202037604

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202037604 A

(43)公開日： 中華民國 109 (2020) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：108147070　(22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 12 月 20 日

(51)Int. Cl.：　*C07K16/24* *(2006.01)*　*A61K39/395* *(2006.01)*

A61P17/06 *(2006.01)*

(30)優先權：2018/12/27　美國　62/785,316

2019/03/08　美國　62/815,431

2019/08/26　美國　62/891,464

(71)申請人：德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH　(DE)

德國

(72)發明人：湯瑪　克莉斯汀 THOMA, CHRISTIAN (DE)；鮑姆　派翠克 BAUM, PATRICK (DE)；拉瑪　珍妮 LAMAR, JANINE (DE)；潘都拉　史帝芬　約翰 PADULA, STEVEN JOHN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：74 項　圖式數：11　共 376 頁

(54)名稱

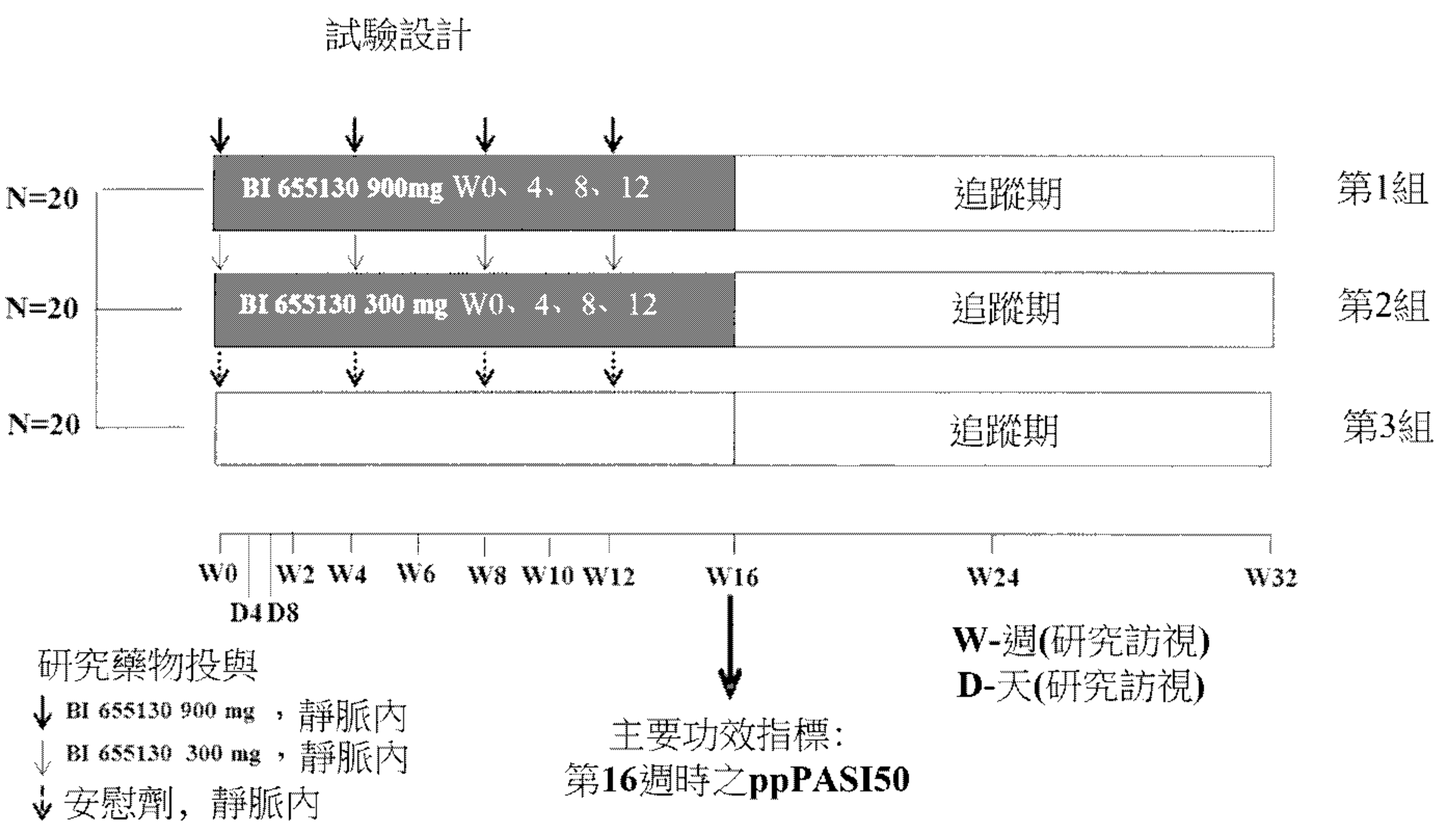
治療掌蹠膿疱症之抗 IL-36R 抗體

(57)摘要

本發明係關於用抗 IL-36R 抗體治療或減輕患者之掌蹠膿疱症(PPP)之病徵及症狀。

The present invention relates to the treatment of or alleviation of signs and symptoms of palmoplantar pustulosis (PPP) with anti-IL-36R antibodies in a patient.

指定代表圖：



【圖1】

202037604

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療掌蹠膿疱症之抗IL-36R抗體

【英文發明名稱】

ANTI-IL-36R ANTIBODIES FOR TREATMENT OF PALMOPLANTAR PUSTULOSIS

【中文】

本發明係關於用抗IL-36R抗體治療或減輕患者之掌蹠膿疱症(PPP)之病徵及症狀。

【英文】

The present invention relates to the treatment of or alleviation of signs and symptoms of palmoplantar pustulosis (PPP) with anti-IL-36R antibodies in a patient.

【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】

治療掌蹠膿疱症之抗IL-36R抗體

【英文發明名稱】

ANTI-IL-36R ANTIBODIES FOR TREATMENT OF PALMOPLANTAR PUSTULOSIS

【技術領域】

【0001】本發明係關於用於治療掌蹠膿疱症(PPP)之方法及組合物。更具體言之，本發明係關於向患有PPP之個體投與抗介白素-36受體(抗IL-36R)抗體。又更具體言之，本發明係關於於向患有PPP之個體投與抗IL-36R抗體之給藥方案。

【先前技術】

【0002】掌蹠膿疱症，亦稱為掌蹠膿疱型牛皮癬(PPP)為一種伴隨高度未滿足之醫學需求的疾病。PPP為一種慢性疾病且為膿疱型牛皮癬(如同全身性膿疱型牛皮癬(GPP))之一種形式。近來有證據表明，由於斑塊型牛皮癬之主要遺傳決定子PSORS1並未在牛皮癬之膿疱型形式(PPP及GPP)患者中發現，因此PPP為在遺傳學上與慢性斑塊型牛皮癬不同之實體。實驗及人類遺傳學資料暗示，IL36路徑驅動PPP及GPP之膿疱型牛皮癬疾病。

【0003】PPP可視為一種罕見疾病。PPP之特徵在於在手掌及/或足底存在無菌性膿疱。儘管PPP涉及皮膚之有限區域，但該疾病使人極其虛弱，同時對包括工作能力在內的生活品質有較大影響。PPP症狀包括搔癢、燒灼感及疼痛。在嚴重情況下，若可能，皮膚病痛使行走或其

他日常生活活動面臨挑戰。尚無批准治療可用於PPP，其進一步突顯對有效治療選擇方案之高度需求。

【0004】人類遺傳學研究已在IL36R信號傳導與PPP之間建立聯繫：還已在PPP中觀測到關於GPP所報導的相同的IL36RN中之次形態誤義突變，儘管程度比GPP要小。

【0005】近年來已揭示PPP與IL36路徑之間的其他基因聯繫。例如，與IL36路徑有關的其他基因(諸如CARD14及AP1S3)中之突變亦與膿疱型牛皮癬之所有形式(包括PPP)之發病機制有關。CARD14特異性地且主要表現於皮膚中之角質細胞中。其在IL36路徑下游起作用且為NF-kB信號傳導之已知活化因子。AP1S3中的編碼序列中之突變(c.11T>G及c.97C>T)與膿疱型牛皮癬之所有形式(包括PPP)之發病機制均有關。該基因編碼AP-1複合物之次單元。在功能上，此等罕見突變之出現引起AP-1複合物不穩定，且可與經削弱之鐸樣受體3信號傳導及消炎介體IFN-β之後續表現有關。

【0006】目前不存在可用於治療PPP之標準治療(亦即，無經批准之療法)。PPP非常難以治療。患者通常最終用目前可用之全身性治療選擇方案治療，包括類視黃素、PUVA、甲胺喋呤、環孢素及局部用皮質類固醇。不利的是，此等選擇方案在縮短PPP之持續時間及降低其嚴重程度方面通常並非有效。因此，存在對PPP之高度未滿足之醫學需求。

【發明內容】

【0007】本發明藉由提供生物治療劑，尤其結合於IL-36R之抗體來解決上述需求，且提供針對急性及/或慢性PPP及相關病徵及症狀，諸如PPP發作(包括新出現或惡化之膿疱)之治療性或預防性療法。

【0008】在一個態樣中，本發明係關於一種治療患者之掌蹠膿疱症(PPP)之方法，該方法包括向患者投與或已投與治療有效量之抗IL-36R抗體。

【0009】在另一態樣中，本發明係關於一種治療患者之中度至重度PPP之方法，該方法包括向患者投與或已投與治療有效量之抗IL-36R抗體。

【0010】在另一態樣中，本發明係關於一種治療患者的與PPP相關之慢性疾病病狀(包括週期性出現或惡化之膿疱)之方法，該方法包括向患者投與或已投與治療有效量之抗IL-36R抗體。

【0011】在另一態樣中，本發明係關於一種減少或減輕患者的PPP之急性或慢性期病發(flare-up) (包括新出現或惡化之膿疱)之病徵及症狀的方法，該方法包括向患者投與或已投與治療有效量之抗IL-36R抗體。

【0012】在另一態樣中，本發明係關於一種降低PPP發作(包括新出現或惡化之膿疱)之嚴重程度且縮短其持續時間之方法，該方法包括向患者投與或已投與治療有效量之抗IL-36R抗體。

【0013】在另一態樣中，本發明係關於一種治療與急性PPP (包括新出現或惡化之膿疱)相關之皮膚病症之方法，該方法包括向患者投與或已投與治療有效量之抗IL-36R抗體。

【0014】在另一態樣中，本發明係關於一種防止用本發明之抗IL-36R抗體治療的患者之PPP發作(包括新出現或惡化之膿疱)復發之方法。

【0015】在另一態樣中，本發明係關於一種在第16週時在用抗IL-

36R抗體治療之患者中達成PPP ASI50之方法。

【0016】在另一態樣中，本發明係關於一種達成用抗IL-36R抗體治療之患者的PPP症狀完全消除之方法；其中PPP症狀包含膿疱、紅斑、結皮或脫屑，且完全消除包含以下PPP PGA評分：0 (清除，例如無PPP之病徵；無脫屑或結皮或殘留膿疱)或1(幾乎清除，輕微脫屑及/或紅斑及/或少量結皮；新(黃色)及/或老(褐色)膿疱極少)。

【0017】在另一態樣中，本發明係關於一種治療患者之PPP之方法，其包括：

(a)由該患者獲得生物樣本，其中該生物樣本係由包括病變皮膚或全血之來源獲得；

(b) 對基因中之一或多者進行或已進行定序分析或表現分析；

(c)基於基因定序分析或表現分析結果向患者投與有效量之抗IL-36R抗體。在與此態樣相關之一實施例中，基因中之一或多者為患者之病變皮膚或全血中之IL36RN、CARD14、AP1S3、HLA-C、C15orf48、CCL20、CXCR2、IGHA1、IL17A、IL17F、IL36A、IL36B、IL36RN、LCN2、MIR155HG、S100A12、S100A7、S100A8、VNN1、CXCR2、IL36G、IL36RN、PI3、S100A12及/或VNN3。舉例而言，若基因表現高於或低於臨限量，則用抗IL-36R抗體進行治療，否則不然。

【0018】在與本文所述之態樣及實施例中之任一者相關的一個實施例中，抗IL-36R抗體包括：a)輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 35、102、103、104、105、106或140 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及

b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

【0019】在與本文所述之態樣及實施例中之任一者相關的一個實施例中，抗IL-36R抗體包括：a)輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 35、102、103、104、105、106或140 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 141 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110、111或142 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

【0020】在與本文所述之態樣及實施例中之任一者相關的一個實施例中，抗IL-36R抗體包括：

I. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 102 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

II. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 103 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

III. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-

CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 104 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

IV. a)輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 105 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

V. a)輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 106 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

VI. a)輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 140 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

【0021】在與本文所述之態樣及實施例中之任一者相關的一個實施例中，抗IL-36R抗體包括：

(i) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

(ii) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

(iii) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或

(iv) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

(v) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

(vi) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或

(vii) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 85之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 100之重鏈可變區；或

(viii) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 85之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 101之重鏈可變區；或

(ix) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 86之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 100之重鏈可變區；或

(x) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 86之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 101之重鏈可變區。

【0022】在與本文所述之態樣及實施例中之任一者相關的一個實施例中，抗IL-36R抗體包括：

i. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 115之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 125之重鏈；或

ii. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 115之輕鏈；及包含胺基酸序列

SEQ ID NO: 126之重鏈；或

iii. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 115之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 127之重鏈；或

iv. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 118之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 125之重鏈；或

v. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 118之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 126之重鏈；或

vi. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 118之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 127之重鏈；或

vii. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 123之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 138之重鏈；或

viii. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 123之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 139之重鏈；或

ix. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 124之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 138之重鏈。

【0023】在與本文所述之態樣及實施例中之任一者相關的一實施例中，皮下或靜脈內或藉由兩個途徑同時或依序且以任何次序投與抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，皮下投藥包含投與300 mg或600 mg劑量之抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，靜脈內投藥包含投與300mg、600 mg、900 mg或1200 mg劑量之抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，以每週一次(qw)、每2週一次(q2w)、每4週一次(q4w)、每6週一次(q6w)或每8週一次(q8w)間隔或其組合進行皮下投藥。在一相關實施例中，以每4週一次(q4w)、每8週一次(q8w)或每12週一次(q12w)

間隔或其組合進行靜脈內投藥。

【0024】在與本文所述之態樣及實施例中之任一者相關的另一實施例中，皮下或靜脈內或藉由兩個途徑同時或依次且以任何次序投與抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，皮下投藥包含初始劑量。在一相關實施例中，皮下投藥進一步包含後續劑量。在一相關實施例中，投與抗IL-36R抗體包括初始劑量及後續劑量。在一相關實施例中，靜脈內或皮下投與初始劑量。在一相關實施例中，皮下投與後續劑量。在一相關實施例中，初始劑量為150 mg、300 mg或600 mg。在一相關實施例中，每日(以連續日)投與150 mg或300 mg之初始劑量持續兩週。在一相關實施例中，每週投與600 mg之初始劑量一次持續兩週，包括第0週及第1週；第0週及第2週；第0週及第3週；或第0週及第4週。在一相關實施例中，每週投與600 mg之初始劑量一次持續三週，包括第0週、第1週及第2週；第0週、第1週及第3週；第0週、第1週及第4週；第0週、第2週及第3週；第0週、第2週及第4週；或第0週、第3週及第4週。在一相關實施例中，每週投與600 mg之初始劑量一次持續四週，包括第0週、第1週、第2週及第3週；第0週、第1週、第2週及第4週；第0週、第1週、第3週及第4週；或第0週、第2週、第3週及第4週。在一相關實施例中，每週投與600 mg之初始劑量兩次持續2週。在一相關實施例中，每週投與600 mg之初始劑量兩次持續3週。在一相關實施例中，每週投與600 mg之初始劑量兩次持續4週。在一相關實施例中，初始劑量為3000 mg (在例如，第1天、第1週、第2週、第3週及第4週以600 mg劑量投與)。在一相關實施例中，初始劑量為1500 mg (在例如，第1天、第1週、第2週、第3週及第4週以300 mg劑量投與)。在一相關實施例

中，初始劑量為900 mg或1200 mg，其以q4w、q8w或q12w靜脈內(IV)或皮下(SC)投與。在一相關實施例中，後續劑量為以SC投與之300 mg或600 mg。在一相關實施例中，後續劑量投藥在初始劑量投與結束之後兩至四週開始。在一相關實施例中，每2週一次(q2w)、每4週一次(q4w)、每6週一次(q6w)或每8週一次(q8w)投與300 mg或600 mg之後續劑量。在一相關實施例中，後續劑量為q4w投與之600 mg。在一相關實施例中，後續劑量為q4w投與之300 mg。在一相關實施例中，後續劑量為300 mg，其q4w投與持續八週且其後q8w投與。

【0025】在一個實施例中，本文所述之給藥方案中之任一者下的抗IL-36R抗體投藥產生以下指標中之一或多者：

(a) 第16週時之掌蹠膿疱型牛皮癬面積及嚴重程度指數50 (PPP ASI50) (例如，在第16週時達成PPP ASI50)

(b)伴隨藥物相關不良事件(AE)之患者數減少(例如，達成與安慰劑相比，減少之伴隨AE之患者數)；

(c) 第16週時0或1 (=清除/幾乎清除) PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分(例如，在第16週時達成0或1 PPP PGA評分)；

(d)第16週時之PPP ASI75(例如，在第16週時達成PPP ASI75)；

(e) 第16週時PPP ASI相對於基線之百分比變化(例如，在第16週時達成PPP ASI相對於基線有好轉或經改善之百分比變化)；

(f) 第16週及全部其他訪視時收集的疼痛視覺類比量表(VAS)評分相對於基線之變化(例如，隨時間推移達成與安慰劑相比，手掌及/或足底上之疼痛的疼痛VAS評分(PPP疼痛VAS)及/或肌肉及關節疼痛之疼痛VAS評分有經改善之變化)；

(g) 與基線相比，第16週及全部其他訪視時收集的經由皮膚病生活品質指數(DLQI)評定的臨床改善(例如，在第16週時達成與基線相比，經改善或好轉之DLQI)；

(h)所有其他訪視時收集之PPP ASI50 (例如，隨時間推移達成PPP ASI50)；

(i) 第16週及全部其他訪視時收集的經調節之(精確) PPP ASI評分(例如，在第16週時且隨時間推移達成經改善之PPP ASI)；

(j) 治療成功，其經由在所有其他訪視時收集的PPP醫師全面評定(PPP PGA)界定為達成0或1 (=清除/幾乎清除)之臨床反應(例如，隨時間推移達成0或1 PPP PGA)；

(k) 所有其他訪視時收集之PPP ASI75 (例如，隨時間推移達成PPP ASI75)；

(l) 所有其他訪視時收集的PPP ASI相對於基線之百分比變化(例如，隨時間推移達成PPP ASI相對於基線有好轉或經改善之百分比變化)；

(m) 達成PPP ASI50之時間(天) (例如，與安慰劑相比，以較短時間達成PPP ASI50)；

(n) 喪失PPP ASI50之時間(天) (例如，達成與安慰劑相比，要較長時間才喪失PPP ASI50)；

(o) 第16週時在基線處患有併發性斑塊型牛皮癬之患者的斑塊型牛皮癬之受累BSA的變化(例如，在第16週時達成在基線處患有併發性斑塊型牛皮癬之患者的斑塊型牛皮癬BSA有經改善之變化或好轉)；

(p) 優於古賽庫單抗(guselkumab)之功效(例如，隨時間推移相對於

古賽庫單抗達成5%或更高優良功效)；或

(q) 在第16週時達成PPP ASI50方面優於安慰劑至少約40% (例如，在第16週時達成相對於安慰劑，PPP ASI50改善約40%或更高)。

【0026】在一個實施例中，向患有PPP或其相關病徵及症狀的個體投與本文所述之給藥方案中之任一者的抗IL-36R抗體產生以下結果中之一或多者：

(a) 在第16週時，個體達成PPP ASI (PPP ASI50)降低50%；或

(b) 與其他治療(例如，古賽庫單抗)相比，個體經歷的藥物相關不良事件(AE)之數目減少；或

(c) 在第16週時，個體經歷其膿疱嚴重程度有所改善(與基線相比)；或

(d) 在第16週時，抗IL-36R抗體治療顯示優於古賽庫單抗之功效；或

(e) 在第16週時，個體達成0或1 (=清除/幾乎清除) PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分；或

(f) 在第16週時，個體達成PPP牛皮癬面積及嚴重程度指數(PPP ASI) 75；或

(g) 在第16週時，個體經歷PPP ASI相對於基線之改善；或

(h) 在第16週時，個體達成疼痛視覺類比量表(VAS)評分相對於基線有經改善之變化；或

(i) 在第16週時，如經由皮膚病生活品質指數(DLQI)所評定，個體達成相對於基線之臨床改善；或

(j) 個體在第1次訪視、第2次訪視、第3次訪視、第4次訪視、第5

次訪視、第6次訪視、第7次訪視、第8次訪視、第9次訪視、第10次訪視或全部其他訪視時達成PPP ASI50；或

(k) 在第16週及全部其他訪視時，個體達成PPP ASI評分降低；或

(l) 個體在第1次訪視、第2次訪視、第3次訪視、第4次訪視、第5次訪視、第6次訪視、第7次訪視、第8次訪視、第9次訪視、第10次訪視或全部其他訪視時達成0或1 PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分(清除/幾乎清除)；

(m) 在用抗IL-36R抗體治療後，個體在第1次訪視、第2次訪視、第3次訪視、第4次訪視、第5次訪視、第6次訪視、第7次訪視、第8次訪視、第9次訪視、第10次訪視或全部其他訪視時達成PPP ASI75；

(n) 在第1次訪視、第2次訪視、第3次訪視、第4次訪視、第5次訪視、第6次訪視、第7次訪視、第8次訪視、第9次訪視、第10次訪視或全部其他訪視時，個體經歷相對於基線之PPP ASI百分比變化；或

(o) 與其他治療(例如，古賽庫單抗)相比，個體經歷較短時間即達成PPP ASI50；或

(p) 與其他治療(例如，古賽庫單抗)相比，個體經歷較長時間才喪失PPP ASI50；

(q) 在第16週時，個體經歷在基線處患有併發性斑塊型牛皮癬之患者的斑塊型牛皮癬之受累BSA呈經改善之變化；或

(r) 在第12週時，個體經歷優於安慰劑達成PPP ASI50；或

(s) 在第16週時，個體達成PPP ASI相對於基線之變化；或

(t) 在第12週時，個體達成疼痛VAS評分相對於基線好轉或有經改善之變化；或

(u) 在第12週時，個體達成PPP SI相對於基線好轉或有經改善之變化；或

(v) 在第52週時，個體達成PPP ASI相對於基線好轉或有經改善之變化；或

(w) 隨時間推移或在第16週時，個體達成治療出現的不良事件(TEAE)之發生相對於基線有所減少；或

(x) 隨時間推移，個體達成膿疱計數相對於基線好轉或有經改善之變化；或

(y) 隨時間推移，個體達成膿疱嚴重程度相對於基線好轉或有經改善之變化；或

(z) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，PPP PGA呈清除/幾乎清除；或

(aa)隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，PPP PGA膿疱清除/幾乎清除；或

(bb)隨時間推移，個體達成掌蹠生活品質量表(PPQLI)、皮膚病生活品質指數(DLQI)、牛皮癬症狀量表(PSS)及巴斯僵直性脊椎炎疾病活動指數(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index；BASDAI)之總分相對於基線好轉；或

(cc) 隨時間推移，個體達成PPP ASI50；或

(dd) 隨時間推移，個體達成PPP ASI75；或

(ee) 隨時間推移，個體達成PPP ASI相對於基線有好轉或經改善之百分比變化；或

(ff) 隨時間推移，個體達成與基線相比，PPSI好轉或有經改善之

變化；或

(gg) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，手掌及/或足底上之疼痛的疼痛VAS評分(PPP疼痛VAS)及/或肌肉及關節疼痛之疼痛VAS評分好轉或有經改善之變化；或

(hh) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，較短時間即達至PPP ASI75；或

(ii)隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，較短時間即達至PPP ASI50；或

(jj) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，較長時間才喪失PPP ASI75；或

(kk) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，較長時間才喪失PPP ASI50；或

(ll) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，PASI好轉或有經改善之變化；或

(mm) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，sPGA好轉或有經改善之變化；或

(nn) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，TPSS好轉或有經改善之百分比變化；或

(oo) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，藥物動力學好轉或經改善；或

(pp) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，作為治療有效之指示的本文所揭示之基因的基因表現變化有所改善；或

(qq) 隨時間推移，與基線或安慰劑相比，個體以經縮短之時間達

成0或1 PPP PGA。

【0027】在一個實施例中，本發明係關於一種預防PPP發作(包括新出現或惡化之膿疱)復發之方法，該(等)方法包括根據表1至表4中所列之給藥方案中之任一者，向PPP患者皮下或靜脈內或藉由兩個途徑投與或已投與治療有效量之本發明之抗IL-36R抗體。

【0028】在一個實施例中，本發明係關於一種在第16週時達成0或1 (=清除/幾乎清除) PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分之方法，該方法包括根據表1至表4中所列之給藥方案中之任一者，向PPP患者皮下或靜脈內或藉由兩個途徑投與或已投與治療有效量之本發明之抗IL-36R抗體。

【0029】在一個實施例中，本發明係關於一種在第16週時達成0或1 (=清除/幾乎清除) PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分之方法，該方法包括根據表1至表4中所列之給藥方案中之任一者，向PPP患者皮下或靜脈內或藉由兩個途徑投與或已投與治療有效量之本發明之抗IL-36R抗體。

【0030】在與本文所述之態樣及實施例中之任一者相關的一實施例中，(本文所揭示之)抗IL-36R抗體或其抗原結合片段存在於穩定醫藥調配物中(如同在申請中之2019年3月8日申請的美國臨時申請案第62/815,405號中所述，該申請之全部內容在此以全文引用之方式併入本文中)，以供根據本發明之態樣中之任一者向個體投與。

【0031】在一個實施例中，根據本文所述之態樣中之任一者的治療方法包括向個體投與治療量之穩定醫藥調配物，其包含約20 mg/mL至約150 mg/mL (本文所揭示之)抗IL-36R抗體；約20 mM至約80 mM

醫藥學上可接受之緩衝液(例如，乙酸鹽緩衝液)；約100 mM至約250 mM醫藥學上可接受之張力調節劑(例如，蔗糖)、約0 mM至約80 mM醫藥學上可接受之穩定劑(例如，精胺酸)或其醫藥學上可接受之鹽；約0至約150 mM醫藥學上可接受之鹽(例如，氯化鈉)；及呈約0 g/L至約1.5 g/L之量的醫藥學上可接受之界面活性劑(例如，聚山梨醇酯20)，其中個體之掌蹠膿疱症(PPP)得到治療、預防或改善，其中個體之中度至重度PPP得到治療，其中個體之PPP的急性期病發(包括新出現或惡化之膿疱)之病徵及症狀得到減少或減輕，其中個體之PPP發作之嚴重程度及持續時間得到降低，其中個體之與急性PPP (包括新出現或惡化之膿疱)相關之皮膚病症得到治療，其中個體之PPP發作之復發得到減少或預防，其中在第16週時個體達成PPP ASI 50，其中達成個體中之PPP症狀完全消除，或其中達成上文所列之指標中之任一者。在一相關實施例中，穩定醫藥調配物為醫藥調配物水溶液。在一相關實施例中，醫藥調配物水溶液之pH為約5至約7。在一相關實施例中，醫藥調配物用於向個體靜脈內投藥。在一相關實施例中，醫藥調配物用於向個體皮下或靜脈內投藥。在一相關實施例中，用於靜脈內投藥之醫藥調配物包含呈約60 mg/mL之量的抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，用於皮下或靜脈內投藥之醫藥調配物包含呈約150 mg/mL之量的抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，用於靜脈內投藥之醫藥調配物包含呈約20 mg/mL之量的抗IL-36R抗體。

【0032】本發明之其他特徵及優勢將闡述於下文說明書中，且在某種程度上將自本說明書顯而易見，或可藉由本發明技術之操作而獲悉。應理解，前述一般描述及以下詳細描述兩者皆為例示性及解釋性

的，且意欲提供對如所主張之本發明的進一步解釋。

【圖式簡單說明】

【0033】附圖包括在內以提供對本發明之進一步理解且併入及構成本說明書之一部分，其說明本發明技術之態樣且與本說明書一起用以解釋本發明之原理。

【0034】**圖1**顯示實例1中之研究設計。

【0035】**圖2**顯示實例2中之研究設計。

【0036】**圖3**顯示實例1中所述之研究部署。圖式中之標記如下：*第X次訪視(第12週)時投與的最後一次處理。†處理結束直至第13次訪視(試驗結束)。

【0037】**圖4**顯示比較患者(n=23)之基因表現量與高於/低於基線處之中值的PPP ASI的病變生物標記分析。

【0038】**圖5**顯示第16週時相對於基線之PPP ASI百分比變化對篩選時相對於基線之PPP ASI百分比的散點圖。

【0039】**圖6**顯示隨時間推移以下患者之PPP ASI評分相對於基線的平均百分比變化：A) PPP ASI評分自篩選至基線有改善之患者(篩選≥1.2×基線)；及B) PPP ASI評分自篩選至基線無改善之患者(篩選<1.2×基線)。

【0040】**圖7**顯示針對基線PPP ASI評分≤中值及基線PPP ASI評分>中值，總群體及群組中在第16週時之平均PPP ASI評分。

【0041】**圖8**顯示隨時間推移基線PPP ASI評分>中值(16.7)之患者的A) PPP ASI及B)膿疱嚴重程度(PPP ASI評分之一部分)相對於基線的平均百分比變化。

【0042】**圖9**顯示根據以下基因之基線處的基線PPP ASI最嚴重之受影響區域(≤中值、>中值)的每個基因之mRNA倍數變化之盒狀圖：C15orf48 (圖9A)、CCL20 (圖9B)、CXCR2 (圖9C)、IGHA1(圖9D)、IL17A (圖9E)、IL17F (圖9F)、IL36A (圖9G)、IL36B (圖9H)、IL36RN (圖9I)、LCN2 (圖9J)、MIR155HG (圖9K)、S100A12 (圖9L)、S100A7(圖9M)、S100AB(圖9N)、VNN1(圖9O)。

【0043】**圖10**顯示根據以下基因之基線處的基線PPP ASI(≤中值、>中值)的每個基因之mRNA倍數變化之盒狀圖：CXCR2 (圖10A)、IL36G (圖10B)、IL36RN (圖10C)、PI3 (圖10D)、S100A12 (圖10E)、VNN3 (圖10F)。

【0044】**圖11**顯示實例6中之研究設計；LD1 = 3000 mg之總起始劑量(第2次訪視至第6次訪視，亦即，第1天、第1週、第2週、第3週及第4週時，600 mg之起始劑量)；LD2 =1500 mg之總起始劑量(第2次訪視至第6次訪視，亦即，第1天、第1週、第2週、第3週及第4週時，300 mg之起始劑量)。

【實施方式】

序列表

【0045】本申請案含有序列表，該序列表已以ASCII格式以電子方式提交且以全文引用之方式併入本文中。該ASCII複本創建於2019年12月6日，名稱為09-0686-TW-1_SL.txt且大小為146,471個位元組。

【0046】在以下詳細描述中，闡述諸多具體詳情以提供對本發明之充分理解。然而，一般熟習此項技術者將顯而易見可在並無此等具體詳情中之一些的情況下實踐本發明技術。在其他情況下，並未詳細示出

熟知結構及技術以免混淆本發明。

【0047】因此，本發明係關於用於治療及/或預防PPP及其病徵及症狀之組合物及方法。更具體言之，本發明係關於使用本發明之抗IL-36R抗體或其抗原結合片段治療及/或預防哺乳動物之中度至重度PPP、急性PPP (包括新出現或惡化之膿疱)、慢性PPP及/或PPP發作的組合物及方法。組合物及方法包括向哺乳動物投與治療有效量之抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其中基於本文所揭示之給藥方案投與抗IL-36R抗體。在一實施例中，以一或多種初始劑量皮下及/或靜脈內投與，之後以一或多種後續劑量皮下及/或靜脈內投與抗IL-36R抗體。

【0048】在不希望受此理論束縛之情況下，咸信抗IL-36R抗體或其抗原結合片段結合於人類抗IL-36R，且因此干擾IL-36促效劑之結合，且因此，至少部分地阻斷IL-36R與發炎介體之信號級聯。本發明抗IL36R抗體揭示於美國專利第9,023,995號或WO2013/074569中，其中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0049】目前不存在專門批准用於治療PPP之藥物且該PPP非常難以治療。患者通常最終用目前可用之全身性治療選擇方案治療，包括類視黃素、PUVA、甲胺喋呤、環孢素及局部用皮質類固醇。不利的是，當前治療選擇方案在縮短PPP之持續時間及降低其嚴重程度方面並非有效。因此，存在對PPP之高度未滿足之醫學需求。

【0050】基於上文所述之侷限性，當前治療性選擇方案不適用於長期治療且在大多數患者中不會提供持續反應。因此，存在研發以下的較高需求：(i)對患有PPP之患者快速起作用的的高效治療；及(ii)對慢性PPP的有效治療，其可靠地預防發作(包括新出現或惡化之膿疱)發生

且對於終生治療為安全且可耐受的。

【0051】基因及功能性聯繫研究已證明IL36路徑與PPP之間存在聯繫。

【0052】IL36R為參與皮膚及腸道中之發炎反應的細胞表面受體。其為IL1R家族之新穎成員，與IL1R輔助蛋白形成雜二聚複合物。具有刺激(IL36α、IL36β、IL36γ)及抑制性配位體(IL36Ra)之雜二聚IL36R系統與IL1/IL1R家族之其他成員，諸如IL1、IL18及IL33 (R17-3602)共有多種結構及功能相似性。所有IL1家族成員(IL1α、IL1β、IL18、IL36α、IL36β、IL36γ及IL38)經由獨特的同源受體蛋白質進行信號傳導，該蛋白質在配位體結合後，補充受體陽性細胞類型中的共同IL1RacP次單元且活化NFkB及MAP激酶路徑。在人類皮膚組織中，IL36R表現於角質細胞、真皮纖維母細胞及浸潤骨髓細胞中。皮膚組織中之IL36R活化驅動產生發炎介體(例如，CCL20、MIP-1β、TNF-α、IL12、IL17、IL23、TGF-β)，且調節組織重塑基因(例如，MMP、TGF-β)之表現。因此，GPP與IL36RN中之突變之間的聯繫在某種程度上類似於公認的由不存在介白素-1-受體拮抗劑所引起的新生兒發病的無菌性多灶性骨髓炎、骨膜炎及膿疱症。在此情況下，不存在受體拮抗劑使得介白素-1之作用不受壓制，引起皮膚及骨受累之危及生命之全身性發炎。此等臨床特徵對使用重組介白素-1-受體拮抗劑阿那白滯素(anakinra)之經驗治療有反應。

I. 定義

【0053】諸如「一態樣」之片語並非暗示該態樣對於本發明必不可少或該態樣適用於本發明技術之所有組態。與態樣相關之揭示內容可

適用於全部組態或一或多種組態。態樣可提供本發明之一或多個實例。諸如「一態樣」之片語可指一或多個態樣且反之亦然。諸如「一實施例」之片語並非暗示該實施例對於本發明技術必不可少或該實施例適用於本發明技術之所有組態。與實施例相關之揭示內容可適用於全部實施例或一或多個實施例。實施例可提供本發明之一或多個實例。

【0054】術語「約」一般應意謂鑒於量測值之性質或精確度，所量測之量之可接受誤差程度。通常，例示性誤差或偏差程度在既定值或值範圍之5%內或3%內或1%內。例如，表述「約100」包括105及95或103及97或101及99，以及其間之所有值(例如，對於95至105之範圍，95.1、95.2等；或對於97至103之範圍，97.1、97.2等；對於99至101之範圍，99.1、99.2等)。除非另外說明，否則本文中給定之數值量為近似值，意謂當未明確陳述時可推斷術語「約」。

【0055】如本文所用，術語「醫藥調配物」或「調配物」係指其中活性藥物或藥劑與化學物質組合產生最終醫藥品或藥品的過程以及過程產物，最終調配物因此係指諸如液體、粉劑或組合物之醫藥品。因此，在一個實施例中，醫藥調配物為醫藥組合物。在此情形下，「醫藥組合物」係指液體或粉末製劑，其呈該形式以便允許活性成分之生物活性為明確有效的，且其不含對組合物所投與之個體有顯著毒性的其他組分。該等組合物為無菌的。「粉劑」係指供非經腸使用之冷凍乾燥或凍乾或噴霧乾燥之醫藥組合物。粉劑通常在水中進行復原或溶解。凍乾為一種低溫脫水過程，其涉及冷凍產物，降低壓力，隨後藉由昇華移除冰。冷凍乾燥會產生高品質產物，此係因為加工中使用低溫。對於研發良好的凍乾調配物，產品之形狀及外觀隨時間推移保持不變且復水產物

之品質極佳。噴霧乾燥為一種由液體或漿液藉由用熱氣快速乾燥來產生乾燥粉劑且目標為達成恆定粒度分佈的另一方法。

【0056】術語「初始劑量」、「後續劑量」係指投與IL-36R拮抗劑之時間順序。因此，「初始劑量」為在治療方案開始時投與的劑量(亦稱為「基線劑量」)；「後續劑量」為初始劑量之後投與的劑量。初始、後續劑量可均含有相同量之抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，但在所投與之抗體量或投與頻率方面一般可彼此不同。然而，在某些實施例中，初始、後續劑量中所含之抗IL-36R抗體之量在治療過程中彼此不同。在某些實施例中，一或多個初始劑量各自包含第一量之抗體或其抗原結合片段，且一或多個後續劑量各自包含第二量之抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，抗體或其片段之第一量為抗體或其抗原結合片段之第二或後續量的1.5×、2×、2.5×、3×、3.5×、4×或5×。在某些實施例中，一或多個(例如1、2、3、4或5個或更多)初始劑量在治療方案開始時作為「起始劑量」或「前導劑量」投與，之後以較低頻率投與後續劑量(例如「維持劑量」)。例如，可以一或多個約150 mg、約300 mg、約600 mg、約900 mg或約1200 mg之初始劑量(或起始劑量或前導劑量)，之後以一或多個約300 mg或600 mg之後續劑量(或維持劑量)向患有PPP之個體投與抗IL-36R抗體。在一個實施例中，一或多個初始劑量及一或多個後續劑量各自包含300 mg或600 mg劑量之抗IL-36R抗體。

【0057】如本文所用，「緩衝液」係指藉由酸-鹼結合物組分之作用來抵抗pH變化的緩衝溶液。「pH」在本文中係指組合物在室溫下之酸度或鹼度。量測組合物pH的標準方法已為熟習此項技術者所知。通常，量測pH係由以下組成：校準儀器，將電極置放於充分混合的樣本

中，且隨後直接自pH計讀取pH。本發明之例示性緩衝液包括乙酸鹽、檸檬酸鹽、組胺酸、丁二酸鹽、磷酸鹽及Tris。

【0058】如本文所用，術語「張力調節劑」或「張力試劑」或「張力劑」係指提供與體內血清之滲透壓等效的滲透壓的物質，包括鹽(例如，氯化鈉、氯化鉀、氯化鎂)或糖(例如，蔗糖、海藻糖、山梨糖醇、硫酸鎂($MgSO_4$)、甘油、甘露糖醇或右旋糖)。此外，溶液中所存在的糖充當蛋白質之低溫保護劑，其使得原料藥呈冷凍而不會受損。此准許以冷凍形式進行裝運且在注入藥品之前長期儲存原料藥。本發明之例示性張力調節劑包括氯化鈉、氯化鉀、氯化鎂(鹽)及/或蔗糖、海藻糖、山梨糖醇、硫酸鎂($MgSO_4$)、甘油、甘露糖醇或右旋糖(糖)。

【0059】如本文所用，術語「穩定劑」或「穩定試劑」係指促成醫藥調配物中之活性成分之穩定性的物質。本發明之例示性穩定劑包括精胺酸、組胺酸、甘胺酸、半胱胺酸、脯胺酸、甲硫胺酸、離胺酸或其醫藥學上可接受之鹽。

【0060】如本文所用，術語「界面活性劑」係指往往會降低溶解其的液體之表面張力的物質。本發明之例示性界面活性劑包括泊洛沙姆188 (poloxamer 188)、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60或聚山梨醇酯80。

【0061】術語「抗體」、「抗IL-36R抗體」、「人類化抗IL-36R抗體」、「人類化抗IL-36R抗原決定基抗體」及「變異型人類化抗IL-36R抗原決定基抗體」具體涵蓋單株抗體(包括全長單株抗體)、多株抗體、多特異性抗體(例如，雙特異性抗體)、具有微小修飾(諸如N及/或C端截短)之抗體以及諸如可變域之抗體片段及展現所需生物活性，例如IL-

36R結合的抗體之其他部分。

【0062】術語「單株抗體」(mAb)係指針對單一抗原決定子，「抗原決定基」具有高度特異性之抗體。因此，修飾語「單株」指示涉及相同抗原決定基之抗體且不應解釋為需要藉由任何特定方法產生抗體。應理解，單株抗體可藉由此項技術中已知的任何技術或方法製得；包括例如融合瘤方法(Kohler等人, 1975, Nature 256:495)、或此項技術中已知的重組DNA方法(參見例如美國專利第4,816,567號)、或使用Clackson等人, 1991, Nature 352: 624-628及Marks等人, 1991, J. Mol. Biol. 222: 581-597中所述之技術使用噬菌體抗體文庫分離以重組方式產生之單株之方法。

【0063】術語「單體」係指抗體之均勻形式。舉例而言，對於全長抗體，單體意謂具有兩條相同重鏈及兩條相同輕鏈之單體抗體。

【0064】嵌合抗體由來自一個物種(例如非人類哺乳動物，諸如小鼠)之抗體之重鏈及輕鏈可變區及另一物種(例如人類)抗體之重鏈及輕鏈恆定區組成，且可如下獲得：使編碼來自第一物種(例如小鼠)之抗體之可變區的DNA序列連接於來自第二(例如人類)物種之抗體之恆定區的DNA序列，及用含有連接序列之表現載體轉型宿主使其產生嵌合抗體。或者，嵌合抗體亦可為重鏈及/或輕鏈之一或多個區或域與單株抗體中來自另一免疫球蛋白類別或同型或來自共同或生殖系序列之對應序列相同、同源或為其變異體之抗體。嵌合抗體可包括此類抗體之片段，其限制條件為抗體片段展現其親本抗體之所需生物活性，例如結合於相同抗原決定基(參見例如美國專利第4,816,567號；及Morrison等人, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851-6855)。

【0065】術語「抗體片段」、「抗IL-36R抗體片段」、「抗IL-36R抗原決定基抗體片段」、「人類化抗IL-36R抗體片段」、「人類化抗IL-36R抗原決定基抗體片段」、「變異型人類化抗IL-36R抗原決定基抗體片段」係指全長抗IL-36R抗體之一部分，其中保留可變區或功能性能力，例如，特異性IL-36R抗原決定基結合。抗體片段之實例包括(但不限於)Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fd、Fv、scFv及scFv-Fc片段、雙功能抗體、線抗體、單鏈抗體、微型抗體、由抗體片段形成之雙功能抗體及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0066】術語「靜脈內投藥」係指在一定時段內將藥劑引入動物或人類患者之靜脈中，該時段可為數秒至超過大約15分鐘。對於靜脈內輸注，投與時段一般在大約30至90分鐘之間。

【0067】術語「靜脈內快速注射」或「靜脈內推注」係指將藥物投與動物或人類之靜脈中，使得身體在大約15分鐘或更短，一般5分鐘或更短時間內接受藥物。

【0068】術語「皮下投藥」係指藉由自藥物容器相對緩慢之持續遞送將藥劑引入動物或人類患者之皮膚下，較佳皮膚與皮下組織之間的袋內。捏起或拉起皮膚且遠離下層組織可產生袋。

【0069】術語「皮下輸注」係指藉由自藥物容器相對緩慢之持續遞送而將藥物引入動物或人類患者之皮膚下，較佳皮膚與皮下組織之間的袋內，持續包括(但不限於)30分鐘或更短或90分鐘或更短之時段。輸注視情況可藉由皮下植入植入動物或人類患者之皮膚下之藥物遞送泵進行，其中該泵遞送預定量之藥物維持預定時段，諸如30分鐘、90分鐘或跨越治療方案時長之時段。

【0070】術語「皮下快速注射」係指在動物或人類患者之皮膚下方投與藥物，其中快速注射藥物遞送小於大約15分鐘；在另一態樣中，小於5分鐘，且在又一態樣中，小於60秒。在又甚至一態樣中，投與係在皮膚與下層組織之間的袋內進行，其中袋可藉由捏起或拉起皮膚且遠離下層組織而產生。

【0071】出於治療之目的，術語「哺乳動物」係指歸類為哺乳動物之任何動物，包括人類、家畜與農畜及動物園、競技或寵物動物，諸如狗、馬、貓、奶牛及其類似動物。哺乳動物較佳為人類。

【0072】如本文所用，術語「治療」及「療法」及其類似術語意謂包括疾病或病症之治療以及預防，或遏制措施，從而產生任何臨床上所期望或有益的作用，包括(但不限於)減輕或緩解一或多種症狀、消退、減緩或停止疾病或病症之進展。因此，舉例而言，術語治療包括在疾病或病症之症狀發作之前或之後投與藥劑，由此預防或移除疾病或病症之一或多個病徵。作為另一實例，術語包括在疾病之臨床表現之後投與藥劑，以對抗疾病之症狀。此外，在投與影響疾病或病症之臨床參數，諸如組織損傷程度或癌轉移之量或程度的情況下，無論治療是否引起疾病得到改善，在發作之後及已產生臨床症狀之後投與藥劑包含如本文所用之「治療」或「療法」。另外，只要與在不存在使用人類化抗IL-36R抗體組合物之情況下的症狀相比，單獨或與另一治療劑組合的本發明之組合物減輕或改善所治療之病症之至少一種症狀，則結果應視為對潛在病症之有效治療，而與病症之所有症狀是否得到減輕無關。

【0073】術語「治療有效量」用以指緩解或改善所治療病症之症狀中之一或多者的活性劑之量。在另一態樣中，治療有效量係指顯示為

有效例如減緩疾病進展之目標血清濃度。功效可視待治療之病狀而定以習知方式量測。

【0074】術語「預防有效量」用以指在所需劑量及時段下，可有效達成所需預防結果之量。通常，在PPP發作之前及/或在PPP之症狀發作之前將預防劑量用於個體中，以便預防或抑制發生急性發作。在一實施例中，如本文中所涵蓋之皮下劑量為初始或誘導劑量之後，用於患有急性PPP (包括新出現或惡化之膿疱)之患者中的預防劑量，以預防患者之PPP發作之可能性復發。

【0075】術語「藥品說明書」用以指治療產品之商業包裝中通常包括之說明書，其含有關於適應症、用法、投藥、禁忌及/或關於使用此類治療產品之警告的資訊。

II. 抗體

【0076】本發明抗IL36R抗體揭示於美國專利第9,023,995號或WO2013/074569中，其中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0077】在一個態樣中，本文描述且揭示抗IL-36R抗體，尤其人類化抗IL-36R抗體，及包含一或多種抗IL-36R抗體，尤其一或多種本發明之人類化抗IL-36R抗體的組合物及製品。亦描述包括抗IL-36抗體，尤其人類化抗IL-36R抗體之抗原結合片段的結合劑。

作用模式

【0078】本發明抗IL-36R抗體為阻斷人類IL36R信號傳導之人類化拮抗性單株IgG1抗體。預期本發明抗IL-36R抗體與IL36R之結合防止IL36R經同源配位體(IL36 α、β及γ)後續活化，及促炎性及促纖維變性

路徑之下游活化，目的在於減少掌蹠膿疱型牛皮癬(PPP)中上皮細胞/纖維母細胞/免疫細胞介導之發炎且中斷驅動病原性細胞介素產生之發炎反應。如本文所提供，已測試且證明本發明抗IL-36R抗體在治療患有PPP之患者方面為有效的，該PPP為由不受控制之IL36活性驅動之重度發炎性皮膚病。

【0079】IL-36R亦稱為IL-1RL2及IL-1Rrp2。已報導，促效性IL-36配位體(α、β或γ)藉由接合IL-36受體發起信號級聯，該IL-36受體隨後與IL-1受體輔助蛋白(IL-1RAcP)形成雜二聚體。IL-36拮抗劑配位體(IL-36RA/IL1F5、IL-38/ILF10)抑制信號級聯。

【0080】本發明之代表性抗體之可變區及CDR揭示如下：

抗IL-36R小鼠抗體序列

【0081】本發明之代表性小鼠前導抗體(小鼠前導)之可變區及CDR顯示如下：

輕鏈可變區(VK)胺基酸序列

>33D10B12vK蛋白質(抗體33D10)
QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTCTASSSVSSSYLHWYQKKPGSSPKLWVYSTSN LASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCHQHHRSPVTFGSGTKLEMK (SEQ ID NO: 1)
>172C8B12 vK蛋白質(抗體172C8)
DIQMTQSPASQSASLGESVTFTCLASQTIGTWLAWYQQRPGKSPQLLIYAATSL ADGVPSRFSGSGSGTQFSFNIRSLQAEDFASYYCQQVYTTPLTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 2)
>67E7E8 vK蛋白質(抗體67E7)
DIQMTQSPASQSASLGESVTFTCLASQTIGTWLGWYQQKPGKSPQLLIYRSTTL ADGVPSRFSGSGSGTKFSFKISSLQAADFASYYCQQLYSAPYTFGGGTKLEIR

(SEQ ID NO: 3)
>78C8D1 vK蛋白質(抗體78C8)
DVLLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQNIVHSNGNTYLQWYLQKPGQSPKLLIYK VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPFTFGAGTKL ELK (SEQ ID NO: 4)
>81A1D1 vK蛋白質(抗體81A1)
DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIYKYLNWYQQKPDGTLKLLIYYTSGL HSGVPSRFSGSGSGTDFSLTISNLEPEDIATYFCQQDSKFPWTFGGDTKLEIK (SEQ ID NO: 5)
>81B4E11 vK蛋白質(抗體81B4)
QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGSSPKLWIYRTSNL ASGVPGRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCHQFHRSPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 6)
>73C5C10 vK蛋白質(抗體73C5)
DIVMTQSQKFLSTSVGVRVSVTCKASQDVGTNVLWYQQKIGQSPKPLIYSASY RHSGVPDRFTGSGSGTDFTLIISNVQSEDLAEYFCQQYSRYPLTFGPGTKLELK (SEQ ID NO: 7)
>73F6F8 vK蛋白質(抗體73F6)
DIVMTQSQKFLSTSVGVRVSVTCKASQDVGTNVLWYQQKIGQSPKALIYSASY RHSGVPDRFTGSGSGTDFTLIITNVQSEDLAEYFCQQYSRYPLTFGPGTKLELK (SEQ ID NO: 8)
>76E10E8 vK蛋白質(抗體76E10)
DIVMTQSQKFMSATVGGRVNITCKASQNVGRAVAWYQQKPGQSPKLLTHSAS NRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNMQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTKLDL K (SEQ ID NO: 9)
>89A12B8 vK蛋白質(抗體89A12)
DIQMTQSPASQSASLGESVTFSCLASQTIGTWLGWYQQKPGKSPQLLIYRATSL

ADGVPSRFSGSGSGTNFSFKISSLQAEDLASYYCQQLYSGPYTFGGGTKLEIR (SEQ ID NO: 10)

重鏈可變區(VH)胺基酸序列

>33D10B12vH蛋白質(抗體33D10)
QVQLQQSGTELLKPGASVKLSCKASGNTVTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEIL PSTGRTNYNENFKGKAMLTVDKSSSTAYMQLSSLASEDSAVYYCTIVYFGNPW FAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 11)
>172C8B12 vH蛋白質(抗體172C8)
EVQLQQSGPELVKPGASVKLSCKASGYTFTDNYMNWVRQSHGKSLEWIGRVN PSNGDTKYNQNFKGKATLTVDKSLSTAYMQLNGLTSEDSAVYYCGRTKNFYS SYSYDDAMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 12)
>67E7E8 vH蛋白質(抗體67E7)
EVQLQQSGAEFVRPGASVKFSCTASGFNIKDDYIHWVRQRPEQGLEWVGRIDP ANGNTKYAPKFQDKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCAKSFPNNYYS YDDAFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 13)
>78C8D1 vH蛋白質(抗體78C8)
QVQLKESGPVLVAPSQSLSITCTVSGFSLTKFGVHWIRQTPGKGLEWLGVIWAG GPTNYNSALMSRLTISKDISQSQVFLRIDSLQTDDTAMYYCAKQIYYSTLVDYW GQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 14)
>81A1D1 vH蛋白質(抗體81A1)
QVQLKESGPGLVAPSQSLFITCTVSGFSLSSYEINWVRQVPGKGLEWLGVIWTGI TTNYNSALISRLSISKDNSKSLVFLKMNSLQTDDTAIYYCARGTGTGFYYAMDY WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 15)
>81B4E11 vH蛋白質(抗體81B4)
QVQLQQPGADFVRPGASMRLSCKASGYSFTSSWIHWVKQRPGQGLEWIGEINP GNVRTNYNENFRNKATLTVDKSSTTAYMQLRSLTSADSAVYYCTVVFYGEPYF PYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 16)
>73C5C10 vH蛋白質(抗體73C5)

QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTNYAVHWVRQFPGKGLEWLGVIWS DGSTDFNAPFKSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQIDDTAIYYCARKGGYSGSWFA YWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 17)
>73F6F8 vH蛋白質(抗體73F6)
QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTNYAVHWVRQFPGKGLEWLGVIWS DGSTDYNAPFKSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQTDDTAIYYCARKGGYSGSWF AYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 18)
>76E10E8 vH蛋白質(抗體76E10)
QVQLKESGPVLVAPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQPPGKGLEWLGVIWP VGSTNYNSALMSRLSIHKDNSKSQVFLRMNSLQTDDTAIYYCAKMDWDDFFD YWGQGTTLTVSS(SEQ ID NO: 19)
>89A12B8 vH蛋白質(抗體89A12)
EVQLQQSGAELVRPGASVRLSCTASGFNIKDDYIHWVRQRPKQGLEWLGRIDP ANGNTKYDPRFQDKATITADTSSNTAYLHLSSLTSEDTAVYYCAKSFPDNYYS YDDAFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 20)

輕鏈CDR-1 (L-CDR1)胺基酸序列

>33D10G1 L-CDR1
TASSSVSSSYLH (SEQ ID NO: 21)

>172C8B12 L-CDR1
LASQTIGTWLA (SEQ ID NO: 22)

>67E7E8 L-CDR1
LASQTIGTWLG (SEQ ID NO: 23)

>78C8D1 L-CDR1
RSSQNIVHSNGNTYLQ (SEQ ID NO: 24)

>81A1D1 L-CDR1
RASQDIYKYLN (SEQ ID NO: 25)

>81B4E11 L-CDR1
TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>73C5C10 L-CDR1
KASQDVGTNVL (SEQ ID NO: 27)

>73F6F8 L-CDR1
KASQDVGTNVL (SEQ ID NO: 27)

>76E10E8 L-CDR1
KASQNVGRAVA (SEQ ID NO: 28)

>89A12B8 L-CDR1
LASQTIGTWLG (SEQ ID NO: 29)

輕鏈CDR-2 (L-CDR2)胺基酸序列

>33D10B12 L-CDR2
STSNLAS (SEQ ID NO: 30)

>172C8B12 L-CDR2
AATSLAD (SEQ ID NO: 31)

>67E7E8 L-CDR2
RSTTLAD (SEQ ID NO: 32)

>78C8D1 L-CDR2
KVSNRFS (SEQ ID NO: 33)

>81A1D1 L-CDR2
YTSGLHS (SEQ ID NO: 34)

>81B4E11 L-CDR2
RTSNLAS (SEQ ID NO: 35)

>73C5C10 L-CDR2
SASYRHS (SEQ ID NO: 36)

>73F6F8 L-CDR2
SASYRHS (SEQ ID NO: 36)

>76E10E8 L-CDR2
SASNRYT (SEQ ID NO: 37)

>89A12B8 L-CDR2
RATSLAD (SEQ ID NO: 38)

輕鏈CDR-3 (L-CDR3)胺基酸序列

>33D10B12 L-CDR3
HQHHRSPVT (SEQ ID NO: 39)

>172C8B12 L-CDR3
QQVYTTPLT (SEQ ID NO: 40)

>67E7E8 L-CDR3
QQLYSAPYT (SEQ ID NO: 41)

>78C8D1 L-CDR3
FQGSHVPFT (SEQ ID NO: 42)

>81A1D1 L-CDR3
QQDSKFPWT (SEQ ID NO: 43)

>81B4E11 L-CDR3
HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

>73C5C10 L-CDR3
QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 45)

>73F6F8 L-CDR3
QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 45)

>76E10E8 L-CDR3

QQYSSYPLT (SEQ ID NO: 46)

>89A12B8 L-CDR3
QQLYSGPYT (SEQ ID NO: 47)

重鏈CDR-1 (H-CDR1)胺基酸序列

>33D10B12 H-CDR1
GNTVTSYWMH (SEQ ID NO: 48)

>172C8B12 H-CDR1
GYTFTDNYMN (SEQ ID NO: 49)

