



(21)申請案號：109107890

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 03 月 10 日

(51)Int. Cl. :

A61K39/395 (2006.01)

A61K9/00 (2006.01)

C07K16/28 (2006.01)

A61K47/18 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2019/03/11美國62/816,668

2019/03/12美國62/817,323

(71)申請人：美商百健MA公司(美國) BIOGEN MA INC. (US)

美國

(72)發明人：費爾南德斯 傑森 愛德華 FERNANDEZ, JASON EDWARD (US)；蘇萊 軒塔努

非仁德拉 SULE, SHANTANU VIRENDRA (IN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：47 項 圖式數：9 共 139 頁

(54)名稱

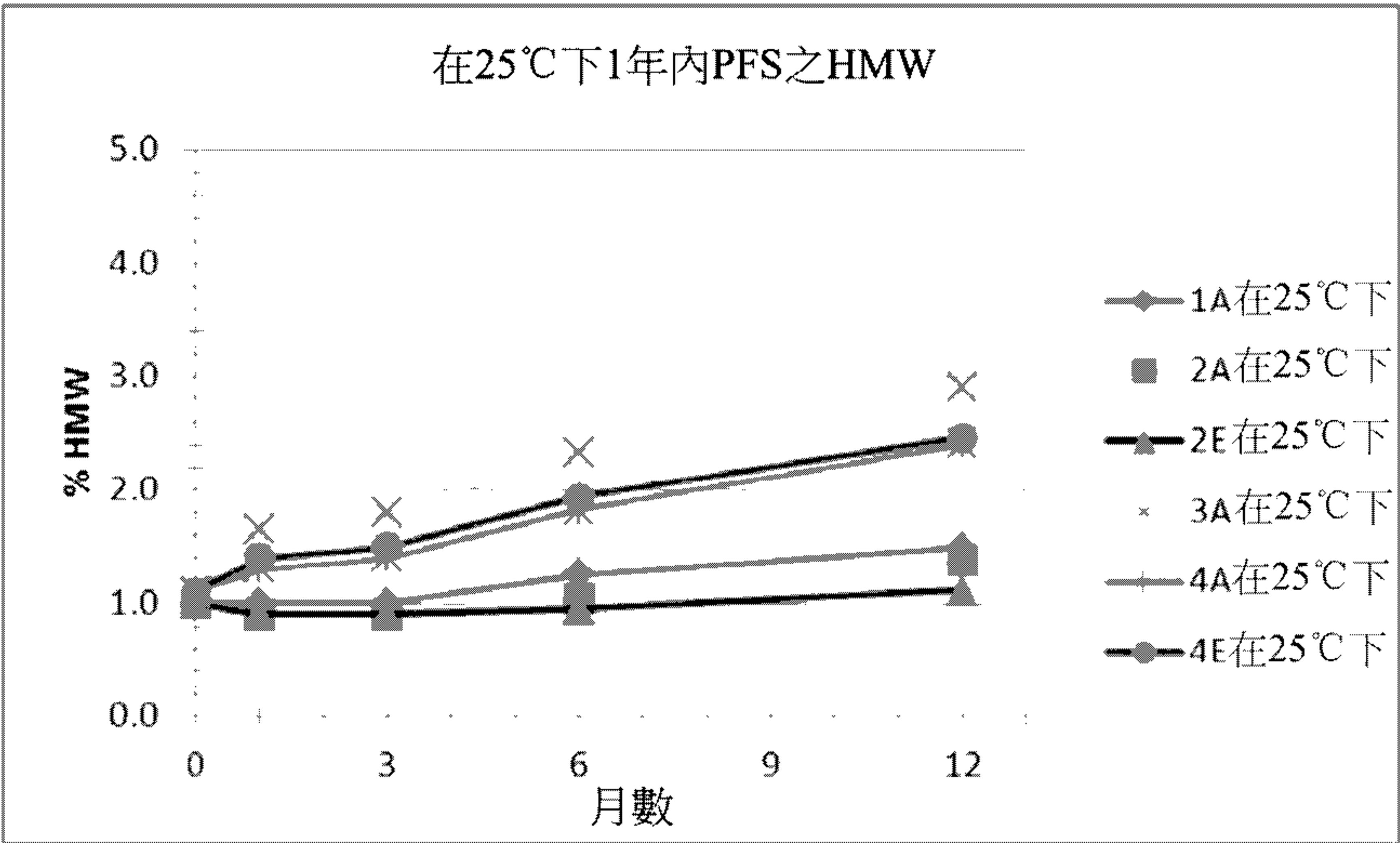
含有抗 LINGO-1 抗體之醫藥組成物

(57)摘要

提供含有抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段之醫藥組成物。此等醫藥組成物用於治療 CNS 髓鞘脫失病，諸如多發性硬化症及視神經炎(例如，急性視神經炎)。

Pharmaceutical compositions containing anti-LINGO-1 antibodies or LINGO-1-binding fragments thereof are provided. These pharmaceutical compositions find use in the treatment of CNS demyelinating diseases, such as multiple sclerosis and optic neuritis (e.g., acute optic neuritis).

指定代表圖：



【圖 1】



202103732

【發明摘要】

【中文發明名稱】含有抗 LINGO-1 抗體之醫藥組成物

【英文發明名稱】PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING
ANTI-LINGO-1 ANTIBODIES

【中文】

提供含有抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段之醫藥組成物。此等醫藥組成物用於治療 CNS 髓鞘脫失病，諸如多發性硬化症及視神經炎(例如，急性視神經炎)。

【英文】

Pharmaceutical compositions containing anti-LINGO-1 antibodies or LINGO-1-binding fragments thereof are provided. These pharmaceutical compositions find use in the treatment of CNS demyelinating diseases, such as multiple sclerosis and optic neuritis (e.g., acute optic neuritis).

【指定代表圖】圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】含有抗 LINGO-1 抗體之醫藥組成物

【英文發明名稱】PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING
ANTI-LINGO-1 ANTIBODIES

【技術領域】

【0001】 本申請案大體上係關於包含抗 LINGO-1 抗體之醫藥組成物及其用途。

【先前技術】

【0002】 多發性硬化症(MS)為中樞神經系統(CNS)之慢性發炎性及退行性疾病。儘管病因尚不確定，但是證據表明 MS 在某種程度上為導致 CNS 髓鞘脫失及功能障礙的針對髓磷脂之蛋白組分的自體免疫疾病。

【0003】 MS 主要影響成年人，其中臨床發病通常在 20 歲與 40 歲之間，女性的比例高於男性(Weinshenker 等人, Brain. 1989;112 (第 1 部分): 133-46)。疾病可呈現 4 種不同的臨床病程：復發緩解型、原發進行性型、繼發進行性型及進行性復發型。在診斷時，發現大多數患有 MS 的成年人(約 85%)患有復發緩解型 MS (RRMS)，約 10%的人患有原發進行性型 MS 且約 5%的人患有進行性復發型 MS。

【0004】 在復發緩解型形式中，復發由 CNS 中發炎之離散病灶引起，通常之後是恢復。復發之症狀包括視力喪失或複視、四肢麻木或刺痛感、肌肉無力、說話不清楚、協調困難及膀胱功能障礙。因為病變可能發生在整個 CNS 中，所以疾病之徵象及症狀將根據病變位置而有所不同。然而，隨著疾病進展，除發炎之外，亦累積了軸突喪失及不可逆的神經性缺乏。在成年人 MS 群體中，復發頻率以及疾病進展的速率為高度可變的。在臨床上，此進行性功能喪失表現為進行性能力喪失並且隨著時間的推移，RRMS 患者通常在他們的疾病病程中變

成繼發進行性型 MS (SPMS)患者，伴隨累積肢體功能喪失及認知衰退 (Weinshenker 等人, *Brain*. 1989;112 (第 1 部分): 133-46)。隨著患者從 RRMS 進展至 SPMS，他們更有可能經歷伴有或不伴有疊加復發的進行性神經衰退。

【0005】 從 RRMS 進展至 SPMS 的中位時間約為 10 年(Runmarker 及 Andersen, *Brain*. 1993;116(第 1 部分):117-34)。在所有 MS 患者中約一半的患者在他們最初診斷的 15 年內不能獨立行走(Runmarker 及 Andersen 1993；Weinshenker 1989)，且多於一半的患者死於 MS 或其併發症(Bronnum-Hansen 等人, *Brain*. 2004;127(第 4 部分):844-50)。

【0006】 視神經炎(例如急性視神經炎(AON))之特徵在於視神經中之發炎性白質病變。其通常與 MS 有關且為該疾病最常見的初始表現之一。AON 造成結構性及功能性視神經傷害(例如，神經軸突損傷及髓鞘脫失)，其可導致一些患者之永久性視覺障礙(Cole, S.R.等人, *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2000) 41(5):1017-1021；Mi, S.等人, *CNS Drugs* 2013: 27(7):493-503；Mangione CM 等人, *Arch Ophthalmol*. (1988) 116(11):1496-1504)。目前針對急性視神經炎的治療為高劑量的類固醇，其提供大部分症狀緩解且無法增強 CNS 髓鞘再生或提供神經軸突保護(Beck RW 等人, *N Engl J Med* 1992 326:581-8)。

【0007】 目前經批准之針對 MS 的療法主要為免疫調節性的，且通常對 CNS 修復沒有直接影響。儘管在 MS 病程期間的早期發生一定程度的藉由寡樹突細胞之軸突髓鞘再生，但是通常在年輕患者中，修復 CNS 之能力最終失效，導致不可逆的組織損傷及疾病相關的能力喪失之增加。因此，需要在諸如 MS 及視神經炎之 CNS 髓鞘脫失病中增強髓鞘再生及神經軸突保護的額外療法。

【發明內容】

【0008】 本揭露在某種程度上係關於含有抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段之醫藥組成物以及其在治療諸如多發性硬化症及視神經炎的 CNS 髓鞘脫失病中之用途。

【0009】 在一個態樣中，本揭露係關於一種醫藥組成物，其包含抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段、精胺酸(例如，精胺酸之游離鹼形式(諸如 L-精胺酸)或精胺酸鹽酸鹽(諸如 L-精胺酸鹽酸鹽)或者精胺酸之游離鹼形式與精胺酸鹽酸鹽之組合)及組胺酸(例如，形式為組胺酸之游離鹼形式(諸如 L-組胺酸)或組胺酸鹽酸鹽(諸如 L-組胺酸鹽酸鹽)或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)。

【0010】 在一些實施例中，抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段包含免疫球蛋白重鏈可變域(VH)及免疫球蛋白輕鏈可變域(VL)，VH 及 VL 包含 Li81 之 CDR。在一些情況下，Li81 之六個 CDR 包含以下中所示之胺基酸序列或由其組成：SEQ ID NO:6 (VH-CDR1)；SEQ ID NO:7 (VH-CDR2)；SEQ ID NO:8 (VH-CDR3)；SEQ ID NO:14 (VL-CDR1)；SEQ ID NO:15 (VL-CDR2)；及 SEQ ID NO:16 (VL-CDR3)。

【0011】 在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段、組胺酸(例如，形式為組胺酸之游離鹼形式(諸如 L-組胺酸)或組胺酸鹽酸鹽(諸如 L-組胺酸鹽酸鹽)或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)及至少一種選自由以下組成之群的額外賦形劑：脯胺酸(例如，形式為脯胺酸之游離鹼形式(諸如 L-脯胺酸)或脯胺酸鹽酸鹽(諸如 L-脯胺酸鹽酸鹽)或者脯胺酸之游離鹼形式與脯胺酸鹽酸鹽之組合)及甲硫胺酸(例如，形式為甲硫胺酸之游離鹼形式(諸如 L-甲硫胺酸)或甲硫胺酸鹽酸鹽(諸如 L-甲硫胺酸鹽酸鹽)或者甲硫胺酸之游離鹼形式與甲硫胺酸鹽酸鹽之組合)，其中抗 LINGO-1

抗體或 LINGO-1 結合片段包含免疫球蛋白重鏈可變域(VH)及免疫球蛋白輕鏈可變域(VL)，VH 及 VL 分別包含：(a) VH 互補決定區(CDR)，其中 VH-CDR1 包含 SEQ ID NO:6 中所示之胺基酸序列；VH-CDR2 包含 SEQ ID NO:7 中所示之胺基酸序列；且 VH-CDR3 包含 SEQ ID NO:8 中所示之胺基酸序列；及(b) VL CDR，其中 VL-CDR1 包含 SEQ ID NO:14 中所示之胺基酸序列；VL-CDR2 包含 SEQ ID NO:15 中所示之胺基酸序列；且 VL-CDR3 包含 SEQ ID NO:16 中所示之胺基酸序列，且其中組成物之 pH 為約 6.0 至約 7.0。在一些實施例中，組成物進一步包含精胺酸鹽酸鹽(例如，L-精胺酸鹽酸鹽)。

【0012】 在一些實施例中，組成物包含以約 50 mg/ml 至約 300 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段。在一些實施例中，組成物包含以約 100 mg/ml 至約 250 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段。在其他實施例中，組成物包含以約 150 mg/ml 至約 225 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段。在其他實施例中，組成物包含以約 175 mg/ml 至約 220 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段。在某些實施例中，組成物包含以約 200 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段。

【0013】 在一些實施例中，組成物進一步包含精胺酸(例如，Arg HCl)。在一些實施例中，組成物進一步包含以約 50 mM 至約 250 mM 之濃度的精胺酸鹽酸鹽(例如，L-精胺酸鹽酸鹽)。在其他實施例中，組成物包含以約 70 mM 至約 170 mM 之濃度的 Arg HCl。在其他實施例中，組成物包含以約 75 mM 至約 175 mM 之濃度的 Arg HCl。在某些實施例中，組成物包含以約 80 mM 之濃度的 Arg HCl。在某些實施例中，組成物包含以約 100 mM 之濃度的 Arg HCl。在某些實施例中，組成物包含以約 120 mM 之濃度的 Arg HCl。在某些實施例中，組成物包含以約

140 mM 之濃度的 Arg HCl。在一些實施例中，組成物包含以約 160 mM 之濃度的 Arg HCl。

【0014】 在一些實施例中，組成物進一步包含聚山梨醇酯 80 (PS80)。在一些實施例中，組成物包含以約 0.01%至約 0.1%之濃度的 PS80。在其他實施例中，組成物包含以約 0.03%至約 0.08%之濃度的 PS80。在某些實施例中，組成物包含以約 0.04%之濃度的 PS80。在某些實施例中，組成物包含以約 0.05%之濃度的 PS80。在某些實施例中，組成物包含以約 0.06%之濃度的 PS80。

【0015】 在一些實施例中，組成物進一步包含泊洛沙姆(poloxamer) 188。在一些實施例中，組成物包含以約 0.01%至約 0.1%之濃度的泊洛沙姆 188。在其他實施例中，組成物包含以約 0.03%至約 0.08%之濃度的泊洛沙姆 188。在某些實施例中，組成物包含以約 0.04%之濃度的泊洛沙姆 188。在某些實施例中，組成物包含以約 0.05%之濃度的泊洛沙姆 188。在某些實施例中，組成物包含以約 0.06%之濃度的泊洛沙姆 188。

【0016】 在一些實施例中，組成物包含作為賦形劑之組胺酸。在某些實施例中，組成物包含以約 5 mM 至約 30 mM 之濃度的組胺酸(形式為組胺酸之游離鹼形式(諸如 L-組胺酸)或組胺酸鹽酸鹽(諸如 L-組胺酸鹽酸鹽)或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)。在某些實施例中，組成物包含以約 10 mM 至約 30 mM 之濃度的組胺酸(形式為組胺酸之游離鹼形式(諸如 L-組胺酸)或組胺酸鹽酸鹽(諸如 L-組胺酸鹽酸鹽)或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)。在某些實施例中，組成物包含以約 15 mM 至約 25 mM 之濃度的組胺酸(形式為組胺酸之游離鹼形式(諸如 L-組胺酸)或組胺酸鹽酸鹽(諸如 L-組胺酸鹽酸鹽)或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)。在某些實施例中，組成物包含以約 20 mM 之濃度的組胺酸(形式為組胺酸之游離鹼形式(諸如 L-組胺酸)或組胺

酸鹽酸鹽(諸如 L-組胺酸鹽酸鹽)或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)。

【0017】 在一些實施例中，組成物進一步包含作為賦形劑之甲硫胺酸(形式為甲硫胺酸之游離鹼形式(諸如 L-甲硫胺酸)或甲硫胺酸鹽酸鹽(諸如 L-甲硫胺酸鹽酸鹽)或者甲硫胺酸之游離鹼形式與甲硫胺酸鹽酸鹽之組合)。在一些實施例中，組成物包含以約 5 mM 至約 15 mM 之濃度的甲硫胺酸(形式為甲硫胺酸之游離鹼形式(諸如 L-甲硫胺酸)或甲硫胺酸鹽酸鹽(諸如 L-甲硫胺酸鹽酸鹽)或者甲硫胺酸之游離鹼形式與甲硫胺酸鹽酸鹽之組合)。

【0018】 在一些實施例中，組成物進一步包含作為賦形劑之脯胺酸(形式為脯胺酸之游離鹼形式(諸如 L-脯胺酸)或脯胺酸鹽酸鹽(諸如 L-脯胺酸鹽酸鹽)或者脯胺酸之游離鹼形式與脯胺酸鹽酸鹽之組合)。在一些實施例中，組成物包含以約 140 mM 至約 180 mM 之濃度的脯胺酸(形式為脯胺酸之游離鹼形式(諸如 L-脯胺酸)或脯胺酸鹽酸鹽(諸如 L-脯胺酸鹽酸鹽)或者脯胺酸之游離鹼形式與脯胺酸鹽酸鹽之組合)。

【0019】 在一些實施例中，組成物之 pH 為約 5.8 至約 7.0。在某些實施例中，組成物之 pH 為約 6.2 至約 6.8。在某些實施例中，組成物之 pH 為約 6.2 至約 6.7。在一些實施例中，組成物之 pH 為約 6.3 至約 6.7。在其他實施例中，組成物之 pH 為約 6.4。在其他實施例中，組成物之 pH 為約 6.5。

【0020】 在各種實施例中，醫藥組成物不含有檸檬酸鹽。

【0021】 在某些實施例中，醫藥組成物包含：以約 150 mg/ml 至約 300 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段；以約 70 mM 至約 180 mM 之濃度的精胺酸(例如，精胺酸之游離鹼形式(諸如 L-精胺酸)或精胺酸鹽酸鹽(諸如 L-精胺酸鹽酸鹽)或者精胺酸之游離鹼形式與精胺酸鹽酸鹽之組合)；以約 5 mM

至約 30 mM 之濃度的組胺酸(例如，形式為組胺酸之游離鹼形式(諸如 L-組胺酸)或組胺酸鹽酸鹽(諸如 L-組胺酸鹽酸鹽)或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)；以約 5 mM 至約 15 mM 之濃度的甲硫胺酸(例如，形式為甲硫胺酸之游離鹼形式(諸如 L-甲硫胺酸)或甲硫胺酸鹽酸鹽(諸如 L-甲硫胺酸鹽酸鹽)或者甲硫胺酸之游離鹼形式與甲硫胺酸鹽酸鹽之組合)；及以約 0.02%至約 0.08%之濃度的聚山梨醇酯 80。在一些情況下，此組成物之 pH 為約 5.8 至約 7.0。在一些情況下，此組成物之 pH 為約 6.2 至約 6.8。在某些實施例中，組成物之 pH 為約 6.3 至約 6.7。在其他實施例中，組成物之 pH 為約 6.5。

【0022】 在某些實施例中，醫藥組成物包含：以約 150 mg/ml 至約 300 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段；以約 70 mM 至約 180 mM 之濃度的精胺酸(例如，精胺酸之游離鹼形式(諸如 L-精胺酸)或精胺酸鹽酸鹽(諸如 L-精胺酸鹽酸鹽)或者精胺酸之游離鹼形式與精胺酸鹽酸鹽之組合)；以約 5 mM 至約 30 mM 之濃度的組胺酸(例如，形式為組胺酸之游離鹼形式(諸如 L-組胺酸)或組胺酸鹽酸鹽(諸如 L-組胺酸鹽酸鹽)或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)；以約 140 mM 至約 180 mM 之濃度的脯胺酸(例如，形式為脯胺酸之游離鹼形式(諸如 L-脯胺酸)或脯胺酸鹽酸鹽(諸如 L-脯胺酸鹽酸鹽)或者脯胺酸之游離鹼形式與脯胺酸鹽酸鹽之組合)；及以約 0.01%至約 0.1%(例如，約 0.04%至約 0.06%)之濃度的聚山梨醇酯 80。在一些情況下，此組成物之 pH 為約 5.8 至約 6.8。在一些情況下，此組成物之 pH 為約 6.0 至約 6.8。在某些實施例中，組成物之 pH 為約 6.3 至約 6.7。在其他實施例中，組成物之 pH 為約 6.5。

【0023】 在某些實施例中，醫藥組成物包含：以約 175 mg/ml 至約 225 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段；以約 150 mM 至約 175 mM 之濃度的精胺酸(例如，精胺酸之游離鹼形式(諸如 L-精胺酸)或精胺酸鹽酸鹽(諸如

L-精胺酸鹽酸鹽)或者精胺酸之游離鹼形式與精胺酸鹽酸鹽之組合);以約 15 mM 至約 25 mM 之濃度的組胺酸(例如,形式為組胺酸之游離鹼形式(諸如 L-組胺酸)或組胺酸鹽酸鹽(諸如 L-組胺酸鹽酸鹽)或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合);以約 5 mM 至約 15 mM 之濃度的甲硫胺酸(例如,形式為甲硫胺酸之游離鹼形式(諸如 L-甲硫胺酸)或甲硫胺酸鹽酸鹽(諸如 L-甲硫胺酸鹽酸鹽)或者甲硫胺酸之游離鹼形式與甲硫胺酸鹽酸鹽之組合);及以約 0.04%至約 0.06%之濃度的聚山梨醇酯 80。在一些情況下,此組成物之 pH 為約 5.8 至約 6.8。在一些情況下,此組成物之 pH 為約 6.0 至約 6.8。在某些實施例中,組成物之 pH 為約 6.3 至約 6.7。在其他實施例中,組成物之 pH 為約 6.5。

【0024】 在某些實施例中,醫藥組成物包含:以約 175 mg/ml 至約 225 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段;以約 150 mM 至約 175 mM 之濃度的精胺酸(例如,精胺酸之游離鹼形式(諸如 L-精胺酸)或精胺酸鹽酸鹽(諸如 L-精胺酸鹽酸鹽)或者精胺酸之游離鹼形式與精胺酸鹽酸鹽之組合);以約 15 mM 至約 25 mM 之濃度的組胺酸(例如,形式為組胺酸之游離鹼形式(諸如 L-組胺酸)或組胺酸鹽酸鹽(諸如 L-組胺酸鹽酸鹽)或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合);以約 5 mM 至約 15 mM 之濃度的甲硫胺酸(例如,形式為甲硫胺酸之游離鹼形式(諸如 L-甲硫胺酸)或甲硫胺酸鹽酸鹽(諸如 L-甲硫胺酸鹽酸鹽)或者甲硫胺酸之游離鹼形式與甲硫胺酸鹽酸鹽之組合);及以約 0.04%至約 0.06%之濃度的泊洛沙姆 188。在一些情況下,此組成物之 pH 為約 5.8 至約 6.8。在一些情況下,此組成物之 pH 為約 6.0 至約 6.8。在某些實施例中,組成物之 pH 為約 6.3 至約 6.7。在其他實施例中,組成物之 pH 為約 6.5。

【0025】 在某些實施例中,醫藥組成物包含:以約 175 mg/ml 至約 225 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段;以約 70 mM 至約 90 mM 之濃

度的精胺酸鹽酸鹽(例如，L-精胺酸鹽酸鹽)；以約 15 mM 至約 25 mM 之濃度的組胺酸(例如，形式為組胺酸之游離鹼形式(諸如 L-組胺酸)或組胺酸鹽酸鹽(諸如 L-組胺酸鹽酸鹽)或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)；以約 140 mM 至約 180 mM 之濃度的脯胺酸(例如，形式為脯胺酸之游離鹼形式(諸如 L-脯胺酸)或脯胺酸鹽酸鹽(諸如 L-脯胺酸鹽酸鹽)或者脯胺酸之游離鹼形式與脯胺酸鹽酸鹽之組合)；及以約 0.04%至約 0.06%之濃度的聚山梨醇酯 80。在一些情況下，此組成物之 pH 為約 5.8 至約 6.8。在一些情況下，此組成物之 pH 為約 6.0 至約 6.8。在某些實施例中，組成物之 pH 為約 6.3 至約 6.7。在其他實施例中，組成物之 pH 為約 6.5。

【0026】 在某些實施例中，醫藥組成物包含：以約 175 mg/ml 至約 225 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體，其中 VH 包含 SEQ ID NO:5 中所示之胺基酸序列且 VL 包含 SEQ ID NO:13 中所示之胺基酸序列；以約 150 mM 至約 175 mM 之濃度的 L-精胺酸鹽酸鹽；以約 10 mM 至約 30 mM 之濃度的 L-組胺酸；以約 5 mM 至約 15 mM 之濃度的 L-甲硫胺酸；及以約 0.01%至約 0.1%之濃度的聚山梨醇酯 80；且醫藥組成物之 pH 為約 6.2 至 6.8。

【0027】 在某些實施例中，醫藥組成物包含：以 175 mg/ml 至 225 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體，其中 VH 包含 SEQ ID NO:5 中所示之胺基酸序列且 VL 包含 SEQ ID NO:13 中所示之胺基酸序列；以 150 mM 至 175 mM 之濃度的 L-精胺酸鹽酸鹽；以 10 mM 至 30 mM 之濃度的 L-組胺酸；以 5 mM 至 15 mM 之濃度的 L-甲硫胺酸；及以 0.01%至 0.1%之濃度的聚山梨醇酯 80；且醫藥組成物之 pH 為 6.2 至 6.8。

【0028】 在某些實施例中，醫藥組成物包含：以約 175 mg/ml 至約 225 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體，其中抗 LINGO-1 抗體包含免疫球蛋白重鏈及免疫球

蛋白輕鏈，其中重鏈包含 SEQ ID NO:9 中所示之胺基酸序列且輕鏈包含 SEQ ID NO:17 中所示之胺基酸序列；以約 150 mM 至約 175 mM 之濃度的 L-精胺酸鹽酸鹽；以約 10 mM 至約 30 mM 之濃度的 L-組胺酸；以約 5 mM 至約 15 mM 之濃度的 L-甲硫胺酸；及以約 0.01% 至約 0.1% 之濃度的聚山梨醇酯 80；且醫藥組成物之 pH 為約 6.2 至 6.8。

【0029】 在某些實施例中，醫藥組成物包含：以 175 mg/ml 至 225 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體，其中抗 LINGO-1 抗體包含免疫球蛋白重鏈及免疫球蛋白輕鏈，其中重鏈包含 SEQ ID NO:9 中所示之胺基酸序列且輕鏈包含 SEQ ID NO:17 中所示之胺基酸序列；以 150 mM 至 175 mM 之濃度的 L-精胺酸鹽酸鹽；以 10 mM 至 30 mM 之濃度的 L-組胺酸；以 5 mM 至 15 mM 之濃度的 L-甲硫胺酸；及以 0.01% 至 0.1% 之濃度的聚山梨醇酯 80；且醫藥組成物之 pH 為 6.2 至 6.8。

