



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년06월28일
(11) 등록번호 10-2679182
(24) 등록일자 2024년06월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2866 (2013.01)
A61P 11/06 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7005762(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2013년08월20일
심사청구일자 2023년03월17일
- (85) 번역문제출일자 2023년02월17일
- (65) 공개번호 10-2023-0028592
- (43) 공개일자 2023년02월28일
- (62) 원출원 특허 10-2022-7011842
원출원일자(국제) 2013년08월20일
심사청구일자 2022년05월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/055747
- (87) 국제공개번호 WO 2014/031610
국제공개일자 2014년02월27일
- (30) 우선권주장
61/691,625 2012년08월21일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
US20090074793 A1*
Am J Respir Crit Care Med Vol 181. pp 788-796
(2010)
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
사노피 바이오테크놀로지
프랑스 94250 장티이 아브뉴 라스파이 82
리제너론 파아마슈티컬스, 인크.
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777
- (72) 발명자
아르델리누, 마리우스
미국 10591-6707 뉴욕 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스 인크. 내 간디, 나미타
미국 10591-6707 뉴욕 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스 인크. 내 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 28 항

심사관 : 김종호

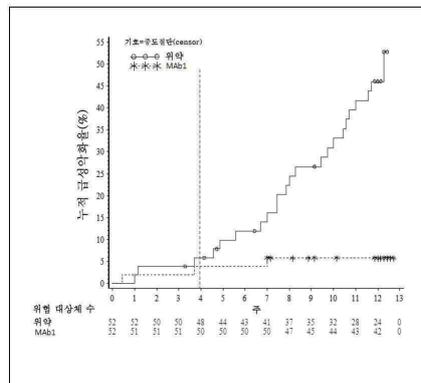
(54) 발명의 명칭 IL-4R 길항제의 투여에 의한 천식의 치료 또는 예방 방법

(57) 요약

본 발명은 환자에서의 천식 및 관련 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제, 예를 들어, 항-IL-4R 항체를 포함하는 치료적 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

대표도 - 도1

천식 급성악화



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)
 A61K 2039/54 (2013.01)
 A61K 2039/545 (2013.01)
 C07K 2317/21 (2013.01)

(72) 발명자

그레이엄, 네일

미국 10591-6707 뉴욕 테리타운 올드 소오 밀 리버
 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스 인크. 내

커크셸리, 스테판, 씨.

미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 메일 스탬: 55에
 이-505에이 코포레이트 드라이브 55 사노피 내

쿤두, 수딕

미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 메일 스탬: 55에
 이-505에이 코포레이트 드라이브 55 사노피 내

라던, 알렌

미국 10591-6707 뉴욕 테리타운 올드 소오 밀 리버
 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스 인크. 내

로클린, 로쓰, 이.

미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 메일 스탬: 55에
 이-505에이 코포레이트 드라이브 55 사노피 내

와인스타인, 스티븐

미국 10591-6707 뉴욕 테리타운 올드 소오 밀 리버
 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스 인크. 내

데이빗슨 해밀턴, 제니퍼

미국 10591-6707 뉴욕 테리타운 올드 소오 밀 리버
 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스 인크. 내

밍, 제프리

미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 메일 스탬: 55에
 이-505에이 코포레이트 드라이브 55 사노피 내

(30) 우선권주장

61/758,097 2013년01월29일 미국(US)
 61/761,279 2013년02월06일 미국(US)
 61/783,796 2013년03월14일 미국(US)
 61/805,797 2013년03월27일 미국(US)
 1356994 2013년07월16일 프랑스(FR)

명세서

청구범위

청구항 1

인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는, 중증도 지속성 천식을 앓는 대상체에서 하나 이상의 천식 급성악화(asthma exacerbation)의 발생률을 감소시키는 데 사용하기 위한 약제학적 조성물이며,

상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 148, 150 및 152를 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열, 및 SEQ ID NO: 156, 158 및 160을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고,

상기 약제학적 조성물은 백그라운드 치료법(background therapy)과 병용하여 투여되는 부가(add-on) 유지 치료이고,

상기 대상체는 300개 세포/ μl 이상의 혈액내 호산구 수준, 3% 이상의 객담내 호산구 수준, 또는 300개 세포/ μl 이상의 혈액내 호산구 수준 및 3% 이상의 객담내 호산구 수준을 포함하는 호산구성 표현형을 갖는 것인,

약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 천식 급성악화가

- (a) 2일 연속으로, 오전 최대 호기 유량(peak expiratory flow, PEF)의 기준선으로부터 30% 이상의 감소,
- (b) 2일 연속으로, 24시간 기간 내에 (기준선과 비교하여) 6회 이상의 추가의 알부테롤(albuterol) 또는 레발부테롤(levabuterol)의 완화제 퍼프(reliever puff), 및
- (c) (i) 전신(경구 또는 비경구 또는 둘 다) 스테로이드 치료, 또는
(ii) 중지 전에 제공받은 마지막 용량의 적어도 4배까지의 흡입 코르티코스테로이드의 증가, 또는
(iii) 입원
을 필요로 하는 천식의 악화(deterioration)

로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 특징 중 하나 이상을 갖는 약제학적 조성물:

- (i) 75mg 내지 600mg의 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함;
- (ii) 대상체에게 2주마다 1회의 투여 빈도로 투여; 또는
- (iii) 대상체에게 전신으로, 정맥내로 또는 비강내로 투여.

청구항 4

제1항에 있어서, 백그라운드 치료법이 TNF 억제제, IL-1 억제제, IL-5 억제제, IL-8 억제제, IgE 억제제, 류코트리엔 억제제, 코르티코스테로이드, 메틸잔틴, NSAID, 네도크로밀 나트륨(nedocromil sodium), 크로몰린 나트륨(cromolyn sodium), 장기간 작용 베타2 효능제(agonist), 항-진균제 및 그들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 SEQ ID NO: 162/164의 중쇄 가변 영역(HCVR)/경쇄 가변 영역(LCVR) 서열 쌍을 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 6

인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는, 중증도 지속성 천식을 앓는 대상체에서 하나 이상의 천식-관련 파라미터(들)를 개선시키는 데 사용하기 위한 억제학적 조성물이며,

상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 148, 150 및 152를 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열, 및 SEQ ID NO: 156, 158 및 160을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고,

상기 억제학적 조성물은 백그라운드 치료법과 병용하여 투여되는 부가 유지 치료이고,

상기 천식-관련 파라미터에서의 개선이

- (a) 1초간 강제 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)의 기준선으로부터의 적어도 0.10 L의 증가,
- (b) 오전 최대 호기 유속(morning peak expiratory flow rate, AM PEF)의 기준선으로부터의 적어도 10.0 L/분의 증가,
- (c) 오후 최대 호기 유속(evening peak expiratory flow rate, PM PEF)의 기준선으로부터의 적어도 1.0 L/분의 증가,
- (d) 1일 알부테롤 또는 레발부테롤 사용의 기준선으로부터의 적어도 1 흡입/일의 감소,
- (e) 5-항목 천식 조절 설문(five-item Asthma Control Questionnaire, ACQ5) 점수의 기준선으로부터의 적어도 0.5점의 감소,
- (f) 매일 측정되는 야간 각성(nighttime awakening)(횟수/야간)의 기준선으로부터의 적어도 0.2 회/야간의 감소, 및
- (g) 22-항목 비부비동 결과 시험(22-item Sino-Nasal Outcome Test, SNOT-22) 점수의 기준선으로부터의 적어도 5점의 감소

로 구성된 군으로부터 선택되고,

상기 대상체는 300개 세포/ μl 이상의 혈액내 호산구 수준, 3% 이상의 객담내 호산구 수준, 또는 300개 세포/ μl 이상의 혈액내 호산구 수준 및 3% 이상의 객담내 호산구 수준을 포함하는 호산구성 표현형을 갖는 것인,

억제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 하기 특징 중 하나 이상을 갖는 억제학적 조성물:

- (i) 75mg 내지 600mg의 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함;
- (ii) 대상체에게 2주마다 1회의 투여 빈도로 투여; 또는
- (iii) 대상체에게 전신으로, 정맥내로 또는 비강내로 투여.