>67E7E8 H-CDR1
GFNIKDDYIH (SEQ ID NO: 50)

>78C8D1 H-CDR1
GFSLTKFGVH (SEQ ID NO: 51)

>81A1D1 H-CDR1
GFSLSSYEIN (SEQ ID NO: 52)

>81B4E11 H-CDR1
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

>73C5C10 H-CDR1
GFSLTNYAVH (SEQ ID NO: 54)

>73F6F8 H-CDR1
GFSLTNYAVH (SEQ ID NO: 54)

>76E10E8 H-CDR1
GFSLTNYGVH (SEQ ID NO: 55)

>89A12B8 H-CDR1
GFNIKDDYIH (SEQ ID NO: 56)

重鏈CDR-2 (H-CDR2)胺基酸序列

>33D10B12 H-CDR2
EILPSTGRTNYNENFKG (SEQ ID NO: 57)

>172C8B12 H-CDR2
RVNPSNGDTKYNQNFKG (SEQ ID NO: 58)

>67E7E8 H-CDR2
RIDPANGNTKYAPKFQD (SEQ ID NO: 59)

>78C8D1 H-CDR2
VIWAGGPTNYNSALMS (SEQ ID NO: 60)

>81A1D1 H-CDR2
VIWTGITTNYNSALIS (SEQ ID NO: 61)

>81B4E11 H-CDR2
EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO: 62)

>73C5C10 H-CDR2
VIWSDGSTDFNAPFKS (SEQ ID NO: 63)

>73F6F8 H-CDR2
VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

>76E10E8 H-CDR2
VIWPVGSTNYNSALMS (SEQ ID NO: 65)

>89A12B8 H-CDR2
RIDPANGNTKYDPRFQD (SEQ ID NO: 66)

重鏈CDR-3 (H-CDR3)胺基酸序列

>33D10B12 H-CDR3
VYFGNPWFAY (SEQ ID NO: 67)

>172C8B12 H-CDR3
TKNFYSSYSYDDAMDY (SEQ ID NO: 68)

>67E7E8 H-CDR3
SFPNNYYSYDDAFAY (SEQ ID NO: 69)

>78C8D1 H-CDR3
QIYYSTLVDY (SEQ ID NO: 70)

>81A1D1 H-CDR3
GTGTGFYYAMDY (SEQ ID NO: 71)

>81B4E11 H-CDR3
VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>73C5C10 H-CDR3
KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

>73F6F8 H-CDR3
KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

>76E10E8 H-CDR3
MDWDDFFDY (SEQ ID NO: 74)

>89A12B8 H-CDR3
SFPDNYYSYDDAFAY (SEQ ID NO: 75)

抗IL-36R小鼠CDR序列

小鼠前導抗體之CDR序列之彙總顯示如下：

抗體	H-CDR序列	L-CDR序列
33D10	GNTVTSYWMH (H-CDR1) SEQ ID No: 48 EILPSTGRTNYNENFKG (H-CDR2) SEQ ID No: 57	TASSSVSSSYLH (L-CDR1) SEQ ID No: 21 STSNLAS (L-CDR2) SEQ ID No: 30

	VYFGNPWFAY (H-CDR3) SEQ ID No: 67	HQHHRSPVT (L-CDR3) SEQ ID No: 39
172C8	GYTFTDNYMN (H-CDR1) SEQ ID No: 49 RVNPSNGDTKYNQNFKG (H-CDR2) SEQ ID No: 58 TKNFYSSYSYDDAMDY (H-CDR3) SEQ ID No: 68	LASQTIGTWLA (L-CDR1) SEQ ID No: 22 AATSLAD (L-CDR2) SEQ ID No: 31 QQVYTTPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 40
67E7	GFNIKDDYIH (H-CDR1) SEQ ID No: 50 RIDPANGNTKYAPKFQD (H-CDR2) SEQ ID No: 59 SFPNNYYSYDDAFAY (H-CDR3) SEQ ID No: 69	LASQTIGTWLG (L-CDR1) SEQ ID No: 23 RSTTLAD (L-CDR2) SEQ ID No: 32 QQLYSAPYT (L-CDR3) SEQ ID No: 41
78C8	GFSLTKFGVH (H-CDR1) SEQ ID No: 51 VIWAGGPTNYNSALMS (H-CDR2) SEQ ID No: 60 QIYYSTLVDY (H-CDR3) SEQ ID No: 70	RSSQNIVHSNGNTYLQ (L-CDR1) SEQ ID No: 24 KVSNRFS (L-CDR2) SEQ ID No: 33 FQGSHVPFT (L-CDR3) SEQ ID No: 42
81A1	GFSLSSYEIN (H-CDR1) SEQ ID No: 52 VIWTGITTNYNSALIS (H-CDR2) SEQ ID No: 61 GTGTGFYYAMDY (H-CDR3) SEQ ID No: 71	RASQDIYKYLN (L-CDR1) SEQ ID No: 25 YTSGLHS (L-CDR2) SEQ ID No: 34 QQDSKFPWT (L-CDR3) SEQ ID No: 43

81B4	GYSFTSSWIH (H-CDR1) SEQ ID No: 53 EINPGNVRTNYNENF (H-CDR2) SEQ ID No: 62 VFYGEPYFPY (H-CDR3) SEQ ID No: 72	TASSSVSSSYFH (L-CDR1) SEQ ID No: 26 RTSNLAS (L-CDR2) SEQ ID No: 35 HQFHRSPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 44
73C5	GFSLTNYAVH (H-CDR1) SEQ ID No: 54 VIWSDGSTDFNAPFKS (H-CDR2) SEQ ID No: 63 KGGYSGSWFAY (H-CDR3) SEQ ID No: 73	KASQDVGTNVL (L-CDR1) SEQ ID No: 27 SASYRHS (L-CDR2) SEQ ID No: 36 QQYSRYPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 45
73F6	GFSLTNYAVH (H-CDR1) SEQ ID No: 54 VIWSDGSTDYNAPFKS (H-CDR2) SEQ ID No: 64 KGGYSGSWFAY (H-CDR3) SEQ ID No: 73	KASQDVGTNVL (L-CDR1) SEQ ID No:27 SASYRHS (L-CDR2) SEQ ID No: 36 QQYSRYPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 45
76E10	GFSLTNYGVH (H-CDR1) SEQ ID No: 55 VIWPVGSTNYNSALMS (H-CDR2) SEQ ID No: 65 MDWDDFFDY (H-CDR3) SEQ ID No: 74	KASQNVGRAVA (L-CDR1) SEQ ID No: 28 SASNRYT (L-CDR2) SEQ ID No: 37 QQYSSYPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 46
89A12	GFNIKDDYIH (H-CDR1) SEQ ID No: 56 RIDPANGNTKYDPRFQD	LASQTIGTWLG (L-CDR1) SEQ ID No: 29 RATSLAD (L-CDR2) SEQ

	(H-CDR2) SEQ ID No: 66 SFPDNYYSYDDAFAY (H-CDR3) SEQ ID No: 75	ID No: 38 QQLYSGPYT (L-CDR3) SEQ ID No: 47

抗IL-36R人類化抗體序列

【0082】基於構架同源性、CDR結構、保守典型殘基、保守界面填充殘基及其他參數針對小鼠引導選擇人類構架序列以產生人類化可變區(參見實例5)。

【0083】源自抗體81B4及73C5之代表性人類化可變區顯示如下。

輕鏈可變區(VK)胺基酸序列

>81B4vK32_3 vK蛋白質
EIVLTQSPGTLSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSTL ASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 76)
>81B4vK32_105 vK蛋白質
EIVLTQSPGTLSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSILA SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 77)
>81B4vK32_116 vK蛋白質
EIVLTQSPGTLSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 78)
>81B4vK32_127 vK蛋白質
EIVLTQSPGTLSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSRL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 79)
>81B4vK32_138 vK蛋白質
QIVLTQSPGTLSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSR LASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGAGTKLEIK

(SEQ ID NO: 80)
>81B4vK32_140 vK蛋白質
QIVLTQSPGTLSLSPGERVTMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSQL ASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 81)
>81B4vK32_141 vK蛋白質
QIVLTQSPGTLSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSKL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 82)
>81B4vK32_147 vK蛋白質
EIVLTQSPGTLSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSHL ASGIPGRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAAVYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 83)

>73C5vK39_2 vK蛋白質
EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIYSASYR HSGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAEYFCQQYSRYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 84)
>73C5vK39_7 vK蛋白質
EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIYSASYR HSGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 85)
>73C5vK39_15 vK蛋白質
EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIYSASYR HSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAEYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 86)

重鏈可變區(VH)胺基酸序列

>81B4vH33_49 vH蛋白質
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINP GNVRTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPYF PYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 87)
>81B4vH33_85T vH蛋白質
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWIGEINP GNVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPYF PYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 88)
>81B4vH33_90 vH蛋白質
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVKQAPGQGLEWMGEIN PGNVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPY FPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 89)
>81B4vH33_93 vH蛋白質
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWMGEIN PGNVRTNYNENFRNRATLTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPY FPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 90)
>81B4vH50_22 vH蛋白質
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWMGEIL PGVVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPY FPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 91)
>81B4vH50_30 vH蛋白質
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWIGEINP GAVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPYF PYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 92)
>81B4vH51_13 vH蛋白質
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINP GLVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPYF PYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 93)

>81B4vH51_15 vH蛋白質
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINP GAVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPYF PYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 94)
>81B4vH52_83 vH蛋白質
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINP GSVRTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPYF PYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 95)

>73C5vH46_4 vH蛋白質
QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSD GSTDYNAPFKSRVTINKDTSKSQVSFKMSSVQAADTAVYYCARKGGYSGSWF AYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 96)
>73C5vH46_19 vH蛋白質
QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSD GSTDYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSLKMNSLTTDDTAVYYCARKGGYSGSWFA YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 97)
>73C5vH46_40 vH蛋白質
QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSD GSTDYNAPFKSRVTISKDNSKSQVSLKMNSVTVADTAVYYCARKGGYSGSWF AYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 98)
>73C5vH47_65 vH蛋白質
QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWVRQPPGKGLEWIGVIWSD GSTDYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTVDDTAVYYCARKGGYSGSWFA YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 99)
>73C5vH47_77 vH蛋白質
QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSLTDYAVHWIRQFPGKGLEWIGVIWSD GSTDFNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTTDDTAVYYCARKGGYSGSWFA YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)
>73C5vH58_91 vH蛋白質

QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSD GSTDYNAPFKSRVTISKDNSKSQVSFKMSSVTADDTAVYYCARKGGYSGSWFA YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 101)

【0084】來自上文所示的源自抗體81B4及73C5之人類化可變區的CDR序列描繪如下。

L-CDR1胺基酸序列

>81B4vK32_3 L-CDR1
TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32_105 L-CDR1
TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32_116 L-CDR1
TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32_127 L-CDR1
TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32_138 L-CDR1
TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32_140 L-CDR1
TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32_141 L-CDR1
TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32_147 L-CDR1
TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>73C5vK39_2 L-CDR1
KASQDVGTNVL (SEQ ID NO: 27)

>73C5vK39_7 L-CDR1
KASQDVGTNVL (SEQ ID NO: 27)

>73C5vK39_15 L-CDR1
KASQDVGTNVL (SEQ ID NO: 27)

L-CDR2胺基酸序列

>81B4vK32_3 L-CDR2 (SEQ ID 102)
RTSTLAS

>81B4vK32_105 L-CDR2 (SEQ ID 103)
RTSILAS

>81B4vK32_116 L-CDR2 (SEQ ID 104)
RTSRLAS

>81B4vK32_127 L-CDR2 (SEQ ID 104)
RTSRLAS

>81B4vK32_138 L-CDR2 (SEQ ID 104)
RTSRLAS

>81B4vK32_140 L-CDR2 (SEQ ID 105)
RTSQLAS

>81B4vK32_141 L-CDR2 (SEQ ID 106)
RTSKLAS

>81B4vK32_147 L-CDR2 (SEQ ID 140)
RTSHLAS

>73C5vK39_2 L-CDR2
SASYRHS (SEQ ID NO: 36)

>73C5vK39_7 L-CDR2
SASYRHS (SEQ ID NO: 36)

>73C5vK39_15 L-CDR2
SASYRHS (SEQ ID NO: 36)

L-CDR3胺基酸序列

>81B4vK32_3 L-CDR3
HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

>81B4vK32_105 L-CDR3
HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

>81B4vK32_116 L-CDR3
HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

>81B4vK32_127 L-CDR3
HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

>81B4vK32_138 L-CDR3
HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

>81B4vK32_140 L-CDR3
HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

>81B4vK32_141 L-CDR3
HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

>81B4vK32_147 L-CDR3
HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

>73C5vK39_2 L-CDR3
QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 45)

>73C5vK39_7 L-CDR3
QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 45)

>73C5vK39_15 L-CDR3
QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 45)

H-CDR1胺基酸序列

>81B4vH33_49 H-CDR1
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

>81B4vH33_85T H-CDR1
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

>81B4vH33_90 H-CDR1
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

>81B4vH33_93 H-CDR1
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

>81B4vH50_22 H-CDR1
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

>81B4vH50_30 H-CDR1
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

>81B4vH51_13 H-CDR1
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

>81B4vH51_15 H-CDR1
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

>81B4vH52_83 H-CDR1
GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

>73C5vH46_4 H-CDR1
GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)

>73C5vH46_19 H-CDR1
GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)

>73C5vH46_40 H-CDR1
GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)

>73C5vH47_65 H-CDR1
GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)

>73C5vH47_77 H-CDR1
GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)

>73C5vH58_91 H-CDR1
GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)

H-CDR1
SSWIH (SEQ ID NO: 141)

H-CDR2胺基酸序列

>81B4vH33_49 H-CDR2
EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO: 62)

>81B4vH33_85T H-CDR2
EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO: 62)

>81B4vH33_90 H-CDR2
EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO: 62)

>81B4vH33_93 H-CDR2
EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO: 62)

>81B4vH50_22 H-CDR2
EILPGVVRTNYNENF (SEQ ID NO: 108)

>81B4vH50_30 H-CDR2
EINPGAVRTNYNENF (SEQ ID NO: 109)

>81B4vH51_13 H-CDR2
EINPGLVRTNYNENF (SEQ ID NO: 110)

>81B4vH51_15 H-CDR2
EINPGAVRTNYNENF (SEQ ID NO: 109)

>81B4vH52_83 H-CDR2
EINPGSVRTNYNENF (SEQ ID NO: 111)

>73C5vH46_4 H-CDR2
VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

>73C5vH46_19 H-CDR2
VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

>73C5vH46_40 H-CDR2
VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

>73C5vH47_65 H-CDR2

VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

>73C5vH47_77 H-CDR2
VIWSDGSTDFNAPFKS (SEQ ID NO: 63)

>73C5vH58_91 H-CDR2
VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

H-CDR2
EINPGNVRTNYNENFRN (SEQ ID NO: 142)

H-CDR3胺基酸序列

>81B4vH33_49 H-CDR3
VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH33_85T H-CDR3
VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH33_90 H-CDR3
VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH33_93 H-CDR3
VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH50_22 H-CDR3
VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH50_30 H-CDR3
VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH51_13 H-CDR3
VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH51_15 H-CDR3
VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH52_83 H-CDR3

VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>73C5vH46_4 H-CDR3
KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

>73C5vH46_19 H-CDR3
KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

>73C5vH46_40 H-CDR3
KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

>73C5vH47_65 H-CDR3
KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

>73C5vH47_77 H-CDR3
KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

>73C5vH58_91 H-CDR3
KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

【0085】在一個態樣中，本發明之可變區連接於恆定區。例如，本發明之可變區連接於如下所示之恆定區以形成抗體之重鏈或輕鏈。

連接在人類化可變重鏈區之下游的重鏈恆定區：
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 112)
連接在人類化可變輕鏈區之下游的輕鏈恆定區：
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:113)

【0086】本發明之代表性輕鏈及重鏈序列顯示如下(源自抗體81B4及73C5之人類化可變區連接於恆定區)。

輕鏈胺基酸序列

>81B4vK32_3輕鏈
EIVLTQSPGTLSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSTL ASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 114)
>81B4vK32_105輕鏈
EIVLTQSPGTLSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSILA SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 115)
>81B4vK32_116輕鏈
EIVLTQSPGTLSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 116)
>81B4vK32_127輕鏈
EIVLTQSPGTLSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSRL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 117)
>81B4vK32_138輕鏈
QIVLTQSPGTLSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSR LASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGAGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 118)

>81B4vK32_140輕鏈
QIVLTQSPGTLSLSPGERVTMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSQL ASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 119)
>81B4vK32_141輕鏈
QIVLTQSPGTLSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSKL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 120)
>81B4vK32_147輕鏈
EIVLTQSPGTLSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSHL ASGIPGRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAAVYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 121)

>73C5vK39_2輕鏈
EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIYSASYR HSGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAEYFCQQYSRYPLTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 122)
>73C5vK39_7輕鏈
EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIYSASYR HSGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 123)
>73C5vK39_15輕鏈

EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIYSASYR HSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAEYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 124)

重鏈胺基酸序列

>81B4vH33_49重鏈
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINP GNVRTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPYF PYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 125)
>81B4vH33_85T重鏈
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWIGEINP GNVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPYF PYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 126)
>81B4vH33_90重鏈
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVKQAPGQGLEWMGEIN PGNVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPY FPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 127)

>81B4vH33_93重鏈
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWMGEIN PGNVRTNYNENFRNRATLTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPY FPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 128)
>81B4vH50_22重鏈
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWMGEIL PGVVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPY FPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 129)
>81B4vH50_30重鏈
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWIGEINP GAVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPYF PYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 130)
>81B4vH51_13重鏈
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINP GLVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPYF PYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW

NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 131)
>81B4vH51_15重鏈
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINP GAVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPYF PYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 132)
>81B4vH52_83重鏈
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINP GSVRTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPYF PYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 133)

>73C5vH46_4重鏈
QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSD GSTDYNAPFKSRVTINKDTSKSQVSFKMSSVQAADTAVYYCARKGGYSGSWF AYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 134)

>73C5vH46_19重鏈
QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSD GSTDYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSLKMNSLTTDDTAVYYCARKGGYSGSWFA YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 135)
>73C5vH46_40重鏈
QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSD GSTDYNAPFKSRVTISKDNSKSQVSLKMNSVTVADTAVYYCARKGGYSGSWF AYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 136)
>73C5vH47_65重鏈
QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWVRQPPGKGLEWIGVIWSD GSTDYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTVDDTAVYYCARKGGYSGSWFA YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 137)
>73C5vH47_77重鏈
QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSLTDYAVHWIRQFPGKGLEWIGVIWSD GSTDFNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTTDDTAVYYCARKGGYSGSWFA YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW

NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 138)
>73C5vH58_91重鏈
QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSD GSTDYNAPFKSRVTISKDNSKSQVSFKMSSVTADDTAVYYCARKGGYSGSWFA YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 139)

【0087】上文所列之CDR使用Chothia編號系統(Al-Lazikani等人, 1997) JMB 273, 927-948)定義。

【0088】在一個態樣中，本發明抗體包含3個輕鏈CDR及3個重鏈CDR，例如如上文所闡述。

【0089】在一個態樣中，本發明抗體包含如上文所闡述之輕鏈及重鏈可變區。在一個態樣中，本發明之輕鏈可變區與輕鏈恆定區，例如κ或λ恆定區融合。在一個態樣中，本發明之重鏈可變區與重鏈恆定區，例如IgA、IgD、IgE、IgG或gM，尤其IgG_1、IgG_2、IgG_3或IgG_4融合。

【0090】本發明提供一種抗IL-36R抗體，其包含包括胺基酸序列SEQ ID NO: 115之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 125之重鏈(抗體B1)。

【0091】本發明提供一種抗IL-36R抗體，其包含包括胺基酸序列

SEQ ID NO: 115之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 126之重鏈(抗體B2)。

【0092】本發明提供一種抗IL-36R抗體，其包含包括胺基酸序列SEQ ID NO: 115之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 127之重鏈(抗體B3)。

【0093】本發明提供一種抗IL-36R抗體，其包含包括胺基酸序列SEQ ID NO: 118之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 125之重鏈(抗體B4)。

【0094】本發明提供一種抗IL-36R抗體，其包含包括胺基酸序列SEQ ID NO: 118之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 126之重鏈(抗體B5)。

【0095】本發明提供一種抗IL-36R抗體，其包含包括胺基酸序列SEQ ID NO: 118之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 127之重鏈(抗體B6)。

【0096】本發明提供一種抗IL-36R抗體，其包含包括胺基酸序列SEQ ID NO: 123之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 138之重鏈(抗體C3)。

【0097】本發明提供一種抗IL-36R抗體，其包含包括胺基酸序列SEQ ID NO: 123之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 139之重鏈(抗體C2)。

【0098】本發明提供一種抗IL-36R抗體，其包含包括胺基酸序列SEQ ID NO: 124之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 138之重鏈(抗體C1)。

【0099】本發明之代表性抗體顯示如下。

表B.

抗體	輕鏈序列	重鏈序列
B1	EIVLTQSPGTLSLSPGERATMSC TASSSVSSSYFHWYQQKPGQAP RLLIYRTSILASGVPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFATYYCHQF HRSPLTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 115)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYS FTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPGNVR TNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCAVVFYGEPYFPYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 125)
B2	EIVLTQSPGTLSLSPGERATMSC TASSSVSSSYFHWYQQKPGQAP RLLIYRTSILASGVPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFATYYCHQF HRSPLTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 115)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYS FTSSWIHWVRQRPGQGLEWIGEINPGNVR TNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTVVFYGEPYFPYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 126)
B3	EIVLTQSPGTLSLSPGERATMSC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYS

	TASSSVSSSYFHWYQQKPGQAP RLLIYRTSILASGVPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFATYYCHQF HRSPLTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 115)	FTSSWIHWVKQAPGQGLEWMGEINPGNV RTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCTVVFYGEPYFPYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 127)
B4	QIVLTQSPGTLSLSPGERATMTC TASSSVSSSYFHWYQQKPGQAP RLWIYRTSRLASGVPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQ FHRSPLTFGAGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 118)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYS FTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPGNVR TNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCAVVFYGEPYFPYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 125)
B5	QIVLTQSPGTLSLSPGERATMTC TASSSVSSSYFHWYQQKPGQAP RLWIYRTSRLASGVPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQ FHRSPLTFGAGTKLEIKRTVAAP	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYS FTSSWIHWVRQRPGQGLEWIGEINPGNVR TNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTVVFYGEPYFPYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL

	SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 118)	GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 126)
B6	QIVLTQSPGTLSLSPGERATMTC TASSSVSSSYFHWYQQKPGQAP RLWIYRTSRLASGVPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQ FHRSPLTFGAGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 118)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYS FTSSWIHWVKQAPGQGLEWMGEINPGNV RTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCTVVFYGEPYFPYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 127)

表C

抗體	輕鏈序列	重鏈序列
C1	EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSC KASQDVGTNVLWYQQKPGQAP RPLIYSASYRHSGIPARFSGSGSG TEFTLTISSLQSEDFAEYYCQQY SRYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN	QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSLT DYAVHWIRQFPGKGLEWIGVIWSDGSTD FNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTTD DTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA

	NFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 124)	VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 138)
C2	EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSC KASQDVGTNVLWYQQKPGQAP RPLIYSASYRHSGIPDRFSGSGSG TEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQY SRYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 123)	QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLT DYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTD YNAPFKSRVTISKDNSKSQVSFKMSSVTA DDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 139)
C3	EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSC KASQDVGTNVLWYQQKPGQAP RPLIYSASYRHSGIPDRFSGSGSG TEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQY SRYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 123)	QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSLT DYAVHWIRQFPGKGLEWIGVIWSDGSTD FNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTTD DTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG

		KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 138)

【0100】在一些態樣中，人類化抗體顯示阻斷活性，其中其使IL-36配體與IL-36受體之結合降低至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。抗體阻斷IL-36配體與IL-36受體之結合的能力可使用此項技術中已知的競爭性結合分析來量測。或者，抗體之阻斷活性可藉由評定IL-36之生物效應，諸如IL-8、IL-6之產生，及GM-CSF來量測，以測定由IL-36受體介導之信號傳導是否得到抑制。

【0101】在另一態樣中，本發明提供一種具有有利生理特性之人類化抗IL-36R抗體。在一個態樣中，本發明之人類化抗IL-36R抗體在緩衝液中以至少90%單體形式，或以至少92%單體形式，或以至少95%單體形式存在。在另一態樣中，本發明之人類化抗IL-36R抗體在緩衝液中保持呈至少90%單體形式，或至少92%單體形式，或至少95%單體形式持續一個月或四個月。

【0102】在一個態樣中，本發明之人類化抗體為抗體B1、抗體B2、抗體B3、抗體B4、抗體B5、抗體B6、抗體C1、抗體C2或抗體C3。因此，在一個實施例中，本發明之人類化抗體包含SEQ ID NO:115之輕鏈序列及SEQ ID NO: 125之重鏈序列(抗體B1）。在另一實施例中，本發明之人類化抗體包含SEQ ID NO: 115之輕鏈序列及SEQ ID NO: 126之重鏈序列(抗體B2）。在另一實施例中，本發明之人類化抗體包含SEQ ID NO: 115之輕鏈序列及SEQ ID NO: 127之重鏈序列(抗

體B3）。在另一實施例中，本發明之人類化抗體包含SEQ ID NO: 118之輕鏈序列及SEQ ID NO: 125之重鏈序列(抗體B4）。在另一實施例中，本發明之人類化抗體包含SEQ ID NO: 118之輕鏈序列及SEQ ID NO: 126之重鏈序列(抗體B5）。在另一實施例中，本發明之人類化抗體包含SEQ ID NO: 118之輕鏈序列及SEQ ID NO: 127之重鏈序列(抗體B6）。在另一實施例中，本發明之人類化抗體包含SEQ ID NO: 124之輕鏈序列及SEQ ID NO: 138之重鏈序列(抗體C1）。在另一實施例中，本發明之人類化抗體包含SEQ ID NO: 123之輕鏈序列及SEQ ID NO: 139之重鏈序列(抗體C2）。在另一實施例中，本發明之人類化抗體包含SEQ ID NO: 123之輕鏈序列及SEQ ID NO: 138之重鏈序列(抗體C3）。

【0103】在又一實施例中，本發明之人類化抗體係由SEQ ID NO:115之輕鏈序列及SEQ ID NO: 125之重鏈序列組成(抗體B1）。在另一實施例中，本發明之人類化抗體係由SEQ ID NO: 115之輕鏈序列及SEQ ID NO: 126之重鏈序列組成(抗體B2）。在另一實施例中，本發明之人類化抗體係由SEQ ID NO: 115之輕鏈序列及SEQ ID NO: 127之重鏈序列組成(抗體B3）。在另一實施例中，本發明之人類化抗體係由SEQ ID NO: 118之輕鏈序列及SEQ ID NO: 125之重鏈序列組成(抗體B4）。在另一實施例中，本發明之人類化抗體係由SEQ ID NO: 118之輕鏈序列及SEQ ID NO: 126之重鏈序列組成(抗體B5）。在另一實施例中，本發明之人類化抗體係由SEQ ID NO: 118之輕鏈序列及SEQ ID NO: 127之重鏈序列組成(抗體B6）。在另一實施例中，本發明之人類化抗體係由SEQ ID NO: 124之輕鏈序列及SEQ ID NO: 138之重鏈序列組成(抗體C1）。在另一實施例中，本發明之人類化抗體係由SEQ ID NO: 123之輕

鏈序列及SEQ ID NO: 139之重鏈序列組成(抗體C2）。在另一實施例中，本發明之人類化抗體係由SEQ ID NO: 123之輕鏈序列及SEQ ID NO: 138之重鏈序列組成(抗體C3）。

【0104】在一些實施例中，人類化抗IL-36R抗體，包括其抗原結合片段，諸如重鏈及輕鏈可變區，包含源自抗體B1、抗體B2、抗體B3、抗體B4、抗體B5、抗體B6、抗體C1、抗體C2或抗體C3的殘基之胺基酸序列。

【0105】在又一實施例中，本發明提供一種與本發明抗體競爭性地結合於人類抗IL-36R之抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，本發明抗體例如本文所述之抗體B1、抗體B2、抗體B3、抗體B4、抗體B5、抗體B6、抗體C1、抗體C2或抗體C3。抗體或抗原結合片段競爭性地結合於IL-36R之能力可使用此項技術中已知的競爭性結合分析來量測。

【0106】人類化抗IL-36R抗體視情況包括共同或生殖系構架區中之特異性胺基酸取代。相對於藉由將CDR或HVL「直接交換」至人類生殖系構架區中所形成的人類化抗體中所展現的效能，此等構架位置處的胺基酸殘基之特異性取代可改善抗體效能之各個態樣，包括結合親和力及/或穩定性。

【0107】在一些實施例中，本發明描述其他單株抗體，其伴隨具有SEQ ID NO: 1至10中之任一者中所示之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，本發明描述其他單株抗體，其伴隨具有SEQ ID NO: 11至20中之任一者中所示之胺基酸序列的重鏈可變區。將該等CDR置於人類共同重鏈及輕鏈可變域之FR中將產生適用的本發明之人類化抗體。

【0108】詳言之，本發明提供具有以下之輕鏈可變及重鏈可變區之組合的單株抗體：SEQ ID NO: 1/11、2/12、3/13、4/14、5/15、6/16、7/17、8/18、9/19、10/20。該等可變區可與人類恆定區組合。

【0109】在一些實施例中，本發明描述其他人類化抗體，其伴隨具有SEQ ID NO: 76至86中之任一者中所示之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，本發明描述其他人類化抗體，其伴隨具有SEQ ID NO: 87至101中之任一者中所示之胺基酸序列的重鏈可變區。詳言之，本發明提供具有以下之輕鏈可變及重鏈可變區之組合的單株抗體：SEQ ID NO: 77/89、80/88、80/89、77/87、77/88、80/87、86/100、85/101、85/100。該等可變區可與人類恆定區組合。

【0110】在又一實施例中，本發明係關於一種抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包含人類化輕鏈可變域，該輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 77之CDR及具有與SEQ ID NO: 77之可變域輕鏈胺基酸序列之構架區的胺基酸序列具有至少90%一致性、至少93%一致性或至少95%一致性之胺基酸序列的構架區；人類化重鏈可變域，該重鏈可變域包含SEQ ID NO: 89之CDR及具有與SEQ ID NO: 89之可變域重鏈胺基酸序列之構架區的胺基酸序列具有至少90%一致性、至少93%一致性或至少95%一致性之胺基酸序列的構架區。在一個實施例中，抗IL-36R抗體為人類化單株抗體。

【0111】在又一實施例中，本發明係關於一種抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包含人類化輕鏈可變域，該輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 80之CDR及具有與SEQ ID NO: 80之可變域輕鏈胺基酸序列之構架區的胺基酸序列具有至少90%一致性、至少93%一致性或至少95%一致

性之胺基酸序列的構架區；人類化重鏈可變域，該重鏈可變域包含SEQ ID NO: 88之CDR及具有與SEQ ID NO: 88之可變域重鏈胺基酸序列之構架區的胺基酸序列具有至少90%一致性、至少93%一致性或至少95%一致性之胺基酸序列的構架區。在一個實施例中，抗IL-36R抗體為人類化單株抗體。

【0112】在又一實施例中，本發明係關於一種抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包含人類化輕鏈可變域，該輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 80之CDR及具有與SEQ ID NO: 80之可變域輕鏈胺基酸序列之構架區的胺基酸序列具有至少90%一致性、至少93%一致性或至少95%一致性之胺基酸序列的構架區；人類化重鏈可變域，該重鏈可變域包含SEQ ID NO: 89之CDR及具有與SEQ ID NO: 89之可變域重鏈胺基酸序列之構架區的胺基酸序列具有至少90%一致性、至少93%一致性或至少95%一致性之胺基酸序列的構架區。在一個實施例中，抗IL-36R抗體為人類化單株抗體。

【0113】在又一實施例中，本發明係關於一種抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包含人類化輕鏈可變域，該輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 77之CDR及具有與SEQ ID NO: 77之可變域輕鏈胺基酸序列之構架區的胺基酸序列具有至少90%一致性、至少93%一致性或至少95%一致性之胺基酸序列的構架區；人類化重鏈可變域，該重鏈可變域包含SEQ ID NO: 87之CDR及具有與SEQ ID NO: 87之可變域重鏈胺基酸序列之構架區的胺基酸序列具有至少90%一致性、至少93%一致性或至少95%一致性之胺基酸序列的構架區。在一個實施例中，抗IL-36R抗體為人類化單株抗體。

【0114】在又一實施例中，本發明係關於一種抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包含人類化輕鏈可變域，該輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 77之CDR及具有與SEQ ID NO: 77之可變域輕鏈胺基酸序列之構架區的胺基酸序列具有至少90%一致性、至少93%一致性或至少95%一致性之胺基酸序列的構架區；人類化重鏈可變域，該重鏈可變域包含SEQ ID NO: 88之CDR及具有與SEQ ID NO: 88之可變域重鏈胺基酸序列之構架區的胺基酸序列具有至少90%一致性、至少93%一致性或至少95%一致性之胺基酸序列的構架區。在一個實施例中，抗IL-36R抗體為人類化單株抗體。

【0115】在又一實施例中，本發明係關於一種抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包含人類化輕鏈可變域，該輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 80之CDR及具有與SEQ ID NO: 80之可變域輕鏈胺基酸序列之構架區的胺基酸序列具有至少90%一致性、至少93%一致性或至少95%一致性之胺基酸序列的構架區；人類化重鏈可變域，該重鏈可變域包含SEQ ID NO: 87之CDR及具有與SEQ ID NO: 87之可變域重鏈胺基酸序列之構架區的胺基酸序列具有至少90%一致性、至少93%一致性或至少95%一致性之胺基酸序列的構架區。在一個實施例中，抗IL-36R抗體為人類化單株抗體。

【0116】在又一實施例中，本發明係關於一種抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包含人類化輕鏈可變域，該輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 86之CDR及具有與SEQ ID NO: 86之可變域輕鏈胺基酸序列之構架區的胺基酸序列具有至少90%一致性、至少93%一致性或至少95%一致性之胺基酸序列的構架區；人類化重鏈可變域，該重鏈可變域包含SEQ

ID NO: 100之CDR及具有與SEQ ID NO: 100之可變域重鏈胺基酸序列之構架區的胺基酸序列具有至少90%一致性、至少93%一致性或至少95%一致性之胺基酸序列的構架區。在一個實施例中，抗IL-36R抗體為人類化單株抗體。

【0117】在又一實施例中，本發明係關於一種抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包含人類化輕鏈可變域，該輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 85之CDR及具有與SEQ ID NO: 85之可變域輕鏈胺基酸序列之構架區的胺基酸序列具有至少90%一致性、至少93%一致性或至少95%一致性之胺基酸序列的構架區；人類化重鏈可變域，該重鏈可變域包含SEQ ID NO: 101之CDR及具有與SEQ ID NO: 101之可變域重鏈胺基酸序列之構架區的胺基酸序列具有至少90%一致性、至少93%一致性或至少95%一致性之胺基酸序列的構架區。在一個實施例中，抗IL-36R抗體為人類化單株抗體。

【0118】在又一實施例中，本發明係關於一種抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包含人類化輕鏈可變域，該輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 85之CDR及具有與SEQ ID NO: 85之可變域輕鏈胺基酸序列之構架區的胺基酸序列具有至少90%一致性、至少93%一致性或至少95%一致性之胺基酸序列的構架區；人類化重鏈可變域，該重鏈可變域包含SEQ ID NO: 100之CDR及具有與SEQ ID NO: 100之可變域重鏈胺基酸序列之構架區的胺基酸序列具有至少90%一致性、至少93%一致性或至少95%一致性之胺基酸序列的構架區。在一個實施例中，抗IL-36R抗體為人類化單株抗體。

【0119】在一些具體實施例中，本文所揭示之人類化抗IL-36R抗

體包含至少一個重或輕鏈可變域，其包含如本文所揭示之鼠類單株抗體或人類化抗體之CDR或HVL及人類生殖系重鏈及輕鏈可變域之FR。

【0120】在另一態樣中，本發明提供一種抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包含SEQ ID NO: 21至29中之任一者之輕鏈CDR1 (L-CDR1)序列；SEQ ID NO: 30至38中之任一者之輕鏈CDR2 (L-CDR2)序列；SEQ ID NO: 39至47中之任一者之輕鏈CDR3 (L-CDR3)序列；SEQ ID NO: 48至56中之任一者之重鏈CDR1 (H-CDR1)序列；SEQ ID NO: 57至66中之任一者之重鏈CDR2 (H-CDR2)序列；及SEQ ID NO: 67至75中之任一者之重鏈CDR3 (H-CDR3)序列。在一個態樣中，抗IL-36R抗體或其抗原結合片段包含輕鏈可變區，其包含上文所列之L-CDR1、上文所列之L-CDR2及上文所列之L-CDR3；及重鏈可變區，其包含上文所列之H-CDR1、上文所列之H-CDR2及上文所列之H-CDR3。

【0121】在另一態樣中，本發明提供一種抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包含：

a) 分別呈SEQ ID NO: 21、30、39、48、57及67之L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2及H-CDR3序列；或

b) 分別呈SEQ ID NO: 22、31、40、49、58及68之L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2及H-CDR3序列；或

c) 分別呈SEQ ID NO: 23、32、41、50、59及69之L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2及H-CDR3序列；或

d) 分別呈SEQ ID NO: 24、33、42、51、60及70之L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2及H-CDR3序列；或

e) 分別呈SEQ ID NO: 25、34、43、52、61及71之L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2及H-CDR3序列；或

f) 分別呈SEQ ID NO: 26、35、44、53、62及72之L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2及H-CDR3序列；或

g) 分別呈SEQ ID NO: 27、36、45、54、63及73之L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2及H-CDR3序列；或

h) 分別呈SEQ ID NO: 27、36、45、54、64及74之L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2及H-CDR3序列；或

i) 分別呈SEQ ID NO: 27、36、45、54、64及73之L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2及H-CDR3序列；或

j) 分別呈SEQ ID NO: 28、37、46、55、65及74之L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2及H-CDR3序列；或

k) 分別呈SEQ ID NO: 29、38、47、56、66及75之L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2及H-CDR3序列。

【0122】在另一態樣中，本發明提供一種抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包含：

a) 分別呈SEQ ID NO: 26、103、44、53、62及72之L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2及H-CDR3序列；或

b) 分別呈SEQ ID NO: 26、104、44、53、62及72之L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2及H-CDR3序列；或

c) 分別呈SEQ ID NO: 26、104、44、141、142及72之L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2及H-CDR3序列；或

d) 分別呈SEQ ID NO: 27、36、45、107、63及73之L-CDR1、L-

CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2及H-CDR3序列；或

e) 分別呈SEQ ID NO: 27、36、45、107、64或73之L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2及H-CDR3序列。

【0123】在一個態樣中，抗IL-36R抗體或其抗原結合片段包含輕鏈可變區，其包含上文所列之L-CDR1、L-CDR2及L-CDR3組合；及重鏈可變區，其包含上文所列之H-CDR1、H-CDR2及H-CDR3組合。

【0124】在具體實施例中，預期在此等例示性免疫球蛋白之間具有經轉換之CDR區(亦即，例如用來自另一小鼠抗體或由其衍生之人類化抗體的類似CDR轉換小鼠抗體中之一者或由其衍生之人類化抗體的一或兩個CDR)的嵌合抗體可產生適用抗體。

【0125】在某些實施例中，人類化抗IL-36R抗體為抗體片段。各種抗體片段已在上文進行一般論述且存在已研發用於產生抗體片段之技術。片段可經由完整抗體之蛋白水解衍生(參見例如，Morimoto等人, 1992, Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24:107-117；及Brennan等人, 1985, Science 229:81)。或者，片段可在重組宿主細胞中直接產生。例如，Fab'-SH片段可自大腸桿菌直接回收且化學耦合以形成$F(ab')_2$片段(參見例如，Carter等人, 1992, Bio/Technology 10:163-167)。藉由另一方法，$F(ab')_2$片段可自重組宿主細胞培養物直接分離。用於產生抗體片段之其他技術將為熟習此項技術者顯而易見。因此，在一個態樣中，本發明提供包含本文所述之CDR，尤其本文所述之L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2及H-CDR3之組合中之一者的抗體片段。在另一態樣中，本發明提供包含本文所述之可變區，例如本文所述之輕鏈可變區及重鏈可變區之組合中之一者的抗體片

段。

【0126】某些實施例包括人類化抗IL-36R抗體之$F(ab')_2$片段，其包含SEQ ID NO: 115或118中之任一者的輕鏈序列與SEQ ID NO: 125、126或127之重鏈序列的組合。該等實施例可包括包含此類$F(ab')_2$之完整抗體。

【0127】某些實施例包括人類化抗IL-36R抗體之$F(ab')_2$片段，其包含SEQ ID NO: 123或124中之任一者之輕鏈序列與SEQ ID NO: 138或139之重鏈序列的組合。該等實施例可包括包含此類$F(ab')_2$之完整抗體。

【0128】在一些實施例中，抗體或抗體片段包括介導效應功能之恆定區。恆定區可針對表現抗IL-36R之靶細胞提供抗體依賴性細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞吞噬(ADCP)及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)反應。效應子域可為例如Ig分子之Fc區。

【0129】抗體之效應子域可來自任何適合之脊椎動物物種及同型。來自不同動物物種之同型的不同之處在於介導效應功能之能力。例如，人類免疫球蛋白介導CDC及ADCC/ADCP之能力一般分別呈以下次序 ：$IgM \approx IgG_1 \approx IgG_3 > IgG_2 > IgG_4$及$IgG_1 \approx IgG_3 > IgG_2/IgM/IgG_4$。 鼠類免疫球蛋白一般分別按以下次序介導CDC及ADCC/ADCP：鼠類$IgM \approx IgG_3 >> IgG_{2b} > IgG_{2a} >> IgG_1$及$IgG_{2b} > IgG_{2a} > IgG_1 >> IgG_3$。在另一實例中，鼠類$IgG_{2a}$介導ADCC，而鼠類$IgG_{2a}$及IgM介導CDC。

III. 醫藥劑量及投與

【0130】本發明之抗IL-36R抗體通常以醫藥組合物形式向患者投與，其中拮抗劑與醫藥學上可接受之載劑或賦形劑混合，參見例如，

Remington's Pharmaceutical Sciences and US. Pharmacopeia: National Formulary, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1984)。醫藥組合物可以適用於預期給藥途徑之任何方式調配。醫藥調配物之實例包括凍乾粉劑、漿液、水溶液、懸浮液及持續釋放之調配物(參見例如，Hardman等 人(2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N. Y.；Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N. Y.；Avis等 人(編) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY；Lieberman等 人(編) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY；Lieberman等 人(編) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY；Weiner及Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker公司, New York, N. Y.)。適合給藥途徑包括靜脈內注射(包括動脈內注射)及皮下注射。

【0131】在一個態樣中，本發明係關於一種治療患者之掌蹠膿疱症(PPP)之方法，該方法包括向患者投與或已投與治療有效量之抗IL-36R抗體。

【0132】在另一態樣中，本發明係關於一種治療患者之中度至重度PPP之方法，該方法包括向患者投與或已投與治療有效量之抗IL-36R抗體。

【0133】在另一態樣中，本發明係關於一種治療患者的與PPP相關之慢性疾病病狀(包括週期性出現或惡化之膿疱)之方法，該方法包括向

患者投與或已投與治療有效量之抗IL-36R抗體。

【0134】在另一態樣中，本發明係關於一種減少或減輕患者的PPP之急性或慢性期病發(包括新出現或惡化之膿疱)之病徵及症狀的方法，該方法包括向患者投與或已投與治療有效量之抗IL-36R抗體。

【0135】在另一態樣中，本發明係關於一種降低PPP發作(包括新出現或惡化之膿疱)之嚴重程度且縮短其持續時間之方法，該方法包括向患者投與或已投與治療有效量之抗IL-36R抗體。

【0136】在另一態樣中，本發明係關於一種治療與急性PPP (包括新出現或惡化之膿疱)相關之皮膚病症之方法，該方法包括向患者投與或已投與治療有效量之抗IL-36R抗體。

【0137】在另一態樣中，本發明係關於一種防止用本發明之抗IL-36R抗體治療的患者之PPP發作(包括新出現或惡化之膿疱)復發之方法。

【0138】在另一態樣中，本發明係關於一種達成用抗IL-36R抗體治療之患者第16週時之PPP ASI50的方法。

【0139】在另一態樣中，本發明係關於一種達成用抗IL-36R抗體治療之患者的PPP症狀完全消除之方法；其中PPP症狀包含膿疱、紅斑、結皮或脫屑，且完全消除包含以下PPP PGA評分：0 (清除，例如無PPP之病徵；無脫屑或結皮或殘留膿疱)或1 (幾乎清除，輕微脫屑及/或紅斑及/或少量結皮；新(黃色)及/或老(褐色)膿疱極少)。

【0140】在另一態樣中，本發明係關於一種治療患者之PPP之方法，其包括：

(a) 由該患者獲得生物樣本，其中該生物樣本係由包括病變皮膚或

全血之來源獲得；

(b) 對基因中之一或多者進行或已進行定序分析或表現分析；

(c) 基於基因定序分析或表現分析結果向患者投與有效量之抗IL-36R抗體。在與此態樣相關之一實施例中，基因中之一或多者為患者之病變皮膚或全血中之IL36RN、CARD14、AP1S3、HLA-C、C15orf48、CCL20、CXCR2、IGHA1、IL17A、IL17F、IL36A、IL36B、IL36RN、LCN2、MIR155HG、S100A12、S100A7、S100A8、VNN1、CXCR2、IL36G、IL36RN、PI3、S100A12及/或VNN3。舉例而言，若基因表現高於臨限量，則用抗IL-36R抗體進行治療，否則不然。

【0141】在與本文所述之態樣及實施例中之任一者相關的一個實施例中，抗IL-36R抗體包括：a)輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 35、102、103、104、105、106或140 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

【0142】在與本文所述之態樣及實施例中之任一者相關的一個實施例中，抗IL-36R抗體包括：a)輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 35、102、103、104、105、106或140 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 141 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110、111或142 (H-CDR2)；胺基酸

序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

【0143】在與本文所述之態樣及實施例中之任一者相關的一個實施例中，抗IL-36R抗體包括：

I. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 102 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

II. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 103 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

III. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 104 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

IV. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 104 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 141 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110、111或142 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

V. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 105 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

VI. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 106 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

VII. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 140 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

【0144】在與本文所述之態樣及實施例中之任一者相關的一個實施例中，抗IL-36R抗體包括：

(i) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

(ii) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

(iii) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或

(iv) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

(v) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

(vi) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或

(vii) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 85之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 100之重鏈可變區；或

(viii) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 85之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 101之重鏈可變區；或

(ix) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 86之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 100之重鏈可變區；或

(x) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 86之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 101之重鏈可變區。

【0145】在與本文所述之態樣及實施例中之任一者相關的一個實施例中，抗IL-36R抗體包括：

i. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 115之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 125之重鏈；或

ii. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 115之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 126之重鏈；或

iii. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 115之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 127之重鏈；或

iv. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 118之輕鏈；及包含胺基酸序列

SEQ ID NO: 125之重鏈；或

v. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 118之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 126之重鏈；或

vi. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 118之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 127之重鏈；或

vii. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 123之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 138之重鏈；或

viii. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 123之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 139之重鏈；或

ix. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 124之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 138之重鏈。

【0146】在與本文所述之態樣及實施例中之任一者相關的一實施例中，皮下或靜脈內或藉由兩個途徑同時或依次且以任何次序投與抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，皮下投藥包含投與300 mg或600 mg劑量之抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，靜脈內投藥包含投與300mg、600 mg、900 mg或1200 mg劑量之抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，以每週一次(qw)、每2週一次(q2w)、每4週一次(q4w)、每6週一次(q6w)或每8週一次(q8w)間隔或其組合進行皮下投藥。在一相關實施例中，以每4週一次(q4w)、每8週一次(q8w)或每12週一次(q12w)間隔或其組合進行靜脈內投藥。

【0147】在與本文所述之態樣及實施例中之任一者相關的另一實施例中，皮下或靜脈內或藉由兩個途徑同時或依次且以任何次序投與抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，皮下投藥包含初始劑量。在一相關實

施例中，皮下投藥進一步包含後續劑量。在一相關實施例中，投與抗IL-36R抗體包括初始劑量及後續劑量。在一相關實施例中，靜脈內或皮下投與初始劑量。在一相關實施例中，皮下投與後續劑量。在一相關實施例中，初始劑量為150 mg、300 mg或600 mg。在一相關實施例中，每日(以連續日)投與150 mg或300 mg之初始劑量持續兩週。在一相關實施例中，每週投與600 mg之初始劑量一次持續兩週，包括第0週及第1週；第0週及第2週；第0週及第3週；或第0週及第4週。在一相關實施例中，每週投與600 mg之初始劑量一次持續三週，包括第0週、第1週及第2週；第0週、第1週及第3週；第0週、第1週及第4週；第0週、第2週及第3週；第0週、第2週及第4週；或第0週、第3週及第4週。在一相關實施例中，每週投與600 mg之初始劑量一次持續四週，包括第0週、第1週、第2週及第3週；第0週、第1週、第2週及第4週；第0週、第1週、第3週及第4週；或第0週、第2週、第3週及第4週。在一相關實施例中，每週投與600 mg之初始劑量兩次持續2週。在一相關實施例中，每週投與600 mg之初始劑量兩次持續3週。在一相關實施例中，每週投與600 mg之初始劑量兩次持續4週。在一相關實施例中，初始劑量為3000 mg (在例如，第1天、第1週、第2週、第3週及第4週以600 mg劑量投與)。在一相關實施例中，初始劑量為1500 mg (在例如，第1天、第1週、第2週、第3週及第4週以300 mg劑量投與)。在一相關實施例中，初始劑量為900 mg或1200 mg，其以q4w、q8w或q12w靜脈內(IV)或皮下(SC)投與。在一相關實施例中，後續劑量為以SC投與之300 mg或 600 mg。在一相關實施例中，後續劑量投藥在初始劑量投與結束之後兩至四週開始。在一相關實施例中，每2週一次(q2w)、每4週一次

(q4w)、每6週一次(q6w)或每8週一次(q8w)投與300 mg或600 mg之後續劑量。在一相關實施例中，後續劑量為q4w投與之600 mg。在一相關實施例中，後續劑量為q4w投與之300 mg。在一相關實施例中，後續劑量為300 mg，其q4w投與持續八週且其後q8w投與。

【0148】在一個實施例中，本發明係關於一種預防PPP發作(包括新出現或惡化之膿疱)復發之方法，該(等)方法包括根據下表1至表4中所列之給藥方案中之任一者，向PPP患者皮下或靜脈內或藉由兩個途徑投與或已投與治療有效量之本發明之抗IL-36R抗體。

【0149】在一個實施例中，本發明係關於一種在第16週時達成0或1 (=清除/幾乎清除) PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分之方法，該(等)方法包括根據下表1至表4中所列之給藥方案中之任一者，向PPP患者皮下或靜脈內或藉由兩個途徑投與或已投與治療有效量之本發明之抗IL-36R抗體。

【0150】在一個實施例中，本發明係關於一種在第16週時達成0或1 (=清除/幾乎清除) PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分之方法，該(等)方法包括根據下表1至表4中所列之給藥方案中之任一者，向PPP患者皮下或靜脈內或藉由兩個途徑投與或已投與治療有效量之本發明之抗IL-36R抗體。

【0151】根據本發明之給藥方案之代表性實例揭示於下表1至4中。

表1：劑量及給藥方案

治療劑量 (mg)	給藥頻率
300 (SC)	qw
300 (SC)	q2w

300 (SC)	q4w
300 (SC)	q6w
300 (SC)	q8w
600 (SC)	qw
600 (SC)	q2w
600 (SC)	q4w
600 (SC)	q6w
600 (SC)	q8w
900 (SC)	q2w
900 (SC)	q4w
900 (SC)	q8w
900 (SC)	q12w

表2：劑量及給藥方案

治療劑量 (mg)	給藥頻率
900 (IV)	q4w
900 (IV)	q8w
900 (IV)	q12w
1200 (IV)	q4w
1200 (IV)	q8w
1200 (IV)	q12w

表3：劑量及給藥方案

初始劑量 (例如引入或誘導劑量) (mg)	初始劑量之頻率	後續劑量 (例如維持劑量) (mg)	後續劑量之頻率
600 (SC)	5次，第1天至第4週	600 (SC)	q4w，自第8週且持續
600 (SC)	5次，第1天至第4週	300 (SC)	q4w，自第8週且持續
300 (SC)	5次，第1天至第4週	600 (SC)	q4w，自第8週且持續
300 (SC)	5次，第1天至第4週	300 (SC) 300 (SC)	q4w，第8週至第16週 q8w，自第20週且持續
900 (IV)	2至3次，第1天至第4週	600 (IV)	q6-8w，自第8週且持續
900 (IV)	2至3次，第1天至第4週	300 (IV)	q6-8w，自第8週且持續

初始劑量(例如引入或誘導劑量)(mg)	初始劑量之頻率	後續劑量(例如維持劑量)(mg)	後續劑量之頻率
600 (IV)	2至3次，第1天至第4週	600 (IV)	q6-8w，自第8週且持續
600 (IV)	2至3次，第1天至第4週	300 (IV)	q6-8w，自第8週且持續
300 (IV)	2至3次，第1天至第4週	600 (IV)	q6-8w，自第8週且持續
300 (IV)	2至3次，第1天至第4週	300 (IV) 300 (IV)	q6-8w，第8週至第16週 q10-12w，自第20週且持續
900 (IV)	2至3次，第1天至第4週	600 (SC)	q6-8w，自第8週且持續
900 (IV)	2至3次，第1天至第4週	300 (SC)	q6-8w，自第8週且持續
600 (IV)	2至3次，第1天至第4週	600 (SC)	q4w，自第8週且持續
600 (IV)	2至3次，第1天至第4週	300 (SC)	q4w，自第8週且持續
300 (IV)	2至3次，第1天至第4週	600 (SC)	q4w，自第8週且持續
300 (IV)	2至3次，第1天至第4週	300 (SC) 300 (SC)	q4w，第8週至第16週 q8w，自第20週且持續

表4：劑量及給藥方案

初始劑量(例如引入或誘導劑量)(mg)	初始劑量之頻率	後續劑量(例如維持劑量)(mg)	後續劑量之頻率
150 (SC)	每天，持續2週	300 (SC)	q2w
300 (SC)	每天，持續2週	300 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週至第1週	300 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週至第2週	300 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週至第3週	300 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週至第4週	300 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週、第1週及第2週	300 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週、第1週及第3週	300 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週、第1週及第4週	300 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週、第2週及第3週	300 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週、第2週及第4週	300 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週、第3週及第4週	300 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週、第1週、第2週及第3週	300 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週、第1週、第2週及第4週	300 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週、第1週、第3週及第4週	300 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週、第2週、第3週及第4週	300 (SC)	q2w

初始劑量(例如引入或誘導劑量) (mg)	初始劑量之頻率	後續劑量(例如維持劑量) (mg)	後續劑量之頻率
600 (SC)	每週兩次，持續2週	300 (SC)	q2w
600 (SC)	每週兩次，持續3週	300 (SC)	q2w
600 (SC)	每週兩次，持續4週	300 (SC)	q2w
150 (SC)	每天，持續2週	300 (SC)	q4w
300 (SC)	每天，持續2週	300 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週至第1週	300 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週至第2週	300 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週至第3週	300 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週至第4週	300 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週、第1週及第2週	300 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週、第1週及第3週	300 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週、第1週及第4週	300 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週、第2週及第3週	300 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週、第2週及第4週	300 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週、第3週及第4週	300 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週、第1週、第2週及第3週	300 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週、第1週、第2週及第4週	300 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週、第1週、第3週及第4週	300 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週、第2週、第3週及第4週	300 (SC)	q4w
600 (SC)	每週兩次，持續2週	300 (SC)	q4w
600 (SC)	每週兩次，持續3週	300 (SC)	q4w
600 (SC)	每週兩次，持續4週	300 (SC)	q4w
150 (SC)	每天，持續2週	300 (SC)	q6w
300 (SC)	每天，持續2週	300 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週至第1週	300 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週至第2週	300 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週至第3週	300 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週至第4週	300 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週、第1週及第2週	300 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週、第1週及第3週	300 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週、第1週及第4週	300 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週、第2週及第3週	300 (SC)	q6w