【0030】 在某些實施例中，醫藥組成物包含：以約 200 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體，其中 VH 包含 SEQ ID NO:5 中所示之胺基酸序列且 VL 包含 SEQ ID NO:13 中所示之胺基酸序列；以約 160 mM 之濃度的 L-精胺酸鹽酸鹽；以約 20 mM 之濃度的 L-組胺酸；以約 10 mM 之濃度的 L-甲硫胺酸；及以約 0.05% 之濃度的聚山梨醇酯 80；且醫藥組成物之 pH 為約 6.5。

【0031】 在某些實施例中，醫藥組成物包含：以 200 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體，其中 VH 包含 SEQ ID NO:5 中所示之胺基酸序列且 VL 包含 SEQ ID NO:13 中所示之胺基酸序列；以 160 mM 之濃度的 L-精胺酸鹽酸鹽；以 20 mM 之濃度的 L-組胺酸；以 10 mM 之濃度的 L-甲硫胺酸；及以 0.05% 之濃度的聚山梨醇酯 80；且醫藥組成物之 pH 為 6.5。

【0032】 在某些實施例中，醫藥組成物包含：以約 200 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體，其中抗 LINGO-1 抗體包含免疫球蛋白重鏈及免疫球蛋白輕鏈，

其中重鏈包含 SEQ ID NO:9 中所示之胺基酸序列且輕鏈包含 SEQ ID NO:17 中所示之胺基酸序列；以約 160 mM 之濃度的 L-精胺酸鹽酸鹽；以約 20 mM 之濃度的 L-組胺酸；以約 10 mM 之濃度的 L-甲硫胺酸；及以約 0.05% 之濃度的聚山梨醇酯 80；且醫藥組成物之 pH 為約 6.5。

【0033】 在某些實施例中，醫藥組成物包含：以 200 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體，其中抗 LINGO-1 抗體包含免疫球蛋白重鏈及免疫球蛋白輕鏈，其中重鏈包含 SEQ ID NO:9 中所示之胺基酸序列且輕鏈包含 SEQ ID NO:17 中所示之胺基酸序列；以 160 mM 之濃度的 L-精胺酸鹽酸鹽；以 20 mM 之濃度的 L-組胺酸；以 10 mM 之濃度的 L-甲硫胺酸；及以 0.05% 之濃度的聚山梨醇酯 80；且醫藥組成物之 pH 為 6.5。

【0034】 在某些實施例中，醫藥組成物包含：以約 175 mg/ml 至約 225 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體，其中抗 LINGO-1 抗體包含免疫球蛋白重鏈及免疫球蛋白輕鏈，其中重鏈包含 SEQ ID NO:9 中所示之胺基酸序列且輕鏈包含 SEQ ID NO:17 中所示之胺基酸序列；以約 150 mM 至約 175 mM 之濃度的 L-精胺酸鹽酸鹽；以約 10 mM 至約 30 mM 之濃度的 L-組胺酸；以約 5 mM 至約 15 mM 之濃度的 L-甲硫胺酸；及以約 0.01% 至約 0.1% 之濃度的泊洛沙姆 188；且醫藥組成物之 pH 為約 6.2 至 6.8。

【0035】 在某些實施例中，醫藥組成物包含：以 175 mg/ml 至 225 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體，其中抗 LINGO-1 抗體包含免疫球蛋白重鏈及免疫球蛋白輕鏈，其中重鏈包含 SEQ ID NO:9 中所示之胺基酸序列且輕鏈包含 SEQ ID NO:17 中所示之胺基酸序列；以 150 mM 至 175 mM 之濃度的 L-精胺酸鹽酸鹽；以 10 mM 至 30 mM 之濃度的 L-組胺酸；以 5 mM 至 15 mM 之濃度的 L-甲硫胺酸；及以 0.01% 至 0.1% 之濃度的泊洛沙姆 188；且醫藥組成物之 pH 為 6.2 至 6.8。

【0036】 在某些實施例中，醫藥組成物包含：以約 200 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體，其中 VH 包含 SEQ ID NO:5 中所示之胺基酸序列且 VL 包含 SEQ ID NO:13 中所示之胺基酸序列；以約 160 mM 之濃度的 L-精胺酸鹽酸鹽；以約 20 mM 之濃度的 L-組胺酸；以約 10 mM 之濃度的 L-甲硫胺酸；及以約 0.05% 之濃度的泊洛沙姆 188；且醫藥組成物之 pH 為約 6.5。

【0037】 在某些實施例中，醫藥組成物包含：以 200 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體，其中 VH 包含 SEQ ID NO:5 中所示之胺基酸序列且 VL 包含 SEQ ID NO:13 中所示之胺基酸序列；以 160 mM 之濃度的 L-精胺酸鹽酸鹽；以 20 mM 之濃度的 L-組胺酸；以 10 mM 之濃度的 L-甲硫胺酸；及以 0.05% 之濃度的泊洛沙姆 188；且醫藥組成物之 pH 為 6.5。

【0038】 在某些實施例中，醫藥組成物包含：以約 200 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體，其中抗 LINGO-1 抗體包含免疫球蛋白重鏈及免疫球蛋白輕鏈，其中重鏈包含 SEQ ID NO:9 中所示之胺基酸序列且輕鏈包含 SEQ ID NO:17 中所示之胺基酸序列；以約 160 mM 之濃度的 L-精胺酸鹽酸鹽；以約 20 mM 之濃度的 L-組胺酸；以約 10 mM 之濃度的 L-甲硫胺酸；及以約 0.05% 之濃度的泊洛沙姆 188；且醫藥組成物之 pH 為約 6.5。

【0039】 在某些實施例中，醫藥組成物包含：以 200 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體，其中抗 LINGO-1 抗體包含免疫球蛋白重鏈及免疫球蛋白輕鏈，其中重鏈包含 SEQ ID NO:9 中所示之胺基酸序列且輕鏈包含 SEQ ID NO:17 中所示之胺基酸序列；以 160 mM 之濃度的 L-精胺酸鹽酸鹽；以 20 mM 之濃度的 L-組胺酸；以 10 mM 之濃度的 L-甲硫胺酸；及以 0.05% 之濃度的泊洛沙姆 188；且醫藥組成物之 pH 為 6.5。

【0040】 在一些實施例中，醫藥組成物包含有包含 VH 及 VL 之抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段，其中 VH 包含與 SEQ ID NO:5 具有至少 80%一致性的序列或由其組成且 VL 包含與 SEQ ID NO:13 具有至少 80%一致性的序列或由其組成。在一些實施例中，VH 包含與 SEQ ID NO:5 具有至少 90%一致性的序列或由其組成且 VL 包含與 SEQ ID NO:13 具有至少 90%一致性的序列或由其組成。在一些實施例中，VH 包含序列 SEQ ID NO:5 或由其組成且 VL 包含包含序列 SEQ ID NO:13 或由其組成。

【0041】 在一些實施例中，抗 LINGO-1 抗體包含免疫球蛋白重鏈及免疫球蛋白輕鏈。在某些情況下，重鏈包含與 SEQ ID NO:9 具有至少 80%一致性的序列或由其組成且輕鏈包含與 SEQ ID NO:17 具有至少 80%一致性的序列或由其組成。在其他情況下，重鏈包含與 SEQ ID NO:9 具有至少 90%一致性的序列或由其組成且輕鏈包含與 SEQ ID NO:17 具有至少 90%一致性的序列或由其組成。在其他情況下，重鏈包含序列 SEQ ID NO:9 或由其組成且輕鏈包含包含序列 SEQ ID NO:17 或由其組成。

【0042】 在某些實施例中，醫藥組成物包含約 210 mg、約 225 mg、約 250 mg、約 350 mg、約 375 mg、約 750 mg、約 1050 mg、約 1125 mg、約 1250 mg、約 3150 mg、約 3375 mg、約 3500 mg、約 6300 mg 或約 6750 mg 之固定劑量的抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段。

【0043】 在另一態樣中，本揭露係關於一種在有需要之人類個體中治療中樞神經系統(CNS)髓鞘脫失病之方法。CNS 髓鞘脫失病之非限制性實例為多發性硬化症及視神經炎。該方法包含向人類個體投與本文所述之醫藥組成物。

【0044】 在一些情況下，患者目前、先前已及/或未來將用免疫調節劑治療，免疫調節劑包括但不限於：二氫乳清酸脫氫酶抑制劑(例如，特立氟胺

(teriflunomide))、干擾素 $\beta 1a$ 、干擾素 $\beta 1b$ 、乙酸格拉替美(glatiramer acetate)、芬戈莫德(fingolimod)、阿萊珠單抗(alemtuzumab)、克拉屈濱(cladribine)、奧瑞珠單抗(ocrelizumab)、聚乙二醇干擾素 $\beta 1a$ 、反丁烯二酸酯(例如，反丁烯二酸二甲酯、diroximel fumarate 或反丁烯二酸單甲酯)、介白素 2 受體 α 亞基之抗體及/或那他珠單抗(natalizumab)。

【0045】 在上文態樣之一些實施例中，醫藥組成物係向人類個體皮下投與。在這些態樣之一些實施例中，醫藥組成物係向人類個體靜脈內投與。在這些態樣之一些實施例中，醫藥組成物係向人類個體肌內投與。

【0046】 在上文態樣中之某些情況下，抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段之劑量為每公斤人類個體體重約 3 mg、約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 30 mg、約 45 mg、約 90 mg、約 100 mg 或約 120 mg。

【0047】 在上文態樣中之其他情況下，醫藥組成物包含約 210 mg、約 225 mg、約 250 mg、約 350 mg、約 375 mg、約 750 mg、約 1125 mg、約 1250 mg、約 3150 mg、約 3375 mg、約 3500 mg、約 6300 mg 或約 6750 mg 之固定劑量的抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段。

【0048】 在另一態樣中，本揭露係關於一種注射器，其包含本文所述之醫藥組成物。

【0049】 在另外態樣中，本發明提供一種套組，其包含注射器，該注射器包含本文所述之醫藥組成物及免疫調節劑(例如，干擾素 $\beta 1a$ 、干擾素 $\beta 1b$ 、乙酸格拉替美、芬戈莫德、阿萊珠單抗、克拉屈濱(cladribine)、奧瑞珠單抗、聚乙二醇干擾素 $\beta 1a$ 、反丁烯二酸酯(例如，反丁烯二酸二甲酯、diroximel fumarate 或反丁烯二酸單甲酯)、那他珠單抗、介白素 2 受體 α 亞基之抗體、二氫乳清酸脫氫酶抑制劑、類固醇及/或前述二或更多者之組合)。

【0050】 在一些實施例中，本發明提供一種套組，其包含一或多個注射器，該一或多個注射器包含本文所述之醫藥組成物，其中該一或多個注射器適於皮下投與。在一些實施例中，套組進一步包含用於皮下投與組成物之說明書。

【0051】 在一些實施例中，本發明提供一種套組，其包含一或多個注射器，該一或多個注射器包含本文所述之醫藥組成物，其中該一或多個注射器適於靜脈內投與。在一些實施例中，套組進一步包含用於靜脈內投與組成物之說明書，例如用於將組成物於生理上可接受之液體諸如 0.9% NaCl 中稀釋之說明書。

【0052】 在一些實施例中，本發明提供一種套組，其包含一或多個注射器，該一或多個注射器包含本文所述之醫藥組成物，其中該一或多個注射器適於肌內投與。在一些實施例中，套組進一步包含用於肌內投與組成物之說明書。

【0053】 術語「約」意謂所述值 $\pm 5\%$ 。例如，「約 100 mg/ml」意謂 95 mg/ml 至 105 mg/ml；且「約 pH 6.0」意謂 pH 5.7 至 6.3。

【0054】 術語「固定劑量」意謂適合作為欲治療之一或多個個體之單一劑量的物理上分立的單元。即，各單元含有經計算以在個體中達成所要治療濃度或效果的預定量的抗體。

【0055】 除非另外定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習本發明所屬之技術者通常所理解相同的含義。儘管與本文所述之方法及材料類似或等效的方法及材料可用於本發明之實踐或測試中，但下文描述示範性方法及材料。本文提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考文獻皆以全文引用的方式併入本文。假若衝突，則將以本申請案(包括定義)為準。材料、方法及實例僅為說明性的且不意欲為限制性的。

【0056】 本發明之其他特徵及優點將自以下實施方式及申請專利範圍顯而易知。

【圖式簡單說明】

【0057】 圖 1 為顯示在升高之蛋白濃度下組胺酸緩衝液之益處的線圖。較低的高分子量(HMW)百分比意謂穩定性增加。

【0058】 圖 2 為顯示聚集隨調配物 pH 增加而減少的散佈圖。

【0059】 圖 3 為顯示調配物中之精胺酸鹽酸鹽濃度不顯著影響抗 Lingo 1 聚集的散佈圖。

【0060】 圖 4 為顯示調配物 pH 對抗 Lingo-1 溶液黏度有顯著影響的三維圖。

【0061】 圖 5 為顯示當調配物中包括不同賦形劑時，含有 225 mg/mL 抗 Lingo-1 抗體之調配物中之聚集差異的柱狀圖。較低聚集意謂穩定性增加，低於 3%的聚集為更合意的。

【0062】 圖 6 為顯示當調配物中包括不同賦形劑時，含有 225 mg/mL 抗 Lingo-1 抗體之調配物不同黏度的柱狀圖。

【0063】 圖 7 為顯示長期發展穩定性評估之聚集體在 5°C下隨時間推移的變化的線圖。在 24 個月時，頂部線為調配物 6，中部線為調配物 5，且底部線為調配物 2。

【0064】 圖 8 為顯示長期發展穩定性評估之聚集體在 25°C下隨時間推移的變化的線圖。在 12 個月時，頂部線為調配物 1，下方下一條線為調配物 5，下方下一條線為調配物 3，下方下一條線為調配物 6，且底部線為調配物 2。

【0065】 圖 9 為顯示在 2-8°C下的長期聚集穩定性資料的線圖，說明了 200 mg/mL 抗 Lingo-1 抗體、20 mM 組胺酸、160 mM 精胺酸鹽酸鹽、10 mM 甲硫胺酸、0.05%聚山梨醇酯 80 pH 6.5 調配物之穩定性。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0066】 本申請案主張 2019 年 3 月 11 日申請之美國臨時申請案第 62/816,668 號及 2019 年 3 月 12 日申請之美國臨時申請案第 62/817,323 號之優先權。前述各申請案中之內容均以全文引用的方式併入本文。

【0067】 本申請案提供含有抗 LINGO-1 抗體及其 LINGO-1 結合片段之醫藥組成物以及其在治療諸如 MS 及視神經炎的 CNS 髓鞘脫失病中之用途。

LINGO-1

【0068】 含有富白胺酸重複及免疫球蛋白域之 Nogo 受體相互作用蛋白-1 (leucine-rich repeat and immunoglobulin domain-containing Nogo receptor-interacting protein-1; LINGO-1) 先前被稱為 Sp35，為一種細胞表面糖蛋白，其選擇性表現於成年人 CNS 之神經元及寡樹突細胞，在正常情況下在發育期間表現於中樞神經系統(CNS)寡樹突細胞及神經元中且在 CNS 疾病中經上調。其含有側接 N 端及 C 端封端分子的具有 12 個富白胺酸重複(LRR)模體之大細胞外域、一個 I1 亞型之 Ig 域及連接至跨膜區及短胞質尾的柄區(Mi 等人, 2004; Mosyak 等人, J Biol Chem 281: 36378-36390, 2006)。LINGO-1 抑制寡樹突細胞分化，從而防止軸突髓鞘形成。阻斷其功能在體外及髓鞘脫失動物模型中引起穩健的髓鞘形成。

【0069】 LINGO-1 為包含 3 種其他同種同源物的蛋白家族之成員：LINGO-2 (GI：12309630，61%蛋白一致性)、LINGO-3 (GI：23342615，56%一致性)及 LINGO-4 (GI：21211752，44%一致性)。LINGO-1 為進化上高度保守的，其中人類及小鼠直系同源物具有 99.5%一致性，且人類及大鼠 LINGO-1 具有 99.5%一致性。藉由北方墨點分析，發現 LINGO-1 在人類腦中高表現且在非神經組織中為不可偵測的(Barrette 等人, (2007) *Mol Cell Neurosci*, 34: 519-38；Carim-Todd 等人, (2003) *Eur Journal Neurosci*, 18: 3167-82；Llorens 等人, (2008) *Dev Neurobiol*, 68: 521-41；Mi 等人, (2004) *Nat Neurosci*, 7: 221-8；Okafuji 等人, (2005) *Gene Expr*

Patterns, 6: 57-62 ; Park 等人, (2006) *Neurosci Lett*, 404: 61-6 ; Shao 等人, (2005) *Neuron*, 45: 353-9)。LINGO-1 受發育調控，其中在新生大鼠中之表現在出生後第 1 天達到峰值且此後下降進入成年期(Ji 等人, *Mol Cell Neurosci*. 2006;33(3):311-20 ; Mi 等人, (2004) *Nat Neurosci*, 7: 221-8 ; Mi 等人, *CNS Drugs*. 2013;27(7):493-503)。LINGO-1 表現之下調在齧齒動物中與正常 CNS 髓鞘形成之發病有關。已顯示，LINGO-1 表現水準在神經病理上均上調，諸如在脊髓損傷(Ji 等人, *Mol Cell Neurosci*. 2006;33(3):311-20)及青光眼(Fu 等人, *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(3):975-85)動物模型中、在帕金森氏病中(Inoue *Proc Natl Acad Sci U S A*.2007; 104(36): 14430-5)及在 MS 病變中。

【0070】 LINGO-1 亦已詳細描述於以下國際申請案中：2006 年 7 月 7 日申請之 PCT/US2006/026271、2004 年 3 月 17 日申請之 PCT/US2004/008323、2005 年 6 月 24 日申請之 PCT/US2005/022881、2008 年 1 月 9 日申請之 PCT/US2008/000316、PCT/US2017/041757 及 PCT/US2016/012619，其各自皆以全文引用的方式併入本文中。

【0071】 LINGO-1 在寡樹突細胞前驅細胞(OPC)及神經元中均選擇性表現。LINGO-1 起寡樹突細胞分化髓鞘形成及髓鞘再生之負調控因子的作用；防止藉由寡樹突細胞之軸突髓鞘形成(Lee 等人, (2007) *J Neurosci*, 27: 220-5 ; Mi 等人, (2005) *Nat Neurosci*, 8: 745-51 ; Mi 等人, (2008) *Int Journal Biochem Cell Biol* 40(10):1971-8 ; Mi 等人, (2009) *Ann Neurology*, 65: 304-15)。損傷之後 LINGO-1 之軸突及神經元表現增加(Ji 等人, (2006) *Mol Cell Neurosci*, 33: 311-20)。LINGO-1 表現防止藉由寡樹突細胞之軸突髓鞘形成。若干臨床前研究已說明了 LINGO-1 拮抗作用在毒性(雙環己酮草醯雙脲(Cuprizone))(Mi 等人, (2009) *Ann Neurology*, 65: 304-15)、化學損傷(溶血磷脂醯膽鹼[LPC])及發炎性(髓磷脂寡樹突細胞糖蛋

白-實驗性白體免疫腦脊髓炎[MOG-EAE])(Mi 等人, (2007) *Nat Med*, 13: 1228-33) 髓鞘脫失動物模型中；以及在毒性(1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶[MPTP])神經元損傷(Inoue 等人, (2007) *Proc Natl Acad Sci*, 104: 14430-5)、創傷性/高血壓性視神經損傷(Fu 等人, (2008) *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49: 975-85)及脊髓損傷(Ji 等人, (2006) *Mol Cell Neurosci*, 33: 311-20；Ji 等人, (2008) *Mol Cell Neurosci*, 39: 258-67；Lv 等人, (2010) *Neuroimmunomodulat*, 17: 270-8)動物模型中增強 CNS 髓鞘再生及神經軸突保護的潛力。髓鞘再生及神經軸突保護可經由由軸突及寡樹突細胞中 LINGO-1 之抑制所致的 CNS 中之 NgR1 受體複合物上髓磷脂碎片及/或硫酸化蛋白多醣之傳訊之阻斷來提供。這繼而可經由 MS 患者腦中通常存在的寡樹突細胞前驅細胞(OPC)之分化來增強髓鞘再生。因此，LINGO-1 之拮抗作用可增強例如藉由寡樹突細胞之軸突髓鞘形成或髓鞘再生並增強 CNS 中之神經軸突保護，且例如在諸如多發性硬化症(MS)及急性視神經炎之 CNS 髓鞘脫失病中，導致 CNS 修復改善。

【0072】 LINGO-1 在此項技術中亦稱為 LRRN6、LRRN6A、FLJ14594、LERN1、MGC17422 及 UNQ201。人類全長野生型 LINGO-1 多肽含有由 14 個富白胺酸重複組成之 LRR 域(包括 N 端及 C 端帽)、Ig 域、跨膜區及胞質域。胞質域含有一個典型酪胺酸磷酸化位點。此外，天然存在之 LINGO-1 蛋白含有訊息序列、在 LRR-C 端域(LRRCT)與 Ig 域之間的短鹼性區及在 Ig 域與胞質域之間的跨膜區。表 1 基於本文中呈現為 SEQ ID NO:86 之 LINGO-1 胺基酸序列，根據胺基酸殘基數列出了 LINGO-1 域及其他區。LINGO-1 多肽在 PCT 公開案第 WO 2004/085648 號中經更詳細地表徵，該案以全文引用的方式併入本文中。

表 1		
LINGO-1 域		
域或區	起始殘基	結束殘基
訊息序列	1	33 或 35

LRRNT	34 或 36	64
LRR	66	89
LRR	90	113
LRR	114	137
LRR	138	161
LRR	162	185
LRR	186	209
LRR	210	233
LRR	234	257
LRR	258	281
LRR	282	305
LRR	306	329
LRR	330	353
LRRCT	363	414 或 416
鹼性	415 或 417	424
Ig	419	493
連接序列	494	551
跨膜	552	576
胞質	577	614

【0073】 已在人類及大鼠中研究了 LINGO-1 之組織分佈及發育表現。已在實驗動物(大鼠)模型中研究了 LINGO-1 生物學。如藉由北方墨點及免疫組織化學染色所確定，大鼠 LINGO-1 之表現定位於神經元及寡樹突細胞。大鼠 LINGO-1 mRNA 表現水準受發育調控，在出生之後不久(即，約出生後第一天)達到峰值。在大鼠脊髓橫斷損傷模型中，如藉由 RT-PCR 所確定，在損傷部位處 LINGO-1 經上調。參見 Mi 等人, *Nature Neurosci.* 7:221-228 (2004)。

【0074】 在構成 LINGO-1 多肽之各種結構及功能域的胺基酸的上下文中，術語「約」包括特別列舉的值及大或小若干(例如 10 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個或 1 個)胺基酸的值。因為如表 1 中所列出之這些域之定位已藉由計算機圖學進行預測，所以一般熟習此項技術者應理解，根據用於定義域之標準，組成域之胺基酸殘基可能略有不同(例如，約 1 至 15 個殘基)。

【0075】 全長野生型 LINGO-1 與 NgR1 結合。參見 PCT 公開案第 WO 2004/085648 號。LINGO-1 在寡樹突細胞中表現，且 LINGO-1 蛋白參與寡樹突

細胞介導之軸突髓鞘形成之調控。參見美國專利公開案第 2006/0009388 A1 號，其以全文引用的方式併入本文中。

【0076】 全長 LINGO-1 分子之核苷酸序列如下：

ATGCTGGCGGGGGGCGTGAGGAGCATGCCCAGCCCCCTCCTGGCCTGCTG
GCAGCCCATCCTCCTGCTGGTGCTGGGCTCAGTGCTGTCAGGCTCGGCCA
CGGGCTGCCCCGCCCCGCTGCGAGTGCTCCGCCCAGGACCGCGCTGTGCTG
TGCCACCGCAAGCGCTTTGTGGCAGTCCCCGAGGGGCATCCCCACCGAGAC
GCGCCTGCTGGACCTAGGCAAGAACCGCATCAAAACGCTCAACCAGGAC
G AGTTCGCCAGCTTCCCGCACCTGGAGGAGCTGGAGCTCAACGAGAACA
TC GTGAGCGCCGTGGAGCCCGGCGCCTTCAACAACCTCTTCAACCTCCGG
AC GCTGGGTCTCCGCAGCAACCGCCTGAAGCTCATCCCGCTAGGCGTCTT
CA CTGGCCTCAGCAACCTGACCAAGCTGGACATCAGCGAGAACAAGATT
GTT ATCCTGCTGGACTACATGTTTCAGGACCTGTACAACCTCAAGTCACTG
GA GGTTGGCGACAATGACCTCGTCTACATCTCTCACCGCGCCTTCAGCGG
CC TCAACAGCCTGGAGCAGCTGACGCTGGAGAAATGCAACCTGACCTCCA
TC CCCACCGAGGCGCTGTCCCACCTGCACGGCCTCATCGTCCTGAGGCTC
CG GCACCTCAACATCAATGCCATCCGGGACTACTCCTTCAAGAGGCTCTAC
C GACTCAAGGTCTTGGAGATCTCCCCTACTTGGACACCATGAC
A CCCAACTGCCTCTACGGCCTCAACCTGACGTCCCTGTCCATCACAACTG
CAATCTGACCGCTGTGCCCTACCTGGCCGTCCGCCACCTAGTCTATCTCC G
CTTCCTCAACCTCTCCTACAACCCCATCAGCACCATTTGAGGGCTCCATG TT
GCATGAGCTGCTCCGGCTGCAGGAGATCCAGCTGGTGGGCGGGCAGCT G
GCCGTGGTGGAGCCCTATGCCTTCCGCGGCCTCAACTACCTGCGCGTGC T

CAATGTCTCTGGCAACCAGCTGACCACACTGGAGGAATCAGTCTTCCAC T
CGGTGGGCAACCTGGAGACACTCATCCTGGACTCCAACCCGCTGGCCTG C
GACTGTCGGCTCCTGTGGGTGTTCCGGCGCCGCTGGCGGCTCAACTTCA A
CCGGCAGCAGCCCACGTGCGCCACGCCCCGAGTTTGTCCAGGGCAAGGAG
TTCAAGGACTTCCCTGATGTGCTACTGCCCAACTACTTCACCTGCCGCCG C
GCCCCGCATCCGGGACCGCAAGGCCCAGCAGGTGTTTGTGGACGAGGGCC
ACACGGTGCAGTTTGTGTGCCGGGGCCGATGGCGACCCGCCGCCGCCATC
CTCTGGCTCTCACCCCGAAAGCACCTGGTCTCAGCCAAGAGCAATGGGCG
GCTCACAGTCTTCCCTGATGGCACGCTGGAGGTGCGCTACGCCCAGGTAC
AGGACAACGGCACGTACCTGTGCATCGCGGCCAACGCGGGGCGGCAACGA
C TCCATGCCCGCCCACCTGCATGTGCGCAGCTACTCGCCCGACTGGCCCCA
TCAGCCCAACAAGACCTTCGCTTTCATCTCCAACCAGCCGGGGCGAGGGAG
AGGCCAACAGCACCCGCGCCACTGTGCCTTTCCCCTTCGACATCAAGACC
CTCATCATCGCCACCACCATGGGCTTCATCTCTTTCCTGGGGCGTCGTCCT CT
TCTGCCTGGTGCTGCTGTTTCTCTGGAGCCGGGGGCAAGGGCAACACAA AG
CACAACATCGAGATCGAGTATGTGCCCCGAAAGTCGGACGCAGGCATC AG
CTCCGCCGACGCGCCCCGCAAGTTCAACATGAAGATGATATGA (SEQ ID N
O:52)

