAM拮抗 剂抗体。

[0027] E19.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其包括向所述 患者施用介于约22.5mg和约75mg之间的后续剂量的MAdCAM拮 抗剂抗体。

[0028] E20.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其包括向所述 患者施用介于约25mg和约75mg之间的后续剂量的MAdCAM拮抗 剂抗体。

[0029] E21.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其包括向所述 患者施用约50mg后续剂量的MAdCAM拮抗剂抗体。

[0030] E22.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其包括向所述 患者施用介于约50mg和约150mg之间的后续剂量的MAdCAM拮抗 剂抗体。

[0031] E23.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其包括向所述 患者施用介于约75mg和约125mg之间的后续剂量的MAdCAM拮抗 剂抗体。

[0032] E24.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其包括向所述 患者施用约100mg后续剂量的MAdCAM拮抗剂抗体。

[0033] E25.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其包括按以下 范围向所述患者施用后续剂量的MAdCAM拮抗剂抗体就,所述范围 的下限选自由以下组成的组:约5mg、6mg、约7mg、约7.5mg、约 8mg、约9mg、约10mg、约12mg、约15mg、约20mg、约22.5mg、 约25mg、约30mg、约35mg、约45mg、约50mg、约55mg、约65mg、 约65mg约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg 和约100mg,且所述范围的上限选自由以下组成的组:22.5mg、约 25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、 约60mg、约65mg、约70mg、少于约75mg、约75mg、约80mg、约 85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、 约120mg、125mg、约130mg、约135mg、约140mg、约145mg、少 于约150mg和约150mg。

[0034] E26.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中按与所述 初始剂量大约相同或少于所述初始剂量的量施用后续剂量,所述后续 剂量在所述初始剂量后约1周至约12周提供。

[0035] E27.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中按与所述 初始剂量大约相同或少于所述初始剂量的量施用后续剂量,所述后续 剂量在所述初始剂量后约4周至约12周提供。

[0036] E28.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中按与所述 初始剂量大约相同或低于所述初始剂量的量施用后续剂量,所述后续 剂量在所述初始剂量后约2周至约8周提供。

[0037] E29.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中按与所述 初始剂量大约相同或低于所述初始剂量的量施用后续剂量,所述后续 剂量在所述初始剂量后约4周至约8周提供。

[0038] E30.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中按与所述 初始剂量大约相同或低于所述初始剂量的量施用后续剂量,所述后续 剂量在所述初始剂量后约4周提供。

[0039] E31.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中按与所述 初始剂量大约相同或低于所述初始剂量的量施用后续剂量,所述后续 剂量在所述初始剂量后约1个月提供。

[0040] E32.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中按与所述 初始剂量大约相同或低于所述初始剂量的量施用后续剂量,所述后续 剂量在所述初始剂量后约6周提供。

[0041] E33.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中按与所述 初始剂量大约相同或低于所述初始剂量的量施用后续剂量,所述后续 剂量在所述初始剂量后约8周提供。

[0042] E34.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中按与所述 初始剂量大约相同或低于所述初始剂量的量施用后续剂量,所述后续 剂量在所述初始剂量后约2个月提供。

[0043] E35.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在初始剂 量后约12周,如使用MAYO评分所测定,所观察到的临床缓解率为 至少约3%。

[0044] E36.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在初始剂 量后约12周,如使用MAYO评分所测定,所观察到的临床缓解率为 至少约5%。

[0045] E37.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在初始剂 量后约12周,如使用MAYO评分所测定,所观察到的临床缓解率为 至少约10%。

[0046] E38.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在初始剂 量后约12周,如使用MAYO评分所测定,所观察到的临床缓解率为 至少约11%。

[0047] E39.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在初始剂 量后约12周,如使用MAYO评分所测定,所观察到的临床缓解率为 至少约12%。

[0048] E40.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在初始剂 量后约12周,如使用MAYO评分所测定,所观察到的临床缓解率为 至少约14%。

[0049] E41.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在初始剂 量后约12周,如使用MAYO评分所测定,所观察到的临床缓解率为 至少约15%。

[0050] E42.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在初始剂 量后约12周,如使用MAYO评分所测定,所观察到的临床缓解率为 至少约16%。

[0051] E43.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在初始剂 量后约12周,如使用MAYO评分所测定,所观察到的临床缓解率为 至少约18%。

[0052] E44.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在初始剂 量后约12周,如使用MAYO评分所测定,所观察到的临床缓解率为 至少约20%。

[0053] E45.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在初始剂 量后约12周,如使用MAYO评分所测定,所观察到的临床缓解率为 至少约23%。

[0054] E46.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在所述初 始剂量后约12周的临床反应率为至少约28%。

[0055] E47.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在所述初 始剂量后约12周的所述临床反应率为至少约30%。

[0056] E48.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在所述初 始剂量后约12周的所述临床反应率为至少约35%。

[0057] E49.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在所述初 始剂量后约12周的所述临床反应率为至少约38%。

[0058] E50.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在所述初 始剂量后约12周所述的临床反应率为至少约40%。

[0059] E51.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在所述初 始剂量后约12周的所述临床反应率为至少约45%。

[0060] E52.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在所述初 始剂量后约12周的所述临床反应率为至少约50%。

[0061] E53.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在所述初 始剂量后约12周的粘膜愈合率为至少约10%。

[0062] E54.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在所述初 始剂量后约12周的所述粘膜愈合率为至少约14%。

[0063] E55.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在所述初 始剂量后约12周的所述粘膜愈合率为至少约15%。

[0064] E56.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在所述初 始剂量后约12周的所述粘膜愈合率为至少约20%。

[0065] E57.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在所述初 始剂量后约12周的所述粘膜愈合率为至少约25%。

[0066] E58.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在所述初 始剂量后约12周的所述粘膜愈合率为至少约27%。

[0067] E59.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在所述初 始剂量后约12周的所述粘膜愈合率为至少约30%。

[0068] E60.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在所述初 始剂量后约12周的所述粘膜愈合率为至少约35%。

[0069] E61.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中在所述初 始剂量后约12周的所述粘膜愈合率为至少约37%。

[0070] E62.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中所述患者 未服用TNF拮抗剂或TNF抑制剂。

[0071] E63.如E62中所阐述的方法,其中所述TNF抑制剂是选自由以 下组成的组的一种或多种:英夫利昔(infliximab)、依那西普 (etanercept)、阿达木单抗(adalimumab)、补骨脂素联合紫外线A治疗 (PUVA)、赛妥珠单抗(certolizumab pegol)、甲氨蝶呤(methotrexate)、 环孢素(ciclosporin)、姜黄素(curcumin)、儿茶素(catechin)、大麻(cannabis)和紫锥菊(echinacea purpurea)。

[0072] E64.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中所述 MAdCAM拮抗剂抗体经皮下施用。

[0073] E65.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中所述患者 还用选自由以下组成的组的另一种药剂治疗:AMG-181、阿达木单抗、 alicaforsam、阿巴西普(abatacept)、阿司匹林(aspirin)、醋氨酚 (acetaminophen)、硫唑嘌呤(azathioprine)、AVX 470、AEB-071、阿密 曲替林(amitriptyline)、地蒽酚(anthralin)、阿维A(acitretin)、阿法赛特(alefacept)、阿洛司琼(alosetron)、阿巴西普、阿美卢班(amelubant)、 阿那白滞素(anakinra)、阿普斯特(apremilast)、阿吡莫德(apilimod)、醋 氯芬酸(aceclofenac)、阿克他利(actarit)、阿莫沙平(amoxapinet)、布地 奈德(budesonide)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松 (betamethasone)、巴柳氮(balsalazide)、苯并噻嗪酮(benzothiazinone)、 苯坐卡因(benzocaine)、贝利木单抗(belimumab)、丁丙诺啡(buprenorphine)、塞来昔布(celecoxib)、环孢霉素(cyclosporine)、可的 松(cortisone)、赛妥珠单抗、姜黄色素(curcurmin)、大麻、环丙沙星 (ciprofloxacin);钙泊三醇(calcipotriene);环苯扎林(cyclobenzaprine); 丙酸氯倍他索(clobetasol

propionate)、可待因(codeine)、樟脑 (camphor)、地塞米松(dexamethasone)、多虑平(doxepin)、狄诺塞麦 (denosumab)、双醋瑞因(diacerein)、双氯芬酸(diclofenac)、二氟尼柳 (diflunisal)、地夫可特(deflazacort)、双嘧达莫(dipyridamole)、二氢可 待因(dihydrocodeine)、地拉考昔(deracoxib)、度洛西汀(duloxetine)、 etrolizumab、依那西普(etanercept)、依法利珠单抗(efalizumab)、依托 度酸(etodolac)、依库丽单抗(eculizumab)、依托昔布(etoricoxib)、氟西 汀(fluoxetine)、芳妥珠单抗(fontolizumab)、联苯乙酸(felbinac)、非诺 洛芬(fenoprofen)、芬太尼(fentanyl)、戈利木单抗(golimumab)、加巴 喷丁(gabapentin)、hmpl-004、氢化吗啡酮(hydromorphone)、氢可酮 (hydrocodone)、消炎痛(indomethacin)、布洛芬(Ibuprofen)、英夫利昔(Infliximab)、白介素-2(interleukin-2)、丙咪嗪(imipramine)、iberogast、 水杨酸咪唑(imidazole salicylate)、艾拉莫德(iguratimod)、免疫球蛋白、 氢化可的松(hydroxycortisone)、羟基脲(hydroxyurea)、透明质酸 (hylauronic acid)、kappaproct、krp-203、洛哌丁胺(loperamide)、氯诺 昔康(lornoxicam)、鲁米昔布(lumericoxib)、来氟米特(leflunomide)、 利克飞龙(licofelone)、罗美昔布(lumiracoxib)、利多卡因(lidocaine)、 甲基强的松龙6-巯基嘌呤(methylprednisolone 6-mercaptopurine)、甲氨蝶呤、甲硝哒唑(metronidazole)、美沙拉嗪(mesalamine)、褪黑激素 (melatonin)、美沙拉嗪、美洛昔康(meloxicam)、米索前列醇 (misoprostol)、水杨酸甲酯(methyl salicylate)、甲氧萘丙酸钠(naproxen sodium)、尼古丁(nicotine)、去甲替林(nortriptyline)、萘普酮 (nambumetone)、奈帕芬胺(nepafenac)、去甲肾上腺素(noradrenaline)、 降肾上腺素(norepinephrine)、奥沙拉秦(olsalazine)、OM-89、Otzela、 奥普瑞白介素(oprelvekin)、奥法木单抗(ofatumumab)、奥瑞珠单抗(ocrelizumab)、羟考酮(oxycodone)、羟吗啡酮(oxymorphone)、强的松 (Prednisone)、强的松龙(prednisolone)、磷脂酰胆碱(phosphatidyl choline)、帕罗西汀(paroxetine)、紫杉醇(paclitaxel)、prosorba、培鲁 比洛芬(pelubiprofen)、吡罗昔康(piroxicam)、培那西普(pegsunercept)、 普那卡生(pralnacasan)、普林贝瑞(prinaberel)、帕瑞昔布(parecoxib)、普 瑞巴林(pregabalin)、利美索龙(rimexolone)、利塞膦酸钠(risedronate sodium)、罗格列酮(rosiglitazone)、罗非昔布(rofecoxib)、罗哌卡因 (ropivacaine)、瑞波西汀(reboxetine)、(S,S)-瑞波西汀、雷马空 (reumacon)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、柳氮磺吡啶洛哌丁胺 (sulfasalazineloperamide)、舍曲林(sertraline)、西地那非(sildenafil)、曲 马多(tramadol)、去炎松(triamcinolone)、他克莫司(tacrolimus)、萨力 度胺(thalidomide)、托法替尼(tofacitinib)、猪鞭虫(trichuris suis)、曲唑 酮(trazodone)、他扎罗汀(tazarotene)、替加色罗(tegaserod)、托珠单抗 (tocilizumab)、替西罗莫司(temsirolimus)、替诺昔康(tenoxicam)、伐地 昔布(valdecoxib)、维多珠单抗(vedolizumab)、托法替尼(Xeljanz)、唑 吡坦(zolpidem)、唑来膦酸(zoledronic acid)、153Sm-EDTMP,及 SK-1306X和10rT1抗体、CP-481715、ABN-912、MLN-3897、 HuMax-IL-15、RA-1、Org-37663、Org 39141、AED-9056、AMG-108、GW-274150、AT-001、681323(GSK)K-832、R-1503、DE-096、Cpn10、 THC+CBD(GW Pharma)、856553(GSK)、ReN-1869、mm-093、 SCIO-469、ABT-874、LenkoVAX、LY-2127399、TRU-015、KC-706 和TAK-715、PG 760564、VX-702、PMX-53、CF-101、tgAAV-TNFR:Fc、 R-788、PMI-001、S-[2-[(1-亚氨乙基)氨

基]乙基]-L-高半胱氨酸、S-[2-[(1-亚氨乙基)-氨基]乙基]-4,4-二氧代-L-半胱氨酸、S-[2-[(1-亚氨 乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸、(2S,5Z)-2-氨基-2-甲基-7-[(1-亚氨乙基)氨基]-5-庚烯酸、2-[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)-丁基] 硫代]-5-氯-3-吡啶甲腈、2-[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基] 硫代]-4-氯苯甲腈、(2S,4R)-2-氨基-4-[[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]硫代]-5- 噻唑丁醇、2-[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-6-(三氟 甲基)-3吡啶甲腈、2-[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫 代]-5-氯苯甲腈、N-[4-[2-(3-氯苄基氨基)乙基]苯基]噻吩-2-甲脒、N-[({2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基}氨基)-羰基]-4-甲基苯磺酰胺、4-[(1S)-1-({[5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3- 基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸和1-(3-联苯-4-基甲基-4-羟基-色满-7-基)- 环戊烷羧酸。

[0074] E66.如E65中所阐述的方法,其中所述患者同时用MAdCAM 抗体和其它药剂治疗。

[0075] E67.如E65中所阐述的方法,其中所述患者依序用MAdCAM 抗体和其它药剂治疗。

[0076] E68.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中所述 MAdCAM拮抗剂抗体包含轻链和重链,所述轻链的CDR是根据SEQ ID NO:3的CDR,并且所述重链的CDR是根据SEQ ID NO:4的CDR。

[0077] E69.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中所述 MAdCAM拮抗剂抗体包含SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4。

[0078] E70.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中所述MAdCAM拮抗剂抗体包含SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2。

[0079] E71.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其包括向所述 患者施用介于22.5mg和约75mg之间的初始剂量的MAdCAM拮抗 剂抗体,接着按与所述初始剂量大约相同的量施用一个或多个后续剂 量的MAdCAM拮抗剂抗体,其中所述一个或多个后续剂量是约每4 周一次的剂量。

[0080] E72.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其包括向所述 患者施用约50mg初始剂量的MAdCAM拮抗剂抗体,接着按与所述 初始剂量大约相同的量施用一个或多个后续剂量的MAdCAM拮抗剂 抗体,其中所述一个或多个后续剂量是约每4周一次的剂量。

[0081] E73.如实施方案E1-E71中的任一个所阐述的方法,其包括向所 述患者施用约40mg初始剂量的MAdCAM拮抗剂抗体,接着按与所 述初始剂量大约相同的量施用一个或多个后续剂量的MAdCAM拮抗 剂抗体,其中所述一个或多个后续剂量是约每4周一次的剂量。

[0082] E74.如实施方案E1-E71中的任一个所阐述的方法,其包括向所 述患者施用约30mg初始剂量的MAdCAM拮抗剂抗体,接着按与所 述初始剂量大约相同的量施用一个或多个后续剂量的MAdCAM拮抗 剂抗体,其中所述一个或多个后续剂量是约每4周一次的剂量。

[0083] E75.如实施方案E1-E71中的任一个所阐述的方法,其包括向所 述患者施用介于约50mg和约150mg之间的初始剂量的MAdCAM拮 抗剂抗体,接着按与所述初始剂量大约相同的量施用一个或多个后续 剂量的MAdCAM拮抗剂抗体,其中所述一个或多个后续剂量是约每 8周一次的剂量。

[0084] E76.如实施方案E1-E71中的任一个所阐述的方法,其包括向所 述患者施用介于约75mg和约125mg之间的初始剂量的MAdCAM拮 抗剂抗体,接着按与所述初始剂量大约相同的量施用一个或多个后续 剂量的MAdCAM拮抗剂抗体,其中所述一个或多个后续剂量是约

每 8周一次的剂量。

[0085] E77.如实施方案E1-E71中的任一个所阐述的方法,其包括向所 述患者施用约100mg初始剂量的MAdCAM拮抗剂抗体,接着按与所 述初始剂量大约相同的量施用一个或多个后续剂量的MAdCAM拮抗 剂抗体,其中所述一个或多个后续剂量是约每8周一次的剂量。

[0086] E78.如前述实施方案中的任一个所阐述的方法,其中与 MAdCAM表达增加相关的所述病状选自由以下组成的组:溃疡性结 肠炎(UC)、克罗恩氏病(CD)、肠易激综合征(IBS)、肠易激病(IBD)、 类风湿性关节炎、反应性关节炎、骨关节炎、感染性关节炎、银屑病性关节炎、多关节炎、幼年型关节炎、幼年型类风湿性关节炎、幼年 型反应性关节炎、幼年型银屑病性关节炎、疼痛、纤维化、纤维肌痛 综合征、强直性脊柱炎、未分化脊柱关节病、幼年发作型脊椎关节炎、 银屑病、痛风、卡斯尔曼病(Castleman's disease)、败血症、I型糖尿病、 II型糖尿病、多发性骨髓瘤和肾细胞癌。

[0087] E79.一种用于如实施方案E1-E78中的任一个所阐述的方法中的 MAdCAM拮抗剂抗体。

[0088] E80.一种药物组合物,其包含如E79中所阐述的抗体。

[0089] E81.如E80中所阐述的药物组合物,其包含MAdCAM拮抗剂 抗体,所述MAdCAM拮抗剂抗体呈供溶解的干燥配制物,如冻干粉、冷冻-干燥粉或无水浓缩物。

[0090] E82.如E80中所阐述的药物组合物,其包含呈液体配制物的 MAdCAM拮抗剂抗体。

[0091] E83.如E79中所阐述的MAdCAM拮抗剂抗体在制备用于治疗 选自由以下组成的组的病状的药剂中的用途:溃疡性结肠炎(UC)、克 罗恩氏病(CD)、肠易激综合征(IBS)、肠易激病(IBD)、乳糜泻、原发 性硬化性胆管炎、胆道疾病、类风湿性关节炎、反应性关节炎、骨关 节炎、感染性关节炎、银屑病性关节炎、多关节炎、幼年型关节炎、 幼年型类风湿性关节炎、幼年型反应性关节炎、幼年型银屑病性关节 炎、疼痛、纤维化、纤维肌痛综合征、强直性脊柱炎、未分化脊柱关 节病、幼年发作型脊椎关节炎、银屑病、痛风、卡斯尔曼病、败血症、I型糖尿病、II型糖尿病、多发性骨髓瘤和肾细胞癌。

[0092] E84.如E79中所阐述的MAdCAM拮抗剂抗体在制备用于治疗 溃疡性结肠炎的药剂中的用途。

[0093] E85.如E79中所阐述的MAdCAM拮抗剂抗体在制备用于治疗 克罗恩氏病的药剂中的用途。

[0094] E86.根据实施方案E1-E78中任一项所述的方法,其还包括:

[0095] (a)测量来自所述患者的生物样品中的生物标志物的水平,其中 所述生物标志物为:(i)选自由以下组成的组的生物标志物中的任一 种或组合:粪钙卫蛋白、sMAdCAM、hsCRP、AR、CHI3L1、CXCL1、 CXCL11、CXCL13、CXCL9.Dkk-1、EGF、EN-RAGE、EPO、FGF-21、 GH、IL-17C、IL-6、IL-7、IL-8、MIP-1α、MMP-1、MMP-10、MMP-12、 MMP-3、NT-pro-BNP、OSM、PTPN22、PTX3、REG-4、RETN、 TNFRSF4、TRANCE和VEGF-A;(ii)CCR9;(iii)循环α4β7+细胞;或(iv)前述物质的任何组合;并且

[0096] (b)将所述水平与对照进行比较;

[0097] 使得与所述对照相比,所述生物标志物水平的变化预示在所述病 状中有益的治疗反应。

[0098] E87.一种用于评估在施用MAdCAM拮抗剂抗体之后溃疡性结 肠炎(UC)患者中有益

反应的存在或不存在的方法,其包括:

[0099] (a)测量来自所述患者的生物样品中的生物标志物的水平,其中所 述生物标志物为:(i)选自由以下组成的组的生物标志物中的任一种或 组合:粪钙卫蛋白、sMAdCAM、hsCRP、AR、CHI3L1、CXCL1、 CXCL11、CXCL13、CXCL9.Dkk-1、EGF、EN-RAGE、EPO、FGF-21、 GH、IL-17C、IL-6、IL-7、IL-8、MIP-1α、MMP-1、MMP-10、MMP-12、 MMP-3、NT-pro-BNP、OSM、PTPN22、PTX3、REG-4、RETN、 TNFRSF4、TRANCE和VEGF-A;(ii)CCR9;(iii)循环α4β7+细胞;或(iv)前述物质的任何组合;并且

[0100] (b)将所述水平与对照进行比较;

[0101] 其中与所述对照相比,生物标志物水平的变化预示在所述患者中 的有益反应。

[0102] E88.一种用于鉴定将受益于用MAdCAM拮抗剂抗体治疗的溃 疡性结肠炎(UC)患者的方法,其包括:

[0103] (a)测量来自所述患者的生物样品中的生物标志物的水平,其中 所述生物标志物为:(i)选自由以下组成的组的生物标志物中的任一 种或组合:粪钙卫蛋白、sMAdCAM、hsCRP、AR、CHI3L1、CXCL1、 CXCL11、CXCL13、CXCL9.Dkk-1、EGF、EN-RAGE、EPO、FGF-21、 GH、IL-17C、IL-6、IL-7、IL-8、MIP-1α、MMP-1、MMP-10、MMP-12、 MMP-3、NT-pro-BNP、OSM、PTPN22、PTX3、REG-4、RETN、 TNFRSF4、TRANCE和VEGF-A;(ii)CCR9;(iii)循环α4β7+细胞;或(iv)前述物质的任何组合;

[0104] (b)将所述水平与对照进行比较;其中与所述对照相比,生物标 志物水平的变化预示所述患者将受益于用MAdCAM拮抗剂抗体治 疗;并且

[0105] (c)选择所述患者以供用MAdCAM拮抗剂抗体治疗。

[0106] E89.根据实施方案E86-E88中任一项所述的方法,其中所述生 物标志物选自由以下组成的组:粪钙卫蛋白、sMAdCAM、hsCRP、AR、CHI3L1、CXCL1、CXCL11、CXCL13、CXCL9.Dkk-1、EGF、 EN-RAGE、EPO、FGF-21、GH、IL-17C、IL-6、IL-7、IL-8、MIP-1α、 MMP-1、MMP-10、MMP-12、MMP-3、NT-pro-BNP、OSM、PTPN22、 PTX3、REG-4、RETN、TNFRSF4、TRANCE、VEGF-A及前述物质 的任何组合。

[0107] E90.根据实施方案E86-E89中任一项所述的方法,其中所述生 物标志物选自由以下组成的组:粪钙卫蛋白、sMAdCAM、hsCRP、 CHI3L1、CXCL1、CXCL13、CXCL9.Dkk-1、EGF、EN-RAGE、EPO、 IL-17C、IL-6、IL-7、MIP-1α、MMP-1、MMP-10、MMP-12、MMP-3、 NT-pro-BNP、PTPN22、PTX3、RETN、TNFRSF4、TRANCE及前述 物质的任何组合。

[0108] E91.根据实施方案E86-E90中任一项所述的方法,其中所述生 物标志物选自由以下组成的组:粪钙卫蛋白、sMAdCAM、hsCRP、 AR、CXCL11、CXCL13、EPO、FGF-21、GH、IL-6、IL-7、IL-8、 MMP-1、MMP-10、MMP-3、OSM、PTPN22、REG-4、RETN、VEGF-A 及前述物质的任何组合。

[0109] E92.根据实施方案E86-E91中任一项所述的方法,其中所述生 物标志物选自由以下组成的组:粪钙卫蛋白、sMAdCAM、hsCRP、 CXCL13、EPO、IL-6、IL-7、MMP-1、MMP-10、MMP-3、PTPN22、 RETN及前述物质的任何组合。

[0110] E93.根据实施方案E86-E92中任一项所述的方法,其中所述生 物标志物选自由以下组成的组:粪钙卫蛋白、sMAdCAM、hsCRP、 CXCL13、IL-7、PTPN22、RETN及前述物质的任何组合。

[0111] E94.根据实施方案E86-E93中任一项所述的方法,其中所述生 物标志物选自由以

下组成的组:粪钙卫蛋白、sMAdCAM、hsCRP及 前述物质的任何组合。

[0112] E95.根据实施方案E86-E94中任一项所述的方法,其中所述生 物标志物为:(i)粪钙卫蛋白、sMAdCAM或hsCRP;(ii)CCR9;(iii) 循环α4β7+细胞;或(iv)前述物质的任何组合。

[0113] E96.根据实施方案E86-E95中任一项所述的方法,其中所述生 物标志物为粪钙卫蛋白,并且其中与对照相比,粪钙卫蛋白水平的降 低预示所述患者将受益于用MAdCAM拮抗剂抗体治疗。

[0114] E97.根据实施方案E86-E95中任一项所述的方法,其中所述生 物标志物为sMAdCAM,并且其中与对照相比,sMAdCAM水平的降 低预示所述患者将受益于用MAdCAM拮抗剂抗体治疗。

[0115] E98.根据实施方案E86-E95中任一项所述的方法,其中所述生 物标志物为hsCRP,并且其中与对照相比,hsCRP水平的降低预示所 述患者将受益于用MAdCAM拮抗剂抗体治疗。

[0116] E99.根据实施方案E86-E88和E95中任一项所述的方法,其中 所述生物标志物为CCR9,并且其中与对照相比,CCR9水平的增加 预示所述患者将受益于用MAdCAM拮抗剂抗体治疗。

[0117] E100.根据实施方案E86-E88和E95中任一项所述的方法,其中 所述生物标志物为循环α4β7+细胞,并且其中与对照相比,循环α4β7+ 细胞水平的增加预示所述患者将受益于用MAdCAM拮抗剂抗体治 疗。

[0118] E101.根据实施方案E86-E100中任一项所述的方法,其中在施 用MAdCAM拮抗剂抗体后至少约4周获得所述生物样品。

[0119] E102.根据实施方案E86-E101中任一项所述的方法,其中在施 用MAdCAM拮抗剂抗体后约4周至约12周获得所述生物样品。

[0120] E103.根据实施方案E86-E102中任一项所述的方法,其中在施 用MAdCAM拮抗剂抗体后约12周获得所述生物样品。

[0121] E104.根据实施方案E1-E78和E86-E103中任一项所述的方法, 其中所述患者还含在rs11171739处的风险等位基因(C)。

[0122] E105.一种用于鉴定将受益于用MAdCAM拮抗剂抗体治疗的溃 疡性结肠炎(UC)患者的方法,其包括:

[0123] (a)测定来自所述患者的包含基因组DNA的生物样品;并且

[0124] (b)由所述基因组DNA获得SNP rs11171739序列;

[0125] 其中在rs11171739处的风险等位基因(C)的存在预示所述患者将 受益于用MAdCAM拮抗剂抗体治疗。

[0126] E106.一种治疗易感或诊断患有与MAdCAM表达增加相关的病 状的患者的方法,其包括向所述患者施用介于约5mg和约150mg之 间的初始剂量的MAdCAM拮抗剂抗体,其中所述患者含在 rs11171739处的风险等位基因(C)。

[0127] E107.一种治疗易感或诊断患有与MAdCAM表达增加相关的病 状的患者的方法,其包括向所述患者施用介于约5mg和约150mg之 间的初始剂量的MAdCAM拮抗剂抗体,其中通过实施方案E86-E105 的方法中任一种鉴定所述。

[0128] E108.一种试剂盒,其包括:

[0129] (a)检测剂,其用于检测生物标志物的存在,或用于测量生物样 品中生物标志物的水平,其中所述生物标志物为:(i)表12、13、15 所列的生物标志物中任一种;(ii)循环α4β7+细胞;(iii)rs11171739 风险等位基因;或(iv)前述物质的任何组合;及

[0130] (b)使用所述检测剂的说明书。

[0131] 作为可以独立地或与先前任何实施方案组合使用的其它实施方 案,本发明提供了治疗易感或诊断患有与MAdCAM表达增加相关的 病状的患者的方法,其包括在一个或多个剂量的托法替尼之后,向所 述患者施用介于约5mg和约150mg之间的初始剂量的MAdCAM拮 抗剂抗体。

[0132] 附图简述

[0133] 图1:第12周基于总mayo评分的临床缓解率(治疗失败的方法)。

[0134] 图2:第12周基于无经历的和有经历的群体的临床缓解率(治疗 失败的方法)。

[0135] 图3:第12周的临床反应和粘膜愈合率(治疗失败的方法)。

[0136] 图4:第12周基于总mayo评分的安慰剂校正的临床缓解率、临 床反应率和粘膜愈合率的分析结果(cmh法,中央读数,mitt群体)。

[0137] 图5:第12周基于总mayo评分的安慰剂校正的临床缓解率、临 床反应率和粘膜愈合率的分析结果(cmh法,本地读数,mitt群体)。

[0138] 图6:在第4、8、12周部分mayo评分从基线下降≤2,无个体分 项分数>1的受试者群体的分析结果(cmh法,mitt群体)。

[0139] 图7:第4、8、12周有临床缓解(定义为总sccai评分<2分)的受 试者的比例(和90%置信区间)。*置信区间使用精确方法计算。

[0140] 图8:粪钙卫蛋白(ug/g)从基线的百分比变化的几何平均数(和 90%置信区间)(mitt,观察到的情况)。

[0141] 图9:治疗组在第12周时可溶性madcam(pmol/l)从基线的百分比 变化的几何平均数(和90%置信区间)(mitt,观察到的情况)。

[0142] 图10:hscrp(mg/dl)从基线的百分比变化的几何平均数(和90%置 信区间)(mitt,第0-12周,观察到的情况)。

[0143] 图11:治疗组与模型预测(黑色,中值和95%预测区间)相比所观 察到的(红色)血清mAb 7.16.6浓度。

[0144] 图12:功效表:治疗和随访时的Mayo排便频率。

[0145] 图13:功效表:治疗和随访时的Mayo直肠出血。

[0146] 图14:功效表:治疗和随访时的Mayo可屈性乙状结肠镜检查。

[0147] 图15:功效表:治疗和随访时的Mayo PGA。

[0148] 图16:治疗组最常见的不良事件。

具体实施方式

[0149] 本发明提供了一种用于治疗易感或诊断患有溃疡性结肠炎(UC) 的患者的方法,其包括向所述患者施用介于约5mg和约75mg之间的 初始剂量的MAdCAM拮抗剂抗体。

[0150] 本发明提供了一种用于治疗易感或诊断患有与MAdCAM表达增 加相关的病状的患

者的方法,其包括向所述患者施用介于约5mg和 约150mg之间的初始剂量的MAdCAM拮抗剂抗体。在一些情况下, MAdCAM表达增加是与健康个体的MAdCAM相比。

[0151] 在对mAb 7.16.6在中度至重度溃疡性结肠炎患者中的安全性和 功效的II期随机、多中心双盲、安慰剂对照研究中,22.5mg和75mg 剂量组与安慰剂组相比排放和粘膜愈合显着显著更高,而22.5mg和 225mg组与安慰剂组相比,反应显著更强。

[0152] MAdCAM拮抗剂抗体可按25mg(初始和/或后续剂量)给药。MAdCAM拮抗剂抗体可按50mg(初始和/或后续剂量)给药。MAdCAM拮抗剂抗体可按75mg给药。MAdCAM拮抗剂抗体可按 25mg(初始和/或后续剂量)给药。

[0153] mAb 7.16.6满足研究中的主要功效终点。基于总Mayo评分的临 床缓解率在四个治疗组中的三个中在统计上显著(7.5mg、22.5mg和 75mg)。抗TNF暴露层组(有经历或无经历的)的临床缓解率在无经历 患者中更高。临床反应、粘膜愈合和部分Mayo评分的关键次要终点 结果通常支持主要终点分析的发现。mAb 7.16.6在该患者群体中似乎 安全且耐受良好。