初始劑量(例如引入或誘導劑量)(mg)	初始劑量之頻率	後續劑量(例如維持劑量)(mg)	後續劑量之頻率
600 (SC)	在第0週、第2週及第4週	300 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週、第3週及第4週	300 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週、第1週、第2週及第3週	300 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週、第1週、第2週及第4週	300 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週、第1週、第3週及第4週	300 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週、第2週、第3週及第4週	300 (SC)	q6w
600 (SC)	每週兩次，持續2週	300 (SC)	q6w
600 (SC)	每週兩次，持續3週	300 (SC)	q6w
600 (SC)	每週兩次，持續4週	300 (SC)	q6w
150 (SC)	每天，持續2週	300 (SC)	q8w
300 (SC)	每天，持續2週	300 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週至第1週	300 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週至第2週	300 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週至第3週	300 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週至第4週	300 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週、第1週及第2週	300 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週、第1週及第3週	300 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週、第1週及第4週	300 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週、第2週及第3週	300 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週、第2週及第4週	300 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週、第3週及第4週	300 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週、第1週、第2週及第3週	300 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週、第1週、第2週及第4週	300 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週、第1週、第3週及第4週	300 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週、第2週、第3週及第4週	300 (SC)	q8w
600 (SC)	每週兩次，持續2週	300 (SC)	q8w
600 (SC)	每週兩次，持續3週	300 (SC)	q8w
600 (SC)	每週兩次，持續4週	300 (SC)	q8w
150 (SC)	每天，持續2週	600 (SC)	q2w
300 (SC)	每天，持續2週	600 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週至第1週	600 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週至第2週	600 (SC)	q2w

初始劑量(例如引入或誘導劑量)(mg)	初始劑量之頻率	後續劑量(例如維持劑量)(mg)	後續劑量之頻率
600 (SC)	在第0週至第3週	600 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週至第4週	600 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週、第1週及第2週	600 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週、第1週及第3週	600 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週、第1週及第4週	600 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週、第2週及第3週	600 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週、第2週及第4週	600 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週、第3週及第4週	600 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週、第1週、第2週及第3週	600 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週、第1週、第2週及第4週	600 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週、第1週、第3週及第4週	600 (SC)	q2w
600 (SC)	在第0週、第2週、第3週及第4週	600 (SC)	q2w
600 (SC)	每週兩次，持續2週	600 (SC)	q2w
600 (SC)	每週兩次，持續3週	600 (SC)	q2w
600 (SC)	每週兩次，持續4週	600 (SC)	q2w
150 (SC)	每天，持續2週	600 (SC)	q4w
300 (SC)	每天，持續2週	600 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週至第1週	600 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週至第2週	600 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週至第3週	600 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週至第4週	600 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週、第1週及第2週	600 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週、第1週及第3週	600 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週、第1週及第4週	600 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週、第2週及第3週	600 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週、第2週及第4週	600 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週、第3週及第4週	600 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週、第1週、第2週及第3週	600 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週、第1週、第2週及第4週	600 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週、第1週、第3週及第4週	600 (SC)	q4w
600 (SC)	在第0週、第2週、第3週及第4週	600 (SC)	q4w
600 (SC)	每週兩次，持續2週	600 (SC)	q4w
600 (SC)	每週兩次，持續3週	600 (SC)	q4w

初始劑量(例如引入或誘導劑量)(mg)	初始劑量之頻率	後續劑量(例如維持劑量)(mg)	後續劑量之頻率
600 (SC)	每週兩次，持續4週	600 (SC)	q4w
150 (SC)	每天，持續2週	600 (SC)	q6w
300 (SC)	每天，持續2週	600 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週至第1週	600 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週至第2週	600 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週至第3週	600 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週至第4週	600 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週、第1週及第2週	600 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週、第1週及第3週	600 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週、第1週及第4週	600 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週、第2週及第3週	600 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週、第2週及第4週	600 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週、第3週及第4週	600 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週、第1週、第2週及第3週	600 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週、第1週、第2週及第4週	600 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週、第1週、第3週及第4週	600 (SC)	q6w
600 (SC)	在第0週、第2週、第3週及第4週	600 (SC)	q6w
600 (SC)	每週兩次，持續2週	600 (SC)	q6w
600 (SC)	每週兩次，持續3週	600 (SC)	q6w
600 (SC)	每週兩次，持續4週	600 (SC)	q6w
150 (SC)	每天，持續2週	600 (SC)	q8w
300 (SC)	每天，持續2週	600 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週至第1週	600 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週至第2週	600 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週至第3週	600 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週至第4週	600 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週、第1週及第2週	600 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週、第1週及第3週	600 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週、第1週及第4週	600 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週、第2週及第3週	600 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週、第2週及第4週	600 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週、第3週及第4週	600 (SC)	q8w

初始劑量(例如引入或誘導劑量) (mg)	初始劑量之頻率	後續劑量(例如維持劑量) (mg)	後續劑量之頻率
600 (SC)	在第0週、第1週、第2週及第3週	600 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週、第1週、第2週及第4週	600 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週、第1週、第3週及第4週	600 (SC)	q8w
600 (SC)	在第0週、第2週、第3週及第4週	600 (SC)	q8w
600 (SC)	每週兩次，持續2週	600 (SC)	q8w
600 (SC)	每週兩次，持續3週	600 (SC)	q8w
600 (SC)	每週兩次，持續4週	600 (SC)	q8w

SC：皮下或以皮下方式

IV：靜脈內或以靜脈內方式

【0152】在一相關實施例中，在本文所述之給藥方案中之任一者下向患有PPP及相關病徵及症狀之個體投與抗IL-36R抗體產生以下結果或指標中之一或多者：

(a) 在第16週時，個體達成PPP ASI (PPP ASI50)降低50%；或

(b) 與其他治療(例如，古賽庫單抗)相比，個體經歷的藥物相關不良事件(AE)之數目減少；或

(c) 在第16週時，個體經歷其膿疱嚴重程度有所改善(與基線相比)；或

(d) 在第16週時，抗IL-36R抗體治療顯示優於古賽庫單抗之功效；或

(e) 在第16週時，個體達成0或1 (=清除/幾乎清除) PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分；或

(f) 在第16週時，個體達成PPP牛皮癬面積及嚴重程度指數(PPP ASI) 75；或

(g) 在第16週時，個體經歷PPP ASI相對於基線之改善；或

(h) 在第16週時，個體達成疼痛視覺類比量表(VAS)評分相對於基線有經改善之變化；或

(i) 在第16週時，如經由皮膚病生活品質指數(DLQI)所評定，個體達成相對於基線之臨床改善；或

(j) 個體在第1次訪視、第2次訪視、第3次訪視、第4次訪視、第5次訪視、第6次訪視、第7次訪視、第8次訪視、第9次訪視、第10次訪視或全部其他訪視時達成PPP ASI50；或

(k) 在第16週及全部其他訪視時，個體達成PPP ASI評分降低；或

(l) 個體在第1次訪視、第2次訪視、第3次訪視、第4次訪視、第5次訪視、第6次訪視、第7次訪視、第8次訪視、第9次訪視、第10次訪視或全部其他訪視時達成0或1 PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分(清除/幾乎清除)；

(m) 在用抗IL-36R抗體治療後，個體在第1次訪視、第2次訪視、第3次訪視、第4次訪視、第5次訪視、第6次訪視、第7次訪視、第8次訪視、第9次訪視、第10次訪視或全部其他訪視時達成PPP ASI75；

(n) 在第1次訪視、第2次訪視、第3次訪視、第4次訪視、第5次訪視、第6次訪視、第7次訪視、第8次訪視、第9次訪視、第10次訪視或全部其他訪視時，個體經歷相對於基線之PPP ASI百分比變化；或

(o) 與其他治療(例如，古賽庫單抗)相比，個體經歷較短時間即達成PPP ASI50；或

(p) 與其他治療(例如，古賽庫單抗)相比，個體經歷較長時間才喪失PPP ASI50；

(q) 在第16週時，個體經歷在基線處患有併發性斑塊型牛皮癬之患

者的斑塊型牛皮癬之受累BSA呈經改善之變化；或

(r) 在第12週時，個體經歷優於安慰劑達成PPP ASI50；或

(s) 在第16週時，個體達成PPP ASI相對於基線之變化；或

(t) 在第12週時，個體達成疼痛VAS評分相對於基線好轉或有經改善之變化；或

(u) 在第12週時，個體達成PPP SI相對於基線好轉或有經改善之變化；或

(v) 在第52週時，個體達成PPP ASI相對於基線好轉或有經改善之變化；或

(w) 隨時間推移或在第16週時，個體達成治療出現的不良事件(TEAE)之發生相對於基線有所減少；或

(x) 隨時間推移，個體達成膿疱計數相對於基線好轉或有經改善之變化；或

(y) 隨時間推移，個體達成膿疱嚴重程度相對於基線好轉或有經改善之變化；或

(z) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，PPP PGA呈清除/幾乎清除；或

(aa)隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，PPP PGA膿疱清除/幾乎清除；或

(bb)隨時間推移，個體達成掌蹠生活品質量表(PPQLI)、皮膚病生活品質指數(DLQI)、牛皮癬症狀量表(PSS)及巴斯僵直性脊椎炎疾病活動指數(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index；BASDAI)之總分相對於基線好轉；或

(cc) 隨時間推移，個體達成PPP ASI50；或

(dd) 隨時間推移，個體達成PPP ASI75；或

(ee) 隨時間推移，個體達成PPP ASI相對於基線有好轉或經改善之百分比變化；或

(ff) 隨時間推移，個體達成與基線相比，PPSI好轉或有經改善之變化；或

(gg) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，手掌及/或足底上之疼痛的疼痛VAS評分(PPP疼痛VAS)及/或肌肉及關節疼痛之疼痛VAS評分好轉或有經改善之變化；或

(hh) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，較短時間即達至PPP ASI75；或

(ii)隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，較短時間即達至PPP ASI50；或

(jj) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，較長時間才喪失PPP ASI75；或

(kk) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，較長時間才喪失PPP ASI50；或

(ll) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，PASI好轉或有經改善之變化；或

(mm) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，sPGA好轉或有經改善之變化；或

(nn) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，TPSS好轉或有經改善之百分比變化；或

(oo) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，藥物動力學好轉或經改善；或

(pp) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，作為治療有效之指示的本文所揭示之基因的基因表現變化有所改善；或

(qq) 隨時間推移，與基線或安慰劑相比，個體以經縮短之時間達成0或1 PPP PGA。

【0153】在與以上態樣中之任一者相關之一實施例中，在用本發明之抗IL-36R抗體治療期間或之後，針對如藉由以下所定義之經改善之臨床緩解評估哺乳動物或患者：(a)第16週時之掌蹠膿疱型牛皮癬面積及嚴重程度指數50 (PPP ASI50)；(b)具有藥物相關不良事件(AE)之患者數減少；(c)第16週時0或1 (=清除/幾乎清除) PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分；(d)第16週時之PPP ASI75；(e)第16週時PPP ASI相對於基線之百分比變化；(f)第16週及全部其他訪視時收集的疼痛視覺類比量表(VAS)評分相對於基線之變化；(g)與基線相比，第16週及全部其他訪視時收集的經由皮膚病生活品質指數(DLQI)評定的臨床改善；(h)所有其他訪視時收集之PPP ASI50；(i)第16週及全部其他訪視時收集的經調節之(精確) PPP ASI評分；(j)治療成功，其經由在所有其他訪視時收集的PPP醫師全面評定(PPP PGA)界定為達成0或1 (=清除/幾乎清除)之臨床反應；(k)所有其他訪視時收集之PPP ASI75；(l)所有其他訪視時收集的PPP ASI相對於基線之百分比變化；(m)達成PPP ASI50之時間(天)；(n)喪失PPP ASI50之時間(天)；(o)第16週時在基線處患有併發性斑塊型牛皮癬之患者的斑塊型牛皮癬之受累BSA的變化；(p)不良反應(包括藥物相關AE)或上文所列或實例1、實例2及實例6中所列舉之指

標。在一相關實施例中，針對所列舉之指標中之任一者，與服用安慰劑之患者相比，對投藥有反應之患者的比例較高或顯著較高。

【0154】在一個實施例中，本發明係關於一種治療掌蹠膿疱症(PPP)之方法；一種治療中度至重度PPP之方法；一種治療重度PPP之方法；一種減少或減輕PPP之急性期病發(包括週期性出現或惡化之膿疱)之方法；一種降低PPP發作(包括週期性出現或惡化之膿疱)之嚴重程度及縮短其持續時間之方法；或一種治療患者之與急性或慢性PPP相關之皮膚病症之方法；該(等)方法包括向患者皮下或靜脈內或藉由兩個途徑同時或依序且以任何次序投與或已投與治療有效量之本發明之抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，皮下投藥包含投與300 mg或600 mg或900 mg劑量之抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，靜脈內投藥包含投與300mg、600 mg、900 mg或1200 mg劑量之抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，以每週一次(qw)、每2週一次(q2w)、每4週一次(q4w)、每6週一次(q6w)或每8週一次(q8w)間隔或其組合進行皮下投藥。在一相關實施例中，以每4週一次(q4w)、每8週一次(q8w)或每12週一次(q12w)間隔或其組合進行靜脈內投藥。

【0155】在一個實施例中，本發明係關於一種治療掌蹠膿疱症(PPP)之方法；一種治療中度至重度PPP之方法；一種治療重度PPP之方法；一種減少或減輕PPP之急性期病發(包括週期性出現或惡化之膿疱)之方法；一種降低PPP發作(包括週期性出現或惡化之膿疱)之嚴重程度及縮短其持續時間之方法；或一種治療患者之與急性或慢性PPP相關之皮膚病症之方法；該(等)方法包括向患者皮下或靜脈內或藉由兩個途徑同時或依序且以任何次序投與或已投與治療有效量之本發明之抗IL-36R

抗體。在一相關實施例中，皮下投藥包含初始劑量。在一相關實施例中，皮下投藥進一步包含後續劑量。在一相關實施例中，投與抗IL-36R抗體包括初始劑量及後續劑量。在一相關實施例中，靜脈內或皮下投與初始劑量。在一相關實施例中，皮下投與後續劑量。在一相關實施例中，初始劑量為150 mg、300 mg或600 mg或900 mg。在一相關實施例中，每日(以連續日)投與150 mg或300 mg之初始劑量持續兩週。在一相關實施例中，每週投與600 mg之初始劑量一次持續兩週，包括第0週及第1週；第0週及第2週；第0週及第3週；或第0週及第4週。在一相關實施例中，每週投與600 mg或900 mg之初始劑量一次持續三週，包括第0週、第1週及第2週；第0週、第1週及第3週；第0週、第1週及第4週；第0週、第2週及第3週；第0週、第2週及第4週；或第0週、第3週及第4週。在一相關實施例中，每週投與600 mg或900 mg之初始劑量一次持續四週，包括第0週、第1週、第2週及第3週；第0週、第1週、第2週及第4週；第0週、第1週、第3週及第4週；或第0週、第2週、第3週及第4週。在一相關實施例中，每週投與600 mg或900 mg之初始劑量兩次持續2週。在一相關實施例中，每週投與600 mg或900 mg之初始劑量兩次持續3週。在一相關實施例中，每週投與600 mg或900 mg之初始劑量兩次持續4週。在一相關實施例中，初始劑量為3000 mg (在例如，第1天、第1週、第2週、第3週及第4週以600 mg劑量投與)。在一相關實施例中，初始劑量為1500 mg (在例如，第1天、第1週、第2週、第3週及第4週以300 mg劑量投與)。在一相關實施例中，初始劑量為900 mg或1200 mg，其以q4w、q8w或q12w靜脈內(IV)或皮下(SC)投與。在一相關實施例中，後續劑量為以SC投與之300 mg或600 mg。在一相關實

施例中，後續劑量投藥在初始劑量投與結束之後兩至四週開始。在一相關實施例中，每2週一次(q2w)、每4週一次(q4w)、每6週一次(q6w)或每8週一次(q8w)投與300 mg或600 mg之後續劑量。在一相關實施例中，後續劑量為q4w投與之600 mg。在一相關實施例中，後續劑量為q4w投與之300 mg。在一相關實施例中，後續劑量為300 mg，其q4w投與持續八週且其後q8w投與。

【0156】在與以上態樣中之任一者相關之一實施例中，(本文所揭示之)抗IL-36R抗體或其抗原結合片段存在於穩定醫藥調配物中(如同在申請中之2019年3月8日申請的美國臨時申請案第62/815,405號中所述，該申請之全部內容在此以全文引用之方式併入本文中)，以供根據本發明之態樣中之任一者向個體投與。

【0157】在另一實施例中，調配物包含治療量之(本文所揭示之)抗IL-36R抗體及

i) 醫藥學上可接受之緩衝液；或

ii) 醫藥學上可接受之張力調節劑；或

iii) 醫藥學上可接受之穩定劑；或

iv) 醫藥學上可接受之鹽；或

v) 醫藥學上可接受之界面活性劑；或

vi) 醫藥學上可接受之緩衝液及醫藥學上可接受之張力調節劑；或

vii) 醫藥學上可接受之緩衝液、醫藥學上可接受之張力調節劑及醫藥學上可接受之穩定劑；或

viii) 醫藥學上可接受之緩衝液、醫藥學上可接受之張力調節劑、醫藥學上可接受之穩定劑及醫藥學上可接受之鹽；或

ix) 醫藥學上可接受之緩衝液、醫藥學上可接受之張力調節劑、醫藥學上可接受之穩定劑、醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之界面活性劑；

各自呈醫藥學上可接受之量且在醫藥學上可接受之pH下。

【0158】在另一實施例中，抗IL-36R抗體或其抗原結合片段以以下濃度存在於調配物中：約15 mg/mL、約20 mg/mL、約25 mg/mL、約30 mg/mL、約60 mg/mL、約75 mg/mL、約80 mg/mL、約100 mg/mL或約150 mg/mL。在另一相關實施例中，醫藥學上可接受之緩衝液以在約20 mM至約80 mM範圍內之濃度，或以約20 mM、約25 mM、約35 mM、約40 mM、約45 mM、約50 mM、約60 mM之濃度存在於調配物中。在另一相關實施例中，醫藥學上可接受之張力調節劑以在約100 mM至約250 mM範圍內之濃度，或以約100 mM、約120 mM、約150 mM、約180 mM、約200 mM之濃度存在於調配物中。在另一相關實施例中，醫藥學上可接受之穩定劑以在約0 mM至約80 mM範圍內之濃度，或以約25 mM或約50 mM之濃度存在於調配物中。在另一相關實施例中，醫藥學上可接受之鹽以在約0至約150 mM範圍內之濃度，或以約3 mM、5 mM、10 mM、25 mM或50 mM之濃度存在於調配物中。在另一相關實施例中，醫藥學上可接受之界面活性劑以在約0 g/L至約1.5 g/L範圍內之濃度，或以約0.1 g/L、0.2 g/L、0.4 g/L、0.5 g/L或1 g/L之濃度存在於調配物中。在與本文所述之態樣及實施例中之任一者相關之一實施例中，調配物之特徵在於pH在約5至約8範圍內。在另一相關實施例中，pH為約5、約5.5、約6、約6.5、約7、約7.5或約8。

【0159】在另一實施例中，緩衝液包含組胺酸、磷酸鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽或Tris；張力調節劑為一或多種糖及/或多元醇，包括蔗糖、海藻糖、山梨糖醇、硫酸鎂(MgSO4)、甘油、甘露糖醇或右旋糖；穩定劑包含胺基酸，包括精胺酸、組胺酸、甘胺酸、半胱胺酸、脯胺酸、甲硫胺酸、離胺酸、天冬胺酸、麩胺酸或其醫藥學上可接受之鹽；鹽包含氯化鈉(NaCl)、氯化鎂(MgCl2)、氯化鉀(KCl)、氯化鋰(LiCl)、氯化鈣(CaCl2)、硼酸鹽或氯化鋅(ZnCl2)；且界面活性劑包含泊洛沙姆188、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60或聚山梨醇酯80。

【0160】在一個實施例中，根據本文所述之態樣中之任一者之治療方法包括向哺乳動物或患者投與治療量之穩定醫藥調配物，其包含約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約20 mM至約80 mM醫藥學上可接受之緩衝液(例如，乙酸鹽緩衝液)、約100 mM至約250 mM醫藥學上可接受之張力調節劑(例如，蔗糖)、約0 mM至約80 mM醫藥學上可接受之穩定劑(例如，精胺酸)或其醫藥學上可接受之鹽、約0至約150 mM醫藥學上可接受之鹽(例如，氯化鈉)及呈約0 g/L至約1.5 g/L之量的醫藥學上可接受之界面活性劑(例如，聚山梨醇酯20)，其中個體之掌蹠膿疱症(PPP)得到治療、預防或改善，其中個體之中度至重度PPP得到治療，其中個體之PPP的急性期病發之病徵及症狀得到減少或減輕，其中個體之PPP發作之嚴重程度及持續時間得到降低，其中個體之與急性PPP (包括新出現或惡化之膿疱)相關之皮膚病症得到治療，其中個體之PPP發作之復發得到減少或預防，其中在第16週時個體達成PPP ASI 50，其中達成個體中之PPP症狀完全消除。在一相關實施例中，穩定醫

藥調配物為醫藥調配物水溶液。在一相關實施例中，醫藥調配物水溶液之pH為約5至約7。在一相關實施例中，醫藥調配物用於向哺乳動物或患者靜脈內投藥。在一相關實施例中，醫藥調配物用於向哺乳動物或患者皮下投藥。在一相關實施例中，用於靜脈內投藥之醫藥調配物包含呈約60 mg/mL之量的抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，用於皮下投藥之醫藥調配物包含呈約150 mg/mL之量的抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，抗IL-36R抗體包含：(i)包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的重鏈；或(ii)包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的重鏈；或(iii)包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的重鏈。在一相關實施例中，抗IL-36R抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區。

【0161】在一個實施例中，根據前述態樣中之任一者之治療方法包含向哺乳動物或患者投與治療量之選自由以下組成之群的穩定醫藥調配物：

I. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約40 mM組胺酸、約120 mM蔗糖、約50 mM L-精胺酸、約5 mM NaCl及約1.0 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.0；

II. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約150 mM蔗糖、約25 mM L-精胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5；

III. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約180 mM蔗糖、約25 mM甘胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH為約5.5；

IV. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約150 mM海藻糖、約25 mM甲硫胺酸、約0.2 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.0；

V. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM組胺酸、約180 mM蔗糖、約20 mM甘露糖醇、約0.2 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.5；

VI. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約200 mM蔗糖、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.5；

VII. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約150 mM蔗糖、約25 mM L-精胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5；

VIII. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約35 mM組胺酸、約180 mM海藻糖、約25 mM L-精胺酸、約3

mM NaCl、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.0；

IX. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM乙酸鹽、約100 mM甘露糖醇、約50 mM NaCl、約0.2 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5；

X. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約20 mM丁二酸鹽、約220 mM蔗糖、約0.1 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.0；及

XI. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.5，

其中個體之掌蹠膿疱症(PPP)得到治療、預防或改善，其中個體之中度至重度PPP得到治療，其中個體之PPP的急性期病發之病徵及症狀得到減少或減輕，其中個體之PPP發作之嚴重程度及持續時間得到降低，其中個體之與急性PPP (包括新出現或惡化之膿疱)相關之皮膚病症得到治療，其中個體之PPP發作之復發得到減少或預防，其中在第16週時個體達成PPP ASI 50，其中達成個體中之PPP症狀完全消除。在一相關實施例中，穩定醫藥調配物為醫藥調配物水溶液。在一相關實施例中，醫藥調配物用於向哺乳動物或患者靜脈內投藥。在一相關實施例中，醫藥調配物用於向哺乳動物或患者皮下投藥。在一相關實施例中，用於靜脈內投藥之醫藥調配物包含呈約60 mg/mL之量的抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，用於皮下投藥之醫藥調配物包含呈約150 mg/mL之量的抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，抗IL-36R抗體包含：(i)包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的重鏈；或(ii)包括示為SEQ ID NO: 118之胺

基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的重鏈；或(iii)包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的重鏈。在一相關實施例中，抗IL-36R抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區。

【0162】在一個實施例中，根據前述態樣中之任一者之治療方法包含向哺乳動物或患者投與治療量之選自由以下組成之群的穩定醫藥調配物：

I. 包括以下之調配物：約20 mg/mL抗IL-36R抗體、約40 mM組胺酸、約120 mM蔗糖、約50 mM L-精胺酸、約5 mM NaCl及約1.0 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.0；

II.包括以下之調配物：約60 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約150 mM蔗糖、約25 mM L-精胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5；

III. 包括以下之調配物：約20 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約180 mM蔗糖、約25 mM甘胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH

為約5.5；

IV. 包括以下之調配物：約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約150 mM海藻糖、約25 mM甲硫胺酸、約0.2 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.0；

V. 包括以下之調配物：約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM組胺酸、約180 mM蔗糖、約20 mM甘露糖醇、約0.2 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.5；

VI. 包括以下之調配物：約20 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約200 mM蔗糖、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.5；

VII. 包括以下之調配物：約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約150 mM蔗糖、約25 mM L-精胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5；

VIII. 包括以下之調配物：約15 mg/mL抗IL-36R抗體、約35 mM組胺酸、約180 mM海藻糖、約25 mM L-精胺酸、約3 mM NaCl、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.0；

IX. 包括以下之調配物：約80 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM乙酸鹽、約100 mM甘露糖醇、約50 mM NaCl、約0.2 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5；

X. 包括以下之調配物：約100 mg/mL抗IL-36R抗體、約20 mM丁二酸鹽、約220 mM蔗糖、約0.1 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.0；及

XI. 包括以下之調配物：約60 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.5，

其中個體之掌蹠膿疱症(PPP)得到治療、預防或改善，其中個體之

中度至重度PPP得到治療，其中個體之PPP的急性期病發之病徵及症狀得到減少或減輕，其中個體之PPP發作之嚴重程度及持續時間得到降低，其中個體之與急性PPP (包括新出現或惡化之膿疱)相關之皮膚病症得到治療，其中個體之PPP發作之復發得到減少或預防，其中在第16週時個體達成PPP ASI 50，其中達成個體之PPP症狀完全消除。在一相關實施例中，穩定醫藥調配物為醫藥調配物水溶液。在一相關實施例中，醫藥調配物用於向哺乳動物或患者靜脈內投藥。在一相關實施例中，醫藥調配物用於向哺乳動物或患者皮下投藥。在一相關實施例中，用於靜脈內投藥之醫藥調配物包含呈約60 mg/mL之量的抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，用於皮下投藥之醫藥調配物包含呈約150 mg/mL之量的抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，抗IL-36R抗體包含：(i)包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的重鏈；或(ii)包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的重鏈；或(iii)包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的重鏈。在一相關實施例中，抗IL-36R抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或包含

胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區。

【0163】在一個實施例中，本發明係關於一種治療患有重度或中度至重度PPP之患者之方法，該方法包括向患者皮下或靜脈內或藉由兩個途徑同時或依序且以任何次序投與或已投與治療有效量之本發明之抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，皮下投藥包含投與300 mg或600 mg劑量或900 mg之抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，靜脈內投藥包含投與300mg、600 mg、900 mg或1200 mg劑量之抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，以每週一次(qw)、每2週一次(q2w)、每4週一次(q4w)、每6週一次(q6w)或每8週一次(q8w)間隔或其組合進行皮下投藥。在一相關實施例中，以每4週一次(q4w)、每8週一次(q8w)或每12週一次(q12w)間隔或其組合進行靜脈內投藥。

【0164】在與本文所述之態樣及實施例中之任一者相關的另一實施例中，皮下或靜脈內或藉由兩個途徑同時或依次且以任何次序投與抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，皮下投藥包含初始劑量。在一相關實施例中，皮下投藥進一步包含後續劑量。在一相關實施例中，投與抗IL-36R抗體包括初始劑量及後續劑量。在一相關實施例中，靜脈內或皮下投與初始劑量。在一相關實施例中，皮下投與後續劑量。在一相關實施例中，初始劑量為150 mg、300 mg或600 mg或900 mg。在一相關實施例中，每日(以連續日)投與150 mg或300 mg之初始劑量持續兩週。在一相關實施例中，每週投與600 mg或900 mg之初始劑量一次持續兩週，包括第0週及第1週；第0週及第2週；第0週及第3週；或第0週及第4週。在一相關實施例中，每週投與600 mg或900 mg之初始劑量一次持

續三週，包括第0週、第1週及第2週；第0週、第1週及第3週；第0週、第1週及第4週；第0週、第2週及第3週；第0週、第2週及第4週；或第0週、第3週及第4週。在一相關實施例中，每週投與600 mg或900 mg之初始劑量一次持續四週，包括第0週、第1週、第2週及第3週；第0週、第1週、第2週及第4週；第0週、第1週、第3週及第4週；或第0週、第2週、第3週及第4週。在一相關實施例中，每週投與600 mg或900 mg之初始劑量兩次持續2週。在一相關實施例中，每週投與600 mg或900 mg之初始劑量兩次持續3週。在一相關實施例中，每週投與600 mg或900 mg之初始劑量兩次持續4週。在一相關實施例中，初始劑量為3000 mg (在例如，第1天、第1週、第2週、第3週及第4週以600 mg劑量投與)。在一相關實施例中，初始劑量為1500 mg (在例如，第1天、第1週、第2週、第3週及第4週以300 mg劑量投與)。在一相關實施例中，初始劑量為900 mg或1200 mg，其以q4w、q8w或q12w靜脈內(IV)或皮下(SC)投與。在一相關實施例中，後續劑量為以SC投與之300 mg或600 mg。在一相關實施例中，後續劑量投藥在初始劑量投與結束之後兩至四週開始。在一相關實施例中，每2週一次(q2w)、每4週一次(q4w)、每6週一次(q6w)或每8週一次(q8w)投與300 mg或600 mg之後續劑量。在一相關實施例中，後續劑量為q4w投與之600 mg。在一相關實施例中，後續劑量為q4w投與之300 mg。在一相關實施例中，後續劑量為300 mg，其q4w投與持續八週且其後q8w投與。

【0165】在一相關實施例中，該方法在第16週時在患者中達成0或1 (=清除/幾乎清除) PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分。在一相關實施例中，該方法在第16週時在患者中達成PPP ASI50。在一相關實施例

中，該方法降低患者中之膿疱嚴重程度。在一相關實施例中，該方法在治療患者方面優於古賽庫單抗。在一相關實施例中,該方法在第16週時在患者中達成PPP ASI75。在一相關實施例中，該方法在患者中在第16週時達成PPP ASI50方面優於安慰劑至少40%。

【0166】在一個實施例中，本發明係關於一種在第16週時在患者中達成0或1 (=清除/幾乎清除) PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分之方法，該(等)方法包括向PPP患者皮下或靜脈內或藉由兩個途徑同時或依序且以任何次序投與或已投與治療有效量之本發明之抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，皮下投藥包含初始劑量。在一相關實施例中，皮下投藥進一步包含後續劑量。在一相關實施例中，投與抗IL-36R抗體包括初始劑量及後續劑量。在一相關實施例中，靜脈內或皮下投與初始劑量。在一相關實施例中，皮下投與後續劑量。在一相關實施例中，初始劑量為150 mg、300 mg或600 mg或900 mg。在一相關實施例中，每日(以連續日)投與150 mg或300 mg之初始劑量持續兩週。在一相關實施例中，每週投與600 mg或900 mg之初始劑量一次持續兩週，包括第0週及第1週；第0週及第2週；第0週及第3週；或第0週及第4週。在一相關實施例中，每週投與600 mg或900 mg之初始劑量一次持續三週，包括第0週、第1週及第2週；第0週、第1週及第3週；第0週、第1週及第4週；第0週、第2週及第3週；第0週、第2週及第4週；或第0週、第3週及第4週。在一相關實施例中，每週投與600 mg或900 mg之初始劑量一次持續四週，包括第0週、第1週、第2週及第3週；第0週、第1週、第2週及第4週；第0週、第1週、第3週及第4週；或第0週、第2週、第3週及第4週。在一相關實施例中，每週投與600 mg或900 mg之初始劑量兩次持

續2週。在一相關實施例中，每週投與600 mg或900 mg之初始劑量兩次持續3週。在一相關實施例中，每週投與600 mg或900 mg之初始劑量兩次持續4週。在一相關實施例中，初始劑量為3000 mg (在例如，第1天、第1週、第2週、第3週及第4週以600 mg劑量投與)。在一相關實施例中，初始劑量為1500 mg (在例如，第1天、第1週、第2週、第3週及第4週以300 mg劑量投與)。在一相關實施例中，初始劑量為900 mg或1200 mg，其以q4w、q8w或q12w靜脈內(IV)或皮下(SC)投與。在一相關實施例中，後續劑量為以SC投與之300 mg或 600 mg。在一相關實施例中，後續劑量投藥在初始劑量投與結束之後兩至四週開始。在一相關實施例中，每2週一次(q2w)、每4週一次(q4w)、每6週一次(q6w)或每8週一次(q8w)投與300 mg或600 mg之後續劑量。在一相關實施例中，後續劑量為q4w投與之600 mg。在一相關實施例中，後續劑量為q4w投與之300 mg。在一相關實施例中，後續劑量為300 mg，其q4w投與持續八週且其後q8w投與。在與本文所述之態樣及其一或多個實施例中之任一者相關的一個實施例中，如藉由0或1 PPP PGA評分所量測，至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%之患者在治療之第16、24、36、48、60或72週時保持處於臨床緩解期。

【0167】在與本文所述之態樣及其一或多個實施例中之任一者相關的一個實施例中，如藉由PPP ASI50相對於基線之變化所量測，至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%之患者在治療之第16、24、36、48、60或72週時保持處於臨床緩解期。

【0168】在與本文所述之態樣及其一或多個實施例中之任一者相關的一個實施例中，如藉由PPP ASI50之變化、0或1 PPP PGA評分、

PPP ASI75所量測，至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%之患者在治療之第16、24、36、48、60或72週時保持處於臨床緩解期。在一相關實施例中，針對所列舉之指標中之任一者，與服用安慰劑之患者相比，對投藥有反應的患者之比例統計學上顯著較高。

【0169】在與本文所述之態樣及其實施例中之任一者相關的一實施例中，如藉由疼痛視覺類比量表(VAS)評分相對於基線之變化所量測，至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%之患者在治療之第16、24、36、48、60或72週時保持處於臨床緩解期。在與本文所述之態樣及其實施例中之任一者相關的一個實施例中，如藉由經由皮膚病生活品質指數(DLQI)評定的臨床改善所量測，至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%之患者在治療之第16、24、36、48、60或72週時保持處於臨床緩解期。在與本文所述之態樣及其實施例中之任一者相關的一個實施例中，如藉由達成PPP ASI50之時間(天)或喪失PPP ASI50之時間(天)所量測，至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%之患者在治療之第16、24、36、48、60或72週時保持處於臨床緩解期。在一相關實施例中，針對所列舉之指標中之任一者，與服用安慰劑之患者相比，對投藥有反應的患者之比例統計學上顯著較高。

【0170】在與本文所述之態樣及其實施例中之任一者相關的一實施例中，如藉由PPP ASI50所量測，至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%之患者在治療之第16、24、36、48、60或72週時保持處於臨床緩解期。在一相關實施例中，相較於使用安慰劑，使用本發明之抗IL-36R抗體之經改善之作用維持呈較高百分比。在一相關實

施例中，相較於使用安慰劑，至少10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%或90%之哺乳動物或患者在用本發明之抗IL-36R抗體進行之治療的第16、24、36、48、60或72週時維持經改善之作用。

【0171】在與本文所述之態樣及其實施例中之任一者相關的一個實施例中，如藉由0或1 PPP PGA評分相對於基線之變化所量測，至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%之患者在治療之第16、24、36、48、60或72週時保持處於臨床緩解期。在一相關實施例中，相較於使用安慰劑，使用本發明之抗IL-36R抗體之經改善之作用維持呈較高百分比。在一相關實施例中，相較於使用安慰劑，至少10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、

71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%或90%之哺乳動物或患者在用本發明之抗IL-36R抗體進行之治療的第16、24、36、48、60或72週時維持經改善之作用。

【0172】在與本文所述之態樣及其實施例中之任一者相關的一個實施例中，如藉由具有藥物相關不良事件(AE)之患者數減少所量測，至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%之患者在治療之第16、24、36、48、60或72週時保持處於臨床緩解期。在一相關實施例中，相較於使用安慰劑，使用本發明之抗IL-36R抗體之經改善之作用維持呈較高百分比。在一相關實施例中，相較於使用安慰劑，至少10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%或90%之哺乳動物或患者在用本發明之抗IL-36R抗體進行之治療的第16、24、36、48、60或72週時維持經改善之作用。

【0173】在與以上態樣中之任一者相關之一實施例中，抗IL36R抗體為本發明之抗IL-36R抗體。在一個實施例中，抗IL36R抗體揭示於美國專利第9,023,995號或WO2013/074569中。在與以上態樣中之任一者

相關之一實施例中，在所提供之給藥方案下投與本發明之抗IL-36R抗體後，經改善之作用(包括緩解或經改善之症狀)持續4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51或52週。

醫藥組合物及其投藥

【0174】本發明抗體可單獨或與其他藥劑組合投與。供用於醫藥組合物中之抗體之實例為包含具有SEQ ID NO: 1至10中之任一者之輕鏈可變區胺基酸序列的抗體或抗體片段之彼等者。供用於該等醫藥組合物中之抗體之實例亦為包含具有SEQ ID NO: 11至20中之任一者之重鏈可變區胺基酸序列的人類化抗體或抗體片段之彼等者。

【0175】供用於該等醫藥組合物中之抗體之其他實例亦為包含具有SEQ ID NO: 76至86中之任一者之輕鏈可變區胺基酸序列的人類化抗體或抗體片段之彼等者。供用於該等醫藥組合物中之較佳抗體亦為包含具有SEQ ID NO: 87至101中之任一者之重鏈可變區胺基酸序列的人類化抗體或抗體片段之彼等者。

【0176】供用於該等醫藥組合物中之抗體之其他實例亦為包含具有以下中之任一者之輕鏈可變區及重鏈可變區的人類化抗體或抗體片段之彼等者：SEQ ID NO: 77及89、SEQ ID NO: 80及88、SEQ ID NO: 80及89、SEQ ID NO: 77及87、SEQ ID NO: 77及88、SEQ ID NO: 80及87、SEQ ID NO: 86及100、SEQ ID NO: 85及101或SEQ ID NO: 85及10。

【0177】供用於該等醫藥組合物中之抗體之其他實例亦為包含具

有SEQ ID NO: 115、118、123或124中之任一者之輕鏈區胺基酸序列的人類化抗體之彼等者。供用於該等醫藥組合物中之較佳抗體亦為包含具有SEQ ID NO: 125、126、127、138或139中之任一者之重鏈可變區胺基酸序列的人類化抗體之彼等者。

【0178】供用於該等醫藥組合物中之抗體之其他實例亦為包含抗體B1、抗體B2、抗體B3、抗體B4、抗體B5、抗體B6、抗體C1、抗體C2或抗體C3之彼等者。

【0179】各種遞送系統為已知的且可用於投與IL-36R結合劑。引入方法包括(但不限於)皮內、肌肉內、腹膜內、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜外及經口途徑。IL-36R結合劑可例如藉由輸注、快速注射或注射投與，且可結合諸如化學治療劑之其他生物活性劑投與。投藥可為全身性或局部的。在較佳實施例中，投藥係藉由皮下注射進行。用於該等注射之調配物可在例如可每隔一週投與一次之預填充注射器中製備。

【0180】在一個態樣中，本發明提供一種包含皮下投藥裝置之製品，該裝置向患者遞送固定劑量之本發明抗體。在一些實施例中，皮下投藥裝置為預填充針筒、自動注射器或大容量輸注裝置。例如，實現大量液體藥療之皮下投藥的一次性輸注裝置，來自Roche之MyDose™產品可用作投藥裝置。諸多可重複使用之筆式及自動注射器式遞送裝置在本發明之醫藥組合物之皮下遞送中得到應用。實例包括(但不限於)AUTOPEN™ (Owen Mumford公司, Woodstock, UK)、DISETRONIC™筆(Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland)、HUMALOG MIX 75/25™筆、HUMALOG™筆、HUMALIN 70/30™筆(Eli Lilly公司, Indianapolis, Ind.)、

NOVOPEN™ I、II及III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、BD™筆(Becton Dickinson, Franklin Lakes, N.J.)、OPTIPEN™、OPTIPEN PRO™、OPTIPEN STARLET™及OPTICLIK™ (Sanofi-Aventis, Frankfurt, Germany) (僅舉數例)。拋棄式筆式遞送裝置之實例在本發明之醫藥組合物之皮下遞送中得到應用，包括(但不限於) SOLOSTAR™筆(Sanofi-Aventis)、FLEXPEN™ (Novo Nordisk)及KWIKPEN™ (Eli Lilly)、SURECLICK™自動注射器(Amgen, Thousand Oaks, Calif.)、PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Germany)、EPIPEN (Dey, L.P.)及HUMIRA™筆(Abbott Labs, Abbott Park Ill.)、YPSOMATE™、YPSOMATE 2.25™、VAIROJECT™ (Ypsomed AG, Burgdorf, Switzerland) (僅舉數例)。與可與本發明抗體一起使用之例示性遞送裝置相關之其他資訊可見於例如，CH705992A2、WO2009/040602、WO2016/169748、WO2016/179713中。

【0181】在具體實施例中，藉由注射液、藉助於導管、藉助於栓劑或藉助於植入物投與IL-36R結合劑組合物，該植入物具有多孔、無孔或膠狀材料，包括膜，諸如矽橡膠膜或纖維。通常，當投與組合物時，使用抗IL-36R抗體或藥劑不會吸收之材料。

【0182】在其他實施例中，抗IL-36R抗體或藥劑遞送於控制釋放系統中。在一個實施例中，可使用泵(參見例如，Langer, 1990, Science 249:1527-1533；Sefton, 1989, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201；Buchwald等人, 1980, Surgery 88:507；Saudek等人, 1989, N. Engl. J. Med. 321:574)。在另一實施例中，可使用聚合材料。(參見例如

Medical Applications of Controlled Release (Langer及Wise編, CRC Press, Boca Raton, Fla., 1974)；Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen及Ball編, Wiley, New York, 1984)；Ranger及Peppas, 1983, Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61。亦參見Levy等人, 1985, Science 228:190；During等人, 1989, Ann. Neurol. 25:351；Howard等人, 1989, J. Neurosurg. 71:105)。其他控制釋放系統論述於例如Langer，見上文。

【0183】 IL-36R結合劑(例如，抗IL-36R抗體)可以包含治療有效量之結合劑及一或多種醫藥學上相容之成分的醫藥組合物形式投與。

【0184】在一個實施例中，(本文所揭示之)抗IL-36R抗體或其抗原結合片段存在於適用於根據本文所述之態樣中任一者向哺乳動物或患者投與的醫藥調配物中(如同在申請中之2019年3月8日申請的美國臨時申請案第62/815,405號中所述，該申請之全部內容在此以全文引用之方式併入本文中)。出於方便起見，此實施例之各種實例描述為如下經編號之條項(1、2、3等)。此等提供為實例且並不限制本發明技術。應注意，附屬項中之任一者可以任何組合形式進行組合且置於各別獨立項，例如條項1中。其它條項可以類似方式呈現。

1. 一種醫藥調配物，其包括：

a. 一種如本文所揭示之抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其以在約0.5 mg/mL至約220 mg/mL範圍內之濃度存在；及

b. 醫藥學上可接受之緩衝液，其以在約20 mM至約80 mM範圍內之濃度存在；

其中當呈水溶液形式時，調配物之特徵在於pH在約5至約8範圍

內。

2. 如條項1之調配物，其中調配物呈液體或粉劑形式。

3. 如條項1之調配物，其中抗IL-36R抗體以在約10 mg/mL至約200 mg/mL範圍內之濃度存在。

4. 如條項1之調配物，其中抗IL-36R抗體以約20 mg/mL之濃度存在。

5. 如條項1之調配物，其中抗IL-36R抗體以約60 mg/mL之濃度存在。

6. 如條項1之調配物，其中抗IL-36R抗體以約150 mg/mL之濃度存在。

7. 如條項1之調配物，其中緩衝液包含組胺酸、磷酸鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽或TRIS。

8. 如條項1之調配物，其中緩衝液包含檸檬酸鹽或乙酸鹽。

9. 如條項1之調配物，其中緩衝液包含組胺酸。

10. 如條項1之調配物，其中緩衝液包含乙酸鹽。

11. 如條項1之調配物，其中調配物進一步包含醫藥學上可接受之張力調節劑，其以在約100 mM至約250 mM範圍內之濃度存在。

12. 如條項11之調配物，其中張力調節劑為一或多種糖及/或多元醇。

13. 如條項11之調配物，其中張力調節劑為一或多種糖及/或多元醇，包括蔗糖、海藻糖、山梨糖醇、硫酸鎂($MgSO_4$)、甘油、甘露糖醇或右旋糖。

14. 如條項11之調配物，其中張力調節劑包含蔗糖或海藻糖。

15. 如條項11之調配物，其中張力調節劑包含蔗糖。

16. 如條項11之調配物，其中張力調節劑包含海藻糖。

17. 如條項1之調配物，其中調配物進一步包含醫藥學上可接受之穩定劑，其以在約0 mM至約80 mM範圍內之濃度存在。

18. 如條項17之調配物，其中穩定劑包含胺基酸，其包括精胺酸、組胺酸、甘胺酸、半胱胺酸、脯胺酸、甲硫胺酸、離胺酸、天冬胺酸、麩胺酸或其醫藥學上可接受之鹽。

19. 如條項17之調配物，其中穩定劑包含L-精胺酸或其醫藥學上可接受之鹽。

20. 如條項1之調配物，其中調配物進一步包含醫藥學上可接受之鹽，其以在約0至約150 mM範圍內之濃度存在。

21. 如條項20之調配物，其中鹽包含氯化鈉(NaCl)、氯化鎂($MgCl_2$)、氯化鉀(KCl)、氯化鋰(LiCl)、氯化鈣($CaCl_2$)、硼酸鹽或氯化鋅($ZnCl_2$)。

22. 如條項20之調配物，其中鹽包含氯化鈉(NaCl)。

23. 如條項1之調配物，其中調配物進一步包含醫藥學上可接受之界面活性劑，其以在約0 g/L至約1.5 g/L範圍內之濃度存在。

24. 如條項23之調配物，其中界面活性劑包含泊洛沙姆188、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60或聚山梨醇酯80。

25. 如條項23之調配物，其中界面活性劑包含聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60或聚山梨醇酯80。

26. 如條項23之調配物，其中界面活性劑包含聚山梨醇酯20。

27. 如條項23之調配物，其中界面活性劑包含聚山梨醇酯80。

28. 一種醫藥調配物，其包括：

a. 如本文所揭示之抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其以在約10 mg/mL至約200 mg/mL範圍內之濃度存在；

b. 乙酸鹽及/或組胺酸緩衝液，其以在約20 mM至約80 mM範圍內之濃度存在；

c. 蔗糖及-/-或海藻糖，其以在約100 mM至約250 mM範圍內之濃度存在；

d. L-精胺酸及-/-或其醫藥學上可接受之鹽，其以在約0 mM至約80 mM範圍內之濃度存在；

e. 氯化鈉(NaCl)，其以在約0至約150 mM範圍內之濃度存在；及

f. 聚山梨醇酯20及/或聚山梨醇酯80，其以在約0 g/L至約1.5 g/L範圍內之濃度存在；

其中當呈水溶液形式時，調配物之特徵在於pH在約5至約7範圍內。

29. 一種醫藥調配物，其包括：

a. 如本文所揭示之抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其以約20 mg/mL之濃度存在；

b. 檸檬酸鹽緩衝液，其以約25 mM之濃度存在；

c. 蔗糖及/或海藻糖，其以約200 mM之濃度存在；

d. 聚山梨醇酯80，其以約0.4 g/L之濃度存在；

其中當呈水溶液形式時，調配物之特徵在於pH在約6至約7範圍內。

30. 一種醫藥調配物，其包括：

a. 如本文所揭示之抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其以約60 mg/mL之濃度存在；

b. 乙酸鹽緩衝液，其以約45 mM之濃度存在；

c. 蔗糖及/或海藻糖，其以約150 mM之濃度存在；

d. L-精胺酸或其醫藥學上可接受之鹽，其以約25 mM之濃度存在；及

e. 聚山梨醇酯20，其以約0.4 g/L之濃度存在；

其中當呈水溶液形式時，調配物之特徵在於pH在約5至約6範圍內。

31. 一種醫藥調配物，其包括：

a. 如本文所揭示之抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其以約150 mg/mL之濃度存在；

b. 乙酸鹽緩衝液，其以約45 mM之濃度存在；

c. 蔗糖或海藻糖，其以約150 mM之濃度存在；

d. L-精胺酸或其醫藥學上可接受之鹽，其以約25 mM之濃度存在；及

e. 聚山梨醇酯20，其以約0.4 g/L之濃度存在；

其中當呈水溶液形式時，調配物之特徵在於pH在約5至約6範圍內。

32. 如條項1至31中任一項之醫藥調配物，其中調配物之特徵在於重量莫耳滲透濃度在約210 mOsmol/kg至約390 mOsm/kg範圍內。

33. 如條項1至32中任一項之醫藥調配物，其中小於約5%之抗體以聚集體形式存在於調配物中。

34. 如條項1至33中任一項之醫藥調配物，其中調配物為無菌的。

35. 如條項1至34中任一項之醫藥調配物，其中調配物在冷凍及融化後為穩定的。

36. 如條項1至35中任一項之醫藥調配物，其中調配物包含水或用水復原。

37. 如條項1至36中任一項之醫藥調配物，其中調配物呈液體形式或當用水復原時，pH在約5至約6之間。

38. 如條項1至37中任一項之醫藥調配物，其中調配物呈液體形式或當用水復原時，pH為約6。

39. 如條項1至37中任一項之醫藥調配物，其中調配物具有選自由以下組成之群的至少一個特徵：

(i) 增加之存放期

(ii) 較佳溫度穩定性，

(iii) 減少之聚集體形成，

(iv) 較佳化學穩定性，

(v) 降低之黏度，及

如與參考調配物相比。

40. 如條項1至37中任一項之醫藥調配物，其中調配物具有選自由以下組成之群的至少一個特徵：

(a) 如藉由高效能尺寸排阻層析(HP-SEC)所量測，降低之聚集體百分比，

(b) 如藉由HP-SEC所量測，較高單體百分比，

(c) 藉由CEX所量測，較高主峰百分比(電荷變異體較少降解)，

(d) 較低百分比之次視粒子，諸如≥ 10 μm及≥ 25 μm，及

(e) 與參考調配物相比，在約40℃下儲存之後，較低的以福爾馬肼濁度測定單位(Formazin Nephelometry Unit；FNU)為單位之濁度值。

41. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

i. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的重鏈；或

ii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的重鏈；或

iii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的重鏈；

其中調配物係選自由以下組成之群：

I. 包括以下之調配物：約20 mg/mL抗IL-36R抗體、約40 mM組胺酸、約120 mM蔗糖、約50 mM L-精胺酸、約5 mM NaCl及約1.0 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.0；

II.包括以下之調配物：約60 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約150 mM蔗糖、約25 mM L-精胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5；

III. 包括以下之調配物：約20 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約180 mM蔗糖、約25 mM甘胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH為約5.5；

IV. 包括以下之調配物：約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約150 mM海藻糖、約25 mM甲硫胺酸、約0.2 g/L聚山梨醇酯

20，pH為約6.0；

V. 包括以下之調配物：約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM組胺酸、約180 mM蔗糖、約20 mM甘露糖醇、約0.2 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.5；

VI. 包括以下之調配物：約20 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約200 mM蔗糖、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.5；

VII. 包括以下之調配物：約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約150 mM蔗糖、約25 mM L-精胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5；

VIII. 包括以下之調配物：約15 mg/mL抗IL-36R抗體、約35 mM組胺酸、約180 mM海藻糖、約25 mM L-精胺酸、約3 mM NaCl、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.0；

IX. 包括以下之調配物：約80 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM乙酸鹽、約100 mM甘露糖醇、約50 mM NaCl、約0.2 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5；

X. 包括以下之調配物：約100 mg/mL抗IL-36R抗體、約20 mM丁二酸鹽、約220 mM蔗糖、約0.1 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.0；及

XI. 包括以下之調配物：約60 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.5。

42. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

i. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的重鏈；或

ii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的重鏈；或

iii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的重鏈；

其中調配物包括約20 mg/mL抗IL-36R抗體、約40 mM組胺酸、約120 mM蔗糖、約50 mM L-精胺酸、約5 mM NaCl及約1.0 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.0。

43. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

i. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的重鏈；或

ii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的重鏈；或

iii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的重鏈；

其中調配物包括約60 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約150 mM蔗糖、約25 mM L-精胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5。

44. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

i. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的重鏈；或

ii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ

ID NO: 126之胺基酸序列的重鏈；或

iii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的重鏈；

其中調配物包括約20 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約180 mM蔗糖、約25 mM甘胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH為約5.5。

45. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

i. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的重鏈；或

ii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的重鏈；或

iii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的重鏈；

其中調配物包括約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約150 mM海藻糖、約25 mM甲硫胺酸、約0.2 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.0。

46. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

i. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的重鏈；或

ii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的重鏈；或

iii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的重鏈；

其中調配物包括約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM組胺酸、約180 mM蔗糖、約20 mM甘露糖醇、約0.2 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.5。

47. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

i. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的重鏈；或

ii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的重鏈；或

iii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的重鏈；

其中調配物包括約20 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約200 mM蔗糖、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.5。

48. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

i. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的重鏈；或

ii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的重鏈；或

iii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的重鏈；

其中調配物包括約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約150 mM蔗糖、約25 mM L-精胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5。

49. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

i. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的重鏈；或

ii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的重鏈；或

iii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的重鏈；

其中調配物包括約15 mg/mL抗IL-36R抗體、約35 mM組胺酸、約180 mM海藻糖、約25 mM L-精胺酸、約3 mM NaCl、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.0。

50. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

i. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的重鏈；或

ii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的重鏈；或

iii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的重鏈；

其中調配物包括約80 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM乙酸鹽、約

100 mM甘露糖醇、約50 mM NaCl、約0.2 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5。

51. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

i. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的重鏈；或

ii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的重鏈；或

iii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的重鏈；

其中調配物包括約100 mg/mL抗IL-36R抗體、約20 mM丁二酸鹽、約220 mM蔗糖、約0.1 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.0。

52. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

i. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的重鏈；或

ii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的重鏈；或

iii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的重鏈；

其中調配物包括約60 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.5。

53. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；

其中調配物包括：約20 mg/mL抗IL-36R抗體、約40 mM組胺酸、約120 mM蔗糖、約50 mM L-精胺酸、約5 mM NaCl及約1.0 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.0。

54. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列

SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；

其中調配物包括：約60 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約150 mM蔗糖、約25 mM L-精胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5。

55. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列

SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；

其中調配物包括：約20 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約180 mM蔗糖、約25 mM甘胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH為約5.5。

56. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；

其中調配物包括：約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約150 mM海藻糖、約25 mM甲硫胺酸、約0.2 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.0。

57. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；

其中調配物包括：約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM組胺酸、約180 mM蔗糖、約20 mM甘露糖醇、約0.2 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.5。

58. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；

其中調配物包括：約20 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約200 mM蔗糖、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.5。

59. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；

其中調配物包括：約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸

鹽、約150 mM蔗糖、約25 mM L-精胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5。

60. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；

其中調配物包括：約15 mg/mL抗IL-36R抗體、約35 mM組胺酸、約180 mM海藻糖、約25 mM L-精胺酸、約3 mM NaCl、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.0。

61. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；

其中調配物包括：約80 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM乙酸鹽、約100 mM甘露糖醇、約50 mM NaCl、約0.2 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5。

62. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；

其中調配物包括：約100 mg/mL抗IL-36R抗體、約20 mM丁二酸鹽、約220 mM蔗糖、約0.1 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.0。

63. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；

其中調配物包括：約60 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.5。

64. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

i. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的重鏈；或

ii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的重鏈；或

iii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的重鏈；

其中調配物係選自由以下組成之群：

I. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約40 mM組胺酸、約120 mM蔗糖、約50 mM L-精胺酸、約5 mM NaCl及約1.0 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.0；

II. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約150 mM蔗糖、約25 mM L-精胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5；

III. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約180 mM蔗糖、約25 mM甘胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH為約5.5；

IV. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約150 mM海藻糖、約25 mM甲硫胺酸、約0.2 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.0；

V. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM組胺酸、約180 mM蔗糖、約20 mM甘露糖醇、約0.2 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.5；

VI. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約200 mM蔗糖、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.5；

VII. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約150 mM蔗糖、約25 mM L-精胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5；

VIII. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約35 mM組胺酸、約180 mM海藻糖、約25 mM L-精胺酸、約3 mM NaCl、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.0；

IX. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM乙酸鹽、約100 mM甘露糖醇、約50 mM NaCl、約0.2 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5；

X. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約20 mM丁二酸鹽、約220 mM蔗糖、約0.1 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.0；及

XI. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.5。

65. 一種醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；

其中調配物係選自由以下組成之群：

I. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約40 mM組胺酸、約120 mM蔗糖、約50 mM L-精胺酸、約5 mM NaCl及約1.0 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.0；

II. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約150 mM蔗糖、約25 mM L-精胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5；

III. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約180 mM蔗糖、約25 mM甘胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH為約5.5；

IV. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約150 mM海藻糖、約25 mM甲硫胺酸、約0.2 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.0；

V. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM組胺酸、約180 mM蔗糖、約20 mM甘露糖醇、約0.2 g/L

聚山梨醇酯20，pH為約6.5；

VI. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約200 mM蔗糖、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.5；

VII. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約150 mM蔗糖、約25 mM L-精胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5；

VIII. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約35 mM組胺酸、約180 mM海藻糖、約25 mM L-精胺酸、約3 mM NaCl、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.0；