청구항 8

인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는, 중증도 지속성 천식을 앓는 대상체에서 천식 급성악화의 발생률을 치료 또는 감소시키거나 하나 이상의 천식-관련 파라미터(들)를 개선시키는 데 사용하기 위한 억제학적 조성물이며, 이후에 하나 이상의 제2 용량의 억제학적 조성물이 투여되고,

상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 148, 150 및 152를 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열, 및 SEQ ID NO: 156, 158 및 160을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고,

상기 억제학적 조성물은 백그라운드 치료법과 병용하여 투여되는 부가 유지 치료이고,

상기 대상체는 300개 세포/ μl 이상의 혈액내 호산구 수준, 3% 이상의 객담내 호산구 수준, 또는 300개 세포/ μl

이상의 혈액내 호산구 수준 및 3% 이상의 객담내 호산구 수준을 포함하는 호산구성 표현형을 갖는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 하기 특징 중 하나 이상을 갖는 약제학적 조성물:

- (i) 75mg 내지 600mg의 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함;
- (ii) 대상체에게 2주마다 1회의 투여 빈도로 투여; 또는
- (iii) 대상체에게 전신으로, 정맥내로 또는 비강내로 투여.

청구항 10

제8항에 있어서, 각각의 제2 용량이 직전 용량 후 1 내지 8주에 투여되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 11

인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는, 대상체에서 중등 용량 내지 고용량 흡입 코르티코스테로이드(ICS) 및 제2 조절제 약물로 불충분하게 조절되는 중증도 지속성 천식을 치료하는 데 사용하기 위한 약제학적 조성물이며, 치료적 유효량의 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물의 단일의 초기 용량을 대상체에게 순차적으로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하고, 단일의 초기 용량의 투여 이후에 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 하나 이상의 제2 용량의 약제학적 조성물이 투여되고,

상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 148, 150 및 152를 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열, 및 SEQ ID NO: 156, 158 및 160을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고,

상기 약제학적 조성물은 중등 용량 내지 고용량 흡입 코르티코스테로이드(ICS) 및 제2 조절제 약물에 대한 부가 유지 치료이고,

상기 대상체는 300개 세포/ μ l 이상의 혈액내 호산구 수준, 3% 이상의 객담내 호산구 수준, 또는 300개 세포/ μ l 이상의 혈액내 호산구 수준 및 3% 이상의 객담내 호산구 수준을 포함하는 호산구성 표현형을 갖는 것인,

약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 전신 코르티코스테로이드가 약제학적 조성물 전에, 그 후에 또는 그와 동시에 대상체에게 투여되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 13

제11항에 있어서, 약제학적 조성물의 초기 용량 및 제2 용량이 각각 동일한 양의 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 14

제11항에 있어서, 약제학적 조성물의 초기 용량 및 제2 용량이 2주마다 투여되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 15

제11항에 있어서, 약제학적 조성물의 초기 용량 및 제2 용량이 4주마다 투여되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 16

제8항에 있어서, 백그라운드 치료법이 TNF 억제제, IL-1 억제제, IL-5 억제제, IL-8 억제제, IgE 억제제, 류코트리엔 억제제, 코르티코스테로이드, 메틸잔틴, NSAID, 네도크로밀 나트륨, 크로몰린 나트륨, 장기간 작용 베타2 효능제, 항-진균제 및 그들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 17

제8항에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 적어도 8개의 제2 용량이 대상체에게 투여되고, 각각의 제2 용량이 직전 용량 후 2주에 투여되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 18

인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는, 중증도 지속성 천식을 앓는 대상체에서 하나 이상의 천식 급성악화의 발생률을 감소시키는 데 사용하기 위한 약제학적 조성물이며,

상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 SEQ ID NO: 162/164의 중쇄 가변 영역(HCVR)/경쇄 가변 영역(LCVR) 서열 쌍을 포함하고,

상기 약제학적 조성물은 백그라운드 치료법과 병용하여 투여되는 부가 유지 치료이고,

상기 대상체는 300개 세포/ μl 이상의 혈액내 호산구 수준, 3% 이상의 객담내 호산구 수준, 또는 300개 세포/ μl 이상의 혈액내 호산구 수준 및 3% 이상의 객담내 호산구 수준을 포함하는 호산구성 표현형을 갖는 것인,

약제학적 조성물.

청구항 19

제3항에 있어서, 주사바늘 및 주사기, 펜형 전달 장치, 또는 자동주사를 사용하여 피하로 투여되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 20

제9항에 있어서, 주사바늘 및 주사기, 펜형 전달 장치, 또는 자동주사를 사용하여 피하로 투여되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 21

제11항에 있어서, 주사바늘 및 주사기, 펜형 전달 장치, 또는 자동주사를 사용하여 피하로 투여되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 22

인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는, 환자에서 중증도 지속성 천식을 치료하는 데 사용하기 위한 약제학적 조성물이며,

상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 148, 150 및 152를 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열, 및 SEQ ID NO: 156, 158 및 160을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고,

상기 약제학적 조성물은 백그라운드 치료법과 병용하여 투여되는 부가 유지 치료이고,

상기 환자는 300개 세포/ μl 이상의 혈액내 호산구 수준, 3% 이상의 객담내 호산구 수준, 또는 300개 세포/ μl 이상의 혈액내 호산구 수준 및 3% 이상의 객담내 호산구 수준을 포함하는 호산구성 표현형을 갖고, 흡선 및 활성화-조절 케모카인(TARC), IgE, 예오탁신-3, 페리오스틴, 암배아 항원(CEA), YKL-40 및 호기 산화질소 분율(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)로 구성된 군으로부터 선택되는 바이오마커(biomarker)의 상승된 수준을 갖는 것인,

약제학적 조성물.

청구항 23

인터류킨-4 수용체(IL-4R)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는, 흡입 코르티코스테로이드(ICS), 장기간 작용 베타-효능제(LABA), 또는 그들의 조합을 포함하는 백그라운드 천식 치료법으로 불완전하게 조절되거나 조절되지 않는 중증도 지속성 천식을 갖는 환자를 포함하는 하나 이상의 천식 급성악화의 치료를 위한 ICS, LABA, 또는 그들의 조합을 포함하는 백그라운드 천식 치료법에 대한 중증도 지속성 천식 환자의 의존성을 감소시키거나 제거하는 데 사용하기 위한 약제학적 조성물이며,

상기 환자는 초기 치료 기간 동안 환자의 백그라운드 천식 요법을 유지하면서 초기 치료 기간 동안 규정된 빈도로 치료적 유효량의 IL-4R의 규정된 용량을 투여받고,

상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 148, 150 및 152를 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 서열, 및 SEQ ID NO: 156, 158 및 160을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 서열을 포함하고,

상기 ICS, LABA, 또는 그들의 조합의 투여량은 초기 치료 기간 동안 사용된 규정된 빈도 및 용량으로 환자에게 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 계속 투여하면서 이후의 치료 기간의 과정에 걸쳐 점진적으로 감소되거나 제거되고,

상기 환자는 300개 세포/ μl 이상의 혈액내 호산구 수준, 3% 이상의 객담내 호산구 수준, 또는 300개 세포/ μl 이상의 혈액내 호산구 수준 및 3% 이상의 객담내 호산구 수준을 포함하는 호산구성 표현형을 갖는 것인,

약제학적 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, ICS가 플루티카손, 부데소니드 또는 모메타손인 약제학적 조성물.

청구항 25

제23항에 있어서, LABA가 살메테롤 또는 포르모테롤인 약제학적 조성물.

청구항 26

제23항에 있어서, ICS/LABA 병용이 플루티카손/살메테롤, 부데소니드/포르모테롤 또는 모메타손/포르모테롤인 약제학적 조성물.

