



(24) 등록일자 2025년01월14일

- (73) 특허권자
화이자 인코포레이티드
미국 뉴욕주 10001-2192 뉴욕 허드슨 블러바드 이스트 66
- (72) 발명자
카탈디, 파비오
미국 01915 매사추세츠 비벌리 프레스턴 플레이스 53
클레이, 로버트 에이.
미국 19087 펜실베이니아 웨인 스티븐스 드라이브 1656
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인(유)남아이피그룹, 특허법인 남앤남

심사관 : 조경주

(57) 요약

본 발명은 약 1mg 내지 약 150mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자의 치료 방법을 제공한다. 항-MAdCAM 치료에 대한 환자의 반응을 평가하기 위한 바이오마커가 또한 제공된다.

대표도



- (52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
- (72) 발명자
코머, 가일 엠.
 미국 19460 펜실베이니아 피닉스빌 브림폴 드라이브 111
프라단, 비베카난다
 미국 01720 매사추세츠 액턴 파커 스트리트 41
아마드, 알라
 미국 02476 매사추세츠 알링턴 파크 씨클 17
하썬-자래, 미나
 미국 02139 매사추세츠 캠브리지 포트 워싱턴 플레 이스 16
틸리, 메라 크리스난
 미국 02155 매사추세츠 메드포드 하이 스트리트 100 아파트먼트 203
장, 웨이둥
 미국 01720 매사추세츠 액턴 케네디 레인 4
바네르지, 아난디타
 미국 02021 매사추세츠 캔턴 엔디코트 플레이스 14
페이지, 카렌 미셸
 미국 03054 뉴햄프셔 메리맥 패튼 로드 36
빈센트, 미첼 스티븐
 미국 02459 매사추세츠 뉴턴 레이크 애비뉴 147
본 샤크, 데이비드 제이.
 미국 02474 매사추세츠 알링턴 체비엇 로드 10
- (56) 선행기술조사문헌
 W02004081049 A1
 US20090238820 A1
 US20020147314 A1
 W02005067620 A2
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (30) 우선권주장
 62/263,197 2015년12월04일 미국(US)
 62/263,910 2015년12월07일 미국(US)
-

명세서

청구범위

청구항 1

환자에서의 궤양성 결장염의 치료를 위한 방법에서의 사용을 위한 MAdCAM 길항제 항체를 포함하는 약제학적 조성물로서, MAdCAM 길항제 항체는 22.5mg 또는 75mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량으로 환자에게 피하적으로 투여되며, 이후 MAdCAM 길항제 항체의 하나 이상의 후속 용량이 초기 용량과 동일한 양으로 투여되며, 상기 하나 이상의 후속 용량은 4주 마다 투여되며, MAdCAM 길항제 항체는 서열 번호 11의 경쇄 CDR1; 서열 번호 12의 경쇄 CDR2; 및 서열 번호 13의 경쇄 CDR3; 그리고 서열 번호 14의 중쇄 CDR1; 서열 번호 15의 중쇄 CDR2; 및 서열 번호 16의 중쇄 CDR3을 포함하며; 그리고 초기 용량 후 12주에 관찰된 임상 관해율(remission rate)은 적어도 10%인, 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 후속 용량은 상기 초기 용량과 동일하거나 이보다 적은 양으로 투여되고, 상기 후속 용량은 상기 초기 용량 후 1주 내지 12주에 제공되는, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, MAdCAM 길항제 항체는 22.5mg 또는 75mg의 하나 이상의 후속 용량으로 환자에게 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 TNF 길항제 또는 TNF 저해제를 섭취하지 않는, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, MAdCAM 길항제 항체는 서열 번호 3의 가변 경쇄, 및 서열 번호 4의 가변 중쇄를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, MAdCAM 길항제 항체는 서열 번호 1의 경쇄, 및 서열 번호 2의 중쇄를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 임상 관해율은 메이요 점수(MAYO score) 또는 sccai 점수를 이용하여 결정된, 약제학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 임상 관해율은 메이요 점수를 이용하여 결정된, 약제학적 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 임상 관해율은 sccai 점수를 이용하여 결정된, 약제학적 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 MAdCAM 길항제 항체의 투약량 섭생에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 점막 단백질 세포 접착 분자(MAdCAM(mucosal addressin cell adhesion molecule)); 또한 어드레신으로 공지됨)는 세포 접착 수용체의 면역글로불린 슈퍼패밀리의 구성원이다. 특수한 림프성 조직 및 위장관의 점막 부위로의 림프구 호밍의 선택도는 MAdCAM의 내피 발현에 의해 결정된다. MAdCAM은 조직화된 창자 림프성 조직, 예컨대 페이에르판 및 장관막 림프절의 고내피 세정맥의 세포 표면에서만뿐만 아니라, 다른 림프성 기관, 예컨대 췌장, 쓸개 및 비장 세정맥 및 비장 백색속질의 변연정맥동에서 독특하게 발현된다.

[0003] MAdCAM이 장 면역 감시에서 생리학적 역할을 하지만, 만성 위장관 염증의 병태 하에 염증성 장 질환에서의 과도한 림프구 혈관외유출을 수월하게 하는 것으로 보인다. $\text{TNF } \alpha$ 및 다른 전염증성 사이토카인은 내피 MAdCAM 발현을 증가시키고, 크론병 및 궤양성 결장염(ulcerative colitis; UC)을 가지는 환자로부터 취한 생검 견본에서, 염증의 부위에서 MAdCAM 발현의 대략 2-3배 병소 증가가 존재한다. 증가한 발현의 유사한 패턴이 결장염의 실험 모델에서 관찰되었다. 염증성 병태, 예컨대 인슐린 의존적 당뇨병 이식편 대 숙주 질환, 만성 간 질환, 염증성 뇌병증 및 위염에 대한 다른 전임상 모델에서, 질환 발병에서 태아 MAdCAM 발현의 환생 및 활성화 $\alpha_4\beta_7^+$ 림프구의 참여가 또한 존재한다. 이 염증성 모델, 및 합텐 매개(예를 들어, TNBS, DSS 등) 또는 양자 전달 ($\text{CD4}^+ \text{CD45Rb}^{\text{high}}$) 마우스 결장염 모델에서, MAdCAM으로의 $\alpha_4\beta_7^+$ 림프구의 결합을 차단하는, MECA-367인, 랫트 항-마우스 MAdCAM 단일클론 항체(mAb)는 림프구 동원, 조직 혈관외유출, 염증 및 질환 증증도를 감소시킨다.

[0004] W02005067620은 MAdCAM 길항제 항체 및 이의 용도를 개시한다. W02006096490은 MAdCAM 길항제 항체 및 이의 조성물을 개시한다.

발명의 내용

[0005] 본 발명은 하기 기재된 바와 같은 실시형태를 제공하고, 이들은 각각 이것에 E로 표시된다:

[0006] E1. MAdCAM 발현의 증가와 연관된 병태에 민감하거나 이것으로 진단된 환자를 치료하는 방법으로서, 약 5mg 내지 약 150mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0007] E2. MAdCAM 발현의 증가와 연관된 병에 민감하거나 이것으로 진단된 환자를 치료하는 방법으로서, 약 5mg 내지 약 150mg 미만의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0008] E3. 궤양성 결장염(UC)에 민감하거나 이것으로 진단된 환자를 치료하는 방법으로서, 약 5mg 내지 약 150mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0009] E4. UC에 민감하거나 이것으로 진단된 환자를 치료하는 방법으로서, 약 5mg 내지 약 150mg 미만의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0010] 추가의 실시형태는 하기 기재된 바와 같고, 여기서 실시형태는 "E"로 표시된다.

[0011] E5. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 약 7.5mg 내지 약 75mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0012] E6. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 약 20mg 내지 약 75mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0013] E7. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 약 22.5mg 내지 약 75mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0014] E8. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 약 25mg 내지 약 75mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0015] E9. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 약 50mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0016] E10. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 약 50mg 내지 약 150mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0017] E11. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 약 75mg 내지 약 125mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0018] E12. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 약 100mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량을 환자에게 투여하

는 단계를 포함하는, 방법.

- [0019] E13. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 기재된 있어서, MAdCAM 길항제 항체는 하한이 약 5mg, 약 6mg, 약 7mg, 약 7.5mg, 약 8mg, 약 9mg, 약 10mg, 약 12mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 22.5mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 65mg, 약 65mg 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg 으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상한이 약 22.5mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg 미만, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg 미만 및 약 150mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 범위로 투약되는, 방법.
- [0020] E14. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, MAdCAM 길항제 항체의 하나 이상의 후속 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0021] E15. E14에 있어서, MAdCAM 길항제 항체의 하나 이상의 후속 용량은 초기 용량과 거의 동일하거나 이보다 적은 양으로 투여되는, 방법.
- [0022] E16. E14에 있어서, MAdCAM 길항제 항체의 하나 이상의 후속 용량은 초기 용량과 거의 동일한 양으로 투여되는, 방법.
- [0023] E17. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 약 5mg 내지 약 150mg의 MAdCAM 길항제 항체의 후속 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0024] E18. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 약 20mg 내지 약 75mg의 MAdCAM 길항제 항체의 후속 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0025] E19. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 약 22.5mg 내지 약 75mg의 MAdCAM 길항제 항체의 후속 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0026] E20. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 약 25mg 내지 약 75mg의 MAdCAM 길항제 항체의 후속 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0027] E21. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 약 50mg의 MAdCAM 길항제 항체의 후속 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0028] E22. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 약 50mg 내지 약 150mg의 MAdCAM 길항제 항체의 후속 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0029] E23. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 약 75mg 내지 약 125mg의 MAdCAM 길항제 항체의 후속 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0030] E24. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 약 100mg의 MAdCAM 길항제 항체의 후속 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0031] E25. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 하한이 약 5mg, 6mg, 약 7mg, 약 7.5mg, 약 8mg, 약 9mg, 약 10mg, 약 12mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 22.5mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 65mg, 약 65mg 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg 및 약 100mg으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상한이 22.5mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg 미만, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg 미만 및 약 150mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 범위로 MAdCAM 길항제 항체의 후속 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0032] E26. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 후속 용량은 초기 용량과 거의 동일하거나 이보다 적은 양으로 투여되고, 상기 후속 용량은 초기 용량 후 약 1주 내지 약 12주에 제공되는, 방법.
- [0033] E27. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 후속 용량은 초기 용량과 거의 동일하거나 이보다 적은 양으로 투여되고, 상기 후속 용량은 초기 용량 후 약 4주 내지 약 12주에 제공되는, 방법.
- [0034] E28. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 후속 용량은 초기 용량과 거의 동일하거나 이보다 적은 양으로 투여되고, 상기 후속 용량은 초기 용량 후 약 2주 내지 약 8주에 제공되는, 방법.
- [0035] E29. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 후속 용량은 초기 용량과 거의 동일하거나 이보다 적은 양으로

투여되고, 상기 후속 용량은 초기 용량 후 약 4주 내지 약 8주에 제공되는, 방법.

- [0036] E30. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 후속 용량은 초기 용량과 거의 동일하거나 이보다 적은 양으로 투여되고, 상기 후속 용량은 초기 용량 후 약 4주에 제공되는, 방법.
- [0037] E31. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 후속 용량은 초기 용량과 거의 동일하거나 이보다 적은 양으로 투여되고, 상기 후속 용량은 초기 용량 후 약 1개월에 제공되는, 방법.
- [0038] E32. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 후속 용량은 초기 용량과 거의 동일하거나 이보다 적은 양으로 투여되고, 상기 후속 용량은 초기 용량 후 약 6주에 제공되는, 방법.
- [0039] E33. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 후속 용량은 초기 용량과 거의 동일하거나 이보다 적은 양으로 투여되고, 상기 후속 용량은 초기 용량 후 약 8주에 제공되는, 방법.
- [0040] E34. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 후속 용량은 초기 용량과 거의 동일하거나 이보다 적은 양으로 투여되고, 상기 후속 용량은 초기 용량 후 약 2개월에 제공되는, 방법.
- [0041] E35. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 메이요 점수(MAYO score)를 이용하여 결정된 바대로, 초기 용량 후 약 12주에 관찰된 임상 관해율(remission rate)은 적어도 약 3%인, 방법.
- [0042] E36. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 메이요 점수를 이용하여 결정된 바대로, 초기 용량 후 약 12주에 관찰된 임상 관해율은 적어도 약 5%인, 방법.
- [0043] E37. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 메이요 점수를 이용하여 결정된 바대로, 초기 용량 후 약 12주에 관찰된 임상 관해율은 적어도 약 10%인, 방법.
- [0044] E38. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 메이요 점수를 이용하여 결정된 바대로, 초기 용량 후 약 12주에 관찰된 임상 관해율은 적어도 약 11%인, 방법.
- [0045] E39. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 메이요 점수를 이용하여 결정된 바대로, 초기 용량 후 약 12주에 관찰된 임상 관해율은 적어도 약 12%인, 방법.
- [0046] E40. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 메이요 점수를 이용하여 결정된 바대로, 초기 용량 후 약 12주에 관찰된 임상 관해율은 적어도 약 14%인, 방법.
- [0047] E41. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 메이요 점수를 이용하여 결정된 바대로, 초기 용량 후 약 12주에 관찰된 임상 관해율은 적어도 약 15%인, 방법.
- [0048] E42. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 메이요 점수를 이용하여 결정된 바대로, 초기 용량 후 약 12주에 관찰된 임상 관해율은 적어도 약 16%인, 방법.
- [0049] E43. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 메이요 점수를 이용하여 결정된 바대로, 초기 용량 후 약 12주에 관찰된 임상 관해율은 적어도 약 18%인, 방법.
- [0050] E44. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 메이요 점수를 이용하여 결정된 바대로, 초기 용량 후 약 12주에 관찰된 임상 관해율은 적어도 약 20%인, 방법.
- [0051] E45. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 메이요 점수를 이용하여 결정된 바대로, 초기 용량 후 약 12주에 관찰된 임상 관해율은 적어도 약 23%인, 방법.
- [0052] E46. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 초기 용량 후 약 12주에 임상 반응은 적어도 약 28%인, 방법.
- [0053] E47. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 초기 용량 후 약 12주에 임상 반응은 적어도 약 30%인, 방법.
- [0054] E48. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 초기 용량 후 약 12주에 임상 반응은 적어도 약 35%인, 방법.
- [0055] E49. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 초기 용량 후 약 12주에 임상 반응은 적어도 약 38%인, 방법.
- [0056] E50. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 초기 용량 후 약 12주에 임상 반응은 적어도 약 40%인, 방법.
- [0057] E51. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 초기 용량 후 약 12주에 임상 반응은 적어도 약 45%인, 방법.
- [0058] E52. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 초기 용량 후 약 12주에 임상 반응은 적어도 약 50%인, 방법.

- [0059] E53. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 초기 용량 후 약 12주에 점막 치유율은 적어도 약 10%인, 방법.
- [0060] E54. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 초기 용량 후 약 12주에 점막 치유율은 적어도 약 14%인, 방법.
- [0061] E55. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 초기 용량 후 약 12주에 점막 치유율은 적어도 약 15%인, 방법.
- [0062] E56. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 초기 용량 후 약 12주에 점막 치유율은 적어도 약 20%인, 방법.
- [0063] E57. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 초기 용량 후 약 12주에 점막 치유율은 적어도 약 25%인, 방법.
- [0064] E58. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 초기 용량 후 약 12주에 점막 치유율은 적어도 약 27%인, 방법.
- [0065] E59. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 초기 용량 후 약 12주에 점막 치유율은 적어도 약 30%인, 방법.
- [0066] E60. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 초기 용량 후 약 12주에 점막 치유율은 적어도 약 35%인, 방법.
- [0067] E61. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 초기 용량 후 약 12주에 점막 치유율은 적어도 약 37%인, 방법.
- [0068] E62. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 환자는 TNF 길항제 또는 TNF 저해제를 섭취하지 않는, 방법.
- [0069] E63. E62에 있어서, TNF 저해제는 인플릭시맙, 에타네르셉트, 아달리무맙, 자외선 A 치료와 조합된 소랄렌 (PUVA), 세르톨리주맙 페골, 메토틱세이트, 시클로스포린, 커큐민, 카테킨, 카나비스 및 에키나시아 푸르푸레 아로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인, 방법.
- [0070] E64. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, MAdCAM 길항제 항체는 피하로 투여되는, 방법.
- [0071] E65. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 환자는 AMG-181, 아달리무맙, 알리카포르삼, 아바타셉트, 아스피린, 아세트아미노펜, 아자티오프린, AVX 470, AEB-071, 아미트리프틸린, 안트라린, 아시트레틴, 알레파셉트, 알로세트론, 아바타셉트, 아멜루반트, 아나킨라, 아프레밀라스트, 아펠리모드, 아세클로페낙, 악타리트, 아목사피네트, 부데소나이드, 베클로메타손, 베타메타손, 발살라지드, 벤조티아지논, 벤조카인, 벨리루맙, 부프레노르핀, 셀레코시브, 사이클로스포린, 코르티손, 세르톨리주맙 페골, 쿠르쿠르민, 카나비스, 시프로프록사신; 칼시포트리엔; 사이클로벤자프린; 클로베타솔 프로피오네이트, 코데인, 캄파, 텍사메타손, 독세핀, 데노수맙, 디아세레인, 디클로페낙, 디플루니살, 데플라자코트, 디피리다몰, 디하이드로코데인, 데라코시브, 둘로세틴, 에트물리주맙, 에타네르셉트, 에팔리주맙, 에토돌락, 에쿨리주맙, 에토리콕시브, 폴루오펙틴, 폰톨리주맙, 펠비낙, 페노프로펜, 펜타닐, 골리무맙, 가바펜틴, hmp1-004, 하이드로몰폰, 하이드로코돈, 인도메타신, 이부프로펜, 인플릭시맙, 인터튜킨-2, 이미프라민, 이베로가스트, 이미다졸 살리실레이트, 이구라티모드, 면역글로불린, 하이드록시코르티손, 하이드록시유레아, 히알루론산, 카파플록트, krp-203, 로피라미드, 로르녹시캄, 루메리콕시브, 레플루노미드, 리코펜론, 루미라콕시브, 리도카인, 메틸프레드니솔론 6-머캅토피린, 메토틱세이트, 메트로니다졸, 메살라민, 멜라토닌, 메살라민, 멜록시캄, 미소프로스톨, 메틸 살리실레이트, 나프록센 나트륨, 니코틴, 노르트립틸린, 남부메톤, 네파페낙, 노르아드레날린, 노르에피네프린, 올살라진, OM-89, 오팀젤라(Otzel), 오팀렐베킨, 오파투무맙, 오크렐리주맙, 옥시코돈, 옥시몰론, 프레드니손, 프레드니솔론, 포스파티딜 콜린, 파로세틴, 파클리탁셀, 프로소르바, 펠루비프로펜, 피록시캄, 페그수네르셉트, 프랄나카산, 프리나베렐, 파레콕시브, 프레가발린, 리멕솔론, 리세드로네이트 나트륨, 로시글리타존, 로페콕시브, 로피마카인, 레복세틴, (S,S)-레복세틴, 류마콘, 설파살라진, 설파살라진로피라미드, 세르트랄린, 실데나필, 트라마돌, 트리암시놀론, 타크롤리무스, 탈리도마이드, 토파시티닙, 트리츄리스 수이스, 트라조돈, 타자로텐, 테가세로드, 토클리주맙, 템시롤리무스, 테녹시캄, 발데콕시브, 베돌리주맙, 젤잔즈(Xeljanz), 졸피뎀, 졸렌드론산, 153Sm-EDTMP, 및 SK-1306X 및 10rT1 항체, CP-481715, ABN-912, MLN-3897, HuMax-IL-15, RA-1, Org-37663, Org 39141, AED-9056, AMG-108, GW-274150, AT-001, 681323(GSK) K-832, R-1503, DE-096, Cpn10, THC+CBD(GW Pharma), 856553(GSK), ReN-1869, mm-093, SCIO-469, ABT-874, LenkoVAX, LY-2127399, TRU-015, KC-706, 및 TAK-715, PG 760564, VX-702, PMX-53, CF-101, tgAAV-TNFR:Fc, R-788, PMI-001, S-[2-[(1-이미노에틸)아미노]에틸]-L-호모시스테인, S-[2-[(1-이미노에틸)-아미노]에틸]-4,4-다이옥소-L-시스테인, S-[2-[(1-이미노에틸)아미노]에틸]-2-메틸-L-시스테인, (2S,5Z)-2-아미노-2-메틸-7-[(1-이미노에틸)아미노]-5-헵탄산, 2-[[[(1R,3S)-3-아미노-4-하이드록시-1-(5-티아졸릴)-뷰틸]티오]-5-클로로-3-피리딘카보나이트릴; 2-[[[(1R,3S)-3-아미노-4-하이드록시-1-(5-티아졸릴)뷰틸]티오]-4-클로로벤조나이트릴, (2S,4R)-2-아미노-4-[[2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]티오]-5-티아졸뷰탄올, 2-[[[(1R,3S)-3-아미노-4-하이드록시-1-(5-티아졸릴)뷰틸]티오]-6-(트라이플루오로메틸)-3 피리딘카보나이트릴, 2-[[[(1R,3S)-3-아미노-4-하이드록시-1-(5-티아졸릴)뷰틸]티오]-5-클로로벤조나이트릴, N-[4-[2-(3-클로로벤질아미노)에틸]페닐]티오펜-2-카복사미드, N-[(2-[4-(2-에틸-4,6-다이메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)페닐]에틸)아미노]-카보닐]-4-메틸벤젠설포아미드, 4-[(1S)-1-({[5-클로로-2-(3-플루오로페녹시)피리딘-3-일]카보닐}아

미노)에틸]벤조산, 및 1-(3-bi 페닐-4-일메틸-4-하이드록시-크로만-7-일)-사이클로펜탄카복실산으로 이루어진 군 으로부터 선택된 또 다른 약제학적 물질에 의해 또한 치료되는, 방법.

- [0072] E66. E65에 있어서, 환자는 MAdCAM 항체 및 다른 약제학적 물질에 의해 동반하여 치료되는, 방법.
- [0073] E67. E65에 있어서, 환자는 MAdCAM 항체 및 다른 약제학적 물질에 의해 순차적으로 치료되는, 방법.
- [0074] E68. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, MAdCAM 길항제 항체는 CDR이 서열 번호 3의 CDR에 따르는 경쇄 및 CDR이 서열 번호 4의 CDR에 따르는 중쇄를 포함하는, 방법.
- [0075] E69. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, MAdCAM 길항제 항체는 서열 번호 3 및 서열 번호 4를 포함하는, 방법.
- [0076] E70. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, MAdCAM 길항제 항체는 서열 번호 1 및 서열 번호 2를 포함하는, 방법.
- [0077] E71. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 약 22.5mg 내지 약 75mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량, 이 어서 초기 용량과 거의 동일한 양으로 MAdCAM 길항제 항체의 하나 이상의 후속 용량을 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 하나 이상의 후속 용량은 약 4주마다의 용량인, 방법.
- [0078] E72. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 약 50mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량, 이어서 초기 용량과 거의 동일한 양으로 MAdCAM 길항제 항체의 하나 이상의 후속 용량을 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 하나 이 상의 후속 용량은 약 4주마다의 용량인, 방법.
- [0079] E73. 실시형태 E1-E71 중 어느 하나에 있어서, 약 40mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량, 이어서 초기 용량과 거의 동일한 양으로 MAdCAM 길항제 항체의 하나 이상의 후속 용량을 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 하나 이 상의 후속 용량은 약 4주마다의 용량인, 방법.
- [0080] E74. 실시형태 E1-E71 중 어느 하나에 있어서, 약 30mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량, 이어서 초기 용량과 거의 동일한 양으로 MAdCAM 길항제 항체의 하나 이상의 후속 용량을 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 하나 이 상의 후속 용량은 약 4주마다의 용량인, 방법.
- [0081] E75. 실시형태 E1-E71 중 어느 하나에 있어서, 약 50mg 내지 약 150mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량, 이어 서 초기 용량과 거의 동일한 양으로 MAdCAM 길항제 항체의 하나 이상의 후속 용량을 환자에게 투여하는 것을 포 함하고, 하나 이상의 후속 용량은 약 8주마다의 용량인, 방법.
- [0082] E76. 실시형태 E1-E71 중 어느 하나에 있어서, 약 75mg 내지 약 125mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량, 이어 서 초기 용량과 거의 동일한 양으로 MAdCAM 길항제 항체의 하나 이상의 후속 용량을 환자에게 투여하는 것을 포 함하고, 하나 이상의 후속 용량은 약 8주마다의 용량인, 방법.
- [0083] E77. 실시형태 E1-E71 중 어느 하나에 있어서, 약 100mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량, 이어서 초기 용량 과 거의 동일한 양으로 MAdCAM 길항제 항체의 하나 이상의 후속 용량을 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 하나 이상의 후속 용량은 약 8주마다의 용량인, 방법.
- [0084] E78. 이전의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, MAdCAM 발현의 증가와 연관된 병태는 궤양성 결장염(UC), 크론병 (Crohn's disease; CD), 과민성 장 증후군(Irritable bowel syndrome; IBS), 과민성 장 질환(irritable bowel disease; IBD), 류마티스성 관절염, 반응성 관절염, 골관절염, 감염성 관절염, 건선성 관절염, 다발성 관절염, 연소성 관절염, 연소성 류마티스성 관절염, 연소성 반응성 관절염, 연소성 건선성 관절염, 통증, 섬유증, 섬유 근육통 증후군, 강직성 척추염, 미분화 척추관절증, 연소성 발병 척추염, 건선, 통풍, 캐틀만병, 패혈증, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 다발성 골수종 및 신장 세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.
- [0085] E79. 실시형태 E1-E78 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 방법에서 사용하기 위한 MAdCAM 길항제 항체.
- [0086] E80. E79에 기재된 바와 같은 항체를 포함하는 약제학적 조성물.
- [0087] E81. 용해를 위한 건조 제제, 예컨대 동결건조 분말, 냉동-건조 분말 분말 또는 무수 농축액으로서 MAdCAM 길 항제 항체를 포함하는, E80에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물.
- [0088] E82. E80에 있어서, 액체 제제로서 MAdCAM 길항제 항체를 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0089] E83. 궤양성 결장염(UC), 크론병(CD), 과민성 장 증후군(IBS), 과민성 장 질환(IBD), 셀리악병, 원발성 경화 담

관염, 담즙 질환, 류마티스성 관절염, 반응성 관절염, 골관절염, 감염성 관절염, 건선성 관절염, 다발성 관절염, 연소성 관절염, 연소성 류마티스성 관절염, 연소성 반응성 관절염, 연소성 건선성 관절염, 통증, 섬유증, 섬유근육통 증후군, 강직성 척추염, 미분화 척추관절증, 연소성 발병 척추염, 건선, 통풍, 캐틀만병, 패혈증, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 다발성 골수종 및 신장 세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된 병태의 치료를 위한 약제의 제조에서의, E79에 기재된 바와 같은 MAdCAM 길항제 항체의 용도.

[0090] E84. 궤양성 결장염의 치료를 위한 약제의 제조에서의, E79에 기재된 바와 같은 MAdCAM 길항제 항체의 용도.

[0091] E85. 크론병의 치료를 위한 약제의 제조에서의, E79에 기재된 바와 같은 MAdCAM 길항제 항체의 용도.

[0092] E86. 실시형태 E1-E78 중 어느 하나에 있어서,

[0093] (a) 상기 환자로부터의 생물학적 샘플 내의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계로서, 상기 바이오마커는 (i) 대변 칼프로텍틴, sMAdCAM, hsCRP, AR, CHI3L1, CXCL1, CXCL11, CXCL13, CXCL9, Dkk-1, EGF, EN-RAGE, EPO, FGF-21, GH, IL-17C, IL-6, IL-7, IL-8, MIP-1 알파, MMP-1, MMP-10, MMP-12, MMP-3, NT-프로-BNP, OSM, PTPN22, PTX3, REG-4, RETN, TNFRSF4, TRANCE 및 VEGF-A로 이루어진 군으로부터 선택된 바이오마커 중 임의의 하나 또는 조합; (ii) CCR9; (iii) 순환 $\alpha 4\beta 7+$ 세포; 또는 (iv) 상기의 임의의 조합인, 상기 측정 단계; 및

[0094] (b) 상기 수준을 대조군과 비교하는 단계로서, 대조군과 비교된 바이오마커의 수준의 변화는 병태에서의 유리한 치료학적 반응을 예측하는, 상기 비교 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0095] E87. MAdCAM 길항제 항체를 투여한 후 궤양성 결장염(UC) 환자에서의 유리한 반응의 존재 또는 부재를 평가하는 방법으로서,

[0096] (a) 상기 환자로부터의 생물학적 샘플 내의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계로서, 상기 바이오마커는 (i) 대변 칼프로텍틴, sMAdCAM, hsCRP, AR, CHI3L1, CXCL1, CXCL11, CXCL13, CXCL9, Dkk-1, EGF, EN-RAGE, EPO, FGF-21, GH, IL-17C, IL-6, IL-7, IL-8, MIP-1 알파, MMP-1, MMP-10, MMP-12, MMP-3, NT-프로-BNP, OSM, PTPN22, PTX3, REG-4, RETN, TNFRSF4, TRANCE 및 VEGF-A로 이루어진 군으로부터 선택된 바이오마커 중 임의의 하나 또는 조합; (ii) CCR9; (iii) 순환 $\alpha 4\beta 7+$ 세포; 또는 (iv) 상기의 임의의 조합인, 상기 측정 단계; 및

[0097] (b) 상기 수준을 대조군과 비교하는 단계로서, 대조군과 비교된 바이오마커의 수준의 변화는 상기 환자에서의 유리한 반응을 예측하는, 상기 비교 단계를 포함하는, 방법.

[0098] E88. MAdCAM 길항제 항체에 의한 치료로부터 이익을 얻을 궤양성 결장염(UC) 환자를 확인하는 방법으로서,

[0099] (a) 상기 환자로부터의 생물학적 샘플 내의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계로서, 상기 바이오마커는 (i) 대변 칼프로텍틴, sMAdCAM, hsCRP, AR, CHI3L1, CXCL1, CXCL11, CXCL13, CXCL9, Dkk-1, EGF, EN-RAGE, EPO, FGF-21, GH, IL-17C, IL-6, IL-7, IL-8, MIP-1 알파, MMP-1, MMP-10, MMP-12, MMP-3, NT-프로-BNP, OSM, PTPN22, PTX3, REG-4, RETN, TNFRSF4, TRANCE 및 VEGF-A로 이루어진 군으로부터 선택된 바이오마커 중 임의의 하나 또는 조합; (ii) CCR9; (iii) 순환 $\alpha 4\beta 7+$ 세포; 또는 (iv) 상기의 임의의 조합인, 상기 측정 단계; 및

[0100] (b) 상기 수준을 대조군과 비교하는 단계로서, 대조군과 비교된 바이오마커의 수준의 변화는 상기 환자가 MAdCAM 길항제 항체에 의한 치료로부터 이익을 얻을지를 예측하는, 상기 비교 단계; 및

[0101] (c) MAdCAM 길항제 항체에 의한 치료를 위해 상기 환자를 선택하는 단계를 포함하는, 방법.