IX. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM乙酸鹽、約100 mM甘露糖醇、約50 mM NaCl、約0.2 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5；

X. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約20 mM丁二酸鹽、約220 mM蔗糖、約0.1 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.0；及

XI. 包括以下之調配物：約20 mg/mL至約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.5。

66. 一種醫藥產品，其包括小瓶或注射器，該小瓶或注射器包括供用於本發明之態樣中之任一者中的如前述條項中任一項之醫藥調配物。

67. 如條項66之醫藥產品，其進一步包括預裝配之注射裝置。

68. 如條項67之醫藥產品，其中該預裝配之注射裝置為自動注射器或具有或不具有針頭安全裝置之注射器。

69. 一種預裝配注射裝置，其包括供用於本發明之態樣中之任一者中的如前述條項中任一項之醫藥調配物。

70. 如條項69之預裝配注射裝置，其中該裝置為自動注射器或具有或不具有針頭安全裝置之注射器。

71. 如條項69之預裝配注射裝置，其中該調配物適用於靜脈內、皮下或肌肉內投與。

72. 如條項70之預裝配注射裝置，其中該自動注射器或具有或不具有針頭安全裝置之該注射器包括醫藥調配物，其包括：

抗IL-36R抗體或其抗原結合片段，其包括：

i. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的重鏈；或

ii. 包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的重鏈；或

包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的重鏈；其中調配物係選自由以下組成之群：

I. 包括以下之調配物：約20 mg/mL抗IL-36R抗體、約40 mM組胺酸、約120 mM蔗糖、約50 mM L-精胺酸、約5 mM NaCl及約1.0 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.0；

II.包括以下之調配物：約60 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約150 mM蔗糖、約25 mM L-精胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5；

III. 包括以下之調配物：約20 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約180 mM蔗糖、約25 mM甘胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH

為約5.5；

IV. 包括以下之調配物：約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約150 mM海藻糖、約25 mM甲硫胺酸、約0.2 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.0；

V. 包括以下之調配物：約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM組胺酸、約180 mM蔗糖、約20 mM甘露糖醇、約0.2 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.5；

VI. 包括以下之調配物：約20 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約200 mM蔗糖、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.5；

VII. 包括以下之調配物：約150 mg/mL抗IL-36R抗體、約45 mM乙酸鹽、約150 mM蔗糖、約25 mM L-精胺酸、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5；

VIII. 包括以下之調配物：約15 mg/mL抗IL-36R抗體、約35 mM組胺酸、約180 mM海藻糖、約25 mM L-精胺酸、約3 mM NaCl、約0.4 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.0；

IX. 包括以下之調配物：約80 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM乙酸鹽、約100 mM甘露糖醇、約50 mM NaCl、約0.2 g/L聚山梨醇酯20，pH為約5.5；

X. 包括以下之調配物：約100 mg/mL抗IL-36R抗體、約20 mM丁二酸鹽、約220 mM蔗糖、約0.1 g/L聚山梨醇酯80，pH為約6.0；及

XI. 包括以下之調配物：約60 mg/mL抗IL-36R抗體、約25 mM檸檬酸鹽、約0.4 g/L聚山梨醇酯20，pH為約6.5。

73. 如條項70之預裝配注射裝置，其中該自動注射器或具有針頭安

全裝置之該注射器包括：

a. 呈約2 mL調配量之約300 mg抗體；或

b. 呈約1.5 mL調配量之約225 mg抗體；或

c. 呈約1 mL調配量之約150 mg抗體；或

d. 呈約0.5 mL調配量之約75 mg抗體；或

e. 呈約0.4 mL調配量之約60 mg抗體。

74. 如條項66之小瓶，其中小瓶包括：

a. 呈約20 mL調配量之約1200 mg抗體；或

b. 呈約15 mL調配量之約900 mg抗體；或

c. 呈約10 mL調配量之約600 mg抗體；或

d. 呈約150 mL調配量之約300 mg抗體；或

e. 呈約2.5 mL調配量之約1500 mg抗體。

75. 一種醫藥產品，其包括：小瓶，其包括約100 mg至1500 mg呈粉劑形式之抗IL-36R抗體；用於對抗IL-36R抗體進行復原之說明書；及用於製備供輸注用復原抗體之說明書，其中抗IL-36R抗體包含包括示為SEQ ID NO: 118之胺基酸序列的輕鏈及包括示為SEQ ID NO: 125、126或127中之任一者之胺基酸序列的重鏈；及需要用注射用水復原至1至50 mL之可提取量之復原說明書。

76. 一種治療個體之掌蹠膿疱症(PPP)之方法，該方法包含向個體投與或已投與治療有效量之人類化抗介白素-36受體(抗IL-36R)抗體，

其中人類化抗IL-36R抗體包含輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 102、103、104、105、106或140 (L-CDR2)及胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及

重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53或SEQ ID NO: 141 (H-CDR1)、胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110、111或142 (H-CDR2)及胺基酸序列 SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

77. 如條項76之方法，其中人類化抗IL-36R抗體包含：

I. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 102 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)；

II. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 103 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)；

III. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 104 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)；

IV. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 105 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-

CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)；

V. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 106 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)；

VI. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 140 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)；或

VII. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 104 (L-CDR2)；及胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 141 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 142 (H-CDR2)；及胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

78. 如條項77之方法，其中人類化抗IL-36R抗體包含：

a)輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 104 (L-CDR2)；及胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 141 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 142 (H-CDR2)；及胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

79. 如條項76之方法，其中人類化抗IL-36R抗體包含：

(i) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

(ii) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

(iii) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或

(iv) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

(v) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

(vi) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或

(vii) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 85之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 100之重鏈可變區；或

(viii) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 85之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 101之重鏈可變區；或

(ix) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 86之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 100之重鏈可變區；或

(x)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 86之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 101之重鏈可變區。

80. 如條項76之方法，其中人類化抗IL-36R抗體包含：

與SEQ ID NO: 80具有至少94%一致性之輕鏈可變區；及與SEQ ID NO: 89具有至少97%序列一致性之重鏈可變區。

81. 如條項80之方法，其中人類化抗IL-36R抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區。

82. 如條項76之方法，其中人類化抗IL-36R抗體包含：

i. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 115之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 125之重鏈；或

ii. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 115之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 126之重鏈；或

iii. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 115之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 127之重鏈；或

iv. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 118之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 125之重鏈；或

v. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 118之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 126之重鏈；或

vi. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 118之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 127之重鏈；或

vii. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 123之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 138之重鏈；或

viii. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 123之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 139之重鏈；或

ix. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 124之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 138之重鏈。

83. 如條項82之方法，其中人類化抗IL-36R抗體包含：包含胺基酸

序列SEQ ID NO: 118之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 127之重鏈。

84. 如條項76之方法，其中人類化抗IL-36R抗體為全長抗體。

85. 如條項76之方法，其中人類化抗IL-36R抗體為抗體片段。

86. 如條項85之方法，其中抗體片段係選自由以下組成之群：Fab、Fab'、F(ab')2、Fd、Fv、scFv及scFv-Fc片段、單鏈抗體、微型抗體及雙功能抗體。

87. 如條項76之方法，其中人類化抗IL-36R抗體以Kd <0.1 nM結合人類IL-36R。

88. 如條項76之方法，其中PPP歸類為中度至重度PPP。

89. 如條項76之方法，其中在投與人類化抗IL-36R抗體之後，個體之PPP的急性期病發之病徵及/或症狀減少及/或減輕。

90. 如條項76之方法，其中在投與人類化抗IL-36R抗體之後，個體之PPP發作之嚴重程度降低及/或持續時間縮短。

91. 如條項76之方法，其中皮下或靜脈內或藉由兩個途徑同時或依次且以任何次序投與抗IL-36R抗體。

92. 如條項91之方法，其中皮下投藥包含投與300 mg或600 mg或900 mg劑量之抗IL-36R抗體。

93. 如條項91之方法，其中靜脈內投藥包含投與300 mg、600 mg、900 mg或1200 mg劑量之抗IL-36R抗體。

94. 如條項92之方法，其中皮下投藥包含以每週一次(qw)、每2週一次(q2w)、每4週一次(q4w)、每6週一次(q6w)、每8週一次(q8w)或其組合投與。

95. 如條項93之方法，其中靜脈內投藥包含以每4週一次(q4w)、每8週一次(q8w)或每12週一次(q12w)間隔或其組合投與。

96. 如條項76之方法，其中藉由初始劑量投與抗IL-36R抗體，其中初始劑量包含靜脈內或皮下投與。

97. 如條項96之方法，其中投與抗IL-36R抗體進一步包含靜脈內或皮下投與之後續劑量。

98. 如條項96之方法，其中初始劑量為150 mg、300 mg或600 mg或900 mg。

99. 如條項98之方法，其中每日(以連續日)投與150 mg或300 mg之初始劑量持續兩週。

100. 如條項98之方法，其中每週投與600 mg或900 mg之初始劑量一次持續兩週至第4週，包含在第0週及第1週；第0週及第2週；第0週及第3週；或第0週及第4週投與。

101. 如條項98之方法，其中每週投與600 mg或900 mg之初始劑量一次持續三週至第4週，包含在第0週、第1週及第2週；第0週、第1週及第3週；第0週、第1週及第4週；第0週、第2週及第3週；第0週、第2週及第4週；或第0週、第3週及第4週投與。

102. 如條項98之方法，其中每週投與600 mg或900 mg之初始劑量一次持續四週至第4週，包含在第0週、第1週、第2週及第3週；第0週、第1週、第2週及第4週；第0週、第1週、第3週及第4週；或第0週、第2週、第3週及第4週投與。

103. 如條項98之方法，其中每週投與600 mg或900 mg之初始劑量兩次持續2週，每週兩次持續3週或每週兩次持續4週。

104. 如條項98之方法，其中在第1天、第1週、第2週、第3週及第4週投與600 mg或300 mg之初始劑量五次。

105. 如條項98之方法，其中自第1天至第4週投與900 mg、600 mg或300 mg之初始劑量兩至三次。

106. 如條項97之方法，其中後續劑量為300 mg或600 mg。

107. 如條項106之方法，其中後續劑量投藥在初始劑量投與結束之後兩至四週開始。

108. 如條項106之方法，其中每2週一次、每4週一次、每6週一次或每8週一次投與300 mg或600 mg之後續劑量。

109. 如條項106之方法，其中自第8週繼續每4週一次(q4w)或每6至8週一次(q6-8w)投與後續劑量。

110. 如條項106之方法，其中自第8週至第16週q4w且自第20週繼續q8w投與300 mg之後續劑量。

111. 如條項106之方法，其中自第8週至第16週q6-8w且自第20週繼續q10-12w投與300 mg之後續劑量。

112. 如條項76至111中任一項之方法，其中在投與人類化抗IL-36R抗體之後，個體之掌蹠膿疱型醫師全面參考(PPP PGA)評分為0或1。

113. 如條項76至111中任一項之方法，其中在投與人類化抗IL-36R抗體之後第16、24、36、48、60或72週時，個體之PPP PGA評分為0或1。

114. 如條項76至111中任一項之方法，其中在投與人類化抗IL-36R抗體之後第16、24、36、48、60或72週時，個體之PPP ASI50相對於基線有變化。

115. 如條項76至111中任一項之方法，其中在投與人類化抗IL-36R抗體之後約第16週時，個體具有PPP ASI50。

116. 如條項76至111中任一項之方法，其中在投與人類化抗IL-36R抗體之後，達成以下結果中之至少一者：

(a) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，個體達成PPP ASI下降50% (PPP ASI50)；或

(b) 與其他治療(例如，古賽庫單抗)相比，個體經歷的藥物相關不良事件(AE)之數目減少約7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%或50%；

(c) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，個體經歷膿疱嚴重程度(與基線相比)改善至少7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%或更高；或

(d) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後或隨時間推移，抗IL-36R抗體治療之功效顯示優於古賽庫單抗至少7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、

28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%、約150%、約200%或更高；或

(e) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，個體達成0或1 (清除/幾乎清除) PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分；或

(f) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，個體達成PPP牛皮癬面積及嚴重程度指數(PPP ASI) 75；或

(g) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，個體經歷PPP ASI相對於基線改善7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%、約150%、約200%或更高；或

(h) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，個體達成疼痛視覺類比量表(VAS)評分相對於基線有7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%、約150%、

約200%或更高之經改善之變化；或

(i) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，如經由皮膚病生活品質指數(DLQI)評定，個體達成相對於基線有7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%、約150%、約200%或更高之臨床改善；或

(j) 個體在第1次訪視、第2次訪視、第3次訪視、第4次訪視、第5次訪視、第6次訪視、第7次訪視、第8次訪視、第9次訪視、第10次訪視或全部其他訪視時達成PPP ASI50；或

(k) 在第16週及全部其他訪視時，個體達成PPP ASI評分降低7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、約60%、約70%、約80%、約90%或約100%；或

(l) 個體在第1次訪視、第2次訪視、第3次訪視、第4次訪視、第5次訪視、第6次訪視、第7次訪視、第8次訪視、第9次訪視、第10次訪視或全部其他訪視時達成0或1 PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分(清除/幾乎清除)；

(m) 個體在第1次訪視、第2次訪視、第3次訪視、第4次訪視、第5

次訪視、第6次訪視、第7次訪視、第8次訪視、第9次訪視、第10次訪視或全部其他訪視時達成PPP ASI75；

(n) 在第1次訪視、第2次訪視、第3次訪視、第4次訪視、第5次訪視、第6次訪視、第7次訪視、第8次訪視、第9次訪視、第10次訪視或全部其他訪視時，個體經歷PPP ASI相對於基線有7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、約60%、約70%、約80%、約90%、或約100%之百分比變化；或

(o) 與其他治療(例如，古賽庫單抗)相比，個體經歷較短時間即達成PPP ASI50 (以天為單位，例如約5、約10、約15、約20、約25、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約120、約140、約160、約180、約200、約250、約300或更多天)；或

(p) 與其他治療(例如，古賽庫單抗)相比，個體經歷較長時間才喪失PPP ASI50 (以天為單位，例如約5、約10、約15、約20、約25、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約120、約140、約160、約180、約200、約250、約300或更多天)；

(q) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，個體經歷在基線處患有併發性斑塊型牛皮癬之個體的斑塊型牛皮癬之受累BSA呈7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、

36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、 約60%、 約70%、 約80%、 約90%或約100%之經改善之變化；或

(r) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，個體經歷優於安慰劑至少約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%、約150%、約200%或約300%達成PPP ASI50；或

(s) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，個體達成PPP ASI相對於基線有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之變化；或

(t) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，個體達成疼痛VAS評分相對於基線有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或經改善之變化；或

(u) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，個體達成PPP SI相對於基線有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或經改善之變化；或

(v) 在第52週時，個體達成PPP ASI相對於基線有約5%、約10%、約15%、 約20%、 約30%、 約40%、 約50%、 約60%、 約70%、 約80%、約90%、約100%或更高之好轉或經改善之變化；或

(w) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或

第24週時或之後，個體達成治療出現的不良事件(TEAE)之發生相對於基線減少約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高；或

(x) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，個體達成膿疱計數相對於基線有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或經改善之變化；或

(y) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，個體達成膿疱嚴重程度相對於基線有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或經改善之變化；或

(z) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，個體達成與基線或安慰劑相比，PPP PGA呈清除/幾乎清除；或

(aa) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，個體達成與基線或安慰劑相比，PPP PGA膿疱清除/幾乎清除；或

(bb) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，個體達成掌蹠生活品質量表(PPQLI)、皮膚病生活品質指數(DLQI)、牛皮癬症狀量表(PSS)及巴斯僵直性脊椎炎疾病活動指數(BASDAI)之總分相對於基線有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉；或

(cc) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週或第52週時或之後，個體達成PPP ASI50；或

(dd) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週或第52週時或之後，個體達成PPP ASI75；或

(ee) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週或第52週時或之後，個體達成PPP ASI相對於基線有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或經改善之百分比變化；或

(ff) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週或第52週時或之後，個體達成PPSI相較於基線有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或經改善之變化；或

(gg) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週或第52週時或之後，個體達成與基線或安慰劑相比，手掌及/或足底上之疼痛的疼痛VAS評分(PPP疼痛VAS)及/或肌肉及關節疼痛之疼痛VAS評分有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或經改善之變化；或

(hh) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週或第52週時或之後，個體達成與基線或安慰劑相比，較短時間即達至PPP ASI75 (以天為單位，例如約5、約10、約15、約20、約25、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約120、約140、約160、約180、約200、約250、約300或更多天；或以週為單

位，例如4週、8週、12週、16週、20週、24週或更長時間)；或

(ii) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週或第52週時或之後，個體達成與基線或安慰劑相比，較短時間即達至PPP ASI50 (以天為單位，例如約5、約10、約15、約20、約25、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約120、約140、約160、約180、約200、約250、約300或更多天；或以週為單位，例如4週、8週、12週、16週、20週、24週或更長時間)；或

(jj) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週或第52週時或之後，個體達成與基線或安慰劑相比，較長時間才喪失PPP ASI75 (以天為單位，例如約5、約10、約15、約20、約25、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約120、約140、約160、約180、約200、約250、約300或更多天；或以週為單位，例如4週、8週、12週、16週、20週、24週或更長時間)；或

(kk) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週或第52週時或之後，個體達成與基線或安慰劑相比，較長時間才喪失PPP ASI50 (以天為單位，例如約5、約10、約15、約20、約25、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約120、約140、約160、約180、約200、約250、約300或更多天)；或

(ll) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或第52週之後，個體達成與基線或安慰劑相比，PASI有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或經改善之變化；或

(mm) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週

或第24週時或第52週之後，個體達成與基線或安慰劑相比，sPGA有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或經改善之變化；或

(nn) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或第52週之後，個體達成與基線或安慰劑相比，TPSS有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或經改善之百分比變化；或

(oo) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或第52週之後，個體達成與基線或安慰劑相比，藥物動力學有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或改善；或

(pp) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或第52週之後，個體達成與基線或安慰劑相比，作為治療有效之指示的本文所揭示之基因的經改善之基因表現變化呈約1.2倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍或更高；或

(qq) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或第52週之後，與基線或安慰劑相比，個體達成以經縮短之時間達成0或1 PPP PGA。

117. 如條項76至111中任一項之方法，其中向個體投與人類化抗IL-36R抗體之步驟包含向個體投與包含以下之調配物：濃度在約20 mg/mL至約150 mg/mL範圍內之人類化抗IL-36R抗體、以在約20 mM至約80 mM範圍內之濃度存在之緩衝液及以在約100 mM至約250 mM

範圍內之濃度存在之張力調節劑，其中調配物之特徵在於pH在約5至約8範圍內。

【0185】此外，醫藥組合物可以醫藥套組形式提供，其包含(a)含有呈凍乾形式之IL-36R結合劑(例如，抗IL-36R抗體)的容器；及(b)含有供注射用之醫藥學上可接受之稀釋劑(例如，無菌水)的第二容器。醫藥學上可接受之稀釋劑可用於對凍乾抗IL-36R抗體或藥劑進行復原或稀釋。視情況與此類容器相關聯的可為呈由管理醫藥或生物產品之製造、使用或銷售的政府機構所規定之形式的注意事項，該注意事項反映該機構批准製造、使用或銷售用於人類投藥。

【0186】此類組合療法投與對疾病參數(例如症狀之嚴重程度、症狀數目或復發頻率)可具有累加或協同作用。

【0187】關於組合性投藥之治療方案，在一具體實施例中，抗IL-36R抗體或IL-36R結合劑與治療劑同時投與。在另一個具體實施例中，在投與抗IL-36R抗體或IL-36R結合劑之前或之後至少一小時至數月，例如在投與抗IL-36R抗體或IL-36R結合劑之前或之後至少一小時、五小時、12小時、一天、一週、一個月或三個月投與治療劑。

【0188】本發明在以下實例中進一步加以描述，其不意欲限值本發明之範疇。

實例

實例1：在患有掌蹠膿疱症(PPP)之患者中研究本發明之抗IL-36R抗體之多個靜脈內劑量的功效、安全性、耐受性、藥物動力學及藥物基因組學的多中心、雙盲、隨機分組、安慰劑對照之IIa期研究

縮寫

ADA	抗藥物抗體
ADCC	抗體依賴性細胞毒性
AE	不良事件
AESI	特別受關注之不良事件
ALT	丙胺酸轉胺酶
AMP	輔助藥品
API	活性醫藥成分
AST	天冬胺酸轉胺酶
AUC	曲線下面積
BI	勃林格殷格翰(Boehringer Ingelheim)
BSA	體表面積
CDC	補體依賴性細胞毒性
CI	信賴區間
Cmax	血漿中的分析物之所量測之最大濃度
CML	本地臨床監視員
CRA	臨床研究專員
CRF	病例報告表
CRO	合同研究組織
CTP	臨床試驗方案
CTR	臨床試驗報告
DEDP	妊娠期藥物暴露
DILI	藥物誘發之肝損傷
DLQI	皮膚病生活品質指數

DMC	資料監測委員會(Data Monitoring Committee)
DNA	脫氧核糖核酸
ECG	心電圖
EDTA	乙二胺四乙酸
e.g.	例如
ELISA	酶聯結免疫吸附劑分析
EOT	試驗結束
EudraCT	歐洲臨床試驗資料庫
FAS	全分析集
FcRn	新生兒Fc受體
FIH	首次在人類中
GCP	優良臨床實驗規範
GMP	良好生產規範
GPP	全身性膿疱型牛皮癬
HIV	人類免疫缺乏病毒
HV	健康志願者
IB	調查人員手冊
IBD	發炎性腸病
i.e.	亦即
IEC	獨立倫理委員會(Independent Ethics Committee)
IgG	免疫球蛋白G
IHC	免疫組織化學
IL	介白素

IMP	研究性藥品
IRB	機構審查委員會
IRT	互動反應技術
ISF	研究人員地點檔案
ITE	間接靶接合
i.v.	靜脈內
kDA	千道爾頓
kg	公斤
LPDD	最後一次患者藥物中斷
mAb	單株抗體
MedDRA	藥物監管活動醫學詞典(Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities)
mg	毫克
mm	毫米
MMRM	混合模型重複量測
MoA	作用模式
MRD	多升高劑量
NCE	新化學實體
NIMP	非研究性藥品
NRI	無反應設算
OPU	可操作單元
PD	藥效學
PGA	醫師全面評定

PK	藥物動力學
PoCC	臨床概念之驗證
PPP	掌蹠膿疱症
PPP PGA	掌蹠膿疱症醫師全面評定
PPP ASI	掌蹠膿疱型牛皮癬面積及嚴重程度指數
PROs	患者報告結果
PUVA	補骨脂素加UV-A
RCTC	風濕病學常見毒性標準
RDC	遠端資料擷取
REP	殘效時段，最後一次投配藥療之後，伴隨可量測藥物濃度或仍可能存在藥效學效應
RNA	核糖核酸
SAE	嚴重不良事件
SAP	統計分析計劃
s.c.	皮下
SD	標準差
SOP	標準操作程序
SRD	單一升高劑量
SUSARs	疑似未預期嚴重不良反應
TCM	試驗臨床監視員
TMDD	目標介導之藥物處置
TNF	腫瘤壞死因子
TSAP	試驗統計分析計劃

VAS	視覺類比量表
WBC	白血球計數
WFI	注射用水
WOCBP	有生育能力之女性

2.1 進行試驗之基本原理

【0189】BI 655130研發用於治療掌蹠膿疱症。待在PPP患者中進行之第一試驗為概念驗證IIa期試驗。進行此試驗之基本原理係基於靶向疾病PPP與本發明之抗IL-36R抗體所靶向之IL36路徑之間的所公佈之人類基因聯繫，IL36路徑與PPP之間的功能性聯繫及對PPP之高度未滿足之醫學需求。

【0190】目前不存在專門批准用於治療PPP之藥物且該PPP非常難以治療。患者通常最終用目前可用之全身性治療選擇方案治療，包括類視黃素、PUVA、甲胺喋呤、環孢素及局部用皮質類固醇。不利的是，當前治療選擇方案在縮短PPP之持續時間及降低其嚴重程度方面並非有效。因此，存在對PPP之高度未滿足之醫學需求。

【0191】近年來，已完成FIH試驗(參見章節1.2)，其研究本發明之抗IL-36R抗體在健康男性群體中以每公斤體重0.001 mg至每公斤體重10 mg之單一升高劑量靜脈內輸注之後的安全性、耐受性、藥物動力學(PK)及藥效學。本發明之抗IL-36R抗體具有安全性及良好耐受性。基於高度敏感及特定ITE分析，高於0.001 mg/kg之全部劑量呈生物活性(對應於最低預期生物效應水準)。

【0192】在健康志願者中進行多升高劑量、隨機分組、單盲、安慰劑對照之I期研究以測試至多10 mg/kg之抗IL-36R抗體本發明之多劑

量。此第一PPP試驗之目標在於評估向患有PPP之患者投與的本發明之抗IL-36R抗體之兩個劑量群組之多劑量的功效、安全性、耐受性、PK及藥物基因組學(對於劑量選擇之基本原理，參見章節4.1.2)。

【0193】此試驗之結果將實現設計進一步之研發程序。

2.2 試驗目標

【0194】此試驗之主要目標在於研究與安慰劑相比，在多次靜脈內投與900 mg或300 mg任一者之後，本發明之抗IL-36R抗體在患有PPP之患者中的安全性及功效。

【0195】其他目標在於評定在患有PPP之患者多次投配之後，本發明之抗IL-36R抗體之藥物動力學，且探索藥物基因組學且評估替代標記(參見章節5.5)。

【0196】待測定之指標之描述及觀測結果連同具體資訊(如收集彼資訊之資料之方法)將提供於章節5中。

3.1 總體試驗設計及計劃

【0197】此為隨機分組、雙盲、安慰劑對照之平行設計研究。此設計適合於提供概念驗證且評定與安慰劑相比，本發明之抗IL-36R抗體在患有PPP之患者中之功效及安全性。

【0198】在此研究中將存在兩個活性投配組以及安慰劑對照組，如圖1中所示。

3.3 試驗群體之選擇

3.3.1 進入試驗之主要診斷

【0199】研究將在診斷患有掌蹠膿疱症之成人患者中進行，該掌蹠膿疱症界定為在手掌及/或足底上存在原發性、持久性(持續時間> 3個

月)、無菌、宏觀上可見之膿疱，未伴隨或伴隨斑塊型牛皮癬。

【0200】入選試驗中(亦即已簽署知情同意書)的所有患者之記錄在研究地點處將維持在ISF中，與其是否已用研究性藥物處理無關。

關於納入及排除標準之文件要求，請參考章節8.3.1(源文件)。

3.3.2納入標準

1. 在任何篩選程序開始之前，根據優良臨床實驗規範(GCP)及本地法規書面簽署知情同意書且註明日期。

2. 男性或女性患者，18至65歲(在篩選時)。

3. 掌蹠膿疱症，界定為在手掌及/或足底上存在原發性、持久性(持續時間> 3個月)、無菌、宏觀上可見之膿疱，未伴隨或在小於10%之體表面積上伴隨斑塊型牛皮癬。

4. 在手掌及/或足底上存在活動性膿疱形成(黃色膿疱)。

5. 在基線處最低PPP ASI評分為12且PPP PGA嚴重程度呈至少中度。

6. 有生育能力之女性(WOCBP)及能夠生育之男性必須使用根據ICH M3 (R2)的高效節育方法，當持續且恰當地使用時，其引起每年小於1%之低失敗率。滿足此等標準之避孕方法之清單提供於患者資訊中。

3.3.3排除標準

1. 患有≥10%體表面積之伴生性斑塊型牛皮癬的患者。

2. 妊娠、哺乳或計劃在試驗同時懷孕之女性。

3. 重度、進行性或不受控制之腎臟、肝臟、血液科、內分泌、肺、心臟、神經、大腦或精神疾病或其病徵及症狀。

4. 存在抗TNF誘發之PPP樣疾病或有已知病史。

5. 患有滑膜炎-痤瘡-膿疱症-骨肥厚-骨炎(SAPHO)症候群之患者。

6. 具有移植器官(篩選之前>12週，角膜移植除外)或曾經接受幹細胞療法(例如，Prochymal)之患者。

7. 有包括淋巴瘤在內之淋巴增生疾病的已知病史，或暗示可能之淋巴增生疾病之病徵及症狀，諸如淋巴腺病及/或脾腫大。

8. 在篩選訪視之前5年內有任何經記載之活動性或疑似惡性疾病或惡性疾病史，除經適當治療之皮膚之基底或鱗狀細胞癌或子宮頸之原位癌外。

9. 先前為了預防過敏性反應已經歷過敏免疫療法之患者。

10. 使用如表4.2.2.1:1中所指定之任何限定藥療或如研究人員所評定，被認為有可能會干擾研究之安全進行的任何藥物。

11. 在研究時段期間或在隨機分組之前6週內計劃投與活毒疫苗。

12. 有對全身性地投與生物劑或其賦形劑過敏/超敏之病史。

13. 如研究人員所評定，在隨機分組之前的最後2週期間出現活動性全身性感染(例外：感冒)。

14. 有慢性或相關急性感染，包括人類免疫缺乏病毒(HIV)、病毒性肝炎及(或)活動性或潛伏肺結核(排除具有陽性QuantiFERON TB測試結果之患者。具有疑似假陽性或未可測定之QuantiFERON TB結果之患者可再測試)。

15. 如研究人員所評定，在隨機分組之前12週內進行或計劃在隨機分組之後32週內進行大手術(例如，髖置換、動脈瘤移除、胃結紮)。

16. 在篩選時，總白血球計數(WBC) ＜ 3,000/μL，或血小板＜

100,000/μL，或嗜中性白血球＜ 1,500/μL，或血紅蛋白<8.5 g/dL。

17. 在篩選時，天冬胺酸轉胺酶(AST)或丙胺酸轉胺酶(ALT)>正常值上限2×，或總膽紅素>正常值上限1.5× (不排除患有吉伯特氏症候群(Gilbert's syndrome)之患者)。

18.當前入選另一研究性裝置或藥物研究，或自另一研究性裝置或一或多項藥物研究結束小於30天，或正接受一或多種其他研究性處理。

19. 長期酒精或藥物濫用或在研究人員看來，使得該等患者成為不可靠研究個體或不大可能完成試驗之任何病狀。

20. 先前隨機分組於此試驗中。

4.0 處理

4.1 研究性處理

【0201】研究產品已由BI Pharma GmbH & Co. KG.公司製造。本發明之抗IL-36R抗體為分子量為大約146 kDa之雜二聚體。作為藥品之本發明之抗IL-36R抗體濃度調配為20 mg/mL。緩衝液中之活性醫藥成分(API)由25 mM檸檬酸鈉、200 mM蔗糖、0.04% w/v聚山梨醇酯80，pH 6及注射用水(WFI)組成。全部賦形劑均具有概要品質(例如，USP, Ph.Eur.)。

4.1.1 研究性醫學產品之特性

測試產品之特徵如下給出：

表4.1.1:1 測試物

物質：	BI 655130
醫藥調配物：	由BI 655130於25 mM檸檬酸鈉、200 mM蔗糖、0.04% w/v聚山梨醇酯80，pH 6及注射用水之緩衝液中組成之IMP濃縮物。
來源：	德國BI Pharma GmbH & Co. KG.公司
單位強度：	150mg/7.5 mL
劑量學：	在第1天、第29天、第57天及第85天每4週900 mg或300 mg。
投藥途徑：	靜脈內輸注
使用持續時間：	12週

表4.1.1:2 安慰劑

物質	安慰劑
醫藥調配物	25 mM檸檬酸鈉、200 mM蔗糖、0.04% w/v聚山梨醇酯80，pH 6及注射用水之緩衝液。
來源：	德國BI Pharma GmbH & Co. KG.公司
單位強度：	0 mg/7.5 mL
劑量學	在第1天、第29天、第57天及第85天每4週0 mg。
投藥途徑	靜脈內輸注
使用持續時間	12週

4.1.2 試驗中之劑量選擇

【0202】對於此試驗，基於完成的SRD試驗1368.1及進行中的MRD試驗1368.2中所獲得之資料選擇300 mg及900 mg之劑量。在此等試驗中，已測試本發明之抗IL-36R抗體之臨床安全性及耐受性概況，且在一週一次用至多每公斤體重20 mg之靜脈內單次劑量或至多每公斤體重10 mg之多劑量處理持續至多4週的男性健康志願者中發現為有利的(安全且具有良好耐受性)。不存在劑量限制不良事件，尤其無輸注反應跡象。

【0203】在增加暴露/反應關係之假設下，預測引起安全及可耐受之暴露量的最高劑量排程提供顯示臨床功效及達成積極臨床概念驗證之

最佳時機。為了使針對PPP患者治療困難的積極功效信號及治療益處的可能性達至最大，提出在此概念驗證研究中給定此研究化合物之現有極佳安全概況呈900 mg劑量之高靜脈內劑量(經由每4週投配)。已選擇300 mg之較低靜脈內劑量，因為若呈積極的，其將實現繼續進行皮下(s.c.)給藥方案以處理進一步發展之PPP。

【0204】已選擇固定給藥方案，因為固定劑量歸因於對健康照護專業人士及患者之主要優點(包括降低投配差錯之風險的投配簡單性)，對於大多數現有生物治療為標準的。假定在暴露-功效反應之較高端投配，則體重(及其他影響暴露量之共變數)可能具有減弱影響。此外，單株抗體具有高度靶特異性且與新化學實體(NCE)相比，提供相對較大治療窗。因此，大多數單株抗體批准在固定劑量下呈抗體/目標過量形式，以便涵蓋目標轉換且使功效達至最大。

【0205】體重已包括於現有PK模型中作為指示隨體重增加暴露量減少之共變數。現有模型指示，當與伴隨或未伴隨體重作為暴露量之共變數的模型比較時，體重解釋BI 655130之PK的小於15%之個體間變化率。固定給藥方案歸因於與基於重量之投配相比，劑量計算、研究藥物製備及投與複雜度較低，將使投配差錯之可能性降至最低。歸因於涵蓋較寬重量/暴露量範圍，其亦將促進劑量發現及PK-PD分析。

【0206】基於由1368.1所啟示之PK建模，預期此試驗中所預測的本發明之抗IL-36R抗體之暴露量僅略微超過經測試且發現在健康志願者(HV)中為安全的暴露量。對於在時間0、第4、8及12週每4週投與900 mg，血漿中的分析物之所量測之最高最大濃度(Cmax)及900 mg方案之投配間時段內之平均濃度將不超過1368.2中所測試之10mg/kg方案情況

下的Cmax。歷經35週評定之總(累積)曲線下面積(AUC)經預測比歷經相同時段在10mg/kg一週一次(1368.2中)情況下所預期的暴露量高25%。值得注意的是，基於來自SRD研究(1368.1)之資料的現有PK模型顯現與1368.2之3及6 mg/kg群組之初步、疊對資料一致，支持其用於SRD至MRD外推(參見研究人員手冊，c03320877之當前版本)。重要的是，此等預測係基於HV與PPP患者之間的相當暴露量，且使用75 kg參考個體進行。對於90 kg個體，預計總暴露量(累積AUC)將降低46%。PPP患者之體重期望值為大約80 kg [R17-0364]。然而，與健康個體相比，投配該等患者之任何安全性風險將可能受PPP患者中之預期較低全身性暴露量限制，其可能歸因於與健康個體之末梢血液相比，患病組織中靶分子之較高表現。較高目標表現可增加目標介導之藥物處置成分，促成本發明之抗IL-36R抗體清除率增加。

4.2 其他處理、應急程序、限制

4.2.1 其他處理及應急程序

4.2.1.1 急救藥療

【0207】急救藥療之使用將由研究人員決定且應基於疾病之嚴重程度及進展。建議在投與研究藥物之後(第16週)在開急救藥療之前等待直至至少四週，以防觀測不到疾病病狀改善或變化(穩定疾病)。倘若已開急救藥療，則患者將留在試驗中且將如起初所計劃被追蹤直至第32週(試驗訪視結束)。試驗委託者將不會供應急救藥療之地點。

4.2.1.2 應急程序

【0208】在輸注研究藥物期間或之後出現輸注反應之情況下，研究人員應根據反應之嚴重程度及本地照護標準考慮

- 立即中斷輸注

- 用抗組胺及靜脈內類固醇進行全身性處理

【0209】基於患者之臨床病程及醫學判斷，輸注可在輕度或中度反應(根據ISF中之RCTC定級)之情況下以較低速度逐步增加再啟動以完成輸注，如研究人員地點檔案中用於製備及處理本發明之抗IL-36R抗體/安慰劑之說明書中所詳述。

4.2.1.3 其他處理

【0210】未計劃其他處理。然而，在需要處理之不良事件之情況下，研究人員可授權進行症狀療法。在彼等情況下，患者將按需得到處理且必要時，在試點受到監督或轉移至醫院，直至全部醫學評估結果返回至可接受水準。

【0211】背景療法不允許貫穿整個試驗。

4.2.2 限制

4.2.2.1 關於附隨處理之限制

【0212】表4.2.2.1:1中所列之藥療(或藥療類別)對於如所規定之時段必須禁用。

表4.2.2.1:1 限定藥療

藥療或藥療類別	限制持續時間(直至第16週時之主要指標訪視)[1]
除研究藥物外之IL36R抑制劑	試驗參與之前及期間均不允許
蘇金單抗(Secukinumab，Cosentyx®)、優特克單抗(ustekinumab；Stelara®)、古賽庫單抗、伊科奇單抗(ixekizumab)、替爪奇單抗(tildrakizumab)、布羅達單抗(brodalumab) 阿達木單抗(adalimumab)、英利昔單抗(infliximab) 那他珠單抗(natalizumab)或耗竭B或T細胞之藥劑	隨機分組之前，12週或5個半衰期(無論哪個較長)

(例如，利妥昔單抗(rituximab)、阿侖單抗(alemtuzumab)或維西珠單抗(visilizumab))針對牛皮癬之研究性產品	

藥療或藥療類別	限制持續時間(直至第16週時之主要指標訪視)
依那西普(Etanercept) 活病毒疫苗接種[4]	隨機分組之前6週
其他全身性免疫調節處理(例如皮質類固醇[2]、甲胺喋呤、反丁烯二酸、阿曲汀(acitretin)、環孢菌素、阿普司特(apremilast)) 任何研究性裝置或產品(不包括牛皮癬產品)	隨機分組之前4週
光電療法(例如，UVA、UVB)、針對牛皮癬或任何其他皮膚病狀之局部處理(例如，皮質類固醇[3]、維生素D類似物、水楊酸、焦油、蒽三酚)	隨機分組之前14天
阿那白滯素	隨機分組之前7天

[1]在PPP及/或牛皮癬惡化之情況下，由研究人員決定急救藥療之使用(參照章節(**4.2.1.1**))；在任何其他急性適應症之情況下，在第16週時之主要指標訪視之後，准許使用限定藥療。

[2]伴隨僅局部作用(例如，吸入皮質類固醇以治療哮喘或在眼部或耳部滴投皮質類固醇)，不存在對皮質類固醇之限制。

[3]例外：供用於表面、腋窩及/或生殖器上之US 6級(輕度，諸如地奈德(desonide))或US 7級(效力最低，諸如氫皮質酮)之局部用類固醇，限制在於在其中評定ppPASI之試驗訪視之前24小時內使用。

[4]在試驗結束之前應限制活病毒疫苗接種。

【0213】在先前使用全身性類固醇、TNFa抑制劑、IL17/IL12/23抑制劑或阿那白滯素之患者入選之情況下，當此等治療停止時需要記載既往醫療記錄。將在CRF之合適頁面上記錄全部附隨或急救療法(包括攝入時間及根據研究天數之劑量)。

5.1 試驗指標

5.1.1 主要指標

- 功效：第16週時之PPP ASI50
- 安全性：具有藥物相關AE之患者數

5.1.2 次要指標

- 處理成功，其經由第16週時之PPP醫師全面評定(PPP PGA)界定為達成0或1 (=清除/幾乎清除)之臨床反應
- 第16週時之PPP ASI75
- 第16週時PPP ASI相對於基線之百分比變化

5.1.3 其他指標

- 第16週及全部其他訪視時收集的疼痛視覺類比量表(VAS)評分相對於基線之變化
- 與基線相比，第16週及全部其他訪視時收集的經由皮膚病生活品質指數(DLQI)評定的臨床改善。
- 所有其他訪視時收集之PPP ASI50
- 第16週及全部其他訪視時收集的經調節之(精確) PPP ASI評分
- 治療成功，其經由在所有其他訪視時收集的PPP醫師全面評定(PPP PGA)界定為達成0或1 (=清除/幾乎清除)之臨床反應
- 所有其他訪視時收集之PPP ASI75
- 所有其他訪視時收集的PPP ASI相對於基線之百分比變化
- 達成PPP ASI50之時間(天)
- 喪失PPP ASI50之時間(天)
- 第16週時在基線處患有併發性斑塊型牛皮癬之患者的斑塊型牛皮

癬之受累BSA的變化

• 不良反應(包括藥物相關AE)

5.2 功效評定

掌蹠膿疱症醫師全面評定(PPP PGA)

【0214】PPP PGA依賴於手掌及足底上之患者之皮膚表現之臨床評定且將在流程圖中排定的時間點進行量測。研究人員(或合格之地點人員)根據最嚴重之受影響掌蹠表面對病變進行0至4之評分，其呈清除、幾乎清除、輕度、中度或重度(參見表5.2:1)。其他實用指導將可用於ISF中。

表5.2:1 PPP醫師全面評定(pppPGA)

評分	措辭	詳細說明
0	清除	無PPP之病徵；無脫屑或結皮或殘留膿疱
1	幾乎清除	輕微脫屑及/或紅斑及/或少量結皮；新(黃色)及/或老(褐色)膿疱極少
2	輕度	脫屑及/或紅斑及/或結皮；有限數目及程度之可見新(黃色)及/或老(褐色)膿疱
3	中度	顯著脫屑及/或紅斑及/或結皮；覆蓋物大部分所涉及區域之顯著新(黃色)及/或老(褐色)膿疱
4	重度	重度脫屑及/或紅斑及/或結皮；大量新(黃色)及/或老(褐色)膿疱，伴隨及/或未伴隨覆蓋至少2個掌蹠表面之整個區域的較大匯合

掌蹠膿疱症牛皮癬面積及嚴重程度指數(PPP ASI)

【0215】PPP ASI為研究人員對PPP患者中表現的手掌及足底上之膿疱型及斑病變之程度及嚴重程度之評定。Bhushan等人對PASI之調整將用於此試驗，其為所建立的對患有牛皮癬之患者的牛皮癬性病變之嚴重程度及面積之量測(參見表5.2:2)。

【0216】此工具提供對患者總體PPP疾病病況之數字評分，範圍介於0至72。其為身體之手掌及足底上之受影響皮膚之表面積之百分比與紅斑、膿疱及脫屑(脫皮)之嚴重程度的線性組合。

PPP ASI將在流程圖中排定的時間點進行量測。

表5.2:2　　掌蹠膿疱症牛皮癬面積及嚴重程度指數

評分	0	1	2	3	4	5	6
紅斑(E)	無	輕微	中度	重度	極重度		
膿疱(P) (整體)	無	輕微	中度	重度	極重度		
脫皮(D) (脫屑)	無	輕微	中度	重度	極重度		
受影響面積 (%)*	0	<10	10<30	30<50	50<70	70<90	90-100

*其中所評定之區域為手掌/足底上之平滑皮膚

(右足底)] + [(E+P+D) 面積 × 0.3 (左足底)]

【0217】此外，除了原始量表中所用之範圍之外，將基於受影響面積絕對數/百分比計算經調節之PPP ASI評分(精確PPP ASI)。

斑塊型牛皮癬之受累體表面積(BSA)

【0218】對於患有併發性斑塊型牛皮癬之患者，斑塊型牛皮癬牛皮癬病變之受累體表面積(BSA)百分比將在流程圖中所指定之時間點進行擷取。

疼痛VAS

【0219】疼痛VAS為疼痛強度之一維量度。其為包含水平線之連續標度，結尾處之描述詞為固定的(「無疼痛」、「重度疼痛」)。其經縱向標記劃分成10個等距分段，標記為「0」、「1」、...「10」。疼痛VAS由患者在流程圖中所指定之訪視時自行完成。要求患者將(X)置放在水平線上之點處，其表示其疼痛強度。使用直尺，藉由量測「無疼痛」錨點與患者之標記之間的線上之距離(mm)，除以標度之總長度(mm)，且乘以100來測定評分，提供0至100之一系列評分。較高評分指示較高愈大強度。

7.3 計劃分析

【0220】將針對基於治療意願原則之FAS進行功效分析，且該等分析包含隨機分組、在試驗期間接受至少一次劑量且具有針對主要指標之基線量測的全部參與者。功效分析將基於計劃處理(亦即，隨機分組時指配之處理)。對已隨機分組且在試驗期間接受至少一次劑量之患者進行的安全性分析將基於隨機化訪視時接受的實際處理；此患者組稱作安全性分析組(SAF)。將對FAS進行全部功效分析。將對SAF進行全部安全性分析。

【0221】方案之重要違規將包括關鍵納入及排除違規、採用不當藥療、研究藥療之依從性、附隨使用限定藥療及被研究團隊認為至關重要的任何其他方案違規。關於重要方案違規之全部決定將在對資料庫進行揭盲之前進行，以便進行最終第16週分析。符合方案組(PPS)將界定為FAS之一子組，其不包括伴隨潛在地影響第16週功效評定之違規的全部患者。

【0222】若適當，將計算標準統計學參數(非缺失值之數目、平均值、標準差(SD)、中值、四分位數、最小值及最大值)或出現率表(包括患者出現率及百分比)。

【0223】對於連續的次要或其他指標，將使用基於限定最大可能(REML)之重複量測方法分析相對於基線之平均變化。分析將包括處理及訪視之固定、分類影響、存在或不存在斑塊型牛皮癬(是/否)、以及處理-訪視相互作用、及基線「指標」之連續、固定共變數、及基線-訪視相互作用。非結構化共變數結構將用於對患者內量測進行建模。探索性信賴區間將基於利用雙側$\alpha=0.05$的與安慰劑之最小平方平均差。

【0224】此為探索性試驗且將不會進行正式確認統計學測試。

7.3.1 主要指標分析

【0225】第16週時達成PPP ASI50為此試驗之主要指標且表示值為0 (=無反應)或1(=有反應)之二元變數。在對視情況選用之第16週期中分析進行處理揭盲之前，可決定使用PPP ASI75作為主要指標(代替PPP ASI50，該PPP ASI50隨後將視為次要指標)；若適用，該決定將記載於試驗統計分析計劃(TSAP)中。

【0226】對於FAS，相對於安慰劑之未調整之絕對風險差值之初級分析將簡單地計算為各處理情形之第16週時具有PPP ASI50之患者的觀測比例。亦將提供關於此差值之95%威爾遜信賴區間(Wilson confidence interval)。此外，將藉由自各處理上之二項分佈進行取樣來產生參數靴帶式95%信賴區間，其中每個處理有一定患者數及一定觀測比例之有反應者呈現取樣參數。然而，將對初級分析進行測試本發明之抗IL-36R抗體相對於安慰劑之兩種情況的層級方法以便控制由於多次處理比較產生的多重性。

【0227】在不存在歸因於低格次數之出現的模型化收斂問題之情況下，對於FAS，主要指標之探索性分析將包括使用經由呈SAS®之PROC LOGISTIC具有羅吉特聯繫(logit link)的邏輯回歸方法，所分析的本發明之抗IL-36R抗體與安慰劑之間具有PPP ASI50之患者比例差。固定分類影響將包括處理及存在或不存在斑塊型牛皮癬(是/否)。處理之間差異的測試將使用似然比測試進行。擬合邏輯回歸模型將用於預測，在本發明之抗IL-36R抗體及安慰劑下，試驗[R16-5360]中各患者的反應率，且各處理之間的平均反應概率的所得差將產生本發明之抗IL-36R抗體相對於安慰劑的風險差。隨後將使用delta法計算關於經調整之風險差

估算值之標準誤差及相關95%信賴區間。然而，若歸因於低格次數之出現而發生模型收斂問題，則可替代使用精確法。

【0228】主要指標之其他分析將包括：

• 利用不同患者組(諸如PPS)之敏感性分析，以及用於處理遺漏資料之替代方法，如章節7.5中所述；

• 探索各種人口統計或基線特徵資料與主要指標之間的關係將經由圖解方法以及使用具有呈SAS®之PROC LOGISTIC的羅吉特聯繫進行

【0229】其他細節將提供於TSAP中。

7.3.2 次要指標分析

【0230】針對次要二元指標，對於FAS，將計算相對於安慰劑的未調整之絕對風險差，且亦將提供關於此差值之95%威爾遜信賴區間。此外，亦將產生參數靴帶式95%信賴區間。

【0231】對於次要連續指標，將使用基於限定最大可能(REML)之重複量測方法分析相對於基線之平均變化(參見章節7.3)。

7.3.3 其他指標分析

【0232】將使用上文針對主要及次要指標分析所述之方法分析其他指標。對於達至事件指標之時間，諸如達成PPP ASI50之時間，將提供以每月間隔進行之存活/失敗概率之KM估算以及事件發生所需的中值時間。信賴區間將基於雙側$\alpha=0.05$。

【0233】諸如DLQI之調查表將藉由訪視以描述方式彙總。

7.3.4 安全性分析

【0234】章節7.3中所述之安全性組將用於進行全部安全性分析。一般而言，安全性分析本質上將為描述性的且將基於BI標準品。未計劃

進行假設測試。

【0235】不良事件之統計分析及報告將集中於處理引發之不良事件。為此目的，處理開始至殘餘作用時段結束之間出現的全部不良事件均將視為『處理引發的』。REP定義為最後一次投配試驗藥療之後20週。第一次藥物攝入之前就開始且在處理下惡化之不良事件亦將視為『處理引發的』。將藉由系統器官類別對藥物相關AE進行列表，且編碼之後，較佳術語係根據藥物監管活動醫學詞典(MedDRA)之當前版本。

【0236】此外，將藉由系統器官類別對不良事件之頻率、嚴重程度及因果關係進行列表，且編碼之後，較佳術語係根據MedDRA之當前版本。

【0237】將以定量以及定性兩種方式分析實驗室資料。後者將經由對實驗室資料與其參考範圍進行比較來完成。參考範圍以外的值以及界定為臨床相關之值將在列表中突出顯示。關於分佈參數以及具有異常值或臨床相關異常值之患者之出現率及百分比，處理組將以描述方式進行比較。

【0238】關於與處理開始之前的發現相比的可能性變化，將評定篩選時、基線處、在試驗過程中及試驗評估結束時觀測到的生命徵象、體檢或其他安全性相關資料。

【0239】在投與抗IL-36R抗體(例如，本發明之抗IL-36R抗體)後，安全性及功效評定展現以下：至少7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、

42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、

52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、

62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、

72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、

82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%或90%之患者達成如以下所定義之臨床緩解：(a) 第16週時呈PPP牛皮癬面積及嚴重程度指數(PPP ASI) 75；(b)對於指標中之一或多者，與服用安慰劑之患者相比，對投藥起反應的具有不良事件(AE)之患者比例在統計學上相同或更低；(c)第16週時呈0或1 (=清除/幾乎清除) PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分；(d) 第16週時呈PPP牛皮癬面積及嚴重程度指數(PPP ASI) 75；(e)第16週時PPP ASI相對於基線之變化；(f) 第16週時疼痛視覺類比量表(VAS)評分相對於基線之變化；(g) 第16週時經由皮膚病生活品質指數(DLQI)評定的臨床改善；(h) 所有其他訪視時收集之PPP ASI50；(i) 第16週及全部其他訪視時收集的經調節之(精確) PPP ASI評分；(j) 所有其他訪視時收集之0或1 (清除/幾乎清除) PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分；(k) 所有其他訪視時收集之PPP ASI75；(l) 所有其他訪視時收集的PPP ASI相對於基線之百分比變化；(m) 達成PPP ASI50之時間(天)；(n) 喪失PPP ASI50之時間(天)；(o)第16週時在基線處患有併發性斑塊型牛皮癬之患者的斑塊型牛皮癬之受累BSA的變化。關於指標(a)-(o)中之一或多者，與服用安慰劑之患者相比，對投藥起反應之患者比例在統計學上較高。

實例2：處理伴隨急性PPP發作(包括新出現或惡化之膿疱)之患者

【0240】在此實例中，使用抗IL36R抗體(例如，本發明之抗IL-

36R抗體)來治療患有PPP之患者。此實例中之量測結果、投藥模式及納入/排除標準如下：

主要結果(指標)量度：

- 第16週時之PPP ASI50；
- 與基線相比，膿疱嚴重程度百分比下降；
- 具有藥物相關AE之患者數；
- 優於古賽庫單抗之功效；及/或實例1中所列之主要指標。

次要結果(指標)量度：

- 處理成功，其經由第16週時之PPP醫師全面評定(PPP PGA)界定為達成0或1 (=清除/幾乎清除)之臨床反應；
- 第16週時之PPP ASI75；
- 第16週時PPP ASI相對於基線之百分比變化；
- 在第16週時達成PPP ASI50方面優於安慰劑至少40%；及/或實例1中所列之次要指標。

投藥模式：SC，亦參見表1至表4；針對研究設計，亦參見圖2。

納入標準：

與實例1所提供之納入標準相似但伴隨以下調整/改良：

- 診斷掌蹠膿疱症=在手掌及/或足底上存在原發性、持久性(持續時間> 3個月)、無菌、宏觀上可見之膿疱，未伴隨或伴隨斑塊型牛皮癬。
- 在篩選時及基線處，膿疱評分≥2
- 在篩選時及基線處，PPP ASI評分≥ 12
- 在篩選時及基線處，PPP PGA至少≥3

- 手掌及/或足底上存在活動性膿疱形成(白色或黃色膿疱)。

排除標準：

與實例1所提供之排除標準相似但伴隨以下調整/改良：

- 具有抗TNF抑制劑誘發之PPP樣疾病之已知病史的患者
- 在篩選期間有改善(篩選期間有≥5 PPP ASI總分改善)

【0241】在投與抗IL-36R抗體(例如，本發明之抗IL-36R抗體)後，資料評定顯示以下：至少7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%或90%之患者達成如以下所定義之臨床緩解：(a)第16週時呈PPP牛皮癬面積及嚴重程度指數(PPP ASI) 50；(b) 與基線相比之膿疱嚴重程度；例如，與基線相比，患者經歷膿疱嚴重程度改善平均至少7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%或更高；(c)優於古賽庫單抗之功效；例如指示本發明之化合物或產品之功效優於古

賽庫單抗至少7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%或更高之歷史資料；(d) 第16週時呈0或1 (=清除/幾乎清除) PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分；(d) 第16週時呈PPP牛皮癬面積及嚴重程度指數(PPP ASI) 75；(e) 第16週時PPP ASI相對於基線之變化；(f) 第16週時疼痛視覺類比量表(VAS)評分相對於基線之變化；(g) 第16週時經由皮膚病生活品質指數(DLQI)評定的臨床改善；(h) 所有其他訪視時收集之PPP ASI50；(i)第16週及全部其他訪視時收集的經調節之(精確) PPP ASI評分；(j) 所有其他訪視時收集之0或1 (清除/幾乎清除) PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分；(k)所有其他訪視時收集之PPP ASI75；(l)所有其他訪視時收集的PPP ASI相對於基線之百分比變化；(m)達成PPP ASI50之時間(天)；(n) 喪失PPP ASI50之時間(天)；(o) 第16週時在基線處患有併發性斑塊型牛皮癬之患者的斑塊型牛皮癬之受累BSA的變化；(p)在第16週時達成PPP ASI50方面，優於安慰劑至少約40%。關於指標(a)-(p)中之一或多者，與服用安慰劑之患者相比，對投藥起反應之患者比例在統計學上較高。此外，關於指標(a)-(p)中之一或多者，與服用安慰劑之患者相比，對投與(本發明之化合物或產品)起反應的具有不良事件(AE)之患者比例在統計學上相同或更低。

實例3：處理伴隨急性PPP發作(包括新出現或惡化之膿疱)之患者

【0242】在此實例中，抗IL36R抗體(例如，本發明之抗IL-36R抗

體)用於治療伴隨急性PPP發作(包括新出現或惡化之膿疱)之患者。

【0243】首先，各患者有實例1中所列之一或多種納入標準。向各患者投與根據表1至表4中所列之給藥方案的彼等者。

【0244】在投與抗IL-36R抗體(例如，本發明之抗IL-36R抗體)後，安全性及功效評定展現以下：至少7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%或90%之患者達成如以下所定義之臨床緩解：(a) 第16週時呈PPP牛皮癬面積及嚴重程度指數(PPP ASI) 75；(b)對於指標中之一或多者，與服用安慰劑之患者相比，對投藥起反應的具有不良事件(AE)之患者之比例在統計學上相同或更低；(c) 第16週時呈0或1 (=清除/幾乎清除) PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分；(d) 第16週時呈PPP牛皮癬面積及嚴重程度指數(PPP ASI) 75；(e) 第16週時PPP ASI相對於基線之變化；(f) 第16週時疼痛視覺類比量表(VAS)評分相對於基線之變化；(g) 第16週時經由皮膚病生活品質指數(DLQI)評定的臨床改善；(h) 所有其他訪視時收集之PPP ASI50；(i) 第16週及全部其他訪視時收集的經調節之(精確) PPP ASI評分；(j) 所有其他訪視時收集之0或1 (清除/幾乎清除) PPP醫師全面評定