청구항 27

제23항에 있어서, LABA 및 ICS, 또는 LABA를 포함하는 백그라운드 천식 치료법을 받는 환자에서 LABA의 투여량을 이후의 치료 기간의 마지막에만 제거하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 28

제23항에 있어서, LABA 또는 ICS 또는 둘 다의 투여량이 2 내지 8주의 과정에 걸쳐 점진적으로 감소되거나 제거되는 것인 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 미국 가출원 제61/691,625호(출원일: 2012년 8월 21일); 미국 가출원 제61/758,097호(출원일: 2013년 1월 29일); 미국 가출원 제61/761,279호(출원일: 2013년 2월 6일); 미국 가출원 제61/783,796호(출원일: 2013년 3월 14일); 미국 가출원 제61/805,797호(출원일: 2013년 3월 27일); 및 프랑스 출원 제1356994호(출원일: 2013년 7월 16일)의 우선권의 이익을 주장한다. 상기 언급된 출원 각각의 내용은 그들 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 발명은 천식 및 관련 질환(condition)의 치료 및/또는 예방에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 천식의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 천식을 치료하거나 예방하기 위한 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제의 투여에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 천식은 기도 과민반응, 급성 및 만성 기관지수축, 기도 부종 및 점액 전색을 특징으로 하는 만성 염증성 기도 질환(disease)이다. 천식의 염증 구성요소에는 비만 세포, 호산구, T 림프구, 호중구 및 상피 세포를 포함하는 많은 세포 유형과, 그들의 생물학적 산물들이 관여하는 것으로 여겨진다. 천식 환자는 천명, 숨가쁨, 기침 및

가슴 조임(chest tightness)의 증후(symptom)를 자주 나타낸다. 대부분의 천식 환자에 있어서, 조절제 치료법 및 기관지확장제 치료법은 적절한 장기간의 조절을 제공한다. 흡입 코르티코스테로이드(ICS)는 천식 증후의 조절에서 "절대적 표준(gold standard)"으로 여겨지며, 흡입성 베타2-효능제(agonist)는 현재 입수가 가능한 가장 효율적인 기관지확장제이다. 연구에 의해, ICS와 흡입성 장기간 작용 베타2-효능제(LABA)의 병용 요법이 단독의 고용량의 ICS보다 더 나은 천식 조절을 제공하는 것으로 나타났다. 결과적으로, 병용 요법은 단독의 저용량의 ICS에서는 조절되지 않는 대상체에 대하여 권고되는 치료이다.

[0006] 그럼에도 불구하고, 천식 모집단 중 5% 내지 10%가 항-염증성 및 기관지확장제 약물의 병용을 사용하는 권고된 최대의 치료에도 불구하고, 증후성 질병을 갖는 것으로 추정된다. 더욱이, 이러한 중증의 천식 모집단에서는 병원 입원, 응급 진료의 이용 및 예정에 없던 내과의 방문이 총 의료비의 최대 50%를 차지한다. 이들 환자의 다수가 수많은 세포 및 분자 메카니즘으로 인해 ICS에 불량하게 반응하기 때문에, 이러한 중증 천식 모집단에서 새로운 치료법에 대한 요구가 충족되지 않고 있다. 또한, 골 대사, 부신 기능 및 소아의 성장에 대한 전신 및 흡입 코르티코스테로이드의 장기간 부작용에 의해, 코르티코스테로이드 사용량을 최소화시키려는 시도가 야기되었다. 대부분의 천식 환자는 현행의 치료로 상당히 잘 관리되지만, 중증의 코르티코스테로이드-불응성 천식 환자는 질병을 적절하게 조절할 수 있는 치료적 치료 옵션이 거의 없다. 치료법에 대한 무반응 또는 치료법에 대한 순응의 결여의 결과는, 천식 조절의 실패 및 궁극적으로 천식 급성악화(asthma exacerbation)이다.

[0007] 일부 중증 천식 환자에서 투약(medication)에 대한 불량한 반응의 이유 중 하나는 질병의 이질성 때문일 수 있다. 표적화된 치료법이 유사한 근본의 병리생물학적 특징을 갖는 환자에서 성공적인 가능성이 더 크기 때문에, 이들 개별의 표현형의 이해에 대한 관심이 증가하고 있다. 천식에서의 최근의 치료 방법은 T 헬퍼(helper) 세포-2 반응을 조절하려는 시도에 집중해 왔다. 인터류킨-4(IL-4) 및 인터류킨-13(IL-13)의 상향-조절은 천식 질병 진행의 중요한 염증 구성요소로서 연루된 것으로 나타났다.

[0008] 따라서, 천식의 치료 및/또는 예방을 위한 신규한 표적화된 치료법이 해당 분야에 필요하다.

발명의 내용

[0009] 본 발명의 일 양태에 따르면, 천식 급성악화의 발생률의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 천식 급성악화의 발생률의 감소 방법이 제공된다. 관련된 양태에서, 하나 이상의 천식-관련 파라미터(parameter)(들)의 개선을 필요로 하는 대상체에서의 하나 이상의 천식-관련 파라미터(들)의 개선 방법이 제공된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 천식, 예를 들어, 중등도 내지 중증(moderate-to-severe)의 호산구성 천식의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 천식, 예를 들어, 중등도 내지 중증의 호산구성 천식의 치료 방법이 제공된다.

[0010] 본 발명에서 특징으로 하는 방법은 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제를 포함하는, 치료적 유효량의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에 따르면, IL-4R 길항제는 IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 본 발명의 방법의 맥락에서 사용될 수 있는 예시적인 항-IL-4R 항체는 실시예 1을 포함하는 본 명세서의 다른 곳에 기술되어 있다. 예를 들어, 일 구현예에서, IL-4R 길항제는 IL-4R에 특이적으로 결합하며, 각각 SEQ ID NO: 162 및 164의 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 경쇄 가변 영역(LCVR) 유래의 중쇄 및 경쇄 (상보성 결정 영역) CDR 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다.

[0011] 일 구현예에서, 1회 이상의 천식 급성악화의 발생률의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 1회 이상의 천식 급성악화의 발생률의 감소 방법은 IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 투여하는 단계에 의해 제공된다. 천식 급성악화는 하기의 것 중 하나 이상일 수 있다: (a) 2일 연속으로, 기준선으로부터 30% 이상의 오전 최대 호기 유량(peak expiratory flow, PEF)의 감소; (b) 2일 연속으로, 24시간 기간 내에 (기준선과 비교하여) 6회 이상의 추가의 알부테롤(albuterol) 또는 레발부테롤(levolbuterol)의 완화제 퍼프(reliever puff); 및 (c) (i) 전신(경구 및/또는 비경구) 스테로이드 치료 또는 (ii) 중지 또는 입원 전에 제공받은 마지막 용량의 적어도 4배까지의 흡입 코르티코스테로이드의 증가를 필요로 하는 천식의 악화(deterioration).

[0012] 다양한 구현예에서, 하나 이상의 천식-관련 파라미터의 개선 방법은 치료적 유효량의 IL-4R 길항제를 하나 이상의 천식-관련 파라미터의 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 천식-관련 파라미터의 개선은 하기의 것 중 하나로 정의된다: 기준선으로부터 FEV1의 증가; 기준선으로부터 AM PEF의 증가; 기준선으로부터 PM PEF의 증가; 기준선으로부터 알부테롤/레발부테롤 사용의 감소; 기준선으로부터 야간 각성(nighttime awakening)의 감소; 및/또는 기준선으로부터 SNOT-22 점수의 감소. 천식-관련 파라미터의 예에는 (a) 1초간 강제 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV1); (b) 오전 PEF(AM PEF) 및 오후 PEF(PM PEF)를 포함하는 최대 호기 유속(PEF); (c) 흡입성 기관지확장제, 예를 들어, 알부테롤 또는 레발부테롤의

사용; (d) 5-항목 천식 조절 설문(five-item Asthma Control Questionnaire, ACQ5) 점수; (d) 야간 각성; 및 (e) 22-항목 비부비동 결과 시험(22-item Sino-Nasal Outcome Test, SNOT-22) 점수가 포함된다. 일 구현예에서, 천식-관련 파라미터의 개선은 기준선으로부터 적어도 0.10 l의 FEV1의 증가이다. 일 구현예에서, 천식-관련 파라미터의 개선은 기준선으로부터 적어도 10.0 l/분의 AM PEF의 증가이다. 일 구현예에서, 천식-관련 파라미터의 개선은 기준선으로부터 적어도 1.0 l/분의 PM PEF의 증가이다. 일 구현예에서, 천식-관련 파라미터의 개선은 기준선으로부터 적어도 1회/일 알부테롤/레발부테롤 퍼프(들)의 감소이다. 일 구현예에서, 천식-관련 파라미터의 개선은 기준선으로부터 적어도 0.5점의 ACQ5 점수의 감소이다. 일 구현예에서, 천식-관련 파라미터의 개선은 기준선으로부터 적어도 0.2회/야간의 야간 각성의 감소이다. 일 구현예에서, 천식-관련 파라미터의 개선은 기준선으로부터 적어도 5점의 SNOT-22 점수의 감소이다.