[0154] 在一些方面,患者未服用TNF拮抗剂或TNF抑制剂。在一些方 面,患者在初始剂量之前至少约1周未服用TNF拮抗剂或TNF抑制 剂。在一些方面,患者在初始剂量之前至少约2周未服用TNF拮抗 剂或TNF抑制剂。在一些方面,患者在初始剂量之前至少约3周未 服用TNF拮抗剂或TNF抑制剂。在一些方面,患者在初始剂量之前 至少约4周未服用TNF拮抗剂或TNF抑制剂。在一些方面,患者在 初始剂量之前至少约5周未服用TNF拮抗剂或TNF抑制剂。在一些 方面,患者在初始剂量之前至少约6周未服用TNF拮抗剂或TNF抑 制剂。在一些方面,患者在初始剂量之前至少约7周未服用TNF拮 抗剂或TNF抑制剂。在一些方面,患者在初始剂量之前至少约8周 未服用TNF拮抗剂或TNF抑制剂。在一些方面,患者在初始剂量之 前从未服用TNF拮抗剂或TNF抑制剂。

[0155] 第12周在总Mayo评分计算中使用中央读取的内窥镜分项分数 (此后为中央读数),在安慰剂、7.5mg、22.5mg、75mg和225mg的 mAb 7.16.6组中观察到的临床缓解率(mITT群体)分别为2.7%、 11.3%、16.7%、15.5%和5.7%;并且使用CMH试验,与安慰剂的差 异和相应的双侧90%置信区间(CI)分别为8.0%(1.9%,14%)、 12.8%(5.6%,19.9%)、11.8%(4.8%,18.8%)和2.6%(-1.2%,6.4%)。

[0156] 在总Mayo评分计算中使用本地读取的内窥镜分项分数(此后为 本地读数),安慰剂、7.5mg、22.5mg、75mg和225mg的mAb 7.16.6 观察到的临床缓解率(mITT群体)分别为5.5%、14.1%、23.6%、18.3% 和12.9%;并且使用CMH试验,与安慰剂的差异和相应的90%CI 分别为8.0%(0.2%,15.9%)、17.8%(8.3%,27.2%)、12.2%(3.6%,20.8%) 和6.6%(-0.9%,14.2%)。

[0157] 因此,在一些方面,正如使用MAYO评分所测定的,初始剂量 约12周后观察到的临床缓解率可选自由以下组成的组:至少约3%、 至少约5%、至少约10%、至少约11%、至少约12%、至少约13%、 至少约14%、至少约15%、至少约16%、至少约17%、至少约18%、 至少约19%、至少约20%、至少约21%、至少约21%、至少约22% 和至少约23%。

[0158] 使用第12周中央读取的分项分数,观察到的安慰剂、7.5mg、 22.5mg、75mg和225mg的反应率分别为28.8%、38.0%、54.2%、45.1% 和50.0%;并且相应的粘膜愈合率分别为8.2%、15.5%、27.8%、25.4% 和14.3%。当使用本地读取的分项分数时,观察到的比率比

中央读数 更高;对于安慰剂、7.5mg、22.5mg、75mg和225mg而言,临床反 应率分别为32.9%、38.6%、54.2%、48.6%和51.4%,并且粘膜愈合 率分别为21.9%、22.5%、37.5%、35.2%和28.6%。无论内窥镜分项 分数的来源如何,对于22.5mg和225mg治疗组相对于安慰剂组的临 床反应率明显不同于安慰剂。使用中央读数的粘膜愈合率通常低于本地读数,并且该趋势与其它终点一致。

[0159] 因此,在一些方面,正如使用MAYO评分所测定的,初始剂量 约12周后观察到的临床反应率可选自由以下组成的组:至少约25%、 至少约27%、至少约28%、至少约30%、至少约32%、至少约33%、 至少约35%、至少约37%、至少约38%、至少约40%、至少约42%、至少约43%、至少约45%、至少约47%、至少约48%和至少约50%。

[0160] 因此,在一些方面,正如使用MAYO评分所测定的,初始剂量 约12周后的粘膜愈合率可选自由以下组成的组:至少约10%、至少 约14%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约27%、至 少约30%、至少约35%和至少约37%。

[0161] mAb 7.16.6在该患者群体中似乎安全且耐受良好。最常见的不良 事件与潜在疾病有关,且发生在安慰剂治疗的第一个月和7.5mg治疗 组中。

[0162] 血清mAb 7.16.6暴露与在UC I期研究(ClinicalTrials.gov标识符:NCT00928681)中观察到的一致并且通过描述靶标介导的药物配置的 初步群体药代动力学模型来充分预测。这些PK水平对应于68至98% 的可溶性MAdCAM的抑制(第12周),这与研究设计期间的模型预测 一致。总体证实抗药性抗体(ADA)阳性率约为6.4%。没有治疗提高ADA反应的指示。在基线后确认阳性ADA的受试者中的初步评估表 明ADA对暴露、安全性或功效无明显影响。

[0163] 生物标志物

[0164] 本发明还提供了分子生物标志物,如患者,尤其是溃疡性结肠炎 (UC)患者中的遗传突变、转录组学RNA表达、细胞蛋白标志物及对 抗MAdCAM治疗的反应的各种度量。例如,生物标志物可用于建立 在溃疡性结肠炎患者中用mAb 7.16.6治疗后观察到的非单调剂量反 应的潜在机制基础。mAb 7.16.6治疗在较低的临床有效剂量下导致优 先于调节细胞对免疫效应子的优先抑制,其在较高的临床低有效剂量 下归一化。因此,与调节细胞相关的生物标志物可用于优化未来的剂 量选择。进一步地,生物标志物也可用于选择特别是对抗MAdCAM 抗体治疗有反应的UC患者亚群。

[0165] 例如,可向UC患者施用至少初始剂量的MAdCAM拮抗剂抗体, 及任选地以固定间隔的一个或多个后续剂量(例如,患者每4周给药 一次)。任选地,在初始剂量后4周或至少约4周、8周或至少约8 周、12周或至少约12周,可评估所述患者中的一种或多种生物标志 物以预测未来有益的治疗反应是否是可能的。阳性生物标志物测定结 果将表明该患者将受益于继续进行抗MAdCAM治疗。可在抗 MAdCAM治疗之前评估生物标志物,以选择可能会受益于抗 MAdCAM治疗的患者亚群。在治疗过程中也可持续监测生物标志物, 例如以调整剂量或确定是否应该继续治疗。

[0166] 本文提供了四种类型的生物标志物:遗传生物标志物(如SNP rs11171739)、RNA转录物标志物(如CCR9转录物)、蛋白质生物标志 物(如粪钙卫蛋白、sMAdCAM和hsCRP)及细胞生物标志物(如α4β7+ 细胞)。这些生物标志物中的任一种均可单独地或以任何组合使用,以评估治疗效果和/或患者亚群。

[0167] 一方面，本发明提供了一种用于评估在施用MAdCAM拮抗剂抗 体之后患者中有益反应的存在或不存在的方法，其包括：(a)测量来 自所述患者的生物样品中的生物标志物的水平；(b)将所述水平与对 照做比较；其中与所述对照相比，生物标志物水平的变化预示在所述 患者中的有益反应。另一方面，本发明提供了一种用于评估在施用 MAdCAM拮抗剂抗体之后患者中有益反应的存在或不存在的方法， 其包括：(a)获得或接收来自所述患者的生物样品；(b)测量所述生 物样品中的生物标志物的水平；(c)将所述水平与对照进行比较；其 中与所述对照相比，生物标志物水平的变化预示在所述患者中的有益 反应。此类患者可继续进行MAdCAM拮抗剂抗体治疗。可根据生物 标志物水平的变化调整进一步的剂量以达到所需的治疗效果。例如， 如果患者中的生物标志物水平变化尚未达到最小阈值，则可以增加剂 量。

[0168] 技术人员将能够确定适当的对照。在某些实施方案中，对照是抗 MAdCAM治疗之前所述生物标志物的水平。在某些实施方案中，对 照是治疗期间某一时间点(例如，初始剂量后1周，初始剂量后2周) 所述生物标志物的水平。在某些实施方案中，对照是预定值(例如，阈值、患者群体的平均水平)。

[0169] 在某些实施方案中，所述生物标志物是表12中的蛋白质生物标 志物，及粪钙卫蛋白、sMAdCAM和hsCRP中的任一种或任何组合。 在某些实施方案中，所述生物标志物是表13中的蛋白质生物标志物， 及粪钙卫蛋白、sMAdCAM和hsCRP中的任一种或任何组合。在某 些实施方案中，所述生物标志物是表15中的RNA转录物生物标志物 中的任一种或任何组合，如CCR9。在某些实施方案中，所述生物标 志物是循环α4β7+细胞。也可使用本文公开的蛋白质、RNA和细胞 生物标志物的任何组合。

[0170] 在某些实施方案中，生物标志物为：(i)选自由以下组成的组的 生物标志物中的任一种或组合：粪钙卫蛋白、sMAdCAM、hsCRP、 AR、CHI3L1、CXCL1、CXCL11、CXCL13、CXCL9.Dkk-1、EGF、 EN-RAGE、EPO、FGF-21、GH、IL-17C、IL-6、IL-7、IL-8、MIP-1α、 MMP-1、MMP-10、MMP-12、MMP-3、NT-pro-BNP、OSM、PTPN22、 PTX3、REG-4、RETN、TNFRSF4、TRANCE和VEGF-A；(ii)CCR9； (iii)循环α4β7+细胞；或(iv)前述物质的任何组合。

[0171] 一方面，本发明提供了一种用于鉴定将受益于MAdCAM拮抗剂 抗体治疗的患者的方法，其包括：(a)获得来自所述患者的生物样品； (b)检测所述样品中rs11171739风险等位基因的存在；其中 rs11171739风险等位基因的存在预示所述患者中对MAdCAM拮抗剂 抗体治疗的有益反应。rs11171739是12q13.2基因座(位置56076841) 处的SNP，并且据报道与MADCAM1基因表达和某些自身免疫性疾 病相关。正常等位基因(面向dbSNP入口)为(T)(等位基因频率55.5％)， 而风险等位基因为(C)(等位基因频率44.5％)。对于基因型频率而言， (T;T)为40.9％，(C;T)为32.8％，且(C;C)为26.3％。

[0172] 可以使用公开的基因组、RNA、蛋白质和细胞生物标志物的各种 组合。例如，可通过CCR9转录物和sMAdCAM的组合，或rs11171739 风险等位基因、CCR9和sMAdCAM的组合来鉴定患者亚群。

[0173] 在一些方面，本发明提供了一种评估患者对于病状的治疗方案的 适合性的方法，其包括：

[0174] • 治疗之前测量选自由以下组成的组的一种或多种基因的基因表 达水平：粪钙卫蛋白、sMAdCAM和hsCRP；

[0175] • 在患者已经用根据本发明的MAdCAM拮抗剂抗体治疗之后，测量步骤(i)中所测量的基因的表达水平，

[0176] • 将来自于步骤(i)和(ii)的基因表达水平进行比较并鉴定表达增 加或降低；

[0177] • 基于所述一种或多种基因的基因表达的变化，继续患者的治疗。

[0178] 在一些方面，所述基因为粪钙卫蛋白。在一些方面，所述基因为 可溶性MAdCAM(sMAdCAM)。在一些方面，所述基因为hsCRP。

[0179] 另一方面，本发明提供了用于评估在施用MAdCAM拮抗剂抗体 之后患者中有益反应的存在或不存在的试剂盒，其包括：(a)检测剂，其用于检测本文描述的生物标志物的存在，或用于测量本文描述的生 物标志物的水平；(b)使用所述检测剂的说明书。检测剂可包含特异 性结合生物标志物的探针。

[0180] 如本文所公开的，生物标志物可以是来自表12、13、15的任何 生物标志物；粪钙卫蛋白、sMAdCAM、hsCRP；α4β7+细胞、rs11171739；或其任何组合。

[0181] 探针可为寡核苷酸(例如，用于结合DNA或RNA生物标志物)、抗体(例如，用于结合蛋白质生物标志物)或特异性结合所述生物标志 物的配体、适体或小分子。探针可标记有可检测标记(例如，荧光标 签)，以确定所述生物标志物的存在或不存在，或量化所述生物标志 物的水平。

[0182] 另一方面，本发明提供了一种用于治疗易感或诊断患有与 MAdCAM表达增加相关的病状的患者的方法，其包括向所述患者施 用介于约5mg和约150mg之间的初始剂量的MAdCAM拮抗剂抗体，其中通过以下方式鉴定所述患者：(a)向所述患者施用初始剂量的MAdCAM拮抗剂抗体；(b)在初次施用之后约4周或更长时间(例如，约8周、约12周、约16周或约20周)测定来自所述患者的生物样品，其包括以下步骤：(i)测量所述生物样品中的生物标志物的水平；(ii) 将所述水平与对照进行比较；其中与所述对照相比，生物标志物水平的变化预示在所述患者中存在有益反应。另一方面，本发明提供了一 种用于治疗易感或诊断患有与MAdCAM表达增加相关的病状的患者 的方法，其包括向所述患者施用介于约5mg和约150mg之间的初始 剂量的MAdCAM拮抗剂抗体，其中通过以下方式鉴定所述患者：(a) 向所述患者施用初始剂量的MAdCAM拮抗剂抗体；(b)在初次施用 之后约4周或更长时间(例如，约8周、约12周、约16周或约20周) 获得或接收来自所述患者的生物样品；(c)测量所述生物样品中的生 物标志物的水平；(d)将所述水平与对照进行比较；其中与所述对照 相比，生物标志物水平的变化预示在所述患者中存在有益反应。此类 患者可继续进行MAdCAM拮抗剂抗体治疗。可根据生物标志物水平 的变化调整进一步的剂量以达到所需的治疗效果。例如，如果患者中 的生物标志物水平变化尚未达到最小阈值，则可以增加剂量。同样，可以使用各种对照，如抗MAdCAM治疗之前或治疗期间某时间点时 所述生物标志物的水平，或预定值。

[0183] 也可在生物标志物评估期间施用后续剂量。例如，可每4周施用 抗MAdCAM拮抗剂抗体，并且在初始剂量后4周、8周和12周取生 物样品。在一些方面，本发明的方法在初始剂量后约12周提供了至 少约20％的粪钙卫蛋白减少量。在一些方面，本发明的方法在初始剂量后约12周提供了至少约25％的粪钙卫蛋白减少量。在一些方面， 本发明的方法在初始剂量后约12周提供了至少约30％的粪钙卫蛋白 减少量。在一些方面，本发明的方法在初始剂量后约12周提供了至 少约35％的粪钙卫蛋白减少量。在一些方面，本发明的方法在初始剂

量后约12周提供了至少约40％的粪钙卫蛋白减少量。在一些方面，本发明的方法在初始剂量后约12周提供了至少约45％的粪钙卫蛋白 减少量。在一些方面，本发明的方法在初始剂量后约12周提供了至 少约50％的粪钙卫蛋白减少量。在一些方面，本发明的方法在初始剂量后约12周提供了至少约55％的粪钙卫蛋白减少量。前述％值可以 是与对照(如治疗前的粪钙卫蛋白水平)相比。在一些方面，与对照(如 治疗前的粪钙卫蛋白水平)相比，本发明的方法在初始剂量后约12周 提供了至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％或至少约95％的粪钙卫蛋白减少 量。

[0184] 在一些方面，本发明的方法在初始剂量后约12周提供sMAdCAM 减少。在一些方面，本发明的方法在初始剂量后约12周提供了至少 约25％的sMAdCAM减少量。在一些方面，本发明的方法在初始剂 量后约12周提供了至少约50％的sMAdCAM减少量。在一些方面， 本发明的方法在初始剂量后约12周提供了至少约60％的sMAdCAM 减少量。在一些方面，本发明的方法在初始剂量后约12周提供了至 少约65％的sMAdCAM减少量。在一些方面，本发明的方法在初始 剂量后约12周提供了至少约70％的sMAdCAM减少量。在一些方面， 本发明的方法在初始剂量后约12周提供了至少约75％的sMAdCAM 减少量。在一些方面，本发明的方法在初始剂量后约12周提供了至 少约80％的sMAdCAM减少量。在一些方面，本发明的方法在初始 剂量后约12周提供了至少约85％的sMAdCAM减少量。在一些方面， 本发明的方法在初始剂量后约12周提供了至少约90％的sMAdCAM 减少量。前述％值可以是与对照(如治疗前的sMAdCAM水平)相比。 在一些方面，与对照(如治疗前的sMAdCAM水平)相比，本发明的方法在初始剂量后约12周提供了至少约95％的sMAdCAM减少量。

[0185] 在一些方面，本发明的方法在初始剂量后约12周提供了hsCRP 减少。在一些方面，本发明的方法在初始剂量后约12周提供了至少 约5％的hsCRP减少量。在一些方面，本发明的方法在初始剂量后约 12周提供了至少约10％的hsCRP减少量。在一些方面，本发明的方法在初始剂量后约12周提供了至少约15％的hsCRP减少量。在一些 方面，本发明的方法在初始剂量后约12周提供了至少约65％的hsCRP 减少量。在一些方面，本发明的方法在初始剂量后约12周提供了至 少约16％的hsCRP减少量。在一些方面，本发明的方法在初始剂量后约12周提供了至少约20％的hsCRP减少量。前述％值可以是与对 照(如治疗前的hsCRP水平)相比。在一些方面，与对照(如治疗前的 hsCRP水平)相比，本发明的方法在初始剂量后约12周提供了至少约 25％、至少约30％、至少约35％、至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约 75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％或至少约95％的hsCRP 减少量。

[0186] 在一些方面，本发明的方法在初始剂量后约12周提供了CCR9 RNA转录物增加。在一些方面，与对照(如治疗前的CCR9水平)相比， 本发明的方法在初始剂量后约12周提供了至少约1.1倍、至少约1.2 倍、至少约1.3倍、至少约1.4倍、至少约1.5倍、至少约1.6倍、至少约1.7倍、至少约1.8倍、至少约1.9倍、至少约2.0倍、至少约 2.1倍、至少约2.2倍、至少约2.3倍、至少约2.4倍、至少约2.5倍、 至少约3.0倍、至少约3.5倍、至少约4.0倍、至少约4.5倍、至少约 5.0倍、至少约5.5倍、至少约6.0倍、至少约6.5倍、至少约7.0倍、 至少约7.5倍、至少约8.0倍、至少约8.5倍、至少约9.0倍、至少约 9.5倍或至少约10.0倍的CCR9 RNA转录物增加量。

[0187] 在一些方面，本发明的方法在初始剂量后约12周提供了循环 α4β7+细胞增加。在

一些方面，与对照(如治疗前的循环α4β7+细胞水 平)相比，本发明的方法在初始剂量后约12周提供了至少约1.1倍、 至少约1.2倍、至少约1.3倍、至少约1.4倍、至少约1.5倍、至少约1.6倍、至少约1.7倍、至少约1.8倍、至少约1.9倍、至少约2.0倍、 至少约2.1倍、至少约2.2倍、至少约2.3倍、至少约2.4倍、至少约 2.5倍、至少约3.0倍、至少约3.5倍、至少约4.0倍、至少约4.5倍、 至少约5.0倍、至少约5.5倍、至少约6.0倍、至少约6.5倍、至少约 7.0倍、至少约7.5倍、至少约8.0倍、至少约8.5倍、至少约9.0倍、 至少约9.5倍或至少约10.0倍的循环α4β7+细胞增加量。

[0188] 在某些方面，接受MAdCAM拮抗剂抗体治疗的患者含杂合子 rs11171739风险等位基因(C;T)。在某些方面，接受MAdCAM拮抗剂 抗体治疗的患者含纯合子rs11171739风险等位基因(C;C)。

[0189] 以上公开的变化的任何组合也为本发明所涵盖。例如，为评估对 抗MAdCAM治疗的有益反应的存在，或选择患者亚群，可以将 sMAdCAM减少50％和CCR9转录物增加2倍组合作为标准。

[0190] 制品

[0191] 本发明还提供了一种制品，其包括容器、容器内包含MAdCAM 拮抗剂抗体的组合物，以及含有根据本文所述的方法和用途对抗体进 行给药的说明书的包装插页。

[0192] 本发明还涉及用作药剂的MAdCAM拮抗剂抗体或其抗原结合部 分。

[0193] 本发明还涉及用作药剂的MAdCAM拮抗剂抗体或其抗原结合部 分。

[0194] 剂量间隔

[0195] 在一些方面，本发明的方法还按与初始剂量大约相同或少于所述 初始剂量的量提供后续剂量抗体的施用。

[0196] 在一些方面，在第一剂量后约2至约12周提供第一后续剂量。 在一些方面，在第一剂量后约4周提供第一后续剂量。

[0197] 在一些方面，间隔约4至约12周给予后续剂量。在一些方面， 间隔约2至约8周给予后续剂量。在一些方面，间隔约2至约10周 给予后续剂量。在一些方面，间隔约4至约10周给予后续剂量。在 一些方面，间隔约4周给予后续剂量。

[0198] 在一些方面，间隔约1至约3个月给予后续剂量。在一些方面， 间隔约1个月给予后续剂量。在一些方面，间隔约2个月给予后续剂 量。

[0199] 在一些方面，本发明的方法还按与初始剂量大约相同或少于所述 初始剂量的量提供维持剂量抗体的施用，其在第一剂量和第一后续剂 量之间提供。

[0200] 抗体可施用一次，或者可多次施用。

[0201] 在一些方面，本发明提供了MAdCAM拮抗剂抗体的使用方法， 包含MAdCAM拮抗剂抗体连同药学上可接受的赋形剂或载体的用于 治疗患者的药物组合物，其中为患者提供的MAdCAM拮抗剂抗体剂 量足以使MAdCAM水平在施用后至少约1周、至少约2周、至少约 3周、至少约4周、至少约5周、至少约6周、至少约7周、至少约 8周、至少约9周、至少约10周、至少约11周、至少约12周的时 期内持续降低。

[0202] 在一些方面，初始剂量介于选自约5mg、6mg、约7mg、约7.5mg、 约8mg、约9mg、约10mg、约12mg、约15mg、约20mg、约22.5mg、 约25mg、约30mg、约35mg、约45mg、约50mg的下限和选自约50mg、 约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、少于约75mg和约75mg的 上限之间，并且

后续剂量按与初始剂量大约相同或少于所述初始剂量 的量递送，且后续剂量在初始剂量后约2至约6周施用。在一些方面， 在初始剂量后约4周施用后续剂量。

[0203] 在一些方面，初始剂量介于选自约50mg、约55mg、约60mg、 约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg约95mg 和约100mg的下限和选自约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、 约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、 125mg、约130mg、约135mg、约140mg、约145mg、少于约150mg 和约150mg的上限之间，并且后续剂量按与初始剂量大约相同或少 于所述初始剂量的量递送，且后续剂量在初始剂量后约6至约10周 施用。在一些方面，在初始剂量后约8周施用后续剂量。

[0204] 施用途径

[0205] 相应地，本发明提供了用于治疗易于诊断为患有特征在于 MAdCAM过度表达的病症的患者的方法，其包括皮下施用治疗有效 量的初始剂量的MAdCAM拮抗剂抗体。

[0206] 在一些方面，本发明提供了治疗易于诊断为患有特征在于 MAdCAM过度表达的病症的患者的方法，其包括静脉施用治疗有效 量的初始剂量的MAdCAM拮抗剂抗体。

[0207] 在一些方面，所述至少一个后续剂量通过皮下注射施用。在一些 方面，所述至少一个后续剂量通过静脉内注射施用。

[0208] 所述抗体也可经由微型泵连续施用。所述抗体可经由粘膜、颊、 鼻内、可吸入、静脉内、皮下、肌内、肠胃外或瘤内途径施用。所述 抗体可施用一次、至少两次或至少一段时间，直至所述病状得到治疗、减轻或治愈。通常只要所述病状存在就会施用所述抗体。

[0209] 本发明的MAdCAM抗体

[0210] 本发明总体上涉及MAdCAM抗体及其用途。在一些方面，所述 抗体为mAb 7.16.6或其变体。在一些方面，MAdCAM拮抗剂抗体包 含SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2的CDR。在一些方面，MAdCAM 拮抗剂抗体包含SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的CDR。在一些方面， MAdCAM拮抗剂抗体包含SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的可变结构 域。在一些方面，MAdCAM拮抗剂抗体包含SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2。在一些方面，可以使用用于本发明方法和组合物中的替代性 MAdCAM拮抗剂抗体。表1和2中列出了示例性MAdCAM拮抗剂 抗体。WO2005067620的实例(通过引用并入本文)全面描述了表1和 2的抗体，并提供了表征信息如结合亲和力、K_{on}、K_{off}、K_d等的详情。

[0211] 在一些方面，抗体可以是与mAb 7.16.6(SEQ ID NO:1和2)交叉 竞争的MAdCAM拮抗剂抗体。

[0212] 在一些方面，本发明的抗体具有以下特征中的一种或多种：

[0213] o在人患者中的半衰期介于20和60天之间；

[0214] oSC生物利用率为至少50％；和/或

[0215] o$K_D \leqslant 10nM$。

[0216] 在一些方面，抗体在人患者中的半衰期可为至少30天。在一些 方面，抗体在人患者中的半衰期可为至少35天。在一些方面，抗体 在人患者中的半衰期可为至少40天。在一些方面，抗体在人患者中 的半衰期可为至少45天。在一些方面，抗体在人患者中的半衰期可 为至少50天。

[0217] 在一些方面，抗体的SC生物利用率可为至少60％。在一些方面， 抗体的SC生物利用率可为至少65％。在一些方面，抗体的SC生物 利用率可为至少70％。在一些方面，抗体的

SC生物利用率可为至少 75％。在一些方面，抗体的SC生物利用率可为至少80％。在一些方面，抗体的SC生物利用率可为至少85％。在一些方面，抗体的SC 生物利用率可为至少90％。在一些方面，抗体的SC生物利用率可为 至少95％。在一些方面，抗体的SC生物利用率可为至少90％。在一 些方面，抗体的SC生物利用率可为至少99％。

[0218] 在一些方面，通过表面等离子体共振测量KD。在一些方面，可 以使用Biocore测量表面等离子体共振。在一些方面，可以使用带有 捕获抗体和溶液相MAdCAM的Biacore测量SPR。

[0219] 在一些方面，抗体的KD≤10nM。在一些方面，抗体的KD≤1nM。 在一些方面，抗体的KD≤500pM。在一些方面，抗体的KD≤200pM。 在一些方面，抗体的KD≤100pM。在一些方面，抗体的KD≤50pM。 在一些方面，抗体的KD≤20pM。在一些方面，抗体的KD≤10pM。 在一些方面，抗体的KD≤5pM。

[0220] 保存信息

[0221] 杂交瘤根据欧洲细胞培养保藏中心(H.P.A at CAMR,Porton Down,Salisbury, Wiltshire SP4 0JG布达佩斯条约(ECACC)的条款于 2003年9月9日以以下保存号保存。

[0222]

抗体	轻链SEQ ID NO:	重链SEQ ID NO:	ECACC杂交瘤名称
1.7.2	17	18	03090901
1.8.2	19	20	3090902
6.14.2	21	22	03090903
6.22.2	23	24	03090904
6.34.2	25	26	03090905
6.67.1	27	28	03090906
6.73.2	29	30	03090907
6.77.1	31	32	03090908
7.16.6	1	2	03090909
7.20.5	33	34	03090910
7.26.4	35	36	03090911
9.8.2	37	38	03090912

[0223] 表1.MAdCAM拮抗剂抗体保存物。

[0224] 该保存物是根据国际承认用于专利程序的微生物保存布达佩斯 条约及其下条例(布达佩斯条约)的规定进行的。这确保从保存之日起 保持该保存物的活培养物30年。将由ECACC根据布达佩斯条约的 条款使保存物可用，并符合Pfizer Inc.与ECACC之间的协议，该协 议确保在颁布相关的美国专利或向公众公开任何美国或国外专利申 请后(以先到者为准)，保存物培养的子代对公众永久且无限可用，并 且确保子代对于由美国专利及其命名的商标委员根据美国法典第35 篇第122条及以此为依据的委员准则(包括特别提到8860G 638的美 国联邦法规第37篇第1.14条)所确定的公众的可用性。

[0225] 本申请的受让人同意，如果保存材料的培养物在合适的条件下培 育时死亡或丢失或毁坏，则材料将在通知后立即用相同的另一份更 换。保存材料的可用性不得视为许可违反在任何政府职权下根据其专 利法授权的权利来实践发明。

[0226] 本发明的治疗方法

[0227] 本发明提供了治疗方法。治疗方法包括向有需要的受试者施用本 发明的化合物或组合物。

[0228] 如本文中所用，药物、化合物或药物组合物的“有效剂量”或“有 效量”是足以实现任一种或多种有益或所需结果的量。对于预防性使 用而言，有益或所需结果包括消除或降低疾病风险，减轻疾病严重程 度，或延迟疾病发作，包括疾病的生物化学、组织学和/或行为症状，其并发症和疾病发展期间呈现的中间病理表型。对于治疗性用途而 言，有益或所需结果包括诸如减小治疗疾病所需的其它药剂的剂量，增强另一种药剂的效果，和/或延迟患者疾病的进展等临床结果。有 效剂量可一次或多次施用。为了本发明的目的，药物、化合物或药物 组合物的有效剂量是足以直接或间接实现预防性或治疗性治疗的量。正如在临床环境中所理解的，药物、化合物或药物组合物的有效剂量 可能或可能不连同另一种药物、化合物或药物组合物一起达到。因此，如果连同一种或多种其它药剂一起，可以实现或实现了预期结果，则 在施用一种或多种治疗剂的情况下可以考虑“有效剂量”，并且可以考虑按有效量给予单一试剂。

[0229] “治疗有效量”是指所施用的，将在一定程度上缓解所治病症的一 种或多种症状的治疗剂的量。

[0230] “治疗(Treat/treating/treatment)”是指减轻或消除生物学病症和/或 其附带症状的方法。

[0231] “个体”或“受试者”为哺乳动物，更优选地为人。哺乳动物也包括 但不限于家畜、运动动物、宠物、灵长类动物和马。在一些方面，患 者为人患者。

[0232] 还提供了通过向有需要的患者施用MAdCAM拮抗剂抗体来抑制MAdCAM活性的方法。本文描述的任何抗体或其抗原结合部分均可 在治疗上使用。在一个优选实施方案中，MAdCAM拮抗剂抗体为人、嵌合或人源化抗体。在另一个优选实施方案中，MAdCAM为人且患者为患者。可选地，患者可以是表达与MAdCAM拮抗剂抗体交叉反 应的MAdCAM的哺乳动物。可以向表达MAdCAM或作为人疾病的 动物模型的非人哺乳动物施用抗体。此类动物模型可用于证明抗体的 治疗功效。

[0233] 在一些方面，可向异常表达高水平MAdCAM的患者施用 MAdCAM拮抗剂抗体或其抗体部分。

[0234] MAdCAM抗体或其抗原结合部分可用于治疗涉及MAdCAM的 疾病。可以使用MAdCAM抗体或其抗原结合部分治疗的疾病的实例 包括溃疡性结肠炎(UC)、克罗恩氏病(CD)、肠易激综合征(IBS)、肠 易激病(IBD)、乳糜泻、原发性硬化性胆管炎、胆道疾病、类风湿性 关节炎、反应性关节炎、骨关节炎、感染性关节炎、银屑病性关节炎、多关节炎、幼年型关节炎、幼年型类风湿性关节炎、幼年型反应性关 节炎、幼年型银屑病性关节炎、疼痛、纤维化、纤维肌痛综合征、强 直性脊柱炎、未分化脊柱关节病、幼年发作型脊椎关节炎、银屑病、痛风、卡斯尔曼病(Castleman’s disease)、成人发作型斯提耳氏病(Still’s disease)、败血症、I型糖尿病、II型糖尿病、多发性骨髓瘤和肾细胞 癌。MAdCAM抗体或其抗原结合部分可用于治疗UC。

[0235] MAdCAM抗体或其抗原结合部分可与一种或多种其它治疗剂组 合使用。例如，抗体或其抗原结合部分可与COX-2抑制剂如塞来昔 布一起，用于治疗疾病如类风湿性关节炎、骨关节炎和疼痛。MAdCAM抗体或其抗原结合部分和所述其它治疗剂可以相同的剂型 或以