(PPP PGA)評分；(k) 所有其他訪視時收集之PPP ASI75；(l) 所有其他訪視時收集的PPP ASI相對於基線之百分比變化；(m) 達成PPP ASI50之時間(天)；(n) 喪失PPP ASI50之時間(天)；(o) 第16週時在基線處患有併發性斑塊型牛皮癬之患者的斑塊型牛皮癬之受累BSA的變化。關於指標(a)-(o)中之一或多者，與服用安慰劑之患者相比，對投藥起反應之患者比例在統計學上較高。

【0245】在與此實例相關之一實施例中，投藥包括向患者皮下投與或已投與治療有效量之抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，皮下投藥包含投與300 mg或600 mg劑量之抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，以每週一次(qw)、每2週一次(q2w)、每4週一次(q4w)、每6週一次(q6w)或每8週一次(q8w)間隔或其組合進行皮下投藥。

【0246】在與此實例相關之一實施例中，投藥包括向患者皮下或靜脈內投與或已投與治療有效量之抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，初始靜脈內投藥包含投與600 mg、750 mg或900 mg劑量之抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，在第0週進行初始靜脈內投藥一次或在第0週及第2週進行兩次。在一相關實施例中，初始皮下投藥包含投與750 mg或900 mg劑量之抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，在第0週進行初始皮下投藥一次或在第0週及第2週進行兩次。在一相關實施例中，初始靜脈內或皮下投藥之後進行後續皮下投藥。在一相關實施例中，後續皮下投藥包含投與300 mg或600 mg劑量之抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，以q4w或q8w間隔或其組合進行後續皮下投藥。在一相關實施例中，在初始靜脈內或皮下投藥之最後一次劑量之後2至4週內投與後續皮下投藥之第一劑量。

實例4：預防PPP患者發作復發

【0247】在此實例中，本發明之抗IL36R抗體之給藥方案(根據表1至表4)用於預防PPP發作復發。投與之後，如表1至表4中所示，投與一次或多次抗IL36R抗體劑量以預防PPP患者發作復發。

【0248】如藉由PPP ASI相對於基線之變化所量測，在投與抗IL-36R抗體(例如，本發明之抗IL-36R抗體)後，至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%之患者在第12、16、24、36、48、60或72週時保持處於臨床緩解期。相較於使用安慰劑，使用本發明之抗IL-36R抗體之經改善之作用維持呈較高百分比。與安慰劑相比，至少10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%或90%之哺乳動物或患者在最後一次投配抗IL-36R之後第12、16、24、36、48、60或72週時維持經改善之作用。

【0249】如藉由0或1 PPP PGA評分所量測，在投與抗IL-36R抗體(例如，本發明之抗IL-36R抗體)後，至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%之患者在第12、16、24、36、48、60或72週時保持處於臨床緩解期。相較於使用安慰劑，使用本發明之抗IL-36R抗體

之經改善之作用維持呈較高百分比。與安慰劑相比，至少10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%或90%之哺乳動物或患者在最後一次投配抗IL-36R之後第12、16、24、36、48、60或72週時維持經改善之作用。

【0250】如藉由PPP ASI膿疱、紅斑或脫屑嚴重程度分項評分相對於基線之變化所量測，在投與抗IL-36R抗體(例如，本發明之抗IL-36R抗體)後，至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%之患者在第12、16、24、36、48、60或72週時保持處於臨床緩解期。相較於使用安慰劑，使用本發明之抗IL-36R抗體之經改善之作用維持呈較高百分比。與安慰劑相比，至少10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、

76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%或90%之哺乳動物或患者在最後一次投配抗IL-36R之後第12、16、24、36、48、60或72週時維持經改善之作用。

【0251】在與此實例相關之一實施例中，投藥包括向患者皮下投與或已投與治療有效量之抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，皮下投藥包含投與300 mg或600 mg劑量之抗IL-36R抗體。在一相關實施例中，以每週一次(qw)、每2週一次(q2w)、每4週一次(q4w)、每6週一次(q6w)或每8週一次(q8w)或其組合投與300 mg或600 mg劑量。在一相關實施例中，皮下投藥包含初始劑量。在一相關實施例中，皮下投藥進一步包含後續劑量。在一相關實施例中，初始劑量為150 mg、300 mg或600 mg。在一相關實施例中，每日(以連續日)投與150 mg或300 mg之初始劑量持續兩週。在一相關實施例中，每週投與600 mg之初始劑量一次持續兩週，包括第0週及第1週；第0週及第2週；第0週及第3週；或第0週及第4週。在一相關實施例中，每週投與600 mg之初始劑量一次持續三週，包括第0週、第1週及第2週；第0週、第1週及第3週；第0週、第1週及第4週；第0週、第2週及第3週；第0週、第2週及第4週；或第0週、第3週及第4週。在一相關實施例中，每週投與600 mg之初始劑量一次持續四週，包括第0週、第1週、第2週及第3週；第0週、第1週、第2週及第4週；第0週、第1週、第3週及第4週；或第0週、第2週、第3週及第4週。在一相關實施例中，每週投與600 mg之初始劑量兩次持續2週。在一相關實施例中，每週投與600 mg之初始劑量兩次持續3週。在一相關實施例中，每週投與600 mg之初始劑量兩次持續4週。在一相關實施例中，後續劑量為300 mg或600 mg。在一相關實施

例中，後續劑量投藥在初始劑量投與結束之後兩至四週開始。在一相關實施例中，每2週一次(q2w)、每4週一次(q4w)、每6週一次(q6w)或每8週一次(q8w)投與300 mg或600 mg之後續劑量。

實例5. 進行IL-36受體抑制以處理掌蹠膿疱症(實例1中所述之試驗之結果)

【0252】本發明抗體，亦即抗IL-36受體(IL-36R)抗體(斯潘瑟單抗(spesolimab)[BI 655130])為阻斷人類IL-36R信號傳導之人類化拮抗性單株IgG1抗體。預期本發明抗體與IL-36R之結合防止IL-36R經同源配位體(IL36 α、β及γ)後續活化，及促炎性路徑之下游活化，目的在於減少掌蹠膿疱症(PPP)中上皮細胞/纖維母細胞/免疫細胞介導之發炎且中斷驅動病原性細胞介素產生之發炎反應。

【0253】本發明抗體之臨床前概況及來自健康志願者及患有全身性膿疱型牛皮癬(GPP)之患者之試驗的臨床資料表明，本發明抗體為安全、可耐受的，且可解決患有PPP之患者之未滿足之醫學需要。

背景

【0254】PPP為慢性、炎性、復發性疾病，其特徵在於涉及手掌及足底之嗜中性白血球填充之無菌膿疱。PPP為顯著影響患者生活品質且可引起功能性失能的令人虛弱之病症；嚴重的膿疱形成為PPP之主要促成因素。涉及IL-36之調節異常之促炎性路徑被認為參與PPP之發病機制。此多中心、雙盲、隨機分組、安慰劑對照之IIa期研究(NCT03135548)研究本發明抗體在患有PPP之患者中的功效及安全性。

方法

【0255】將伴隨最小PPP面積及嚴重程度指數(PPP ASI)評分為

12、PPP醫師全面評定(PPP PGA)≥ 3且在基線處在手掌及/或足底上有可見膿疱的患有PPP之成人(N=59)隨機分入本發明抗體(900 或300 mg靜脈內Q4W，直至第12週)或安慰劑之兩個處理組中之一者。主要指標為第16週時PPP ASI改善50%(PPP ASI50)及出現藥物相關不良事件(AE)。對全部患者進行追蹤直至第32週。

結果

【0256】在基線處(開始處理之前)，整個處理組之PPP疾病特徵通常相當。總體而言，自第一次診斷開始之平均(標準差[SD])時間為9.1(11.3)年；在安慰劑組中，該時間比本發明之抗體之處理組(10.4年)略短(6.7年)。總體上，平均(SD)基線PPP ASI為18.6 (6.3)，且在本發明抗體之900 mg、300 mg劑量組及安慰劑組中分別呈16.9 (4.3)、20.3 (6.4)及18.5 (7.6)。在總群體中，本發明抗體(900 mg或300 mg)之處理組及安慰劑組的在第16週時達成PPP ASI50之患者比例在統計學上不同(31.6%、31.6%對23.8%)。比較基線PPP ASI高於對低於中值(16.7)之患者的事後亞群分析顯示，本發明抗體相對於安慰劑快速改善高於中值的患有中度至重度疾病之患者的總PPP ASI，且具體而言，膿疱嚴重程度(PPP ASI評分之一部分)。在此等患者中，第16週時PPP ASI相對於基線之平均(90%信賴區間[CI])百分比變化相對於在安慰劑(n=10)組中呈-8.0% (-35.0%，19.0%)，在本發明抗體之900 mg (n=8)及300mg (n=10)組中分別為-39.7% (-58.2%，-21.2%)及-23.7% (-42.1%，-5.2%)，；第16週時平均(90% CI)膿疱形成評分相對於基線之百分比變化相對於在安慰劑組中呈-5.4% (-35.6%，24.9%)，在本發明抗體之900 mg及300 mg組中分別為-56.9% (-81.6%，-32.1%)及-29.9% (-42.4%，

-17.5%)，伴隨在用本發明抗體開始兩週內觀測到改善。總體而言，本發明抗體具有良好耐受性及與安慰劑相當之不良事件(AE)概況。經由32週，有16名接受本發明抗體之患者(42.1%)具有藥物相關AE；大部分級別為輕度或中度。未觀測到新AE或劑量依賴性AE。另外，來自最嚴重之受影響區域(利用取得活檢體的區域之PPP ASI；n=23)之皮膚活檢體之基因表現量顯示具有更嚴重病變之患者中的特徵在於以下之標記之較強表現的不同分子概況：IL-36路徑(IL36A/B/G)、Th17路徑(IL17A/F，DEFB4)、嗜中性白血球遷移(CXCL1、CXCL2、CXCL6)及發炎(TNF，S100A8/9/12)。

結論

【0257】儘管此研究未能滿足其主要指標，但用本發明抗體處理與疾病嚴重程度較高之患者的PPP ASI及膿疱嚴重程度降低相關。此等干預資料以及更嚴重PPP病變中IL-36路徑基因之差異上調表明IL-36在PPP中起功能性作用。需要進行其他研究以確認IL-36R抑制在患有PPP之患者中的功效。

綜述

【0258】膿疱型牛皮癬係由一系列罕見炎性皮膚病狀組成，該等病狀之特徵在於表皮之嗜中性浸潤，其產生臨床上可見之無菌膿疱。全身性膿疱型牛皮癬(GPP)及掌蹠膿疱症(PPP)為最突出之子表型，其中GPP為膿疱型牛皮癬之最嚴重形式，且PPP為最常見的。GPP具有多系統性且危及生命，其由非肢端皮膚上之播散性紅斑性及膿疱型皮疹之間歇性急性發作組成，伴隨有諸如發燒、乏力不適、肌痛及關節痛之一般症狀。一般症狀之嚴重程度隨情況且通常在同一個體之各發作之間極大

地變化。流行病學研究報導發病率低至每百萬1.76，突顯該疾病之罕見性。與GPP形成對比，PPP並未被視為危及生命且定位於手部之手掌及/或腳部之足底。疾病往往主要在手掌之魚際、小魚際及中心區域以及足底之相應區域，且其可延伸至患者之手腕及跟部近端。西方人口中PPP發病率之總體估算值在0.01%至0.05%範圍內；在日本已報導0.12%之較高發病率。

【0259】治療性干預為GPP及PPP之主要挑戰，但目前在美國或歐洲尚無經批准之生物治療。常用治療伴隨有非所期望之副作用，限制其長期用途。已基於斑塊型牛皮癬模型提出針對GPP及PPP之寬範圍抗牛皮癬性策略，其中在開放標記試驗及情況報告中報導的血球分離術及腫瘤壞死因子之抑制劑、介白素-17及介白素-23在日本形成GPP批准基礎；近年來，介白素-23抑制劑在日本已批准用於PPP。急性扁桃腺炎可加劇PPP且據報導，在一些日本患者中使用扁桃體切除術為高效的；然而，一小組GPP患者中之研究發現扁桃體切除術很大程度上為無效的。

【0260】各疾病之免疫致病機制尚待完全闡明，然而已自鑑別功能損失型同種接合子或複合異種接合子*IL36RN*基因突變為GPP之主要病原因素之基因研究獲得較大進步。根據單基因性模型，此等突變嚴重改變*IL36RN*產品，介白素-36受體拮抗劑(介白素-36Ra)之功能，引起促炎性介白素-36 (IL-36α、IL-36β及IL-36γ)路徑調節異常，且導致GPP。儘管已在其他膿疱型牛皮癬亞型中發現此等突變，但尚未在單獨的患有斑塊型牛皮癬之患者中偵測到該等突變，揭示了膿疱型牛皮癬之自發炎性且確立GPP為與斑塊型牛皮癬不同之實體。亦在膿疱型牛皮癬

之亞型中偵測到諸如*CARD14*及*AP1S3*之其他基因中的突變，且將近50%之GPP患者攜帶與GPP疾病有關的一或多種基因(例如，*IL36RN*、*CARD14*或*AP1S3*)之變異體。此外，IL-36細胞介素高度表現於GPP病變中且參與發炎細胞之募集及活化。相反地，在PPP中，與IL-36路徑之基因相關性較不明顯，其中僅約10%之患有PPP之患者報導在*IL36RN*或*AP1S3*基因中具有功能損失型突變。然而，已報導IL-36細胞介素高度表現於PPP病變中，且認為IL-36路徑為PPP之發病機制不可或缺的。

【0261】本發明抗體，亦即抗IL-36受體(IL-36R)抗體(斯潘瑟單抗[BI 655130])為阻斷人類IL-36R信號傳導之人類化拮抗性單株IgG1抗體。本發明在七名呈現有GPP發作之患者的20週、多中心、單組、開放標記、I期、概念驗證試驗(ClinicalTrials.gov編號，NCT02978690)中進行研究。符合條件之患者接受10 mg/kg本發明之抗IL-36R抗體之單一靜脈內(IV)劑量且監測20週。至第1週，有五名患者且至第4週，全部患者(具有或不具有*IL36RN*突變)達成0或1 (清除或幾乎清除之皮膚)全身性膿疱型牛皮癬醫師全面評定(GPPGA)評分。亦使用PASI評分之調整形式，GPP面積及嚴重程度指數(GPPASI)對患者進行評估，其中硬結成分由膿疱成分置換，總分範圍介於0 (重度最低)至72 (最嚴重)。在研究患者中，GPPASI評分相對於基線之平均改善百分比在第1週為59.0%，在第2週為73.2%且在第4週為79.8%。在處理後48小時內有三名患者之膿疱已被完全清除，至第1週有五名患者且至第2週有六名患者。GPPGA、GPPASI及膿疱分項評分維持至第20週。自基線至第2週觀測到接近標準化之C反應蛋白之平均(±SD)量降低(每分升69.4±57.0 mg至每分升4.5±7.5 mg)，且該降低持續直至在第4週獲得最後一次量測

結果。用本發明之抗體處理引起病變相對於與炎性、嗜中性、先天性及Th1/Th17路徑有關之非病變生物標記及血清生物標記極大及快速下調；此等下降與臨床疾病嚴重程度降低相關，突顯出在患有GPP之患者的皮膚及血液中抑制IL-36路徑之重要性(Baum P等人 呈現在SID 2019: Abstract LB1140)。輸注研究藥物之後，全部患者均具有級別為輕度或中度之不良事件，且未報導嚴重不良事件。

【0262】本發明抗體之臨床前概況及來自健康志願者及患有GPP之患者之試驗的臨床資料表明，本發明抗體為安全、可耐受的，且可解決患有PPP之患者之未滿足之醫學需要，因為IL-36路徑被認為為此疾病之發病機制不可或缺的。報導評定本發明之抗IL-36R抗體在患有PPP之患者中之安全性及功效的此第一研究之結果。據吾人所知，此為評定患有PPP之患者之處理的第一研究。

方法

研究設計

【0263】在跨越加拿大、丹麥、德國、意大利、西班牙及瑞典的18個地點處在患有PPP之患者中進行此32週、多國、隨機分組、雙盲、安慰劑對照之平行設計試驗，以研究本發明抗體之安全性及功效。該試驗係由三個連續研究期組成：篩選(7至28天)、處理(16週)及追蹤(16週)。將篩選期間鑑別的符合條件之患者隨機分組以用本發明抗體之兩個劑量組中之一者(900或300 mg靜脈內Q4W)或安慰劑處理。以盲法方式使用互動反應技術以1:1:1對患者進行隨機分組。在對應於第1天及第4、8及12週之第2、6、8及10次訪視時投與處理。

患者

【0264】若患有界定為在手掌及/或足底上存在原發性、持久性(持續時間> 3個月)、無菌、宏觀上可見之膿疱，未伴隨或在小於10%之體表面積上伴隨斑塊型牛皮癬的PPP，則年齡為18至65之患者符合條件。需要膿疱形成在手掌及/或足底上呈活動性(黃色膿疱)，且在基線處，患者之最低掌蹠膿疱型牛皮癬面積及嚴重程度指數(PPP ASI)評分需要為12且掌蹠膿疱症醫師全面評定(PPP PGA)之嚴重程度為至少中度。

【0265】若患者具有以下則將其排除：重度、進行性或不受控制之腎臟、肝臟、血液科、內分泌、肺、心臟、神經、大腦或精神疾病或其病徵及症狀；存在抗TNF誘發之PPP樣疾病或有已知病史；或滑膜炎-痤瘡-膿疱症-骨肥厚-骨炎(SAPHO)症候群；接受移植器官(篩選之前>12週，角膜移植除外)或曾經接受幹細胞療法；有淋巴增生疾病之已知病史或在篩選之前5年內有任何經記載之活動性或疑似惡性疾病或惡性疾病史。(對於完整納入/排除標準，參見表6)。對於滿足納入/排除標準之患者，在第2次訪視時開始隨機分組及處理。

表6. 納入/排除標準

納入標準 **若患者滿足以下標準，則僅將其包括於試驗中：**
1. 在任何篩選程序開始之前，根據優良臨床實驗規範(GCP)及本地法規書面簽署知情同意書且註明日期。
2. 男性或女性患者，18至65歲(在篩選時)。
3. PPP，界定為在手掌及/或足底上存在原發性、持久性(持續時間> 3個月)、無菌、宏觀上可見之膿疱，在小於10%之體表面積上伴隨或未伴隨斑塊型牛皮癬。
4. 在手掌及/或足底上存在活動性膿疱形成(黃色膿疱)。
5. 在基線處最低PPP ASI評分為12且PPP PGA嚴重程度呈至少中度。
6. 有生育能力之女性(WOCBP)及能夠生育之男性必須使用根據ICH M3 (R2)的高效節育方法，當持續且恰當地使用時，其引起每年小於1%之低失敗率。滿足此等標準之避孕方法之清單提供於患者資訊中。
排除標準

若患者具有以下標準，則將其自試驗排除：
1. 患有≥10%體表面積之伴生性斑塊型牛皮癬的患者。
2. 妊娠、哺乳或計劃在試驗同時懷孕之女性。
3. 重度、進行性或不受控制之腎臟、肝臟、血液科、內分泌、肺、心臟、神經、大腦或精神疾病或其病徵及症狀。
4. 存在抗TNF誘發之PPP樣疾病或有已知病史。
5. 患有滑膜炎-痤瘡-膿疱症-骨肥厚-骨炎(SAPHO)症候群之患者。
6. 具有移植器官(篩選之前>12週，角膜移植除外)或曾經接受幹細胞療法(例如，Prochymal)之患者。
7. 有包括淋巴瘤在內之淋巴增生疾病的已知病史，或暗示可能之淋巴增生疾病之病徵及症狀，諸如淋巴腺病及/或脾腫大。
8. 在篩選訪視之前5年內有任何經記載之活動性或疑似惡性疾病或惡性疾病史，除經適當治療之皮膚之基底或鱗狀細胞癌或子宮頸之原位癌外。
9. 先前為了預防過敏性反應已經歷過敏免疫療法之患者。
10. 使用任何限定藥療(參見表7)或如研究人員所評定，被認為有可能會干擾研究之安全進行的任何藥物。
11. 在研究時段期間或在隨機分組之前6週內計劃投與活毒疫苗。
12. 有對全身性地投與生物劑或其賦形劑過敏/超敏之病史。
13. 如研究人員所評定，在隨機分組之前的最後2週期間出現活動性全身性感染(例外：感冒)。
14. 有慢性或相關急性感染，包括人類免疫缺乏病毒(HIV)、病毒性肝炎及(或)活動性或潛伏肺結核(排除具有陽性QuantiFERON TB測試結果之患者。具有疑似假陽性或未可測定之QuantiFERON TB結果之患者可再測試)。
15. 如研究人員所評定，在隨機分組之前12週內進行或計劃在隨機分組之後32週內進行大手術(例如，髖置換、動脈瘤移除、胃結紮)。
16. 在篩選時，總白血球計數(WBC) < 3,000/μL，或血小板< 100,000/μL，或嗜中性白血球< 1,500/μL，或血紅蛋白<8.5 g/dL。
17. 在篩選時，天冬胺酸轉胺酶(AST)或丙胺酸轉胺酶(ALT)>正常值上限2×，或總膽紅素> 正常值上限1.5× (不排除患有吉伯特氏症候群(Gilbert's syndrome)之患者)。
18. 當前入選另一研究性裝置或藥物研究，或自另一研究性裝置或一或多項藥物研究結束小於30天，或正接受一或多種其他研究性處理。
19. 長期酒精或藥物濫用或在研究人員看來，使得該等患者成為不可靠研究個體或不大可能完成試驗之任何病狀。
20. 先前隨機分組於此試驗中。

表7. 限定藥療

藥療或藥療類別	自以下開始受限(直至第16週)[1]
除研究藥物外之IL36R抑制劑	試驗參與之前及期間均不允許
蘇金單抗(Cosentyx®)、優特克單抗(Stelara®)、古賽庫單抗、伊科奇單抗、替爪奇單抗、布羅達單抗 阿達木單抗、英利昔單抗 那他珠單抗或耗竭B或T細胞之藥劑 (例如，利妥昔單抗、阿侖單抗或維西珠單抗) 針對牛皮癬之研究性產品	隨機分組之前，12週或5個半衰期(無論哪個較長)
依那西普 活病毒疫苗接種[4]	隨機分組之前6週
其他全身性免疫調節處理 (例如皮質類固醇[2]、甲胺喋呤、反丁烯二酸、阿曲汀、環孢菌素、阿普司特 任何研究性裝置或產品(不包括牛皮癬產品)	隨機分組之前4週
光電療法(例如，UVA、UVB)、針對牛皮癬或任何其他皮膚病狀之局部處理(例如，皮質類固醇[3]、維生素D類似物、水楊酸、焦油、蒽三酚)	隨機分組之前14天
阿那白滯素	隨機分組之前7天
[1]在PPP及/或牛皮癬惡化之情況下，由研究人員決定急救藥療之使用(參照章節9.4.2.1)；在任何其他急性適應症之情況下，在第16週時之主要指標訪視之後，准許使用限定藥療。 [2]伴隨僅局部作用(例如，吸入皮質類固醇以治療哮喘或在眼部或耳部滴投皮質類固醇)，不存在對皮質類固醇之限制。 [3]例外：表面、腋窩及/或生殖器上US 6級(輕度，諸如地奈德(desonide))或US 7級(效力最低，諸如氫皮質酮)之局部用類固醇僅限定在其中評定PPP ASI之試驗訪視之前24小時內使用。 [4]在試驗結束之前應限制活病毒疫苗接種。	

功效及安全性評定

【0266】主要指標為安全性(32週內具有藥物相關不良事件[AE]之患者數)及在用本發明之抗IL-36R抗體處理後，在第16週時達成PPP

ASI50之患者比例。安全性評定包括試驗持續時間(32週)內，AE (使用藥物監管活動醫學詞典[MedDRA]版本21.1編碼；風濕病學常見毒性標準[RCTC]版本2.0所評定之AE強度)、嚴重不良事件、實驗室評定、體檢、生命徵象及12導聯心電圖。

【0267】次要指標包括：第16週時達成PPP ASI75之患者比例、PPP ASI相對於基線之百分比變化及達成PPP PGA 0或1之患者比例。其他探索性指標包括：所有其他訪視時達成PPP ASI50或75之患者比例、PPP ASI相對於基線之百分比變化及達成PPP PGA 0或1之患者比例；達成及喪失PPP ASI50反應之時間(天)；評估PPP中之處理反應之生物標記(例如，粒細胞、SAA、IL8、CRP、IL1β)。

【0268】由於初級分析未顯示本發明之抗IL-36R抗體與安慰劑處理之間在功效方面有顯著差異，因此基於初級分析所得到的資料庫快照進行探索性分析以仔細分析結果。事後分析包括：相對於篩選時PPP ASI相對於基線之百分比變化的第16週時PPP ASI相對於基線之百分比變化；自篩選至基線PPP ASI有改善之彼等患者及未有改善之彼等患者的PPP ASI相對於基線之百分比變化、膿疱嚴重程度及疼痛-VAS相對於基線之變化；及基線PPP ASI高於及低於中值基線PPP ASI評分之患者的PPP ASI相對於基線之百分比變化、膿疱嚴重程度及疼痛-VAS相對於基線之變化。

PPP ASI及相關評定

【0269】PPP ASI為研究人員對PPP患者中表現的手掌及足底上之膿疱型及斑病變之程度及嚴重程度之評定。對PASI之調整已用於此試驗，其為所建立的對患有牛皮癬之患者的牛皮癬性病變之嚴重程度及面

積之量測。此工具提供對患者總體PPP疾病病況之數字評分，範圍介於0至72。其為手掌及足底上之受影響皮膚之表面積之百分比與紅斑、膿疱及脫屑(脫皮)之嚴重程度的線性組合。PPP ASI如下計算為針對紅斑、膿疱、脫皮及受影響面積百分比獲得之評分的加權和(表8.)：

PPP ASI = [(E+P+D) × A × 0.2 (右手掌)] + [(E+P+D) × A × 0.2 (左手掌)]

+ [(E+P+D) × A × 0.3 (右足底)] + [(E+P+D) × A × 0.3 (左足底)]

表8. PPP ASI

症狀	評分						
	0	1	2	3	4	5	6
紅斑(E)	無	輕微	中度	重度	極重度		
膿疱(P)	無	輕微	中度	重度	極重度		
脫皮(D)	無	輕微	中度	重度	極重度		
受影響區域(%) (A)	0	<10	10 <30	30 <50	50 <70	70 <90	90-100

【0270】評定PPP ASI相對於基線之反應之達成且通常報導為PPP ASI之XX%變化且表示為PPP ASIXX，其中XX最常報導為PPP ASI改善50、75或90%。報導達成PPP ASIXX反應之患者比例。

【0271】藉由各成分且藉由手掌或足底評定PPP ASI嚴重程度。對於利用成分進行之評定，計算全部身體區域(兩個手掌及兩個足底)中的各成分(E、P或D)內的平均嚴重程度且針對各成分單獨呈現。在一成分內，一個身體區域之缺失值產生該成分之缺失值。對於利用手掌或足底進行之評定，經由成分E、P及D以及面積(A)計算手掌或足底任一者之PPP ASI評分，但用0.5之因數置換區域因數以達成0至72之總分範圍。若兩個手掌或足底中之任一者具有缺失值，則PPP ASI評分缺失。

PPP PGA

【0272】PPP PGA依賴於手掌及足底上之患者之皮膚表現之臨床

評定。研究人員(或合格之地點人員)根據最嚴重之受影響掌蹠表面對病變進行0至4之評分，其呈清除、幾乎清除、輕度、中度或重度(表9)。

表9. PPP PGA

評分	描述	詳細描述
0	清除	無PPP之病徵；無脫屑或結皮或殘留膿疱
1	幾乎清除	輕微脫屑及/或紅斑及/或少量結皮；新(黃色)及/或老(褐色)膿疱極少
2	輕度	脫屑及/或紅斑及/或結皮；有限數目及程度之可見新(黃色)及/或老(褐色)膿疱
3	中度	顯著脫屑及/或紅斑及/或結皮；覆蓋物大部分所涉及區域之顯著新(黃色)及/或老(褐色)膿疱
4	重度	重度脫屑及/或紅斑及/或結皮；大量新(黃色)及/或老(褐色)膿疱，伴隨及/或未伴隨覆蓋至少2個掌蹠表面之整個區域的較大匯合

【0273】在基線處及處理後進行皮膚病變之攝影記錄。

【0274】在皮膚及全血中評估生物化學、細胞及藥物基因組學生物標記(針對生物標記及藥物基因組學方法，參見下文)。在基線(第1天)及第6週(第29±3天)進行皮膚活組織檢查。

生物標記評定

【0275】在中央實驗室服務下使用標準方法進行CRP水準(非高敏感)及絕對嗜中性白血球計數之評定。在處理開始(第1天)前在基線處且在第8天(第1週)、第29天(第2週)、第43天(第6週)、第57天(第8週)、第85天(第12週)、第113天(第16週)及第225天(第32週)收集評定樣本。

藥物基因組學生物標記評定

【0276】使用Illumina Hi-Seq 3000(Illumina公司, San Diego, CA)達成來自全部患者的病變及非病變皮膚活檢體樣本及全血的RNA之總體轉錄組-寬定序。藉由使用edgeR套裝軟體微調M值之平均值(TMM)來對資料進行標準化；使用limma-voom套裝軟體(Bioconductor，US)

計算log 2倍數變化及相應的經FDR調整之p值。簡言之，對資料進行voom轉變且藉由重複相關函數估算每名患者之配對量測之間的相關性。線性模型使用lmFit函數擬合且針對病變相對於非病變及用本發明之抗IL36R抗體處理前相對於處理後，計算慢化t-統計資料。<0.05之經調整之P值視為顯著的。

【0277】為了確認RNA定序所獲得之結果，經由定量即時PCR (TaqMan)確認所選基因之基因表現。用PCR分析之基因包括ATP12A、C15orf48、CCL20、CCL4、CHI3L2、CXCL1、CXCL2、CXCL5、CXCL6、CXCL8、CXCR2、CXCR4、DEFB4B;DEFB4A、IGH、IGHA1、IL17A、IL17F、IL19、IL1A、IL1B、IL1F10、IL23A、IL36A、IL36B、IL36G、IL36RN、KLK6、LCN2、MIR155HG、MMP12、PI3、RHCG、S100A12、S100A7、S100A8、S100A9、SERPINB4、SPRR2D、TCN1、TMPRSS11D、TNF、VNN1、VNN3、WNT5A。

【0278】在基線處(第2次訪視)及藥物投與之後6週(V6)對自來自全部患者之皮膚活檢體樣本提取的總RNA進行基因表現分析。藉由TaqMan qRT-PCR根據製造商方案分析全部可用樣本之基因表現。

【0279】進行基因表現分析之前，自皮膚活檢體提取總RNA。基於TaqMan之基因表現分析之過程流程係由由所提取之總RNA及定量即時PCR(TaqMan)進行cDNA合成以擴增特定基因靶點及所接收資料之記錄及分析組成。

免疫原性評定

【0280】在 給 藥 前(第1天)及 第15±3、29±3、57±3、85±3、

113±3、169±7及225±7天獲得來自全部患者的用於抗藥物抗體評定之血漿樣本。針對本發明抗體之抗IL-36R抗體使用經驗證之Meso Scale Discovery® (MSD)藥物橋式電化學發光(ECL)方法，伴隨酸解離，在QPS有限責任公司, Newark, DE, USA分析樣本。首先將抗藥物抗體血漿樣本及對照稀釋於0.3M乙酸中，之後用1.5M tris鹼中和且預混，其包括生物素標記在藥物及磺酸基標籤標記之藥物，之後轉移且在封閉之MSD抗生蛋白鏈菌素盤上培育。在含三丙胺之讀取緩衝液存在下，磺酸基標籤產生ECL信號，其在使用MSD Sector Imager 600s施加電壓時會被觸發。以相對光單位量測所得化學發光，其與血漿樣本中所存在之抗藥物抗體之量成比例。使用三階層法評定本發明之抗IL-36R抗體之免疫原性。首先在抗藥物抗體篩選分析中分析全部抗藥物抗體樣本。若樣本在篩選分析中之反應大於或等於篩選盤特有切點，且若證實樣本在確認性分析中呈陽性(藉由添加高於確認切點的過量本發明之抗IL-36R抗體抑制ECL反應)，則樣本被視為對本發明抗體之抗IL-36R抗體呈陽性。藉由滴定分析進一步表徵證實為對本發明抗體之抗IL-36R抗體呈陽性的樣本。藉由樣本之2倍連續稀釋液之分析測定效價。所報導之效價為產生大於或等於盤特有滴定切點之平均ECL值的最高稀釋度。抗藥物抗體分析驗證證明，使用本發明兔多株抗體陽性對照之抗IL-36R抗體，PPP血漿中篩選分析之敏感度為2.5 ng/mL。此外，在至少2000 μg/mL本發明之抗IL-36R抗體存在下，偵測到100及250 ng/mL陽性對照量。ADA樣本中無一者具有超過2000 μg/mL之本發明之抗IL-36R抗體量。分析效能資料指示，該方法對於篩選、確認及測定本發明抗體之抗IL-36R抗體在來自此研究中之患者的血漿樣本中的效價為可靠的。

統計分析

【0281】此為探索性試驗且未進行正式確認性統計學測試。將針對基於治療意願原則之全分析組(FAS)進行功效分析，且該等分析包含隨機分組、在試驗期間接受至少一次劑量且具有針對主要指標之基線量測的全部參與者。對已隨機分組且在試驗期間接受至少一次劑量之患者進行的安全性分析將基於隨機化訪視時接受的實際處理(安全性分析組[SAF])。

【0282】第16週時達成PPP ASI50為此試驗之主要指標且表示值為0 (=無反應)或1(=有反應)之二元變數。對於FAS，相對於安慰劑之未調整之絕對風險差之初級分析簡單地計算為各處理情形之第16週時具有PPP ASI50之患者的觀測比例。提供關於此差值之95%威爾遜信賴區間。此外，藉由自各處理上之二項分佈進行取樣來產生參數靴帶式95%信賴區間，其中每個處理有一定患者數及一定觀測比例之有反應者呈現取樣參數。除了使用圖解方法以及使用具有呈SAS®之PROC LOGISTIC的羅吉特聯繫探索各種人口統計或基線特徵資料與主要指標之間的關係之外，進行利用不同患者組(諸如符合方案組[PPS])之敏感性分析，以及用於處理遺漏資料之替代方法。使用針對主要指標所描述之相同方法分析次要及探索性指標。對於連續指標，使用基於限定最大可能(REML)之量測方法分析相對於基線之平均變化。安全性之分析以描述方式進行且關注處理引發之事件。

結果

患者

【0283】在所篩選之79名患者中，在18個研究位點處總共有59名

患者隨機分派至900 mg (19名患者)或300 mg (19名患者)本發明之抗IL-36R抗體或安慰劑(40名患者；圖3)。處理組之間的基線人口統計資料及疾病特徵一般呈良好平衡；在總體試驗群中，自第一次診斷開始之平均(標準差[SD])時間為9.1 (11.3)年(表10)。在安慰劑組中，該時間比研究性處理組(平均10.4年)略短(平均6.7年)，其可能歸因於此處理組有略微較年輕之患者。絕大部分患者(91.5%)最近一年內具有活動性疾病之慢性或持久性病徵。基線處之平均(SD) PPP ASI總分為18.56 (6.34)且中值PPP ASI總分為16.7 (範圍12至37) (表10)。總共有43名患者(72.9%)完成試驗藥療投與；不管是否如所計劃完成試驗藥療投與或無論是否過早地中斷處理，全部患者均進行追蹤直至在第32週試驗訪視結束。在第16週時，有五十三名患者(89.8%)完成主要指標訪視且有47名患者(79.7%)完成試驗觀測期。過早地中斷處理的患者之出現率在全部處理組上為類似的。中斷之最常見原因為AE或患者退出。對於歸因於AE中斷之三名患者，AE為PPP惡化；有三名患者亦歸因於缺乏功效而中斷，因此總共有6名患者歸因於疾病惡化或缺乏改善而中斷處理(此等患者中有兩名在本發明之抗IL-36R抗體之900 mg劑量組，且有四名在安慰劑組中)。

表10. 基線人口統計資料及疾病特徵

	安慰劑 (N=21)	本發明之抗IL-36R抗體			總數 (N=59)
		300 mg (N=19)	900 mg (N=19)	總數 (N=38)	
性別，n (%)					
女性	17 (81.0)	16 (84.2)	16 (84.2)	32 (84.2)	49 (83.1)
男性	4 (19.0)	3 (15.8)	3 (15.8)	6 (15.8)	10 (16.9)
平均年齡± SD，y	46.3 ± 11.7	54.6 ± 7.7	49.4 ± 11.3	52.0 ± 9.9	50.0 ± 10.9
種族，n (%)					

白種 亞洲 黑種 多種族	19 (90.5) 1 (4.8) 1 (4.8) 0	18 (94.5) 0 0 1 (5.3)	19 (100) 0 0 0	37 (97.4) 0 0 1 (2.6)	56 (94.9) 1 (1.7) 1 (1.7) 1 (1.7)
體重，平均值± SD，kg	79.0 ± 15.8	81.3 ± 12.7	76.8 ± 19.2	79.1 ± 16.3	79.0 ± 15.9
BMI，平均值± SD，kg/m^2	29.0 ± 5.5	29.5 ± 5.2	27.2 ± 5.9	28.4 ± 5.6	28.3 ± 5.5
吸菸狀態，n (%) 現吸菸者 既往吸菸者 從不吸菸者	 1 (4.8) 4 (19.0) 16 (76.2)	 0 6 (31.6) 13 (68.4)	 0 8 (42.1) 11 (57.9)	 0 14 (36.8) 24 (63.2)	 1 (1.7) 18 (30.5) 40 (67.8)
飲酒狀態， n (%) 現飲酒者 既往飲酒者 從不飲酒者	 4 (19.0) 1 (4.8) 16 (76.2)	 6 (31.6) 2 (10.5) 11 (57.9)	 5 (26.3) 1 (5.3) 13 (68.4)	 11 (28.9) 3 (7.9) 24 (63.2)	 15 (25.4) 4 (6.8) 40 (67.8)
基線處之平均PPP ASI ± SD	18.5 ± 7.6	20.3 ± 6.4	16.9 ± 4.3	18.6 ± 5.7	18.6 ± 6.3
基線處之平均PPP ASI ± SD	18.5 ± 7.4	16.5 ± 5.3	16.2 ± 3.9	16.4 ± 4.6	17.1 ± 5.8
距第一次診斷PPP之時間，平均值± SD，y	6.7 ± 7.0	9.5 ± 12.1	11.2 ± 14.0	10.4 ± 13.0	9.1 ± 11.3
PPP PGA評分，n (%) 4 3	 6 (28.6) 15 (71.4)	 7 (36.8) 12 (63.2)	 4 (21.1) 15 (78.9)	 11 (28.9) 27 (71.1)	 17 (28.8) 42 (71.2)
平均疼痛-VAS ± SD	58.8 ± 28.2	58.4 ± 25.4	67.9 ± 23.6	63.2 ± 24.7	61.6 ± 25.8
C反應蛋白，平均值 ± SD，mg/L	4.8 ± 5.5	4.4 ± 2.7	4.3 ± 3.9	4.4 ± 3.3	4.5 ± 4.2

安全性

【0284】總體而言，本發明之抗IL-36R抗體具有良好耐受性以及與安慰劑相當之AE概況(表11)。經由32週，有16名接受本發明之抗IL-36R抗體之患者(42.1%)具有藥物相關AE；大部分級別為輕度或中度。最頻繁報導之AE為鼻咽炎、頭痛、PPP、關節痛及咳嗽。未觀測到新AE或劑量依賴性AE。

表 11. 不良事件彙總

患者，n (%)	安慰劑 (N=21)	本發明之抗IL-36R抗體		
		300 mg (N=19)	900 mg (N=19)	總數 (N=38)
任何AE	18 (85.7)	17 (89.5)	17 (89.5)	34 (89.5)
重度AE (RCTC 3級或4級)	2 (9.5)	2 (10.5)	2 (10.5)	4 (10.5)
研究人員界定之藥物相關AE	9 (42.9)	8 (42.1)	8 (42.1)	16 (42.1)
導致藥物中斷之AE	3 (14.3)	1 (5.3)	3 (15.8)	4 (10.5)
特別受關注之AE	0	0	0	0
嚴重AE	1 (4.8)	1 (5.3)	0	1 (2.6)
常見AE*				
鼻咽炎	8 (38.1)	5 (26.3)	8 (42.1)	13 (34.2)
頭痛	7 (33.1)	4 (21.1)	6 (31.6)	10 (26.3)
PPP	4 (19.0)	2 (10.5)	3 (15.8)	5 (13.2)
痤瘡	0	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (7.9)
關節痛	1 (4.8)	3 (15.8)	2 (10.5)	5 (13.2)
咳嗽	1 (4.8)	3 (15.8)	2(10.5)	5 (13.2)
禿頭症	0	0	2 (10.5)	2 (5.3)
背痛	1 (4.8)	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (7.9)
脂肪酶增加	1 (4.8)	0	2 (10.5)	2 (5.3)
肌痛	0	2 (10.5)	0	2 (5.3)
搔癢	0	0	2 (10.5)	2 (5.3)
牛皮癬	1 (4.8)	0	2 (10.5)	2 (5.3)

*常見AE報導在任何處理組中的≥10%之患者中。

使用MedDRA v21.1編碼不良事件。根據RCTC v2.0對AE之嚴重程度進行分級。

【0285】在44.7%之接受本發明之抗IL-36R抗體之患者(38名患者中之17名)中偵測處理引發之抗藥物抗體。在大多數患者中，此等抗體為短暫性及/或低效價的。本發明之抗IL-36R抗體之300 mg劑量組中有一名患者的抗藥物抗體量可能促成試驗期間該患者中觀測到之治療功效之缺乏。

功效

臨床指標

【0286】在第16週時，本發明之抗IL-36R抗體之900 mg及300 mg劑量組各自19名患者中有6名(31.6%)達成PPP ASI50 (亦即，其達成PPP ASI評分相對於基線降低≥50%)。在安慰劑組中，21名患者有5名(23.8%)達成PPP ASI50。對於兩個研究性處理組，相對於安慰劑之風險差呈0.078 (95% CI -0.190，0.338) (表7.)。因此，在第16週時達成PPP ASI50之患者比例方面，研究性處理與安慰劑之間無相關差異。

【0287】在第16週時，本發明之抗IL-36R抗體之900 mg劑量組中的19名患者中有4名(21.1%)且300 mg劑量組中的19名患者中有0名達成PPP ASI75 (亦即，其達成PPP ASI評分相對於基線降低≥75%)。在安慰劑組中，21名患者有2名(9.5%)達成PPP ASI75。對於本發明之抗IL-36R抗體之900 mg劑量組，相對於安慰劑之風險差為0.115 (95% CI -0.116，0.348)且對於300 mg劑量組，其為-0.095 (95% CI -0.289，0.086) (表12)。

【0288】第16週時PPP ASI之平均百分比變化在本發明之抗IL-36R抗體之900 mg劑量組中為最高的(-45.80% [95% CI -60.75%，-30.85%])，之後為安慰劑組(-39.97% [95% CI -58.22%，-21.73%])；其在本發明之抗IL-36R抗體之300 mg劑量組中為最低的(-32.74% [95% CI -54.98%，-10.50%]) (表12.)。

【0289】在第16週時達成PPP PGA呈清除/幾乎清除(亦即，PPP PGA ≤1)之患者比例在本發明之抗IL-36R抗體之900 mg劑量組(19名患者中有3名，15.8%)與安慰劑組(21名患者中有3名，14.3%)中為相當的。在本發明之抗IL-36R抗體之300 mg劑量組中，沒有患者在第16週

時具有PPP PGA ≤1 (表12)。

【0290】第16週時疼痛VAS之平均(SD)絕對變化在本發明之抗IL-36R抗體之900 mg劑量組中為最高的(-25.5 [28.4])，之後為安慰劑組(-16.3 [30.2])；其在本發明之抗IL-36R抗體之300 mg劑量組中為最低的(2.3 [26.9]) (表12)。

表12. 第16週時之功效指標

指標	安慰劑 (N=21)	本發明之抗IL-36R抗體 300 mg (N=19)	本發明之抗IL-36R抗體 900 mg (N=19)
主要			
PPP ASI50有反應者，% (95% CI)	23.8 (10.6, 45.1)	31.6 (15.4, 54.0)	31.6 (15.4, 54.0)
相對於安慰劑之風險差 (95% CI)		0.078 (-0.190, 0.338)	0.078 (-0.190, 0.338)
次要			
PPP ASI75有反應者，% (95% CI)	9.5 (2.7, 28.9)	0	21.1 (8.5, 43.3)
PPP ASI，相對於基線之平均%變化(SD)	-40.0 (33.0)	-32.7 (38.5)	-45.8 (27.0)
PPP PGA 0或1，% (95% CI)	14.3 (5.0, 34.6)	0	15.8 (5.5, 37.6)
其他指標			
疼痛-VAS，相對於基線之平均變化(SD)	-16.3 (30.2)	2.3 (26.9)	-25.5 (28.4)

使用威爾遜/紐康比(Wilson/Newcombe)法計算95%信賴區間(CI)。

全分析組，末次觀測值結轉。

生物標記分析

【0291】比較患者(n=23)之基因表現量與高於/低於基線處之中值

的PPP ASI的子研究顯示具有更嚴重病變之患者中的包括以下之標記之較強表現的不同分子概況：IL-36路徑(*IL36A/B/G*)、Th17路徑(*IL17A/F*，*DEFB4*)、嗜中性白血球遷移(*CXCL1*、*CXCL2*、*CXCL6[IL8]*)及發炎(*TNF*，*S100A8/9/12*) (圖4)。

【0292】基於此基於TaqMan之基因表現分析，以下基因亦顯示高於患者基線處中值(最受影響面積)之統計學顯著(p值＜0.05)之較高表現：C15orf48、CCL20、CXCR2、IGHA1、IL17A、IL17F、IL36A、IL36B、IL36RN、LCN2、MIR155HG、S100A12、S100A7、S100A8及VNN1。(參見圖9)。另外，吾人亦證實，在具有高於中值之總PPP ASI之患者中，以下基因呈統計學顯著(p值＜ 0.05)較高表現：CXCR2、IL36G、IL36RN、PI3、S100A12、VNN3。

事後分析

【0293】由於初級分析並未顯示本發明之抗IL-36R抗體與安慰劑處理之間在功效方面有顯著差異，因此進行探索性分析以仔細分析結果。

【0294】PPP ASI之百分比變化被視為評定PPP ASI評分變化之最敏感指標；因此要加以更仔細地檢查。此外，PPP ASI評分在若干患者中自篩選至基線顯著變化。因此，對於各患者自篩選至基線針對PPP ASI評分之百分比變化標繪第16週時PPP ASI之百分比變化(圖5)。此繪圖表明自篩選至基線之PPP ASI評分變化與自基線至第16週之PPP ASI評分變化有正相關性：自篩選至基線之變化愈有利，自基線至第16週之下降(亦即，改善)愈大。此外，在安慰劑組及本發明之抗IL-36R抗體之900 mg劑量組中顯示自篩選至基線之PPP ASI評分變化合理地良好分佈

呈約0，而在本發明之抗IL-36R抗體之300 mg劑量組中，該變化朝向惡化偏斜(圖5)。因此，相較於基線處之其他兩個組，病程在本發明之抗IL-36R抗體之300 mg劑量組中較不利。

【0295】因此，存在假定PPP ASI評分自篩選至基線顯著下降之患者處於伴隨皮膚症狀清除之其獨立病程中的點處。為了在在基線處自然改善(自發性緩解)與非自然改善之患者之間進行區分，進行事後分析以將基線處之群體(亦即，全部患者，根據納入標準，伴隨12之最低PPP ASI評分、PPP PGA ≥3及手掌及/或足底上有可見膿疱的患有PPP之患者)劃分成PPP ASI評分自篩選至基線有改善(篩選≥1.2×基線)之患者及無改善(篩選<1.2×基線)之患者。在PPP ASI評分自篩選至基線有改善之患者組中，在第6週之前，全部處理組之平均PPP ASI評分均有所下降，且在本發明之抗IL-36R抗體之900 mg劑量組及安慰劑組中以相當水準進一步下降。在本發明之抗IL-36R抗體之300 mg劑量組中，其在第6週之後增加；然而，此組僅係由單一患者組成(圖6A)。

【0296】在PPP ASI評分自篩選至基線無改善之患者組中，在至第16週之各時間點，本發明之抗IL-36R抗體之處理組中平均PPP ASI總評分之下降要大於安慰劑組(圖6B)。下降程度在本發明之抗IL-36R抗體之兩個劑量組中為類似的。

【0297】由於總試驗群中疾病嚴重程度相對較低，使用中值基線PPP ASI值(亦即，16.7)作為截止值，將試驗群劃分成疾病嚴重程度較低之亞群及疾病嚴重程度較高之亞群。在基線PPP ASI高於中值之患者中，第16週時PPP ASI相對於基線之平均(90%信賴區間[CI])百分比變化，相對於在安慰劑(n=10)組中為-8.0% (-35.0%，19.0%)，在本發明

之抗IL-36R抗體之900 mg (n=8)及300 mg (n=10)組中分別為-39.7% (-58.2%，-21.2%)及-23.7% (-42.1%，-5.2%) (圖7及圖8A)；第16週時相對於基線之平均(90% CI)膿疱形成評分百分比變化，相對於在安慰劑組中為-5.4% (-35.6%，24.9%)，在本發明抗體之900 mg及300 mg組中分別為-56.9% (-81.6%，-32.1%)及-29.9% (-42.4%，-17.5%)，伴隨在用本發明之抗IL-36R抗體開始兩週內觀測到改善(圖8B)。結果表明本發明之抗IL-36R抗體在基線處之PPP ASI評分>中值的患者中對兩項指標之處理效應，其對於膿疱嚴重程度尤其明顯。

論述

【0298】此隨機、雙盲、安慰劑對照之平行設計試驗為第一研究以研究本發明之抗IL-36R抗體在患有PPP之患者中之安全性及功效。該試驗係由篩選期(7至28天)、16週處理期(包括12週處理及第16週時之主要指標評定)及16週追蹤期組成。對於安全性分析，患者被視為『進行處理』直至追蹤期結束。

【0299】由於目前尚無可獲得之經確立或經驗證之指標來具體評定臨床醫師或患者報導之PPP結果，在此概念驗證試驗中探索若干指標。指標包括PPP特有PASI (PPP ASI)，其中硬結置換成膿疱形成，此係因為無菌膿疱為PPP之主要成分，而脫屑及紅斑成分保持不變。主要功效指標為第16週時之PPP ASI50。

【0300】在患有PPP之患者之此研究中，加入124名健康志願者、7名GPP患者之先前安全性資料(未公開資料)，伴隨本發明之抗IL-36R抗體未鑑別到清晰的處理引發之安全性信號，且其與具有*IL36R*基因敲除突變之個體之新近特徵一致，引起介白素-36R完全不存在，但不具有增

加之重複感染風險之任何跡象，對先天性及應變性免疫反應亦無顯著影響。

【0301】功效評定未顯示本發明之抗IL-36R抗體之劑量與安慰劑之間在第16週時達成PPP ASI50之患者比例方面有顯著差異。同樣，對於次要指標(第16週時之PPP ASI75、第16週時PPP ASI評分相對於基線之百分比變化、第16週時經由PPP PGA之0或1 (=清除/幾乎清除)之臨床反應)中之任一者，本發明之抗IL-36R抗體與安慰劑之間亦未觀測到顯著差異。觀察隨時間推移之PPP ASI評分，在處理開始之後全部處理組之評分均有所下降，其中相較於安慰劑組，本發明之抗IL-36R抗體之處理組之評分下降得更快。此指向事後分析中進一步探索的本發明之抗IL-36R抗體之處理作用。

【0302】可以存在促成此試驗中本發明之抗IL-36R抗體缺乏統計學顯著之處理作用的多種因素。不容置疑，相對較小研究規模可意謂，較小患者數(例如，在篩選與基線之間自發性改善之彼等患者)下之影響可對總比例結果具有較大影響。另外，可在當本發明之抗IL-36R抗體之處理作用與慢性PPP之自然改善一致時之時間點進行主要指標評定，該改善特徵在於惡化及部分緩解過程。此外，試驗群中疾病強度波動與處理作用之間的區別可能受到相對較低之PPP嚴重程度的阻礙。

【0303】事後分析表明自篩選至基線之PPP ASI評分變化與自基線至第16週之PPP ASI評分變化有正相關性：自篩選至基線之變化愈有利，自基線至第16週之下降(亦即，改善)愈大。因此，自篩選至基線之PPP ASI評分顯著下降之患者在第16週時顯示高反應，其與包括安慰劑之處理組無關。當進入試驗時，此等患者有可能已經有在病程中有所緩

解之趨勢，且此過程至少持續直至第16週。為了較佳地評定本發明之抗IL-36R抗體之可能治療作用，進行其他事後分析，除可能有自消除疾病狀態之此等患者外。分析關注PPP ASI評分之平均變化，其被視為評定PPP ASI評分變化之最敏感指標；以及膿疱嚴重程度，其為PPP之重要症狀。在PPP ASI評分自篩選至基線無改善之患者(亦即，患者，根據納入標準，伴隨12之最低PPP ASI評分、PPP PGA ≥3及手掌及/或足底上有可見膿疱的患有PPP之患者)中，在至第16週之各時間點，研究性處理組中平均PPP ASI評分之下降要大於安慰劑組。下降程度在本發明之抗IL-36R抗體之兩個劑量組中為類似的。此外，在本發明之抗IL-36R抗體之兩個劑量組中觀測到對膿疱嚴重程度之明顯影響。在PPP ASI評分>基線處之中值的患者中觀測到相似結果。

【0304】值得注意的是，儘管在安慰劑組及本發明之抗IL-36R抗體之900 mg組中，自篩選至基線之PPP ASI變化合理地良好分佈呈約0，但在本發明之抗IL-36R抗體之300 mg組中，該變化朝向惡化偏斜。因此，即使此處理組基線處有不利疾病狀態，仍可觀測治療作用。

【0305】另外，來自最嚴重之受影響區域(利用取得活檢體的區域之PPP ASI；n=23)之皮膚活檢體之基因表現量顯示具有更嚴重病變之患者中的特徵在於以下之標記之較強表現的不同分子概況：IL-36路徑(*IL36A/B/G*)、Th17路徑(*IL17A/F*，*DEFB4*)、嗜中性白血球遷移(*CXCL1*、*CXCL2*、*CXCL6*)及發炎(*TNF*，*S100A8/9/12*)。

【0306】事後分析中對PPP ASI及膿疱嚴重程度之積極作用支持如下概念：IL-36上調因果性地涉及PPP且本發明之抗IL-36R抗體之抑制可變成安全且有效的新型處理。然而，應注意此等亞群分析僅包括少數

患者，且並未進行正式統計分析，因此計劃進行較大患者群之進一步研究以證實IL-36R抑制在患有PPP之患者中之功效。

實例6：多中心、雙盲、隨機分組、安慰劑對照之IIb期劑量發現研究以評估不同皮下劑量之BI 655130在患有中度至重度掌蹠膿疱症(PPP)之患者中的功效及安全性

【0307】此研究之目的在於測試不同劑量之BI 655130在患有中度至重度形式之皮膚疾病掌蹠膿疱症之患者中的有效和安全程度。

【0308】試驗基本原理：試驗基本原理在於說明關於非均一劑量反應曲線之概念驗證且界定BI 655130關於功效及安全性之適合劑量範圍以供在患有PPP之患者之III期進行進一步關鍵測試。

【0309】試驗目標：初級目標在於提供與安慰劑相比，4個BI 655130之給藥方案(各方案由起始及單獨維持皮下劑量組成)之劑量範圍資料。目標劑量將由模型藉由併入關於最低臨床相關作用及考慮安全性之資訊來估算。其他目標在於探索多個BI 655130給藥方案在患有PPP之患者中之長期功效、安全性及耐受性。