【0077】 全長 LINGO-1 多肽之多肽序列如下：

MLAGGVRSMPSPLLACWQPILLVLGSLVSGSATGCPPRCECSAQDRAVL
CHRKRFVAVPEGIPTETRLLDLGKNRIKTLNQDEFASFPHLEELNENI
VSAVEPGAFNNLNLRTLGLRSNRLKLIPLGVFTGLSNLTKLDISENKIV
ILLDYMFQDLYNLKSLEVGDNDLVYISHRAFSGLNSLEQLTLEKCNLTSI

PTEALSHLHGLIVLRLRHLNINAI RDYSFKRLYRLKVLEISHWPYLDTMT
 PNCLYGLNLTSL SITHCNLTAVPYLAVRHLVYLRFLNLSYNPISTIEGSM
 LHELLRLQEIQLVGGQLAVVEPYAFRGLNYLRVLNVSGNQLTITLEESVFH
 SVGNLETLILDSNPLACDCRLLWVFRRRWRLNFNRRQQPTCATPEFVQGKE
 FKDFPDVLLPNYFTCRRARIRDRKAQQVFVDEGHTVQFVCRADGDPPPAI
 LWLSPRKHLVSAKSNGRLTVFPDGTLEVRYAQVQDNGTYLCIAANAGGND
 SMPAHLHVRSYSPDWPHQPKNKTFAFISNQPGEGEANSTRATVPFPFDIKT
 LIIATTMGFISFLGVVLFCLVLLFLWSRGKGNTKHNIEIEYVPRKSDAGI
 SSADAPRKFNMKMI (SEQ ID NO:86)

【0078】 人類 LINGO-1 基因含有替代性轉譯起始密碼子，使得蛋白有六個額外胺基酸。因此，以變異體形式，人類 LINGO-1 之序列提供如下。

MQVSKRMLAG GVRSMPSPLL ACWQPILLV LGSVLSGSAT GCPPRCECSA
 QDRAVLCHRK RFVAVPEGIP TETRLLDLGK NRIKTLNQDE FASFPHLEEL
 ELNENIVSAV EPGAFNNLFN LRTLGLRSNR LKLIPLGVFT GLSNLTKLDI
 SENKIVILLD YMFQDLYNLK SLEVGDNDLV YISHRAFSGL NSLEQLTLEK
 CNLTSIPTEA LSHLHGLIVL RLRHLNINAI RDYSFKRLYR LKVLEISHWP
 YLDTMTPNCL YGLNLTSLSI THCNLTAVPY LAVRHLVYLR FLNLSYNPIS
 TIEGSMLHEL LRLQEIQLVG GQLAVVEPYA FRGLNYLRVL NVSGNQLTTL
 EESVFH SVGN LETLILDSNP LACDCRLLWV FRRRWRLNFN RQQPTCATPE
 FVQGKEFKDF PDVLLPNYFT CRRARIRDRK AQQVFVDEGH TVQFVCRADG
 DPPPAILWLS PRKHLVSAKS NGRRLTVFPDG TLEVRYAQVQ DNGTYLCIAA
 NAGGND SMPA HLHVRSYSPD WPHQPKNKTFA FISNQPGEGE ANSTRATVPF
 PFDIKTLIIA TTMGFISFLG VVLFCLVLLF LWSRGKGNTK HNIEIEYVPR

KSDAGISSAD APRKFNMKM (SEQ ID NO:87)。參見例如 NCBI 參考序列：NP_001288115.1；UniProtKB/Swiss-Prot 登錄號 Q96FE5。

抗 LINGO-1 抗體

【0079】 本文所述之組成物及方法中所用之抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段與人類 LINGO-1 結合。

【0080】 在一個實施例中，抗體分子為經單離、經純化或重組分子。「經單離」多肽或其片段、變異體或衍生物意欲為不在其天然環境中之多肽。不要求具體的純化水準。例如，經單離多肽可自其原生或天然環境移除。出於本發明之目的，在宿主細胞中表現之經重組產生多肽及蛋白被視為經單離，藉由任何合適的技術分離、分級或部分或實質上純化之原生或重組多肽亦被視為經單離。

【0081】 如本文所用，術語「抗體分子」係指包含至少一個免疫球蛋白可變域序列的蛋白。術語抗體分子包括例如全長抗體、成熟抗體、本文所揭示之抗體之片段(例如，抗體之抗原結合片段)、衍生物、類似物或變異體及其任何組合。

【0082】 當提及 LINGO-1 抗體分子或抗體多肽時，術語「片段」、「變異體」、「衍生物」及「類似物」包括保留了對應原生抗體或多肽之至少一些抗原結合特性的任何多肽。除本文其他地方所討論之特定抗體片段之外，多肽之片段包括蛋白水解片段以及缺失片段。LINGO-1 抗體及抗體多肽之變異體包括如上文所述之片段以及胺基酸序列因胺基酸取代、缺失或插入而發生改變之多肽。變異體可以天然存在或為非天然存在的。非天然存在之變異體可使用此項技術已知之誘變技術來產生。變異體多肽可包含保守或非保守胺基酸取代、缺失或添加。LINGO-1 抗體分子及抗體多肽之衍生物為已經改變成表現出原生多肽上不存在之額外特徵的多肽。實例包括融合蛋白。

【0083】 在一個實施例中，抗 LINGO-1 抗體分子為經工程改造至無醣基 (aglycosyl) 免疫球蛋白 G 子類 1 (IgG 1) 架構中以減少效應功能的完全人類抗 LINGO-1 單株抗體(本文中亦稱為 Li81)。已進行了 LINGO-1 剔除小鼠之組織學及功能評估，且已在若干髓鞘脫失動物模型中說明了 Li81 之體內藥理學活性。已基於結合特徵、生物活性及藥理學活性之評估在體外及體內對 Li81 進行了表徵。這些研究之結果指示，Li81 具有以下特徵：(a) 在人類、猴子、大鼠及小鼠中以類似的高表觀親和力與 LINGO-1 結合；(b) 對 LINGO-1 具有選擇性且不與其他 LINGO 家族成員(即 LINGO-2、LINGO-3 或 LINGO-4) 結合；(c) 增強體外初代大鼠、猴子及人類寡樹突細胞之分化；(d) 在體外大鼠背根神經節/OPC 共培養生物檢定中增強軸突髓鞘形成；(e) 與野生型 IgG1 相比，具有減少的 Fc(γ) 及補體效應功能；且(f) 在使用生化及功能讀出的動物模型中為有效的(例如，在存在干擾素 β 之情況下給予的動物模型中為有效的，且在存在皮質類固醇之情況下給予的動物模型中為有效的)。在 100 mg/kg 下全身投與 Li81 之後，在大鼠 LPC 模型中證明了髓鞘再生活性。在每週全身投與 3 mg/kg 及 10 mg/kg Li81 之後，在大鼠 MOG-EAE 模型中證明了功能恢復。

【0084】 在一個實施例中，抗 LINGO-1 抗體包括包含胺基酸序列 SEQ ID NO:9 或與其實質上相同的序列(例如，與其具有至少 80%、85%、90% 或 95% 一致性的胺基酸序列)的重鏈。

【0085】 在其他實施例中，抗 LINGO-1 抗體包括包含胺基酸序列 SEQ ID NO:17 或與其實質上相同的序列(例如，與其具有至少 80%、85%、90% 或 95% 一致性的胺基酸序列)的輕鏈。

【0086】 在一些實施例中，抗 LINGO-1 抗體與 LINGO-1 的 LRR 4-8 內的富白胺酸重複(LRR)域之凸表面結合。此外，抗 LINGO-1 抗體與 Lingo-1 之結合干擾了 LINGO-1 寡聚的能力。

【0087】 在一些實施例中，本文所述之組成物及方法中所用之抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段包含稱為 Li81 之抗體之三個重鏈可變域互補決定區(CDR)。

【0088】 因此，Li81 為本文所述之組成物及方法中可用之示範性抗 LINGO-1 抗體。Li81 為以次奈莫爾親和力與人類 LINGO-1 結合之完全人類 IgG1 單株抗體。發現 Li81 與 LINGO-1 胞外域之結合親和力之 K_D 值小於或等於 20 pM，且發現 Li81 之 Fab 對於 LINGO-1 胞外域之 K_D 值小於或等於 50 pM。重要的是，Li81 不與 LINGO 家族之其他高度同源的成員例如 LINGO-2、LINGO-3 及 LINGO-4 結合。

【0089】 在一些實施例中，抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段包含 Li81 之三個輕鏈可變域 CDR。在一些實施例中，抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段包含 Li81 之三個重鏈可變域 CDR。在其他實施例中，抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段包含 Li81 之三個重鏈可變域 CDR 及三個輕鏈可變域 CDR。CDR 可基於此項技術中之任何 CDR 定義，例如 Kabat、Chothia、Abysis 之 Chothia、進階 Chothia/AbM 之定義，或者基於 contact 定義。Li81 及其他抗 LINGO-1 抗體之 VH 序列(及其中之 CDR 序列)提供於以下表 2 中。

表 2：LINGO-1 抗體 VH 序列

抗體	VH 序列	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
Li62	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAASGFTF SIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGI TKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTATYYCAREGHNDWYFDLWGRGT LVTVSS (SEQ ID NO:1)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	EGHND WYFDL (SEQ ID NO:4)
Li62 變	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAASGFTF	IYPMF	WIGPSG	EGYYD

異體 B06	SIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGI TKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTATYYCAREGYD WYFDQWGRGT LVTVSS (SEQ ID NO:53)	(SEQ ID NO:2)	GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	WYFDQ (SEQ ID NO:50)
Li62 變 異體 B12	EVQLLES GGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTF SIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGI TKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTATYYCAREGQYD WYFDVWGRGT LVTVSS (SEQ ID NO:54)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	EGQYD WYFDV (SEQ ID NO:18)
Li62 變 異體 F06	EVQLLES GGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTF SIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGI TKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTATYYCAREGDYD WYFDLWGRGT LVTVSS (SEQ ID NO:55)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	EGDYD WYFDL (SEQ ID NO:19)
Li62 變 異體 B01	EVQLLES GGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTF SIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGI TKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTATYYCAREGQYD WYFELWGRGT LVTVSS (SEQ ID NO:56)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	EGQYD WYFEL (SEQ ID NO:20)
Li62 變 異體 D09	EVQLLES GGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTF SIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGI TKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTATYYCAREADID WFFDLWGRGTL VTVSS (SEQ ID NO:57)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	EADID WFFDL (SEQ ID NO:21)
Li62 變 異體 D12	EVQLLES GGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTF SIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGI TKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTATYYCAREGHYD WYFDLWGRGT LVTVSS (SEQ ID NO:58)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	EGHYD WYFDL (SEQ ID NO:22)
Li62 變 異體 F01	EVQLLES GGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTF SIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGI TKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTATYYCAREGRYD WYFDPWGRGT LVTVSS (SEQ ID NO:59)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	EGRYD WYFDP (SEQ ID NO:23)
Li62 變 異體 F02	EVQLLES GGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTF SIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGI TKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTATYYCAREGDYD WYFGLWGRGT LVTVSS (SEQ ID NO:60)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	EGDYD WYFGL (SEQ ID NO:24)
Li62 變 異體 F06	EVQLLES GGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTF SIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGI TKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTATYYCAREGRYD WYFDLWGRGT LVTVSS (SEQ ID NO:61)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	EGRYD WYFDL (SEQ ID NO:25)
Li62 變 異體 F10	EVQLLES GGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTF SIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGI TKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTATYYCARESHIDRYFDLWGRGTL VTVSS (SEQ ID NO:62)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	ESHIDR YFDL (SEQ ID NO:26)
Li62 變 異體	EVQLLES GGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTF SIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGI	IYPMF (SEQ ID	WIGPSG GITKYA	EGQYD WYFDV

G08	TKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTATYYCAREGQYDWYFDVWGRGT LVTVSS (SEQ ID NO:63)	NO:2)	DSVKG (SEQ ID NO:3)	(SEQ ID NO:27)
Li62 變異體 H08	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGI TKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTATYYCAREGHYNGYFDLWGRGTL VTVSS (SEQ ID NO:64)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	EGHYN GYFDL (SEQ ID NO:28)
Li62 變異體 C10	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGI TKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTATYYCAREGYD WYFDLWGRGT LVTVSS (SEQ ID NO:65)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	EGYYD WYFDL (SEQ ID NO:29)
Li62 變異體 C02	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGI TKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTATYYCAREGTYD WYLDLWGRGT LVTVSS (SEQ ID NO:66)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	EGTYD WYLDL (SEQ ID NO:30)
Li62 變異體 D05	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGI TKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTATYYCAREGYD WYFELWGRGT LVTVSS (SEQ ID NO:67)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	EGYYD WYFEL (SEQ ID NO:31)
Li62 變異體 F02	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGI TKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTATYYCAREGLIDWFFDQWGRGTL VTVSS (SEQ ID NO:68)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	EGLIDW FFDQ (SEQ ID NO:32)
Li62 變異體 C10	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGI TKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTATYYCAREGQFDWYFDLWGRGT LVTVSS (SEQ ID NO:69)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	EGQFD WYFDL (SEQ ID NO:33)
Li62 變異體 H08	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGI TKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTATYYCAREGTYD WYFDLWGRGT LVTVSS (SEQ ID NO:70)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	EGTYD WYFDL (SEQ ID NO:34)
Li81	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGF TFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCATEGDND AFDIWGQGTTV TVSS (SEQ ID NO:5)	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSG GFTFYA DSVKG (SEQ ID NO:7)	EGDND AFDI (SEQ ID NO:8)
Li81 變異體 F09	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGF TFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCATEGEND AFDVWGQGTT VTVSS (SEQ ID NO:71)	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSG GFTFYA DSVKG (SEQ ID NO:7)	EGEND AFDV (SEQ ID NO:35)
Li81 變異體 G02	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGF TFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSG GFTFYA DSVKG	EGDND AYDT (SEQ ID

	RAEDTAVYYCATEGDNDAYDTWGQGTT VTVSS (SEQ ID NO:72)		(SEQ ID NO:7)	NO:36)
Li81 變 異體 H03	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGF TFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCATEGTND AFDIWGQGTTV TVSS (SEQ ID NO:73)	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSG GFTFYA DSVKG (SEQ ID NO:7)	EGTND AFDI (SEQ ID NO:37)
Li81 變 異體 A12	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGF TFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCATEGDND AFD SWGQGTT VTVSS (SEQ ID NO:74)	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSG GFTFYA DSVKG (SEQ ID NO:7)	EGDND AFDS (SEQ ID NO:38)
Li81 變 異體 C02	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGF TFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCATEGDND AFD TWGQGTT VTVSS (SEQ ID NO:75)	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSG GFTFYA DSVKG (SEQ ID NO:7)	EGDND AFDT(S EQ ID NO:39)
Li81 變 異體 C11	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGF TFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCATEGDND AYDRWGQGTT VTVSS (SEQ ID NO:76)	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSG GFTFYA DSVKG (SEQ ID NO:7)	EGDND AYDR (SEQ ID NO:40)
Li81 變 異體 D11	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGF TFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCATEGDND VFDSWGQGTT VTVSS (SEQ ID NO:77)	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSG GFTFYA DSVKG (SEQ ID NO:7)	EGDND VFDS (SEQ ID NO:41)
Li81 變 異體 E05	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGF TFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCATEGDDD VFDMWGQGTT VTVSS (SEQ ID NO:78)	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSG GFTFYA DSVKG (SEQ ID NO:7)	EGDDD VFDM (SEQ ID NO:42)
Li81 變 異體 H04	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGF TFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCATEGYND AFD FWGQGTT VTVSS (SEQ ID NO:79)	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSG GFTFYA DSVKG (SEQ ID NO:7)	EGYND AFDF (SEQ ID NO:43)
Li81 變 異體 B04	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGF TFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCATEGDDD AYDMWGQGTT VTVSS (SEQ ID NO:80)	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSG GFTFYA DSVKG (SEQ ID NO:7)	EGDDD AYDM (SEQ ID NO:44)
Li81 變 異體 A02	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGF TFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCATEQDYD TYDLWGQGTT VTVSS (SEQ ID NO:81)	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSG GFTFYA DSVKG (SEQ ID NO:7)	EQDYD TYDL (SEQ ID NO:45)
Li81 變 異體 B12	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGF TFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCATEGDDD AFD TWGQGTT	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSG GFTFYA DSVKG (SEQ ID	EGDDD AFDT (SEQ ID NO:46)

	VTVSS (SEQ ID NO:82)		NO:7)	
Li81 變異體 H06	EVQLLES GGG L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S A Y E M K W V R Q A P G K G L E W V S V I G P S G G F T F Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A T E A D D D A F D I W G Q G T T V T V S S (SEQ ID NO:83)	A Y E M K (SEQ ID NO:6)	V I G P S G G F T F Y A D S V K G (SEQ ID NO:7)	E A D D D A F D I (SEQ ID NO:47)
Li81 變異體 H08	EVQLLES GGG L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S A Y E M K W V R Q A P G K G L E W V S V I G P S G G F T F Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A T E G E N D A F D M W G Q G T T V T V S S (SEQ ID NO:84)	A Y E M K (SEQ ID NO:6)	V I G P S G G F T F Y A D S V K G (SEQ ID NO:7)	E G E N D A F D M (SEQ ID NO:48)
Li81 變異體 E07	EVQLLES GGG L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S A Y E M K W V R Q A P G K G L E W V S V I G P S G G F T F Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A T E G E Y D T Y D I W G Q G T T V T V S S (SEQ ID NO:85)	A Y E M K (SEQ ID NO:6)	V I G P S G G F T F Y A D S V K G (SEQ ID NO:7)	E G E Y D T Y D I (SEQ ID NO:49)

【0090】 Li81 及其他抗 LINGO-1 抗體之 VL 序列(及其中之 CDR 序列)提供於以下表 3 中。

表 3：LINGO-1 抗體 VL 序列

抗體	VL 序列	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3
Li62	DIQMTQSPSFLSASVGDSVAITCRASQDIS RYLAWYQQRPGKAPKLLIYDASNLTGTG PSRFSGSGSGTDFTFTITSLQPEDFGTY Y C Q Q Y D T L H P S F G P G T T V D I K (SEQ ID NO:51)	RASQDI SRYLA (SEQ ID NO:10)	DASNL QT (SEQ ID NO:11)	QQYDTL HPS (SEQ ID NO:12)
Li81	DIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV SYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIP ARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYC Q Q R S N W P M Y T F G Q G T K L E I K (SEQ ID NO:13)	RASQSV SSYLA (SEQ ID NO:14)	DASNR AT (SEQ ID NO:15)	QQRSN WPMYT (SEQ ID NO:16)

【0091】 在一些實施例中，抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段包含：包含 SEQ ID NO:6 中所示之胺基酸序列或由其組成的 VH CDR1；包含 SEQ ID NO:7 中所示之胺基酸序列或由其組成的 VH CDR2；及包含 SEQ ID NO:8 中所示之胺基酸序列或由其組成的 VH CDR3。在一些實施例中，抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段包含：包含 SEQ ID NO:14 中所示之胺基酸序列或由其組成的 VL CDR1；包含 SEQ ID NO:15 中所示之胺基酸序列或由其組成的 VL CDR2；及包含 SEQ ID NO:16 中所示之胺基酸序列或由其組成的 VL CDR3。

【0092】 在一些實施例中，抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段包含：包含 SEQ ID NO:6 中所示之胺基酸序列或由其組成的 VH CDR1；包含 SEQ ID NO:7 中所示之胺基酸序列或由其組成的 VH CDR2；及包含 SEQ ID NO:8 中所示之胺基酸序列或由其組成的 VH CDR3；包含 SEQ ID NO:14 中所示之胺基酸序列或由其組成的 VL CDR1；包含 SEQ ID NO:15 中所示之胺基酸序列或由其組成的 VL CDR2；及包含 SEQ ID NO:16 中所示之胺基酸序列或由其組成的 VL CDR3。

【0093】 在一些實施例中，抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段包含 Li81 之可變重鏈(VH)或由其組成。Li81 之 VH 具有以下胺基酸序列(VH-CDR 加下劃線)：

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVI
GPSGGFTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATEGDND
AFDIWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:5)

【0094】 在一些實施例中，抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段包含 Li81 之可變輕鏈(VL)或由其組成。Li81 之 VL 具有以下胺基酸序列(VL-CDR 加下劃線)：

DIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN
RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPMYTFGQGTKLEI
 K (SEQ ID NO:13)

【0095】 由以下所列出之成熟重鏈(SEQ ID NO:9)及成熟輕鏈(SEQ ID NO:17)組成的抗體被稱為如本文所用之「Li81」。

成熟 Li81 重鏈(HC)：

EVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFSAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVI
GPSGGFTFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATEGDND
AFDIWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN
TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSAYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:9)。

成熟 Li81 輕鏈(LC)：

DIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN
RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPMYTFGQGTKLEI
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC (SEQ ID NO:17)。

【0096】 在上文所列出之 VH、VL、HC 及 LC 序列中，CDR1、CDR2 及 CDR3 係基於 Kabat 定義。

【0097】 在本文所揭示之方法及組成物之某些實施例中，抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段包含具有 SEQ ID NO:5 中所示之胺基酸序列的 VH。在本文所揭示之方法及組成物之某些實施例中，抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段包含具有 SEQ ID NO:13 中所示之胺基酸序列的 VL。在本文所揭示之方法及組成物之某些實施例中，抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段包含具有 SEQ ID NO:5 中所示之胺基酸序列的 VH 及具有 SEQ ID NO:13 中所示之胺基酸

序列的 VL。在本文所揭示之方法及組成物之某些實施例中，抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段包含具有 SEQ ID NO:9 中所示之胺基酸序列的重鏈。在本文所揭示之方法及組成物之某些實施例中，抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段包含具有 SEQ ID NO:17 中所示之胺基酸序列的輕鏈。在本文所揭示之方法及組成物之其他實施例中，抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段包含具有 SEQ ID NO:9 中所示之胺基酸序列的重鏈及具有 SEQ ID NO:17 中所示之胺基酸序列的輕鏈。

【0098】 在一些實施例中，抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段與 LINGO-1 選擇性結合且包含與胺基酸序列 SEQ ID NO:9 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致性的 HC，或者至少在 1 至 5 個胺基酸處但在少於 40、30、20、15 或 10 個胺基酸處與 SEQ ID NO:9 不同。在一個實施例中，六個 CDR 與 Li81 的六個 CDR 相同且對架構區進行任何取代。

【0099】 在一些實施例中，抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段與 LINGO-1 選擇性結合且包含與胺基酸序列 SEQ ID NO:17 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多一致性的 LC，或者至少在 1 至 5 個胺基酸處但在少於 40、30、20、15 或 10 個胺基酸處與 SEQ ID NO:17 不同。在一個實施例中，六個 CDR 與 Li81 的六個 CDR 相同且對架構區進行任何取代。

【0100】 在某些實施例中，抗 LINGO-1 抗體為 IgG 抗體。在特定實施例中，抗 LINGO-1 抗體具有選自例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD 及 IgE 的重鏈恆定區。在一個實施例中，抗 LINGO-1 抗體為 IgG1 同型。在另一實施例中，抗 LINGO-1 抗體為 IgG2 同型。在另一實施例中，抗 LINGO-1

抗體為 IgG3 同型。在另外的實施例中，抗 LINGO-1 抗體具有選自例如人類 κ 或人類 λ 輕鏈的輕鏈恆定區。在某一實施例中，抗 LINGO-1 抗體為 IgG1/人類 λ 抗體。

【0101】 在一些實施例中，抗 LINGO-1 抗體為全長(全)抗體或為實質上全長的。蛋白可包括至少一條且較佳兩條完整重鏈及至少一條且較佳兩條完整輕鏈。在一些實施例中，抗 LINGO-1 抗體為 LINGO-1 結合片段。在一些情況下，LINGO-1 結合片段為 Fab、Fab'、F(ab')₂、Facb、Fv、單鏈 Fv (scFv)、sc(Fv)₂ 或雙功能抗體(diabody)。

【0102】 本文所揭示之抗體之重鏈及輕鏈亦可包括訊息序列。訊息序列可選自此項技術中已知的序列，例如 MDMRVPAQLLGLLLLWFPGSRC (SEQ ID NO:88)或 MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARC (SEQ ID NO:89)。

【0103】 抗體(諸如 Li81)或其 LINGO-1 結合片段可例如藉由製備並表現編碼所列舉之胺基酸序列的合成基因或藉由使人類生殖系基因突變以提供編碼所列舉之胺基酸序列的基因來製成。此外，此抗體及其他抗 LINGO-1 抗體可例如使用以下方法中之一或多者來產生。

抗 LINGO-1 抗體組成物

【0104】 本揭露亦提供包含本文所述之抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段的組成物(例如，醫藥組成物)。注意，組成物亦可稱為調配物。例如，抗 LINGO-1 組成物包含有包含免疫球蛋白重鏈可變域(VH)及免疫球蛋白輕鏈可變域(VL)之抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段，其中 VH 包含 Li81 之 H-CDR 且 VL 包含其 L-CDR。在某些情況下，重鏈 CDR (H-CDR)包含 SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7 及 SEQ ID NO:8 中所示之胺基酸序列或由其組成；且輕鏈 CDR (L-CDR)包含 SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15 及 SEQ ID NO:16 中所示之胺基酸序列或由

其組成。在一些實施例中，抗 LINGO-1 組成物包含有包含以下之抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段：(i)包含與 SEQ ID NO:5 中所示之胺基酸序列具有至少 85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的胺基酸序列或由其組成的 VH；及(ii)包含與 SEQ ID NO:13 中所示之胺基酸序列具有至少 85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的胺基酸序列或由其組成的 VL。在某些實施例中，抗 LINGO-1 組成物包含有包含以下之抗 LINGO-1 抗體：(i)包含與 SEQ ID NO:9 中所示之胺基酸序列具有至少 85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的胺基酸序列或由其組成的重鏈；及(ii)包含與 SEQ ID NO:17 中所示之胺基酸序列具有至少 85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的胺基酸序列或由其組成的輕鏈。