[0102] E89. 실시형태 E86-E88 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이오마커는 대변 칼프로텍틴, sMAdCAM, hsCRP, AR, CHI3L1, CXCL1, CXCL11, CXCL13, CXCL9, Dkk-1, EGF, EN-RAGE, EPO, FGF-21, GH, IL-17C, IL-6, IL-7, IL-8, MIP-1 알파, MMP-1, MMP-10, MMP-12, MMP-3, NT-프로-BNP, OSM, PTPN22, PTX3, REG-4, RETN, TNFRSF4, TRANCE, VEGF-A, 및 상기의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

[0103] E90. 실시형태 E86-E89 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이오마커는 대변 칼프로텍틴, sMAdCAM, hsCRP, CHI3L1, CXCL1, CXCL13, CXCL9, Dkk-1, EGF, EN-RAGE, EPO, IL-17C, IL-6, IL-7, MIP-1 알파, MMP-1, MMP-10, MMP-12, MMP-3, NT-프로-BNP, PTPN22, PTX3, RETN, TNFRSF4, TRANCE, 및 상기의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

[0104] E91. 실시형태 E86-E90 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이오마커는 대변 칼프로텍틴, sMAdCAM, hsCRP, AR, CXCL11, CXCL13, EPO, FGF-21, GH, IL-6, IL-7, IL-8, MMP-1, MMP-10, MMP-3, OSM, PTPN22, REG-4, RETN, VEGF-A, 및 상기의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

- [0105] E92. 실시형태 E86-E91 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이오마커는 대변 칼프로텍틴, sMAdCAM, hsCRP, CXCL13, EPO, IL-6, IL-7, MMP-1, MMP-10, MMP-3, PTPN22, RETN, 및 상기의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.
- [0106] E93. 실시형태 E86-E92 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이오마커는 대변 칼프로텍틴, sMAdCAM, hsCRP, CXCL13, IL-7, PTPN22, RETN, 및 상기의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.
- [0107] E94. 실시형태 E86-E93 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이오마커는 대변 칼프로텍틴, sMAdCAM, hsCRP, 및 상기의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.
- [0108] E95. 실시형태 E86-E94 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이오마커는 (i) 대변 칼프로텍틴, sMAdCAM 또는 hsCRP; (ii) CCR9; (iii) 순환 $\alpha 4\beta 7+$ 세포; 또는 (iv) 상기의 임의의 조합인, 방법.
- [0109] E96. 실시형태 E86-E95 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이오마커는 대변 칼프로텍틴이고, 대조군과 비교하여 대변 칼프로텍틴 수준의 감소는 상기 환자가 MAdCAM 길항제 항체에 의한 치료로부터 이익을 얻을지를 예측하는, 방법.
- [0110] E97. 실시형태 E86-E95 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이오마커는 sMAdCAM이고, 대조군과 비교하여 sMAdCAM 수준의 감소는 상기 환자가 MAdCAM 길항제 항체에 의한 치료로부터 이익을 얻을지를 예측하는, 방법.
- [0111] E98. 실시형태 E86-E95 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이오마커는 hsCRP이고, 대조군과 비교하여 hsCRP 수준의 감소는 상기 환자가 MAdCAM 길항제 항체에 의한 치료로부터 이익을 얻을지를 예측하는, 방법.
- [0112] E99. 실시형태 E86-E88 및 E95 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이오마커는 CCR9이고, 대조군과 비교하여 CCR9 수준의 증가는 상기 환자가 MAdCAM 길항제 항체에 의한 치료로부터 이익을 얻을지를 예측하는, 방법.
- [0113] E100. 실시형태 E86-E88 및 E95 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이오마커는 순환 $\alpha 4\beta 7+$ 세포이고, 대조군과 비교하여 순환 $\alpha 4\beta 7+$ 세포 수준의 증가는 상기 환자가 MAdCAM 길항제 항체에 의한 치료로부터 이익을 얻을지를 예측하는, 방법.
- [0114] E101. 실시형태 E86-E100 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 MAdCAM 길항제 항체를 투여한 후 적어도 약 4주에 얻어지는, 방법.
- [0115] E102. 실시형태 E86-E101 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 MAdCAM 길항제 항체를 투여한 후 약 4주 내지 약 12주에 얻어지는, 방법.
- [0116] E103. 실시형태 E86-E102 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 MAdCAM 길항제 항체를 투여한 후 약 12주에 얻어지는, 방법.
- [0117] E104. 실시형태 E1-E78 및 E86-E103 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 rs11171739에서의 위험 대립형질(C)을 추가로 포함하는, 방법.
- [0118] E105. MAdCAM 길항제 항체에 의한 치료로부터 이익을 얻을 궤양성 결장염(UC) 환자를 확인하는 방법으로서,
- [0119] (a) 상기 환자로부터의 게놈 DNA를 포함하는 생물학적 샘플을 평가하는 단계; 및
- [0120] (b) 상기 게놈 DNA로부터의 SNP rs11171739 서열을 획득하는 단계로서, rs11171739에서의 위험 대립형질(C)의 존재는 상기 환자가 MAdCAM 길항제 항체에 의한 치료로부터 이익을 얻을지를 예측하는, 상기 획득 단계를 포함하는, 방법.
- [0121] E106. MAdCAM 발현의 증가와 연관된 병태에 민감하거나 이것으로 진단된 환자를 치료하는 방법으로서, 약 5mg 내지 약 150mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 환자는 rs11171739에서의 위험 대립형질(C)를 포함하는, 방법.
- [0122] E107. MAdCAM 발현의 증가와 연관된 병태에 민감하거나 이것으로 진단된 환자를 치료하는 방법으로서, 약 5mg 내지 약 150mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 실시형태 E86-E105 중 어느 하나에 의해 확인된, 방법.
- [0123] E108. 키트로서,
- [0124] (a) 바이오마커의 존재를 검출하기 위한, 또는 생물학적 샘플 내의 바이오마커의 수준을 측정하기 위한 검출제로서, 상기 바이오마커는 (i) 표 12, 13, 15에 기재된 임의의 하나의 바이오마커; (ii) 순환 $\alpha 4\beta 7+$ 세포;

(iii) rs11171739 위험 대립형질; 또는 (iv) 상기의 임의의 조합인, 상기 검출제; 및

(b) 상기 검출제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는, 키트.

본 발명은, 임의의 이전의 실시형태와 독립적으로 또는 조합되어 사용될 수 있는 추가의 실시형태로서, 약 5mg 내지 약 150mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량, 이어서 토파시티닙의 하나 이상의 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, MAdCAM 발현의 증가와 연관된 병태에 민감하거나 이것으로 진단된 환자의 치료 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

도 1: 12주에 총 메이요 점수에 기초한 임상 관해율(치료 실패 접근법).

도 2: 12주에 미경험 및 경험 집단에 기초한 임상 관해율(치료 실패 접근법).

도 3: 12주에 임상 반응률 및 점막 치유율(치료 실패 접근법).

도 4: 12주에 총 메이요 점수에 기초한 위약 보정된 임상 관해율, 임상 반응률 및 점막 치유율의 분석 결과(cmh 방법, 중앙 판독, mitt 집단).

도 5: 12주에 총 메이요 점수에 기초한 위약 보정된 임상 관해율, 임상 반응률 및 점막 치유율의 분석 결과(cmh 방법, 국소 판독, mitt 집단).

도 6: 4주, 8주, 12주에, 1 초과의 개별 하위점수가 없는, 기준선으로부터의 2 이하의 부분 메이요 점수의 감소를 가지는 대상체의 비율의 분석 결과(cmh 방법, mitt 집단).

도 7: 4주, 8주 및 12주에 (2점 미만의 총 sccai 점수로 정의된) 임상 관해를 가지는 대상체의 비율(및 90% 신뢰 간격). * 신뢰 간격은 정확한 방법을 이용하여 산출된다.

도 8: 기준선으로부터의 대변 칼프로텍틴($\mu\text{g/g}$)의 백분율 변화의 기하 평균(및 90% 신뢰 간격)(mitt, 관찰된 경우).

도 9: 12주에 치료 그룹에 의한, 기준선으로부터의 가용성 madcam(pmol/l)의 백분율 변화의 기하 평균(및 90% 신뢰 간격)(mitt, 관찰된 경우).

도 10: 기준선으로부터의 hscrp(mg/dl)의 백분율 변화의 기하 평균(및 90% 신뢰 간격)(mitt, 0-12주, 관찰된 경우).

도 11: 치료 그룹에 의한, 모델 예측(검정, 중앙치 및 95% 예측 간격)과 비교된, 관찰된(적색) 혈청 mAb 7.16.6 농도.

도 12: 효능 표: 치료 및 방문에 의한 메이요 배변 빈도.

도 13: 효능 표: 치료 및 방문에 의한 메이요 직장 출혈.

도 14: 효능 표: 치료 및 방문에 의한 메이요 신축성 S자결장내시경검사.

도 15: 효능 표: 치료 및 방문에 의한 메이요 PGA.

도 16: 치료 그룹에 의한 가장 흔한 부작용.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명은, 5mg 내지 약 75mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량을 포함하는, 궤양성 결장염(UC)에 민감하거나 이것으로 진단된 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자의 치료 방법을 제공한다.

본 발명은, 약 5mg 내지 약 150mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, MAdCAM 발현의 증가와 연관된 병태에 민감하거나 이것으로 진단된 환자의 치료 방법을 제공한다. 몇몇 양태에서, MAdCAM 발현의 증가는 건강한 개체에서 MAdCAM과 비교된 바와 같다.

보통 내지는 중증의 궤양성 결장염을 가지는 환자에서 mAb 7.16.6의 안전성 및 효능의 II상 무작위화, 다기관 이중 맹검, 위약 조절 연구에서, 배출 및 점막 치유는 위약에 비해 22.5mg 및 75mg 용량 그룹에서 유의미하게 더 높았지만, 반응은 위약에 비해 22.5mg 및 225mg 그룹에 대해 유의미하게 더 높았다.

- [0131] MAdCAM 길항제 항체는 25mg(초기 및/또는 후속 용량(들))에서 투약될 수 있다. MAdCAM 길항제 항체는 50mg(초기 및/또는 후속 용량(들))에서 투약될 수 있다. MAdCAM 길항제 항체는 75mg에서 투약될 수 있다. MAdCAM 길항제 항체는 25mg(초기 및/또는 후속 용량(들))에서 투약될 수 있다.
- [0132] mAb 7.16.6은 연구에서 1차 효능 종점을 만족시켰다. 총 메이요 점수에 기초한 임상 관해율은 4개 중 3개의 치료 그룹(7.5mg, 22.5mg 및 75mg)에서 통계적으로 유의미하다. 항-TNF 노출의 계층(경험 또는 미경험)에 의한 임상 관해율은 미경험 환자 중에서 더 높았다. 임상 반응, 점막 치유 및 부분 메이요 점수에 대한 중요한 2차 종점 결과는 일반적으로 1차 종점 분석의 발견을 지지한다. mAb 7.16.6은 이 환자 집단에서 안정하고 매우 관용적인 것으로 보인다.
- [0133] 몇몇 양태에서, 환자는 TNF 길항제 또는 TNF 저해제를 섭취하지 않는다. 몇몇 양태에서, 환자는 초기 용량 전에 적어도 약 1주 동안 TNF 길항제 또는 TNF 저해제를 섭취하지 않는다. 몇몇 양태에서, 환자는 초기 용량 전에 적어도 약 2주 동안 TNF 길항제 또는 TNF 저해제를 섭취하지 않는다. 몇몇 양태에서, 환자는 초기 용량 전에 적어도 약 3주 동안 TNF 길항제 또는 TNF 저해제를 섭취하지 않는다. 몇몇 양태에서, 환자는 초기 용량 전에 적어도 약 4주 동안 TNF 길항제 또는 TNF 저해제를 섭취하지 않는다. 몇몇 양태에서, 환자는 초기 용량 전에 적어도 약 5주 동안 TNF 길항제 또는 TNF 저해제를 섭취하지 않는다. 몇몇 양태에서, 환자는 초기 용량 전에 적어도 약 6주 동안 TNF 길항제 또는 TNF 저해제를 섭취하지 않는다. 몇몇 양태에서, 환자는 초기 용량 전에 적어도 약 7주 동안 TNF 길항제 또는 TNF 저해제를 섭취하지 않는다. 몇몇 양태에서, 환자는 초기 용량 전에 적어도 약 8주 동안 TNF 길항제 또는 TNF 저해제를 섭취하지 않는다. 몇몇 양태에서, 환자는 초기 용량 전에 결코 TNF 길항제 또는 TNF 저해제를 섭취하지 않는다.
- [0134] 12주에 총 메이요 점수 계산에서의 중앙 관독된 내시경술 하위점수(이후 중앙 관독)를 이용하여, 위약, mAb 7.16.6의 7.5mg, 22.5mg, 75mg 및 225mg에서의 관찰된 임상 관해율(mITT 집단)은 각각 2.7%, 11.3%, 16.7%, 15.5% 및 5.7%였고; 위약으로부터의 차이 및 CMH 시험을 이용한 상응하는 2측 90% 신뢰 간격(CI)은 각각 8.0%(1.9%, 14%), 12.8%(5.6%, 19.9%), 11.8%(4.8%, 18.8%) 및 2.6%(-1.2%, 6.4%)이었다.
- [0135] 총 메이요 점수 계산에서의 국소 관독된 내시경술 하위점수(이후 국소 관독)를 이용하여, 위약, mAb 7.16.6의 7.5mg, 22.5mg, 75mg 및 225mg의 관찰된 임상 관해율(mITT 집단)은 각각 5.5%, 14.1%, 23.6%, 18.3% 및 12.9%였고; 위약으로부터의 차이 및 CMH 시험을 이용한 상응하는 90% CI는 각각 8.0%(0.2%, 15.9%), 17.8%(8.3%, 27.2%), 12.2%(3.6%, 20.8%) 및 6.6%(-0.9%, 14.2%)였다.
- [0136] 따라서, 몇몇 양태에서, 메이요 점수를 이용하여 결정된 바와 같은, 초기 용량 후 약 12주에, 관찰된 임상 관해율은 적어도 약 3%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 11%, 적어도 약 12%, 적어도 약 13%, 적어도 약 14%, 적어도 약 15%, 적어도 약 16%, 적어도 약 17%, 적어도 약 18%, 적어도 약 19%, 적어도 약 20%, 적어도 약 21%, 적어도 약 21%, 적어도 약 22% 및 적어도 약 23%로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0137] 12주에 중앙 관독 하위점수를 이용하여, 위약, 7.5mg, 22.5mg, 75mg 및 225mg의 관찰된 반응률은 각각 28.8%, 38.0%, 54.2%, 45.1% 및 50.0%였고; 상응하는 점막 치유율은 각각 8.2%, 15.5%, 27.8%, 25.4% 및 14.3%이었다. 국소 관독 하위점수를 이용할 때, 관찰된 반응률은 중앙 관독보다 높았고; 위약, 7.5mg, 22.5mg, 75mg 및 225mg의 경우 임상 반응률은 각각 32.9%, 38.6%, 54.2%, 48.6% 및 51.4%였고, 점막 치유율은 각각 21.9%, 22.5%, 37.5%, 35.2% 및 28.6%이었다. 위약군에 비해 22.5mg 및 225mg 치료 그룹에 대한 임상 반응률은 내시경술 하위점수 소스와 무관하게 위약과 유의미하게 달랐다. 중앙 관독을 이용한 점막 치유율은 일반적으로 국소 관독보다 낮고, 그 경향은 다른 종점과 일치한다.
- [0138] 따라서, 몇몇 양태에서, 메이요 점수를 이용하여 결정된 바와 같은, 초기 용량 후 약 12주에, 관찰된 임상 반응률은 적어도 약 25%, 적어도 약 27%, 적어도 약 28%, 적어도 약 30%, 적어도 약 32%, 적어도 약 33%, 적어도 약 35%, 적어도 약 37%, 적어도 약 38%, 적어도 약 40%, 적어도 약 42%, 적어도 약 43%, 적어도 약 45%, 적어도 약 47%, 적어도 약 48% 및 적어도 약 50%로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0139] 따라서, 몇몇 양태에서, 메이요 점수를 이용하여 결정된 바와 같은, 초기 용량 후 약 12주에, 점막 치유율은 적어도 약 10%, 적어도 약 14%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 27%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35% 및 적어도 약 37%로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0140] mAb 7.16.6은 이 환자 집단에서 안정하고 매우 관용적인 것으로 보인다. 가장 흔한 부작용은 기초하는 질환과 관련되고, 위약 및 7.5mg 치료 암에서 치료의 1개월 동안 발생했다.

- [0141] 혈청 mAb 7.16.6 노출은 UC I상 연구(ClinicalTrials.gov 식별자: NCT00928681)에서 관찰되고, 표적 매개 약물 성향을 기술하는, 예비 집단 약동학 모델에 의해 적절히 예측되는 것과 일치하였다. 이 PK 수준은, 연구의 설계 동안 모델 예측과 일치하는, 68 내지 98%의 범위의 가용성 MAdCAM(12주에)의 억제에 상응하였다. 전체 확실적인 약물에 대한 항체(antidrug antibody; ADA) 양성율은 대략 6.4%이었다. 치료 부스팅된 ADA 반응의 표시가 없었다. 기준선 후 확실적인 양성 ADA를 가지는 대상체에서의 예비 평가는 노출, 안전성 또는 효능에 대해 ADA의 식별 불가능한 효과를 나타냈다.
- [0142] **바이오마커**
- [0143] 본 발명은 추가로 환자, 특히 궤양성 결장염(UC)을 가지는 사람에서 분자 바이오마커, 예컨대 유전자 돌연변이, 전사체 RNA 발현, 세포 단백질 마커 및 항-MAdCAM 치료에 대한 반응의 다양한 측정치를 제공한다. 예를 들어, 바이오마커는 mAb 7.16.6에 의한 치료 후 궤양성 결장염을 가지는 대상체에서 관찰된 비단조적 용량 반응에 대해 기초하는 기계론적 기준을 확립하도록 사용될 수 있다. mAb 7.16.6 치료는, 더 높은 임상적으로 덜 효능 있는 용량에서 정규화되는, 더 낮은 임상적으로 효능 있는 용량에서의 조절 세포에 비해 면역 이펙터의 우선적 저해를 발생시킨다. 따라서, 조절 세포와 관련된 바이오마커는 미래의 용량 선택을 최적화하도록 이용될 수 있다. 추가로, 바이오마커는 특히 항-MAdCAM 항체 치료에 반응성인 UC 환자의 하위집단을 선택하도록 또한 사용될 수 있다.
- [0144] 예를 들어, UC 환자는 고정된 간격(예에서, 환자는 4주마다 투약됨)으로 적어도 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량 및 임의로 하나 이상의 후속 용량이 투여될 수 있다. 초기 용량 후 임의로 적어도 약 4주에, 적어도 약 8주에, 적어도 약 12주에, 상기 환자에서의 하나 이상의 바이오마커는 미래의 유리한 치료학적 반응이 일어날 것 같은지를 예측하도록 평가될 수 있다. 양성 바이오마커 검정 결과는 환자가 항-MAdCAM 치료를 계속하는 것으로부터 이익을 얻을지를 제안할 것이다. 바이오마커는, 항-MAdCAM 치료 전에, 항-MAdCAM 치료로부터 이익을 얻을 것 같은 환자의 하위집단을 선택하도록 평가될 수 있다. 바이오마커는, 치료 과정 동안, 예를 들어 용량을 조정하도록 또는 치료가 계속되어야 하는지를 결정하도록 또한 계속해서 모니터링될 수 있다.
- [0145] 바이오마커의 4개의 유형이 본 명세서에 제공된다: 유전적 바이오마커(예컨대, SNP rs11171739), RNA 전사체 마커(예컨대, CCR9 전사체), 단백질 바이오마커(예컨대, 대변 칼프로텍틴, sMAdCAM 및 hsCRP), 및 세포 바이오마커(예컨대, $\alpha 4\beta 7+$ 세포). 임의의 이들 바이오마커는, 단독으로 또는 임의의 조합으로, 치료 효과 및/또는 환자 하위집단을 평가하도록 사용될 수 있다.
- [0146] 일 양태에서, 본 발명은 MAdCAM 길항제 항체의 투여 후 환자에서 유리한 반응의 존재 또는 부재를 평가하는 방법을 제공하고, (a) 상기 환자로부터의 생물학적 샘플에서 바이오마커의 수준을 측정하는 단계; (b) 상기 수준을 대조군과 비교하는 단계(여기서, 대조군과 비교된 바이오마커의 수준의 변화는 상기 환자에서 유리한 반응을 예측함)를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 MAdCAM 길항제 항체의 투여 후 환자에서 유리한 반응의 존재 또는 부재를 평가하는 방법을 제공하고, (a) 상기 환자로부터의 생물학적 샘플을 얻거나 수취하는 단계; (b) 상기 생물학적 샘플에서 바이오마커의 수준을 측정하는 단계; (c) 상기 수준을 대조군과 비교하는 단계(여기서, 대조군과 비교된 바이오마커의 수준의 변화는 상기 환자에서 유리한 반응을 예측함)를 포함한다. 이러한 환자는 MAdCAM 길항제 항체 치료를 계속할 수 있다. 추가의 투약량은 원하는 치료 효과를 달성하도록 바이오마커 수준의 변화에 따라 조정될 수 있다. 예를 들어, 환자에서의 바이오마커 수준의 변화가 최소 한계치에 도달하지 않은 경우 용량은 증가할 수 있다.
- [0147] 당업자는 어떤 것이 적절한 대조군인지를 결정할 수 있을 것이다. 소정의 실시형태에서, 대조군은 항-MAdCAM 치료 전에 상기 바이오마커의 수준이다. 소정의 실시형태에서, 대조군은 치료 동안 소정의 시점에서(예를 들어, 초기 용량 후 1주에, 초기 용량 후 2주에) 상기 바이오마커의 수준이다. 소정의 실시형태에서, 대조군은 선결정된 값(예를 들어, 환자 집단에서의 한계치 값 또는 평균 수준)이다.
- [0148] 소정의 실시형태에서, 상기 바이오마커는 표 12에서의 단백질 바이오마커, 및 대변 칼프로텍틴, sMAdCAM 및 hsCRP 중 임의의 하나 또는 임의의 조합이다. 소정의 실시형태에서, 상기 바이오마커는 표 13에서의 단백질 바이오마커, 및 대변 칼프로텍틴, sMAdCAM 및 hsCRP 중 임의의 하나 또는 임의의 조합이다. 소정의 실시형태에서, 상기 바이오마커는 표 15에서의 RNA 전사체 바이오마커, 예컨대 CCR9 중 임의의 하나 또는 임의의 조합이다. 소정의 실시형태에서, 상기 바이오마커는 순환 $\alpha 4\beta 7+$ 세포이다. 본 명세서에 개시된 단백질, RNA 및 세포 바이오마커의 임의의 조합을 또한 사용할 수 있다.
- [0149] 소정의 실시형태에서, 바이오마커는 (i) 대변 칼프로텍틴, sMAdCAM, hsCRP, AR, CHI3L1, CXCL1, CXCL11,

CXCL13, CXCL9, Dkk-1, EGF, EN-RAGE, EPO, FGF-21, GH, IL-17C, IL-6, IL-7, IL-8, MIP-1 알파, MMP-1, MMP-10, MMP-12, MMP-3, NT-프로-BNP, OSM, PTPN22, PTX3, REG-4, RETN, TNFRSF4, TRANCE 및 VEGF-A로 이루어진 군으로부터 선택된 바이오마커 중 임의의 하나 또는 조합; (ii) CCR9; (iii) 순환 $\alpha 4\beta 7+$ 세포; 또는 (iv) 상기의 임의의 조합이다.

- [0150] 일 양태에서, 본 발명은 (a) 상기 환자로부터 생물학적 샘플을 얻는 단계; (b) 상기 샘플에서 rs11171739 위험 대립형질의 존재를 검출하는 단계(여기서, rs11171739 위험 대립형질의 존재는 상기 환자에서 MAdCAM 길항제 항체 치료에 대한 유리한 반응을 예측함)를 포함하는, MAdCAM 길항제 항체의 치료로부터 이익을 얻을 환자를 확인하는 방법을 제공한다. rs11171739는 12q13.2 좌위(위치 56076841)에서 SNP이고, 보고에 의하면 MAdCAM1 유전자의 발현 및 소정의 자가면역 질환과 연관된다. 일반 대립유전자(dbSNP 목록에 지향됨)는 (T)(대립유전자 빈도 55.5%)이고, 위험 대립형질은 (C)(대립유전자 빈도 44.5%)이다. 유전자형 빈도의 경우, (T;T)는 40.9%이고, (C;T)는 32.8%이고, (C;C)는 26.3%이다.
- [0151] 개시된 게놈, RNA, 단백질 및 세포 바이오마커의 변형 조합이 사용될 수 있다. 예를 들어, 환자 하위집단은 CCR9 전사체 및 sMAdCAM의 조합, 또는 rs11171739 위험 대립형질, CCR9 및 sMAdCAM의 조합에 의해 확인될 수 있다.
- [0152] 몇몇 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 병태에 대한 치료 섭생에 대한 환자의 적합성을 평가하는 방법을 제공한다:
- [0153] • 치료 전에 대변 칼프로텍틴, sMAdCAM 및 hsCRP로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 유전자 발현 수준의 측정;
- [0154] • 환자가 본 발명에 따른 MAdCAM 길항제 항체에 의해 치료된 후 단계 (i)에서 측정된 유전자의 발현 수준의 측정;
- [0155] • 단계 (i) 및 (ii)로부터의 유전자 발현 수준의 비교 및 발현의 증가 또는 감소의 확인;
- [0156] • 하나 이상의 유전자의 유전자 발현의 변화에 기초한 환자의 치료의 지속.
- [0157] 몇몇 양태에서, 유전자는 대변 칼프로텍틴이다. 몇몇 양태에서, 유전자는 가용성 MAdCAM(sMAdCAM)이다. 몇몇 양태에서, 유전자는 hsCRP이다.
- [0158] 또 다른 양태에서, 본 발명은 MAdCAM 길항제 항체의 투여 후 환자에서 유리한 반응의 존재 또는 부재를 평가하기 위한 키트를 제공하고, 이것은 (a) 본 명세서에 기재된 바이오마커의 존재를 검출하거나, 본 명세서에 기재된 바이오마커의 수준을 측정하기 위한 검출제; (b) 상기 검출제를 사용하기 위한 설명서를 포함한다. 검출제는 바이오마커에 특이적으로 결합하는 프로브를 포함할 수 있다.
- [0159] 바이오마커는 본 명세서에 개시된 바와 같은 표 12, 13, 15로부터의 임의의 바이오마커; 대변 칼프로텍틴, sMAdCAM, hsCRP; $\alpha 4\beta 7+$ 세포, rs11171739; 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다.
- [0160] 프로브는 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, DNA 또는 RNA 바이오마커에 대한 결합의 경우), 항체(예를 들어, 단백질 바이오마커에 대한 결합의 경우), 또는 상기 바이오마커에 특이적으로 결합하는 리간드, 압타머 또는 소분자일 수 있다. 프로브는 상기 바이오마커의 존재 또는 부재를 결정하기 위해, 또는 상기 바이오마커의 수준을 정량화하도록 검출 가능한 마커(예를 들어, 형광성 태그)에 의해 표지될 수 있다.
- [0161] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 약 5mg 내지 약 150mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, MAdCAM 발현의 증가와 연관된 병태에 민감하거나 이것으로 진단된 환자를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 환자는 (a) 상기 환자에 대한 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량의 투여; (b) 초기 투여 후 약 4주 이상(예를 들어, 약 8주, 약 12주, 약 16주 또는 약 20주)에 상기 환자로부터의 생물학적 샘플의 평가에 의해 확인되고, (i) 상기 생물학적 샘플에서 바이오마커의 수준을 측정하는 단계; (ii) 상기 수준을 대조군과 비교하는 단계(여기서, 대조군과 비교된 바이오마커의 수준의 변화는 상기 환자에서 유리한 반응의 존재를 예측함)를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은, 약 5mg 내지 약 150mg의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, MAdCAM 발현의 증가와 연관된 병태에 민감하거나 이것으로 진단된 환자를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 환자는 (a) 상기 환자에 대한 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량의 투여; (b) 초기 투여 후 약 4주 이상(예를 들어, 약 8주, 약 12주, 약 16주 또는 약 20주)에 상기 환자로부터의 생물학적 샘플의 획득

또는 수취; (c) 상기 생물학적 샘플에서의 바이오마커의 수준의 측정; (d) 상기 수준과 대조군과의 비교(여기서, 대조군과 비교된 바이오마커의 수준의 변화는 상기 환자에서 유리한 반응의 존재를 예측함)에 의해 확인된다. 이러한 환자는 MAdCAM 길항제 항체 치료를 계속할 수 있다. 추가의 투약량은 원하는 치료 효과를 달성하도록 바이오마커 수준의 변화에 따라 조정될 수 있다. 예를 들어, 환자에서의 바이오마커 수준의 변화가 최소 한계치에 도달하지 않은 경우 용량은 증가할 수 있다. 다시 한번, 다양한 대조군, 예컨대 항-MAdCAM 치료 전에, 또는 치료 동안 소정의 시점에 상기 바이오마커의 수준, 또는 선결정된 값을 사용할 수 있다.

[0162] 후속 용량은 바이오마커 평가 동안 또한 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-MAdCAM 길항제 항체는 4주마다 투여될 수 있고, 생물학적 샘플은 초기 용량 후 4주, 8주 및 12주에 취해질 수 있다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 20%의 대변 칼프로텍틴의 감소를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 25%의 대변 칼프로텍틴의 감소를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 30%의 대변 칼프로텍틴의 감소를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 35%의 대변 칼프로텍틴의 감소를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 40%의 대변 칼프로텍틴의 감소를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 45%의 대변 칼프로텍틴의 감소를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 50%의 대변 칼프로텍틴의 감소를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 55%의 대변 칼프로텍틴의 감소를 제공한다. 상기 % 값은 대조군(예컨대, 치료전 대변 칼프로텍틴 수준)에 대해 비교된 바일 수 있다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 대조군(예컨대, 치료전 대변 칼프로텍틴 수준)과 비교된 바대로 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 95%의 대변 칼프로텍틴의 감소를 제공한다.

[0163] 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 sMAdCAM의 감소를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 25%의 sMAdCAM의 감소를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 50%의 sMAdCAM의 감소를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 60%의 sMAdCAM의 감소를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 65%의 sMAdCAM의 감소를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 70%의 sMAdCAM의 감소를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 75%의 sMAdCAM의 감소를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 80%의 sMAdCAM의 감소를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 85%의 sMAdCAM의 감소를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 90%의 sMAdCAM의 감소를 제공한다. 상기 % 값은 대조군(예컨대, 치료전 sMAdCAM 수준)에 대해 비교된 바일 수 있다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 대조군(예컨대, 치료전 sMAdCAM 수준)과 비교된 바대로 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 95%의 sMAdCAM의 감소를 제공한다.

[0164] 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 hsCRP의 감소를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 5%의 hsCRP의 감소를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 10%의 hsCRP의 감소를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 15%의 hsCRP의 감소를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 65%의 hsCRP의 감소를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 16%의 hsCRP의 감소를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 20%의 hsCRP의 감소를 제공한다. 상기 % 값은 대조군, 예컨대 치료전 hsCRP 수준에 대해 비교된 바일 수 있다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 대조군(예컨대, 치료전 hsCRP 수준)과 비교된 바대로 초기 용량 후 약 12주에 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 95%의 hsCRP의 감소를 제공한다.

[0165] 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 CCR9 RNA 전사체의 증가를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 대조군(예컨대, 치료전 CCR9 수준)과 비교하여 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.2배, 적어도 약 1.3배, 적어도 약 1.4배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 1.6배, 적어도 약 1.7배, 적어도 약 1.8배, 적어도 약 1.9배, 적어도 약 2.0배, 적어도 약 2.1배, 적어도 약 2.2배, 적어도 약 2.3배, 적어도 약 2.4배, 적어도 약 2.5배, 적어도 약 3.0배, 적어도 약 3.5배, 적어도 약 4.0배, 적어도 약 4.5배, 적어도 약 5.0배, 적어도 약 5.5배, 적어도 약 6.0배, 적어도 약 6.5배, 적어도 약 7.0배, 적어도 약 7.5배, 적어도 약

8.0배, 적어도 약 8.5배, 적어도 약 9.0배, 적어도 약 9.5배, 또는 적어도 약 10.0배의 CCR9 RNA 전사체의 증가를 제공한다.

[0166] 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 순환 $\alpha 4\beta 7+$ 세포의 증가를 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 초기 용량 후 약 12주에 대조군(예컨대, 치료전 순환 $\alpha 4\beta 7+$ 세포 수준)과 비교하여 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.2배, 적어도 약 1.3배, 적어도 약 1.4배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 1.6배, 적어도 약 1.7배, 적어도 약 1.8배, 적어도 약 1.9배, 적어도 약 2.0배, 적어도 약 2.1배, 적어도 약 2.2배, 적어도 약 2.3배, 적어도 약 2.4배, 적어도 약 2.5배, 적어도 약 3.0배, 적어도 약 3.5배, 적어도 약 4.0배, 적어도 약 4.5배, 적어도 약 5.0배, 적어도 약 5.5배, 적어도 약 6.0배, 적어도 약 6.5배, 적어도 약 7.0배, 적어도 약 7.5배, 적어도 약 8.0배, 적어도 약 8.5배, 적어도 약 9.0배, 적어도 약 9.5배, 또는 적어도 약 10.0배의 순환 $\alpha 4\beta 7+$ 세포의 증가를 제공한다.

[0167] 소정의 양태에서, MAdCAM 길항제 항체의 치료를 받는 환자는 이형접합체 rs11171739 위험 대립형질(C;T)을 포함한다. 소정의 양태에서, MAdCAM 길항제 항체의 치료를 받는 환자는 동형접합체 rs11171739 위험 대립형질(C;C)을 포함한다.

[0168] 상기 개시된 변화의 임의의 조합이 본 발명에 의해 또한 포함된다. 예를 들어, 항-MAdCAM 치료에 대한 유리한 반응의 존재를 평가하기 위해, 또는 환자의 하위집단을 선택하기 위해, 기준으로서 sMAdCAM의 50% 감소 및 CCR9 전사체의 2배 증가를 조합할 수 있다.

[0169] 제조 물품

[0170] 본 발명은 추가로 용기, 용기 내에 MAdCAM 길항제 항체를 포함하는 조성물 및 본 명세서에 기재된 방법 및 용도에 따라 항체를 투약하기 위한 설명서를 함유하는, 포장 인서트를 포함하는, 제조 물품을 제공한다.

[0171] 본 발명은 또한 약제로서 사용하기 위한 MAdCAM 길항제 항체, 또는 이의 항원 결합 부분에 관한 것이다.

[0172] 본 발명은 또한 약제로서 사용하기 위한 MAdCAM 길항제 항체, 또는 이의 항원 결합 부분에 관한 것이다.

[0173] 투약량 간격

[0174] 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 추가로 초기 용량과 거의 동일하거나 이보다 적은 양으로 항체의 후속 용량의 투여를 제공한다.

[0175] 몇몇 양태에서, 제1 후속 용량은 제1 용량 후 약 2주 내지 약 12주에 제공된다. 몇몇 양태에서, 제1 후속 용량은 제1 용량 후 약 4주에 제공된다.

[0176] 몇몇 양태에서, 후속 용량은 약 4 내지 약 12주 떨어져 제공된다. 몇몇 양태에서, 후속 용량은 약 2주 내지 약 8주 떨어져 제공된다. 몇몇 양태에서, 후속 용량은 약 2주 내지 약 10주 떨어져 제공된다. 몇몇 양태에서, 후속 용량은 약 4주 내지 약 10주 떨어져 제공된다. 몇몇 양태에서, 후속 용량은 약 4주 떨어져 제공된다.

[0177] 몇몇 양태에서, 후속 용량은 약 1주 내지 약 3개월 떨어져 제공된다. 몇몇 양태에서, 후속 용량은 약 1개월 떨어져 제공된다. 몇몇 양태에서, 후속 용량은 약 2개월 떨어져 제공된다.

[0178] 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법은 추가로 제1과 제1 후속 용량(들) 사이에 제공된 초기 용량과 거의 동일하거나 이보다 적은 양의 항체의 유지 용량의 투여를 제공한다.

[0179] 항체는 1회 투여될 수 있거나, 여러 회 투여될 수 있다.

