



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119303074 A

(43) 申请公布日 2025. 01. 14

(21) 申请号 202411285298.5

(22) 申请日 2020.01.08

(30) 优先权数据

62/789,828 2019.01.08 US
62/840,967 2019.04.30 US
62/841,585 2019.05.01 US
62/872,983 2019.07.11 US

(62) 分案原申请数据

202080007409.X 2020.01.08

(71) 申请人 H.隆德贝克有限公司

地址 丹麦渥尔比

(72) 发明人 R·K·卡迪 J·T·L·史密斯

J·希尔曼 B·舍夫勒 L·梅塔

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司

72003

专利代理师 付文川

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
C07K 16/26 (2006.01)

权利要求书2页 说明书74页

序列表(电子公布) 附图80页

(54) 发明名称

使用抗CGRP或抗CGRP-R抗体治疗药物过度
使用性头痛

(57) 摘要

本申请涉及使用抗CGRP或抗CGRP-R抗体治
疗药物过度使用性头痛,具体而言,本申请提供
了用于治疗或预防药物过度使用性头痛的方法。
示例性方法包括向有需要的患者施用抗CGRP拮
抗性抗体。

氨基酸序列	
序列名称	序列
FR1	QSLVESGGLVPGFTLTCTVSGILS
Ab1	EVQLVESGGGLVQPGSSLLSCAVSGILS
Ab2	EVQLVESGGGLVQPGSSLLSCAVSGILS
Ab3	EVQLVESGGGLVQPGSSLLSCAVSGILS
Ab4	EVQLVESGGGLVQPGSSLLSCAVSGILS
Ab5	EVQLVESGGGLVQPGSSLLSCAVSGILS
Ab6	EVQLVESGGGLVQPGSSLLSCAVSGILS
Ab7	EVQLVESGGGLVQPGSSLLSCAVSGILS
Ab8	EVQLVESGGGLVQPGSSLLSCAVSGILS
Ab9	EVQLVESGGGLVQPGSSLLSCAVSGILS
Ab10	EVQLVESGGGLVQPGSSLLSCAVSGILS
Ab11	EVQLVESGGGLVQPGSSLLSCAVSGILS
Ab12	EVQLVESGGGLVQPGSSLLSCAVSGILS
Ab13	EVQLVESGGGLVQPGSSLLSCAVSGILS
Ab14	EVQLVESGGGLVQPGSSLLSCAVSGILS

1. 抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段在制备用于治疗或预防药物过度使用性头痛的药物中的用途,其中所述抗CGRP抗体包含分别是SEQ ID NO:224;SEQ ID NO:226;和SEQ ID NO:228的轻链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分别是SEQ ID NO:204;SEQ ID NO:206;和SEQ ID NO:208的重链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

2. 如权利要求1所述的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:222的可变轻链多肽和SEQ ID NO:202的可变重链多肽。

3. 如权利要求1或2所述的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链多肽。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述抗CGRP抗体的剂量是在约100mg至约300mg之间,或是约100mg,或是约300mg。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述患者是有发展药物过度使用性头痛的风险的慢性偏头痛患者或发作性偏头痛或丛集性头痛患者。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的用途,其中所述药物过度使用性头痛包含(a)所述患者15天或更多天/月发生头痛,其中所述患者具有先前存在的头痛障碍;和(b)所述患者过度使用超过3个月的一种或多种用于急性和/或对症头痛治疗的药物。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的用途,所述药物过度使用包括使用麦角胺10天或更多天/月,使用曲坦10天或更多天/月,使用一种或多种非阿片类镇痛药(例如对乙酰氨基酚(醋氨酚)、乙酰水杨酸(阿司匹林)、另一种NSAID或另一种非阿片类镇痛药)15天或更多天/月,使用一种或多种组合镇痛药(如下进一步所述)10天或更多天/月,使用一种或多种阿片类10天或更多天/月,或使用两种或更多种药物类别的组合(如下进一步所述)10天或更多天/月,其中所述曲坦使用任选地包括使用舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫罗曲坦中的一种或多种,和/或其中所述阿片类使用任选地包括使用羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因和氢可酮中的一种或多种。

8. 如权利要求1-7中任一项所述的用途,其中所述药物过度使用性头痛包括麦角胺过度使用性头痛、曲坦过度使用性头痛、非阿片类镇痛药物过度使用性头痛、阿片类过度使用性头痛、组合镇痛药过度使用性头痛、归因于多种药物类别而非单独过度使用的药物过度使用性头痛、归因于多种药物类别的未指定或未验证的过度使用的药物过度使用性头痛或归因于其他药物的药物过度使用性头痛,其中所述曲坦使用任选地包括使用舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫罗曲坦中的一种或多种,和/或其中所述阿片类使用任选地包括使用羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因和氢可酮中的一种或多种。

9. 如权利要求8所述的用途,其中所述非阿片类镇痛药过度使用性头痛包括对乙酰氨基酚(醋氨酚)过度使用性头痛,非甾体抗炎药(NSAID)过度使用性头痛,例如乙酰水杨酸(阿司匹林)过度使用性头痛,或其他非阿片类镇痛药过度使用性头痛。

10. 如权利要求8或9所述的用途,其中所述曲坦过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用一种或多种曲坦10天或更多天/月超过3个月,其中所述曲坦使用任选地包括使用舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫罗曲坦中的一种或多种。

11. 如权利要求8-10中任一项所述的用途,其中所述非阿片类镇痛药过度使用性头痛

包括15天或更多天/月发生头痛并且使用一种或多种非阿片类镇痛药(例如对乙酰氨基酚(醋氨酚)、乙酰水杨酸(阿司匹林)、另一种NSAID或另一种非阿片类镇痛药)15天或更多天/月超过3个月。

12. 如权利要求8-11中任一项所述的用途,其中所述组合镇痛药过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用一种或多种组合镇痛药10天或更多天/月超过3个月,其中所述组合镇痛药包含两种或更多种类别的药物,各自具有镇痛作用(例如乙酰氨基酚和可待因)或作为辅助剂(例如咖啡因),任选地,其中所述组合-镇痛药组合非阿片类镇痛药包括至少一种阿片类(例如曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮或其任何组合)、巴比妥盐(如异丁巴比妥和/或咖啡因)。

13. 如权利要求8-12中任一项所述的用途,其中所述阿片类过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用一种或多种阿片类(例如羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮或其任何组合)10天或更多天/月超过3个月。

14. 如权利要求8-13中任一项所述的用途,其中所述归因于多种药物类别而非单独过度使用的药物过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用麦角胺、曲坦(例如舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫罗曲坦,或其任何组合)、非阿片类镇痛药和/或阿片类(例如羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮,或其任何组合)的任何组合总共至少10天/月超过3个月。

15. 如权利要求8-14中任一项所述的用途,其中所述归因于多种药物类别的未指定或未验证的过度使用的药物过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用麦角胺、曲坦(例如舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫罗曲坦,或其任何组合)、非阿片类镇痛药和/或阿片类(例如羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮,或其任何组合)的任何组合至少10天/月超过3个月,其中不能可靠地确定使用或过度这些类别的药物的身份、数量和/或方式。

使用抗CGRP或抗CGRP-R抗体治疗药物过度使用性头痛

[0001] 本申请是申请号为202080007409X,申请日为2020年1月8日,发明名称为“使用抗CGRP或抗CGRP-R抗体治疗药物过度使用性头痛”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求以下优先权:2019年4月30日提交的美国临时申请号62/840,967(代理人案卷号1143257.008800);2019年5月1日提交的美国临时申请号62/841,585(代理人案卷号1143257.008801);和2019年7月11日提交的美国临时申请号62/872,983(代理人案卷号1143257.008802),所有这些申请均通过引用整体并入本文。

[0004] 序列表公开

[0005] 本申请包含序列表,所述序列表已通过EFS-Web以ASCII格式提交,并且在此通过引用整体并入。在2019年12月11日创建的所述ASCII副本命名为“1143257o008803.txt”并且大小为357,503字节。

背景技术

技术领域

[0006] 本发明涉及与人降钙素基因相关肽(以下简称“CGRP”)特异性结合的抗体及其片段(包括Fab片段),或具有与人降钙素基因相关肽受体(以下简称“CGRP-R”)特异性结合的抗体及其片段(包括Fab片段),以及通过施用所述抗体或其片段来预防或治疗与CGRP相关的疾病和障碍(例如药物过度使用性头痛)的方法。

[0007] 相关技术的描述

[0008] 降钙素基因相关肽(CGRP)是长度为37个氨基酸的多功能神经肽CCGRP的两种形式,即CGRP- α 和CGRP- β 形式,存在于人中并且具有相似的活性。CGRP- α 和CGRP- β 在人中具有三个氨基酸的不同,并且源自不同的基因。CGRP从许多组织(如三叉神经)释放,这些组织在激活后释放脑膜内神经肽,介导以血管扩张、血管渗漏和肥大细胞降解为特征的神经性炎症。Durham, P. L., New Eng. J. Med. [新英格兰医学杂志], 350(11):1073-75(2004)。CGRP的生物学效应是通过CGRP受体(CGRP-R)介导的,所述受体由七个跨膜组分以及受体相关膜蛋白(RAMP)组成。CGRP-R还需要受体组分蛋白(RCP)的活性,这对于通过G蛋白与腺苷酸环化酶的有效偶联以及cAMP的产生至关重要。Doods, H., Curr. Op. Invest. Drugs [研究药物当前观点], 2(9):1261-68(2001)。

[0009] 偏头痛是神经血管障碍,影响美国约10%的成年人口,并且通常伴有剧烈的头痛。CGRP被认为在偏头痛的发展中起着重要作用。实际上,几家公司,即安进公司(Amgen)、礼来公司(Eli Lilly)、梯瓦公司(Teva)和桤木生物药业公司(Alder Biopharmaceuticals)(最近被隆德贝克有限公司公司(Lundbeck A/S)收购)已经开发了用于治疗或预防偏头痛的抗CGRP和抗CGRP-R抗体。本受让人先前已经提交了有关抗CGRP抗体及其用途的专利申请,包括公开的2012年5月21日提交的名称为“ANTI-CGRP COMPOSITIONS AND USE THEREOF[抗CGRP组合物及其用途]”的PCT申请W0/2012/162243,公开的2012年5月21日提交的名称为“USE OF ANTI-CGRP ANTIBODIES AND ANTIBODY FRAGMENTS TO PREVENT OR INHIBIT

PHOTOPHOBIA OR LIGHT AVERSION IN SUBJECTS IN NEED THEREOF, ESPECIALLY MIGRAINE SUFFERERS [抗CGRP抗体和抗体片段预防或抑制有需要的受试者的畏光或轻度厌恶, 特别是偏头痛患者的用途]”的PCT申请W0/2012/162257, 公开的2012年5月21日提交的名称为“USE OF ANTI-CGRP OR ANTI-CGRP-R ANTIBODIES OR ANTIBODY FRAGMENTS TO TREAT OR PREVENT CHRONIC AND ACUTE FORMS OF DIARRHEA [抗CGRP或抗CGRP-R抗体或抗体片段治疗或预防慢性和急性腹泻的用途]”的PCT申请W0/2012/162253, 以及公开的2014年7月3日提交的名称为“REGULATION OF GLUCOSE METABOLISM USING ANTI-CGRP ANTIBODIES [抗CGRP抗体对葡萄糖代谢的调节]”的PCT申请W0/2015/003122, 所有这些申请均通过引用整体并入。

发明内容

[0010] 本公开提供了治疗或预防药物过度使用性头痛的方法, 例如与抗偏头痛药物的过度使用相关和/或与曲坦和/或麦角和/或镇痛药过度使用相关的头痛, 所述方法包括向有需要的患者施用有效量的至少一种抗CGRP抗体或抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗体片段或者包含如本文公开的所述抗体或抗体片段的一种或多种配制品。所述抗CGRP抗体或抗体片段任选地包含Ab1-Ab14或其Fab片段中的任何一个, 例如Ab6或其Fab片段, 例如分别具有SEQ ID NO:224; SEQ ID NO:226; 和SEQ ID NO:228的轻链CDR 1、2和3多肽序列以及具有SEQ ID NO:204; SEQ ID NO:206; 和SEQ ID NO:208的重链CDR 1、2和3多肽序列; 或具有分别由SEQ ID NO:234; SEQ ID NO:236; 和SEQ ID NO:238编码的轻链CDR 1、2和3多肽序列以及分别由SEQ ID NO:214; SEQ ID NO:216; 和SEQ ID NO:218编码的重链CDR 1、2和3多肽序列。所述抗CGRP抗体可以包含SEQ ID NO:222的可变轻链多肽和SEQ ID NO:202的可变重链多肽。所述抗CGRP抗体可以包含由SEQ ID NO:232编码的可变轻链多肽和由SEQ ID NO:212编码的可变重链多肽。所述抗CGRP抗体可以包含SEQ ID NO:221的轻链多肽和SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链多肽。所述抗CGRP抗体可以包含由SEQ ID NO:231编码的轻链多肽和由SEQ ID NO:211或SEQ ID NO:567编码的重链多肽。所述抗CGRP抗体可以包含从重组细胞分离的抗体表达产物, 所述重组细胞表达编码SEQ ID NO:222的可变轻链多肽和SEQ ID NO:202的可变重链多肽的核酸序列, 所述多肽任选地分别与人轻和重恒定区多肽, 例如人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4恒定区连接, 所述恒定区可以任选地被修饰, 以改变糖基化或蛋白水解, 其中所述重组细胞任选地包含酵母或哺乳动物细胞, 例如巴斯德毕赤酵母(Pichia pastoris)或CHO细胞。所述抗CGRP抗体可以包含从重组细胞分离的抗体表达产物, 所述重组细胞表达编码SEQ ID NO:221的轻链和SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链多肽的核酸序列, 其中所述重组细胞任选地包含酵母或哺乳动物细胞, 例如巴斯德毕赤酵母或CHO细胞, 其中其恒定区可以任选地被修饰以改变糖基化或蛋白水解或其他效应子功能。任何上述抗CGRP抗体或抗体片段, 优选Ab6可以任选地包含在如本文公开的配制品中, 例如所述配制品包含组氨酸(L-组氨酸)、山梨糖醇、聚山梨醇酯80, 例如每1mL体积约100mg抗CGRP抗体、约3.1mg L-组氨酸、约40.5mg山梨糖醇和约0.15mg聚山梨醇酯80, 具有约5.8的pH。所述抗体的施用剂量可以是约100mg至约300mg, 例如约100mg、约300mg、100mg或300mg。剂量可以通过不同的方式施用, 例如静脉内施用, 例如在盐水溶液例如0.9%氯化钠中以合适的体积例如100mL施用。

[0011] 可以根据满足以下条件来确定所述药物过度使用性头痛: (a) 先前具有头痛障碍的患者15天或更多天/月发生头痛;和 (b) 过度使用超过3个月的一种或多种可用于急性和/或对症头痛治疗的药物。

[0012] 所述过度使用可以包括使用麦角生物碱(例如麦角胺)10天或更多天/月,使用曲坦10天或更多天/月,使用一种或多种非阿片类镇痛药(例如对乙酰氨基酚(醋氨酚)、乙酰水杨酸(阿司匹林)、另一种NSAID或另一种非阿片类镇痛药)15天或更多天/月,使用一种或多种组合镇痛药(如下进一步所述)10天或更多天/月,使用一种或多种阿片类10天或更多天/月,或使用两种或更多种药物类别的组合(如下进一步所述)10天或更多天/月。

[0013] 在本文的方法中,所述曲坦可包括但不限于曲坦中的任何一种或任何组合,例如舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫罗曲坦,以及其他。

[0014] 所述药物过度使用性头痛可以包括麦角胺过度使用性头痛、曲坦过度使用性头痛、非阿片类镇痛药物过度使用性头痛、阿片类过度使用性头痛、组合镇痛药过度使用性头痛、归因于多种药物类别而非单独过度使用的药物过度使用性头痛、归因于多种药物类别的未指定或未验证的过度使用的药物过度使用性头痛或归因于其他药物的药物过度使用性头痛。

[0015] 所述非阿片类镇痛药过度使用性头痛可以包括对乙酰氨基酚(醋氨酚)过度使用性头痛,非甾体抗炎药(NSAID)过度使用性头痛,例如乙酰水杨酸(阿司匹林)过度使用性头痛或布洛芬过度使用性头痛,或其他非阿片类镇痛药过度使用性头痛。

[0016] 所述麦角胺过度使用性头痛可包括患者15天或更多天/月发生头痛,所述患者具有先前存在的原发性头痛,并且由于10天或更多天/月定期使用麦角生物碱(例如麦角胺)超过3个月导致进展。

[0017] 在本文的方法中,所述麦角生物碱可以包含麦角胺、尼麦角林、美西麦角或二氢麦角胺。

[0018] 所述曲坦过度使用性头痛可包括患者15天或更多天/月发生头痛,所述患者具有先前存在的原发性头痛,并且由于10天或更多天/月定期使用一种或多种曲坦超过3个月导致进展。

[0019] 所述非阿片类镇痛药过度使用性头痛可以包括患者15天或更多天/月发生头痛,所述患者具有先前存在的原发性头痛,并且由于15天或更多天/月定期使用一种或多种非阿片类镇痛药(例如对乙酰氨基酚(醋氨酚)、乙酰水杨酸(阿司匹林)、布洛芬、另一种NSAID或另一种非阿片类镇痛药)超过3个月导致进展。

[0020] 在本文的方法中,所述NSAID可包含任何NSAID或其组合,包括但不限于布洛芬、萘普生或消炎痛。

[0021] 所述组合-镇痛药过度使用性头痛可包括15天或更多天/月发生头痛,并且由于10天或更多天/月定期使用一种或多种组合镇痛药超过3个月导致进展。在药物过度使用性头痛的情况下,术语组合镇痛药是指将两种或两种类型以上具有镇痛作用的药物(例如对乙酰氨基酚和可待因)或镇痛药与作为辅助剂的药剂(例如咖啡因)组合的配制品。通常过度使用的组合镇痛药将非阿片类镇痛药与至少一种阿片类、巴比妥盐(如异丁巴比妥和/或咖啡因)组合。在示例性实施方案中,组合镇痛药过度使用性头痛是由于醋氨酚、阿司匹林和咖啡因(例如EXCEDRIN®或EXCEDRIN MIGRAINE®)的组合。其他已知的组合镇痛药包

括与至少一种非镇痛药组合的镇痛药,例如与血管收缩药(例如用于鼻窦相关制剂的伪麻黄碱)、抗组胺药(用于治疗过敏症患者)等组合。

[0022] 所述阿片类过度使用性头痛可包括患者15天或更多天/月发生头痛,所述患者具有先前存在的原发性头痛,并且由于10天或更多天/月定期使用一种或多种阿片类超过3个月导致进展。

[0023] 所述归因于多种药物类别而非单独过度使用的药物过度使用性头痛可以包括患者15天或更多天/月发生头痛,所述患者具有先前存在的原发性头痛,并且由于总共至少10天/月定期服用麦角胺、曲坦、非阿片类镇痛药和/或阿片类的任何组合(不是任何单一药物或单独药物类别的过度使用)超过3个月导致进展。

[0024] 在本文的方法中,所述阿片类可以是阿片类药物的任何一种或任何组合,包括但不限于羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮、蒂巴因、东罂粟碱、混合阿片生物碱如阿片全碱、二乙酰吗啡、烟碱吗啡、二丙酰基吗啡、二乙酰基二氢吗啡、乙酰丙酰基吗啡、去甲吗啡、甲基去甲啡碱、二苯甲酰基吗啡、乙基吗啡、杂可待因、丁丙诺啡、埃托啡、氢吗啡酮、羟吗啡酮、芬太尼、 α 甲基芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼、卡芬太尼、羟甲芬太尼、哌替啶(度冷丁)、凯托米酮、MPPP、烯丙罗定、普鲁丁、PEPAP、二甲哌替啶、二苯丙胺、丙氧芬、右旋丙氧吩、右马拉胺、苯腈米特、哌腈米特、等等。

[0025] 所述归因于多种药物类别的未指定或未验证的过度使用的药物过度使用性头痛可以包括患者15天或更多天/月发生头痛,所述患者具有先前存在的原发性头痛,并且由于至少10天/月定期服用麦角胺、曲坦、非阿片类镇痛药和/或阿片类的任何组合超过3个月导致进展,其中不能可靠地确定使用或过度这些类别的药物的身份、数量和/或方式。

[0026] 所述归因于其他药物的药物过度使用性头痛可以包括患者15天或更多天/月发生头痛,所述患者具有先前存在的原发性头痛,并且由于至少10天/月定期服用除上述药物外的一种或多种药物用于急性或对症治疗头痛超过3个月导致进展。

[0027] 可以使用已知方法(例如患者或亲属报告的用法、日记、病历、药物购买历史、处方履行、药物使用的生物标志物、药物毒性发生率、用药过量发生率和/或患者药物使用的其他指标)确定药物使用的量和持续时间。

[0028] 本公开提供了治疗或预防可能的药物过度使用性头痛的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或一种或多种包含如本文所公开的所述抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段的配制品。所述抗CGRP抗体任选地包含Ab1-Ab14中的任何一种,例如Ab6,例如,分别具有SEQ ID NO:224;SEQ ID NO:226;和SEQ ID NO:228的轻链CDR 1、2和3多肽序列以及SEQ ID NO:204;SEQ ID NO:206;和SEQ ID NO:208的重链CDR 1、2和3多肽序列;或具有分别由SEQ ID NO:234;SEQ ID NO:236;和SEQ ID NO:238编码的轻链CDR 1、2和3多肽序列以及分别由SEQ ID NO:214;SEQ ID NO:216;和SEQ ID NO:218编码的重链CDR 1、2和3多肽序列。所述抗CGRP抗体可以包含SEQ ID NO:222的可变轻链多肽和SEQ ID NO:202的可变重链多肽。所述抗CGRP抗体可以包含由SEQ ID NO:232编码的可变轻链多肽和由SEQ ID NO:212编码的可变重链多肽。所述抗CGRP抗体可以包含SEQ ID NO:221的轻链多肽和SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链多肽。所述抗CGRP抗体可以包含由SEQ ID NO:231编码的轻链多肽和由SEQ ID NO:211或SEQ ID NO:567编码的重链多肽。所述抗CGRP抗体可以包含从重组细胞分离的抗体表达产物,所述重组细胞表达编码SEQ ID

NO:222的可变轻链多肽和SEQ ID NO:202的可变重链多肽的核酸序列,所述多肽任选地分别与人轻和重恒定区多肽,例如人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4恒定区连接,所述恒定区可以任选地被修饰,以改变糖基化或蛋白水解,其中所述重组细胞任选地包含酵母或哺乳动物细胞,例如巴斯德毕赤酵母或CHO细胞。所述抗CGRP抗体可以包含从重组细胞分离的抗体表达产物,所述重组细胞表达编码SEQ ID NO:221的轻链和SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链多肽的核酸序列,其中所述重组细胞任选地包含酵母或哺乳动物细胞,例如巴斯德毕赤酵母或CHO细胞,其中其恒定区可以任选地被修饰以改变糖基化或蛋白水解或其他效应子功能。任何上述抗CGRP抗体或抗体片段,优选Ab6可以任选地包含在如本文公开的配制品中,例如所述配制品包含组氨酸(L-组氨酸)、山梨糖醇、聚山梨醇酯80,例如每1mL体积约100mg抗CGRP抗体、约3.1mg L-组氨酸、约40.5mg山梨糖醇和约0.15mg聚山梨醇酯80,具有约5.8的pH。所述抗体的施用剂量可以是约100mg至约300mg,例如约100mg,约300mg,100mg或300mg。剂量可以通过不同的方式施用,例如静脉内施用,例如在盐水溶液例如0.9%氯化钠中以合适的体积例如100mL施用。可能的药物过度使用性头痛是指未完全满足标准(a)和(b),例如,每月和/或在较短的时间段内(例如至少2个月)、任选地在没有其他ICHD-3诊断的情况下至少有80%或至少90%的指定头痛天数和/或药物使用天数。

[0029] 所述药物过度使用性头痛(例如麦角胺过度使用性头痛、曲坦过度使用性头痛、非阿片类镇痛药物过度使用性头痛、阿片类过度使用性头痛、组合镇痛药过度使用性头痛、归因于多种药物类别而非单独过度使用的药物过度使用性头痛、归因于多种药物类别的未指定或未验证的过度使用的药物过度使用性头痛或归因于其他药物的药物过度使用性头痛)可以根据International Classification of Headache Disorders[国际头痛障碍分类]第三版(ICHD-3)进行诊断。参见Classification Committee of the International Headache Society(IHS)[国际头痛学会分类委员会],The International Classification of Headache Disorders[国际头痛障碍分类],第3版,Cephalalgia[头疼].2018年1月;38(1):1-211,其在此通过引用整体并入。

[0030] 在此,“由于过度使用一种或多种药物而导致头痛发生”的标准是指一种或多种药物过度使用与头痛之间的明显联系,例如一种或多种药物过度使用和头痛以可以推测是因果关系的频率存在。

[0031] 在一些示例性实施方案中,所述抗CGRP抗体的剂量可以是100mg。

[0032] 在其他示例性实施方案中,所述抗CGRP抗体的剂量可以是300mg。

[0033] 所述方法可以进一步包括每12周静脉内施用100mg的所述抗CGRP抗体。

[0034] 所述方法可以进一步包括每12周静脉内施用300mg的所述抗CGRP抗体。

[0035] 所述患者可以是慢性偏头痛患者或发作性偏头痛患者,有发生药物过度使用性头痛的风险。所述患者可以每月至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天使用急性头痛药。所述患者可以每月至少10天使用急性头痛药。任选地,经至少28天的基线期来确定所述急性药使用。所述急性药使用可以由患者、护理人员或基于记录来报告。所述急性药可包括麦角生物碱、曲坦、非阿片类镇痛药、醋氨酚、阿司匹林、NSAID、非阿片类镇痛药、组合镇痛药或阿片类的使用。

[0036] 在所述施用之前,患者可表现出每月约15至约30个偏头痛日,例如每月约16至约28个偏头痛日,例如每月约17至约26个偏头痛日,例如每月约16个偏头痛日。

[0037] 在所述施用之前,患者可表现出每月约15至约27个头痛日,例如每月约17至约24个头痛日,例如每月约20或约21个头痛日。

[0038] 所述患者可能已经在所述施用之前至少10年,例如在所述施用之前至少15年,例如在所述施用之前至少18或至少19年被诊断患有偏头痛。

[0039] 所述患者可能已经在所述施用之前至少5年,例如在所述施用之前至少8年,例如在所述施用之前至少11或至少12年被诊断患有慢性偏头痛。

[0040] 相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在施用所述抗体后的一个月内的偏头痛日数减少至少50%。

[0041] 相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在施用所述抗体后的一个月内的偏头痛日数减少至少75%。

[0042] 相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在施用所述抗体后的一个月内的偏头痛日数减少100%。

[0043] 相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在施用所述抗体后的12周内的偏头痛日数减少至少50%。

[0044] 相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在施用所述抗体后的12周内的偏头痛日数减少至少75%。

[0045] 相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在施用所述抗体后的12周内的偏头痛日数减少100%。

[0046] 所述方法可以进一步包括在所述施用后约12周或约3个月向所述患者例如静脉内施用第二剂量的所述抗CGRP抗体。

[0047] 所述施用可包含约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg或约300mg的所述抗CGRP抗体。

[0048] 所述抗CGRP抗体可以是无糖基化的,或者如果仅糖基化的,则可以仅包含甘露糖残基。

[0049] 所述抗CGRP抗体可以由SEQ ID NO:221的轻链多肽和SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链多肽组成。所述抗CGRP抗体可以由SEQ ID NO:231编码的轻链多肽和SEQ ID NO:211或SEQ ID NO:567编码的重链多肽组成。

[0050] 在一些实施方案中,所述抗人CGRP抗体或抗体片段包含SEQ ID NO:222的可变轻链和/或SEQ ID NO:202的可变重链。在一些实施方案中,所述抗人CGRP抗体或抗体片段包含由SEQ ID NO:232编码的可变轻链和/或由SEQ ID NO:212编码的可变重链。

[0051] 在一些实施方案中,所述抗人CGRP抗体或抗体片段包含SEQ ID NO:221的轻链和/或SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链。在一些实施方案中,所述抗人CGRP抗体或抗体片段包含SEQ ID NO:231编码的轻链和/或SEQ ID NO:211或SEQ ID NO:567编码的重链。

[0052] 在一些实施方案中,所述抗CGRP抗体可以包含从重组细胞分离的抗体表达产物,所述重组细胞表达编码SEQ ID NO:222的VL多肽和SEQ ID NO:202的VH多肽的核酸序列,所述多肽任选地分别与人轻和重恒定区多肽,例如人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4恒定区连接,所述恒定区可以任选地被修饰,以改变糖基化或蛋白水解,其中所述重组细胞任选地包含酵母或哺乳动物细胞,例如巴斯德毕赤酵母或CHO细胞。

[0053] 在一些实施方案中,所述抗CGRP抗体可以包含从重组细胞分离的抗体表达产物,

所述重组细胞表达编码SEQ ID NO:221的轻链和SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链多肽,其中所述重组细胞任选地包含酵母或哺乳动物细胞,例如巴斯德毕赤酵母或CHO细胞,其中其恒定区可以任选地被修饰以改变糖基化或蛋白水解或其他效应子功能。

[0054] 在一些实施方案中,任何上述抗CGRP抗体或抗体片段可以包含在本文公开的配制品中,例如所述配制品包含组氨酸(L-组氨酸)、山梨糖醇、聚山梨醇酯80,例如每1mL体积约100mg抗CGRP抗体、约3.1mg L-组氨酸、约40.5mg山梨糖醇和约0.15mg聚山梨醇酯80,具有约5.8的pH。抗体或片段可以通过不同方式施用,例如静脉内施用,例如在盐水溶液例如0.9%氯化钠中以合适的体积例如100mL施用。

[0055] 在一些实施方案中,施用(例如静脉内)约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg或约300mg的所述抗CGRP抗体或抗体片段。

[0056] 在其他实施方案中,施用约100mg的所述抗CGRP抗体或抗体片段。

[0057] 在其他实施方案中,施用(例如静脉内)约300mg的所述抗CGRP抗体或抗体片段。

[0058] 在示例性实施方案中,抗人CGRP抗体或抗体片段例如以至多每3个月或每12周频率静脉内施用,其中抗体剂量以单一配制品施用或分成不同的配制品,其以大约每3个月或每12周频率施用。短语“抗体剂量以单一配制品施用或分成不同的配制品”是指在相对短的时间段内(例如,在几个小时内(例如1到8个小时内),大约一天,大约两天内或大约一周内)通过相同或不同的途径(例如,i.v.、i.m.和/或s.c.)、施用部位来施用所述量的抗体。在本上下文中,术语“不同的配制品”是指在不同时间和/或在不同部位和/或不同途径施用的抗体剂量,而不论在施用每个剂量时剂量关于药物的化学组成是相同还是不同;例如,在不同的施用剂量之间,浓度、赋形剂、载体、pH等可以相同或不同。

[0059] 在其他示例性实施方案中,抗人CGRP抗体或抗体片段剂量以单一配制品施用或分成不同的配制品,其以大约每8周或每2个月的频率施用。

[0060] 在其他示例性实施方案中,抗人CGRP抗体或抗体片段剂量以单一配制品施用或分成不同的配制品,其以大约每12周或每3个月的频率施用。

[0061] 在其他示例性实施方案中,抗人CGRP抗体或抗体片段剂量以单一配制品施用或分成不同的配制品,其以大约每16周或每4个月的频率施用。

[0062] 在其他示例性实施方案中,抗人CGRP抗体或抗体片段剂量以单一配制品施用或分成不同的配制品,其以大约每20周或每5个月的频率施用。

[0063] 在其他示例性实施方案中,抗人CGRP抗体或抗体片段剂量以单一配制品施用或分成不同的配制品,其以大约每24周或每6个月的频率施用。

[0064] 在其他示例性实施方案中,抗人CGRP抗体或抗体片段剂量以单一配制品施用或分成不同的配制品,其以大约每28周或每7个月的频率施用。

[0065] 在其他示例性实施方案中,抗人CGRP抗体或抗体片段剂量以单一配制品施用或分成不同的配制品,其以大约每32周或每8个月的频率施用。

[0066] 在其他示例性实施方案中,抗人CGRP抗体或抗体片段剂量以单一配制品施用或分成不同的配制品,其以大约每36周或每9个月的频率施用。

[0067] 在其他示例性实施方案中,抗人CGRP抗体或抗体片段剂量以单一配制品施用或分成不同的配制品,其以大约每40周或每8个月的频率施用。

[0068] 在其他示例性实施方案中,抗人CGRP抗体或抗体片段剂量以单一配制品施用或分

成不同的配制品,其以大约每44周或每9个月的频率施用。

[0069] 在其他示例性实施方案中,抗人CGRP抗体或抗体片段剂量以单一配制品施用或分成不同的配制品,其以大约每48周或每10个月的频率施用。

[0070] 在其他示例性实施方案中,抗人CGRP抗体或抗体片段剂量以单一配制品施用或分成不同的配制品,其以大约每52周或每11个月的频率施用。

[0071] 在其他示例性实施方案中,抗人CGRP抗体或抗体片段剂量以单一配制品施用或分成不同的配制品,其以大约每56周或每12个月的频率施用。

[0072] 在其他示例性实施方案中,抗人CGRP抗体或抗体片段剂量以单一配制品施用或分成不同的配制品,其以大约每15-18个月的频率施用。

[0073] 在其他示例性实施方案中,抗人CGRP抗体或抗体片段剂量以单一配制品施用或分成不同的配制品,其以大约每18-21个月的频率施用。

[0074] 在其他示例性实施方案中,在上述方法中使用的抗人CGRP抗体剂量或抗体片段以单一配制品施用或分成不同的配制品,其以大约每2年的频率施用。

[0075] 在其他示例性实施方案中,将上述方法中使用的抗人CGRP抗体全身性地施用。

[0076] 在其他示例性实施方案中,在上述方法中使用的抗人CGRP抗体或抗体片段通过选自静脉内、肌内、静脉内、鞘内、颅内、局部、鼻内和口服的施用方式来施用。在优选的实施方案中,静脉内施用上述方法中使用的抗人CGRP抗体或抗体片段。

[0077] 在其他示例性实施方案中,在上述方法中使用的抗人CGRP抗体具有至少10天的体内半衰期。

[0078] 在其他示例性实施方案中,抗人CGRP抗体具有至少15天的体内半衰期。

[0079] 在其他示例性实施方案中,在上述方法中使用的抗人CGRP抗体具有至少20天的体内半衰期。

[0080] 在其他示例性实施方案中,在上述方法中使用的抗人CGRP抗体具有至少20-30天的体内半衰期。

[0081] 在其他示例性实施方案中,抗人CGRP抗体以约100mg至约300mg的剂量施用,具有至少约 $(284 \pm 44 \text{ 小时}) \pm 20\%$ 的体内半衰期。

[0082] 在其他示例性实施方案中,在上述方法中使用的抗人CGRP抗体结合人 α -和 β -CGRP。

[0083] 在其他示例性实施方案中,所施用的抗人CGRP抗体剂量导致在抗体施用后至少30天抑制由局部施用的辣椒素诱导的血管舒张。

[0084] 在其他示例性实施方案中,所施用的抗人CGRP抗体剂量导致在抗体施用后至少60天抑制由局部施用的辣椒素诱导的血管舒张。

[0085] 在其他示例性实施方案中,所施用的抗人CGRP抗体剂量导致在抗体施用后至少90天抑制由局部施用的辣椒素诱导的血管舒张。

[0086] 在其他示例性实施方案中,所施用的抗人CGRP抗体剂量导致在抗体施用后至少120天抑制由局部施用的辣椒素诱导的血管舒张。

[0087] 在其他示例性实施方案中,所施用的抗人CGRP抗体剂量导致在抗体施用后至少150天抑制由局部施用的辣椒素诱导的血管舒张。

[0088] 在其他示例性实施方案中,所施用的抗人CGRP抗体剂量导致在抗体施用后至少

180天抑制由局部施用的辣椒素诱导的血管舒张。

[0089] 在其他示例性实施方案中,所施用的抗人CGRP抗体剂量导致在抗体施用后超过180天抑制由局部施用的辣椒素诱导的血管舒张。

[0090] 在其他示例性实施方案中,所施用的抗人CGRP抗体剂量导致持续药效学(PK)活性,在最大应答(I_{max})的5%以内(与较低的抗体剂量相比)。

[0091] 在其他示例性实施方案中,所施用的抗人CGRP抗体剂量导致持续的药效学(PK)活性,其在抗体施用后维持至少2-3个月,其中抗人CGRP抗体的PK分析源自血浆浓度。

[0092] 在其他示例性实施方案中,所施用的抗人CGRP抗体剂量为约100mg至约300mg或更高,其施用频率不超过每2个月一次。

[0093] 本发明还涉及对CGRP具有结合特异性的特异性抗体及其片段(特别是具有期望的表位特异性、高亲和力或亲合力(avidity)和/或功能特性的抗体)的用途。本发明的一个优选实施方案涉及使用能够与CGRP结合和/或抑制由CGRP与CGRP受体(CGRP-R)结合介导的生物学活性的嵌合或人源化抗体及其片段(包括Fab片段)例如,其中这样的抗体任选地衍生自被工程化以表达其的重组细胞,任选地酵母或哺乳动物细胞,进一步任选地巴斯德毕赤酵母和CHO细胞。

[0094] 在本发明的另一个优选的实施方案中,考虑了抑制CGRP- α -、CGRP- β -和大鼠CGRP-驱动的cAMP产生的全长抗体及其Fab片段。在本发明的另一个优选实施方案中,考虑了在施用后减少接受者中的血管舒张的全长和其Fab片段。

[0095] 本发明还考虑了抗CGRP抗体的缀合物及其结合片段与一个或多个功能或可检测部分缀合的使用。本发明还考虑了嵌合或人源化抗CGRP或抗CGRP/CGRP-R复合抗体及其结合片段的使用。在一个实施方案中,结合片段包括但不限于Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、scFv片段、SMIP(小分子免疫药物)、骆驼抗体、纳米抗体和IgNAR。

附图说明

[0096] 图1A-1F提供了抗体Ab1-Ab14的全长重链的多肽序列,其框架区(FR)、互补决定区(CDR)和恒定区序列被定界。

[0097] 图2A-2D提供了抗体Ab1-Ab14的全长轻链的多肽序列,其框架区(FR)、互补决定区(CDR)和恒定区序列被定界。

[0098] 图3A-3P提供了编码抗体Ab1-Ab14的全长重链的示例性多核苷酸序列,其框架区(FR)、互补决定区(CDR)和恒定区编码序列被定界。

[0099] 图4A-4I提供了编码抗体Ab1-Ab14的全长轻链的示例性多核苷酸序列,其框架区(FR)、互补决定区(CDR)和恒定区编码序列被定界。

[0100] 图5提供了包括可变区和互补决定区(CDR)的序列特征的抗体Ab1-Ab14的全长重链多肽序列内的多肽序列坐标,以及每个单个特征的SEQ ID NO。

[0101] 图6提供了包括框架区(FR)和恒定区的序列特征的抗体Ab1-Ab14的全长重链多肽序列内的多肽序列坐标,以及每个单个特征的SEQ ID NO。

[0102] 图7提供了具有包括可变区和互补决定区(CDR)的序列特征的抗体Ab1-Ab14的全长轻链多肽序列内的多肽序列坐标,以及每个单个特征的SEQ ID NO。

[0103] 图8提供了包括框架区(FR)和恒定区的序列特征的抗体Ab1-Ab14的全长轻链多肽

序列内的多肽序列坐标,以及每个单个特征的SEQ ID NO。

[0104] 图9提供了对包括可变区和互补决定区(CDR)的序列特征的抗体Ab1-Ab14的全长重链多肽序列编码的示例性多核苷酸序列内的多核苷酸序列坐标,以及每个单个特征的SEQ ID NO。

[0105] 图10提供了对包括框架区(FR)和恒定区的序列特征的抗体Ab1-Ab14的全长重链多肽序列编码的示例性多核苷酸序列内的多核苷酸序列坐标,以及每个单个特征的SEQ ID NO。

[0106] 图11提供了对包括可变区和互补决定区(CDR)的序列特征的抗体Ab1-Ab14的全长轻链多肽序列编码的示例性多核苷酸序列内的多核苷酸序列坐标,以及每个单个特征的SEQ ID NO。

[0107] 图12提供了对包括框架区(FR)和恒定区的序列特征的抗体Ab1-Ab14的全长轻链多肽序列编码的示例性多核苷酸序列内的多核苷酸序列坐标,以及每个单个特征的SEQ ID NO。

[0108] 图13显示了在实施例2中描述的人临床试验中用Ab6(治疗组)或安慰剂组治疗的受试者的数量,这些受试者在整个期间的每个监测点处偏头痛减少50%、75%或100%。每组的右柱对应于接受1000mg Ab6的患者,每组的左柱对应于匹配的安慰剂对照。在每个应答率组中,接受Ab6的患者的应答率均显著高于安慰剂治疗的对照,各个组的p值分别指示为0.0155、0.0034和0.0006。所施用的抗体在巴斯德毕赤酵母中产生并且由SEQ ID NO:221的轻链多肽和SEQ ID NO:201的重链多肽组成。

[0109] 图14显示了安慰剂和Ab6治疗组在治疗后12周内每月偏头痛日数相比基线的中位数(\pm QR)%变化。 $(p=0.0078)$ 。上(红色)线和下(蓝色)线分别显示了安慰剂治疗的对照组和施用1000mg Ab6的患者的结果。

[0110] 图15显示了安慰剂和Ab6治疗组在治疗后12周内每月偏头痛发作次数相比基线的中位数(\pm QR)%变化。上(红色)线和下(蓝色)线分别显示了安慰剂治疗的对照组和施用1000mg Ab6的患者的结果。

[0111] 图16显示了安慰剂和Ab6治疗组在治疗后12周内每月偏头痛小时数相比基线的中位数(\pm QR)%变化。上(红色)线和下(蓝色)线分别显示了安慰剂治疗的对照组和施用1000mg Ab6的患者的结果。

[0112] 图17总结了对患者的筛选,分配给治疗组和对照组以及通过随访的患者流失。

[0113] 图18比较了基线、治疗后第4周、治疗后第8周和治疗后第12周对Ab6治疗组和安慰剂组的HIT-6应答者分析。

[0114] 图19显示了HIT-6分析表明在基线和Ab6施用后头痛的影响仅“有些”或“很少/没有”的患者百分比。在基线时,大多数患者受到偏头痛的“实质性”或“严重性”影响。在随后的每个时间点,与安慰剂对照组(每组的右柱,红色)相比,施用1000mg Ab6的患者(每组的左柱,蓝色)中,仅“有些”或“很少/没有”HIT-6影响的患者百分比显著更高。

[0115] 图20包含以1000mg单次剂量静脉内施用的Ab6的药代动力学(PK)曲线。

[0116] 图21包含单剂量1000mg的Ab6的无血浆药代动力学(PK)参数N(患者数量)、平均值和标准差(SD)。表中显示的参数和单位分别为 C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\text{mg}\cdot\text{hr/mL}$)、半衰期(天)、 V_z (L)和 C_L (mL/hr)。

[0117] 图22显示了对于实施例2中所述研究的单剂量,相对于安慰剂,Ab6(1000mg i.v.)的每月偏头痛日数相比基线的变化(平均值 \pm SEM)变化。

[0118] 图23显示了实施例2中所述研究的整个分析群体随时间的平均偏头痛日数(\pm SD)。通过将观察到的频率乘以完成率的倒数,对访问间隔(其中eDiaries完成21-27天)进行标准化。

[0119] 图24显示了实施例2中所述研究的第1-4周中Ab6治疗组实际的偏头痛日数的分布和变化。

[0120] 图25表示实施例2中所述研究的第1-4周中安慰剂组实际的偏头痛日数的分布和变化。

[0121] 图26显示了实施例2中所述研究的第5-8周中Ab6治疗组实际的偏头痛日数的分布和变化。

[0122] 图27表示实施例2中所述研究的第5-8周中安慰剂组实际的偏头痛日数的分布和变化。

[0123] 图28显示了实施例2中所述研究的第9-12周中Ab6治疗组实际的偏头痛日数的分布和变化。

[0124] 图29表示实施例2中所述研究的第9-12周中安慰剂组实际的偏头痛日数的分布和变化。

[0125] 图30显示了实施例2中所述研究的Ab6和安慰剂治疗组的50%应答者率。偏头痛频率降低 \geq 50%的受试者被认为是50%应答者。通过将观察到的频率乘以完成率的倒数,对访问间隔(其中eDiary完成21-27天)进行标准化。

[0126] 图31显示了实施例2中所述研究的Ab6和安慰剂治疗组的75%应答者率。偏头痛频率降低 \geq 75%的受试者被认为是75%应答者。如图30所述应用标准化。

[0127] 图32显示了实施例2中所述研究的Ab6和安慰剂治疗组的100%应答者率。偏头痛频率降低100%的受试者被认为是100%应答者。如图30所述应用标准化。

[0128] 图33显示了实施例2中所述研究的整个分析群体随时间的平均偏头痛严重程度。在所用的量表上,偏头痛的平均评分为3表示“中度疼痛”。

[0129] 图34总结了实施例2中所述研究中安慰剂和治疗组的测量属性相比基线的变化。

[0130] 图35显示了在实施例3中所述的临床试验中,在第1、7、14、21和28天,在300mg、100mg和安慰剂治疗组中偏头痛患者的百分比。最上面的行显示了安慰剂的结果,最下面的行显示了300mg剂量的结果,中间的行显示了100mg剂量的结果。