[0013] 또한, 본 발명은 천식 급성악화의 발생률의 감소 또는 하나 이상의 천식-관련 파라미터(들)의 개선을 필요로 하는 대상체에서의 천식 급성악화의 발생률의 감소, 또는 하나 이상의 천식-관련 파라미터(들)의 개선 방법을 제공하며, 여기서, 상기 방법은 IL-4R 길항제(예를 들어, 항-IL-4R 항체 또는 그의 항원-결합 단편)를 포함하는, 단일의 초기 용량 억제학적 조성물의 이후에 IL-4R 길항제를 포함하는, 하나 이상의 제2 용량의 억제학적 조성물을 천식 급성악화의 발생률의 감소 또는 하나 이상의 천식-관련 파라미터(들)의 개선을 필요로 하는 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다. IL-4R 길항제를 포함하는 억제학적 조성물은 그를 필요로 하는 대상체에게 피하, 비강내 또는 정맥내 투여될 수 있다.

[0014] 특정 구현예에 따르면, 본 발명은 천식 급성악화의 발생률의 감소 또는 하나 이상의 천식-관련 파라미터(들)의 개선을 필요로 하는 대상체에서의 천식 급성악화의 발생률의 감소 또는 하나 이상의 천식-관련 파라미터(들)의 개선 방법을 제공하며, 여기서, 상기 방법은 IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 억제학적 조성물 약 75 내지 약 300mg을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 양태에 따르면, 억제학적 조성물은 예를 들어, 주 1회의 투여 빈도로 대상체에게 투여될 수 있다.

[0015] 본 발명은 추가로 천식의 하나 이상의 증후 또는 징후를 나타내는 대상체를 선택하는 단계 및 IL-4R 길항제(예를 들어, 항-IL-4R 항체 또는 그의 항원-결합 단편)를 포함하는 억제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계에 의한 천식(예를 들어, 호산구성 천식, 중등도 내지 중증의 호산구성 천식 등)의 치료 방법을 포함하며, 여기서, 대상체는 하기의 천식의 증후 또는 징후 중 하나 이상을 나타낸다: (1) 대상체가 스크리닝 전 적어도 3개월 동안 플루티카손(fluticasone)/살메테롤(salmeterol) 병용 요법(1일 2회(BID) 250/50 µg 또는 1일 2회 500/50 µg) 또는 부테소니드(budesonide)/포르모테롤(formoterol) 병용 요법(1일 2회 160/9 µg 또는 1일 2회 320/9 µg)의 안정적인 투여로 치료되었고/거나; (2) 대상체가 300개 세포/µl 이상의 혈액내 호산구를 갖고/거나; (3) 대상체가 3% 이상의 객담내 호산구를 갖고/거나; (4) 대상체가 상승된 수준의 IgE, 흉선 및 활성화-조절 케모카인(thymus and activation regulation chemokine; TARC), 예오타신-3, 암배아 항원(CEA), YKL-40 또는 페리오스틴(periostin)을 갖고/거나; (5) 대상체가 상승된 수준의 호기 산화질소 분율(FeNO)을 갖고/거나; (6) 대상체가 1.0 이상의 천식 조절 설문(ACQ5) 점수를 가짐.

[0016] 본 발명에서 특징으로 하는 구현예는 IL-4R 길항제와 병용되는 제2 치료제의 투여를 추가로 포함하는 상기 기술된 바와 같은 치료 방법에 관한 것이다. 제2 치료제는 IL-4R 길항제 전에, 그 후에 또는 그와 동시에 그를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 예시적인 제2 치료제에는 병용되는 하기의 것 중 하나 이상이 포함되나 이들에 한정되지 않는다: IL-1 억제제, IL-5 억제제, IL-8 억제제, IgE 억제제, 중앙 피사 인자(TNF) 억제제, 코르티코스테로이드, 장기간 작용 베타2-효능제 및 류코트리엔 억제제.

[0017] 다른 양태에서, 본 발명은 백그라운드 천식 치료법으로 조절되지 않거나 불완전하게 조절되는 중등도 내지 중증 천식 환자를 선택하는 단계; 규정된 용량의 IL-4R 길항제를 환자에게 투여하면서 환자의 백그라운드 치료법을 유지하는 단계; 및 이후의 치료 기간에 걸쳐 백그라운드 치료법 중 하나 이상의 구성요소의 투여량을 점진적으로 감소시키면서, IL-4R 길항제를 계속 투여하는 단계를 포함하는, 백그라운드 천식 치료법에 대한 천식 환자의 의존성의 감소 또는 제거 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 백그라운드 치료법은 흡입 코르티코스테로이드(ICS), 장기간 작용 베타-효능제(LABA) 또는 ICS와 LABA의 병용을 포함한다. 일부 구현예에서, 백그라운드 치료법은 2 내지 8주의 기간에 걸쳐 점진적으로 감소되거나 중단된다(withdrawn). 일부 구현예에서, 백그라운드 치료법의 하나의 구성요소는 초기 치료 기간 후에 제거된다. 일 구현예에서, 백그라운드 치료법은 이후의 치료 기간에 걸쳐 점진적으로 감소된다.

[0018] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상승된 수준의 바이오마커(biomarker), 예를 들어, 흉선 및 활성화-조절 케모카인(TARC), IgE, 예오타신-3, 페리오스틴, 암배아 항원(CEA) 또는 YKL-40이 있거나, 증가된 수준의 호기 산화질소

분율(FeNO)을 갖는 환자를 선택하는 단계; 및 치료적 유효량의 IL-4R 길항제를 환자에게 투여하는 단계에 의한, 환자의 확인 및 중등도 내지 중증의 천식의 치료 방법을 제공한다.

- [0019] 다른 양태에서, 본 발명은 (a) IL-4R 길항제를 사용한 치료 전에 대상체로부터 획득한 생물학적 시료 중 바이오마커, 예를 들어, TARC 또는 에오타신-3 중 하나 또는 둘 모두의 발현 수준, 또는 IgE의 총 혈청 수준을 결정하는 단계; (b) IL-4R 길항제를 사용한 치료 후에 대상체로부터 획득한 생물학적 시료 중 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 단계; (c) 단계 (a)에서 결정된 발현 수준을 단계 (b)의 수준과 비교하는 단계, 및 (d) 단계 (b)에서 결정된 수준이 단계 (a)에서 결정된 수준보다 더 낮은 경우에 치료가 효율적인 것으로 결론을 내리거나, 단계 (b)에서 결정된 수준이 단계 (a)에서 결정된 수준과 동일하거나 그보다 더 높은 경우에 치료가 효율적이지 않은 것으로 결론을 내리는 단계에 의한 것과 같은, 대상체에서의 중등도 내지 중증 천식의 치료의 효율성의 모니터링 방법을 특징으로 한다.
- [0020] 일 구현예에서, 바이오마커가 FeNO이고, 길항제의 투여 후에 FeNO 수준이 감소되면, IL-4R 길항제를 사용한 치료가 효율적인 것으로 결정된다.
- [0021] 바이오마커의 발현 수준은 IL-4R 길항제의 투여 후 예를 들어, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주 또는 그 이상의 시간에 결정되고, 길항제의 투여 전의 발현 수준과 비교될 수 있다. IL-4R 길항제(예를 들어, 항-IL4R 항체)의 용량 또는 투여 요법은 상기 결정 후에 조정될 수 있다. 예를 들어, 바이오마커의 발현이 길항제의 투여 후 1주, 2주, 3주, 4주, 5주 또는 그 이상의 시간 내에 감소되지 않으면, 길항제를 사용한 치료를 중지하거나 길항제의 용량을 증가시킬 수 있다. 바이오마커의 발현이 길항제의 투여 후에 감소되면, 길항제의 투여량을 유지하거나 감소시켜, 예를 들어, 최소 유효 용량을 확인할 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 최소 유효 용량으로 유지된다.
- [0022] 다른 양태에서, 본 발명은 예를 들어, 대상체로의 IL-4R 길항제의 투여 후에 대상체 유래의 생물학적 시료 중 바이오마커, 예를 들어, TARC 또는 에오타신-3 중 하나 또는 둘 모두의 발현 수준, 또는 IgE의 총 혈청 수준에 관한 정보를 획득하는 단계 및 바이오마커의 발현 수준이 IL-4R 길항제를 사용한 치료 전의 수준에 비하여 감소된다면 치료가 계속되어야 한다는 지시(indication)를 제공하는 단계에 의한, IL-4R 길항제를 사용한 치료에 대한 대상체의 반응의 모니터링 방법을 특징으로 하며, 여기서, 대상체는 중등도 내지 중증 천식을 갖는다. 일 구현예에서, 바이오마커는 FeNO이며, 항체의 투여 후에 FeNO 수준이 감소되는 것으로 결정되면, IL-4R 길항제를 사용한 치료를 계속하기 위한 지시가 제공된다.
- [0023] 또한, 본 발명은 천식(예를 들어, 호산구성 천식, 중등도 내지 중증 호산구성 천식 등)의 치료 및/또는 예방용, 또는 본 명세서에 개시된 다른 적응증(indication) 또는 질환 중 임의의 것의 치료용 의약(medicament)의 제조에서 사용하기 위한 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-4R 길항제를 포함한다.
- [0024] 또한, 본 발명은 천식(예를 들어, 호산구성 천식, 중등도 내지 중증 호산구성 천식 등)의 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한, 또는 본 명세서에 개시된 다른 적응증 또는 질환 중 임의의 것을 치료하고/거나 예방하기 위한 본 명세서에 개시된 바와 같은 IL-4R 길항제를 포함한다.
- [0025] 본 발명은 천식 및 관련 질환의 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한 항-IL4R 항체 길항제 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0026] 또한, 본 발명은 1회 이상의 천식 급성악화의 발생률의 감소를 필요로 하는 대상체에서 천식 급성악화의 발생률을 1회 이상 감소시키는데 사용하기 위한 항-IL4R 항체 길항제 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0027] 더욱이, 본 발명은 하나 이상의 천식-관련 파라미터(들)의 개선을 필요로 하는 대상체에서 하나 이상의 천식-관련 파라미터(들)를 개선시키는데 사용하기 위한 항-IL4R 항체 길항제 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0028] 본 발명은 흡선 및 활성화-조절 케모카인(TARC), IgE, 에오타신-3, 페리오스틴, 암배아 항원(CEA), YKL-40 및 호기 산화질소 분율(FeNO)로 구성된 군으로부터 선택되는 바이오마커의 수준이 상승된 환자에서 천식 및 관련 질환의 치료에 사용하기 위한 항-IL4R 항체 길항제 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0029] 본 발명은 천식 또는 중등도 내지 중증 호산구성 천식의 치료를 필요로 하는 대상체에서 천식 또는 중등도 내지 중증 호산구성 천식의 치료에 사용하기 위한 항-IL4R 항체 길항제 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물을 추가로 포함하며, 여기서, 치료는 적어도 300개 세포/ μ l의 혈액내 호산구 수준 및/또는 적어도 3%