【0105】 在某些實施例中，此等組成物為高濃度抗 LINGO-1 抗體組成物。「高濃度抗 LINGO-1 抗體組成物」意謂包含以大於約 75 mg/ml 且小於約 300 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段的組成物。在某些情況下，高濃度抗 LINGO-1 抗體組成物包含以約 100 mg/ml 至約 275 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段。在某些情況下，高濃度抗 LINGO-1 抗體組成物包含以約 150 mg/ml 至約 250 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段。在某些情況下，高濃度抗 LINGO-1 抗體組成物包含以約 175 mg/ml 至約 225 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段。在其他情況下，高濃度抗 LINGO-1 抗體組成物包含以約 180 mg/ml 至約 220 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段。在一些情況下，高濃度抗 LINGO-1 抗體組成物包含以約 190 mg/ml 至約 210 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1

抗體或其 LINGO-1 結合片段。在一些情況下，高濃度抗 LINGO-1 抗體組成物包含以約 200 mg/ml 之濃度的抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段。

【0106】 包含本文所述之抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段之組成物(例如，醫藥組成物)可為多種形式中之任一者。這些包括例如液態溶液(例如，可注射及可輸注溶液)、分散液或懸浮液。較佳形式可取決於意欲之投與模式及治療應用。在一些實施例中，包含本文所述之抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段之組成物之投與途徑為任何腸胃外途徑，包括但不限於皮下(SC/SQ)、腹膜內(IP)、靜脈內(IV)、皮內(ID)及肌內(IM)。在某些實施例中，本文所述之醫藥組成物為無菌可注射或可輸注溶液之形式。

【0107】 無菌可注射溶液可藉由將所需量的本文所述之抗體與一種成分或成分之組合合併，之後進行過濾滅菌來製備。一般而言，分散液可藉由將本文所述之抗體或抗原結合片段併入含有基礎分散介質及所需其他成分的無菌媒劑中來製備。在用於製備無菌可注射溶液的無菌粉末的情況下，示範性製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥，其自其先前經無菌過濾之溶液產生本文所述之抗體加上任何額外成分之粉末。溶液之適當流動性可例如藉由使用包衣(諸如卵磷脂)、在分散液之情況下藉由維持所需粒子大小及藉由使用界面活性劑加以維持。

【0108】 抗 LINGO-1 抗體組成物(例如，醫藥組成物)(或包含抗 LINGO-1 抗體之 LINGO-1 結合片段之組成物)可另外包含一或多種賦形劑。在一些實施例中，賦形劑可選自以下非限制性組分中之一或多者：精胺酸鹽酸鹽(例如，L-精胺酸鹽酸鹽)、組胺酸(形式為組胺酸之游離鹼形式(諸如 L-組胺酸)或組胺酸鹽酸鹽(諸如 L-組胺酸鹽酸鹽)或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)、聚山梨醇酯 80 及脯胺酸(形式為脯胺酸之游離鹼形式(諸如 L-脯胺酸)或脯胺酸鹽酸鹽(諸如 L-脯胺酸鹽酸鹽)或者脯胺酸之游離鹼形式與脯胺酸鹽酸鹽之組合)或甲

硫胺酸(形式為甲硫胺酸之游離鹼形式(諸如L-甲硫胺酸)或甲硫胺酸鹽酸鹽(諸如L-甲硫胺酸鹽酸鹽)或者甲硫胺酸之游離鹼形式與甲硫胺酸鹽酸鹽之組合)。在一些實施例中，本文所述之抗 LINGO-1 抗體組成物(或包含抗 LINGO-1 抗體之 LINGO-1 結合片段之組成物)不包括檸檬酸鹽(例如，檸檬酸鈉)。

【0109】 在一個實施例中，本文所述之抗 LINGO-1 抗體組成物(例如，醫藥組成物)(或包含抗 LINGO-1 抗體之 LINGO-1 結合片段之組成物)中之賦形劑緩衝醫藥組成物及/或與不含該賦形劑之醫藥組成物中抗體之穩定性、聚集及/或黏度相比，增加醫藥組成物之穩定性、及/或降低/減少組成物中組分(例如，抗體或抗體片段)之聚集、及/或降低/減少組成物中抗體(或抗體片段)之黏度。

【0110】 在某些實施例中，本文所述之抗 LINGO-1 抗體組成物(例如，醫藥組成物)(或包含抗 LINGO-1 抗體之 LINGO-1 結合片段之組成物)中之賦形劑為精胺酸，諸如精胺酸之游離鹼形式(例如，L-精胺酸)、精胺酸鹽酸鹽(例如，L-精胺酸鹽酸鹽)或者精胺酸之游離鹼形式(例如，L-精胺酸)與精胺酸鹽酸鹽(例如，L-精胺酸鹽酸鹽)之組合。在一些實施例中，精胺酸為精胺酸鹽酸鹽(Arg HCl，諸如 L-精胺酸鹽酸鹽)。在一些實施例中，本文所述之含有抗 LINGO-1 抗體之組成物(或包含抗 LINGO-1 抗體之 LINGO-1 結合片段之組成物)中之賦形劑為精胺酸鹽酸鹽(Arg HCl)且不為精胺酸之游離鹼形式，因為精胺酸鹽酸鹽(Arg HCl)與精胺酸之游離鹼形式相比提供較大的穩定性及黏度益處。精胺酸(例如，精胺酸之游離鹼形式(諸如 L-精胺酸)或精胺酸鹽酸鹽(諸如 L-精胺酸鹽酸鹽)或者精胺酸之游離鹼形式與精胺酸鹽酸鹽之組合)可以下列濃度包括在組成物中：約 50 mM 至約 300 mM、約 60 mM 至約 250 mM、約 65 mM 至約 200 mM、約 70 mM 至約 175 mM、約 75 mM 至約 170 mM、約 80 mM 至約 160 mM、約 150 mM 至約 165 mM 或約 160 mM。在某些實施例中，精胺酸(例如，精胺酸鹽酸鹽，諸如 L-精胺酸

鹽酸鹽)以約 170 mM 之濃度存在於組成物中。在某些實施例中，精胺酸(例如，精胺酸鹽酸鹽，諸如 L-精胺酸鹽酸鹽)以約 165 mM 之濃度存在於組成物中。在一特定情況下，精胺酸(例如，精胺酸鹽酸鹽，諸如 L-精胺酸鹽酸鹽)以約 160 mM 之濃度包括在組成物中。在某些實施例中，精胺酸(例如，精胺酸鹽酸鹽，諸如 L-精胺酸鹽酸鹽)以約 155 mM 之濃度存在於組成物中。在另一特定情況下，精胺酸(例如，精胺酸鹽酸鹽，諸如 L-精胺酸鹽酸鹽)以約 150 mM 之濃度包括在組成物中。在另一特定情況下，精胺酸(例如，精胺酸鹽酸鹽，諸如 L-精胺酸鹽酸鹽)以約 140 mM 之濃度包括在組成物中。在另一特定情況下，精胺酸(例如，精胺酸鹽酸鹽，諸如 L-精胺酸鹽酸鹽)以約 130 mM 之濃度包括在組成物中。在另一特定情況下，精胺酸(例如，精胺酸鹽酸鹽，諸如 L-精胺酸鹽酸鹽)以約 120 mM 之濃度包括在組成物中。在另一特定情況下，精胺酸(例如，精胺酸鹽酸鹽，諸如 L-精胺酸鹽酸鹽)以約 110 mM 之濃度包括在組成物中。在另一特定情況下，精胺酸(例如，精胺酸鹽酸鹽，諸如 L-精胺酸鹽酸鹽)以約 100 mM 之濃度包括在組成物中。在另一特定情況下，精胺酸(例如，精胺酸鹽酸鹽，諸如 L-精胺酸鹽酸鹽)以約 90 mM 之濃度包括在組成物中。在另一特定情況下，精胺酸(例如，精胺酸鹽酸鹽，諸如 L-精胺酸鹽酸鹽)以約 80 mM 之濃度包括在組成物中。在另一特定情況下，精胺酸(例如，精胺酸鹽酸鹽，諸如 L-精胺酸鹽酸鹽)以約 70 mM 之濃度包括在組成物中。

【0111】 在某些實施例中，本文所述之抗 LINGO-1 抗體組成物(例如，醫藥組成物)中之賦形劑為組胺酸，諸如組胺酸之游離鹼形式(例如，L-組胺酸)、組胺酸鹽酸鹽(例如，L-組胺酸鹽酸鹽)或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合。組胺酸(例如，組胺酸之游離鹼形式(諸如 L-組胺酸)或組胺酸鹽酸鹽(諸如 L-組胺酸鹽酸鹽)之組合)可以下列濃度包括在組成物中：約 0.1 mM 至約 100 mM、

約 1.0 mM 至約 80 mM、約 5.0 mM 至約 60 mM、約 10 mM 至約 45 mM、約 15 mM 至約 30 mM、約 15 mM 至約 25 mM、約 18 mM 至約 22 mM 或約 20 mM。在某些實施例中，組胺酸(例如，組胺酸之游離鹼形式及/或組胺酸鹽酸鹽之組合)以約 20 mM 之濃度存在於組成物中。在某些實施例中，組胺酸(例如，游離鹼形式，諸如 L-組胺酸)、組胺酸鹽酸鹽(例如，L-組胺酸鹽酸鹽)或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合以達成組成物之目標 pH 的比率包括在組成物中。在一些實施例中，組成物之目標 pH 為約 pH 6.0 與 pH 7.0 之間(例如，pH 6.5)。因此，當稱組成物含有 20 mM 組胺酸時，應理解，組成物含有 20 mM 組胺酸(例如，組胺酸之游離鹼形式，諸如 L-組胺酸)、組胺酸鹽酸鹽或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽(例如，L-組胺酸鹽酸鹽)之組合，其中組胺酸之游離鹼形式及組胺酸鹽酸鹽之量為變化的以達成組合之所要 pH (例如，pH 6.5)。

【0112】 在某些實施例中，本文所述之抗 LINGO-1 抗體組成物(例如，醫藥組成物)中之賦形劑為甲硫胺酸，諸如甲硫胺酸之游離鹼形式(例如，L-甲硫胺酸)、甲硫胺酸鹽酸鹽(例如，甲硫胺酸鹽酸鹽)或者甲硫胺酸之游離鹼形式與甲硫胺酸鹽酸鹽之組合。在一些實施例中，甲硫胺酸為甲硫胺酸之游離鹼形式(例如，L-甲硫胺酸)。甲硫胺酸(例如，甲硫胺酸之游離鹼形式)可以下列濃度包括在組成物中：約 0.1 mM 至約 50 mM、約 1.0 mM 至約 37.5 mM、約 5.0 mM 至約 25 mM、約 7.5 mM 至約 20 mM、約 8 mM 至約 15 mM、約 9 mM 至約 12 mM 或約 10 mM。在某些實施例中，甲硫胺酸(例如，甲硫胺酸之游離鹼形式，諸如 L-甲硫胺酸)以約 10 mM 之濃度存在於組成物中。

【0113】 在某些實施例中，本文所述之抗 LINGO-1 抗體組成物(例如，醫藥組成物)中之賦形劑為脯胺酸，諸如脯胺酸之游離鹼形式(例如，L-脯胺酸)、脯胺酸鹽酸鹽(例如，L-脯胺酸鹽酸鹽)或者脯胺酸之游離鹼形式與脯胺酸鹽酸鹽之組

合。在一些實施例中，脯胺酸為脯胺酸之游離鹼形式。脯胺酸(例如，脯胺酸之游離鹼形式，諸如 L-脯胺酸)可以下列濃度包括在組成物中：約 50 mM 至約 300 mM、約 100 mM 至約 200 mM、約 125 mM 至約 175 mM、約 150 mM 至約 165 mM 或約 160 mM。在某些實施例中，脯胺酸(例如，脯胺酸之游離鹼形式，諸如 L-脯胺酸)以約 160 mM 之濃度存在於組成物中。

【0114】 在一些實施例中，本文所述之抗 LINGO-1 抗體組成物(或包含抗 LINGO-1 抗體之 LINGO-1 結合片段之組成物)不包括檸檬酸鹽。在一些實施例中，本文所述之抗 LINGO-1 抗體組成物(或包含抗 LINGO-1 抗體之 LINGO-1 結合片段之組成物)不包括麩胺酸鹽。在一些實施例中，本文所述之抗 LINGO-1 抗體組成物(或包含抗 LINGO-1 抗體之 LINGO-1 結合片段之組成物)不包括海藻糖。在一些實施例中，本文所述之抗 LINGO-1 抗體組成物(或包含抗 LINGO-1 抗體之 LINGO-1 結合片段之組成物)不包括蔗糖。在一些實施例中，本文所述之抗 LINGO-1 抗體組成物(或包含抗 LINGO-1 抗體之 LINGO-1 結合片段之組成物)不包括氯化鈣。在一些實施例中，本文所述之抗 LINGO-1 抗體組成物(或包含抗 LINGO-1 抗體之 LINGO-1 結合片段之組成物)不包括離胺酸。

【0115】 抗體產品製造為一個複雜的過程，其可涉及若干步驟諸如像原料藥及散裝調配、過濾、運輸、彙集、填充、凍乾、檢查、包裝及存儲。在這些步驟期間，抗體可能經受許多不同形式的應力，例如攪動、溫度、光暴露及氧化。這些類型的應力可導致抗體之變性及聚集，從而損害產品品質且甚至可導致生產批次之損失。攪動為抗體治療劑在製造過程中經受的常見物理應力之一。攪動發生在例如混合、超濾/滲濾、泵送、運輸及填充期間。為了保護抗體組成物免受攪動引起之應力，組成物可包括聚山梨醇酯。在某些實施例中，組成物包含以下列濃度的聚山梨醇酯 80：約 0.01% (w/v)至約 0.5% (w/v)、約 0.01% (w/v)

至約 0.1% (w/v)、約 0.01% (w/v)至約 0.09% (w/v)、約 0.02% (w/v)至約 0.08% (w/v)、約 0.03% (w/v)至約 0.07%(w/v)、約 0.04% (w/v)至約 0.07% (w/v)、約 0.04% (w/v)至約 0.06% (w/v)或約 0.05% (w/v)。在一些實施例中，組成物包含以下列濃度的聚山梨醇酯 80：約 0.01% (w/v)、約 0.02% (w/v)、約 0.03% (w/v)、約 0.04% (w/v)、約 0.05% (w/v)、約 0.06% (w/v)、約 0.07% (w/v)、約 0.08%、約 0.09%或約 0.1% (w/v)。

【0116】 在一些實施例中，組成物包含多於 0.03% (每體積重量)聚山梨醇酯 80。例如，在一些實施例中，組成物包含 0.04% (w/v)聚山梨醇酯 80。在一具體實施例中，組成物包含 pH 6.5 以 0.05% (w/v)之濃度的聚山梨醇酯 80。

【0117】 在某些實施例中，抗體組成物包含作為緩衝液之乙酸鹽。在某些實施例中，組成物包含以下列濃度的乙酸鹽：約 5 mM 至約 50 mM、約 5 mM 至約 40 mM、約 5 mM 至約 35 mM、約 5 mM 至約 30 mM、約 5 mM 至約 25 mM、約 10 mM 至約 50 mM、約 10 mM 至約 40 mM、約 10 mM 至約 30 mM、約 10 mM 至約 25 mM、約 15 mM 至約 50 mM、約 15 mM 至約 40 mM、約 15 mM 至約 30 mM 或約 15 mM 至約 25 mM。在某些實施例中，組成物包含以約 5 mM 至約 35 mM 之濃度的乙酸鹽。在某些實施例中，組成物包含以約 10 mM 至約 30 mM 之濃度的乙酸鹽。在一些實施例中，組成物包含以下列濃度的乙酸鹽：約 5 mM、約 10 mM、約 15 mM、約 20 mM、約 25 mM、約 30 mM 或約 35 mM。在一具體實施例中，組成物包含以約 20 mM 之濃度的乙酸鹽。

【0118】 在某些實施例中，抗體組成物包含作為緩衝液之琥珀酸鹽。在某些實施例中，組成物包含以下列濃度的琥珀酸鹽：約 5 mM 至約 50 mM、約 5 mM 至約 40 mM、約 5 mM 至約 35 mM、約 5 mM 至約 30 mM、約 5 mM 至約 25 mM、約 10 mM 至約 50 mM、約 10 mM 至約 40 mM、約 10 mM 至約 30 mM、約 10 mM

至約 25 mM、約 15 mM 至約 50 mM、約 15 mM 至約 40 mM、約 15 mM 至約 30 mM 或約 15 mM 至約 25 mM。在某些實施例中，組成物包含以約 5 mM 至約 35 mM 之濃度的琥珀酸鹽。在某些實施例中，組成物包含以約 10 mM 至約 30 mM 之濃度的琥珀酸鹽。在一些實施例中，組成物包含以下列濃度的琥珀酸鹽：約 5 mM、約 10 mM、約 15 mM、約 20 mM、約 25 mM、約 30 mM 或約 35 mM。在一具體實施例中，組成物包含以約 20 mM 之濃度的琥珀酸鹽。

【0119】 抗 LINGO-1 抗體組成物之 pH 可為約 5.8 至約 7.2。在某些情況下，抗體組成物之 pH 可為約 6.0 至約 7.0。在某些情況下，抗體組成物之 pH 為約 6.0、約 6.1、約 6.2、約 6.3、約 6.4、約 6.5、約 6.5、約 6.7、約 6.8、約 6.9 或約 7.0。在一具體實施例中，抗體組成物之 pH 為約 6.5。

【0120】 在某些情況下，抗 LINGO-1 抗體組成物包含精胺酸(例如，精胺酸之游離鹼形式(諸如 L-精胺酸)或精胺酸鹽酸鹽(諸如 L-精胺酸鹽酸鹽)或者精胺酸之游離鹼形式與精胺酸鹽酸鹽之組合)。在其他情況下，抗 LINGO-1 抗體組成物包含精胺酸(例如，精胺酸之游離鹼形式(諸如 L-精胺酸)或精胺酸鹽酸鹽(諸如 L-精胺酸鹽酸鹽)或者精胺酸之游離鹼形式與精胺酸鹽酸鹽之組合)及組胺酸(形式為組胺酸之游離鹼形式(諸如 L-組胺酸)或組胺酸鹽酸鹽(諸如 L-組胺酸鹽酸鹽)或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)。在其他情況下，抗 LINGO-1 抗體組成物包含精胺酸(例如，精胺酸之游離鹼形式(諸如 L-精胺酸)或精胺酸鹽酸鹽(諸如 L-精胺酸鹽酸鹽)或者精胺酸之游離鹼形式與精胺酸鹽酸鹽之組合)、組胺酸(形式為組胺酸之游離鹼形式(諸如 L-組胺酸)或組胺酸鹽酸鹽(諸如 L-組胺酸鹽酸鹽)或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)及甲硫胺酸(例如，甲硫胺酸之游離鹼形式(諸如 L-甲硫胺酸)或甲硫胺酸鹽酸鹽(諸如 L-甲硫胺酸鹽酸鹽)或者甲硫胺酸之游離鹼形式與甲硫胺酸鹽酸鹽之組合)以及聚山梨醇

酯 80。在其他情況下，抗 LINGO-1 抗體組成物包含精胺酸(形式為例如精胺酸之游離鹼形式(諸如 L-精胺酸)或精胺酸鹽酸鹽(諸如 L-精胺酸鹽酸鹽)或者精胺酸之游離鹼形式與精胺酸鹽酸鹽之組合)、組胺酸(形式為例如組胺酸之游離鹼形式(諸如 L-組胺酸)或組胺酸鹽酸鹽(諸如 L-組胺酸鹽酸鹽)或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)、脯胺酸(形式為例如脯胺酸之游離鹼形式(諸如 L-脯胺酸)或脯胺酸鹽酸鹽(諸如 L-脯胺酸鹽酸鹽)或者脯胺酸之游離鹼形式與脯胺酸鹽酸鹽之組合)及聚山梨醇酯 80。

【0121】 在某些實施例中，抗 LINGO-1 抗體組成物包含精胺酸鹽酸鹽(形式為例如 L-精胺酸鹽酸鹽，例如約 160 mM)、組胺酸(形式為組胺酸之游離鹼形式(諸如 L-組胺酸)或組胺酸鹽酸鹽(諸如 L-組胺酸鹽酸鹽)或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合，例如約 20 mM)、甲硫胺酸(形式為甲硫胺酸之游離鹼形式(諸如 L-甲硫胺酸)或甲硫胺酸鹽酸鹽(諸如 L-甲硫胺酸鹽酸鹽)或者甲硫胺酸之游離鹼形式與甲硫胺酸鹽酸鹽之組合，例如約 10 mM)及聚山梨醇酯 80 (例如，約 0.05% w/v)且 pH 為約 6.0 至約 6.8 (例如，pH 為約 6.5)。在一些實施例中，抗 LINGO-1 抗體組成物包含精胺酸鹽酸鹽(形式為例如 L-精胺酸鹽酸鹽，例如約 80 mM)、組胺酸(形式為組胺酸之游離鹼形式(諸如 L-組胺酸)或組胺酸鹽酸鹽(諸如 L-組胺酸鹽酸鹽)或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合，例如約 20 mM)、脯胺酸(形式為脯胺酸之游離鹼形式(諸如 L-脯胺酸)或脯胺酸鹽酸鹽(諸如 L-脯胺酸鹽酸鹽)或者脯胺酸之游離鹼形式與脯胺酸鹽酸鹽之組合，例如 160 mM)及聚山梨醇酯(例如，約 0.05% w/v)且 pH 為約 6.0 至約 6.8 (例如，pH 為約 6.5)。在所有此等實施例中，抗 LINGO-1 抗體在約 50 mg/ml 至約 300 mg/ml 之濃度下存在。在一種情況下，抗 LINGO-1 抗體在約 175 mg/ml 之濃度下存在。

在一種情況下，抗 LINGO-1 抗體在約 200 mg/ml 之濃度下存在。在另一情況下，抗 LINGO-1 抗體在約 220 mg/ml 之濃度下存在。

產生抗體之方法

【0122】 使用標準分子生物學技術來製備一種或多種重組表現載體，轉染宿主細胞，選擇轉型體，培養宿主細胞及回收抗體。

【0123】 抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段可在細菌或真核細胞中產生。一些抗體(例如 Fab 抗體)可在細菌細胞(例如，大腸桿菌(*E. coli*)細胞)中產生。抗體亦可在諸如轉型細胞株(例如 CHO、293E、COS)之真核細胞中產生。另外，抗體(例如，scFv 抗體)可在酵母細胞諸如畢赤酵母屬(*Pichia*)(參見例如 Powers 等人, *J Immunol Methods*. 251:123-35 (2001))、異常漢遜酵母屬(*Hansenula*)或釀酒酵母屬(*Saccharomyces*)中表現。為了產生感興趣的抗體，構築了編碼抗體之多核苷酸，將其引入至表現載體中然後在合適的宿主細胞中表現。編碼包含本文所述之抗 LINGO-1 抗體之 VH 及/或 VL、HC 及/或 LC 的抗 LINGO-1 抗體之多核苷酸將為一般熟習此項技術者容易設想的。使用標準分子生物學技術來製備重組表現載體，轉染宿主細胞，選擇轉型體，培養宿主細胞及回收抗體。

【0124】 若欲在細菌細胞(例如，大腸桿菌)中表現抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段，則表現載體應具有允許載體在細菌細胞中擴增之特徵。另外，當將大腸桿菌諸如 JM109、DH5 α 、HB101 或 XL1-Blue 用作宿主時，載體必須具有可在大腸桿菌中實現有效表現的啟動子，例如 lacZ 啟動子(Ward 等人, 341:544-546 (1989)、araB 啟動子(Better 等人, *Science*, 240:1041-1043 (1988))或 T7 啟動子。此類載體之實例包括例如 M13 系列載體、pUC 系列載體、pBR322、pBluescript、pCR-Script、pGEX-5X-1 (Pharmacia)、「QIAexpress 系統」(QIAGEN)、pEGFP 及 pET (當使用此表現載體時，宿主較佳為表現 T7 RNA 聚合酶之 BL21)。

表現載體可含有用於抗體分泌之訊息序列。對於向大腸桿菌之周質中生產，可將 *pelB* 訊息序列(Lei 等人, *J. Bacteriol.*, 169:4379 (1987))用作用於抗體分泌之訊息序列。對於細菌表現，可使用氯化鈣法或電穿孔法將表現載體引入至細菌細胞中。

【0125】 若欲在動物細胞諸如 CHO、COS 及 NIH3T3 細胞中表現抗體，則表現載體包括在這些細胞中表現所必需的啟動子，例如 SV40 啟動子(Mulligan 等人, *Nature*, 277:108 (1979))、MMLV-LTR 啟動子、EF1 α 啟動子(Mizushima 等人, *Nucleic Acids Res.*, 18:5322 (1990))或 CMV 啟動子。除編碼免疫球蛋白或其域之核酸序列之外，重組表現載體可攜帶額外序列諸如在宿主細胞中調控載體之複製的序列(例如，複製起點)及可選擇標誌基因。可選擇標誌基因有助於選擇已引入了載體的宿主細胞(參見例如美國專利第 4,399,216 號、第 4,634,665 號及第 5,179,017 號)。例如，通常可選擇標誌基因賦予已引入了載體的宿主細胞對藥物諸如 G418、潮黴素或胺甲喋呤之抗性。具有可選擇標誌物之載體之實例包括 pMAM、pDR2、pBK-RSV、pBK-CMV、pOPRSV 及 pOP13。

【0126】 在一個實施例中，抗體係在哺乳動物細胞中產生的。用於表現抗體之示範性哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞(包括 *dhfr*⁻ CHO 細胞，其描述於 Urlaub 及 Chasin (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-4220 中，與 DHFR 可選擇標誌物一起使用，如例如 Kaufman 及 Sharp (1982) *Mol. Biol.* 159:601-621 中所述)、人類胎腎 293 細胞(例如，293、293E、293T)、COS 細胞、NIH3T3 細胞、淋巴球細胞株(例如，NS0 骨髓瘤細胞及 SP2 細胞)及來自基因轉殖動物(例如，基因轉殖哺乳動物)之細胞。例如，細胞可為乳房上皮細胞。在特定實施例中，哺乳動物細胞為 CHO-DG44I 細胞。在另一實例中，哺乳動物細胞為 CHO-K1 細胞。

【0127】 在用於抗體表現之示範性系統中，藉由磷酸鈣介導之轉染將編碼抗 LINGO-1 抗體(例如，Li81)之抗體重鏈及抗體輕鏈的重組表現載體引入至 *dhfr*⁻ CHO 細胞中。在重組表現載體內，抗體重鏈及輕鏈基因各自可操地連接至強化子/啟動子調控元件(例如，來源於 SV40、CMV、腺病毒及其類似者，諸如 CMV 強化子/AdMLP 啟動子調控元件或 SV40 強化子/AdMLP 啟動子調控元件)以驅動高水準的基因轉錄。重組表現載體亦攜帶 *DHFR* 基因，其實現已使用胺甲喋呤選擇/擴增用載體轉染的 CHO 細胞之選擇。培養選擇的轉型體宿主細胞以實現抗體重鏈及輕鏈之表現，且自培養基中回收抗體。