不同的剂型向患者施用。而且,它们可以在相同时间或不同时间 施用。下面是疾病及其可以与抗MAdCAM抗体或其抗原结合部分组 合使用的治疗剂的一些实例。

[0236] 溃疡性结肠炎

[0237] 在一些方面,本发明提供了用于治疗溃疡性结肠炎的组合物和方 法。在一些方面,本发明的组合物和方法提供了MAdCAM拮抗剂抗 体与一种或多种其它附加治疗剂组合的用途。

[0238] 在一些方面,所述一种或多种附加治疗剂可选自由以下组成的 组:醋氨酚、甲氧萘丙酸钠、布洛芬、曲马多、阿司匹林、塞来昔布、 伐地昔布、消炎痛和其它NSAID。在一些方面,所述一种或多种附 加治疗剂可选自由以下组成的组:倍氯米松、氢化可的松、培他米松、 甲基强的松龙、布地奈德、强的松龙、可的松、强的松、地塞米松和 去炎松及其它糖皮质激素(glucorticoids)。在一些方面,所述一种或多 种附加治疗剂可选自由以下组成的组:6-颈基嘌呤、他克莫司、硫唑 嘌呤、萨力度胺、环孢霉素、托法替尼、甲氨蝶呤和其它免疫抑制剂 /免疫调节剂。在一些方面,所述一种或多种附加治疗剂可选自由以 下组成的组:阿巴西普、etrolizumab、阿达木单抗、戈利木单抗、 AMG-181、英夫利昔、抗ip-10抗体、白细胞介素-2、AVX 470、维 多珠单抗、赛妥珠单抗和其它生物制剂。在一些方面,所述一种或多 种附加治疗剂可选自由以下组成的组:AEB-071、褪黑激素、 alicaforsam、美沙拉嗪、苯并噻嗪酮、尼古丁、大麻、磷脂酰胆碱、 姜黄色素、干细胞、hmpl-004、柳氮磺吡啶、iberogast、猪鞭虫、 kappaproct、krp-203、柳氮磺吡啶、美沙拉嗪、巴柳氮、奥沙拉秦和 洛哌丁胺。

[0239] 因此,在一些方面,本发明的组合物和方法特别旨在与这些试剂、 产品和类别组合使用。

[0240] 克罗恩氏病

[0241] 在一些方面,本发明提供了用于治疗克罗恩氏病的组合物和方 法。

[0242] 产品:止痛剂如醋氨酚、甲氧萘丙酸钠、布洛芬、曲马多、阿司 匹林、塞来昔布、伐地昔布、消炎痛和其它NSAID;消炎药;柳氮 磺吡啶、美沙拉嗪、巴柳氮和奥沙拉秦;及皮质类固醇如强的松和布 地奈德;免疫抑制药物如硫唑嘌呤、巯基嘌呤、TNF阻断剂如英夫利昔和阿达木单抗、甲氨蝶呤和环孢霉素;抗生素如甲硝哒唑和环丙沙 星;止泻剂如洛哌丁胺;和轻泻剂。类别:止痛剂;NSAID;COX-2 抑制剂;消炎药;TNF阻断剂;抗生素;止泻剂;和轻泻剂。

[0243] 因此,在一些方面,本发明的组合物和方法特别旨在与这些产品 和类别组合使用。

[0244] 其它适应症

[0245] 在一些方面,本发明提供了用于治疗以下疾病的组合物和方法: 类风湿性关节炎(RA)、莱特尔氏综合征(反应性关节炎)、骨关节炎、 感染性关节炎、银屑病性关节炎、多关节炎、幼年型关节炎、幼年型 类风湿性关节炎、幼年型反应性关节炎、幼年型银屑病性关节炎、疼 痛、纤维化、纤维肌痛综合征、强直性脊柱炎、未分化脊柱关节病 (USpA)、幼年发作型脊柱关节炎(JSpA)、银屑病、痛风或肠易激综合 征(IBS)。

[0246] 与高水平MAdCAM相关的其它疾病也可以用本发明的方法和化 合物治疗,如难治性抑郁症、癌性恶病质、II型糖尿病、Takayasu动 脉炎、Grave眼病和老年人肌肉萎缩。

[0247] 药物组合物和施用

[0248] 还提供了用于治疗哺乳动物(包括人)中与MAdCAM表达增加相 关的病状(如溃疡性结肠炎、克罗恩氏病)的药物组合物,其包含一定 量的如本文所述,有效治疗异常细胞浸润的MAdCAM拮抗剂抗体或 其抗原结合部分,及药学上可接受的载体。所述组合物为具有多种炎 症性和自身免疫性疾病,如类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、肉芽肿 性疾病、多发性硬化、哮喘和癌症中的一种或多种的患者提供治疗益 处。

[0249] MAdCAM抗体及其抗原结合部分可以掺入适于向受试者施用的 药物组合物中。通常,药物组合物包含MAdCAM拮抗剂抗体或其抗 原结合部分和药学上可接受的载体。如本文中所用,"药学上可接受 的载体"意指生理上相容的任何及所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等。药学上可接受的载体的一些 实例为水、盐水、磷酸盐缓冲盐水、葡萄糖、甘油、乙醇等及其组合。 在许多情况下,将优选在所述组合物中包括等渗剂,例如糖、多元醇 如甘露醇、山梨醇或氯化钠。药学上可接受的物质的其它实例是润湿 剂或少量辅助物质,例如增强抗体的保质期或有效性的润湿剂或乳化 剂、防腐剂或缓冲剂。

[0250] 本发明的组合物可以呈多种形式,例如液体、半固体和固体剂型, 如液体溶液(例如,注射和输注液)、分散液或悬浮液、片剂、丸剂、 粉剂、脂质体和栓剂。形式取决于预期施用模式和治疗应用。典型的 组合物呈注射或输注液形式,如类似于用于人的被动免疫的那些的组 合物。在一种情况下,施用模式为肠胃外(例如,静脉内、皮下、腹 膜内、肌内)。在另一种情况下,抗体通过静脉内输注或注射施用。 在另一种情况下,抗体通过肌内或皮下注射施用。用于注射的配制物 可呈单位剂型,例如在有或无添加的防腐剂的安瓿或多剂量容器中提 供。所述组合物可于油性或水性媒介物中呈诸如悬浮液、溶液或乳液 的形式,并且可以含有配制剂如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。可选 地,活性成分可呈粉末形式,以在使用之前用合适的媒介物,例如无 菌无热原水复水。可以通过将所需量的MAdCAM拮抗剂抗体掺入具 有以上列举的一种成分或其组合的适当溶剂中,然后进行过滤灭菌来 制备无菌注射液。

[0251] 剂量值可根据待减轻的病状的类型和严重程度而变化。在用于制 备无菌注射液的无菌粉末的情况下,合适的制备方法包括真空干燥和 冷冻干燥,其由先前无菌过滤的溶液得到活性成分加上任何其它所需 成分的粉末。例如,可以通过使用包衣如卵磷脂,在分散液的情况下 通过维持所需粒度及通过使用表面活性剂来维持溶液的适当流动性。 通过在所述组合物中包括延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸盐和明胶而 致使可注射组合物的延长吸收。

[0252] 在某些情况下,可以用将会保护抗体免于迅速释放的载体制备 MAdCAM拮抗剂抗体,所述载体如控释配制物,包括植入物、透皮 贴片和微胶囊化递送系统。可以使用可生物降解的生物相容性聚合 物,例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。可以使用用于制备此类配制物的许多方法。参见,例如, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems,J.R.Robinson 编,Marcel Dekker,Inc.,New York,1978,其通过引用并入本文。

[0253] 另外的活性化合物也可掺入组合物中(包括先前公开的附加治疗 剂中的一种或多种)。在一些情况下,抑制性MAdCAM拮抗剂抗体 与一种或多种附加治疗剂一起共同配制

和/或共同施用。这些试剂包 括但不限于结合其它靶标的抗体、抗肿瘤剂、抗血管生成剂、信号转 导抑制剂、抗增殖剂、化学治疗剂或抑制MAdCAM的肽类似物。此 类联合疗法可能需要较低剂量的抑制性MAdCAM拮抗剂抗体以及共 同施用的试剂，从而避免了与各种单一疗法相关的可能毒性或并发 症。

[0254] 组合物可以包括“治疗有效量”或“预防有效量”的抗体或抗原结 合部分。“治疗有效量”是指以必需的剂量和在必需时间段内有效实现 所需治疗结果的量。抗体或抗原结合部分的治疗有效量可以根据诸如 疾病状态、个体的年龄、性别和体重以及抗体或抗体部分在个体中引 起所需反应的能力等因素而变化。治疗有效量也是抗体或抗原结合部 分的任何毒性或不利影响被治疗有益效果超过的量。“预防有效量”是 指以必需的剂量和在必需时间段内有效实现所需预防结果的量。通 常，由于在疾病之前或早期阶段的受试者中使用预防剂量，所以预防 有效量可以小于治疗有效量。

[0255] 在一种情况下，将抗体于配制物中作为无菌水溶液施用，所述无 菌水溶液的pH范围为约5.0至约6.5且包含约1mg/ml至约200mg/ml 的抗体、约1毫摩尔至约100毫摩尔的组氨酸缓冲液、约0.01mg/ml 至约10mg/ml聚山梨醇酯80或聚山梨醇酯20、约100毫摩尔至约400 毫摩尔选自但不限于海藻糖或蔗糖的非还原糖、约0.01毫摩尔至约 1.0毫摩尔的EDTA二水合二钠，并且还任选地包含除了螯合剂之外 的药学上可接受的抗氧化剂。合适的抗氧化剂包括但不限于甲硫氨 酸、硫代硫酸钠、过氧化氢酶和铂。例如，组合物可以含有浓度范围 为1mM至约100mM，且尤其是约27mM的甲硫氨酸。在一些情况 下，配制物于20mM柠檬酸钠(pH 5.5)、140mM NaCl和0.2mg/ml聚 山梨醇酯80的缓冲液中含有5mg/ml的抗体。

[0256] 在一些方面，所述配制物如WO2006/096490所述，其内容据此 并入。在一些方面，所述配制物包含75mg/ml抗体、10mM组氨酸 pH 5.5、90mg/ml海藻糖、二水合物、0.1mg/ml EDTA二水合二钠和 0.4mg/ml聚山梨醇酯80。

[0257] 另一方面，所述配制物包含：20mM组氨酸、7％海藻糖、0.4mg/mL 聚山梨醇酯80、0.1mg/mL EDTA(pH 5.5)及25mg/mL和75mg/mL抗 MAdCAM抗体。

[0258] 试剂盒

[0259] 本文提供的另一方面是试剂盒，其包括MAdCAM拮抗剂抗体或 抗原结合部分或包含此类抗体或抗原结合部分的组合物。除抗体或组 合物外，试剂盒还包括一种或多种附加治疗剂和或一种或多种附加诊 断剂。试剂盒还可包括用于诊断或治疗方法中的说明书。在一种情况 下，试剂盒包括抗体或包含抗体的组合物及可用于本文所述方法的诊 断剂。在另一种情况下，试剂盒包括抗体或包含抗体的组合物及可用 于本文所述方法的一种或多种治疗剂。

[0260] 在一些方面，本发明提供了一种制品，其包括容器、容器内包含 MAdCAM拮抗剂抗体的组合物，以及含有根据本发明方法的说明书 的包装插页。本文提供的另一方面是包括用于检测或量化本文所述生 物标志物的探针的试剂盒。所述试剂盒可用于评估对于抗MAdCAM 治疗的有益反应的存在或不存在。该试剂盒用于确定患者是否应继续 进行抗MAdCAM治疗，鉴定可能受益于抗MAdCAM治疗的患者亚 群，或调整抗MAdCAM拮抗剂抗体的剂量。

[0261] 定义

[0262] 抗体

[0263] “抗体”是免疫球蛋白分子,其能够通过位于免疫球蛋白分子的可 变区内的至少一个抗原结合位点,特异性结合靶标或抗原,如碳水化 合物、多核苷酸、脂质、多肽等。

[0264] 如本文中所用,除非上下文另外指出,否则该术语旨在不但涵盖 包含两个相同的全长重链多肽和两个相同的轻链多肽的完整多克隆 或单克隆抗体,而且涵盖其片段(如Fab、Fab’、F(ab’)2、Fv)、单链(ScFv) 和单结构域抗体(dAb),包括鲨鱼和骆驼抗体,及包含抗体部分、多 价抗体、多特异性抗体(例如双特异性抗体,只要它们表现出所需的 生物学活性)和如本文所述的抗体片段的融合蛋白,以及包含抗原识 别位点的免疫球蛋白分子的任何其它经修饰的构型,例如但不限于微 型抗体(minibody)、巨型抗体(maxibody)、单链抗体(monobody)、肽抗 体(peptibody)、内抗体(intrabody)、双抗体(diabody)、三抗体(triabody)、 四抗体(tetrabody)、v-NAR和双scFv。

[0265] 抗原结合部分可通过重组DNA技术或通过酶促或化学裂解完整 抗体而产生。抗原结合部分尤其包括Fab、Fab’、F(ab’)2、Fv、dAb 和互补决定区(CDR)片段、单链抗体(scFv)、嵌合抗体、双抗体和多 肽,其含有Ig的足以致使抗原与多肽特异性结合的至少一部分。

[0266] 免疫球蛋白(Ig)为异源多聚体分子。在自然存在的Ig中,每个多 聚体主要由相同的多肽链对构成,每一对具有一条“轻链”(约25kDa) 和一条“重链”(约50-70kDa)。

[0267] 每条链的氨基末端部分包括约100至110个或更多个主要负责抗 原识别的氨基酸的可变区。每条链的羧基末端部分限定主要负责效应 功能的恒定区。人轻链分为κ和λ轻链。重链分为α、δ、ε、γ 和μ, 并且分别将抗体的同种型定义为IgA、IgD、IgE、IgG、IgM。这些类 别中的几个可进一步细分为以下同种型:IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、 IgA1和IgA2。

[0268] 在轻链和重链中,可变区和恒定区通过约12个或更多个氨基酸 的“J”区连接,重链还包括约10个或更多个氨基酸的“D”区(在整个抗 体序列的情况下,D和J区在连接之后有时被视为可变区的部分)。 每个轻链/重链对的可变区形成抗体结合位点,使得完整Ig具有2个 结合位点。

[0269] 可变结构域展现出通过3个超变区(也称为互补决定区或CDR) 连接的相对保守性骨架区(FR)的相同总体结构。来自每对的2条链的 CDR被骨架区对齐,使得能够与特异性表位结合。从N端到C端, 轻链和重链均包含结构域FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3 和FR4。

[0270] 可以使用本领域公知的方法测定特定抗体中构成CDR的氨基酸 残基的同一性。例如,可将抗体CDR鉴定为最初由Kabat等人定义 的超变区(Kabat等人,1991,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,NIH,Washington D.C.,NIH公 开号91-3242)。也可将CDR的位置鉴定为Chothia等人描述的结构环 结构(Chothia等人,1989,Nature 342:877-883)。其它CDR鉴定方法 包括“AbM定义”,其是Kabat和Chothia之间的折衷并且基于观察到 的抗原接触推导出Abysis程序(www.abysis.org)或CDR的“接触定 义”,如MacCallum等人,1996,J.Mol.Biol.,262:732-745所述。North 已经使用不同的优选CDR定义集合鉴定了规范的CDR构象(North等 人,2011,J.Mol.Biol,406:228-256)。在本文称为CDR的“构象定义” 的另一种方法中,可将CDR的位置鉴定为对抗原结合产生焓贡献的 残基(Makabe等人,2008,Journal of Biological Chemistry, 283:1156-1166)。还有其它CDR边界定义可能不严格遵循上述方法之 一,尽管根据特定残基或残基组或甚至整个CDR不显著影响抗原结 合的预测或实验发现,可将CDR缩短或延长,但仍将与Kabat CDR 的至少一部分重叠。如本文中所用,CDR可指通过本领域已知的任 何方法

(包括方法的组合)定义的CDR。本文所用的方法可利用根 据这些方法中的任一种定义的CDR。对于含有一个以上CDR的任何 给定实施方案,CDR(或抗体的其它残基)可以根据Kabat、Chothia、 North、延伸、AbM、接触和/或构象定义中的任何一个来定义。

[0271] 哺乳动物轻链有两种类型,κ和λ,并且在任何给定的自然存在 的抗体分子中仅存在一种类型。在人中产生λ分子大约两倍之多的κ 分子,但是在其它哺乳动物中该比率可变。每个自由轻链分子在单条 多肽链中含有约220个氨基酸,其经折叠以形成恒定和可变区域结构 域。

[0272] 恒定κ(CLκ)区由单个基因编码,而λ恒定(CLλ)区由多个基因编 码,并且经历剪接。已知与CLλ的特定多态种类相关的几种标志物: 例如,IgCLλ1(Mcg标志物);IgLC2-IgCLλ2(Kern-Oz-标志物);IgCLλ 3(Kern-Oz+标志物)和IgCLλ7。技术人员可以容易地确定迄今为止在 人CLλ链中鉴定的所有多态性。本发明的序列通常包括CLκ和CLλ 的其它已知多态性,及抗体。已经在CLκ中鉴定出两种多态性基因 座;CLκ-V/A^{153}和CLκ-L/V^{191}。迄今为止鉴定的三种多态性为:Km(1): CLκ-V^{153}/L^{191};Km(1,2):CLκ-A^{153}/L^{191};和Km(3):CLκ-A^{153}/V^{191}。

[0273] 如本文中所用的术语“Fc区”通常是指包含免疫球蛋白重链的C 端多肽序列的二聚体复合物,其中C端多肽序列是可通过木瓜蛋白酶 消化完整抗体获得的多肽。Fc区可包含天然或变体Fc序列。免疫球 蛋白的Fc序列通常包含两个恒定结构域,C_H2结构域和C_H3结构域, 并且任选地包含C_H4结构域。术语“Fc多肽”在本文中用于指构成Fc 区的多肽之一。在一些实施方案中,Fc多肽可由任何合适的免疫球 蛋白,例如由各种IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亚型,或由IgA、IgE、 IgD或IgM中的至少一种获得或得到。在一些实施方案中,Fc多肽包含野生型铰链序列的一部分或全部(通常在其N端)。在一些实施方 案中,Fc多肽不含野生型铰链序列。Fc多肽可包含天然或变体Fc序 列。

[0274] 如本文所用的“免疫球蛋白样铰链区”、“免疫球蛋白样铰链序列” 及其变型是指免疫球蛋白样或抗体样分子(例如免疫粘附素)的铰链区 和铰链序列。在一些实施方案中,免疫球蛋白样铰链区可以来自或源 自任何IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亚型,或来自IgA、IgE、IgD或 IgM,包括其嵌合形式,例如嵌合IgG1/2铰链区。

[0275] “抗体片段”仅包含完整抗体的一部分,其中当存在于完整抗体中 时,该部分优选保留通常与该部分相关的功能中的至少一种,优选大 部分或全部功能。

[0276] “二价抗体”每个分子(例如IgG)包含两个抗原结合位点。在一些 情况下,所述两个结合位点具有相同的抗原特异性。然而,二价抗体 可为双特异性(见下文)。

[0277] “单价抗体”每个分子(例如IgG)包含一个抗原结合位点。在一些 情况下,单价抗体可具有一个以上的抗原结合位点,但结合位点来自 于不同的抗原。

[0278] “多特异性抗体”是靶向一个以上的抗原或表位的抗体。“双特异 性”、“双重特异性”或“双功能”抗体是具有两个不同的抗原结合位点 的杂交抗体。双特异性抗体是一种多特异性抗体并且可以通过多种方 法产生,包括例如杂交瘤的融合或Fab'片段的连接。参见,例如Songsivilai和Lachmann(1990),Clin.Exp.Immunol.79:315-321;及 Kostelny等人(1992),J.Immunol.148:1547-1553。双特异性抗体的两个 结合位点将结合可位于相同或不同蛋白质靶标上的两个不同表位。

[0279] 如本文中所用的短语“抗原结合臂”、“靶分子结合臂”及其变型是 指具有特异性结合目标靶分子的能力的本发明抗体的组成部分。通常 且优选地,抗原结合臂是免疫球蛋

白多肽序列的复合物，例如免疫球 蛋白轻链和重链的CDR和/或可变结构域序列。

[0280] 如本文中所用的术语“单克隆抗体”是指从基本上同源的抗体群 体获得的抗体，即构成该群体的单个抗体除了可能少量存在的自然存 在的突变以外，是相同的。单克隆抗体具高度特异性，针对单一抗原。 此外，与通常包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制 剂相反，每种单克隆抗体针对抗原上的单个决定簇。

[0281] Fab片段是由V_L、V_H、C_L和C_H1结构域组成的单价片段；F(ab')2 片段是包含在铰链区通过二硫桥连接的两个Fab片段的二价片段；Fd 片段由V_H和C_H1结构域组成；Fv片段由抗体单臂的V_L和V_H结构域 组成；并且dAb片段由V_H结构域或V_L结构域组成(例如人、骆驼或 鲨鱼)。

[0282] 单链抗体(scFv)是其中VL和VH区经由使其能够成为单一蛋白 链的合成接头配对形成单价分子的抗体。双抗体是二价、双特异性抗 体，其中VH和VL结构域在单条多肽链上表达，但使用太短而不能 在同一链上的2个结构域之间配对的接头，从而迫使结构域与另一条 链的互补结构域配对并产生2个抗原结合位点。一个或多个CDR可 以共价或非共价并入到分子中以使其成为免疫粘附素。免疫粘附素可 以将CDR作为较大多肽链的一部分并入，可以将CDR共价连接到另 一条多肽链，或者可以非共价并入CDR。CDR允许免疫粘附素特异 性结合特定的目标抗原。

[0283] 抗体可具有一个或多个结合位点。如果存在一个以上的结合位 点，该结合位点可彼此相同或者可以不同。例如，自然存在的抗体具 有2个相同的结合位点，单链抗体或Fab片段具有一个结合位点，而 “双特异性”或“双功能”抗体具有2个不同的结合位点。

[0284] “分离的抗体”是(1)不与自然缔合组分(包括以自然状态伴随其的 其它自然缔合的抗体)缔合的抗体，(2)不含来自相同物种的其它蛋白 质，(3)由并非自然表达抗体的细胞表达，或由来自不同物种的细胞表 达，或(4)自然界不存在的抗体。

[0285] 术语“人抗体”包括具有源自人Ig序列的一个或多个可变区和恒 定区的所有抗体。在本发明的一些实施方案中，抗体的所有可变结构 域和恒定结构域源自人Ig序列(全人抗体)。

[0286] 人源化抗体是源自非人物种的抗体，其中某些氨基酸已突变以避 免或消除人中的免疫反应。可选地，可以通过使来自人抗体的恒定结 构域与非人物种的可变结构域融合来产生人源化抗体。

[0287] 术语“嵌合抗体”是指含有来自一种抗体的一个或多个区域和来 自一种或多种其它抗体的一个或多个区域的抗体。每种抗体可源于单 独的物种(如人和小鼠)。

[0288] 术语“表位”包括能够与Ig或T细胞受体特异性结合的任何分子 决定簇。表位决定簇通常由诸如氨基酸或糖侧链的原子的表面分组组 成，并且通常具有特定的三维结构特征以及特定的电荷特性。当解离 常数<1uM，优选<100nM或<10nM时，抗体“特异性”结合抗原。

[0289] 预期全人抗体可以最小化小鼠或小鼠来源的单克隆抗体(Mab)固 有的免疫原性和过敏反应，从而增加施用的抗体的功效和安全性。预 期使用全人抗体可以在治疗慢性和复发性人疾病如炎症和癌症方面 提供显著优点，这可能需要重复的抗体施用。

[0290] 另外，可以产生其中2个(或更多个)单链抗体彼此连接的融合抗 体。如果想要在单条多肽链上产生二价或多价抗体，或者想要产生双 特异性抗体，则这是有用的。

[0291] 通过使2种或更多种抗体交联(相同类型或不同类型;例如产生 双特异性抗体)产生一种类型的衍生化抗体。合适的交联剂包括异双 功能交联剂,其具有由适当间隔区隔开的2个明显反应性基团(例如 间马来酰亚胺基苯甲酰基-N-羟基琥珀酰亚胺酯),或同双功能交联剂 (例如,二琥珀酰亚胺辛二酸酯)。

[0292] 另一种衍生化抗体是标记的抗体。可用其将本发明的抗体或抗体 部分衍生化的有用的检测剂包括荧光化合物,包括荧光素、异硫氰酸 荧光素、罗丹明、5-二甲胺-1-萘磺酰氯、藻红蛋白、镧系磷光体等。 也可以用可用于检测的酶标记抗体,例如辣根过氧化物酶、半乳糖苷 酶、荧光素酶、碱性磷酸酶、葡萄糖氧化酶等。抗体也可以用生物素 标记,并通过间接测量抗生物素蛋白或链霉亲和素结合来检测。抗体 可以用磁性剂如钆标记。也可以用由次级报告蛋白识别的预定多肽表 位(例如亮氨酸拉链对序列、二抗的结合位点、金属结合结构域、表 位标签)来标记抗体。在一些实施方案中,标记通过各种长度的间隔 臂连接以降低潜在的空间位阻。

[0293] 如本文中所用,“完全拮抗剂”是在有效浓度下,基本上完全阻断 MAdCAM的可测效应的拮抗剂。用部分拮抗剂意指能够部分阻断可 测效应,但即使在最高浓度下也非完全拮抗剂的拮抗剂。用基本上完 全意指阻断至少约80%,优选至少约90%,更优选至少约95%且最 优选至少约98%或99%的可测效应。

[0294] 如本文中所用,“抗MAdCAM拮抗剂抗体”或“MAdCAM拮抗剂 抗体”是指能够抑制MAdCAM生物活性和/或由MAdCAM信号传导 所介导的下游途径的MAdCAM拮抗剂抗体。MAdCAM拮抗剂抗体 包括阻断、拮抗、抑制或降低(在任何程度上,包括显著地)MAdCAM 生物活性,包括由MAdCAM信号传导所介导的下游途径或引发对 MAdCAM的细胞应答的抗体。对于本发明的目的,将明确地理解, 术语“MAdCAM拮抗剂抗体”涵盖先前鉴定的所有术语、标题及功能 状态和特征,由此MAdCAM本身,MAdCAM生物活性或生物活性 的结果在任何有意义的程度上基本上无效,被减少或中和。在一些实 施方案中,MAdCAM拮抗剂抗体结合MAdCAM。MAdCAM拮抗剂 抗体的实例在例如WO2005067620中提供,其通过引用整体并入本 文。

[0295] 通用术语

[0296] 如本文中所用,“生物活性”是指化合物、组合物或混合物的体内 活性,或体内施用化合物、组合物或其它混合物之后产生的生理反应。生物活性涵盖此类化合物、组合物和混合物的治疗效果、诊断效果和 药物活性。

[0297] 如本文中所用的术语“生物相容”意指某物为生物惰性或与细胞 内和细胞外生物分子无反应性,且无毒。

[0298] “约”或“大致”在连同可测量的数字变量一起使用时是指变量的 指示值及该变量在指示值实验误差范围内(例如,在平均值95%置信 区间内)或在指示值的10%以内(以较大者为准)的所有值。数字范围包 括限定该范围的数字。在时段(年、月、周、日等)的上下文中使用术 语“约”时,术语“约”意指该时段加上或减去下一从属时段(例如,约1 年意指11-13个月;约6个月意指6个月加上或减去1周;约1周意 指6-8天;等等),或在指示值的10%以内,以较大者为准。

[0299] 术语“竞争”意指第一抗体或其抗原结合部分与第二抗体或其抗 原结合部分竞争结合,其中第一抗体与其同源表位的结合在第二抗体 的存在下,与不存在第二抗体时第一抗体的结合相比,可检测地降低。其中在第一抗体的存在下第二抗体与其表位的结合也可

检测地降低 的替代方案可以是,但不一定是这种情况。即,第一抗体可以抑制第 二抗体与其表位的结合,而第二抗体不抑制第一抗体与其各自表位的 结合。然而,当每种抗体可检测地抑制其它抗体与其同源表位或配体 的结合时,无论是在相同的、更大还是更小程度上,都称所述抗体彼 此"交叉竞争"以结合其各自的表位。不管发生此类竞争或交叉竞争的机制如何(例如空间位阻、构象变化或与共同表位或其部分结合),技 术人员将会基于本文提供的教导认识到,此类竞争和/或交叉竞争抗 体可用于本文公开的方法。

[0300] 如本领域已知的术语"同一性"是指通过比较序列测定的两个或 更多个多肽分子或两个或更多个核酸分子的序列之间的关系。在本领 域中,"同一性"还指多肽或核酸分子序列之间的序列相关性程度,视 情况而定,通过核苷酸段或氨基酸序列之间的匹配来测定。"同一性" 度量两个或更多个序列之间相同匹配的百分比,由计算机程序的特定 数学模型(即"算法")解决的空位比对。

[0301] 术语"相似性"是一个相关概念,但与"同一性"大不相同,是指包 括相同匹配和保守性取代匹配两种的相似性的度量。由于保守性取代 适用于多肽而不适用于核酸分子,所以相似性仅涉及多肽序列比较。如果两个多肽序列具有例如20分之10个相同氨基酸,并且其余部分 都是非保守性取代,则同一性和相似性百分比均为50%。如果在同一 个例子中,还有5个存在保守性取代的位置,则同一性百分比仍为 50%,但相似性百分比将为75%(20分之15)。因此,在存在保守性取 代的情况下,两个多肽序列之间的相似性程度将高于那两个序列之间 的同一性百分比。

[0302] 术语"保守氨基酸取代"是指用非天然残基取代天然氨基酸残基, 使得对该位置上的氨基酸残基的极性、电荷和近似体积几乎没有或没 有影响。例如,保守性取代是由任何其它非极性残基取代多肽中的非 极性残基引起的。该术语还可以指经鉴定在高度相似的蛋白质之间经 常发生的取代,如在BLOSUM62基质或相关基质中(Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89(22),10915-9,1992)。

[0303] 除非另有说明,否则提到如本文中所用的核苷酸序列涵盖其互补 序列。因此,除非上下文另有定义,否则提到具有特定序列的核酸应 理解为涵盖具有其互补序列的其互补链。

[0304] 术语"纯化"及其语法变型用于指从含有多肽和一种或多种杂质 的混合物中去除(完全或部分地)至少一种杂质,从而提高组合物中多 肽的纯度水平(即,通过减少组合物中杂质的量(ppm))。

[0305] 术语"K_D"是指特定抗体-抗原相互作用的结合亲和力平衡常数。当K_D≤1mM,优选≤100nM且最优选≤10nM时,称抗体特异性结合抗 原。K_D结合亲和力常数可通过表面等离子体共振(SPR),例如使用 BIACORE™系统来测量。在一些方面,SPR使用捕获抗体和溶液相靶标。在一些方面,SPR使用捕获靶标和溶液相抗体。

[0306] 术语"k_{off}"是指特定抗体-抗原相互作用的解离速率常数。k_{off}解离 速率常数可通过表面等离子体共振,例如使用BIACORE™系统来测 量。

[0307] 术语"表面等离振子共振"是指允许通过检测生物传感器基质内 的蛋白质浓度变化来分析实时生物特异性相互作用的光学现象,例如 使用BIACORE™系统(Pharmacia Biosensor AB,Uppsala,Sweden and Piscataway,N.J.)。对于进一步的描述,参见Jonsson U.等人, Ann.Biol.Clin.51:19-26(1993);Jonsson U.等人,Biotechniques 11:620-627

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

[0308] 可以使用任何合适的方法测定MAdCAM拮抗剂抗体与 MAdCAM的结合亲和力和解离速率。可通过ELISA、RIA、流式细 胞术和表面等离子体共振如BIACORE™测量结合亲和力。可通过表 面等离子体共振测量解离速率。可以通过使用任何合适的方法确定抗 体是否具有与MAdCAM拮抗剂抗体基本上相同的K_D。US8188235 的实施例7(通过引用并入本文)例示了一种用于测定抗MAdCAM单 克隆抗体的亲和力常数的方法。