[0131] 图36表示在实施例3中所述的临床试验中在300mg和100mg治疗组在第1个月,第1-3个月(第一次输注后)和第4-5个月(第二次输注后)达到偏头痛日数减少50%的患者百分比。在每个图中,数据柱从左到右显示了100mg、300mg和安慰剂组的结果。统计显著性如下所示。++表示与安慰剂有统计学显著差异;+表示与安慰剂有统计学显著差异(未经调整);并且\$表示与安慰剂(事后)有统计学显著差异。

[0132] 图37表示在实施例3中所述的临床试验中在300mg和100mg治疗组在第1个月,第1-3个月(第一次输注后)和第4-5个月(第二次输注后)达到偏头痛日数减少75%的患者百分比。数据顺序和统计显著性标签如图36所示。

[0133] 图38表示在实施例3中所述的临床试验中在300mg和100mg治疗组在第1个月,第1-

3个月(第一次输注后)和第4-5个月(第二次输注后)达到偏头痛日数减少100%的患者百分比。数据顺序和统计显著性标签如图36所示。

[0134] 图39总结了实施例3中所述临床试验中每个治疗组中患者的特征。*根据American Academy of Neurology/American Headache Society guidelines for migraine preventative treatment[美国神经病学学会/美国头痛协会预防偏头痛治疗的指南](通过对编码的医学数据进行临床审查确定的药物);SD,标准差;BMI,体重指数。

[0135] 图40.通过针对慢性偏头痛患者的人临床试验的基线亚组,平均偏头痛日数(MMD)在1-3个月内相比于基线的变化与安慰剂的差异。在图表中,数据点是平均值,并且线显示对于最左侧标记的每个子组,100mg(上线)或300mg(下线)治疗组相对于安慰剂变化的95%置信区间(CI)。

[0136] 图41.通过针对发作性偏头痛患者的人临床试验的基线亚组,平均偏头痛日数(MMD)在1-3个月内相比于基线的变化与安慰剂的差异。该图如图40地被标记。

[0137] 图42.在基线时每月至少1天使用急性药的慢性偏头痛患者中,跨2个剂量间隔,平均偏头痛日数(MMD)相比基线的变化。三角形:安慰剂(n=366)。圆:每个剂量100mg Ab6(n=356)。方块:每个剂量300mg Ab6(n=350)。

[0138] 图43.在基线时每月至少一天使用急性药的慢性偏头痛患者中急性药使用的平均天数。三角形:安慰剂(n=366)。圆:每个剂量100mg Ab6(n=356)。方块:每个剂量300mg Ab6(n=350)。

[0139] 图44.具有不同基线急性药使用天数的慢性偏头痛患者的亚组的急性药使用相比基线的变化。实线:在基线时每月10天或更多天使用急性药的患者。虚线:在基线时每月至少1天且少于10天使用急性药的患者。三角形:安慰剂。圆:每个剂量100mg Ab6。方块:每个剂量300mg Ab6。

[0140] 图45.具有基线急性药使用的慢性偏头痛患者的亚组的急性药使用天数的总结。

[0141] 图46.在基线时每月至少1天使用急性药的发作性偏头痛患者中,跨2个剂量间隔,平均偏头痛日数(MMD)相比基线的变化。三角形:安慰剂(n=222)。圆:每个剂量100mg Ab6(n=221)。方块:每个剂量300mg Ab6(n=222)。

[0142] 图47.在基线时每月至少一天使用急性药的发作性偏头痛患者中急性药使用的平均天数。三角形:安慰剂(n=222)。圆:每个剂量100mg Ab6(n=221)。方块:每个剂量300mg Ab6(n=222)。

[0143] 图48.具有不同基线急性药使用天数的发作性偏头痛患者的亚组的急性药使用相比基线的变化。实线:在基线时每月10天或更多天使用急性药的患者。虚线:在基线时每月至少1天且少于10天使用急性药的患者。三角形:安慰剂。圆:每个剂量100mg Ab6。方块:每个剂量300mg Ab6。

[0144] 图49.具有基线急性药使用的发作性偏头痛患者的亚组的急性药使用天数的总结。

具体实施方式

[0145] 本文描述了抗CGRP抗体在治疗药物过度使用性头痛中的用途。

[0146] 定义

[0147] 应当理解,本发明不限于所描述的特定方法、方案、细胞系、动物物种或属以及所描述的试剂,因为它们可以变化。还应理解,本文所用术语仅用于描述特定实施方案的目的,不打算限制将仅受随附权利要求书限制的本发明的范围。除非上下文明确指示其他含义,否则如本文所用的单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指示物。因此,例如,提及“一个细胞”包括多个这样的细胞,并且提及“所述蛋白质”包括提及本领域技术人员已知的一个或多个蛋白质及其等同物,等等。除非另外明确指出,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的不同含义。

[0148] 如本文所用,术语“药物过度使用性头痛”是指符合ICHD-3 (Classification Committee of the International Headache Society (IHS) [国际头痛学会分类委员会], The International Classification of Headache Disorders [国际头痛障碍分类], 第3版, Cephalalgia [头疼]. 2018年1月; 38(1): 1-211) 中所述的条件的标准的头痛。所述术语包括如ICHD-3中定义的药物过度使用性头痛的亚型,例如曲坦过度使用性头痛、非阿片类镇痛药过度使用性头痛、阿片类过度使用性头痛等。

[0149] 如本文所用,术语“慢性偏头痛”是指患者表现出平均每月至少15个偏头痛日和/或头痛日的病症。术语“发作性偏头痛”是指患者表现出平均每月少于15个头痛日和/或偏头痛日的病症。

[0150] 如本文所用,术语“诊断为慢性偏头痛”是指满足慢性偏头痛临床标准的患者,无论是否对该患者进行了正式诊断。

[0151] 如本文所用,术语“静脉内施用”是指其中将例如抗体的物质直接引入患者的循环中,最典型地引入静脉循环中的施用方式。可以将所述物质引入到载液(carrier fluid)中,例如水溶液,例如生理盐水。所述物质可以单一配制品或多个配制品的形式施用,只要在短时间内完成施用即可(例如,在1天之内,优选在12小时之内,更优选在6小时之内,最优选在1-2小时之内)。

[0152] 如本文所用,术语“基线偏头痛日数”是指患者在指定时间段内,例如在治疗之前表现出的偏头痛日数。例如,基线偏头痛日数可以在一个月或更长时间内确定,例如通过每天记录是否发生偏头痛来确定。

[0153] 如本文所用,术语“每月偏头痛日数”是指患者每月发生偏头痛的天数,即,在该天的任何时间,患者具有符合偏头痛临床定义的症状。可以通过记录每天是否发生偏头痛来确定每月偏头痛日数。

[0154] 如本文所用,术语“每月头痛日数”是指患者每月发生头痛的天数,即,在该天的任何时间,患者具有符合头痛临床定义的症状。可以通过记录每天是否发生头痛来确定每月头痛日数。

[0155] 降钙素基因相关肽(CGRP): 如本文所用,CGRP不仅涵盖可从美国肽公司(American Peptides) (加利福尼亚州森尼维耳(Sunnyvale CA)) 和巴赫姆公司(Bachem) (加利福尼亚州托伦斯(Torrance, CA)) 获得的以下智人CGRP- α 和智人CGRP- β 氨基酸序列:

[0156] CGRP- α : ACDTATCVTHRLAGLLSRSGGVVKNFVPTNVGSKAF-NH₂ (SEQ ID NO: 561), 其中末端苯丙氨酸被酰胺化;

[0157] CGRP- β : ACNTATCVTHRLAGLLSRSGGMVKS NFVPTNVGSKAF-NH₂ (SEQ ID NO: 562), 其中末端苯丙氨酸被酰胺化; 还涵盖这些CGRP氨基酸序列的任何膜结合形式, 以及该序列的突

变体、剪接变体、同种型、直向同源物、同源物和变体。

[0158] 表达载体:这些DNA载体包含有助于操纵外源蛋白在靶宿主细胞(例如酵母或哺乳动物细胞,如巴斯德毕赤酵母或CHO细胞)内表达的元件。方便地,首先在细菌宿主例如大肠杆菌中进行序列的操纵和用于转化的DNA的产生,并且通常,载体将包括促进此类操作的序列,包括细菌复制起点和适当的细菌选择标记。选择标记编码对于在选择性培养基中生长的转化宿主细胞的存活或生长所必需的蛋白质。没有用含有选择基因的载体转化的宿主细胞将不能在培养基中存活。典型的选择基因编码的蛋白质(a)对抗生素或其他毒素具有抗性,(b)补充营养缺陷型,或(c)提供无法从复合培养基中获得的关键营养素。用于转化酵母的示例性载体和方法描述于例如Burke,D.,Dawson,D.,&Stearns,T.(2000).Methods in yeast genetics:a Cold Spring Harbor Laboratory course manual[酵母遗传学方法:《冷泉港实验室》课程手册].普莱恩维尤(Plainview),纽约:冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press)。

[0159] 用于酵母或哺乳动物细胞的表达载体通常将进一步包括酵母或哺乳动物特异性序列,包括用于鉴定转化的酵母菌株或转化的哺乳动物细胞的选择性营养缺陷或药物标记。药物标记可进一步用于扩增宿主细胞中载体的拷贝数。

[0160] 目的多肽编码序列与转录和翻译调控序列有效地连接,所述转录和翻译调控序列提供多肽在宿主细胞,例如巴斯德毕赤酵母或CHO细胞中的表达。这些载体组分可以包括但不限于以下一种或多种:增强子元件、启动子和转录终止序列。也可以包括用于分泌多肽的序列,例如信号序列等。酵母或哺乳动物的复制起点是任选的,因为表达载体通常被整合到宿主细胞基因组中。在本发明的一个实施方案中,将目的多肽有效地连接或融合到提供从酵母二倍体细胞最佳分泌多肽的序列上。

[0161] 当核酸与另一核酸序列处于功能关系时,核酸是“有效地连接”的。例如,如果信号序列的DNA表达为参与多肽分泌的前蛋白,则所述信号序列的DNA与所述多肽的DNA有效地连接;如果启动子或增强子影响序列的转录,则其有效地连接至编码序列。通常,“有效地连接”是指被连接的DNA序列是连续的,并且在分泌前导序列的情况下,是连续的并且在阅读框中。但是,增强子不必是连续的。通过在方便的限制性位点连接或可替代地通过本领域技术人员熟悉的PCR/重组方法(Gateway[®]技术;英杰公司(Invitrogen),加利福尼亚州卡尔斯巴德)来完成连接。如果不存在这样的位点,则根据常规实践使用合成的寡核苷酸衔接子或接头。

[0162] 启动子是位于结构基因起始密码子上游(5')的非翻译序列(通常在约100bp至1000bp内),其控制与其有效地连接的特定核酸序列的转录和翻译。这些启动子分为几类:诱导型、组成型和可阻遏型启动子(应答于缺乏阻遏物而增加转录水平)。诱导型启动子可以应答于培养条件的某些变化(例如营养物的存在或不存在或温度的变化)在其控制下启动从DNA的增加的转录水平。

[0163] 启动子片段也可以用作表达载体同源重组和整合到宿主基因组同一位点的位点;可替代地,将选择标记用作同源重组的位点。来自毕赤酵母的合适启动子的实例包括AOX1和启动子(Cregg等人(1989)Mol.Cell.Biol.[分子与细胞生物学]9:1316-1323);ICL1启动子(Menendez等人(2003)Yeast[酵母]20(13):1097-108);3-磷酸甘油醛脱氢酶启动子(GAP)(Waterham等人(1997)Gene[基因]186(1):37-44);和FLD1启动子(Shen等人(1998)

Gene[基因]216(1):93-102)。GAP启动子是强组成型启动子,而AOX和FLD1启动子是诱导型的。

[0164] 其他酵母启动子包括ADH1、乙醇脱氢酶II、GAL4、PH03、PH05、Pyk、以及由此衍生的嵌合启动子。另外,非酵母启动子可用于本发明,例如哺乳动物、昆虫、植物、爬行动物、两栖动物、病毒和禽类启动子。最典型地,该启动子将包含哺乳动物启动子(对于所表达的基因可能是内源的)或将包含在酵母系统中提供有效转录的酵母或病毒启动子。

[0165] 哺乳动物启动子的实例包括巨细胞病毒(CMV)衍生的启动子、鸡3-肌动蛋白(CBM)衍生的启动子、腺瘤性结肠息肉病(APC)衍生的启动子、富含亮氨酸重复的G蛋白偶联受体5(LGR5)启动子、CAG启动子、 β 肌动蛋白启动子、延伸因子1(EF1)启动子、早期生长应答1(EGR-1)启动子、真核起始因子4A(EIF4A1)启动子、猴病毒40(SV40)早期启动子、小鼠乳腺肿瘤病毒(MMTV)、人免疫缺陷病毒(HIV)长末端重复(LTR)启动子、MoMuLV启动子、禽白血病病毒启动子、爱泼斯坦-巴尔病毒立即早期启动子、劳斯肉瘤病毒启动子、以及人基因启动子(例如但不限于肌动蛋白启动子、肌球蛋白启动子、血红蛋白启动子和肌酸激酶启动子)等等。也可以使用两种或更多种前述启动子的组合。此外,可以使用诱导型启动子。诱导型启动子的使用提供了能够启动多核苷酸序列表达的分子开关,当需要此类表达时,该多核苷酸序列有效地连接,或者当不需要表达时关闭表达。诱导型启动子的实例包括但不限于金属硫蛋白启动子、糖皮质激素启动子、孕酮启动子、和四环素启动子。

[0166] 目的多肽不仅可以直接重组产生,而且可以作为与异源多肽(例如,信号序列或在成熟蛋白或多肽的N-末端具有特定切割位点的其他多肽)的融合多肽重组产生。通常,信号序列可以是载体的组分,或者可以是插入载体中的多肽编码序列的一部分。优选地,所选择的异源信号序列是通过宿主细胞内可用的标准途径之一被识别和处理的序列。酿酒酵母 α 因子前原信号已被证明可有效分泌来自巴斯德毕赤酵母的各种重组蛋白。其他酵母信号序列包括 α 交配因子信号序列、转化酶信号序列和衍生自其他分泌的酵母多肽的信号序列。另外,这些信号肽序列可以被工程化以提供二倍体酵母表达系统中增强的分泌。用于哺乳动物以及酵母细胞的分泌信号包括哺乳动物信号序列,所述序列可以与所分泌的蛋白质异源,或者可以是所分泌的蛋白质的天然序列。信号序列包括前肽(pre-peptide)序列,并且在某些情况下可以包括原肽(propeptide)序列。许多此类信号序列是本领域已知的,包括在免疫球蛋白链上发现的信号序列,例如K28前毒素序列、PHA-E、FACE、人MCP-1、人血清白蛋白信号序列、人Ig重链、人Ig轻链等。例如,参见Hashimoto等人.Protein Eng[蛋白质工程]11(2)75(1998);和Kobayashi等人Therapeutic Apheresis[治疗性分离术]2(4)257(1998)。

[0167] 通过将转录激活序列插入载体可以增加转录。这些激活子是DNA的顺式作用元件,通常约10bp至300bp,其作用于启动子以增加其转录。转录增强子在内含子内以及在编码序列本身内相对于转录单元的5'和3'是相对定向和位置无关的。增强子可以在编码序列的5'或3'位置剪接到表达载体中,但优选位于启动子的5'位点。

[0168] 真核宿主细胞中使用的表达载体还可以包含终止转录和稳定mRNA所需的序列。在真核或病毒DNA或cDNA的非翻译区中,此类序列通常可从3'至翻译终止密码子获得。这些区域包含在mRNA的非翻译部分转录为聚腺苷酸化片段的核苷酸片段。

[0169] 含有一种或多种上述组分的合适载体的构建采用标准连接技术或PCR/重组方法。

将分离的质粒或DNA片段以产生所需质粒的所需形式或通过重组方法切割、修整和再连接。为了进行分析以确认构建的质粒中的正确序列,将连接混合物用于转化宿主细胞,并在适当的情况下通过抗生素(例如氨苄青霉素或博来霉素)抗性选择成功的转化子。制备来自转化体的质粒,通过限制性核酸内切酶消化进行分析和/或测序。

[0170] 作为片段限制酶切和连接的替代方法,可以使用基于att位点和重组酶的重组方法将DNA序列插入载体。这样的方法例如由Landy (1989) Ann.Rev.Biochem[生物化学年度综述].58:913-949描述;并且是本领域技术人员已知的。这样的方法利用了由λ和大肠杆菌编码的重组蛋白的混合物介导的分子间DNA重组。重组发生在相互作用的DNA分子上的特定附着(att)位点之间。有关对att位点的描述,参见Weisberg和Landy (1983) Site-Specific Recombination in Phage Lambda,in Lambda II[λII中的噬菌体λ的特定位置重组], Weisberg,编辑.(冷泉港(Cold Spring Harbor),纽约:冷泉港出版社(Cold Spring Harbor Press)),第211-250页。切换重组位点两侧的DNA片段,使得重组后的att位点是由每个亲本载体供出的序列组成的杂合序列。重组可以发生在任何拓扑结构的DNA之间。

[0171] att位点可以通过以下引入目标序列中:将目标序列连接到合适的载体中;通过使用特异性引物产生包含att B位点的PCR产物;产生cDNA文库,所述文库被克隆到含有att位点的适当载体中;等等。

[0172] 如本文所用,折叠是指多肽和蛋白质的三维结构,其中氨基酸残基之间的相互作用起到稳定结构的作用。适当的折叠通常是导致最佳生物学活性的多肽排列,并且在抗体的情况下,可以通过活性(例如,抗原结合)的测定方便地监测。

[0173] 表达宿主可以通过引入编码一种或多种增强折叠和二硫键形成的酶的序列,即折叠酶、伴侣蛋白等来进一步修饰。可以使用如本领域中已知的载体、标记等在酵母宿主细胞中组成型或诱导型地表达此类序列。优选地,通过靶向方法将包括足以实现所需表达模式的转录调控元件的序列稳定整合到酵母基因组中。

[0174] 例如,真核PDI不仅是蛋白质半胱氨酸氧化和二硫键异构化的有效催化剂,而且表现出分子伴侣活性。PDI的共表达可以促进具有多个二硫键的活性蛋白的产生。BIP(免疫球蛋白重链结合蛋白)、亲环蛋白等的表达也令人感兴趣。在本发明的一个实施方案中,每个单倍体亲本株表达不同的折叠酶,例如一个株可以表达BIP,而另一个株可以表达PDI或其组合。

[0175] 术语“所需蛋白”或“所需抗体”可互换使用,并且通常指对靶标特异性的亲本抗体,即,如本文所述的CGRP或嵌合或人源化抗体或其衍生的结合部分。术语“抗体”旨在包括具有适合并识别表位的特定形状的任何含多肽链的分子结构,其中一种或多种非共价结合相互作用稳定了分子结构和表位之间的复合。原型抗体分子是免疫球蛋白,并且来自所有来源,例如人、啮齿动物、兔、牛、绵羊、猪、狗、其他哺乳动物、鸡、其他禽类等的所有类型的免疫球蛋白、IgG、IgM、IgA、IgE、IgD等被视为“抗体”。产生用作本发明起始处理的抗体的优选来源是兔。已经描述了许多抗体编码序列;并且其他的可以通过本领域公知的方法提出。其实例包括嵌合抗体、人抗体和其他非人哺乳动物抗体、人源化抗体、单链抗体(例如scFv)、骆驼抗体、纳米抗体、IgNAR(源自鲨鱼的单链抗体)、小模块化免疫药物(SMIP)、和抗体片段(例如Fab、Fab'、F(ab')₂等)。参见Streltsov VA,等人,Structure of a shark IgNAR antibody variable domain and modeling of an early-developmental isotype

[鲨鱼IgNAR抗体可变域的结构和早期发育同种型的建模],Protein Sci.[蛋白质科学]2005年11月;14(11):2901-9.2005年9月30日电子出版;Greenberg AS,等人,A new antigen receptor gene family that undergoes rearrangement and extensive somatic diversification in sharks[一个新的抗原受体基因家族,其在鲨鱼中经历了重排和广泛的体细胞多样化],Nature[自然].1995年3月9日;374(6518):168-73;Nuttall SD,等人,Isolation of the new antigen receptor from wobbegong sharks,and use as a scaffold for the display of protein loop libraries[从沃泊贡鲨中分离出新的抗原受体,并用作展示蛋白质环文库的支架],Mol Immunol.[分子免疫学]2001年8月;38(4):313-26;Hamers-Casterman C,等人,Naturally occurring antibodies devoid of light chains[不含轻链的天然抗体],Nature.[自然]1993年6月3;363(6428):446-8;Gill DS,等人,Biopharmaceutical drug discovery using novel protein scaffolds[使用新型蛋白质支架的生物制药药物发现],Curr Opin Biotechnol.[生物技术当前观点]2006年12月;17(6):653-8.2006年10月19日电子出版。

[0176] 例如,抗体或抗原结合片段可以通过基因工程产生。在该技术中,与其他方法一样,产生抗体的细胞对所需抗原或免疫原敏感。从产生抗体的细胞中分离出的信使RNA用作模板,通过PCR扩增来制备cDNA。通过将扩增的免疫球蛋白cDNA的适当部分插入表达载体中来产生载体的文库,每个载体包含一个重链基因和一个保留初始抗原特异性的轻链基因。通过将重链基因文库与轻链基因文库组合来构建组合文库。这产生了共表达重链和轻链的克隆文库(类似于抗体分子的Fab片段或抗原结合片段)。携带这些基因的载体被共转染到宿主细胞中。当在转染的宿主中诱导抗体基因合成时,重链和轻链蛋白会自组装产生活性抗体,可以通过用抗原或免疫原进行筛选来检测活性抗体。

[0177] 目的抗体编码序列包括天然序列编码的那些,以及由于遗传密码的简并性而与公开的核酸序列不同的核酸及其变体编码的那些。变体多肽可包括氨基酸(aa)取代、添加或缺失。氨基酸取代可以是保守氨基酸取代或消除非必需氨基酸的取代,例如改变糖基化位点,或通过取代或缺失功能上不必要的一个或多个半胱氨酸残基来使错折叠最小化。可以设计变体以保留或增强蛋白质的特定区域(例如,功能结构域、催化氨基酸残基等)的生物活性。变体还包括本文公开的多肽的片段,特别是生物学活性片段和/或对应于功能结构域的片段。克隆基因的体外诱变技术是已知的。本发明还包括使用普通分子生物学技术修饰的多肽,以提高其对蛋白水解降解的抗性 or 优化溶解性或使其更适合作为治疗剂。

[0178] 嵌合抗体可以通过重组手段制备,所述重组手段将可变轻链和重链区(V_L 和 V_H)组合起来,这些可变轻链和重链区从一个物种的产生抗体的细胞中获得,而恒定轻链和重链区来自另一个物种。通常,嵌合抗体利用啮齿动物或兔可变区和人恒定区,以产生主要具有人结构域的抗体。此类嵌合抗体的产生在本领域中是众所周知的,并且可以通过标准手段来实现(例如,例如,在美国专利号5,624,659中所述,其通过引用整体并入本文)。进一步考虑了本发明的嵌合抗体的人恒定区可以选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4恒定区。

[0179] 将人源化抗体工程化以包含甚至更多的类人免疫球蛋白结构域,并且仅引入动物衍生的抗体的互补决定区。这是通过仔细检查单克隆抗体可变区的高变环的序列,并使它们适合人抗体链的结构来实现的。尽管看起来复杂,但该过程在实践中很明确。参见,例如,美国专利号6,187,287,其通过引用完全并入本文。

[0180] 除了完整的免疫球蛋白(或其重组对应物)之外,还可以合成包含表位结合位点的免疫球蛋白片段(例如,Fab'、F(ab')₂或其他片段)。可以使用重组免疫球蛋白技术设计“片段”或最少的免疫球蛋白。例如,可通过合成融合的可变轻链区和可变重链区来产生用于本发明的“Fv”免疫球蛋白。抗体的组合也是令人感兴趣的,例如双抗体,其包括两个不同的Fv特异性。在本发明的另一个实施方案中,免疫球蛋白片段包括SMIP(小分子免疫药物)、骆驼抗体、纳米抗体和IgNAR。

[0181] 可以在翻译后修饰免疫球蛋白及其片段,例如以添加效应子部分,例如化学接头,可检测部分,例如荧光染料、酶、毒素、底物、生物发光材料、放射性材料、化学发光部分等,或特异性结合部分,例如链霉亲和素、抗生物素蛋白或生物素等,其可以用于本发明的方法和组合物中。其他效应分子的实例在下文中提供。

[0182] 如果根据遗传密码对多核苷酸序列的翻译产生了多肽序列(即,多核苷酸序列“编码”多肽序列),则多核苷酸序列“对应”于多肽序列,如果两个多核苷酸序列编码相同的多肽序列,则一个多核苷酸序列“对应”于另一多核苷酸序列。

[0183] DNA构建体的“异源”区或结构域是大DNA分子中DNA的可识别片段,其在自然界中没有发现与大分子相关联。因此,当异源区编码哺乳动物基因时,该基因通常侧翼为不与源生物的基因组中的哺乳动物基因组DNA侧翼的DNA。异源区的另一个实例是编码序列本身(例如,其中基因组编码序列包含内含子的cDNA,或者具有不同于天然基因的密码子的合成序列)未在自然界中发现的构建体。等位基因变异或自然发生的突变事件不会产生如本文所定义的DNA的异源区域。

[0184] “编码序列”是密码子的框内序列,其(就遗传密码而言)对应于或编码蛋白质或肽序列。如果序列或其互补序列编码相同的氨基酸序列,则两个编码序列彼此对应。与适当的调控序列相关联的编码序列可以被转录并翻译成多肽。聚腺苷酸化信号和转录终止序列通常位于编码序列的3'。“启动子序列”是DNA调节区,其能够结合细胞中的RNA聚合酶并启动下游(3'方向)编码序列的转录。启动子序列通常包含另外的位点,用于结合影响编码序列的转录的调节分子(例如,转录因子)。当RNA聚合酶结合细胞中的启动子序列并将编码序列转录为mRNA(然后其被翻译成由编码序列编码的蛋白质)时,编码序列处于启动子序列的“控制下”或“有效地连接”至启动子。

[0185] 载体用于将外来物质(例如DNA、RNA或蛋白质)引入生物体或宿主细胞。典型的载体包括重组病毒(用于多核苷酸)和脂质体(用于多肽)。“DNA载体”是复制子,例如质粒、噬菌体或粘粒,可将另一个多核苷酸片段附接至其,以使附接的片段复制。“表达载体”是DNA载体,其包含将指导适当的宿主细胞合成多肽的调控序列。这通常意味着结合RNA聚合酶并启动mRNA转录的启动子,以及核糖体结合位点和启动信号,以指导mRNA转化为一个或多个多肽。在正确的位点和正确的阅读框中将多核苷酸序列掺入表达载体,然后载体转化合适的宿主细胞,使得能够产生由所述多核苷酸序列编码的多肽。

[0186] 多核苷酸序列的“扩增”是特定核酸序列的多个拷贝的体外产生。扩增的序列通常为DNA形式。Van Brunt (1990, Bio/Technol. [生物/技术], 8(4):291-294)的综述文章中描述了用于进行这种扩增的多种技术。聚合酶链反应或PCR是核酸扩增的原型,应将本文中PCR的使用视为其他合适扩增技术的示例。

[0187] 现在已经很好地理解了脊椎动物中抗体的一般结构(Edelman, G.M.,

Ann.N.Y.Acad.Sci.[纽约学术科学年鉴],190:5(1971))。抗体由两条分子量约为23,000道尔顿的相同轻链多肽(“轻链”)和两条分子量为53,000-70,000分子量相同的重链(“重链”)组成。这四条链以“Y”构型通过二硫键连接,其中轻链范围是在重链旁从“Y”构型的口处开始。“Y”构型的“分支”部分称为 F_{ab} 区;“Y”构型的茎部分称为 F_c 区。氨基酸序列的方向从“Y”构型顶部的N-末端到每条链底部的C-末端。N-末端具有对引起它的抗原具有特异性的可变区,并且其长度约为100个氨基酸,在轻链和重链之间以及从抗体到抗体之间存在微小的变化。

[0188] 可变区在每条链中连接至恒定区,所述恒定区延伸了链的剩余长度,并且在特定类别的抗体中的恒定区不随抗体(即抗原引发它)的特异性而变化。有五种已知的恒定区主要类别,它们决定了免疫球蛋白分子的类别(IgG、IgM、IgA、IgD和IgE对应于 γ 、 μ 、 α 、 δ 和 ϵ (gamma、mu、alpha、delta、或epsilon)重链恒定区)。恒定区或类别决定了抗体的后续效应子功能,包括补体的激活(Kabat,E.A.,Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry[免疫学和免疫化学中的结构概念],第2版,第413-436页,Holt,Rinehart,Winston(1976))以及其他细胞应答(Andrews,D.W.,等人,Clinical Immunobiology[临床免疫生物学],第1-18页,W.B.Sanders(1980);Kohl,S.,等人,Immunology[免疫学],48:187(1983));而可变区决定了它将与之反应的抗原。轻链分为 κ (kappa)或 λ (lambda)。每种重链都可以与 κ 或 λ 轻链制备。当免疫球蛋白由杂交瘤或由B细胞产生时,轻链和重链彼此共价键合,并且两条重链的“尾”部分通过共价二硫键彼此键合。

[0189] 表述“可变区”或“VR”是指抗体中每对轻链和重链内的结构域,其直接参与抗体与抗原的结合。每条重链在一端具有可变结构域(V_H),其后是多个恒定结构域。每条轻链的一端具有可变结构域(V_L),另一端具有恒定结构域;轻链的恒定结构域与重链的第一恒定结构域对齐,并且轻链可变结构域与重链可变结构域对齐。

[0190] 表述“互补决定区”、“高变区”或“CDR”是指在抗体的轻链或重链的可变区中发现的一个或多个高变或互补决定区(CDR)(参见Kabat,E.A.等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest[具有免疫学意义的蛋白质序列],国立卫生研究院(National Institutes of Health),贝塞斯达(Bethesda),马里兰州.,(1987))。这些表述包括Kabat等人(“Sequences of Proteins of Immunological Interest[具有免疫学意义的蛋白质序列],”Kabat E.,等人,美国卫生与公共服务部(USDept.of Health and Human Services),1983)定义的高变区或抗体3维结构的高变环(Chothia和Lesk,J Mol.Biol.[分子生物学杂志]196 901-917(1987))。每条链中的CDR由框架区紧密相连,并且与另一条链中的CDR一起有助于抗原结合位点的形成。在CDR中,存在被描述为选择性决定区(SDR)的选择氨基酸,这些区代表CDR在抗体-抗原相互作用中使用的关键接触残基(Kashmiri,S.,Methods[方法],36:25-34(2005))。在本发明中,当特定的抗体氨基酸或核酸残基用数字表示时,通常指其在特定氨基酸或核酸序列(即特定序列标识符)中和/或根据Kabat等人编号的位置。

[0191] 表述“框架区”或“FR”是指抗体轻链和重链可变区内的一个或多个框架区(参见Kabat,E.A.等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest[具有免疫学意义的蛋白质序列],国立卫生研究院(National Institutes of Health),贝塞斯达(Bethesda),马里兰州,(1987))。这些表述包括介于抗体的轻链和重链的可变区内的CDR之

间的那些氨基酸序列区。

[0192] “C_{max}”是指药物施用后,抗体或其他化合物在测试区域(例如,血清或另一区室,例如脑脊髓液)中达到的最大(或峰值)浓度。例如,可以从血清(通过以下来制备:收集血液样品,通过离心或其他手段使其凝结并分离固体组分以产生血清(不含血细胞和凝血因子的血液))中测量血清C_{max},然后通过ELISA或本领域已知的其他手段检测血清中分析物的浓度。

[0193] 除非另有说明,否则“AUC”是指浓度-时间曲线下的面积,其以mg/mL*hr(或等效地mg*hr/mL)为单位表示。“AUC_{0-t}”是指从时间=0到最后可量化浓度的浓度-时间曲线下的面积。“AUC_{0-inf}”是指从时间=0外推到无穷大的浓度-时间曲线下的面积。

[0194] “I_{max}”是指与较低的抗CGRP抗体引起的应答相比,由抗CGRP抗体剂量(优选为350mg或更多,更通常为至少750mg或1000mg)引起的最大药效应答,例如其中可以通过局部施用辣椒素后抑制血管舒张来检测这种应答。

[0195] 具有针对CGRP的结合特异性的抗CGRP抗体及其结合片段

[0196] 本发明具体地包括在本文中称为Ab1-Ab14的特异性抗CGRP抗体和抗体片段(包括图1A-12中鉴定的CDR、VL、VH、CL、CH多肽序列或者由其组成)的用途。下文进一步描述了特别优选的抗CGRP抗体Ab6中包含的多肽。

[0197] 抗体Ab6

[0198] 在一个优选的示例性实施方案中,本发明包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含以下列出的序列的可变轻链序列的人源化抗体:

[0199] QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDAST LASGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDVATYYCLGSYDCTNGDCVFVGGGTKVEIKR(SEQ ID NO:222)。

[0200] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含以下列出的序列的轻链序列的人源化抗体:

[0201] QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDVATYYCLGSYDCTNGDCVFVGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:221)。

[0202] 本发明进一步包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含以下列出的序列的可变重链序列的人源化抗体:

[0203] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYMNWVRQAPGKGLEWVGIVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSTTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLTVTVSS(SEQ ID NO:202)。

[0204] 本发明还包括对CGRP具有结合特异性并且具有包含以下列出的序列的重链序列的人源化抗体:

[0205] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYMNWVRQAPGKGLEWVGIVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSTTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID

NO:201)。

[0206] 或者,Ab6的重链可以缺少SEQ ID NO:201的C-末端赖氨酸,即包含以下列出的序列的重链序列:

[0207] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYIMNWVRQAPGKGLEWVGVIINGATYYASWAKGRFTISRDNSTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGLTIVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:566)。

[0208] 本发明还考虑了包含以下项的抗体:SEQ ID NO:224;SEQ ID NO:226;和SEQ ID NO:228的多肽序列中的一个或多个(其对应于SEQ ID NO:222的可变轻链序列或SEQ ID NO:221的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)),和/或SEQ ID NO:204;SEQ ID NO:206;和SEQ ID NO:208的多肽序列中的一个或多个(其对应于SEQ ID NO:202的可变重链序列或SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)),或这些肽序列的组合。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体或其片段包含以上列出的一个或多个CDR、可变重链和可变轻链序列以及重链和轻链序列(包括所有这些)的组合或可替代地由其组成。

[0209] 本发明还考虑了对CGRP具有结合特异性的抗体片段。在本发明的一个实施方案中,本发明的抗体片段包含SEQ ID NO:222或SEQ ID NO:221的多肽序列或可替代地由其组成。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗体片段包含SEQ ID NO:202或SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的多肽序列或可替代地由其组成。

[0210] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体片段包含以下项或可替代地由其组成:SEQ ID NO:224;SEQ ID NO:226;和SEQ ID NO:228的多肽序列中的一个或多个,其对应于SEQ ID NO:222的可变轻链序列或SEQ ID NO:221的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)。

[0211] 在本发明的另一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体片段包含以下项或可替代地由其组成:SEQ ID NO:204;SEQ ID NO:206;和SEQ ID NO:208的多肽序列中的一个或多个,其对应于SEQ ID NO:202的可变重链序列或SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)。

[0212] 本发明还考虑了抗体片段,其包括本文所述的一种或多种抗体片段。在本发明的一个实施方案中,对CGRP具有结合特异性的抗体的片段包括以下抗体片段中的一种、两种、三种或更多种(包括所有),或可替代地由其组成:SEQ ID NO:222的可变轻链区;SEQ ID NO:202的可变重链区;SEQ ID NO:222的可变轻链区的互补决定区(SEQ ID NO:224;SEQ ID NO:226;和SEQ ID NO:228);以及SEQ ID NO:202的可变重链区的互补决定区(SEQ ID NO:204;SEQ ID NO:206;和SEQ ID NO:208)。

[0213] 在本发明的特别优选的实施方案中,人源化抗CGRP抗体是Ab6,Ab6包含SEQ ID NO:221和SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566,或可替代地由其组成,并且具有至少一种本文阐述的生物活性。

[0214] 在本发明的另一个特别优选的实施方案中,抗体片段包含对CGRP具有结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段或可替代地由其组成。关于抗体Ab6,Fab片段包括SEQ ID NO:222的可变轻链序列和SEQ ID NO:202的可变重链序列。本发明的该实施方案进一步考虑了在所述Fab中SEQ ID NO:222和/或SEQ ID NO:202的添加、缺失和变体,同时保持对CGRP的结合特异性。

[0215] 在本发明的另一个特别优选的实施方案中,所述抗CGRP抗体可以包含从重组细胞分离的抗体表达产物,所述重组细胞表达编码SEQ ID NO:222的可变轻链多肽和SEQ ID NO:202的可变重链多肽的核酸序列,所述多肽任选地分别与人轻和重恒定区多肽,例如人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4恒定区连接,所述恒定区可以任选地被修饰,以改变糖基化或蛋白水解,其中所述重组细胞任选地包含酵母或哺乳动物细胞,例如巴斯德毕赤酵母或CHO细胞。

[0216] 在本发明的另一个特别优选的实施方案中,所述抗CGRP抗体可以包含从重组细胞分离的抗体表达产物,所述重组细胞表达编码SEQ ID NO:221的轻链和SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链多肽,其中所述重组细胞任选地包含酵母或哺乳动物细胞,例如巴斯德毕赤酵母或CHO细胞,其中其恒定区可以任选地被修饰以改变糖基化或蛋白水解或其他效应子功能。

[0217] 在本发明的另一个特别优选的实施方案中,任何上述抗CGRP抗体或抗体片段可以任选地包含在本文公开的配制品中,例如所述配制品包含组氨酸(L-组氨酸)、山梨糖醇、聚山梨醇酯80,例如每1mL体积约100mg抗CGRP抗体、约3.1mg L-组氨酸、约40.5mg山梨糖醇和约0.15mg聚山梨醇酯80,具有约5.8的pH。

[0218] 在本文所述的本发明的一个实施方案中(下文),可以通过酶消化(例如木瓜蛋白酶)Ab6来产生Fab片段。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体例如Ab6或其Fab片段可以通过在哺乳动物细胞例如CHO、NS0或HEK 293细胞、真菌、昆虫或微生物系统例如酵母细胞(例如二倍体酵母,例如二倍体毕赤酵母)和其他酵母菌株中表达而产生。合适的毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0219] 在另一个实施方案中,抗体片段可以以下非限制性形式中的一种或多种存在:Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv和单链Fv抗体形式。在一个优选的实施方案中,本文所述的抗CGRP抗体进一步包含κ恒定轻链序列,其包含以下列出的序列:

[0220] TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSL SSSLTLTKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:563)。

[0221] 在另一个优选的实施方案中,本文所述的抗CGRP抗体进一步包含γ-1恒定重链多肽序列,其包含以下列出的序列或缺少羧基末端赖氨酸残基的相同序列(分别为SEQ ID NO:564和SEQ ID NO:565):

[0222] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS

[0223] GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC

[0224] DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN

[0225] WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL

[0226] PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN

[0227] GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ

ID NO:564)。

[0228] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS

[0229] GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC

[0230] DKHTCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN

[0231] WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL

[0232] PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN

[0233] GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO:565)。

[0234] 为了清楚起见,本文公开的任何抗体旨在包括公开的恒定区变体序列的任何变体,例如,Ab6可以包含含有C-末端赖氨酸的SEQ ID NO:564的恒定区,或者可以包含缺少C-末端赖氨酸的SEQ ID NO:565的恒定区。因此,本文对SEQ ID NO:201的重链的每个公开也包括缺少其C-末端赖氨酸残基的变体,即,其具有Ab6的重链可变区序列(SEQ ID NO:202)和SEQ ID NO:565的恒定区序列。例如,当在诸如CHO细胞的细胞系中表达时,编码在重链中包含C-末端赖氨酸的抗体的序列可以产生由于蛋白水解而缺少所述C-末端赖氨酸的抗体,或者包含或缺少所述的C-末端赖氨酸的重链的混合物。

[0235] 在另一个实施方案中,本发明考虑了包含选自以下的 V_H 多肽序列的分离的抗CGRP抗体的用途:SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:162、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:242、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:322、SEQ ID NO:362、SEQ ID NO:402、SEQ ID NO:442、SEQ ID NO:482、或SEQ ID NO:522,或其变体;并且还包含选自以下的 V_L 多肽序列:SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:182、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:262、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:342、SEQ ID NO:382、SEQ ID NO:422、SEQ ID NO:462、SEQ ID NO:502、或SEQ ID NO:542,或其变体,其中所述 V_H 或 V_L 多肽中的一个或多个框架残基(FR残基)已被另一个氨基酸残基取代,产生了特异性结合CGRP的抗CGRP抗体。本发明考虑了这些抗体的人源化和嵌合形式。嵌合抗体可以包括衍生自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4恒定区的Fc。

[0236] 在本发明的一个实施方案中,在开始本文引用的人源化过程之前,抗体或 V_H 或 V_L 多肽起源于或选自一个或多个兔B细胞群体。

[0237] 在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体及其片段对CGRP-R不具有结合特异性。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体及其片段抑制CGRP与CGRP-R的缔合。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体及其片段抑制CGRP与CGRP-R和/或其他蛋白质和/或其多聚体的缔合,和/或拮抗其生物学作用。

[0238] 如本文所述,可以在翻译后修饰抗体及其片段以添加效应子部分,例如化学接头,可检测部分,例如荧光染料、酶、底物、生物发光材料、放射性材料和化学发光部分,或功能性部分,例如比如链霉亲和素、抗生物素蛋白、生物素、细胞毒素、细胞毒性剂和放射性材料。

[0239] 抗体或其片段也可以被化学修饰以提供额外的优点,例如增加的多肽溶解度、稳定性和循环时间(体内半衰期)或降低的免疫原性(参见美国专利号4,179,337)。用于衍生化的化学部分可以选自水溶性聚合物,例如聚乙二醇、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇等。抗体及其片段可以在分子内的随机位置或在分子内的预定位置被

修饰,并且可以包括一个、两个、三个或更多个连接的化学部分。

[0240] 聚合物可以具有任何分子量,并且可以是支链或非支链的。对于聚乙二醇,优选的分子量是约1kDa至约100kDa(术语“约”表示在聚乙二醇的制备中,一些分子的重量将比所述分子量更大,有些则更小),以便于处理和制造。可以使用其他大小,这具体取决于所需的治疗特性(例如,所需的持续释放的持续时间,对生物活性的影响(如果有的话),易于处理,抗原性的程度或缺乏以及聚乙二醇对治疗性蛋白质或类似物的其他已知作用)。例如,聚乙二醇的平均分子量可以为约200、500、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500、7000、7500、8000、8500、9000、9500、10,000、10,500、11,000、11,500、12,000、12,500、13,000、13,500、14,000、14,500、15,000、15,500、16,000、16,500、17,000、17,500、18,000、18,500、19,000、19,500、20,000、25,000、30,000、35,000、40,000、50,000、55,000、60,000、65,000、70,000、75,000、80,000、85,000、90,000、95,000、或100,000kDa。支链聚乙二醇描述于例如美国专利号5,643,575;Morpurgo等人,Appl.Biochem.Biotechnol.[应用生物化学与生物技术]56:59-72(1996);Vorobjev等人,Nucleosides Nucleotides[核苷与核苷酸]18:2745-2750(1999);和Caliceti等人,Bioconjug.Chem.[生物缀合化学]10:638-646(1999),其每一个的公开内容通过引用并入本文。

[0241] 有许多本领域技术人员可利用的附接方法,参见例如EP 0 401 384,其通过引用并入本文(将PEG偶联至G-CSF),也参见Malik等人,Exp.Hematol.[实验血液学]20:1028-1035(1992)(报道了使用三苯甲基氯的GM-CSF的聚乙二醇化)。例如,聚乙二醇可以经由反应性基团例如游离氨基或羧基通过氨基酸残基共价结合。反应性基团是活化的聚乙二醇分子可以结合的那些。具有游离氨基的氨基酸残基可以包括赖氨酸残基和N-末端氨基酸残基;具有游离羧基的那些可以包括天冬氨酸残基、谷氨酸残基和C-末端氨基酸残基。巯基基团也可用作附接聚乙二醇分子的反应基团。为了治疗目的优选的是在氨基上的附接,例如在N-末端或赖氨酸基团上的附接。

[0242] 如上所述,聚乙二醇可以通过与许多氨基酸残基中的任何一个附接而与蛋白质连接。例如,聚乙二醇可以通过与赖氨酸、组氨酸、天冬氨酸、谷氨酸或半胱氨酸残基的共价键与多肽连接。可以采用一种或多种反应化学方法将聚乙二醇附接到特定的氨基酸残基(例如赖氨酸、组氨酸、天冬氨酸、谷氨酸或半胱氨酸)或一种类型以上的氨基酸残基(例如赖氨酸、组氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、半胱氨酸及其组合)。

[0243] 可替代地,抗体或其片段可以通过与白蛋白(包括但不限于重组人血清白蛋白或其片段或变体(参见,例如,1999年3月2日授权的美国专利号5,876,969,欧洲专利号0 413 622和1998年6月16日授权的美国专利号5,766,883,其通过引用整体并入本文))或其他循环血液蛋白例如转铁蛋白或铁蛋白融合而具有增加的体内半衰期。在一个优选的实施方案中,本发明的多肽和/或抗体(包括其片段或变体)与人血清白蛋白的成熟形式(即,人血清白蛋白的氨基酸1-585,如欧洲专利0 322 094的图1A-1F和图2A-2D所示)融合,其通过引用整体并入本文。本发明也包括编码本发明融合蛋白的多核苷酸。