【0310】試驗指標：評定BI 655130功效之主要指標為第16週時PPP ASI (掌蹠膿疱症面積及嚴重程度指數)相對於基線之%變化。

【0311】次要指標：

a. 第4週及第16週時疼痛視覺類比量表(VAS)評分相對於基線之變化。

b.第16週時PPP SI相對於基線之變化。

c. 第16週時之PPP ASI50。

d. 第16週時之PPP ASI75。

e. 第16週時之PPP PGA呈清除/幾乎清除。

f. 第16週時之PPP PGA膿疱呈清除/幾乎清除。

g. 第52週時PPP ASI相對於基線之百分比變化。

h. 試驗設計：在52週內之5組之安慰劑對照、雙盲、隨機分組之平行設計比較。

納入標準

i. 在篩選時法定年齡為18至75歲(根據本地法規)。

j. 診斷掌蹠膿疱症，其界定為在手掌及/或足底上存在原發性、持久性(持續時間> 3個月)、無菌、宏觀上可見之膿疱，在身體其他地方上伴隨或未伴隨斑塊型牛皮癬。

k. 在篩選時及基線處在手掌及/或足底上存在白色或黃色膿疱。

l. 在篩選時及基線處，至少一個區域處之膿疱嚴重程度評分≥2且在全部區域上有≥10個良好分界之膿疱(白色或黃色膿疱)。

m. 在篩選時及基線處，PPP PGA嚴重程度呈至少中度(≥3)。

n. 在篩選時及基線處，最低PPP ASI評分為12。

o. 男性或女性患者。有生育能力之女性(WOCBP)必須準備好且能夠使用根據ICH M3 (R2)的高效節育方法，當持續且恰當地使用時，其引起每年小於1%之低失敗率。滿足此等標準之避孕方法之清單提供於患者資訊及章節4.2.2.3中。

p. 在准入試驗之前根據ICH-GCP及局部法規書面簽署知情同意書且註明日期。

排除標準

a. 自篩選訪視(第1次訪視)至基線(隨機化訪視，第2次訪視)PPP

ASI總分≥5下降。

b. 在篩選之前最近3個月內伴隨斑塊型牛皮癬及斑塊型牛皮癬惡化之患者。

c. 影響對PPP成分之面積及嚴重程度進行評分的能力的皮膚病狀(諸如汗疱、老繭、足癬、跟部乾燥性脫屑或交叉指區域浸軟)。

d. 妊娠、哺乳或計劃在試驗同時懷孕之女性。

e. 重度、進行性或不受控制之病狀，諸如腎臟、肝臟、血液科、內分泌、肺、心臟、神經、大腦或精神疾病或其病徵及症狀。

f. 存在抗TNF誘發之PPP樣疾病或有已知病史。

g. 具有移植器官(篩選之前>12週，角膜移植除外)或曾經接受幹細胞療法(例如，Prochymal)之患者。

h. 有包括淋巴瘤在內之淋巴增生疾病的已知病史，或暗示可能之淋巴增生疾病之病徵及症狀，諸如淋巴腺病及/或脾腫大。

i. 在篩選之前5年內有任何經記載之活動性或疑似惡性疾病或惡性疾病史，除經適當治療之皮膚之基底細胞癌或子宮頸之原位癌外。

j. 使用如表4.2.2.1:1中所指定之任何限定藥療或如研究人員所評定，被認為有可能會干擾研究之安全進行的任何藥物。

k. 在研究時段期間或在隨機分組之前6週內計劃投與活毒疫苗。

l. 有對全身性地投與試驗藥療劑或其賦形劑過敏/超敏之病史。

m. 如研究人員所評定，在隨機分組之前的最後2週期間出現活動性全身性感染(例外：感冒)。

n. 慢性或相關急性感染，其包括人類免疫缺乏病毒(HIV)、病毒性肝炎及(或)活動性或潛伏肺結核(TB)。

o. 將在篩選時進行QuantiFERON® TB測試。若結果為陽性，患者可在其他處理(根據本地操作/指南)確鑿地確立患者無活動性肺結核跡象的情況下參與研究。必須排除活動性TB患者。若確立存在潛伏肺結核，則隨後應開始處理且根據本地國家指南進行維持。

p. 如研究人員所評定，在隨機分組之前12週內進行或計劃在隨機分組之後52週內進行大手術(根據研究人員評定之大手術)(例如，髖置換、動脈瘤移除、胃結紮)。

q. 患者在6個月之隨機分組內已接受病灶性感染之手術處理(例如，扁桃體切除術或牙科療法)。

r.在篩選時，總白血球計數(WBC) ＜ 3,000/μL，或血小板＜100,000/μL，或嗜中性白血球＜ 1,500/μL，或血紅蛋白<8.5 g/dL。

s. 在篩選時，天冬胺酸轉胺酶(AST)或丙胺酸轉胺酶(ALT)>正常值上限2×，或總膽紅素>正常值上限1.5× (不排除患有吉伯特氏症候群之患者)。

t. 當前入選另一研究性裝置或藥物研究，或自另一研究性裝置或一或多項藥物研究結束小於30天，或正接受一或多種其他研究性處理。

u. 長期酒精或藥物濫用或在研究人員看來，使得該患者成為不可靠試驗參與者或不大可能完成試驗之任何病狀，章節4.2.2.1。

v. 預期不符合方案要求或預期無法完成如所排定之試驗的患者。

w. 先前隨機分組於此試驗中。

劑量：

q. 第1組：3000 mg總起始劑量(在第1天、第1週、第2週、第3週及第4週，600 mg每週一次)，之後自第8週起，每4週(q4w)維持處理

600 mg

r. 第2組：3000 mg總起始劑量(在第1天、第1週、第2週、第3週及第4週，600 mg每週一次)，之後自第8週起，每4週(q4w)維持處理300 mg

s. 第3組：1500 mg總起始劑量(在第1天、第1週、第2週、第3週及第4週，300 mg每週一次)，之後自第8週起，每4週(q4w)維持處理600 mg

t. 第4組：1500 mg總起始劑量(在第1天、第1週、第2週、第3週及第4週，300 mg每週一次)，之後每4週(q4w)維持處理300 mg直至W16(第8週、第12週及第16週)且自第16週起，每8週(q8w) 300 mg

【0312】測試產品BI 655130之投藥模式皮下皮下(SC)

【0313】對照物：安慰劑

【0314】劑量：第5組：起始劑量安慰劑；維持安慰劑處理直至第16週，之後在第16週時開始維持處理600 mg，q4w

【0315】安慰劑之投藥模式：皮下(SC)

【0316】統計學方法：初級分析係由基於MCPMod之測試(關於非均一劑量反應曲線)及第16週時劑量方向益處之評估之組合組成。作為MCPMod分析之基礎，使用供用於重複量測之混合作用模型(MMRM)。MCPMod程序使得可同時評估不同可能的劑量反應模式，同時保護第I類錯誤之總概率。

試驗目標及指標

主要目標、主要指標及次要指標

主要目標

【0317】將進行本試驗以說明關於非均一劑量反應曲線之概念驗證且界定BI 655130關於功效及安全性之適合劑量範圍以供在患有PPP之患者之III期進行進一步關鍵測試。出於此目的，考慮使用建模技術(MCPMod)方法之多個比較程序。

【0318】初級目標在於提供在第16週時PPP ASI相對於基線之百分比變化的主要指標方面，與安慰劑相比，4個BI 655130之給藥方案(各方案由起始及單獨維持皮下劑量組成)之劑量範圍資料。目標劑量將由模型藉由併入關於最低臨床相關作用及考慮安全性之資訊來估算。亦將對預先指定之次要指標進行支持性劑量範圍評定。

【0319】將對具有主要指標之基線值的全部經隨機分組及處理之患者進行主要指標比較。若全部患者均採取隨機化處理持續試驗之持續時間(排除處理中斷或使用急救療法之影響)，將進行初級處理比較。

【0320】其他目標在於探索多個BI 655130給藥方案在患有PPP之患者中之長期功效、安全性及耐受性。

主要指標

【0321】評定BI 655130之功效之主要指標為第16週時PPP ASI相對於基線之%變化。出於主要指標之目的，檢查使用任何急救療法之後或中斷處理後6週之後所收集之任何資料(以允許併入持續最大治療作用時段)。

次要指標

【0322】如下描述界定次要指標。應注意，對於次要指標，出於主要指標之目的，檢查使用任何急救療法之後或中斷處理後6週之後所收集之任何資料(以允許併入持續最大治療作用時段)。

a. 第4週及第16週時PPP疼痛視覺類比量表(VAS)評分相對於基線之變化

b. 第16週時PPP SI相對於基線之變化

c. 第16週時之PPP ASI50

d. 第16週時之PPP ASI75

e. 第16週時PPP PGA呈清除/幾乎清除

f. 第16週時PPP PGA膿疱呈清除/幾乎清除

g.第52週時PPP ASI相對於基線之百分比變化

h. 其他目標及其他指標

i. 其他目標

j. 其他目標為評定與安慰劑相比，不同BI 655130給藥方案在患有PPP之患者中之長期功效、安全性及耐受性、藥物動力學及藥效學。

k. 其他指標

l. 出現處理引發之不良事件(TEAE)

m. 隨時間推移膿疱計數相對於基線之百分比變化

n.隨時間推移膿疱嚴重程度(作為PPP ASI之成分)相對於基線之百分比變化

o. 隨時間推移PPP PGA呈清除/幾乎清除

p. 隨時間推移PPP PGA膿疱呈清除/幾乎清除

q. 隨時間推移PPQLI、DLQI、PSS及BASDAI之總評分相對於基線之變化

r. 隨時間推移之PPP ASI50

s. 隨時間推移之PPP ASI75

t. 隨時間推移PPP ASI之相對於基線之百分比變化

u. 隨時間推移PPSI相對於基線之變化(源自PPP ASI嚴重程度評分)

v. 隨時間推移兩項疼痛視覺類比量表(VAS)評分相對於基線之變化

w.達成PPP ASI75之時間(週)

x.達成PPP ASI50之時間(週)

y. 喪失PPP ASI75之時間(週)

z. 喪失PPP ASI50之時間(週)

aa. 隨時間推移PASI之百分比變化(針對患有併發性牛皮癬之患者)

bb. 隨時間推移之sPGA(針對患有併發性牛皮癬之患者)

cc. 隨時間推移TPSS相對於基線之百分比變化(針對患有併發性牛皮癬之患者)

dd. PK濃度

ee. 評估PPP中之處理反應的生物標記

設計及實驗群體之描述

總體實驗設計及計劃

【0323】此為與安慰劑相比的包含4個活性劑量的隨機、雙盲安慰劑對照之平行設計劑量發現試驗。有效處理組由有效起始劑量及有效維持處理組成。測試兩種不同起始劑量及兩種不同維持處理劑量直至第16週(得到四個不同BI 655130給藥方案)。自第16週繼續，測試三種不同維持處理劑量。試驗設計示於圖11中。

實例7：用抗IL-36R抗體處理患有掌蹠膿疱症(PPP)之患者

【0324】在此實例中，使用抗IL36R抗體(例如，本發明之抗IL-36R抗體)處理患有PPP之患者，或處理患有中度至重度PPP之患者，或

處理患有與PPP相關之慢性病狀(包括週期性出現或惡化之膿疱)之患者，或減少或減輕患者之急性(包括新出現或惡化之膿疱)或慢性PPP之病徵及症狀，或降低患者之PPP發作(包括新出現或惡化之膿疱)及/或縮短其持續時間，或治療患者之與急性PPP (包括新出現或惡化之膿疱)相關之皮膚病症，或預防患者之PPP發作(包括新出現或惡化之膿疱)之復發。

【0325】首先，患者診斷為患有PPP、或中度至重度PPP、或與PPP相關之慢性病狀(包括週期性出現或惡化之膿疱)、或急性(包括新出現或惡化之膿疱)或慢性PPP之徵象或症狀、或PPP發作(包括新出現或惡化之膿疱)、或與急性PPP(包括新出現或惡化之膿疱)相關之皮膚病症、或PPP發作(包括新出現或惡化之膿疱)復發。向患者投與根據表1至表4中所列之給藥方案中之任一者的抗IL-36R抗體給藥方案。

【0326】在投與抗IL-36R抗體後，資料評定顯示以下中之一或多者：

(a) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，患者達成PPP ASI下降50% (PPP ASI50)；或

(b) 與其他治療(例如，古賽庫單抗)相比，患者經歷的藥物相關不良事件(AE)之數目減少約7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%或50%；

(c) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之

後，患者經歷膿疱嚴重程度(與基線相比)改善至少7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%或更高；或

(d) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後或隨時間推移，抗IL-36R抗體治療之功效顯示優於古賽庫單抗至少7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%、約150%、約200%或更高；或

(e) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，患者達成0或1 (清除/幾乎清除) PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分；或

(f) 約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，患者達成PPP牛皮癬面積及嚴重程度指數(PPP ASI) 75；或

(g) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，患者經歷PPP ASI相對於基線改善7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、

32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%、約150%、約200%或更高；或

(h) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，患者達成疼痛視覺類比量表(VAS)評分相對於基線有7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%、約150%、約200%或更高之經改善之變化；或

(i) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，如經由皮膚病生活品質指數(DLQI)評定，患者達成相對於基線有7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%、約150%、約200%或更高之臨床改善；或

(j) 患者在第1次訪視、第2次訪視、第3次訪視、第4次訪視、第5次訪視、第6次訪視、第7次訪視、第8次訪視、第9次訪視、第10次訪視或全部其他訪視時達成PPP ASI50；或

(k) 在第16週及全部其他訪視時，患者達成PPP ASI評分降低7%、

8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、約60%、約70%、約80%、約90%或約100%；或

(l) 患者在第1次訪視、第2次訪視、第3次訪視、第4次訪視、第5次訪視、第6次訪視、第7次訪視、第8次訪視、第9次訪視、第10次訪視或全部其他訪視時達成0或1 PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分(清除/幾乎清除)；

(m) 患者在第1次訪視、第2次訪視、第3次訪視、第4次訪視、第5次訪視、第6次訪視、第7次訪視、第8次訪視、第9次訪視、第10次訪視或全部其他訪視時達成PPP ASI75；

(n) 在第1次訪視、第2次訪視、第3次訪視、第4次訪視、第5次訪視、第6次訪視、第7次訪視、第8次訪視、第9次訪視、第10次訪視或全部其他訪視時，患者經歷PPP ASI相對於基線有7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、約60%、約70%、約80%、約90%、或約100%之百分比變化；或

(o) 與其他治療(例如，古賽庫單抗)相比，患者經歷較短時間即達成PPP ASI50 (以天為單位，例如約5、約10、約15、約20、約25、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約120、約

140、約160、約180、約200、約250、約300或更多天)；或

(p) 與其他治療(例如，古賽庫單抗)相比，患者經歷較長時間才喪失PPP ASI50 (以天為單位，例如約5、約10、約15、約20、約25、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約120、約140、約160、約180、約200、約250、約300或更多天)；

(q) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，患者經歷在基線處患有併發性斑塊型牛皮癬之患者的斑塊型牛皮癬之 受 累BSA呈7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、 約60%、 約70%、 約80%、 約90%或約100%之經改善之變化；或

(r) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，患者經歷優於安慰劑至少約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%、約150%、約200%或約300%達成PPP ASI50；或

(s) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，患者達成PPP ASI相對於基線有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之變化；或

(t) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，患者達成疼痛VAS評分相對於基線有約5%、約10%、約15%、約

20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或經改善之變化；或

(u) 在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，患者達成PPP SI相對於基線有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或經改善之變化；或

(v) 在第52週時，患者達成PPP ASI相對於基線有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或經改善之變化；或

(w) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，患者達成治療出現的不良事件(TEAE)之發生相對於基線減少約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高；或

(x) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，患者達成膿疱計數相對於基線有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或經改善之變化；或

(y) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，患者達成膿疱嚴重程度相對於基線有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或經改善之變化；或

(z) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，患者達成與基線或安慰劑相比，PPP PGA呈清除/幾

乎清除；或

(aa) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，患者達成與基線或安慰劑相比，PPP PGA膿疱清除/幾乎清除；或

(bb) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或之後，患者達成掌蹠生活品質量表(PPQLI)、皮膚病生活品質指數(DLQI)、牛皮癬症狀量表(PSS)及巴斯僵直性脊椎炎疾病活動指數(BASDAI)之總分相對於基線有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉；或

(cc) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週或第52週時或之後，患者達成PPP ASI50；或

(dd) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週或第52週時或之後，患者達成PPP ASI75；或

(ee) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週或第52週時或之後，患者達成PPP ASI相對於基線有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或經改善之百分比變化；或

(ff) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週或第52週時或之後，患者達成PPSI相較於基線有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或經改善之變化；或

(gg) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或

第24週或第52週時或之後，患者達成與基線或安慰劑相比，手掌及/或足底上之疼痛的疼痛VAS評分(PPP疼痛VAS)及/或肌肉及關節疼痛之疼痛VAS評分有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或經改善之變化；或

(hh) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週或第52週時或之後，患者達成與基線或安慰劑相比，較短時間即達至PPP ASI75 (以天為單位，例如約5、約10、約15、約20、約25、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約120、約140、約160、約180、約200、約250、約300或更多天；或以週為單位，例如4週、8週、12週、16週、20週、24週或更長時間)；或

(ii) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週或第52週時或之後，患者達成與基線或安慰劑相比，較短時間即達至PPP ASI50 (以天為單位，例如約5、約10、約15、約20、約25、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約120、約140、約160、約180、約200、約250、約300或更多天；或以週為單位，例如4週、8週、12週、16週、20週、24週或更長時間)；或

(jj) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週或第52週時或之後，患者達成與基線或安慰劑相比，較長時間才喪失PPP ASI75 (以天為單位，例如約5、約10、約15、約20、約25、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約120、約140、約160、約180、約200、約250、約300或更多天；或以週為單位，例如4週、8週、12週、16週、20週、24週或更長時間)；或

(kk) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週或第52週時或之後，患者達成與基線或安慰劑相比，較長時間才喪失PPP ASI50 (以天為單位，例如約5、約10、約15、約20、約25、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約120、約140、約160、約180、約200、約250、約300或更多天)；或

(ll) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或第52週之後，患者達成與基線或安慰劑相比，PASI有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或經改善之變化；或

(mm) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或第52週之後，患者達成與基線或安慰劑相比，sPGA有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或經改善之變化；或

(nn) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或第52週之後，患者達成與基線或安慰劑相比，TPSS有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或經改善之百分比變化；或

(oo) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或第52週之後，患者達成與基線或安慰劑相比，藥物動力學有約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%或更高之好轉或改善；或

(pp) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或

第24週時或第52週之後，患者達成與基線或安慰劑相比，作為治療有效之指示的本文所揭示之基因的經改善之基因表現變化呈約1.2倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍或更高；或

(qq) 隨時間推移或在約第4週、第6週、第8週、第12週、第16週或第24週時或第52週之後，與基線或安慰劑相比，患者達成以經縮短之時間達成0或1 PPP PGA。

【0327】儘管已描述本發明之某些態樣及實施例，但此等態樣及實施例僅藉助於實例呈現，且並不意欲限制本發明之範疇。實際上，本文所述之新穎方法及系統在不脫離其精神之情況下可以多種其他形式實施。隨附申請專利範圍及其等效物意欲涵蓋將在本發明之範疇及精神內的此等形式或修改。

【0328】包括本發明中所引用之期刊論文之全部專利及/或公開案以引用之方式明確地併入本文中。

【序列表】

<110> 德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司(BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH)

<120> 治療掌蹠膿疱症之抗IL-36R抗體

<130> 09-0686-WO-1

<140>
<141>

<150> 62/891,464
<151> 2019-08-26

<150> 62/815,431
<151> 2019-03-08

<150> 62/785,316
<151> 2018-12-27

<160> 142

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 108
<212> PRT
<213> 小鼠屬

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

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln His His Arg Ser Pro
85 90 95

Val Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
100 105

<210> 2
<211> 107
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 2
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Ser Val Thr Phe Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Phe Asn Ile Arg Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

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

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

<210> 3
<211> 107
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 3
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Ser Val Thr Phe Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

Ala Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ala Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 4
<211> 112
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 4
Asp Val Leu Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

<210> 5
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Asp Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 6
<211> 108

<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 6

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

Glu	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Ser	Ser
			20					25					30		

Tyr	Phe	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Pro	Lys	Leu	Trp
		35					40					45			

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

Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Met	Glu
65					70					75					80

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

Leu	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys
			100				105				

<210> 7
<211> 107
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 7

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

Val	Arg	Val	Ser	Val	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Gly	Thr	Asn
			20				25					30			

Val	Leu	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Ile	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Pro	Leu	Ile
		35					40					45			

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 8
<211> 107
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 8
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Val Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Asn
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 9
<211> 107
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 9
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Ala Thr Val Gly
1 5 10 15

Gly Arg Val Asn Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Arg Ala
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Asp Leu Lys
100 105

<210> 10
<211> 107
<212> PRT
<213> 小鼠屬

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

Glu Ser Val Thr Phe Ser Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asn Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Gly Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 11
<211> 119
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 11
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Glu Leu Leu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Lys Ala Met Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 12
<211> 125
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 12
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Leu Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Gly Arg Thr Lys Asn Phe Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Asp Asp Ala Met
100 105 110

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

<210> 13
<211> 124
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 13

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

Ser Val Lys Phe Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Ser Phe Pro Asn Asn Tyr Tyr Ser Tyr Asp Asp Ala Phe Ala
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 14
<211> 118
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 14
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Lys Phe
20 25 30

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

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Pro Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60

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

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

Lys Gln Ile Tyr Tyr Ser Thr Leu Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 15
<211> 120
<212> PRT
<213> 小鼠屬

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

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

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

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

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

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

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

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 16
<211> 119
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 16
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Asp Phe Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Arg Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 17
<211> 119
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 17
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Phe Asn Ala Pro Phe Lys
50 55 60

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

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ile Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 18
<211> 119
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 18
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 19
<211> 117
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 19
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Val Ile Trp Pro Val Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile His Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

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

Lys Met Asp Trp Asp Asp Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 20
<211> 124
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 20
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp
20 25 30

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

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

Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Phe Pro Asp Asn Tyr Tyr Ser Tyr Asp Asp Ala Phe Ala
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 21
<211> 12

<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 21
Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His
1 5 10

<210> 22
<211> 11
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 22
Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 23
Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp Leu Gly
1 5 10

<210> 24
<211> 16
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 24
Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gln
1 5 10 15

<210> 25
<211> 11
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 25
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Lys Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 26
<211> 12

<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 26
Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Phe His
1 5 10

<210> 27
<211> 11
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 27
Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Asn Val Leu
1 5 10

<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 28
Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Arg Ala Val Ala
1 5 10

<210> 29
<211> 11
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 29
Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp Leu Gly
1 5 10

<210> 30
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 30
Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 31
<211> 7

<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 31
Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp
1 5

<210> 32
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 32
Arg Ser Thr Thr Leu Ala Asp
1 5

<210> 33
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 33
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 34
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 34
Tyr Thr Ser Gly Leu His Ser
1 5

<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 35
Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 36
<211> 7

<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 36
Ser Ala Ser Tyr Arg His Ser
1 5

<210> 37
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 37
Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 38
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 38
Arg Ala Thr Ser Leu Ala Asp
1 5

<210> 39
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 39
His Gln His His Arg Ser Pro Val Thr
1 5

<210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 40
Gln Gln Val Tyr Thr Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 41
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 41
Gln Gln Leu Tyr Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 42
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 42
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Phe Thr
1 5

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 43
Gln Gln Asp Ser Lys Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 44
His Gln Phe His Arg Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 45
Gln Gln Tyr Ser Arg Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 46
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 46
Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 47
Gln Gln Leu Tyr Ser Gly Pro Tyr Thr
1 5

<210> 48
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 48
Gly Asn Thr Val Thr Ser Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 49
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 49
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn Tyr Met Asn
1 5 10

<210> 50
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 50
Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Ile His
1 5 10

<210> 51
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 51
Gly Phe Ser Leu Thr Lys Phe Gly Val His
1 5 10

<210> 52
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 52
Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Glu Ile Asn
1 5 10

<210> 53
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 53
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser Trp Ile His
1 5 10

<210> 54
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 54
Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Val His
1 5 10

<210> 55
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 55
Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His
1 5 10

<210> 56
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 56
Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Ile His
1 5 10

<210> 57
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 57
Glu Ile Leu Pro Ser Thr Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 58
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 58
Arg Val Asn Pro Ser Asn Gly Asp Thr Lys Tyr Asn Gln Asn Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 59
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 59
Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 60
<211> 16
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 60
Val Ile Trp Ala Gly Gly Pro Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met Ser
1 5 10 15

<210> 61
<211> 16
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 61
Val Ile Trp Thr Gly Ile Thr Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Ile Ser
1 5 10 15

<210> 62
<211> 15
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 62
Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
1 5 10 15

<210> 63
<211> 16
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 63
Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Phe Asn Ala Pro Phe Lys Ser
1 5 10 15

<210> 64
<211> 16
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 64
Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Pro Phe Lys Ser

1 5 10 15

<210> 65
<211> 16
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 65
Val Ile Trp Pro Val Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met Ser
1 5 10 15

<210> 66
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 66
Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Arg Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 67
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 67
Val Tyr Phe Gly Asn Pro Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 68
<211> 16
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 68
Thr Lys Asn Phe Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Asp Asp Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 69
<211> 15
<212> PRT

<213> 小鼠屬

<400> 69
Ser Phe Pro Asn Asn Tyr Tyr Ser Tyr Asp Asp Ala Phe Ala Tyr
1 5 10 15

<210> 70
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 70
Gln Ile Tyr Tyr Ser Thr Leu Val Asp Tyr
1 5 10

<210> 71
<211> 12
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 71
Gly Thr Gly Thr Gly Phe Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 72
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 72
Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 73
<211> 11
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 73
Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 74
<211> 9
<212> PRT

<213> 小鼠屬

<400> 74
Met Asp Trp Asp Asp Phe Phe Asp Tyr
1 5

<210> 75
<211> 15
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 75
Ser Phe Pro Asp Asn Tyr Tyr Ser Tyr Asp Asp Ala Phe Ala Tyr
1 5 10 15

<210> 76
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

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

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 77
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

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

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 78
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 78

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

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 79
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

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

Glu Arg Ala Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Thr Ser Arg Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro
85 90 95

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

<210> 80
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 80
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 81
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 81

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

Glu	Arg	Val	Thr	Met	Ser	Cys	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Ser	Ser
			20					25					30		

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 82

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

Glu Arg Ala Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 83
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 83
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Thr Ser His Leu Ala Ser Gly Ile Pro Gly Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro
85 90 95

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

<210> 84
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 84
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

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

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

<210> 85
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 85
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Arg Tyr Pro Leu
85 90 95

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

<210> 86
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 86
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

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

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

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

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

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

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Arg Asn Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

Ala Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 88
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 88
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Arg Asn Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 89
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 89
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Arg Asn Lys Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 90
<211> 119
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 90
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Arg Asn Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 91
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 91
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Arg Asn Lys Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 92
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 92
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Arg Asn Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 93
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 93
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Arg Asn Lys Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 94
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 94
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Arg Asn Lys Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 95
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 95

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

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

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

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

Arg	Asn	Lys	Ala	Thr	Met	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80

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

Ala	Val	Val	Phe	Tyr	Gly	Glu	Pro	Tyr	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110		

Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
			115			

<210> 96
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 96
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

Lys Met Ser Ser Val Gln Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 97
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 97
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 98
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 98
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

Lys Met Asn Ser Val Thr Val Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 99
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 99
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 100
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 100
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Phe Asn Ala Pro Phe Lys
50 55 60

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

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

Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 101
<211> 119

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 101
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 102
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 102
Arg Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 103

<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 103
Arg Thr Ser Ile Leu Ala Ser
1 5

<210> 104
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 104
Arg Thr Ser Arg Leu Ala Ser
1 5

<210> 105
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 105
Arg Thr Ser Gln Leu Ala Ser
1 5

<210> 106
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 106
Arg Thr Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 107
<211> 10
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 107
Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr Ala Val His
1 5 10

<210> 108

<211> 15
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 108
Glu Ile Leu Pro Gly Val Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
1 5 10 15

<210> 109
<211> 15
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 109
Glu Ile Asn Pro Gly Ala Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
1 5 10 15

<210> 110
<211> 15
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 110
Glu Ile Asn Pro Gly Leu Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
1 5 10 15

<210> 111
<211> 15
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 111
Glu Ile Asn Pro Gly Ser Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
1 5 10 15

<210> 112
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 112
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

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

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

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

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

<210> 113
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 113
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

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

35 40 45

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

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

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

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

<210> 114
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 114
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

Leu 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> 115
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 115
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

Leu 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> 116

<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 116

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

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

Leu 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> 117
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 117
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro
85 90 95

Leu 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> 118
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 118
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Ala 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> 119
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 119

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

Glu Arg Val Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

Leu 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> 120
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 120
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

Leu 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> 121
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 121
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Thr Ser His Leu Ala Ser Gly Ile Pro Gly Arg Phe Ser
50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro
85 90 95

Leu 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> 122
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 122
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 123
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 123

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

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

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

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

Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser
65					70					75					80

Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Ser	Arg	Tyr	Pro	Leu
				85					90					95	

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

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

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

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

145 150 155 160

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 124
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 124
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 125
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 125
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Arg Asn Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro

225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 126
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 126
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Arg Asn Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 127
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 127
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Arg Asn Lys Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro

225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 128
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 128
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Arg Asn Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 129
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 129
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Arg Asn Lys Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro

225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 130
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 130
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Arg Asn Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 131
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 131
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Arg Asn Lys Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro

225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 132
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 132
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Arg Asn Lys Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 133
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 133
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Arg Asn Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro

225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 134
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 134
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

Lys Met Ser Ser Val Gln Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 135
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 135
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro

225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 136
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 136
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

Lys Met Asn Ser Val Thr Val Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 137
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 137
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro

225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 138
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 138
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Phe Asn Ala Pro Phe Lys
50 55 60

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

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

Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 139
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 139
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro

225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 140
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 140
Arg Thr Ser His Leu Ala Ser
1 5

<210> 141
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 141
Ser Ser Trp Ile His
1 5

<210> 142
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠屬

<400> 142
Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe Arg
1 5 10 15

Asn

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種抗IL-36R抗體之用途，其係用於製造用以治療患者之掌蹠膿疱症(PPP)之藥劑。

【第2項】

一種抗IL-36R抗體之用途，其係用於製造用以治療患者之中度至重度PPP之藥劑。

【第3項】

一種抗IL-36R抗體之用途，其係用於製造用以減少或減輕患者的PPP之急性期病發(flare-up)之病徵及症狀的藥劑。

【第4項】

一種抗IL-36R抗體之用途，其係用於製造用以降低PPP發作之嚴重程度且縮短其持續時間之藥劑。

【第5項】

一種抗IL-36R抗體之用途，其係用於製造用以治療與急性PPP相關之皮膚病症之藥劑。

【第6項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該抗IL-36R抗體包含：a)輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 35、102、103、104、105、106或140 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

【第7項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該抗IL-36R抗體包含：

I. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 102 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)；

II. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 103 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)；

III. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 104 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)；

IV. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 105 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)；

V. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；

胺基酸序列SEQ ID NO: 106 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)；

VI. a) 輕鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26 (L-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 140 (L-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 44 (L-CDR3)；及b)重鏈可變區，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53 (H-CDR1)；胺基酸序列SEQ ID NO: 62、108、109、110或111 (H-CDR2)；胺基酸序列SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

【第8項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該抗IL-36R抗體包含：

(i) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

(ii) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

(iii) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或

(iv) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之重鏈可變區；或

(v) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之重鏈可變區；或

(vi) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之重鏈可變區；或

(vii) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 85之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 100之重鏈可變區；或

(viii) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 85之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 101之重鏈可變區；或

(ix) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 86之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 100之重鏈可變區；或

(x) 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 86之輕鏈可變區；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 101之重鏈可變區。

【第9項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該抗IL-36R抗體包含：

i. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 115之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 125之重鏈；或

ii. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 115之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 126之重鏈；或

iii. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 115之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 127之重鏈；或

iv. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 118之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 125之重鏈；或

v. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 118之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 126之重鏈；或

vi. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 118之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 127之重鏈；或

vii. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 123之輕鏈；及包含胺基酸序列

SEQ ID NO: 138之重鏈；或

viii. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 123之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 139之重鏈；或

ix. 包含胺基酸序列SEQ ID NO: 124之輕鏈；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 138之重鏈。

【第10項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該藥劑供用於皮下投藥。

【第11項】

如請求項10之用途，其中皮下投藥包含投與300 mg或600 mg劑量之該抗IL-36R抗體。

【第12項】

如請求項11之用途，其中以每週一次(qw)、每2週一次(q2w)、每4週一次(q4w)、每6週一次(q6w)或每8週一次(q8w)或其組合進行皮下投藥。

【第13項】

如請求項10之用途，其中皮下投藥包含初始劑量。

【第14項】

如請求項13之用途，其中皮下投藥進一步包含後續劑量。

【第15項】

如請求項13之用途，其中該初始劑量為150 mg、300 mg或600 mg。

【第16項】

如請求項15之用途，其中每日(以連續日)投與150 mg或300 mg之該初始劑量持續兩週。

【第17項】

如請求項15之用途，其中每週投與600 mg之該初始劑量一次持續兩週，包含第0週及第1週；第0週及第2週；第0週及第3週；或第0週及第4週。

【第18項】

如請求項15之用途，其中每週投與600 mg之該初始劑量一次持續三週，包含第0週、第1週及第2週；第0週、第1週及第3週；第0週、第1週及第4週；第0週、第2週及第3週；第0週、第2週及第4週；或第0週、第3週及第4週。

【第19項】

如請求項15之用途，其中每週投與600 mg之該初始劑量一次持續四週，包括第0週、第1週、第2週及第3週；第0週、第1週、第2週及第4週；第0週、第1週、第3週及第4週；或第0週、第2週、第3週及第4週。

【第20項】

如請求項15之用途，其中每週投與600 mg之該初始劑量兩次持續2週，每週兩次持續3週或每週兩次持續4週。

【第21項】

如請求項14之用途，其中該後續劑量為300 mg或600 mg。

【第22項】

如請求項21之用途，其中後續劑量投藥在初始劑量投與結束之後兩至四週開始。

【第23項】

如請求項21之用途，其中每2週一次(q2w)、每4週一次(q4w)、每6週一次(q6w)或每8週一次(q8w)投與300 mg或600 mg之該後續劑量。

【第24項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該藥劑在該患者中產生以下結果中之一或多者：

(a) 第16週時之掌蹠膿疱型牛皮癬面積及嚴重程度指數50 (PPP ASI50)；

(b) 具有藥物相關不良事件(AE)之患者數減少；

(c) 第16週時0或1 (=清除/幾乎清除) PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分；

(d) 第16週時之PPP ASI75；

(e) 第16週時PPP ASI相對於基線之百分比變化；

(f) 第16週及全部其他訪視時收集的疼痛視覺類比量表(VAS)評分相對於基線之變化；

(g) 與基線相比，第16週及全部其他訪視時收集的經由皮膚病生活品質指數(DLQI)評定的臨床改善；

(h) 所有其他訪視時收集之PPP ASI50；

(i) 第16週及全部其他訪視時收集的經調節之(精確) PPP ASI評分；

(j) 治療成功，其經由在所有其他訪視時收集的PPP醫師全面評定(PPP PGA)界定為達成0或1 (=清除/幾乎清除)之臨床反應；

(k) 所有其他訪視時收集之PPP ASI75；

(l) 所有其他訪視時收集的PPP ASI相對於基線之百分比變化；

(m) 達成PPP ASI50之時間(天)；

(n) 喪失PPP ASI50之時間(天)；

(o) 第16週時在基線處患有併發性斑塊型牛皮癬之患者的斑塊型牛皮

癬之受累BSA的變化；

(p) 優於古賽庫單抗(guselkumab)之功效；及/或

(q) 在第16週時達成PPP ASI50方面優於安慰劑至少約40%。

【第25項】

一種抗IL-36R抗體之用途，其如請求項6至9中任一項中所定義，其係用於製造用以預防患者之PPP發作復發之藥劑。

【第26項】

一種抗IL-36R抗體之用途，其如請求項6至9中任一項中所定義，其係用於製造用以在第16週時在患者中達成掌蹠膿疱型牛皮癬面積及嚴重程度指數50 (PPP ASI50)之藥劑。

【第27項】

一種抗IL-36R抗體之用途，其如請求項6至9中任一項中所定義，其係用於製造用以達成患者中之PPP症狀完全消除之藥劑，其中該等PPP症狀包含膿疱、紅斑或脫屑，且完全消除包含0或1之PPP PGA評分。

【第28項】

如請求項25至27中任一項之用途，其中該藥劑供用於皮下投藥。

【第29項】

如請求項28之用途，其中皮下投藥包含投與300 mg或600 mg劑量之該抗IL-36R抗體。

【第30項】

如請求項29之用途，其中以每週一次(qw)、每2週一次(q2w)、每4週一次(q4w)、每6週一次(q6w)或每8週一次(q8w)或其組合進行皮下投藥。

【第31項】

如請求項28之用途，其中皮下投藥包含初始劑量。

【第32項】

如請求項31之用途，其中皮下投藥進一步包含後續劑量。

【第33項】

如請求項31之用途，其中該初始劑量為150 mg、300 mg或600 mg。

【第34項】

如請求項33之用途，其中每日(以連續日)投與150 mg或300 mg之該初始劑量持續兩週。

【第35項】

如請求項33之用途，其中每週投與600 mg之該初始劑量一次持續兩週，包含第0週及第1週；第0週及第2週；第0週及第3週；或第0週及第4週。

【第36項】

如請求項33之用途，其中每週投與600 mg之該初始劑量一次持續三週，包含第0週、第1週及第2週；第0週、第1週及第3週；第0週、第1週及第4週；第0週、第2週及第3週；第0週、第2週及第4週；或第0週、第3週及第4週。

【第37項】

如請求項33之用途，其中每週投與600 mg之該初始劑量一次持續四週，包括第0週、第1週、第2週及第3週；第0週、第1週、第2週及第4週；第0週、第1週、第3週及第4週；或第0週、第2週、第3週及第4週。

【第38項】

如請求項33之用途，其中每週投與600 mg之該初始劑量兩次持續2

週，每週兩次持續3週或每週兩次持續4週。

【第39項】

如請求項32之用途，其中該後續劑量為300 mg或600 mg。

【第40項】

如請求項39之用途，其中後續劑量投藥在初始劑量投與結束之後兩至四週開始。

【第41項】

如請求項39之用途，其中每2週一次(q2w)、每4週一次(q4w)、每6週一次(q6w)或每8週一次(q8w)投與300 mg或600 mg之該後續劑量。

【第42項】

如請求項25至27中任一項之用途，其中如藉由0或1 PPP PGA評分所量測，至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%之該等患者在該治療之第16、24、36、48、60或72週時保持處於臨床緩解期。

【第43項】

如請求項25至27中任一項之用途，其中如藉由PPP ASI50相對於基線之變化所量測，至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%之該等患者在該治療之第16、24、36、48、60或72週時保持處於臨床緩解期。

【第44項】

如請求項25至27中任一項之用途，其中如藉由PPP ASI膿疱、紅斑或脫屑嚴重程度分項評分相對於基線之變化所量測，至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%之該等患者在該治療之第16、24、36、48、60或72週時保持處於臨床緩解期。

【第45項】

一種抗IL-36R抗體之用途，其如請求項6至9中任一項中所定義，其係用於製造用以治療患者之PPP之藥劑，其中使用定序分析來分析來自該患者之生物樣本中的基因中之一或多者，其中該生物樣本係由包含病變皮膚或全血之來源獲得；其中該藥劑係基於定序分析結果進行投與。

【第46項】

如請求項45之用途，其中病變皮膚或全血中的該等基因中之一或多者為IL36RN、CARD14、AP1S3及HLA-C。

【第47項】

如請求項45至46中任一項之用途，其中投與在該患者中產生以下結果中之一或多者：

(a) 第16週時之掌蹠膿疱型牛皮癬面積及嚴重程度指數50 (PPP ASI50)；

(b) 具有藥物相關不良事件(AE)之患者數減少；

(c) 第16週時0或1 (=清除/幾乎清除) PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分；

(d) 第16週時之PPP ASI75；

(e) 第16週時PPP ASI相對於基線之百分比變化；

(f) 第16週及全部其他訪視時收集的疼痛視覺類比量表(VAS)評分相對於基線之變化；

(g) 與基線相比，第16週及全部其他訪視時收集的經由皮膚病生活品質指數(DLQI)評定的臨床改善；

(h) 所有其他訪視時收集之PPP ASI50；

(i) 第16週及全部其他訪視時收集的經調節之(精確) PPP ASI評分；

(j) 治療成功，其經由在所有其他訪視時收集的PPP醫師全面評定(PPP PGA)界定為達成0或1 (=清除/幾乎清除)之臨床反應；

(k) 所有其他訪視時收集之PPP ASI75；

(l) 所有其他訪視時收集的該PPP ASI相對於基線之百分比變化；

(m) 達成PPP ASI50之時間(天)；

(n) 喪失PPP ASI50之時間(天)；

(o) 第16週時在基線處患有併發性斑塊型牛皮癬之患者的斑塊型牛皮癬之受累BSA的變化；

(p) 優於古賽庫單抗之功效；及/或

(q) 在第16週時達成PPP ASI50方面優於安慰劑至少約40%。

【第48項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該藥劑供用於皮下或靜脈內或藉由兩個途徑同時或依序且以任何次序投與。

【第49項】

如請求項48之用途，其中皮下投藥包含投與300 mg、600 mg或900 mg劑量之該抗IL-36R抗體。

【第50項】

如請求項48之用途，其中靜脈內投藥包含投與300 mg、600 mg、900 mg或1200 mg劑量之該抗IL-36R抗體。

【第51項】

如請求項49之用途，其中皮下投藥包含以每週一次(qw)、每2週一次(q2w)、每4週一次(q4w)、每6週一次(q6w)、每8週一次(q8w)或其組合投

與。

【第52項】

如請求項50之用途，其中靜脈內投藥包含以每4週一次(q4w)、每8週一次(q8w)或每12週一次(q12w)間隔或其組合投與。

【第53項】

如請求項48之用途，其中藉由初始劑量投與該抗IL-36R抗體，其中該初始劑量包含靜脈內或皮下投與。

【第54項】

如請求項53之用途，其中投與該抗IL-36R抗體進一步包含靜脈內或皮下投與之後續劑量。

【第55項】

如請求項53之用途，其中該初始劑量為150 mg、300 mg、600 mg或900 mg。

【第56項】

如請求項55之用途，其中每日(以連續日)投與150 mg或300 mg之該初始劑量持續兩週。

【第57項】

如請求項55之用途，其中每週投與600 mg或900 mg之該初始劑量一次持續兩週至第4週，包含在第0週及第1週；第0週及第2週；第0週及第3週；或第0週及第4週投與。

【第58項】

如請求項55之用途，其中每週投與600 mg或900 mg之該初始劑量一次持續三週至第4週，包含在第0週、第1週及第2週；第0週、第1週及第3

週；第0週、第1週及第4週；第0週、第2週及第3週；第0週、第2週及第4週；或第0週、第3週及第4週投與。

【第59項】

如請求項55之用途，其中每週投與600 mg或900 mg之該初始劑量一次持續四週至第4週，包含在第0週、第1週、第2週及第3週；第0週、第1週、第2週及第4週；第0週、第1週、第3週及第4週；或第0週、第2週、第3週及第4週投與。

【第60項】

如請求項55之用途，其中每週投與600 mg或900 mg之該初始劑量兩次持續2週，每週兩次持續3週或每週兩次持續4週。

【第61項】

如請求項55之用途，其中在第1天、第1週、第2週、第3週及第4週投與900 mg、600 mg或300 mg之該初始劑量五次。

【第62項】

如請求項55之用途，其中自第1天至第4週投與900 mg、600 mg或300 mg之該初始劑量兩至三次。

【第63項】

如請求項54之用途，其中該後續劑量為300 mg或600 mg。

【第64項】

如請求項63之用途，其中後續劑量投藥在初始劑量投與結束之後兩至四週開始。

【第65項】

如請求項63之用途，其中每2週一次、每4週一次、每6週一次或每8

週一次投與300 mg或600 mg之該後續劑量。

【第66項】

如請求項63之用途，其中自第8週繼續每4週一次(q4w)或每6至8週一次(q6-8w)投與該後續劑量。

【第67項】

如請求項63之用途，其中自第8週至第16週q4w且自第20週繼續q8w投與300 mg之該後續劑量。

【第68項】

如請求項63之用途，其中自第8週至第16週q6-8w且自第20週繼續q10-12w投與300 mg之該後續劑量。

【第69項】

如請求項48之用途，其中在投與人類化抗IL-36R抗體之後，個體之掌蹠膿疱型醫師全面參考(PPP PGA)評分為0或1。

【第70項】

如請求項48之用途，其中在投與人類化抗IL-36R抗體之後第16、24、36、48、60或72週時，個體之PPP PGA評分為0或1。

【第71項】

如請求項48之用途，其中在投與人類化抗IL-36R抗體之後第16、24、36、48、60或72週時，個體之PPP ASI50相對於基線有變化。

【第72項】

如請求項48之用途，其中在投與人類化抗IL-36R抗體之後約第16週時，個體具有PPP ASI50。

【第73項】

如請求項48之用途，其中在投與人類化抗IL-36R抗體之後，個體達成以下結果中之一或多者：

(a) 在第16週時，個體達成PPP ASI (PPP ASI50)降低50%；或

(b) 與其他治療(例如，古賽庫單抗)相比，個體經歷的藥物相關不良事件(AE)之數目減少；或

(c) 在第16週時，個體經歷其膿疱嚴重程度有所改善(與基線相比)；或

(d) 在第16週時，抗IL-36R抗體治療顯示優於古賽庫單抗之功效；或

(e) 在第16週時，個體達成0或1 (=清除/幾乎清除) PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分；或

(f) 在第16週時，個體達成PPP牛皮癬面積及嚴重程度指數(PPP ASI) 75；或

(g) 在第16週時，個體經歷PPP ASI相對於基線之改善；或

(h) 在第16週時，個體達成疼痛視覺類比量表(VAS)評分相對於基線有經改善之變化；或

(i) 在第16週時，如經由皮膚病生活品質指數(DLQI)所評定，個體達成相對於基線之臨床改善；或

(j) 個體在第1次訪視、第2次訪視、第3次訪視、第4次訪視、第5次訪視、第6次訪視、第7次訪視、第8次訪視、第9次訪視、第10次訪視或全部其他訪視時達成PPP ASI50；或

(k) 在第16週及全部其他訪視時，個體達成PPP ASI評分降低；或

(l) 個體在第1次訪視、第2次訪視、第3次訪視、第4次訪視、第5次訪視、第6次訪視、第7次訪視、第8次訪視、第9次訪視、第10次訪視或

全部其他訪視時達成0或1 PPP醫師全面評定(PPP PGA)評分(清除/幾乎清除)；

(m) 在用該抗IL-36R抗體治療後，個體在第1次訪視、第2次訪視、第3次訪視、第4次訪視、第5次訪視、第6次訪視、第7次訪視、第8次訪視、第9次訪視、第10次訪視或全部其他訪視時達成PPP ASI75；

(n) 在第1次訪視、第2次訪視、第3次訪視、第4次訪視、第5次訪視、第6次訪視、第7次訪視、第8次訪視、第9次訪視、第10次訪視或全部其他訪視時，個體經歷相對於基線之PPP ASI百分比變化；或

(o) 與其他治療(例如，古賽庫單抗)相比，個體經歷較短時間即達成PPP ASI50；或

(p) 與其他治療(例如，古賽庫單抗)相比，個體經歷較長時間才喪失PPP ASI50；

(q) 在第16週時，個體經歷在基線處患有併發性斑塊型牛皮癬之患者的斑塊型牛皮癬之受累BSA呈經改善之變化；或

(r) 在第12週時，個體經歷優於安慰劑達成PPP ASI50；或

(s) 在第16週時，個體達成PPP ASI相對於基線之變化；或

(t) 在第12週時，個體達成疼痛VAS評分相對於基線好轉或有經改善之變化；或

(u) 在第12週時，個體達成PPP SI相對於基線好轉或有經改善之變化；或

(v) 在第52週時，個體達成PPP ASI相對於基線好轉或有經改善之變化；或

(w) 隨時間推移或在第16週時，個體達成治療出現的不良事件

(TEAE)之發生相對於基線有所減少；或

(x) 隨時間推移，個體達成膿疱計數相對於基線好轉或有經改善之變化；或

(y) 隨時間推移，個體達成膿疱嚴重程度相對於基線好轉或有經改善之變化；或

(z) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，PPP PGA呈清除/幾乎清除；或

(aa)隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，PPP PGA膿疱清除/幾乎清除；或

(bb)隨時間推移，個體達成掌蹠生活品質量表(PPQLI)、皮膚病生活品質指數(DLQI)、牛皮癬症狀量表(PSS)及巴斯僵直性脊椎炎疾病活動指數(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index；BASDAI)之總分相對於基線好轉；或

(cc) 隨時間推移，個體達成PPP ASI50；或

(dd) 隨時間推移，個體達成PPP ASI75；或

(ee) 隨時間推移，個體達成PPP ASI相對於基線有好轉或經改善之百分比變化；或

(ff) 隨時間推移，個體達成與基線相比，PPSI好轉或有經改善之變化；或

(gg) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，手掌及/或足底上之疼痛的疼痛VAS評分(PPP疼痛VAS)及/或肌肉及關節疼痛之疼痛VAS評分好轉或有經改善之變化；或

(hh) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，較短時間即達至

PPP ASI75；或

(ii)隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，較短時間即達至PPP ASI50；或

(jj) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，較長時間才喪失PPP ASI75；或

(kk) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，較長時間才喪失PPP ASI50；或

(ll) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，PASI好轉或有經改善之變化；或

(mm) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，sPGA好轉或有經改善之變化；或

(nn) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，TPSS好轉或有經改善之百分比變化；或

(oo) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，藥物動力學好轉或經改善；或

(pp) 隨時間推移，個體達成與基線或安慰劑相比，作為該治療有效之指示的本文所揭示之該等基因的基因表現變化有所改善；或

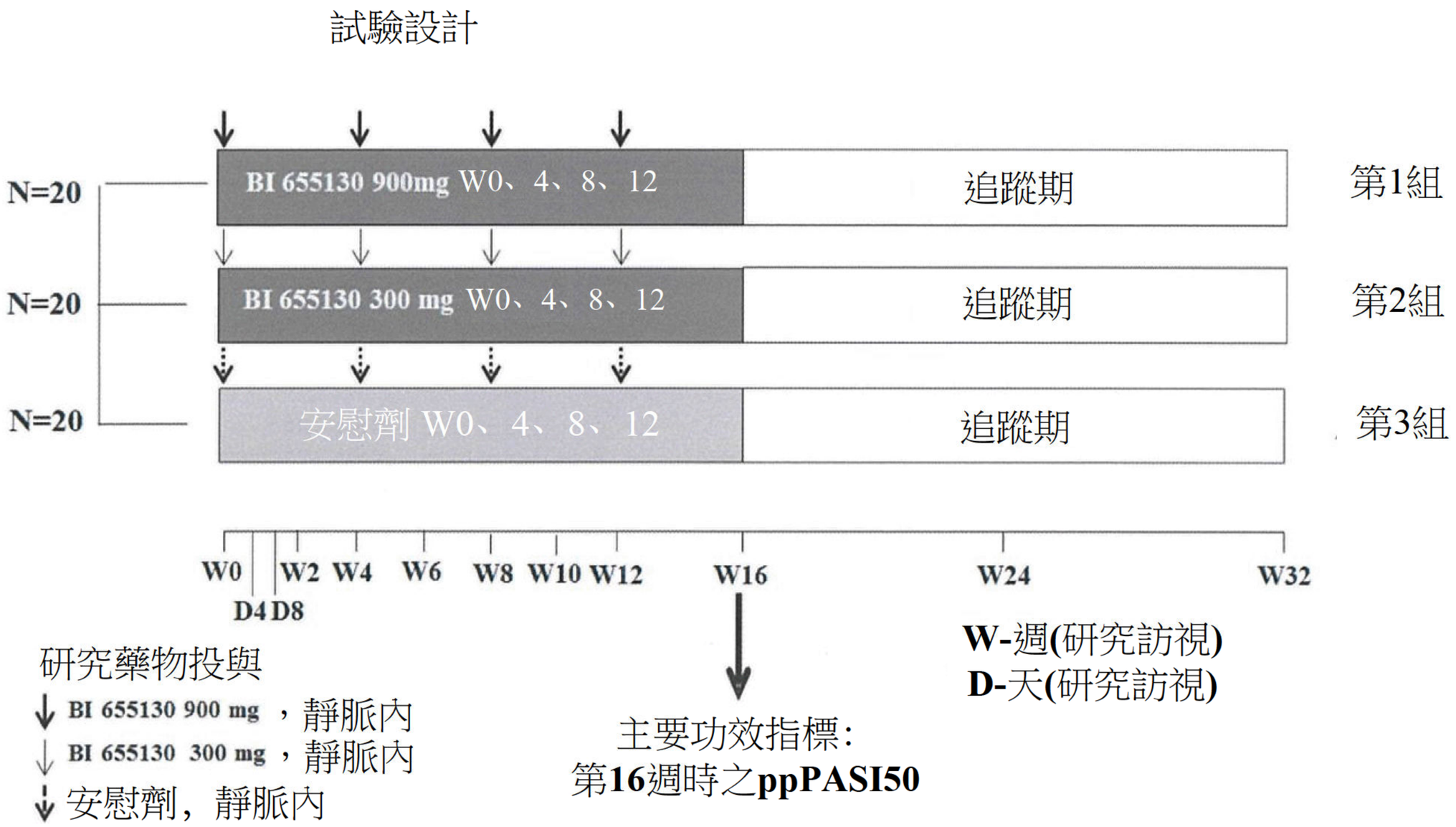
(qq) 隨時間推移，與基線或安慰劑相比，個體以經縮短之時間達成0或1 PPP PGA。

【第74項】

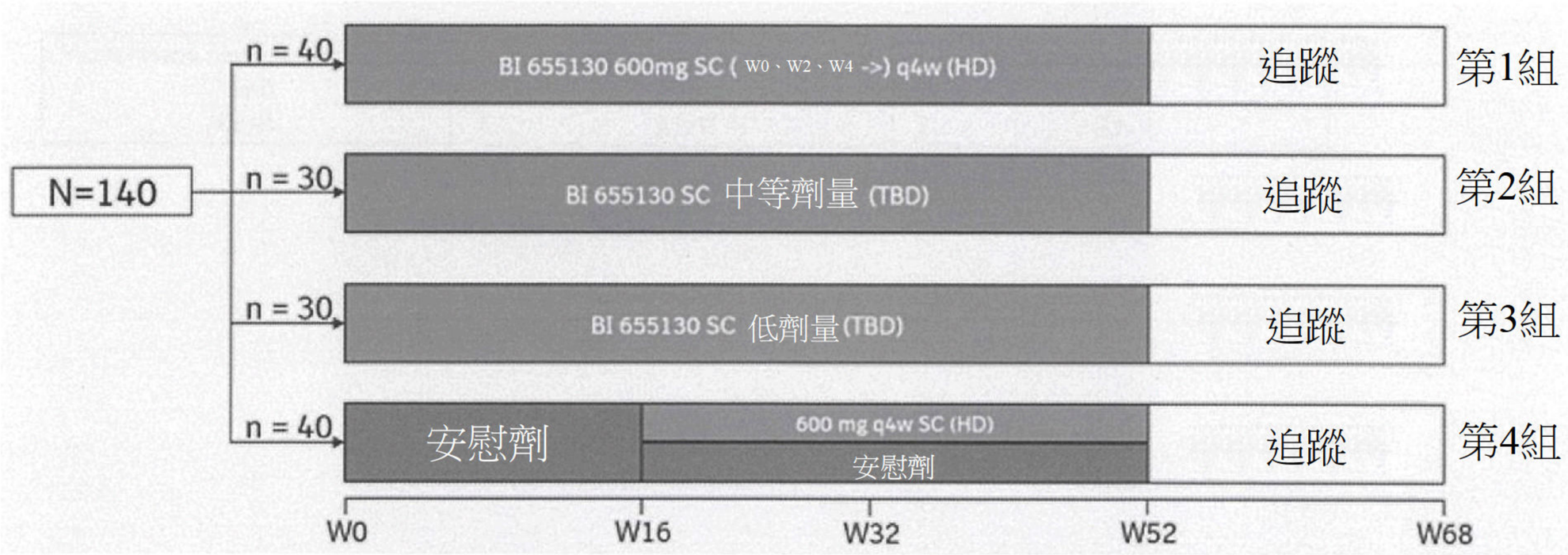
如請求項48之用途，其中該藥劑為包含以下之調配物：濃度在約20 mg/mL至約150 mg/mL範圍內之人類化抗IL-36R抗體、以在約20 mM至約80 mM範圍內之濃度存在之緩衝液及以在約100 mM至約250 mM範圍