의 객담내 호산구 수준의 존재에 대하여 환자를 시험하는 단계 및 이러한 혈액내 호산구 수준 및/또는 객담내 호산구 수준이 관찰된다면 약제학적 조성물의 투여를 시작/계속하는 단계를 포함한다.

[0030] 본 발명의 다른 구현에는 하기의 상세한 설명의 검토로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0031] **도 1**은 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(별표)와 비교하여, 위약으로 처리된 환자(백색 원)에서의 천식 급성악화에 대한 시간의 카플란-마이어 플롯(Kaplan-Meier plot)을 보여주는 그래프이다. 환자가 스테로이드 중단으로 인한 급성악화의 발생 위험이 보다 높은 경우에, 항-IL-4R 항체 mAb1을 사용한 처치의 효과는 8주 이후를 포함하여 시간이 지남에 따라 유지된다. 수직의 파선은 LABA의 중단을 나타낸다.

도 2는 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(흑색 원)와 비교하여, 위약으로 처리된 환자(백색 삼각형)에서의 리터 단위의, 기준선으로부터 1초간 강제 호기량(FEV1)의 평균 변화를 보여주는 그래프이다. 수직의 파선은 LABA의 중단을 나타낸다.

도 3은 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(흑색 원)와 비교하여, 위약으로 처리된 환자(백색 삼각형)에서의 분당 리터 단위의, 기준선으로부터 오전 최대 호기 유속(AM PEF)의 평균 변화를 보여주는 그래프이다.

도 4는 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(흑색 원)와 비교하여, 위약으로 처리된 환자(백색 삼각형)에서의 분당 리터 단위의, 기준선으로부터 오후 최대 호기 유속(PM PEF)의 평균 변화를 보여주는 그래프이다.

도 5는 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(흑색 원)와 비교하여, 위약으로 처리된 환자(백색 삼각형)에서의 흡입/일 단위의, 기준선으로부터 알부테롤 사용의 평균 변화를 보여주는 그래프이다. 수직의 파선은 LABA의 중단을 나타낸다.

도 6은 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(흑색 원)와 비교하여, 위약으로 처리된 환자(백색 삼각형)에서의 기준선으로부터 5-항목 천식 조절 설문(ACQ5) 점수의 평균 변화를 보여주는 그래프이다. 수직의 파선은 LABA의 중단을 나타낸다.

도 7은 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(흑색 원)와 비교하여, 위약으로 처리된 환자(백색 삼각형)에서의 횡수/밤 단위의, 기준선으로부터 야간 각성의 평균 변화를 보여주는 그래프이다. 수직의 파선은 LABA의 중단을 나타낸다.

도 8은 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(흑색 사각형)와 비교하여, 위약으로 처리된 mITT 모집단(흑색 원)의 0, 1, 4, 8 및 12주의 방문에 의한, 기준선으로부터 TARC의 평균 변화 백분율을 보여주는 그래프이다. 수직의 파선은 LABA의 중단을 나타낸다.

도 9는 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(흑색 사각형)와 비교하여, 위약으로 처리된 mITT 모집단(흑색 원)의 0, 1, 4, 8 및 12주의 방문에 의한, 기준선으로부터 에오탁신-3의 평균 변화 백분율을 보여주는 그래프이다. 수직의 파선은 LABA의 중단을 나타낸다.

도 10은 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(흑색 사각형)와 비교하여, 위약으로 처리된 mITT 모집단(흑색 원)의 0, 1, 4, 8 및 12주의 방문에 의한, 기준선으로부터 총 IgE의 평균 변화 백분율을 보여주는 그래프이다. 수직의 파선은 LABA의 중단을 나타낸다.

도 11은 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(흑색 사각형)와 비교하여, 위약으로 처리된 mITT 모집단(흑색 원)의 0, 1, 4, 8 및 12주의 방문에 의한, 기준선으로부터 페리오스틴의 평균 변화 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 12는 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(흑색 사각형)와 비교하여, 위약으로 처리된 mITT 모집단(흑색 원)의 0, 1, 4, 8 및 12주의 방문에 의한, 기준선으로부터 암배아 항원(CEA)의 평균 변화 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 13은 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(흑색 사각형)와 비교하여, 위약으로 처리된 mITT 모집단(흑색 원)의 0, 1, 4, 8 및 12주의 방문에 의한, 기준선으로부터 YKL-40의 평균 변화 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 14는 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(흑색 사각형)와 비교하여, 위약으로 처리된 mITT 모집단(흑색 원)의 0, 1, 2, 4, 6, 8 및 12주의 방문에 의한, 기준선으로부터 혈액내 호산구의 평균 변화 백분율을 보여주는

그래프이다.

도 15는 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(흑색 삼각형)와 비교하여, 위약으로 처리된 mITT 모집단(흑색 원)의 0, 4, 8 및 12주의 방문에 의한, 기준선으로부터 호기 산화질소 분율(NO)의 평균 변화 백분율을 보여주는 그래프이다. 수직의 파선은 LABA의 중단을 나타낸다.

도 16은 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(더하기 부호 및 파선)와 비교하여, 위약으로 처리된 mITT 모집단(백색 원 및 실선)에서의 기준선으로부터 12주에서의 FEV1의 변화(ℓ) 대 기준선 호기 산화질소 분율(FeNO)(PPB)의 산포도이다.

도 17은 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(더하기 부호 및 파선)와 비교하여, 위약으로 처리된 mITT 모집단(백색 원 및 실선)에서의 기준선으로부터 12주에서의 AM-PEF의 변화(ℓ /분) 대 기준선 FeNO(PPB)의 산포도이다.

도 18은 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(더하기 부호 및 파선)와 비교하여, 위약으로 처리된 mITT 모집단(백색 원 및 실선)에서의 기준선으로부터 12주에서의 PM-PEF의 변화(ℓ /분) 대 기준선 FeNO(PPB)의 산포도이다.