[0309] 可以通过使用任何合适的方法确定抗体是否结合相同表位或与 MAdCAM拮抗剂抗体交叉竞争结合。在一个实例中,允许MAdCAM 拮抗剂抗体在饱和条件下与MAdCAM结合,然后测量试验抗体结合 MAdCAM的能力。如果试验抗体能够与MAdCAM拮抗剂抗体同时 结合MAdCAM,则试验抗体与MAdCAM拮抗剂抗体结合不同的表 位。然而,如果试验抗体不能同时与MAdCAM结合,则试验抗体结 合相同表位、重叠表位或紧邻由人MAdCAM拮抗剂抗体所结合的表 位的表位。该实验可使用ELISA、RIA、BIACORE™或流式细胞术 (FACS)进行。

[0310] 为了测试MAdCAM拮抗剂抗体是否与另一种MAdCAM拮抗剂 抗体交叉竞争,可以在两个方向使用本文描述的竞争方法,即确定参 考抗体是否阻断试验抗体,且反之亦然。在一个实例中,该实验使用 ELISA进行。

[0311] MAdCAM抗体或其抗原结合部分可以通过多种技术产生,包括 常规单克隆抗体方法,例如Kohler和Milstein(1975)Nature 256:495 的标准体细胞杂交技术。也可采用产生单克隆抗体的其它技术,如B 淋巴细胞的病毒或致癌转化。

[0312] 可以通过在宿主细胞中重组表达免疫球蛋白轻链和重链基因来 制备MAdCAM抗体或其抗原结合部分。例如,为了重组表达抗体, 用一个或多个携带编码抗体的免疫球蛋白轻链和重链的DNA片段的 重组表达载体转染宿主细胞,使得轻链和重链在宿主细胞中表达,且 优选分泌到培养宿主细胞的培养基中,可从该培养基中回收抗体。使 用各种重组DNA方法获得抗体重链和轻链基因,以将这些基因并入 重组表达载体中并将载体引入宿主细胞中,如Sambrook、Fritsch和 Maniatis(编),Molecular Cloning;A Laboratory Manual,第二版,Cold Spring Harbor,N.Y.,(1989),Ausubel,F.M.等人(编)Current Protocols in Molecular Biology,Greene Publishing Associates,(1989)和美国专利第4,816,397号中描述的那些,其公开内容通过引用并入本文。

[0313] 为表达MAdCAM抗体及其抗原结合部分,将如本文所述获得的 编码部分或全长轻链和重链的DNA插入表达载体中,使得基因与转 录和翻译控制序列可操作地连接。关于这点,术语“可操作地连接”意 在指将抗体基因连接到载体中,使得载体内的转录和翻译控制序列起 到调节抗体基因转录和翻译的预期功能。将表达载体和表达控制序列 选择为与所用表达宿主细胞相容。表达载体包括例如质粒、逆转录病 毒、腺病毒、腺相关病毒(AAV)、植物病毒如花椰菜花叶病毒、烟草 花叶病毒、粘粒、YAC和EBV来源的附加体。抗体基因连接到载体 中,使得载体内的转录和翻译控制序列起到调节抗体基因转录和翻译 的预期功能。将表达载体和表达控制序列选择为与所用表达宿主细胞 相容。可以将抗体轻链基因和抗体重链基因插入到单独的载体中,或 将两个基因插入相同的表达载体中。通过各种方法将抗体基因插入表 达载体中(例如,连接抗体基因片段和载体上的互补限制性位点,或 者如果不存在限制性位点,则平端连接)。

[0314] 另一方面,MAdCAM抗体或其抗原结合部分可以使用例如PCT 公开号:WO98/52976和WO00/34317(通过引用并入本文)中描述的技 术去免疫以降低其免疫原性。

[0315] 除非另外指出,否则“临床缓解”定义为总Mayo评分≤2,无单独 分项分数>1且直肠出血分项分数为0或1。在指出的情况下,临床缓 解可以基于SCCAI,在这种情况下,临床缓解被定义为总SCCAI评 分<2。

[0316] “临床反应率”定义为总Mayo评分从至少3分的基线降低,有至 少30%的变化,伴有直肠出血分项分数降低至少1分或绝对评分为0 或1

[0317] “粘膜愈合”定义为内窥镜检查的绝对Mayo分项分数为0或1

[0318] 结构比对

[0319] 通常对蛋白质且有时对RNA序列有特异性的结构比对,使用关 于蛋白质或RNA分子二级和三级结构的信息来帮助比对序列。将结 构比对用作“黄金标准”,因为它们明确地比对蛋白质序列在结构上相 似的区域,而不是完全依赖于序列信息。结构比对的常用算法为 TM-ALIGN(Zhang和Skolnick,Nucleic Acids Research,33:2302-2309 (2005)),其在叠加期间将增加的权重分配给该结构最相似的区域。

[0320] 序列比对

[0321] 在对本发明的蛋白质序列的结构比对不可能,例如由于不存在靶 序列NMR或晶体结构数据时,可以使用序列比对。技术人员熟悉序 列比对工具(例如BLAST、CLUSTAL和技术人员已知的其它工具, 如本文所述的那些),并且能够根据已知的结构基序对序列,特别是抗体恒定结构域序列进行比对,尤其是因为对于免疫球蛋白结构域、抗体和抗体恒定结构域(特别是跨亚型和物种)已经存在大量示例性结 构研究。

[0322] 对于具有保守性结构的特定蛋白质家族,其它比对算法是可用 的。在抗体的情况下,可以使用用于分配Kabat编号的各种算法。除 非另有说明,否则在本文中使用2012版Abysis(www.abysis.org)中实 施的算法将Kabat编号分配给可变区域。

[0323] 在核酸序列的上下文中,术语“序列同一性百分比”意是指当针对 最大一致性比对时,两个序列中相同的残基。序列同一性比较的长度 可以在至少约9个核苷酸,通常至少约18个核苷酸,更通常至少约 24个核苷酸,典型地至少约28个核苷酸,更典型地至少约32个核 苷酸,且优选地至少约36、48个或更多个核苷酸段上。本领域中已 知许多可以用于测量核苷酸序列同一性的不同算法。例如,多核苷酸 序列可以使用FASTA、Gap或Bestfit比较,这些是Wisconsin Package Version10.0,Genetics Computer Group(GCG),Madison,Wisconsin中 的程序。FASTA,其包括例如程序FASTA2和FASTA3,提供了查 询和搜索序列之间最佳重叠区域的比对和序列同一性百分比(Pearson, Methods Enzymol.183:63-98(1990);Pearson,Methods Mol.Biol.132:185-219(2000);Pearson,Methods Enzymol.266:227-258 (1996);Pearson,J.Mol.Biol.276:71-84(1998);通过引用并入本文)。除非另有说明,否则使用特定程序或算法的默认参数。例如,核酸序 列之间的序列同一性百分比可以使用FASTA及其默认参数(为6的字 长和评分矩阵的NOPAM因子)或使用通过引用并入本文的GCG Version 6.1中所提供的Gap及其默认参数来测定。

[0324] 表2:mAb 7.16.6VH、VL和CDR序列

[0325]

SEQ ID	描述	序列		
3	mAb 7.16.6 VL CDR 加下划线 SEQ ID 11、12、13	DIVMTQTPLS HTDGTTYLYW SGVPDRFSGS YYCMQNIQLP	LSVTPGQPAS YLQKPGQPPQ GSGTDFTLKI WTFGQGTKVE	ISCKSSQSLL LLIYEVSNRF SRVEAEDVGI IK
4	mAb 7.16.6 VH CDR 加下划线 SEQ ID 14、15、16	QVQLVQSGAE SYGINWVRQA AQKVQGRVTM TAVYYCAREG TVSS	VKKPGASVKV PGQGLEWMGW TADTSTSTAY SSSSGDYYYG	SCKASGYTFT ISVYSGNTNY MDLRSLRSDD MDVWGQGTTV

[0326] 实施例

[0327] 实施例1研究设计

[0328] 该研究是为评估mAb 7.16.6的功效、安全性和PK而进行的2B 期概念验证(POC)、随机、双盲、安慰剂对照、平行、剂量范围研究。将具有中度至重度溃疡性结肠炎的受试者按1:1:1:1:1比率随机分配 mAb 7.16.6或安慰剂的皮下(SC)剂量水平(7.5、22.5、75和225mg)。参与这项研究约38个月,其中包括6周的筛查期,12周的治疗期和 24个月的随访期(6个月就诊,接着是18个月的长期联系(每6个月 电话联系一次))。

[0329] 为了观察至少300名受试者的12周的数据,将357名受试者随 机分组并在21个国家的105个地点进行治疗。

[0330] 将受试者被随机分配到以下分组之一:(1)7.5mg SC(n=60);(2) 22.5mg SC(n=60);(3)75mg SC(n=60);(4)225mg SC(n=60);和安 慰剂(n=60)。患者在第0周(在6周筛查期后)接受初始剂量,并在第4 周和第8周接受后续剂量。

[0331] 实施例2研究终点

[0332] 本研究的主要目的是基于具有中度至重度溃疡性结肠炎的受试 者的总Mayo评分表征mAb 7.16.6在引起临床缓解方面的剂量反应和 功效。

[0333] 总Mayo评分由4个组成部分组成,各自评分为0-3,3为最差。其中两个组成部分,粪便计数和直肠出血,从患者输入互动语音应答 系统(IVRS)的每日日记获得。Mayo评分的第三个组成部分是医师的 整体评估。最终组成部分是内窥镜检查评分(参见下文的MAYO评分)。所有内窥镜检查评分均由研究者(本地读取者)以及中央盲读取者 评估。历史上,溃疡性结肠炎患者的临床研究已经使用本地读取的内 窥镜检查计算总Mayo评分。

[0334] MAYO评分

[0335] 排便频率†:0=该受试者排便次数正常

[0336] 1=排便超出正常1至2次

[0337] 2=排便超出正常3至4次

[0338] 3=排便超出正常5次或更多次

[0339] 分项分数,0至3

[0340] 直肠出血‡:0=未见出血

[0341] 1=不到一半的时间大便带血丝

[0342] 2=大部分时间大便有明显血液

[0343] 3=仅血液通过

[0344] 分项分数,0至3

[0345] 内窥镜检查发现:0＝正常或非活动性疾病

[0346] 1＝轻度疾病(红斑、血管形态减少、轻度脆性)

[0347] 2＝中度疾病(红斑明显、缺乏血管形态、脆性、

[0348] 糜烂)

[0349] 3＝重度疾病(自发性出血、溃疡)

[0350] 分项分数,0至3

[0351] 医师的整体评估§:0＝正常

[0352] 1＝轻度疾病

[0353] 2＝中度疾病

[0354] 3＝重度疾病

[0355] 分项分数,0至3

[0356] *Mayo评分范围为0至12,分数越高表明疾病越严重。数据来 自Schroeder等人。

[0357] †每位受试者作为他或她自己的对照以确定排便频率异常的程 度。

[0358] ‡每日出血评分表示当天最严重的出血。

[0359] §医师的整体评估承认了另外三个标准,该受试者每天对腹部不 适和总体健康感的回忆,以及其它观察结果,如身体发现和受试者的 表现状态。

[0360] 功效终点

[0361] 主要功效终点:

[0362] • 第12周有临床缓解的受试者的比例(定义为Mayo评分≤2,无 单独分项分数>1且直肠出血分项分数为0或1)。

[0363] 关键次要功效终点:

[0364] • 第12周有临床反应的受试者的比例(定义为总Mayo评分从至 少3分的基线降低,有至少30%的变化,伴有直肠出血分项分数降低 至少1分或绝对评分为0或1)。

[0365] • 第12周有粘膜愈合的受试者的比例(定义为内窥镜检查的绝对 Mayo分项分数为0或1)。

[0366] • 第4、8、12周部分Mayo评分从基线降低≤2,无单独分项分 数>1的受试者的比例。

[0367] • 第12周总Mayo评分从基线的变化(CFB)及第4、8、12周单 独的Mayo分项分数的CFB。

[0368] • 第4、8、12周粪钙卫蛋白和hsCRP的CFB。

[0369] 安全性和PK及PK/PD终点:

[0370] • 通过AE、SAE的频率评估安全性和耐受性,AE导致停止研 究治疗

[0371] • mAb 7.16.6浓度-时间曲线

[0372] • 药代动力学和抗药物抗体数据总结,包括初步群体PK。

[0373] 探索性终点:

[0374] • 第4、8和12周有临床缓解的受试者的比例(定义为总SCCAI 评分<2分)

[0375] • 基线和第12周时血液中的可溶性MAdCAM及CFB。

[0376] 实施例3分析方法

[0377] 主要终点的分析

[0378] 预先指定的主要终点分析基于1)Emax模型;2)线性剂量模型；或3)使用最小风险权重的CMH方法(Mehrotra和Railkar,2000)。由 于观察到的数据不支持Emax和线性剂量模型的单调递增剂量-反应 趋势,所以使用按先前抗TNF治疗经验分层的CMH方法用于主要终点的分析。尽管未预先指定,但本报告中呈现了使用Hochberg的变 数增加法进行单侧调整的p值,以支持多次比较的调整。

[0379] 次要终点的分析

[0380] 使用CMH方法分析第4、8或12周使用二进制数据的关键次要 和探索性终点。使用协方差(ANCOVA)模型和/或线性混合模型(LMM) 的分析来分析第4、8或12周的连续终点。

[0381] 二进制终点中缺失值的插补

[0382] 在使用CMH方法时在主要、次要和探索性终点的二进制终点分 析中,使用治疗失败方法对漏失受试者进行缺失值插补。对于 ANCOVA和LMM模型而言,仅使用观测到的数据;未进行插补。 对于纵向分析,由于广义线性混合模型在假设为随机丢失的情况下是 有效的,因此不进行插补,使用所观测到的数据。

[0383] 分析群体集合

[0384] 根据研究设计,在第0-12周保持原始随机化,而不是在第12周 之后。对以下群体进行0-12周分析集合:

[0385] • 调整意向治疗(mITT)群体:由接受至少一个剂量的研究产品的 所有随机受试者组成的全分析集合。

[0386] • 安全性分析群体:包括接受至少一个剂量的研究药物的所有参 与受试者。该群体包括受治疗,但出于各种原因未接受随机分配的研 究产品的受试者。

[0387] • 符合方案的(PP)群体:mITT分析群体的子集,但不包括经鉴 定违背关键方案的所有受试者。

[0388] • PK群体:包括接受1个剂量的研究产品并且具有关于至少一 个PK浓度时间点的数据的所有受试者。

[0389] 实施例4受试者配置和人口统计

[0390] 共筛选587名受试者,获得357名随机受试者,其全部接受至少 1个剂量的研究药物。这357名受试者构成了mITT分析群体和安全 性分析群体。有2名受试者接受全部3个剂量与所分配不同的治疗。 这两名受试者均随机分配到22.5mg剂量组并且两者均接受下表3中 反映的75mg剂量组。

[0391] 为了支持对主要和次要终点的分析,使用320名受试者构成的 PP群体进行敏感性分析。由于对关键方案偏差的鉴定,共有37名受 试者被排除在PP分析集合之外。这些受试者中有12名接受了一个或 多个不正确的剂量。

[0392] 表3:根据治疗组进行的受试者配置和评估

[0393]

	安慰剂	mAb 7.16.6 7.5mg	mAb 7.16.6 22.5 mg	mAb 7.16.6 75 mg	mAb 7.16.6 225 mg
筛选的受试者(n=587)					
分配到研究治疗	73	71	72	71	70

[0394]

mITT 集合	73	71	72	71	70
PP 集合	67	56	66	65	66
安全性集合	73	71	70*	73*	70
完成 12 周治疗期	68	63	69	70	66
快照时正在进行治疗	0	0	0	0	0
中断原因(N):	5	8	1	3	4
不充分的临床反应	1	1	0	0	0
不再愿意参加	2	0	0	0	2
AE	2	6	0	3	1
其它	0	1	1	0	1

[0395] *分配到22.5mg治疗组的两名受试者对于3个剂量全部接受75mg治疗组治疗。

[0396] 表4:人口统计和基线特征

[0397]

	安慰剂	**mAb 7.16.6 7.5mg**	**mAb 7.16.6 22.5mg**	**mAb 7.16.6 75mg**	**mAb 7.16.6 225mg**
N	73	71	70	73	70
年龄(岁): 平均值 (SD)	38.6 (12.7)	41.3 (12.5)	42.1 (14.7)	37.7 (12.4)	41.3 (13.3)
G 性别(女、男)	(29, 44)	(32, 39)	(25, 45)	(35, 38)	(28, 42)
种族: n(%)					
白人	65 (89.0%)	64 (90.1%)	64 (91.4%)	64 (87.7%)	57 (81.4%)
黑人	3 (4.1%)	1 (1.4%)	0	0	2 (2.9%)
亚洲人	3 (4.1%)	5 (7.0%)	5 (7.1%)	7 (9.6%)	8 (11.4%)
其它	2 (2.7%)	1 1.4%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)	3 (4.3%)
体重(kg) (SD)	76.9 (21.2)	70.7 (16.3)	72.4 (16.9)	74.2 (18.7)	75.5 (17.5)
BMI (kg/m^2) (SD)	25.5 (6.0)	24.3 (4.2)	24.3 (4.5)	25.4 (6.0)	25.4 (5.8)
身高(cm) (SD)	173.2 (9.3)	169.8 (9.7)	172.3 (10.1)	170.8 (8.7)	172.5 (9.9)
抗 TNF 经历					
无经历	31(42.5%)	30 (42.3%)	30 (42.9%)	31 (42.5%)	30 (42.9%)
有经历	42 (57.5%)	41(57.7%)	40 (57.1%)	42 (57.5%)	40 (57.1%)
目前使用 IS 疗法: n(%)					
硫唑嘌呤(AZA)	12 (16.4%)	18 (25.4%)	15 (21.4%)	17 (23.3%)	17 (24.3%)
6-巯基嘌呤(6-MP)	1 (1.4%)	4 (5.6%)	4 (5.7%)	4 (5.5%)	2 (2.9%)
甲氨蝶呤(MTX)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	4 (5.7%)	0	1 (1.4%)
无免疫抑制剂	58 (79.5%)	48 (67.6%)	47 (67.1%)	52 (71.2%)	50 (71.4%)
目前使用皮质类固醇: n(%)					
皮质类固醇	31 (42.5%)	38 (53.5%)	37 (52.9%)	37 (50.7%)	36 (51.4%)
未使用皮质类固醇	42 (57.5%)	33 (46.5%)	33 (47.1%)	36 (49.3%)	34 (48.6%)
目前使用 5-ASA/美沙拉嗪					
5-ASA/美沙拉嗪	47 (64.4%)	37 (52.1%)	35 (50%)	45 (61.6%0	35 (50.0%)
未使用 5-ASA/美沙拉嗪	26 (35.6%)	34 (47.9%)	35 (50%)	28 (38.4%)	35 (50.0%)
吸烟状况					
从不吸烟	47	40	46	48	45
吸烟者	4	4	2	5	5
曾吸烟者	22	27	22	20	20
基线总 Mayo 评分 (SD)	8.4 (1.71)	8.7 (1.65)	8.1 (1.63)	8.4 (1.94)	8.7 (1.60)
基线 SCCAI 评分 (SD)	7.4 (2.91)	7.9 (2.79)	7.4 (2.79)	7.2 (2.55)	7.4 (2.36)

[0398]

[0399] 实施例5功效

[0400] 主要功效终点-第12周的临床缓解

[0401] 关键的次要功效终点-第12周的临床反应和粘膜愈合

[0402] 图1显示了源自mITT和PP群体的中央和本地读数的每个治疗 组在第12周观测到的临床缓解率。一般来说,使用本地读数的缓解 率高于使用中央读数的缓解率。使用安慰剂、7.5mg、22.5mg、75mg 和225mg的mAb 7.16.6计算的mITT群体的缓解率分别为2.7%、11.3%、16.7%、15.5%和5.7%;而使用本地读数计算的缓解率分别为 5.5%、14.1%、23.6%、18.3%和12.9%。在PP群体中,相应的比率 略高,但保持相同的趋势,其中22.5mg是四个治疗组中最高的,其 次是75mg的比率。

[0403] 分析了在第12周通过抗TNF暴露层组(有经历或无经历)观测到 的临床缓解率并呈现于图2中。一般来说,mITT群体中观测到的临 床缓解率显示出相似的趋势,并且在无经历患者中与有经历的患者相 比显示更高的比率。PP分析结果支持与mITT群体相同的结论,但 在治疗组和安慰剂组之间显示更高的效应量。

[0404] 基于中央读数的主要终点(临床缓解)和关键次要终点(临床反应 和粘膜愈合)的分析如图4所示。对于主要终点临床缓解,四个治疗 组中的三个(7.5mg、22.5mg和75mg)显示出优于安慰剂组的统计学显 著的功效益处。第12周7.5mg、22.5mg和75mg高于安慰剂的临床 缓解率分别为8.0%(p=0.043)、12.8%(p=0.010)和11.8%(p=0.012)。在 临床反应方面,与安慰剂相比,四个治疗组中有三个(22.5mg、75mg 和225mg)显示出统计学功效,其效应量(RD=风险差异)分别为25.4%(p=0.004)、16.3%(p=0.048)和21.3%(p=0.016)。22.5mg和75mg 高于安慰剂的粘膜愈合率与安慰剂显著不同,效应量分别为18.7%(p=0.004)和15.9%(p=0.008)。最高剂量225mg与安慰剂相比的 临床缓解和粘膜愈合率在所有剂量组中是最低的。相反,225mg剂量 组的临床反应是第二高的,且与安慰剂显著不同。

[0405] 对应于本地读数的结果遵循相似趋势(图5)。效应量通常高于使 用中央读数评分的效应量。22.5mg和75mg的临床缓解率在统计上显 著,效应量分别为17.8%(p=0.006)和12.2%(p=0.038)。22.5mg和225mg 的临床反应在统计上显著,效应量分别为21.2%(p=0.023)和 18.5%(p=0.044)。75mg的临床反应略不显著(p=0.065)。没有一个剂量 在粘膜愈合方面与安慰剂在统计学上分开,这可能是由于安慰剂率高 (21.9%)。在这两项分析下,在PP群体中也观察到类似的结果。

[0406] 关键次要功效终点-部分Mayo评分

[0407] 图6总结了第4、8、12周部分Mayo评分从基线降低≤2,无单 独分项分数>1的受试者的比例。使用用于主要终点分析的相同CMH 方法分析这些数据。第12周部分Mayo评分从基线的变化的结果与 主要终点分析一致:区别于安慰剂(p=0.004)和75mg的22.5mg,虽然不显著,但是下一个最接近的效应量。第4周,四个剂量全部显示出 几乎相似的效应量,然而从第8周开始,它们开始与安慰剂有区别。PP群体的分析结果提供了相同的趋势,每个时间点的RD略高。

[0408] 以上对于主要和关键次要终点呈现的所有分析都使用二进制终 点。为了支持上述临床功效的发现,使用第12周的总Mayo评分, 拟合ANCOVA模型分析从基线的变化。表5中呈现了使用中央读数 数据,来自ANCOVA的结果。来自安慰剂组与22.5mg的差异似乎 是最

高的，接着是225mg，并且四个治疗组全部在统计上不同于安慰 剂。这些发现与临床反应的分析相似，因为反应是基于Mayo评分从 基线的变化来测定的。使用本地读数的分析也与这些发现一致。

[0409] 图12显示随机化导致基线时均衡的排便频率评分。所有治疗组 到第4周均优于安慰剂，并且在22.5mg治疗组中第12周观察到最大 效应。排便频率是全Mayo评分和部分Mayo评分的组成部分。每天 报告并归一化为病前值，且按0-3等级分级。0分表示排便频率与病前值相同；1分表示比正常排便多1-2次/天；2分表示比正常排便多 3-4次/天；且3分表示每天比正常排便多>4次。每个受试者的数据表 示评估日之前的3个值的平均值。图上的每个点是评估日治疗的平均 值(SEM)。数据表中，与平均值相邻的括号值是安慰剂校正的平均值，即平均值减去相应的安慰剂值。

[0410] 图13显示随机化导致基线时均衡的直肠出血评分。所有治疗组 到第4周时均优于安慰剂，并且这种效应持续到第12周，在22.5mg 组中就诊时见到最大效应。直肠出血是全Mayo评分和部分Mayo评 分两者的组成部分。每天报告并按0-3等级分级。0分表示无出血；1分表示有<50％的时间有可见便血；2分表示≥50％的时间有可见便血； 且3分表示血液单独通过，没有粪便。每个受试者的数据表示评估日 之前的3个值的平均值。图上的每个点是评估日治疗的平均值(SEM)。 数据表中，与平均值相邻的括号值是安慰剂校正的平均值，即平均值 减去相应的安慰剂值。

[0411] 图14显示随机化导致基线时均衡的可屈性乙状结肠镜检查评 分。所有治疗组在第12周时均优于安慰剂，并且在22.5mg组中就诊 时见到最大效应。可屈性乙状结肠镜检查是全Mayo评分的组成部分。 它是在基线就诊之前和就在第12周就诊之前进行的。按0-3等级评 分。0分表示结肠粘膜正常或非活动性疾病；1分表示轻度疾病，其 特征在于红斑，血管形态减少和/或轻度脆性；2分表示中度疾病，其 特征在于明显的红斑，不存在血管形态，脆性和/或糜烂；3分表示带 有溃疡和自发性出血的重度疾病。图上的每个点是评估日治疗的平均 值(SEM)。数据表中，与平均值相邻的括号值是安慰剂校正的平均值， 即平均值减去相应的安慰剂值。

[0412] 图15显示随机化导致基线时均衡的PGA评分。正如由方案所预 期的，受试者的疾病在基线时被视为中度至重度。所有治疗组在第 12周时均优于安慰剂，并且在22.5mg组中就诊时见到最大效应。医 师的整体评估是全Mayo评分和部分Mayo评分两者的组成部分。它反映了主治医师考虑到受试者的溃疡性结肠炎的所有方面的主观评 估。按0-3等级评分。0分表示受试者正常；1分表示轻度疾病；2 分表示中度疾病；3分表示重度疾病。图上的每个点是评估日治疗的 平均值(SEM)。数据表中，与平均值相邻的括号值是安慰剂校正的平 均值，即平均值减去相应的安慰剂值。

[0413] 表5：第12周总Mayo评分从基线的变化(ANCOVA，中央读数)

[0414]

治疗	基于 ANCOVA 模型*		
	估计值	与安慰剂的差异	90% CI
安慰剂	-1.53		
7.5mg	-2.41	-0.88	(-1.623, -0.145)
22.5mg	-3.06	-1.53	(-2.254, -0.809)
75mg	-2.65	-1.12	(-1.845, -0.390)
225mg	-2.80	-1.27	(-2.016, -0.533)

[0415] *:模型包括治疗、基线总Mayo评分和作为固定效应的抗TNF状态。

[0416] 实施例6探索性终点-SCCAI

[0417] 基于另一个预先指定的评分系统的临床缓解,即简化临床结肠炎 活动性指数(SCCAI)作为临床效果一致性检查得出(表6)。SCCAI不 包括内窥镜检查。基于SCCAI的给定时间点的临床缓解定义为总 SCCAI评分<2。在图7中绘制观测到的缓解率(用治疗失败方法)和第 4、8和12周时相应的90%置信区间。在所有时间点,对应于22.5mg 和75mg剂量的缓解率高于其它两个剂量,并且随着时间的推移,这 两个剂量进一步分离。第12周的SCCAI结果与基于Mayo评分的临 床缓解结果一致。

[0418] 表6:简化临床结肠炎活动性指数(SCCAI)

[0419]

评分					
0		1	2	3	4
大便频率(白天)	1-3 次	4-6 次	7-9 次	>9 次	
大便频率(夜间)	1-3 次	4-6 次			
排便紧迫性	--	紧迫	即刻	失禁	
便血	--	微量	偶尔明显	经常明显	
总体幸福感	极好	略低于同等水平	差	极差	可怕
关节炎、坏疽性脓皮病、红斑(eruthema)、结节、葡萄膜炎		每种表现 1 分			

[0420]

[0421] 实施例7安全性

[0422] 在本研究中没有观察到安全性信号的证据。安全性群体由357名 受试者组成,所述受试者被随机分组并接受至少一个剂量的研究药 物。根据接受的治疗来分析受试者。表7中呈现了受试者配置。有2 名受试者接受对于全部3个剂量与所分配不同的治疗。两者均被分配 到22.5mg剂量组并且两者均接受75mg。尽管没有与剂量关系的明确 证据,但不良事件在经治疗的受试者(162/284=57%)中比安慰剂治疗 的受试者(39/73=53%)略为更常见(表7)。

[0423] 表7:对于安全性的受试者配置(第0-12周)

[0424]

	安慰剂	mAb 7.16.6 7.5mg	mAb 7.16.6 22.5mg	mAb 7.16.6 75mg	mAb 7.16.6 225mg
可评价不良事件的受试者	73	71	70	73	70
AE 数量	83	120	79	85	117
具有 AE 的受试者	39 (53.4)	40 (56.3)	36 (51.4)	43 (58.9)	43 (61.4)
由于 AE 而中断的受试者	2 (2.7)	5 (7.0)	0	3 (4.1)	1 (1.4)
具有 AE 的受试者	4 (5.5)	10 (14.1)	1 (1.4)	3 (4.1)	3 (4.3)
死亡数	0	1 (1.4)	0	0	0

[0425] 中止

[0426] 治疗期间有21例中止,包括12例因不良事件退出(表8)。12例 不良事件退出大部分是由于溃疡性结肠炎(7)和其它GI事件(3)恶化。这些事件大多数发生在研究前30天的7.5毫克mg(n=6)组中。没有药 物或剂量反应的证据。

[0427] 表8:由于不良事件而中止

[0428]

	安慰剂	mAb 7.16.6 7.5 mg	mAb 7.16.6 22.5 mg	mAb 7.16.6 75 mg	mAb 7.16.6 225mg
N	73	71	70	73	70
溃疡性结肠炎	1	4	0	2	0
其它 GI	1	2	0	0	0
其它	0	0	0	1	1

[0429] 死亡数

[0430] 该研究期间有1例死亡。在第一剂量的研究药物30天后，一名 接受7.5mg的30岁女性被诊断为结肠腺癌。进入研究之前，患者在 短时间内经历明显的体重减轻，筛查时BMI为15.8kg/m^2。研究前结 肠镜检查异常，直肠内有狭窄区域，但活检未显示出发育异常。受试者在研究药物的前四周内体重进一步减轻10％。重复乙状结肠镜检查 揭示更显著的狭窄，此时狭窄病变的活检显示为腺癌。她停用研究药 物，且于3个月后死于转移性结肠癌。尽管进行了阴性活检，但认为 癌症在进入研究之前就存在，而且这种致命的不良事件不太可能与研 究药物的使用相关。e-DMC也与这一因果关系一致。

[0431] 严重不良事件

[0432] 严重不良事件的频率在7.5mg治疗组(n＝10)中最高，但所有其它 组(包括安慰剂)均报告的SAE频率相似(n＝1-4)。22名受试者中有26 例严重不良事件。最常见的SAE是溃疡性结肠炎，有9名受试者报 告，其次是偏头痛，有2名受试者报告。其它胃肠道SAE(各一个事 件)包括腹痛、结肠腺癌、肛门脓肿、肛裂、阑尾炎、腹泻、便秘、 艰难梭菌(C.difficile)感染和呕吐。其它非胃肠道SAE(各一个事件) 包括复杂型偏头痛、偏头痛、癫痫、剧痛、视网膜动脉栓塞、血管迷 走性晕厥、肺栓塞和紧张性头痛。

[0433] 方案特定的医学重要性事件

[0434] 在研究过程中，非常活跃的监测程序就地评估PML和心肌炎的 任何风险。没有观察到这些事件中的任一种。

[0435] 不良事件

[0436] 总的来说，mAb 7.16.6似乎耐受良好。不良事件的频率虽然在药 物治疗的受试者中(57％)略高于安慰剂治疗(53％)的受试者，但不随剂 量而增加。按系统器官分类(SOC)最常见的不良事件是感染和侵染、胃肠道疾病、神经系统疾病、肌肉骨骼疾病及全身性疾病和施用部位 病状(表9)。

[0437] 表9:按系统器官分类最常见的不良事件

[0438]