【0128】 抗體亦可由基因轉殖動物產生。例如，美國專利 5,849,992 號描述了一種在基因轉殖哺乳動物之乳腺中表現抗體的方法。構築轉殖基因，其包括乳特異性啟動子及編碼感興趣之抗體及用於分泌之訊息序列的核酸。由此類基因轉殖哺乳動物之雌性動物所生產之乳包括其中分泌的感興趣的蛋白。抗體可自乳純化或對於一些應用而言直接使用。還提供了包含本文所述之一或多種核酸的動物。

【0129】 本揭露之抗體可自宿主細胞內或外(諸如培養基)單離且純化為實質上純且均質的抗體。通常用於抗體純化之單離及純化方法均可用於單離及純化抗體且不限於任何具體方法。可藉由適當地選擇及組合例如管柱層析法、過濾、超濾、鹽析、溶劑沉澱、溶劑萃取、蒸餾、免疫沉澱、SDS-聚丙烯醯胺凝膠電泳、等電聚焦、滲析及再結晶來單離及純化抗體。層析法包括例如親和層析法、離子交換層析法、疏水層析法、凝膠過濾、逆相層析法及吸附層析法(Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Daniel R. Marshak 等人編, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996)。可食用液相層析法諸如 HPLC 及 FPLC 進行層析法。用於親和層析法之管柱包括 protein A 管柱及

protein G 管柱。使用 protein A 管柱的管柱之實例包括 Hyper D、POROS 及 Sepharose FF (GE Healthcare Biosciences)。本揭露亦包括使用這些純化方法高度純化的抗體。

治療方法

【0130】 本文所述之抗 LINGO-1 抗體組成物(例如，Li81)可用於在有需要之個體(例如，人類個體)中預防性及治療性治療 CNS 髓鞘脫失病。

【0131】 上文所述之抗 LINGO-1 抗體(例如，Li81)或其 LINGO-1 結合片段可在不同劑量下向個體(例如，人類個體)投與。抗 LINGO-1 抗體(例如，Li81)或其 LINGO-1 結合片段可呈固定劑量(即，與患者體重無關)或以 mg/kg 劑量(即，基於患者體重而變化的劑量)之形式投與。如本文所用之劑量單位形式或「固定劑量」係指對於欲治療之個體適合作為單位劑量的物理上分立的單元；各單位含有經計算產生所要治療效果之預定量活性化合物與所需醫藥載劑之結合及視情況與其他劑之結合。可給予單一劑量或多個劑量。治療可持續數天、數週、數月或甚至數年。

【0132】 在一個實施例中，對於治療本文所述之適應症，抗 LINGO-1 抗體(例如，Li81)或其 LINGO-1 結合片段之劑量為 750 mg 之固定劑量。

【0133】 上文所述之固定劑量可各自適當時在涵蓋至少 2 劑、3 劑、4 劑、5 劑、6 劑、7 劑、8 劑、9 劑、10 劑、12 劑、14 劑、16 劑、18 劑、20 劑、22 劑、24 劑或更多劑的時期內每天、每週、每 2 週、每 4 週、每 6 週、每 8 週、每月、每兩週一次、每週一次或每天投與。在一些實施例中，每 4 週一次腸胃外投與 750 mg 之固定劑量。

【0134】 在某些實施例中，每 4 週向人類個體投與 750 mg 之固定劑量的抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段，達個體之保健提供方確定對其有益的時

間段。在一些情況下，每 4 週向人類個體投與 750 mg 之固定劑量的抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段。在一些實施例中，個體經投與至少 4 劑、至少 5 劑、至少 6 劑、至少 7 劑、至少 8 劑、至少 9 劑或至少 10 劑 750 mg 之固定劑量的抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段。在一些實施例中，個體經投與 4 劑、5 劑、6 劑、7 劑、8 劑、9 劑或 10 劑 750 mg 之固定劑量的抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段。在一些情況下，個體經投與 2 至 24 劑、2 至 20 劑、2 至 18 劑、2 至 16 劑、2 至 14 劑、2 至 12 劑、2 至 10 劑或 2 至 8 劑 50 mg 之固定劑量的抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段。

【0135】 醫藥組成物可包括「治療有效量」的本文所述之劑。此類有效量可基於所投與之劑之效果或當使用多於一種劑時各劑之合併效果來確定。劑之治療有效量亦可根據諸如個體之疾病狀態、年齡、性別及體重以及化合物於個體中引發所要反應之能力的因素而變化。治療有效量亦為組成物之任何毒性或有害效果均被治療有益效果超過之量。在一個實施例中，抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段之治療有效量為每 4 週一次投與 750 mg。

【0136】 抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段之投與途徑及/或方式可針對個別個體進行調整。對於許多應用，投與途徑為以下之一：皮下注射(SC)、靜脈內注射或輸注(IV)、腹膜內投與(IP)或肌內注射。在一個實施例中，投與途徑為皮下。在另一實施例中，投與途徑為靜脈內。

【0137】 應注意，高濃度本文所述之抗 LINGO-1 抗體組成物可直接投與或可在投與之前稀釋(例如，於生理鹽水中)。例如，若欲靜脈內投與 750 mg 之劑量的抗 LINGO-1 抗體，且高濃度抗 LINGO-1 抗體組成物含有 200 mg/ml 抗 LINGO-1 抗體(例如，本文所述之 Li81 抗體)，則可簡單地將 3.75 ml 200 mg/ml

溶液加入至 100 ml 生理鹽水溶液(例如，0.9% w/v NaCl)袋且可靜脈內投與該體積(例如，103.75 ml 體積)。

【0138】 亦應注意，在欲以未稀釋高濃度抗 LINGO-1 抗體組成物投與(例如，皮下) 750 mg 之劑量的抗 LINGO-1 抗體時，可將全部劑量分成多次注射以達成全部劑量。例如，對於皮下注射，特別是患者自身投與之皮下注射，可為期望的是注射體積小於 1.5 ml 以最小化注射部位疼痛。若抗 LINGO-1 抗體之全部劑量為 750 mg，且高濃度抗 LINGO-1 抗體組成物含有 200 mg/ml 抗 LINGO-1 抗體，則可在三個注射部位投與全部劑量，每個部位 1.25 ml (即，每個部位投與 250 mg 抗 LINGO-1 抗體)。當然，在一些實施例中，在患者可在單一注射部位耐受 1.875 ml 之體積時，可利用在兩個不同注射部位兩次 1.875 ml 注射 200 mg/ml 抗 LINGO-1 抗體組成物來達成 750 mg 之全部劑量。

【0139】 包含單獨抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段或其與一或多種非 LINGO-1 抗體劑(例如，免疫調節劑，諸如那他珠單抗或干擾素 1 β)之組合的醫藥組成物可用醫療裝置進行投與。裝置可設計成具有諸如可攜性、室溫儲存或藉由此項技術中之應急人員在緊急情況下使用，移至醫療機構及其他醫療裝備。裝置可包括例如一或多個用於儲存包括抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段之醫藥製劑的外殼，且可經組態以遞送一或多個單位劑量的阻斷劑。

【0140】 例如，醫藥組成物可用無針皮下注射裝置投與，諸如 US 5,399,163、5,383,851、5,312,335、5,064,413、4,941,880、4,790,824 或 4,596,556 中所揭示之裝置。熟知之植入物及模組之實例包括：US 4,487,603，其揭示一種用於以受控速率分配藥物之可植入微型輸注泵；US 4,486,194，其揭示一種用於透過皮膚投與藥物之治療裝置；US 4,447,233，其揭示一種用於以精確輸注速率遞送藥物之藥物輸注泵；US 4,447,224，其揭示一種用於持續藥物遞送之可變流量可植入輸

注設備；US 4,439,196，其揭示一種具有多腔隔室之滲透藥物遞送系統；以及 US 4,475,196，其揭示一種滲透藥物遞送系統。許多其他裝置、植入物、遞送系統及模組亦為已知的。

【0141】 在一個實施例中，用注射器向人類個體投與抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段。在另一實施例中，用皮下遞送之泵向人類個體投與抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段。在一些實施例中，用自動注入器向人類個體投與抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段。在其他實施例中，用皮下大容量注入器向人類個體投與抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段。

【0142】 本揭露亦提供一種注射器，其如上文所述包含有包含抗 LINGO-1 抗體(例如，Li81)或 LINGO-1 結合片段之醫藥組成物之無菌製劑。如本文所用，術語「注射器」總的來說包括能夠向個體投與一定體積組成物的泵、注射器及注入器(例如，自動注入器、皮下大容量注入器)。注射器可適於皮下投與抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段。在一些情況下，注射器或泵遞送一或多個固定劑量(例如，750 mg)的抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段。

【0143】 因此，在一些實施例中，本發明提供一種套組，其包含至少兩個如上文所述包含有包含抗 LINGO-1 抗體(例如，Li81)或 LINGO-1 結合片段之醫藥組成物之無菌製劑的注射器(例如，適於皮下投與)，其中該至少兩個注射器內所包含之抗 LINGO-1 抗體(或其 LINGO-1 結合片段)之全部劑量為固定劑量，諸如 750 mg 抗 LINGO-1 抗體。在一些實施例中，在組成物包含 200 mg/ml 抗 LINGO-1 抗體時，套組提供三個注射器，各注射器含有 1.25 ml 之體積的組成物。在一些實施例中，在組成物包含 200 mg/ml 抗 LINGO-1 抗體時，套組提供兩個注射器，各注射器含有 1.875 ml 之體積的組成物。

【0144】 在一些實施例中，套組進一步包含免疫調節劑，諸如下文所述之免疫調節劑之一，例如含有適當劑量的免疫調節劑之注射器或可經口攝取之調配物。套組可進一步包含例如用於投與包含抗 LINGO-1 抗體之組成物的說明書及視情況用於投與免疫調節劑的說明書。

免疫調節劑

【0145】 目前若干免疫調節劑用於在患者中改變多發性硬化症之病程，且可與包含抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段之組成物一起投與。此類劑包括但不限於：IFN- β 1 分子；麩胺酸、離胺酸、丙胺酸及酪胺酸之聚合物，例如格拉替美；針對 α -4 整聯蛋白之抗體或其片段，例如那他珠單抗；蔥二酮分子，例如米托蔥醌(mitoxantrone)；芬戈莫德，例如 FTY720；反丁烯二酸酯，例如反丁烯二酸二甲酯、diroximel fumarate 或反丁烯二酸單甲酯，例如口服反丁烯二酸酯，例如反丁烯二酸二甲酯、diroximel fumarate 或反丁烯二酸單甲酯；T 細胞 IL-2 受體 α 亞基(CD25)之抗體，例如達利珠單抗(daclizumab)；針對 CD52 之抗體，例如阿萊珠單抗；二氫乳清酸脫氫酶抑制劑，例如特立氟胺；CD20 之抗體，例如奧瑞珠單抗；及皮質類固醇。本文所揭示之修復劑可與此等劑中之任一者組合使用。

【0146】 示範性免疫調節劑更詳細地描述如下。

IFN β 劑(β 干擾素)

【0147】 MS 之一種已知療法包括用干擾素 β 進行治療。干擾素(IFN)為大多數動物之免疫系統細胞回應於諸如病毒、細菌、寄生蟲及腫瘤細胞之外來劑之攻擊所產生之天然蛋白。干擾素屬於稱為細胞因子的醣蛋白大類。干擾素 β 具有 165 個胺基酸。干擾素 α 及 β 由許多細胞型產生，包括 T 細胞、B 細胞、巨噬

細胞、纖維母細胞、內皮細胞、成骨細胞等，且刺激巨噬細胞及 NK 細胞。干擾素 γ 參與免疫及發炎反應之調控。它由活化 T 細胞及 Th1 細胞產生。

【0148】 現已批准了若干不同類型的干擾素用於人類。干擾素 α (包括干擾素 α -2a、干擾素 α -2b 及干擾素 alfacon-1 形式)已被美國食品藥物管理局(FDA)批准為 C 型肝炎之治療劑。目前有兩種 FDA 批准之干擾素 β 類型。干擾素 β 1a (Avonex®)與人類中天然存在之干擾素 β 相同，且干擾素 β 1b (Betaseron®)在某些方面與人類中天然存在之干擾素 β 1a 不同，包括其在 17 位含有絲胺酸殘基代替半胱胺酸殘基。干擾素 β 之其他用途包括治療 AIDS、皮膚 T 細胞淋巴瘤、急性 C 型肝炎(非 A、非 B)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、惡性黑色素瘤、毛細胞白血病及轉移性腎細胞癌。

【0149】 IFN β 劑可藉由此項技術中已知的任何方法來向個體投與，包括全身(例如，經口、腸胃外、皮下、靜脈內、經直腸、肌內、玻璃體內、腹膜內、鼻內、經皮或藉由吸入或腔內安裝)投與。通常，IFN β 劑經皮下或肌內投與。

【0150】 IFN β 劑可用於治療使用本文所述之方法確定為「反應者」的那些個體。在一個實施例中，IFN β 劑用作單一療法(即，呈單一「疾病修正療法(disease modifying therapy)」)，但是治療方案可進一步包含使用「症狀管理療法(symptom management therapy)」，諸如抗抑鬱劑、止痛劑、抗顫抖劑等。在一個實施例中，IFN β 為 IFN β -1A 劑(例如，Avonex®、Rebif®)。在另一實施例中，IFN β 劑為 IFN β -1B 劑(例如，Betaseron®、Betaferon®、Extavia®)。

【0151】 Avonex® (干擾素 β -1a)經指示用於治療使用本文所述之方法確定為反應者的具有復發型 MS 之患者，以減緩肢體功能喪失之累積並降低臨床惡化之頻率。Avonex® (干擾素 β -1a)為 166 個胺基酸的醣蛋白，預測分子量為約 22,500 道耳頓。它係藉由重組 DNA 技術，使用已引入人類干擾素 β 基因的基因工程改

造中國倉鼠卵巢細胞而產生。Avonex®之胺基酸序列與天然人類干擾素 β 相同。Avonex® (干擾素 β -1a)之推薦劑量為一週一次肌肉注射 30 mcg。Avonex®可呈 30 mcg 凍乾粉末小瓶或呈 30 mcg 預填充式注射器商購獲得。

【0152】 干擾素 β 1a (Avonex®)與人類中天然存在之干擾素相同 (AVONEX®, 即干擾素 β 1a (SwissProt 登錄號 P01574 且 gi:50593016)。干擾素 β 之序列為：

MTNKCLLQIALLLCFSTTALSMSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYC
LKDRM NFDIPEEIKQLQQFQKEDAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWNETIVE
NLLANVYHQIN HLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYYGRILHYLKAK
EYSHCAWTIVRVEILRNF YFINRLTGylRN (SEQ ID NO:90)。

【0153】 用於製備 Avonex®之方法為此項技術中已知的。

【0154】 治療使用本文所述之方法所鑑別之反應者進一步考慮到，具有與 AVONEX®實質上類似的生物活性之組成物(例如，IFN β 1a 分子)將允許與以類似方式投與時用 AVONEX®進行之治療類似的成功治療。此類其他組成物包括例如具有實質上類似生物活性的其他干擾素及其片段、類似物、同系物、衍生物及天然變異體。在一個實施例中，IFN β 劑經修飾以增加一或多種藥物動力學性質。例如，IFN β 劑可為包括聚乙二醇化部分的干擾素 1a 之修飾形式。干擾素 β 1a 之聚乙二醇化形式描述於例如 Baker, D.P.等人, (2006) *Bioconjug Chem* 17(1):179-88；Arduini, RM 等人, (2004) *Protein Expr Purif* 34(2):229-42；Pepinsky, RB 等人, (2001) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297(3):1059-66；Baker, D.P.等人, (2010) *J Interferon Cytokine Res* 30(10):777-85 (其全部以全文引用的方式併入本文中，且描述在 N 端 α 胺基酸處經修飾以包括 PEG 部分(例如 20 kDa mPEG-O-2-甲基丙

醛部分)的人類干擾素 $\beta 1a$)。IFN $\beta 1a$ 之聚乙二醇化形式可藉由例如可注射投與途徑(例如，皮下)來投與。

【0155】 Rebif®亦為干擾素 β -1a 劑，而 Betaseron®、Betaferon®及 Extavia®為干擾素 β -1b 劑。Rebif®及 Betaseron®均經調配以供藉由皮下注射來投與。

【0156】 IFN β 劑投與之劑量可由熟習此項技術者確定，且包括基於所用之特定干擾素- β 劑的臨床上可接受之投與量。例如，AVONEX®通常經由肌內注射一週一次投與 30 微克。干擾素 $\beta 1a$ 之其他形式(特定言之，REBIF®)例如經由皮下注射一週三次投與 22 微克或一週一次投與 44 微克。干擾素 β -1A 可例如以 10 與 50 μg 之間的量肌內施用。例如，AVONEX®可每五至十天(例如一週一次)投與，而 Rebif®可一週三次投與。

抗 VLA4 抗體(例如，那他珠單抗(Tysabri®))

【0157】 抗 VLA4 抗體(例如，那他珠單抗)抑制白血球自血液向中樞神經系統遷移。這些抗體與活化 T 細胞及其他單核白血球之表面上的 VLA-4 (亦稱為 $\alpha 4\beta 1$) 結合。它們可破壞 T 細胞與內皮細胞之間的黏附，且因此防止單核白血球跨內皮遷移至實質中。因此，亦可降低促發炎細胞介素之水準。那他珠單抗可在具有復發緩解型多發性硬化症及復發繼發進行性型多發性硬化症之患者中減少腦病變及臨床復發之數目以及功能喪失之累積。

【0158】 那他珠單抗及相關 VLA-4 結合抗體描述於例如美國專利第 5,840,299 號。單株抗體 21.6 及 HP1/2 為與 VLA-4 結合之示範性鼠單株抗體。那他珠單抗為鼠單株抗體 21.6 之人源化型式(參見例如美國專利第 5,840,299 號)。亦描述了 HP 1/2 之願圓滑型式(參見例如美國專利第 6,602,503 號)。若干額外 VLA-4 結合單株抗體諸如 HP2/1、HP2/4、L25 及 P4C2 描述於例如美國專利第 6,602,503 號；Sanchez-Madrid 等人, (1986) *Eur. J. Immunol* 16:1343-1349；Hemler

等人, (1987) *J Biol. Chem.* 2:11478-11485 ; Issekutz 等人, (1991) *J Immunol* 147: 109 (TA-2 mab) ; Pulido 等人, (1991) *J Biol. Chem.* 266: 10241-10245 ; 及美國專利第 5,888,507 號。前述出版物之內容(包括抗體組成物、劑量、投與方法及生產)均以全文引用的方式併入本文中。

反丁烯二酸二甲酯(Tecfidera®)

【0159】 反丁烯二酸二甲酯 DMF (Tecfidera®)為反丁烯二酸酯。DMF 被認為減少白血球穿過血腦障壁且藉由活化抗氧化途徑，特定言之透過活化 Nrf-2 途徑來發揮神經保護作用(Lee 等人, (2008) *Int MS Journal* 15: 12-18)。研究亦表明，BG-12®具有減小發炎性細胞之活性及其對 CNS 之影響且在 CNS 細胞中誘導直接細胞保護反應的潛力。這些作用可增強 CNS 細胞減輕在 MS 病理生理學中起作用的毒性發炎性及氧化應力的能力。

乙酸格拉替美(Copaxone®)

【0160】 Copaxone® (乙酸格拉替美)由合成多肽之乙酸鹽組成，特定言之四種天然存在之胺基酸：L-麩胺酸、L-丙胺酸、L-酪胺酸及 L-離胺酸(Bornstein 等人, (1987) *N Engl J Med.* 317: 408-414)。Copaxone®結構類似於髓磷脂鹼性蛋白，且被認為起藉由將 T 輔助細胞 1 型反應變換為 T 輔助細胞 2 型反應的免疫調節劑的作用(Duda 等人, (2000) *J Clin Invest* 105: 967-976 ; Nicholas 等人, (2011) *Drug Design, Development, and Therapy* 5: 255-274)。

米托蒽醌(Novantrone®，蒽二酮分子)

【0161】 米托蒽醌為蒽二酮分子(1,4-二羥基-5,8-雙[2-(2-羥基乙胺基)乙胺基]-蒽-9,10-二酮)及破壞細胞之 DNA 合成及修復的 II 型拓樸異構酶-5,8 抑制劑。其用於治療癌症及 MS。米托蒽醌用於治療若干形式的推進性(advancing) MS，包括繼發進行性型 MS、進行性復發型 MS 及晚期復發緩解型 MS。

【0162】 例如，米托蒽醌有效減緩繼發進行性型 MS 之進展且延長復發緩解型 MS 及進行性復發型 MS 之復發之間的時間(Fox E (2006) *Clin Ther*28 (4): 461-74)。

芬戈莫德(Gilenya®；鞘胺酸 1-磷酸鹽(sphingosine 1-phosphate)受體調節劑)

【0163】 芬戈莫德為批准用於治療 MS 的免疫調節藥物。其使復發緩解型多發性硬化症之復發率減少多於一半，但可能具有嚴重的不利作用。芬戈莫德為鞘胺酸 1-磷酸鹽受體調節劑，其在淋巴結中隔開淋巴球，防止它們移動至中樞神經系統以實現 MS 之自體免疫反應。

T 細胞 IL-2 受體 α 亞基(CD25)之抗體(例如，達利珠單抗 HYP；ZINBRYTA®)

【0164】 T 細胞 IL-2 受體 α 亞基(CD25)之抗體(例如，達利珠單抗 HYP)可用於本文所揭示之方法及組成物。達利珠單抗 HYP 為針對 T 細胞 IL-2 受體 α 亞基(CD25)之治療性人源化單株抗體。達利珠單抗 HYP 顯示在具有復發緩解型多發性硬化症之患者中減少病變及年度復發率的功效(Kappos 等人, (2015). *N. Engl. J. Med.* 373 (15): 1418-28)。

針對 CD52 之抗體，例如阿萊珠單抗

【0165】 針對 CD52 之抗體(例如，阿萊珠單抗(目前作為 Lemtrada®處於進一步開發))與 CD52 結合，CD52 為存在於成熟淋巴球表面但不存在於幹細胞上的蛋白。III 期研究報導了在治療具有復發緩解型 MS (RRMS)之患者中將阿萊珠單抗與 Rebif® (高劑量皮下注射干擾素 β -1a)相比的陽性結果。阿萊珠單抗已在歐洲獲得批准。

CD20 之抗體，例如奧瑞珠單抗

【0166】 針對 CD20 之抗體(例如，奧瑞珠單抗、利妥昔單抗(rituximab)、奧法木單抗(ofatumumab))靶向成熟 B 淋巴球。在復發緩解型 MS 中的利妥昔單抗及

奧瑞珠單抗之 2 期臨床研究證明，與安慰劑相比，藉由腦病變所測量(例如，藉由 MRI 掃描所測量)之疾病活動性及復發率之統計學顯著的降低。奧瑞珠單抗之 3 期研究顯示，與干擾素 β -1a (例如，Rebif®)相比，復發率及功能喪失均降低。二氫乳清酸脫氫酶抑制劑，例如特立氟胺

【0167】 二氫乳清酸脫氫酶抑制劑(例如，特立氟胺)抑制嘧啶合成。特立氟胺(亦稱為 A77 1726 或)為來氟米特(leflunomide)之活性代謝物。特立氟胺抑制快速分裂細胞，包括活化 T 細胞，該等細胞被認為驅動 MS 之疾病進程。在臨床試驗中對特立氟胺作為治療 MS 的藥物進行了研究。(Vollmer *EMS News* (2009 年 5 月 28 日))。

類固醇

【0168】 類固醇(例如，皮質類固醇)及 ACTH 劑可用於治療復發緩解型 MS 或繼發進行性型 MS 之急性復發。此類劑包括但不限於 Depo-Medrol®、Solu-Medrol®、Deltasone®、Delta-Cortef®、Medrol®、Decadron®及 Acthar®。

【0169】 前述免疫調節劑中之一或多者可與本文所揭示之抗 LINGO-1 抗體(或其 LINGO-1 結合片段)組合使用。

【0170】 以下為本發明之實踐之實例。它們不應被理解為以任何方式限制本發明之範疇。

實例

【0171】 開發了含有抗 LINGO-1 抗體之調配物以在廣泛的臨床劑量範圍內實現寬範圍的腸胃外遞送選項(皮下(SC)、肌內(IM)及靜脈內(IV))。為了最大化藥物產品呈現靈活性，以高濃度調配物為目標。成功標準涉及達成穩定的產品品質輪廓，同時亦最小化產品黏度。下文所述之調配物適於在未稀釋投與時或在

稀釋(例如，至 50 ml 或 100 ml 中)於適當靜脈內媒劑(輸注用 0.9%鹽水或 5%右旋糖)中時腸胃外投與(包括皮下、肌內及靜脈內投與)。

實例 1：早期緩衝液組分篩選

【0172】 進行了調配物開發活動以研究高濃度穩定性。如下所示，與早期調配物版本中所用之檸檬酸鹽緩衝液相比，這些活動將組胺酸鑑別為優良的緩衝系統。

【0173】 所測試之調配物如下：

調配物 1A：50 mg/ml Li81、10 mM 檸檬酸鹽、160 mM 精胺酸鹽酸鹽及 0.03%聚山梨醇酯 80

調配物 2A：50 mg/ml Li81、10 mM 組胺酸(形式為組胺酸之游離鹼形式、組胺酸鹽酸鹽或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)、160 mM 精胺酸鹽酸鹽及 0.03%聚山梨醇酯 80

調配物 2E：50 mg/ml Li81、10 mM 組胺酸(形式為組胺酸之游離鹼形式、組胺酸鹽酸鹽或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)、160 mM 精胺酸鹽酸鹽、10 mM 甲硫胺酸及 0.03%聚山梨醇酯 80

調配物 3A：175 mg/ml Li81、10 mM 檸檬酸鹽、160 mM 精胺酸鹽酸鹽及 0.03%聚山梨醇酯 80

調配物 4A：175 mg/ml Li81、10 mM 組胺酸(形式為組胺酸之游離鹼形式、組胺酸鹽酸鹽或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)、160 mM 精胺酸鹽酸鹽及 0.03%聚山梨醇酯 80

調配物 4E：175 mg/ml Li81、10 mM 組胺酸(形式為組胺酸之游離鹼形式、組胺酸鹽酸鹽或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)、160 mM 精胺酸鹽酸鹽、10 mM 甲硫胺酸及 0.03%聚山梨醇酯 80

【0174】 對於這些研究，經由粒徑排阻層析法(SEC)，使用連接至具有 A280 偵測器之 Waters HPLC 儀器的 TSK-gel G3000SWXL 管柱(7.8 mm × 30 cm，5 μm 粒子大小)分析樣品。使用來自 Waters Corporation (Milford, MA)之 Empower 2 軟體上的標準整合方法，確定各樣品之所有二聚體及高階可溶性聚集體物種(稱為總聚集體%)。

【0175】 圖 1 顯示改變緩衝液物種同時保持其他調配物條件一致的抗 Lingo 調配物之長期穩定性資料。如圖 1 所示，調配物 4A (組胺酸，無檸檬酸鹽)顯示與調配物 3A (檸檬酸鹽，無組胺酸)相比長期穩定性較好。