[0180] 몇몇 양태에서, 본 발명은 MAdCAM 길항제 항체의 사용 방법을 제공하고, 약제학적 조성물은 환자를 치료하기 위한 MAdCAM 길항제 항체를 포함하고, 환자에게 제공된 MAdCAM 길항제 항체 용량은 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체와 함께 투여 후 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 5주, 적어도 약 6주, 적어도 약 7주, 적어도 약 8주, 적어도 약 9주, 적어도 약 10주, 적어도 약 11주, 적어도 약 12주의 기간에 걸쳐 MAdCAM 수준의 지속적인 감소에 충분하다.

[0181] 몇몇 양태에서, 초기 투약량은 하한이 약 5mg, 6mg, 약 7mg, 약 7.5mg, 약 8mg, 약 9mg, 약 10mg, 약 12mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 22.5mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 45mg, 약 50mg으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상한이 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg 미만 및 약 75mg으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 후속하는 투약량은 초기 용량과 거의 동일하거나 이보다 적은 양으로 전달되고, 후속 용량은 초기 용량 후 약 2주와 약 6주 사이에 투여된다. 몇몇 양태에서, 후속 용량은 초기 용량 후 약 4주에 투여된다.

- [0182] 몇몇 양태에서, 초기 투약량은 하한이 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg 및 약 100mg으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상한이 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg 미만 및 약 150mg으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 후속하는 투약량은 초기 용량과 거의 동일하거나 이보다 적은 양으로 전달되고, 후속 용량은 초기 용량 후 약 6주와 약 10주 사이에 투여된다. 몇몇 양태에서, 후속 용량은 초기 용량 후 약 8주에 투여된다.
- [0183] **투여 경로**
- [0184] 따라서, 본 발명은, 치료학적 유효량의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량을 피하로 투여하는 단계를 포함하는, MAdCAM의 과발현을 특징으로 하는 장애에 민감하거나 이것으로 진단된 환자의 치료 방법을 제공한다.
- [0185] 몇몇 양태에서, 본 발명은, 치료학적 유효량의 MAdCAM 길항제 항체의 초기 용량을 정맥내로 투여하는 단계를 포함하는, MAdCAM의 과발현을 특징으로 하는 장애에 민감하거나 이것으로 진단된 환자의 치료 방법을 제공한다.
- [0186] 몇몇 양태에서, 적어도 하나의 후속 용량은 피하 주사에 의해 투여된다. 몇몇 양태에서, 적어도 하나의 후속 용량은 정맥내 주사에 의해 투여된다.
- [0187] 항체는 미니펌프를 통해 연속하여 또한 투여될 수 있다. 항체는 점막, 협측, 비내, 흡입, 정맥내, 피하, 근육내, 비경구 또는 종양내 경로를 통해 투여될 수 있다. 항체는 병태가 치료되거나 경감되거나 치유될 때까지 1회, 적어도 2회 또는 적어도 시간 기간 동안 투여될 수 있다. 항체는 병태가 존재하는 한 일반적으로 투여될 것이다.
- [0188] **본 발명의 MAdCAM 항체**
- [0189] 본 발명은 일반적으로 MAdCAM 항체 및 이의 용도에 관한 것이다. 몇몇 양태에서, 항체는 mAb 7.16.6, 또는 이의 변이체이다. 몇몇 양태에서, MAdCAM 길항제 항체는 서열 번호 1 및 서열 번호 2의 CDR을 포함한다. 몇몇 양태에서, MAdCAM 길항제 항체는 서열 번호 3 및 서열 번호 4의 CDR을 포함한다. 몇몇 양태에서, MAdCAM 길항제 항체는 서열 번호 3 및 서열 번호 4의 가변 도메인을 포함한다. 몇몇 양태에서, MAdCAM 길항제 항체는 서열 번호 1 및 서열 번호 2를 포함한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법 및 조성물에서 사용하기 위한 대안적인 MAdCAM 길항제 항체를 사용할 수 있다. 예시적인 MAdCAM 길항제 항체는 표 1 및 2에 기재되어 있다. WO2005067620(참고문헌으로 본 명세서에 포함됨)의 예는 표 1 및 표 2의 항체를 완전히 기재하고, 특징 있는 정보, 예컨대 결합 친화도 K_{on} , K_{off} , K_d 등의 상세내용을 제공한다.
- [0190] 몇몇 양태에서, 항체는 mAb 7.16.6(서열 번호 1 및 2)와 교차 경쟁하는 MAdCAM 길항제 항체일 수 있다.
- [0191] 몇몇 양태에서, 본 발명의 항체는 하기 특징 중 하나 이상을 가진다:
- [0192] □ 20일 내지 60일의 인간 환자에서의 반감기;
- [0193] □ 적어도 50%의 SC 생체이용률; 및/또는
- [0194] □ 10nM 이하의 K_D .
- [0195] 몇몇 양태에서, 항체는 인간 환자에서 적어도 30일의 반감기를 가질 수 있다. 몇몇 양태에서, 항체는 인간 환자에서 적어도 35일의 반감기를 가질 수 있다. 몇몇 양태에서, 항체는 인간 환자에서 적어도 40일의 반감기를 가질 수 있다. 몇몇 양태에서, 항체는 인간 환자에서 적어도 45일의 반감기를 가질 수 있다. 몇몇 양태에서, 항체는 인간 환자에서 적어도 50일의 반감기를 가질 수 있다.
- [0196] 몇몇 양태에서, 항체의 SC 생체이용률은 적어도 60%일 수 있다. 몇몇 양태에서, 항체의 SC 생체이용률은 적어도 65%일 수 있다. 몇몇 양태에서, 항체의 SC 생체이용률은 적어도 70%일 수 있다. 몇몇 양태에서, 항체의 SC 생체이용률은 적어도 75%일 수 있다. 몇몇 양태에서, 항체의 SC 생체이용률은 적어도 80%일 수 있다. 몇몇 양태에서, 항체의 SC 생체이용률은 적어도 85%일 수 있다. 몇몇 양태에서, 항체의 SC 생체이용률은 적어도 90%일 수 있다. 몇몇 양태에서, 항체의 SC 생체이용률은 적어도 95%일 수 있다. 몇몇 양태에서, 항체의 SC 생체이용률은 적어도 90%일 수 있다. 몇몇 양태에서, 항체의 SC 생체이용률은 적어도 99%일 수 있다.
- [0197] 몇몇 양태에서, K_D 를 표면 플라스몬 공명에 의해 측정한다. 몇몇 양태에서, Biocore를 사용하여 표면 플라스몬 공명을 측정할 수 있다. 몇몇 양태에서, 포획된 항체 및 용액상 MAdCAM에 의해 Biocore를 사용하여 SPR을 측정할 수 있다.

[0198] 몇몇 양태에서, 항체는 10nM 이하의 KD를 가진다. 몇몇 양태에서, 항체는 1nM 이하의 KD를 가진다. 몇몇 양태에서, 항체는 500pM 이하의 KD를 가진다. 몇몇 양태에서, 항체는 200pM 이하의 KD를 가진다. 몇몇 양태에서, 항체는 100pM 이하의 KD를 가진다. 몇몇 양태에서, 항체는 50pM 이하의 KD를 가진다. 몇몇 양태에서, 항체는 20pM 이하의 KD를 가진다. 몇몇 양태에서, 항체는 10pM 이하의 KD를 가진다. 몇몇 양태에서, 항체는 5pM 이하의 KD를 가진다.

[0199] **기탁 정보**

[0200] 하이브리도마는 하기 기탁 번호로 2003년 9월 9일에 유럽 세포 배양 수집(ECACC), H.P.A(CAMR, Porton Down, Salisbury, Wiltshire SP4 0JG)에서 부다페스트 조약에 따른 조건 하에 기탁되었다.

표 1

MAdCAM 길항제 항체 기탁.

항체	경쇄 서열 번호	중쇄 서열 번호	하이브리도마의 ECACC 지칭
1.7.2	17	18	03090901
1.8.2	19	20	3090902
6.14.2	21	22	03090903
6.22.2	23	24	03090904
6.34.2	25	26	03090905
6.67.1	27	28	03090906
6.73.2	29	30	03090907
6.77.1	31	32	03090908
7.16.6	1	2	03090909
7.20.5	33	34	03090910
7.26.4	35	36	03090911
9.8.2	37	38	03090912

[0201]

[0202] 기탁은 특허 절차 상의 미생물 기탁의 국제적 승인에 관한 부다페스트 조약의 조항 및 이것 하의 법규(부다페스트 조약) 하에 이루어졌다. 이것은 기탁일로부터 30년 동안 기탁의 생육 가능한 배양물의 유지를 보장한다. 기탁은 부다페스트 조약의 조건 하에 ECACC에 의해 이용 가능해지고, Pfizer Inc.와 ECACC 사이의 동의로 될 것이고, 이것은, 정당한 미국 특허의 등록 시 또는 어떤 미국 또는 외국 특허 출원(어느 것이 처음 생기든)의 공중에게 공개 시, 공중에 대한 기탁의 배양물의 자손의 영구적이고 비제한적인 이용가능성을 보장하고, 35 U.S.C. 섹션 122 및 이에 따른 위원회 규칙(37 C.F.R. 섹션 1.14(886 OG 638을 특별히 언급) 포함)에 따라 이에 대해 권한 있는 미국 특허 상표 위원회(U.S. Commissioner of Patents and Trademarks)에 의해 결정된 것에 대한 자손의 이용가능성을 보장한다.

[0203] 본원의 양수인은 기탁 중인 재료의 배양물이 적합한 조건 하에 배양될 때 죽거나 소실되거나 파괴되어야 하는 경우, 그 재료가 통지 시 이것의 또 다른 것으로 즉각적으로 대체될 것이라는 것에 동의한다. 기탁된 재료의 이용가능성은 이 특허법에 따라 어떤 정부의 권한 하에 주어진 권리의 위반에서 본 발명을 실행하기 위한 라이선스로서 해석되지 않아야 한다.

[0204] **본 발명의 치료학적 방법**

[0205] 치료학적 방법은 본 발명에 의해 제공된다. 치료학적 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 화합물 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0206] 본 명세서에 사용된 바대로, 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물의 "유효 투약량" 또는 "유효량"은 임의의 하나 이상의 유리한 또는 원하는 결과에 영향을 미치기에 충분한 양이다. 예방학적 용도를 위해, 유리한 또는 원하는 결과는 위험의 제거 또는 감소, 중증도의 완화, 또는 질환의 발생 동안 질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 행동 증상, 이의 합병증 및 중간 병리학적 표현형 제시를 포함하는 질환의 시초의 지연을 포함한다. 치료학적 용도를 위해, 유리한 또는 원하는 결과는 임상 결과, 예컨대 질환을 치료하기 위해 필요한 다른 약제의 용량의 감

소, 또 다른 약제의 효과의 증대, 및/또는 환자의 질환의 진행의 지연을 포함한다. 유효 투약량은 하나 이상의 투여에서 투여될 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물의 유효 투약량은 직접적으로 또는 간접적으로 예방학적 또는 치료학적 치료를 달성하기에 충분한 양이다. 임상 맥락에서 이해되는 것처럼, 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물의 유효 투약량은 또 다른 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물과 함께 달성되거나 달성되지 않을 수 있다. 따라서, "유효 투약량"은 하나 이상의 치료제를 투여하는 것의 맥락에서 고려될 수 있고, 단일 물질은, 하나 이상의 다른 물질과 조합되어, 원하는 결과가 달성될 수 있거나 달성되는 경우, 유효량으로 제공되는 것으로 생각될 수 있다.

[0207] "치료학적 유효량"은 치료되는 장애의 하나 이상의 증상을 약간의 정도로 완화시키는 투여되는 치료제의 양을 의미한다.

[0208] "치료한다", "치료하는" 및 "치료"는 생물학적 장애 및/또는 이의 수반된 증상을 완화시키거나 폐지하는 방법을 의미한다.

[0209] "개체" 또는 "대상체"는 포유류, 더 바람직하게는 인간이다. 포유류는 또한 농장 동물, 스포츠 동물, 애완동물, 영장류 및 말을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 양태에서, 환자는 인간 환자이다.

[0210] MAdCAM 길항제 항체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 MAdCAM 활성을 저해하는 방법이 또한 제공되고. 본 명세서에 기재된 임의의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 치료학적으로 사용될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, MAdCAM 길항제 항체는 인간, 키메라 또는 인간화 항체이다. 또 다른 바람직한 실시형태에서, MAdCAM은 인간이고, 환자는 환자이다. 대안적으로, 환자는 MAdCAM 길항제 항체가 교차반응하는 MAdCAM을 발현하는 포유류일 수 있다. 항체는 MAdCAM 목적을 발현하는 비인간 포유류에게 또는 인간 질환의 동물 모델로서 투여될 수 있다. 이러한 동물 모델은 항체의 치료 효능을 입증하기 위해 사용될 수 있다.

[0211] 몇몇 양태에서, MAdCAM 길항제 항체 또는 이의 항체 부분은 MAdCAM을 비정상적으로 높은 수준으로 발현하는 환자에게 투여될 수 있다.

[0212] MAdCAM 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 MAdCAM이 연루된 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. MAdCAM 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 사용하여 치료될 수 있는 질환의 예는 궤양성 결장염(UC), 크론병(CD), 과민성 장 증후군(IBS), 과민성 장 질환(IBD), 셀리악병, 원발성 경화 담관염, 담즙 질환, 류마티스성 관절염, 반응성 관절염, 골관절염, 감염성 관절염, 건선성 관절염, 다발성 관절염, 연소성 관절염, 연소성 류마티스성 관절염, 연소성 반응성 관절염, 연소성 건선성 관절염, 통증, 섬유증, 섬유근육통 증후군, 강직성 척추염, 미분화 척추관절증, 연소성 발병 척추염, 건선, 통풍, 캐틀만병, 성인 발병 스틸병, 패혈증, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 다발성 골수종 및 신장 세포 암종을 포함한다. MAdCAM 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 UC를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0213] MAdCAM 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하나 이상의 다른 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 류마티스성 관절염, 골관절염 및 통증과 같은 질환의 치료를 위해 COX-2 저해제, 예컨대 셀레코시브와 사용될 수 있다. MAdCAM 항체 또는 이의 항원 결합 부분 및 다른 치료제는 동일한 제형 또는 상이한 제형에서 환자에게 투여될 수 있다. 게다가, 이들은 동시에 또는 다른 시간에 투여될 수 있다. 하기는 질환 및 항-MAdCAM 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 조합되어 사용될 수 있는 이의 치료제의 몇몇 예이다.

[0214] 궤양성 결장염

[0215] 몇몇 양태에서, 본 발명은 궤양성 결장염의 치료를 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 하나 이상의 다른 추가적인 치료제와 조합된 MAdCAM 길항제 항체의 용도를 제공한다.

[0216] 몇몇 양태에서, 하나 이상의 추가적인 치료제는 아세트아미노펜, 나프록센 나트륨, 이부프로펜, 트라마돌, 아스피린, 셀레코시브, 발데코시브, 인도메타신 및 다른 NSAID로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 몇몇 양태에서, 하나 이상의 추가적인 치료제는 베클로메타손, 하이드로코르티손, 베타메타손, 메틸프레드니솔론, 부데소나이드, 프레드니솔론, 코르티손, 프레드니손, 텍사메타손 및 트리암시놀론 및 다른 글루코코르티코이드로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 몇몇 양태에서, 하나 이상의 추가적인 치료제는 6-머캅토피린, 타크롤리무스, 아자티오프린, 탈리도마이드, 사이클로스포린, 토파시티닙, 메토티렉세이트 및 다른 면역억제제/면역조절제로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 몇몇 양태에서, 하나 이상의 추가적인 치료제는 아바타셉트, 에트롤리주맵, 아달리주맵, 골리주맵, AMG-181, 인플릭시맵, 항-ip-10 항체, 인터루킨-2, AVX 470, 베돌리주맵, 세르톨리주맵 페골 및 다른 생물물질로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 몇몇 양태에서, 하나 이상의 추가적인 치

료제는 AEB-071, 멜라토닌, 알리카포르삼, 메살라민, 벤조티아지논, 니코틴, 카나비스, 포스파티딜 콜린, 쿠르쿠르민, 줄기 세포, hmp1-004, 설과살라진, 이베로가스트, 트리츄리스 수이스, 카파플록트, krp-203, 설과살라진, 메살라민, 발살라지드, 올살라진; 및 로퍼라미드로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0217] 따라서, 몇몇 양태에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 이들 물질, 제품 및 종류와 조합되어 사용하도록 구체적으로 의도된다.

[0218] 크론병

[0219] 몇몇 양태에서, 본 발명은 크론병의 치료를 위한 조성물 및 방법을 제공한다.

[0220] 제품: 진통제, 예컨대 아세트아미노펜, 나프록센 나트륨, 이부프로펜, 트라마돌, 아스피린, 셀레콕시브, 발데콕시브, 인도메타신 및 다른 NSAID; 소염 약물; 설과살라진, 메살라민, 발살라지드 및 올살라진; 및 코티코스테로이드, 예컨대 프레드니손 및 부테소나이드; 면역억제제 약물, 예컨대 아자티오프린, 머캅토피린, TNF 차단제, 예컨대 인플릭시맵 및 아달리무맵, 메토티렉세이트, 및 사이클로스포린; 항생제, 예컨대 메트로니다졸 및 시프로프록사신; 지사제, 예컨대 로퍼라미드; 및 완화제. 종류: 진통제; NSAID; COX-2 저해제; 소염 약물; TNF 차단제; 항생제; 지사제; 및 완화제.

[0221] 따라서, 몇몇 양태에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 이들 제품 및 종류와 조합되어 사용하도록 구체적으로 의도된다.

[0222] 다른 적응증

[0223] 몇몇 양태에서, 본 발명은 류마티스성 관절염(RA), 라이터 증후군(반응성 관절염), 골관절염, 감염성 관절염, 건선성 관절염, 다발성 관절염, 연소성 관절염, 연소성 류마티스성 관절염, 연소성 반응성 관절염, 연소성 건선성 관절염, 통증, 심유증, 심유근육통 증후군, 강직성 척추염, 미분화 척추관절증(USpA), 연소성 발병 척추관절염(JSpA), 건선, 통풍 또는 과민성 장 증후군(IRS)의 치료를 위한 조성물 및 방법을 제공한다.

[0224] 높은 수준의 MAdCAM과 연관된 다른 질환, 예컨대 노인에서의 치료 저항성 우울증, 암 악액질, 2형 당뇨병, 타카야수 동맥염, 그레이브스 안병증 및 근육 소모는 본 발명의 방법 및 화합물에 의해 또한 치료될 수 있다.

[0225] 약제학적 조성물 및 투여

[0226] 비정상 세포 침윤을 치료하는 데 효과적인, 본 명세서에 기재된 바와 같은, MAdCAM 길항제 항체 또는 이의 항원 결합 부분의 일정량 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 인간을 포함하는 포유류에서 MAdCAM 발현의 증가와 연관된 병태(예컨대, 궤양성 결장염, 크론병)의 치료를 위한 약제학적 조성물이 또한 제공된다. 상기 조성물은 다양한 염증성 및 자가면역 질환, 예컨대 류마티스성 관절염, 죽상동맥경화증, 육아종 질환, 다발성 경화증, 천식 및 암 중 하나 이상을 가지는 환자에게 치료학적 이익을 제공한다.

[0227] MAdCAM 항체 및 이의 항원 결합 부분은 대상체에 대한 투여에 적합한 약제학적 조성물로 혼입될 수 있다. 통상적으로, 약제학적 조성물은 MAdCAM 길항제 항체 또는 이의 항원 결합 부분 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바대로, "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 생리학적으로 상용성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장성 물질 및 흡수 지연제 등을 의미한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체의 몇몇 예는 물, 식염수, 인산염 완충 식염수, 텍스트로스, 글라이세롤, 에탄올 등, 및 이의 조합이다. 많은 경우에, 상기 조성물 중에 등장성 물질, 예를 들어 당, 폴리알콜, 예컨대 만니톨, 소르비톨 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 약제학적으로 허용 가능한 물질의 추가적인 예는 항체의 저장수명 또는 효능을 증대시키는 습윤제 또는 소량의 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제, 보존제 또는 완충제이다.

[0228] 본 발명의 조성물은 다양한 형태, 예를 들어 액체, 반고체 및 고체 제형, 예컨대 액체 용액(예를 들어, 주사용 및 점적주사용 용액), 분산액 또는 현탁액, 정제, 환제, 산제, 리소솜 및 좌제일 수 있다. 형태는 의도된 투여 방식 및 치료학적 적용에 따라 달라진다. 통상적인 조성물은 주사용 또는 점적주사용 용액, 예컨대 인간의 수동 면역화 하에 사용되는 것과 유사한 조성물의 형태이다. 일 경우에, 투여 방식은 비경구(예를 들어, 정맥내, 피하, 복강내, 근육내)이다. 또 다른 경우에, 항체는 정맥내 점적주사 또는 주사에 의해 투여된다. 또 다른 경우에, 항체는 근육내 또는 피하 주사에 의해 투여된다. 주사용 제제는 보존제가 첨가되거나 첨가되지 않은, 단위 제형, 예를 들어 앰플 또는 다중 용량 용기에 제시될 수 있다. 상기 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있고, 제제화제, 예컨대 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 무균 발열원 비함유 물과의 구성을

위한 분말 형태일 수 있다. 무균 주사용 용액은, 필요한 바대로, 상기 열거된 성분 중 하나 또는 이의 조합으로, 적절한 용매 중의 필요한 양의 MAdCAM 길항제 항체를 혼입하고, 이후 필터 무균화함으로써 제조될 수 있다.

[0229] 투약량 값은 경감시키고자 하는 병태의 유형 및 증증도에 따라 변할 수 있다. 무균 주사용 용액의 제조를 위한 무균 분말의 경우, 적합한 제조 방법은 활성 성분과 이전에 이의 무균 여과된 용액으로부터의 임의의 추가적인 원하는 성분의 분말을 생성시키는 진공 건조 및 동결 건조를 포함한다. 용액의 적절한 유동성은 예를 들어 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 상기 조성물 중에 흡수를 지연시키는 물질, 예를 들어 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 포함시킴으로써 주사용 조성물의 연장된 흡수가 발생할 수 있다.

[0230] 소정의 경우에, MAdCAM 길항제 항체 조성물은 신속한 방출에 대해 항체를 보호하는 담체, 예컨대 제어 방출 제제, 예컨대 임플란트, 경피 패치 및 마이크로캡슐화 전달 시스템에 의해 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리언하이드라이드, 폴리글라이콜산, 콜라겐, 폴리오르쏘에스터 및 폴리락트산을 사용할 수 있다. 이러한 제제의 제조를 위한 많은 방법을 이용할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978](참고문헌으로 본 명세서에 포함됨)을 참조한다.

[0231] 추가적인 활성 화합물은 상기 조성물(임의의 하나 이상의 이전에 개시된 추가적인 치료제 포함)로 또한 혼입될 수 있다. 몇몇 경우에, 저해 MAdCAM 길항제 항체는 하나 이상의 추가적인 치료제와 동시 제제화되고/되거나 동시 투여된다. 이들 물질은, 제한 없이, 다른 표적에 결합하는 항체, 항종양제, 항혈관신생제, 신호 전달 저해제, 항증식제, 화학치료제, 또는 MAdCAM을 저해하는 펩타이드 유사체를 포함한다. 이러한 병용 치료는 저해 MAdCAM 길항제 항체, 및 동시투여 물질의 더 낮은 투약량을 요할 수 있어서, 다양한 단일 치료와 연관된 가능한 독성 또는 합병증을 피한다.

[0232] 상기 조성물은 항체 또는 항원 결합 부분의 "치료학적 유효량" 또는 "예방학적 유효량"을 포함할 수 있다. "치료학적 유효량"은 원하는 치료학적 결과를 달성하는 데 필요한 기간 동안 및 그러한 투약량에서 효과적인 양을 의미한다. 항체 또는 항원 결합 부분의 치료학적 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중, 및 개체에서 원하는 반응을 유발하는 항체 또는 항체 부분의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 치료학적 유효량은 또한 치료학적으로 유리한 효과가 항체 또는 항원 결합 부분의 임의의 독성 또는 해로운 효과를 능가하는 것이다. "예방학적 유효량"은 원하는 예방학적 결과를 달성하는 데 필요한 기간 동안 및 그러한 투약량에서 효과적인 양을 의미한다. 통상적으로, 예방학적 용량이 질환 전에 또는 질환의 초기 상태에 대상체에서 사용되므로, 예방학적 유효량은 치료학적 유효량보다 적을 수 있다.

[0233] 일 경우에, 항체는 약 5.0 내지 약 6.5의 범위의 pH를 가지고, 약 1mg/ml 내지 약 200mg/ml의 항체, 약 1 밀리몰 내지 약 100 밀리몰의 히스티딘 완충제, 약 0.01mg/ml 내지 약 10mg/ml의 폴리소르베이트 80 또는 폴리소르베이트 20, 약 100 밀리몰 내지 약 400 밀리몰의 비환원 당(트레할로스 또는 수크로스(이들로 제한되지는 않음)로부터 선택됨), 약 0.01 밀리몰 내지 약 1.0 밀리몰의 이나트륨 EDTA 이수화물을 포함하고, 임의로 킬레이트화제 이외에 약제학적으로 허용 가능한 항산화제를 포함하는, 무균 수성 용액으로서 제제 중에 투여된다. 적합한 항산화제는 메티오닌, 나트륨 티오설페이트, 카탈라제 및 백금을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예를 들어, 상기 조성물은 1mM 내지 약 100mM의 범위이고, 특히 약 27mM인 농도로 메티오닌을 함유할 수 있다. 몇몇 경우에, 제제는 20mM 시트르산나트륨(pH 5.5), 140mM NaCl 및 0.2mg/ml의 폴리소르베이트 80의 완충제 중에 5mg/ml의 항체를 함유한다.

[0234] 몇몇 양태에서, 제제는 W02006/096490(이의 내용은 본 명세서에 포함됨)에 기재되어 있다. 몇몇 양태에서, 상기 제제는 75mg/ml의 항체, 10mM 히스티딘(pH 5.5), 90mg/ml의 트레할로스 이수화물, 0.1mg/ml의 이나트륨 EDTA 이수화물 및 0.4mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다.

[0235] 또 다른 양태에서, 상기 제제는 20mM 히스티딘, 7% 트레할로스, 0.4mg/ml의 폴리소르베이트 80, 0.1mg/ml의 EDTA(pH 5.5), 및 25mg/ml 및 75mg/ml의 항-MAdCAM 항체를 포함한다.

[0236] **키트**

[0237] 본 명세서에 제공된 또 다른 양태는 MAdCAM 길항제 항체 또는 항원 결합 부분 또는 이러한 항체 또는 항원 결합 부분을 포함하는 조성물을 포함하는 키트이다. 키트는, 항체 또는 조성물 이외에, 하나 이상의 추가적인 치료제, 및 또는 하나 이상의 추가적인 진단제를 포함할 수 있다. 키트는 진단학적 또는 치료학적 방법에서 사

용하기 위한 설명서를 또한 포함할 수 있다. 일 경우에, 키트는 항체 또는 항체를 포함하는 조성물 및 본 명세서에 기재된 방법에서 사용될 수 있는 진단제를 포함한다. 또 다른 경우에, 키트는 항체 또는 이를 포함하는 조성물 및 본 명세서에 기재된 방법에서 사용될 수 있는 하나 이상의 치료제를 포함한다.

[0238] 몇몇 양태에서, 본 발명은 용기, 용기 내에 MAdCAM 길항제 항체를 포함하는 조성물 및 본 발명의 방법에 따른 설명서를 함유하는 패키지 인서트를 포함하는 제조 물품을 제공한다. 본 명세서에 제공된 또 다른 양태는 본 명세서에 기재된 바이오마커를 검출하거나 정량화하기 위한 프로브를 포함하는 키트이다. 상기 키트는 항-MAdCAM 치료에 대한 유리한 반응의 존재 또는 부재를 평가하도록 사용될 수 있다. 키트는 환자가 항-MAdCAM 치료를 계속해야 하는지를 결정하거나, 항-MAdCAM 치료로부터 이익을 얻을 것 같은 환자의 하위집단을 확인하거나, 항-MAdCAM 길항제 항체의 용량을 조정하기 위해 유용하다.

[0239] **정의**

[0240] **항체**

[0241] "항체"는, 면역글로불린 분자의 가변 영역에 위치한, 적어도 하나의 항원 결합을 통해, 탄수화물, 폴리뉴클레오타이드, 지질, 폴리펩타이드 등과 같은 표적 또는 항원에 특이적 결합을 할 수 있는 면역글로불린 분자이다.

[0242] 본 명세서에 사용되는 바대로, 문맥에 의해 달리 표시되지 않은 한, 상기 용어는 2개의 동일한 전장 중쇄 폴리펩타이드 및 2개의 동일한 경쇄 폴리펩타이드를 포함하는 온전한 다중클론 또는 단일클론 항체뿐만 아니라, 이의 단편(예컨대, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), 단쇄(ScFv) 및 도메인 항체(dAb), 예컨대 상어 및 낙타 항체 및, 항체 부분, 다가 항체, 다중특이적 항체(예를 들어, 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 이중특이적 항체) 및 본 명세서에 기재된 바와 같은 항체 단편을 포함하는 융합 단백질, 및 항원 인식 부위를 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 구성, 예를 들어, 제한 없이, 미니바디, 맥시바디, 모노바디, 펩티바디, 인트라바디, 다이아바디, 트리아바디, 테트라바디, v-NAR 및 비스-scFv를 포함하도록 의도된다.

[0243] 항원 결합 부분은 재조합 DNA 기법 또는 온전한 항체의 효소 또는 화학 절단에 의해 제조될 수 있다. 항원 결합 부분은 특히 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, dAb, 및 상보성 결정 영역(complementarity determining region; CDR) 단편, 단쇄 항체(scFv), 키메라 항체, 다이아바디, 및 폴리펩타이드에 특이적 항원 결합을 부여하기에 충분한 Ig의 적어도 일부를 함유하는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0244] 면역글로불린(Ig)은 이종다합체 분자이다. 천연 발생 Ig에서, 각각의 다합체는 폴리펩타이드 사슬의 동일한 쌍으로 주로 이루어지고, 각각의 쌍은 1개의 "경쇄"(약 25kDa) 및 1개의 "중쇄"(약 50-70kDa)를 가진다.

[0245] 각각의 사슬의 아미노 말단 부분은 항원 인식을 주로 담당하는 약 100개 내지 110개 또는 이것 초과 아미노산의 가변 영역을 포함한다. 각각의 사슬의 카복시 말단 부분은 이펙터 기능을 주로 담당하는 불변 영역을 한정한다. 인간 경쇄는 κ 및 λ 경쇄로 분류된다. 중쇄는 α , δ , ϵ , γ 및 μ 로 분류되고, 각각 IgA, IgD, IgE, IgG, IgM으로서 항체의 아이소타입을 한정한다. 이 종류의 몇몇은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2의 아이소타입으로 더 세분될 수 있다.

[0246] 경쇄 및 중쇄 내에, 가변 영역 및 불변 영역은 약 12개 이상의 아미노산의 "J" 영역에 의해 연결되고, 중쇄는 약 10개 이상의 아미노산의 "D" 영역을 또한 포함한다(전체 항체 서열의 맥락에서, D 및 J 영역은 때때로 이들이 연결된 후 가변 영역의 일부로 생각됨). 각각의 경쇄/중쇄 쌍의 가변 영역은 항체 결합 부위를 형성하여서, 온전한 Ig는 2개의 결합 부위를 가진다.

[0247] 가변 도메인은 상보성 결정 영역 또는 CDR이라 또한 불리는, 3개의 초가변 영역에 의해 연결된 비교적 보존된 프레임워크 영역(FR)의 동일한 일반 구조를 나타낸다. 각각의 쌍의 2개의 사슬로부터의 CDR은 프레임워크 영역에 의해 정렬되어서, 특이적 에피토프에 대한 결합이 가능하게 한다. N 말단으로부터 C 말단으로, 경쇄 및 중쇄 둘 다는 도메인 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다.

[0248] CDR을 구성하는 특정한 항체에서의 아미노산 잔기의 동일성은 당해 분야에 널리 공지된 방법을 이용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 항체 CDR은 카밧 등에 의해 원래 정의된 초가변 영역으로 확인될 수 있다(Kabat *et al.*, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, NIH(워싱턴 D.C.), NIH 간행물 91-3242호). CDR의 부분은 쇼티아(Chothia) 등이 기술한 구조적 루프 구조로서 또한 확인될 수 있다(Chothia *et al.*, 1989, Nature 342:877-883). CDR 확인에 대한 다른 접근법은 카밧과 쇼티아 사이의 절충이고, Abysis 프로그램(www.abysis.org)으로부터 유래한 "AbM 정의", 또는 문헌[MacCallum *et al.*, 1996, J. Mol. Biol., 262:732-745]에 기재된, 관찰된 항원 접촉에 기초한 CDR의 "접촉 정의"를 포함한다. 노쓰

(North)는 CDR 확인의 상이한 우선적 세트를 사용한 정규 CDR 배좌를 확인하였다(North et al., 2011, J. Mol. Biol., 406: 228-256). CDR의 "배좌 정의"라 본 명세서에서 칭해지는, 또 다른 접근법에서, CDR의 위치는 항원 결합에 대한 엔탈피 기여를 만드는 잔기로서 확인될 수 있다(Makabe et al., 2008, Journal of Biological Chemistry, 283:1156-1166). 훨씬 다른 CDR 경계 정의가 상기 접근법 중 하나를 엄격하게 따르지 않을 수 있지만, 특정한 잔기 또는 잔기의 기 또는 심지어 전체 CDR이 항원 결합에 상당히 영향을 주지 않는다는 예측 또는 실험 발견의 견지에서 이들은 짧거나 길 수 있지만, 그럼에도 불구하고 카뎃 CDR의 적어도 일부와 중첩할 것이다. 본 명세서에 사용되는 바대로, CDR은 접근법의 조합을 포함하는 당해 분야에 공지된 임의의 접근법에 의해 정의된 CDR을 의미할 수 있다. 본 명세서에 사용된 방법은 임의의 이들 접근법에 따라 정의된 CDR을 이용할 수 있다. 하나 초과 CDR을 함유하는 임의의 소정의 실시형태의 경우, CDR(또는 항체의 다른 잔기)은 임의의 카뎃, 초티아, 노쓰, 연장된, AbM, 접촉 및/또는 배좌 정의에 따라 정의될 수 있다.