	安慰剂	mAb 7.16.6 7.5mg	mAb 7.16.6 22.5 mg	mAb 7.16.6 75 mg	mAb 7.16.6 225 mg
N	73	71	70	73	70
任何 AE	39 (53%)	40 (56%)	36 (51%)	43 (59%)	43 (61%)
感染和侵染	13 (18%)	13 (18%)	12 (17%)	17 (23%)	17 (24%)
胃肠道疾病	14 (19%)	21 (30%)	9 (13%)	9 (12%)	12 (17%)
神经系统疾病	8 (11%)	8 (11%)	8 (11%)	6 (8%)	15 (21%)
肌肉骨骼疾病	7 (10%)	10 (14%)	11 (16%)	8 (11%)	7 (10%)
全身性和施用部位	5 (7%)	7 (10%)	7 (10%)	11 (15%)	8 (11%)

[0439] 在胃肠道和相关组织外，MAdCAM组成型存在于乳腺、鼻组织 和脾脏中。对于乳腺或脾脏未报告不良事件。治疗组间鼻咽炎和上呼 吸道感染的发生率无差异(表10)。

[0440] 表10:鼻咽炎和上呼吸道感染

[0441]

	安慰剂	mAb 7.16.6 7.5 mg	mAb 7.16.6 22.5 mg	mAb 7.16.6 75 mg	mAb 7.16.6 225 mg
N	73	71	70	73	70
鼻咽炎	3 (4.1%)	0	3 (4.3%)	5 (6.8%)	4 (5.7%)
上呼吸道感染	1 (1.4%)	2 (2.8%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)

[0442] 常见不良事件(在1个治疗组的至少4名受试者中观察到的不良 事件)是腹痛、溃疡性结肠炎、恶心、呕吐、头痛、咳嗽和贫血。最 常见的AE是头痛,有10%的受试者报告,其次是腹痛和溃疡性结肠 炎。对于任何这些事件而言没有剂量效应的证据(表11和图16)。

[0443] 报告为红斑、疼痛、肿胀和烧灼感的注射部位反应不常见,在225mg治疗组(10%)中更常观察到,但在包括安慰剂在内的其它治疗 组(3-4%)中均匀分布。mAb 7.16.6在该患者群体中似乎安全且耐受良 好。

[0444] 表11:在至少一个治疗组的4名或更多受试者中发生的不良事件

[0445]

	安慰剂	mAb 7.16.6 7.5mg	mAb 7.16.6 22.5 mg	mAb 7.16.6 75 mg	mAb 7.16.6 225 mg
N	73	71	70	73	70
胃肠道疾病					
腹痛	1 (1.4%)	6 (8.5%)	3 (4.3%)	2 (2.7%)	2 (2.9%)
溃疡性结肠炎	3 (4.1%)	6 (8.5%)	0	2 (2.7%)	1 (1.4%)
恶心	2 (2.7%)	4 (5.6%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	4 (5.7%)
呕吐	2 (2.7%)	1 (1.4%)	4 (5.7%)	0	2 (2.9%)
神经系统疾病					
头痛	5 (6.8%)	5 (7.0%)	7 (10%)	4 (5.5%)	8 (11.4%)
呼吸道、胸部和纵隔疾病					
咳嗽	4 (5.5%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
血液和淋巴系统疾病					
贫血	0	0	2 (2.9%)	4 (5.5%)	2 (2.9%)

[0446] 实施例8生物标志物

[0447] 8.1通过血清蛋白质谱分析鉴定的蛋白质

[0448] 背景。在所有剂量组中在不同时间点收集血液和组织样品,并用 于使用Olink Biosciences高度多重化蛋白质测定平台测量一组蛋白 质。使用这种灵敏且准确的测定平台测量202种蛋白质的浓度,并在 治疗之前将所取的样品与初始剂量4周和12周后所取的样品间进行 比较。通过将来自治疗前所取样品的单一或多种蛋白质的起始浓度以 及蛋白质浓度从基线到第4周或第12周的变化相关联来分析预测对 治疗的反应的生物标志物。将这些蛋白质数据连同来自RNA、基因 分型的数据和细胞群体数据一起分析。与其各自的对照值显示出偏差 的蛋白质测定的结果示于表12和13中。抗MAdCAM抗体每4周施 用一次。

[0449] 方法。使用Olink Biosciences邻近延伸测定平台,由在治疗之前 和治疗给药期间第4周和12周所取的样品,测量来自入选MAdCAM UC POC研究的患者的血清蛋白。总计,由在12周治疗期间的3个 时间点从331名受试者收集的937份血清样品中测量蛋白质。将三种商用测定法,Proseek Multiplex CVD I^{96x96}、Proseek Multiplex INF I^{96x96}和Proseek Multiplex ONC v2 I^{96x96}用于通过Olink测量研究血清样品 中的202种独特蛋白质。

[0450] 结果。与起始浓度值相比，在抗MAdCAM治疗给药期间，4周 和12周时许多蛋白质具有不同的浓度。表12中总结了与治疗前和安 慰剂组第4周相比，在治疗前与抗MAdCAM治疗4周后之间具有最 大中值差异的蛋白质。显示了每一组每种标志物的中值变化和四分位 数1、四分位数3值。使用统计建模分析对于反应的生物标志物的数 据。

[0451]

表12.从基线到第4周的中值(Q3，Q1)变化

分析物	安慰剂	7.5	22.5	75	225
CHI3L1	-1.95 (25.00, -31.63)	-20.16 (25.61, -35.70)	-17.63 (4.94, -33.63)	-15.71 (21.89, -28.50)	-8.58 (20.06, -24.93)
CXCL1	-3.89 (9.54, -20.13)	-4.58 (11.83, -16.65)	-10.34 (5.17, -20.30)	-14.85 (-1.84, -28.03)	-9.54 (3.23, -26.99)
CXCL13	1.26 (24.31, -14.67)	-9.51 (9.07, -29.01)	-9.48 (10.59, -23.04)	-4.99 (11.96, -25.70)	4.13 (28.10, -27.03)
CXCL9	-7.81 (14.51, -35.12)	-18.71 (22.18, -42.01)	-22.56 (8.61, -41.31)	-23.96 (4.64, -40.60)	-22.27 (1.39, -37.93)
Dkk-1	-3.99 (15.49, -19.28)	0.06 (16.80, -16.76)	-13.74 (18.74, -25.17)	-8.77 (13.07, -21.21)	-3.15 (25.81, -16.84)
EGF	-3.46 (45.02, -43.18)	4.93 (43.71, -32.74)	-8.14 (25.60, -26.39)	-15.08 (40.81, -49.55)	-1.71 (38.78, -45.73)
EN-RAGE	7.33 (56.57, -31.02)	-14.25 (13.78, -41.29)	-10.59 (30.17, -43.61)	-7.25 (41.81, -34.19)	-5.37 (35.54, -44.62)
EPO	0.00 (9.72, -23.19)	0.00 (7.50, -22.81)	-10.30 (3.66, -33.64)	-4.08 (10.74, -43.33)	0.00 (22.11, -15.80)
IL-17C	-2.96 (10.42, -17.44)	6.00 (26.52, -10.94)	-11.47 (15.50, -27.53)	-15.17 (18.03, -41.43)	-6.57 (33.21, -25.05)
IL-6	-3.36 (40.05, -44.00)	-19.69 (21.54, -48.43)	-20.72 (10.36, -48.96)	-23.66 (1.80, -42.36)	-5.86 (28.05, -33.00)
IL-7	1.47 (29.44, -26.21)	-1.10 (33.39, -19.12)	-9.97 (8.82, -25.80)	-14.29 (15.05, -29.43)	-1.54 (22.17, -24.30)
MIP-1α	-2.68 (21.97, -26.94)	0.00 (30.66, -18.09)	-14.38 (7.56, -34.21)	-8.00 (34.94, -23.88)	-6.28 (29.78, -34.02)
MMP-1	-4.86 (14.27, -20.04)	-2.93 (17.33, -14.56)	-9.59 (1.03, -19.42)	-16.51 (2.07, -39.61)	-4.02 (10.87, -19.54)
MMP-10	-1.60 (13.90, -29.34)	-6.51 (21.19, -25.74)	-17.39 (0.55, -37.26)	-16.67 (0.78, -35.66)	-17.58 (8.30, -33.66)
MMP-12	-5.75 (12.24, -33.84)	-8.73 (9.44, -26.97)	-22.98 (14.41, -44.81)	-25.63 (-4.39, -53.48)	-24.65 (11.48, -42.62)
MMP-3	1.48 (22.10, -19.63)	-2.68 (5.85, -16.76)	-11.35 (4.22, -30.34)	-7.80 (7.63, -25.55)	-8.58 (4.87, -27.97)
NT-pro-BNP	-1.02 (39.78, -27.99)	-0.58 (48.20, -36.15)	2.36 (39.48, -31.01)	16.67 (57.75, -31.37)	-3.57 (29.03, -28.57)
PTPN22	0.75 (50.09, -35.11)	-20.18 (10.04, -45.65)	-13.75 (23.70, -39.95)	-14.14 (17.69, -35.54)	-9.44 (28.16, -41.54)
PTX3	-0.48 (25.88, -25.77)	-8.06 (23.09, -25.26)	-12.52 (17.08, -30.33)	-3.91 (13.89, -27.81)	-14.36 (14.01, -28.72)
RETN	-0.39 (32.85, -30.26)	-10.61 (5.99, -28.49)	-14.82 (7.65, -39.54)	-20.16 (14.81, -35.87)	-15.09 (11.87, -24.74)
TNFRSF4	-3.65 (15.07, -20.77)	-7.54 (7.86, -23.17)	-9.27 (11.71, -20.94)	-9.03 (5.54, -22.90)	-7.54 (8.36, -23.13)
TRANCE	0.28 (23.61, -20.51)	5.77 (28.54, -14.57)	-9.03 (28.00, -22.67)	-4.15 (19.94, -30.71)	-3.39 (25.50, -13.05)

[0452] 表13中总结了与治疗前和安慰剂组第12周相比，在治疗前与抗 MAdCAM治疗12周后之间具有最大中值差异的蛋白质。显示了每一 组的中值变化和四分位数1、四分位数3值。使用统计建模分析对于 反应的生物标志物的数据。

[0453] 另外，结合IBD节点，与其它IBD数据集相比，可以通过数据 挖掘来提取附加值，以进一步了解这种疾病，提出对这些样品已知或 新颖的治疗性蛋白质评估。

[0454] 具体而言，三种蛋白质生物标志物-粪钙卫蛋白、sMAdCAM和 hsCRP特别预示着患者对治疗的反应。蛋白质水平响应于治疗的变化 和蛋白质浓度从基线到第4周或基线到第12周的变化与临床终点相 关(例如，第12周的临床反应)，并且可用于预测临床反应或鉴定特别 适合这种治疗的患者亚群。

[0455]

表13.从基线到第12周的中值(Q3-Q1)变化

分析者	安慰剂	7.5	22.5	75	225
AR	-3.90 (38.05,-27.26)	-0.81 (29.75,-27.97)	-11.52 (6.65,-30.90)	-11.28 (9.34,-37.48)	-6.36 (25.97,-32.12)
CXCL11	-4.02 (44.22,-29.39)	-13.82 (24.79,-45.53)	-11.49 (15.95,-31.02)	-17.59 (5.45,-50.02)	-8.28 (33.53,-39.93)
CXCL13	4.04 (34.29,-20.35)	-9.17 (33.74,-36.63)	-14.92 (11.17,-35.17)	-19.13 (16.65,-39.70)	0.09 (36.23,-24.46)
EPO	0.00 (29.87,-18.57)	-8.33 (16.67,-32.10)	-8.67 (4.28,-39.22)	-12.24 (7.63,-50.34)	0.00 (19.43,-29.97)
FGF-21	3.14 (104.21,-42.53)	-14.94 (56.76,-59.23)	-10.87 (50.72,-46.12)	-28.47 (38.39,-53.07)	-12.94 (40.77,-44.02)
GH	-2.72 (90.77,-60.85)	-3.49 (148.16,-52.25)	-28.80 (47.88,-65.95)	-17.44 (70.68,-72.99)	2.00 (289.50,-46.32)
IL-6	2.70 (65.41,-29.83)	-7.58 (37.48,-37.93)	-8.34 (40.83,-41.95)	-10.81 (41.33,-38.34)	8.46 (47.52,-26.48)
IL-7	7.82 (25.16,-21.08)	-6.07 (27.92,-22.81)	-12.46 (15.57,-25.44)	-7.68 (10.89,-34.13)	-4.96 (27.23,-25.69)
IL-8	-5.99 (32.25,-42.53)	-12.47 (36.70,-34.79)	-3.98 (23.66,-30.93)	-26.05 (10.03,-38.57)	-10.72 (35.40,-26.76)
MMP-1	8.32 (25.24,-20.78)	-13.94 (0.56,-30.32)	-16.99 (-0.46,-35.64)	-19.10 (-0.42,-40.72)	-5.85 (9.26,-24.47)
MMP-10	-5.51 (15.56,-27.01)	-4.35 (56.89,-26.81)	-15.44 (0.22,-36.73)	-17.44 (13.49,-41.79)	-15.96 (18.43,-35.37)
MMP-3	-1.44 (21.54,-22.11)	-5.13 (27.04,-20.34)	-15.41 (8.21,-28.68)	-9.29 (13.38,-31.32)	-9.87 (13.78,-27.95)
OSM	-7.91 (21.34,-34.03)	-14.16 (46.45,-40.66)	-25.57 (8.70,-48.30)	-17.47 (27.55,-47.53)	-18.97 (11.26,-42.30)
PTPN22	-3.41 (47.62,-35.30)	-5.30 (40.20,-37.23)	-8.91 (25.42,-44.02)	-16.54 (27.03,-45.28)	-12.12 (48.40,-42.82)
REG-4	5.52 (17.65,-15.43)	-0.12 (22.29,-14.69)	-9.80 (8.67,-20.02)	-9.53 (17.44,-27.27)	1.29 (20.69,-16.90)
RETN	1.98 (28.28,-35.97)	-3.32 (31.14,-25.40)	-13.08 (11.71,-32.64)	-10.31 (24.38,-36.80)	-9.73 (16.54,-28.48)
VEGF-A	2.35 (24.11,-23.81)	-7.21 (17.15,-23.86)	-8.57 (8.32,-26.15)	-10.22 (17.22,-32.92)	-2.14 (22.37,-17.17)

[0456] 粪钙卫蛋白。粪钙卫蛋白数据从基线变化的估计值(和90％CI) 总结于图8中。第4

周,活跃组的粪钙卫生蛋白值从基线大幅下降，第8周和第12周持续下降。从图8显而易见，与活跃组相比,安慰 剂组显示较少的下降。在第12周,对于安慰剂、7.5mg、22.5mg、75mg 和225mg剂量而言,从基线的变化%的几何平均值分别为-19%(下 降)、-60%(下降)、-59%(下降)、-55%(下降)和-60%(下降)。

[0457] 可溶性MAdCAM(sMAdCAM)。sMAdCAM数据中从基线变化 的估计值(和90%CI)总结于图9中。与研究设计期间的预测一致，sMAdCAM在剂量范围内显示出非常显著和单调的下降,在剂 量>＝22.5mg时平稳。第12周,对于安慰剂、7.5mg、22.5mg、75mg 和225mg剂量而言,从基线的变化%的几何平均值分别为4%(增加)、-68%(下降)、-90%(下降)、-94%(下降)和-98%(下降)。

[0458] hsCRP。hsCRP数据中从基线变化的估计值(和90%CI)总结于图 10中。在第4周,活跃组的hsCRP值从基线有所下降,直到第8周 持续下降,除7.5mg剂量组除外,其未显示出许多变化。活跃治疗组 到第12周显示出恢复到基线的趋势,尽管与临床发现一致,但在22.5mg和75mg组中观察到最大且最持久的降低。从图2显而易见，安慰剂组未随时间推移显示出许多变化。在第12周,对于安慰剂、 7.5mg、22.5mg、75mg和225mg剂量而言,从基线的变化%的几何 平均值分别为15%(增加)、5%(增加)、-20%(降低)、-16%(降低)和2%(增加)。

[0459] 8.2通过对MAdCAM UC的基因表达谱分析鉴定的RNA生物 标志物

[0460] 背景。在所有剂量组中在不同时间点收集血液和组织样品,并用 于使用RNA-seq技术平台测量全转录组。RNA-seq是一种无偏性基 因表达谱分析技术,其允许同时且无偏差地测量给定细胞或组织类型 中存在的几乎所有转录物的转录水平。对转录组以每个样品约4000 万个配对末端读段的读段深度进行测序,这允许对包括各自同种型在 内的>15,000个基因进行详细的转录物分析。将在治疗之前所取的样 品与治疗4周和12周后所取的样品进行比较,并进行统计分析以鉴 定在这些取样时间点在不同剂量水平的转录物变化。通过将来自治疗 前所取样品的单一或多种转录物的起始浓度以及转录表达水平从基 线到第4周或第12周的变化相关联来分析预测对治疗的反应的生物 标志物。这些基因表达数据也连同来自蛋白质的数据和细胞群体数据 一起分析。

[0461] 方法。使用Illumina RNA-seq技术平台,由治疗之前和治疗给药 期间第4周和12周所取的样品,测量来自入选MAdCAM UC研究的 患者的血液和组织RNA,所述技术平台由以下组成:TruSeq mRNA 链测序文库产生,接着是使用IIIumina HiSeq 2000或4000系列测序仪分析该文库。总计,在基线和第12周测量320名患者血液中的转 录物表达。来自该组的256名患者在第4周也进行了转录物分析。对 于组织活检样品分析,对126名受试者在筛查就诊和第12周时分析 了发炎的组织活检。

[0462] 结果。与基线(或筛查就诊)时的起始基因表达值相比,在抗 MAdCAM治疗给药期间,4周和12周时许多转录物显示出不同的基 因表达水平。参见,表15。具体而言,CCR9的表达变化(例如,第 12周从基线的表达变化)被认为与临床功效相关。

[0463] 表15

[0464]

基因 ID	HUGO_geneid	基因 ID	HUGO_geneid	基因 ID	HUGO_geneid	基因 ID	HUGO_geneid
ENSG00000173585	CCR9	ENSG00000139514	SLC7A1	ENSG00000214105	CTD-2116F7	ENSG00000205502	C2CD4B
ENSG00000122882	ECD	ENSG00000072134	EPN2	ENSG00000179348	GATA2	ENSG00000269290	RP11-869B15
ENSG00000228061	Z83001	ENSG00000186469	GNG2	ENSG00000242611	AC093627	ENSG00000134709	HOOK1
ENSG00000211793	TRAV9-2	ENSG00000261087	KB-1460A1	ENSG00000231748	RP11-227H15	ENSG00000158715	SLC45A3
ENSG00000096070	BRPF3	ENSG00000128833	MYO5C	ENSG00000202314	SNORD6	ENSG00000239305	RNF103
ENSG00000241484	ARHGAP8	ENSG00000140743	CDR2	ENSG00000151136	BTBD11	ENSG00000006210	CX3CL1
ENSG00000199933	Y_RNA	ENSG00000214797	RP11-1036E20	ENSG00000242444	RP11-320N7	ENSG00000155016	CYP2U1
ENSG00000237361	RP11-269C23	ENSG00000130950	NUTM2F	ENSG00000176928	GCNT4	ENSG00000153064	BANK1
ENSG00000116212	LRRC42	ENSG00000143554	SLC27A3	ENSG00000252071	snoU13	ENSG00000173208	ABCD2
ENSG00000042980	ADAM28	ENSG00000178055	PRSS42	ENSG00000110719	TCIRG1	ENSG00000235652	RP11-545I5
ENSG00000013288	MAN2B2	ENSG00000088035	ALG6	ENSG00000254287	RP11-44K6	ENSG00000155719	OTOA
ENSG00000152894	PTPRK	ENSG00000163751	CPA3	ENSG00000180771	SRSF8	ENSG00000172575	RASGRP1
ENSG00000135318	NT5E	ENSG00000069188	SDK2	ENSG00000085788	DDHD2	ENSG00000101134	DOK5
ENSG00000258742	RP11-862G15	ENSG00000107771	CCSER2	ENSG00000073146	MOV10L1	ENSG00000169762	TAPT1
ENSG00000173114	LRRN3	ENSG00000153902	LGI4	ENSG00000170989	S1PR1	ENSG00000025800	KPNA6
ENSG00000199032	MIR425	ENSG00000258096	RP11-474P2	ENSG00000198919	DZIP3	ENSG00000164466	SFXN1
ENSG00000211717	TRBV10-1	ENSG00000204632	HLA-G	ENSG00000148468	FAM171A1	ENSG00000166707	ZCCHC18
ENSG00000225760	RP11-365P13	ENSG00000265263	RP11-135L13	ENSG00000268950	AC114494	ENSG00000156515	HK1

[0465]

ENSG00000237990	CNTN4-AS1	ENSG00000104472	CHRAC1	ENSG00000181029	TRAPPC5	ENSG00000136504	KAT7
ENSG00000272379	RP1-257A7	ENSG00000185339	TCN2	ENSG00000253773	KB-1047C11	ENSG00000140009	ESR2
ENSG00000253293	HOXA10	ENSG00000163082	SGPP2	ENSG00000132388	UBE2G1	ENSG00000232274	RP11-782C8
ENSG00000235304	RP11-265P11	ENSG00000249459	ZNF286B	ENSG00000247796	CTD-2366F13	ENSG00000268313	AC119673
ENSG00000022556	NLRP2	ENSG00000104918	RETN	ENSG00000125826	RBCK1	ENSG00000082014	SMARCD3
ENSG00000198668	CALM1	ENSG00000259363	CTD-2054N24	ENSG00000133816	MICAL2	ENSG00000203401	AC009061
ENSG00000270457	RP11-467C18	ENSG00000115998	C2orf42	ENSG00000112782	CLIC5	ENSG00000174469	CNTNAP2
ENSG00000066405	CLDN18	ENSG00000227042	RP6-1O2	ENSG00000211788	TRAV13-1	ENSG00000171298	GAA
ENSG00000261186	RP11-341N2	ENSG00000268205	CTC-444N24	ENSG00000142910	TINAGL1	ENSG00000168646	AXIN2
ENSG00000127152	BCL11B	ENSG00000270674	RP11-216F19	ENSG00000114120	SLC25A36	ENSG00000119414	PPP6C
ENSG00000070404	FSTL3	ENSG00000130489	SCO2	ENSG00000169228	RAB24	ENSG00000173918	C1QTNF1
ENSG00000159423	ALDH4A1	ENSG00000143457	GOLPH3L	ENSG00000237505	RP11-76N22	ENSG00000106537	TSPAN13
ENSG00000140092	FBLN5	ENSG00000184307	ZDHHC23	ENSG00000132704	FCRL2	ENSG00000086189	DIMT1
ENSG00000229776	C4B-AS1	ENSG00000251606	CTD-2215E18	ENSG00000260093	RP11-1E4	ENSG00000171914	TLN2
ENSG00000271954	RP11-427H3	ENSG00000225407	CTD-2384B11	ENSG00000030582	GRN	ENSG00000079691	LRRC16A
ENSG00000169436	COL22A1	ENSG00000164543	STK17A	ENSG00000238121	LINC00426	ENSG00000104660	LEPROTL1
ENSG00000151623	NR3C2	ENSG00000213853	EMP2	ENSG00000105270	CLIP3	ENSG00000134954	ETS1
ENSG00000174791	RIN1	ENSG00000145687	SSBP2	ENSG00000198954	KIAA1279	ENSG00000250548	RP11-47I22
ENSG00000186265	BTLA	ENSG00000052126	PLEKHA5	ENSG00000235488	JARID2-AS1	ENSG00000076984	MAP2K7
ENSG00000177459	C8orf47	ENSG00000182511	FES	ENSG00000158079	PTPDC1	ENSG00000188818	ZDHHC11
ENSG00000187416	LHFPL3	ENSG00000154479	CCDC173	ENSG00000198963	RORB	ENSG00000129270	MMP28
ENSG00000101892	ATP1B4	ENSG00000155093	PTPRN2	ENSG00000030419	IKZF2	ENSG00000100065	CARD10
ENSG00000138617	PARP16	ENSG00000149308	NPAT	ENSG00000068354	TBC1D25	ENSG00000158195	WASF2
ENSG00000261211	RP1-80N2	ENSG00000162129	CLPB	ENSG00000211797	TRAV17	ENSG00000233125	ACTBP12
ENSG00000019995	ZRANB1	ENSG00000133639	BTG1	ENSG00000197111	PCBP2	ENSG00000119508	NR4A3
ENSG00000227215	RP11-445L13_B	ENSG00000137502	RAB30	ENSG00000112182	BACH2	ENSG00000186591	UBE2H
ENSG00000099204	ABLIM1	ENSG00000271783	RP11-533E19	ENSG00000006432	MAP3K9	ENSG00000200227	RNA5SP197
ENSG00000242861	RP11-285F7	ENSG00000230928	RP11-34A14	ENSG00000203364	RP11-370F5	ENSG00000103343	ZNF174
ENSG00000211879	TRAJ10	ENSG00000105472	CLEC11A	ENSG00000233225	AC004987	ENSG00000259728	LINC00933
ENSG00000269018	AP001362	ENSG00000154511	FAM69A	ENSG00000100979	PLTP	ENSG00000122741	DCAF10
ENSG00000177425	PAWR	ENSG00000196323	ZBTB44	ENSG00000012983	MAP4K5	ENSG00000185736	ADARB2
ENSG00000207585	MIR181D	ENSG00000211880	TRAJ9	ENSG00000125868	DSTN	ENSG00000113263	ITK

[0466] 8.3通过FACS鉴定的细胞生物标志物。

[0467] B7整联蛋白FACS测定。通过全血FACS测定评估淋巴细胞亚 类中表面B7标志物的

频率和表达。在室温下将肝素钠血液的等分试 样(100μL)与30μL抗体混合物(CD45RO-FITC、B7整联蛋白或大鼠 IgG2a同种型对照-PE、CD4-PerCPCy5.5、CD27-APC和CD3-APC-H7;全部来自BD)孵育30分钟。向每支管中添加1mL的1X BD PharmLyse 溶液,用手振荡并在室温下孵育30分钟,同时避光30分钟。裂解的 血液在制备2小时内由FACSCanto II获得。血细胞计数器设置为获 取每管的大多数样品。用BD QuantiBrite-PE作为校准物将该亚类中表面B7蛋白的表达定量为标准单位MESF(等量可溶性荧光染料分 子)。

[0468] MAdCAM在肠内皮细胞和肠道相关淋巴组织上表达。抗 MAdCAM阻断表达β7+的细胞与配体MAdCAM之间的相互作用，从而阻断表达β7+的细胞从循环中向肠道的外渗。因此用抗 MAdCAM治疗增加了循环中的α4β7+细胞。在基线、第8周和第12 周取血样,并通过荧光激活细胞分选(FACS)测量α4β7+中央记忆T细 胞。将β7+数据百分比报告为也表达b7的CD4+表达细胞%,还测量 了绝对数量(细胞数/μL)和MESF(等量可溶性荧光染料分子),其是中 央记忆T细胞上β7蛋白表达的单位度量。使用线性混合模型,使用 从基线的变化作为反应,并且使用治疗、抗TNF经历状态、伴随的 IS疗法、基线、就诊和通过就诊相互作用的治疗作为固定影响和受试 者作为随机影响分析FACS参数。据信循环b7+中央记忆CD4+T淋 巴细胞在抗MAdCAM治疗的患者中在第8周和第12周时以剂量依 赖性方式增加。对于所有剂量而言预计第8周和第12周时%β7+中央 记忆T细胞的倍数变化是统计学显著的。第8周和第12周对于所有 剂量的抗MAdCAM组而言,与安慰剂相比,也预计β7+中央记忆T 细胞的绝对数量和MESF的增加将显著更高。

[0469] 8.4通过基因型分型鉴定的遗传生物标志物。

[0470] 使用Pfizer定制Illumina阵列为所有受试者生成全基因组基因型 数据。这种定制芯片主要基于Illimuna OmniExpressExome芯片设计，旨在涵盖基因组中存在的大多数外显子变异。超出 OmniExpressExome芯片的附加内容物旨在涵盖基于先前的研究,已 知与多种族群组的疾病相关的其它变体。样品水平和基因型水平的质 量控制将基于以下标准进行：

[0471] 样品水平

[0472] •样品检出率(call rate)检查-去除检出率<95%的样品。

[0473] •样品性别检查-去除性别与自我报告的性别不一致的样品。性 别由X染色体上的纯合率定义。对于男性而言,纯合率必须>=0.8，而对于女性而言,这应<=0.2。通常,少于0.5%的样品性别不匹配。

[0474] •样品杂合率-去除杂合率高于平均值>3个标准偏差的样品。

[0475] •样品相关性检查-对于PI_HAT评分>0.1875的配对,去除具有 较低检出率的样品。

[0476] 基因型水平

[0477] •SNP检出率检查:去除检出率<95%的SNP。

[0478] •SNP标志物重复检查:去除芯片上重复的SNP。保留检出率较 高的SNP。

[0479] 基因型数据的分析。进行两项遗传分析。首先,分析候选SNP 以评估在第12周与临床功效的关联。具体而言,分析rs11171739，因为rs11171739是已经提出与MADCAM1基因的表达水平潜在相关 的SNP。第二,基于根据公开可用数据已知与溃疡性结肠炎相关的顶 级遗传变体的组合构建基因评分,以测试该基因评分与对MadCAM 的临床反应的关联。基于UC

的风险等位基因的加权和计算基因评分。权重将基于每个风险等位基因的已知效应量。为每名个体受试者计算 基因评分,然后测试在线性回归模型中各种临床功效度量的关联。

[0480] 所有分析都包括作为协变量的祖先(ancestry),以避免检测与祖先 而不是药物反应相关的的信号。祖先由每名受试者的定量矢量表示,代表其沿着许多主分量的值,并且作为种族替代包括在上述回归模型 中作为协变量。

[0481] 实施例9药代动力学、靶标覆盖和抗药物抗体

[0482] 暴露与在FIH研究(A7281001,溃疡性结肠炎)中观察到的一致,并且通过描述靶介导的药物配置的初步群体药代动力学模型来充分 预测。

[0483] 在7.5mg,22.5mg,75mg和225mg剂量下,第12周时观察到的 平均Ctrough值分别为435ng/ml、1334ng/ml、5567ng/ml和 19860ng/ml。这些血清浓度对应于分别为68、90、94和98的可溶性 MAdCAM的抑制(第12周从基线的几何平均百分比变化),与研究设 计期间的模型预测一致。

[0484] 通常,本研究中的PK水平血清浓度与在单独的克罗恩氏病研究 中,使用相同治疗性抗体在相应剂量下观察到的相似。

[0485] 在分析到第12周的来自积极治疗的282名受试者的758份ADA 样品中,709例报告为阴性。来自29名受试者的49份ADA样品被 证实为阳性;服用7.5mg的7名受试者,服用22.5mg的6名受试者, 服用75mg的9名受试者和服用225mg的7名受试者。12名受试者 在基线时有确认为阳性的ADA。基线时有确认为阳性的ADA的12 名受试者中的9名受试者在基线后为阳性(服用7.5mg的3名受试者, 服用22.5mg的1名受试者,服用75mg的4名受试者和服用225mg 的1名受试者),没有治疗提高ADA反应(即与基线相比,治疗后ADA 滴度更高)的指示。在709例报告为阴性的样品中,基于测量的血清 浓度分别>LLOQ(>10ng/mL)和BLQ(<10ng/mL),396例(约56%)被视 为不确定而313(约44%)被确认为阴性。注意:在313个BLOQ值中, 245个是给药前的测量。

[0486] 总体确认阳性率为约6.4%,滴度通常较低且接近截止值(4.64), 均不高于11.86。

[0487] 在基线后确认阳性ADA的受试者的PK数据的初步评估指示阳 性ADA对暴露、安全性或功效无明显影响。该评估是基于来自基线 后确认阳性ADA的受试者(n=26)的所有可用数据进行的。

[0488] 实施例10克罗恩氏病

[0489] 背景。抑制白细胞(WBC)从血流转移到肠道是一种有前景的管理 炎症性肠病的新方法。OPERA是一项随机、多中心双盲、安慰剂对 照的mAb 7.16.6在患有克罗恩氏病(CD)的受试者中的安全性和功效 的研究。