【0176】 因此，基於這些結果，將檸檬酸鹽自調配物移除且置換為組胺酸。

實例 2：精胺酸鹽酸鹽及 pH 水準之研究

【0177】 執行調配物實驗設計以研究所選抗 Lingo 調配物條件即蛋白濃度、pH 及精胺酸鹽酸鹽濃度之關於它們對穩定性及黏度的影響的關係。

【0178】 對於這些研究，在 480-3900 s⁻¹ 之間的三種不同剪切速率下量測平均黏度。在剪切速率範圍內，證實黏度行為具有牛頓性。黏度資料表示在 480-3900 s⁻¹ 之間的剪切速率下量測之三個讀數之平均值。所有黏度量測均使用 RheoSense Inc. (San Ramon, CA)供應之基於 m-VROC 注射器的黏度計進行。

【0179】 經由粒徑排阻層析法(SEC)，使用連接至具有 A280 偵測器之 Waters HPLC 儀器的 TSK-gel G3000SWXL 管柱(7.8 mm × 30 cm，5 μm 粒子大小)分析樣品。使用來自 Waters Corporation (Milford, MA)之 Empower 2 軟體上的標準整合方法，確定各樣品之所有二聚體及高階可溶性聚集體物種(稱為總聚集體%)。

【0180】 藉由調配物之 pH 繪製所觀察之高分子量(HMW)之百分比。如圖 2 所示，聚集隨著調配物 pH 降低而增加，濃度依賴性聚集在較低 pH 下更明顯。例如，在 pH 6.6-6.8 下，所有濃度皆具有大致相同的低聚集量。但是，在約 6.05

與 6.3 之間的 pH 下，最高蛋白濃度(220 mg/ml)具有最高聚集量，而最低蛋白濃度(170 mg/ml)之水準與在最高 pH 下所見到的一樣低。在最低 pH (例如，低於 5.8) 下，最高濃度(220 mg/ml)具有最高聚集量，而最低濃度(170 mg/ml)具有最低聚集量。

【0181】 這些結果表明，抗 Lingo 的最佳調配物 pH 大於(>) 6.2。

【0182】 下一步分析調配物中精胺酸之量。結果顯示，將調配物中之精胺酸鹽酸鹽濃度自 160 mM 增加值多達 300 mM 對穩定性及溶液黏度的影響可忽略不計(參見圖 3)。換言之，調配物中之精胺酸鹽酸鹽濃度不顯著影響抗 Lingo 1 聚集。

【0183】 然而，當考察多個變量(例如，pH、精胺酸濃度及黏度)時，明顯的是，調配物 pH 對含有抗 Lingo 1 之調配物之黏度有顯著影響(參見圖 4)。

【0184】 換言之，發現調配物 pH 對黏度有實質性影響(圖 4)，黏度隨著調配物 pH 增加而降低。

【0185】 綜上所述，這些結果表明含有抗 Lingo 1 之調配物之最佳調配物 pH> 6.2。基於此工作，pH 6.5 的調配物適合於抗 Lingo-1 穩定性及黏度。

實例 3：高濃度調配物賦形劑篩選

【0186】 進行賦形劑篩選研究以鑑別出可幫助降低黏度同時保持所要品質屬性的賦形劑。此工作聚焦於鑑別出可在高蛋白濃度下維持穩定性(如藉由粒徑排阻層析法之聚集所指示)及所要黏度水準的賦形劑。賦形劑水準經設計為等滲，以確保與腸胃外注射投與途徑的相容性。經由粒徑排阻層析法(SEC)，使用連接至具有 A280 偵測器之 Waters HPLC 儀器的 TSK-gel G3000SWXL 管柱(7.8 mm × 30 cm，5 μm 粒子大小)分析樣品。使用來自 Waters Corporation (Milford, MA)之

Empower 2 軟體上的標準整合方法，確定各樣品之所有二聚體及高階可溶性聚集體物種(稱為總聚集體%)。

【0187】 此實例中之所有調配物皆包括 225 mg/mL 抗 Lingo-1 抗體(例如，Li81)、20 mM 組胺酸緩衝液(組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)及 0.03%聚山梨醇酯 80，pH 6.5。表 4 顯示圖 5 中所用之樣品 ID 編號及額外賦形劑之量。

表 4：

ID	除 225 mg/ml 蛋白，20 mM his/hisHCl、0.03%聚山梨醇酯 80 pH 6.5 之外的賦形劑
1	150 mM NaCl
2	150 mM NaCl, 25 mM CaCl2
3	80 mM argHCl (精胺酸鹽酸鹽)
4	160 mM argHCl
5	160 mM argHCl, 25 mM CaCl2
6	160 mM argHCl, 75 mM 麩胺酸鹽
7	80 mM argHCl, 75 mM LysHCl
8	80 mM argHCl, 150 mM 脯胺酸
9	160 mM argHCl, 25 mM 甲硫胺酸
10	25 mM CaCl2
11	75 mM 麩胺酸鹽
12	150 mM KCl
13	300 mM 蔗糖
14	300 mM 海藻糖
15	300 mM 脯胺酸
16	150 mM LysHCl (離胺酸鹽酸鹽)
17	300 mM 甘胺酸
18	300 mM 丙胺酸

【0188】 在 40°C下儲存 3 個月內量測用各種賦形劑調配之抗 Lingo 之高分子量物種的變化(聚集)。圖 5 提供上文表 2 中所示之 18 種調配物之穩定性資料。注意，圖 5 中具有小於或等於 3% HMV (SEC)之調配物(例如，表 4 之 ID 9)具有所要穩定性輪廓，而圖 5 中具有大於 3% HMV (SEC)之那些調配物(例如，表 4 之 ID 2)具有不太需要或非所要的穩定性輪廓。如圖 5 所示，精胺酸鹽酸鹽(表 4 之 ID 3 及 4)、脯胺酸(表 4 之 ID 15)及蔗糖(表 4 之 ID 13)使抗 Lingo 1 抗體之聚集穩定。圖 5 中之資料亦顯示，精胺酸鹽酸鹽與甲硫胺酸之組合(表 4 之 ID 9)及

精胺酸鹽酸鹽與脯胺酸之組合(表 4 之 ID 8)使抗 Lingo 聚集穩定。表 4 及圖 5 中之調配物 ID 3 及 4 之比較顯示在 80 mM 下存在精胺酸鹽酸鹽之穩定性益處，且在精胺酸鹽酸鹽之濃度增加之情況下未提供進一步穩定性。

【0189】 將額外賦形劑加入至起始調配物(即，225 mg/mL 抗 Lingo-1 抗體(例如，Li81)、20 mM 組胺酸緩衝液及 0.03%聚山梨醇酯 80，pH 6.5)中以得到新的調配物，測試其黏度。表 5 列出這些新的調配物且它們的結果呈現於圖 6。

表 5：

ID	除 225 mg/ml 蛋白(例如，Li81 抗體)、20 mM 組胺酸緩衝液(組胺酸之游離鹼形式、組胺酸鹽酸鹽或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)、0.03%聚山梨醇酯 80 pH 6.5 之外的賦形劑
1	25 mM CaCl2
2	75 mM 麩胺酸鹽
3	80 mM argHCl (精胺酸鹽酸鹽)
4	80 mM argHCl, 75 mM LysHCl
5	80 mM argHCl, 150 mM 脯胺酸
6	150 mM KCl
7	150 mM NaCl
8	150 mM NaCl, 25 mM CaCl2
9	160 mM argHCl
10	160 mM argHCl, 25 mM CaCl2
11	160 mM argHCl, 25 mM 甲硫胺酸
12	160 mM argHCl, 75 mM 麩胺酸鹽
13	160 mM LysHCl (離胺酸鹽酸鹽)
14	300 mM 丙胺酸
15	300 mM 甘胺酸
16	300 mM 脯胺酸
17	300 mM 蔗糖
18	300 mM 海藻糖

【0190】 在 480-3900 s⁻¹ 之間的三種不同剪切速率下量測平均黏度。在剪切速率範圍內，證實黏度行為具有牛頓性。黏度資料表示在 480-3900 s⁻¹ 之間的剪切速率下量測之三個讀數之平均值。所有黏度量測均使用 RheoSense Inc. (San Ramon, CA)供應之基於 m-VROC 注射器的黏度計進行。

【0191】 圖 6 提供上文表 5 中所示之調配物之調配物黏度量測資料。注意，圖 6 中具有在 20°C下小於或等於 50 cP 之調配物(例如，表 5 之 ID 11)適用於自

身投與，而圖 6 中具有在 20°C下大於 50 cP 之那些調配物(例如，表 5 之 ID 18)不太適合或不適合於自身投與。如圖 6 所示，含有精胺酸鹽酸鹽之調配物最有效降低黏度(表 5 之調配物 ID 3、4、5、9、10、11、12)。具有或不具有精胺酸鹽酸鹽之賦形劑組合之評估表明，精胺酸鹽酸鹽為致使調配物中黏度降低的賦形劑。表 5 及圖 6 中之調配物 3 及 9 之比較表明，在 80 mM 下精胺酸鹽酸鹽之黏度降低益處明顯，且藉由增加精胺酸鹽酸鹽濃度(即，至 160 mM)未達成顯著的額外黏度降低。

【0192】 此實例之穩定性及黏度資料之評估表明，精胺酸鹽酸鹽有益於穩定性且實用於黏度管理。將脯胺酸或甲硫胺酸加入至基於精胺酸鹽酸鹽之調配物中證明了穩定性益處。將蔗糖加入至基於精胺酸鹽酸鹽之調配物中可提供穩定性益處。

實例 4：穩定性評估

【0193】 選擇以下表 6 中所示之調配物以供長期穩定性評估。

表 6

樣品 ID 編號	調配物	黏度(cP)
1	200 mg/ml 抗 Lingo-1、20 mM 組胺酸(組胺酸之游離鹼形式、組胺酸鹽酸鹽或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)、160 mM 精胺酸鹽酸鹽、0.05%聚山梨醇酯 80 pH 6.5	28
2	200 mg/ml 抗 Lingo-1、20 mM 組胺酸(組胺酸之游離鹼形式、組胺酸鹽酸鹽或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)、160 mM 精胺酸鹽酸鹽、10 mM 甲硫胺酸、0.05%聚山梨醇酯 80 pH 6.5	29
3	200 mg/ml 抗 Lingo-1、20 mM 組胺酸(組胺酸之游離鹼形式、組胺酸鹽酸鹽或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)、160 mM 精胺酸鹽酸鹽、10 mM 甲硫胺酸、0.05%聚山梨醇酯 80 pH 7.0	28
4	200 mg/ml 抗 Lingo-1、20 mM 組胺酸(組胺酸之游離鹼形式、組胺酸鹽酸鹽或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)、160 mM 精胺酸鹽酸鹽、10 mM 甲硫胺酸、0.05%聚山梨醇酯 80 pH 6.5	57
5	200 mg/ml 抗 Lingo-1、20 mM 組胺酸(組胺酸之游離鹼形式、組胺酸鹽酸鹽或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組	35

	合)、80 mM 精胺酸鹽酸鹽、160 mM 脯胺酸、0.05%聚山梨醇酯 80 pH 6.5	
6	200 mg/ml 抗 Lingo-1、20 mM 組胺酸(組胺酸之游離鹼形式、組胺酸鹽酸鹽或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)、80 mM 精胺酸鹽酸鹽、10 mM 甲硫胺酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯 80 pH 6.5	41

【0194】 如上文表 6 所示，所有調配物皆含有 20 mM 組胺酸/組胺酸鹽酸鹽緩衝液(組胺酸之游離鹼形式、組胺酸鹽酸鹽或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)及 0.05%聚山梨醇酯 80，且所有調配物皆為基於精胺酸鹽酸鹽的。研究了精胺酸鹽酸鹽與脯胺酸之組合及精胺酸鹽酸鹽與蔗糖之組合。亦研究了略微升高的 pH (7.0)及蛋白濃度(230 mg/mL)。

【0195】 圖 7 及圖 8 分別顯示在 5°C及 25°C下表 6 中所示之調配物之高分子量物種(聚集體)隨時間推移的增加。如圖 7 及圖 8 所示，當基於精胺酸鹽酸鹽之調配物中包括甲硫胺酸或脯胺酸時，觀察到穩定性益處。當調配物中包括蔗糖時，觀察到可接受的穩定性；然而，蔗糖之納入導致黏度升高。與不含有甲硫胺酸(已知抗氧化劑)之調配物 1 相比，調配物中包括脯胺酸導致抗 Lingo 氧化之減少。

【0196】 在此實例 4 中所檢查之六種調配物中，200 mg/mL 抗 Lingo-1、20 mM 組胺酸(組胺酸之游離鹼形式、組胺酸鹽酸鹽或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)、160 mM 精胺酸鹽酸鹽、10 mM 甲硫胺酸、0.05%聚山梨醇酯 80 pH 6.5 (上文表 6 之調配物 2)提供最好的穩定性及黏度輪廓。調配物 5 (200 mg/mL 抗 Lingo、20 mM 組胺酸(組胺酸之游離鹼形式、組胺酸鹽酸鹽或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)、80 mM 精胺酸鹽酸鹽、160 mM 脯胺酸、0.05%聚山梨醇酯 80 pH 6.5)提供可接受的替代抗 Lingo 調配物。

【0197】 調配物 2 (表 6)在至少 50-230 mg/mL 的寬範圍抗 Lingo 濃度內提供穩定性。所要穩定性及黏度輪廓所需之精胺酸鹽酸鹽之水準在 80-160 mM 之範圍

內，高於 80 mM 之量得到適合於腸胃外注射的等滲溶液。甲硫胺酸之水準可在 5 mM 至 25 mM 之範圍內，且聚山梨醇酯之水準可在 0.01-0.09% (w/v) 之範圍內。

【0198】 類似的範圍適合於調配物 5 (表 6)，脯胺酸導致高於 80 mM 精胺酸鹽酸鹽的滲壓性。注意，調配物中不包括甲硫胺酸。

實例 5：目標調配物之長期穩定性

【0199】 使用代表性試驗原料藥過程製造 200 mg/mL 抗 Lingo-1、20 mM 組胺酸(組胺酸之游離鹼形式、組胺酸鹽酸鹽或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)、160 mM 精胺酸鹽酸鹽、10 mM 甲硫胺酸、0.05%聚山梨醇酯 80 pH 6.5 之目標調配物，且隨後將其填充至玻璃小瓶中以實現長期藥物產品穩定性。使用 ACQUITY UPLC 系統、Acquity BEH200 SEC 保護柱及分析管柱以及 UV 偵測，藉由 SEC 量測高分子量% (%HMW)。在各時間點，將樣品在 SEC 運行緩衝液中稀釋至 75 mg/mL。將 0.3 μ L (25 μ g)各樣品注射至管柱上並用運行緩衝液(100 mM 磷酸鈉、200 mM NaCl pH 6.8)在 0.35 mL/min 之流速下溶離。各樣品之運行時間為 10 min。

【0200】 圖 9 中所提供之粒徑排阻層析法資料之聚集體百分比說明，目標調配物中之 200 mg/mL 抗 Lingo-1 在 2-8°C 之預期儲存條件下穩定至少 4 年的時間。藉由 SEC 之聚集為穩定性的主要指標。

【0201】 200 mg/mL 抗 Lingo-1 抗體(例如，Li81)、20 mM 組胺酸(組胺酸之游離鹼形式、組胺酸鹽酸鹽或者組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合)、160 mM 精胺酸鹽酸鹽、10 mM 甲硫胺酸、0.05%聚山梨醇酯 80 pH 6.5 之調配物滿足穩定性及黏度要求。此外，所提及之調配物為適合於腸胃外投與之等滲溶液。當未經稀釋而注射時，調配物適合於皮下及肌肉注射。當未稀釋或稀釋至在 0.9%

鹽水(NaCl)或 5%右旋糖媒劑中低至 1 mg/mL 的濃度時，調配物亦適合於靜脈內輸注。

實例 6：目標調配物之長期穩定性

【0202】 表 7 提供用於製備本文所述之調配物之一的非限制性配方：

表 7

組分名稱	量
Li81 抗體	200 mg
L-組胺酸	2.2 mg
L-精胺酸鹽酸鹽	33.7 mg
L-組胺酸鹽酸鹽一水合物	1.2 mg
L-甲硫胺酸	1.5 mg
聚山梨醇酯 80	0.5 mg
無菌水	0 mg

其他實施例

【0203】 儘管已經結合本發明之實施方式描述了本發明，但是前述描述旨在說明而不是限制由所附申請專利範圍之範疇所限定之本發明之範疇。其他態樣、優點及修改在以下申請專利範圍之範疇內。

【序列表】

<110> 美商百健MA公司(BIOGEN MA INC.)

<120> 含有抗LINGO-1抗體之醫藥組成物

<130> 13751-0304(通用)

<140>

<141>

<150> 62/817,323

<151> 2019-03-12

<150> 62/816,668

<151> 2019-03-11

 $\langle 160 \rangle \quad 90$

<170> PatentIn version 3.5

 $\langle 210 \rangle$ 1

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列之描述：合成多肽

 $\langle 400 \rangle$ 1

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 Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

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

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys 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 Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 2
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 2
Ile Tyr Pro Met Phe
1 5

<210> 3
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 3
Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 4
Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 5
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 5
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 Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

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

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe 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 Thr Glu Gly Asp Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 6
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 6

Ala Tyr Glu Met Lys
1 5

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 7

Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 8

Glu Gly Asp Asn Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 9

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 9

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	Phe	Thr	Phe	Ser	Ala	Tyr								
20								25								30							
Glu	Met	Lys	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val								
35								40								45							
Ser	Val	Ile	Gly	Pro	Ser	Gly	Gly	Phe	Thr	Phe	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	Thr	Glu	Gly	Asp	Asn	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr								
				100								105								110			
Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro								
				115								120								125			
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	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			
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser								
195								200								205							

Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr
210					215						220				
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	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	His	Glu	Asp	Pro
			260						265					270	
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
		275						280					285		
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Ala	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	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	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	Arg	Asp	Glu	Leu	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	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser

405410415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420425430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435440445

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 10
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Arg Tyr Leu Ala
1510

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 11
Asp Ala Ser Asn Leu Gln Thr
15

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 12
Gln Gln Tyr Asp Thr Leu His Pro Ser
15

<210> 13
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 13
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Met
 85 90 95

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

<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 14
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 15
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 15
Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 16
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 16
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Met Tyr Thr
1 5 10

<210> 17
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 17
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Met
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 18
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 18

202103732

Glu Gly Gln Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 19

 $\langle 211 \rangle$ 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 19

Glu Gly Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 20

 $\langle 211 \rangle$ 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 20

Glu Gly Gln Tyr Asp Trp Tyr Phe Glu Leu
1 5 10

<210> 21

 $\langle 211 \rangle$ 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 21

Glu Ala Asp Ile Asp Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 22

 $\langle 211 \rangle$ 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 22
Glu Gly His Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 23
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 23
Glu Gly Arg Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 24
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 24
Glu Gly Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Gly Leu
1 5 10

<210> 25
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 25
Glu Gly Arg Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 26
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 26
Glu Ser His Ile Asp Arg Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 27
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 27
Glu Gly Gln Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 28
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 28
Glu Gly His Tyr Asn Gly Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 29
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 29
Glu Gly Tyr Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 30
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 30

Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 31

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 31

Glu Gly Tyr Tyr Asp Trp Tyr Phe Glu Leu
1 5 10

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 32

Glu Gly Leu Ile Asp Trp Phe Phe Asp Gln
1 5 10

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 33

Glu Gly Gln Phe Asp Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 34

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 34
Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 35
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 35
Glu Gly Glu Asn Asp Ala Phe Asp Val
1 5

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 36
Glu Gly Asp Asn Asp Ala Tyr Asp Thr
1 5

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 37
Glu Gly Thr Asn Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 38
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 38
Glu Gly Asp Asn Asp Ala Phe Asp Ser
1 5

<210> 39
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 39
Glu Gly Asp Asn Asp Ala Phe Asp Thr
1 5

<210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 40
Glu Gly Asp Asn Asp Ala Tyr Asp Arg
1 5

<210> 41
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 41
Glu Gly Asp Asn Asp Val Phe Asp Ser

15

<210> 42
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 42
Glu Gly Asp Asp Asp Val Phe Asp Met
15

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 43
Glu Gly Tyr Asn Asp Ala Phe Asp Phe
15

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 44
Glu Gly Asp Asp Asp Ala Tyr Asp Met
15

<210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 45
Glu Gln Asp Tyr Asp Thr Tyr Asp Leu
1 5

<210> 46
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 46
Glu Gly Asp Asp Asp Ala Phe Asp Thr
1 5

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 47
Glu Ala Asp Asp Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 48
Glu Gly Glu Asn Asp Ala Phe Asp Met
1 5

<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 49

Glu Gly Glu Tyr Asp Thr Tyr Asp Ile

1 5

<210> 50

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 50

Glu Gly Tyr Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Gln

1 5 10

<210> 51

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 51

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Leu His Pro

85										90										95									
Ser Phe Gly Pro Gly Thr Thr Val Asp Ile Lys																													
100										105																			
<210> 52																													
<211> 1845																													
<212> DNA																													
<213> 智人(Homo sapiens)																													
<400> 52																													
atgctggcgg ggggcgtgag gagcatgccc agccccctcc tggcctgctg gcagcccatc																									60				
ctcctgctgg tgctgggctc agtgctgtca ggctcggcca cgggctgccc gccccgctgc																									120				
gagtgtccg cccaggaccg cgctgtgctg tgccaccgca agcgctttgt ggcagtcccc																									180				
gagggcatcc ccaccgagac gcgcctgctg gacctaggca agaaccgcat caaaacgctc																									240				
aaccaggacg agttcgccag ctccccgcac ctggaggagc tggagctcaa cgagaacatc																									300				
gtgagcgccg tggagcccgg cgccttcaac aacctcttca acctccggac gctgggtctc																									360				
cgcagcaacc gcctgaagct catcccgtca ggcgtcttca ctggcctcag caacctgacc																									420				
aagctggaca tcagcgagaa caagattgtt atcctgctgg actacatgtt tcaggacctg																									480				
tacaacctca agtcactgga ggttggcgac aatgacctcg tctacatctc tcaccgcgcc																									540				
ttcagcggcc tcaacagcct ggagcagctg acgctggaga aatgcaacct gacctccatc																									600				
cccaccgagg cgctgtccca cctgcacggc ctcatcgctc tgaggctccg gcacctcaac																									660				
atcaatgcca tccgggacta ctctttcaag aggcctctacc gactcaaggt cttggagatc																									720				
tcccactggc cctacttgga caccatgaca cccaactgcc tctacggcct caacctgacg																									780				
tcctgtcca tcacacactg caatctgacc gctgtgccct acctggccgt ccgccaccta																									840				
gtctatctcc gcttctctca cctctcttac aaccccatca gcaccattga gggctccatg																									900				
ttgcatgagc tgctccggct gcaggagatc cagctggtgg gcgggcagct ggccgtggtg																									960				
gagccctatg ccttccgcgg cctcaactac ctgcgcgtgc tcaatgtctc tggcaaccag																									1020				
ctgaccacac tggaggaatc agtcttccac tcggtgggca acctggagac actcatcctg																									1080				
gactccaacc cgctggcctg cgactgtcgg ctctgttggg tgttccggcg ccgctggcgg																									1140				

ctcaacttca accggcagca gccacgtgc gccacgccc agttttgtcca gggcaaggag	1200
ttcaaggact tccctgatgt gctactgccc aactacttca cctgccgccg cgcgccatc	1260
cgggaccgca aggcccagca ggtgtttgtg gacgagggcc acacggtgca gttttgtgtgc	1320
cgggccgatg gcgacccgcc gcccgccatc ctctggtct caccgccaaa gcacctggtc	1380
tcagccaaga gcaatgggcg gctcacagtc ttccctgatg gcacgctgga ggtgcgctac	1440
gccaggtac aggacaacgg cacgtacctg tgcctcgccg ccaacgcggg cggcaacgac	1500
tccatgcccc cccacctgca tgtgcgcagc tactcgcccc actggcccca tcagcccaac	1560
aagaccttcg ctttcatctc caaccagccg ggcgagggag aggccaacag caccgcgcc	1620
actgtgcctt tccccctcga catcaagacc ctcatcatcg ccaccacat gggcttcac	1680
tctttcctgg gcgtcgtcct cttctgcctg gtgctgctgt ttctctggag ccggggcaag	1740
ggcaacacaa agcacaacat cgagatcgag tatgtgcccc gaaagtcgga cgcaggcatc	1800
agctccgccg acgcgccccg caagttcaac atgaagatga tatga	1845

<210> 53

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 53

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 Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys 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 Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Gln Trp Gly Arg Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 54
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 54
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 Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

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

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys 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 Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 55
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 55
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 Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

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

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys 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 Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 56

<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 56
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 Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
 20 25 30

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

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys 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 Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gln Tyr Asp Trp Tyr Phe Glu Leu Trp Gly Arg Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 57
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 57
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	Phe	Thr	Phe	Ser	Ile	Tyr	
			20					25					30			
Pro	Met	Phe	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35					40					45				
Ser	Trp	Ile	Gly	Pro	Ser	Gly	Gly	Ile	Thr	Lys	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	Thr	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
Ala	Arg	Glu	Ala	Asp	Ile	Asp	Trp	Phe	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg	Gly	
			100					105					110			
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
		115														

<210> 58
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400>																58
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	Phe	Thr	Phe	Ser	Ile	Tyr	
			20						25					30		
Pro	Met	Phe	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35					40					45				

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys 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 Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 59
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 59
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 Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

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

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys 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 Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Arg Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Pro Trp Gly Arg Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 60
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 60
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 Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

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

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys 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 Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Gly Leu Trp Gly Arg Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 61
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 61
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 Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

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

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys 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 Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Arg Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 62
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 62

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 Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
 20 25 30

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

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys 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 Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Ser His Ile Asp Arg Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 63

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 63

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 Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

202530

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
354045

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
505560

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65707580

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
859095

Ala Arg Glu Gly Gln Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Arg Gly
100105110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 64
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 64
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
151015

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
202530

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
354045

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
505560

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 Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Tyr Asn Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 65
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 65
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 Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

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

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys 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 Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 66
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 66
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 Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

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

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys 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 Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 67
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 67
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 Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
 20 25 30

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

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys 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 Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Asp Trp Tyr Phe Glu Leu Trp Gly Arg Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 68
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 68

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 Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
 20 25 30

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

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys 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 Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Gly Leu Ile Asp Trp Phe Phe Asp Gln Trp Gly Arg Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 69
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 69
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 Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
 20 25 30

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

35

40

45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys 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 Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gln Phe Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 70
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 70
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 Phe Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

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

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys 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 Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 71
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 71
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 Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

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

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe 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 Thr Glu Gly Glu Asn Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 72
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 72
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 Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
 20 25 30

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

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe 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 Thr Glu Gly Asp Asn Asp Ala Tyr Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 73
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 73

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 Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
 20 25 30

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

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe 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 Thr Glu Gly Thr Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 74

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 74

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 Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

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

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe 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 Thr Glu Gly Asp Asn Asp Ala Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 75
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 75
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 Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