[0249] 포유류 경쇄는 κ 및 λ 의 2개의 유형을 가지고, 임의의 소정의 천연 발생 항체 분자로 오직 하나의 유형이 생긴다. λ 분자만큼 대략 2배 많은 κ 는 인간에서 제조되지만, 다른 포유류에서 이 비율은 변할 수 있다. 각각의 유리 경쇄 분자는 불변 및 가변 영역 도메인을 형성하도록 폴딩된 단일 폴리펩타이드 사슬 내에 대략 220개의 아미노산을 함유한다.

[0250] 불변 카파(CL κ) 영역은 단일 유전자에 의해 코딩되지만, 불변 람다(CL λ) 영역은 다수의 유전자에 의해 코딩되고, 슬라이싱을 겪는다. CL λ 의 특정한 다형 종과 연관된 몇몇 마커, 예를 들어 IgCL λ 1(Mcg 마커); IgLC2-IgCL λ 2(Kern-Oz- 마커); IgCL λ 3(Kern-Oz+ 마커), 및 IgCL λ 7이 공지되어 있다. 당업자는 인간 CL λ 사슬에서 지금까지 확인된 모든 다형성을 용이하게 확립할 수 있다. 본 발명의 서열은 CL κ 및 CL λ , 및 일반적으로 항체의 다른 공지된 다형성을 포함한다. 2개의 다형 좌위는 CL κ ; CL κ -V/A¹⁵³ 및 CL κ -L/V¹⁹¹에서 확인된다. 지금까지 확인된 3개의 다형성은 Km(1): CL κ -V¹⁵³/L¹⁹¹; Km(1,2): CL κ -A¹⁵³/L¹⁹¹; 및 Km(3): CL κ -A¹⁵³/V¹⁹¹이다.

[0251] 용어 "Fc 영역"은, 본 명세서에 사용되는 바대로, 일반적으로 면역글로불린 중쇄의 C 말단 폴리펩타이드 서열을 포함하는 이합체 복합체를 의미하고, C 말단 폴리펩타이드 서열은 온전한 항체의 파파인 분해에 의해 얻어질 수 있는 것이다. Fc 영역은 네이티브 또는 변이체 Fc 서열을 포함할 수 있다. 면역글로불린의 Fc 서열은 일반적으로 C μ 2 도메인 및 C μ 3 도메인의 2개의 불변 도메인을 포함하고, 임의로 C μ 4 도메인을 포함한다. 용어 "Fc 폴리펩타이드"는 Fc 영역을 구성하는 폴리펩타이드 중 하나를 의미하도록 본 명세서에서 사용된다. 몇몇 실시형태에서, Fc 폴리펩타이드는 임의의 적합한 면역글로불린, 예컨대 다양한 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 하위유형 중 적어도 하나 또는 IgA, IgE, IgD 또는 IgM으로부터 얻어지거나 유래할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, Fc 폴리펩타이드는 (일반적으로 이의 N 말단에서) 야생형 힌지 서열의 일부 또는 전부를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, Fc 폴리펩타이드는 야생형 힌지 서열을 포함하지 않는다. Fc 폴리펩타이드는 네이티브 또는 변이체 Fc 서열을 포함할 수 있다.

[0252] "면역글로불린 유사 힌지 영역", "면역글로불린 유사 힌지 서열" 및 이의 변형어는, 본 명세서에 사용되는 바대로, 면역글로불린 유사 또는 항체 유사 분자(예를 들어, 면역접합체)의 힌지 영역 및 힌지 서열을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 면역글로불린 유사 힌지 영역은 임의의 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 하위유형 또는 IgA, IgE, IgD 또는 IgM, 예컨대 이의 키메라 형태, 예를 들어 키메라 IgG1/2 힌지 영역으로부터 얻어지거나 유래할 수 있다.

[0253] "항체 단편"은 온전한 항체의 오직 일부를 포함하고, 이 부분은 바람직하게는 온전한 항체에 존재할 때 그 부분과 보통 연관된 기능 중 적어도 하나, 바람직하게는 대부분 또는 모두를 보유한다.

[0254] "2가 항체"는 분자(예를 들어, IgG)마다 2개의 항원 결합 부위를 포함한다. 몇몇 경우에, 2개의 결합 부위는 동일한 항원 특이성을 가진다. 그러나, 2가 항체는 이중특이적일 수 있다(하기 참조).

[0255] "1가 항체"는 분자(예를 들어, IgG)마다 1개의 항원 결합 부위를 포함한다. 몇몇 경우에, 1가 항체는 하나 초과 항원 결합 부위를 가질 수 있지만, 결합 부위는 상이한 항원으로부터 얻어진다.

[0256] "다중특이적 항체"는 하나 초과 항원 또는 에피토프를 표적화하는 것이다. "이중특이적", "이중 특이적" 또는 "이작용성" 항체는 2개의 상이한 항원 결합 부위를 가지는 하이브리드 항체이다. 이중특이적 항체는 다중특이적 항체의 종이고, 예컨대 하이브리도마의 융합 또는 Fab' 단편의 연결을 포함하는 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Songvilai and Lachmann (1990), Clin. Exp. Immunol. 79:315-321; 및 Kostelny et al. (1992), J. Immunol. 148:1547-1553]을 참조한다. 이중특이적 항체의 2개의 결합 부위는 동일한 또는 상이

한 단백질 표적에 있을 수 있는 2개의 상이한 에피토프에 결합할 것이다.

- [0257] 구절 "항원 결합 암", "표적 분자 결합 암" 및 이의 변형어는, 본 명세서에 사용되는 바대로, 관심 있는 표적 분자에 특이적으로 결합하는 능력을 가지는 본 발명의 항체의 성분 부분을 의미한다. 일반적으로 및 바람직하게는, 항원 결합 암은 면역글로불린 폴리펩타이드 서열, 예를 들어 면역글로불린 경쇄 및 중쇄의 CDR 및/또는 가변 도메인 서열의 복합체이다.
- [0258] 용어 "단일클론 항체"는, 본 명세서에 사용되는 바대로, 실질적으로 동종 항체의 집단으로부터 얻어진 항체를 의미하고, 즉 집단을 포함하는 개별 항체는 소량 존재할 수 있는 가능한 천연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 단일클론 항체는 매우 특이적이어서, 단일 항원에 대해 지향된다. 추가로, 상이한 결정부위(에피토프)에 대해 지향된 상이한 항체를 통상적으로 포함하는 다중클론 항체 제제와 반대로, 각각의 단일클론 항체는 항원 상의 단일 결정부위에 대해 지향된다.
- [0259] Fab 단편은 V_L , V_H , C_L 및 C_H1 도메인으로 이루어진 1가 단편이고; $F(ab')_2$ 단편은 힌지 영역에서 다이설파이드 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편이고; Fd 단편은 V_H 및 C_H1 도메인으로 이루어지고; Fv 단편은 항체의 단일 암의 V_L 및 V_H 도메인으로 이루어지고; dAb 단편은 V_H 도메인 또는 V_L 도메인(예를 들어, 인간, 낙타 또는 상어)으로 이루어진다.
- [0260] 단쇄 항체(scFv)는, 이것이 단일 단백질 사슬로서 만들어지게 하는, 합성 링커를 통해 1가 분자를 형성하도록 V_L 및 V_H 영역이 쌍 지은 항체이다. 다이아바딘은, 동일한 사슬에서 2개의 도메인 사이의 쌍 짓기를 허용하기에 너무 짧은 링커를 사용하여(이로써, 도메인이 또 다른 사슬의 상보성 도메인과 쌍 짓게 하고, 2개의 항원 결합 부위를 생성함), V_H 및 V_L 도메인이 단일 폴리펩타이드 사슬에서 발현된 2가, 이중특이적 항체이다. 하나 이상의 CDR은, 이것이 면역접합체가 되게 하도록, 공유로 또는 비공유로 분자로 혼입될 수 있다. 면역접합체는 더 큰 폴리펩타이드 사슬의 일부로서 CDR(들)을 혼입할 수 있고, CDR(들)을 또 다른 폴리펩타이드 사슬로 공유로 연결시킬 수 있거나, CDR(들)을 비공유로 혼입시킬 수 있다. CDR은 면역접합체가 관심 있는 특정한 항원에 특이적으로 결합하도록 허용한다.
- [0261] 항체는 하나 이상의 결합 부위를 가질 수 있다. 하나 초과와 결합 부위가 존재하는 경우, 결합 부위는 서로에 동일할 수 있거나, 상이할 수 있다. 예를 들어, 천연 발생 항체는 2개의 동일한 결합 부위를 가지고, 단쇄 항체 또는 Fab 단편은 1개의 결합 부위를 가지지만, "이중특이적" 또는 "이작용성" 항체는 2개의 상이한 결합 부위를 가진다.
- [0262] "단리된 항체"는 (1) 천연 연관 성분, 예컨대 다른 천연 연관 항체(이의 네이티브 상태에서 이것을 동반함)와 연관되지 않거나, (2) 동일한 종으로부터 다른 단백질이 없거나, (3) 항체를 천연에서 발현하지 않는 세포에 의해 발현되거나, 상이한 종으로부터 세포에 의해 발현되거나, (4) 천연에서 발생하지 않는 항체이다.
- [0263] 용어 "인간 항체"는 인간 Ig 서열로부터 유래한 하나 이상의 가변 및 불변 영역을 가지는 모든 항체를 포함한다. 본 발명의 몇몇 실시형태에서, 항체의 가변 및 불변 도메인 모두는 인간 Ig 서열(완전 인간 항체)로부터 유래한다.
- [0264] 인간화 항체는 비인간 종으로부터 유래한 항체이고, 여기서 소정의 아미노산은 인간에서 면역 반응을 피하거나 무효화하도록 돌연변이된다. 대안적으로, 인간화 항체는 인간 항체로부터의 불변 도메인을 비인간 종의 가변 도메인에 융합함으로써 제조될 수 있다.
- [0265] 용어 "키메라 항체"는 하나의 항체로부터의 하나 이상의 영역 및 하나 이상의 다른 항체로부터의 하나 이상의 영역을 함유하는 항체를 의미한다. 각각의 항체는 별개의 종(예컨대, 인간 및 마우스)으로부터 기원할 수 있다.
- [0266] 용어 "에피토프"는 Ig 또는 T 세포 수용체에 특이적 결합을 할 수 있는 임의의 분자 결정부위를 포함한다. 에피토프 결정부위는 보통 원자의 표면 그룹, 예컨대 아미노산 또는 당 측쇄로 이루어지고, 보통 특정한 3차원 구조 특징, 및 특정한 전하 특징을 가진다. 항체는 해리 상수가 $1\mu M$ 미만, 바람직하게는 $100nM$ 미만 또는 $10nM$ 미만 일 때 항원에 "특이적으로" 결합한다.
- [0267] 완전 인간 항체는 마우스 또는 마우스 유도체화 단일클론 항체(mAb)에 고유한 면역원성 및 알레르기 반응을 최소화하고 따라서 투여된 항체의 효능 및 안전성을 증가시키는 것으로 예상된다. 완전 인간 항체의 사용은 반복된 항체 투여를 요할 수 있는, 만성 및 재발성 인간 질환, 예컨대 염증 및 암의 치료에서 실질적인 이익을 제공하는 것으로 예상될 수 있다.

- [0268] 또한, 2개(또는 초과)의 단쇄 항체가 서로에 연결된 융합 항체가 생성될 수 있다. 단일 폴리펩타이드 사슬 상의 2가 또는 다가 항체를 생성하기를 원하는 경우, 또는 이중특이적 항체를 생성하기를 원하는 경우, 이것이 유용하다.
- [0269] 유도체화된 항체의 일 유형은 (예를 들어, 이중특이적 항체를 생성하도록 동일한 유형 또는 상이한 유형의) 2개 이상의 항체를 가교결합시킴으로써 제조된다. 적합한 가교결합제는 적절한 스페이서에 의해 분리된 2개의 구별되는 반응성 기를 가지는 이중작용성(예를 들어, m-말레이미도벤조일-N-하이드록시숙신이미드 에스터) 또는 동중작용성(예를 들어, 다이숙신이미딜 수베레이트)인 것을 포함한다.
- [0270] 유도체화된 항체의 또 다른 유형은 표지된 항체이다. 본 발명의 항체 또는 항체 부분이 유도체화될 수 있는 유용한 검출제는 형광성 화합물, 예컨대 플루오레세인, 플루오레세인 아이소티오사이아나이드, 로다민, 5-다이메틸아민-1-나프탈렌설폰일 클로라이드, 피코에리트린, 란타나이드 인광체 등을 포함한다. 항체는 검출에 유용한 효소, 예컨대 겨자무과산화효소, 갈락토시다제, 루시페라제, 알칼리 포스파타제, 글루코스 옥시다제 등에 의해 또한 표지될 수 있다. 항체는 비오틴에 의해 또한 표지되고, 아비딘 또는 스트렙타비딘 결합의 간접 측정을 통해 검출될 수 있다. 항체는 자기 물질, 예컨대 가돌리늄에 의해 표지될 수 있다. 항체는 2차 리포터에 의해 인식된 선결정된 폴리펩타이드 에피토프(예를 들어, 류신 지퍼 쌍 서열, 2차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그)에 의해 또한 표지될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 라벨은 잠재적인 입체 장애를 감소시키도록 다양한 길이의 스페이서 암에 의해 부착된다.
- [0271] 본 명세서에 사용되는 바대로, "완전 길항제"는 유효 농도에서 MAdCAM의 측정 가능한 효과를 본질적으로 완전히 차단하는 길항제이다. 부분 길항제란 측정 가능한 효과를 부분적으로 차단할 수 있지만, 심지어 가장 높은 농도에서 완전 길항제가 아닌 길항제를 의미한다. 본질적으로 완전하란 측정 가능한 효과의 적어도 약 80%, 바람직하게는, 적어도 약 90%, 더 바람직하게는, 적어도 약 95%, 가장 바람직하게는, 적어도 약 98% 또는 99%가 차단되는 것을 의미한다.
- [0272] 본 명세서에 사용되는 바대로, "항-MAdCAM 길항제 항체" 또는 "MAdCAM 길항제 항체"는 MAdCAM 생물학적 활성 및/또는 MAdCAM 신호전달에 의해 매개된 하류 경로(들)를 저해할 수 있는 MAdCAM 길항제 항체를 의미한다. MAdCAM 길항제 항체는, MAdCAM 신호전달에 의해 매개된 하류 경로, 또는 MAdCAM에 대한 세포 반응의 유발을 포함하는, (상당히를 포함하는 임의의 정도로) MAdCAM 생물학적 활성을 차단하거나 길항하거나 억제하거나 감소시키는 항체를 포함한다. 본 발명의 목적을 위해, 용어 "MAdCAM 길항제 항체"가 모든 이전에 확인된 용어, 표제, 및 기능적 상태 및 특징을 포함하는 것으로 명확히 이해될 것이고, 이로써 MAdCAM 그 자체, MAdCAM 생물학적 활성 또는 생물학적 활성의 결과는 임의의 의미 있는 정도로 실질적으로 무효화되거나 감소되거나 중화된다. 몇몇 실시형태에서, MAdCAM 길항제 항체는 MAdCAM에 결합한다. MAdCAM 길항제 항체의 예는 예를 들어 WO2005067620(그 전문이 참고문헌으로 본 명세서에 포함됨)에 제공된다.
- [0273] **일반 용어**
- [0274] 본 명세서에 사용되는 바대로, "생물학적 활성"은 화합물, 조성물 또는 혼합물의 생체내 활성, 또는 화합물, 조성물 또는 다른 혼합물의 생체내 투여 시 생기는 생리학적 반응을 의미한다. 생물학적 활성은 이러한 화합물, 조성물 및 혼합물의 치료 효과, 진단학적 효과 및 약제학적 활성을 포함한다.
- [0275] 용어 "생물학적으로 상용성"은, 본 명세서에 사용되는 바대로 세포내 및 세포외 생물학적 분자와 생물학적으로 불활성 또는 비반응성이고 비독성인 것을 의미한다.
- [0276] "약" 또는 "대략"은, 측정 가능한 숫자 변수와 연결되어 사용될 때, 표시된 값의 실험 오차 내(예를 들어, 평균에 대해 95% 신뢰 간격 내) 또는 표시된 값의 10% 내(어떤 것이 크든)인 변수의 표시된 값 및 변수의 모든 값을 의미한다. 숫자 범위는 범위를 한정하는 수를 포함한다. 용어 "약"이 시간 기간(년, 개월, 주, 일 등)의 맥락 내에 사용될 때, 용어 "약"은 다음의 부차적 시간 기간의 + 또는 - 일 양의 시간의 기간(예를 들어, 약 1년은 11-13개월을 의미하고; 약 6개월은 6개월 + 또는 - 1주를 의미하고; 약 1주는 6-8일을 의미하고; 등등임), 또는 표시된 값의 10% 내(어떤 것이 크든)를 의미한다.
- [0277] 용어 "경쟁한다"는 제1 항체, 또는 이의 항원 결합 부분이 제2 항체, 또는 이의 항원 결합 부분과 결합에 대해 경쟁한다는 것을 의미하고, 제1 항체와 이의 동족 에피토프의 결합은 제2 항체의 부재 하의 제1 항체의 결합과 비교하여 제2 항체의 존재 하에 검출 가능하게 감소한다. 에피토프에 대한 제2 항체의 결합이 제1 항체의 존재 하에 또한 검출 가능하게 감소한, 대안이 경우일 수 있지만, 그럴 경우일 필요는 없다. 즉, 제2 항체가 각각의 에피토프에 대한 제1 항체의 결합을 차단하지 않으면서, 제1 항체는 에피토프에 대한 제2 항체의 결합을 저해할

수 있다. 그러나, 각각의 항체가, 동일하거나, 더 높거나, 더 적은 정도로, 다른 항체와 이의 동족 에피토프 또는 리간드와의 결합을 검출 가능하게 저해하는 경우, 항체는 각각의 에피토프(들)의 결합을 위해 서로 "교차 경쟁한다"고 말해진다. 이러한 경쟁 또는 교차 경쟁이 발생하는 기전과 무관하게(예를 들어, 입체 장애, 배좌 변화, 또는 공통 에피토프 또는 이의 일부에 대한 결합), 당업자는, 본 명세서에 제공된 교시에 기초하여, 이러한 경쟁 및/또는 교차 경쟁 항체가 본 명세서에 개시된 방법에 유용할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0278] 용어 "동일성"은, 당해 분야에 공지된 바대로, 서열을 비교함으로써 결정된 바와 같은, 2개 이상의 폴리펩타이드 분자 또는 2개 이상의 핵산 분자의 서열 사이의 관계를 의미한다. 당해 분야에서, "동일성"은 또한, 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열의 스트링 사이의 일치성에 의해 결정된 바대로, 경우일 수 있는 것처럼, 폴리펩타이드 또는 핵산 분자 서열 사이의 서열 관계의 정도를 의미한다. "동일성"은 컴퓨터 프로그램의 특정한 수학 모델(즉, "알고리즘")에 의해 어드레스된 갭 정렬에 의한 2개 이상의 서열 사이의 동일한 일치성의 백분율을 측정한다.

[0279] 용어 "유사성"은 관련 개념이지만, "동일성"과 반대로, 동일한 일치성 및 보존적 치환 일치성 둘 다를 포함하는 유사성의 측정치를 의미한다. 보존적 치환이 핵산 분자가 아니라 폴리펩타이드에 적용되므로, 유사성은 오직 폴리펩타이드 서열 비교를 다룬다. 2개의 폴리펩타이드 서열이 예를 들어 20개 중 10개의 동일한 아미노산을 가지고, 나머지가 모든 비보존적 치환을 가지는 경우, 동일성 및 유사성 백분율은 둘 다 50%일 것이다. 동일한 예에서, 보존적 치환이 있는 5개 초과와 위치가 있는 경우, 동일성 백분율은 50%에 있지만, 유사성 백분율은 75%일 것이다(20개 중 15개). 따라서, 보존적 치환이 있는 경우, 2개의 폴리펩타이드 서열 사이의 유사성의 정도는 이 2개의 서열 사이의 동일성 백분율보다 높을 것이다.

[0280] 용어 "보존적 아미노산 치환"은, 그 위치에서의 아미노산 잔기의 극성, 전하 및 근사 용적에 영향이 없거나 거의 없도록, 비네이티브 잔기에 의한 네이티브 아미노산 잔기의 치환을 의미한다. 예를 들어, 보존적 치환은 임의의 다른 비극성 잔기에 의한 폴리펩타이드 내의 비극성 잔기의 대체로부터 생긴다. 상기 용어는 BLOSUM62 매트릭스 또는 관련 매트릭스에서처럼 매우 유사한 단백질 사이에 흔히 생기는 것으로 확인된 치환을 또한 의미할 수 있다(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89(22), 10915-9, 1992).

[0281] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 뉴클레오타이드 서열의 언급은, 달리 기재되지 않은 한, 이의 보체를 포함한다. 따라서, 특정한 서열을 가지는 핵산의 언급은, 문맥에 의해 달리 정의되지 않은 한, 이의 보체 서열을 가지는, 이의 보체 가닥을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0282] 용어 "정제한다" 및 이의 문법적 변형어는 폴리펩타이드 및 하나 이상의 불순물을 함유하는 혼합물로부터 적어도 하나의 불순물의, 완전히 또는 부분적이든, 제거를 의미하도록 사용되고, 이로써 조성물 중의 폴리펩타이드의 순도의 수준을 (즉, 조성물 중의 불순물(들)의 양(ppm)을 감소시킴으로써) 개선한다.

[0283] 용어 " K_D "는 특정한 항체-항원 상호작용의 결합 친화도 평형 상수를 의미한다. 항체는 K_D 가 1mM 이하, 바람직하게는 100nM 이하, 가장 바람직하게는 10nM 이하일 때 항원에 특이적으로 결합한다고 말해진다. K_D 결합 친화도 상수는 예를 들어 BIACORE(상표명) 시스템을 사용하여 표면 플라스몬 공명(surface plasmon resonance; SPR)에 의해 측정될 수 있다. 몇몇 양태에서, SPR은 포획된 항체 및 용액상 표적을 사용한다. 몇몇 양태에서, SPR은 포획된 표적 및 용액상 항체를 사용한다.

[0284] 용어 " k_{off} "는 특정한 항체-항원 상호작용의 해리 상수를 의미한다. k_{off} 해리 상수는 예를 들어 BIACORE(상표명) 시스템을 사용하여 표면 플라스몬 공명에 의해 측정될 수 있다.

[0285] 용어 "표면 플라스몬 공명"은 예를 들어 BIACORE(상표명) 시스템(Pharmacia Biosensor AB(스웨덴 옅살라 및 뉴저지주 피츠카타웨이))을 사용하여 바이오센서 매트릭스 내의 단백질 농도의 변경의 검출에 의해 실시간 이중특이적 상호작용의 분석을 허용하는 광학 현상을 의미한다. 추가의 설명을 위해, 문헌[Jonsson U. et al., Ann. Biol. Clin. 51:19-26 (1993); Jonsson U. et al., Biotechniques 11:620-627 (1991); Jonsson B. et al., J. Mol. Recognit. 8:125-131 (1995); 및 Jonsson B. et al., Anal. Biochem. 198:268-277 (1991)]을 참조한다.

[0286] MAdCAM에 대한 MAdCAM 길항제 항체의 결합 친화도 및 해리 상수는 임의의 적합한 방법에 의해 결정될 수 있다. 결합 친화도는 ELISA, RIA, 유세포분석법 및 표면 플라스몬 공명, 예컨대 BIACORE(상표명)에 의해 측정될 수 있다. 해리 상수는 표면 플라스몬 공명에 의해 측정될 수 있다. 항체가 임의의 적합한 방법을 이용함으로써 MAdCAM 길항제 항체와 실질적으로 동일한 K_D 를 가지는지를 결정할 수 있다. US8188235(참고문헌으로 본 명세서에 포함됨)의 실시예 7은 항-MAdCAM 단일클론 항체의 친화도 상수를 결정하기 위한 방법을 예시한다.

- [0287] 항체가 동일한 에피토프에 결합하거나, 임의의 적합한 방법을 이용함으로써 MAdCAM 길항제 항체와 결합에 대해 경쟁하는지를 결정할 수 있다. 일 예에서, MAdCAM 길항제 항체가 포화 조건 하에 MAdCAM에 결합하게 하고, 이후 MAdCAM에 결합하는 시험 항체의 능력을 측정한다. 시험 항체가 MAdCAM 길항제 항체와 동시에 MAdCAM에 결합할 수 있는 경우, 시험 항체는 MAdCAM 길항제 항체로서 상이한 에피토프에 결합한다. 그러나, 시험 항체가 MAdCAM에 동시에 결합할 수 없는 경우, 시험 항체는 동일한 에피토프, 중첩 에피토프, 또는 humMAdCAM 길항제 항체가 결합한 에피토프에 매우 근접한 에피토프에 결합한다. 이 실험은 ELISA, RIA, BIACORE(상표명) 또는 유세포분석법(FACS)을 이용하여 수행될 수 있다.
- [0288] MAdCAM 길항제 항체가 또 다른 MAdCAM 길항제 항체와 교차 경쟁하는지를 시험하기 위해, 2의 방향으로, 즉 기준 항체가 시험 항체를 차단하는지 및 그 반대인지의 결정에서 본 명세서에 기재된 경쟁 방법을 이용할 수 있다. 일 예에서, ELISA를 이용하여 실험을 수행한다.
- [0289] MAdCAM 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 종래의 단일클론 항체 방법론, 예를 들어 문헌[Kohler and Milstein (1975) Nature 256: 495]의 표준 체세포 하이브리드화 기법을 포함하는 다양한 기법에 의해 제조될 수 있다. 단일클론 항체를 생성하기 위한 다른 기법, 예컨대 B 림프구의 바이러스 또는 종양원성 형질전환을 또한 이용할 수 있다.
- [0290] MAdCAM 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 숙주 세포에서의 면역글로불린 경쇄 및 중쇄 유전자의 재조합 발현에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 재조합으로 항체를 발현시키기 위해, 숙주 세포는 항체의 면역글로불린 경쇄 및 중쇄를 코딩하는 DNA 단편을 보유하는 하나 이상의 재조합 발현 벡터에 의해 형질감염되어, 경쇄 및 중쇄는 숙주 세포에서 발현되고, 바람직하게는, 숙주 세포가 배양되는 배지로 분비되고, 이 배지로부터 항체가 회수될 수 있다. 항체 중쇄 및 경쇄 유전자를 얻고, 이들 유전자를 재조합 발현 벡터로 혼입하고, 벡터를 숙주 세포로 도입하기 위해 다양한 재조합 DNA 방법론, 예컨대 문헌[Sambrook, Fritsch and Maniatis (eds), Molecular Cloning; A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor, N.Y., (1989), Ausubel, F. M. et al. (eds.) Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates, (1989)] 및 미국 특허 제 4,816,397호(이들의 개시내용은 본 명세서에 참고문헌으로 포함됨)에 기재된 것을 이용한다.
- [0291] MAdCAM 항체 및 이의 항원 결합 부분을 발현시키기 위해, 본 명세서에 기재된 바대로 얻어진, 부분 또는 전장 경쇄 및 중쇄를 코딩하는 DNA는 발현 벡터로 삽입되어서, 유전자는 전사 및 번역 조절 서열에 작동적으로 연결된다. 이 맥락에서, 용어 "작동적으로 연결된"은 항체 유전자가 벡터로 결합되어서, 벡터 내의 전사 및 번역 조절 서열이 항체 유전자의 전사 및 번역을 조절하는 것의 이의 의도된 기능을 제공한다는 것을 의미하도록 의도된다. 발현 벡터 및 발현 조절 서열은 사용된 발현 숙주 세포와 상용성이도록 선택된다. 발현 벡터는 예를 들어 플라스미드, 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노 연관 바이러스(AAV), 식물 바이러스, 예컨대 꽃양배추 모자이크 바이러스, 담배 모자이크 바이러스, 코스미드, YAC 및 EBV 유래 에피솜을 포함한다. 항체 유전자는 벡터에 결합되어서, 벡터 내의 전사 및 번역 조절 서열은 항체 유전자의 전사 및 번역을 조절하는 것의 이의 의도된 기능을 제공한다. 발현 벡터 및 발현 조절 서열은 사용된 발현 숙주 세포와 상용성이도록 선택된다. 항체 경쇄 유전자 및 항체 중쇄 유전자는 별개의 벡터로 삽입될 수 있거나, 유전자 둘 다는 동일한 발현 벡터로 삽입된다. 항체 유전자는 다양한 방법에 의해 발현 벡터로 삽입된다(예를 들어, 항체 유전자 단편 및 벡터 상의 상보성 제한 부위의 결합, 또는 제한 부위가 존재하지 않는 경우 무딘 말단 결합).
- [0292] 또 다른 양태에서, MAdCAM 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 예를 들어, PCT 공개 제W098/52976호 및 제W000/34317호(참고문헌으로 본 명세서에 포함됨)에 기재된 기법을 이용하여 이의 면역원성을 감소시키도록 탈면역화될 수 있다.
- [0293] 달리 표시되지 않은 한, "임상 관해"는, 1 초과의 개별 하위점수 없이, 0 또는 1의 직장 출혈 하위점수로, 2 이하의 총 메이요 점수로 정의된다. 표시된 경우, 임상 관해는 SCCAI에 기초할 수 있고, 이 경우에 임상 관해는 2 미만의 총 sccai 점수로 정의된다.
- [0294] "임상 반응률"은, 직장 출혈 하위점수의 적어도 1점 감소 또는 0 또는 1의 절대 점수가 동반된, 적어도 30% 변화를 가지는, 기준선으로부터의, 총 메이요 점수의 적어도 3점의 감소로 정의된다.
- [0295] "점막 치유"는 0 또는 1의 내시경술에 대한 절대 메이요 하위점수로 정의된다.
- [0296] **구조 정렬**
- [0297] 보통 단백질 및 때때로 RNA 서열에 특이적인, 구조 정렬은 서열을 정렬하는 것을 돕도록 단백질 또는 RNA 분자

의 2차 및 3차 구조에 대한 정보를 이용한다. 구조 정렬은, 전적으로 서열 정보에 의존하기보다는 구조적으로 유사한 단백질 서열의 영역을 명확히 정렬하므로, "금위 표준"으로서 사용된다. 구조 정렬에 대해 흔히 사용되는 알고리즘은 TM-ALIGN(Zhang and Skolnick, *Nucleic Acids Research*, 33: 2302-2309 (2005))이고, 이것은 중첩 동안 구조의 가장 유사한 영역에 증가한 가중을 배정한다.

[0298] 서열 정렬

[0299] 예를 들어, 표적 서열 NMR 또는 결정 구조 데이터의 부재로 인해, 본 발명의 단백질 서열에 의한 구조 정렬이 가능하지 않은 경우, 서열 정렬을 이용할 수 있다. 당업자는 서열 정렬 도구(예컨대, BLAST, CLUSTAL 및 당업자에게 공지된 것, 예컨대 본 명세서에 기재된 것)에 친숙하고, 특히 하위유형 및 종에 걸쳐 번역글로불린 도메인, 항체 및 항체 불변 도메인에 대해 이미 존재하는 특히 다수의 예시적인 구조 조사로 인해 공지된 구조 모티프에 따라 서열, 특히 항체 불변 도메인 서열을 정렬할 수 있다.

[0300] 보존된 구조를 가지는 특정한 단백질 패밀리의 경우, 다른 정렬 알고리즘이 이용 가능하다. 항체의 경우에, 카뎃 넘버링을 정렬하기 위한 다양한 알고리즘이 이용 가능하다. Abysis(www.abysis.org)의 2012년 발표에서 실행된 알고리즘은, 달리 기재되지 않은 한, 가변 영역에 카뎃 넘버링을 배정하도록 본 명세서에서 이용된다.

[0301] 용어 "서열 동일성(%)"은, 핵산 서열의 맥락에서, 최대 관련성에 대해 정렬될 때, 동일한 2개의 서열에서의 잔기를 의미한다. 서열 동일성 비교의 길이는 적어도 약 9개의 뉴클레오타이드, 보통 적어도 약 18개의 뉴클레오타이드, 더욱 보통 적어도 약 24개의 뉴클레오타이드, 통상적으로 적어도 약 28개의 뉴클레오타이드, 더 통상적으로 적어도 약 32개의 뉴클레오타이드, 바람직하게는 적어도 약 36개, 48개 또는 이것 초과 뉴클레오타이드의 스트레치에 걸쳐 수 있다. 뉴클레오타이드 서열 동일성을 측정하기 위해 이용되는 당해 분야에 공지된 다수의 상이한 알고리즘이 존재한다. 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드 서열은 FASTA, Gap 또는 Bestfit를 이용하여 비교될 수 있고, Wisconsin Package Version 10.0, Genetics Computer Group(GCG)(위스콘신주 매디슨)에서의 프로그램이다. 예를 들어, 프로그램 FASTA2 및 FASTA3을 포함하는, FASTA는 질의 서열과 조사 서열 사이의 최고의 중첩의 영역의 정렬 및 서열 동일성(%)을 제공한다(Pearson, *Methods Enzymol.* 183:63-98 (1990); Pearson, *Methods Mol. Biol.* 132:185-219 (2000); Pearson, *Methods Enzymol.* 266:227-258 (1996); Pearson, *J. Mol. Biol.* 276:71-84 (1998); 참고문헌으로 본 명세서에 포함됨). 달리 기재되지 않은 한, 특정한 프로그램 또는 알고리즘에 대한 디폴트 매개변수를 이용한다. 예를 들어, 핵산 서열 사이의 서열 동일성(%)은 디폴트 매개변수(6의 단어 크기 및 스코어링 매트릭스에 대한 NOPAM 인자)를 가지는 FASTA 또는 GCG Version 6.1(참고문헌으로 본 명세서에 포함됨)에 제공된 바와 같은 디폴트 매개변수를 가지는 Gap를 이용하여 결정될 수 있다.