內之濃度存在之張力調節劑，其中該調配物之特徵在於pH在約5至約8範圍內。

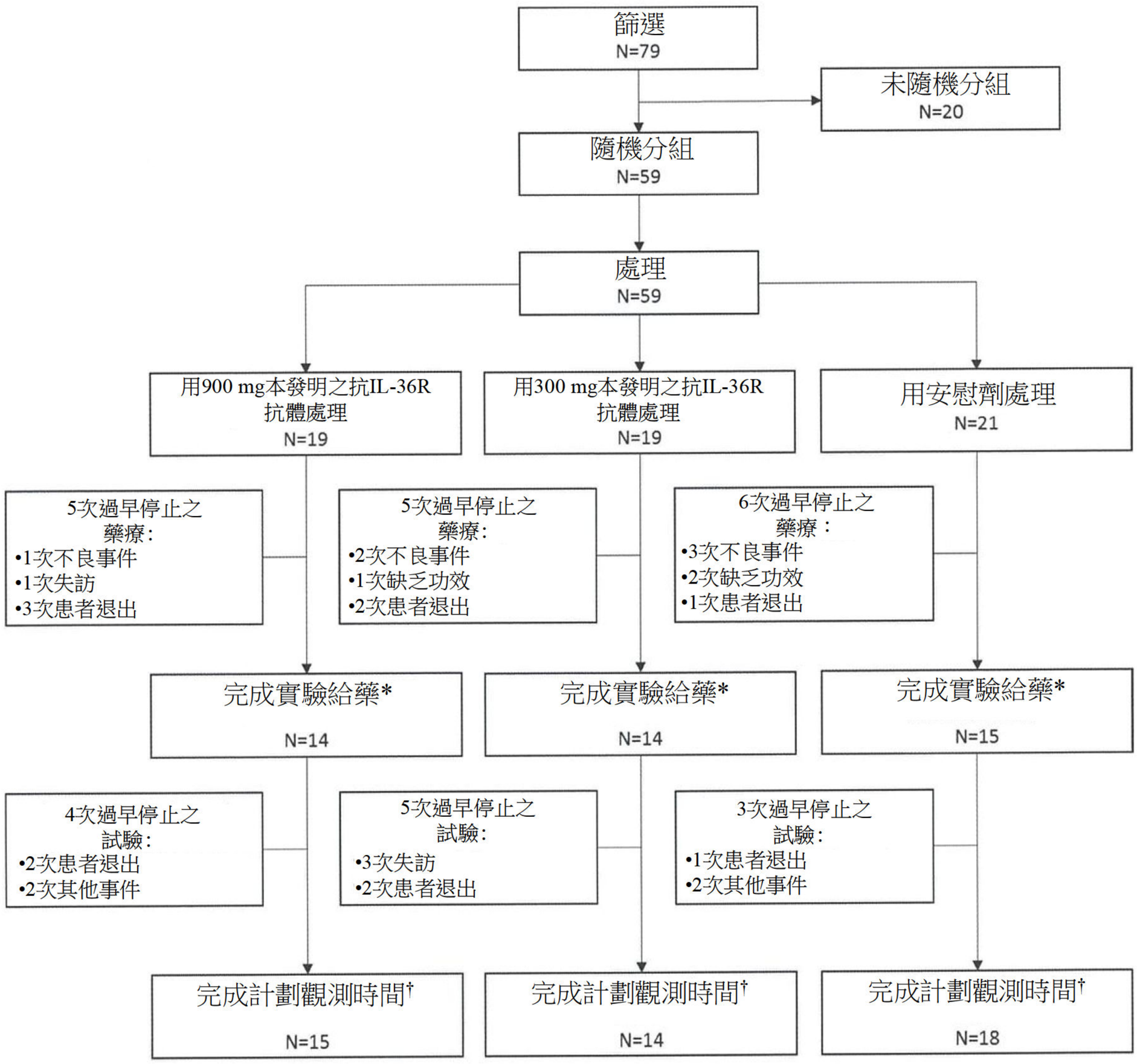
【發明圖式】


試驗設計
N=20
BI 655130 900mg W0、4、8、12
追蹤期
第1組
N=20
BI 655130 300 mg W0、4、8、12
追蹤期
第2組
N=20
安慰劑 W0、4、8、12
追蹤期
第3組
W0
D4 D8
W2 W4 W6 W8 W10 W12
W16
W24
W32
研究藥物投與
BI 655130 900 mg ，靜脈內
BI 655130 300 mg ，靜脈內
安慰劑，靜脈內
主要功效指標:
第16週時之ppPASI50
W-週(研究訪視)
D-天(研究訪視)

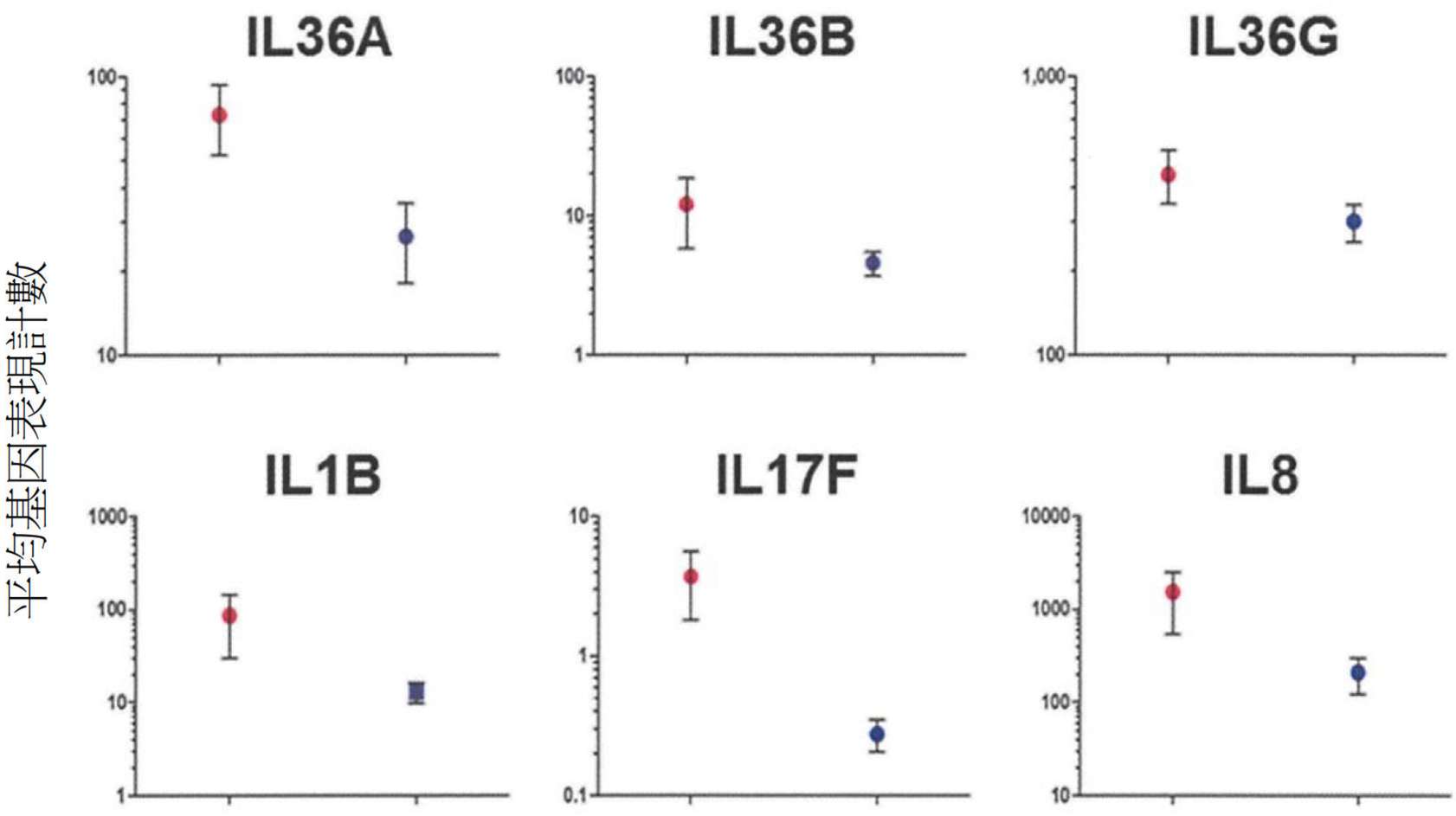
【圖1】


N=140
n = 40
BI 655130 600mg SC (W0、W2、W4 ->) q4w (HD)
追蹤
第1組
n = 30
BI 655130 SC 中等劑量 (TBD)
追蹤
第2組
n = 30
BI 655130 SC 低劑量 (TBD)
追蹤
第3組
n = 40
安慰劑
600 mg q4w SC (HD)
安慰劑
追蹤
第4組
W0
W16
W32
W52
W68

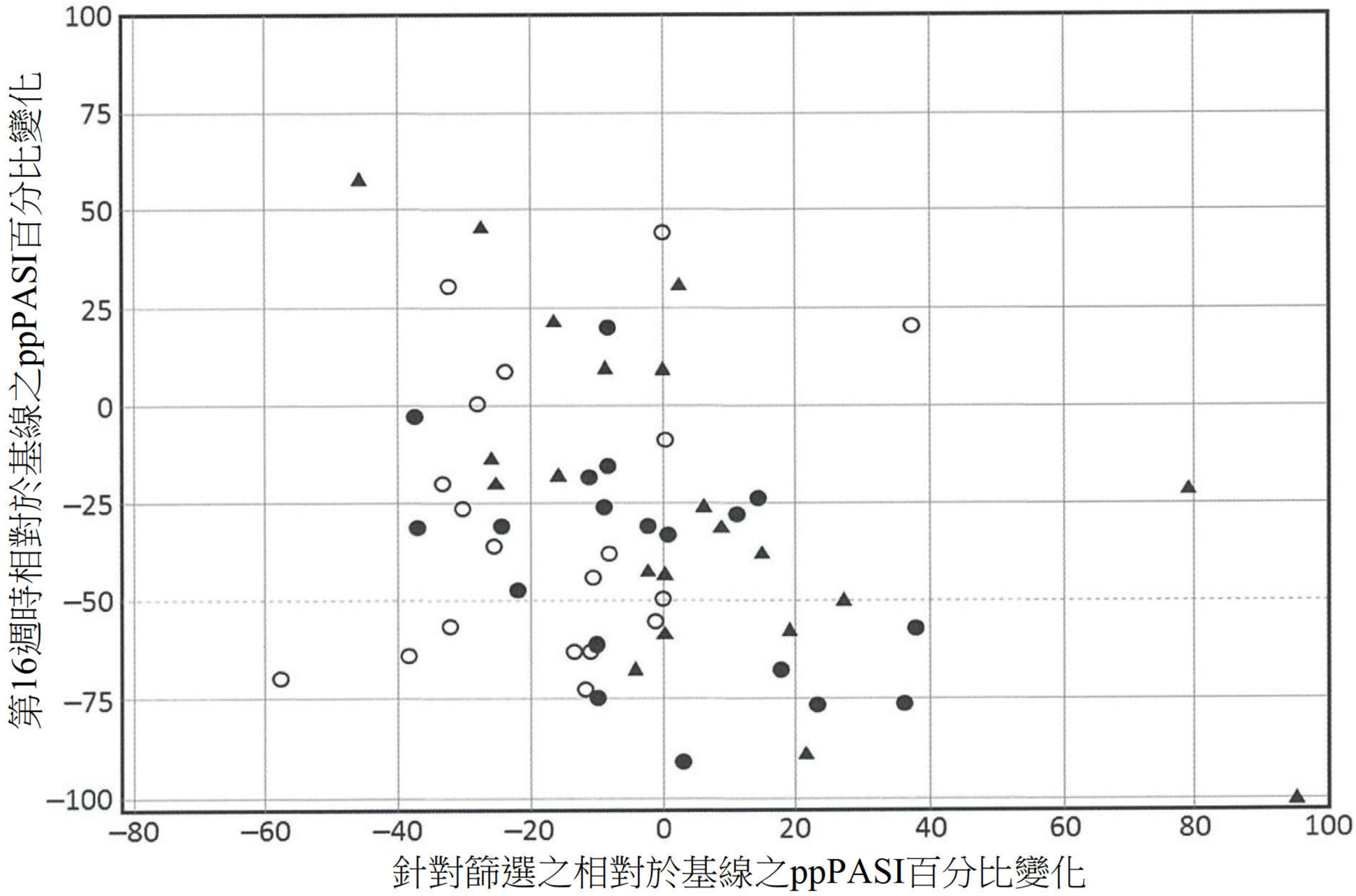
【圖2】


篩選
N=79
未隨機分組
N=20
隨機分組
N=59
處理
N=59
用900 mg本發明之抗IL-36R抗體處理
N=19
用300 mg本發明之抗IL-36R抗體處理
N=19
用安慰劑處理
N=21
5次過早停止之藥療:
•1次不良事件
•1次失訪
•3次患者退出
5次過早停止之藥療:
•2次不良事件
•1次缺乏功效
•2次患者退出
6次過早停止之藥療：
•3次不良事件
•2次缺乏功效
•1次患者退出
完成實驗給藥*
N=14
完成實驗給藥*
N=14
完成實驗給藥*
N=15
4次過早停止之試驗:
•2次患者退出
•2次其他事件
5次過早停止之試驗:
•3次失訪
•2次患者退出
3次過早停止之試驗:
•1次患者退出
•2次其他事件
完成計劃觀測時間†
N=15
完成計劃觀測時間†
N=14
完成計劃觀測時間†
N=18

【圖3】


IL36A
IL36B
IL36G
IL1B
IL17F
IL8
平均基因表現計數
高於中值之ppPASI (最嚴重面積)
低於中值之ppPASI (最嚴重面積)

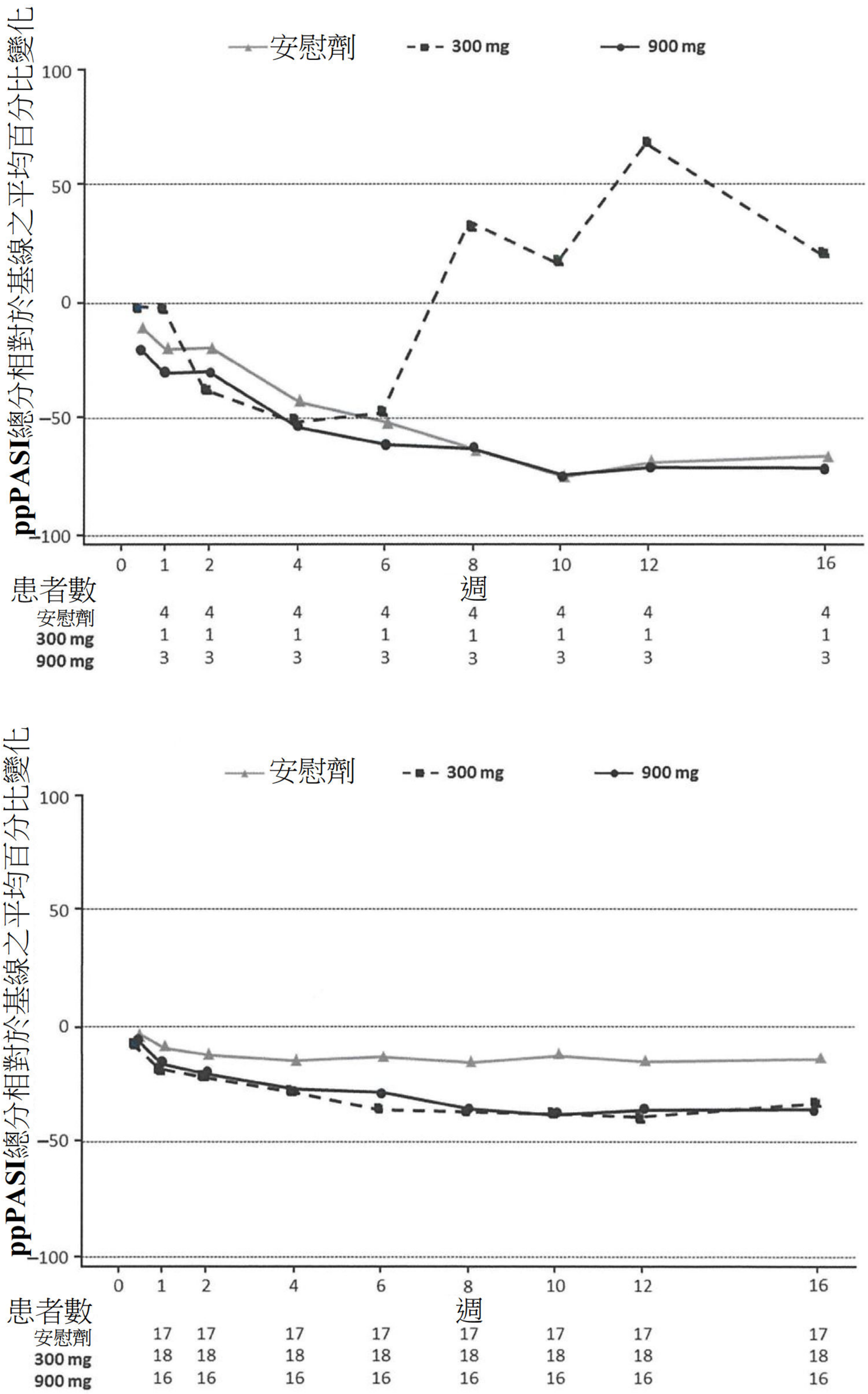
【圖4】



▲ 安慰劑
○ 300 mg劑量之本發明之抗IL-36R抗體
● 900 mg劑量之本發明之抗IL-36R抗體

【圖5】

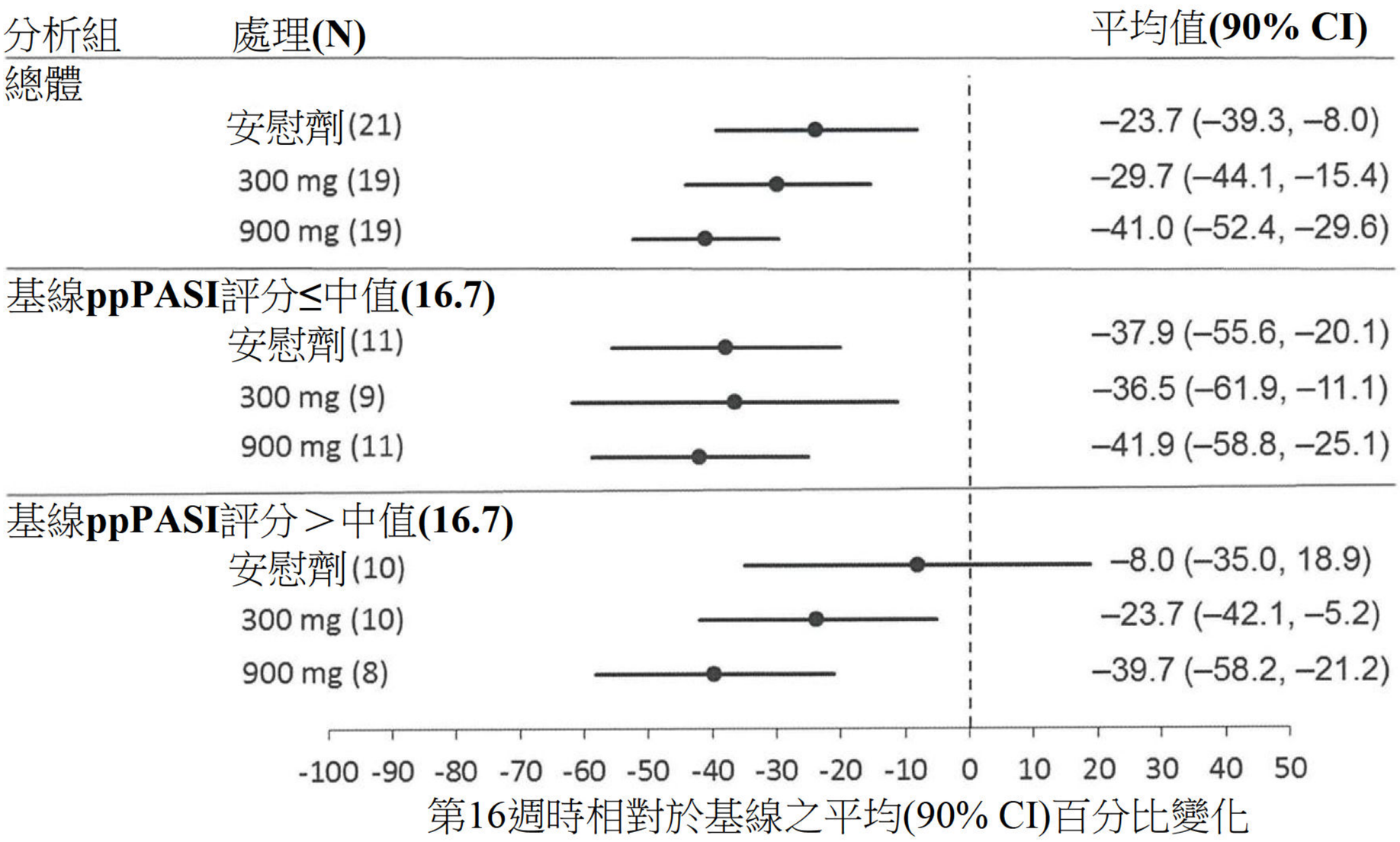
A


安慰劑
300 mg
900 mg
ppPASI總分相對於基線之平均百分比變化
100
50
0
−50
−100
0 1 2 4 6 8 10 12 16
週
患者數
安慰劑 4 4 4 4 4 4 4 4
300 mg 1 1 1 1 1 1 1 1
900 mg 3 3 3 3 3 3 3 3

B

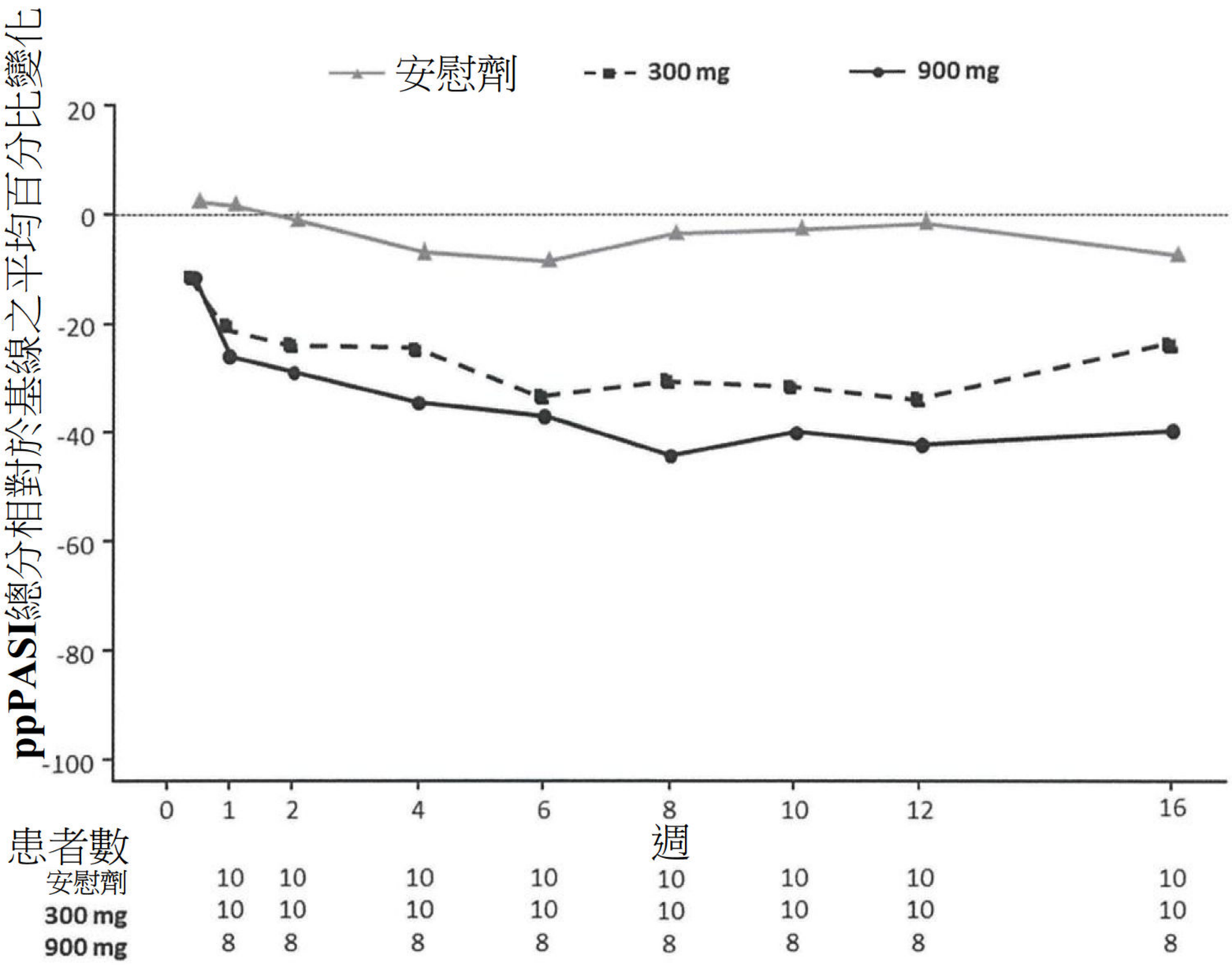
安慰劑
300 mg
900 mg
ppPASI總分相對於基線之平均百分比變化
100
50
0
−50
−100
0 1 2 4 6 8 10 12 16
週
患者數
安慰劑 17 17 17 17 17 17 17 17
300 mg 18 18 18 18 18 18 18 18
900 mg 16 16 16 16 16 16 16 16

【圖6】

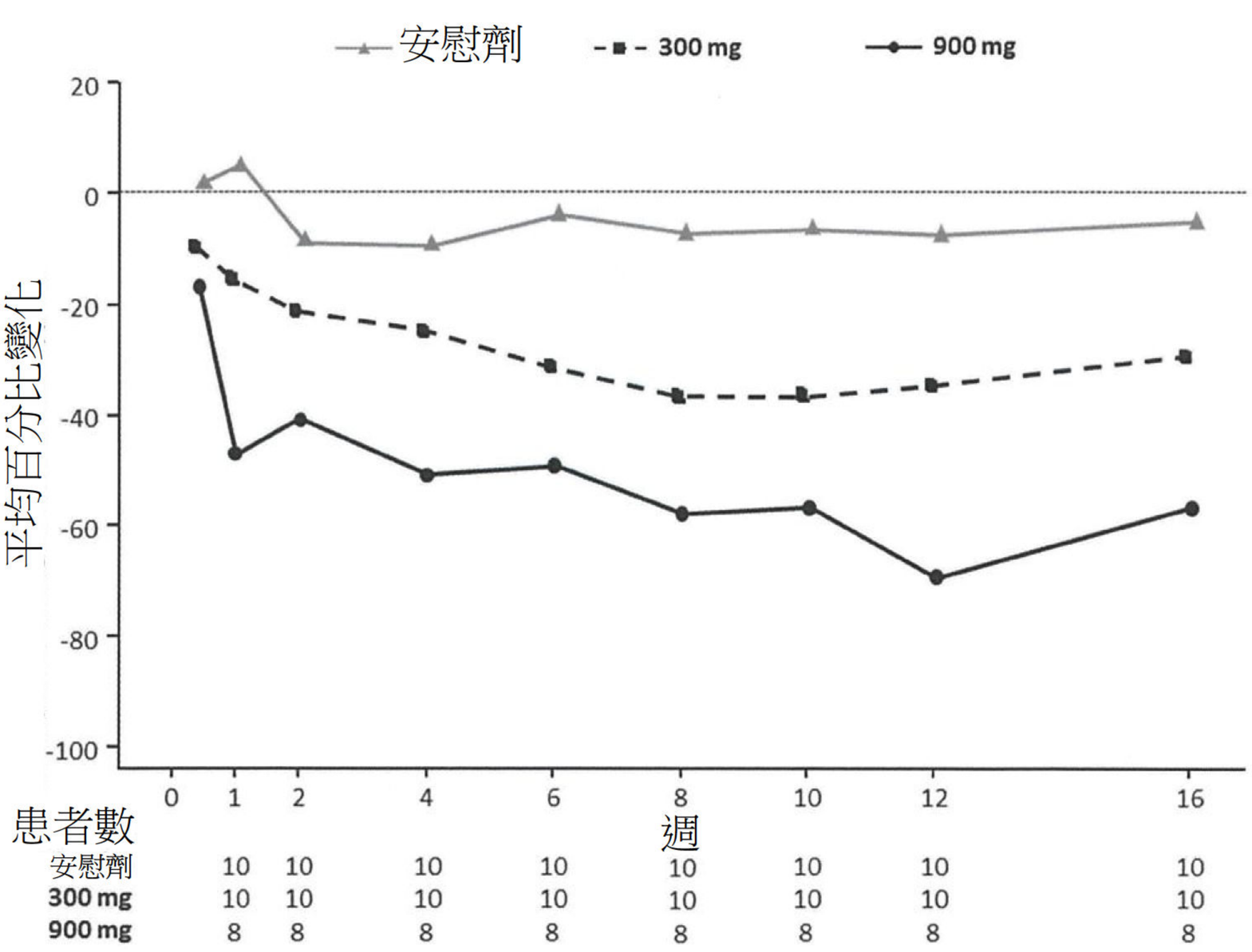

分析組
處理(N)
平均值(90% CI)
總體
安慰劑(21)
–23.7 (–39.3, –8.0)
300 mg (19)
–29.7 (–44.1, –15.4)
900 mg (19)
–41.0 (–52.4, –29.6)
基線ppPASI評分≤中值(16.7)
安慰劑(11)
–37.9 (–55.6, –20.1)
300 mg (9)
–36.5 (–61.9, –11.1)
900 mg (11)
–41.9 (–58.8, –25.1)
基線ppPASI評分＞中值(16.7)
安慰劑(10)
–8.0 (–35.0, 18.9)
300 mg (10)
–23.7 (–42.1, –5.2)
900 mg (8)
–39.7 (–58.2, –21.2)
-100 -90 -80 -70 -60 -50 -40 -30 -20 -10 0 10 20 30 40 50
第16週時相對於基線之平均(90% CI)百分比變化

【圖7】

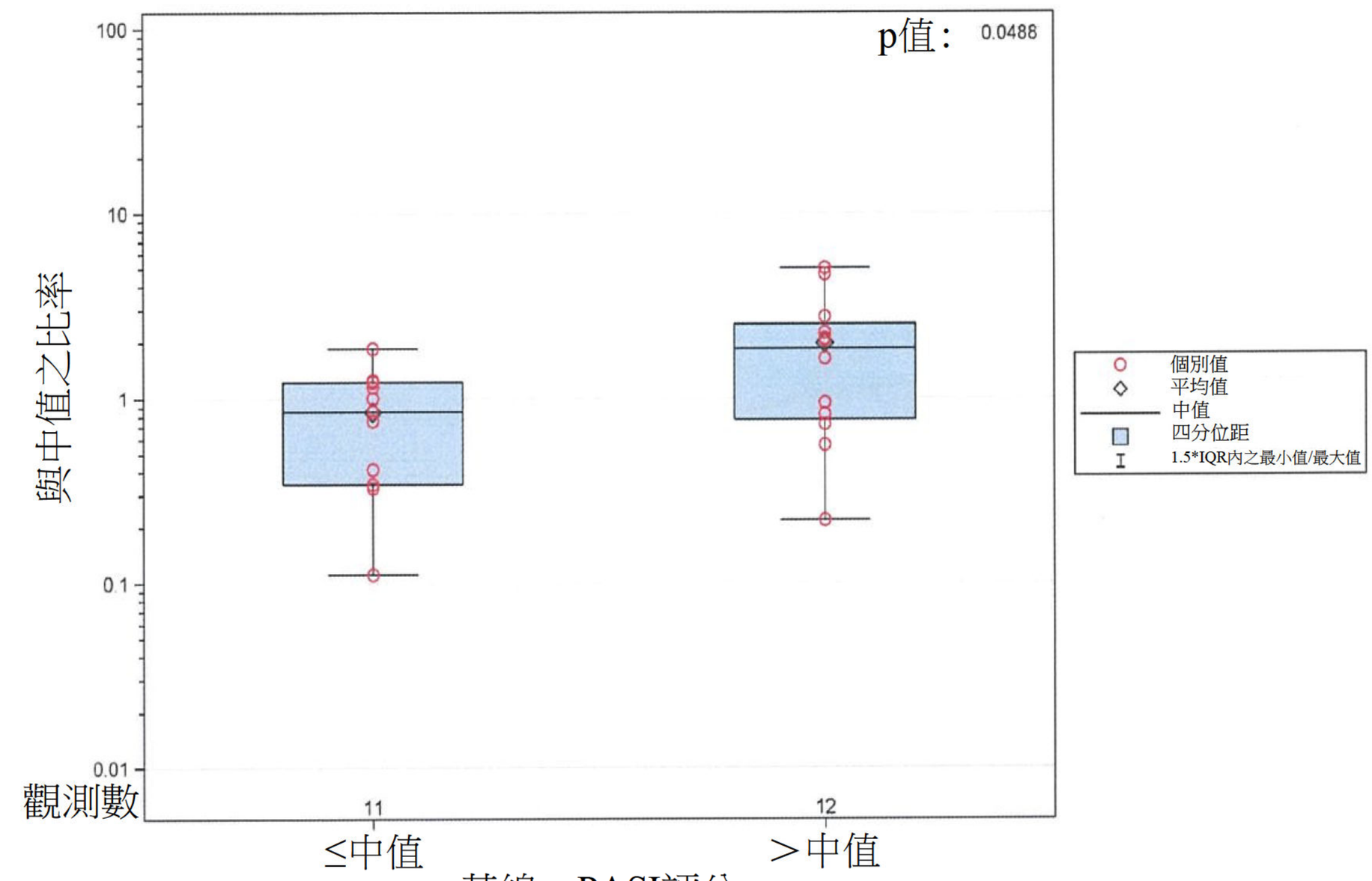
A


安慰劑
300 mg
900 mg
ppPASI總分相對於基線之平均百分比變化
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
0 1 2 4 6 8 10 12 16
週
患者數
安慰劑 10 10 10 10 10 10 10 10
300 mg 10 10 10 10 10 10 10 10
900 mg 8 8 8 8 8 8 8 8

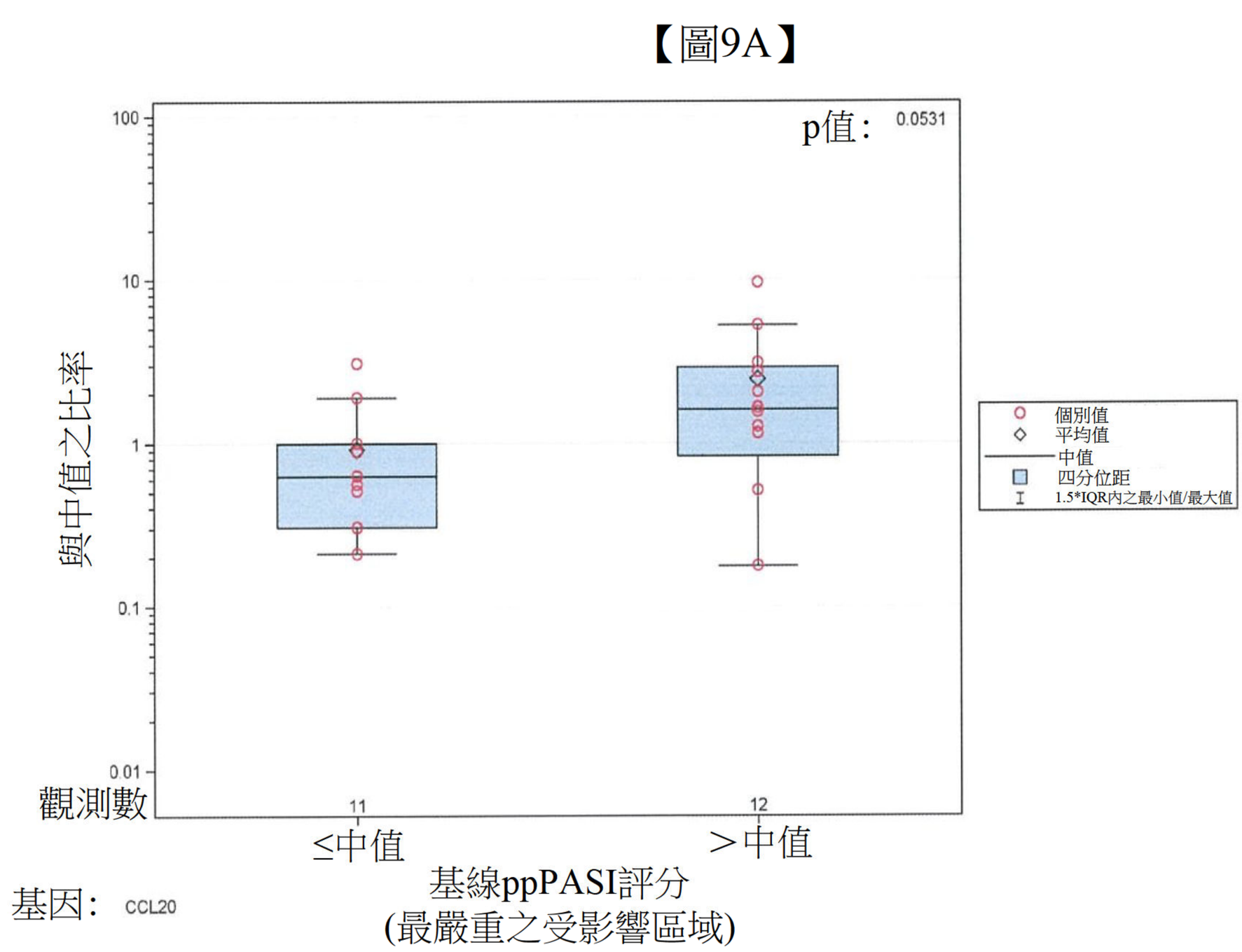
B


安慰劑
300 mg
900 mg
ppPASI膿疱嚴重程度相對於基線之平均百分比變化
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
0 1 2 4 6 8 10 12 16
週
患者數
安慰劑 10 10 10 10 10 10 10 10
300 mg 10 10 10 10 10 10 10 10
900 mg 8 8 8 8 8 8 8 8

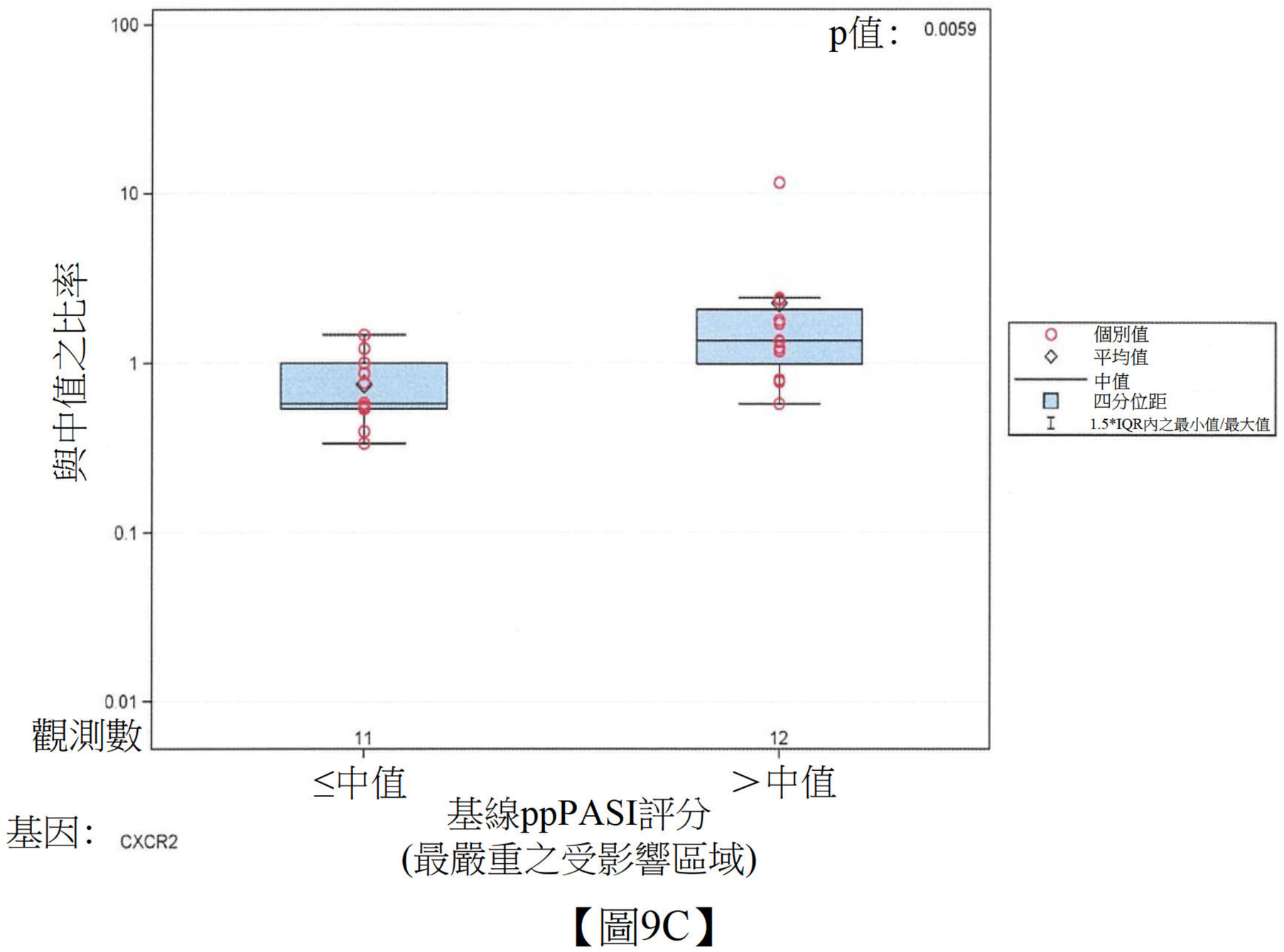
【圖8】


p值： 0.0488
100
10
1
0.1
0.01
與中值之比率
觀測數
11
12
≤中值
＞中值
基線ppPASI評分
(最嚴重之受影響區域)
基因： C15orf48
個別值
平均值
中值
四分位距
1.5*IQR內之最小值/最大值

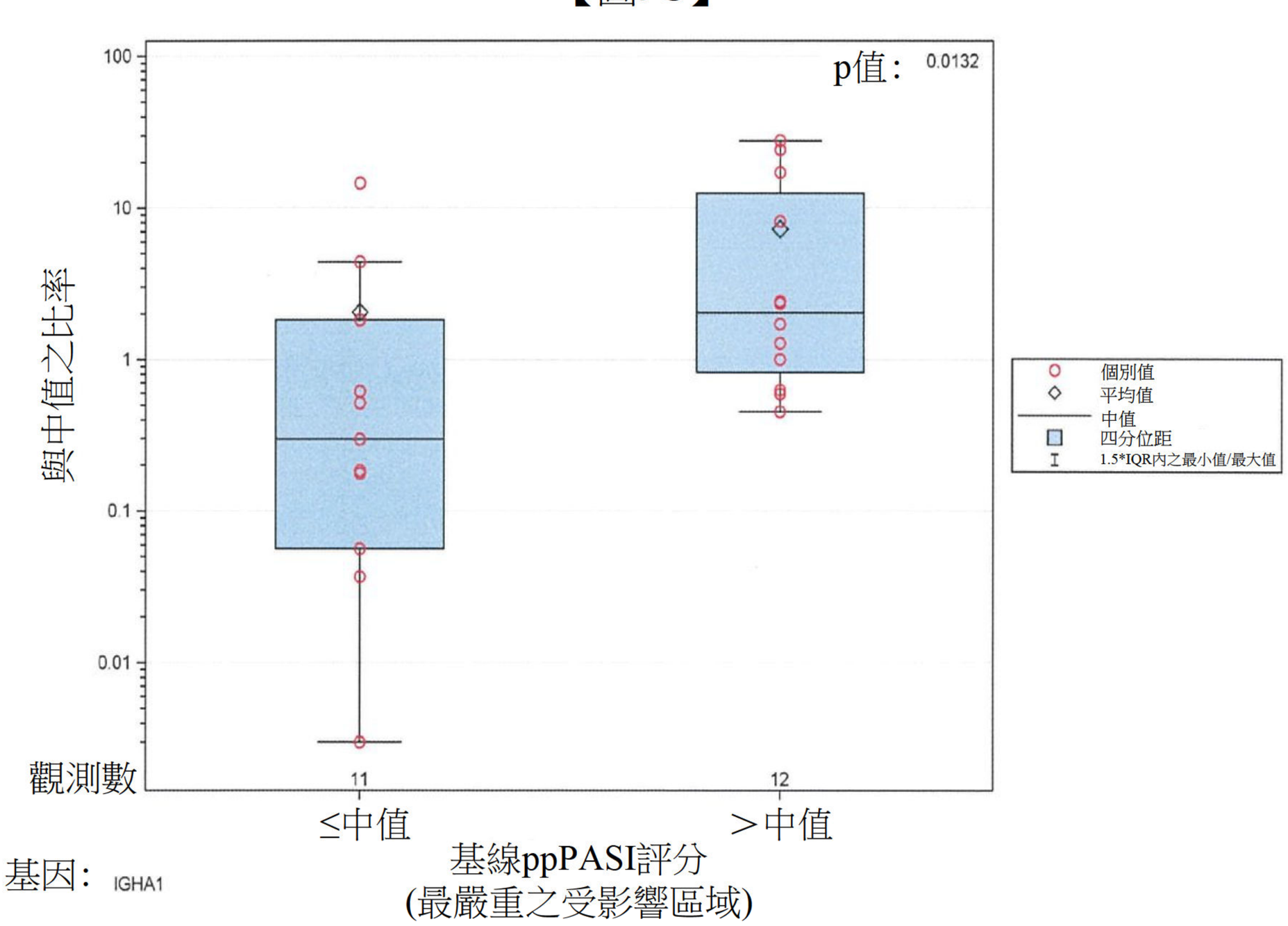
【圖9A】


p值： 0.0531
100
10
1
0.1
0.01
與中值之比率
觀測數
11
12
≤中值
＞中值
基線ppPASI評分
(最嚴重之受影響區域)
基因： CCL20
個別值
平均值
中值
四分位距
1.5*IQR內之最小值/最大值

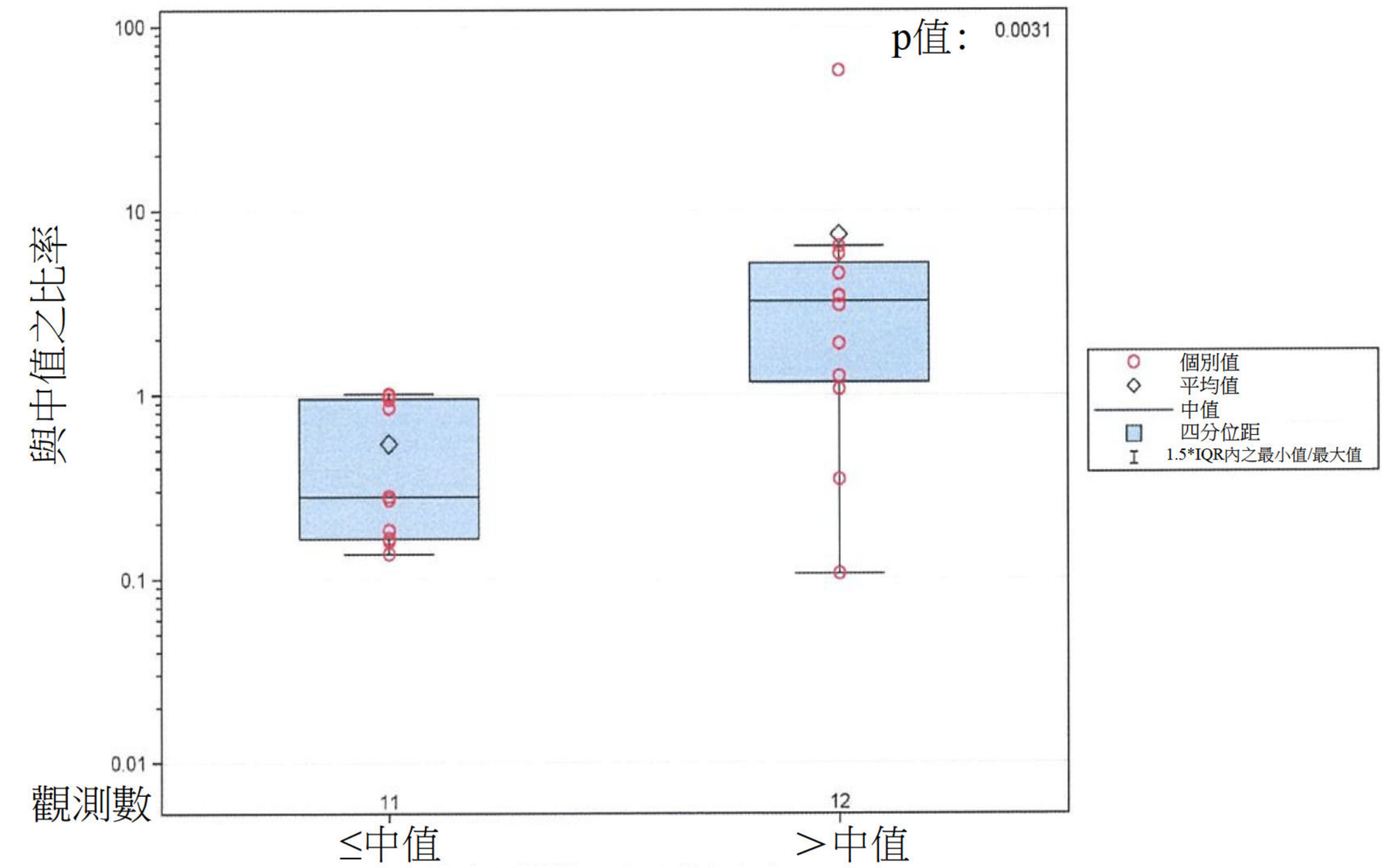
【圖9B】


p值：
0.0059
100
10
1
0.1
0.01
與中值之比率
觀測數
11
12
≤中值
＞中值
基線ppPASI評分
(最嚴重之受影響區域)
個別值
平均值
中值
四分位距
1.5*IQR內之最小值/最大值
基因：
CXCR2

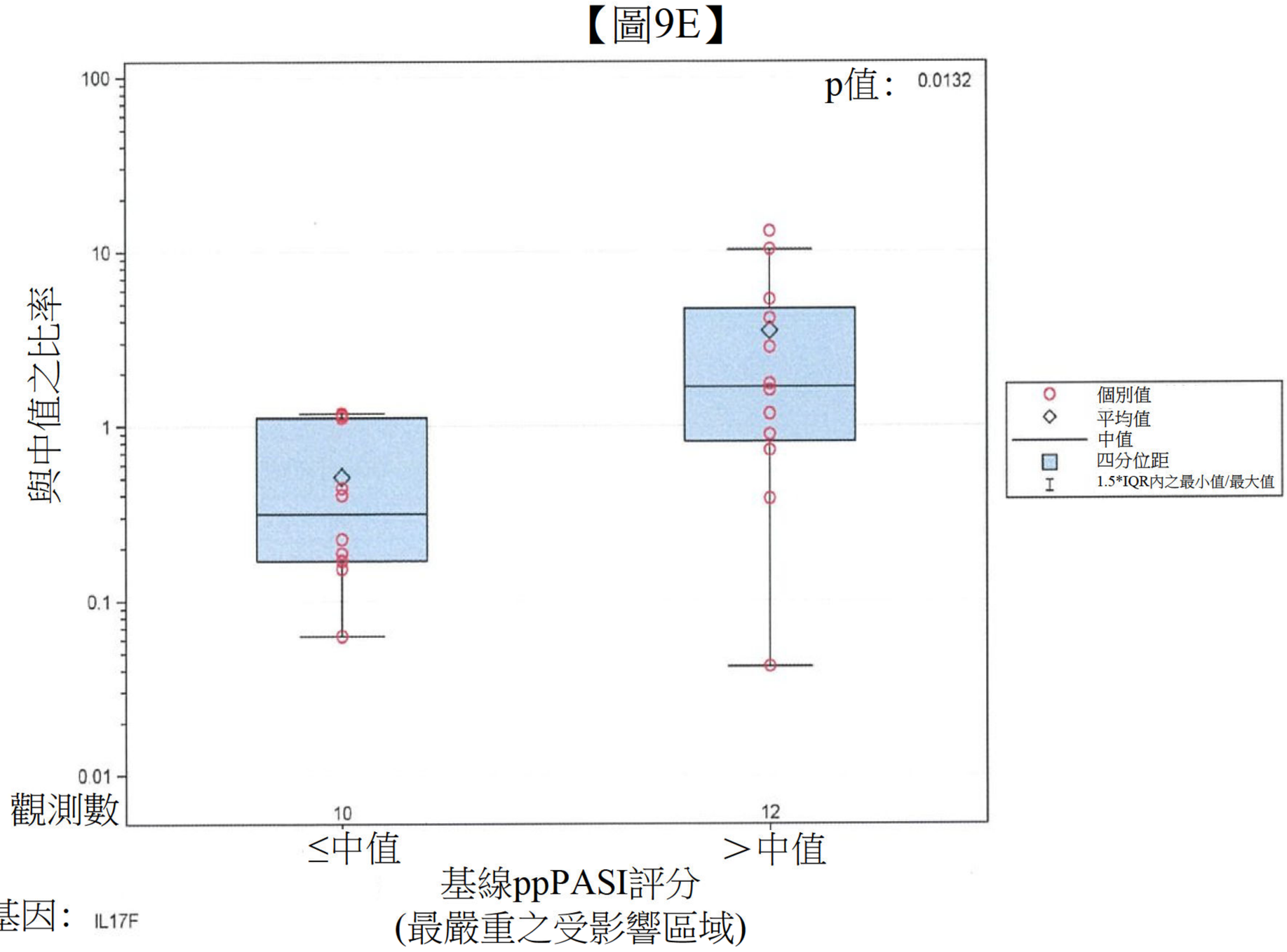
【圖9C】


p值：
0.0132
100
10
1
0.1
0.01
與中值之比率
觀測數
11
12
≤中值
＞中值
基線ppPASI評分
(最嚴重之受影響區域)
個別值
平均值
中值
四分位距
1.5*IQR內之最小值/最大值
基因：
IGHA1

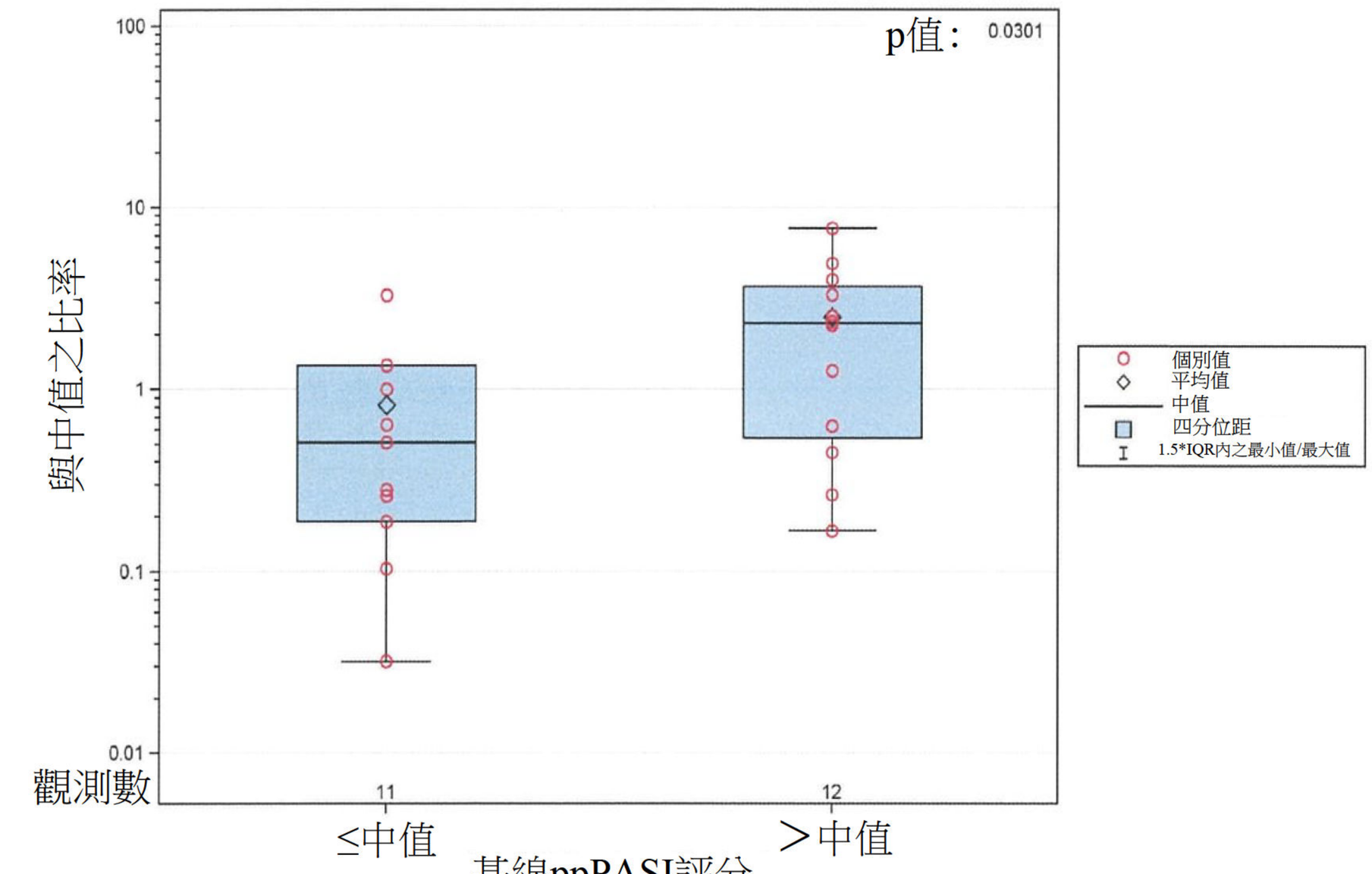
【圖9D】


p值：
0.0031
100
10
1
0.1
0.01
與中值之比率
觀測數
11
12
≤中值
＞中值
基線ppPASI評分
(最嚴重之受影響區域)
個別值
平均值
中值
四分位距
1.5*IQR內之最小值/最大值
基因：
IL17A