[0490] 方法。18-75岁、具有活动性中度至重度CD(CDAI 220-450)和抗 TNF和/或免疫抑制药物失败或不耐受史的成人,如果hsCRP>3.0mg/L 且结肠镜检查出现溃疡,则符合条件。将受试者随机分为安慰剂、 22.5mg、75mg或225mg组。主要终点是第8或12周的CDAI-70反应。次要终点是缓解和CDAI-100反应和安全性。研究的疾病生物标 志物是通过FACS测定的血液β7+CD4+中央记忆T-细胞水平(频率和 β7表达)、CRP和可溶性MAdCAM。

[0491] 结果。267名受试者入选。虽然对于任何治疗而言,CDAI-70反 应与安慰剂都没有显著差异,但是在具有较高基线CRP(CRP>18)的 受试者中的缓解似乎更高。所有组在基线

时的中值CRP为18mg/L。经治疗的而非对照受试者的可溶性MAdCAM在第2周与基线相比以剂量相关方式显著降低,并且在研究期间保持较低。在PF治疗的受 试者中循环β7+CD4+中央记忆T-淋巴细胞在第8和12周以剂量依 赖性方式增加。基线特征和功效结果子集在表14中。

[0492] 表14:患者特征和第12周的功效结果子集

[0493]

值	安慰剂	22.5mg	75mg	225mg
N	63	67	64	68
年龄，岁(平均 sd)	34.4 (11.1)	37.0 (13.1)	34.7 (10.6)	35.9 (1.0)
CD 持续年限(中值，范围)	10.5 (.8-51.8)	11.5 (1.9-38.1)	8.2 (0-36.5)	12.4 (0-30.5)
基线 CDAI(平均值，sd)	313 (61)	308 (71)	324 (65)	316 (64)
*第 12 周的反应 70(se)	59% (9.0%)	62% (9.0%)	65% (9.0%)	58% (8.9%)
*第 12 周的缓解(se)	23% (8.3%)	27% (9.1%)	28% (9.7%)	29% (9.3%)
#基线 CRP>18 的第 12 周缓解(se)	14% (7.6%)	37% (11%)	24% (9.2%)	39% (10.2%)

[0494] *使用广义线性混合模型进行分析;#子集分析的报告比例。

[0495] mAb 7.16.6在该患者群体中似乎安全且耐受良好。最常见的不良 事件与潜在疾病有关,任何AE组中均没有剂量反应的证据。

[0496] 结论。由于高的安慰剂反应,未达到主要终点,mAb 7.16.6具有 药理活性,如循环β7+T淋巴细胞的剂量相关性增加和MAdCAM持 续剂量相关性降低所示。具有较高基线CRP的受试者对mAb 7.16.6 具有最佳反应。本研究中未观察安全性信号。

[0497] 实施例11克罗恩氏病的RNA生物标志物

[0498] 使用Illumina RNA-seq技术平台,由治疗之前和治疗给药期间第 12周所取的样品,测量来自入选MAdCAM UC研究的患者的血液来 源的RNA,所述技术平台由以下组成:TruSeq mRNA链测序文库产 生,接着是使用Illumina HiSeq 2000或4000系列测序仪分析该文库。总计,在基线和第12周测量91名患者血液中的转录物表达。

[0499] 与基线时的起始基因表达值相比,在抗MAdCAM治疗给药期间，12周时许多转录物显示出不同的基因表达水平。表16中总结了在基 线与抗MAdCAM治疗后12周在不同剂量水平统计学上200个最显 著的变化的转录物。显示了每个剂量水平下的平均倍数变化(AveFC)，接着是治疗剂量间变化的显著性(PValueTrt)。前两列分别显示了 Ensemble GeneID和HUGO基因命名委员会(HGNC)GeneID。

[0500] 表16

[0501]

基因 ID	HUGO_geneid	平均 FCPlc	平均 FC22.5mg	平均 FC75mg	平均 FC225mg	PValueTrt
ENSG00000173585	CCR9	1.03	2.78	2.8	3.72	1.09E-06
ENSG00000122882	ECD	1.01	1.15	1.17	1.26	0.000246618
ENSG00000228061	Z83001	0.89	0.76	1.03	2.21	0.000486282
ENSG00000211793	TRAV9-2	0.96	1.23	1.25	1.54	0.000523789
ENSG00000096070	BRPF3	0.94	1.11	1.09	1.12	0.000685442
ENSG00000241484	ARHGAP8	1.07	0.71	2.33	0.94	0.000696011
ENSG00000199933	Y_RNA	1.2	0.4	1.11	0.99	0.000756798
ENSG00000237361	RP11-269C23	1.36	0.4	1.52	0.81	0.000774542
ENSG00000116212	LRRC42	0.94	1.02	1.1	1.06	0.000859972
ENSG00000042980	ADAM28	0.99	1.49	1.18	1.32	0.001007256
ENSG00000013288	MAN2B2	0.95	1.08	1.08	1.06	0.001067193
ENSG00000152894	PTPRK	0.89	1.58	1.64	1.67	0.001260717
ENSG00000135318	NT5E	0.95	1.48	1.36	1.46	0.001263122
ENSG00000258742	RP11-862G15	0.73	1.54	2.14	1.5	0.001420644
ENSG00000173114	LRRN3	0.99	1.47	1.65	1.96	0.001531031
ENSG00000199032	MIR425	0.79	1.7	1.99	1.27	0.001780671
ENSG00000211717	TRBV10-1	0.64	1.66	1.15	1.79	0.001916056
ENSG00000225760	RP11-365P13	0.75	1.32	1.52	2.12	0.001961883
ENSG00000237990	CNTN4-AS1	0.43	1.97	0.78	1.28	0.002022301
ENSG00000272379	RP1-257A7	0.85	1.19	1.04	1.15	0.002148923
ENSG00000253293	HOXA10	1.24	0.57	1.78	1.74	0.002166659
ENSG00000235304	RP11-265P11	0.85	3.08	0.99	1.6	0.00222768
ENSG00000022556	NLRP2	0.85	1.1	1.19	1.2	0.002261611
ENSG00000198668	CALM1	1.01	1.07	1.08	1.17	0.002273075
ENSG00000270457	RP11-467C18	0.77	0.73	1.78	1.04	0.002373273
ENSG00000066405	CLDN18	1.29	1.14	0.64	0.41	0.002517879
ENSG00000261186	RP11-341N2	0.62	1.52	1.52	1.68	0.002548039
ENSG00000127152	BCL11B	1.04	1.27	1.43	1.55	0.002616038
ENSG00000070404	FSTL3	1.22	0.86	0.9	0.91	0.002644189
ENSG00000159423	ALDH4A1	1.23	0.98	1.11	0.99	0.002683581
ENSG00000140092	FBLN5	0.96	1.37	1.15	1.51	0.002690708
ENSG00000229776	C4B-AS1	0.67	0.95	1.99	1.05	0.002797063
ENSG00000271954	RP11-427H3	1.01	1.14	1.21	1.27	0.002805773
ENSG00000169436	COL22A1	0.99	1.16	0.46	1.73	0.002848158
ENSG00000151623	NR3C2	1.06	1.38	1.45	1.61	0.002849267
ENSG00000174791	RIN1	1.28	0.92	0.95	1.04	0.002881754

[0502]

ENSG00000186265	BTLA	0.89	1.37	1.3	1.41	0.003047031
ENSG00000177459	C8orf47	0.7	1.81	1.79	2.06	0.003056796
ENSG00000187416	LHFPL3	0.95	0.7	2.15	1.26	0.003155561
ENSG00000101892	ATP1B4	0.84	0.81	0.96	1.86	0.003204539
ENSG00000138617	PARP16	0.93	1.1	1.07	1.11	0.003212319
ENSG00000261211	RP1-80N2	1.1	0.56	0.62	0.88	0.003213729
ENSG00000019995	ZRANB1	0.93	1.04	1.24	1.09	0.003471657
ENSG00000227215	RP11-445L13_ _B	0.83	0.72	1.19	1.83	0.003762178
ENSG00000099204	ABLIM1	0.99	1.23	1.33	1.44	0.003812623
ENSG00000242861	RP11-285F7	0.92	1.2	1.18	1.27	0.00385391
ENSG00000211879	TRAJ10	0.9	1.22	1.15	1.55	0.004114539
ENSG00000269018	AP001362	1.12	0.88	0.98	0.93	0.004126107
ENSG00000177425	PAWR	0.8	1.55	1.49	1.52	0.004267517
ENSG00000207585	MIR181D	0.97	0.88	1.18	2.14	0.004293059
ENSG00000139514	SLC7A1	1.12	1.23	1.51	1.4	0.004341246
ENSG00000072134	EPN2	0.95	1.28	1.16	1.29	0.004347329
ENSG00000186469	GNG2	0.95	1.04	1.15	1.12	0.004518505
ENSG00000261087	KB-1460A1	0.97	1.29	1.11	1.36	0.004556475
ENSG00000128833	MYO5C	0.69	1.41	1.5	1.36	0.004857374
ENSG00000140743	CDR2	1.02	1.25	1.33	1.43	0.004860557
ENSG00000214797	RP11-1036E20	0.73	1.78	0.91	1.83	0.004897444
ENSG00000130950	NUTM2F	1.18	0.99	2.26	0.78	0.004936165
ENSG00000143554	SLC27A3	1.19	0.95	1	1.02	0.004956338
ENSG00000178055	PRSS42	1.76	0.99	0.78	1.93	0.005050187
ENSG00000088035	ALG6	0.98	1.23	1.11	1.21	0.005140574
ENSG00000163751	CPA3	0.8	0.89	1.24	1.72	0.005162833
ENSG00000069188	SDK2	0.96	1.72	1.25	1.42	0.005304357
ENSG00000107771	CCSER2	0.99	1.15	1.18	1.33	0.005436005
ENSG00000153902	LGI4	1.26	0.59	1.48	1.77	0.005443687
ENSG00000258096	RP11-474P2	0.97	0.55	0.63	1.1	0.00548777
ENSG00000204632	HLA-G	1.09	0.86	0.96	0.95	0.005641668
ENSG00000265263	RP11-135L13	0.92	1.29	1.18	1.27	0.00567792
ENSG00000104472	CHRAC1	1	1.1	1.03	1.18	0.005716345
ENSG00000185339	TCN2	1.25	0.81	0.98	0.94	0.005884412
ENSG00000163082	SGPP2	0.71	1.29	1.09	1.43	0.005962901
ENSG00000249459	ZNF286B	0.86	1.45	1.5	1.7	0.006009146
ENSG00000104918	RETN	1.15	0.74	0.84	0.68	0.006052469
ENSG00000259363	CTD-2054N24	0.9	1.96	1.02	1.56	0.006136195
ENSG00000115998	C2orf42	1.01	1.13	1.07	1.23	0.006174157
ENSG00000227042	RP6-1O2	1.19	0.77	2.13	1.09	0.006216609
ENSG00000268205	CTC-444N24	1.02	1.16	1.32	1.32	0.006365583
ENSG00000270674	RP11-216F19	0.75	1.35	1.34	1.4	0.006366766
ENSG00000130489	SCO2	1.19	0.86	0.91	0.96	0.006414512
ENSG00000143457	GOLPH3L	0.97	1.21	1.09	1.2	0.006589479

[0503]

ENSG00000184307	ZDHHC23	0.85	1.37	1.12	1.41	0.0065945
ENSG00000251606	CTD-2215E18	0.82	1.58	1.37	1.52	0.006612818
ENSG00000225407	CTD-2384B11	0.99	0.66	1.48	1.66	0.006715329
ENSG00000164543	STK17A	0.94	1.06	1.1	1.1	0.006754285
ENSG00000213853	EMP2	1.81	1.15	0.56	0.89	0.006767302
ENSG00000145687	SSBP2	1.04	1.16	0.98	1.26	0.00694826
ENSG00000052126	PLEKHA5	0.93	1.2	1.41	1.34	0.007069869
ENSG00000182511	FES	1.03	0.9	0.92	0.85	0.007179669
ENSG00000154479	CCDC173	1.84	0.9	2.97	1.57	0.007230053
ENSG00000155093	PTPRN2	0.82	1.1	0.9	0.92	0.007338188
ENSG00000149308	NPAT	1.02	1.29	1.27	1.42	0.007393232
ENSG00000162129	CLPB	1.2	1.02	1.14	1	0.00742556
ENSG00000133639	BTG1	0.96	1.1	0.99	1.12	0.007454085
ENSG00000137502	RAB30	1.01	1.22	1.29	1.51	0.007471691
ENSG00000271783	RP11-533E19	1.07	0.91	0.89	0.95	0.00751623
ENSG00000230928	RP11-34A14	0.69	0.66	0.84	1.7	0.007516599
ENSG00000105472	CLEC11A	1.25	0.8	1.07	1.06	0.007564351
ENSG00000154511	FAM69A	1.01	1.25	1.17	1.44	0.007640476
ENSG00000196323	ZBTB44	1.01	1.04	1.21	1.14	0.007807758
ENSG00000211880	TRAJ9	0.85	1.43	1.27	1.57	0.008095052
ENSG00000214105	CTD-2116F7	0.82	0.81	0.81	2.09	0.0081448
ENSG00000179348	GATA2	0.87	0.98	1.29	1.75	0.008166472
ENSG00000242611	AC093627	1.58	0.49	0.72	1.18	0.008176059
ENSG00000231748	RP11-227H15	0.82	1.62	0.97	1.75	0.008202576
ENSG00000202314	SNORD6	0.69	1.14	0.97	1.58	0.008220147
ENSG00000151136	BTBD11	1.02	1.17	1.29	1.3	0.008257908
ENSG00000242444	RP11-320N7	1.35	0.65	1.25	0.73	0.008328594
ENSG00000176928	GCNT4	0.73	1.47	1.41	1.83	0.008453853
ENSG00000252071	snoU13	1.17	0.9	2.53	1.68	0.008528728
ENSG00000110719	TCIRG1	1.05	0.91	0.97	0.9	0.008571047
ENSG00000254287	RP11-44K6	1.21	1.52	0.62	2.01	0.008794321
ENSG00000180771	SRSF8	1.04	1.15	1.29	1.34	0.008816577
ENSG00000085788	DDHD2	1.02	1.22	1.31	1.43	0.008825236
ENSG00000073146	MOV10L1	1.75	0.69	1.05	0.68	0.00893606
ENSG00000170989	S1PR1	0.99	1.22	1.3	1.45	0.009048333
ENSG00000198919	DZIP3	1.11	1.41	1.36	1.58	0.009078348
ENSG00000148468	FAM171A1	0.97	1.43	1.34	1.5	0.009100937
ENSG00000268950	AC114494	1.15	1.04	1.03	0.62	0.009334148
ENSG00000181029	TRAPPC5	1.07	0.72	1.01	0.77	0.009362384
ENSG00000253773	KB-1047C11	1.48	0.53	1.47	1.22	0.009369507
ENSG00000132388	UBE2G1	0.99	1.06	1.07	1.13	0.00937239
ENSG00000247796	CTD-2366F13	0.71	1.61	1.33	1.38	0.009405218
ENSG00000125826	RBCK1	1.03	0.91	0.92	0.91	0.009480962
ENSG00000133816	MICAL2	0.94	1.07	1.24	0.99	0.009674292
ENSG00000112782	CLIC5	0.87	1.82	1.44	1.39	0.009736685

[0504]

ENSG00000211788	TRAV13-1	0.97	1.13	1.32	1.47	0.009896104
ENSG00000142910	TINAGL1	1.14	0.62	0.6	1.5	0.009900654
ENSG00000114120	SLC25A36	1.02	1.28	1.25	1.45	0.009933956
ENSG00000169228	RAB24	1.04	0.87	0.87	0.88	0.009950867
ENSG00000237505	RP11-76N22	1	0.75	1.8	0.54	0.009970281
ENSG00000132704	FCRL2	0.87	1.34	1.21	1.26	0.009982893
ENSG00000260093	RP11-1E4	1.55	1.15	0.85	0.71	0.009990035
ENSG00000030582	GRN	1.1	0.85	0.97	0.9	0.0099985
ENSG00000238121	LINC00426	0.96	1.25	1.2	1.4	0.010001848
ENSG00000105270	CLIP3	0.69	1.43	1.34	1.13	0.010011938
ENSG00000198954	KIAA1279	1.04	1.23	1.2	1.36	0.010042834
ENSG00000235488	JARID2-AS1	1.06	1.45	1.76	0.85	0.010088905
ENSG00000158079	PTPDC1	0.83	1.61	1.15	1.43	0.010189169
ENSG00000198963	RORB	1.65	0.65	1.04	2.09	0.010227448
ENSG00000030419	IKZF2	1.05	1.25	1.34	1.7	0.010258183
ENSG00000068354	TBC1D25	0.96	1.04	1.11	1.01	0.010284888
ENSG00000211797	TRAV17	1.02	1.08	1.27	1.49	0.01029392
ENSG00000197111	PCBP2	0.97	1.03	1.09	1.03	0.01029625
ENSG00000112182	BACH2	1	1.28	1.27	1.56	0.010410668
ENSG00000006432	MAP3K9	0.77	1.4	1.36	1.41	0.010424898
ENSG00000203364	RP11-370F5	0.85	0.77	1.25	1.61	0.010456719
ENSG00000233225	AC004987	1	1	1.59	0.99	0.010486902
ENSG00000100979	PLTP	1.18	0.97	0.95	0.95	0.010538665
ENSG00000012983	MAP4K5	1.07	1.17	1.34	1.37	0.010567962
ENSG00000125868	DSTN	1	1.1	1.12	1.23	0.010582106
ENSG00000205502	C2CD4B	0.66	1.05	0.85	0.32	0.010612365
ENSG00000269290	RP11-869B15	0.91	1.36	1.13	1.25	0.010657968
ENSG00000134709	HOOK1	0.98	1.4	1.54	1.63	0.010785391
ENSG00000158715	SLC45A3	0.91	1.12	1.2	1.53	0.010938046
ENSG00000239305	RNF103	0.97	1.15	1.08	1.16	0.011105681
ENSG00000006210	CX3CL1	1.49	0.78	0.78	0.76	0.011150528
ENSG00000155016	CYP2U1	0.99	1.33	1.16	1.38	0.011171069
ENSG00000153064	BANK1	1.06	1.41	1.31	1.51	0.01121044
ENSG00000173208	ABCD2	0.98	1.29	1.43	1.61	0.011362037
ENSG00000235652	RP11-545I5	1.01	1.3	1.26	1.45	0.011369509
ENSG00000155719	OTOA	1.17	0.55	1.65	1.11	0.011426115
ENSG00000172575	RASGRP1	1.03	1.33	1.38	1.53	0.0114595
ENSG00000101134	DOK5	0.77	1.69	1.45	0.84	0.01146101
ENSG00000169762	TAPT1	0.97	1.15	1.1	1.2	0.011533654
ENSG00000025800	KPNA6	0.99	1.07	1.11	1.13	0.011638238
ENSG00000164466	SFXN1	0.93	1.16	1.13	1.28	0.011641835
ENSG00000166707	ZCCHC18	0.66	1.74	0.93	1.31	0.011648599
ENSG00000156515	HK1	1.06	0.99	1.18	1.01	0.011657858
ENSG00000136504	KAT7	1.02	1.08	1.1	1.18	0.011689978
ENSG00000140009	ESR2	0.92	1.22	1.11	1.28	0.011693601

[0505]

ENSG00000232274	RP11-782C8	0.89	2.84	0.97	1.04	0.011738618
ENSG00000268313	AC119673	1.1	1.15	1.3	1.39	0.011855655
ENSG00000082014	SMARCD3	1.02	0.82	0.87	0.78	0.0120148
ENSG00000203401	AC009061	0.91	1.38	0.43	0.66	0.012041957
ENSG00000174469	CNTNAP2	0.69	1.23	1.59	1.48	0.012122994
ENSG00000171298	GAA	1.1	0.92	1.08	0.94	0.012274983
ENSG00000168646	AXIN2	0.97	1.37	1.38	1.47	0.012358987
ENSG00000119414	PPP6C	0.99	1.02	1.04	1.08	0.012395358
ENSG00000173918	C1QTNF1	0.49	0.82	0.92	1.47	0.012444802
ENSG00000106537	TSPAN13	0.95	1.29	1.09	1.32	0.012574375
ENSG00000086189	DIMT1	1.01	1.18	1.17	1.33	0.012589631
ENSG00000171914	TLN2	1.21	1.03	1.47	0.86	0.012608958
ENSG00000079691	LRRC16A	1.02	1.38	1.27	1.4	0.012651996
ENSG00000104660	LEPROTL1	0.99	1.15	1.06	1.22	0.012660081
ENSG00000134954	ETS1	1.09	1.22	1.36	1.61	0.012713575
ENSG00000250548	RP11-47I22	1.38	1.1	0.84	1.02	0.012727916
ENSG00000076984	MAP2K7	1	1.03	1.11	1.01	0.012759171
ENSG00000188818	ZDHHC11	1.09	1.32	0.69	1.24	0.012770316
ENSG00000129270	MMP28	0.7	1.44	1	1.67	0.012863978
ENSG00000100065	CARD10	0.8	1.72	1.36	2.44	0.012893298
ENSG00000158195	WASF2	0.98	1.03	1.1	1.01	0.012909471
ENSG00000233125	ACTBP12	0.81	1.61	0.99	1.67	0.013056053
ENSG00000119508	NR4A3	0.76	0.65	1.1	1.93	0.013057846
ENSG00000186591	UBE2H	0.94	1.01	1.08	1.01	0.013131542
ENSG00000200227	RNA5SP197	1.11	0.51	1.24	1.25	0.013222414
ENSG00000103343	ZNF174	1.01	1.08	1.05	1.18	0.013301434
ENSG00000259728	LINC00933	1.61	0.55	1.61	1.34	0.013323112
ENSG00000122741	DCAF10	0.94	1	1.1	1.06	0.013326578
ENSG00000185736	ADARB2	0.48	1.38	1.5	0.92	0.013331051
ENSG00000113263	ITK	1.02	1.27	1.29	1.51	0.013341612

序列表

<110> 辉瑞公司

<120> MAdCAM拮抗剂的剂量方案

<130> PC72176A

<150> 62/101,877

<151> 2015-01-09

<160> 38

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 219

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 1

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Thr
20 25 30
Asp Gly Thr Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Asn
85 90 95
Ile Gln Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 2
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 2
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Val Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Asp Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Ser Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg

210 215 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 3
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 3
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

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

<210> 4
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 4

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Val Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Asp Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Ser Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

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

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 5

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

<210> 6
<211> 101
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 6

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

<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 7
Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
1 5
<210> 8
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 8
Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
1 5 10 15
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
20 25 30
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
35 40 45
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
50 55 60
Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln
65 70 75 80
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
85 90 95
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
100 105
<210> 9
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 9
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
1 5 10 15

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

<210> 10
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 10

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 11
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 11
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Thr Asp Gly Thr Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15
<210> 12
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 12
Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 13

Met Gln Asn Ile Gln Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 14

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 14

Ser Tyr Gly Ile Asn

1 5

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 15

Trp Ile Ser Val Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 16

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 16

Glu Gly Ser Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 17

<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 17

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Gln Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 18
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成构建体

<400> 18

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Ala
20 25 30
Trp Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Lys Arg Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Thr Thr Gly Gly Val Ala Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys
210 215 220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
325 330 335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 19
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 19

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

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

<210> 20
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 20

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Ala
20 25 30
Trp Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Lys Arg Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Thr Thr Gly Gly Val Ala Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys
210 215 220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300
Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
325 330 335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 21
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 21

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

<210> 22
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 22

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Asn Asn Ser
20 25 30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Thr Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Pro Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Arg Gly Tyr Ser Tyr Gly Thr Thr Pro Tyr Glu Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220
Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 23
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 23

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

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

<210> 24
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 24

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 Ala Ala Ser Gly His Thr Phe Ser Ser Asp
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Pro Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220
Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Ala Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 25
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 25

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

<210> 26
<211> 450
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 26

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

275 280 285

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

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

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

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

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

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 27

<211> 221

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 27

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Ile Arg Glu Tyr Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Ile Pro Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
100 105 110
Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
115 120 125
Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
130 135 140
Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
145 150 155 160
Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
165 170 175
Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
180 185 190
Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
195 200 205
Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 28
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 28

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

100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220
Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Gly Lys
450

<210> 29
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 29

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Pro Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Pro
85 90 95
Glu Cys Gly Phe Gly Gln Gly Thr Thr Leu Asp Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110
Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125
Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140
Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160
Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175
Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190
Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 30
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 30

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Val Ile Ser Gly Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ile Ala Val Ala Gly Glu Gly Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
130 135 140
Glu Asn Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
195 200 205
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Gly Lys
450

<210> 31
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 31

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Asn Ser Ser Gln Ser Leu Leu Leu Ser
20 25 30

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

<210> 32
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 32

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140
Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205
Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Arg Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Gly Lys
450

<210> 33
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 33
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Gly
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 34
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 34

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ser Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
His Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Met Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Val Arg Tyr Tyr Tyr Ala Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140
Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr

195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val

210 215 220

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

225 230 235 240

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255

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

260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr

290 295 300

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro

325 330 335

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

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Gly Lys

450

<210> 35

<211> 219

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 35

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Asn Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30
Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Phe Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95
Ile Gln Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 36
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体

<400> 36

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Ile Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Val Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Ser Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Ser Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
210 215 220
Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 37
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 37

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Ser Cys Gln His Ser Asp Asn Leu Ser Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 38
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 38

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ala Tyr His Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125
Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190
Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205
Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser
210 215 220
Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
260 265 270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320
Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
340 345 350
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400
Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

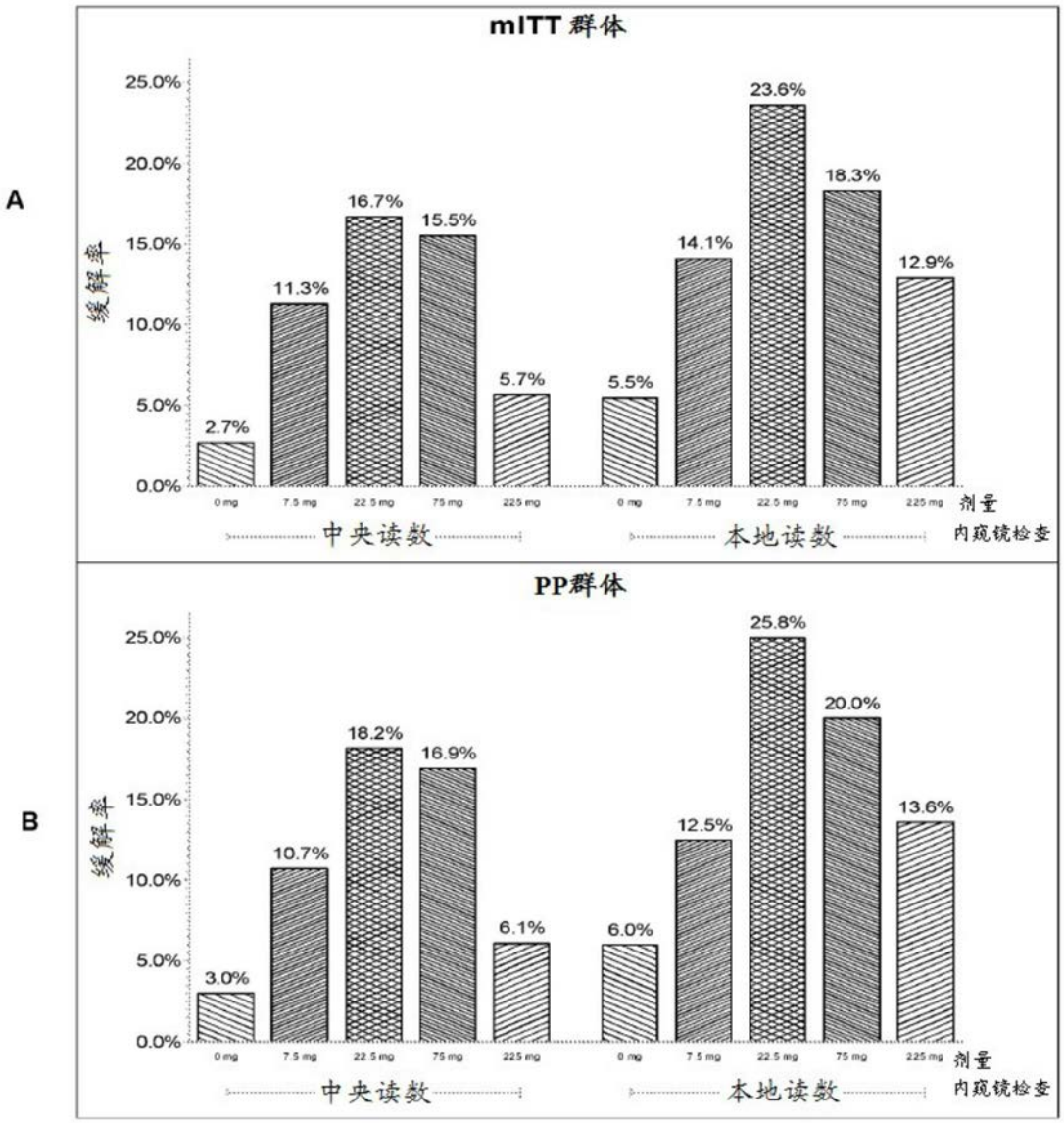

A
mITT群体
缓解率
25.0%
20.0%
15.0%
10.0%
5.0%
0.0%
2.7%
11.3%
16.7%
15.5%
5.7%
5.5%
14.1%
23.6%
18.3%
12.9%
0 mg
7.5 mg
22.5 mg
75 mg
225 mg
剂量
中央读数
本地读数
内窥镜检查
B
PP群体
缓解率
3.0%
10.7%
18.2%
16.9%
6.1%
6.0%
12.5%
25.8%
20.0%
13.6%

图1

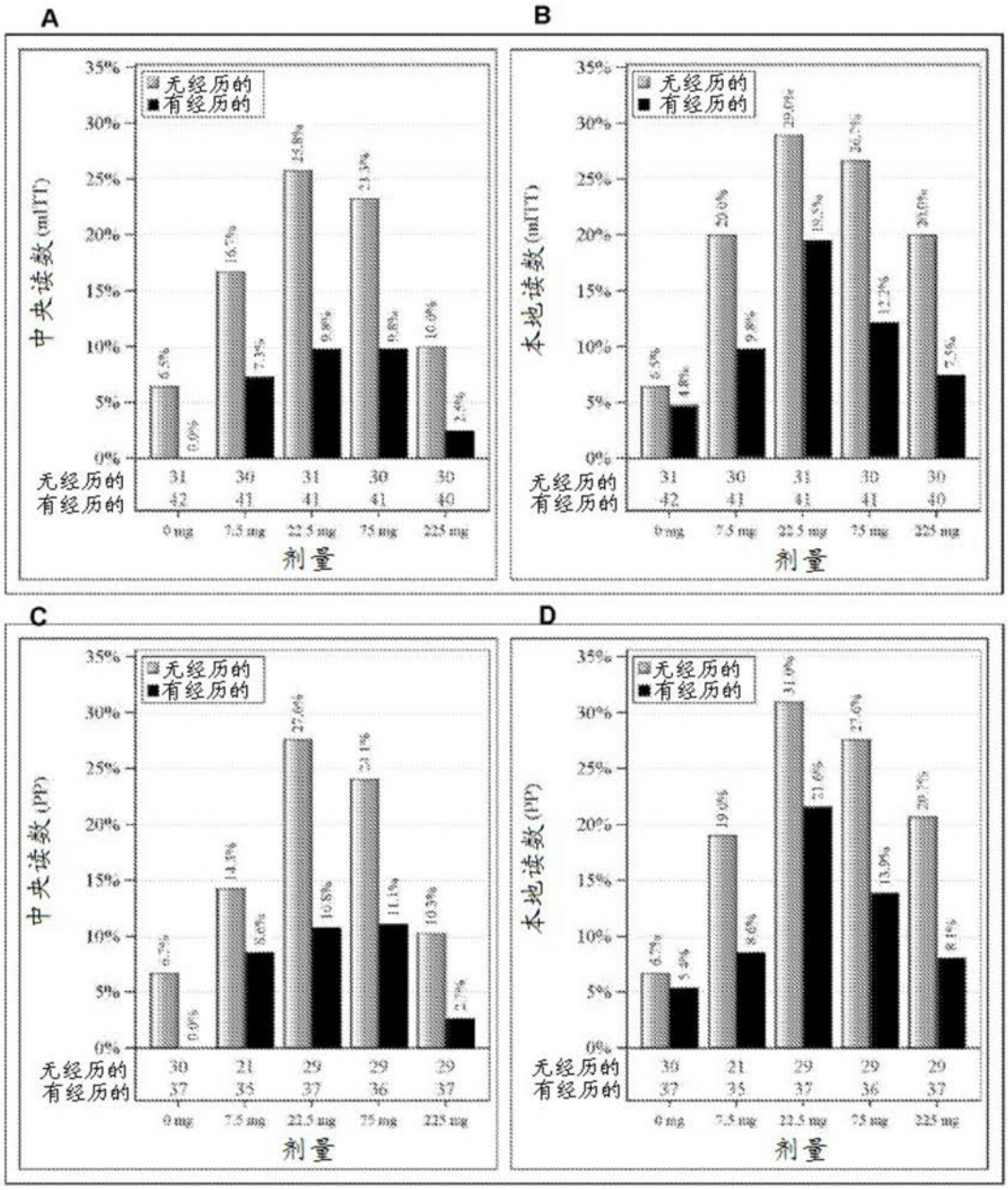

A
B
C
D
无经历的
有经历的
中央读数(mITT)
本地读数(mITT)
中央读数(PP)
本地读数(PP)
剂量
0 mg
7.5 mg
22.5 mg
75 mg
225 mg