표 2

mAb 7.16.6 VH, VL 및 CDR 서열

서열번호	설명	서열
3	mAb 7.16.6 VL CDR 밀줄 친 서열 번호 11, 12, 13	DIVMTQTPLS LSVTPGPAS ISCKSSQSL HTDGTLYLW YLQKPGQPQ LLIYEVSNR SGVPDRFSGS GSGDTFLKI SRVEAEDVGI YYCMQNIQLP WTFGQGTKVE IK
4	mAb 7.16.6 VH CDR 밀줄 친 서열 번호 14, 15, 16	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYFT SYGINWVRQA PGQGLEWMGW ISVYSGNTNY AQKVQGRVTM TADTSTSTAY MDLRSLRSD TAVVYCAREG SSSSGDYVYG MDVWGQGTIV TVSS

[0303] 실시예

[0304] 실시예 1 연구 설계

[0305] 연구는 mAb 7.16.6의 효능, 안전성 및 PK를 평가하도록 수행된 2B상 개념 증명(proof of concept; POC), 무작위화, 이중 맹검, 위약 조절, 병행, 용량 범위 연구이었다. 보통 내지는 중증의 류양성 결장염을 가지는 대상체를 mAb 7.16.6 또는 위약의 피하(SC) 용량 수준(7.5, 22.5, 75 및 225mg)으로 1:1:1:1 비율로 무작위화하였다. 이 연구에서의 참여는 6주 이하의 스크리닝 기간, 12주 치료 기간 및 24개월 추적관찰 기간(6개월 방문, 이어서 18개월 연장된 접촉(6개월마다 전화 접촉)을 포함하는 대략 38개월 동안이었다.

[0306] 데이터의 12주에 의해 적어도 300명의 대상체를 관찰하기 위해, 357명의 대상체를 무작위화하고, 21개 나라에

걸쳐 105개 사이트에서 치료하였다.

[0307] 대상체를 하기 암 중 하나로 랜덤으로 배정하였다: (1) 7.5mg SC(n=60); (2) 22.5mg SC(n=60); (3) 75mg SC(n=60); (4) 225mg SC(n=60); 및 위약(n=60). 환자는 0주(6주 스크리닝 기간 후)에 초기 용량을 받고, 4주 및 8주에 후속 용량을 받았다.

[0308] 실시예 2 연구 중점

[0309] 이 연구의 1차 목적은 보통 내지는 중증의 궤양성 결장염을 가지는 대상체에서, 총 메이요 점수에 기초한, 임상 관해를 유도하는 데 있어서 mAb 7.16.6의 용량-반응 및 효능을 규명하는 것이다.

[0310] 총 메이요 점수는 4개 성분으로 이루어지고, 각각 0 내지 3으로 점수 매겨지고, 3이 가장 나쁘다. 대변 계수 및 직장 출혈의 성분의 2개는 대화형 음성 응답 시스템(interactive voice response system; IVRS)으로 환자가 기입한 매일의 다이어리로부터 얻었다. 메이요 점수의 제3 성분은 의사의 전반적 평가이다. 최종 성분은 내시경술 점수(메이요 점수 참조, 하기)이다. 모든 내시경술 점수를 조사자(국소 판독자), 및 맹검 중앙 판독자가 평가하였다. 역사적으로, 궤양성 결장염 환자의 임상 연구는 국소 판독 내시경술을 이용하여 총 메이요 점수를 계산하였다.

[0311] 메이요 점수

[0312] 배변 빈도†: 0 = 이 대상체에 대해 대변의 정상 수

[0313] 1 = 정상보다 1회 내지 2회 초과된 대변

[0314] 2 = 정상보다 3회 내지 4회 초과된 대변

[0315] 3 = 정상보다 5회 이상의 대변

[0316] 하위점수, 0 내지 3

[0317] 직장 출혈‡: 0 = 혈액이 보이지 않음

[0318] 1 = 절반 미만의 시간 내에 대변과 함께 혈액의 자국

[0319] 2 = 대부분의 시간에 대변과 함께 명확한 혈액

[0320] 3 = 혈액만이 통과

[0321] 하위점수, 0 내지 3

[0322] 내시경술에서의 발견: 0 = 정상 또는 비활성 질환

[0323] 1 = 경증 질환

[0324] (홍반, 혈관 패턴의 감소, 약간 취약)

[0325] 2 = 중등도 질환

[0326] (현저한 홍반, 혈관 패턴의 결여, 취약, 미란)

[0327] 3 = 중증 질환(자발적 출혈, 궤양)

[0328] 하위점수, 0 내지 3

[0329] 의사의 전반적 평가§: 0 = 정상

[0330] 1 = 경증 질환

[0331] 2 = 중등도 질환

[0332] 3 = 중증 질환

[0333] 하위점수, 0 내지 3

[0334] * 메이요 점수는 0 내지 12의 범위이고, 최고 점수는 더 중증의 질환을 나타낸다. 데이터는 Schroeder 등으로부터 얻는다.

- [0335] † 각각의 대상체는 배변 빈도의 비정상 정도를 확립하도록 자체의 대조군으로서 작용한다.
- [0336] ‡ 매일의 출혈 점수는 하루 중 가장 심각한 출혈을 나타낸다.
- [0337] § 의사의 전반적 평가는 복부 불편 및 일반적인 웰빙 느낌 및 다른 관찰, 예컨대 신체 발견 및 대상체의 성능 상태의 대상체의 매일의 기억의 3개의 다른 기준을 인정한다.
- [0338] **효능 종점**
- [0339] 1차 효능 종점:
- [0340] • 12주에 임상 관해(1 초과와 개별 하위점수 없이, 0 또는 1의 직장 출혈 하위점수를 가지는, 2 이하의 총 메이요 점수로 정의됨)의 대상체의 비율.
- [0341] 중요한 2차 효능 종점:
- [0342] • 12주에 임상 반응(직장 출혈 하위점수의 적어도 1점 감소 또는 0 또는 1의 절대 점수가 동반된, 적어도 30% 변화를 가지는, 기준선으로부터의, 총 메이요 점수의 적어도 3점의 감소로 정의됨)을 가지는 대상체의 비율.
- [0343] • 12주에 점막 치유를 가지는 대상체의 비율(0 또는 1의 내시경술에 대한 절대 메이요 하위점수로 정의됨).
- [0344] • 4주, 8주, 12주에, 1 초과와 개별 하위점수가 없는, 기준선으로부터의 2 이하의 부분 메이요 점수의 감소를 가지는 대상체의 비율.
- [0345] • 12주에 총 메이요 점수의 기준선으로부터의 변화(change from baseline; CFB), 및 4주, 8주, 12주에 개별 메이요 하위점수에서의 CFB.
- [0346] • 4주, 8주, 12주에 대변 칼프로텍틴 및 hsCRP의 CFB.
- [0347] 안전성 및 PK, 및 PK/PD 종점:
- [0348] • AE, SAE의 빈도로 평가된, 안전성 및 관용성(AE는 연구 치료의 중단을 발생시킴).
- [0349] • mAb 7.16.6 농도-시간 프로파일.
- [0350] • 예비 집단 PK를 포함하는, 약동학 및 항-약물 항-신체 데이터 요약.
- [0351] 탐색적 종점:
- [0352] • 4주, 8주, 12주에 임상 관해(2점 미만의 총 sccai 점수로 정의됨)를 가지는 대상체의 비율
- [0353] • 기준선 및 12주에서의 혈중 가용성 MAdCAM 및 CFB.
- [0354] **실시예 3 분석 방법**
- [0355] **1차 종점의 분석**
- [0356] 이전에 기재된 1차 종점 분석은 1) Emax 모델; 2) 선형 용량 모델; 또는 3) 최소 위험 가중을 이용한 CMH 방법(Mehrotra and Railkar, 2000)에 기초한다. 관찰된 데이터가 Emax 및 선형 용량 모델에 대한 단조 증가 용량-반응 경향을 지지하지 않으므로, 이전의 항-TNF 치료 경험에 의해 계층화된 CMH 방법은 1차 종점의 분석에 사용되었다. Hochberg의 강화 방법을 이용한 1측 조정된 p-값은, 이전에 기재되지 않았지만, 다중 비교를 위한 조정을 지원하기 위해 이 보고서에 제시된다.
- [0357] **2차 종점의 분석**
- [0358] CMH 방법을 이용하여 4주, 8주 또는 12주에 2진 데이터를 이용한 중요한 2차 및 탐색적 종점을 분석하였다. 공변량(ANCOVA) 모델 및/또는 선형 혼합 모델(Linear Mixed Model; LMM)의 분석을 이용하여 4주, 8주 또는 12주에서의 연속 종점을 분석하였다.
- [0359] **2진 종점에서의 손실 값의 대체**

- [0360] 치료 실패 접근법은 1차, 2차 및 탐색적 종점에서 2진 종점의 분석에서 탈락 대상체에 대한 손실 값 대체에 이용되고, 여기서 CMH 방법을 이용하였다. ANCOVA 및 LMM 모델의 경우, 오직 관찰된 데이터를 이용하였다; 대체가 수행되지 않았다. 종적 분석을 위해, 일반화된 선형 혼합 모델은 무작위 시 손실의 추정 하에 유효하므로, 대체가 수행되지 않고, 관찰된 바와 같은 데이터를 이용하였다.
- [0361] **분석 집단 세트**
- [0362] 연구 설계에 기초하여, 원래의 무작위화는 12주 후가 아니라 0-12주로부터 보존되었다. 0-12주 분석 세트는 하기 집단에서 수행되었다:
- [0363] • 변형 치료 의도(Modified Intent-to-Treat; mITT) 집단: 조사 제품의 적어도 하나의 용량을 받은 모든 무작위화 대상체로 이루어진 완전 분석 세트.
 - [0364] • 안전성 분석 집단: 연구 약물의 적어도 하나의 용량을 받은 모든 등록된 대상체를 포함한다. 이 집단은 치료되지만 다양한 이유로 무작위로 배정된 조사 제품을 받지 않은 대상체를 포함한다.
 - [0365] • 프로토콜 준응(Per Protocol; PP) 집단: mITT 분석 집단의 부분집합, 그러나 중요한 프로토콜 위반에 의해 확인된 모든 대상체를 배제한다.
 - [0366] • PK 집단: 조사 제품의 1 용량을 받은 모든 대상체를 포함하고, 적어도 하나의 PK 농도 시점에서 데이터를 가진다.
- [0367] **실시예 4 대상체 성향 및 인구학**
- [0368] 전체 587명의 대상체는 357명의 무작위화 대상체를 얻도록 스크리닝되고, 이들 모두는 연구 약물의 적어도 1 용량을 받았다. 이 357명의 대상체는 mITT 분석 집단 및 안전성 분석 집단을 구성한다. 모든 3 용량에 대해 배정된 것과 다른 치료를 받는 2명의 대상체가 있었다. 이 2명의 대상체는 22.5mg 용량 그룹으로 무작위로 배정된 둘 다 및 75mg 용량 그룹을 받은 둘 다이고, 이것은 하기 표 3에 반영된다.
- [0369] 1차 및 2차 종점의 분석을 지원하기 위해, 320명의 대상체를 구성한 PP 집단을 이용하여 민감도 분석을 수행하였다. 전체 37명의 대상체는 중요한 프로토콜 편차의 확인으로 인해 PP 분석 세트로부터 배제되었다. 이들 12명의 대상체는 하나 이상의 부정확한 용량(들)을 받았다.

표 3

치료 그룹에 의한 대상체 성향 및 평가

	위약	mAb 7.16.6 7.5 mg	mAb 7.16.6 22.5 mg	mAb 7.16.6 75 mg	mAb 7.16.6 225 mg
스크리닝된 대상체 (n=587)					
연구 치료에 배정됨	73	71	72	71	70
mITT 세트	73	71	72	71	70
PP 세트	67	56	66	65	66
안전성 세트	73	71	70*	73*	70
12 주 치료 기간을 완료함	68	63	69	70	66
스냅샷 시에 진행 중인 치료	0	0	0	0	0
중단 이유(N):	5	8	1	3	4
불충분한 임상 반응	1	1	0	0	0
더 이상 참여하기를 원하지 않음	2	0	0	0	2
부작용	2	6	0	3	1
기타	0	1	1	0	1

* 22.5 mg 치료 그룹에 배정된 2 명의 대상체는 모든 3 용량에 대해 75 mg 치료 그룹 치료를 받았다.

[0370]

표 4

인구학적 및 기준선 특징

	위약	mAb 7.16.6 7.5 mg	mAb 7.16.6 22.5 mg	mAb 7.16.6 75 mg	mAb 7.16.6 225 mg
N	73	71	70	73	70
연령(세): 평균(SD)	38.6 (12.7)	41.3 (12.5)	42.1 (14.7)	37.7 (12.4)	41.3 (13.3)
성별(여성, 남성)	(29, 44)	(32, 39)	(25, 45)	(35, 38)	(28, 42)
인종: n(%)					
백인	65(89.0%)	64(90.1%)	64(91.4%)	64(87.7%)	57(81.4%)
흑인	3(4.1%)	1(1.4%)	0	0	2(2.9%)
아시아인	3(4.1%)	5(7.0%)	5(7.1%)	7(9.6%)	8(11.4%)
기타	2(2.7%)	1(1.4%)	1(1.4%)	2(2.7%)	3 (4.3%)
체중(kg)(SD)	76.9(21.2)	70.7(16.3)	72.4(16.9)	74.2(18.7)	75.5(17.5)
BMI(kg/m ²)(SD)	25.5(6.0)	24.3(4.2)	24.3(4.5)	25.4(6.0)	25.4(5.8)
키(cm)(SD)	173.2(9.3)	169.8(9.7)	172.3(10.1)	170.8(8.7)	172.5(9.9)
항-TNF 경험					
미경험	31(42.5%)	30(42.3%)	30(42.9%)	31(42.5%)	30(42.9%)
경험	42(57.5%)	41(57.7%)	40(57.1%)	42(57.5%)	40(57.1%)
IS 치료제의 현재의 사용: n(%)					
아자티오프린(AZA)	12(16.4%)	18(25.4%)	15(21.4%)	17(23.3%)	17(24.3%)
6-머캅토피린(6-MP)	1(1.4%)	4(5.6%)	4(5.7%)	4(5.5%)	2(2.9%)
메토타렉세이트(MTX)	2(2.7%)	1(1.4%)	4(5.7%)	0	1(1.4%)
면역억제제 없음	58(79.5%)	48(67.6%)	47(67.1%)	52(71.2%)	50(71.4%)
코티코스테로이드의 현재의 사용: n(%)					
코티코스테로이드	31(42.5%)	38(53.5%)	37(52.9%)	37(50.7%)	36(51.4%)
코티코스테로이드의 사용 없음	42(57.5%)	33(46.5%)	33(47.1%)	36(49.3%)	34(48.6%)
5-ASA/메살라진의 현재의 사용					
5-ASA/메살라진	47(64.4%)	37(52.1%)	35(50%)	45(61.6%)	35(50.0%)
5-ASA/메살라진의 사용 없음	26(35.6%)	34(47.9%)	35(50%)	28(38.4%)	35(50.0%)
흡연 상태					
흡연 경험 없음	47	40	46	48	45
흡연자	4	4	2	5	5
흡연 유경험자	22	27	22	20	20
기준선 총 메이요 점수(SD)	8.4(1.71)	8.7(1.65)	8.1(1.63)	8.4(1.94)	8.7(1.60)
기준선 SCCAI 점수(SD)	7.4(2.91)	7.9(2.79)	7.4(2.79)	7.2(2.55)	7.4(2.36)

[0371]

[0372] 실시예 5 효능

[0373] 1차 효능 종점 - 12주에서의 임상 관해

[0374] 중요한 2차 효능 종점 - 12주에서의 임상 반응 및 점막 치유

[0375] 도 1은 mITT 및 PP 집단 둘 다에 대한 중앙 및 국소 판독로부터 유래한 각각의 치료 그룹에 대한 12주에 관찰된 임상 관해율을 보여준다. 일반적으로, 국소 판독을 이용한 관해율은 중앙 판독을 이용한 것보다 높았다. 위약, 7.5mg, 22.5mg, 75mg 및 225mg의 mAb 7.16.6에 대해 중앙 판독을 이용하여 계산된 mITT 집단에서의 관해율은 각각 2.7%, 11.3%, 16.7%, 15.5% 및 5.7%이지만; 국소 판독을 이용하여 계산된 관해율은 각각 5.5%, 14.1%, 23.6%, 18.3% 및 12.9%였다. PP 집단에서, 상응하는 관해율은 약간 더 높지만, 동일한 경향을 보존하고, 여기서 22.5mg은 4개의 치료 그룹 중에서 가장 높고, 이어서 75mg의 관해율이었다.

[0376] 12주에 항-TNF 노출의 계층(경험 또는 미경험)에 의한 관찰된 임상 관해율은 분석되고 도 2에 제시되어 있다. 일반적으로, mITT 집단에서의 관찰된 임상 관해율은 유사한 경향을 나타내고, 경험한 환자에 비해 미경험 환자

중에서 더 높은 관해율을 나타냈다. PP 분석 결과는 mITT 집단과 동일한 발견을 지지하고, 치료 그룹과 위약 그룹 사이의 더 큰 효과 크기를 보여준다.

[0377] 중앙 판독에 기초한 1차 종점(임상 관해) 및 중요한 2차 종점(임상 반응 및 점막 치유)에 대한 분석은 도 4에 도시되어 있다. 1차 종점 임상 관해의 경우, 4개 중 3개의 치료 그룹(7.5mg, 22.5mg 및 75mg)은 위약 그룹에 비해 통계적으로 유의미한 효능 이익을 나타냈다. 12주에 위약에 대비된 7.5mg, 22.5mg 및 75mg의 임상 관해율은 각각 8.0%(p=0.043), 12.8%(p=0.010) 및 11.8%(p=0.012)였다. 임상 반응의 면에서, 4개 중 3개의 치료 그룹, 22.5mg, 75mg 및 225mg은 각각 25.4%(p=0.004), 16.3%(p=0.048) 및 21.3%(p=0.016)의 효과 크기(RD = 위험 차이)로 위약과 비교하여 통계 효능을 나타냈다. 위약에 대비된 22.5mg 및 75mg에 대한 점막 치유율은 각각 18.7%(p=0.004) 및 15.9%(p=0.008)의 효과 크기로 위약과 유의미하게 달랐다. 위약과 비교한 가장 높은 용량 225mg에 대한 임상 관해율 및 점막 치유율은 모든 용량 그룹 중에 가장 낮았다. 반대로, 225mg 용량 그룹에 대한 임상 반응은 두 번째로 가장 높았고, 위약과 유의미하게 달랐다.

[0378] 국소 판독에 상응하는 결과는 유사한 경향을 따른다(도 5). 효과 크기는 일반적으로 중앙 판독 점수를 이용한 것보다 높았다. 22.5mg 및 75mg에 대한 임상 관해율은 각각 17.8%(p=0.006) 및 12.2%(p=0.038)의 효과 크기로 통계적으로 유의미하였다. 22.5mg 및 225mg에 대한 임상 반응은 21.2%(p=0.023) 및 18.5%(p=0.044)의 효과 크기로 또한 통계적으로 유의미하였다. 75mg에 대한 임상 반응은 미미하게 무의미하였다(p=0.065). 용량 중 어느 것도, 가능하게는 높은 위약 비율(21.9%)로 인해 점막 치유의 면에서, 통계적으로 위약으로부터 분리되지 않았다. 유사한 결과가 이 2개의 분석 하에 PP 집단에서 또한 관찰된다.

[0379] 중요한 2차 효능 종점 - 부분 메이요 점수

[0380] 도 6은 4주, 8주, 12주에, 1 초과와 개별 하위점수가 없는, 기준선으로부터의 2 이하의 부분 메이요 점수의 감소를 가지는 대상체의 비율을 요약한 것이다. 1차 종점 분석에 사용된 동일한 CMH 방법을 이용하여 이 데이터를 분석하였다. 12주에 기준선으로부터의 부분 메이요 점수의 변화에 대한 결과는 1차 종점 분석과 일치하고: 위약(p=0.004) 및 75mg으로부터 다른 22.5mg은, 유의미하지 않지만, 다음의 가장 가까운 효과 크기였다. 4주에 모든 4개의 용량은 크기와 거의 유사한 효과를 나타냈지만, 8주로부터 시작하여 이것은 위약과 달라지기 시작했다. PP 집단에 의한 분석 결과는 각각의 시점에서 약간 더 높은 RD로 동일한 경향을 제공하였다.

[0381] 1차 및 중요한 2차 종점에 대해 상기 제시된 모든 분석은 2진 종점을 이용하였다. 임상 효능의 상기 발견을 지지하기 위해, 12주에 총 메이요 점수를 이용한 기준선으로부터의 변화는 ANCOVA 모델을 일치시켜 분석되었다. 중앙 판독 데이터를 이용한 ANCOVA로부터의 결과는 표 5에 제시되어 있다. 22.5mg에 대한 위약 그룹으로부터의 차이가 가장 높았고, 그 다음이 225mg인 것으로 보이고, 모든 4개의 치료 그룹은 위약과 통계적으로 달랐다. 이 발견은 임상 반응의 분석과 유사한데, 왜냐하면 반응이 기준선으로부터의 메이요 점수의 변화에 기초하여 결정되기 때문이다. 국소 판독을 이용한 분석은 이 발견과 또한 일치한다.

[0382] 도 12는 무작위화가 기준선에서의 매우 균형화된 배변 빈도 점수를 발생시킨다는 것을 보여준다. 모든 치료 암은 4주에 위약보다 우수하고, 12주에 최대 효과는 22.5mg 치료 암에서 관찰되었다. 배변 빈도는 총 메이요 점수 및 부분 메이요 점수 둘 다의 성분이다. 이것은 매일 보고되고, 이환전 값으로 정규화되고, 0 내지 3의 스케일로 등급 매겨진다. 0의 점수는 이환전 값과 동일한 배변 빈도를 나타내고; 1의 점수는 정상보다 1-2회 더 많은 대변/일을 나타내고; 2의 점수는 정상보다 3-4회 더 많은 대변/일을 나타내고; 3의 점수는 매일 정상보다 4회 초과와 더 많은 대변/일을 나타낸다. 각각의 대상체에 대한 데이터는 평가 일 전에 3의 값의 평균을 나타낸다. 그래프 상의 각각의 점은 평가 일에 치료에 대한 평균(SEM)이다. 데이터 표에서, 평균에 인접한 괄호 값은 위약 보정된 평균, 즉 평균 빼기 상응하는 위약 값이다.

[0383] 도 13은 무작위화가 기준선에서의 매우 균형화된 직장 출혈 점수를 발생시킨다는 것을 보여준다. 모든 치료 암은 4주에 위약보다 우수하고, 그 효과는 12주에 걸쳐 지속적이고, 그 방문 시 더 큰 효과가 22.5mg 암에서 보였다. 직장 출혈은 총 메이요 점수 및 부분 메이요 점수 둘 다의 성분이다. 이것은 매일 보고되고, 0 내지 3의 스케일로 등급 매겨진다. 0의 점수는 출혈 무를 나타내고; 1의 점수는 시간의 50% 미만의 대변으로 가시적인 혈액이 있다는 것을 나타내고; 2의 점수는 시간의 50% 이상의 대변으로 가시적인 혈액이 있다는 것을 나타내고; 3의 점수는 대변 없이 혈액 단독의 통과를 나타낸다. 각각의 대상체에 대한 데이터는 평가 일 전에 3의 값의 평균을 나타낸다. 그래프 상의 각각의 점은 평가 일에 치료에 대한 평균(SEM)이다. 데이터 표에서, 평균에 인접한 괄호 값은 위약 보정된 평균, 즉 평균 빼기 상응하는 위약 값이다.

[0384] 도 14는 무작위화가 기준선에서의 매우 균형화된 융통성 있는 S자결장내시경검사 점수를 발생시킨다는 것을 보

여준다. 모든 치료 암은 12주에 위약보다 우수하고, 그 방문 시 더 큰 효과가 22.5mg 암에서 보였다. 신축성 S 자결장내시경검사는 완전 메이요 점수의 성분이다. 이것은 기준선 방문 전에 및 12주 방문 직전에 수행되었다. 이것은 0 내지 3의 스케일로 점수 매겨진다. 0의 점수는 정상 결장 점막 또는 불활성 질환을 나타내고; 1의 점수는 홍반, 혈관 패턴의 감소 및/또는 경증 취약을 특징으로 하는 경증 질환을 나타내고; 2의 점수는 현저한 홍반, 부재한 혈관 패턴, 취약 및/또는 미란을 특징으로 하는 중증도 질환을 나타내고; 3의 점수는 궤양 및 자연 출혈을 가지는 중증 질환을 나타낸다. 그래프 상의 각각의 점은 평가 일에 치료에 대한 평균(SEM)이다. 데이터 표에서, 평균에 인접한 괄호 값은 위약 보정된 평균, 즉 평균 빼기 상응하는 위약 값이다.

[0385]

도 15는 무작위화가 기준선에서의 매우 균형화된 PGA 점수를 발생시킨다는 것을 보여준다. 프로토콜로부터 예상된 것처럼, 대상체의 질환은 기준선에서 보통 내지는 중증으로 생각되었다. 모든 치료 암은 12주에 위약보다 우수하고, 그 방문 시 더 큰 효과가 22.5mg 암에서 보였다. 의사의 전반적 평가는 총 메이요 점수 및 부분 메이요 점수 둘 다의 성분이다. 이것은 대상체의 궤양성 결장염의 모든 양태를 고려한 치료 의사의 객관적인 평가를 반영한다. 이것은 0 내지 3의 스케일로 점수 매겨진다. 0의 점수는 대상체가 정상이라는 것을 나타내고; 1의 점수는 경증 질환을 나타내고; 2의 점수는 중증도 질환을 나타내고; 3의 점수는 중증 질환을 나타낸다. 그래프 상의 각각의 점은 평가 일에 치료에 대한 평균(SEM)이다. 데이터 표에서, 평균에 인접한 괄호 값은 위약 보정된 평균, 즉 평균 빼기 상응하는 위약 값이다.

표 5

12 주에 기준선으로부터의 총 마요 점수의 변화(ANCOVA, 중앙 판독)

치료	ANCOVA 모델에 기초함*		
	예측치	위약으로부터의 차이	28(38.4%)
위약	-1.53		
7.5 mg	-2.41	-0.88	(-1.623, -0.145)
22.5 mg	-3.06	-1.53	(-2.254, -0.809)
75 mg	-2.65	-1.12	(-1.845, -0.390)
225 mg	-2.80	-1.27	(-2.016, -0.533)

*: 모델은 고정된 효과로서 치료, 기준선 총 메이요 점수 및 항-TNF 상태를 포함한다.

[0386]

실시예 6 탐색적 종점 - SCCAI

[0387]

단순 임상 결장염 활성 지수(Simple Clinical Colitis Activity Index; SCCAI)인 또 다른 이전에 기재된 스코어링 시스템에 기초한 임상 관해는 임상 효과의 일관성의 확인을 위해 도출되었다(표 6). SCCAI는 내시경술을 포함하지 않는다. SCCAI에 기초한 소정의 시점에서의 임상 관해는 2 미만의 총 sccai 점수로 정의된다. 4주, 8주 및 12주(치료 실패 접근법과 함께) 관찰된 관해율 및 상응하는 90% 신뢰 간격은 도 7에 작도되어 있다. 모든 시점에, 용량 22.5mg 및 75mg에 상응하는 관해율은 다른 2개의 용량보다 높았고, 시간이 지나면서, 이 2개의 용량은 더 분리되었다. 12주에 SCCAI 결과는 메이요 점수에 기초한 임상 관해 결과와 일치하였다.

[0388]

표 6

단순 임상 결장염 활성 지수(SCCAI)

		점수			
0		1	2	3	4
장 빈도(낮)	1-3	4-6	7-9	9 초과	
장 빈도(밤)	1-3	4-6			
배변 급박성	--	서두름	즉각적	실금	
혈변	--	흔적	때때로 노골적	보통 노골적	
일반 웰빙	매우 좋음	약간 보통 이하	나쁨	매우 나쁨	끔찍함
관절염, 괴저성 농피증, 결절 홍반, 포도막염		증상발현 마다 1			

[0389]

[0390] 실시예 7 안전성

[0391] 이 연구에서 관찰된 안전성 신호의 증거가 없었다. 안전성 집단은 무작위화되고 연구 약물 중 적어도 하나의 용량을 받는 357명의 대상으로 이루어졌다. 대상을 받은 치료에 의해 분석하였다. 대상체 성향은 표 7에 제시되어 있다. 모든 3 용량에 배정된 상이한 치료를 받는 2명의 대상체가 존재하였다. 둘 다는 22.5mg 용량 그룹으로 배정되고, 둘 다 75mg을 받았다. 부작용은 위약 치료된 대상체(39/73 = 53%)보다 약물 치료(162/284 = 57%)에서 약간 더 흔하지만, 용량에 대한 관계의 명확한 증거가 없었다(표 7).

표 7

안전성에 대한 대상체 성향(0-12 주)

	위약	mAb 7.16.6 7.5 mg	mAb 7.16.6 22.5 mg	mAb 7.16.6 75 mg	mAb 7.16.6 225 mg
부작용에 평가 가능한 대상체	73	71	70	73	70
부작용의 수	83	120	79	85	117
부작용을 가지는 대상체	39(53.4)	40(56.3)	36(51.4)	43(58.9)	43(61.4)
대상체는 AE 로 인해 중단함	2(2.7)	5(7.0)	0	3(4.1)	1(1.4)
SAE 를 가지는 대상체	4(5.5)	10(14.1)	1(1.4)	3(4.1)	3 (4.3)
사망	0	1(1.4)	0	0	0

[0392]

[0393] 중단

[0394] 부작용 탈락으로 인한 12건을 포함하는 치료 단계 동안 21건의 중단이 존재하였다(표 8). 12건의 부작용 탈락 중 대부분은 궤양성 결장염의 악화(7) 및 다른 GI 사건(3)으로 인했다. 대부분의 이들 사건은 연구의 처음 30일 동안 7.5mg(n=6) 암에서 발생했다. 약물 또는 용량 반응의 증거가 없었다.

표 8

부작용으로 인한 중단

	위약	mAb 7.16.6 7.5 mg	mAb 7.16.6 22.5 mg	mAb 7.16.6 75 mg	mAb 7.16.6 225 mg
N	73	71	70	73	70
궤양성 결장염	1	4	0	2	0
다른 GI	1	2	0	0	0
기타	0	0	0	1	1

[0395]

[0396] 사망

[0397] 이 연구 동안 1건의 사망이 있었다. 7.5mg을 받은 30세의 여성은 연구 약물의 제1 용량 후 30일에 결장의 선암으로 진단되었다. 연구 진입 전에, 환자는 15.8kg/m²의 스크리닝 시 BMI에 의해 짧은 기간에 걸쳐 현저한 체중 감소를 경험하였다. 예비 연구 결장경검사는 직장에서 협착 구역을 가지며 비정상이지만, 생검은 이형성을 나타내지 않았다. 대상체는 연구 약물에서 처음의 4주 내에 추가의 10% 체중 감소를 가졌다. 반복 S자결장내시경검사는 더 유의미한 협착증을 나타냈고, 그 시간에 협착 병변의 생검은 선암을 나타냈다. 이 여성은 연구 약물을 중단하고, 3개월 후 전이성 결장암으로 죽었다. 암은 음성 생검에도 불구하고 연구 진입 전에 존재하는 것으로 생각되고, 이 치명적인 부작용이 연구 약물의 사용과 연관되는 것 같지 않았다. e-DMC는 또한 이 인과관계에 일치하였다.

[0398] 심각한 부작용

[0399] 심각한 부작용의 빈도는 7.5mg 치료 암(n=10)에서 가장 높았지만, 위약을 포함하는, 모든 다른 암은 보고된 유사한 SAE 빈도를 가졌다(n=1-4). 22명의 대상체에서 26개의 심각한 부작용이 있었다. 가장 흔한 SAE는 9명의 대상체에 의해 보고된 궤양성 결장염이고, 이어서 2명의 대상체에 의해 보고된 편두통이었다. 다른 위장관 SAE(각각 1회 사건)는 복통, 결장의 선암, 항문 농양, 치열, 충수염, 설사, 변비, 췌. 디피실 감염 및 구토를 포함하

였다. 다른, 비위장관 SAE(각각 1회 사건)는 복잡형 편두통, 편두통, 간질, 사지 통증, 망막 동맥 색전증, 미주 신경성 실신, 폐 색전증 및 긴장성 두통을 포함하였다.

[0400] **프로토콜 특이적인 의학적으로 중요한 사건**

[0401] 연구의 과정에 걸쳐, 매우 활성인 감시 프로그램은 PML 및 심근염의 임의의 위험을 평가하도록 실행되었다. 이들 사건 중 어느 것도 관찰되지 않았다.

[0402] **부작용**

[0403] 전체적으로, mAb 7.16.6은 매우 관용성인 것으로 보인다. 부작용의 빈도는, 위약 치료 대상체(53%)보다 약물 치료 대상체(57%)에서 약간 더 높으면서, 용량에 따라 증가하지 않았다. 시스템 장기 분류(system organ class; SOC)에 의한 가장 흔한 부작용은 감염 및 침입, 위장관 장애, 신경계 장애, 근골격 장애 및 일반 장애 및 투여 부위 컨디션(표 9)이었다.