[0244] 关于可检测部分,其他示例性酶包括但不限于辣根过氧化物酶、乙酰胆碱酯酶、碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶和萤光素酶。其他示例性荧光材料包括但不限于罗丹明、荧光素、异硫氰酸荧光素、伞形酮、二氯三嗪胺、藻红蛋白和丹磺酰氯。其他示例性的化学发光部分包括但不限于鲁米诺。其他示例性生物发光材料包括但不限于萤光素和水母发光蛋白。其

他示例性放射性材料包括但不限于碘 ^{125}I 、碳 ^{14}C 、硫 ^{35}S 、氚(^3H)和磷 ^{32}P 。

[0245] 关于功能部分,示例性细胞毒性剂包括但不限于甲氨蝶呤、氨基蝶呤、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶脱卡巴嗪;烷基化剂,例如氮芥、噻替派、苯丁酸氮芥、美法仑、卡马斯汀(BSNU)、丝裂霉素C、洛莫斯汀(CCNU)、1-甲基亚硝基脒、环磷酰胺、氮芥、白消安、二溴甘露醇、链脲佐菌素、丝裂霉素C、顺式二氯二胺铂(II)(DDP)顺铂和卡铂(对铂(paraplatin));蒽环类药物包括柔红霉素(以前为道诺霉素)、阿霉素(亚德里亚霉素)、地托比星、洋红霉素、伊达比星、表柔比星、米托蒽醌和比生群;抗生素包括放线菌素(放线菌素D)、博来霉素、加利车霉素、光神霉素和蒽霉素(AMC);和抗有丝分裂药,例如长春花生物碱、长春新碱和长春花碱。其他细胞毒性剂包括紫杉醇(他克唑)、蓖麻毒蛋白、假单胞菌外毒素、吉西他滨、细胞松弛素B、短杆菌肽D、溴化乙锭、依米丁、依托泊苷、替尼泊苷、秋水仙碱、二羟基炭疽菌素二酮、1-去氢睾酮、糖皮质激素、普罗卡因、丁卡因、利多卡因、普萘洛尔、嘌呤霉素、甲基苄肼、羟基脲、天冬酰胺酶、皮质类固醇、米托坦(mytotane)(O,P'-DDD)、干扰素和这些细胞毒性剂的混合物。

[0246] 其他细胞毒性剂包括但不限于化学治疗剂,例如卡铂、顺铂、紫杉醇、吉西他滨、加利车霉素、阿霉素、5-氟尿嘧啶、丝裂霉素C、放线菌素D、环磷酰胺、长春新碱和博来霉素。可以将来自植物和细菌的毒性酶(例如蓖麻毒素、白喉毒素和假单胞菌毒素)与人源化抗体或嵌合抗体或其结合片段缀合,以产生细胞类型特异性杀伤剂(Youle,等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA[美国科学院院刊]77:5483(1980);Gilliland,等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA[美国科学院院刊]77:4539(1980);Krolick,等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA[美国科学院院刊]77:5419(1980))。

[0247] 其他细胞毒性剂包括Goldenberg在美国专利号6,653,104中描述的细胞毒性核糖核酸酶。本发明的实施方案还涉及放射免疫缀合物,其中在使用或不使用复合物形成剂的情况下,发射 α 或 β 粒子的放射性核素稳定地偶联至抗体或其结合片段。此类放射性核素包括 β -发射体,例如磷-32(^{32}P)、钪-47(^{47}Sc)、铜-67(^{67}Cu)、镓-67(^{67}Ga)、钇-88(^{88}Y)、钇-90(^{90}Y)、碘-125(^{125}I)、碘-131(^{131}I)、钐-153(^{153}Sm)、镥-177(^{177}Lu)、铼-186(^{186}Re)或铼-188(^{188}Re),和 α -发射体,例如砹-211(^{211}At)、铅-212(^{212}Pb)、铋-212(^{212}Bi)或-213(^{213}Bi)或锕-225(^{225}Ac)。

[0248] 用于将抗体或其结合片段缀合至可检测部分等的方法是本领域已知的,例如由Hunter等人,Nature[自然]144:945(1962);David等人,Biochemistry[生物化学]13:1014(1974);Pain等人,J.Immunol.Meth.[免疫学方法杂志]40:219(1981);和Nygren,J.,Histochem.and Cytochem.[组织化学和细胞化学]30:407(1982)所述的那些方法。

[0249] 本文所述的实施方案进一步包括与本文所述的抗体、抗体片段、双抗体、SMIP、骆驼抗体、纳米抗体、IgNAR、多肽、可变区和CDR基本上同源的变体和等同物。这些可以包含例如保守取代突变(即,一个或多个氨基酸被相似氨基酸取代)。例如,保守取代是指氨基酸被同一通用类别中的另一氨基酸取代,例如,一个酸性氨基酸被另一个酸性氨基酸取代,一个碱性氨基酸被另一个碱性氨基酸取代,或一个中性氨基酸被另一个中性氨基酸取代。保守氨基酸取代的目的是本领域众所周知的。

[0250] 在另一个实施方案中,本发明考虑了与本文列出的抗体片段,可变区和CDR的多肽序列中的任何一个或多个具有至少90%或更高的序列同源性的多肽序列。更优选地,本发

明考虑了与本文列出的抗体片段,可变区和CDR的多肽序列中的任何一个或多个具有至少95%或更高的序列同源性、甚至更优选至少98%或更高的序列同源性、再更优选至少99%或更高的序列同源性的多肽序列。确定核酸和氨基酸序列之间的同源性的方法是本领域普通技术人员众所周知的。

[0251] 在另一个实施方案中,本发明进一步考虑了本文所述的抗体片段、可变区和CDR的进一步具有抗CGRP活性的上述多肽同源物。抗CGRP活性的非限制性实例在本文中阐述。

[0252] 本发明还考虑了抗CGRP抗体,其包含取代了本文所述的任何其他多核苷酸序列的本文所述的任何多肽或多核苷酸序列。例如,但不限于此,本发明考虑了包含本文所述的可变轻链和可变重链序列中的任一个的组的抗体,并且进一步考虑了由本文所述的任何CDR序列取代本文所述的任何其他CDR序列所产生的抗体。

[0253] 本发明的其他示例性实施方案

[0254] 在另一个实施方案中,本发明考虑了使用一种或多种抗人CGRP抗体或其抗体片段的治疗方法,所述抗体或其抗体片段作为选自Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13或Ab14的抗人CGRP抗体,特异性结合完整的人CGRP多肽或其片段上的相同的一个或多个重叠线性或构象表位和/或竞争结合相同的一个或多个重叠线性或构象表位。在一个优选的实施方案中,抗人CGRP抗体或其片段作为Ab3、Ab6、Ab13或Ab14特异性结合至完整的人CGRP多肽或其片段上的相同的一个或多个重叠线性或构象表位和/或竞争结合相同的一个或多个重叠线性或构象表位。

[0255] 本发明的一个优选实施方案涉及使用对CGRP具有结合特异性并抑制由CGRP与CGRP受体结合介导的生物学活性的嵌合抗体或人源化抗体及其片段(包括Fab片段)的治疗方法。在本发明的特别优选的实施方案中,嵌合的或人源化的抗CGRP抗体选自Ab3、Ab6、Ab13或Ab14。

[0256] 在本发明的另一个实施方案中,如通过使用跨越天然人CGRP多肽的全长的重叠线性肽片段的表位作图所确定的,在所述治疗方法中使用的抗人CGRP抗体是特异性结合完整CGRP多肽或其片段上被Ab3、Ab6、Ab13或Ab14特异性结合的同重叠线性或构象表位的抗体。

[0257] 本发明还涉及使用与本文公开的抗体或抗体片段(包括但不限于选自Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13或Ab14的抗CGRP抗体)结合相同的CGRP表位和/或与抗CGRP抗体竞争结合CGRP的抗CGRP抗体的治疗方法。

[0258] 在另一个实施方案中,本发明还涉及使用分离的抗CGRP抗体或抗体片段的治疗方法,所述抗CGRP抗体或抗体片段包含选自以下的 V_H 多肽序列中包含的一个或多个CDR:3、13、23、33、43、53、63、73、83、93、103、113、123或133,或其变体,和/或包含选自以下的 V_L 多肽序列中包含的一个或多个CDR:1、11、21、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121或131,或其变体。

[0259] 在本发明的一个实施方案中,在前两个段落中讨论的抗人CGRP抗体在每个可变轻和可变重区中包含至少2个互补决定区(CDR),其与选自Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13或Ab14的抗人CGRP抗体中包含的那些相同。

[0260] 在一个优选的实施方案中,在所述治疗方法中使用的抗人CGRP抗体在每个可变轻和可变重区中包含至少2个互补决定区(CDR),其与Ab3或Ab6中包含的那些相同。在另一个

实施方案中,以上讨论的抗人CGRP抗体的所有CDR与选自Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13或Ab14的抗人CGRP抗体中包含的CDR相同。在本发明的一个优选的实施方案中,上述抗人CGRP抗体的所有CDR与选自Ab3或Ab6的抗人CGRP抗体中包含的CDR相同。

[0261] 本发明进一步考虑了治疗方法,其中以上讨论的一种或多种抗人CGRP抗体是无糖基化的,或者如果糖基化则仅甘露糖基化;包含已被修饰以改变效应子功能、半衰期、蛋白水解和/或糖基化的Fc区;是人的,人源化的,单链或嵌合的;并且是衍生自兔(亲本)抗人CGRP抗体的人源化抗体。损害糖基化的示例性突变包括在IgG重链恒定区(如IgG1)的297位的Asn残基突变为另一种氨基酸,如Ala,如美国专利号5,624,821号所述,其通过引用整体并入。

[0262] 本发明还考虑了一种或多种抗人CGRP抗体,其中所述抗体的可变轻区和可变重区中的框架区(FR)分别是未修饰的人FR或已通过将可变轻链或重链区中的一个或多个FR残基取代为亲本兔抗体的相应FR残基进行了修饰的人FR,并且其中所述人FR是衍生自人可变重链和轻链抗体序列,所述人可变重链和轻链抗体序列已经基于其与相应的兔可变重链或轻链区的高水平同源性从人种系抗体序列文库相对于文库中包含的其他人种系抗体序列进行了选择。

[0263] 本发明还考虑了一种治疗或预防药物过度使用性头痛(例如,与抗偏头痛药物的过度使用有关和/或与曲坦和/或麦角和/或镇痛药过度使用有关)的方法,所述方法包括对表现出药物过度使用性头痛或有发展药物过度使用性头痛的风险的患者施用治疗有效量的至少一种本文所述的抗人CGRP抗体或片段。本发明还考虑了所述治疗方法可以涉及在本文中公开的两种或多种抗CGRP抗体或其片段的施用。如果向患者施用一种以上的抗体,则可以在其施用的时候同时地或并行地或错开地施用多种抗体。本发明的抗CGRP抗体及其与CGRP具有结合特异性的片段的抗CGRP活性也可以通过它们的结合强度或它们对CGRP的亲合力来描述。在本发明的一个实施方案中,本发明的抗CGRP抗体及其对CGRP具有结合特异性的片段以小于或等于 $5 \times 10^{-7} \text{M}$ 、 10^{-7}M 、 $5 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 10^{-8}M 、 $5 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 10^{-9}M 、 $5 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 10^{-10}M 、 $5 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 10^{-11}M 、 $5 \times 10^{-12} \text{M}$ 、 10^{-12}M 、 $5 \times 10^{-13} \text{M}$ 或 10^{-13}M 的解离常数(K_D)结合至CGRP。优选地,抗CGRP抗体及其片段以小于或等于 10^{-11}M 、 $5 \times 10^{-12} \text{M}$ 或 10^{-12}M 的解离常数结合CGRP。在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗CGRP抗体及其对CGRP具有结合特异性的片段结合至线性或构象CGRP表位。

[0264] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗CGRP抗体及其对CGRP具有结合特异性的片段的抗CGRP活性是以小于或等于 10^{-4}s^{-1} 、 $5 \times 10^{-5} \text{s}^{-1}$ 、 10^{-5}s^{-1} 、 $5 \times 10^{-6} \text{s}^{-1}$ 、 10^{-6}s^{-1} 、 $5 \times 10^{-7} \text{s}^{-1}$ 、或 10^{-7}s^{-1} 的解离速率与CGRP结合。

[0265] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的抗CGRP抗体以及其对CGRP具有结合特异性的片段的抗CGRP活性通过预防、改善或减轻与CGRP相关的疾病和障碍的症状或可替代地治疗与CGRP相关的疾病和障碍而表现出抗CGRP活性。与CGRP相关的疾病和障碍的非限制性实例在本文中阐述,并且包括头痛和偏头痛障碍。

[0266] 编码抗CGRP抗体多肽的多核苷酸

[0267] 如前所述,本发明特别包括本文称为Ab1-Ab14的特异性抗CGRP抗体和抗体片段,其包含具有在图1A-12中鉴定的序列的CDR、VL、VH、CL和CH多肽或由其组成。在图1A-12中还

包括编码包含在Ab1-Ab14中的前述VL、VH、CL和CH多肽的核酸序列。下面进一步描述编码特别优选的抗CGRP抗体Ab6的CDR、VL、VH、CL和CH多肽的核酸序列。

[0268] 抗体Ab6

[0269] 本发明还涉及编码对CGRP具有结合特异性的抗体多肽的多核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下编码SEQ ID NO:222的可变轻链多肽序列的多核苷酸序列或可替代地由其组成:

[0270] CAAGTGCTGacccagtcctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcAATtgcCAGGCCAGTCAGAGTGTTCATCATAACACCTACCTGGCCtggtatcagcagaaaccagggaaagttcctaagCAActg atctatGATGCATCCACTCTGGCATCTgggggtcccatctcggtttcagtggcagtggtatctgggacagatttcactc tcaccatcagcagcctgcagcctgaagatggttgaacttattactgtCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGA TTGTTTTGTTttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgt (SEQ ID NO:232)。

[0271] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下编码SEQ ID NO:221的轻链多肽序列的多核苷酸序列或可替代地由其组成:

[0272] CAAGTGCTGacccagtcctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcAATtgcCAGGCCAGTCAGAGTGTTCATCATAACACCTACCTGGCCtggtatcagcagaaaccagggaaagttcctaagCAActg atctatGATGCATCCACTCTGGCATCTgggggtcccatctcggtttcagtggcagtggtatctgggacagatttcactc tcaccatcagcagcctgcagcctgaagatggttgaacttattactgtCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGA TTGTTTTGTTttcggcggaggaaccaaggtggaaatcaaacgtACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGA CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:231)。

[0273] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下编码SEQ ID NO:202的可变重链多肽序列的多核苷酸序列或可替代地由其组成:

[0274] gaggtgcagctTgtggagtcctgggggaggcttggtccagcctgggggggtccctgagactctcctgtgc aGTCtctggaATCGACCTCagtGGCTACTACATGAACtggttcgctcaggctccaggaaggggctggagtgggtc GGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCcgattcaccatctccagagacaatt ccaagACCACGGTGtatcttcaaataaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtatTTCtgtGCTAGAGGGGA CATctggggccaagggaccctcgtcaccgtcTCGAGC (SEQ ID NO:212)。

[0275] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下编码SEQ ID NO:201的重链多肽序列的多核苷酸序列或可替代地由其组成:

[0276] gaggtgcagctTgtggagtcctgggggaggcttggtccagcctgggggggtccctgagactctcctgtgc aGTCtctggaATCGACCTCagtGGCTACTACATGAACtggttcgctcaggctccaggaaggggctggagtgggtc GGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCcgattcaccatctccagagacaatt ccaagACCACGGTGtatcttcaaataaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtatTTCtgtGCTAGAGGGGA CATctggggccaagggaccctcgtcaccgtcTCGAGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAcCC TCCTCCaAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAAGTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTC CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC

AGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCAC
CTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGaTCTCCCgGACCCC
TGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG
AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTC
CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA

[0277] AGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC

[0278] CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA

[0279] GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC

[0280] GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACCTACAAGACCAC

[0281] GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCG

[0282] TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGC

[0283] ATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:211)。

[0284] 在本发明的一个实施方案中,本发明的多核苷酸包含以下编码SEQ ID NO:566的重链多肽序列的多核苷酸序列或可替代地由其组成:gaggtgcagctTgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggggtccctgagactctcctgtgcaGTCtctggaATCGACCTCagtGGCTACTACATGAACtggtccgtcaggctccaggaaggggctggagtgggtcGGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCcgattcaccatctccagagacaattccaagACCACGGTGtatcttcaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtatTTctgtGCTAGAGGGGACATCtggggccaagggaccctcgtcaccgtcTCGAGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAcCCTCTCCaAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGaTCTCCCgGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTTGA (SEQ ID NO:567)。

[0285] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下项或可替代地由其组成:SEQ ID NO:234;SEQ ID NO:236;和SEQ ID NO:238的多核苷酸序列中的一个或多个(其对应于编码SEQ ID NO:222的轻链可变序列或SEQ ID NO:221的轻链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸)。

[0286] 在本发明的另一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包含以下项或可替代地由其组成:SEQ ID NO:214;SEQ ID NO:216;和SEQ ID NO:218的

多核苷酸序列中的一个或多个(其对应于编码SEQ ID NO:202的重链可变序列或SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链序列的互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸)。

[0287] 本发明还考虑了包括编码本文所述抗体片段的一种或多种多核苷酸序列的多核苷酸序列。在本发明的一个实施方案中,编码对CGRP具有结合特异性的抗体片段的多核苷酸包括以下编码抗体片段的多核苷酸中的一种、两种、三种或更多种(包括所有),或可替代地由其组成:编码SEQ ID NO:222的轻链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:232;编码SEQ ID NO:221的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:231;编码SEQ ID NO:202的重链可变序列的多核苷酸SEQ ID NO:212;编码SEQ ID NO:201的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:211;编码SEQ ID NO:566的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:567;编码SEQ ID NO:222轻链可变序列或SEQ ID NO:221轻链序列的互补决定区(SEQ ID NO:234;SEQ ID NO:236;和SEQ ID NO:238)的多核苷酸;以及编码SEQ ID NO:202重链可变序列或SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566重链序列的互补决定区(SEQ ID NO:214;SEQ ID NO:216;和SEQ ID NO:218)的多核苷酸。

[0288] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的多核苷酸包含编码具有对CGRP的结合特异性的Fab(片段抗原结合)片段的多核苷酸或可替代地由其组成。关于抗体Ab6,编码全长Ab6抗体的多核苷酸包含以下项或可替代地由其组成:编码SEQ ID NO:221的轻链序列的多核苷酸SEQ ID NO:231和编码SEQ ID NO:201的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:211或编码SEQ ID NO:566的重链序列的多核苷酸SEQ ID NO:567。

[0289] 本发明的另一个实施方案考虑将这些多核苷酸掺入表达载体中,以在哺乳动物细胞如CHO、NSO、HEK-293中或在真菌、昆虫或微生物系统如酵母细胞如酵母毕赤酵母中表达。合适的毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。在本文所述的本发明的一个实施方案中(下文),可以通过在合适的宿主中表达全长多核苷酸后酶消化(例如木瓜蛋白酶)Ab6来产生Fab片段。在本发明的另一个实施方案中,抗CGRP抗体例如Ab6或其Fab片段可以通过在哺乳动物细胞例如CHO、NSO或HEK 293细胞、真菌、昆虫或微生物系统例如酵母细胞(例如二倍体酵母,例如二倍体毕赤酵母)和其他酵母菌株中表达Ab6多核苷酸而产生。合适的毕赤酵母物种包括但不限于巴斯德毕赤酵母。

[0290] 在一个实施方案中,本发明涉及分离的多核苷酸,其包含编码选自SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:162、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:242、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:322、SEQ ID NO:362、SEQ ID NO:402、SEQ ID NO:442、SEQ ID NO:482或SEQ ID NO:522的抗CGRP V_H 抗体氨基酸序列或编码其变体(其中至少一个框架残基(FR残基)已被兔抗CGRP抗体 V_H 多肽中相应位置出现的氨基酸或保守氨基酸取代进行了取代)的多核苷酸。

[0291] 在另一个实施方案中,本发明涉及分离的多核苷酸,其包含编码SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:182、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:262、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:342、SEQ ID NO:382、SEQ ID NO:422、SEQ ID NO:462、SEQ ID NO:502或SEQ ID NO:542的抗CGRP V_L 抗体氨基酸序列或编码其变体(其中至少一个框架残基(FR残基)已被兔抗CGRP抗体 V_L 多肽中相应位置出现的氨基酸或保守氨基酸取代进行了取代)的多核苷酸序列。

[0292] 在又一个实施方案中,本发明涉及一种或多种异源多核苷酸,其包含编码以下各项中包含的多肽的序列:SEQ ID NO:22和SEQ ID NO:2;SEQ ID NO:62和SEQ ID NO:42;SEQ

ID NO:102和SEQ ID NO:82;SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:122;SEQ ID NO:182和SEQ ID NO:162;SEQ ID NO:222和SEQ ID NO:202;SEQ ID NO:262和SEQ ID NO:242;SEQ ID NO:302和SEQ ID NO:282;SEQ ID NO:342和SEQ ID NO:322;SEQ ID NO:382和SEQ ID NO:362;SEQ ID NO:422和SEQ ID NO:402;SEQ ID NO:462和SEQ ID NO:442;SEQ ID NO:502和SEQ ID NO:482;或SEQ ID NO:542和SEQ ID NO:522。

[0293] 在另一个实施方案中,本发明涉及分离的多核苷酸,其表达含有至少一种衍生自抗CGRP抗体的CDR多肽的多肽,其中所述表达的多肽单独地特异性结合CGRP或与另一个多核苷酸序列(其表达含有至少一种衍生自抗CGRP抗体的CDR多肽的多肽)相关联地表达时特异性结合CGRP,其中所述至少一个CDR选自SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:182、SEQ ID NO:162、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:262、SEQ ID NO:242、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:342、SEQ ID NO:322、SEQ ID NO:382、SEQ ID NO:362、SEQ ID NO:422、SEQ ID NO:402、SEQ ID NO:462、SEQ ID NO:442、SEQ ID NO:502、SEQ ID NO:482、SEQ ID NO:542或SEQ ID NO:522的 V_L 或 V_H 多肽中包含的那些。

[0294] 还考虑了包含所述多核苷酸的宿主细胞和载体。

[0295] 本发明还考虑了包含编码如本文所述的可变重链和轻链多肽序列以及各个互补决定区(CDR或高变区)的多核苷酸序列的载体,以及包含所述载体序列的宿主细胞。在本发明的一个实施方案中,宿主细胞是酵母细胞。在本发明的另一个实施方案中,酵母宿主细胞属于毕赤酵母属。

[0296] 产生抗体及其片段的方法

[0297] 在另一个实施方案中,本发明考虑了产生抗CGRP抗体及其片段的方法。从交配感受态酵母的多倍体(优选二倍体或四倍体)菌株分泌的抗体及其片段的产生方法在例如Olson等人的美国专利申请公开号US2009/0022659和Garcia-Martinez等人的美国专利号7,935,340中教导,其每一个的公开内容通过引用整体并入本文。在哺乳动物细胞例如CHO细胞中产生抗体及其片段的方法在本领域中是众所周知的。

[0298] 产生抗体的其他方法也是本领域普通技术人员众所周知的。例如,产生嵌合抗体的方法现在是本领域众所周知的(参见,例如,Cabilly等人的美国专利号4,816,567;Morrison等人,P.N.A.S.USA[美国科学院院刊],81:8651-55(1984);Neuberger,M.S.等人,Nature[自然],314:268-270(1985);Boulianne,G.L.等人,Nature[自然],312:643-46(1984),其每一个的公开内容通过引用整体并入本文。

[0299] 同样,产生人源化抗体的其他方法也是本领域众所周知的(参见,例如,Queen等人的美国专利号5,530,101、5,585,089、5,693,762和6,180,370;Winter的美国专利号5,225,539和6,548,640;Carter等人的美国专利号6,054,297、6,407,213和6,639,055;Adair的美国专利号6,632,927;Jones,P.T.等人,Nature[自然],321:522-525(1986);Reichmann,L.,等人,Nature[自然],332:323-327(1988);Verhoeyen,M,等人,Science[科学],239:1534-36(1988),其每一个的公开内容通过引用整体并入本文。

[0300] 本文中的术语“阿片类镇痛药”是指具有吗啡样作用的所有天然或合成药物。合成和半合成的阿片类镇痛药是五种化学类别化合物的衍生物:菲;苯基庚胺;苯基哌啶;吗啡烷类;和苯并吗啡,其全部均在所述术语的范围内。示例性的阿片类镇痛药包括可待因、二

氢可待因、二乙酰基吗啡、氢可酮、氢吗啡酮、左啡诺、羟吗啡酮、阿芬太尼、丁丙诺啡、布托啡诺、芬太尼、舒芬太尼、哌替啶、美沙酮、纳布啡、丙氧芬和喷他佐辛或其药学上可接受的盐。

[0301] 术语“NSAID”是指非甾体抗炎化合物。NSAID由于其抑制环氧合酶的能力而分类。环氧合酶1和环氧合酶2是环氧合酶的两个主要同种型,并且大多数标准NSAID是这两种同种型的混合抑制剂。大多数标准NSAID属于以下五个结构类别之一:(1) 丙酸衍生物,如布洛芬、萘普生、消炎灵、双氯芬酸和酮洛芬;(2) 乙酸衍生物,例如托美汀和林达克(slindac);(3) 芬那酸衍生物,例如甲灭酸和甲氯芬那酸;(4) 联苯甲酸衍生物,例如二氟尼柳和氟苯柳;和(5) 昔康类,例如吡罗昔康(piroxim)、舒多昔康和伊索昔康。已经描述了另一类选择性抑制环氧合酶2的NSAID。Cox-2抑制剂已经描述在美国专利号5,616,601;5,604,260;5,593,994;5,550,142;5,536,752;5,521,213;5,475,995;5,639,780;5,604,253;5,552,422;5,510,368;5,436,265;5,409,944;和5,130,311中描述,其通过引用整体并入本文。某些示例性的COX-2抑制剂包括塞来昔布(SC-58635)、DUP-697、氟舒胺(CGP-28238)、美洛昔康、6-甲氧基-2萘乙酸(6-MNA)、罗非昔布、MK-966、萘丁美酮(针对6-MNA的前药)、尼美舒利、NS-398、SC-5766、SC-58215、T-614;或其组合。

[0302] 在一些实施方案中,阿司匹林和/或醋氨酚可以与本发明的CGRP抗体或片段结合使用。阿司匹林是另一种非甾体抗炎化合物。

[0303] 施用药物配制品的受试者可以是,例如任何需要这种治疗、预防和/或改善的人或非人动物,或者可以通过抑制或减轻药物过度使用性头痛而受益的任何人或非人动物。例如,受试者可以是被诊断出患有药物过度使用性头痛或被认为有遭受药物过度使用性头痛折磨的风险的个体。本发明进一步包括本文公开的任何药物配制品在制备用于治疗、预防和/或改善药物过度使用性头痛的药物中的用途。

[0304] 施用

[0305] 在本发明的一个实施方案中,将本文所述的抗CGRP抗体或其CGRP结合片段以及所述抗体或抗体片段的组合以约0.1mg/kg至100.0mg/kg接受受试者体重的浓度施用给受试者。在本发明的一个优选实施方案中,将本文所述的抗CGRP抗体或其CGRP结合片段以及所述抗体或抗体片段的组合以约0.4mg/kg接受受试者体重的浓度和/或100mg或300mg的剂量施用给受试者。在本发明的一个优选的实施方案中,本文所述的抗CGRP抗体或其CGRP结合片段、以及所述抗体或抗体片段的组合以如下频率施用给接受受试者:每二十六周或六个月或更短的时间一次,例如每十六周或四个月或更短的时间一次,每八周或两个月或更短的时间一次,每四周或每月或更短的时间一次,每两周或每两个月或更短的时间一次,每周或更短的时间一次,或每天或更短的时间一次。通常,相继剂量的施用可以与上述时间表相差正负若干天,例如,每3个月或每12周施用包括与时间表日相差正负1、2、3、4、5、5或7天来施用剂量。

[0306] Fab片段可以每两周或更短,每周或更短,每天一次或更短,每天多次和/或每若干个小时一次来施用。在本发明的一个实施方案中,患者每天接受0.1mg/kg至40mg/kg的Fab片段,以有效地获得期望的结果的每天1至6次的分剂量或以持续释放的形式给予。

[0307] 应当理解,施用至给定患者的抗体或Fab的浓度可以大于或低于上述示例性施用浓度。

[0308] 本领域技术人员将能够通过常规实验确定有效的剂量和施用频率,例如通过本文的公开内容的指导和Goodman,L.S.,Gilman,A.,Brunton,L.L.,Lazo,J.S.,&Parker,K.L. (2006).Goodman&Gilman's the pharmacological basis of therapeutics[古德曼和吉尔曼的疗法的药理基础].纽约:麦格劳希尔集团(McGraw-Hill);Howland,R.D.,Mycek,M.J.,Harvey,R.A.,Champe,P.C.,&Mycek,M.J. (2006).Pharmacology[药理学].Lippincott's illustrated reviews[利平科特的插图评论].费城:Lippincott Williams&Wilkins公司;和Golan,D.E. (2008).Principles of pharmacology:the pathophysiologic basis of drug therapy[药理学原理:药物治疗的病理生理基础].费城,宾夕法尼亚州,[等等.]:Lippincott Williams&Wilkins公司中的教导。

[0309] 在本发明的另一个实施方案中,将本文所述的抗CGRP抗体或其CGRP结合片段以及所述抗体或抗体片段的组合以药物配制品施用给受试者。

[0310] “药物组合物”是指适合施用给哺乳动物的化学或生物学组合物。可以将这些组合物专门配制用于通过多种途径中的一种或多种途径施用,包括但不限于颊、表皮、硬膜外、吸入、动脉内、心内、脑室内、皮内、肌肉、鼻内、眼内、腹膜内、脊柱内、鞘内、静脉内、口服、肠胃外、直肠(通过灌肠或栓剂)、皮下、真皮下、舌下、透皮和透粘膜,优选静脉内。另外,施用可以通过注射、粉末、液体、凝胶、滴剂或其他施用方式进行。

[0311] “药物赋形剂”或“药学上可接受的赋形剂”是其中配制有活性治疗剂的载体,通常是液体。在本发明的一个实施方案中,活性治疗剂是本文所述的人源化抗体或其一个或多个片段。赋形剂虽然可以提供化学和/或生物稳定性和释放特性,但通常不向配制品提供任何药理活性。示例性配制品可以在例如Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],第19版.,Grennaro,A.,编辑,1995中找到,其通过引用并入本文。

[0312] 如本文所用,“药学上可接受的载体”或“赋形剂”包括生理相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂。在一个实施方案中,载体适合于肠胃外施用。或者,载体可以适合于静脉内、腹膜内,肌肉或舌下施用。药学上可接受的载体包括无菌水溶液或分散液和用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。这种介质和试剂用于药物活性物质的用途是本领域众所周知的。除非任何常规介质或试剂与活性化合物不相容,否则可考虑将其用于本发明的药物组合物中。补充活性化合物也可以掺入组合物中。

[0313] 药物组合物通常必须在生产和储存条件下是无菌的和稳定的。本发明考虑了药物组合物以冻干形式存在。可以将组合物配制成溶液、微乳液、脂质体或其他适合高药物浓度的有序结构。载体可以是溶剂或分散介质,其包含例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)及其合适的混合物。本发明还考虑了在药物组合物中包含稳定剂。例如,在分散的情况下通过维持所需的粒径以及通过使用表面活性剂,可以维持适当的流动性。

[0314] 在许多情况下,优选在组合物中包含等渗剂,例如糖,多元醇例如甘露醇、山梨糖醇或氯化钠。通过在组合物中包含延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸盐和明胶,可以实现可注射组合物的延长吸收。而且,碱性多肽可以配制成定时释放配制品,例如配制成包含缓释聚合物的组合物。活性化合物可以与将保护化合物免于快速释放的载体(例如控释配制品,包括植入物和微囊化的递送系统)一起制备。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,胶原蛋白,聚原酸酯,聚乳酸和聚乳酸-聚乙醇酸共聚

物(PLG)。制备此类配制产品的许多方法是本领域技术人员已知的。

[0315] 示例性组合物在水溶液中包含以下项,基本上由以下项组成,或由以下项组成:抗CGRP抗体或其片段(例如Ab6)、赋形剂(例如组氨酸)、等渗剂(例如山梨糖醇)和表面活性剂(例如聚山梨醇酯80)。例如,所述组合物可以包含以下项,基本上由以下项组成,或由以下项组成:组氨酸(L-组氨酸)、山梨糖醇、聚山梨醇酯80,例如每1mL体积约100mg抗CGRP抗体(例如Ab6)、约3.1mg L-组氨酸、约40.5mg山梨糖醇和约0.15mg聚山梨醇酯80,具有约5.8的pH,或大约是这种构成,例如那些值的10%以内、那些值的5%以内、那些值的1%以内、那些值的0.5%以内、或那些值的0.1%以内,以及水。例如,pH值可以在5.8的10%以内,即5.22至6.38。Ab6抗体可包含以下或由以下组成:分别是SEQ ID NO:222和SEQ ID NO:202的可变轻链和重链多肽,或分别是SEQ ID NO:221和SEQ ID NO:201的轻链和重链多肽,或分别是SEQ ID NO:221和SEQ ID NO:566的轻链和重链多肽。所述组合物可以是水溶液或浓缩物(例如冻干的)形式,当例如通过添加水而重构时,其可以产生上述构成。示例性组合物每mL由以下组成:100mg的分别是SEQ ID NO:221和SEQ ID NO:201的轻链和重链多肽、约3.1mg L-组氨酸、约40.5mg山梨糖醇和约0.15mg聚山梨醇酯80和水Q.S,或近似所述构成,例如,在那些数量的10%内、在那些数量的5%之内、在那些数量的1%内、在那些数量的0.5%内或在那些数量的0.1%内。另一个示例性组合物每mL由以下组成:100mg的分别是SEQ ID NO:221和SEQ ID NO:566的轻链和重链多肽、约3.1mg L-组氨酸、约40.5mg山梨糖醇和约0.15mg聚山梨醇酯80和水Q.S,或近似所述构成,例如,在那些数量的10%内、在那些数量的5%之内、在那些数量的1%内、在那些数量的0.5%内或在那些数量的0.1%内。所述组合物可以适合于静脉内或皮下施用,优选静脉内施用。例如,所述组合物可以适合于以添加到100mL静脉内溶液中的约100mg至约300mg抗体的量与静脉内溶液(例如0.9%氯化钠)混合。优选地,所述组合物可以在至少1、3、6、12、18或24个月内是贮存稳定的,例如,在室温下储存或在4℃下储存指定的时间后,或在模拟所述储存时间的加速老化测试中显示抗体或片段的不超过5%或不超过10%的聚集体形成。

[0316] 对于每个所述的实施方案,化合物可以通过多种剂型施用。考虑了本领域普通技术人员已知的任何生物学上可接受的剂型及其组合。此类剂型的实例包括但不限于可重构的粉末、酞剂、液体、溶液、悬浮液、乳液、粉末、颗粒、粒子、微粒、可分散颗粒、扁囊剂、吸入剂、气雾剂吸入剂、贴剂、粒子吸入剂、植入物、长效植入物、注射剂(包括皮下、肌内、静脉内和皮内,优选静脉内),输注及其组合。

[0317] 上面对本发明的各种说明性实施方案的描述并非旨在穷举或将本发明限制为所公开的精确形式。尽管本文出于说明性目的描述了本发明的特定实施方案和实施例,但是如相关领域的技术人员将认识到的,在本发明的范围内可以进行各种等效修改。除了上述实施例之外,本发明在本文中提供的教导可以应用于其他目的。

[0318] 根据以上详细描述,可以对本发明进行这些和其他改变。通常,在所附权利要求书中,不应将所使用的术语解释为将本发明限制为说明书和权利要求书中公开的特定实施方案。因此,本发明不受所述公开的限制,而是本发明的范围将完全由所附权利要求书确定。

[0319] 可以以不同于前面的描述和实施例中特别描述的那些方式来实践本发明。鉴于以上教导,本发明的许多修改和变化是可能的,并且因此在所附权利要求的范围内。

[0320] 某些CGRP抗体多核苷酸和多肽在本专利申请文件随附的序列表中公开,并且所述

序列表的公开通过引用整体并入本文。

[0321] 在背景技术、具体实施方式和实施例中引用的每个文件(包括专利、专利申请、期刊文章、摘要、手册、书籍或其他公开内容)的全部公开均通过引用整体并入本文。

[0322] 提出以下实施例以向本领域普通技术人员提供关于如何制造和使用本发明的完整公开和描述,并且无意于限制本发明的范围。已经努力确保了关于所使用的数字(例如,量、温度、浓度等)的准确性,但是应该允许存在一些实验误差和偏离。除非另外指明,否则份数为重量份,分子量为平均分子量,温度以摄氏度计,且压力为大气压或接近大气压。

[0323] 其他示例性实施方案

[0324] 本发明的其他示例性实施方案提供如下:

[0325] S1.至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段在制备用于治疗或预防药物过度使用性头痛的药物中的用途。

[0326] S2.至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段在制备用于治疗或预防可能的药物过度使用性头痛的药物中的用途。

[0327] S3.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含Ab1-Ab14中的任一个或其片段。

[0328] S4.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含Ab6或其片段。

[0329] S5.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含分别是SEQ ID NO: 224;SEQ ID NO:226;和SEQ ID NO:228的轻链互补决定区(CDR)1、2和3多肽序列。

[0330] S6.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含分别由SEQ ID NO: 234;SEQ ID NO:236;和SEQ ID NO:238编码的轻链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0331] S7.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含分别是SEQ ID NO: 204;SEQ ID NO:206;和SEQ ID NO:208的重链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0332] S8.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含分别由SEQ ID NO: 214;SEQ ID NO:216;和SEQ ID NO:218编码的重链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0333] S9.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含分别是SEQ ID NO: 224;SEQ ID NO:226;和SEQ ID NO:228的轻链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分别是SEQ ID NO:204;SEQ ID NO:206;和SEQ ID NO:208的重链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0334] S10.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含分别由SEQ ID NO: 234;SEQ ID NO:236;和SEQ ID NO:238编码的轻链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分别由SEQ ID NO:214;SEQ ID NO:216;和SEQ ID NO:218编码的重链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0335] S11.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:222的可变轻链多肽。

[0336] S12.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:232编码的可变轻链多肽。

[0337] S13.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:202的可变重链多肽。

[0338] S14.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:212编码的可变重链多肽。

[0339] S15.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:222的可变轻链多肽和SEQ ID NO:202的可变重链多肽。

[0340] S16.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:232编码的可变轻链多肽和SEQ ID NO:212编码的可变重链多肽。

[0341] S17.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:221的轻链多肽。

[0342] S18.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:231编码的轻链多肽。

[0343] S19.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链多肽。

[0344] S20.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:211或SEQ ID NO:567编码的重链多肽。

[0345] S21.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:221的轻链多肽和SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链多肽。

[0346] S22.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:231编码的轻链多肽和SEQ ID NO:211或SEQ ID NO:567编码的重链多肽。

[0347] S23.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段在巴斯德毕赤酵母中表达或通过巴斯德毕赤酵母中表达获得。

[0348] S24. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段在CHO细胞中表达或通过CHO细胞中表达获得。

[0349] S25. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体的施用量是在约100mg至约300mg之间,或是约100mg,或是约300mg。

[0350] S26. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体的施用量是100mg。

[0351] S27. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,还包括每12周静脉内施用100mg所述抗CGRP抗体。

[0352] S28. 如实施方案S1-S26中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,还包括每12周静脉内施用300mg所述抗CGRP抗体。

[0353] S29. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述患者是有发展药物过度使用性头痛的风险的慢性偏头痛患者或发作性偏头痛或丛集性头痛患者。

[0354] S30. 如实施方案S29所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述患者每月至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天使用急性头痛药物,其中任选地,在至少28天的基线期间确定所述急性药物使用。

[0355] S31. 如实施方案S29所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述患者每月至少10天使用急性头痛药物,其中任选地,在至少28天的基线期间确定所述急性药物使用。

[0356] S32. 如实施方案S30-S31中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述急性药物包括使用麦角生物碱、曲坦、非阿片类镇痛药、醋氨酚、阿司匹林、NSAID、非阿片类镇痛药、组合镇痛药或阿片类。

[0357] S33. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述药物过度使用性头痛包含(a)所述患者15天或更多天/月发生头痛,其中所述患者具有先前存在的头痛障碍;和(b)所述患者过度使用超过3个月的一种或多种用于急性和/或对症头痛治疗的药物。

[0358] S34. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中在所述施用之前,所述患者表现出每月约15至约22个偏头痛日。

[0359] S35. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中在所述施用之前,所述患者表现出每月约15至约27个头痛日。

[0360] S36. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中在所述施用之前,所述患者表现出每月约17至约24个头痛日。

[0361] S37.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中在所述施用之前,所述患者表现出每月约15至约19个偏头痛日,或每月约20或约21个头痛日,或每月约16个偏头痛日。

[0362] S38.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述患者在所述施用前至少10年被诊断患有偏头痛。

[0363] S39.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述患者在所述施用前至少15年被诊断患有偏头痛。

[0364] S40.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述患者在所述施用前至少18年或至少19年被诊断患有偏头痛。

[0365] S41.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的一个月内的偏头痛日数减少至少50%。

[0366] S42.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的一个月内的偏头痛日数减少至少75%。

[0367] S43.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的一个月内的偏头痛日数减少100%。

[0368] S44.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的12周内的偏头痛日数减少至少50%。

[0369] S45.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的12周内的偏头痛日数减少至少75%。

[0370] S46.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的12周内的偏头痛日数减少100%。

[0371] S47.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,还包括在所述施用后约12周或约3个月向所述患者施用第二剂量的所述抗CGRP抗体。

[0372] S48.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述施用包括施用约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg或约300mg的所述抗CGRP抗体。

[0373] S49.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体或抗体片段是无糖基化的,或者如果仅糖基化则仅包含甘露糖残基。

[0374] S50. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体由SEQ ID NO:221的轻链多肽和SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链多肽组成。

[0375] S51. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体由SEQ ID NO:231编码的轻链多肽和SEQ ID NO:211或SEQ ID NO:567编码的重链多肽组成。

[0376] S52. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述药物过度使用性头痛包含(a)所述患者15天或更多天/月发生头痛,其中所述患者具有先前存在的头痛障碍;和(b)所述患者过度使用超过3个月的一种或多种用于急性和/或对症头痛治疗的药物。

[0377] S53. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,所述药物过度使用包括使用麦角胺10天或更多天/月,使用曲坦10天或更多天/月,使用一种或多种非阿片类镇痛药(例如对乙酰氨基酚(醋氨酚)、乙酰水杨酸(阿司匹林)、另一种NSAID或另一种非阿片类镇痛药)15天或更多天/月,使用一种或多种组合镇痛药(如下进一步所述)10天或更多天/月,使用一种或多种阿片类10天或更多天/月,或使用两种或更多种药物类别的组合(如下进一步所述)10天或更多天/月,其中所述曲坦使用任选地包括使用舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫罗曲坦中的一种或多种,和/或其中所述阿片类使用任选地包括使用羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因和氢可酮中的一种或多种。

[0378] S54. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述药物过度使用性头痛包括麦角胺过度使用性头痛、曲坦过度使用性头痛、非阿片类镇痛药物过度使用性头痛、阿片类过度使用性头痛、组合镇痛药过度使用性头痛、归因于多种药物类别而非单独过度使用的药物过度使用性头痛、归因于多种药物类别的未指定或未验证的过度使用的药物过度使用性头痛或归因于其他药物的药物过度使用性头痛,其中所述曲坦使用任选地包括使用舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫罗曲坦中的一种或多种,和/或其中所述阿片类使用任选地包括使用羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因和氢可酮中的一种或多种。

[0379] S55. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述非阿片类镇痛药过度使用性头痛包括对乙酰氨基酚(醋氨酚)过度使用性头痛,非甾体抗炎药(NSAID)过度使用性头痛,例如乙酰水杨酸(阿司匹林)过度使用性头痛,或其他非阿片类镇痛药过度使用性头痛。

[0380] S56. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述麦角胺过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用麦角胺10天或更多天/月超过3个月。

[0381] S57. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述曲坦过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用一种或多种曲坦10天或更多天/月超过3个月,其中所述曲坦使用任选地包括使用舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫罗曲

坦中的一种或多种。

[0382] S58. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途, 其中所述非阿片类镇痛药过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用一种或多种非阿片类镇痛药(例如对乙酰氨基酚(醋氨酚)、乙酰水杨酸(阿司匹林)、另一种NSAID或另一种非阿片类镇痛药) 15天或更多天/月超过3个月。

[0383] S59. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途, 其中所述组合镇痛药过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用一种或多种组合镇痛药10天或更多天/月超过3个月, 其中所述组合镇痛药包含两种或更多种类别的药物, 各自具有镇痛作用(例如乙酰氨基酚和可待因)或作为辅助剂(例如咖啡因), 任选地, 其中所述组合-镇痛药组合非阿片类镇痛药包括使用至少一种阿片类(例如曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮或其任何组合)、巴比妥盐(如异丁巴比妥和/或咖啡因)。

[0384] S60. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途, 其中所述阿片类过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用一种或多种阿片类(例如羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮或其任何组合) 10天或更多天/月超过3个月。

[0385] S61. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途, 其中所述归因于多种药物类别而非单独过度使用的药物过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用麦角胺、曲坦(例如舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫罗曲坦, 或其任何组合)、非阿片类镇痛药和/或阿片类(例如羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮, 或其任何组合)的任何组合总共至少10天/月超过3个月。

[0386] S62. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途, 其中所述归因于多种药物类别的未指定或未验证的过度使用的药物过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用麦角胺、曲坦(例如舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫罗曲坦, 或其任何组合)、非阿片类镇痛药和/或阿片类(例如羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮, 或其任何组合)的任何组合至少10天/月超过3个月, 其中不能可靠地确定使用或过度这些类别的药物的身份、数量和/或方式。