도 19는 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(더하기 부호 및 파선)와 비교하여, 위약으로 처리된 mITT 모집단(백색 원 및 실선)에서의 기준선으로부터 12주에서의 FEV1의 변화(ℓ) 대 혈액내 호산구 계수(10억개(GIGA)/ ℓ)의 산포도이다.

도 20은 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(더하기 부호 및 파선)와 비교하여, 위약으로 처리된 mITT 모집단(백색 원 및 실선)에서의 기준선으로부터 12주에서의 ACQ의 변화 대 혈액내 호산구 계수(10억개/ ℓ)의 산포도이다.

도 21은 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(더하기 부호 및 파선)와 비교하여, 위약으로 처리된 mITT 모집단(백색 원 및 실선)에서의 기준선으로부터 12주에서의 1일마다의 알부테롤/레발부테롤 사용의 변화 대 혈액내 호산구 계수(10억개/ ℓ)의 산포도이다.

도 22는 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(더하기 부호 및 파선)와 비교하여, 위약으로 처리된 mITT 모집단(백색 원 및 실선)에서의 기준선으로부터 12주에서의 ACQ의 변화 대 기준선 페리오스틴의 산포도이다.

도 23은 항-IL-4R 항체 mAb1으로 처리된 환자(더하기 부호 및 파선)와 비교하여, 위약으로 처리된 mITT 모집단(백색 원 및 실선)에서의 기준선으로부터 12주에서의 ACQ의 변화 대 YKL-40의 산포도이다.

도 24는 천식 환자의 처치를 위한 시기 및 투여 요법의 개략도이다.

도 25는 흡입 코르티코스테로이드(ICS) 및 장기간 작용 베타2 효능제(LABA) 처치법에 의해 불완전하게 조절/비조절되는 지속성의 중등도 내지 중증 호산구성 천식 환자로의 12주 동안의 300mg mAb1 또는 위약 중 어느 하나의 주 1회 피하 투여로 행해진 무작위화, 위약 조절, 이중-맹검, 병행 그룹 연구의 환자 배치를 설명하는 다이어그램이다.

도 26a 및 **도 26b**는 위약(백색 삼각형) 또는 mAb1(흑색 원)의 투여 후 12주에 걸쳐 측정된 오전(a) 및 오후(b) 천식 증후의 산포도이다.

도 27은 집먼지진드기(HDM) 시험감염(challenge) 및 항-IL-4R 항체 또는 IL-13Ra2-Fc 데코이 수용체(decoy receptor) 분자 중 어느 하나로의 처치 또는 모의 처치 후의 인간화 IL-4/IL-4R 마우스(IL4^{hu/hu} IL-4R^{hu/hu})에서의 혈청 IgE 수준을 보여주는 그래프이다. 측정은 40일(제1 용량의 처치 24시간 전), 및 85일의 실험의 마지막에 취한 시료에서 이루어졌다.

도 28은 집먼지진드기(HDM) 시험감염 및 아이소타입 대조군, 항-IL-4R 항체 또는 IL-13Ra2-Fc 데코이 수용체 분자 중 어느 하나를 사용한 처치 또는 모의 처치 후의 야생형(Ba1b/c) 마우스에서의 혈청 IgE 수준을 보여주는 그래프이다.

도 29는 HDM 시험감염 및 표기된 처치 후의 인간화 IL-4/IL-4R 마우스의 폐의 콜라겐 함량($\mu\text{g}/\text{엽}$ 으로 표현)을 보여주는 그래프이다.

도 30은 HDM 시험감염 및 표기된 처치 후의 야생형 마우스의 폐의 콜라겐 함량($\mu\text{g}/\text{엽}$ 으로 표현)을 보여주는 그래프이다.

도 31a는 HDM 시험감염 및 표기된 처리 후의 인간화 IL4/IL-4R 마우스에서의 호산구 및 호중구의 수준을 보여주

는 그래프이며, 도 31b는 HDM 시험감염 및 표기된 처치 후의 인간화 IL4/IL4R 마우스에서의 정주 수지상 세포 및 염증성 수지상 세포의 수준을 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0032] 본 발명을 기술하기 전에, 본 발명은, 기술된 특정한 방법 및 실험 조건이 변할 수 있으므로, 이러한 방법 및 실험 조건으로 한정되지 않음이 이해되어야 한다. 또한, 본 발명의 범주는 첨부된 특허청구범위에 의해서만 제한될 것이므로, 본 명세서에 사용된 전문용어는 특수 구현예만을 기술할 목적이며, 제한되는 것으로 의도되지 않음이 이해되어야 한다.
- [0033] 달리 정의하지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는, 본 발명이 속한 당해 분야의 통상의 기술을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.
- [0034] 본 명세서에 사용되는 용어 "약"은, 인용된 특정 수치를 참조하여 사용되는 경우, 당해 값이 인용된 값으로부터 1% 이하로 변할 수 있음을 의미한다. 예를 들면, 본 명세서에 사용되는 표현 "약 100"은 99 및 101 및 이들 사이의 모든 값(예를 들면, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 등)을 포함한다.
- [0035] 본 명세서에 사용되는 용어 "치료", "치료하는" 등은 증후를 완화시키거나, 일시적 또는 영구적으로 증후의 원인을 제거하거나, 또는 지정된 장애 또는 질환의 증후의 출현을 예방하거나 늦추는 것을 의미한다.
- [0036] 본 명세서에 기술된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실시예에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 이제 기술된다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물은 그들 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다.
- [0037] **천식 급성악화의 발생률의 감소 방법**
- [0038] 본 발명은 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 천식 급성악화의 발생률의 감소를 필요로 하는 대상체에서의 천식 급성악화의 발생률의 감소 방법을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 표현 "천식 급성악화"는 천식의 하나 이상의 증후 또는 징후의 중증도 및/또는 빈도 및/또는 기간의 증가를 의미한다. 또한, "천식 급성악화"는 천식을 위한 치료 개입(예를 들어, 스테로이드 치료, 흡입 코르티코스테로이드 치료, 입원 등)을 필요로 하고/거나 그에 의해 치료가능한 대상체의 호흡기 건강의 임의의 악화를 포함한다. 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 천식 급성악화는 하기의 것 중 하나 이상으로 정의된다: (a) 2일 연속으로, 기준선으로부터 30% 이상의 오전 최대 호기 유량(본 명세서의 다른 곳에 기술된 바와 같은 "AM PEF")의 감소; (b) 2일 연속으로, 24시간 기간 내에 (기준선과 비교하여) 6회 이상의 추가의 알부테롤 또는 레발부테롤의 완화제 퍼프; 및 (c) (i) 전신(경구 및/또는 비경구) 스테로이드 치료, 또는 (ii) 기준선 수준의 적어도 4배까지의 흡입 코르티코스테로이드의 증가, 또는 (iii) 입원 중 적어도 하나를 필요로 하는 천식의 악화(예를 들어, 내과의 또는 기타 의료 전문가(medical practitioner)에 의해 결정된 바와 같음).
- [0039] 특정 예에서, 천식 급성악화는 "중증 천식 급성악화"로 분류될 수 있다. 중증 천식 급성악화는 사건 이전에 취한 용량의 4배 이상의 전신 코르티코스테로이드 또는 흡입 코르티코스테로이드 중 어느 하나를 사용한 치료 형태의 즉각적인 개입을 필요로 하는 사건을 의미한다. 이에 따라, 일반적인 표현 "천식 급성악화"는 더욱 구체적인 "중증 천식 급성악화"의 하위 범주를 포함하며, 이를 아우른다. 따라서, 본 발명은 중증 천식 급성악화의 발생률의 감소를 필요로 하는 환자에서의 중증 천식 급성악화의 발생률의 감소 방법을 포함한다.
- [0040] 천식 급성악화의 "발생률의 감소"는 본 발명의 약제학적 조성물을 제공받은 대상체가 치료 전보다 치료 후에 더 적은 천식 급성악화(즉, 적어도 1회 더 적은 천식 급성악화)를 경험하거나, 또는 본 발명의 약제학적 조성물을 사용한 치료의 개시 후 적어도 4주(예를 들어, 4, 6, 8, 12, 14주 또는 그 이상) 동안 천식 급성악화를 경험하지 않는 것을 의미한다. 천식 급성악화의 "발생률의 감소"는 대안적으로, 본 발명의 약제학적 조성물의 투여 후에, 대상체가 천식 급성악화를 경험할 가능성이 본 발명의 약제학적 조성물을 제공받지 않은 대상체에 비하여 적어도 10%(예를 들어, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% 또는 그 이상) 감소되는 것을 의미한다.
- [0041] **천식-관련 파라미터의 개선 방법**
- [0042] 또한, 본 발명은 하나 이상의 천식-관련 파라미터의 개선을 필요로 하는 대상체에서의 하나 이상의 천식-관련 파라미터의 개선 방법을 포함하며, 여기서, 상기 방법은 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 목적을 위하여, 천식 급성악화의 발생률의 감소(상기 기술된 바와 같음)는 하나 이상의 천식-관련 파라미터의 개선과 상관관계가 있으나; 이러한 상관관계가 모든

경우에 반드시 관찰되는 것은 아니다.