표 9

시스템 장기 분류에 의한 가장 흔한 부작용

	위약	mAb 7.16.6 7.5 mg	mAb 7.16.6 22.5 mg	mAb 7.16.6 75 mg	mAb 7.16.6 225 mg
N	73	71	70	73	70
임의의 부작용	39(53%)	40(56%)	36(51%)	43(59%)	43(61%)
감염 및 침입	13(18%)	13(18%)	12(17%)	17(23%)	17(24%)
위장관 장애	14(19%)	21(30%)	9(13%)	9(12%)	12(17%)
신경계 장애	8(11%)	8(11%)	8(11%)	6(8%)	15(21%)
근골격 장애	7(10%)	10(14%)	11(16%)	8(11%)	7(10%)
일반 및 투여 부위	5(7%)	7(10%)	7(10%)	11(15%)	8(11%)

[0404]

[0405] 위장관 및 관련 조직 이외에, MAdCAM은 구성적으로 유방, 비강 조직 및 비장에서 발견되었다. 유방 또는 비장에 대해 부작용이 보고되지 않았다. 비인두염 및 상부 기도 감염의 발병율은 치료 그룹 중에서 다르지 않았다(표 10).

표 10

비인두염 및 상부 기도 감염

	위약	mAb 7.16.6 7.5 mg	mAb 7.16.6 22.5 mg	mAb 7.16.6 75 mg	mAb 7.16.6 225 mg
N	73	71	70	73	70
비인두염	3(4.1%)	0	3(4.3%)	5(6.8%)	4(5.7%)
상부 기도 감염	1(1.4%)	2(2.8%)	2(2.9%)	1(1.4%)	2(2.9%)

[0406]

[0407] 흔한 부작용(1개의 치료 암에서 적어도 4명의 대상체에서 관찰된 것)은 복통, 궤양성 결장염, 구역, 구토, 두통, 기침 및 빈혈이었다. 가장 흔한 AE는 대상체의 10% 이하로 보고된 두통, 이어서 복통 및 궤양성 결장염이었다. 임의의 이들 사건에 대한 용량 효과의 증거가 없었다(표 11 및 도 16).

[0408] 홍반, 통증, 종창 및 작열감으로 보고된 주사 부위 반응은 흔하지 않았고, 225mg 치료 암(10%)에서 더 흔히 관찰되지만, 위약을 포함하는 다른 치료 암(3-4%)에 걸쳐 균등하게 분포하였다. mAb 7.16.6은 이 환자 집단에서 안전하고 매우 관용적인 것으로 보인다.

표 11

적어도 하나의 치료 그룹에서 4명 이상의 대상체에서 발생한 부작용

	위약	mAb 7.16.6 7.5 mg	mAb 7.16.6 22.5 mg	mAb 7.16.6 75 mg	mAb 7.16.6 225 mg
N	73	71	70	73	70
위장관 장애					
복통	1(1.4%)	6(8.5%)	3(4.3%)	2(2.7%)	2(2.9%)
폐양성 결장염	3(4.1%)	6(8.5%)	0	2(2.7%)	1(1.4%)
구역	2(2.7%)	4(5.6%)	1(1.4%)	1(1.4%)	4(5.7%)
구토	2(2.7%)	1(1.4%)	4(5.7%)	0	2(2.9%)
신경계 장애					
두통	5(6.8%)	5(7.0%)	7(10%)	4(5.5%)	8(11.4%)
호흡기, 흉부 및 중격 장애					
기침	4(5.5%)	1(1.4%)	0	1(1.4%)	0
혈액 및 림프계 장애					
빈혈	0	0	2(2.9%)	4(5.5%)	2(2.9%)

[0409]

[0410] 실시예 8 바이오마커

[0411] 8.1 혈청 단백질 프로파일링에 의해 확인된 단백질 바이오마커

[0412] **배경.** 혈액 및 조직 샘플을 모든 용량 그룹에서 다양한 시점에 수집하고, Olink Biosciences 고도 다중 단백질 검정 플랫폼을 이용하여 일련의 단백질을 측정하도록 사용하였다. 202개의 단백질의 농도를 이 민감하고 정확한 검정 플랫폼을 이용하여 측정하고, 초기 투약량 후 4주 및 12주에 취해진 샘플에 대한 치료 전에 취해진 샘플 사이에 비교하였다. 치료 전에 취해진 샘플로부터의 단일 또는 다중 단백질의 출발 농도, 및 기준선으로부터 4주 또는 12주의 단백질 농도의 변화를 상관관계시킴으로써 치료에 대한 반응을 예측하는 바이오마커를 분석하였다. 이 단백질 데이터를 RNA, 유전형질분석으로부터의 데이터, 및 세포 집단 데이터와 함께 분석하였다. 각각의 대조군 값으로부터의 편차를 보여주는 단백질 검정의 결과는 표 12 및 표 13에 기재되어 있다. 항-MAdCAM 항체를 4주마다 투여하였다.

[0413] **방법.** MAdCAM UC POC 연구에 등록한 환자로부터의 혈청 단백질을 Olink Biosciences 근접성 연장 검정 플랫폼 (proximity extension assay platform)을 이용하여 치료 전에 및 치료의 투약 기간 동안 4주 및 12주에 취한 샘플로부터 측정하였다. 종합하면, 단백질을 12주 치료 기간 동안 3 시점에서 331명의 대상체로부터 수집된 937개의 혈청 샘플로부터 측정하였다. Proseek Multiplex CVD I^{96x96}, Proseek Multiplex INF I^{96x96} 및 Proseek Multiplex ONC v2 I^{96x96}의 3개의 상업용 검정을 이용하여 Olink에 의해 연구 혈청 샘플에서 202개의 독특한 단백질을 측정하였다.

[0414] **결과.** 많은 단백질은 시작 농도 값과 비교하여 항-MAdCAM 치료의 투약 기간 동안 4주 및 12주에 상이한 농도를 가졌다. 치료전과 위약 암의 4주와 비교하여, 치료전과 항-MAdCAM 치료 후 4주 사이의 가장 큰 중앙치 차이를 가지는 단백질은 표 12에 요약되어 있다. 각각의 그룹에 대해 중앙치 변화 및 사분위 1, 사분위 3 값이 기재되어 있다. 통계 모델링을 이용하여 반응의 바이오마커에 대해 데이터를 분석하였다.

표 12

분석물질	기준선으로부터 4 주로의 중앙치(Q3, Q1) 변화				
	위약	7.5	22.5	75	225
CHI3L1	-1.95(25.00, -31.63)	-20.16(25.61, -35.70)	-17.63(4.94, -33.63)	-15.71(21.89, -28.50)	-8.58(20.06, -24.93)
CXCL1	-3.89(9.54, -20.13)	-4.58(11.83, -16.65)	-10.34(5.17, -20.30)	-14.85(-1.84, -28.03)	-9.54(3.23, -26.99)
CXCL13	1.26(24.31, -14.67)	-9.51(9.07, -29.01)	-9.48(10.59, -23.04)	-4.99(11.96, -25.70)	4.13(28.10, -27.03)
CXCL9	-7.81(14.51, -35.12)	-18.71(22.18, -42.01)	-22.56(8.61, -41.31)	-23.96(4.64, -40.60)	-22.27(1.39, -37.93)
Dkk-1	-3.99(15.49, -19.28)	0.06(16.80, -16.76)	-13.74(18.74, -25.17)	-8.77(13.07, -21.21)	-3.15(25.81, -16.84)
EGF	-3.46(45.02, -43.18)	4.93(43.71, -32.74)	-8.14(25.60, -26.39)	-15.08(40.81, -49.55)	-1.71(38.78, -45.73)
EN-RAGE	7.33(56.57, -31.02)	-14.25(13.78, -41.29)	-10.59(30.17, -43.61)	-7.25(41.81, -34.19)	-5.37(35.54, -44.62)
EPO	0.00(9.72, -23.19)	0.00(7.50, -22.81)	-10.30(3.66, -33.64)	-4.08(10.74, -43.33)	0.00(22.11, -15.80)
IL-17C	-2.96(10.42, -17.44)	6.00(26.52, -10.94)	-11.47(15.50, -27.53)	-15.17(18.03, -41.43)	-6.57(33.21, -25.05)
IL-6	-3.36(40.05, -44.00)	-19.69(21.54, -48.43)	-20.72(10.36, -48.96)	-23.66(1.80, -42.36)	-5.86(28.05, -33.00)
IL-7	1.47(29.44, -26.21)	-1.10(33.39, -19.12)	-9.97(8.82, -25.80)	-14.29(15.05, -29.43)	-1.54(22.17, -24.30)
MIP-1 알파	-2.68(21.97, -26.94)	0.00(30.66, -18.09)	-14.38(7.56, -34.21)	-8.00(34.94, -23.88)	-6.28(29.78, -34.02)
MMP-1	-4.86(14.27, -20.04)	-2.93(17.33, -14.56)	-9.59(1.03, -19.42)	-16.51(2.07, -39.61)	-4.02(10.87, -19.54)
MMP-10	-1.60(13.90, -29.34)	-6.51(21.19, -25.74)	-17.39(0.55, -37.26)	-16.67(0.78, -35.66)	-17.58(8.30, -33.66)
MMP-12	-5.75(12.24, -33.84)	-8.73(9.44, -26.97)	-22.98(14.41, -44.81)	-25.63(-4.39, -53.48)	-24.65(11.48, -42.62)
MMP-3	1.48(22.10, -19.63)	-2.68(5.85, -16.76)	-11.35(4.22, -30.34)	-7.80(7.63, -25.55)	-8.58(4.87, -27.97)
NT-프로-BNP	-1.02(39.78, -27.99)	-0.58(48.20, -36.15)	2.36(39.48, -31.01)	16.67(57.75, -31.37)	-3.57(29.03, -28.57)
PTPN22	0.75(50.09, -35.11)	-20.18(10.04, -45.65)	-13.75(23.70, -39.95)	-14.14(17.69, -35.54)	-9.44(28.16, -41.54)
PTX3	-0.48(25.88, -25.77)	-8.06(23.09, -25.26)	-12.52(17.08, -30.33)	-3.91(13.89, -27.81)	-14.36(14.01, -28.72)
RETN	-0.39(32.85, -30.26)	-10.61(5.99, -28.49)	-14.82(7.65, -39.54)	-20.16(14.81, -35.87)	-15.09(11.87, -24.74)
TNFRSF4	-3.65(15.07, -20.77)	-7.54(7.86, -23.17)	-9.27(11.71, -20.94)	-9.03(5.54, -22.90)	-7.54(8.36, -23.13)
TRANCE	0.28(23.61, -20.51)	5.77(28.54, -14.57)	-9.03(28.00, -22.67)	-4.15(19.94, -30.71)	-3.39(25.50, -13.05)

[0415]

[0416]

치료전과 위약 암의 12주와 비교하여, 치료전과 항-MadCAM 치료 후 12주 사이의 가장 큰 중앙치 차이를 가지는 단백질은 표 13에 요약되어 있다. 각각의 그룹에 대해 중앙치 변화 및 사분위 1, 사분위 3 값이 기재되어 있다. 통계 모델링을 이용하여 반응의 바이오마커에 대해 데이터를 분석하였다.

[0417]

또한, IBD 노드와 협력하여, 이 샘플의 공지된 또는 새로운 치료학적 단백질 평가의, 이 질환의 본 발명자들의 이해가 더욱 제한되도록, 추가적인 값은 다른 IBD 데이터세트와 비교하여 데이터의 마이닝에 의해 추출될 수 있다.

[0418]

특히, 이 단백질 바이오마커 - 대변 칼프로텍틴, sMadCAM 및 hsCRP는 특히 치료에 대한 환자의 반응을 예측한다. 치료에 대한 반응에서의 단백질 수준 변화 및 기준선으로부터 4주 또는 기준선으로부터 12주의 단백질 농도의 변화는 임상 중점(예를 들어, 12주에 임상 반응)과 상관되고, 임상 반응을 예측하도록 또는 이 치료에 특히 적합한 환자 하위집단을 확인하도록 사용되었다.

표 13

분석물질	기준선으로부터 12 주로의 중앙치(Q3-Q1) 변화				
	위약	7.5	22.5	75	225
AR	-3.90(38.05, -27.26)	-0.81(29.75, -27.97)	-11.52(6.65, -30.90)	-11.28(9.34, -37.48)	-6.36(25.97, -32.12)
CXCL11	-4.02(44.22, -29.39)	-13.82(24.79, -45.53)	-11.49(15.95, -31.02)	-17.59(5.45, -50.02)	-8.28(33.53, -39.93)
CXCL13	4.04(34.29, -20.35)	-9.17(33.74, -36.63)	-14.92(11.17, -35.17)	-19.13(16.65, -39.70)	0.09(36.23, -24.46)
EPO	0.00(29.87, -18.57)	-8.33(16.67, -32.10)	-8.67(4.28, -39.22)	-12.24(7.63, -50.34)	0.00(19.43, -29.97)
FGF-21	3.14(104.21, -42.53)	-14.94(56.76, -59.23)	-10.87(50.72, -46.12)	-28.47(38.39, -53.07)	-12.94(40.77, -44.02)
GH	-2.72(90.77, -60.85)	-3.49(148.16, -52.25)	-28.80(47.88, -65.95)	-17.44(70.68, -72.99)	2.00(289.50, -46.32)
IL-6	2.70(65.41, -29.83)	-7.58(37.48, -37.93)	-8.34(40.83, -41.95)	-10.81(41.33, -38.34)	8.46(47.52, -26.48)
IL-7	7.82(25.16, -21.08)	-6.07(27.92, -22.81)	-12.46(15.57, -25.44)	-7.68(10.89, -34.13)	-4.96(27.23, -25.69)
IL-8	-5.99(32.25, -42.53)	-12.47(36.70, -34.79)	-3.98(23.66, -30.93)	-26.05(10.03, -38.57)	-10.72(35.40, -26.76)
MMP-1	8.32(25.24, -20.78)	-13.94(0.56, -30.32)	-16.99(-0.46, -35.64)	-19.10(-0.42, -40.72)	-5.85(9.26, -24.47)
MMP-10	-5.51(15.56, -27.01)	-4.35(56.89, -26.81)	-15.44(0.22, -36.73)	-17.44(13.49, -41.79)	-15.96(18.43, -35.37)
MMP-3	-1.44(21.54, -22.11)	-5.13(27.04, -20.34)	-15.41(8.21, -28.68)	-9.29(13.38, -31.32)	-9.87(13.78, -27.95)
OSM	-7.91(21.34, -34.03)	-14.16(46.45, -40.66)	-25.57(8.70, -48.30)	-17.47(27.55, -47.53)	-18.97(11.26, -42.30)
PTPN22	-3.41(47.62, -35.30)	-5.30(40.20, -37.23)	-8.91(25.42, -44.02)	-16.54(27.03, -45.28)	-12.12(48.40, -42.82)
REG-4	5.52(17.65, -15.43)	-0.12(22.29, -14.69)	-9.80(8.67, -20.02)	-9.53(17.44, -27.27)	1.29(20.69, -16.90)
RETN	1.98(28.28, -35.97)	-3.32(31.14, -25.40)	-13.08(11.71, -32.64)	-10.31(24.38, -36.80)	-9.73(16.54, -28.48)
VEGF-A	2.35(24.11, -23.81)	-7.21(17.15, -23.86)	-8.57(8.32, -26.15)	-10.22(17.22, -32.92)	-2.14(22.37, -17.17)

[0419]

[0420]

대변 칼프로텍틴. 대변 칼프로텍틴 데이터에서의 기준선으로부터의 변화에 대한 예측치(및 90% CI)는 도 8에 요약되어 있다. 4주에 활성 암에 대한 기준선으로부터의 대변 칼프로텍틴 값의 강건한 감소가 있고, 이것은 8주 및 12주에서의 감소로 계속되었다. 도 8로부터 명확한 것처럼, 위약 암은 활성 암과 비교하여 덜한 감소를 나타냈다. 12주에, 기준선으로부터의 변화(%)에 대한 기하 평균은 각각 위약, 7.5mg, 22.5mg, 75mg 및 225mg 용량에

대해 -19%(감소), -60%(감소), -59%(감소), -55%(감소) 및 -60%(감소)였다.

[0421] **가용성 sMAdCAM(sMAdCAM).** sMAdCAM 데이터에서의 기준선으로부터의 변화에 대한 예측치(및 90% CI)는 도 9에 요약되어 있다. 연구의 설계 동안의 예측과 일치하게, sMAdCAM은, 22.5mg 이상의 용량에서 변동이 없으면서, 용량 범위에 걸친 매우 강건한 및 단조 감소를 나타냈다. 12주에, 기준선으로부터의 변화(%)에 대한 기하 평균은 각각 위약, 7.5mg, 22.5mg, 75mg 및 225mg 용량에 대해 4%(증가), -68%(감소), -90%(감소), -94%(감소) 및 -98%(감소)였다.

[0422] **hsCRP.** hsCRP 데이터에서의 기준선으로부터의 변화에 대한 예측치(및 90% CI)는 도 10에 요약되어 있다. 4주에 활성 압에 대한 기준선으로부터의 hsCRP 값의 약간의 감소가 있었고, 이것은 더 많은 변화를 나타내지 않은 7.5mg 용량 그룹을 제외하고 8주에 걸친 감소로 계속되었다. 활성 치료 압은 12주에 기준선에 대해 복귀하는 경향을 나타냈고, 임상 발견과 일치하지만, 더 크고 가장 지속적인 감소가 22.5mg 및 75mg 그룹에서 관찰되었다. 도 2로부터 명확한 바대로, 위약 압은 시간에 걸쳐 더 큰 변화를 나타내지 않았다. 12주에, 기준선으로부터의 변화 백분율에 대한 기하 평균은 각각 위약, 7.5mg, 22.5mg, 75mg 및 225mg 용량에 대해 15%(증가), 5%(증가), -20%(감소), -16%(감소) 및 2%(증가)였다.

[0423] 8.2 MAdCAM UC에 대해 유전자 발현 프로파일링에 의해 확인된 RNA 바이오마커

[0424] **배경.** 혈액 및 조직 생검 샘플을 모든 용량 그룹에서 다양한 시점에 수집하고, RNA-seq 기술 플랫폼을 이용하여 전체 전사체를 측정하도록 사용하였다. RNA-seq은, 소정의 세포 또는 조직 유형에 존재하는 실질적으로 모든 전사체의 전사체 수준의 동시 및 불편(unbiased) 측정을 허용하는, 불편 유전자 발현 프로파일링 기술이다. 전사체를 샘플마다 약 4000만 개의 대응 말단 분석의 판독 폭에서 서열분석하고, 이것은 각각의 아이소폼을 포함하는 15,000개 초과 유전자의 상세한 전사체 분석을 허용하였다. 치료 전에 취한 샘플을 치료 후 4주 및 12주에 취한 샘플과 비교하고, 이 샘플링 시점에 걸친 다양한 용량 수준에서 전사체 변화를 확인하도록 통계 분석을 수행하였다. 치료 전에 취한 샘플로부터의 단일 또는 다중 전사체의 출발 농도, 및 기준선으로부터의 4주 또는 12주로의 전사체 발현 수준의 변화를 상관시킴으로써 치료에 대한 반응을 예측하는 바이오마커를 분석하였다. 이 유전자 발현 데이터를 단백질로부터의 데이터 및 세포 집단 데이터와 함께 또한 분석하였다.

[0425] **방법.** MAdCAM UC 연구에 등록된 환자로부터의 혈액 및 조직 RNA를, TruSeq mRNA 표준 서열분석 라이브러리 생성, 이어서 Illumina HiSeq 2000 또는 4000 시리즈 서열분석기를 사용한 이 라이브러리의 분석으로 이루어진 Illumina RNA-seq 기술 플랫폼을 이용하여, 치료 전에 및 치료의 투약 기간 동안 4주 및 12주에 취한 샘플로부터 측정하였다. 종합하면, 혈액 중의 전사체 발현을 기준선 및 12주에서 320명의 환자에 대해 측정하였다. 이 그룹으로부터의 256명의 환자는 또한 4주에 수행된 전사체 분석을 가졌다. 조직 생검 샘플 분석을 위해, 126명의 대상체는 스크리닝 방문 시 및 12주에 분석된 염증이 생긴 조직 생검을 가졌다.

[0426] **결과.** 많은 전사체는 기준선(또는 스크리닝 방문)에서 시작 유전자 발현 값과 비교하여 항-MAdCAM 치료의 투약 기간 동안 4주 및 12주에 상이한 유전자 발현 수준을 나타냈다. 표 15를 참조한다. 특히, CCR9에서의 발현 변화(예를 들어, 12주에 기준선으로부터의 발현 변화)는 임상 효능과 상관되는 것으로 생각된다.

표 15

유전자 번호	HUGO_ geneid	유전자 번호	HUGO_ geneid	유전자 번호	HUGO_ geneid	유전자 번호	HUGO_ geneid
ENSG000001 73585	CCR9	ENSG000001 39514	SLC7A1	ENSG000002 14105	CTD- 2116F7	ENSG000002 05502	C2CD4B
ENSG000001 22882	ECD	ENSG000000 72134	EPN2	ENSG000001 79348	GATA2	ENSG000002 69290	RP11- 869B15
ENSG000002 28061	Z83001	ENSG000001 86469	GNG2	ENSG000002 42611	AC0936 27	ENSG000001 34709	HOOK1
ENSG000002 11793	TRAV9- 2	ENSG000002 61087	KB- 1460A1	ENSG000002 31748	RP11- 227H15	ENSG000001 58715	SLC45A 3
ENSG000000 96070	BRPF3	ENSG000001 28833	MYO5C	ENSG000002 02314	SNORD6	ENSG000002 39305	RNF103
ENSG000002 41484	ARHGAP 8	ENSG000001 40743	CDR2	ENSG000001 51136	BTBD11	ENSG000000 06210	CX3CL1
ENSG000001 99933	Y_RNA	ENSG000002 14797	RP11- 1036E20	ENSG000002 42444	RP11- 320N7	ENSG000001 55016	CYP2U1
ENSG000002 37361	RP11- 269C23	ENSG000001 30950	NUTM2F	ENSG000001 76928	GCNT4	ENSG000001 53064	BANK1
ENSG000001 16212	LRRC42	ENSG000001 43554	SLC27A3	ENSG000002 52071	snoU13	ENSG000001 73208	ABCD2
ENSG000000 42980	ADAM28	ENSG000001 78055	PRSS42	ENSG000001 10719	TCIRG1	ENSG000002 35652	RP11- 545I5
ENSG000000 13288	MAN2B2	ENSG000000 88035	ALG6	ENSG000002 54287	RP11- 44K6	ENSG000001 55719	OTOA
ENSG000001 52894	PTPRK	ENSG000001 63751	CPA3	ENSG000001 80771	SRSF8	ENSG000001 72575	RASGRP 1
ENSG000001 35318	NT5E	ENSG000000 69188	SDK2	ENSG000000 85788	DDHD2	ENSG000001 01134	DOK5
ENSG000002 58742	RP11- 862G15	ENSG000001 07771	CCSER2	ENSG000000 73146	MOV10L 1	ENSG000001 69762	TAPT1
ENSG000001 73114	LRRN3	ENSG000001 53902	LGI4	ENSG000001 70989	S1PR1	ENSG000000 25800	KPNA6
ENSG000001 99032	MIR425	ENSG000002 58096	RP11- 474P2	ENSG000001 98919	DZIP3	ENSG000001 64466	SFXN1
ENSG000002 11717	TRBV10 -1	ENSG000002 04632	HLA-G	ENSG000001 48468	FAM171 A1	ENSG000001 66707	ZCCHC1 8
ENSG000002 25760	RP11- 365P13	ENSG000002 65263	RP11- 135L13	ENSG000002 68950	AC1144 94	ENSG000001 56515	HK1
ENSG000002 37990	CNTN4- AS1	ENSG000001 04472	CHRA1	ENSG000001 81029	TRAPPC 5	ENSG000001 36504	KAT7
ENSG000002 72379	RP1- 257A7	ENSG000001 85339	TCN2	ENSG000002 53773	KB- 1047C1 1	ENSG000001 40009	ESR2
ENSG000002 53293	HOXA10	ENSG000001 63082	SGPP2	ENSG000001 32388	UBE2G1	ENSG000002 32274	RP11- 782C8

[0427]

유전자 번호	HUGO_ geneid	유전자 번호	HUGO_ geneid	유전자 번호	HUGO_ geneid	유전자 번호	HUGO_ geneid
ENSG000002 35304	RP11- 265P11	ENSG000002 49459	ZNF286B	ENSG000002 47796	CTD- 2366F1 3	ENSG000002 68313	AC1196 73
ENSG000000 22556	NLRP2	ENSG000001 04918	RETN	ENSG000001 25826	RBCK1	ENSG000000 82014	SMARCD 3
ENSG000001 98668	CALM1	ENSG000002 59363	CTD- 2054N24	ENSG000001 33816	MICAL2	ENSG000002 03401	AC0090 61
ENSG000002 70457	RP11- 467C18	ENSG000001 15098	C2orf42	ENSG000001 12782	CLIC5	ENSG000001 74469	CNTNAP 2
ENSG000000 66405	CLDN18	ENSG000002 27042	RP6-102	ENSG000002 11788	TRAV13 -1	ENSG000001 71298	GAA
ENSG000002 61186	RP11- 341N2	ENSG000002 68205	CTC- 444N24	ENSG000001 42910	TINAGL 1	ENSG000001 68646	AXIN2
ENSG000001 27152	BCL11B	ENSG000002 70674	RP11- 216F19	ENSG000001 14120	SLC25A 36	ENSG000001 19414	PPP6C
ENSG000000 70404	FSTL3	ENSG000001 30489	SC02	ENSG000001 69228	RAB24	ENSG000001 73918	C1QTNF 1
ENSG000001 59423	ALDH4A 1	ENSG000001 43457	GOLPH3L	ENSG000002 37505	RP11- 76N22	ENSG000001 06537	TSPAN1 3
ENSG000001 40092	FBLN5	ENSG000001 84307	ZDHHC23	ENSG000001 32704	FCRL2	ENSG000000 86189	DIMT1
ENSG000002 29776	C4B- AS1	ENSG000002 51606	CTD- 2215E18	ENSG000002 60093	RP11- 1E4	ENSG000001 71914	TLN2
ENSG000002 71954	RP11- 427H3	ENSG000002 25407	CTD- 2384B11	ENSG000000 30582	GRN	ENSG000000 79691	LRRC16 A
ENSG000001 69436	COL22A 1	ENSG000001 64543	STK17A	ENSG000002 38121	LINC00 426	ENSG000001 04660	LEPROT L1
ENSG000001 51623	NR3C2	ENSG000002 13853	EMP2	ENSG000001 05270	CLIP3	ENSG000001 34054	ETS1
ENSG000001 74791	RIN1	ENSG000001 45687	SSBP2	ENSG000001 98954	KIAA12 79	ENSG000002 50548	RP11- 47I22
ENSG000001 86265	BTLA	ENSG000000 52126	PLEKHA5	ENSG000002 35488	JARID2 -AS1	ENSG000000 76984	MAP2K7
ENSG000001 77459	C8orf4 7	ENSG000001 82511	FES	ENSG000001 58079	PTPDC1	ENSG000001 88818	ZDHHC1 1
ENSG000001 87416	LHFPL3	ENSG000001 54479	CCDC173	ENSG000001 98963	RORB	ENSG000001 29270	MMP28
ENSG000001 01892	ATP1B4	ENSG000001 55093	PTPRN2	ENSG000000 30419	IKZF2	ENSG000001 00065	CARD10
ENSG000001 38617	PARP16	ENSG000001 49308	NPAT	ENSG000000 68354	TBC1D2 5	ENSG000001 58195	WASF2
ENSG000002 61211	RP1- SON2	ENSG000001 62129	CLPB	ENSG000002 11797	TRAV17	ENSG000002 33125	ACTBP1 2

[0428]

유전자 번호	HUGO_ geneid	유전자 번호	HUGO_ geneid	유전자 번호	HUGO_ geneid	유전자 번호	HUGO_ geneid
ENSG000000 19995	ZRANB1	ENSG000001 33639	BTG1	ENSG000001 97111	PCBP2	ENSG000001 19508	NR4A3
ENSG000002 27215	RP11- 445L13 _B	ENSG000001 37502	RAB30	ENSG000001 12182	BACH2	ENSG000001 86591	UBE2H
ENSG000000 99204	ABLIM1	ENSG000002 71783	RP11- 533E19	ENSG000000 06432	MAP3K9	ENSG000002 00227	RNA5SP 197
ENSG000002 42861	RP11- 285F7	ENSG000002 30928	RP11- 34A14	ENSG000002 03364	RP11- 370F5	ENSG000001 03343	ZNF174
ENSG000002 11879	TRAJ10	ENSG000001 05472	CLEC11A	ENSG000002 33225	AC0049 87	ENSG000002 59728	LINC00 933
ENSG000002 69018	AP0013 62	ENSG000001 54511	FAM69A	ENSG000001 00979	PLTP	ENSG000001 22741	DCAF10
ENSG000001 77425	PAWR	ENSG000001 96323	ZBTB44	ENSG000000 12983	MAP4K5	ENSG000001 85736	ADARB2
ENSG000002 07585	MIR181 D	ENSG000002 11880	TRAJ9	ENSG000001 25868	DSTN	ENSG000001 13263	ITK

[0429]

[0430] 8.3 FACS에 의해 확인된 세포 바이오마커

[0431] B7 인테그린 FACS 검정. 전혈 FACS 검정에 의해 림프구 부분집합에서의 표면 B7 마커의 빈도 및 발현을 평가하였다. 헤파린나트륨 혈액의 분취량($100\mu\text{l}$)을 $30\mu\text{l}$ 의 항체 각테일(CD45RO-FITC, B7-인테그린 또는 랫트 IgG2a 아 이소타입 대조군-PE, CD4-PerCPCy5.5, CD27-APC 및 CD3-APC-H7; 모두 BD사제)과 실온에서 30분 동안 항온처리 하였다. 각각의 관에, 1ml 의 1X BD PharmLyse 용액을 첨가하고, 손으로 진탕시키고, 광으로부터 30분 동안 보호 하면서 실온에서 30분 동안 항온처리하였다. 분해된 혈액을 제조 2시간 내에 FACSCanto II에 의해 획득하였다. 세포계산기를 관마다 샘플의 대부분을 얻도록 설정하였다. 부분집합에서의 표면 B7 단백질의 발현을 보정장치로서 BD QuantiBrite-PE에 의해 표준 단위 MESF(균등한 가용성 형광색소의 분자)로서 정량화하였다.

[0432] MAdCAM은 장의 내피 세포 및 장 연관 림프성 조직에서 발현된다. 항-MAdCAM은 $\beta 7+$ 발현 세포와 리간드 MAdCAM 사이의 상호작용을 차단하여, 장으로의 순환으로부터 $\beta 7+$ 발현 세포의 혈관외유출을 차단한다. 항-MAdCAM에 의한 치료는 따라서 순환에서 $\alpha 4\beta 7+$ 세포를 증가시킨다. 혈액 샘플을 기준선, 8주 및 12주에 취해지고, $\alpha 4\beta 7+$ 중앙 기억 T 세포를 형광 활성화 세포 분류(fluorescence activated cell sorting; FACS)에 의해 측정하였다. $\beta 7+$ 데이터 백분율은 b7을 또한 발현한 CD4+ 발현 세포(%)로서 보고되고, 중앙 기억 T 세포에 대한 $\beta 7$ 단백질 발현의 단위 측정치인 절대 수(세포/ μl) 및 MESF(균등한 가용성 형광색소의 분자)를 또한 측정하였다. FACS 매개변수는 반응 및 치료로서 기준선으로부터의 변화, 항-TNF 경험의 상태, 공존 IS 치료, 기준선, 방문, 및 고정 효과로서 방문 상호작용에 의한 치료 및 랜덤 효과로서 대상체를 이용하여 선형 혼합 모델을 이용하여 분석하였다. 순환 b7+ 중앙 기억 CD4+ T 림프구는 용량 의존적 방식으로 항-MAdCAM 치료된 환자에서 8주 및 12주에 증가 하는 것으로 생각된다. $\beta 7+$ 중앙 기억 T 세포(%)에 대한 배수 변화는 8주 및 12주에 모든 용량에 대해 통계적으로 유의미한 것으로 예상된다. $\beta 7+$ 중앙 기억 T 세포의 절대 수 및 MESF의 증가는 8주 및 12주에 위약과 비교하여 항-MAdCAM 그룹의 모든 용량에 대해 유의미하게 더 높은 것으로 또한 예상된다.

[0433] 8.4 유전형질분석에 의해 확인된 유전적 바이오마커

[0434] Pfizer 커스텀 Illumina 어레이를 사용하여 모든 대상체에 대해 게놈형 유전자형 데이터를 생성하였다. 이 커스 텀 칩은, 게놈에 존재하는 대부분의 엑손 변이를 다루는 것을 목표로 하는, Illumina OmniExpressExome 칩 설계 에 주로 기초한다. OmniExpressExome 칩을 넘어선 추가적인 내용은 이전의 연구에 기초한 다민족 코호트에서 질 환과 연관된 것으로 공지된 추가적인 변이체를 다루는 것을 목표로 한다. 샘플 수준 및 유전자형 수준 품질 관 리 둘 다는 하기 기준에 기초하여 수행될 것이다:

[0435] 샘플 수준

- [0436] • 샘플 콜 비율 확인 - 95% 미만의 콜 비율을 가지는 샘플이 제거된다.
- [0437] • 샘플 성별 확인 - 자가 보고된 성별에 조화되지 않은 성별을 가지는 샘플을 제거한다. 성별은 X 염색체에서 동종접합성 비율에 의해 정의된다. 남성의 경우, 동종접합성 비율은 0.8 이상이어야 하고, 여성의 경우, 이것은 0.2 이하이어야 한다. 통상적으로, 0.5% 미만의 샘플은 성별 불일치이다.
- [0438] • 샘플 이형접합성 비율 - 평균을 넘는 3 초과의 표준 편차의 이형접합성 비율을 가지는 샘플을 제거한다.
- [0439] • 샘플 관련성 확인 - 0.1875 초과의 PI_HAT 점수를 가지는 쌍에 대해, 더 낮은 콜 비율을 가지는 낮은 샘플 은 제거된다.