[0387] S63. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途, 所述归因于其他药物的药物过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用除上述药物外的一种或多种药物用于急性或对症治疗头痛至少10天/月超过3个月。

[0388] S64. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途, 其中所述患者在发展所述药物过度使用性头痛之前具有先前存在的原发性头痛。

[0389] S65. 如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途, 其中头痛日和/或药物使用日通过以下来确定

定:患者或亲属报告、日记、病历、药物购买历史、处方履行、药物使用的生物标志物、药物毒性发生率、用药过量发生率和/或患者药物使用的其他指标。

[0390] S66.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述药物过度使用性头痛是根据国际头痛障碍分类第三版诊断,其中所述药物过度使用性头痛任选地包括麦角胺过度使用性头痛、曲坦过度使用性头痛、非阿片类镇痛药物过度使用性头痛、阿片类过度使用性头痛、组合镇痛药过度使用性头痛、归因于多种药物类别而非单独过度使用的药物过度使用性头痛、归因于多种药物类别的未指定或未验证的过度使用的药物过度使用性头痛或归因于其他药物的药物过度使用性头痛。

[0391] S67.如前述实施方案中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段包含在配制品中,所述配制品包含组氨酸(L-组氨酸)、山梨糖醇、聚山梨醇酯80和水或由其组成。

[0392] S68.如实施方案S67所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值的10%以内的每一成分的量,并且具有5.8或在所述值 \pm 10%以内的pH。

[0393] S69.如实施方案S67所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 \pm 5%以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值 \pm 5%以内的pH。

[0394] S70.如实施方案S67所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 \pm 1%以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值的1%以内的pH。

[0395] S71.如实施方案S67所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 \pm 0.5%以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值的0.5%以内的pH。

[0396] S72.如实施方案S67所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 \pm 0.1%以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值的0.1%以内的pH。

[0397] S73.一种药物组合物,其包含以下或由以下组成:在配制品中的抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段,所述配制品包含组氨酸(L-组氨酸)、山梨糖醇、聚山梨醇酯80和水或由其组成。

[0398] S74.如实施方案S73所述的药物组合物,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积水溶液,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值的10%以内的每一成分的量,并且具有5.8或在所述值 \pm

10%以内的pH。

[0399] S75.如实施方案S73所述的药物组合物,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积水溶液,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 \pm 5%以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值的5%以内的pH。

[0400] S76.如实施方案S73所述的药物组合物,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 \pm 1%以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值的1%以内的pH。

[0401] S77.如实施方案S73所述的药物组合物,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 \pm 0.5%以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值的0.5%以内的pH。

[0402] S78.如实施方案S73所述的药物组合物,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 \pm 0.1%以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值的0.1%以内的pH。

[0403] S79.如实施方案S73-S79中任一项所述的药物组合物,其中所述抗CGRP抗体包含分别是SEQ ID NO:224;SEQ ID NO:226;和SEQ ID NO:228的轻链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分别是SEQ ID NO:204;SEQ ID NO:206;和SEQ ID NO:208的重链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0404] S80.如实施方案S73-S79中任一项所述的药物组合物,其中所述抗CGRP抗体包含分别由SEQ ID NO:234;SEQ ID NO:236;和SEQ ID NO:238编码的轻链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分别由SEQ ID NO:214;SEQ ID NO:216;和SEQ ID NO:218编码的重链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0405] S81.如实施方案S73-S79中任一项所述的药物组合物,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:222的可变轻链多肽和SEQ ID NO:202的可变重链多肽。

[0406] S82.如实施方案S73-S79中任一项所述的药物组合物,其中所述抗CGRP抗体包含由SEQ ID NO:232编码的可变轻链多肽和由SEQ ID NO:212编码的可变重链多肽。

[0407] S83.如实施方案S73-S79中任一项所述的药物组合物,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:221的轻链多肽和SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链多肽。

[0408] S84.如实施方案S73-S79中任一项所述的药物组合物,其中所述抗CGRP抗体包含由SEQ ID NO:231编码的轻链多肽和由SEQ ID NO:211或SEQ ID NO:567编码的重链多肽。

[0409] S85.如实施方案S73-S84中任一项所述的药物组合物,其中所述抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段在巴斯德毕赤酵母中表达或通过巴斯德毕赤酵母中表达获得。

[0410] S86.如实施方案S73-S84中任一项所述的药物组合物,其中所述抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段在CHO中表达或通过CHO中表达获得。

[0411] S87.至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段和/或至少一种抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段在制备用于治疗或预防偏头痛的药剂中的用途,还包括使用至少一种另外

的用于急性和/或对症治疗头痛的药物,所述药物选自下组,该组包括:麦角生物碱、曲坦、非阿片类镇痛药、醋氨酚、阿司匹林、NSAID、非阿片类镇痛药、组合镇痛药、或阿片类。

[0412] S88.如实施方案S87所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中(i)和(ii)的组合施用减轻了患者的药物过度使用性头痛的症状、严重程度和/或发作。

[0413] S89.如实施方案S87或S88所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述用于急性和/或对症治疗头痛的药物包含麦角生物碱。

[0414] S90.如实施方案S89所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述麦角生物碱选自麦角胺、尼麦角林、美西麦角、二氢麦角胺及前述的组合。

[0415] S91.如实施方案S87或S88所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述用于急性和/或对症治疗头痛的药物包含曲坦。

[0416] S92.如实施方案S91所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述曲坦选自舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫罗曲坦,及前述的组合。

[0417] S93.如实施方案S87或S88所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述用于急性和/或对症治疗头痛的药物包含非阿片类镇痛药。

[0418] S94.如实施方案S93所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述非阿片类镇痛药包含对乙酰氨基酚(醋氨酚)或阿司匹林。

[0419] S95.如实施方案S87或S88所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述用于急性和/或对症治疗头痛的药物包含NSAID。

[0420] S96.如实施方案S95所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述NSAID选自水杨酸盐、丙酸衍生物、烯醇酸衍生物、邻氨基苯甲酸衍生物(芬那酯)、选择性COX-2抑制剂(昔布)、磺酰苯胺和前述的组合。

[0421] S97.如实施方案S95所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述NSAID选自水杨酸盐,例如阿司匹林(乙酰水杨酸)、二氟尼柳(二氟苯水杨酸(Dolobid))、水杨酸及其盐和双水杨酯(双水杨酸(Disalcid));丙酸衍生物,例如布洛芬、右旋布洛芬、萘普生、非诺洛芬、酮洛芬、右旋酮洛芬、氟比洛芬、奥沙普嗪和洛索洛芬;乙酸衍生物,例如吲哚美辛、托美汀、舒林酸、依托度酸、酮咯酸、双氯芬酸、醋氯芬酸和萘丁美酮;烯醇酸(昔康(oxicam))衍生物,例如吡罗昔康、美洛昔康、替诺昔康、屈噻昔康、氯诺昔康、伊索昔康和苯丁唑酮(保泰松(Bute));邻氨基苯甲酸衍生物(芬那酯),例如甲灭酸、甲氯芬那酸、氟灭酸和托芬那酸;选择性COX-2抑制剂(昔布(coxib)),例如塞来昔布、罗非昔布、伐地昔布、帕瑞昔布、芦米昔布、依托昔布和非罗考昔;磺酰苯胺,例如尼美舒利;氯尼辛、利克飞龙、H-哈帕昔或南非钩麻(Devil's Claw)

和前述的组合。

[0422] S98.如实施方案S87或S88所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述用于急性和/或对症治疗头痛的药物包含非阿片类镇痛药。

[0423] S99.如实施方案S87或S88所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述用于急性和/或对症治疗头痛的药物包含组合镇痛药。

[0424] S100.如实施方案S99所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述组合镇痛药包含非阿片类镇痛药与至少一种阿片类或巴比妥盐的组合,所述巴比妥盐是例如异丁巴比妥和/或咖啡因;或者包含醋氨酚、阿司匹林和咖啡因的组合,例如EXCEDRIN®或EXCEDRIN MIGRAINE®;或者包含组合镇痛药,所述组合镇痛药包含镇痛药与至少一种非镇痛药或与抗组胺药组合,所述非镇痛药是例如血管收缩药,比如伪麻黄碱。

[0425] S101.如实施方案S87或S88所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述用于急性和/或对症治疗头痛的药物包含阿片类。

[0426] S102.如实施方案S101所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述阿片类选自羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮、蒂巴因、东罂粟碱、混合阿片生物碱如阿片全碱、二乙酰吗啡、烟碱吗啡、二丙酰基吗啡、二乙酰基二氢吗啡、乙酰丙酰基吗啡、去甲吗啡、甲基去甲啡碱、二苯甲酰基吗啡、乙基吗啡、杂可待因、丁丙诺啡、埃托啡、氢吗啡酮、羟吗啡酮、芬太尼、 α 甲基芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼、卡芬太尼、羟甲芬太尼、哌替啶(度冷丁)、凯托米酮、MPPP、烯丙罗定、普鲁丁、PEPAP、二甲哌替啶、二苯丙胺、丙氧芬、右旋丙氧吩、右马拉胺、苯腈米特、哌腈米特和前述的组合。

[0427] S103.如实施方案S87-S102中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含Ab1-Ab14中的任一个或其片段。

[0428] S104.如实施方案S87-S103中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含Ab6或其片段。

[0429] S105.如实施方案S87-S104中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含分别是SEQ ID NO:224;SEQ ID NO:226;和SEQ ID NO:228的轻链互补决定区(CDR)1、2和3多肽序列。

[0430] S106.如实施方案S87-S105中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含分别由SEQ ID NO:234;SEQ ID NO:236;和SEQ ID NO:238编码的轻链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0431] S107.如实施方案S87-S106中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含分别是SEQ ID NO:204;SEQ ID NO:206;和SEQ ID NO:208的重链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0432] S108.如实施方案S87-S107中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片

段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含分别由SEQ ID NO:214;SEQ ID NO:216;和SEQ ID NO:218编码的重链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0433] S109.如实施方案S87-S108中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含分别是SEQ ID NO:224;SEQ ID NO:226;和SEQ ID NO:228的轻链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分别是SEQ ID NO:204;SEQ ID NO:206;和SEQ ID NO:208的重链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0434] S110.如实施方案S87-S109中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含分别由SEQ ID NO:234;SEQ ID NO:236;和SEQ ID NO:238编码的轻链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分别由SEQ ID NO:214;SEQ ID NO:216;和SEQ ID NO:218编码的重链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0435] S111.如实施方案S87-S110中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:222的可变轻链多肽。

[0436] S112.如实施方案S87-S111中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:232编码的可变轻链多肽。

[0437] S113.如实施方案S87-S112中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:202的可变重链多肽。

[0438] S114.如实施方案S87-S113中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:212编码的可变重链多肽。

[0439] S115.如实施方案S87-S114中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:222的可变轻链多肽和SEQ ID NO:202的可变重链多肽。

[0440] S116.如实施方案S87-S115中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:232编码的可变轻链多肽和SEQ ID NO:212编码的可变重链多肽。

[0441] S117.如实施方案S87-S116中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:221的轻链多肽。

[0442] S118.如实施方案S87-S117中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:231编码的轻链多肽。

[0443] S119.如实施方案S87-S118中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链多肽。

[0444] S120.如实施方案S87-S119中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片

段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO:567编码的重链多肽。

[0445] S121.如实施方案S87-S120中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO: 221的轻链多肽和SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链多肽。

[0446] S122.如实施方案S87-S121中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO: 231编码的轻链多肽和SEQ ID NO:211或SEQ ID NO:567编码的重链多肽。

[0447] S123.如实施方案S87-S122中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段在巴斯德毕赤酵母中表达或通过巴斯德毕赤酵母中表达获得。

[0448] S124.如实施方案S87-S123中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段在CHO细胞中表达或通过CHO细胞中表达获得。

[0449] S125.如实施方案S87-S124中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体的施用量是在约100mg至约300mg之间,或是约100mg,或是约300mg。

[0450] S126.如实施方案S87-S125中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体的施用量是100mg。

[0451] S127.如实施方案S87-S126中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,还包括每12周静脉内施用100mg所述抗CGRP抗体。

[0452] S128.如实施方案S87-S127中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,还包括每12周静脉内施用300mg所述抗CGRP抗体。

[0453] S129.如实施方案S87-S128中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述患者是有发展药物过度使用性头痛的风险的慢性偏头痛患者或发作性偏头痛或丛集性头痛患者。

[0454] S130.如实施方案S87-S129中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述患者每月至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天使用急性头痛药物,其中任选地,在至少28天的基线期间确定所述急性药物使用。

[0455] S131.如实施方案S87-S130中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述患者每月至少10天使用急性头痛药物,其中任选地,在至少28天的基线期间确定所述急性药物使用。

[0456] S132.如实施方案S87-S131中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述药物过度使用性头痛包含(a)所述患者15天或更多天/月发生头痛,其中所述患者具有先前存在的头痛障碍;和(b)所述患者过度使用超过3个月的一种或多种用于急性和/或对症头痛治疗的药物。

[0457] S133.如实施方案S87-S132中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中在所述施用之前,所述患者表现出每月约15至约22个偏头痛日。

[0458] S134.如实施方案S87-S133中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中在所述施用之前,所述患者表现出每月约15至约27个头痛日。

[0459] S135.如实施方案S87-S134中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中在所述施用之前,所述患者表现出每月约17至约24个头痛日。

[0460] S136.如实施方案S87-S135中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中在所述施用之前,所述患者表现出每月约15至约19个偏头痛日,或每月约20或约21个头痛日,或每月约16个偏头痛日。

[0461] S137.如实施方案S87-S136中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述患者在所述施用前至少10年被诊断患有偏头痛。

[0462] S138.如实施方案S87-S137中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述患者在所述施用前至少15年被诊断患有偏头痛。

[0463] S139.如实施方案S87-S138中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述患者在所述施用前至少18年或至少19年被诊断患有偏头痛。

[0464] S140.如实施方案S87-S139中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的一个月内的偏头痛日数减少至少50%。

[0465] S141.如实施方案S87-S140中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的一个月内的偏头痛日数减少至少75%。

[0466] S142.如实施方案S87-S141中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的一个月内的偏头痛日数减少100%。

[0467] S143.如实施方案S87-S142中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的12周内的偏头痛日数减少至少50%。

[0468] S144.如实施方案S87-S143中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的12周内的偏头痛日数减少至少

75%。

[0469] S145.如实施方案S87-S144中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在施用所述抗体后的12周内的偏头痛日数减少100%。

[0470] S146.如实施方案S87-S145中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,还包括在所述施用后约12周或约3个月向所述患者施用第二剂量的所述抗CGRP抗体。

[0471] S147.如实施方案S87-S146中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述施用包括施用约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg或约300mg的所述抗CGRP抗体。

[0472] S148.如实施方案S87-S147中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体或抗体片段是无糖基化的,或者如果仅糖基化则仅包含甘露糖残基。

[0473] S149.如实施方案S87-S148中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体由SEQ ID NO:221的轻链多肽和SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链多肽组成。

[0474] S150.如实施方案S87-S149中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体由SEQ ID NO:231编码的轻链多肽和SEQ ID NO:211或SEQ ID NO:567编码的重链多肽组成。

[0475] S151.如实施方案S87-S150中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述药物过度使用性头痛包含(a)所述患者15天或更多天/月发生头痛,其中所述患者具有先前存在的头痛障碍;和(b)所述患者过度使用超过3个月的一种或多种药物。

[0476] S152.如实施方案S87-S151中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,所述药物过度使用包括使用麦角胺10天或更多天/月,使用曲坦10天或更多天/月,使用一种或多种非阿片类镇痛药(例如对乙酰氨基酚(醋氨酚)、乙酰水杨酸(阿司匹林)、另一种NSAID或另一种非阿片类镇痛药)15天或更多天/月,使用一种或多种组合镇痛药(如下进一步所述)10天或更多天/月,使用一种或多种阿片类10天或更多天/月,或使用两种或更多种药物类别的组合(如下进一步所述)10天或更多天/月,其中所述曲坦使用任选地包括使用舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫罗曲坦中的一种或多种,和/或其中所述阿片类使用任选地包括使用羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因和氢可酮中的一种或多种。

[0477] S153.如实施方案S87-S152中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述药物过度使用性头痛包括麦角胺过度使用性头痛、曲坦过度使用性头痛、非阿片类镇痛药物过度使用性头痛、阿片类过度使用性头痛、组合镇痛药过度使用性头痛、归因于多种药物类别而非单独过度使用的药物过度使用性头痛、归因于多种药物类别的未指定或未验证的过度使用的药物过度使用性头痛或归因于其他药物的药物过度使用性头痛,其中所述曲坦使用任选地包括使用舒马曲

坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫罗曲坦中的一种或多种,和/或其中所述阿片类使用任选地包括使用羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因和氢可酮中的一种或多种。

[0478] S154.如实施方案S87-S153中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述非阿片类镇痛药过度使用性头痛包括对乙酰氨基酚(醋氨酚)过度使用性头痛,非甾体抗炎药(NSAID)过度使用性头痛,例如乙酰水杨酸(阿司匹林)过度使用性头痛,或其他非阿片类镇痛药过度使用性头痛。

[0479] S155.如实施方案S87-S154中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述麦角胺过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用麦角胺10天或更多天/月超过3个月。

[0480] S156.如实施方案S87-S155中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述曲坦过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用一种或多种曲坦10天或更多天/月超过3个月,其中所述曲坦使用任选地包括使用舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫罗曲坦中的一种或多种。

[0481] S157.如实施方案S87-S156中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述非阿片类镇痛药过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用一种或多种非阿片类镇痛药(例如对乙酰氨基酚(醋氨酚)、乙酰水杨酸(阿司匹林)、另一种NSAID或另一种非阿片类镇痛药)15天或更多天/月超过3个月。

[0482] S158.如实施方案S87-S157中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述组合镇痛药过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用一种或多种组合镇痛药10天或更多天/月超过3个月,其中所述组合镇痛药包含两种或更多种类别的药物,各自具有镇痛作用(例如乙酰氨基酚和可待因)或作为辅助剂(例如咖啡因),任选地,其中所述组合-镇痛药组合非阿片类镇痛药包括至少一种阿片类(例如曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮或其任何组合)、巴比妥盐(如异丁巴比妥和/或咖啡因)。

[0483] S159.如实施方案S87-S158中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述阿片类过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用一种或多种阿片类(例如羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮或其任何组合)10天或更多天/月超过3个月。

[0484] S160.如实施方案S87-S159中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述归因于多种药物类别而非单独过度使用的药物过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用麦角胺、曲坦(例如舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫罗曲坦,或其任何组合)、非阿片类镇痛药和/或阿片类(例如羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮,或其任何组合)的任何组合总共至少10天/月超过3个月。

[0485] S161.如实施方案S87-S160中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述归因于多种药物类别的未指定

或未验证的过度使用的药物过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用麦角胺、曲坦(例如舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫罗曲坦,或其任何组合)、非阿片类镇痛药和/或阿片类(例如羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮,或其任何组合)的任何组合至少10天/月超过3个月,其中不能可靠地确定使用或过度这些类别的药物的身份、数量和/或方式。

[0486] S162.如实施方案S87-S161中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,所述归因于其他药物的药物过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用除上述药物外的一种或多种药物用于急性或对症治疗头痛至少10天/月超过3个月。

[0487] S163.如实施方案S87-S162中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述患者在发展所述药物过度使用性头痛之前具有先前存在的原发性头痛。

[0488] S164.如实施方案S87-S163中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中头痛日和/或药物使用日通过以下来确定:患者或亲属报告、日记、病历、药物购买历史、处方履行、药物使用的生物标志物、药物毒性发生率、用药过量发生率和/或患者药物使用的其他指标。

[0489] S165.如实施方案S87-S164中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述药物过度使用性头痛是根据国际头痛障碍分类第三版诊断,其中所述药物过度使用性头痛任选地包括麦角胺过度使用性头痛、曲坦过度使用性头痛、非阿片类镇痛药物过度使用性头痛、阿片类过度使用性头痛、组合镇痛药过度使用性头痛、归因于多种药物类别而非单独过度使用的药物过度使用性头痛、归因于多种药物类别的未指定或未验证的过度使用的药物过度使用性头痛或归因于其他药物的药物过度使用性头痛。

[0490] S166.如实施方案S87-S165中任一项所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段包含在配制品中,所述配制品包含组氨酸(L-组氨酸)、山梨糖醇、聚山梨醇酯80和水或由其组成。

[0491] S167.如实施方案S166所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值的10%以内的每一成分的量,并且具有5.8或在所述值 \pm 10%以内的pH。

[0492] S168.如实施方案S166所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 \pm 5%以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值 \pm 5%以内的pH。

[0493] S169.如实施方案S166所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 \pm 1%以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值的1%以内的pH。

[0494] S170. 如实施方案S166所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 $\pm 0.5\%$ 以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值的 0.5% 以内的pH。

[0495] S171. 如实施方案S166所述的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段的用途,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 $\pm 0.1\%$ 以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值的 0.1% 以内的pH。

[0496] 进一步的示例性实施方案

[0497] 本发明的进一步的示例性实施方案提供如下:

[0498] E1. 至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,用于治疗或预防药物过度使用性头痛。

[0499] E2. 至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,用于治疗或预防可能的药物过度使用性头痛。

[0500] E3. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含Ab1-Ab14中的任一个或其片段。

[0501] E4. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含Ab6或其片段。

[0502] E5. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含分别是SEQ ID NO:224; SEQ ID NO:226;和SEQ ID NO:228的轻链互补决定区(CDR)1、2和3多肽序列。

[0503] E6. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含分别由SEQ ID NO:234; SEQ ID NO:236;和SEQ ID NO:238编码的轻链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0504] E7. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含分别是SEQ ID NO:204; SEQ ID NO:206;和SEQ ID NO:208的重链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0505] E8. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含分别由SEQ ID NO:214; SEQ ID NO:216;和SEQ ID NO:218编码的重链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0506] E9. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含分别是SEQ ID NO:224; SEQ ID NO:226;和SEQ ID NO:228的轻链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分别是SEQ ID NO:204; SEQ ID NO:206;和SEQ ID NO:208的重链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0507] E10. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含分别由SEQ ID NO:234; SEQ ID NO:236;和SEQ ID NO:238编码的轻链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分别由SEQ ID NO:214; SEQ ID NO:216;和SEQ ID NO:218编码的重链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序

列。

[0508] E11.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:222的可变轻链多肽。

[0509] E12.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:232编码的可变轻链多肽。

[0510] E13.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:202的可变重链多肽。

[0511] E14.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:212编码的可变重链多肽。

[0512] E15.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:222的可变轻链多肽和SEQ ID NO:202的可变重链多肽。

[0513] E16.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:232编码的可变轻链多肽和SEQ ID NO:212编码的可变重链多肽。

[0514] E17.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:221的轻链多肽。

[0515] E18.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:231编码的轻链多肽。

[0516] E19.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链多肽。

[0517] E20.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:211或SEQ ID NO:567编码的重链多肽。

[0518] E21.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:221的轻链多肽和SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链多肽。

[0519] E22.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:231编码的轻链多肽和SEQ ID NO:211或SEQ ID NO:567编码的重链多肽。

[0520] E23.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段在巴斯

德毕赤酵母中表达或通过巴斯德毕赤酵母中表达获得。

[0521] E24. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段, 其中所述抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段在CHO细胞中表达或通过CHO细胞中表达获得。

[0522] E25. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段, 其中所述抗CGRP抗体的施用量是在约100mg至约300mg之间, 或是约100mg, 或是约300mg。

[0523] E26. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段, 其中所述抗CGRP抗体的施用量是100mg。

[0524] E27. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段, 还包括每12周静脉内施用100mg所述抗CGRP抗体。

[0525] E28. 如实施方案E1-E26中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段, 还包括每12周静脉内施用300mg所述抗CGRP抗体。

[0526] E29. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段, 其中所述患者是有发展药物过度使用性头痛的风险的慢性偏头痛患者或发作性偏头痛或丛集性头痛患者。

[0527] E30. 如实施方案E29所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段, 其中所述患者每月至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天使用急性头痛药物, 其中任选地, 在至少28天的基线期间确定所述急性药物使用。

[0528] E31. 如实施方案E29所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段, 其中所述患者每月至少10天使用急性头痛药物, 其中任选地, 在至少28天的基线期间确定所述急性药物使用。

[0529] E32. 如实施方案E30-E31中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段, 其中所述急性药物包括使用麦角生物碱、曲坦、非阿片类镇痛药、醋氨酚、阿司匹林、NSAID、非阿片类镇痛药、组合镇痛药或阿片类。

[0530] E33. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段, 其中所述药物过度使用性头痛包含(a) 所述患者15天或更多天/月发生头痛, 其中所述患者具有先前存在的头痛障碍; 和(b) 所述患者过度使用超过3个月的一种或多种用于急性和/或对症头痛治疗的药物。

[0531] E34. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段, 其中在所述施用之前, 所述患者表现出每月约15至约22个偏头痛日。

[0532] E35. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段, 其中在所述施用之前, 所述患者表现出每月约15至约27个头痛日。

[0533] E36. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段, 其中在所述施用之前, 所述患者表现出每月约

17至约24个头痛日。

[0534] E37.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中在所述施用之前,所述患者表现出每月约15至约19个偏头痛日,或每月约20或约21个头痛日,或每月约16个偏头痛日。

[0535] E38.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述患者在所述施用前至少10年被诊断患有偏头痛。

[0536] E39.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述患者在所述施用前至少15年被诊断患有偏头痛。

[0537] E40.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述患者在所述施用前至少18年或至少19年被诊断患有偏头痛。

[0538] E41.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的一个月内的偏头痛日数减少至少50%。

[0539] E42.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的一个月内的偏头痛日数减少至少75%。

[0540] E43.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的一个月内的偏头痛日数减少100%。

[0541] E44.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的12周内的偏头痛日数减少至少50%。

[0542] E45.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的12周内的偏头痛日数减少至少75%。

[0543] E46.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的12周内的偏头痛日数减少100%。

[0544] E47.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,还包括在所述施用后约12周或约3个月向所述患者施用第二剂量的所述抗CGRP抗体。

[0545] E48.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述施用包括施用约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg或约300mg的所述抗CGRP抗体。

[0546] E49.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体或抗体片段是无糖基化

的,或者如果仅糖基化则仅包含甘露糖残基。

[0547] E50.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体由SEQ ID NO:221的轻链多肽和SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链多肽组成。

[0548] E51.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体由SEQ ID NO:231编码的轻链多肽和SEQ ID NO:211或SEQ ID NO:567编码的重链多肽组成。

[0549] E52.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述药物过度使用性头痛包含(a)所述患者15天或更多天/月发生头痛,其中所述患者具有先前存在的头痛障碍;和(b)所述患者过度使用超过3个月的一种或多种用于急性和/或对症头痛治疗的药物。

[0550] E53.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,所述药物过度使用包括使用麦角胺10天或更多天/月,使用曲坦10天或更多天/月,使用一种或多种非阿片类镇痛药(例如对乙酰氨基酚(醋氨酚)、乙酰水杨酸(阿司匹林)、另一种NSAID或另一种非阿片类镇痛药)15天或更多天/月,使用一种或多种组合镇痛药(如下进一步所述)10天或更多天/月,使用一种或多种阿片类10天或更多天/月,或使用两种或更多种药物类别的组合(如下进一步所述)10天或更多天/月,其中所述曲坦使用任选地包括使用舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫罗曲坦中的一种或多种,和/或其中所述阿片类使用任选地包括使用羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因和氢可酮中的一种或多种。

[0551] E54.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述药物过度使用性头痛包括麦角胺过度使用性头痛、曲坦过度使用性头痛、非阿片类镇痛药物过度使用性头痛、阿片类过度使用性头痛、组合镇痛药过度使用性头痛、归因于多种药物类别而非单独过度使用的药物过度使用性头痛、归因于多种药物类别的未指定或未验证的过度使用的药物过度使用性头痛或归因于其他药物的药物过度使用性头痛,其中所述曲坦使用任选地包括使用舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫罗曲坦中的一种或多种,和/或其中所述阿片类使用任选地包括使用羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因和氢可酮中的一种或多种。

[0552] E55.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述非阿片类镇痛药过度使用性头痛包括对乙酰氨基酚(醋氨酚)过度使用性头痛,非甾体抗炎药(NSAID)过度使用性头痛,例如乙酰水杨酸(阿司匹林)过度使用性头痛,或其他非阿片类镇痛药过度使用性头痛。

[0553] E56.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述麦角胺过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用麦角胺10天或更多天/月超过3个月。

[0554] E57.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述曲坦过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用一种或多种曲坦10天或更多天/月超过3个月,其中所述曲坦使用

任选地包括使用舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫罗曲坦中的一种或多种。

[0555] E58. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段, 其中所述非阿片类镇痛药过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用一种或多种非阿片类镇痛药(例如对乙酰氨基酚(醋氨酚)、乙酰水杨酸(阿司匹林)、另一种NSAID或另一种非阿片类镇痛药)15天或更多天/月超过3个月。

[0556] E59. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段, 其中所述组合镇痛药过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用一种或多种组合镇痛药10天或更多天/月超过3个月, 其中所述组合镇痛药包含两种或更多种类别的药物, 各自具有镇痛作用(例如乙酰氨基酚和可待因)或作为辅助剂(例如咖啡因), 任选地, 其中所述组合-镇痛药组合非阿片类镇痛药包括至少一种阿片类(例如曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮或其任何组合)、巴比妥盐(如异丁巴比妥和/或咖啡因)。

[0557] E60. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段, 其中所述阿片类过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用一种或多种阿片类(例如羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮或其任何组合)10天或更多天/月超过3个月。

[0558] E61. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段, 其中所述归因于多种药物类别而非单独过度使用的药物过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用麦角胺、曲坦(例如舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫罗曲坦, 或其任何组合)、非阿片类镇痛药和/或阿片类(例如羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮, 或其任何组合)的任何组合总共至少10天/月超过3个月。

[0559] E62. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段, 其中所述归因于多种药物类别的未指定或未验证的过度使用的药物过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用麦角胺、曲坦(例如舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫罗曲坦, 或其任何组合)、非阿片类镇痛药和/或阿片类(例如羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮, 或其任何组合)的任何组合至少10天/月超过3个月, 其中不能可靠地确定使用或过度这些类别的药物的身份、数量和/或方式。

[0560] E63. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段, 所述归因于其他药物的药物过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用除上述药物外的一种或多种药物用于急性或对症治疗头痛至少10天/月超过3个月。

[0561] E64. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段, 其中所述患者在发展所述药物过度使用性头痛之前具有先前存在的原发性头痛。

[0562] E65. 如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片

段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中头痛日和/或药物使用日通过以下来确定:患者或亲属报告、日记、病历、药物购买历史、处方履行、药物使用的生物标志物、药物毒性发生率、用药过量发生率和/或患者药物使用的其他指标。

[0563] E66.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述药物过度使用性头痛是根据国际头痛障碍分类第三版诊断,其中所述药物过度使用性头痛任选地包括麦角胺过度使用性头痛、曲坦过度使用性头痛、非阿片类镇痛药物过度使用性头痛、阿片类过度使用性头痛、组合镇痛药过度使用性头痛、归因于多种药物类别而非单独过度使用的药物过度使用性头痛、归因于多种药物类别的未指定或未验证的过度使用的药物过度使用性头痛或归因于其他药物的药物过度使用性头痛。

[0564] E67.如前述实施方案中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段包含在配制品中,所述配制品包含组氨酸(L-组氨酸)、山梨糖醇、聚山梨醇酯80和水或由其组成。

[0565] E68.如实施方案E67所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值的10%以内的每一成分的量,并且具有5.8或在所述值 \pm 10%以内的pH。

[0566] E69.如实施方案E67所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 \pm 5%以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值 \pm 5%以内的pH。

[0567] E70.如实施方案E67所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 \pm 1%以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值的1%以内的pH。

[0568] E71.如实施方案E67所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 \pm 0.5%以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值的0.5%以内的pH。

[0569] E72.如实施方案E67所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 \pm 0.1%以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值的0.1%以内的pH。

[0570] E73.一种药物组合物,其包含以下或由以下组成:在配制品中的抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段,所述配制品包含组氨酸(L-组氨酸)、山梨糖醇、聚山梨醇酯80和水或由其组成。

[0571] E74.如实施方案E73所述的药物组合物,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积水溶液,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值的10%以内的每一成分的量,并且具有5.8或在所述值 \pm

10%以内的pH。

[0572] E75.如实施方案E73所述的药物组合物,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积水溶液,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 \pm 5%以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值的5%以内的pH。

[0573] E76.如实施方案E73所述的药物组合物,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 \pm 1%以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值的1%以内的pH。

[0574] E77.如实施方案E73所述的药物组合物,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 \pm 0.5%以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值的0.5%以内的pH。

[0575] E78.如实施方案E73所述的药物组合物,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 \pm 0.1%以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值的0.1%以内的pH。

[0576] E79.如实施方案E73-E79中任一项所述的药物组合物,其中所述抗CGRP抗体包含分别是SEQ ID NO:224;SEQ ID NO:226;和SEQ ID NO:228的轻链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分别是SEQ ID NO:204;SEQ ID NO:206;和SEQ ID NO:208的重链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0577] E80.如实施方案E73-E79中任一项所述的药物组合物,其中所述抗CGRP抗体包含分别由SEQ ID NO:234;SEQ ID NO:236;和SEQ ID NO:238编码的轻链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分别由SEQ ID NO:214;SEQ ID NO:216;和SEQ ID NO:218编码的重链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0578] E81.如实施方案E73-E79中任一项所述的药物组合物,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:222的可变轻链多肽和SEQ ID NO:202的可变重链多肽。

[0579] E82.如实施方案E73-E79中任一项所述的药物组合物,其中所述抗CGRP抗体包含由SEQ ID NO:232编码的可变轻链多肽和由SEQ ID NO:212编码的可变重链多肽。

[0580] E83.如实施方案E73-E79中任一项所述的药物组合物,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:221的轻链多肽和SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链多肽。

[0581] E84.如实施方案E73-E79中任一项所述的药物组合物,其中所述抗CGRP抗体包含由SEQ ID NO:231编码的轻链多肽和由SEQ ID NO:211或SEQ ID NO:567编码的重链多肽。

[0582] E85.如实施方案E73-E84中任一项所述的药物组合物,其中所述抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段在巴斯德毕赤酵母中表达或通过巴斯德毕赤酵母中表达获得。

[0583] E86.如实施方案E73-E84中任一项所述的药物组合物,其中所述抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段在CHO中表达或通过CHO中表达获得。

[0584] E87.用于治疗或预防偏头痛的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段和/或至少一种抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,还包括使用至少一种用于急性和/或对症治疗头

痛的药物来治疗或预防偏头痛,所述药物选自下组,该组包括:麦角生物碱、曲坦、非阿片类镇痛药、醋氨酚、阿司匹林、NSAID、非阿片类镇痛药、组合镇痛药、或阿片类。

[0585] E88.如实施方案E87所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中(i)和(ii)的组合施用减轻了患者的药物过度使用性头痛的症状、严重程度和/或发作。

[0586] E89.如实施方案E87或E88所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述用于急性和/或对症治疗头痛的药物包含麦角生物碱。

[0587] E90.如实施方案E89所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述麦角生物碱选自麦角胺、尼麦角林、美西麦角、二氢麦角胺及前述的组合。

[0588] E91.如实施方案E87或E88所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述用于急性和/或对症治疗头痛的药物包含曲坦。

[0589] E92.如实施方案E91所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述曲坦选自舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫罗曲坦,及前述的组合。

[0590] E93.如实施方案E87或E88所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述用于急性和/或对症治疗头痛的药物包含非阿片类镇痛药。

[0591] E94.如实施方案E93所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述非阿片类镇痛药包含对乙酰氨基酚(醋氨酚)或阿司匹林。

[0592] E95.如实施方案E87或E88所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述用于急性和/或对症治疗头痛的药物包含NSAID。

[0593] E96.如实施方案E95所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述NSAID选自水杨酸盐、丙酸衍生物、烯醇酸衍生物、邻氨基苯甲酸衍生物(芬那酯)、选择性COX-2抑制剂(昔布)、磺酰苯胺和前述的组合。

[0594] E97.如实施方案E95所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述NSAID选自水杨酸盐,例如阿司匹林(乙酰水杨酸)、二氟尼柳(二氟苯水杨酸(Dolobid))、水杨酸及其盐和双水杨酯(双水杨酸(Disalcid));丙酸衍生物,例如布洛芬、右旋布洛芬、萘普生、非诺洛芬、酮洛芬、右旋酮洛芬、氟比洛芬、奥沙普嗪和洛索洛芬;乙酸衍生物,例如吲哚美辛、托美汀、舒林酸、依托度酸、酮咯酸、双氯芬酸、醋氯芬酸和萘丁美酮;烯醇酸(昔康(oxicam))衍生物,例如吡罗昔康、美洛昔康、替诺昔康、屈噻昔康、氯诺昔康、伊索昔康和苯丁唑酮(保泰松(Bute));邻氨基苯甲酸衍生物(芬那酯),例如甲灭酸、甲氯芬那酸、氟灭酸和托芬那酸;选择性COX-2抑制剂(昔布),例如塞来昔布、罗非昔布、伐地昔布、帕瑞昔布、芦米昔布、依托昔布和非罗考昔;磺酰苯胺,例如尼美舒利;氯尼辛、利克飞龙、H-哈帕昔或南非钩麻和前述的组合。

[0595] E98.如实施方案E87或E88所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述用于急性和/或对治疗头痛的药物包含非阿片类镇痛药。

[0596] E99.如实施方案E87或E88所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述用于急性和/或对治疗头痛的药物包含组合镇痛药。

[0597] E100.如实施方案E99所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述组合镇痛药包含非阿片类镇痛药与至少一种阿片类或巴比妥盐的组合,所述巴比妥盐是例如异丁巴比妥和/或咖啡因;或者包含醋氨酚、阿司匹林和咖啡因的组合,例如EXCEDRIN®或EXCEDRIN MIGRAINE®;或者包含组合镇痛药,所述组合镇痛药包含镇痛药与至少一种非镇痛药或与抗组胺药组合,所述非镇痛药是例如血管收缩药,比如伪麻黄碱。

[0598] E101.如实施方案E87或E88所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述用于急性和/或对治疗头痛的药物包含阿片类。

[0599] E102.如实施方案E101所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述阿片类选自羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮、蒂巴因、东罂粟碱、混合阿片生物碱如阿片全碱、二乙酰吗啡、烟碱吗啡、二丙酰基吗啡、二乙酰基二氢吗啡、乙酰丙酰基吗啡、去甲吗啡、甲基去甲啡碱、二苯甲酰基吗啡、乙基吗啡、杂可待因、丁丙诺啡、埃托啡、氢吗啡酮、羟吗啡酮、芬太尼、 α 甲基芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼、卡芬太尼、羟甲芬太尼、哌替啶(度冷丁)、凯托米酮、MPPP、烯丙罗定、普鲁丁、PEPAP、二甲哌替啶、二苯丙胺、丙氧芬、右旋丙氧吩、右马拉胺、苯腈米特、哌腈米特和前述的组合。

[0600] E103.如实施方案E87-E102中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含Ab1-Ab14中的一个或其片段。

[0601] E104.如实施方案E87-E103中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含Ab6或其片段。

[0602] E105.如实施方案E87-E104中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含分别是SEQ ID NO:224;SEQ ID NO:226;和SEQ ID NO:228的轻链互补决定区(CDR)1、2和3多肽序列。

[0603] E106.如实施方案E87-E105中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含分别由SEQ ID NO:234;SEQ ID NO:236;和SEQ ID NO:238编码的轻链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0604] E107.如实施方案E87-E106中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含分别是SEQ ID NO:204;SEQ ID NO:206;和SEQ ID NO:208的重链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0605] E108.如实施方案E87-E107中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含分别由SEQ ID

NO:214;SEQ ID NO:216;和SEQ ID NO:218编码的重链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0606] E109.如实施方案E87-E108中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含分别是SEQ ID NO:224;SEQ ID NO:226;和SEQ ID NO:228的轻链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分别是SEQ ID NO:204;SEQ ID NO:206;和SEQ ID NO:208的重链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0607] E110.如实施方案E87-E109中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含分别由SEQ ID NO:234;SEQ ID NO:236;和SEQ ID NO:238编码的轻链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分别由SEQ ID NO:214;SEQ ID NO:216;和SEQ ID NO:218编码的重链CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

[0608] E111.如实施方案E87-E110中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:222的可变轻链多肽。

[0609] E112.如实施方案E87-E111中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:232编码的可变轻链多肽。

[0610] E113.如实施方案E87-E112中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:202的可变重链多肽。

[0611] E114.如实施方案E87-E113中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:212编码的可变重链多肽。

[0612] E115.如实施方案E87-E114中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:222的可变轻链多肽和SEQ ID NO:202的可变重链多肽。

[0613] E116.如实施方案E87-E115中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:232编码的可变轻链多肽和SEQ ID NO:212编码的可变重链多肽。

[0614] E117.如实施方案E87-E116中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:221的轻链多肽。

[0615] E118.如实施方案E87-E117中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:231编码的轻链多肽。

[0616] E119.如实施方案E87-E118中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链多肽。

[0617] E120.如实施方案E87-E119中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:211

或SEQ ID NO:567编码的重链多肽。

[0618] E121.如实施方案E87-E120中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:221的轻链多肽和SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链多肽。

[0619] E122.如实施方案E87-E121中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体包含SEQ ID NO:231编码的轻链多肽和SEQ ID NO:211或SEQ ID NO:567编码的重链多肽。

[0620] E123.如实施方案E87-E122中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段在巴斯德毕赤酵母中表达或通过巴斯德毕赤酵母中表达获得。

[0621] E124.如实施方案E87-E123中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段在CHO细胞中表达或通过CHO细胞中表达获得。

[0622] E125.如实施方案E87-E124中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体的施用量是在约100mg至约300mg之间,或是约100mg,或是约300mg。

[0623] E126.如实施方案E87-E125中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体的施用量是100mg。

[0624] E127.如实施方案E87-E126中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,还包括每12周静脉内施用100mg所述抗CGRP抗体。

[0625] E128.如实施方案E87-E127中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,还包括每12周静脉内施用300mg所述抗CGRP抗体。

[0626] E129.如实施方案E87-E128中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述患者是有发展药物过度使用性头痛的风险的慢性偏头痛患者或发作性偏头痛或丛集性头痛患者。

[0627] E130.如实施方案E87-E129中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述患者每月至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天使用急性头痛药物,其中任选地,在至少28天的基线期间确定所述急性药物使用。

[0628] E131.如实施方案E87-E130中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述患者每月至少10天使用急性头痛药物,其中任选地,在至少28天的基线期间确定所述急性药物使用。

[0629] E132.如实施方案E87-E131中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述药物过度使用性头痛包含(a)所述患者15天或更多天/月发生头痛,其中所述患者具有先前存在的头痛障碍;和(b)所述患者过度使用超过3个月的一种或多种用于急性和/或对症头痛治疗的药物。

[0630] E133.如实施方案E87-E132中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中在所述施用之前,所述患者表现出每

月约15至约22个偏头痛日。

[0631] E134.如实施方案E87-E133中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中在所述施用之前,所述患者表现出每月约15至约27个头痛日。

[0632] E135.如实施方案E87-E134中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中在所述施用之前,所述患者表现出每月约17至约24个头痛日。

[0633] E136.如实施方案E87-E135中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中在所述施用之前,所述患者表现出每月约15至约19个偏头痛日,或每月约20或约21个头痛日,或每月约16个偏头痛日。

[0634] E137.如实施方案E87-E136中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述患者在所述施用前至少10年被诊断患有偏头痛。

[0635] E138.如实施方案E87-E137中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述患者在所述施用前至少15年被诊断患有偏头痛。

[0636] E139.如实施方案E87-E138中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述患者在所述施用前至少18年或至少19年被诊断患有偏头痛。

[0637] E140.如实施方案E87-E139中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的一个月内的偏头痛日数减少至少50%。

[0638] E141.如实施方案E87-E140中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的一个月内的偏头痛日数减少至少75%。

[0639] E142.如实施方案E87-E141中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的一个月内的偏头痛日数减少100%。

[0640] E143.如实施方案E87-E142中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的12周内的偏头痛日数减少至少50%。

[0641] E144.如实施方案E87-E143中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的12周内的偏头痛日数减少至少75%。

[0642] E145.如实施方案E87-E144中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中相对于所述患者在所述施用之前经历的基线偏头痛日数,所述患者在被施用所述抗体后的12周内的偏头痛日数减少100%。

[0643] E146.如实施方案E87-E145中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,还包括在所述施用后约12周或约3个月向所述患者施用第二剂量的所述抗CGRP抗体。

[0644] E147.如实施方案E87-E146中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述施用包括施用约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg或约300mg的所述抗CGRP抗体。

[0645] E148.如实施方案E87-E147中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体或抗体片段是无糖基化的,或者如果仅糖基化则仅包含甘露糖残基。

[0646] E149.如实施方案E87-E148中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体由SEQ ID NO:221的轻链多肽和SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:566的重链多肽组成。

[0647] E150.如实施方案E87-E149中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体由SEQ ID NO:231编码的轻链多肽和SEQ ID NO:211或SEQ ID NO:567编码的重链多肽组成。

[0648] E151.如实施方案E87-E150中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述药物过度使用性头痛包含(a)所述患者15天或更多天/月发生头痛,其中所述患者具有先前存在的头痛障碍;和(b)所述患者过度使用超过3个月的一种或多种药物。