- [0043] "천식-관련 파라미터"의 예에는 (a) 1초간 강제 호기량(FEV1); (b) 오전 PEF(AM PEF) 및 오후 PEF(PM PEF)를 포함하는 최대 호기 유속(PEF); (c) 흡입성 기관지확장제, 예를 들어, 알부테롤 또는 레발부테롤의 사용; (d) 5-항목 천식 조절 설문(ACQ5) 점수; (e) 야간 각성; 및 (f) 22-항목 비부비동 결과 시험(SNOT-22) 점수가 포함된다. "천식-관련 파라미터의 개선"은 기준선으로부터 FEV1, AM PEF 또는 PM PEF 중 하나 이상의 증가 및/또는 기준선으로부터 1일 알부테롤/레발부테롤 사용, ACQ5 점수, 평균 야간 각성 또는 SNOT-22 점수 중 하나 이상의 감소를 의미한다. 천식-관련 파라미터에 관하여 본 명세서에 사용되는 용어 "기준선"은 본 발명의 약제학적 조성물의 투여 이전의, 또는 그의 투여 시의 환자에 대한 천식-관련 파라미터의 수치를 의미한다.
- [0044] 천식-관련 파라미터가 "개선"되었는지 여부를 결정하기 위하여, 파라미터는 기준선에서, 그리고 본 발명의 약제학적 조성물의 투여 후의 시점에서 정량화된다. 예를 들어, 천식-관련 파라미터는 본 발명의 약제학적 조성물을 사용한 초기 치료 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 14일에, 또는 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주 또는 그 이상의 시간에 측정될 수 있다. 치료의 개시 후 특정 시점의 파라미터의 값과 기준선에서의 파라미터의 값 사이의 차이를 사용하여, 천식 관련 파라미터의 "개선"(예를 들어, 경우에 따라, 측정되는 특정 파라미터에 따른 증가 또는 감소)이 존재하는지 여부를 규명한다.
- [0045] 본 명세서에 사용되는 용어 "획득" 또는 "획득하는"은 물리적 실체 또는 값, 예를 들어, 천식-관련 파라미터를 "직접적으로 획득"하거나 또는 "간접적으로 획득"함으로써 물리적 실체 또는 값, 예를 들어, 수치를 갖게 되는 것을 말한다. "직접적으로 획득"하는 것은 과정을 수행하여(예를 들어, 합성 또는 분석 방법을 수행하여), 물리적 실체 또는 값을 얻는 것을 의미한다. "간접적으로 획득"하는 것은 다른 단체 또는 공급처(예를 들어, 물리적 실체 또는 값을 직접적으로 획득하는 제3의 실험실)으로부터 물리적 실체 또는 값을 제공받는 것을 말한다. 물리적 실체를 직접적으로 획득하는 것은 물리적 물질, 예를 들어, 출발 물질의 물리적 변화를 포함하는 과정을 수행하는 것을 포함한다. 예시적인 변화에는 2가지 이상의 출발 물질로부터 물리적 실체를 제조하는 것, 물질을 전단시키거나, 단편화시키는 것, 물질을 분리하거나 정제하는 것, 2가지 이상의 개별 실체를 혼합물로 조합하는 것, 파괴를 포함하는 화학 반응을 수행하는 것 또는 공유 또는 비공유 결합을 형성하는 것이 포함된다. 값을 직접적으로 획득하는 것은 시료 또는 다른 물질에서의 물리적 변화를 포함하는 과정을 수행하는 것, 예를 들어, 물질, 예를 들어, 시료, 피분석물 또는 시약에서의 물리적 변화를 포함하는 분석 과정(때때로, 본 명세서에서, "물리적 분석"으로 언급됨)을 수행하는 것을 포함한다.
- [0046] 간접적으로 획득되는 정보는 보고서 형태로 제공될 수 있으며, 예를 들어, 종이, 또는 온라인 데이터베이스 또는 어플리케이션(application, "App")으로부터의 것과 같은 전자 형태로 제공될 수 있다. 보고서 또는 정보는 예를 들어, 건강관리 시설, 예를 들어, 병원 또는 클리닉; 또는 건강관리 제공자, 예를 들어, 의사 또는 간호사에 의해 제공될 수 있다.
- [0047] 1초간 강제 호기량(FEV1). 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 환자로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해 기준선으로부터의 1초간 강제 호기량(FEV1)의 증가가 야기된다. FEV1을 측정하기 위한 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 2005 미국 흉부 학회(American Thoracic Society, ATS)/유럽 호흡기 학회(European Respiratory Society, ERS) 권고를 만족하는 폐활량계(spirometer)를 사용하여 환자에게서 FEV1을 측정할 수 있다. 폐활량계의 ATS/ERS 표준이 지침으로 사용될 수 있다. 폐활량계는 일반적으로 적어도 6시간의 알부테롤 중단 후 오전 6시 내지 10시에 수행된다. 폐 기능 시험을 일반적으로 앉은 자세에서 측정하며, FEV1에 대하여 가장 높은 측정치를 기록한다(리터 단위).
- [0048] 본 발명은 항-IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 사용한 치료의 개시 후 12주에 기준선으로부터 적어도 0.05 l의 FEV1의 증가를 야기하는 치료 방법을 포함한다. 예를 들어, 본 발명에 따르면, 그를 필요로 하는 대상체로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해 12주에 기준선으로부터 약 0.05 l, 0.10 l, 0.12 l, 0.14 l, 0.16 l, 0.18 l, 0.20 l, 0.22 l, 0.24 l, 0.26 l, 0.28 l, 0.30 l, 0.32 l, 0.34 l, 0.36 l, 0.38 l, 0.40 l, 0.42 l, 0.44 l, 0.46 l, 0.48 l, 0.50 l 또는 그 이상의 FEV1의 증가가 야기된다.
- [0049] 오전 및 오후 최대 호기 유량(AM PEF 및 PM PEF). 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 환자로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해, 기준선으로부터 오전(AM) 및/또는 오후(PM) 최대 호기 유량(AM PEF 및/또는 PM PEF)의 증가가 야기된다. PEF의 측정 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 하나의 PEF의 측정 방법에 따르면, 환자에게 오전(AM) 및 오후(PM) PEF(및 1일 알부테롤 사용, 오전 및 오후 천식 증후 점수 및 구급 약제를 필요로 하는 천식 증후로 인한 야간 각성의 횟수)를 기록하기 위한 전자 PEF 계량기를 지급한다. 환자에 장치(device)의 사용

을 지시하며, 전자 PEF 계량기의 사용에 대하여 기재된 설명서를 환자에게 제공한다. 또한, 전문 의료인이 전자 PEF 계량기에서 적절한 변수를 기록하는 방법을 환자에게 설명할 수 있다. AM PEF는 일반적으로 임의의 알부테롤을 취하기 전에 기상 후 15분 내에(오전 6시 내지 오전 10시) 수행된다. PM PEF는 일반적으로 임의의 알부테롤을 취하기 전에 오후(오후 6시 내지 오후 10시)에 수행된다. 대상체는 그들의 PEF를 측정하기 전에 적어도 6시간 동안 알부테롤을 중단하려고 노력해야 한다. 3회의 PEF 활동이 환자에 의해 수행되며, 모든 3개의 값은 전자 PEF 계량기에 의해 기록된다. 통상 가장 높은 값이 평가를 위해 사용된다. 기준선 AM PEF는 제1 용량의, IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물의 투여 전 7일 동안 기록된 평균 AM 측정으로 계산될 수 있으며, 기준선 PM PEF는 제1 용량의, IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물의 투여 전 7일 동안 기록된 평균 PM 측정으로 계산될 수 있다.