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

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe 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	Thr	Glu	Gly	Asp	Asn	Asp	Ala	Phe	Asp	Thr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
			100					105					110		
Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
			115												
<210> 76															
<211> 118															
<212> PRT															
<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
<220>															
<223> 人工序列之描述：合成多肽															
<400> 76															
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	Phe	Thr	Phe	Ser	Ala	Tyr
			20					25					30		
Glu	Met	Lys	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Val	Ile	Gly	Pro	Ser	Gly	Gly	Phe	Thr	Phe	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 Thr Glu Gly Asp Asn Asp Ala Tyr Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 77
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 77
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 Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

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

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe 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 Thr Glu Gly Asp Asn Asp Val Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 78
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 78
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 Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
 20 25 30

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

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe 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 Thr Glu Gly Asp Asp Asp Val Phe Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 79
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 79
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 Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

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

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe 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 Thr Glu Gly Tyr Asn Asp Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 80
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 80
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 Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

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

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe 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 Thr Glu Gly Asp Asp Asp Ala Tyr Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 81
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 81
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 Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

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

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

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

202103732

65 70 75 80

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

Ala Thr Glu Gln Asp Tyr Asp Thr Tyr Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 82

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 82

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 Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

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

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe 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 Thr Glu Gly Asp Asp Asp Ala Phe Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 83
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 83
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 Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
 20 25 30

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

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe 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 Thr Glu Ala Asp Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 84
<211> 118
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 84

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 Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
 20 25 30

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

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe 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 Thr Glu Gly Glu Asn Asp Ala Phe Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 85

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 85

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 Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

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

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe 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 Thr Glu Gly Glu Tyr Asp Thr Tyr Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 86
<211> 614
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 86
Met Leu Ala Gly Gly Val Arg Ser Met Pro Ser Pro Leu Leu Ala Cys
1 5 10 15

Trp Gln Pro Ile Leu Leu Leu Val Leu Gly Ser Val Leu Ser Gly Ser
20 25 30

Ala Thr Gly Cys Pro Pro Arg Cys Glu Cys Ser Ala Gln Asp Arg Ala
35 40 45

Val Leu Cys His Arg Lys Arg Phe Val Ala Val Pro Glu Gly Ile Pro
50 55 60

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

260					265					270						
Pro	Tyr	Leu	Ala	Val	Arg	His	Leu	Val	Tyr	Leu	Arg	Phe	Leu	Asn	Leu	
275					280					285						
Ser	Tyr	Asn	Pro	Ile	Ser	Thr	Ile	Glu	Gly	Ser	Met	Leu	His	Glu	Leu	
290					295					300						
Leu	Arg	Leu	Gln	Glu	Ile	Gln	Leu	Val	Gly	Gly	Gln	Leu	Ala	Val	Val	
305					310					315					320	
Glu	Pro	Tyr	Ala	Phe	Arg	Gly	Leu	Asn	Tyr	Leu	Arg	Val	Leu	Asn	Val	
325					330					335						
Ser	Gly	Asn	Gln	Leu	Thr	Thr	Leu	Glu	Glu	Ser	Val	Phe	His	Ser	Val	
340					345					350						
Gly	Asn	Leu	Glu	Thr	Leu	Ile	Leu	Asp	Ser	Asn	Pro	Leu	Ala	Cys	Asp	
355					360					365						
Cys	Arg	Leu	Leu	Trp	Val	Phe	Arg	Arg	Arg	Trp	Arg	Leu	Asn	Phe	Asn	
370					375					380						
Arg	Gln	Gln	Pro	Thr	Cys	Ala	Thr	Pro	Glu	Phe	Val	Gln	Gly	Lys	Glu	
385					390					395					400	
Phe	Lys	Asp	Phe	Pro	Asp	Val	Leu	Leu	Pro	Asn	Tyr	Phe	Thr	Cys	Arg	
405					410					415						
Arg	Ala	Arg	Ile	Arg	Asp	Arg	Lys	Ala	Gln	Gln	Val	Phe	Val	Asp	Glu	
420					425					430						
Gly	His	Thr	Val	Gln	Phe	Val	Cys	Arg	Ala	Asp	Gly	Asp	Pro	Pro	Pro	
435					440					445						
Ala	Ile	Leu	Trp	Leu	Ser	Pro	Arg	Lys	His	Leu	Val	Ser	Ala	Lys	Ser	
450					455					460						

Asn Gly Arg Leu Thr Val Phe Pro Asp Gly Thr Leu Glu Val Arg Tyr
465 470 475 480

Ala Gln Val Gln Asp Asn Gly Thr Tyr Leu Cys Ile Ala Ala Asn Ala
485 490 495

Gly Gly Asn Asp Ser Met Pro Ala His Leu His Val Arg Ser Tyr Ser
500 505 510

Pro Asp Trp Pro His Gln Pro Asn Lys Thr Phe Ala Phe Ile Ser Asn
515 520 525

Gln Pro Gly Glu Gly Glu Ala Asn Ser Thr Arg Ala Thr Val Pro Phe
530 535 540

Pro Phe Asp Ile Lys Thr Leu Ile Ile Ala Thr Thr Met Gly Phe Ile
545 550 555 560

Ser Phe Leu Gly Val Val Leu Phe Cys Leu Val Leu Leu Phe Leu Trp
565 570 575

Ser Arg Gly Lys Gly Asn Thr Lys His Asn Ile Glu Ile Glu Tyr Val
580 585 590

Pro Arg Lys Ser Asp Ala Gly Ile Ser Ser Ala Asp Ala Pro Arg Lys
595 600 605

Phe Asn Met Lys Met Ile
610

<210> 87
<211> 619
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 87
Met Gln Val Ser Lys Arg Met Leu Ala Gly Gly Val Arg Ser Met Pro
1 5 10 15

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

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

Asn	Tyr	Phe	Thr	Cys	Arg	Arg	Ala	Arg	Ile	Arg	Asp	Arg	Lys	Ala	Gln	
			420					425					430			
Gln	Val	Phe	Val	Asp	Glu	Gly	His	Thr	Val	Gln	Phe	Val	Cys	Arg	Ala	
		435					440					445				
Asp	Gly	Asp	Pro	Pro	Pro	Ala	Ile	Leu	Trp	Leu	Ser	Pro	Arg	Lys	His	
	450					455					460					
Leu	Val	Ser	Ala	Lys	Ser	Asn	Gly	Arg	Leu	Thr	Val	Phe	Pro	Asp	Gly	
465					470					475					480	
Thr	Leu	Glu	Val	Arg	Tyr	Ala	Gln	Val	Gln	Asp	Asn	Gly	Thr	Tyr	Leu	
				485					490					495		
Cys	Ile	Ala	Ala	Asn	Ala	Gly	Gly	Asn	Asp	Ser	Met	Pro	Ala	His	Leu	
			500					505					510			
His	Val	Arg	Ser	Tyr	Ser	Pro	Asp	Trp	Pro	His	Gln	Pro	Asn	Lys	Thr	
		515					520					525				
Phe	Ala	Phe	Ile	Ser	Asn	Gln	Pro	Gly	Glu	Gly	Glu	Ala	Asn	Ser	Thr	
	530					535					540					
Arg	Ala	Thr	Val	Pro	Phe	Pro	Phe	Asp	Ile	Lys	Thr	Leu	Ile	Ile	Ala	
545					550					555					560	
Thr	Thr	Met	Gly	Phe	Ile	Ser	Phe	Leu	Gly	Val	Val	Leu	Phe	Cys	Leu	
			565						570					575		
Val	Leu	Leu	Phe	Leu	Trp	Ser	Arg	Gly	Lys	Gly	Asn	Thr	Lys	His	Asn	
			580					585					590			
Ile	Glu	Ile	Glu	Tyr	Val	Pro	Arg	Lys	Ser	Asp	Ala	Gly	Ile	Ser	Ser	
		595					600					605				
Ala	Asp	Ala	Pro	Arg	Lys	Phe	Asn	Met	Lys	Met						

610

615

<210> 88
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 88
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Phe Pro Gly Ser Arg Cys
 20

<210> 89
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 89
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys
 20

<210> 90
<211> 187
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 90
Met Thr Asn Lys Cys Leu Leu Gln Ile Ala Leu Leu Leu Cys Phe Ser
1 5 10 15

Thr Thr Ala Leu Ser Met Ser Tyr Asn Leu Leu Gly Phe Leu Gln Arg
 20 25 30

Ser Ser Asn Phe Gln Cys Gln Lys Leu Leu Trp Gln Leu Asn Gly Arg
35 40 45

Leu Glu Tyr Cys Leu Lys Asp Arg Met Asn Phe Asp Ile Pro Glu Glu
50 55 60

Ile Lys Gln Leu Gln Gln Phe Gln Lys Glu Asp Ala Ala Leu Thr Ile
65 70 75 80

Tyr Glu Met Leu Gln Asn Ile Phe Ala Ile Phe Arg Gln Asp Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Gly Trp Asn Glu Thr Ile Val Glu Asn Leu Leu Ala Asn Val
100 105 110

Tyr His Gln Ile Asn His Leu Lys Thr Val Leu Glu Glu Lys Leu Glu
115 120 125

Lys Glu Asp Phe Thr Arg Gly Lys Leu Met Ser Ser Leu His Leu Lys
130 135 140

Arg Tyr Tyr Gly Arg Ile Leu His Tyr Leu Lys Ala Lys Glu Tyr Ser
145 150 155 160

His Cys Ala Trp Thr Ile Val Arg Val Glu Ile Leu Arg Asn Phe Tyr
165 170 175

Phe Ile Asn Arg Leu Thr Gly Tyr Leu Arg Asn
180 185

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種醫藥組成物，其包含抗 LINGO-1 抗體或其 LINGO-1 結合片段、組胺酸及至少一種選自由脯胺酸及甲硫胺酸組成之群的賦形劑，其中該抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段包含免疫球蛋白重鏈可變域(VH)及免疫球蛋白輕鏈可變域(VL)，該 VH 及 VL 分別包含：

(a) VH 互補決定區(CDR)，其中

VH-CDR1 包含 SEQ ID NO:6 中所示之胺基酸序列；

VH-CDR2 包含 SEQ ID NO:7 中所示之胺基酸序列；且

VH-CDR3 包含 SEQ ID NO:8 中所示之胺基酸序列；且

(b) VL CDR，其中

VL-CDR1 包含 SEQ ID NO:14 中所示之胺基酸序列；

VL-CDR2 包含 SEQ ID NO:15 中所示之胺基酸序列；且

VL-CDR3 包含 SEQ ID NO:16 中所示之胺基酸序列；且

其中該組成物之 pH 為約 6.0 至約 7.0。

【請求項 2】如請求項 1 之醫藥組成物，其中該組成物進一步包含精胺酸鹽酸鹽。

【請求項 3】如請求項 2 之醫藥組成物，其中該組成物包含以約 70 mM 至約 170 mM 之濃度的精胺酸鹽酸鹽。

【請求項 4】如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥組成物，其中該組成物包含以 50 mg/ml 至 300 mg/ml 之濃度的該抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段。

【請求項 5】如請求項 1 至 4 中任一項之醫藥組成物，其中該組成物包含以 100 mg/ml 至 250 mg/ml 之濃度的該抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段。

【請求項 6】如請求項 1 至 5 中任一項之醫藥組成物，其中該組成物包含以 150 mg/ml 至 225 mg/ml 之濃度的該抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段。

【請求項 7】如請求項 1 至 6 中任一項之醫藥組成物，其中該組成物包含以 200 mg/ml 之濃度的該抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段。

【請求項 8】如請求項 1 至 7 中任一項之醫藥組成物，其中該組胺酸為組胺酸之游離鹼形式與組胺酸鹽酸鹽之組合。

【請求項 9】如請求項 1 至 8 中任一項之醫藥組成物，其中該組成物包含以約 10 mM 至約 30 mM 之濃度的組胺酸。

【請求項 10】如請求項 1 至 9 中任一項之醫藥組成物，其中該組成物包含(i)以約 140 mM 至約 180 mM 之濃度的脯胺酸或(ii)以約 5 mM 至約 15 mM 之濃度的甲硫胺酸。

【請求項 11】如請求項 1 至 10 中任一項之醫藥組成物，其中該組成物包含聚山梨醇酯 80。

【請求項 12】如請求項 11 之醫藥組成物，其中該組成物包含以 0.01%至 0.1%之濃度的聚山梨醇酯 80。

【請求項 13】如請求項 12 之醫藥組成物，其中該組成物包含以 0.03%至 0.08%之濃度的聚山梨醇酯 80。

【請求項 14】如請求項 13 之醫藥組成物，其中該組成物包含以 0.05%之濃度的聚山梨醇酯 80。

【請求項 15】如請求項 1 至 14 中任一項之醫藥組成物，其中該組成物不含有檸檬酸鹽。

【請求項 16】如請求項 1 至 15 中任一項之醫藥組成物，其中該組成物之 pH 為 6.2 至 6.8。

【請求項 17】如請求項 1 至 16 中任一項之醫藥組成物，其中該組成物之 pH 為 6.3 至 6.8。

【請求項 18】如請求項 1 至 17 中任一項之醫藥組成物，其中該組成物之 pH 為 6.5。

【請求項 19】如請求項 1 之醫藥組成物，其包含：

以 175 mg/ml 至 225 mg/ml 之濃度的該抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段；

以約 150 mM 至約 175 mM 之濃度的精胺酸鹽酸鹽；

以約 10 mM 至約 30 mM 之濃度的組胺酸；

以約 5 mM 至約 15 mM 之濃度的甲硫胺酸；及

以約 0.01%至約 0.1%之濃度的聚山梨醇酯 80，

其中該組成物之 pH 為 6.2 至 6.8。

【請求項 20】如請求項 1 之醫藥組成物，其包含：

以 175 mg/ml 至 225 mg/ml 之濃度的該抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段；

以約 70 mM 至約 90 mM 之濃度的精胺酸鹽酸鹽；

以約 10 mM 至約 30 mM 之濃度的組胺酸；

以約 140 mM 至約 180 mM 之濃度的脯胺酸；及

以約 0.01%至約 0.1%之濃度的聚山梨醇酯 80，

其中該組成物之 pH 為 6.2 至 6.8。

【請求項 21】如請求項 1 之醫藥組成物，其包含：

以 200 mg/ml 之濃度的該抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段；

以約 160 mM 之濃度的精胺酸鹽酸鹽；

以約 20 mM 之濃度的組胺酸；

以約 10 mM 之濃度的甲硫胺酸；及

以約 0.05%之濃度的聚山梨醇酯 80，

其中該組成物之 pH 為 6.5。

【請求項 22】如請求項 1 之醫藥組成物，其包含：

以 200 mg/ml 之濃度的該抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段；

以約 80 mM 之濃度的精胺酸鹽酸鹽；

以約 20 mM 之濃度的組胺酸；

以約 160 mM 之濃度的脯胺酸；及

以 0.05%之濃度的聚山梨醇酯 80，

其中該組成物之 pH 為 6.5。

【請求項 23】如請求項 1 至 22 中任一項之醫藥組成物，其中該 VH 包含與 SEQ

ID NO:5 具有至少 80%一致性的序列且該 VL 包含與 SEQ ID NO:13 具有至少 80%一致性的序列。

【請求項 24】如請求項 1 至 22 中任一項之醫藥組成物，其中該 VH 包含與 SEQ

ID NO:5 具有至少 90%一致性的序列且該 VL 包含與 SEQ ID NO:13 具有至少 90%一致性的序列。

【請求項 25】如請求項 1 至 22 中任一項之醫藥組成物，其中該 VH 包含 SEQ ID

NO:5 中所示之胺基酸序列且該 VL 包含 SEQ ID NO:13 中所示之胺基酸序列。

【請求項 26】如請求項 1 至 22 中任一項之醫藥組成物，其中該抗 LINGO-1 抗

體包含免疫球蛋白重鏈及免疫球蛋白輕鏈，其中該重鏈包含與 SEQ ID NO:9 具有至少 80%一致性的序列且該輕鏈包含與 SEQ ID NO:17 具有至少 80%一致性的序列。

【請求項 27】如請求項 1 至 22 中任一項之醫藥組成物，其中該抗 LINGO-1 抗

體包含免疫球蛋白重鏈及免疫球蛋白輕鏈，其中該重鏈包含與 SEQ ID NO:9

具有至少 90%一致性的序列且該輕鏈包含與 SEQ ID NO:17 具有至少 90%一致性的序列。

【請求項 28】如請求項 1 至 22 中任一項之醫藥組成物，其中該抗 LINGO-1 抗體包含免疫球蛋白重鏈及免疫球蛋白輕鏈，其中該重鏈包含 SEQ ID NO:9 中所示之胺基酸序列且該輕鏈包含 SEQ ID NO:17 中所示之胺基酸序列。

【請求項 29】如請求項 1 至 28 中任一項之醫藥組成物，其包含 750 mg 之固定劑量的該抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段。

【請求項 30】一種在有需要之人類個體中治療 CNS 髓鞘脫失病之方法，該方法包含向該人類個體投與如請求項 1 至 29 中任一項之醫藥組成物。

【請求項 31】如請求項 30 之方法，其中該 CNS 髓鞘脫失病為多發性硬化症。

【請求項 32】如請求項 30 之方法，其中該人類個體目前、先前已及/或未來將用免疫調節劑治療。

【請求項 33】如請求項 32 之方法，其中該免疫調節劑選自由以下組成之群：干擾素 $\beta 1a$ 、干擾素 $\beta 1b$ 、乙酸格拉替美(glatiramer acetate)、芬戈莫德(fingolimod)、阿萊珠單抗(alemtuzumab)、克拉屈濱(cladribine)、奧瑞珠單抗(ocrelizumab)、聚乙二醇干擾素 $\beta 1a$ 、反丁烯二酸二甲酯、那他珠單抗(natalizumab)、介白素 2 受體 α 亞基之抗體、二氫乳清酸脫氫酶抑制劑、類固醇及前述二或更多者之組合。

【請求項 34】如請求項 30 之方法，其中該 CNS 髓鞘脫失病為視神經炎。

【請求項 35】如請求項 30 之方法，其中該醫藥組成物包含以每公斤該人類個體體重 3 mg、約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 30 mg、約 45 mg、約 90 mg、約 100 mg 或約 120 mg 之劑量的該抗 LINGO-1 抗體或 LINGO-1 結合片段。

【請求項 36】如請求項 30 至 35 中任一項之方法，其中該醫藥組成物係向該人類個體皮下投與。

【請求項 37】如請求項 30 至 35 中任一項之方法，其中該醫藥組成物係向該人類個體肌內投與。

【請求項 38】如請求項 30 至 35 中任一項之方法，其中該醫藥組成物係向該人類個體靜脈內投與。

【請求項 39】一種注射器，其包含如請求項 1 至 29 中任一項之醫藥組成物。

【請求項 40】一種套組，其包含如權利要求 39 之注射器及免疫調節劑。

【請求項 41】如請求項 40 之套組，其中該免疫調節劑選自由以下組成之群：干擾素 $\beta 1a$ 、干擾素 $\beta 1b$ 、乙酸格拉替美、芬戈莫德、阿萊珠單抗、克拉屈濱、奧瑞珠單抗、聚乙二醇干擾素 $\beta 1a$ 、反丁烯二酸二甲酯、那他珠單抗、介白素 2 受體 α 亞基之抗體、二氫乳清酸脫氫酶抑制劑、類固醇及前述二或更多者之組合。

【請求項 42】一種套組，其包含一或多個注射器，該一或多個注射器包含如請求項 1 至 29 中任一項之醫藥組成物，其中該一或多個注射器適於皮下投與。

【請求項 43】如請求項 42 之套組，其進一步包含用於皮下投與該組成物之說明書。

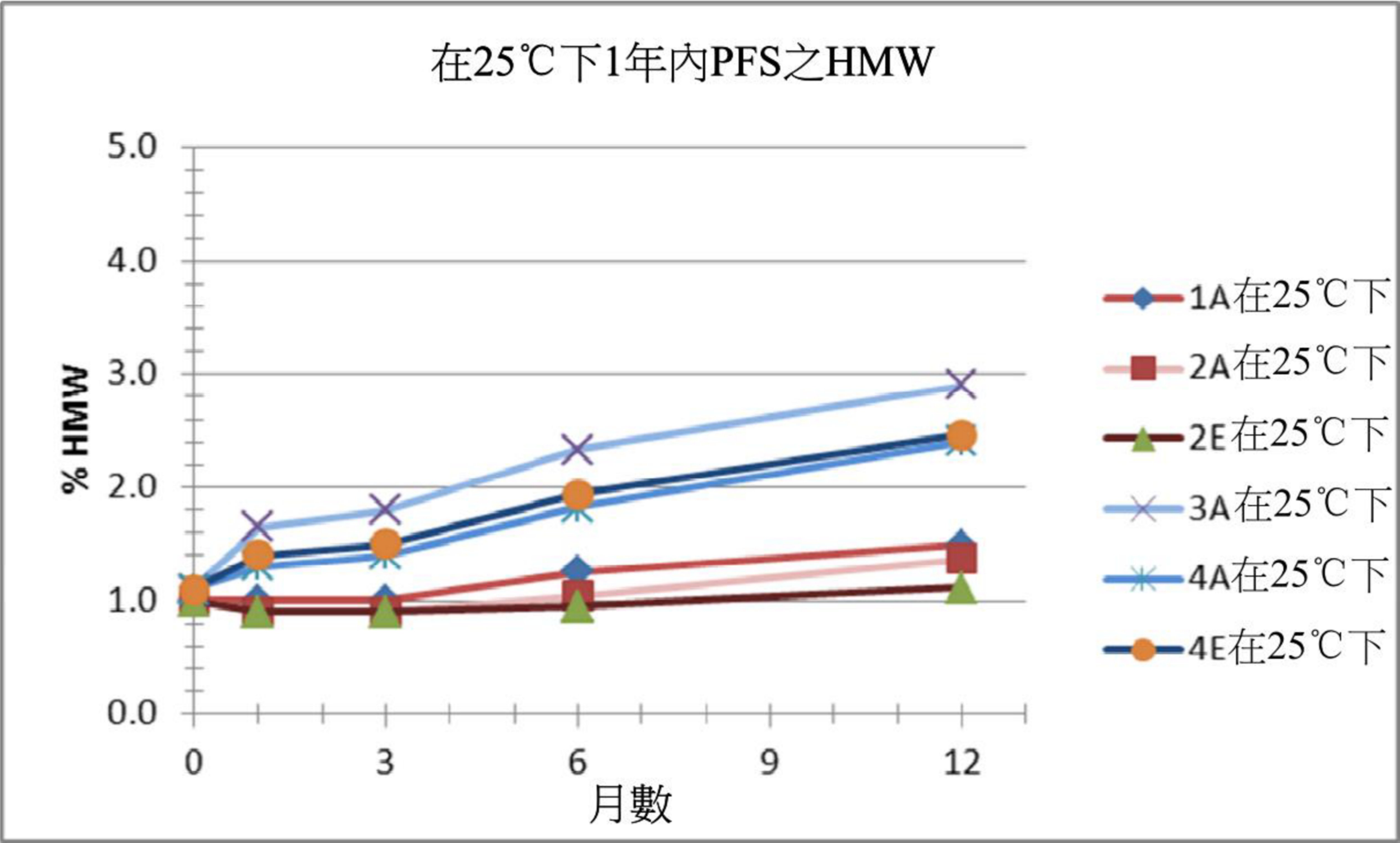
【請求項 44】一種套組，其包含一或多個注射器，該一或多個注射器包含如請求項 1 至 29 中任一項之醫藥組成物，其中該一或多個注射器適於靜脈內投與。

【請求項 45】如請求項 44 之套組，其進一步包含用於靜脈內投與該組成物之說明書。

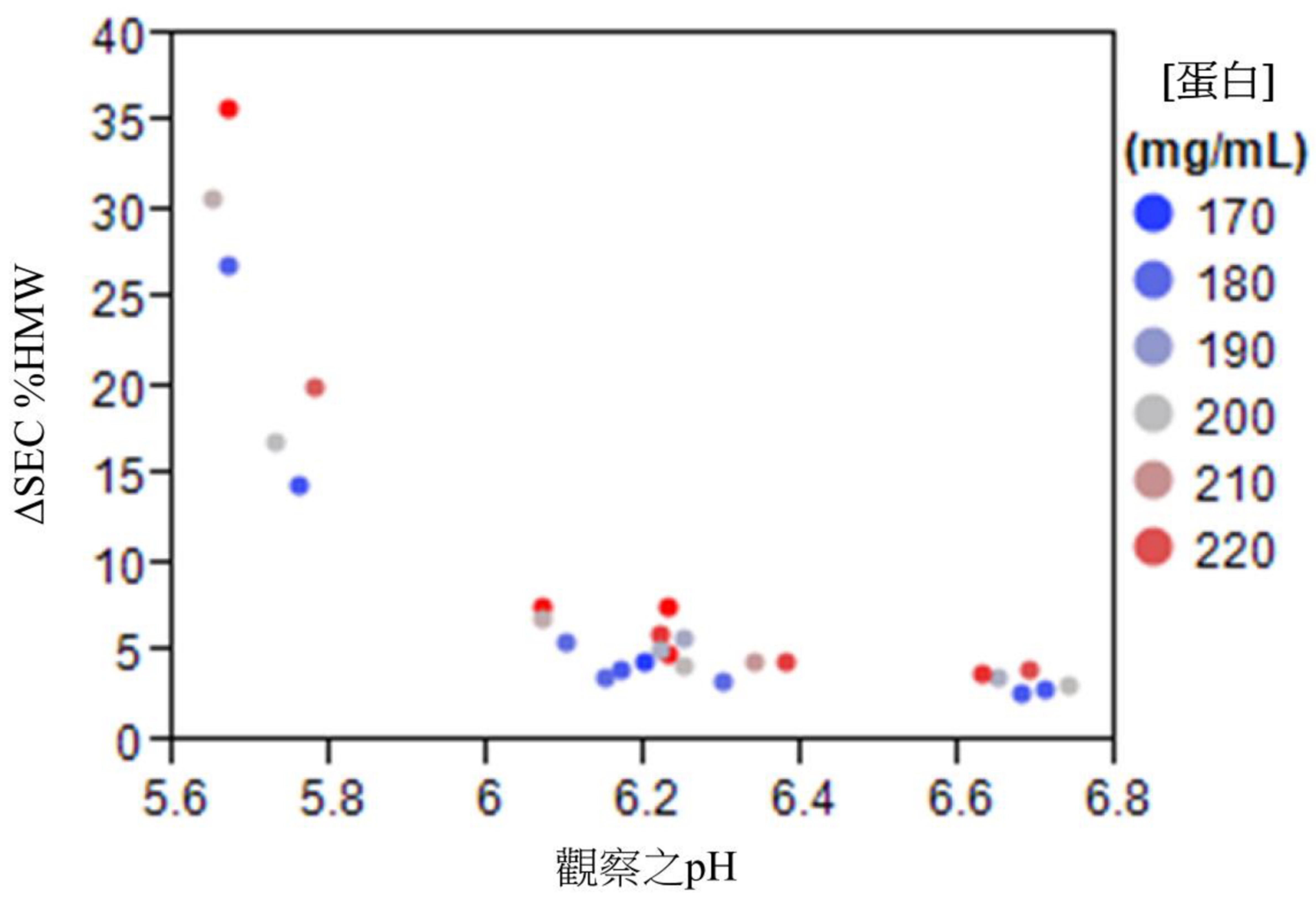
【請求項 46】一種套組，其包含一或多個注射器，該一或多個注射器包含如請求項 1 至 29 中任一項之醫藥組成物，其中該一或多個注射器適於肌內投與。