[0649] E152.如实施方案E87-E151中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,所述药物过度使用包括使用麦角胺10天或更多天/月,使用曲坦10天或更多天/月,使用一种或多种非阿片类镇痛药(例如对乙酰氨基酚(醋氨酚)、乙酰水杨酸(阿司匹林)、另一种NSAID或另一种非阿片类镇痛药)15天或更多天/月,使用一种或多种组合镇痛药(如下进一步所述)10天或更多天/月,使用一种或多种阿片类10天或更多天/月,或使用两种或更多种药物类别的组合(如下进一步所述)10天或更多天/月,其中所述曲坦使用任选地包括使用舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫罗曲坦中的一种或多种,和/或其中所述阿片类使用任选地包括使用羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因和氢可酮中的一种或多种。

[0650] E153.如实施方案E87-E152中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述药物过度使用性头痛包括麦角胺过度使用性头痛、曲坦过度使用性头痛、非阿片类镇痛药物过度使用性头痛、阿片类过度使用性头痛、组合镇痛药过度使用性头痛、归因于多种药物类别而非单独过度使用的药物过度使用性头痛、归因于多种药物类别的未指定或未验证的过度使用的药物过度使用性头痛或归因于其他药物的药物过度使用性头痛,其中所述曲坦使用任选地包括使用舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫罗曲坦中的一种或多种,和/或其中所述阿片类使用任选地包括使用羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因和氢可酮中的一种或多种。

[0651] E154.如实施方案E87-E153中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述非阿片类镇痛药过度使用性头痛

包括对乙酰氨基酚(醋氨酚)过度使用性头痛,非甾体抗炎药(NSAID)过度使用性头痛,例如乙酰水杨酸(阿司匹林)过度使用性头痛,或其他非阿片类镇痛药过度使用性头痛。

[0652] E155.如实施方案E87-E154中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述麦角胺过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用麦角胺10天或更多天/月超过3个月。

[0653] E156.如实施方案E87-E155中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述曲坦过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用一种或多种曲坦10天或更多天/月超过3个月,其中所述曲坦使用任选地包括使用舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫罗曲坦中的一种或多种。

[0654] E157.如实施方案E87-E156中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述非阿片类镇痛药过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用一种或多种非阿片类镇痛药(例如对乙酰氨基酚(醋氨酚)、乙酰水杨酸(阿司匹林)、另一种NSAID或另一种非阿片类镇痛药)15天或更多天/月超过3个月。

[0655] E158.如实施方案E87-E157中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述组合镇痛药过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用一种或多种组合镇痛药10天或更多天/月超过3个月,其中所述组合镇痛药包含两种或更多种类别的药物,各自具有镇痛作用(例如乙酰氨基酚和可待因)或作为辅助剂(例如咖啡因),任选地,其中所述组合-镇痛药组合非阿片类镇痛药包括至少一种阿片类(例如曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮或其任何组合)、巴比妥盐(如异丁巴比妥和/或咖啡因)。

[0656] E159.如实施方案E87-E158中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述阿片类过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用一种或多种阿片类(例如羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮或其任何组合)10天或更多天/月超过3个月。

[0657] E160.如实施方案E87-E159中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述归因于多种药物类别而非单独过度使用的药物过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用麦角胺、曲坦(例如舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫罗曲坦,或其任何组合)、非阿片类镇痛药和/或阿片类(例如羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮,或其任何组合)的任何组合总共至少10天/月超过3个月。

[0658] E161.如实施方案E87-E160中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述归因于多种药物类别的未指定或未验证的过度使用的药物过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用麦角胺、曲坦(例如舒马曲坦、佐米曲坦、纳拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫罗曲坦,或其任何组合)、非阿片类镇痛药和/或阿片类(例如羟考酮、曲马多、布托啡诺、吗啡、可待因、氢可酮,或其任何组合)的任何组合至少10天/月超过3个月,其中不能可靠地确定使用或过度这些类别的药物的身份、数量和/或方式。

[0659] E162.如实施方案E87-E161中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,所述归因于其他药物的药物过度使用性头痛包括15天或更多天/月发生头痛并且使用除上述药物外的一种或多种药物用于急性或对症治疗头痛至少10天/月超过3个月。

[0660] E163.如实施方案E87-E162中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述患者在发展所述药物过度使用性头痛之前具有先前存在的原发性头痛。

[0661] E164.如实施方案E87-E163中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中头痛日和/或药物使用日通过以下来确定:患者或亲属报告、日记、病历、药物购买历史、处方履行、药物使用的生物标志物、药物毒性发生率、用药过量发生率和/或患者药物使用的其他指标。

[0662] E165.如实施方案E87-E164中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述药物过度使用性头痛是根据国际头痛障碍分类第三版诊断,其中所述药物过度使用性头痛任选地包括麦角胺过度使用性头痛、曲坦过度使用性头痛、非阿片类镇痛药物过度使用性头痛、阿片类过度使用性头痛、组合镇痛药过度使用性头痛、归因于多种药物类别而非单独过度使用的药物过度使用性头痛、归因于多种药物类别的未指定或未验证的过度使用的药物过度使用性头痛或归因于其他药物的药物过度使用性头痛。

[0663] E166.如实施方案E87-E165中任一项所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段包含在配制品中,所述配制品包含组氨酸(L-组氨酸)、山梨糖醇、聚山梨醇酯80和水或由其组成。

[0664] E167.如实施方案E166所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值的10%以内的每一成分的量,并且具有5.8或在所述值 \pm 10%以内的pH。

[0665] E168.如实施方案E166所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 \pm 5%以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值 \pm 5%以内的pH。

[0666] E169.如实施方案E166所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 \pm 1%以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值的1%以内的pH。

[0667] E170.如实施方案E166所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 \pm 0.5%以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值的0.5%以内的pH。

[0668] E171.如实施方案E166所述用途的至少一种抗CGRP抗体或抗CGRP抗体片段或者抗

CGRP-R抗体或抗CGRP-R抗体片段,其中所述配制品包含以下项或由以下项组成:每1mL体积,100mg抗CGRP抗体、3.1mg L-组氨酸、40.5mg山梨糖醇和0.15mg聚山梨醇酯80,或具有在所述值 \pm 0.1%以内的每一成分的量,和/或具有5.8或在所述值的0.1%以内的pH。

[0669] 实施例

[0670] 提供以下实施例以举例说明本发明,但不应解释为以任何方式限制权利要求的范围。

[0671] 实施例1

[0672] 结合CGRP的抗体的制备

[0673] 具有图1A-12中序列的示例性抗CGRP抗体Ab1-Ab14的制备在共同拥有的PCT申请W0/2012/162243 (2012年11月29日公开) 中公开,其内容通过引用并入本文。本申请例证了在巴斯德毕赤酵母细胞中这些抗体的合成。本申请人进一步考虑了抗CGRP抗体Ab1-Ab14并且特别是Ab6在CHO细胞中的合成。

[0674] 实施例2

[0675] 评估根据本发明的抗CGRP抗体的安全性和功效的人临床研究

[0676] 临床治疗方案

[0677] 在人受试者中评估了本文鉴定为Ab6的人源化抗CGRP IgG1抗体抑制、减轻或预防偏头痛发作的次数、持续时间和/或强度的能力。Ab6抗体包含分别是SEQ ID NO:222和SEQ ID NO:221的V_L和轻链多肽,并且包含分别是SEQ ID NO:202和SEQ ID NO:201的V_H和重链多肽。该抗体包含IgG1恒定区,该IgG1恒定区在重链恒定区中包含突变(位置297处的天冬酰胺残基被丙氨酸残基取代,这基本上消除了糖基化和裂解活性(参见美国专利号5,624,821)。

[0678] 具体而言,在安慰剂对照的双盲随机研究中测试了Ab6抗体的临床功效。研究中的所有个体都是根据特定标准选择的。尤其是所有被诊断为年龄 \leq 50岁的偏头痛患者(ICHD-II,2004第1节),并且具有偏头痛 \geq 12个月的病史,其中在筛选前的3个月内的每28天中 \geq 5且 \leq 14个偏头痛日。

[0679] 此外,研究中的所有个体均在筛选前3个月内中以及随机化前完成电子日记(eDiary)的28天中每28天使用急性偏头痛药 \leq 14天,并且在这些天内,每28天使用曲坦 \leq 10天。

[0680] 表1总结了研究群体的人口统计学特征。

[0681]

表 1: 基线人口统计学和临床特征		
特征	安慰剂 iv (n = 82)	Ab6 1000 mg iv (n = 81)
平均值±SD 年龄 (岁)	39.0 (9.6)	38.6 (10.8)
平均值±SD 重量 (kg)	75.4 (14.4)	75.0 (16.5)
女性	66 (80%)	67 (83%)
种族:		
高加索人	66 (80.5%)	66 (81.5%)
非裔美国人	9 (11.0%)	10 (12.4%)
亚洲人	3 (3.7%)	4 (5.0%)
其他	4 (4.8%)	1 (1.1%)
基线 (每 28 天):		
平均值±SD 偏头痛日	8.8 (2.7)	8.4 (2.1)
平均值±SD 偏头痛发作	6.7 (2.4)	6.0 (2.2)
平均值±SD 头痛频率	9.6 (2.8)	9.2 (2.6)
平均值±SD 偏头痛小时数	72.2 (51.0)	80.1 (49.1)
平均值±SD HIT-6 得分	64.5 (4.44)	63.8 (5.21)
平均值±SD MSQ RFP 得分	49.0 (17.9)	49.5 (21.2)
平均值±SD MSQ RFR 得分	61.9 (22.7)	63.9 (24.0)
平均值±SD MSQ EF 得分	59.5 (22.9)	59.8 (27.0)

[0682]

[0683] 在整个研究过程中,所有个体都必须每天使用电子日记(e-diary)记录其偏头痛状况。在电子日记中,研究中的受试者需要记录偏头痛日数/月、偏头痛发作数/月数、偏头痛小时数/月、偏头痛严重程度以及任何流产药物(如曲坦)的使用。

[0684] 另外,研究参与者被要求在使用抗体或安慰剂治疗之前的28天中使用电子日记记录其偏头痛状况,以建立每月的偏头痛日/小时/发作基线。而且,这使研究中的受试者熟悉电子日记的使用。

[0685] 在28天的磨合后,将研究中的受试者分为两组,每组包括80名受试者(图17)。在第

一组,即抗体治疗组中($n=80$),组中的每个受试者静脉内施用单次1000mg剂量的Ab6。在第二组($n=80$),即安慰剂组中,给每个受试者仅给予包含抗体载体水溶液的静脉注射。

[0686] 在施用后的24周中评估治疗组和安慰剂组的个体。最初,进行了12周的期中分析。在12周的期中分析之后,进行了精细分析。这种精细分析可能包括,例如,根据研究方案添加或删除患者数据,例如,更新尚未从e-diary中完全加载的数据。这种精细化导致略有变化,但并未改变总体结论。

[0687] 抗体相比于安慰剂的功效部分基于电子日记条目中记录的数据进行评估。例如,该分析包括在治疗组相比于安慰剂组之间比较受试者的记录的偏头痛日数/月,偏头痛发作数/月,偏头痛小时数/月。还比较了两组中每组的应答者(即偏头痛日数减少50%、75%和100%的受试者)百分比。

[0688] 此外,将评估和比较两组中Ab6-和安慰剂治疗的受试者对MSQ和HIT-6问卷的反应。MSQ是一种常用的特定疾病工具,用于评估偏头痛对健康相关生活质量(HRQL)的影响。MSQ包含16项偏头痛特定生活质量问卷(1.0版),其由葛兰素威康公司(Glaxo Wellcome Inc.)开发。假设MSQ可以测量3个参数:(i)角色功能-限制性;(ii)角色功能-预防性;和(iii)情绪功能。

[0689] HIT-6或功能性影响(也称为头痛影响测试或HIT-6)类似地是用于评估偏头痛强度的众所周知的工具。该测试使用六个问题来说明头痛及其治疗对个体功能健康和幸福感的影响。

[0690] 同样,将在Ab6抗体治疗的受试者中评估CGRP抗体的药代动力学(PK)特性和免疫原性。

[0691] 临床结果与分析

[0692] 在下表2中总结了在治疗的受试者中通过第12周该人临床试验和分析的结果。

[0693] 表2. 偏头痛日的应答者分析

[0694]

时间段	偏头痛日数 减少%	安慰剂 iv	Ab6 1000 mg iv	P 值
第 1-4 周		n = 80	n = 75	
	50	40 (50.0)	58 (77.3)	p = 0.0005
	75	19 (23.8)	39 (52.0)	p = 0.0005
	100	4 (5.0)	21 (28.0)	p = 0.0001
第 5-8 周		n = 80	n = 78	
	50	43 (53.8)	59 (75.6)	p = 0.0048
	75	28 (35.0)	35 (44.9)	p = 0.2555
	100	12 (15.0)	21 (26.9)	p = 0.0791
第 9-12 周		n = 77	n = 72	
	50	51 (66.2)	54 (75.0)	p = 0.2827
	75	24 (31.2)	38 (52.8)	p = 0.0083
	100	13 (16.9)	29 (40.3)	p = 0.0019

[0695] 此外,基于治疗组和安慰剂组的应答者数量比较了临床研究结果。如图13中所示,比较了治疗组和安慰剂组中在期中的每个月偏头痛日数减少50%、75%或100%的受试者人数。如图所示,Ab6治疗组的60%受试者的头痛日数减少至少50%,Ab6治疗组的31%受试者的头痛日数减少至少75%,Ab6治疗组的15%受试者的头痛日数减少100%。

[0696] 相比之下,安慰剂治疗组的33%受试者的头痛日数减少至少50%,安慰剂治疗组的9%受试者的头痛日数减少至少75%,安慰剂治疗组的0%受试者(无)的头痛日数减少100%。

[0697] 这些结果清楚地表明,Ab6治疗组的偏头痛日数减少更多。但是对于显著的安慰剂作用,这些数字之间的差异将更加明显。(升高的安慰剂作用不足为奇,因为对于偏头痛和其他神经药物而言这种现象通常很高)。

[0698] 此外,比较了安慰剂组和Ab6治疗组每月偏头痛日数与基线相比的变化百分比。如图14中所示,比较了安慰剂和Ab6治疗组这2个组在治疗后12周内每月偏头痛日数与基线相比的中位数(±QR)%变化。这些具有统计学意义的结果(p=0.0078)清楚地表明,与安慰剂治疗组相比,Ab6治疗组与基线相比的每月头痛日数减少更多。

[0699] 此外,比较了安慰剂组和Ab6治疗组每月偏头痛发作数与基线相比的变化百分比。如图15中所示,比较了安慰剂和Ab6治疗组在治疗后12周内每月偏头痛发作数与基线相比的中位数(±QR)%变化。这些结果表明,与安慰剂治疗组相比,Ab6治疗组与基线相比的每月偏头痛发作数减少显著更多。

[0700] 此外,比较了安慰剂组和Ab6治疗组每月偏头痛小时数与基线相比的变化百分比。

如图16中所示,比较了安慰剂和Ab6治疗组这2个组在治疗后12周内每月偏头痛小时数与基线相比的中位数(\pm QR) %变化。这些结果清楚地表明,与安慰剂治疗组相比,Ab6治疗组与基线相比的每月偏头痛小时数减少更多。

[0701] 另外,比较了两组的HIT-6结果。如前所述,该调查问卷在评估频繁/慢性偏头痛患者的偏头痛状况方面发现了公认的用法。图18比较了基线、治疗后第4周、治疗后第8周和治疗后第12周对Ab6治疗组和安慰剂组的HIT-6应答者分析。每个时间点的结果均显示,与安慰剂组相比,Ab6治疗组的HIT-6评分具有统计学上的显著改善,即,在第4周时Ab6治疗组54.4%相比于安慰剂组30% ($p=0.0023$),在第8周时Ab6治疗组51.3%相比于安慰剂组38.0% ($p=0.1094$) 以及第12周时Ab6治疗组61.1%相比于安慰剂组33.3% ($p=0.0007$)。图19显示了安慰剂和Ab6治疗组中随时间推移有一些或少量/无HIG-6得分的患者的百分比(显示出统计学显著性)。

[0702] 另外,图20包含以1000mg (mg/mL) 单次剂量静脉内施用的Ab6在Ab6施用后经24周的药代动力学(PK) 曲线。

[0703] 图21包含单剂量1000mg的Ab6的无血浆药代动力学(PK) 参数N(患者数量)、平均值和标准差(SD)。表中显示的参数和单位分别为 C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)、 $AUC_{0-\infty}$ ($\text{mg}\cdot\text{hr/mL}$)、半衰期(天)、 V_z (L) 和 C_L (mL/hr)。

[0704] 在12周至24周对患者数据进行了进一步分析。与对照组相比,治疗组继续表现出偏头痛日数减少,但是,差异的幅度随时间而降低。此外,对照组表现出每个月的偏头痛日数少于基线。认为这至少部分是由于“日记疲劳”所致,在这种情况下,患者可能在实际发生偏头痛的当天没有报告偏头痛,避免花时间和精力来回答有关偏头痛的更多问题,这会是他们对某一天是否有偏头痛的问题给出了肯定的答案。

[0705] 研究结果的进一步分析显示在图22-33中。这些结果包括分析Ab6 (1000mg i.v.) 相比于安慰剂每月偏头痛日数相比距基线的变化(平均值 \pm SEM) (图22),整个分析群体的平均偏头痛日数随时间变化(\pm SD) (图23)。此外,显示的是第1-4周内Ab6治疗组的实际偏头痛日数分布和变化(图24),第1-4周内安慰剂组的实际偏头痛日数分布和变化(图25),第5-8周内Ab6治疗组的实际偏头痛日数分布和变化(图26),第5-8周内安慰剂组的实际偏头痛日数分布和变化(图27),第9-12周内Ab6治疗组的实际偏头痛日数分布和变化(图28),以及第9-12周内安慰剂组的实际偏头痛日数分布和变化(图29)。

[0706] 还进行了应答者率分析(图30-32)。这些图分别显示了Ab6和安慰剂治疗组的应答者率分别为50%、75%和100%。偏头痛频率降低 $\geq 50\%$ 的受试者被认为是50%应答者。偏头痛频率降低 $\geq 75\%$ 的受试者被认为是75%应答者。同样,偏头痛频率降低100%的受试者被认为是100%应答者。

[0707] 在图22和图30-32中,通过将观察到的频率乘以完成率的倒数,对访问间隔(其中电子日记完成21-27天)进行标准化。

[0708] 还对偏头痛严重程度进行了分析。图33显示了整个分析群体随时间的平均偏头痛严重程度。在所用的量表上,偏头痛的平均评分为3表示“中度疼痛”。

[0709] 图34总结了偏头痛天数,偏头痛发作次数,偏头痛小时数,平均偏头痛严重程度,头痛频率和结果测量指标(包括HIT-6得分,MSQ(偏头痛特定生活质量问卷) RFP(角色功能-预防性),MSQ RFR(角色功能-限制性)和MSQ EF(情绪功能))相比于基线的变化。

[0710] 实施例3

[0711] 评估抗CGRP抗体在慢性偏头痛患者中的安全性和功效的人临床研究

[0712] 本实施例描述了评估Ab6预防慢性偏头痛的安全性和功效的随机、双盲、安慰剂对照临床试验。在该研究中,将1,072名患者以每12周一次随机地接受通过输注施用的Ab6 (300mg或100mg) 或安慰剂。为了符合该试验的资格,患者必须每月经历至少15个头痛日,其中至少有8个符合偏头痛标准。参加该试验的患者在基线时平均每月有16.1个偏头痛日。研究终点包括每月偏头痛日数相比基线的平均变化,第1天及第1-28天的偏头痛发生率的降低,以及平均每月偏头痛日数相比基线减少至少50%、75%和100%,平均每月急性偏头痛特异性用药日数相比基线的变化,头痛影响测试(HIT-6)的患者报告的影响得分相比基线的降低。所施用的抗体Ab6是抗CGRP抗体,由SEQ ID NO:221的轻链多肽和SEQ ID NO:201的重链多肽组成。

[0713] 患者特征总结在图39中,其中单独的柱是针对接受安慰剂、100mg抗体或300mg抗体的患者。患者的自从偏头痛诊断的平均年限为17.0至19.0年,患慢性偏头痛的平均持续时间为11.5至12.4年,并且至少使用一种预防药物的患者为44.3%至45.2%。在基线时,两个抗体治疗组每月的平均偏头痛日数为16.1,而安慰剂组每月的平均偏头痛日数为16.2。

[0714] 平均每月偏头痛日数相比基线减少指定百分比(50%、75%或100%)是指治疗组中表现出每月偏头痛日数减少给定百分比的患者数量或百分比。例如,如果在指定期间内每月偏头痛日数至少每月减少12天,则基线时表现出每月偏头痛日数为16的患者将是75%应答者。

[0715] 结果显示在图35-39中。图35显示了在第1、7、14、21和28天,在300mg、100mg和安慰剂治疗组中偏头痛患者的百分比。最上面的行显示了安慰剂的结果,最下面的行显示了300mg剂量的结果,中间的行显示了100mg剂量的结果。

[0716] 如图35中所示,在第1天,300mg剂量的偏头痛发生率降低百分比为52%,100mg剂量为50%,安慰剂为27%。与安慰剂组相比,在100mg和300mg治疗组中,所示下降均具有统计学显著性。

[0717] 图36-38表示在300mg和100mg治疗组中在第1个月,第1-3个月(第一次输注后)和第4-5个月(第二次输注后)达到偏头痛日数分别减少50%、75%和100%的患者百分比。在每个图中,数据柱从左到右显示了100mg、300mg和安慰剂组的结果。统计显著性如下所示。++表示与安慰剂有统计学显著差异;+表示与安慰剂有统计学显著差异(未经调整);并且\$表示与安慰剂(事后)有统计学显著差异。

[0718] 实施例4

[0719] 人临床研究的基线亚组分析,用于评估抗CGRP抗体在慢性或发作性偏头痛患者中的安全性和功效

[0720] 在实施例3中描述的慢性偏头痛的研究中,在纳入时,对每个患者进行了潜在的药物过度使用性头痛(MOH)的评估。在100mg治疗组中,MOH在39.9%(139名患者)中出现,在300mg治疗组中42.0%(147名患者),在安慰剂组中39.6%(145名患者)。在该患者亚组中对治疗结果的评估表明,用抗CGRP抗体治疗对MOH有效(图41)。具体来说,在100mg治疗组中,与接受安慰剂的MOH患者相比,基线时具有MOH的患者平均每月偏头痛日数改变了-3.0天(95% CI, -4.56至-1.52天)。类似地,在300mg治疗组中,与接受安慰剂的MOH患者相比,基

线时具有MOH的患者平均每月偏头痛日数改变了-3.2天(95%CI, -4.66至-1.78天)。相比之下,对于基线时无MOH的患者,与接受安慰剂的在基线时无MOH的患者相比,在100mg治疗组中,平均每月偏头痛日数改变了-1.3天(95% CI, -2.43至-0.16天)。同样,对于基线时无MOH的患者,与接受安慰剂的在基线时无MOH的患者相比,在300mg治疗组中,平均每月偏头痛日数改变了-2.1天(95% CI, -3.24至-0.88天)。还显示了对其他亚组的功效,包括对以下患者的功效:平均偏头痛日(MMD)频率少于17天或大于或等于17天的患者,诊断时年龄小于或等于21岁或大于21岁的患者,偏头痛持续时间小于或等于15年或大于15年的患者,患有先兆性偏头痛或无先兆性偏头痛的患者,曾使用过预防性药物或未曾使用过预防性药物的患者,使用伴随性预防药物或未使用伴随性预防药物的患者,以及使用曲坦大于或等于33%的天数或少于33%的天数的患者。在每种情况下,显示了每个亚组的功效(图41)。

[0721] 在另一个发作性偏头痛患者的人临床试验中,在双盲、平行研究中,患者随机地接受Ab6 100mg (n=221)、300mg (n=222) 或安慰剂 (n=222)。在28天的筛选期之后,每3个月对患者静脉内施用药物或安慰剂,总共进行4次输注(图40)。对于100mg和300mg治疗组两者而言,在第1-3个月均显示出功效,其中对于100mg治疗组而言偏头痛日数平均变化为-3.9天,并且对于300mg治疗组为-4.3天,相比之下安慰剂组为-3.2天。还显示了对患者亚组的功效,包括对以下患者的功效:平均偏头痛日(MMD)频率小于或等于9天或大于9天的患者,诊断时年龄小于或等于21岁或大于21岁的患者,偏头痛持续时间小于或等于15年或大于15年的患者,以及患有先兆性偏头痛或无先兆性偏头痛的患者。

[0722] 实施例5

[0723] Ab6治疗对慢性和发作性偏头痛患者用药的影响

[0724] 在实施例3中描述的慢性偏头痛患者和实施例4中描述的发作性偏头痛患者的研究中,患者还在每日电子日记中记录了急性药的使用,并允许他们自行决定使用急性药。偏头痛的急性药包括麦角类、曲坦类和镇痛药(例如NSAIDs、阿片类和含咖啡因的组合镇痛药)。

[0725] 为了进一步分析,针对在28天筛选期间(1-9或 ≥ 10 天;“基线”)中使用急性药的天数对患者进行了分层。计算了每种类型的急性以及组合(这意味着如果在同一日历年使用了2种或更多种类型的药物,则将它们计为单独的药物使用日)的急性用药天数。例如,如果患者在同一天服用了阿片类和曲坦,则视为急性用药2天。这些分析包括在28天基线筛选期内有至少1个急性用药日的患者。

[0726] 在28天基线期间使用急性药的慢性偏头痛和发作性偏头痛患者中,Ab6治疗最早在施用后第1个月就使每月偏头痛日数和急性药日数的平均减少大于安慰剂,在6个月内跨2个剂量间隔的结果相似。

[0727] 在基线期间使用急性药 ≥ 1 天的慢性偏头痛患者中,Ab6持续显示在6个月的治疗中平均每月偏头痛日数比安慰剂有更大的减少(图42)。在基线期间每月至少有一天使用急性药的慢性偏头痛患者早在治疗后第1个月以及整个6个月的治疗期间显示出与安慰剂相比急性药使用的减少更多(图43)。在基线期间服用1-9天急性药的慢性偏头痛患者亚组中,在6个月的治疗期间,300mg Ab6组的急性药使用天数相比于基线的变化大于安慰剂(图44)。在整个6个月的期间,与安慰剂相比,对于两个Ab6治疗组,观察到在基线时每月至少10天使用药物的患者每月的药物使用天数明显减少。图45显示了在基线时使用急性药 ≥ 1 天、

1-9天和 ≥ 10 天的慢性偏头痛患者亚组中在第1个月和第6个月的药物使用天数变化。在基线时使用1-9天/月的患者在第6个月时100mg Ab6除外的情况下,Ab6在减少急性药使用方面显示出比安慰剂更大的治疗效果。

[0728] 类似地,在6个月内跨2个剂量间隔,在基线期间使用急性药一天或多天的发作性偏头痛患者用Ab6比用安慰剂经历平均每月偏头痛日数更多的减少(图46)。在基线期间每月至少有一天使用急性药的发作性偏头痛患者早在治疗后第1个月以及整个6个月的治疗期间显示出与安慰剂相比急性药使用的减少更多(图47)。在基线期间服用1-9天急性药的发作性偏头痛患者亚组中,在6个月的治疗期间,Ab6的急性药使用天数相比于基线的变化大于安慰剂(图48)。在基线期间服用急性药 ≥ 10 天治疗的患者亚组中观察到了类似的模式,尽管随着时间的推移,较小的样品量可能会导致一致性更小的模式。图49显示了在基线时使用急性药 ≥ 1 天、1-9天和 ≥ 10 天的发作性偏头痛患者亚组中在第1个月和第6个月的药物使用天数变化。在基线时使用 ≥ 10 天/月的患者在第6个月的Ab6 100mg除外的情况下,Ab6治疗组的急性药使用减少大于安慰剂。

[0729] 结果表明,发作性偏头痛和慢性偏头痛患者(其有药物过度使用性头痛的风险(使用急性药 ≥ 10 天/月))均显示出急性药使用的最大减少,其中Ab6治疗通常导致药物使用天数比安慰剂更大的减少。

[0730] 在 $>10\%$ 的受试者中,最常报告的急性头痛药物包括:Thomapyrin N(44.5%) (对乙酰氨基酚、阿司匹林和咖啡因的组合)、布洛芬(40.6%)、舒马曲坦(33.6%)、对乙酰氨基酚(醋氨酚)(20.3%)和萘普生钠(10.2%)。在 $>10\%$ 的受试者中,最常报告的预防性头痛药物是托吡酯(12.5%)。

重链蛋白序列

序列名称	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab1	QSLVESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLS	SYMQ	WVRQAPGKGLEWIG	VIGINDNTYYASWAKG
Ab2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS	SYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINDNTYYASWAKG
Ab3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS	SYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINDNTYYASWAKG
Ab4	QSLVESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLS	GYMN	WVRQAPGKGLEWIG	VIGINGATYYASWAKG
Ab5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS	GYMN	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINGATYYASWAKG
Ab6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS	GYMN	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINGATYYASWAKG
Ab7	QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLS	NHYMQ	WVRQAPGKGLEWIG	VVGINGRTYYASWAKG
Ab8	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS	NHYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VVGINGRTYYASWAKG
Ab9	QSLVESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLS	SYMQ	WVRQSPGRGLEWIG	VIGSDGKTYATWAKG
Ab10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLS	SYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGSDGKTYATWAKG
Ab11	QSLVESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVT	NYMQ	WVRQAPGKGLEWIG	VIGVNGKRYIASWAKG
Ab12	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVT	NYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGVNGKRYIASWAKG
Ab13	QSVESGGGLVQPEGSLLTCTASGFDFS	SNAMW	WVRQAPGKGLEWIG	CIYNGDGSTYYASWVNG
Ab14	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLS	SYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGSDGKTYATWAKG

图1A

重链蛋白序列		FR3		FR4	
序列名称					
Ab1	RFTISRASSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR	CDR3	GDI	WGPGTLVTVSS	
Ab2	RFTISRDNSTTVYQLQMNSLRAEDTAVYFCAR		GDI	WGQGTTLVTVSS	
Ab3	RFTISRDNSTTVYQLQMNSLRAEDTAVYFCAR		GDI	WGQGTTLVTVSS	
Ab4	RFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR		GDI	WGPGTLVTVSS	
Ab5	RFTISRDNSTTVYQLQMNSLRAEDTAVYFCAR		GDI	WGQGTTLVTVSS	
Ab6	RFTISRDNSTTVYQLQMNSLRAEDTAVYFCAR		GDI	WGQGTTLVTVSS	
Ab7	RFTISRSTSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR		GDI	WGPGTLVTVSS	
Ab8	RFTISRDNSTTVYQLQMNSLRAEDTAVYFCAR		GDI	WGQGTTLVTVSS	
Ab9	RFTISKTSSTTVDLRMASTTTEDTATYFCTR		GDI	WGPGTLVTVSS	
Ab10	RFTISRDNSTTVYQLQMNSLRAEDTAVYFCTR		GDI	WGQGTTLVTVSS	
Ab11	RFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR		GDI	WGPGTLVTVSS	
Ab12	RFTISRDNSTTVYQLQMNSLRAEDTAVYFCAR		GDI	WGQGTTLVTVSS	
Ab13	RFSISKTSSTTVTLQLNSLTVADTATYYCAR		DLDL	WGPGTLVTVSS	
Ab14	RFTISRDNSTTVYQLQMNSLRAEDTAVYFCTR		GDI	WGQGTTLVTVSS	

图1B

重链蛋白序列 序列名称	恒定区
Ab1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab2	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab3	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab4	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab5	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab6	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab7	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab8	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab9	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab10	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab11	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab12	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab13	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab14	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV

图1C

重链蛋白序列

序列名称

恒定区

Ab1	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab2	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab3	NHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab4	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab5	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab6	NHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab7	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab8	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab9	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab10	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab11	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab12	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab13	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab14	NHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA

图1D

重链蛋白序列

序列名称

恒定区

Ab1	KTKPREEQYASTYRVVSVLT	VLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY	TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab2	KTKPREEQYASTYRVVSVLT	VLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY	TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab3	KTKPREEQYASTYRVVSVLT	VLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY	TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab4	KTKPREEQYASTYRVVSVLT	VLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY	TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab5	KTKPREEQYASTYRVVSVLT	VLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY	TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab6	KTKPREEQYASTYRVVSVLT	VLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY	TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab7	KTKPREEQYASTYRVVSVLT	VLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY	TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab8	KTKPREEQYASTYRVVSVLT	VLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY	TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab9	KTKPREEQYASTYRVVSVLT	VLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY	TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab10	KTKPREEQYASTYRVVSVLT	VLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY	TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab11	KTKPREEQYASTYRVVSVLT	VLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY	TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab12	KTKPREEQYASTYRVVSVLT	VLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY	TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab13	KTKPREEQYASTYRVVSVLT	VLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY	TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab14	KTKPREEQYASTYRVVSVLT	VLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY	TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF

图1E

重链蛋白序列

序列名称

恒定区

Ab1	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHHTQKSLSPGK	(SEQ ID NO: 1)
Ab2	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHHTQKSLSPGK	(SEQ ID NO: 41)
Ab3	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHHTQKSLSPGK	(SEQ ID NO: 81)
Ab4	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHHTQKSLSPGK	(SEQ ID NO: 121)
Ab5	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHHTQKSLSPGK	(SEQ ID NO: 161)
Ab6	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHHTQKSLSPGK	(SEQ ID NO: 201)
Ab7	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHHTQKSLSPGK	(SEQ ID NO: 241)
Ab8	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHHTQKSLSPGK	(SEQ ID NO: 281)
Ab9	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHHTQKSLSPGK	(SEQ ID NO: 321)
Ab10	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHHTQKSLSPGK	(SEQ ID NO: 361)
Ab11	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHHTQKSLSPGK	(SEQ ID NO: 401)
Ab12	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHHTQKSLSPGK	(SEQ ID NO: 441)
Ab13	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHHTQKSLSPGK	(SEQ ID NO: 481)
Ab14	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHHTQKSLSPGK	(SEQ ID NO: 521)

图1F

轻链蛋白序列

序列名称	FR1	FR2	CDR1	CDR2
Ab1	QVLTQTASPVSAAVGSTVTINC	WYQQKPGQPPKQLIY	QASQSVYDNNYLA	STSTLAS
Ab2	QVLTQSPSSLASVGDRVTINC	WYQQKPGKVPKQLIY	QASQSVYDNNYLA	STSTLAS
Ab3	QVLTQSPSSLASVGDRVTINC	WYQQKPGKVPKQLIY	QASQSVYDNNYLA	STSTLAS
Ab4	QVLTQTTPSPVSAAVGSTVTINC	WYQQKPGQPPKQLIY	QASQSVYHNTYLA	DASTLAS
Ab5	QVLTQSPSSLASVGDRVTINC	WYQQKPGKVPKQLIY	QASQSVYHNTYLA	DASTLAS
Ab6	QVLTQSPSSLASVGDRVTINC	WYQQKPGKVPKQLIY	QASQSVYHNTYLA	DASTLAS
Ab7	QVLTQTASPVSAAVGSTVTINC	WYQQKPGQPPKQLIY	QASQSVYNNYLA	STSTLAS
Ab8	QVLTQSPSSLASVGDRVTINC	WYQQKPGKVPKQLIY	QASQSVYNNYLA	STSTLAS
Ab9	QVLTQTTPSPVSAAVGSTVTINC	WYQQKPGQPPKQLIY	QASQSVYNNYLA	STSTLAS
Ab10	QVLTQSPSSLASVGDRVTINC	WYQQKPGKVPKQLIY	QASQSVYNNYLA	STSTLAS
Ab11	QVLTQTASPVSAAVGSTVTINC	WYQQKPGQPPKQLIY	RASQSVYNNYLA	STSTLAS
Ab12	QVLTQSPSSLASVGDRVTINC	WYQQKPGKVPKQLIY	RASQSVYNNYLA	STSTLAS
Ab13	AIVMTQTTPSSKSPVGDVTINC	WFQQKPGQPPKRLIY	QASELYNNALA	DASKLAS
Ab14	QVLTQSPSSLASVGDRVTINC	WYQQKPGKVPKQLIY	QASQSVYNNYLA	STSTLAS

图2A

轻链蛋白序列

序列名称	FR3	CDR3	FR4
Ab1	GVSSRFKGGSGTGFTLTISDLKADAATYYC	LGSYDCSSGDCFV	EGGTEVVVKR
Ab2	GVPSRFGSGSGTGFTLTISLQPEDVATYYC	LGSYDCSSGDCFV	EGGTKVEIKR
Ab3	GVPSRFGSGSGTGFTLTISLQPEDVATYYC	LGSYDCSSGDCFV	EGGTKVEIKR
Ab4	GVPSRFGSGSGTGFTLTISGVQCNDAAATYYC	LGSYDCTNGDCFV	EGGTEVVVKR
Ab5	GVPSRFGSGSGTGFTLTISLQPEDVATYYC	LGSYDCTNGDCFV	EGGTKVEIKR
Ab6	GVPSRFGSGSGTGFTLTISLQPEDVATYYC	LGSYDCTNGDCFV	EGGTKVEIKR
Ab7	GVSSRFKGGSGTGFTLTISDVQCDDAATYYC	LGSYDCSTGDCFV	EGGTEVVVKR
Ab8	GVPSRFGSGSGTGFTLTISLQPEDVATYYC	LGSYDCSTGDCFV	EGGTKVEIKR
Ab9	GVSSRFRGSGSGTGFTLTISDVQCDDAATYYC	LGSYDCSRGDCFV	EGGTEVVVKR
Ab10	GVPSRFGSGSGTGFTLTISLQPEDVATYYC	LGSYDCSRGDCFV	EGGTKVEIKR
Ab11	GVSSRFKGGSGTGFTLTISDVQCDDAATYYC	LGSYDCSNGDCFV	EGGTEVVVKR
Ab12	GVPSRFGSGSGTGFTLTISLQPEDVATYYC	LGSYDCSNGDCFV	EGGTKVEIKR
Ab13	GVPSRFGSGSGTGFTLTISGVQCDDAATYYC	GGYRSDSVDGVA	FAGGTEVVVKR
Ab14	GVPSRFGSGSGTGFTLTISLQPEDVATYYC	LGSYDCSRGDCFV	EGGTKVEIKR

图2B

轻链蛋白序列

序列名称

恒定区

Ab1	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab2	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab3	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab4	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab5	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab6	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab7	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab8	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab9	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab10	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab11	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab12	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab13	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab14	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA

图2C

轻链蛋白序列		恒定区	
序列名称			
Ab1	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ ID NO: 21)	
Ab2	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ ID NO: 61)	
Ab3	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ ID NO: 101)	
Ab4	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ ID NO: 141)	
Ab5	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ ID NO: 181)	
Ab6	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ ID NO: 221)	
Ab7	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ ID NO: 261)	
Ab8	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ ID NO: 301)	
Ab9	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ ID NO: 341)	
Ab10	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ ID NO: 381)	
Ab11	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ ID NO: 421)	
Ab12	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ ID NO: 461)	
Ab13	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ ID NO: 501)	
Ab14	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(SEQ ID NO: 541)	

图2D

重链DNA序列

序列名称	FR1
Ab1	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTGCGCTGGTCACGCCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGACTCGACCTCAGT
Ab2	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGT
Ab3	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGT
Ab4	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTGCGCTGGTCACGCCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGTTCCGTCTCTGGCATCGACCTCAGT
Ab5	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAAATCGACCTCAGT
Ab6	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAAATCGACCTCAGT
Ab7	CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTGCGCTGGTCCAGCCTGGGACATCCCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGAAATCGACCTCAGT
Ab8	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAAATCGACCTCAGT
Ab9	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTGCGCTGGTCCAGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAAATCGGCTCAGT
Ab10	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAAATCGGCTCAGT
Ab11	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTGCGCTGGTCCAGCCTGGAGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAAATCGACGTCACT
Ab12	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAAATCGACGTCACT
Ab13	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGCTCTGGAAATCGACTTCAGT
Ab14	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAAATCGGCTCAGT

图3A

重链DNA序列

序列名称	CDR1	FR2
Ab1	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA
Ab2	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCCGA
Ab3	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA
Ab4	GGCTACTACATGAAC	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA
Ab5	GGCTACTACATGAAC	TGGGTCCGTCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCCGA
Ab6	GGCTACTACATGAAC	TGGGTCCGTCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCCGA
Ab7	AACCACTACATGCAA	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGA
Ab8	AACCACTACATGCAA	TGGGTCCGTCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCCGA
Ab9	AGCTACTACATGCAG	TGGGTCCGCCAGTCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA
Ab10	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCCGA
Ab11	AACTACTATATGCAA	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA
Ab12	AACTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCCGA
Ab13	AGCAATGCAATGTGG	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGA
Ab14	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCCGA

图3B

重链DNA序列	
序列名称	
Ab1	CDR2 GTCATTGGTATTAAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGCGAAAGGC
Ab2	GTCATTGGTATCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGCGAAAGGC
Ab3	GTCATTGGTATCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGCGAAAGGC
Ab4	GTCATTGGTATTAAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGCGAAAGGC
Ab5	GTCATTGGTATTAAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGCGAAAGGC
Ab6	GTCATTGGTATTAAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGCGAAAGGC
Ab7	GTCATTGGTATTAAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGCGAAAGGC
Ab8	GTCATTGGTATTCAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGCGAAAGGC
Ab9	GTCATTGGTAGTAGTGGTAAGACATACTACGCGACCTGGCGAAAGGC
Ab10	GTCATTGGTAGTAGTGGTAAGACATACTACGCGACCTGGCGAAAGGC
Ab11	GTCATTGGTGTGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGCGAAAGGC
Ab12	GTCATTGGTGTGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGCGAAAGGC
Ab13	TGCATTTACAATGGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGC
Ab14	GTCATTGGTAGTAGTGGTAAGACATACTACGCGACCTGGCGAAAGGC

图3C

重链DNA序列	
序列名称	
FR3	CGATTCAACCATCTCCAGAGACCTCGTCGACCAACCGGTGGATCTGAAAAATGACCAAGTCTGACAAACGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA
Ab1	CGATTCAACCATCTCCAGAGACCAATTCGAAGACCAACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGATTTCTGTGCTAGA
Ab2	CGATTCAACCATCTCCAGAGACCAATTCGAAGACCAACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGATTTCTGTGCTAGA
Ab3	CGATTCAACCATCTCCAGAGACCAATTCGAAGACCAACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGATTTCTGTGCTAGA
Ab4	CGATTCAACCATCTCCAGAGACCAATTCGAAGACCAACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGATTTCTGTGCTAGA
Ab5	CGATTCAACCATCTCCAGAGACCAATTCGAAGACCAACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGATTTCTGTGCTAGA
Ab6	CGATTCAACCATCTCCAGAGACCAATTCGAAGACCAACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGATTTCTGTGCTAGA
Ab7	CGATTCAACCATCTCCAGAGACCAATTCGAAGACCAACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGATTTCTGTGCTAGA
Ab8	CGATTCAACCATCTCCAGAGACCAATTCGAAGACCAACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGATTTCTGTGCTAGA
Ab9	CGATTCAACCATCTCCAGAGACCAATTCGAAGACCAACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGATTTCTGTGCTAGA
Ab10	CGATTCAACCATCTCCAGAGACCAATTCGAAGACCAACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGATTTCTGTGCTAGA
Ab11	CGATTCAACCATCTCCAGAGACCAATTCGAAGACCAACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGATTTCTGTGCTAGA
Ab12	CGATTCAACCATCTCCAGAGACCAATTCGAAGACCAACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGATTTCTGTGCTAGA
Ab13	CGATTCAACCATCTCCAGAGACCAATTCGAAGACCAACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGATTTCTGTGCTAGA
Ab14	CGATTCAACCATCTCCAGAGACCAATTCGAAGACCAACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGATTTCTGTGCTAGA

图3D

重链DNA序列

序列名称	CDR3	FR4	恒定区
Ab1	GGGACATC	TGGGGCCAGGCACCCCTCGTCAACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab2	GGGACATC	TGGGGCCAGGGACCCCTCGTCAACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab3	GGGACATC	TGGGGCCAGGGACCCCTCGTCAACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab4	GGGACATC	TGGGGCCCGGGCACCCCTCGTCAACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab5	GGGACATC	TGGGGCCAGGGACCCCTCGTCAACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab6	GGGACATC	TGGGGCCAGGGACCCCTCGTCAACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab7	GGGACATC	TGGGGCCAGGCACCCCTGGTCAACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab8	GGGACATC	TGGGGCCAGGGACCCCTCGTCAACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab9	GGGACATC	TGGGGCCCGGGACCCCTCGTCAACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab10	GGGACATC	TGGGGCCAGGGACCCCTCGTCAACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab11	GGGACATC	TGGGGCCCGGGACCCCTCGTCAACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab12	GGGACATC	TGGGGCCAGGGACCCCTCGTCAACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab13	GATCTTGACTTG	TGGGGCCCGGGACCCCTCGTCAACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
Ab14	GGGACATC	TGGGGCCAGGGACCCCTCGTCAACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC

图3E

重链DNA序列

序列名称

恒定区

Ab1	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab2	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab3	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab4	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab5	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab6	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab7	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab8	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab9	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab10	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab11	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab12	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab13	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
Ab14	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC

图3F

重链DNA序列

序列名称

恒定区

Ab1	CTGACCCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab2	CTGACCCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab3	CTGACCCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab4	CTGACCCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab5	CTGACCCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab6	CTGACCCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab7	CTGACCCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab8	CTGACCCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab9	CTGACCCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab10	CTGACCCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab11	CTGACCCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab12	CTGACCCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab13	CTGACCCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab14	CTGACCCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC

图3G

重链DNA序列	
序列名称	恒定区
Ab1	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCGAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAATCTTGTGACAAA
Ab2	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCGAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAATCTTGTGACAAA
Ab3	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCGAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAATCTTGTGACAAA
Ab4	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCGAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAATCTTGTGACAAA
Ab5	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCGAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAATCTTGTGACAAA
Ab6	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCGAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAATCTTGTGACAAA
Ab7	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCGAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAATCTTGTGACAAA
Ab8	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCGAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAATCTTGTGACAAA
Ab9	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCGAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAATCTTGTGACAAA
Ab10	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCGAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAATCTTGTGACAAA
Ab11	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCGAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAATCTTGTGACAAA
Ab12	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCGAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAATCTTGTGACAAA
Ab13	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCGAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAATCTTGTGACAAA
Ab14	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCGAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAATCTTGTGACAAA

图3H

重链DNA序列

序列名称

恒定区

Ab1	ACTCACACATGCCCCACCGTGCCCCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATG
Ab2	ACTCACACATGCCCCACCGTGCCCCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATG
Ab3	ACTCACACATGCCCCACCGTGCCCCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATG
Ab4	ACTCACACATGCCCCACCGTGCCCCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATG
Ab5	ACTCACACATGCCCCACCGTGCCCCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATG
Ab6	ACTCACACATGCCCCACCGTGCCCCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATG
Ab7	ACTCACACATGCCCCACCGTGCCCCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATG
Ab8	ACTCACACATGCCCCACCGTGCCCCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATG
Ab9	ACTCACACATGCCCCACCGTGCCCCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATG
Ab10	ACTCACACATGCCCCACCGTGCCCCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATG
Ab11	ACTCACACATGCCCCACCGTGCCCCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATG
Ab12	ACTCACACATGCCCCACCGTGCCCCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATG
Ab13	ACTCACACATGCCCCACCGTGCCCCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATG
Ab14	ACTCACACATGCCCCACCGTGCCCCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATG

图3I

重链DNA序列	
序列名称	恒定区
Ab1	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab2	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab3	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab4	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab5	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab6	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab7	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab8	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab9	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab10	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab11	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab12	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab13	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab14	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG

图3J

重链DNA序列

序列名称	恒定区
Ab1	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCCAGGAC
Ab2	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCCAGGAC
Ab3	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCCAGGAC
Ab4	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCCAGGAC
Ab5	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCCAGGAC
Ab6	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCCAGGAC
Ab7	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCCAGGAC
Ab8	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCCAGGAC
Ab9	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCCAGGAC
Ab10	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCCAGGAC
Ab11	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCCAGGAC
Ab12	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCCAGGAC
Ab13	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCCAGGAC
Ab14	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCCAGGAC

图3K

重链DNA序列

序列

名称

恒定区

Ab1	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab2	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab3	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab4	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab5	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab6	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab7	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab8	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab9	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab10	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab11	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab12	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab13	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab14	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG

图3L

重链DNA序列	恒定区
Ab1	CCCCGAGAACACACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab2	CCCCGAGAACACACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab3	CCCCGAGAACACACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab4	CCCCGAGAACACACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab5	CCCCGAGAACACACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab6	CCCCGAGAACACACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab7	CCCCGAGAACACACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab8	CCCCGAGAACACACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab9	CCCCGAGAACACACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab10	CCCCGAGAACACACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab11	CCCCGAGAACACACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab12	CCCCGAGAACACACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab13	CCCCGAGAACACACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab14	CCCCGAGAACACACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC

图3M

重链DNA序列	
序列名称	恒定区
Ab1	TATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab2	TATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab3	TATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab4	TATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab5	TATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab6	TATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab7	TATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab8	TATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab9	TATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab10	TATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab11	TATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab12	TATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab13	TATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab14	TATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC

图3N

重链DNA序列	
序列名称	恒定区
Ab1	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab2	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab3	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab4	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab5	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab6	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab7	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab8	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab9	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab10	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab11	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab12	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab13	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab14	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTG

图30

重链DNA序列	
序列名称	恒定区
Ab1	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 11)
Ab2	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 51)
Ab3	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 91)
Ab4	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 131)
Ab5	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 171)
Ab6	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 211)
Ab7	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 251)
Ab8	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 291)
Ab9	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 331)
Ab10	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 371)
Ab11	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 411)
Ab12	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 451)
Ab13	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 491)
Ab14	CACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO: 531)

图3P

轻链DNA序列

序列名称

Ab1	FR1	CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab2		CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab3		CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab4		CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab5		CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab6		CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab7		CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab8		CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab9		CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab10		CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab11		CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab12		CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab13		GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAGTCTGTCCCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAATTGC
Ab14		CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC

图4A

轻链DNA序列

序列名称	CDR1	FR2
Ab1	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAAAACAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
Ab2	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAAAACAGGGAAAGTTCTTAAGCAACTGATCTAT
Ab3	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAAAACAGGGAAAGTTCTTAAGCAACTGATCTAT
Ab4	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAAAACAGGGCAGCCTCCCAACCAACTGATCTAT
Ab5	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAAAACAGGGAAAGTTCTTAAGCAACTGATCTAT
Ab6	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAAAACAGGGAAAGTTCTTAAGCAACTGATCTAT
Ab7	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAATTACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAAAACAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
Ab8	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTACAATTACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAAAACAGGGAAAGTTCTTAAGCAACTGATCTAT
Ab9	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAAAACAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
Ab10	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTACAATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAAAACAGGGAAAGTTCTTAAGCAACTGATCTAT
Ab11	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAAAACAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
Ab12	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTACTATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAAAACAGGGAAAGTTCTTAAGCAACTGATCTAT
Ab13	CAGGCCAGTCAGAGTCCTTATAATAACAACCTAGCC	TGGTTTCAGCAGAAAAACAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTAT
Ab14	CAGGCCAGTCAGAAATGTTTACAATAACAACCTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAAAACAGGGAAAGTTCTTAAGCAACTGATCTAT

图4B

轻链DNA序列

序列名称

CDR2

FR3

Ab1	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGTCTCATCGGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
Ab2	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
Ab3	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
Ab4	GATGCATCCACTCTGGCGTCT	GGGTCCCATCGGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
Ab5	GATGCATCCACTCTGGCATCT	GGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
Ab6	GATGCATCCACTCTGGCATCT	GGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
Ab7	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGTCTCATCGCGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
Ab8	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
Ab9	TCTACGTCCACTCTGGCATCT	GGGTCTCATCGCGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
Ab10	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
Ab11	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGTCTCATCGGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
Ab12	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
Ab13	GATGCATCCAAACTGGCATCT	GGGTCCCATCGGGTTCACTGGCGGTGGGTCTGGGACACAGTTCACCTCTCACCA
Ab14	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA

图4C

轻链DNA序列

序列

名称

FR3

CDR3

Ab1 TCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGT
 Ab2 TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT
 Ab3 TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT
 Ab4 TCAGCGGCGTGCAGTGTACGATGCTGCCGCTTACTACTGT
 Ab5 TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT
 Ab6 TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT
 Ab7 TCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT
 Ab8 TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT
 Ab9 TCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT
 Ab10 TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT
 Ab11 TCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT
 Ab12 TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT
 Ab13 TCAGTGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT
 Ab14 TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT

CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTGT
 CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTGT
 CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTGT
 CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTGT
 CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTGT
 CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTGT
 CTAGGCAGTTATGACTGTAGTACTGGTGATTGTTTGT
 CTGGGCAGTTATGATTGTAGTACTGGTGATTGTTTGT
 CTAGGCAGTTATGATTGTAGTCTGGTGATTGTTTGT
 CTGGGCAGTTATGATTGTAGTCTGGTGATTGTTTGT
 CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTGT
 CTGGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTGT
 GGAGGCTACAGAAAGTGATGTTGATGGTGTTGCT
 CTGGGCAGTTATGATTGTAGTCTGGTGATTGTTTGT

图4D

轻链DNA序列

序列名称

FR4

恒定区

Ab1	TTCCGGCGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab2	TTCCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab3	TTCCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab4	TTCCGGCGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab5	TTCCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab6	TTCCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab7	TTCCGGCGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab8	TTCCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab9	TTCCGGCGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab10	TTCCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab11	TTCCGGCGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab12	TTCCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab13	TTCCGGCGGAGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab14	TTCCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCCATCTGATGAGCAGTTG

图4E

轻链DNA序列	
序列名称	恒定区
Ab1	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCC
Ab2	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCC
Ab3	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCC
Ab4	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCC
Ab5	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCC
Ab6	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCC
Ab7	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCC
Ab8	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCC
Ab9	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCC
Ab10	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCC
Ab11	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCC
Ab12	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCC
Ab13	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCC
Ab14	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCC

图4F

轻链DNA序列

序列

名称

恒定区

Ab1	TCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab2	TCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab3	TCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab4	TCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab5	TCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab6	TCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab7	TCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab8	TCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab9	TCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab10	TCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab11	TCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab12	TCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab13	TCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
Ab14	TCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG

图4G

轻链DNA序列

序列

名称

恒定区

Ab1	CAAAGCAGACTACGAGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab2	CAAAGCAGACTACGAGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab3	CAAAGCAGACTACGAGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab4	CAAAGCAGACTACGAGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab5	CAAAGCAGACTACGAGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab6	CAAAGCAGACTACGAGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab7	CAAAGCAGACTACGAGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab8	CAAAGCAGACTACGAGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab9	CAAAGCAGACTACGAGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab10	CAAAGCAGACTACGAGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab11	CAAAGCAGACTACGAGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab12	CAAAGCAGACTACGAGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab13	CAAAGCAGACTACGAGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC
Ab14	CAAAGCAGACTACGAGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC

图4H

轻链DNA序列			
序列名称			
Ab1	AGGGGAGAGTGTTAG	(SEQ ID NO: 31)	
Ab2	AGGGGAGAGTGTTAG	(SEQ ID NO: 71)	
Ab3	AGGGGAGACTGTTAG	(SEQ ID NO: 111)	
Ab4	AGGGGACAGTGTTAG	(SEQ ID NO: 151)	
Ab5	AGGGGAGAGTGTTAG	(SEQ ID NO: 191)	
Ab6	AGGGGAGAGTGTTAG	(SEQ ID NO: 231)	
Ab7	AGGGGAGAGTGTTAG	(SEQ ID NO: 271)	
Ab8	AGGGGAGAGTGTTAG	(SEQ ID NO: 311)	
Ab9	AGGGGAGAGTGTTAG	(SEQ ID NO: 351)	
Ab10	AGGGGAGAGTGTTAG	(SEQ ID NO: 391)	
Ab11	AGGGGAGAGTGTTAG	(SEQ ID NO: 431)	
Ab12	AGGGGAGAGTGTTAG	(SEQ ID NO: 471)	
Ab13	AGGGGAGAGTGTTAG	(SEQ ID NO: 511)	
Ab14	AGGGGAGAGTGTTAG	(SEQ ID NO: 551)	

图4I

重链蛋白序列特征

抗体	可变区坐标	SEQ ID NO: CDR1 坐标	SEQ ID NO: CDR2 坐标	SEQ ID NO: CDR3 坐标	SEQ ID NO:
Ab1	1-109	2 30-34	4 49-64	6 96-98	8
Ab2	1-111	42 31-35	44 50-65	46 98-100	48
Ab3	1-111	82 31-35	84 50-65	86 98-100	88
Ab4	1-109	122 30-34	124 49-64	126 96-98	128
Ab5	1-111	162 31-35	164 50-65	166 98-100	168
Ab6	1-111	202 31-35	204 50-65	206 98-100	208
Ab7	1-110	242 31-35	244 50-65	246 97-99	248
Ab8	1-111	282 31-35	284 50-65	286 98-100	288
Ab9	1-109	322 30-34	324 49-64	326 96-98	328
Ab10	1-111	362 31-35	364 50-65	366 98-100	368
Ab11	1-109	402 30-34	404 49-64	406 96-98	408
Ab12	1-111	442 31-35	444 50-65	446 98-100	448
Ab13	1-111	482 30-34	484 49-65	486 97-100	488
Ab14	1-111	522 31-35	524 50-65	526 98-100	528

图5

重链蛋白序列特征

抗体	FR1 坐标	SEQ ID NO:	FR2 坐标	SEQ ID NO:	FR3 坐标	SEQ ID NO:	FR4 坐标	SEQ ID NO:	恒定区 坐标	SEQ ID NO:
Ab1	1-29	3	35-48	5	65-95	7	99-109	9	110-439	10
Ab2	1-30	43	36-49	45	66-97	47	101-111	49	112-441	50
Ab3	1-30	83	36-49	85	66-97	87	101-111	89	112-441	90
Ab4	1-29	123	35-48	125	65-95	127	99-109	129	110-439	130
Ab5	1-30	163	36-49	165	66-97	167	101-111	169	112-441	170
Ab6	1-30	203	36-49	205	66-97	207	101-111	209	112-441	210
Ab7	1-30	243	36-49	245	66-96	247	100-110	249	111-440	250
Ab8	1-30	283	36-49	285	66-97	287	101-111	289	112-441	290
Ab9	1-29	323	35-48	325	65-95	327	99-109	329	110-439	330
Ab10	1-30	363	36-49	365	66-97	367	101-111	369	112-441	370
Ab11	1-29	403	35-48	405	65-95	407	99-109	409	110-439	410
Ab12	1-30	443	36-49	445	66-97	447	101-111	449	112-441	450
Ab13	1-29	483	35-48	485	66-96	487	101-111	489	112-441	490
Ab14	1-30	523	36-49	525	66-97	527	101-111	529	112-441	530

图6

轻链蛋白序列特征

抗体	可变区 坐标	SEQ ID NO:		CDR1 坐标		SEQ ID NO:		CDR2 坐标		SEQ ID NO:		CDR3 坐标		SEQ ID NO:	
		ID	NO:	ID	坐标	ID	NO:	ID	坐标	ID	NO:	ID	坐标	ID	NO:
Ab1	1-113	22	23-35		23-35	24	51-57		51-57	26	90-102		90-102	28	
Ab2	1-113	62	23-35		23-35	64	51-57		51-57	66	90-102		90-102	68	
Ab3	1-113	102	23-35		23-35	104	51-57		51-57	106	90-102		90-102	108	
Ab4	1-113	142	23-35		23-35	144	51-57		51-57	146	90-102		90-102	148	
Ab5	1-113	182	23-35		23-35	184	51-57		51-57	186	90-102		90-102	188	
Ab6	1-113	222	23-35		23-35	224	51-57		51-57	226	90-102		90-102	228	
Ab7	1-113	262	23-35		23-35	264	51-57		51-57	266	90-102		90-102	268	
Ab8	1-113	302	23-35		23-35	304	51-57		51-57	306	90-102		90-102	308	
Ab9	1-113	342	23-35		23-35	344	51-57		51-57	346	90-102		90-102	348	
Ab10	1-113	382	23-35		23-35	384	51-57		51-57	386	90-102		90-102	388	
Ab11	1-113	422	23-35		23-35	424	51-57		51-57	426	90-102		90-102	428	
Ab12	1-113	462	23-35		23-35	464	51-57		51-57	466	90-102		90-102	468	
Ab13	1-113	502	24-36		24-36	504	52-58		52-58	506	91-102		91-102	508	
Ab14	1-113	542	23-35		23-35	544	51-57		51-57	546	90-102		90-102	548	

图7

轻链蛋白序列特征

抗体	FR1 坐标	SEQ	FR2	SEQ	FR3	SEQ	FR4	SEQ	恒定区 坐标	SEQ ID NO:	SEQ ID NO:	
		ID NO:	坐标	ID NO:	坐标	ID NO:	坐标					
Ab1	1-22	23	36-50		25	58-89		27	103-113	29	114-219	30
Ab2	1-22	63	36-50		65	58-89		67	103-113	69	114-219	70
Ab3	1-22	103	36-50		105	58-89		107	103-113	109	114-219	110
Ab4	1-22	143	36-50		145	58-89		147	103-113	149	114-219	150
Ab5	1-22	183	36-50		185	58-89		187	103-113	189	114-219	190
Ab6	1-22	223	36-50		225	58-89		227	103-113	229	114-219	230
Ab7	1-22	263	36-50		265	58-89		267	103-113	269	114-219	270
Ab8	1-22	303	36-50		305	58-89		307	103-113	309	114-219	310
Ab9	1-22	343	36-50		345	58-89		347	103-113	349	114-219	350
Ab10	1-22	383	36-50		385	58-89		387	103-113	389	114-219	390
Ab11	1-22	423	36-50		425	58-89		427	103-113	429	114-219	430
Ab12	1-22	463	36-50		465	58-89		467	103-113	469	114-219	470
Ab13	1-23	503	37-51		505	59-90		507	103-113	509	114-219	510
Ab14	1-22	543	36-50		545	58-89		547	103-113	549	114-219	550

图8

重链DNA序列特征

抗体	可变区 坐标	SEQ ID NO:	CDR1 坐标	SEQ ID NO:	CDR2 坐标	SEQ ID NO:	CDR3 坐标	SEQ ID NO:
Ab1	1-327	12	88-102	14	145-192	16	286-294	18
Ab2	1-333	52	91-105	54	148-195	56	292-300	58
Ab3	1-333	92	91-105	94	148-195	96	292-300	98
Ab4	1-327	132	88-102	134	145-192	136	286-294	138
Ab5	1-333	172	91-105	174	148-195	176	292-300	178
Ab6	1-333	212	91-105	214	148-195	216	292-300	218
Ab7	1-330	252	91-105	254	148-195	256	289-297	258
Ab8	1-333	292	91-105	294	148-195	296	292-300	298
Ab9	1-327	332	88-102	334	145-192	336	286-294	338
Ab10	1-333	372	91-105	374	148-195	376	292-300	378
Ab11	1-327	412	88-102	414	145-192	416	286-294	418
Ab12	1-333	452	91-105	454	148-195	456	292-300	458
Ab13	1-333	492	88-102	494	145-195	496	289-300	498
Ab14	1-333	532	91-105	534	148-195	536	292-300	538

图9

重链DNA序列特征

抗体	FR1 坐标	SEQ	FR2	SEQ	FR3	SEQ	FR4	SEQ	恒定区 坐标	SEQ		
		ID NO:	坐标	ID NO:	坐标	ID NO:	坐标	ID NO:				
Ab1	1-87	13	103-144		15	193-285		17	295-327	19	328-1320	20
Ab2	1-90	53	106-147		55	196-291		57	301-333	59	334-1326	60
Ab3	1-90	93	106-147		95	196-291		97	301-333	99	334-1326	100
Ab4	1-87	133	103-144		135	193-285		137	295-327	139	328-1320	140
Ab5	1-90	173	106-147		175	196-291		177	301-333	179	334-1326	180
Ab6	1-90	213	106-147		215	196-291		217	301-333	219	334-1326	220
Ab7	1-90	253	106-147		255	196-288		257	298-330	259	331-1323	260
Ab8	1-90	293	106-147		295	196-291		297	301-333	299	334-1326	300
Ab9	1-87	333	103-144		335	193-285		337	295-327	339	328-1320	340
Ab10	1-90	373	106-147		375	196-291		377	301-333	379	334-1326	380
Ab11	1-87	413	103-144		415	193-285		417	295-327	419	328-1320	420
Ab12	1-90	453	106-147		455	196-291		457	301-333	459	334-1326	460
Ab13	1-87	493	103-144		495	196-288		497	301-333	499	334-1326	500
Ab14	1-90	533	106-147		535	196-291		537	301-333	539	334-1326	540

图10

轻链DNA序列特征

抗体	可变区 坐标	SEQ ID NO:		CDR1 坐标		SEQ ID NO:		CDR2 坐标		SEQ ID NO:		CDR3 坐标		SEQ ID NO:	
		ID	NO:	ID	NO:	ID	NO:	ID	NO:	ID	NO:	ID	NO:	ID	NO:
Ab1	1-339	32	67-105			34	151-171			36	268-306			38	
Ab2	1-339	72	67-105			74	151-171			76	268-306			78	
Ab3	1-339	112	67-105			114	151-171			116	268-306			118	
Ab4	1-339	152	67-105			154	151-171			156	268-306			158	
Ab5	1-339	192	67-105			194	151-171			196	268-306			198	
Ab6	1-339	232	67-105			234	151-171			236	268-306			238	
Ab7	1-339	272	67-105			274	151-171			276	268-306			278	
Ab8	1-339	312	67-105			314	151-171			316	268-306			318	
Ab9	1-339	352	67-105			354	151-171			356	268-306			358	
Ab10	1-339	392	67-105			394	151-171			396	268-306			398	
Ab11	1-339	432	67-105			434	151-171			436	268-306			438	
Ab12	1-339	472	67-105			474	151-171			476	268-306			478	
Ab13	1-339	512	70-108			514	154-174			516	271-306			518	
Ab14	1-339	552	67-105			554	151-171			556	268-306			558	

图11

轻链DNA序列特征

抗体	FR1 坐标	SEQ ID NO:	FR2 坐标	SEQ ID NO:	FR3 坐标	SEQ ID NO:	FR4 坐标	SEQ ID NO:	恒定区 坐标	SEQ ID NO:
Ab1	1-66	33	106-150	35	172-267	37	307-339	39	340-660	40
Ab2	1-66	73	106-150	75	172-267	77	307-339	79	340-660	80
Ab3	1-66	113	106-150	115	172-267	117	307-339	119	340-660	120
Ab4	1-66	153	106-150	155	172-267	157	307-339	159	340-660	160
Ab5	1-66	193	106-150	195	172-267	197	307-339	199	340-660	200
Ab6	1-66	233	106-150	235	172-267	237	307-339	239	340-660	240
Ab7	1-66	273	106-150	275	172-267	277	307-339	279	340-660	280
Ab8	1-66	313	106-150	315	172-267	317	307-339	319	340-660	320
Ab9	1-66	353	106-150	355	172-267	357	307-339	359	340-660	360
Ab10	1-66	393	106-150	395	172-267	397	307-339	399	340-660	400
Ab11	1-66	433	106-150	435	172-267	437	307-339	439	340-660	440
Ab12	1-66	473	106-150	475	172-267	477	307-339	479	340-660	480
Ab13	1-69	513	109-153	515	175-270	517	307-339	519	340-660	520
Ab14	1-66	553	106-150	555	172-267	557	307-339	559	340-660	560

图12

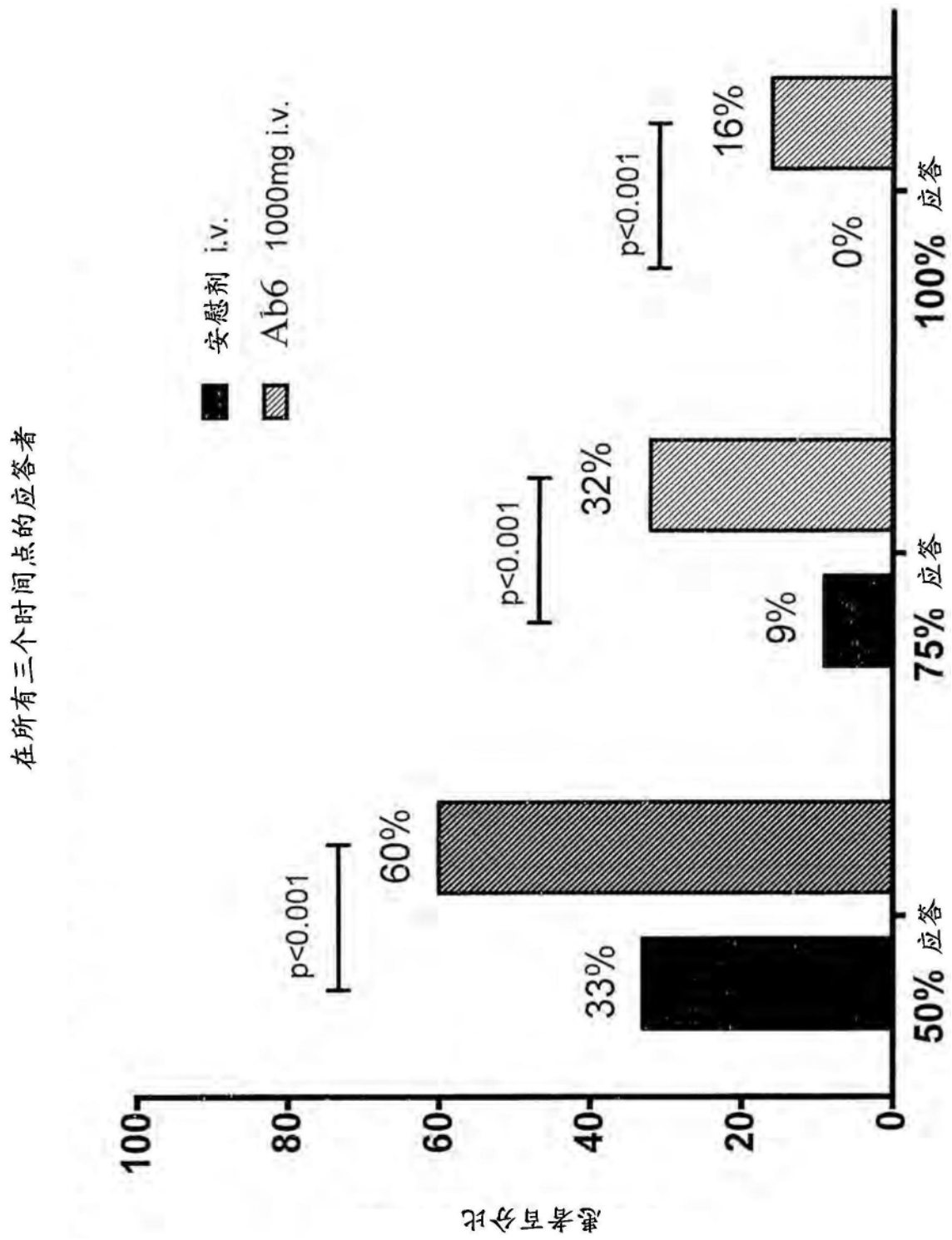


图13

相比基线的中位数%变化：每月的偏头痛日数

每月偏头痛日数相比基线的中位数 (\pm IQR) 百分比变化：
AB6相比于安慰剂

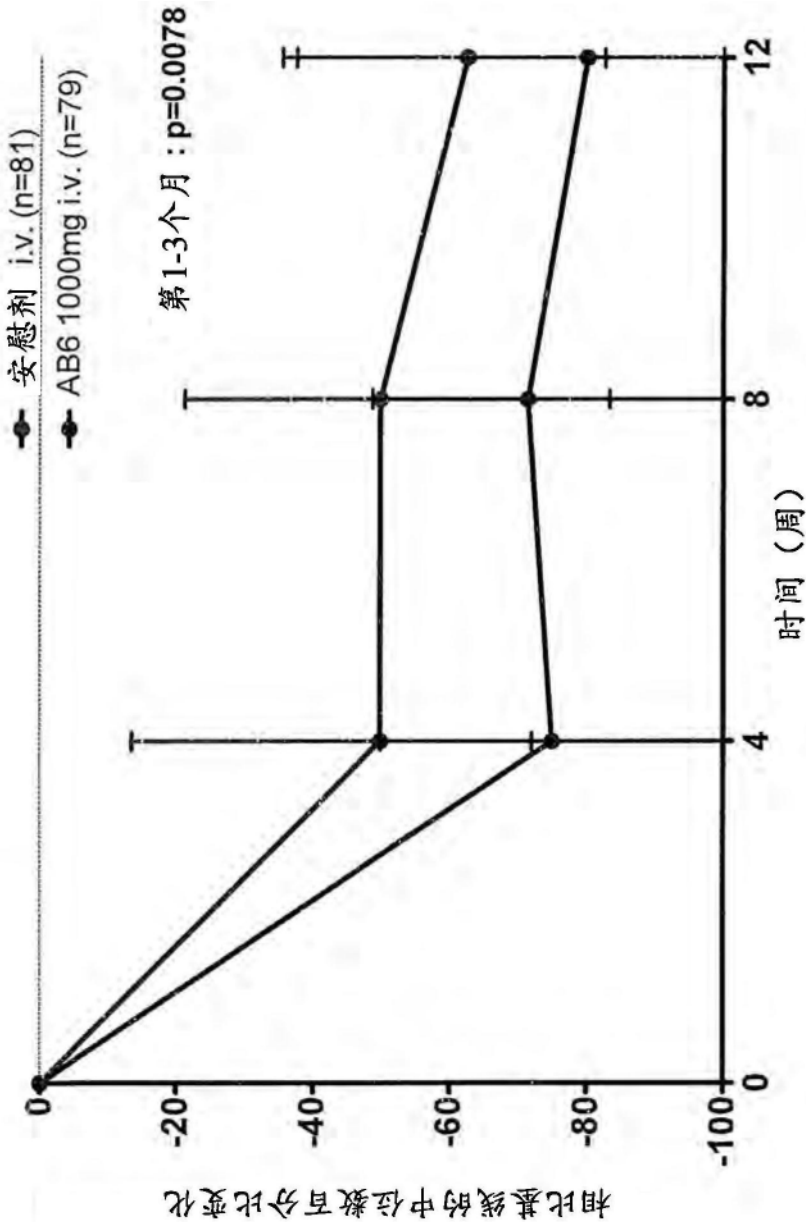


图14

相比基线的中位数%变化：每月的偏头痛发作数

每月偏头痛发作数相比基线中位数的中位数 (± IQR) 百分比变化：
AB6相比于安慰剂

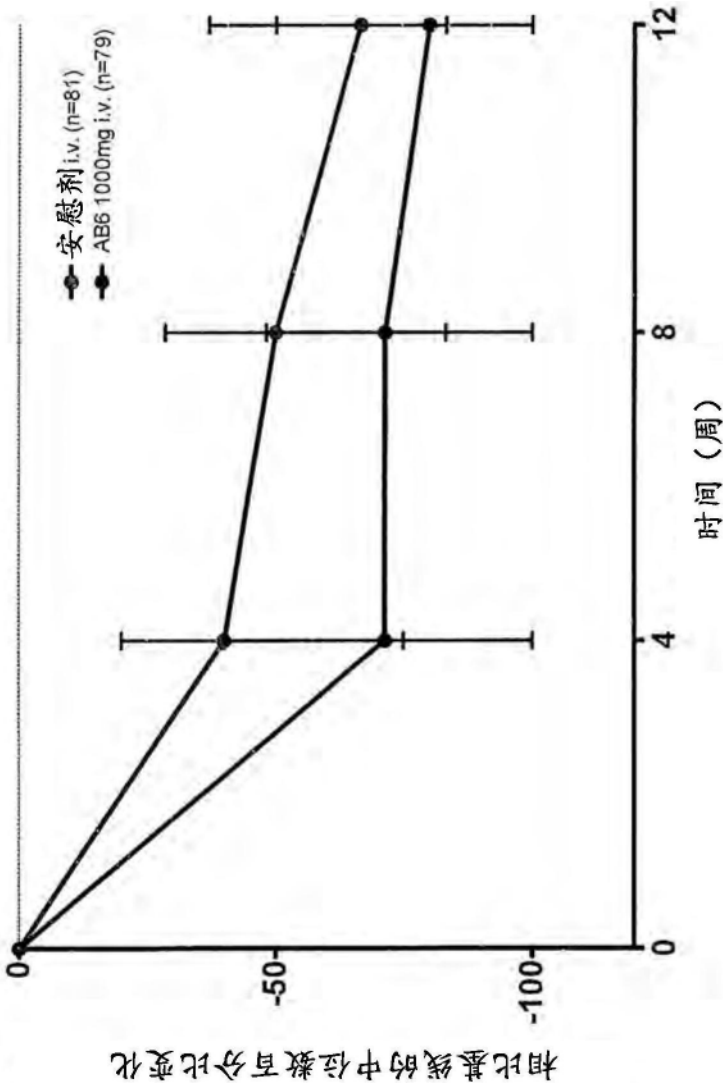


图15

相比基线的中位数%变化：每月的偏头痛小时数

每月偏头痛小时数相比基线的中位数 (\pm IQR) 百分比变化：
AB6相比于安慰剂

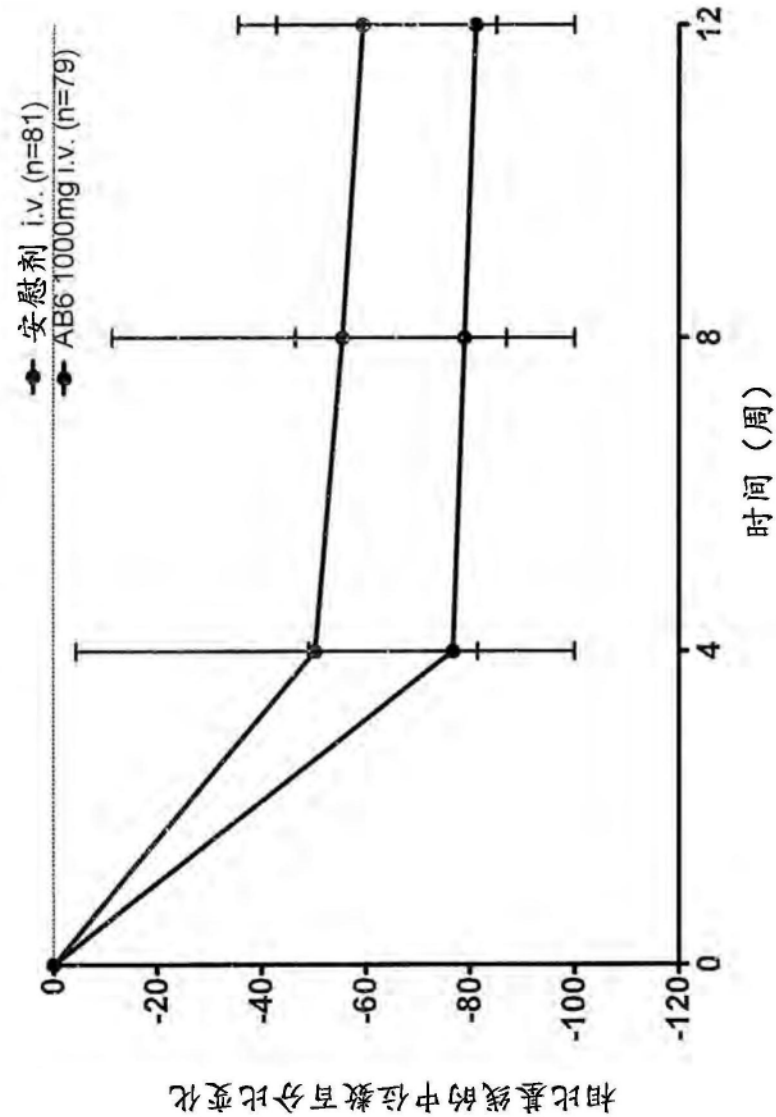


图16

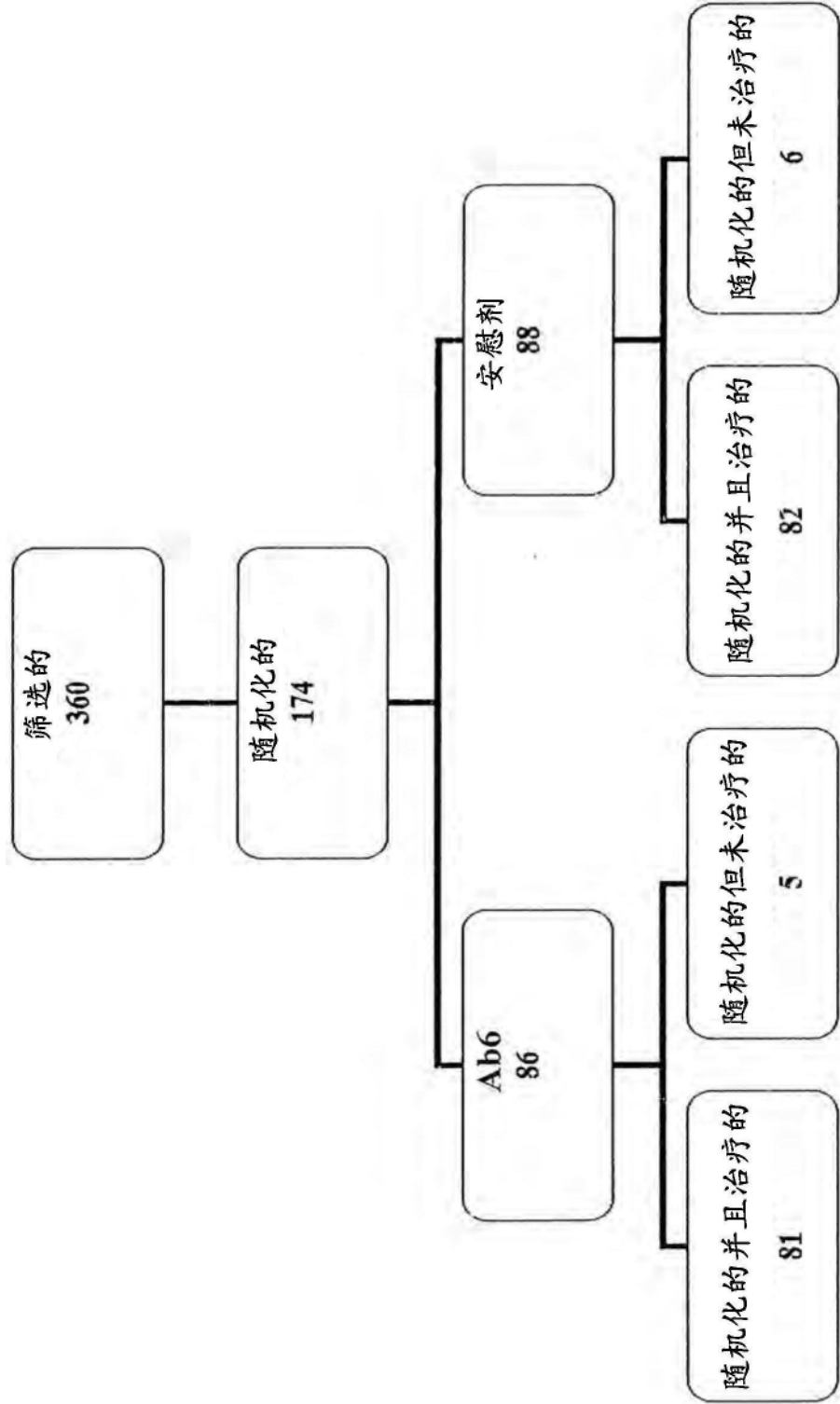


图17

平均变化基线HIT-6得分

头痛影响测试 (HIT-6) 得分相比基线的平均值 (\pm SD)
绝对变化: AB6相比于安慰剂

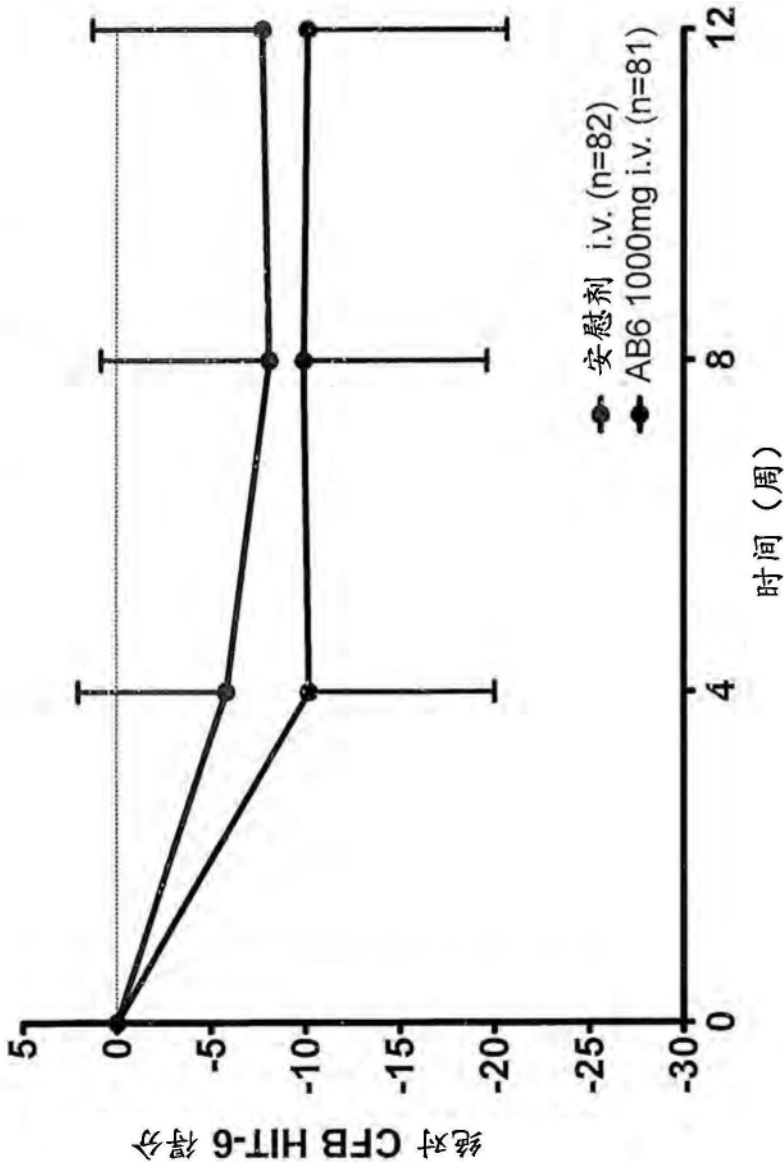


图18

HIT-6应答者分析

就头痛影响得分 (HIT-6) 相比于时间而言有一些或很少/没有生活影响的患者百分比: AB6相比于安慰剂

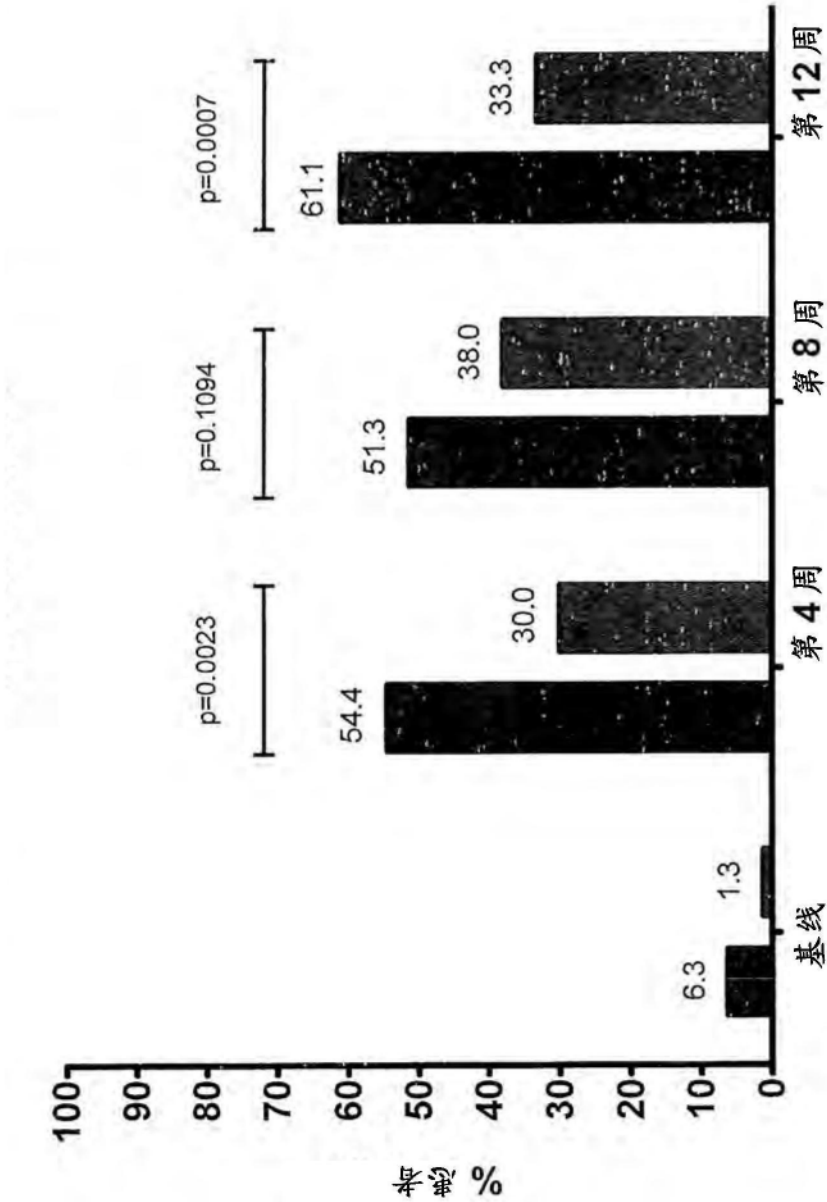


图19

PK 谱

Ab6 1000 mg I.V.
平均值 \pm SD

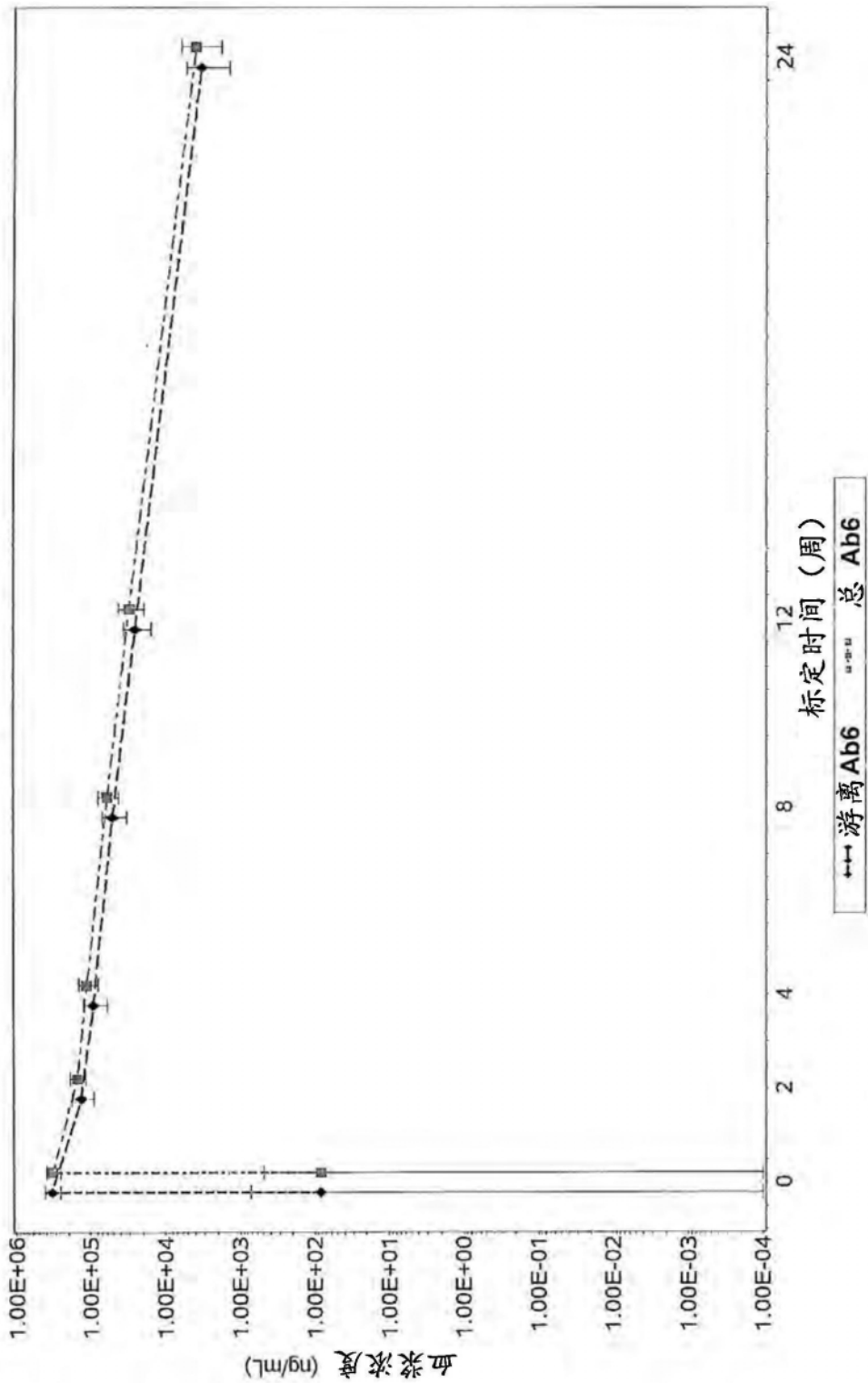


图20

PK 参数

血浆游离 Ab6*

	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (mg*hr/mL)	半衰期 (天)	V _z (L)	CL (mL/hr)
N	81	78	78	78	78
平均值	336	219	31	5.2	5.0
SD	80	64	8	2.1	1.5