[0440] 유전자형 수준

- [0441] • SNP 콜 비율 확인: 95% 미만의 콜 비율을 가지는 SNP가 제거될 것이다.
- [0442] • SNP 마커 이중 확인: 칩 상의 이중 SNP는 제거된다. 가장 높은 콜 비율을 가지는 SNP가 보유된다.
- [0443] 유전자형 데이터의 분석. 2개의 유전자 분석을 수행하였다. 첫째로, 후보 SNP를 12주에 임상 효능과의 연관을 평가하도록 분석하였다. 특히, rs11171739가 MAdCAM1 유전자의 발현 수준과 잠재적으로 연관된 것으로 제시된 SNP이므로, rs11171739를 분석하였다. 둘째로, 유전자 점수는, 이 유전자 점수와 MAdCAM에 대한 임상 반응의 연 관에 대해 시험하기 위해, 공중에게 이용 가능한 데이터에 기초한 게양성 결장염과 연관된 것으로 공지된 상부 유전자 변이의 조합에 기초하여 구성된다. 유전자 점수를 UC에 대한 위험 대립형질의 가중 합에 기초하여 계산 하였다. 가중은 각각의 위험 대립형질의 공지된 효과 크기에 기초할 것이다. 유전자 점수를 각각의 개별 대상체

에 대해 계산하고, 이후 임상 효능의 다양한 측정치에 대한 선형 회귀 모델에서의 연관에 대해 시험하였다.

[0444] 모든 분석은 약물 반응보다 가계와 연관된 신호의 검출을 피하기 위해 공변량으로서 가계를 포함하였다. 가계는 다수의 주요 성분을 따라 이의 값을 나타내는 각각의 대상체에 대한 정량적 벡터로 표시되고, 공변량으로서 인종에 대한 치환으로서 상기 회귀 모델에 포함된다.

[0445] **실시예 9 약동학, 표적 커버리지 및 항-약물 항체**

[0446] 노출은 FIH 연구(A7281001, 궤양성 결장염)에서 관찰되고 표적 매개 약물 성향을 기술하는 예비 집단 약동학 모델에 의해 적절히 예상된 것과 일치하였다. (**오류! 참고문헌이 발견되지 않음.**)

[0447] 12주에 평균 관찰된 C트로프 값은 각각 7.5mg, 22.5mg, 75mg 및 225mg의 용량에서 435ng/mL, 1334ng/mL, 5567ng/mL, 및 19860ng/mL이었다. 이 혈청 농도는, 연구의 설계 동안 모델 예측과 일치하는, **오류! 참고문헌이 발견되지 않음**에 기재된 바대로 각각 68, 90, 94 및 98의 가용성 MAdCAM(12주에 기준선으로부터의 기하 평균 백분율 변화)의 억제에 상응한다.

[0448] 일반적으로, 본 연구에서의 PK 수준 혈청 농도는 상응하는 용량에서 동일한 치료학적 항체를 사용하여 별개의 크론병 연구에서 관찰된 것과 유사하였다.

[0449] 12주까지 분석된 활성 치료 중인 282명의 대상체로부터의 758개의 ADA 샘플 중에서, 709명은 음성으로 보고되었다. 29명의 대상체로부터의 49개의 ADA 샘플은 양성으로 확증되었다; 7.5mg에서 7명의 대상체, 22.5mg에서 6명의 대상체, 75mg에서 9명의 대상체 및 225mg에서 7명의 대상체. 12명의 대상체는 기준선에서 확증적인 양성 ADA를 가졌다. 기준선에서 확증적인 양성 ADA를 가지는 12명의 대상체 중 9명의 대상체는, 치료 부스팅된 ADA 반응(즉, 기준선과 비교하여 치료 후 더 높은 ADA 역가)의 표시 없이, 기준선 후 양성이었다(7.5mg에서 3명의 대상체, 22.5mg에서 1명의 대상체, 75mg에서 4명의 대상체 및 225mg에서 1명의 대상체). 음성 보고된 709개의 샘플 중에서, 396개(약 56%)는 결정적이 아닌 것으로 생각되고, 313개(약 44%)는 각각 > LLOQ(10ng/mL 초과) 및 BLQ(10ng/mL 미만)인 측정된 혈청 농도에 기초하여 음성으로 확증되었다. 주의: 313개의 값 BLQ 중에서, 245개는 예비 용량 측정이었다.

[0450] 전체 확증적인 양성율은 일반적으로 낮고 컷오프에 가까운 역가(4.64)로 대략 6.4%이고, 어느 것도 11.86보다 높지 않았다.

[0451] 기준선 후 확증적인 양성 ADA를 가지는 대상체에서의 PK 데이터의 예비 평가는 노출, 안전성 또는 효능에서 양성 ADA의 식별 불가능한 효과를 나타냈다. 이 평가는 기준선 후 확증적인 양성 ADA를 가지는 대상체(n=26)로부터 모든 이용 가능한 데이터에 기초하여 수행되었다.

[0452] **실시예 10 크론병**

[0453] **배경.** 혈류로부터 장으로의 백혈구(WBC) 전좌의 저해는 염증성 장 질환의 관리에 대한 유망한 새로운 접근법이다. OPERA는 크론병(CD)을 가지는 대상체에서 mAb 7.16.6의 안전성 및 효능의 무작위화, 다기관 이중 맹검, 위약 조절 연구였다.

[0454] **방법.** 활성 보통 내지는 중증의 CD(CDAI 220-450) 및 항-TNF 및/또는 면역억제제 약물에 실패 또는 불관용성의 병력을 가지는 18-75세의 성인은 결장경검사에서 궤양 및 3.0mg/L 초과인 hsCRP를 가지는 경우 적격이었다. 대상체를 위약, 22.5mg, 75mg 또는 225mg 암으로 무작위화하였다. 1차 종점은 8주 또는 12주에 CDAI-70 반응이었다. 2차 종점은 관해 및 CDAI-100 반응 및 안전성이었다. 연구된 질환 바이오마커는 FACS, CRP 및 가용성 MAdCAM에 의한 혈액 $\beta 7 + CD4 +$ 중앙 기억 T 세포 수준(빈도 및 $\beta 7$ 발현)이었다.

[0455] **결과.** 267명의 대상체가 등록하였다. CDAI-70 반응이 임의의 치료에 대해 위약과 유의미하게 다르지 않았지만, 관해는 더 높은 기준선 CRP(18 초과인 CRP)을 가지는 대상체에서 더 높은 것으로 보인다. 기준선에서의 중앙치 CRP는 모든 그룹에 걸쳐 18mg/L였다. 치료되었지만 대조군이 아닌 대상체에서의 가용성 MAdCAM은 용량 관련 방식으로 기준선과 비교하여 2주에 유의미하게 감소하였고, 연구 동안 낮게 있었다. 순환 $\beta 7 + CD4 +$ 중앙 기억 T 림프구는 PF 치료된 대상체에서 용량 의존적 방식으로 8주 및 12주에 증가하였다. 기준선 특징 및 효능 결과의 부분집합은 표 14에 있다.

표 14

환자 특징 및 12 주에 효능 결과의 부분집합

값	위약	22.5mg	75mg	225mg
N	63	67	64	68
연령, 세(평균 sd)	34.4(11.1)	37.0(13.1)	34.7(10.6)	35.9(1.0)
CD 기간 년(중앙치, 범위)	10.5(.8-51.8)	11.5(1.9-38.1)	8.2(0-36.5)	12.4(0-30.5)
기준선 CDAI(평균, sd)	313(61)	308(71)	324(65)	316(64)
* 반응 70 12주(se)	59%(9.0%)	62%(9.0%)	65%(9.0%)	58%(8.9%)
* 관해 12주(se)	23%(8.3%)	27%(9.1%)	28%(9.7%)	29%(9.3%)
# 기준선 CRP>18에 의한 관해 12주(se)	14%(7.6%)	37%(11%)	24%(9.2%)	39%(10.2%)

* 일반화 선형 혼합 모델을 사용한 분석; #는 부분집합 분석에 대한 비율을 보고함.

[0456]

[0457]

mAb 7.16.6은 이 환자 집단에서 안전하고 매우 관용적인 것으로 보인다. 가장 흔한 부작용은 임의의 AE 그룹에서 용량 반응의 증거 없이 기초하는 질환과 연관이 있었다.

[0458]

결론. 1차 종점은 높은 위약 반응 때문에 충족되지 않았고, mAb 7.16.6은 순환 β 7+ T 림프구의 용량 관계 증가 및 MAdCAM의 지속적인 용량 관계 감소로 나타난 바대로 약리학적으로 활성이었다. 더 높은 기준선 CRP를 가지는 대상체는 mAb 7.16.6에 최고의 반응을 가졌다. 이 연구에서 안전성 신호가 관찰되지 않았다.

[0459]

실시예 11 크론병에 대한 RNA 바이오마커

[0460]

MAdCAM CD 연구에 등록된 환자로부터의 혈액 유래 RNA를, TruSeq mRNA 가닥 서열분석 라이브러리 생성, 이어서 Illumina HiSeq 2000 또는 4000 시리즈 서열분석기를 사용한 이 라이브러리의 분석으로 이루어진 Illumina RNA-seq 기술 플랫폼을 이용하여, 치료 전에 및 치료의 투약 기간 동안 12주에 취해진 샘플로부터 측정하였다. 종합하면, 혈액 중의 전사체 발현을 기준선 및 12주에서 91명의 환자에 대해 측정하였다.

[0461]

많은 전사체는 기준선에서 시작 유전자 발현 값과 비교된 항-MAdCAM 치료의 투약 기간 동안 12주에 상이한 유전자 발현 수준을 나타냈다. 기준선과 항-MAdCAM 치료 후 12주 사이의 상이한 용량 수준에 걸친 통계학적으로 200 개의 가장 유의적인 변화에 대한 전사체는 표 16에 요약되어 있다. 각각의 용량 수준에서의 평균 배수 변화(AveFC), 이어서 치료 용량에 걸친 변화의 유의도(P값Trt)가 기재되어 있다. 처음의 2개의 열은 각각 Ensemble 유전자 번호 및 HUGO 유전자 명명 위원회(HUGO Gene Nomenclature Committee; HGNC) 유전자 번호를 보여준다.

표 16

유전자 번호	HUGO_geneid	평균 FC1c	평균 FC22.5 mg	평균 FC75 mg	평균 FC225 mg	P 값 Trt
ENSG00000173585	CCR9	1.03	2.78	2.8	3.72	1.09E-06
ENSG00000122882	ECD	1.01	1.15	1.17	1.26	0.000246618
ENSG00000228061	ZS3001	0.89	0.76	1.03	2.21	0.000486282
ENSG00000211793	TRAV9-2	0.96	1.23	1.25	1.54	0.000523789
ENSG00000096070	BRPF3	0.94	1.11	1.09	1.12	0.000685442
ENSG00000241484	ARHGAP8	1.07	0.71	2.33	0.94	0.000696011
ENSG00000199933	Y_RNA	1.2	0.4	1.11	0.99	0.000756798
ENSG00000237361	RP11-269C23	1.36	0.4	1.52	0.81	0.000774542
ENSG00000116212	LRRC42	0.94	1.02	1.1	1.06	0.000859972
ENSG00000042980	ADAM28	0.99	1.49	1.18	1.32	0.001007256
ENSG00000013288	MAN2B2	0.95	1.08	1.08	1.06	0.001067193
ENSG00000152894	PTPRK	0.89	1.58	1.64	1.67	0.001260717
ENSG00000135318	NT5E	0.95	1.48	1.36	1.46	0.001263122
ENSG00000258742	RP11-862G15	0.73	1.54	2.14	1.5	0.001420644
ENSG00000173114	LRRN3	0.99	1.47	1.65	1.96	0.001531031
ENSG00000199032	MIR425	0.79	1.7	1.99	1.27	0.001780671
ENSG00000211717	TRBV10-1	0.64	1.66	1.15	1.79	0.001916056
ENSG00000225760	RP11-365P13	0.75	1.32	1.52	2.12	0.001961883
ENSG00000237990	CNTN4-AS1	0.43	1.97	0.78	1.28	0.002022301
ENSG00000272379	RP1-257A7	0.85	1.19	1.04	1.15	0.002148923
ENSG00000253293	HOXA10	1.24	0.57	1.78	1.74	0.002166659
ENSG00000235304	RP11-265P11	0.85	3.08	0.99	1.6	0.00222768
ENSG00000022556	NLRP2	0.85	1.1	1.19	1.2	0.002261611
ENSG00000198668	CALM1	1.01	1.07	1.08	1.17	0.002273075
ENSG00000270457	RP11-467C18	0.77	0.73	1.78	1.04	0.002373273
ENSG00000066405	CLDN18	1.29	1.14	0.64	0.41	0.002517879
ENSG00000261186	RP11-341N2	0.62	1.52	1.52	1.68	0.002548039
ENSG00000127152	BCL11B	1.04	1.27	1.43	1.55	0.002616038
ENSG00000070404	FSTL3	1.22	0.86	0.9	0.91	0.002644189
ENSG00000159423	ALDH4A1	1.23	0.98	1.11	0.99	0.002683581
ENSG00000140092	FBLN5	0.96	1.37	1.15	1.51	0.002690708
ENSG00000229776	C4B-AS1	0.67	0.95	1.99	1.05	0.002797063
ENSG00000271954	RP11-427H3	1.01	1.14	1.21	1.27	0.002805773
ENSG00000169436	COL22A1	0.99	1.16	0.46	1.73	0.002848158
ENSG00000151623	NR3C2	1.06	1.38	1.45	1.61	0.002849267
ENSG00000174791	RIN1	1.28	0.92	0.95	1.04	0.002881754
ENSG00000186265	BTLA	0.89	1.37	1.3	1.41	0.003047031
ENSG00000177459	C8orf47	0.7	1.81	1.79	2.06	0.003056796
ENSG00000187416	LHFPL3	0.95	0.7	2.15	1.26	0.003155561
ENSG00000101892	ATP1B4	0.84	0.81	0.96	1.86	0.003204539
ENSG00000138617	PARP16	0.93	1.1	1.07	1.11	0.003212319

[0462]

ENSG00000261211	RP1-80N2	1.1	0.56	0.62	0.88	0.003213729
ENSG00000019995	ZRANB1	0.93	1.04	1.24	1.09	0.003471657
ENSG00000227215	RP11-445L13_B	0.83	0.72	1.19	1.83	0.003762178
ENSG00000099204	ABLIM1	0.99	1.23	1.33	1.44	0.003812623
ENSG00000242861	RP11-285F7	0.92	1.2	1.18	1.27	0.00385391
ENSG00000211879	TRAJ10	0.9	1.22	1.15	1.55	0.004114539
ENSG00000269018	AP001362	1.12	0.88	0.98	0.93	0.004126107
ENSG00000177425	PAWR	0.8	1.55	1.49	1.52	0.004267517
ENSG00000207585	MIR181D	0.97	0.88	1.18	2.14	0.004293059
ENSG00000139514	SLC7A1	1.12	1.23	1.51	1.4	0.004341246
ENSG00000072134	EPN2	0.95	1.28	1.16	1.29	0.004347329
ENSG00000186469	GNG2	0.95	1.04	1.15	1.12	0.004518505
ENSG00000261087	KB-1460A1	0.97	1.29	1.11	1.36	0.004556475
ENSG00000128833	MYO5C	0.69	1.41	1.5	1.36	0.004857374
ENSG00000140743	CDR2	1.02	1.25	1.33	1.43	0.004860557
ENSG00000214797	RP11-1036E20	0.73	1.78	0.91	1.83	0.004897444
ENSG00000130950	NUTM2F	1.18	0.99	2.26	0.78	0.004936165
ENSG00000143554	SLC27A3	1.19	0.95	1	1.02	0.004956338
ENSG00000178055	PRSS42	1.76	0.99	0.78	1.93	0.005050187
ENSG00000088035	ALG6	0.98	1.23	1.11	1.21	0.005140574
ENSG00000163751	CPA3	0.8	0.89	1.24	1.72	0.005162833
ENSG00000069188	SDK2	0.96	1.72	1.25	1.42	0.005304357
ENSG00000107771	CCSER2	0.99	1.15	1.18	1.33	0.005436005
ENSG00000153902	LGI4	1.26	0.59	1.48	1.77	0.005443687
ENSG00000258096	RP11-474P2	0.97	0.55	0.63	1.1	0.00548777
ENSG00000204632	HLA-G	1.09	0.86	0.96	0.95	0.005641668
ENSG00000265263	RP11-135L13	0.92	1.29	1.18	1.27	0.00567792
ENSG00000104472	CHRA1	1	1.1	1.03	1.18	0.005716345
ENSG00000185339	TCN2	1.25	0.81	0.98	0.94	0.005884412
ENSG00000163082	SGPP2	0.71	1.29	1.09	1.43	0.005962901
ENSG00000249459	ZNF286B	0.86	1.45	1.5	1.7	0.006009146
ENSG00000104918	RETN	1.15	0.74	0.84	0.68	0.006052469
ENSG00000259363	CTD-2054N24	0.9	1.96	1.02	1.56	0.006136195
ENSG00000115998	C2orf42	1.01	1.13	1.07	1.23	0.006174157
ENSG00000227042	RP6-102	1.19	0.77	2.13	1.09	0.006216609
ENSG00000268205	CTC-444N24	1.02	1.16	1.32	1.32	0.006365583
ENSG00000270674	RP11-216F19	0.75	1.35	1.34	1.4	0.006366766
ENSG00000130489	SC02	1.19	0.86	0.91	0.96	0.006414512
ENSG00000143457	GOLPH3L	0.97	1.21	1.09	1.2	0.006589479
ENSG00000184307	ZDHHC23	0.85	1.37	1.12	1.41	0.0065945
ENSG00000251606	CTD-2215E18	0.82	1.58	1.37	1.52	0.006612818
ENSG00000225407	CTD-2384B11	0.99	0.66	1.48	1.66	0.006715329

[0463]

ENSG000000164543	STK17A	0.94	1.06	1.1	1.1	0.006754285
ENSG000000213853	EMP2	1.81	1.15	0.56	0.89	0.006767302
ENSG000000145687	SSBP2	1.04	1.16	0.98	1.26	0.00694826
ENSG00000052126	PLEKHA5	0.93	1.2	1.41	1.34	0.007063869
ENSG000000182511	FES	1.03	0.9	0.92	0.85	0.007179669
ENSG000000154479	CCDC173	1.84	0.9	2.97	1.57	0.007230053
ENSG000000155093	PTPRN2	0.82	1.1	0.9	0.92	0.007338188
ENSG000000149308	NPAT	1.02	1.29	1.27	1.42	0.007393232
ENSG000000162129	CLPB	1.2	1.02	1.14	1	0.00742556
ENSG000000133639	BTG1	0.96	1.1	0.99	1.12	0.007454085
ENSG000000137502	RAB30	1.01	1.22	1.29	1.51	0.007471691
ENSG000000271783	RP11-533E19	1.07	0.91	0.89	0.95	0.00751623
ENSG000000230928	RP11-34A14	0.69	0.66	0.84	1.7	0.007516599
ENSG000000105472	CLEC11A	1.25	0.8	1.07	1.06	0.007564351
ENSG000000154511	FAM69A	1.01	1.25	1.17	1.44	0.007640476
ENSG000000196323	ZBTB44	1.01	1.04	1.21	1.14	0.007807758
ENSG000000211880	TRAJ9	0.85	1.43	1.27	1.57	0.008095052
ENSG000000214105	CTD-2116F7	0.82	0.81	0.81	2.09	0.0081448
ENSG000000179348	GATA2	0.87	0.98	1.29	1.75	0.008166472
ENSG000000242611	AC093627	1.58	0.49	0.72	1.18	0.008176059
ENSG000000231748	RP11-227H15	0.82	1.62	0.97	1.75	0.008202576
ENSG000000202314	SNORD6	0.69	1.14	0.97	1.58	0.008220147
ENSG000000151136	BTBD11	1.02	1.17	1.29	1.3	0.008257908
ENSG000000242444	RP11-320N7	1.35	0.65	1.25	0.73	0.008328594
ENSG000000176928	GCNT4	0.73	1.47	1.41	1.83	0.008453853
ENSG000000252071	snoU13	1.17	0.9	2.53	1.68	0.008528728
ENSG000000110719	TCIRG1	1.05	0.91	0.97	0.9	0.008571047
ENSG000000254287	RP11-44K6	1.21	1.52	0.62	2.01	0.008794321
ENSG000000180771	SRSF8	1.04	1.15	1.29	1.34	0.008816577
ENSG000000085788	DDHD2	1.02	1.22	1.31	1.43	0.008825236
ENSG000000073146	MOV10L1	1.75	0.69	1.05	0.68	0.00893606
ENSG000000170989	SIPR1	0.99	1.22	1.3	1.45	0.009048333
ENSG000000198919	DZIP3	1.11	1.41	1.36	1.58	0.009078348
ENSG000000148468	FAM171A1	0.97	1.43	1.34	1.5	0.009100937
ENSG000000268950	AC114494	1.15	1.04	1.03	0.62	0.009334148
ENSG000000181029	TRAPPC5	1.07	0.72	1.01	0.77	0.009362384
ENSG000000253773	KB-1047C11	1.48	0.53	1.47	1.22	0.009369507
ENSG000000132388	UBE2G1	0.99	1.06	1.07	1.13	0.00937239
ENSG000000247796	CTD-2366F13	0.71	1.61	1.33	1.38	0.009405218
ENSG000000125826	RBCK1	1.03	0.91	0.92	0.91	0.009480962
ENSG000000133816	MICAL2	0.94	1.07	1.24	0.99	0.009674292
ENSG000000112782	CLIC5	0.87	1.82	1.44	1.39	0.009736685
ENSG000000211788	TRAV13-1	0.97	1.13	1.32	1.47	0.009896104

[0464]

ENSG000000142910	TINAGL1	1.14	0.62	0.6	1.5	0.009900654
ENSG000000114120	SLC25A36	1.02	1.28	1.25	1.45	0.009933956
ENSG000000169228	RAB24	1.04	0.87	0.87	0.88	0.009950867
ENSG000000237505	RP11-76N22	1	0.75	1.8	0.54	0.009970281
ENSG000000132704	FCRL2	0.87	1.34	1.21	1.26	0.009982893
ENSG000000260093	RP11-1E4	1.55	1.15	0.85	0.71	0.009990035
ENSG00000030582	GRN	1.1	0.85	0.97	0.9	0.0099985
ENSG000000238121	LINC00426	0.96	1.25	1.2	1.4	0.010001848
ENSG000000105270	CLIP3	0.69	1.43	1.34	1.13	0.010011938
ENSG000000198954	KIAA1279	1.04	1.23	1.2	1.36	0.010042834
ENSG000000235488	JARID2-AS1	1.06	1.45	1.76	0.85	0.010088905
ENSG000000158079	PTPDC1	0.83	1.61	1.15	1.43	0.010189169
ENSG000000198963	RORB	1.65	0.65	1.04	2.09	0.010227448
ENSG00000030419	IKZF2	1.05	1.25	1.34	1.7	0.010258183
ENSG000000068354	TBC1D25	0.96	1.04	1.11	1.01	0.010284888
ENSG000000211797	TRAV17	1.02	1.08	1.27	1.49	0.01029392
ENSG000000197111	PCBP2	0.97	1.03	1.09	1.03	0.01029625
ENSG000000112182	BACH2	1	1.28	1.27	1.56	0.010410668
ENSG000000006432	MAP3K9	0.77	1.4	1.36	1.41	0.010424898
ENSG000000203364	RP11-370F5	0.85	0.77	1.25	1.61	0.010456719
ENSG000000233225	AC004987	1	1	1.59	0.99	0.010486902
ENSG000000100979	PLTP	1.18	0.97	0.95	0.95	0.010538665
ENSG00000012983	MAP4K5	1.07	1.17	1.34	1.37	0.010567962
ENSG000000125868	DSTN	1	1.1	1.12	1.23	0.010582106
ENSG000000205502	C2CD4B	0.66	1.05	0.85	0.32	0.010612365
ENSG000000269290	RP11-869B15	0.91	1.36	1.13	1.25	0.010657968
ENSG000000134709	HOOK1	0.98	1.4	1.54	1.63	0.010785391
ENSG000000158715	SLC45A3	0.91	1.12	1.2	1.53	0.010938046
ENSG000000239305	RNF103	0.97	1.15	1.08	1.16	0.011105681
ENSG000000006210	CX3CL1	1.49	0.78	0.78	0.76	0.011150528
ENSG000000155016	CYP2U1	0.99	1.33	1.16	1.38	0.011171069
ENSG000000153064	BANK1	1.06	1.41	1.31	1.51	0.01121044
ENSG000000173208	ABCD2	0.98	1.29	1.43	1.61	0.011362037
ENSG000000235652	RP11-545I5	1.01	1.3	1.26	1.45	0.011369509
ENSG000000155719	OTOA	1.17	0.55	1.65	1.11	0.011426115
ENSG000000172575	RASGRP1	1.03	1.33	1.38	1.53	0.0114595
ENSG000000101134	DOK5	0.77	1.69	1.45	0.84	0.01146101
ENSG000000169762	TAPT1	0.97	1.15	1.1	1.2	0.011533654
ENSG000000025800	KPNA6	0.99	1.07	1.11	1.13	0.011638238
ENSG000000164466	SFXN1	0.93	1.16	1.13	1.28	0.011641835
ENSG000000166707	ZCCHC18	0.66	1.74	0.93	1.31	0.011648599
ENSG000000156515	HK1	1.06	0.99	1.18	1.01	0.011657858
ENSG000000136504	KAT7	1.02	1.08	1.1	1.18	0.011689978

[0465]

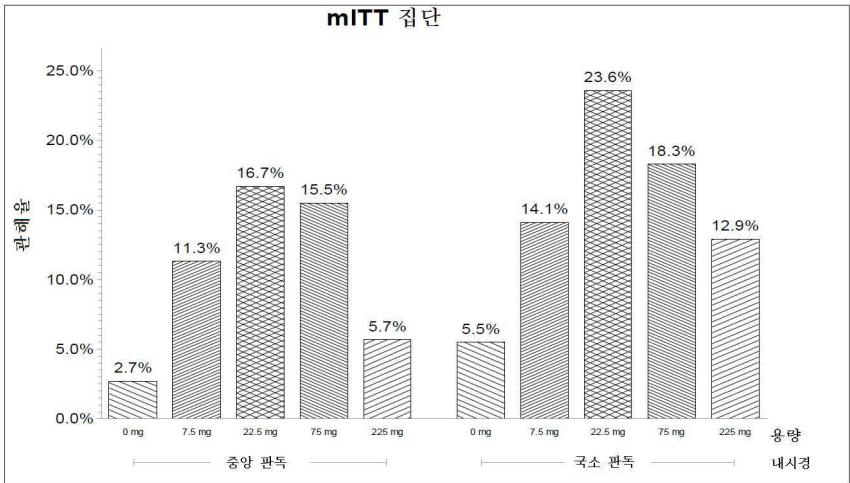
ENSG00000140009	ESR2	0.92	1.22	1.11	1.28	0.011693601
ENSG00000232274	RP11-782C8	0.89	2.84	0.97	1.04	0.011738618
ENSG00000268313	AC119673	1.1	1.15	1.3	1.39	0.011855655
ENSG00000082014	SMARCD3	1.02	0.82	0.87	0.78	0.0120148
ENSG00000203401	AC009061	0.91	1.38	0.43	0.66	0.012041957
ENSG00000174469	CNTNAP2	0.69	1.23	1.59	1.48	0.012122994
ENSG00000171298	GAA	1.1	0.92	1.08	0.94	0.012274983
ENSG00000168646	AXIN2	0.97	1.37	1.38	1.47	0.012358987
ENSG00000119414	PPP6C	0.99	1.02	1.04	1.08	0.012395358
ENSG00000173918	C1QTNF1	0.49	0.82	0.92	1.47	0.012444802
ENSG00000106537	TSPAN13	0.95	1.29	1.09	1.32	0.012574375
ENSG00000086189	DIMT1	1.01	1.18	1.17	1.33	0.012589631
ENSG00000171914	TLN2	1.21	1.03	1.47	0.86	0.012608958
ENSG00000079691	LRRC16A	1.02	1.38	1.27	1.4	0.012651996
ENSG00000104660	LEPROTL1	0.99	1.15	1.06	1.22	0.012660081
ENSG00000134954	ETS1	1.09	1.22	1.36	1.61	0.012713575
ENSG00000250548	RP11-47I22	1.38	1.1	0.84	1.02	0.012727916
ENSG00000076984	MAP2K7	1	1.03	1.11	1.01	0.012759171
ENSG00000188818	ZDHHC11	1.09	1.32	0.69	1.24	0.012770316
ENSG00000129270	MMP28	0.7	1.44	1	1.67	0.012863978
ENSG00000100065	CARD10	0.8	1.72	1.36	2.44	0.012893298
ENSG00000158195	WASF2	0.98	1.03	1.1	1.01	0.012909471
ENSG00000233125	ACTBP12	0.81	1.61	0.99	1.67	0.013056053
ENSG00000119508	NR4A3	0.76	0.65	1.1	1.93	0.013057846
ENSG00000186591	UBE2H	0.94	1.01	1.08	1.01	0.013131542
ENSG00000200227	RNA5SP197	1.11	0.51	1.24	1.25	0.013222414
ENSG00000103343	ZNF174	1.01	1.08	1.05	1.18	0.013301434
ENSG00000259728	LINC00933	1.61	0.55	1.61	1.34	0.013323112
ENSG00000122741	DCAF10	0.94	1	1.1	1.06	0.013326578
ENSG00000185736	ADARB2	0.48	1.38	1.5	0.92	0.013331051
ENSG00000113263	ITK	1.02	1.27	1.29	1.51	0.013341612

[0466]