【請求項 47】如請求項 46 之套組，其進一步包含用於肌內投與該組成物之說明書。

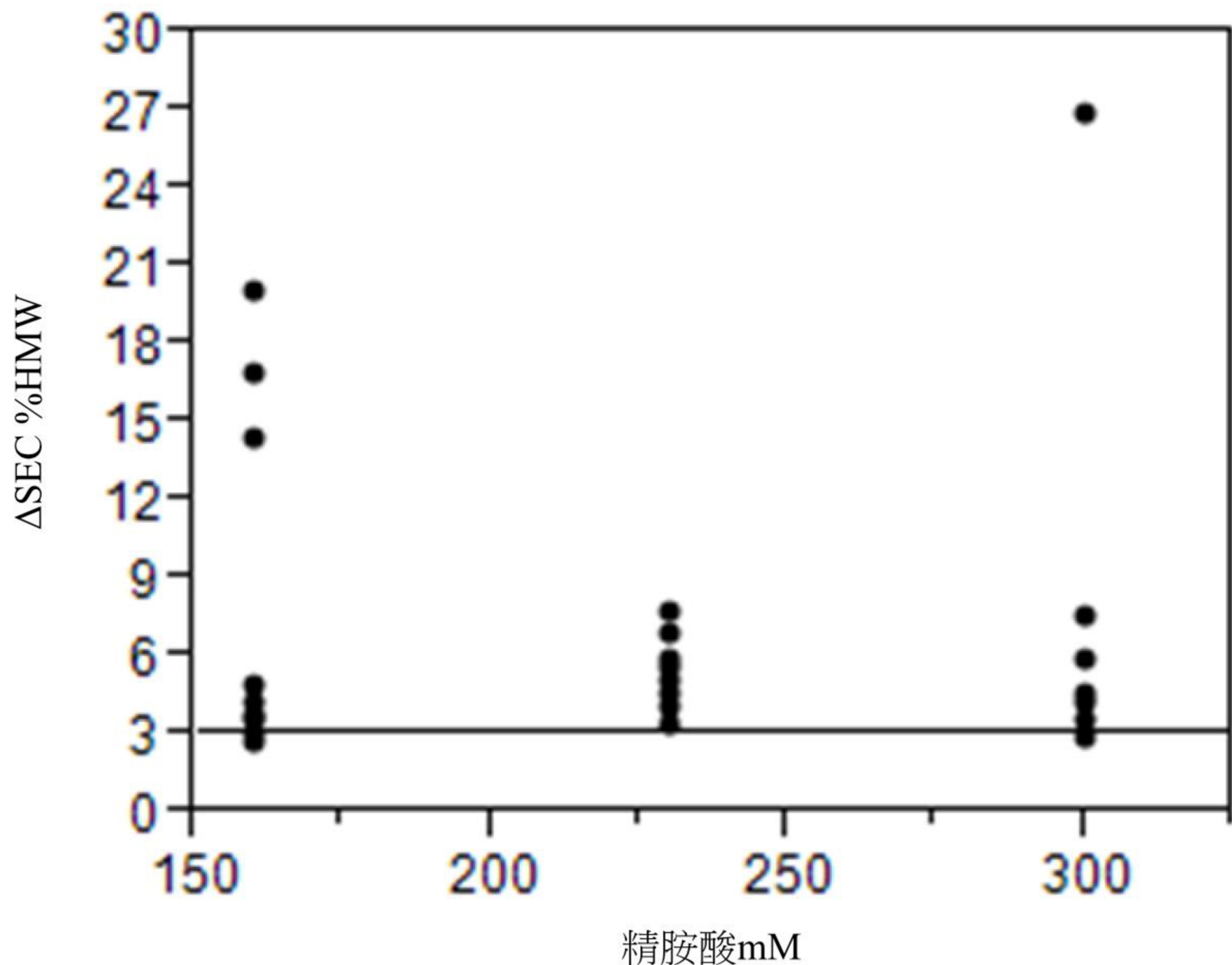
【發明圖式】



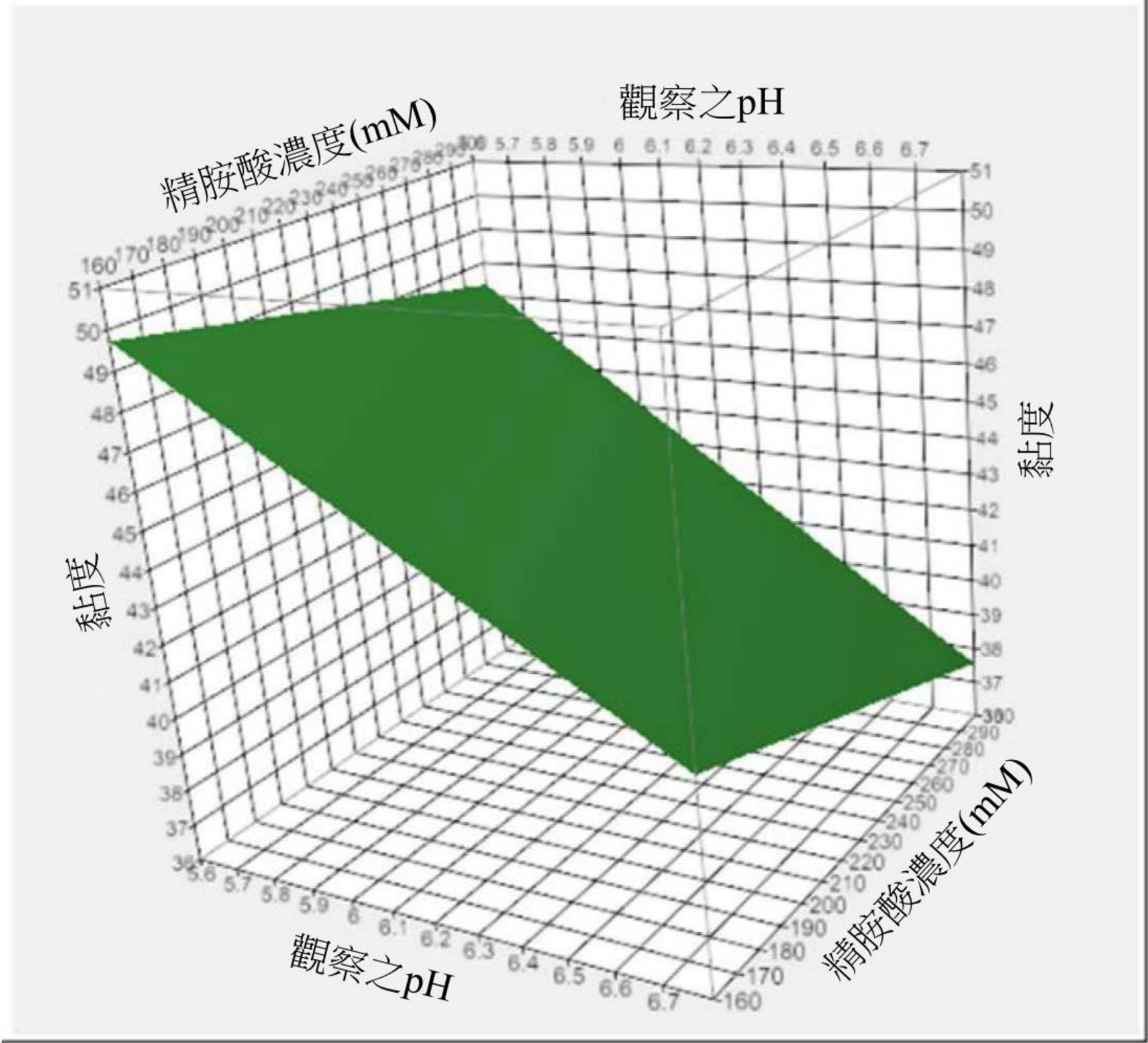
【圖 1】



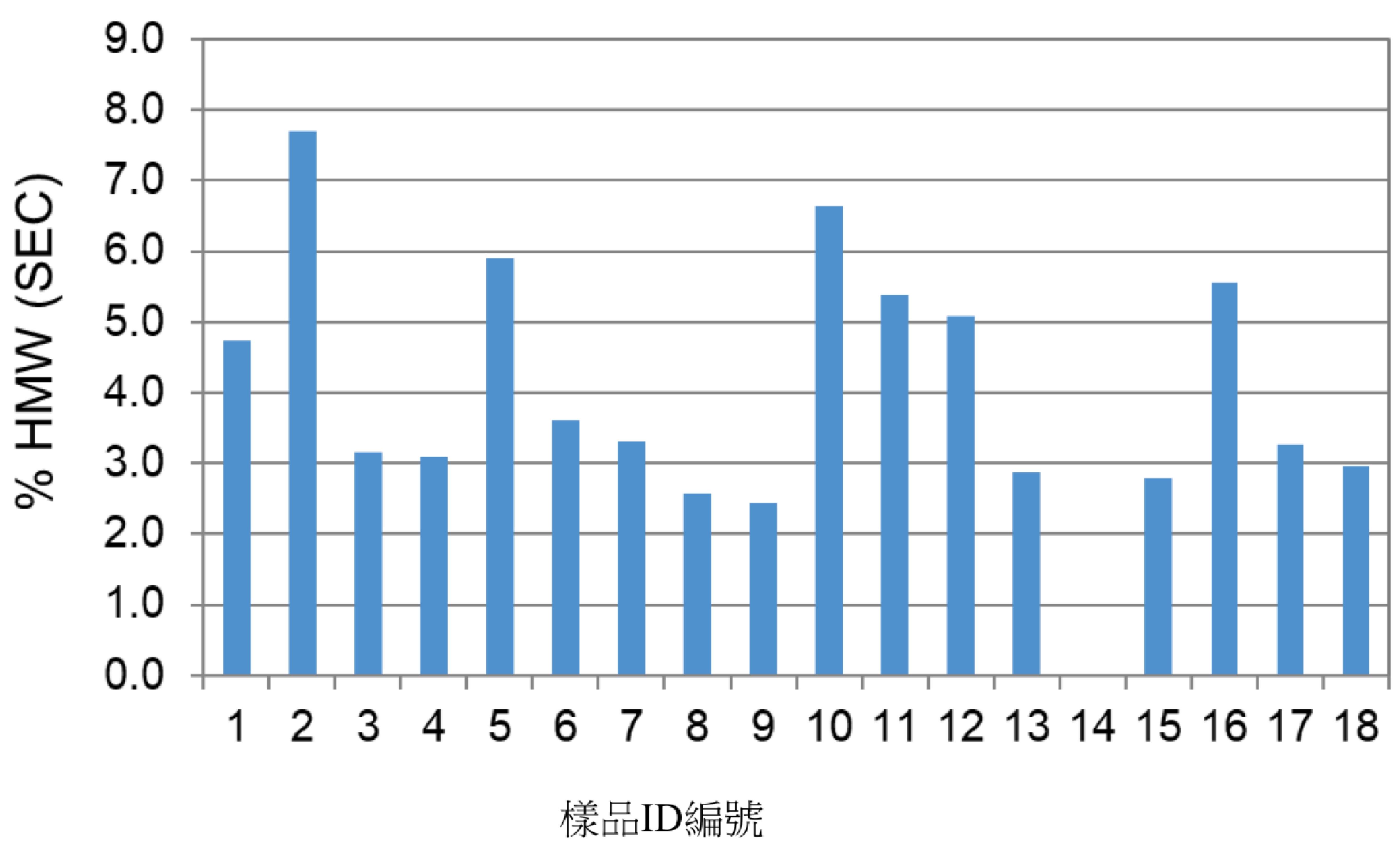
【圖 2】



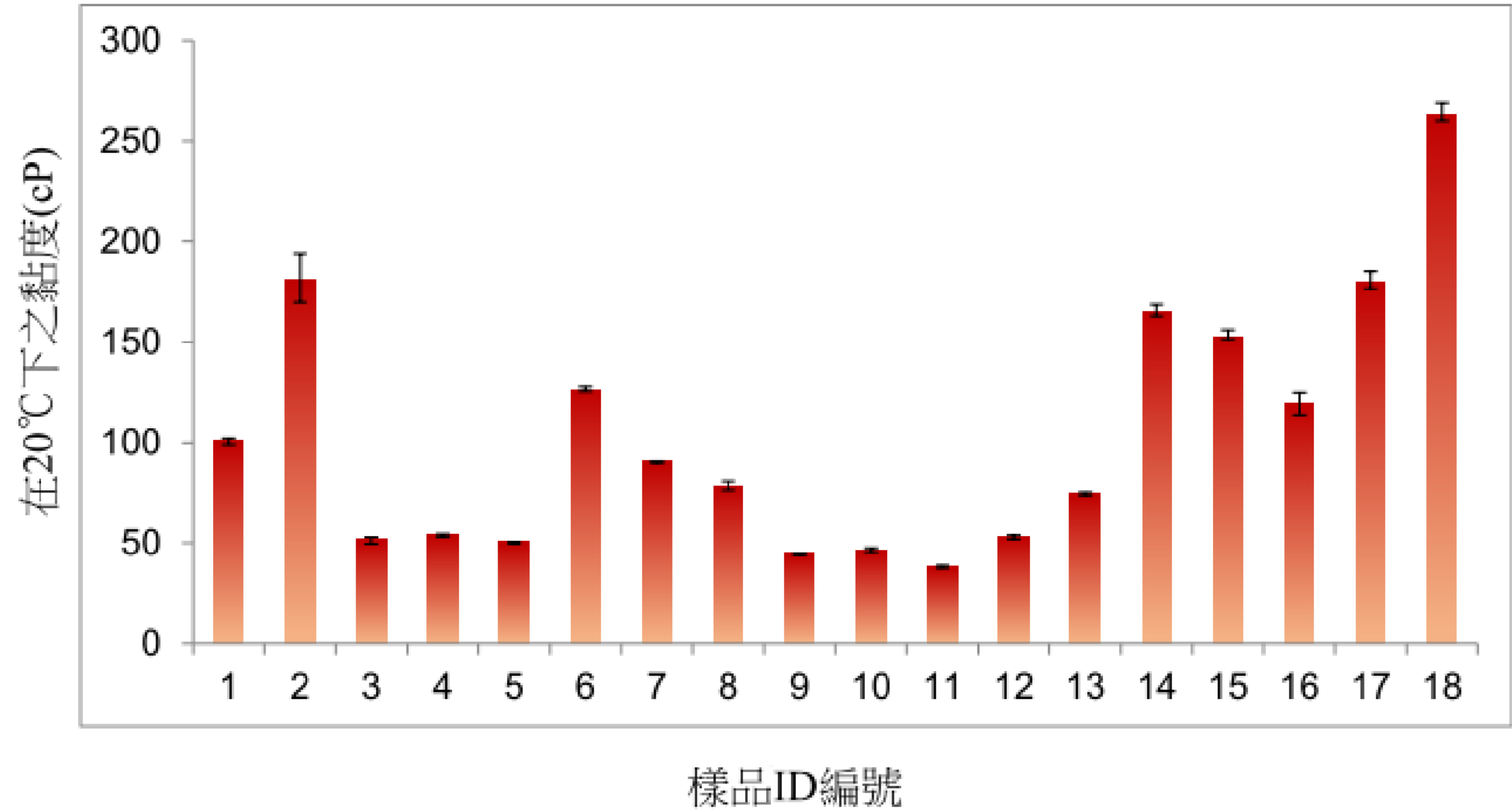
【圖 3】



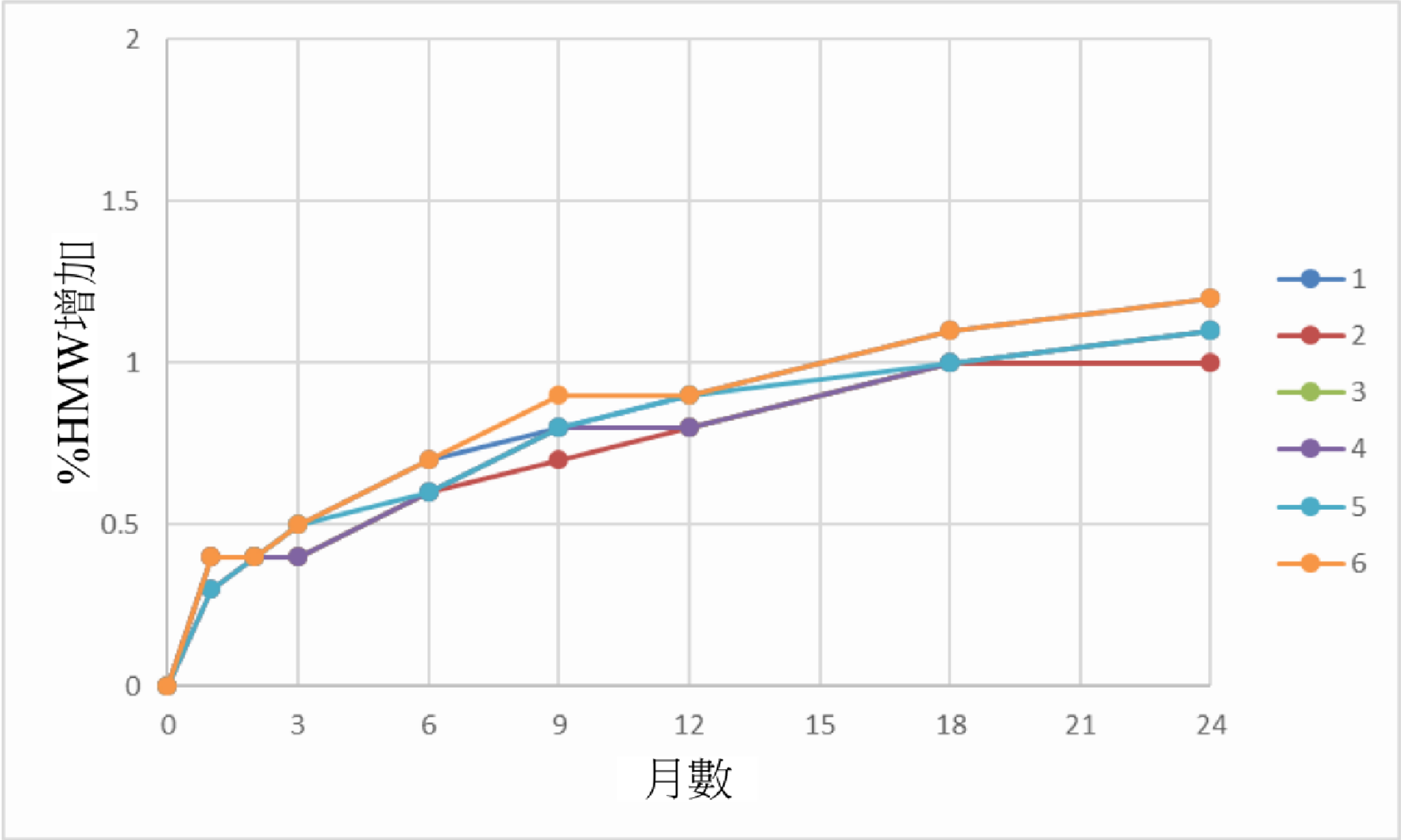
【圖 4】



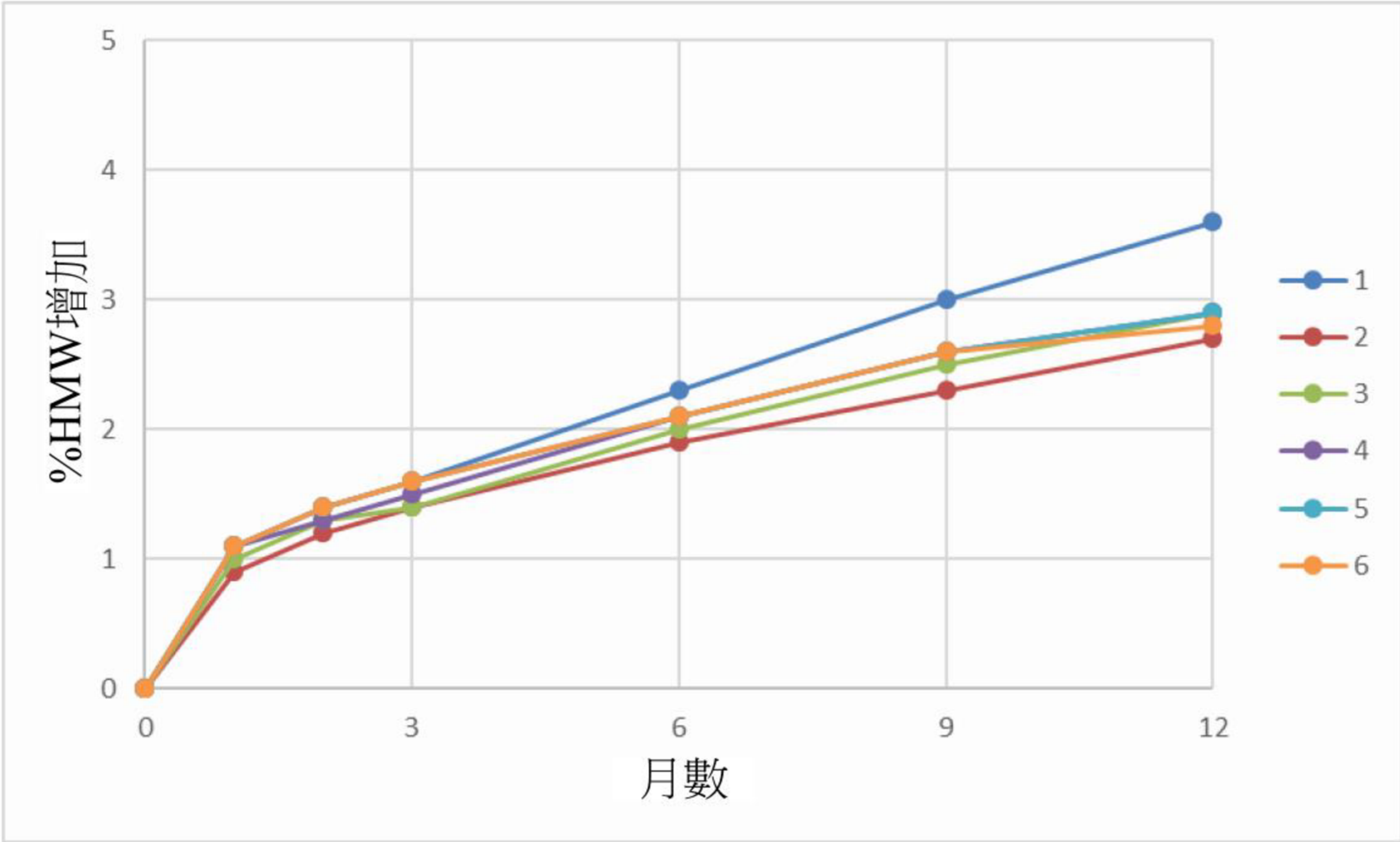
【圖 5】



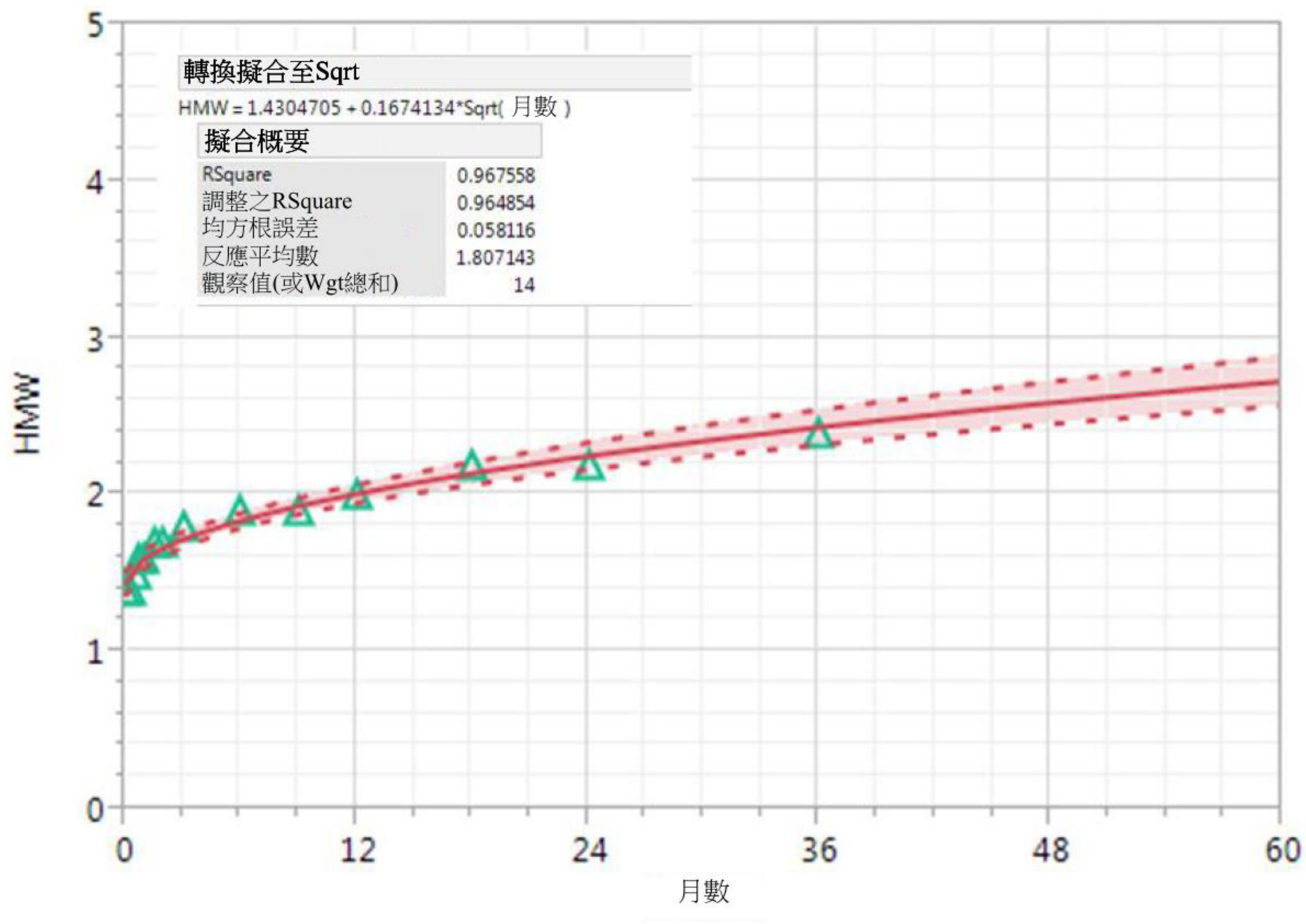
【圖 6】



【圖 7】



【圖 8】



【圖 9】