图2

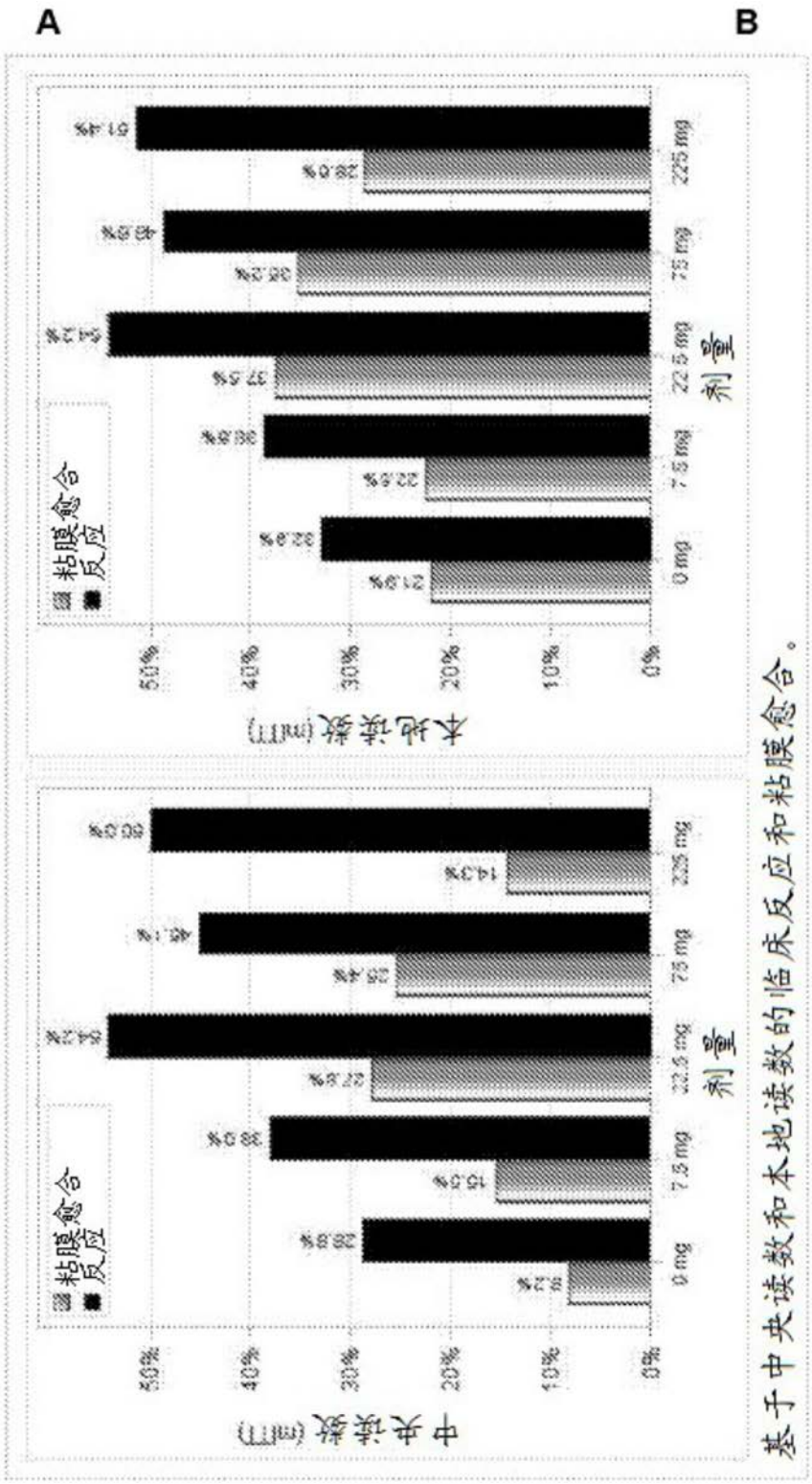

A
B
粘膜愈合
反应
中央读数 (mITT)
本地读数 (mITT)
剂量
0 mg
7.5 mg
22.5 mg
75 mg
225 mg
基于中央读数和本地读数的临床反应和粘膜愈合。

图3

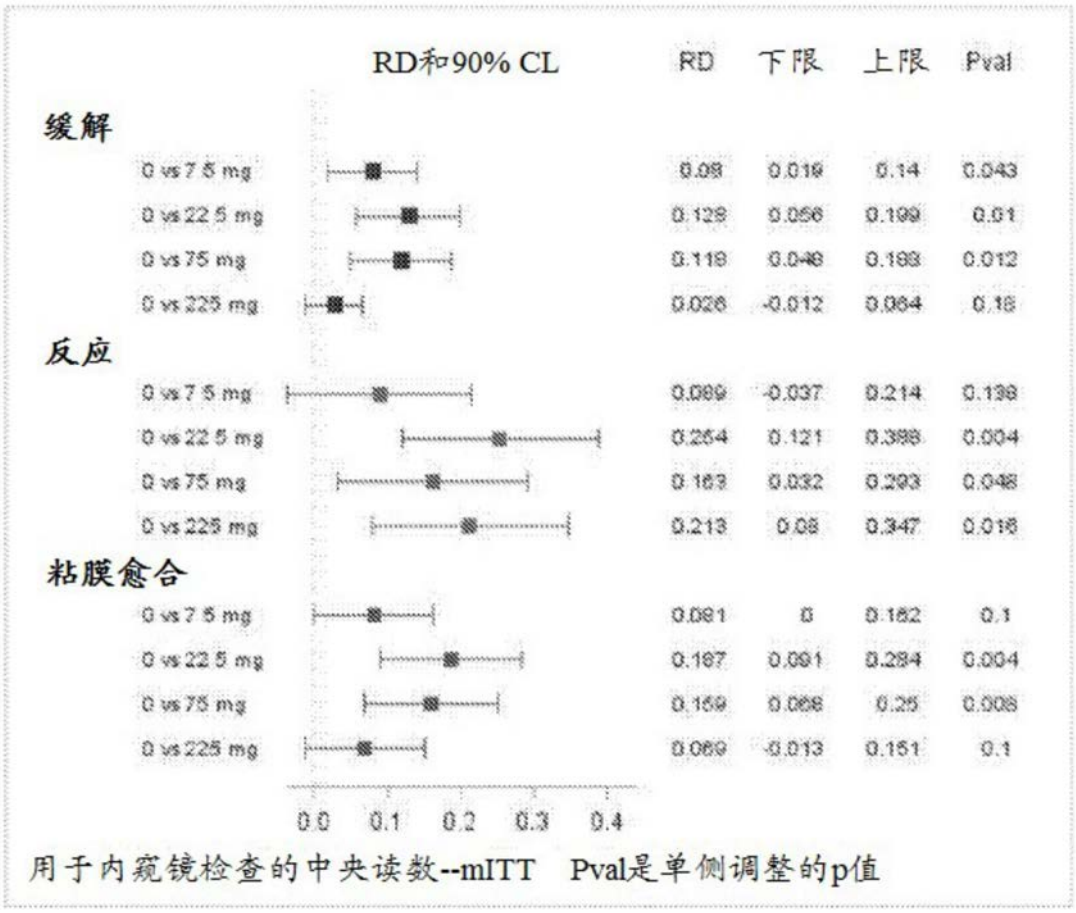

RD和90% CL
RD
下限
上限
Pval
缓解
0 vs 7.5 mg
0.08
0.019
0.14
0.043
0 vs 22.5 mg
0.128
0.056
0.199
0.01
0 vs 75 mg
0.118
0.048
0.188
0.012
0 vs 225 mg
0.026
-0.012
0.064
0.18
反应
0 vs 7.5 mg
0.089
-0.037
0.214
0.138
0 vs 22.5 mg
0.254
0.121
0.388
0.004
0 vs 75 mg
0.163
0.032
0.293
0.048
0 vs 225 mg
0.213
0.08
0.347
0.016
粘膜愈合
0 vs 7.5 mg
0.081
0
0.162
0.1
0 vs 22.5 mg
0.187
0.091
0.284
0.004
0 vs 75 mg
0.159
0.068
0.25
0.008
0 vs 225 mg
0.069
-0.013
0.151
0.1
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
用于内窥镜检查的中央读数--mITT Pval是单侧调整的p值

图4

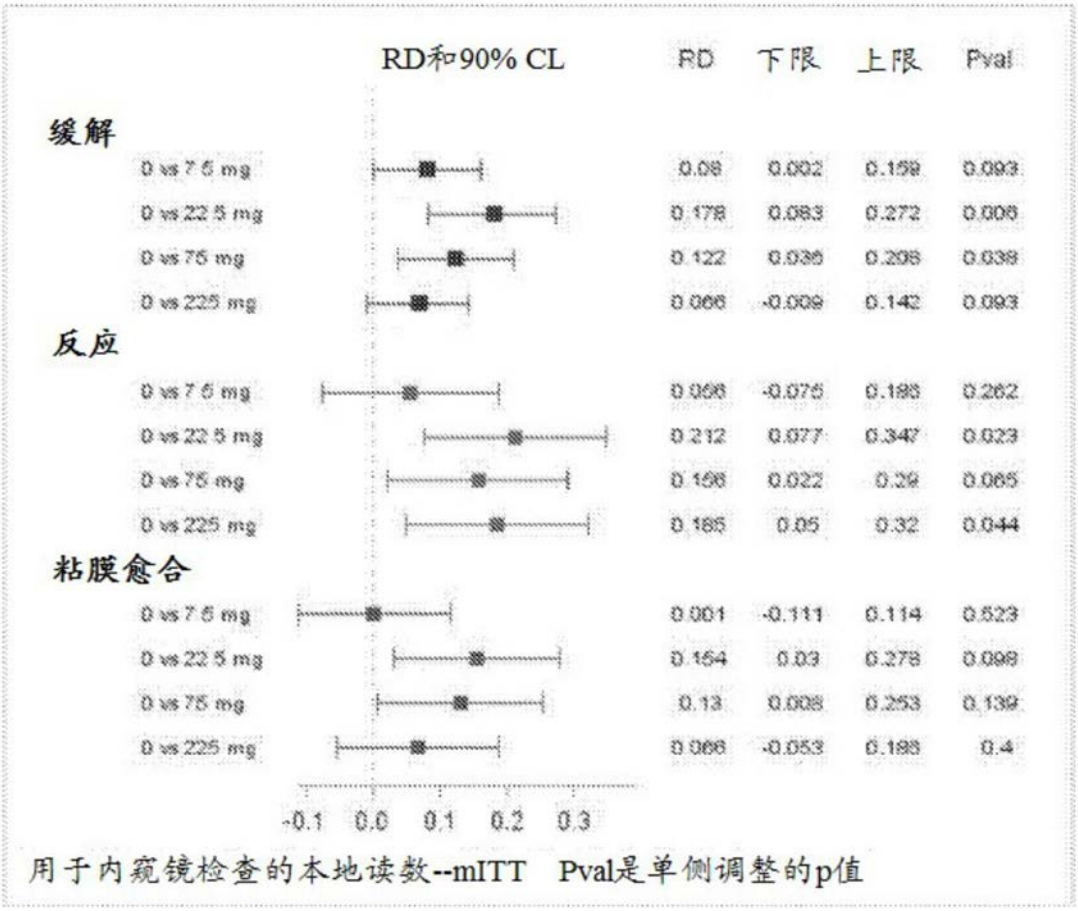

RD和90% CL
RD
下限
上限
Pval
缓解
0 vs 7.5 mg
0.08
0.002
0.159
0.093
0 vs 22.5 mg
0.178
0.083
0.272
0.006
0 vs 75 mg
0.122
0.036
0.208
0.039
0 vs 225 mg
0.066
-0.009
0.142
0.093
反应
0 vs 7.5 mg
0.058
-0.075
0.193
0.262
0 vs 22.5 mg
0.212
0.077
0.347
0.023
0 vs 75 mg
0.156
0.022
0.29
0.065
0 vs 225 mg
0.185
0.05
0.32
0.044
粘膜愈合
0 vs 7.5 mg
0.001
-0.111
0.114
0.523
0 vs 22.5 mg
0.154
0.03
0.278
0.099
0 vs 75 mg
0.13
0.008
0.253
0.139
0 vs 225 mg
0.066
-0.053
0.188
0.4
-0.1
0.0
0.1
0.2
0.3
用于内窥镜检查的本地读数--mITT Pval是单侧调整的p值

图5

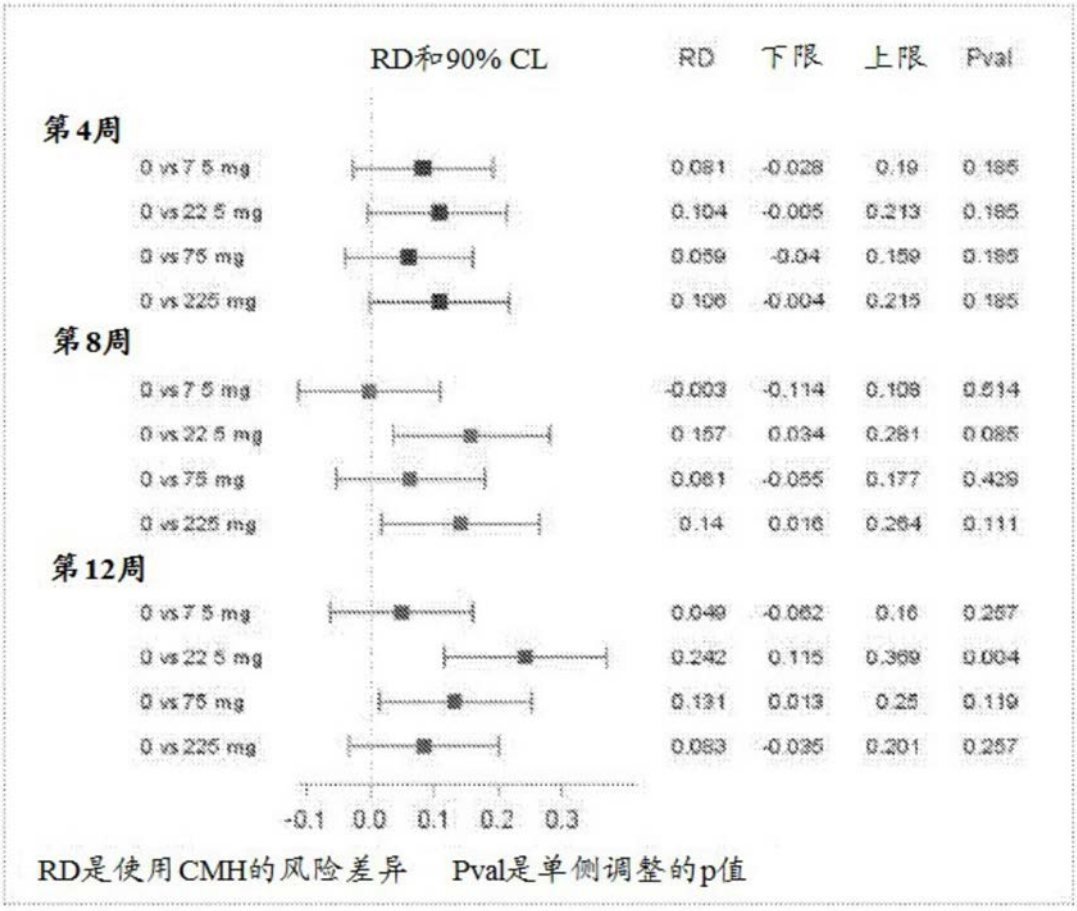

RD和90% CL
RD
下限
上限
Pval
第4周
0 vs 7.5 mg
0.081
-0.028
0.19
0.185
0 vs 22.5 mg
0.104
-0.005
0.213
0.185
0 vs 75 mg
0.059
-0.04
0.159
0.185
0 vs 225 mg
0.106
-0.004
0.215
0.185
第8周
0 vs 7.5 mg
-0.003
-0.114
0.108
0.514
0 vs 22.5 mg
0.157
0.034
0.281
0.085
0 vs 75 mg
0.081
-0.055
0.177
0.429
0 vs 225 mg
0.14
0.016
0.264
0.111
第12周
0 vs 7.5 mg
0.049
-0.062
0.16
0.257
0 vs 22.5 mg
0.242
0.115
0.369
0.004
0 vs 75 mg
0.131
0.013
0.25
0.119
0 vs 225 mg
0.083
-0.035
0.201
0.257
-0.1
0.0
0.1
0.2
0.3
RD是使用CMH的风险差异
Pval是单侧调整的p值

图6

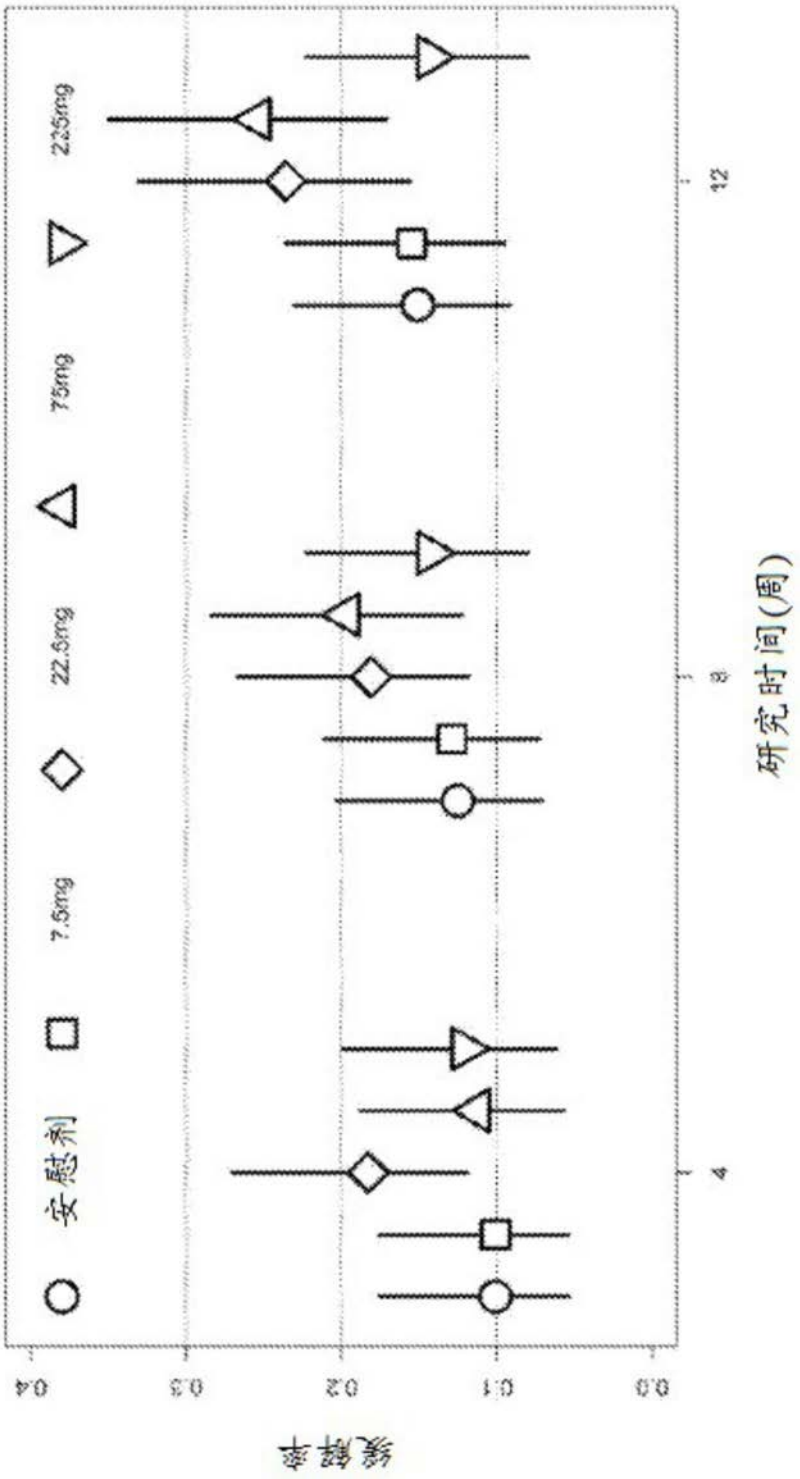


图7

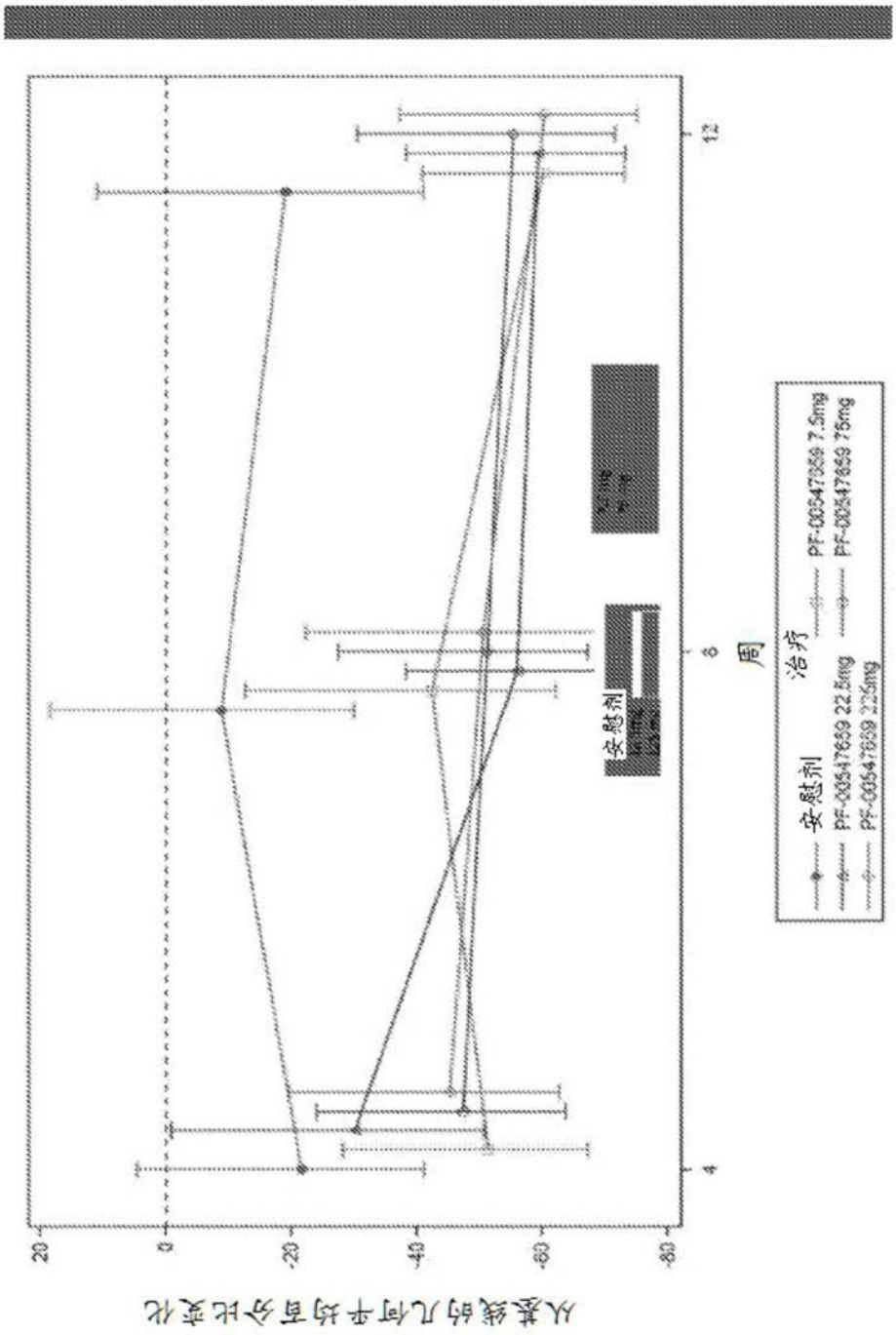

从基线的几何平均百分比变化
20
0
-20
-40
-60
-80
4
8
12
周
安慰剂
治疗
PF-00547659 7.5mg
PF-00547659 22.5mg
PF-00547659 75mg
PF-00547659 225mg
安慰剂

图8

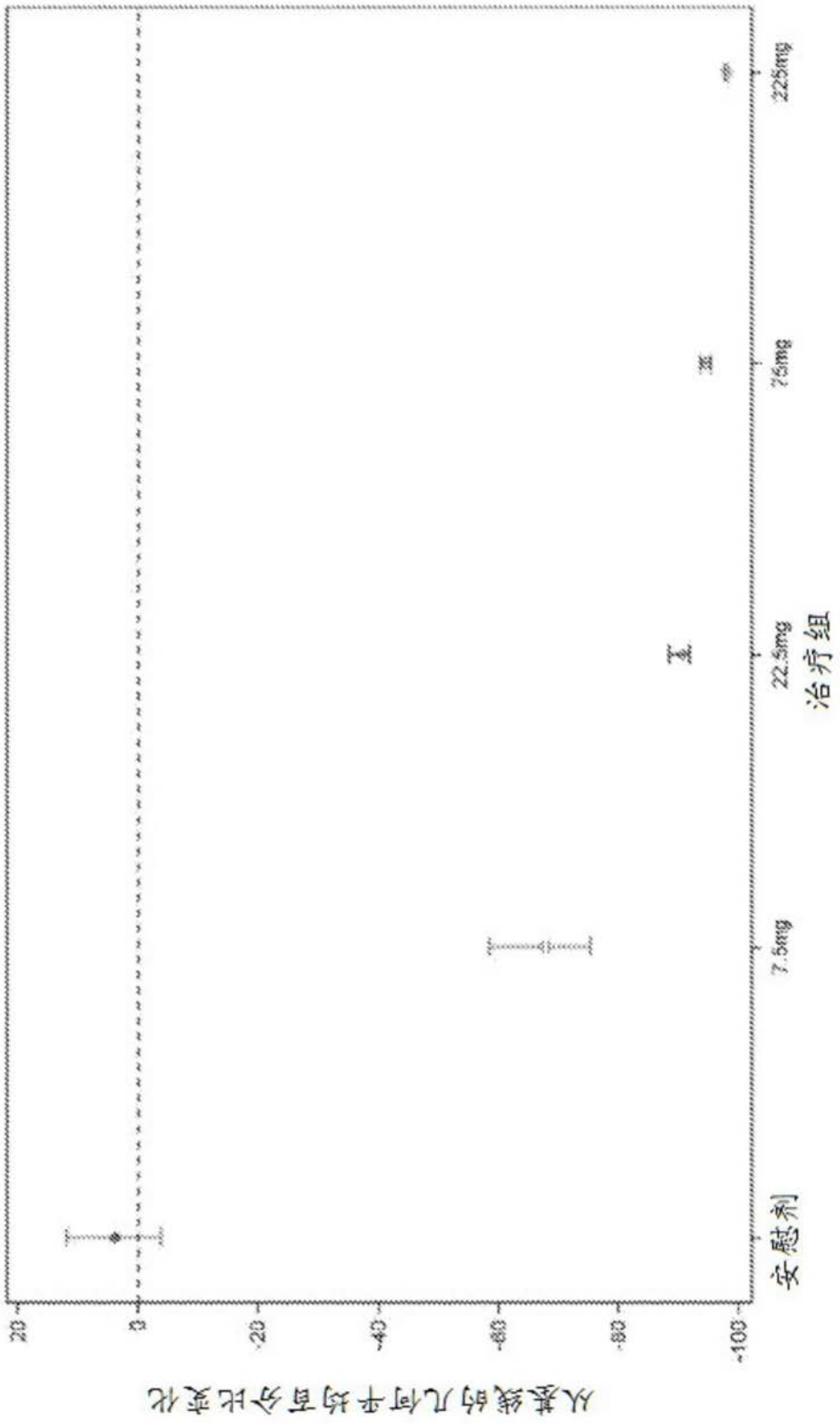

从基线的几何平均百分比变化
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
安慰剂
7.5mg
22.5mg
75mg
225mg
治疗组

图9

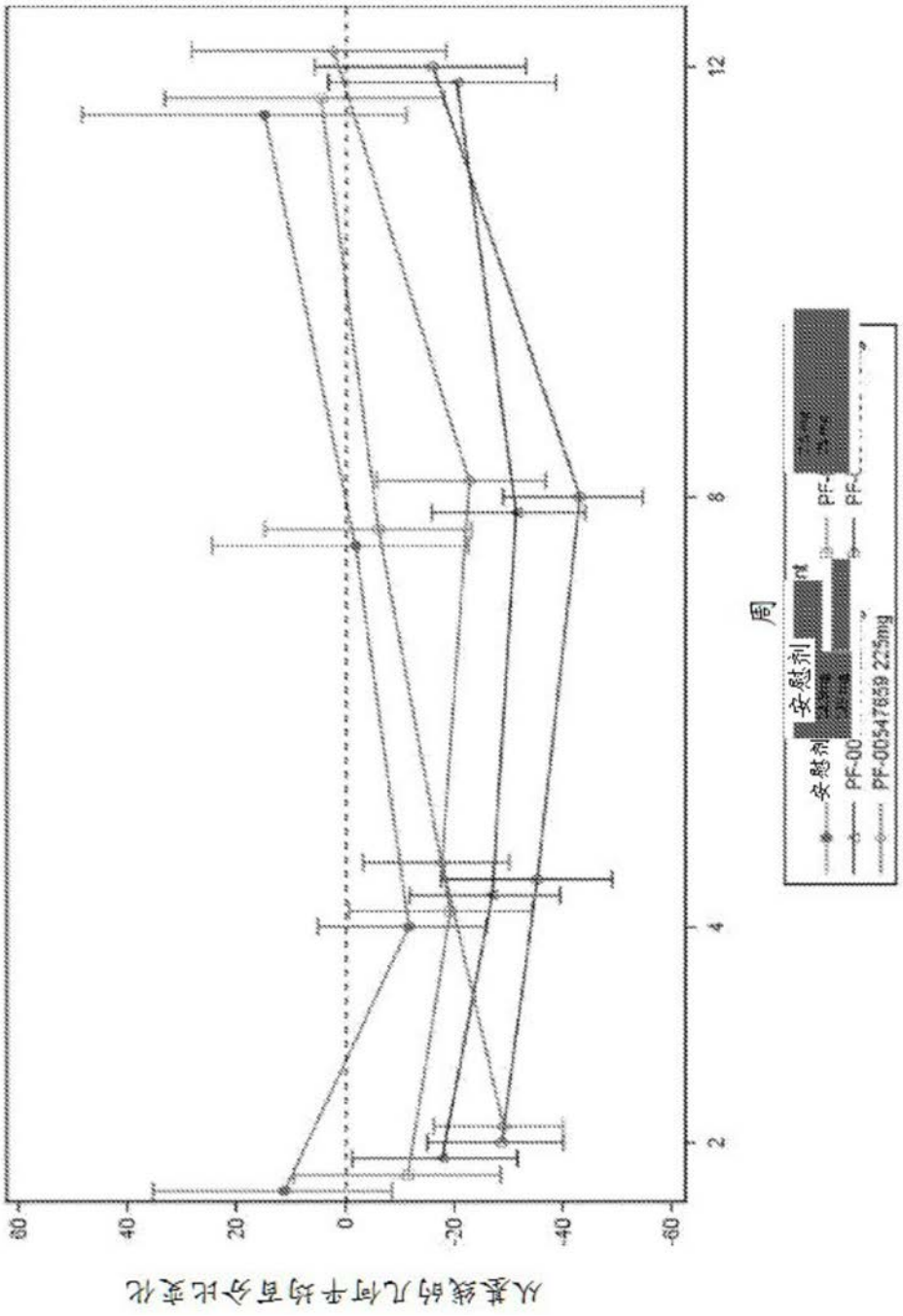

从基线的几何平均百分比变化
60
40
20
0
-20
-40
-60
2
4
8
12
周
安慰剂
PF-00547659 225mg

图10

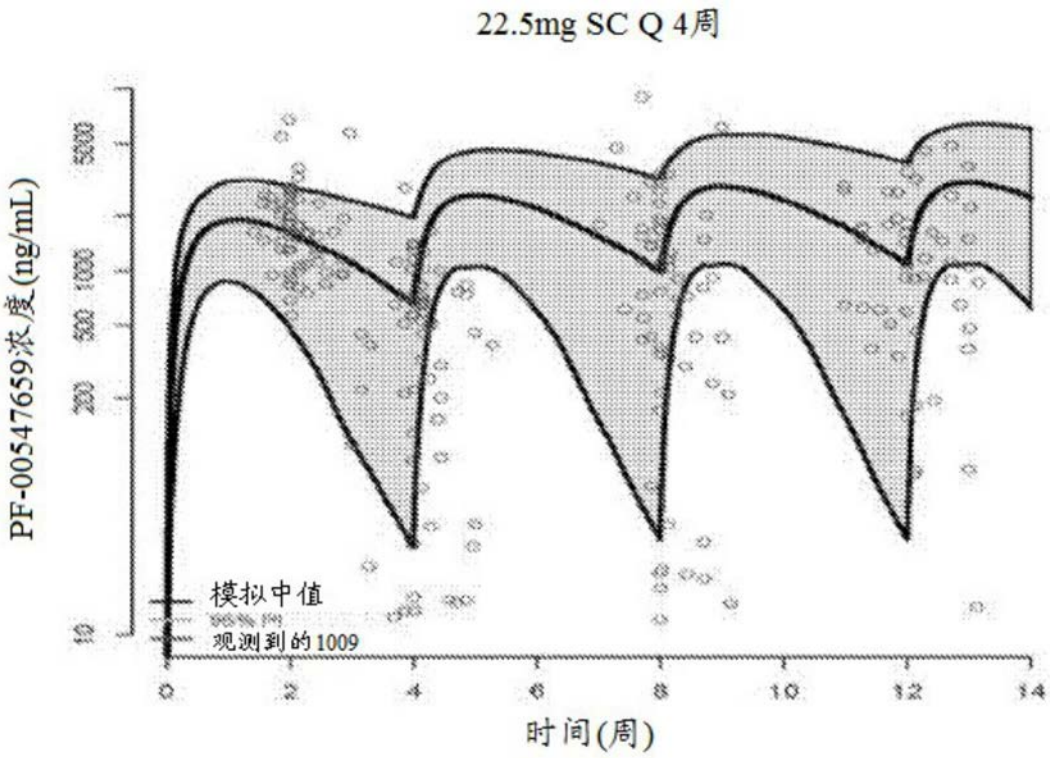

22.5mg SC Q 4周
PF-00547659浓度(ng/mL)
5000
1000
500
200
10
模拟中值
95% PI
观测到的1009
0
2
4
6
8
10
12
14
时间(周)