* - 1000 mg Ab6 IV 单一剂量之后

图21

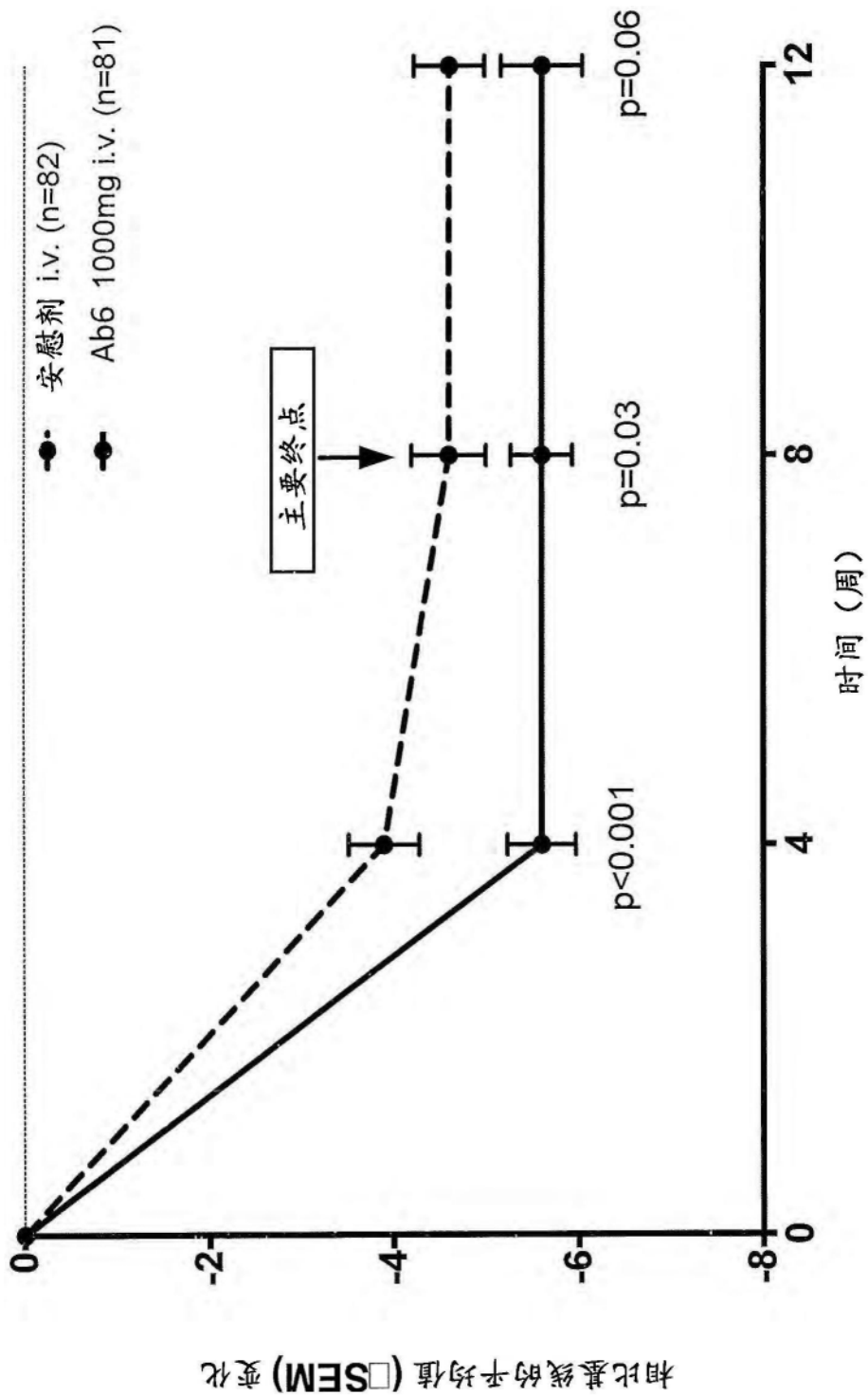


图22

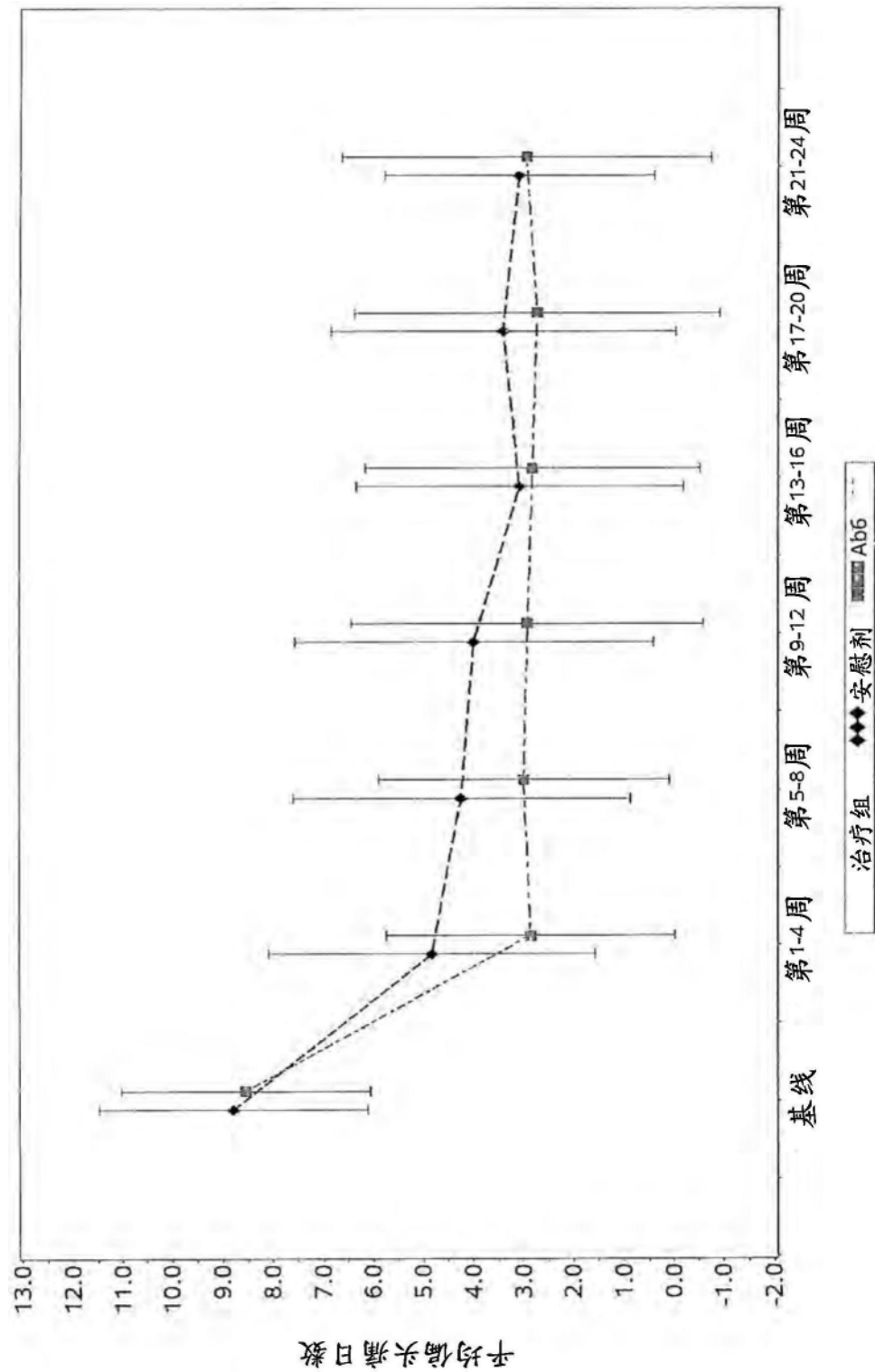


图23

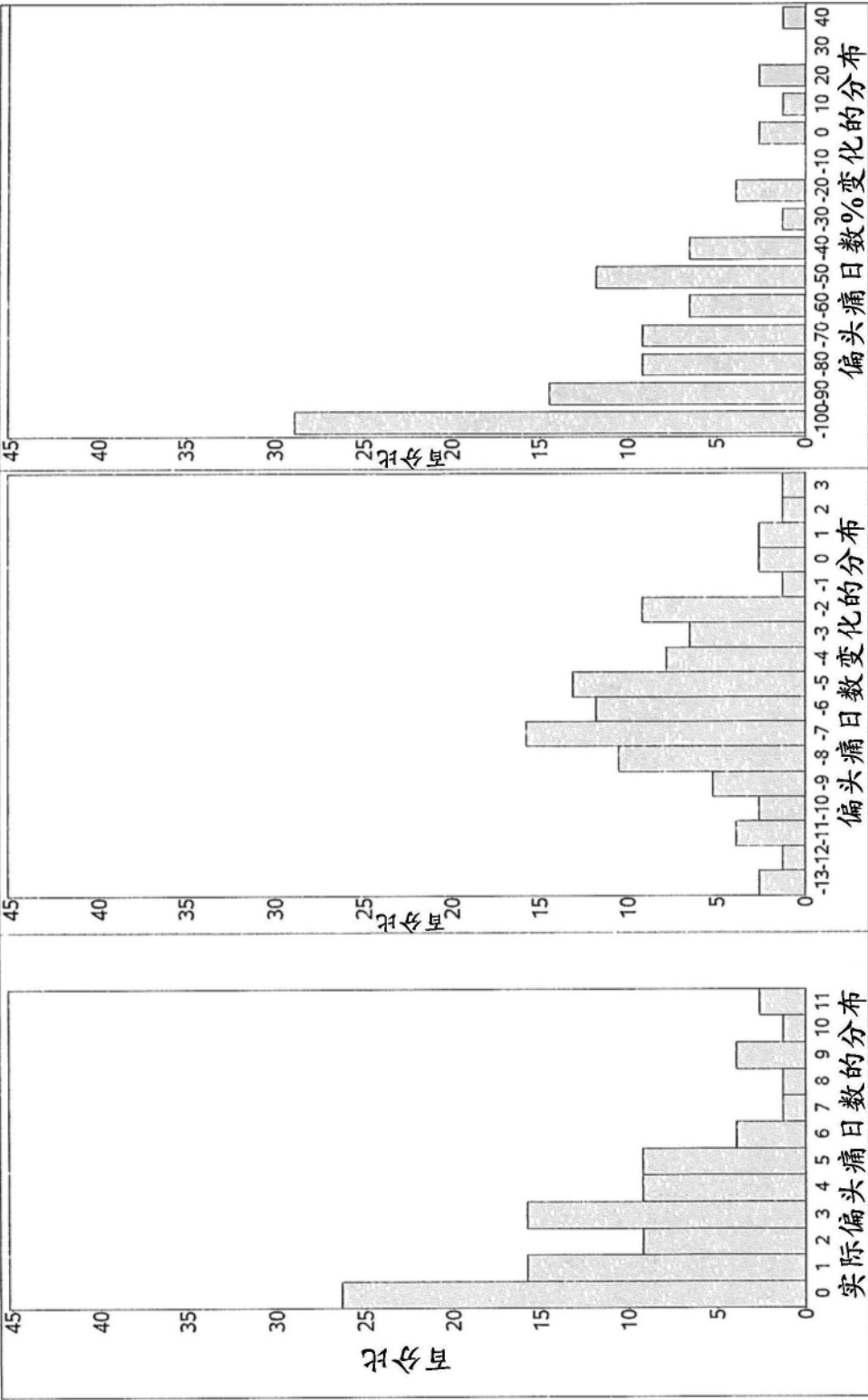


图24

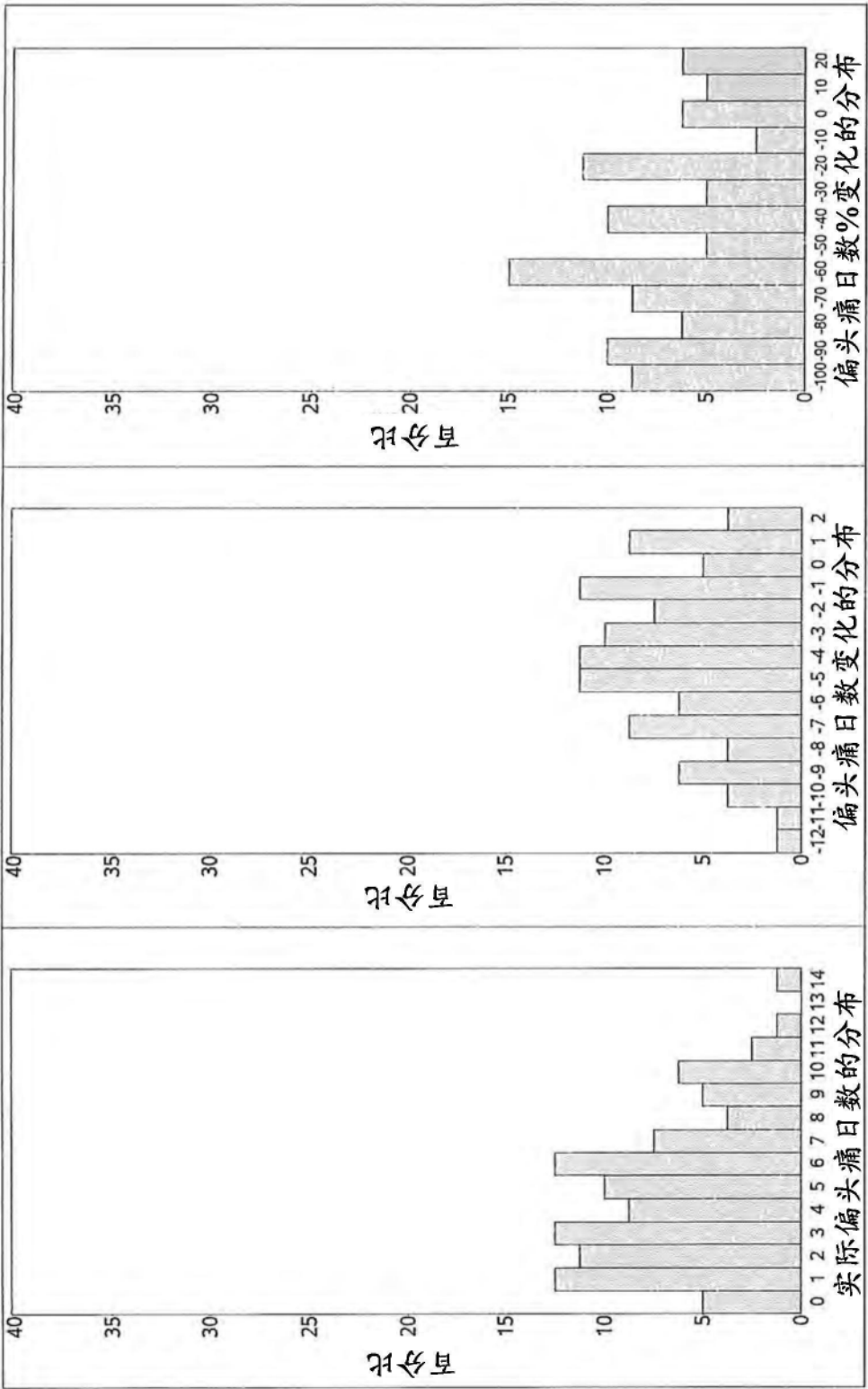


图25

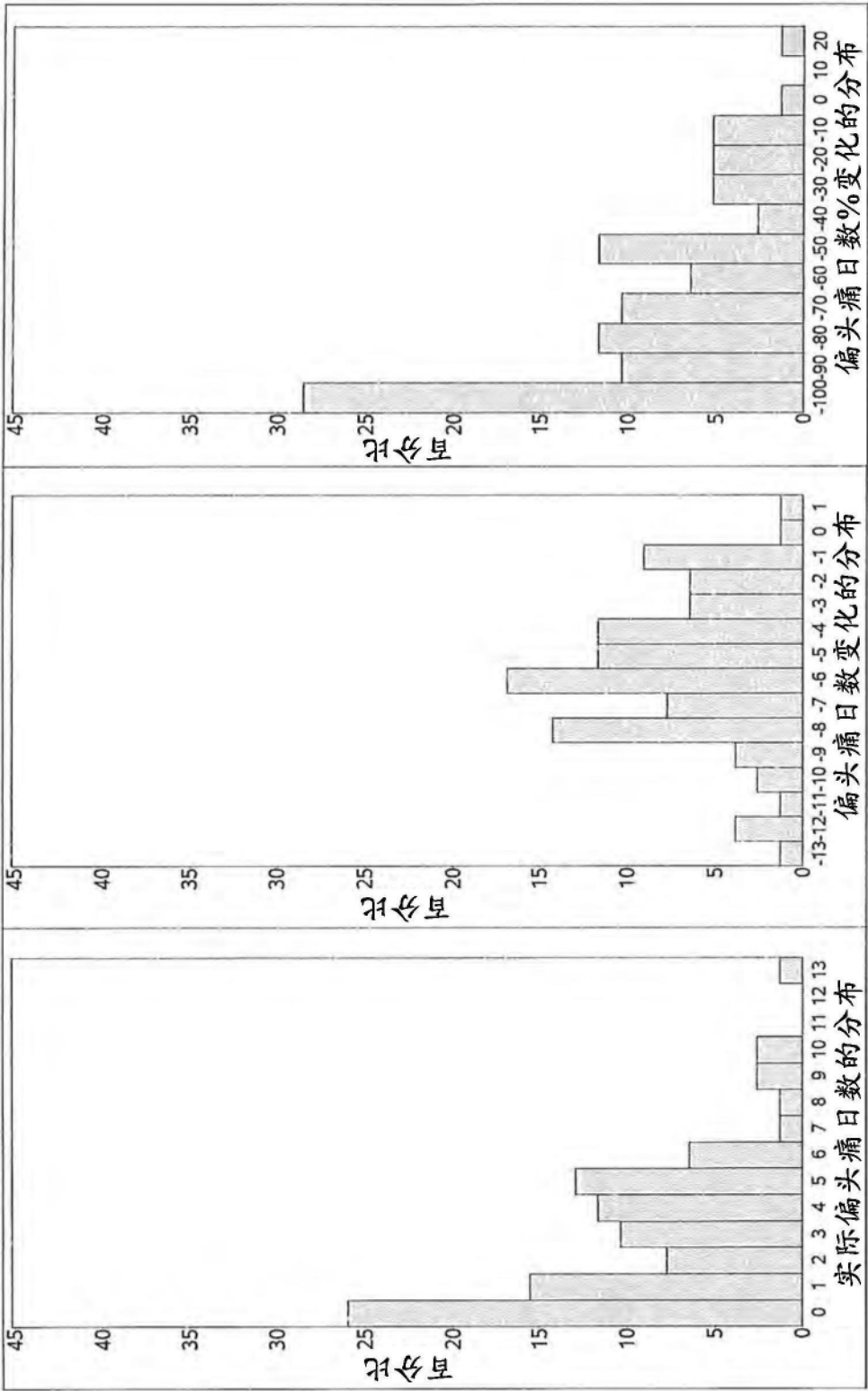


图26

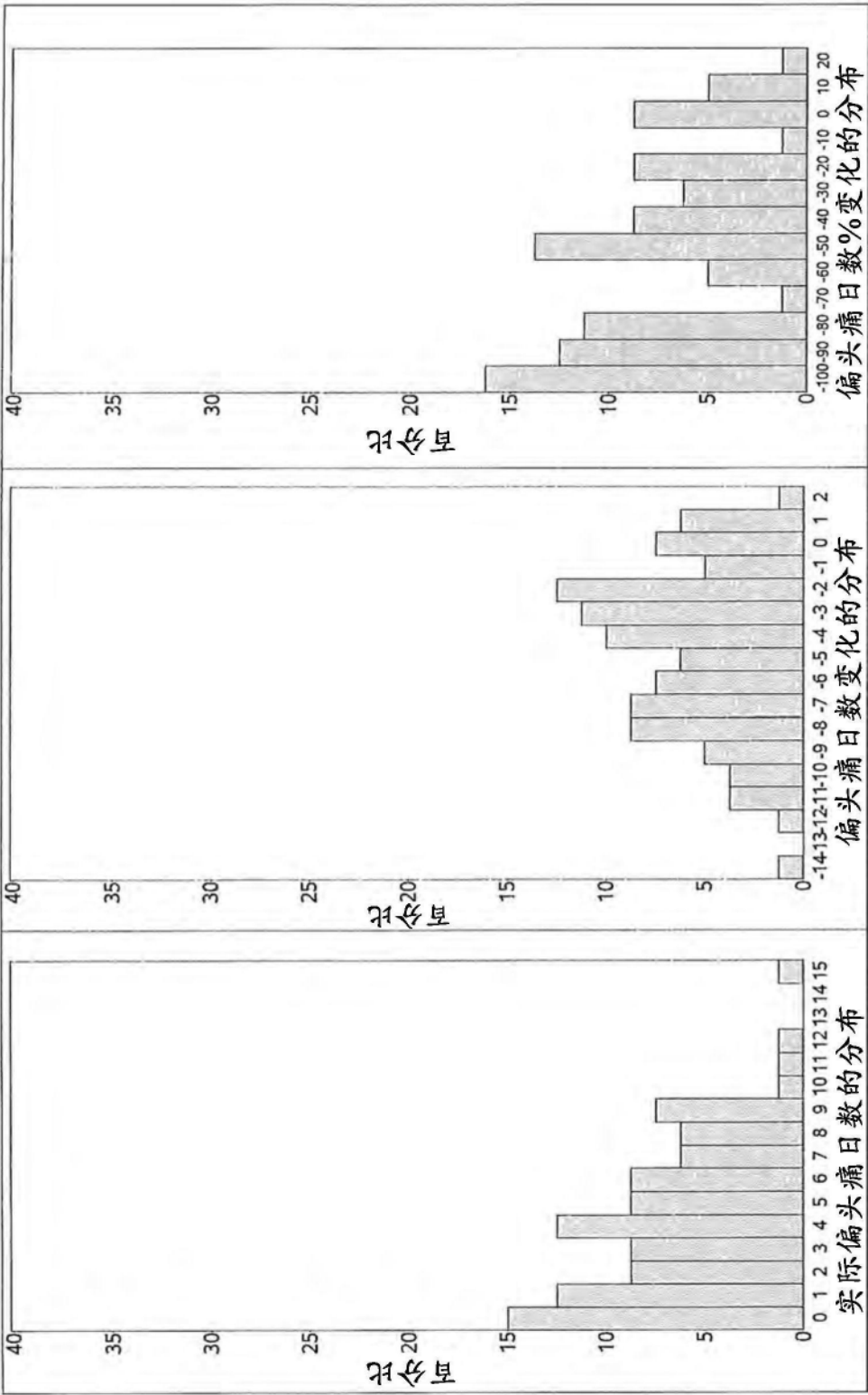


图27

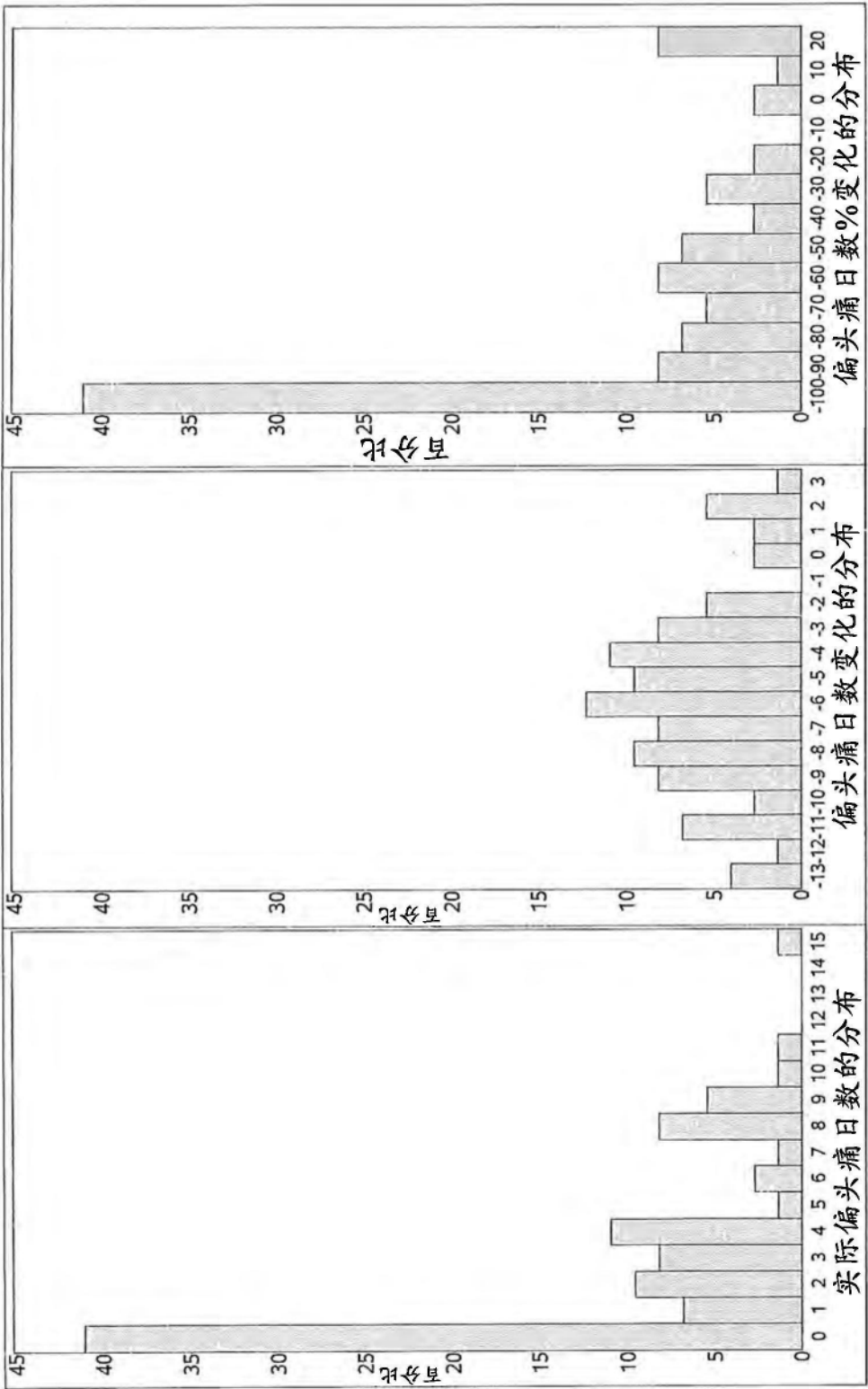


图28

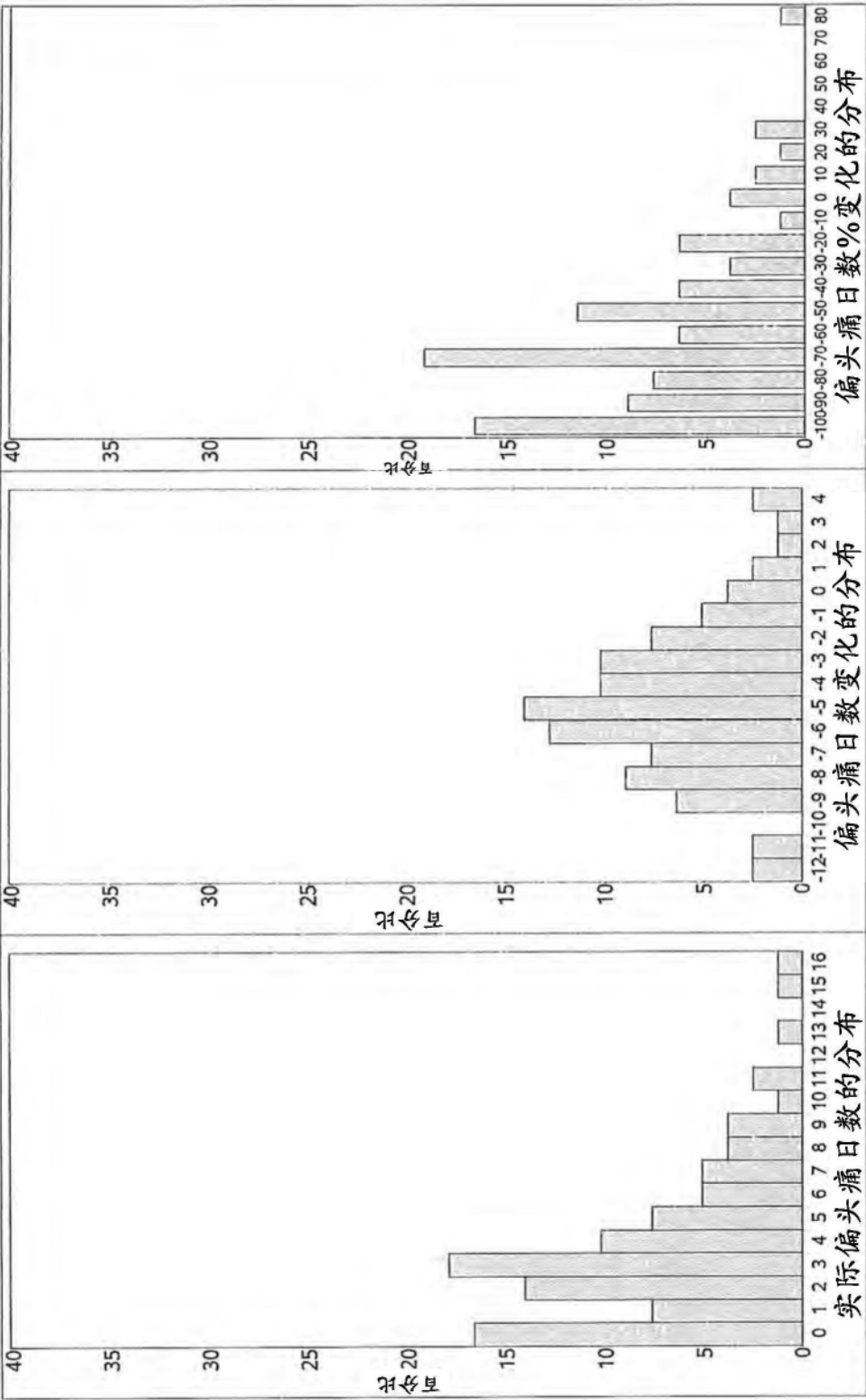


图29

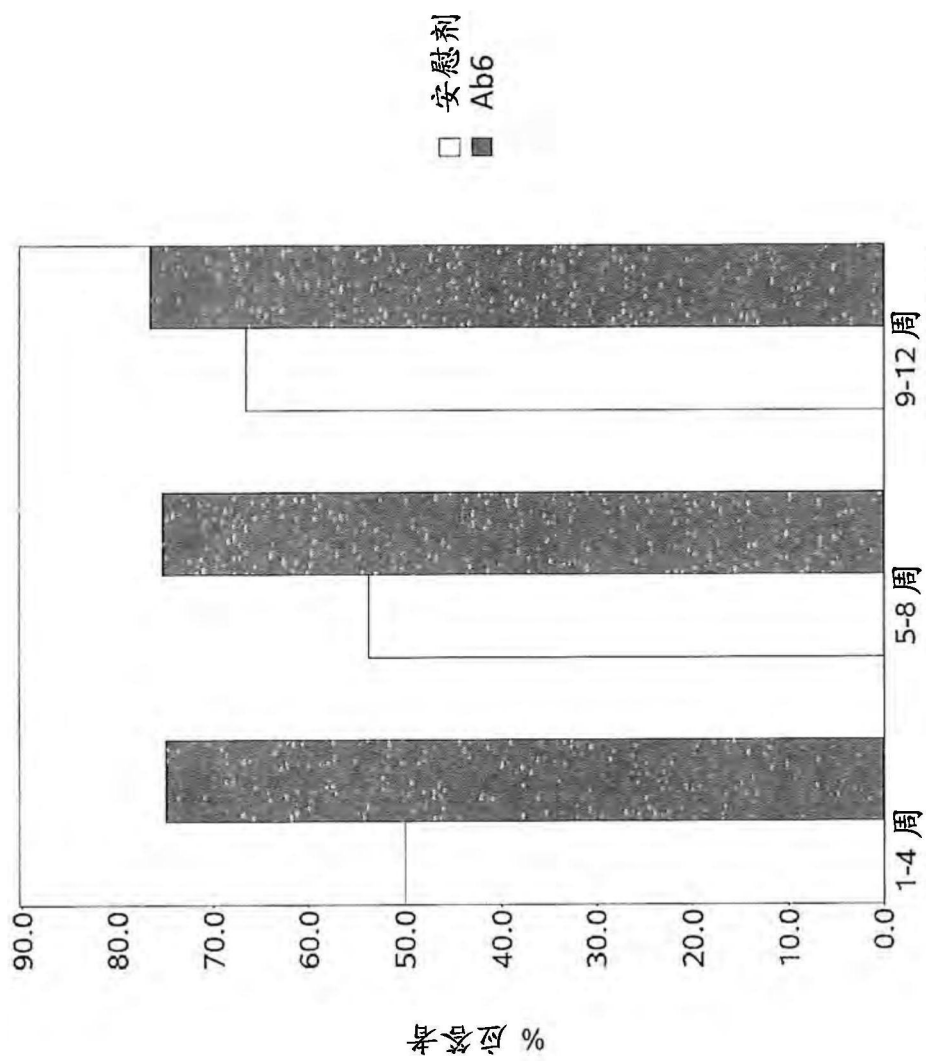


图30

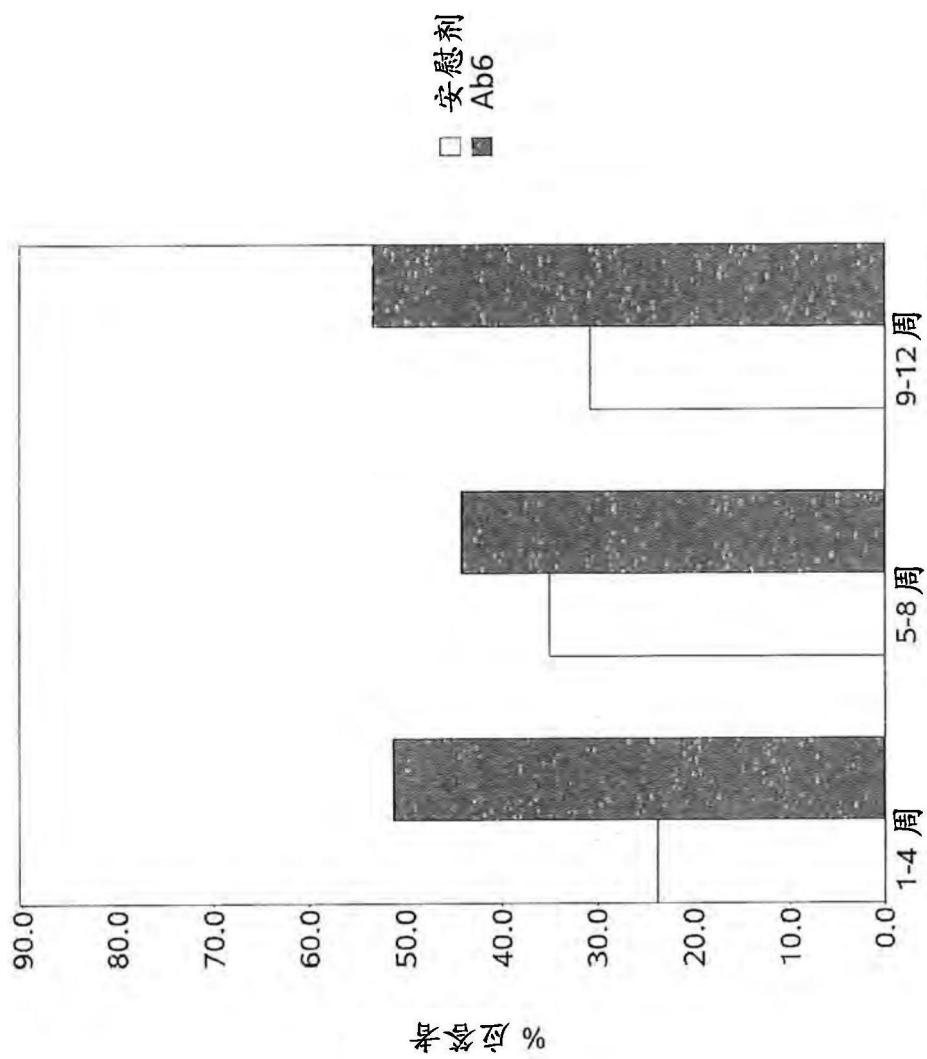


图31

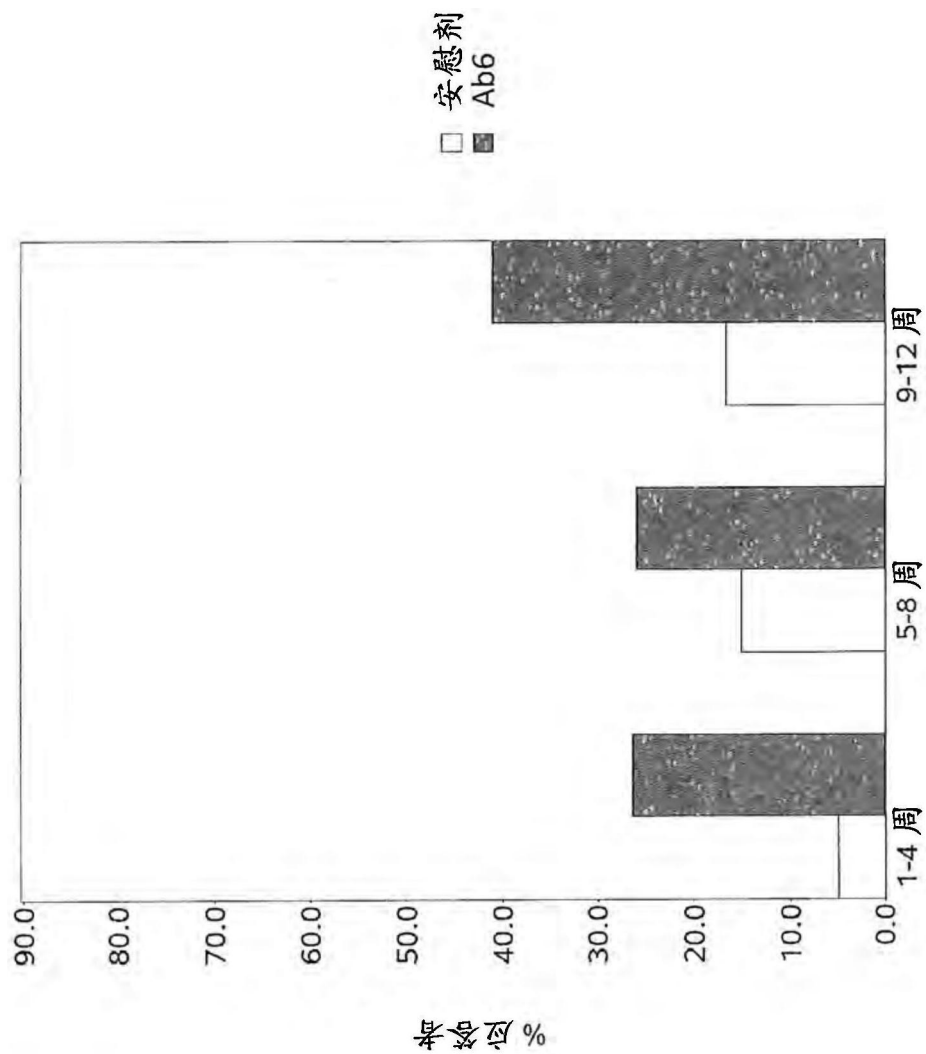


图32

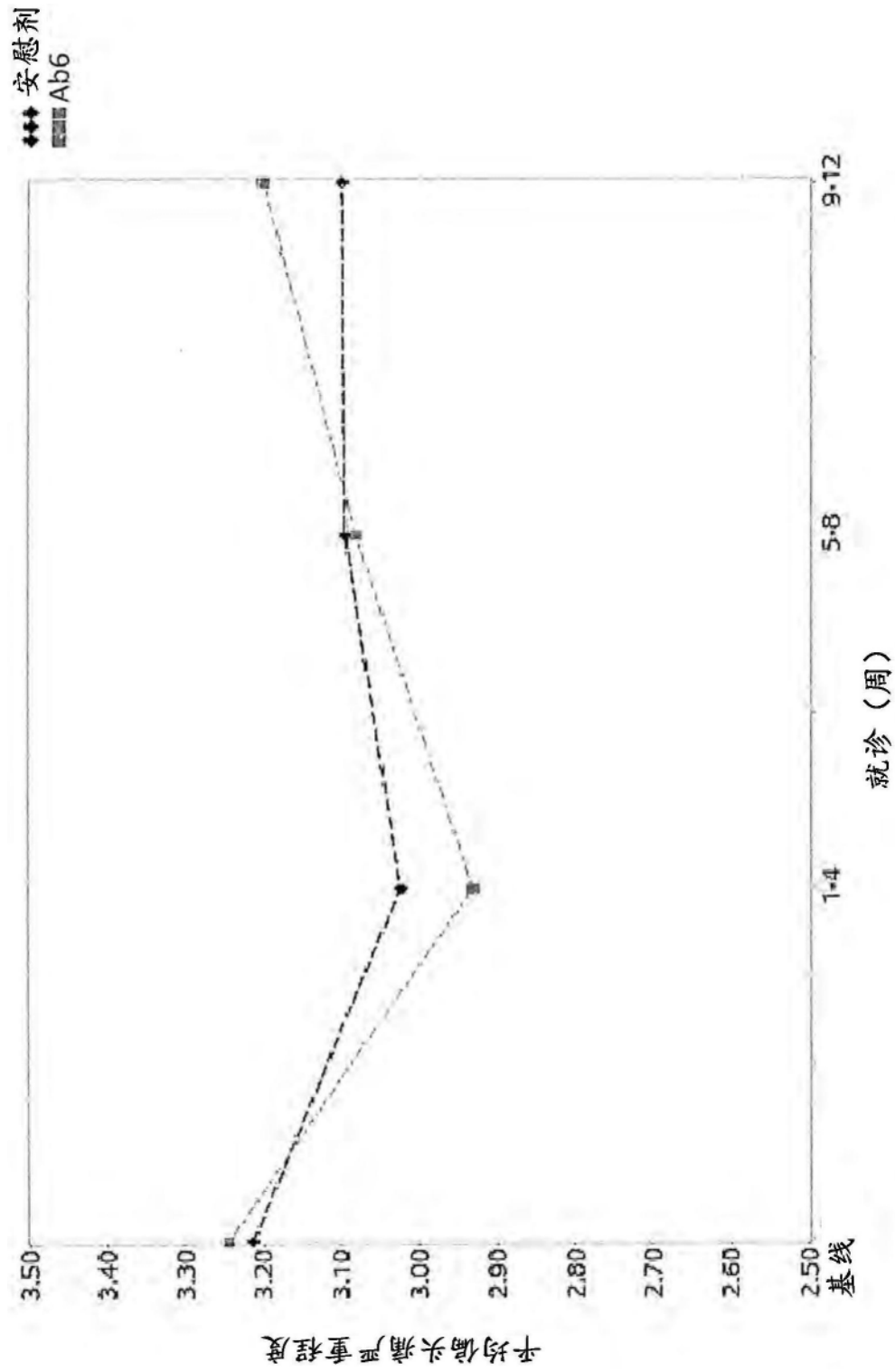


图33

研究终点相比基线的平均值 (\pm SD) 变化						
终点	第 1-4 周		第 5-8 周		第 9-12 周	
	安慰剂 i.v. (n=82)	Ab6 1000mg i.v. (n=81)	安慰剂 i.v. (n=82)	Ab6 1000mg i.v. (n=81)	安慰剂 i.v. (n=82)	Ab6 1000mg i.v. (n=81)
偏头痛日数	-3.9 (3.5)	-5.6 (3.3) ¹	-4.6 (3.6)	-5.6 (3.0) ²	-4.6 (3.5)	-5.6 (4.0) ³
偏头痛发作数	-3.0 (2.7)	-3.7 (2.4)	-3.7 (2.9)	-3.8 (2.2)	-3.7 (2.8)	-3.9 (2.6)
偏头痛小时数	-33.7 (41.8)	-58.0 (49.1)	-36.1 (45.9)	-54.4 (48.3)	-37.1 (40.0)	-54.6 (60.5)
平均偏头痛 严重程度 ⁴	-0.16 (0.58)	-0.31 (0.58)	-0.10 (0.54)	-0.16 (0.50)	-0.08 (0.54)	-0.11 (0.43)
头痛频率	-4.0 (3.8)	-5.6 (3.4)	-5.0 (3.7)	-5.3 (3.5)	-5.1 (3.7)	-5.9 (3.8)
HIT-6 得分	-5.8 (7.8)	-10.2 (9.8)	-8.1 (8.9)	-9.9 (9.7)	-7.7 (9.0)	-10.1 (10.6)
MSQ RFP	19.9 (23.8)	29.3 (24.3)	25.2 (24.8)	28.8 (24.7)	22.2 (23.1)	28.5 (24.5)
MSQ RFR	16.3 (23.2)	21.1 (23.9)	20.2 (22.1)	20.9 (23.3)	18.0 (20.5)	21.4 (23.1)
MSQ EF	19.4 (27.6)	25.1 (28.3)	21.2 (25.1)	23.8 (25.8)	21.1 (25.1)	23.1 (26.8)