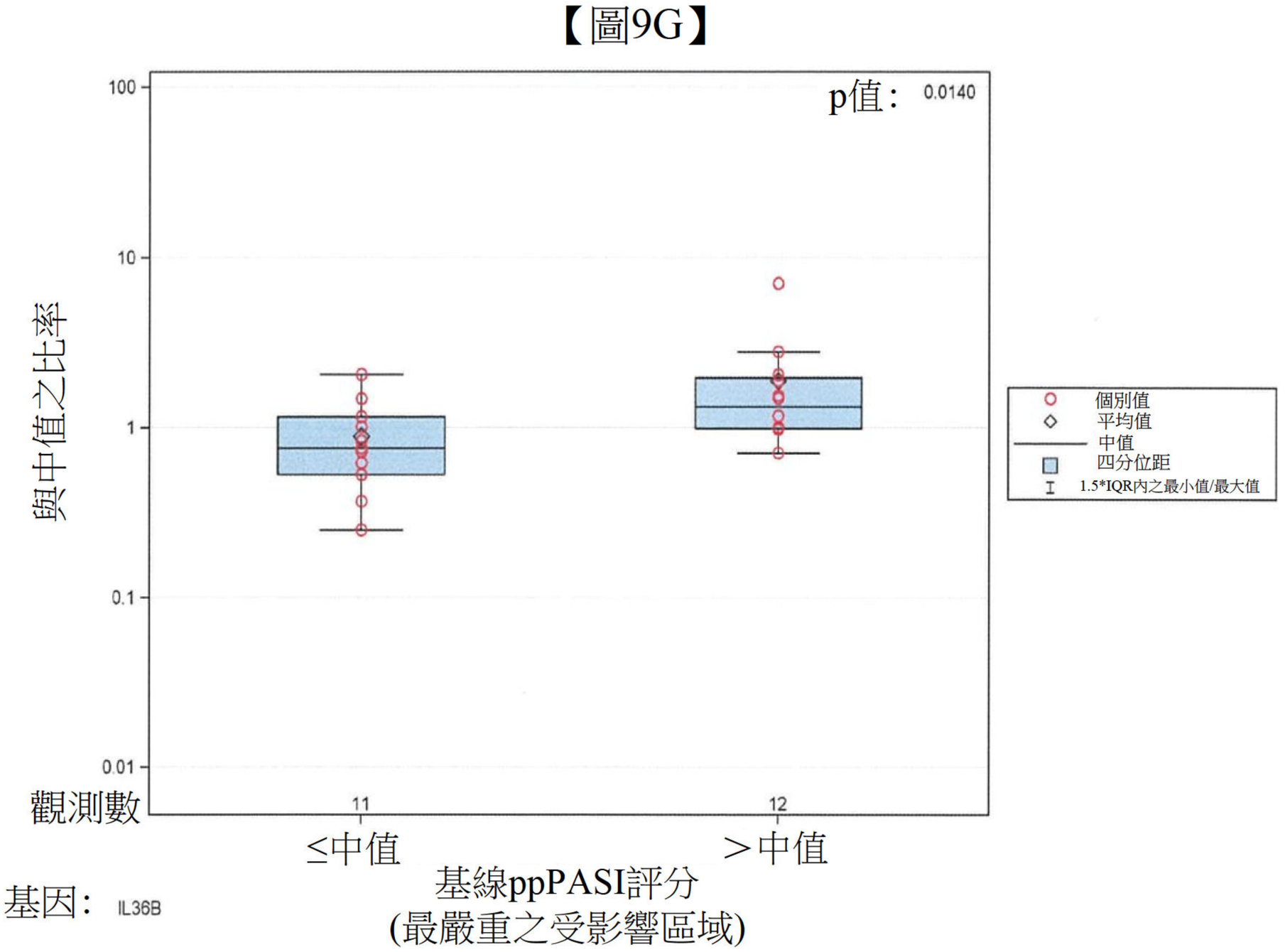
【圖9E】


p值：
0.0132
100
10
1
0.1
0.01
與中值之比率
觀測數
10
12
≤中值
＞中值
基線ppPASI評分
(最嚴重之受影響區域)
個別值
平均值
中值
四分位距
1.5*IQR內之最小值/最大值
基因：
IL17F

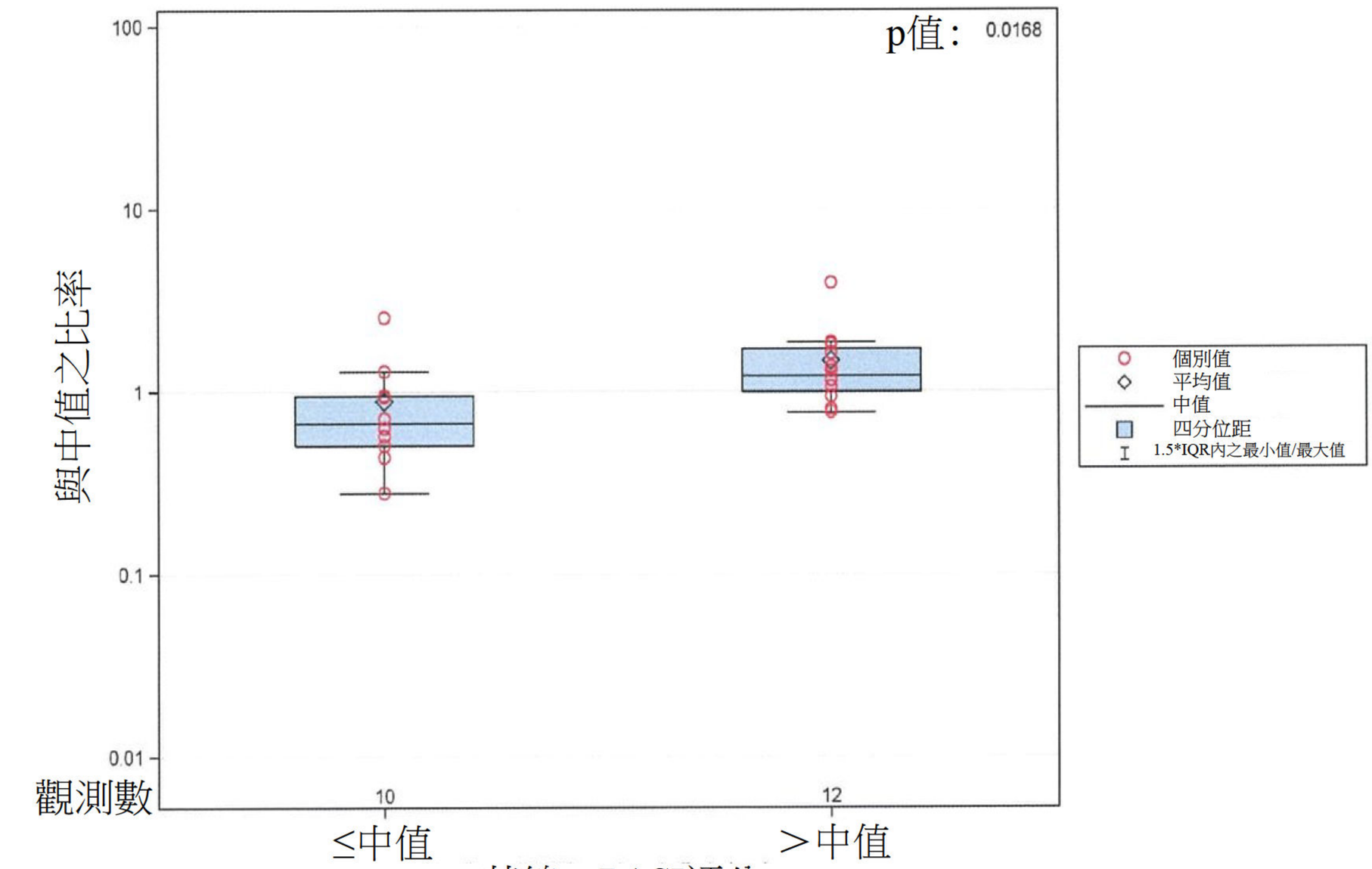
【圖9F】


p值： 0.0301
100
10
1
0.1
0.01
與中值之比率
觀測數
11
12
≤中值
＞中值
基線ppPASI評分
(最嚴重之受影響區域)
個別值
平均值
中值
四分位距
1.5*IQR內之最小值/最大值
基因： IL36A

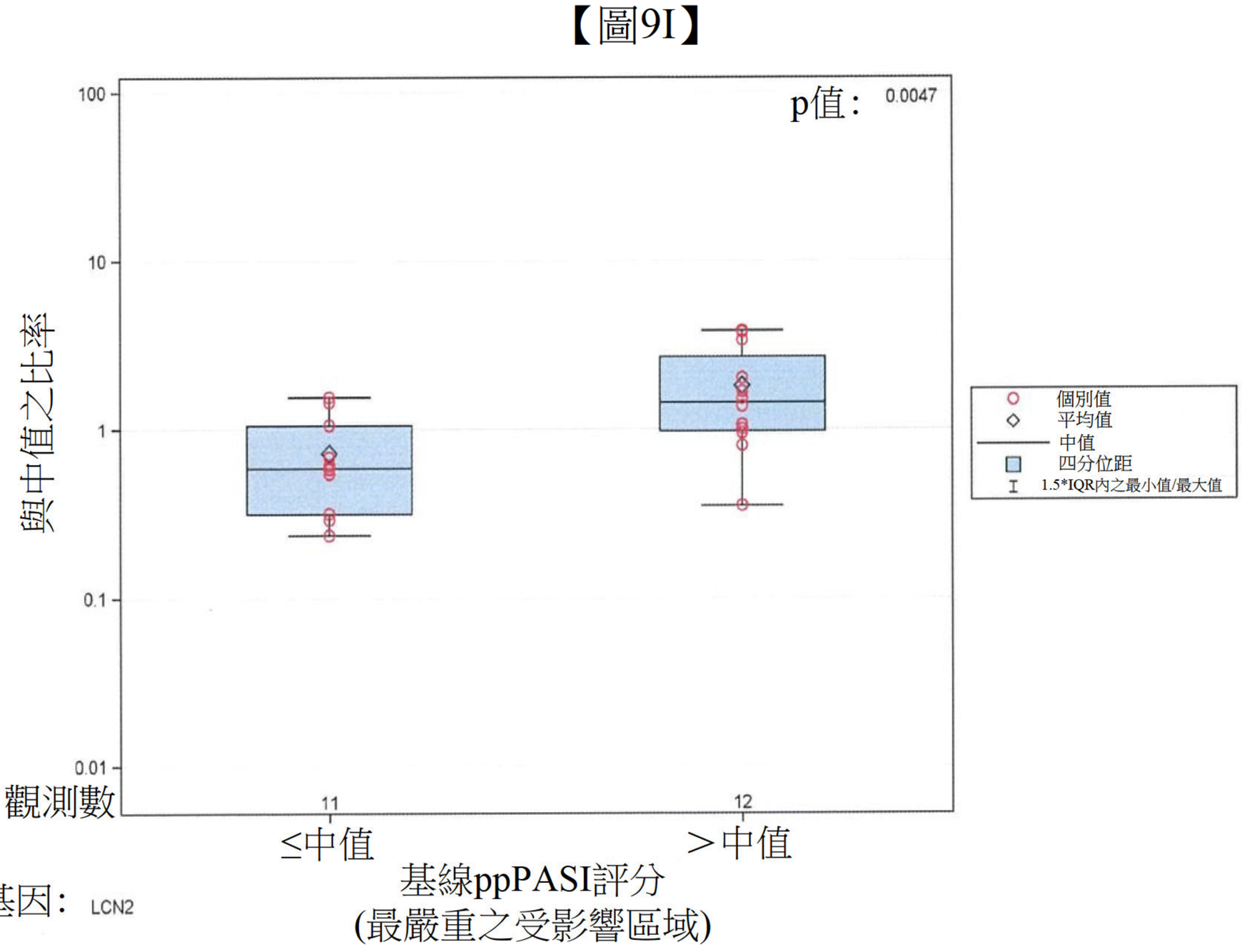
【圖9G】


p值： 0.0140
100
10
1
0.1
0.01
與中值之比率
觀測數
11
12
≤中值
＞中值
基線ppPASI評分
(最嚴重之受影響區域)
個別值
平均值
中值
四分位距
1.5*IQR內之最小值/最大值
基因： IL36B

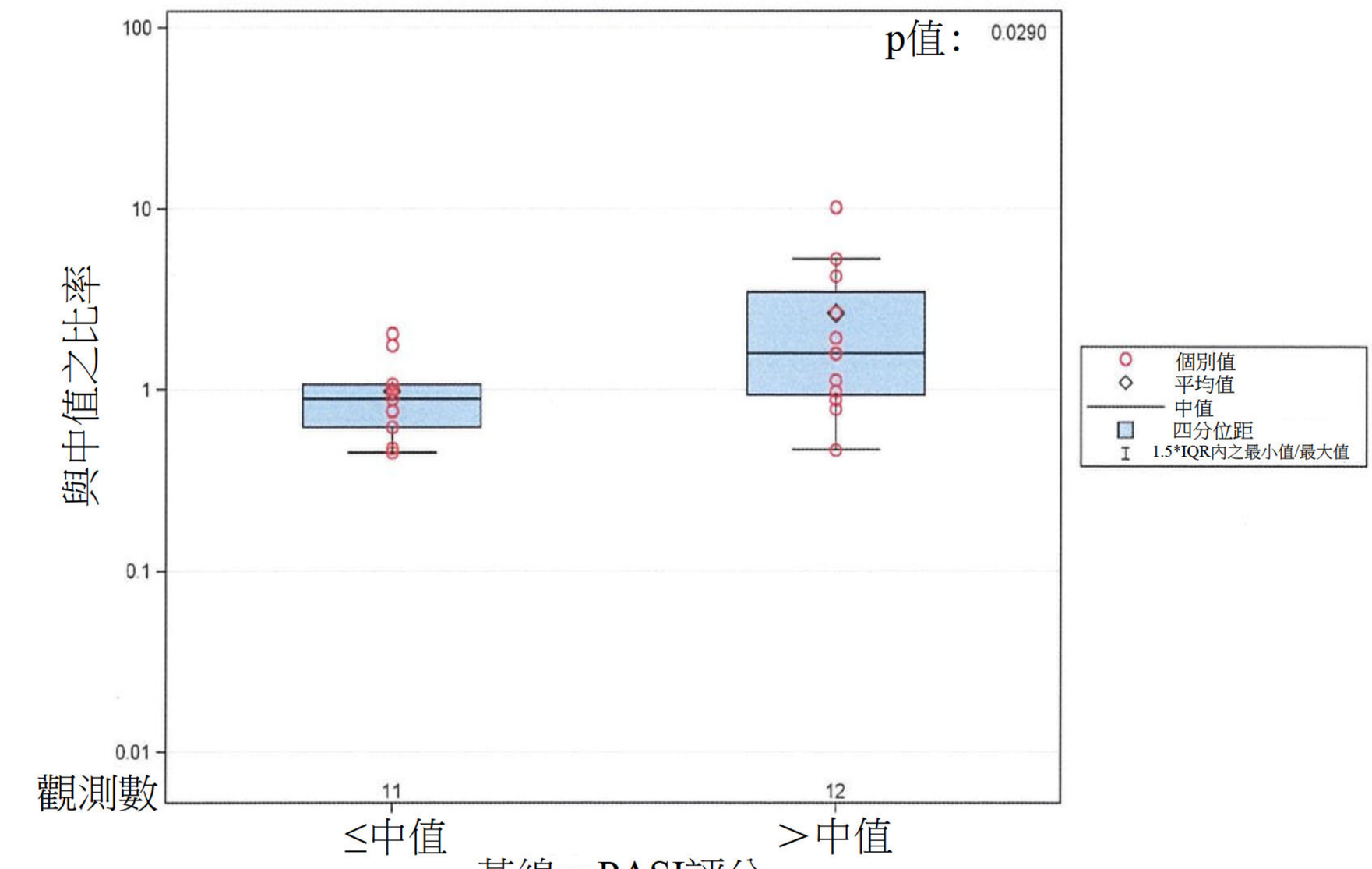
【圖9H】


p值：
0.0168
100
10
1
0.1
0.01
與中值之比率
觀測數
10
12
≤中值
＞中值
基線ppPASI評分
(最嚴重之受影響區域)
個別值
平均值
中值
四分位距
1.5*IQR內之最小值/最大值
基因：
IL36RN

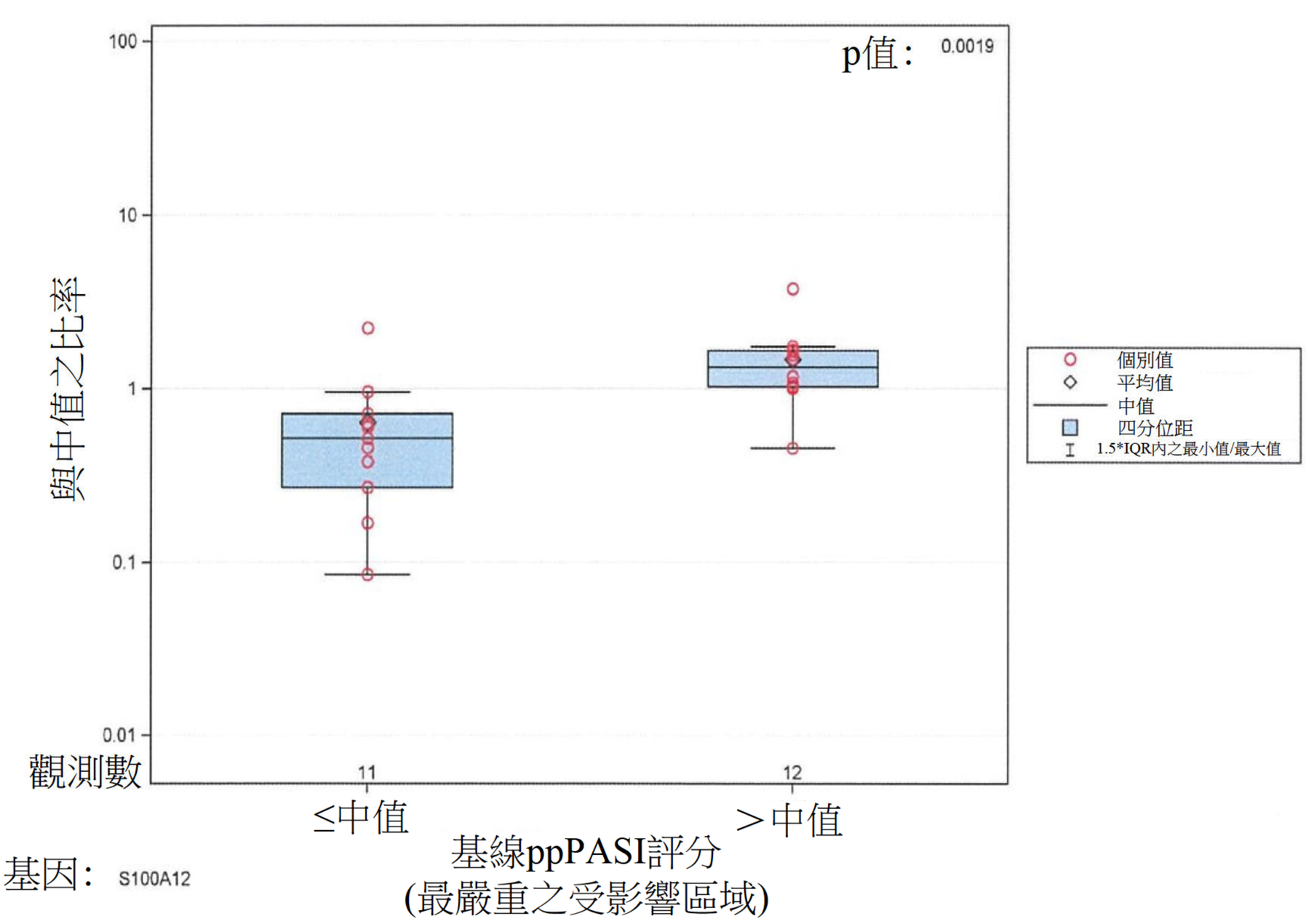
【圖9I】


p值：
0.0047
100
10
1
0.1
0.01
與中值之比率
觀測數
11
12
≤中值
＞中值
基線ppPASI評分
(最嚴重之受影響區域)
個別值
平均值
中值
四分位距
1.5*IQR內之最小值/最大值
基因：
LCN2

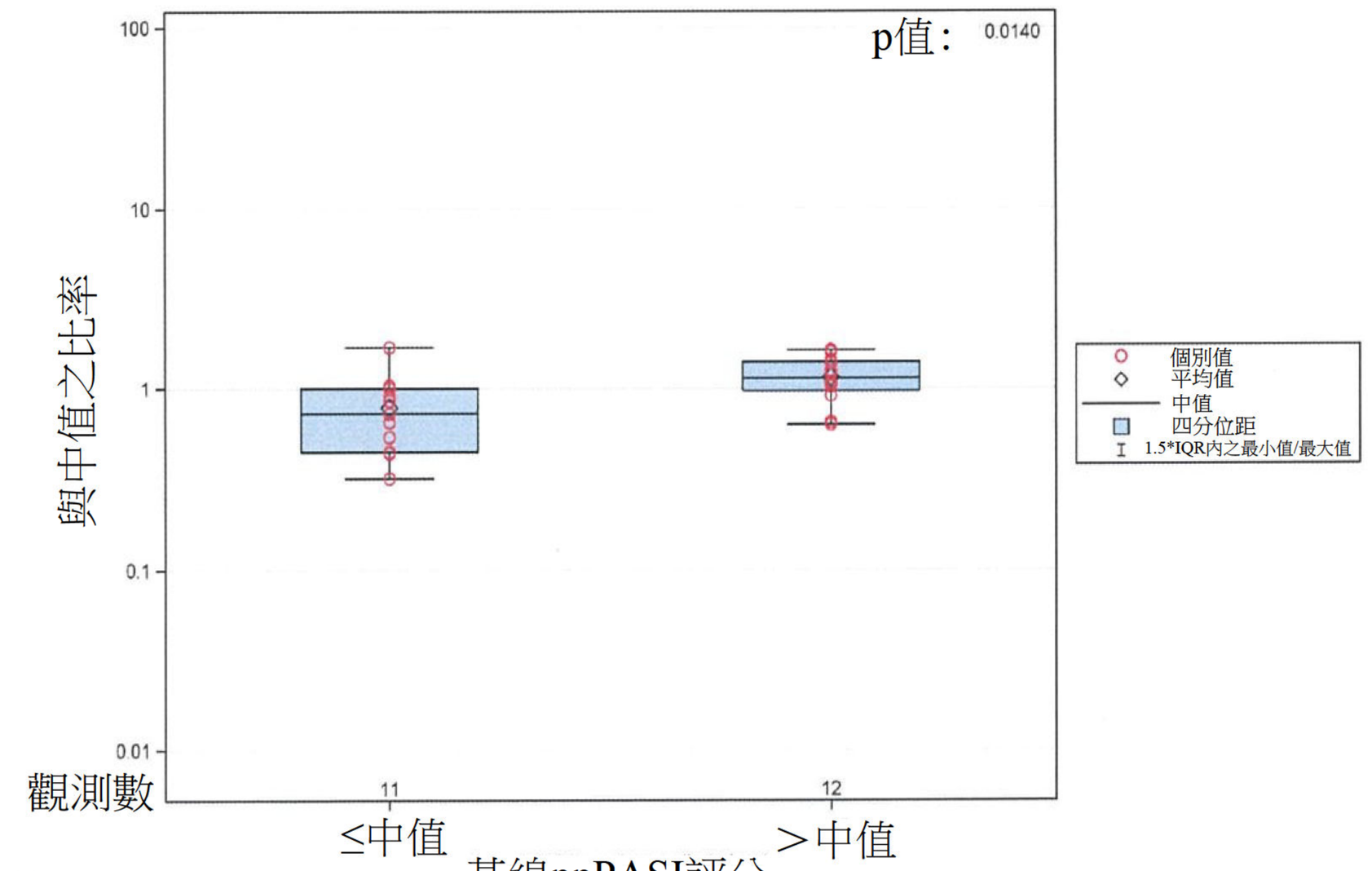
【圖9J】


p值：
0.0290
100
10
1
0.1
0.01
與中值之比率
觀測數
11
12
≤中值
＞中值
基線ppPASI評分
(最嚴重之受影響區域)
個別值
平均值
中值
四分位距
1.5*IQR內之最小值/最大值
基因：
MIR155HG

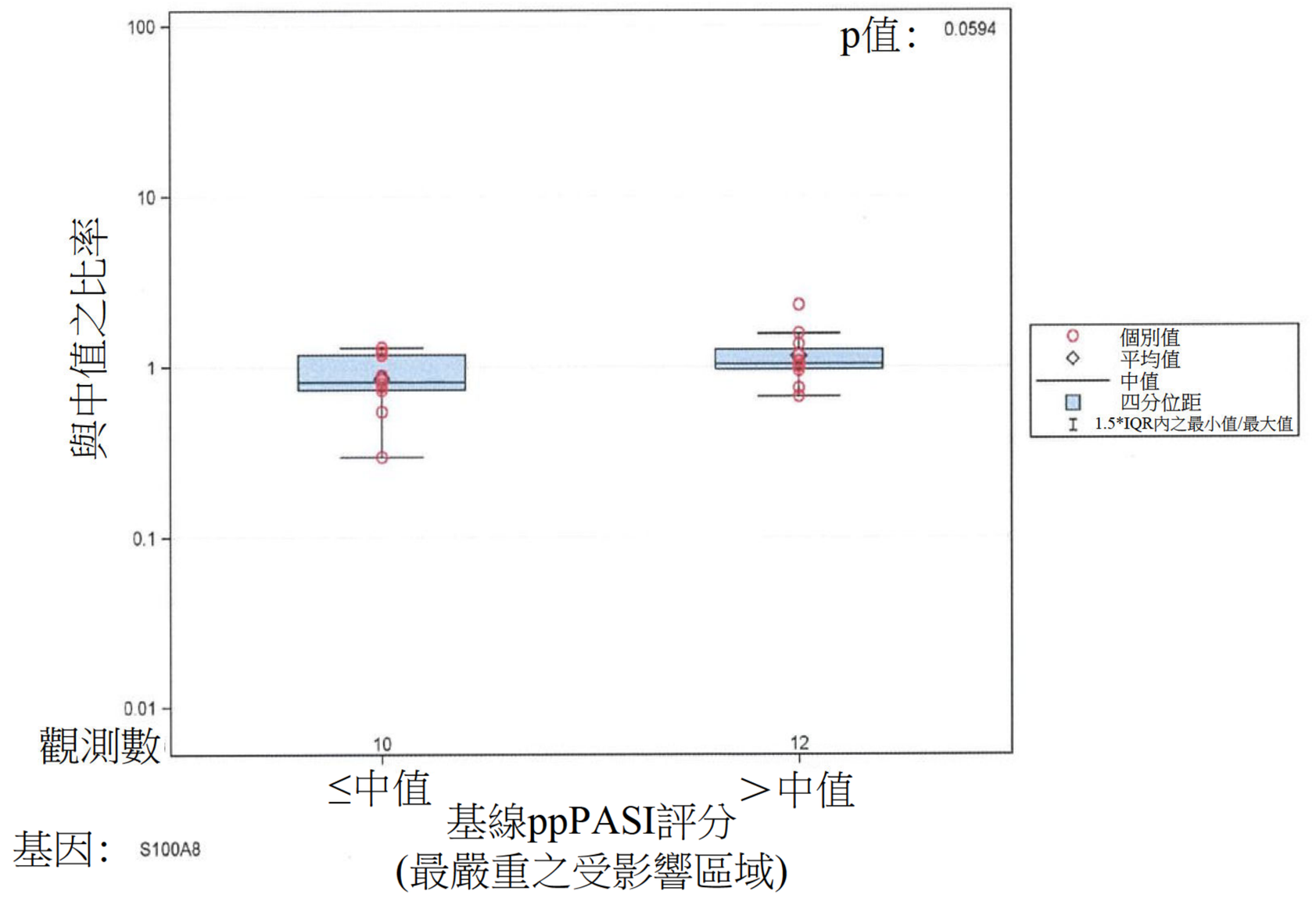
【圖9K】


p值：
0.0019
100
10
1
0.1
0.01
與中值之比率
觀測數
11
12
≤中值
＞中值
基線ppPASI評分
(最嚴重之受影響區域)
個別值
平均值
中值
四分位距
1.5*IQR內之最小值/最大值
基因：
S100A12

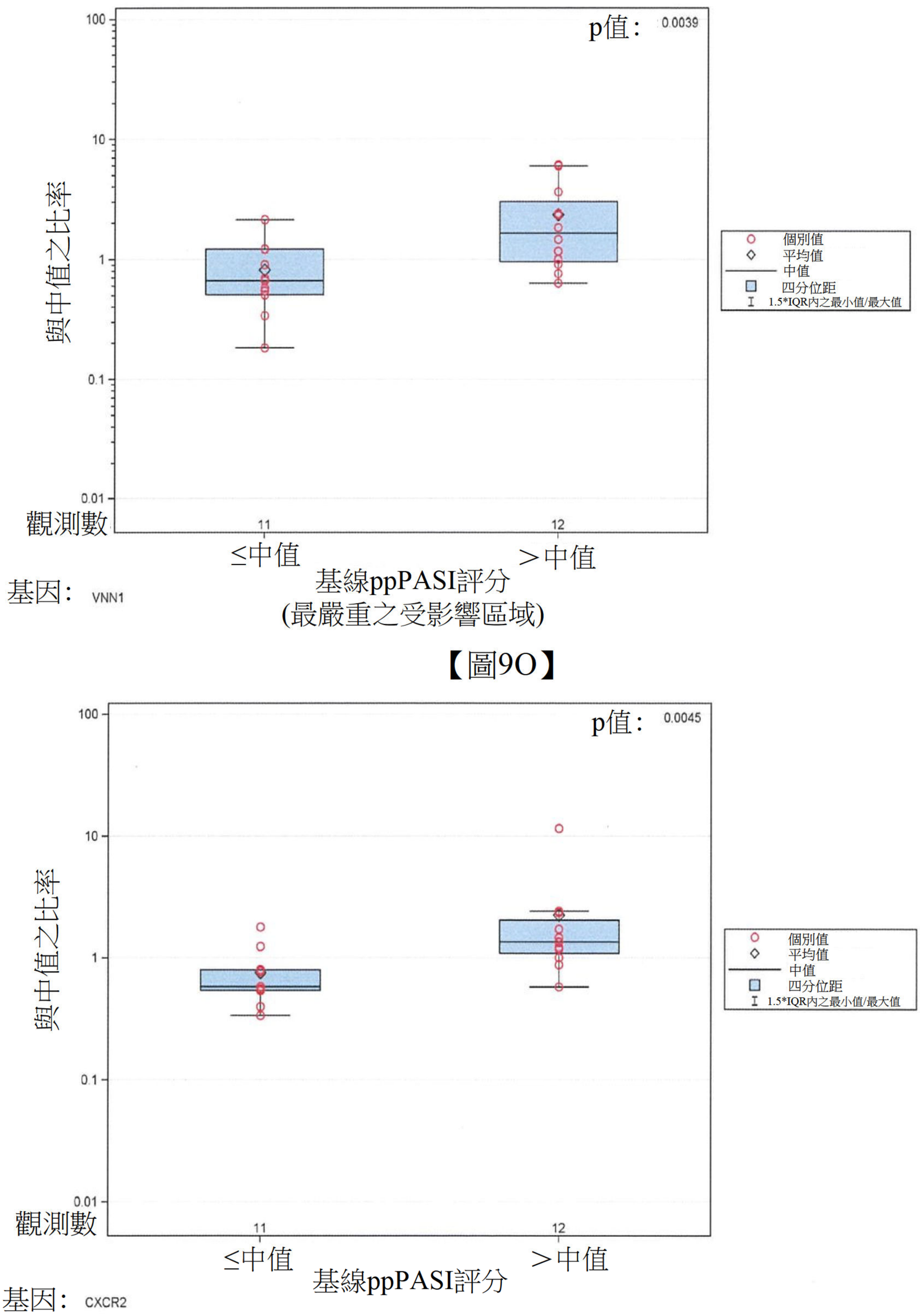
【圖9L】


p值：
0.0140
100
10
1
0.1
0.01
與中值之比率
觀測數
11
12
個別值
平均值
中值
四分位距
1.5*IQR內之最小值/最大值
≤中值
>中值
基線ppPASI評分
(最嚴重之受影響區域)
基因：
S100A7

【圖9M】


p值：
0.0594
100
10
1
0.1
0.01
與中值之比率
觀測數
10
12
個別值
平均值
中值
四分位距
1.5*IQR內之最小值/最大值
≤中值
>中值
基線ppPASI評分
(最嚴重之受影響區域)
基因：
S100A8

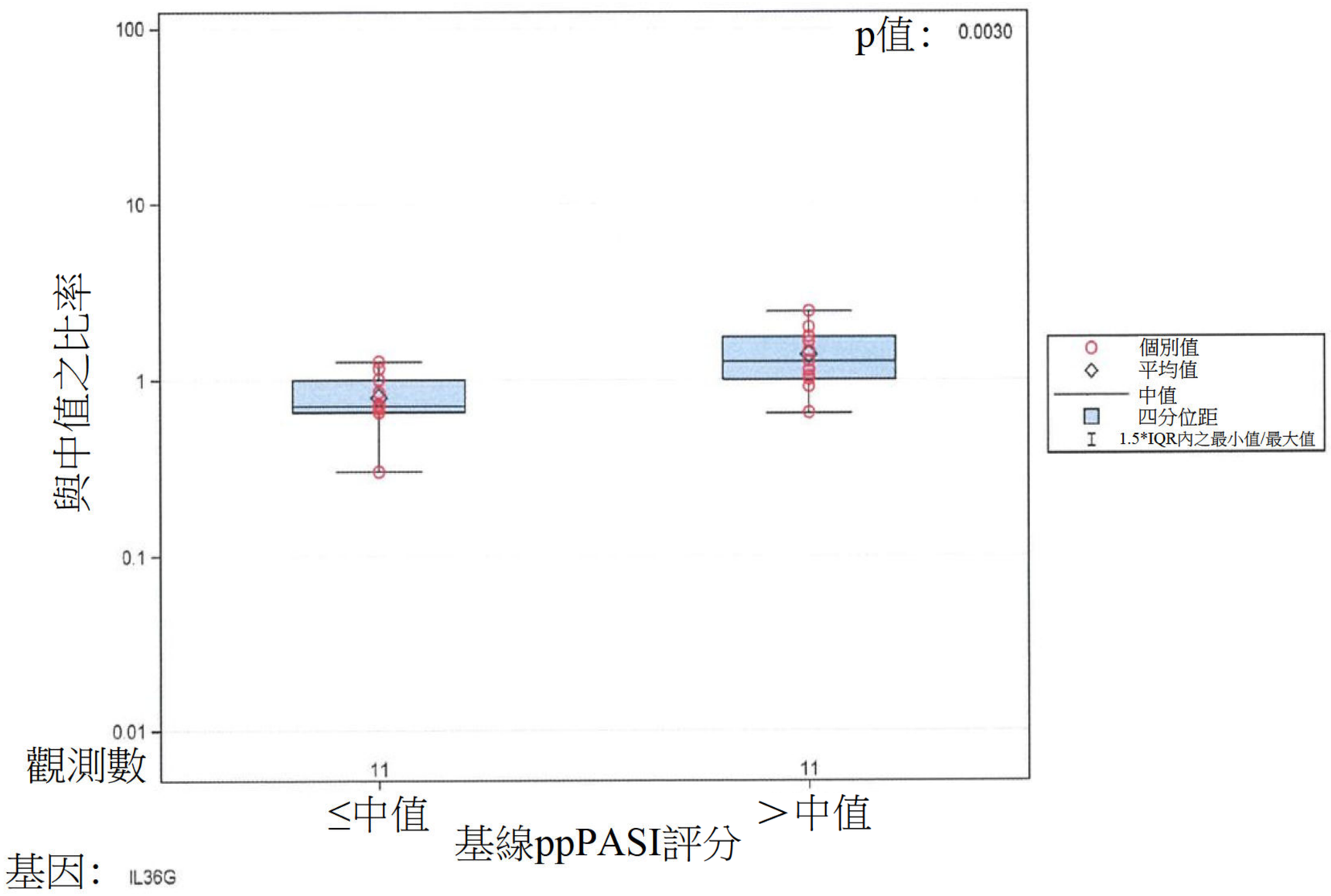
【圖9N】


p值：
0.0039
100
10
1
0.1
0.01
與中值之比率
觀測數
11
12
≤中值
＞中值
基線ppPASI評分
(最嚴重之受影響區域)
基因：
VNN1
個別值
平均值
中值
四分位距
1.5*IQR內之最小值/最大值

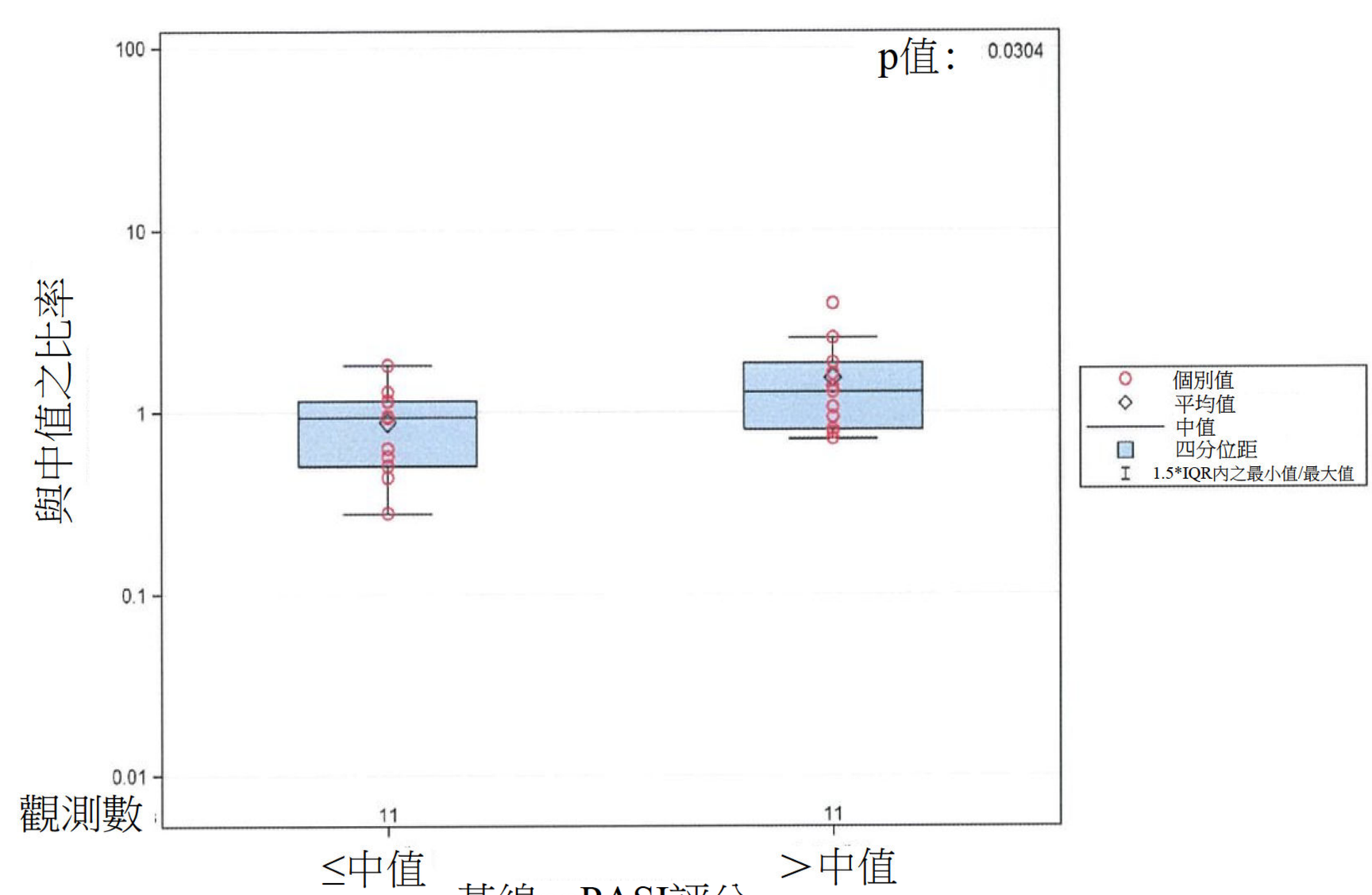
【圖9O】

p值：
0.0045
100
10
1
0.1
0.01
與中值之比率
觀測數
11
12
≤中值
＞中值
基線ppPASI評分
基因：
CXCR2
個別值
平均值
中值
四分位距
1.5*IQR內之最小值/最大值

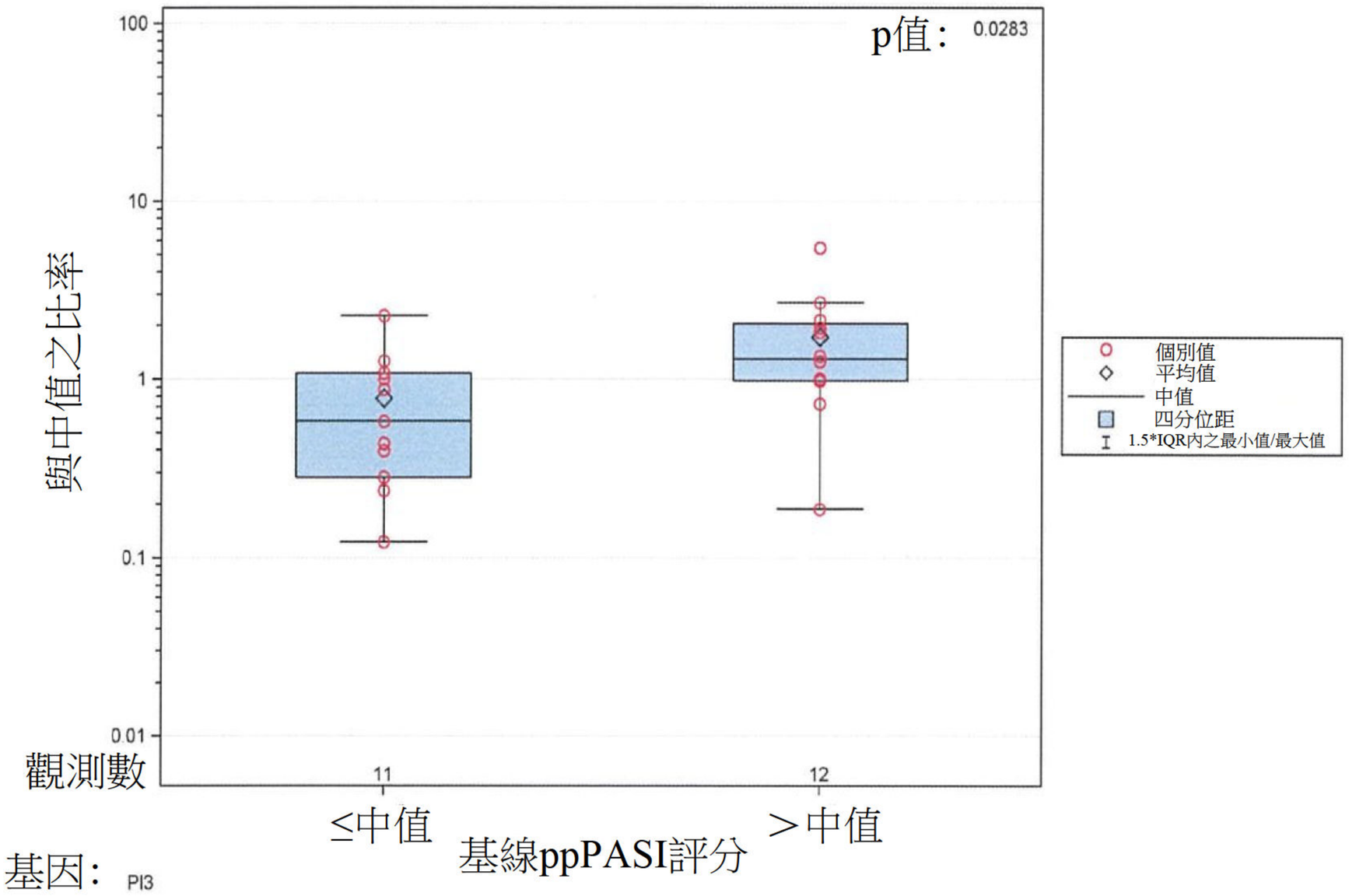
【圖10A】


p值： 0.0030
100
10
1
0.1
0.01
與中值之比率
觀測數
11
11
≤中值
＞中值
基線ppPASI評分
個別值
平均值
中值
四分位距
1.5*IQR內之最小值/最大值
基因： IL36G

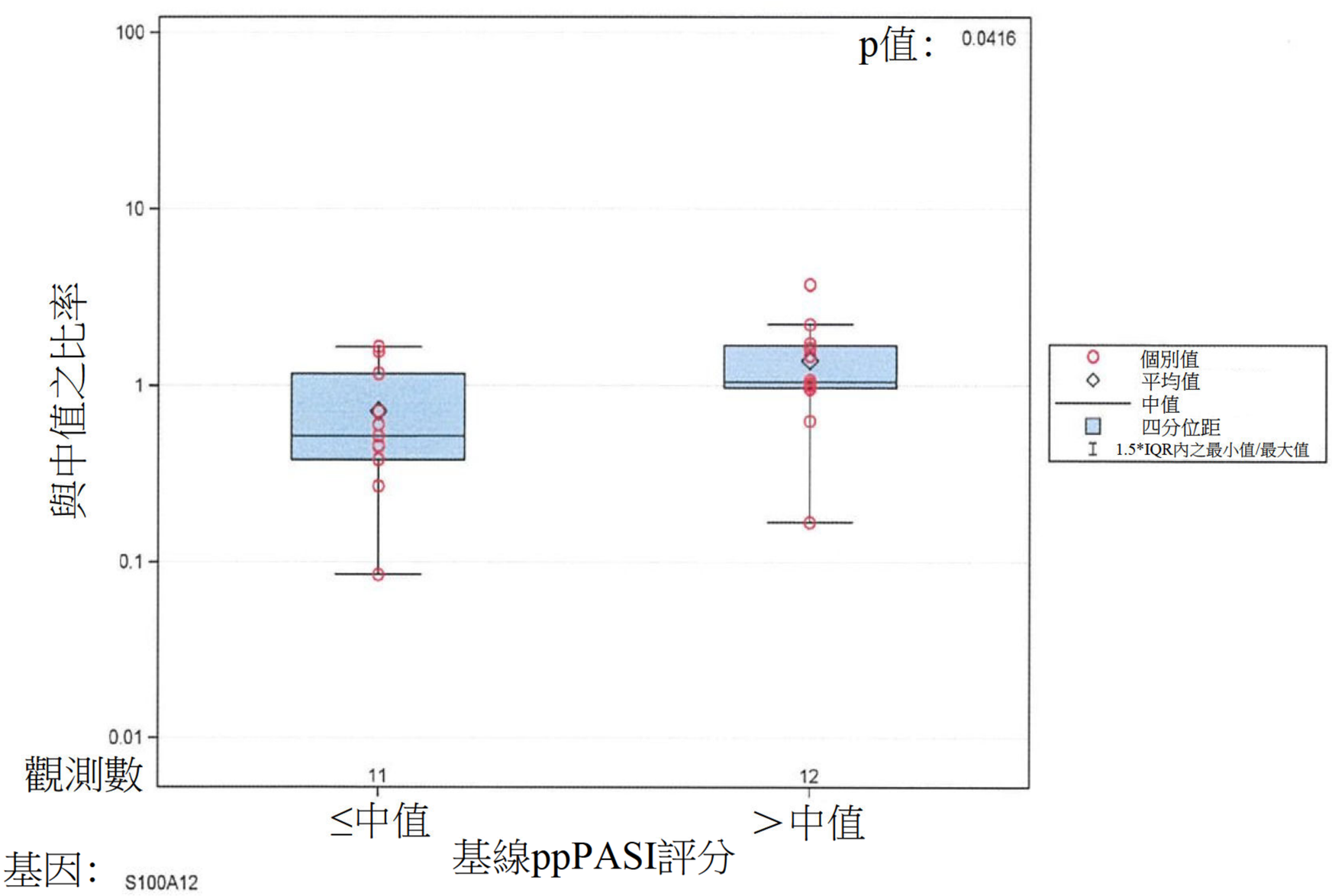
【圖10B】


p值： 0.0304
100
10
1
0.1
0.01
與中值之比率
觀測數
11
11
≤中值
＞中值
基線ppPASI評分
個別值
平均值
中值
四分位距
1.5*IQR內之最小值/最大值
基因： IL36RN

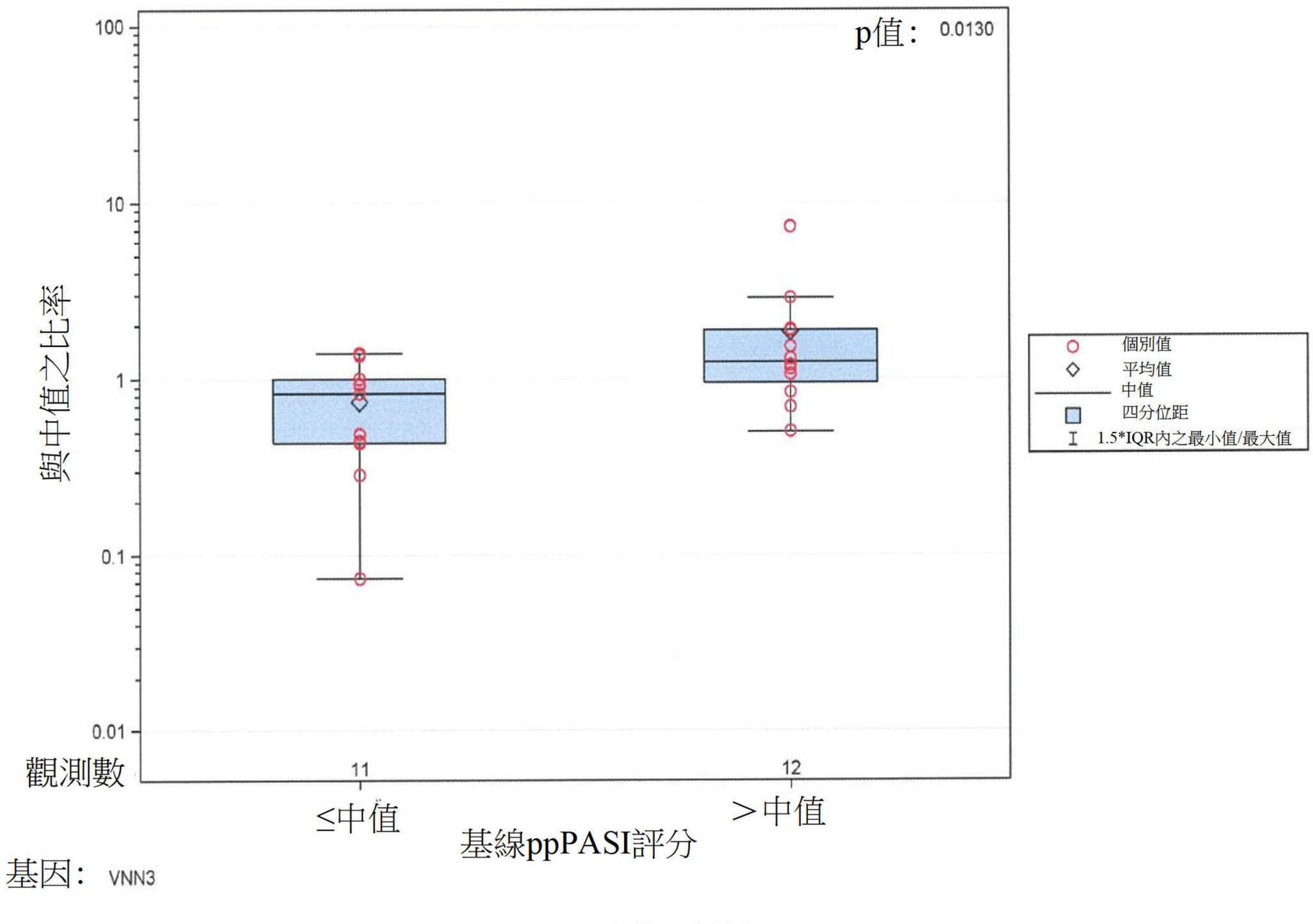
【圖10C】


p值：
0.0283
100
10
1
0.1
0.01
與中值之比率
觀測數
11
12
≤中值
>中值
基線ppPASI評分
基因：
PI3
個別值
平均值
中值
四分位距
1.5*IQR內之最小值/最大值

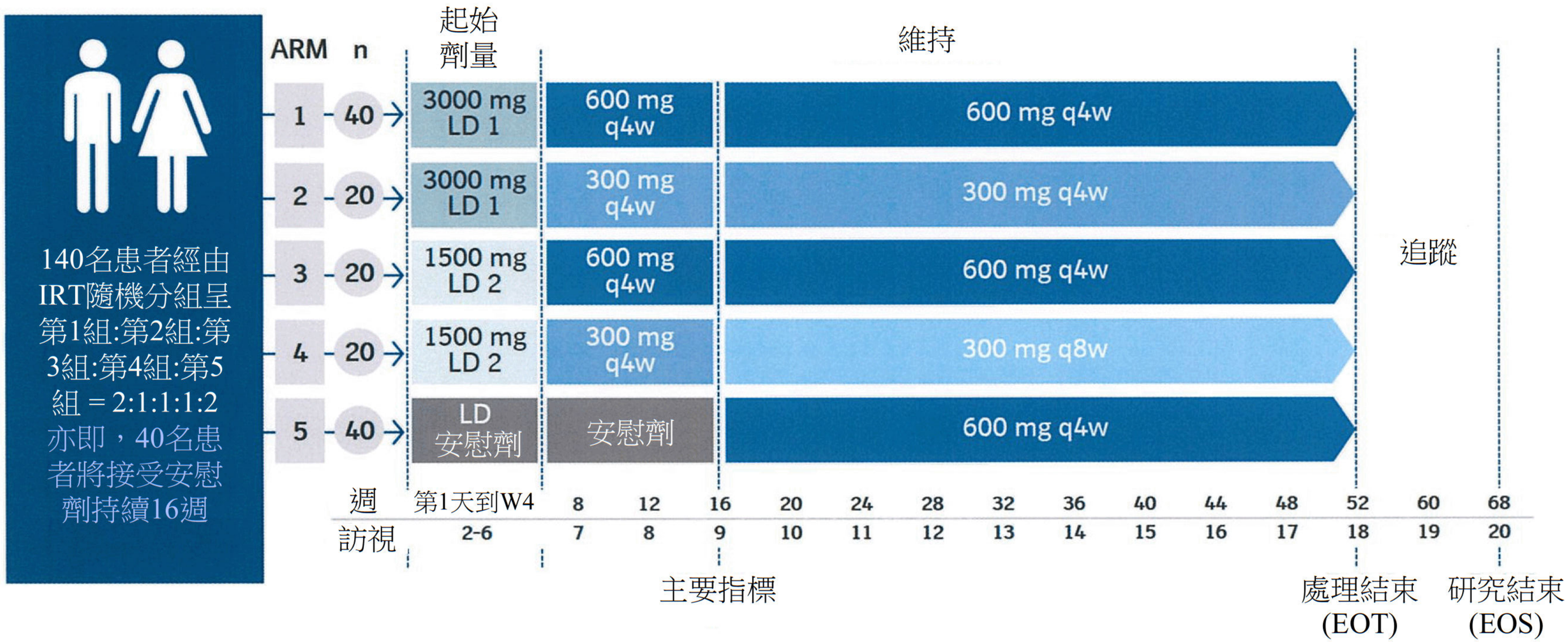
【圖10D】


p值：
0.0416
100
10
1
0.1
0.01
與中值之比率
觀測數
11
12
≤中值
>中值
基線ppPASI評分
基因：
S100A12
個別值
平均值
中值
四分位距
1.5*IQR內之最小值/最大值

【圖10E】


p值： 0.0130
100
10
1
0.1
0.01
與中值之比率
觀測數
11
12
≤中值
＞中值
基線ppPASI評分
個別值
平均值
中值
四分位距
1.5*IQR內之最小值/最大值
基因： VNN3

【圖10F】


140名患者經由IRT隨機分組呈第1組:第2組:第3組:第4組:第5組 = 2:1:1:1:2 亦即，40名患者將接受安慰劑持續16週
ARM
n
起始劑量
維持
1
40
3000 mg LD 1
600 mg q4w
600 mg q4w
2
20
3000 mg LD 1
300 mg q4w
300 mg q4w
3
20
1500 mg LD 2
600 mg q4w
600 mg q4w
4
20
1500 mg LD 2
300 mg q4w
300 mg q8w
5
40
LD 安慰劑
安慰劑
600 mg q4w
追蹤
週
第1天到W4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
52
60
68
訪視
2-6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
主要指標
處理結束 (EOT)
研究結束 (EOS)

【圖11】