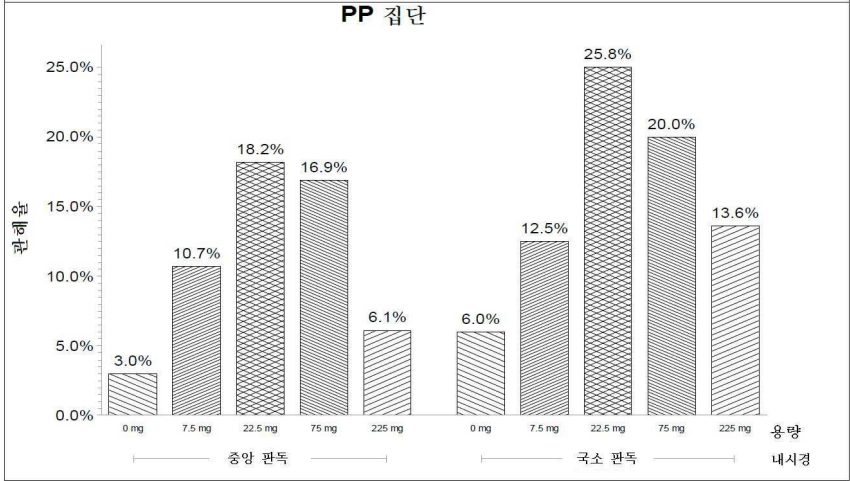
도면

도면1

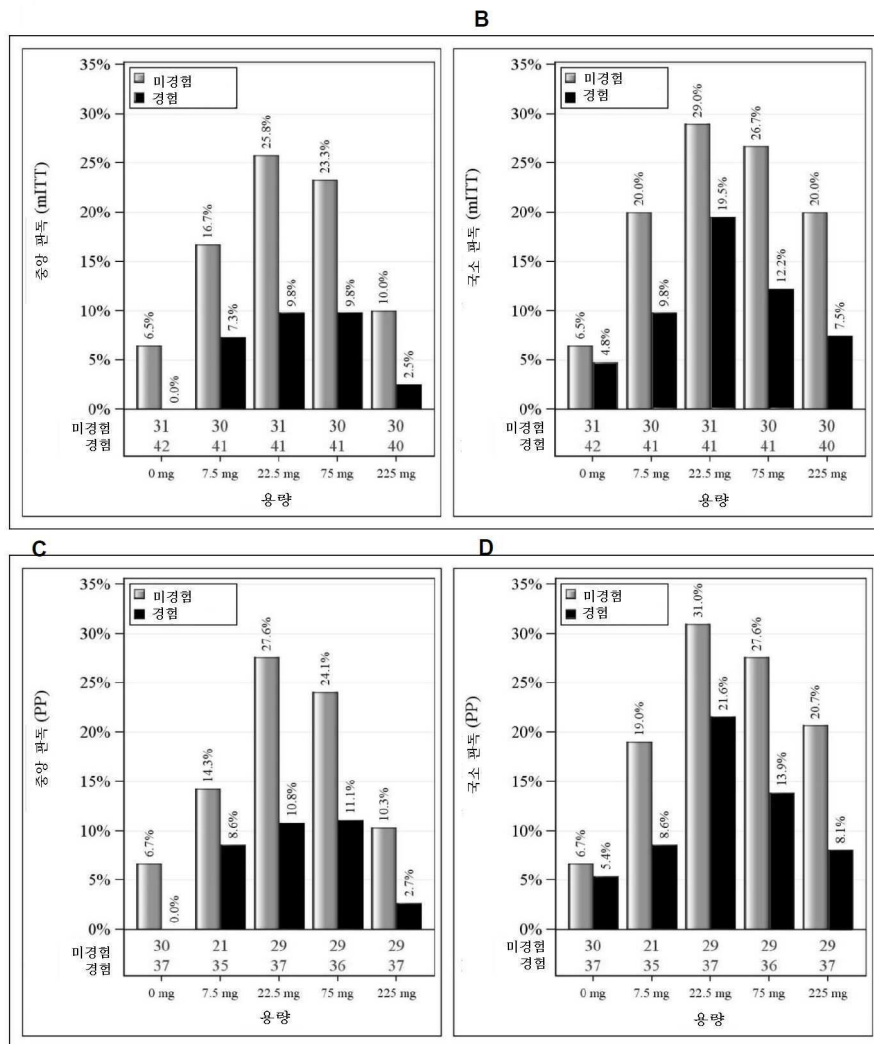
A



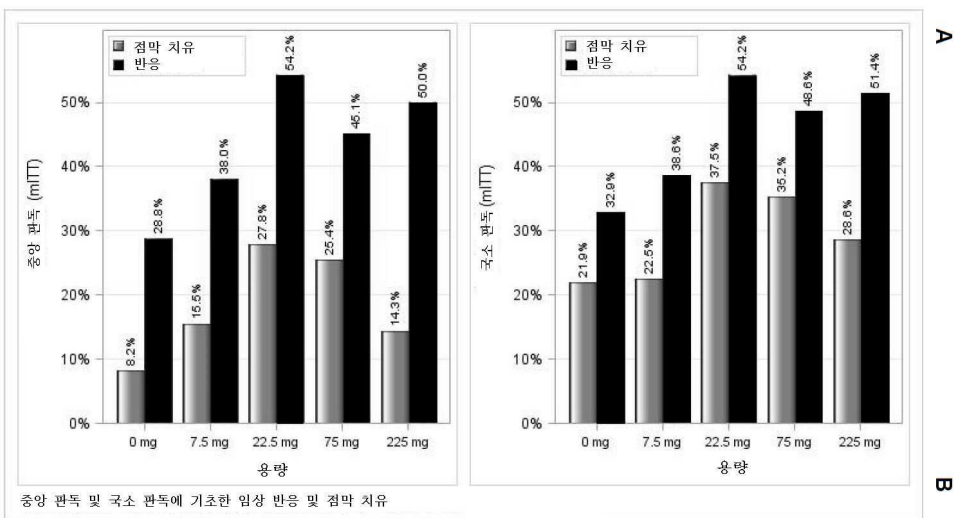
B



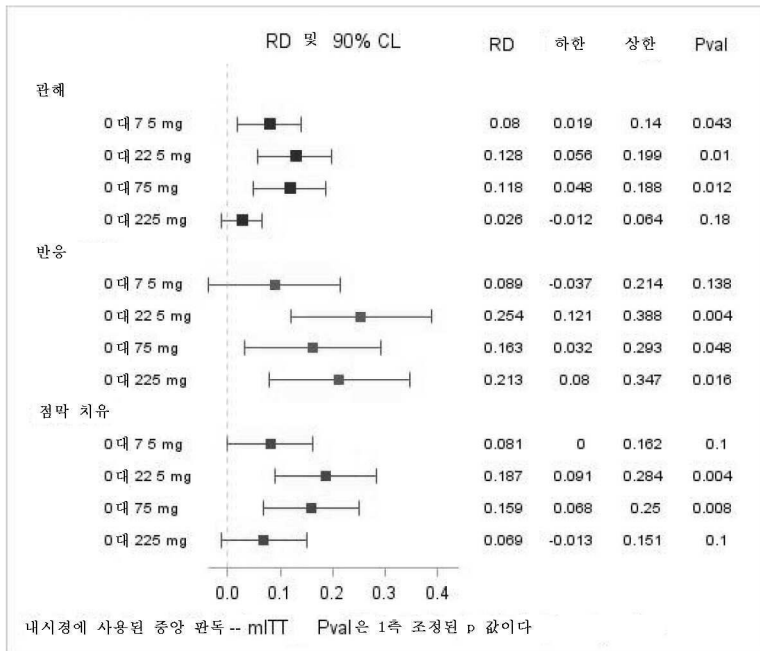
도면2



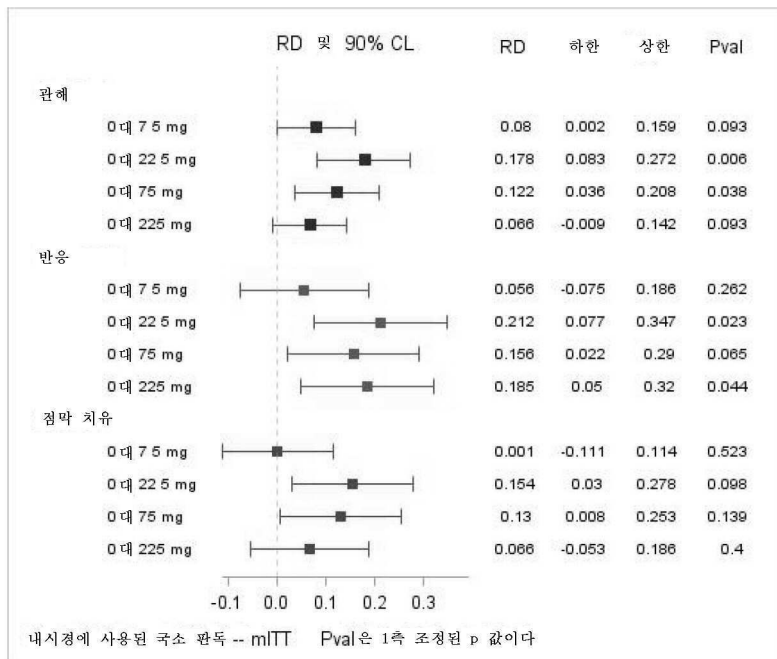
도면3



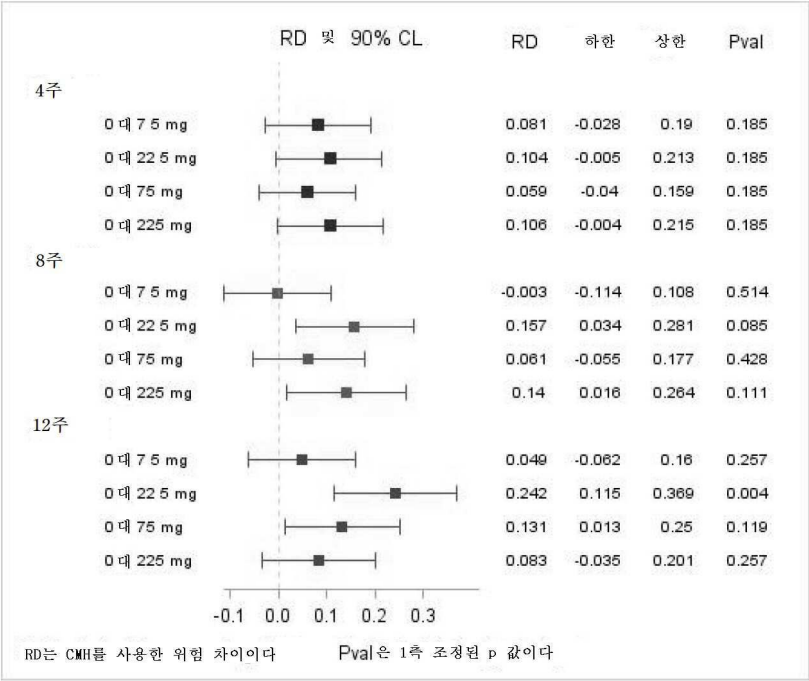
도면4



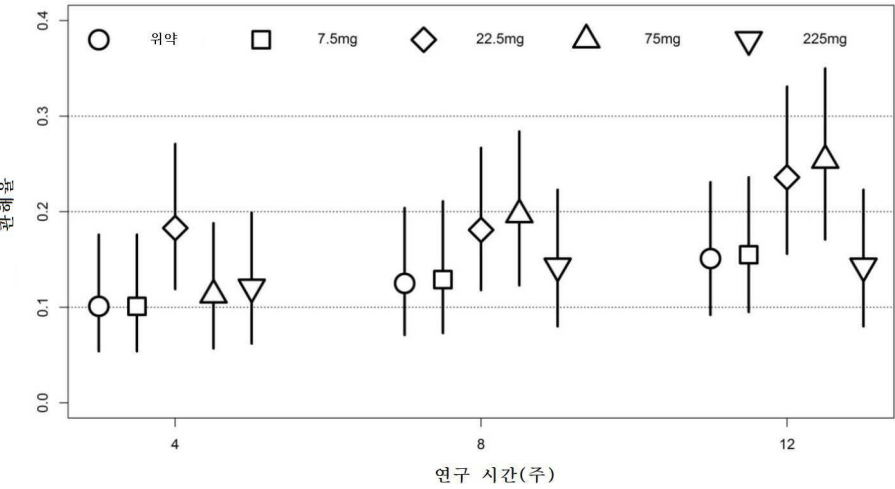
도면5



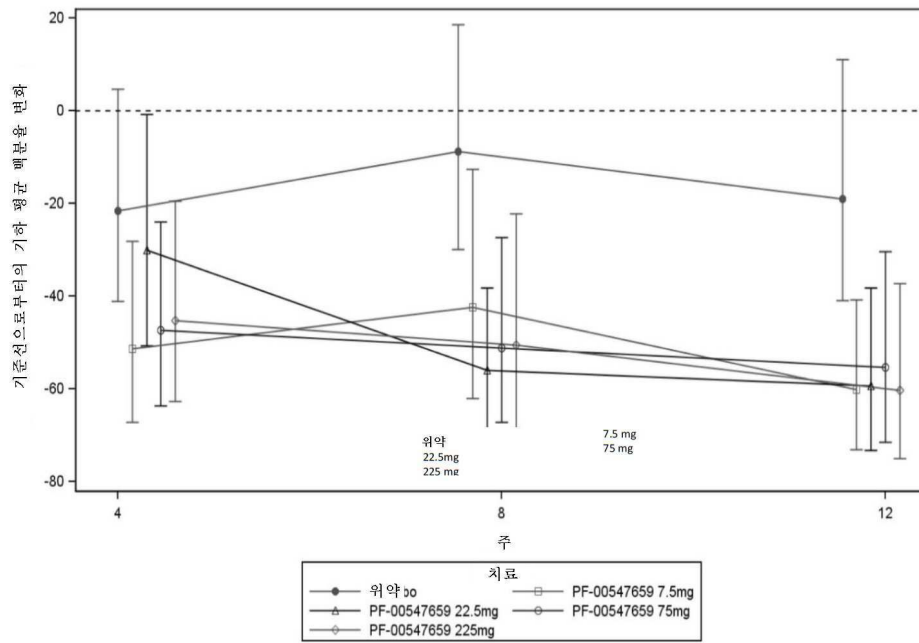
도면6



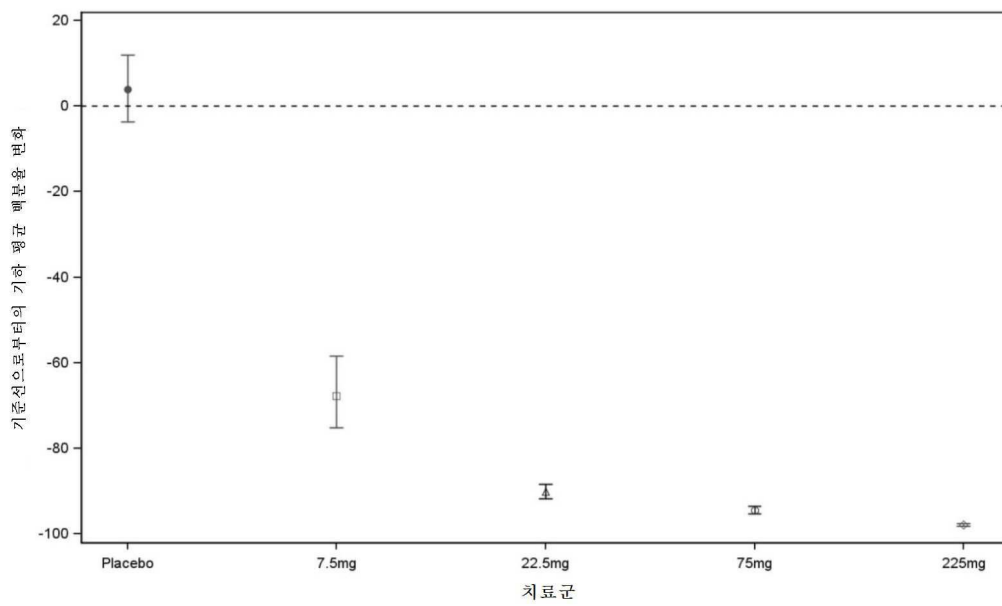
도면7



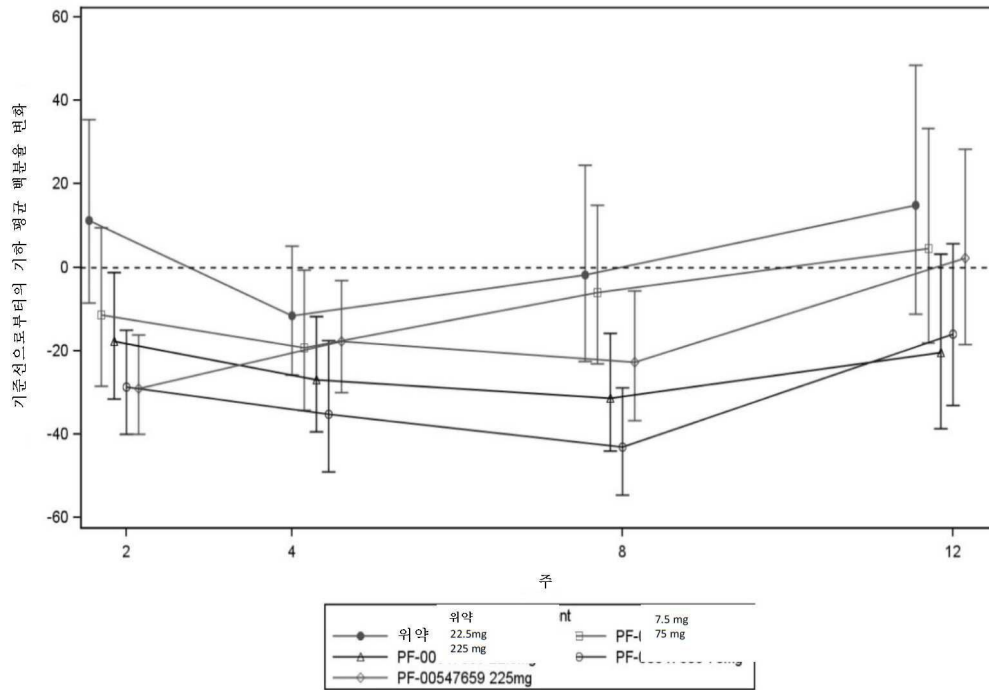
도면8



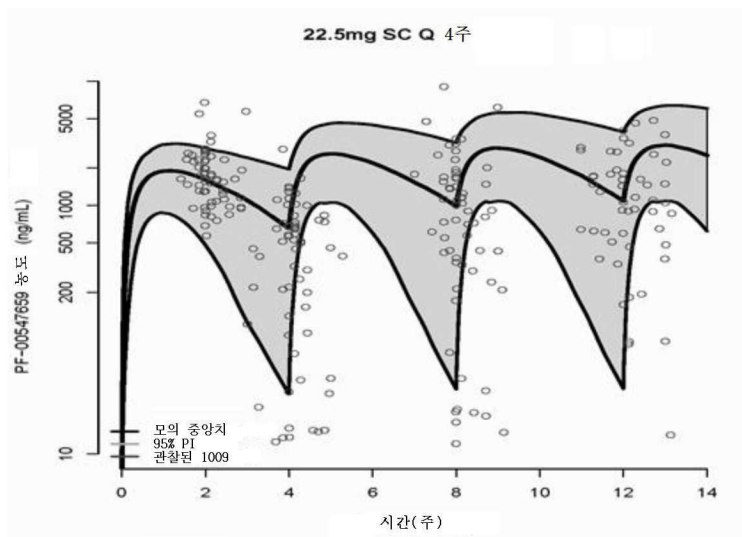
도면9



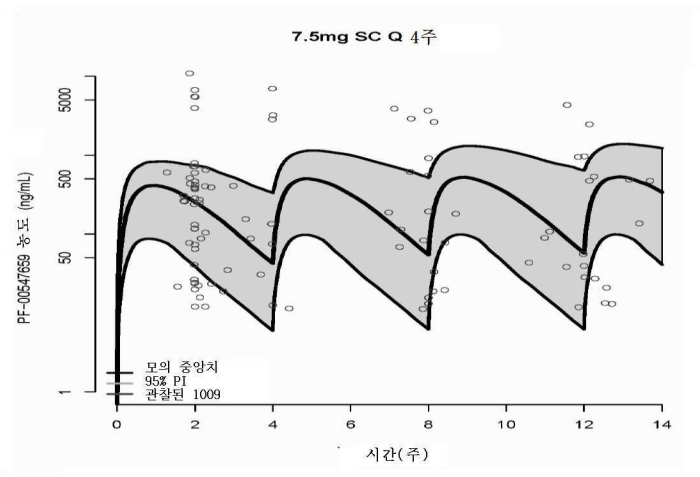
도면10



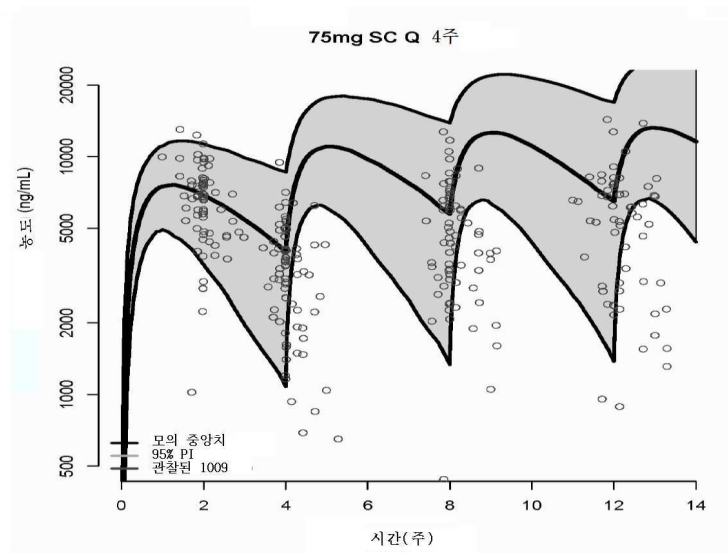
도면11a



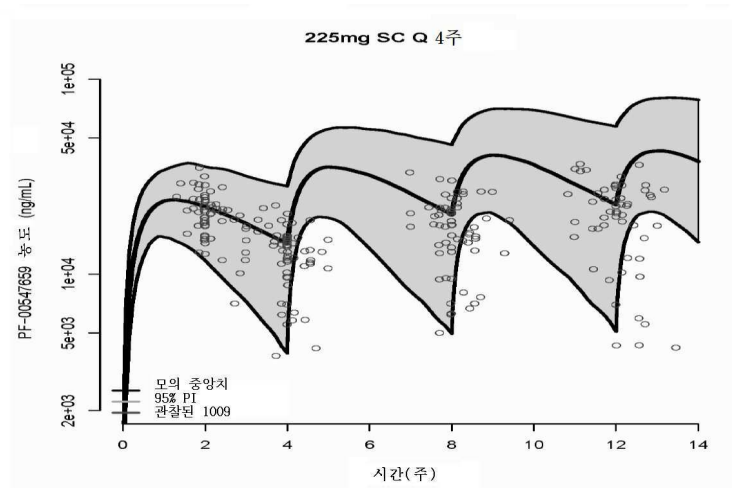
도면11b



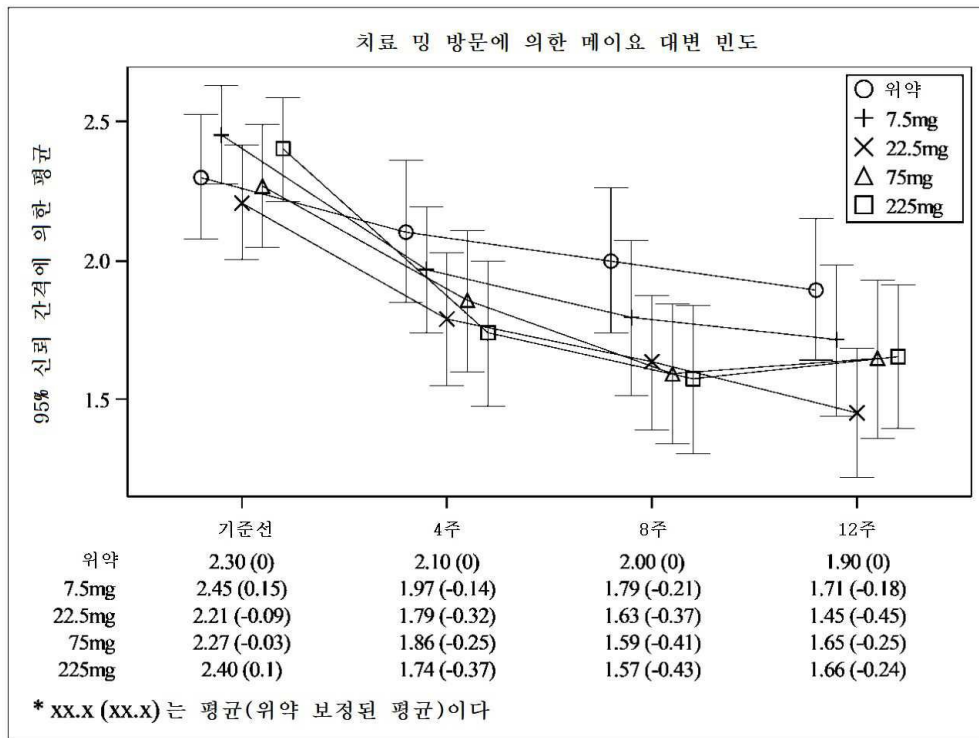
도면11c



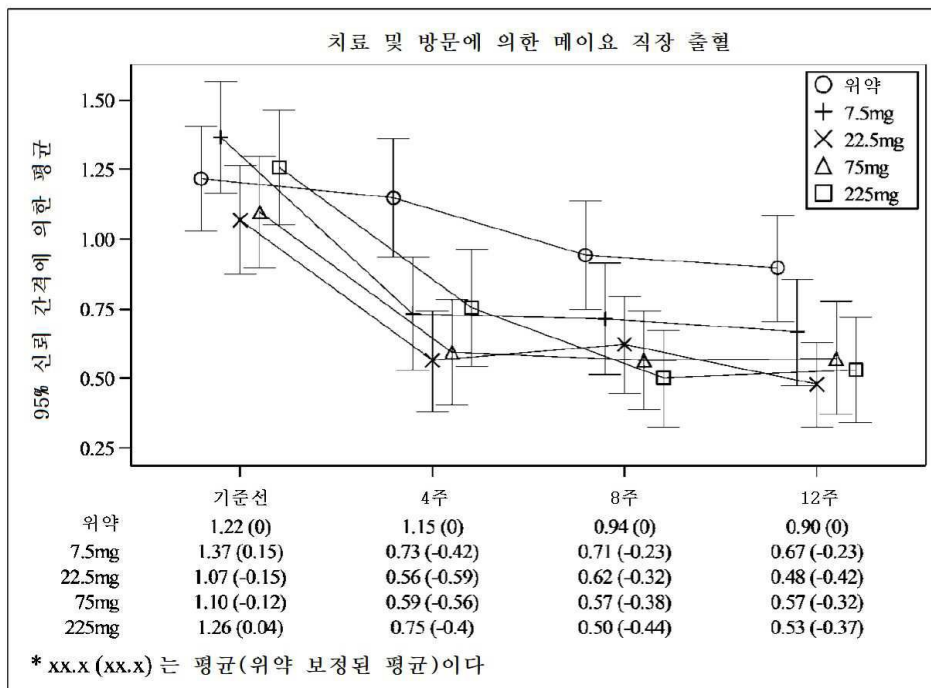
도면11d



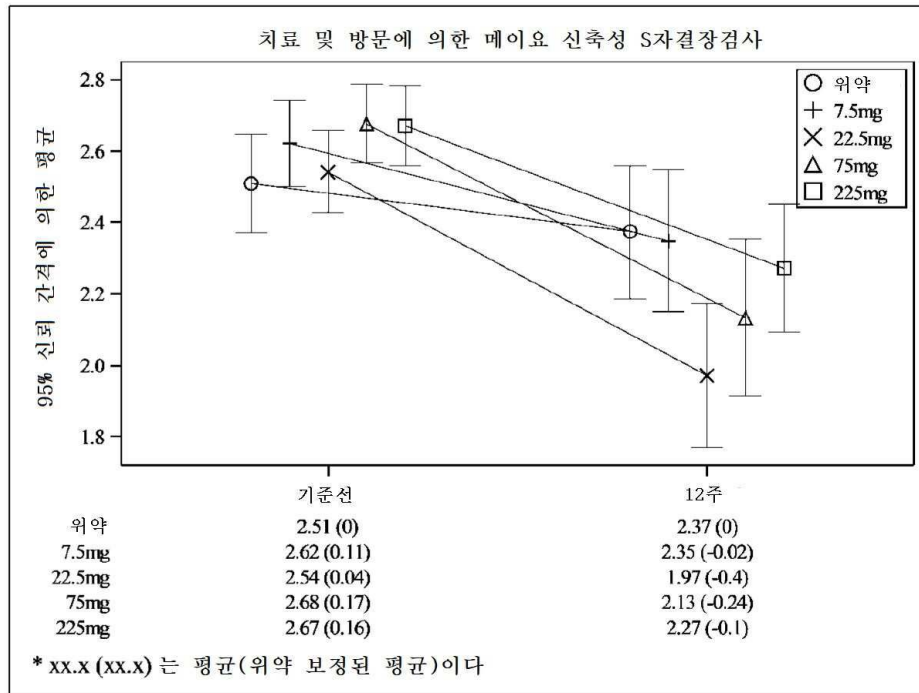
도면12



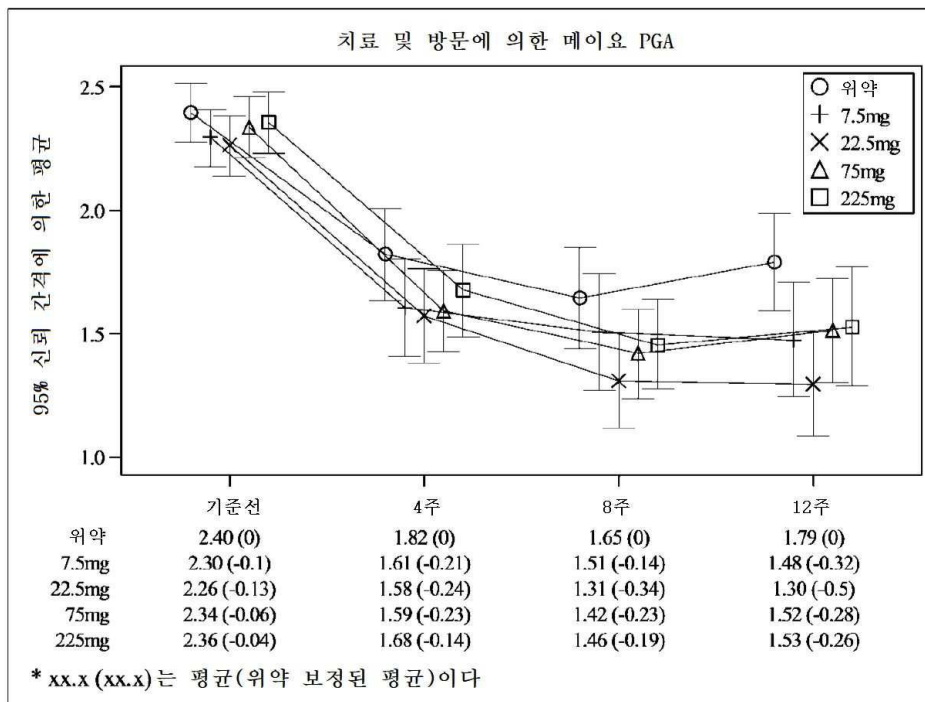
도면13



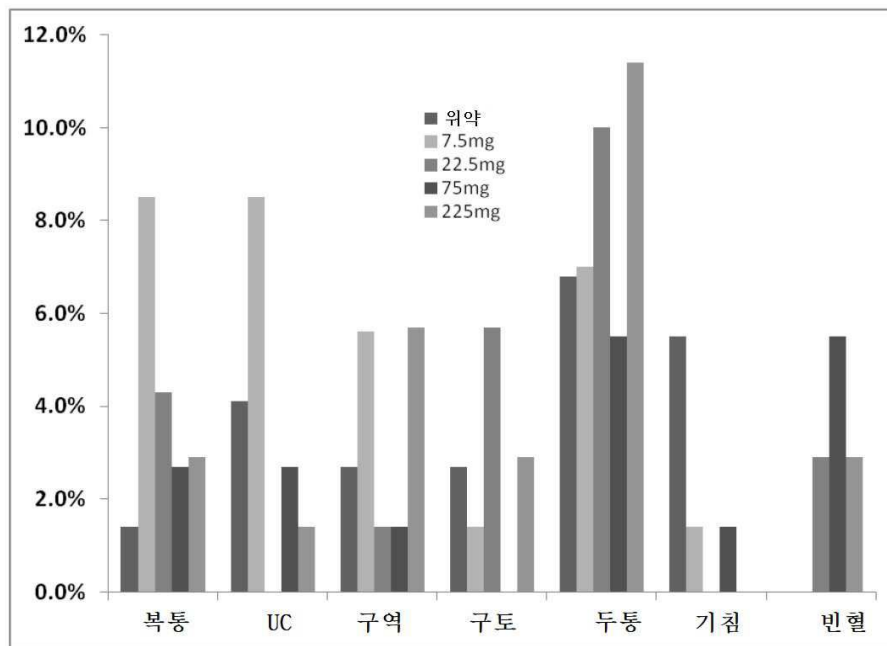
도면14



도면15



도면16



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Pfizer Inc.

<120> Dosage Regimen for MAdCAM Antagonists

<130> W02016/110806

<140> PCT/IB2016/050047

<141> 2016-01-06

<150> US 62/101,877

<151> 2015-01-09

<150> US 62/263,197

<151> 2015-12-04

<150> US 62/263,910

<151> 2015-12-07

<160> 38

<170> Patent In version 3.5

<210> 1

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 1

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

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

65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Asn
85 90 95
Ile Gln Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

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

195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 2

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 2

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Asp Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ser Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn

195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg

210	215	220	
Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly			
225	230	235	240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
	245	250	255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
	260	265	270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
275	280	285	
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg			
290	295	300	
Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
305	310	315	320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu			
	325	330	335
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
340	345	350	
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
355	360	365	
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
370	375	380	
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met			
385	390	395	400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp			
	405	410	415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His			
420	425	430	
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
435	440	445	
Gly Lys			
450			

<210> 3

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 3

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Thr
20 25 30

Asp Gly Thr Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

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

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

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

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

<210> 4

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 4

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Val Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Asp Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Glu Gly Ser Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 5

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 5

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

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

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

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

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

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

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

<210> 6

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 6

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys

100

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 7

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro

1 5

<210> 8

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly

85 90 95

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys

100 105

<210> 9

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 9

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

100

105

<210> 10

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 10

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20

25

30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35

40

45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50

55

60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

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

145 150 155 160

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

165

170

175

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

180

185

190

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

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

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

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

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

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 11

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 11

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Thr Asp Gly Thr Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 12

Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 13

Met Gln Asn Ile Gln Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 14

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 14

Ser Tyr Gly Ile Asn

1 5

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 15

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

1 5 10 15

Gly

<210> 16

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 16

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

1 5 10 15

<210> 17

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 17

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Gln Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Thr Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 18

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 18

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Ala

20 25 30

Trp Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Arg Ile Lys Arg Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala

50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Gly Gly Val Ala Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

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

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 19
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 19

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

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

65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 20
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 20
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Arg Ile Lys Arg Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
 50 55 60
 Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Thr Thr Gly Gly Val Ala Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys
 210 215 220

 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285

 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 290 295 300
 Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 340 345 350

 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440

<210> 21

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 21

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile

35 40 45

Phe Phe Val Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Tyr Ile Pro Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Arg Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

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

<210> 22

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 22

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

 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Pro Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ala Arg Gly Tyr Ser Tyr Gly Thr Thr Pro Tyr Glu Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala

130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 23

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 23

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

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asn Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
 65 70 75 80
 Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Gly Arg Leu Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 24

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 24

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly His Thr Phe Ser Ser Asp
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Pro Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

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

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

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

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Ala Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 25

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 25

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ser Ser Tyr

20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Gly Leu Lys Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Thr Leu Gln Pro

65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Ser Cys His Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Phe

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

100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 26

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 26

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ser Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ser Thr Ala Ile Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

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

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 27

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 27

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Asn Asn Lys Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Gln

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln

85 90 95
Tyr Tyr Ser Ile Pro Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
100 105 110
Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
115 120 125
Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
130 135 140
Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala

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

210 215 220
<210> 28
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 28

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Gly Lys
450

<210> 29
<211> 216
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 29

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

Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Thr Asn Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Pro
85 90 95

Glu Cys Gly Phe Gly Gln Gly Thr Thr Leu Asp Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110
Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125
Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140
Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

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

<210> 30

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 30

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

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

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

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

Ala Lys Ile Ala Val Ala Gly Glu Gly Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
130 135 140

Glu Asn Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

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

290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320

 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
 325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380

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

 Ser Leu Gly Lys
 450
 <210> 31
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 31
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Asn Ser Ser Gln Ser Leu Leu Leu Ser
 20 25 30
 Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro

35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Ser Cys Met Gln Ser
 85 90 95
 Ile Gln Leu Met Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 32
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 32
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
 100 105 110
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 115 120 125
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr

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

 195 200 205
 Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
 210 215 220
 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 290 295 300
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

325 330 335
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 355 360 365
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 370 375 380
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

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

450

<210

> 33

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 33

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Gly
 20 25 30
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

 115 120 125
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

 180 185 190
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 34
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 34

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ser Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Met Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Gly Val Arg Tyr Tyr Tyr Ala Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr
195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val
210 215 220

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Pro Gly Lys

450

<210> 35

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic Construct

<400> 35

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Asn Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Phe Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser

85 90 95

Ile Gln Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

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

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 36

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 36

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Ile Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Ser Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ser Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn

195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg

210 215 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

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

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 37

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 37

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Ser Cys Gln His Ser Asp Asn Leu Ser Ile

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 38

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 38

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Ala Tyr His Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

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

115 120 125

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420

425

430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435

440