¹p<0.001; ²p=0.03; ³p=0.06; ⁴以4点标度测量的严重程度, 其中1=轻度并且4=严重

图34

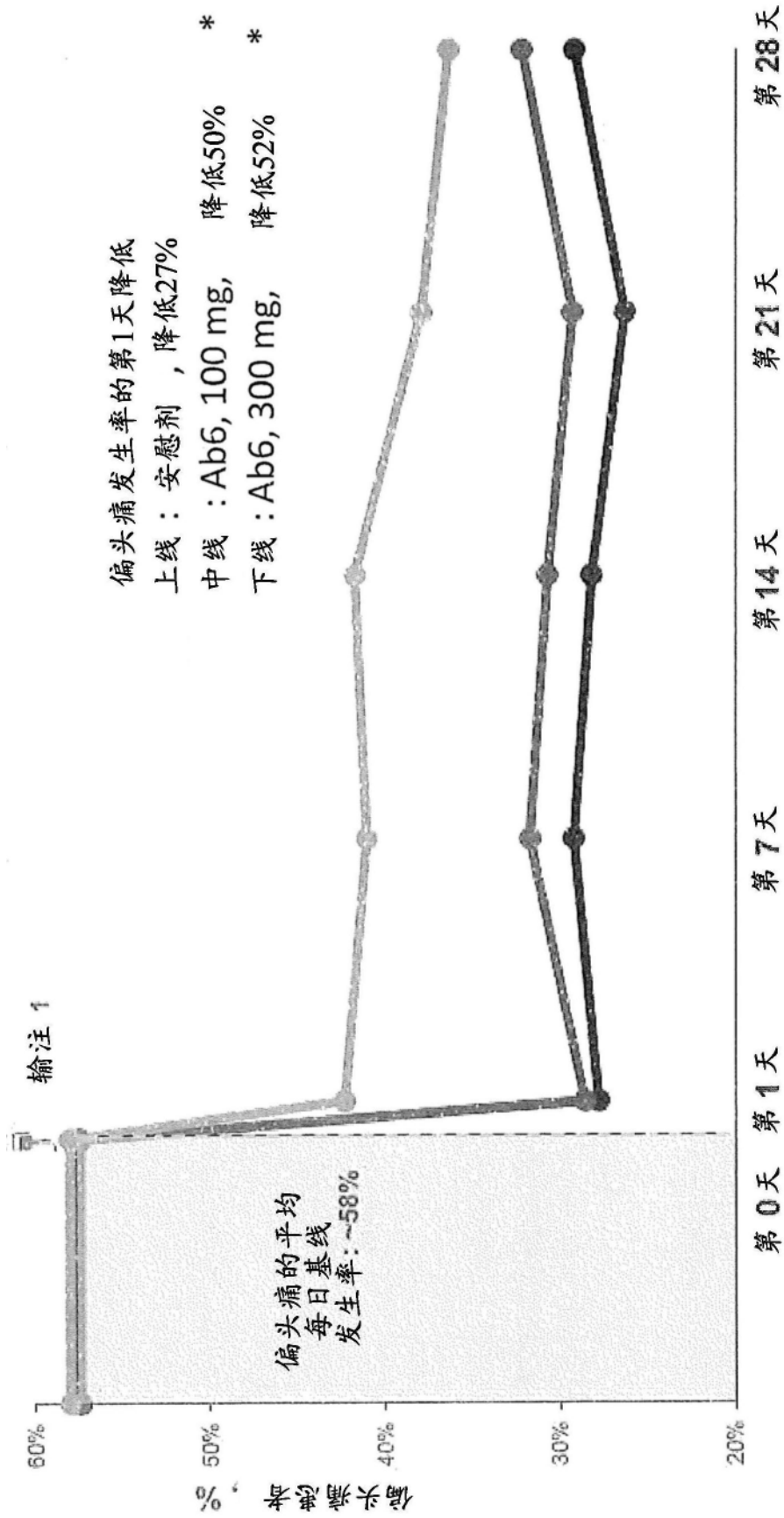


图35

慢性偏头痛 ≥ 50% 应答者率

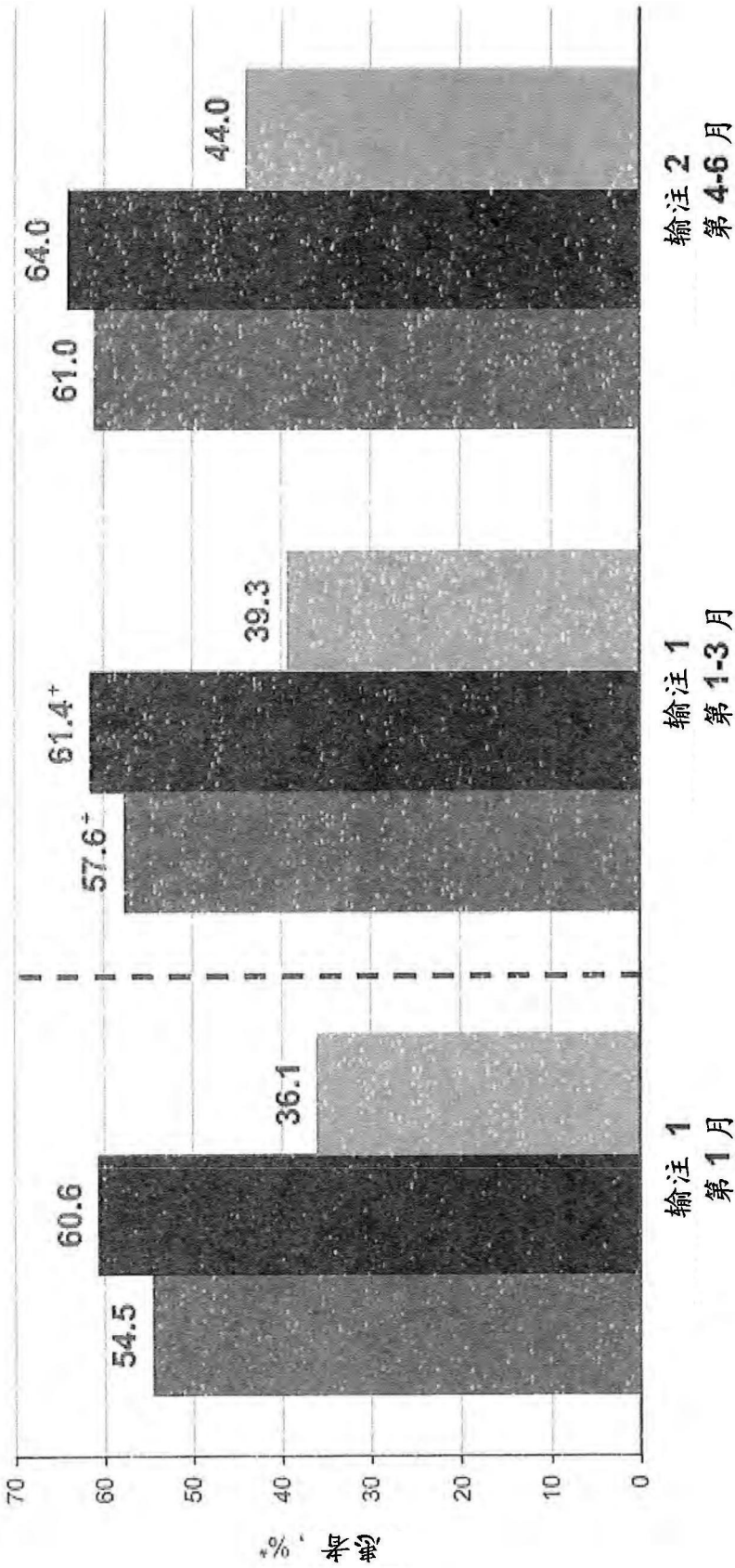


图36

慢性偏头痛 $\geq 75\%$ 应答者率

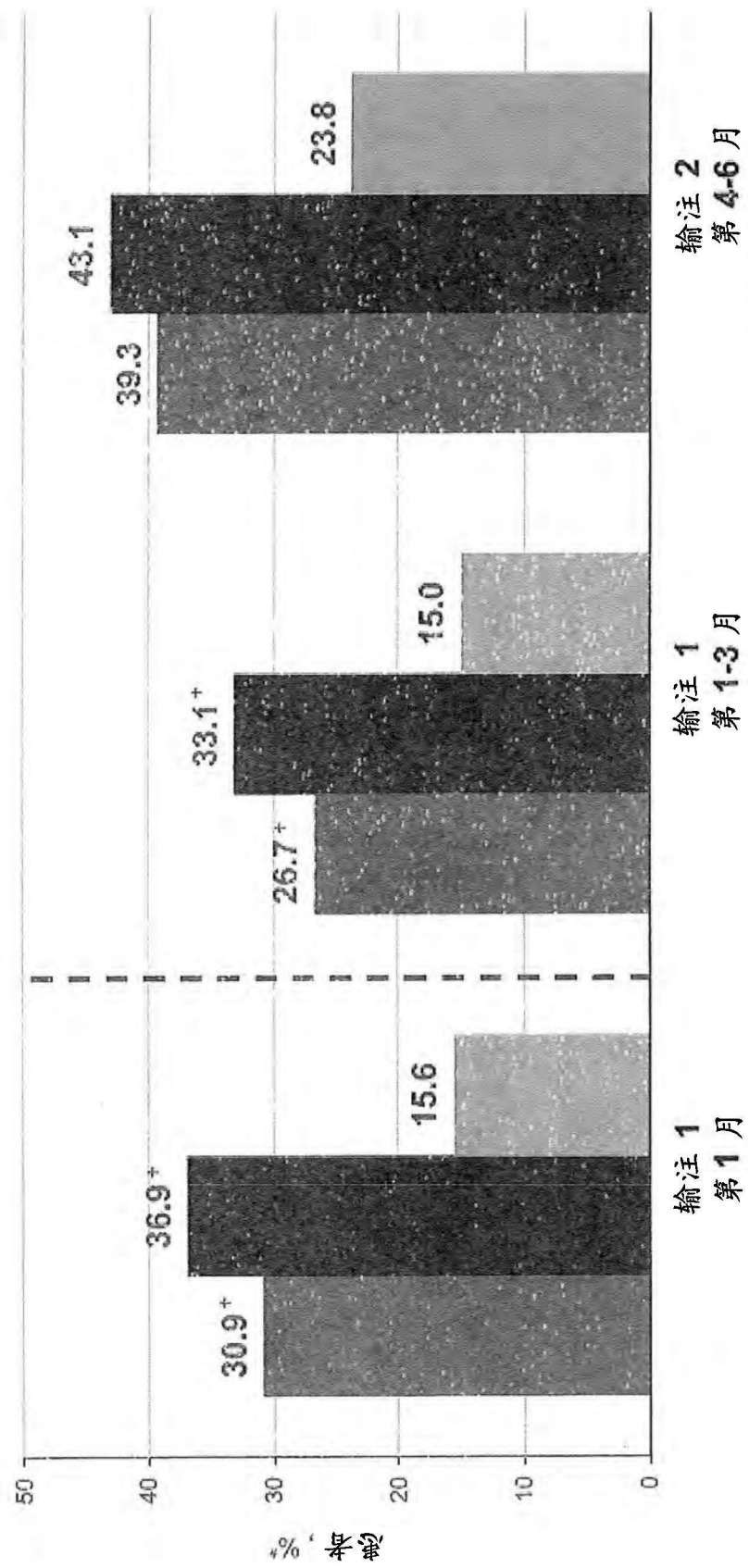


图37

慢性偏头痛 100% 应答者率

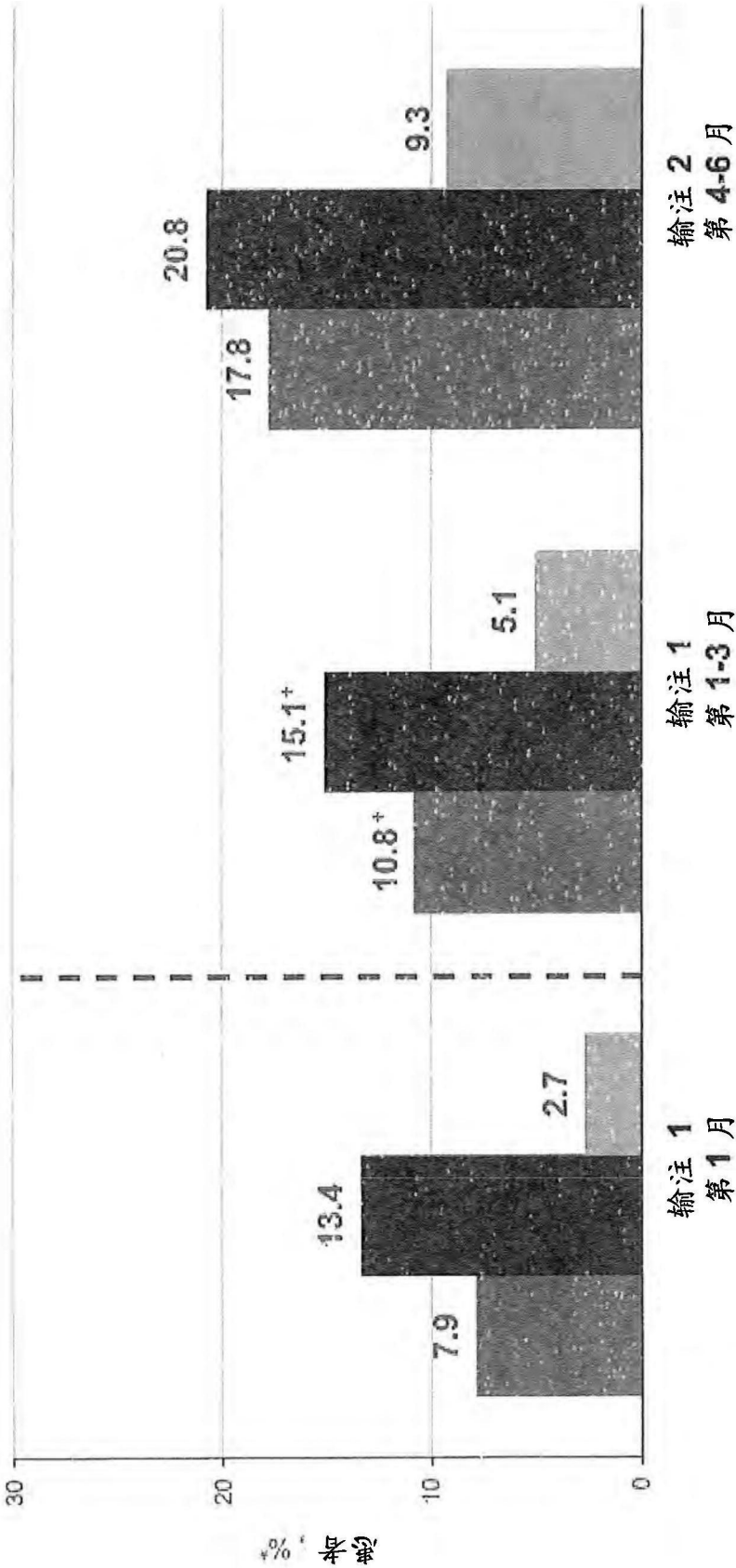


图38

	安慰剂		100 mg	300 mg
受试者, n	366	356	350	
平均年龄, 岁 (SD)	39.6 (11.3)	41.0 (11.7)	41.0 (10.4)	
平均BMI, kg/m ² (SD)	27.0 (5.6)	26.4 (5.0)	26.3 (5.0)	
女性, %	89	86	90	
自从偏头痛诊断的平均年数	17.0	18.3	19.0	
慢性偏头痛平均持续时间, 年 (SD)	11.6 (10.9)	11.6 (11.7)	12.4 (11.2)	
≥1 预防性药物, n (%) [*]	163 (44.5)	161 (45.2)	155 (44.3)	
平均偏头痛日数/月 (SD)	16.2 (4.6)	16.1 (4.6)	16.1 (4.8)	
平均头痛日数/月 (SD)	20.6 (3.0)	20.4 (3.1)	20.4 (3.2)	

图39

基线亚组在1-3个月中的平均偏头痛日数（MMD）相比基线的变化与安慰剂的差异

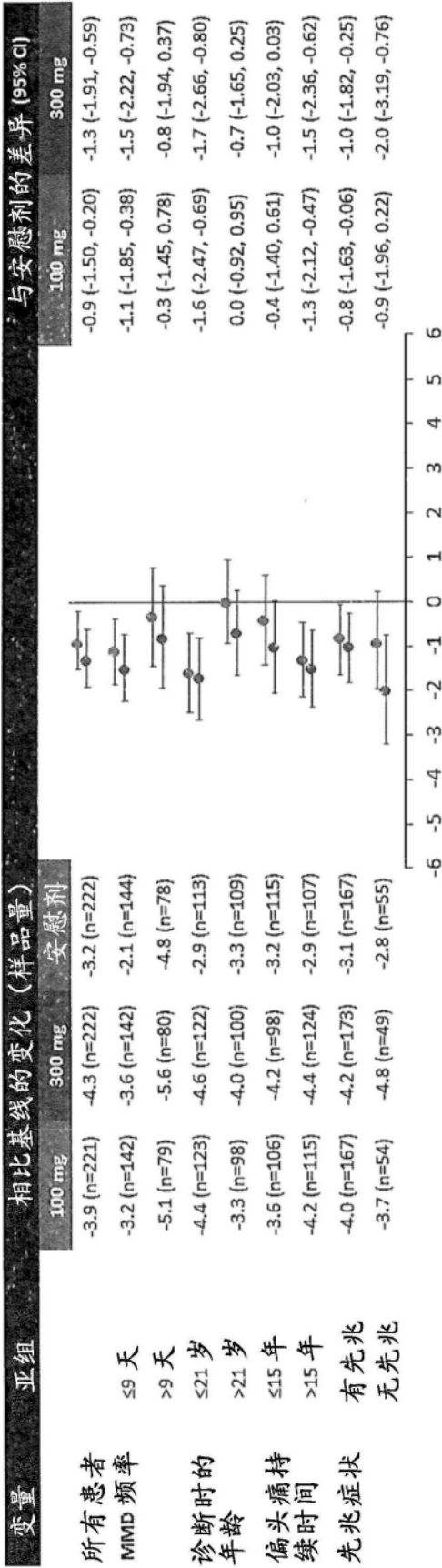


图40

基线亚组在1-3个月中的平均偏头痛日数 (MMD) 相比基线的变化与安慰剂的差异

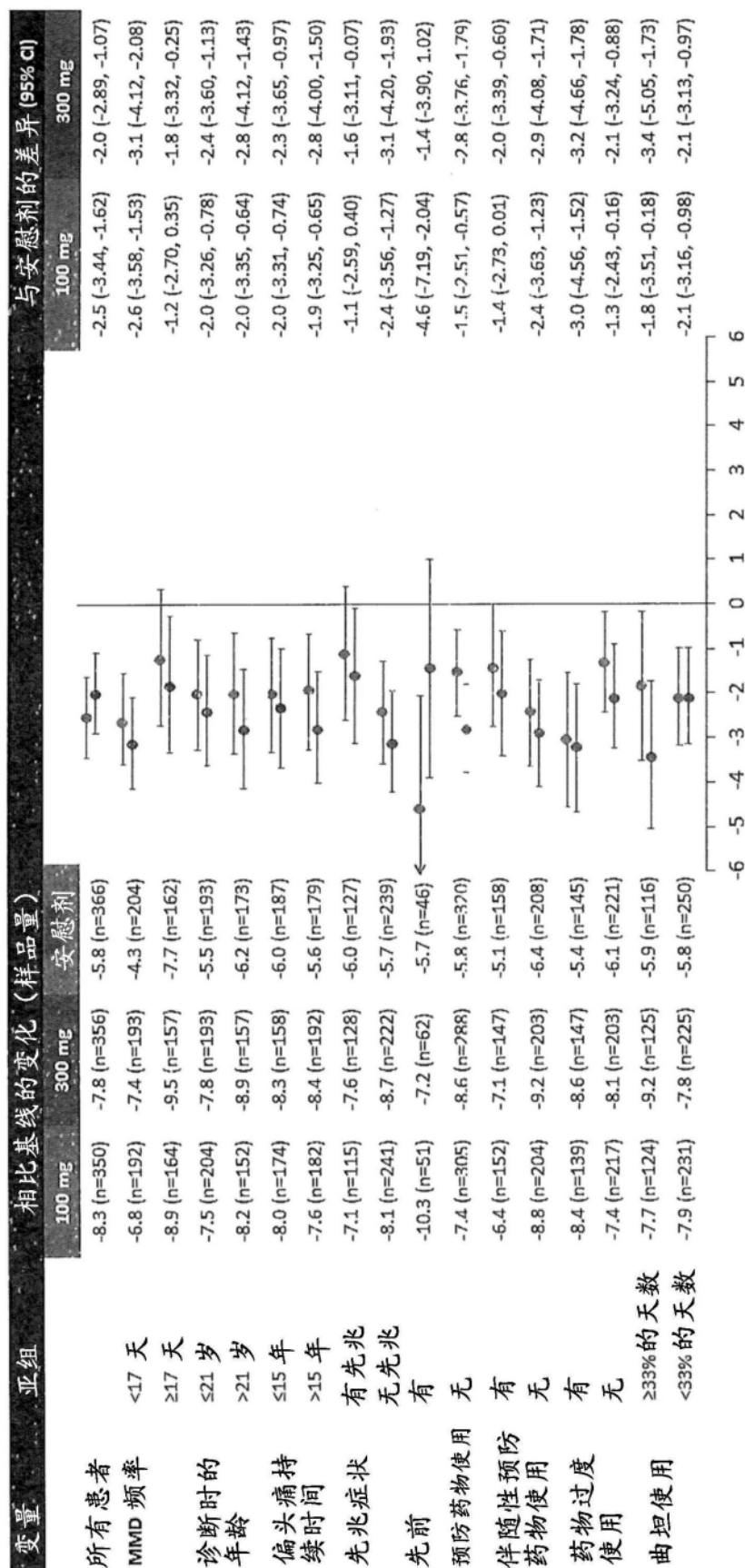


图41

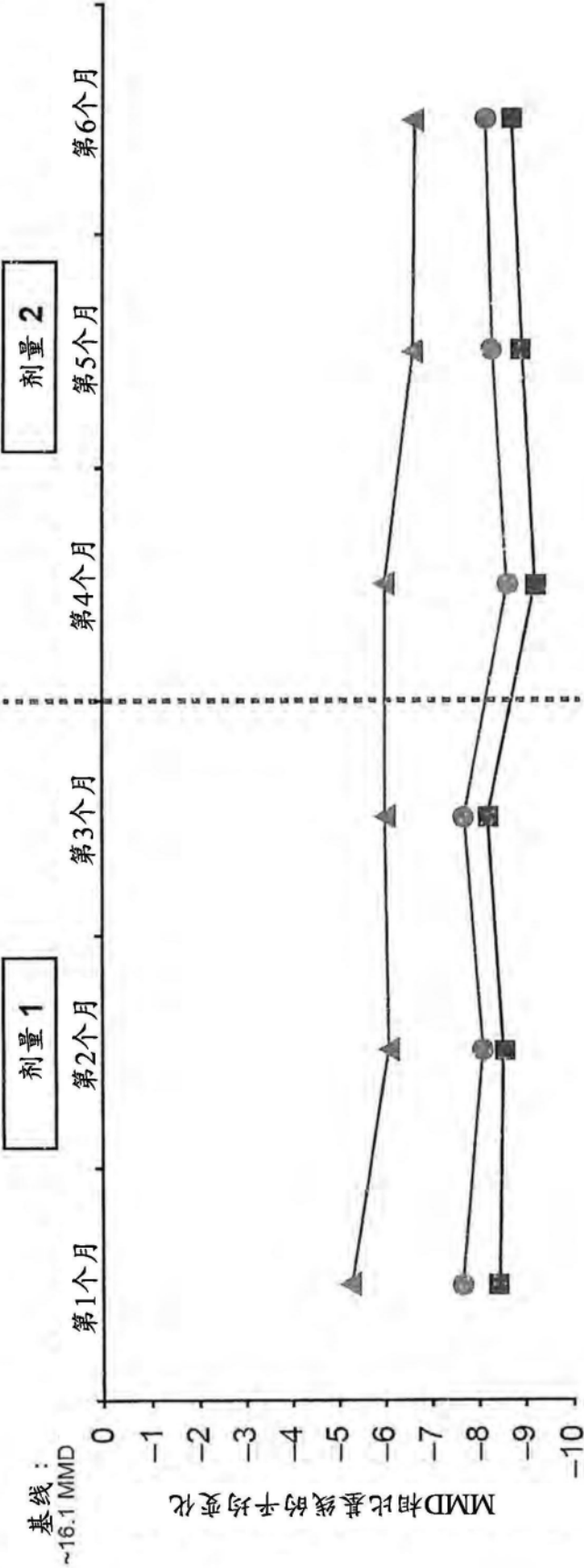


图42

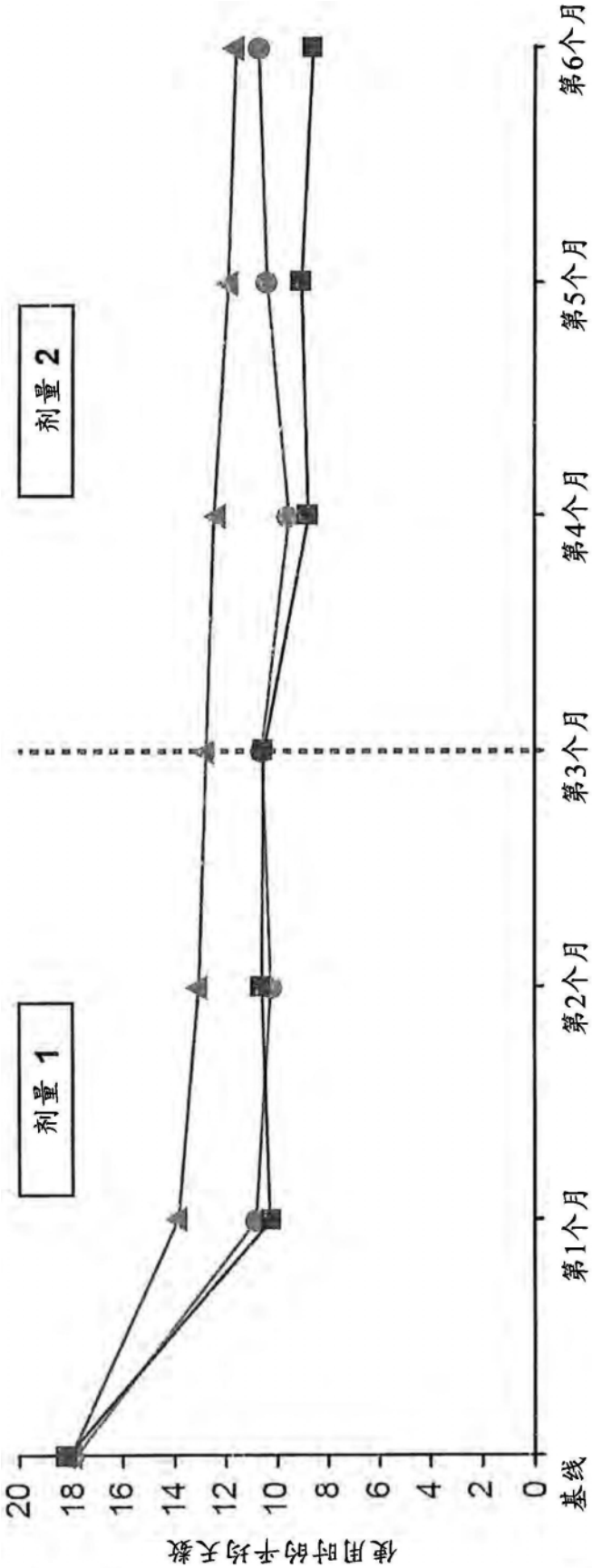


图43

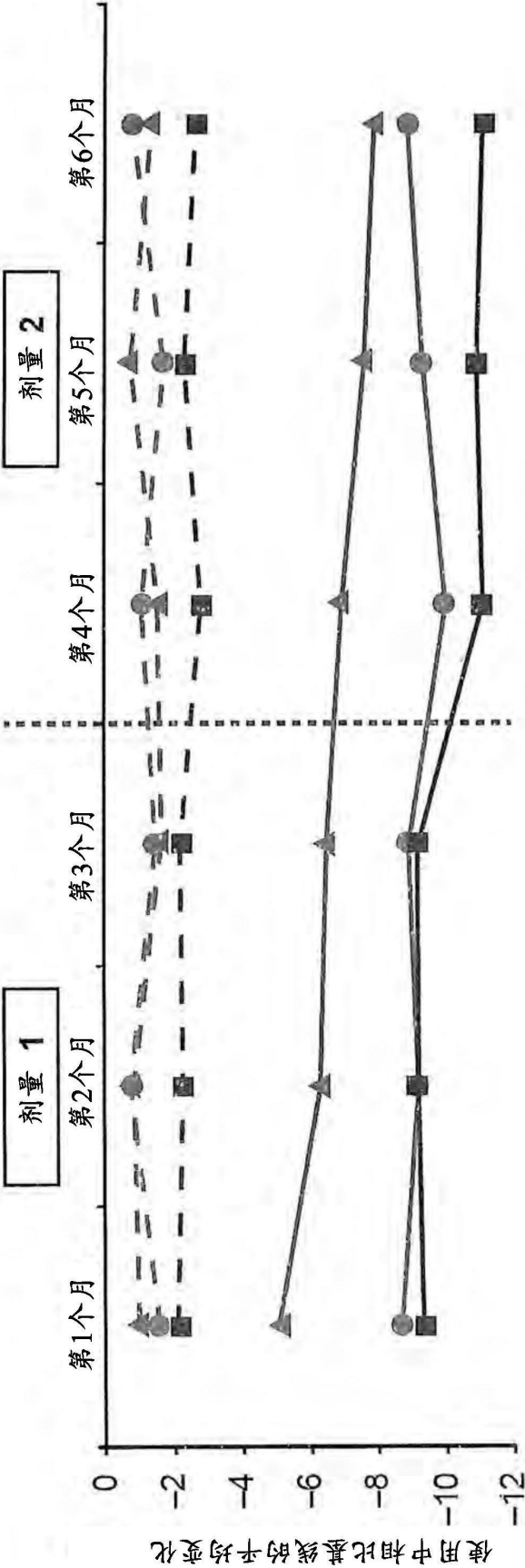


图44

	第1个月			第6个月		
	Ab6 100 mg	Ab6 400 mg	安慰剂	Ab6 100 mg	Ab6 400 mg	安慰剂
基线使用						
1-9 天/月, n	37	49	49	37	49	49
≥10 天/月, n	264	265	260	264	265	260
≥1 天/月, 平均值 (SD)	18.3 (9.05)	18.4 (9.61)	17.9 (8.60)	18.3 (9.05)	18.4 (9.61)	17.9 (8.60)
基线使用后, 平均值(SD)						
≥1 天/月	10.7 (9.39)	10.2 (9.87)	13.8 (9.52)	10.8 (11.18)	8.6 (9.97)	11.5 (10.16)
相比基线的变化, 平均值 (SD)						
≥1 天/月	-7.8 (8.08)	-8.3 (7.64)	-4.5 (7.46)	-8.1 (9.90)	-9.6 (9.92)	-7.0 (9.39)
1-9 天/月	-1.5 (4.44)	-2.3 (4.34)	-1.0 (5.29)	-0.8 (6.63)	-2.6 (4.57)	-1.3 (4.83)
≥10 天/月	-8.7 (8.08)	-9.4 (7.62)	-5.1 (7.63)	-8.9 (9.88)	-11.1 (10.10)	-7.9 (9.64)
相比基线的百分比变化, 平均值 (SD)						
≥1 天/月	-42.6 (39.98)	-47.0 (40.90)	-22.4 (52.02)	-40.7 (60.66)	-52.9 (48.97)	-34.7 (58.48)
1-9 天/月	-31.8 (67.95)	-47.3 (65.38)	-9.5 (100.52)	1.4 (132.84)	-45.0 (73.05)	-11.2 (108.44)
≥10 天/月	-44.1 (34.24)	-47.0 (34.73)	-24.8 (36.17)	-45.3 (44.91)	-54.5 (42.52)	-38.5 (44.63)

图45

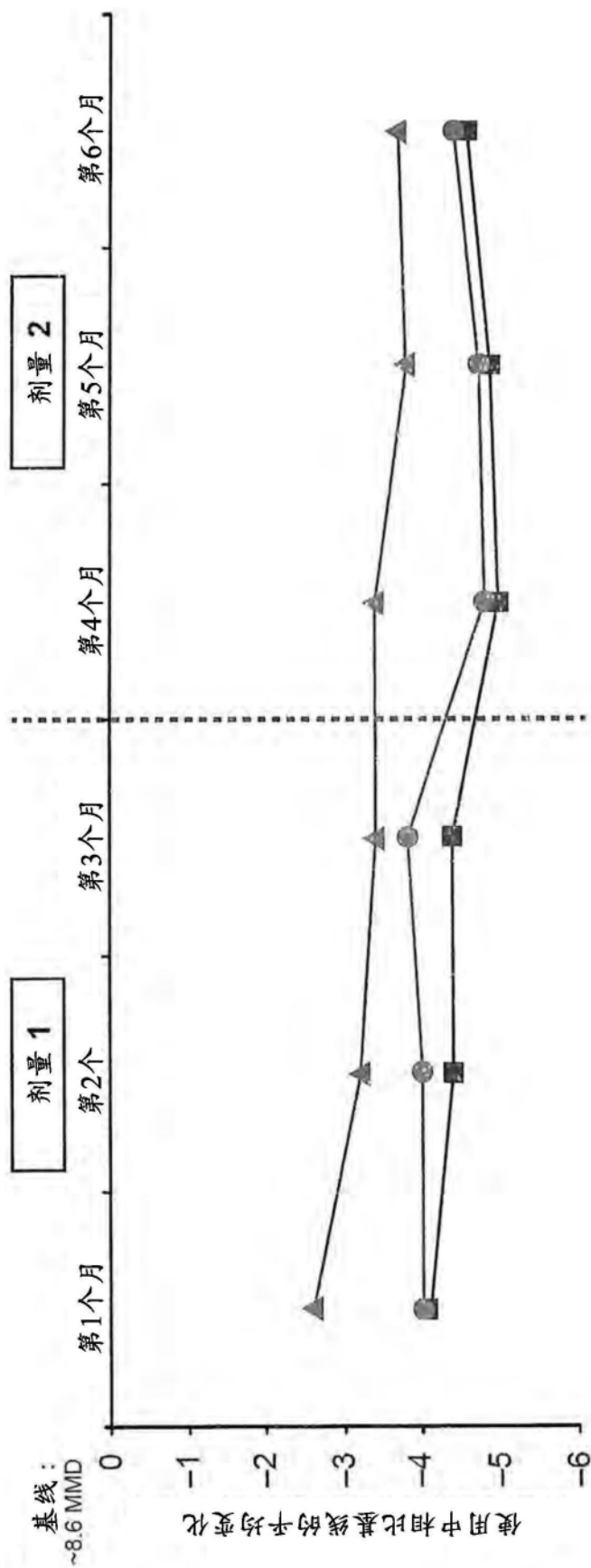


图46

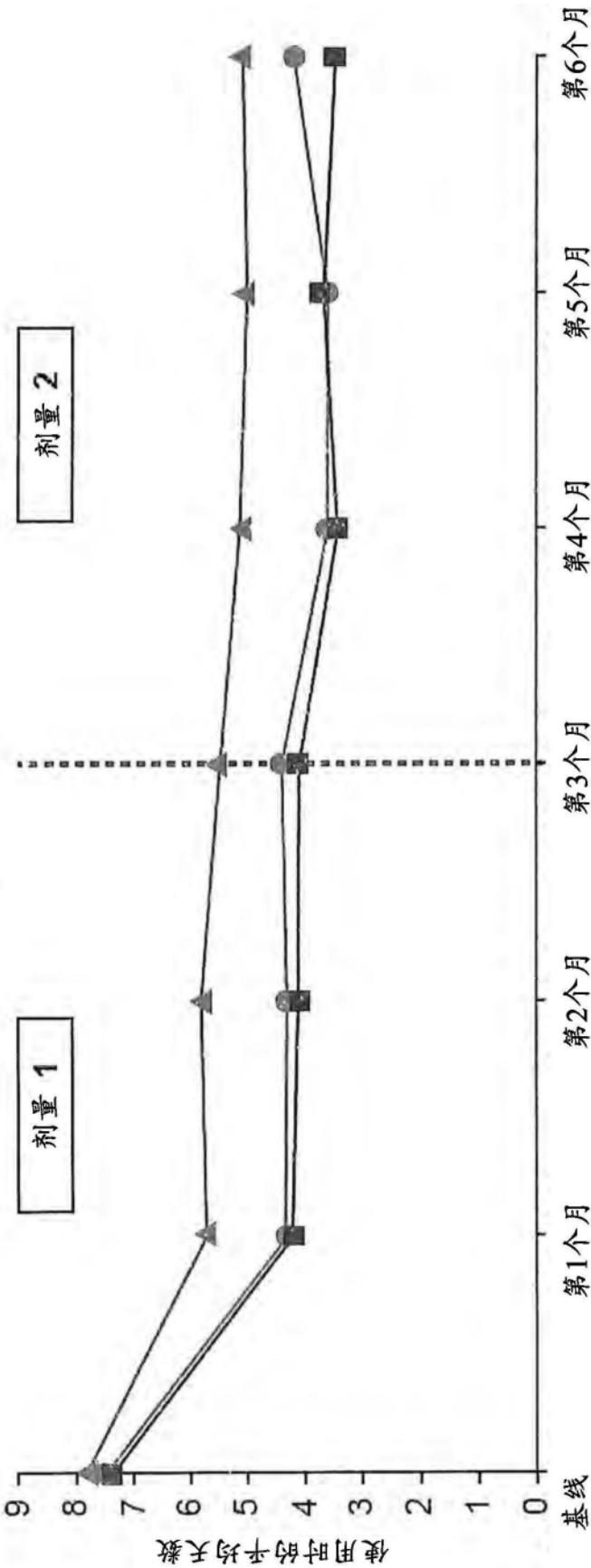


图47

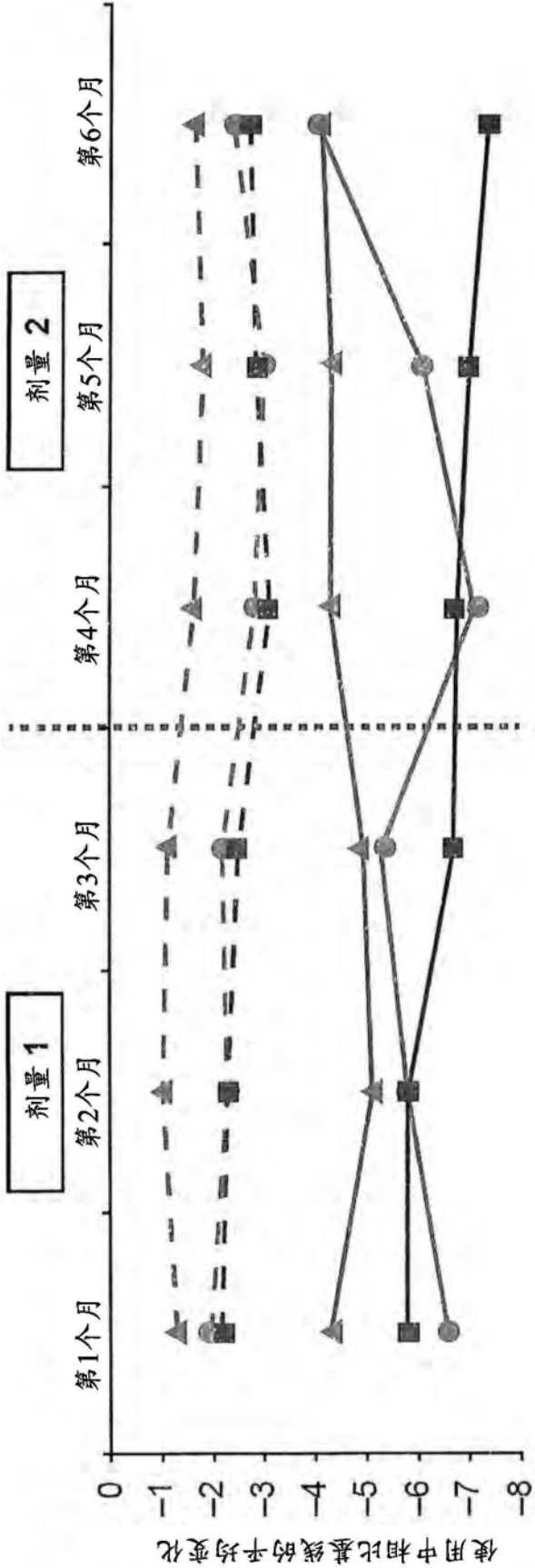


图48

基线急性药物使用的发作性偏头痛患者亚组的急性用药天数汇总

	第1个月			第6个月		
	Ab6 100 mg	Ab6 400 mg	安慰剂	Ab6 100 mg	Ab6 400 mg	安慰剂
基线使用						
1-9 天/月, n	117	111	108	117	111	108
≥10 天/月, n	42	41	44	42	41	44
≥1 天/月, 平均值 (SD)	7.5 (4.97)	7.5 (4.58)	7.8 (4.98)	7.5 (4.97)	7.5 (4.58)	7.8 (4.98)
基线使用后, 平均值 (SD)						
≥1 天/月	4.3 (3.99)	4.2 (4.45)	5.7 (5.04)	4.2 (5.87)	3.5 (3.92)	5.1 (5.19)
相比基线的变化, 平均值 (SD)						
≥1 天/月	-3.3 (4.14)	-3.2 (4.20)	-2.2 (4.68)	-2.8 (4.92)	-4.1 (4.60)	-2.3 (4.69)
1-9 天/月	-2.0 (2.91)	-2.2 (3.57)	-1.3 (3.10)	-2.4 (3.11)	-2.7 (3.83)	-1.6 (3.52)
≥10 天/月	-6.6 (5.11)	-5.8 (4.66)	-4.3 (6.82)	-4.0 (8.60)	-7.4 (4.60)	-4.1 (6.60)
相比基线的百分比变化, 平均值 (SD)						
≥1 天/月	-36.9 (63.96)	-39.4 (77.71)	-22.4 (60.27)	-45.4 (62.28)	-50.9 (59.88)	-22.5 (95.61)
1-9 天/月	-33.9 (72.22)	-37.0 (88.45)	-19.7 (64.62)	-50.1 (59.65)	-48.2 (68.26)	-18.2 (107.55)
≥10 天/月	-45.1 (30.26)	-45.9 (34.95)	-29.1 (47.94)	-29.2 (69.14)	-57.2 (32.59)	-33.9 (52.53)

图49