图11A

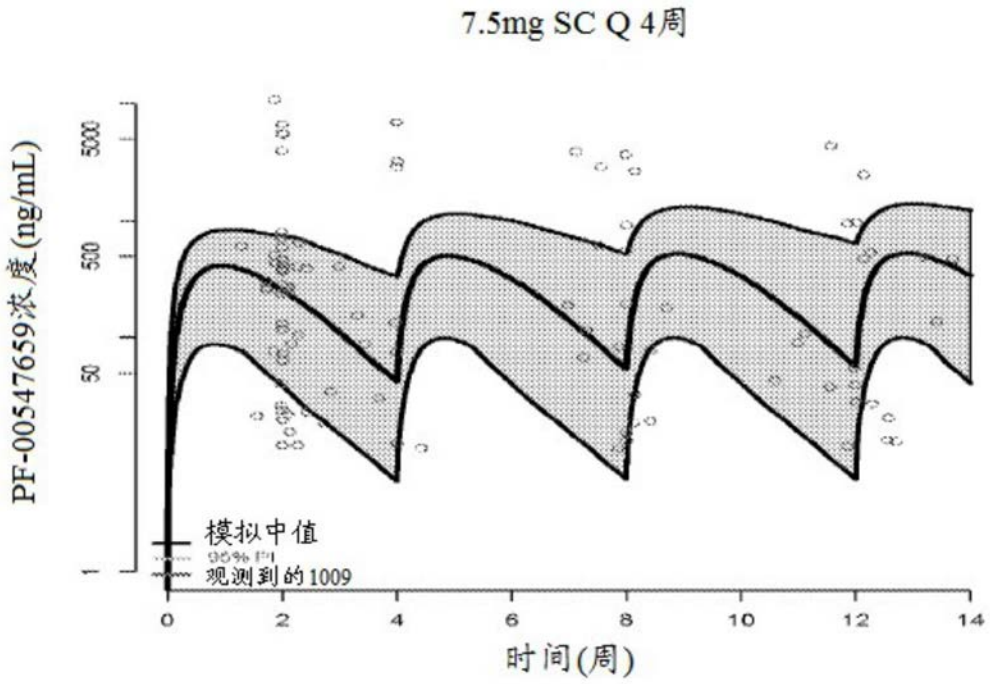

7.5mg SC Q 4周
PF-00547659浓度(ng/mL)
5000
500
50
1
模拟中值
95% PI
观测到的1009
0
2
4
6
8
10
12
14
时间(周)

图11B

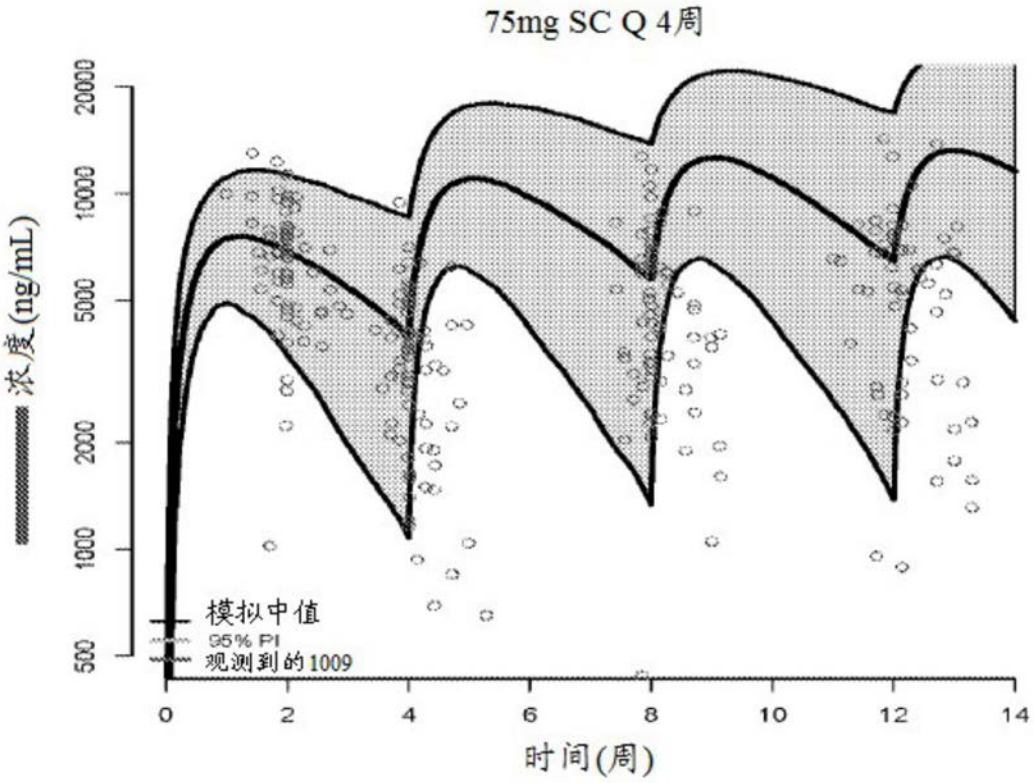

75mg SC Q 4周
浓度(ng/mL)
20000
10000
5000
2000
1000
500
模拟中值
95% PI
观测到的1009
0
2
4
6
8
10
12
14
时间(周)

图11C

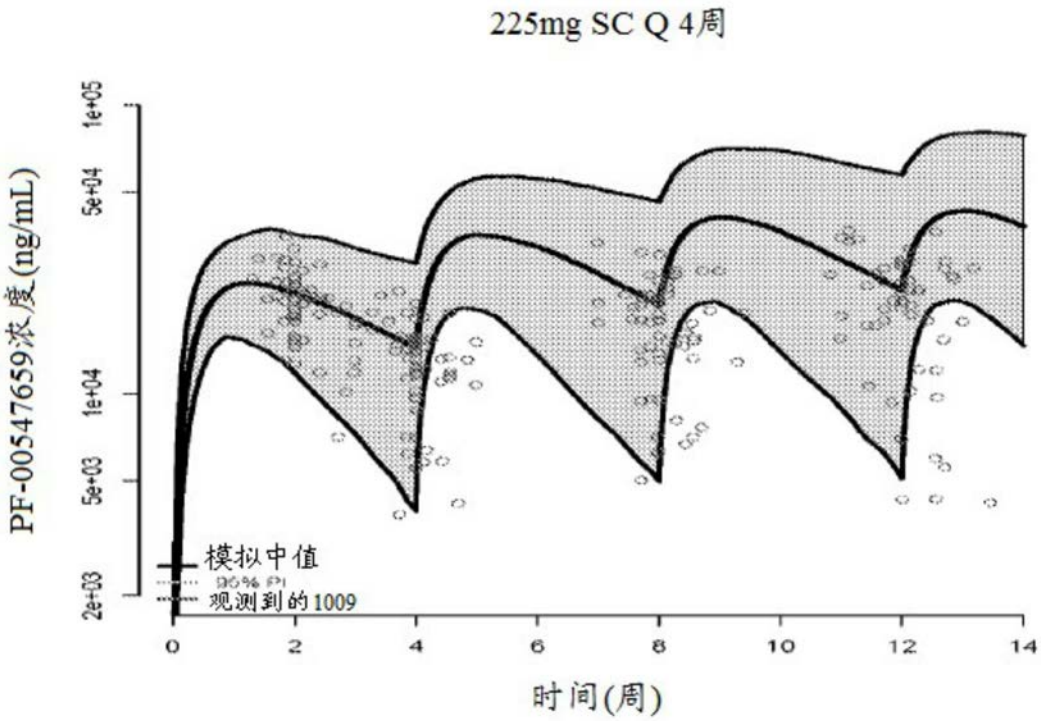

225mg SC Q 4周
PF-00547659浓度(ng/mL)
1e+05
5e+04
1e+04
5e+03
2e+03
模拟中值
95% PI
观测到的1009
0
2
4
6
8
10
12
14
时间(周)

图11D

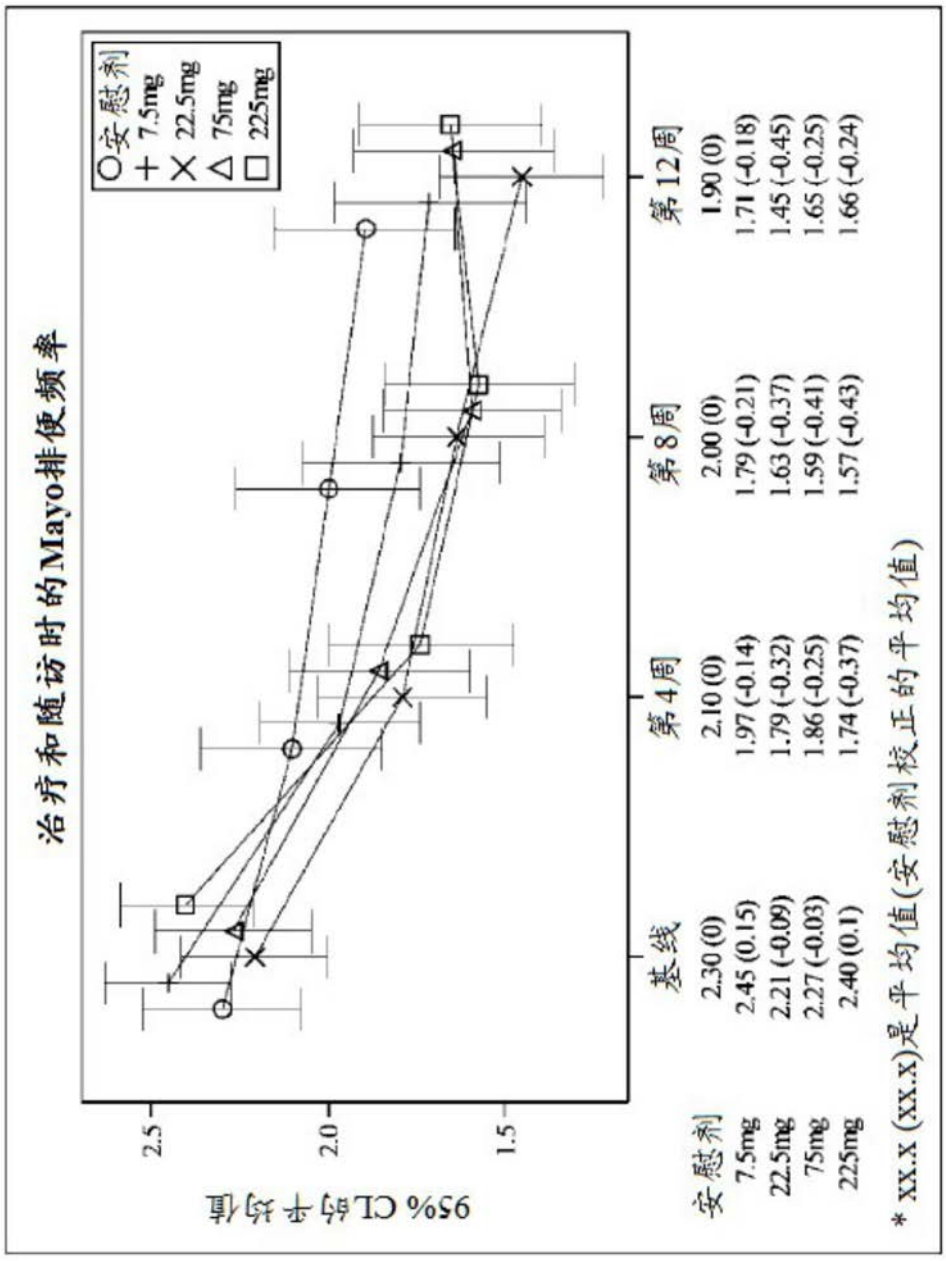

治疗和随访时的Mayo排便频率
95% CL的平均值
2.5
2.0
1.5
○安慰剂
+ 7.5mg
× 22.5mg
△ 75mg
□ 225mg
基线 第4周 第8周 第12周
安慰剂 2.30 (0) 2.10 (0) 2.00 (0) 1.90 (0)
7.5mg 2.45 (0.15) 1.97 (-0.14) 1.79 (-0.21) 1.71 (-0.18)
22.5mg 2.21 (-0.09) 1.79 (-0.32) 1.63 (-0.37) 1.45 (-0.45)
75mg 2.27 (-0.03) 1.86 (-0.25) 1.59 (-0.41) 1.65 (-0.25)
225mg 2.40 (0.1) 1.74 (-0.37) 1.57 (-0.43) 1.66 (-0.24)
* XX.X (XX.X)是平均值(安慰剂校正的平均值)

图12

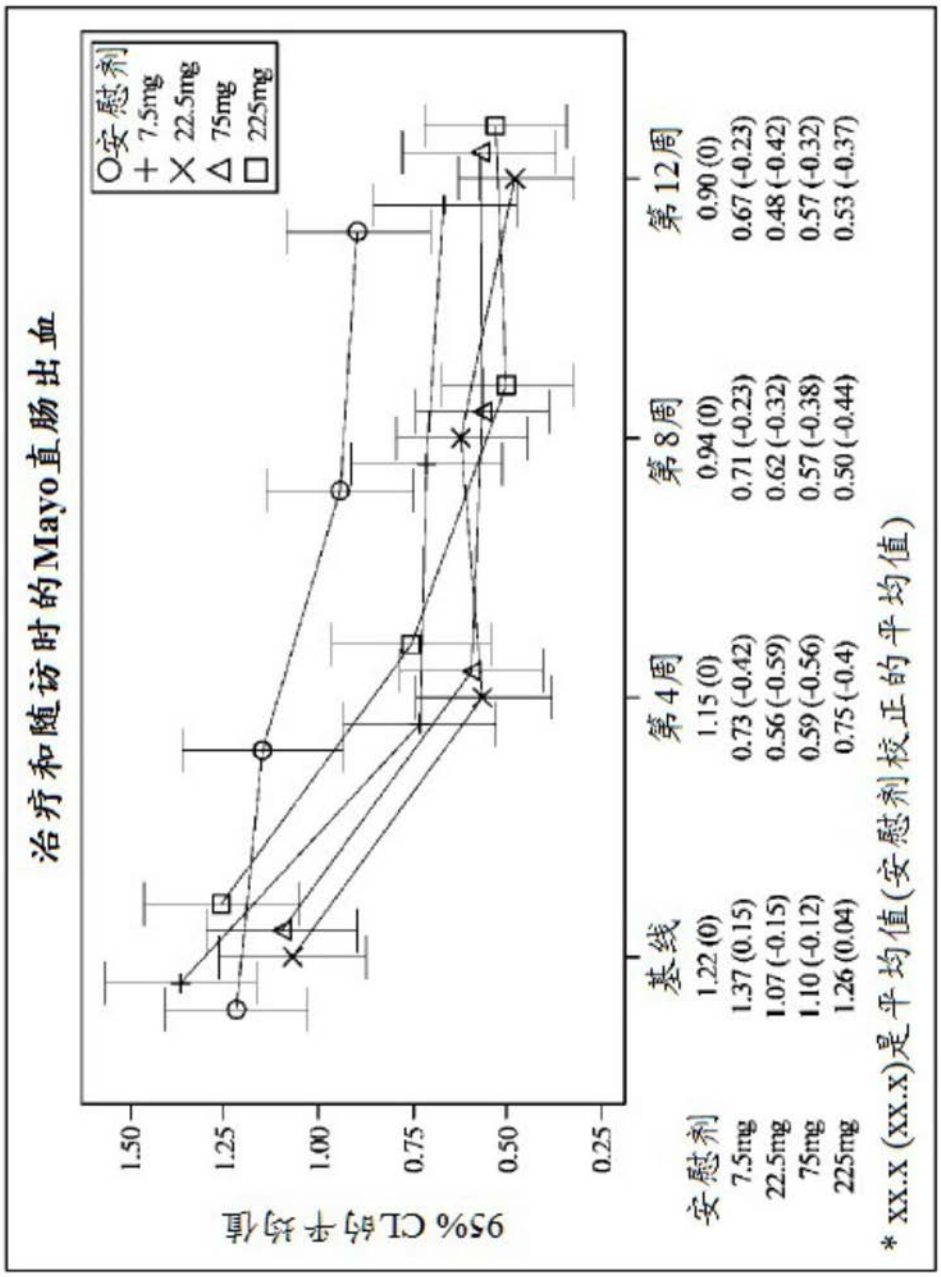

治疗和随访时的Mayo直肠出血
95% CL的平均值
1.50
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
○安慰剂
+ 7.5mg
× 22.5mg
△ 75mg
□ 225mg
基线
第4周
第8周
第12周
安慰剂 1.22 (0) 1.15 (0) 0.94 (0) 0.90 (0)
7.5mg 1.37 (0.15) 0.73 (-0.42) 0.71 (-0.23) 0.67 (-0.23)
22.5mg 1.07 (-0.15) 0.56 (-0.59) 0.62 (-0.32) 0.48 (-0.42)
75mg 1.10 (-0.12) 0.59 (-0.56) 0.57 (-0.38) 0.57 (-0.32)
225mg 1.26 (0.04) 0.75 (-0.4) 0.50 (-0.44) 0.53 (-0.37)
* XX.X (XX.X)是平均值(安慰剂校正的平均值)

图13

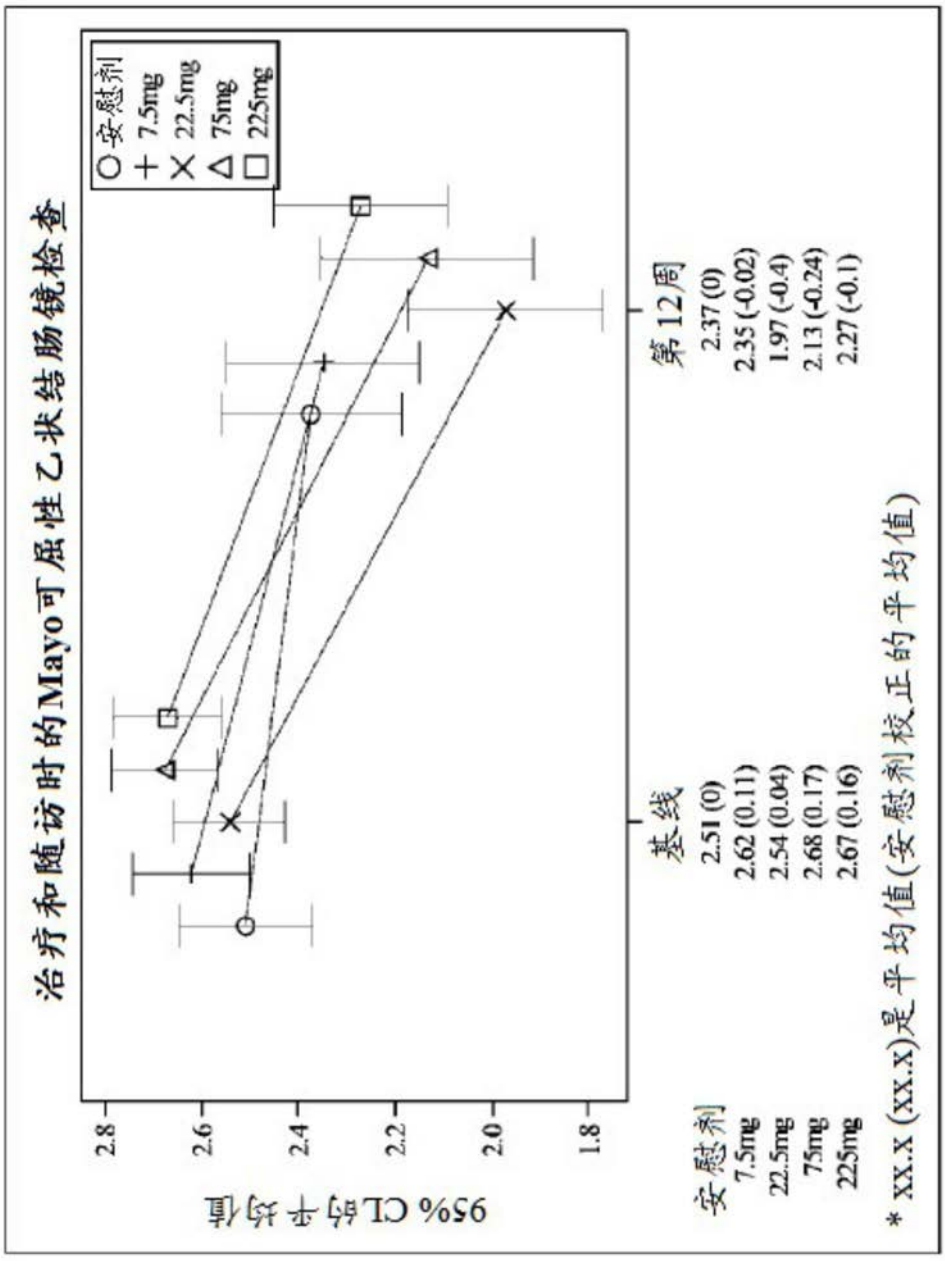

治疗和随访时的Mayo可屈性乙状结肠镜检查
安慰剂
7.5mg
22.5mg
75mg
225mg
95% CL的平均值
2.8
2.6
2.4
2.2
2.0
1.8
基线
第12周
安慰剂 2.51 (0) 2.37 (0)
7.5mg 2.62 (0.11) 2.35 (-0.02)
22.5mg 2.54 (0.04) 1.97 (-0.4)
75mg 2.68 (0.17) 2.13 (-0.24)
225mg 2.67 (0.16) 2.27 (-0.1)
* XX.X (XX.X)是平均值(安慰剂校正的平均值)

图14

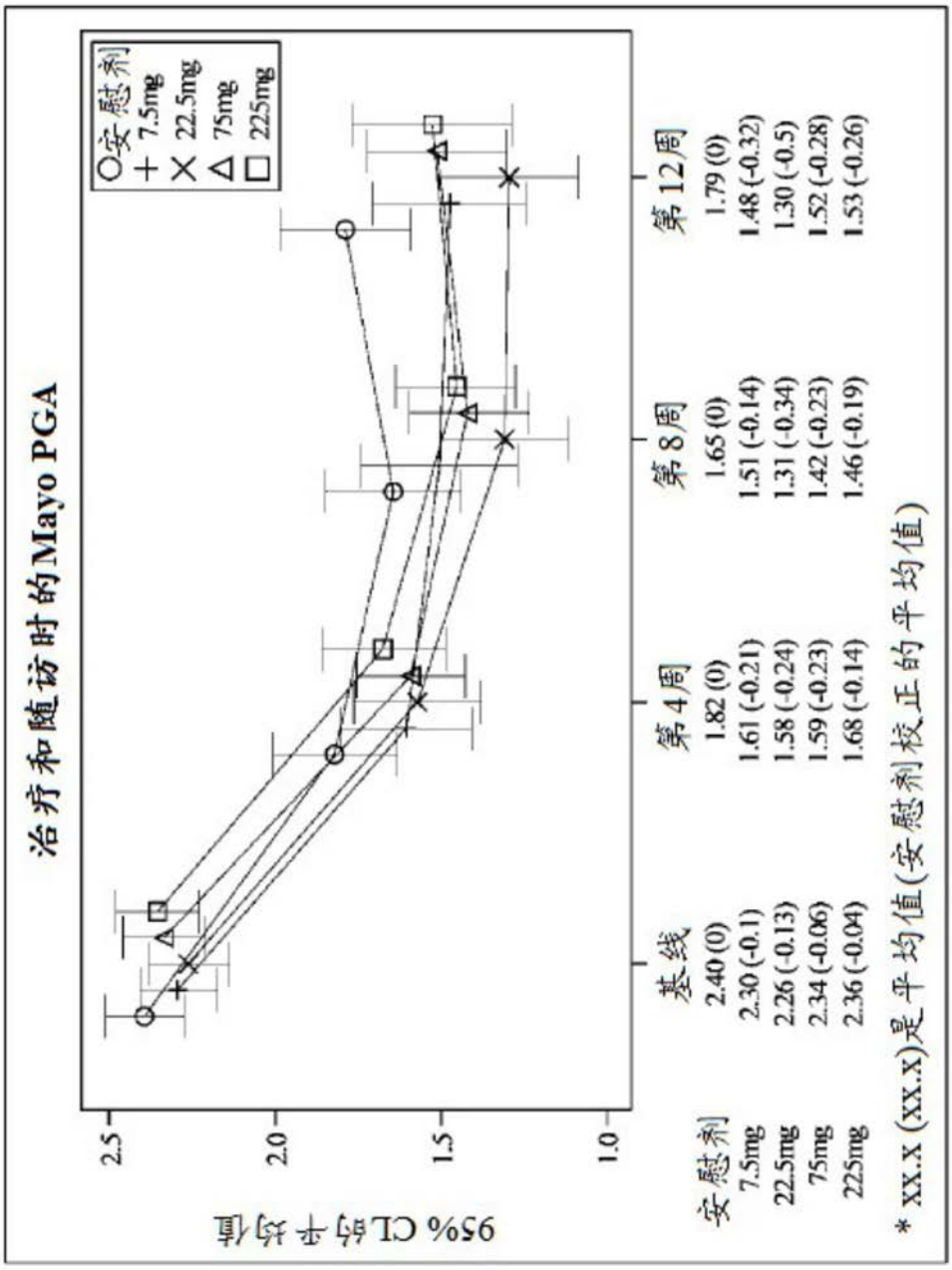

治疗和随访时的Mayo PGA
95% CL的平均值
2.5
2.0
1.5
1.0
○安慰剂
+ 7.5mg
× 22.5mg
△ 75mg
□ 225mg
基线
第4周
第8周
第12周
安慰剂 2.40 (0) 1.82 (0) 1.65 (0) 1.79 (0)
7.5mg 2.30 (-0.1) 1.61 (-0.21) 1.51 (-0.14) 1.48 (-0.32)
22.5mg 2.26 (-0.13) 1.58 (-0.24) 1.31 (-0.34) 1.30 (-0.5)
75mg 2.34 (-0.06) 1.59 (-0.23) 1.42 (-0.23) 1.52 (-0.28)
225mg 2.36 (-0.04) 1.68 (-0.14) 1.46 (-0.19) 1.53 (-0.26)
* XX.X (XX.X)是平均值(安慰剂校正的平均值)

图15

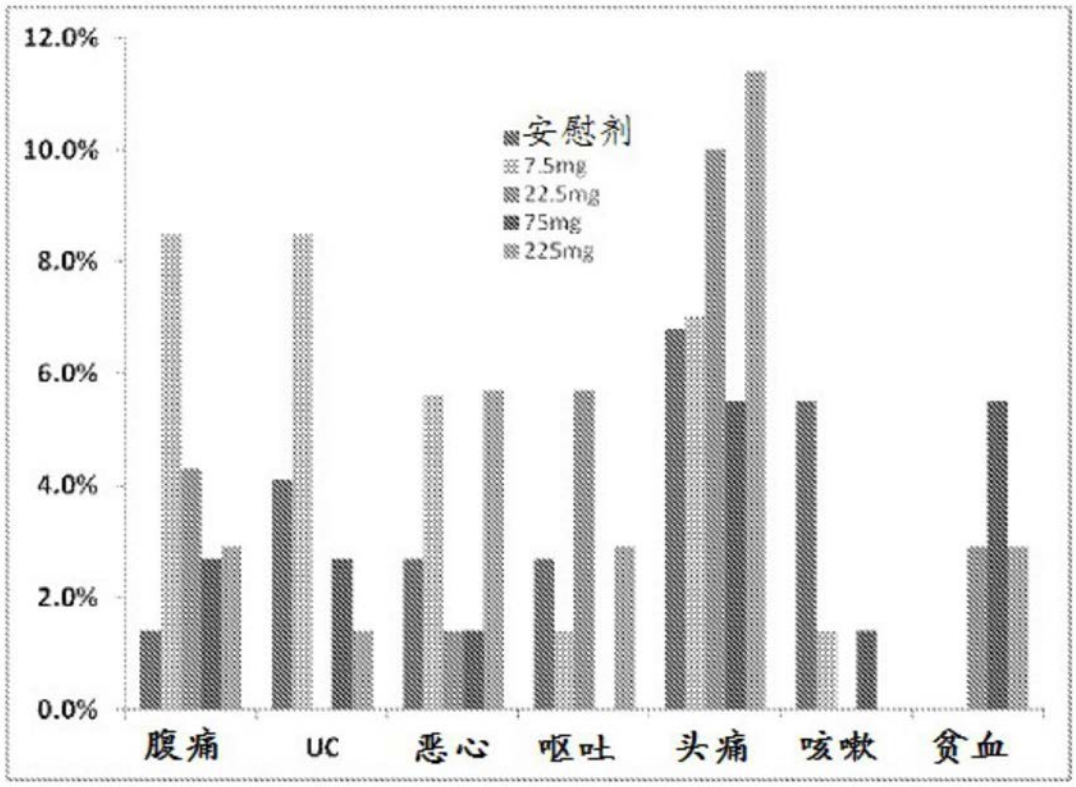

12.0%
10.0%
8.0%
6.0%
4.0%
2.0%
0.0%
安慰剂
7.5mg
22.5mg
75mg
225mg
腹痛
UC
恶心
呕吐
头痛
咳嗽
贫血

图16