[0050] 본 발명은 항-IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 사용한 치료의 개시 후 12주에 기준선으로부터 적어도 1.0 l/분의 AM PEF 및/또는 PM PEF의 증가를 야기하는 치료 방법을 포함한다. 예를 들어, 본 발명에 따르면, 그를 필요로 하는 대상체로의 IL-4R 길항제의 투여는 12주에 기준선으로부터 약 0.5 l/분, 1.0 l/분, 1.5 l/분, 2.0 l/분, 2.5 l/분, 3.0 l/분, 3.5 l/분, 4.0 l/분, 4.5 l/분, 5.0 l/분, 5.5 l/분, 6.0 l/분, 6.5 l/분, 7.0 l/분, 7.5 l/분, 8.0 l/분, 8.5 l/분, 9.0 l/분, 9.5 l/분, 10.0 l/분, 10.5 l/분, 11.0 l/분, 12.0 l/분, 15 l/분, 20 l/분 또는 그 이상의 PEF의 증가를 야기한다.

[0051] 알부테롤/레발부테롤 사용. 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 환자로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해 기준선으로부터 1일 알부테롤 또는 레발부테롤 사용의 감소가 야기된다. 알부테롤/레발부테롤 흡입 횟수는 환자에 의해 다 이어리, PEF 계량기 또는 기타 기록 장치에 매일 기록될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물을 사용한 치료 동안, 알부테롤/레발부테롤의 사용은 전형적으로, 정기적 또는 예방적이 아니라, 증후를 위한 필요에 근거할 수 있다. 기준선 알부테롤/레발부테롤 흡입 횟수/일은 제1 용량의, IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물의 투여 전 7일 동안의 평균에 기초하여 계산될 수 있다.

[0052] 본 발명은 항-IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 사용한 치료의 개시 후 12주에 기준선으로부터 적어도 0.25회 퍼프/일의 알부테롤/레발부테롤 사용의 감소를 야기하는 치료 방법을 포함한다. 예를 들어, 본 발명에 따르면, 그를 필요로 하는 대상체로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해 12주에 기준선으로부터 약 0.25회 퍼프/일, 0.50회 퍼프/일, 0.75회 퍼프/일, 1.00회 퍼프/일, 1.25회 퍼프/일, 1.5회 퍼프/일, 1.75회 퍼프/일, 2.00회 퍼프/일, 2.25회 퍼프/일, 2.5회 퍼프/일, 2.75회 퍼프/일, 3.00회 퍼프/일, 또는 그 이상의 알부테롤/레발부테롤 사용의 감소가 야기된다.

[0053] 5-항목 천식 조절 설문(ACQ) 점수. 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 환자로의 IL-4R 길항제의 투여는 기준선으로부터 5-항목 천식 조절 설문(ACQ5) 점수의 감소를 야기한다. ACQ5는 천식 조절을 평가하기 위한 입증된 설문이다.

[0054] 본 발명은 항-IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 사용한 치료의 개시 후 12주에 기준선으로부터 적어도 0.10점의 ACQ5 점수의 감소를 야기하는 치료 방법을 포함한다. 예를 들어, 본 발명에 따르면, 그를 필요로 하는 대상체로의 IL-4R 길항제의 투여는 12주에 기준선으로부터 약 0.10점, 0.15점, 0.20점, 0.25점, 0.30점, 0.35점, 0.40점, 0.45점, 0.50점, 0.55점, 0.60점, 0.65점, 0.70점, 0.75점, 0.80점, 0.85점 또는 그 이상의 ACQ 점수의 감소를 야기한다.

[0055] 야간 각성. 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 환자로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해 기준선으로부터 평균 야간 각성 횟수의 감소가 야기된다.

[0056] 본 발명은 항-IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 사용한 치료의 개시 후 12주에 기준선으로부터 적어도 약 0.10회의 평균 야간 각성 횟수의 감소를 야기하는 치료 방법을 포함한다. 예를 들어, 본 발명에 따르면, 그를 필요로 하는 대상체로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해 12주에 기준선으로부터 약 0.10회/야간, 0.15회/야간, 0.20회/야간, 0.25회/야간, 0.30회/야간, 0.35회/야간, 0.40회/야간, 0.45회/야간, 0.50회/야간, 0.55회/야간, 0.60회/야간, 0.65회/야간, 0.70회/야간, 0.75회/야간, 0.80회/야간, 0.85회/야간, 0.90회/야간, 0.95회/야간, 1.0회/야간, 2.0회/야간 또는 그 이상의 평균 야간 각성 횟수의 감소가 야기된다.

[0057] 22-항목 비부비동 결과 시험(SNOT-22) 점수. 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 환자로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해, 기준선으로부터 22-항목 비부비동 결과 시험(SNOT-22)의 감소가 야기된다. SNOT-22는 삶의 질에 대한 만성 비부비동염의 영향을 평가하기 위한 입증된 설문이다(문헌[Hopkins et al 2009, Clin. Otolaryngol. 34: 447-454]).

- [0058] 본 발명은 항-IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 사용한 치료의 개시 후 12주에 기준선으로부터 적어도 약 1점/야간의 SNOT-22 점수의 감소를 야기하는 치료 방법을 포함한다. 예를 들어, 본 발명에 따르면, 그를 필요로 하는 대상체로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해 12주에 기준선으로부터 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13점 또는 그 이상의 SNOT-22 점수의 감소가 야기된다.
- [0059] **천식의 치료 방법**
- [0060] 본 발명은 특정 구현예에 따르면, 예를 들어, 호산구성 천식을 포함하는 천식의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 천식의 치료 방법을 제공하며, 여기서, 상기 방법은 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상체에서 중등도 내지 중증 호산구성 천식(예를 들어, 지속성의 중등도 내지 중증 호산구성 천식)을 치료하는데 유용하다.
- [0061] 본 발명에 따르면, 대상체가 적어도 300개 세포/ μl 의 혈액내 호산구 수준 및/또는 적어도 3%의 객담내 호산구 수준을 나타낸다면, 대상체는 중등도 내지 중증 호산구성 천식을 갖는 것으로 확인된다. 혈액내 및/또는 객담내 호산구 수준을 측정하기 위한 당해 분야에 공지되어 있고 이용가능한 임의의 방법을 본 발명의 맥락에서 사용하여, 대상체가 중등도 내지 중증 호산구성 천식을 갖고, 이에 따라, 본 발명의 치료 방법에 적절한 대상체인 것을 확인할 수 있다.
- [0062] 본 발명의 관련 양태에 따르면, (a) 적어도 300개 세포/ μl 의 혈액내 호산구 수준 및/또는 적어도 3%의 객담내 호산구 수준을 나타내는 환자를 선택하는 단계; 및 (b) IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 천식의 치료 방법이 제공된다.
- [0063] 다른 양태에서, 중등도 내지 중증 천식의 치료 동안 흡입 코르티코스테로이드(ICS) 및/또는 장기간 작용 베타-효능제(LABA)에 대한 천식 환자의 의존성의 감소 또는 제거 방법이 제공된다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 백그라운드 치료법으로 조절되지 않거나 불안정하게 조절되는 중등도 내지 중증 천식 환자를 선택하는 단계; 초기 치료 기간 동안 규정된 용량의 IL-4R 길항제, 바람직하게는 항-IL-4R 항체를 환자에게 투여하면서, 초기 치료 기간 동안 환자의 백그라운드 치료법을 유지하는 단계; 및 이후의 치료 기간에 걸쳐 백그라운드 치료법 중 하나 이상의 구성요소의 투여량을 점진적으로 감소시키면서, IL-4R 길항제를 계속 투여하는 단계를 포함한다. 용어 "백그라운드 치료법"은 천식을 치료하기 위해 사용되는 당해 분야에 공지되어 있는 표준의 또는 전형적 치료제를 말한다. 특정 구현예에서, 백그라운드 치료법은 ICS, LABA 또는 둘 모두의 병용을 포함한다. 일부 구현예에서, ICS 및/또는 LABA의 투여량은 초기 치료 기간에 제거되거나 완전히 중단된다. 예를 들어, LABA, 예를 들어, 살메테롤 또는 포르모테롤이 초기 치료 기간에 투여되고, 이후의 치료 기간에 완전히 중지되거나 중단된다.
- [0064] 중등도 내지 중증 천식 환자를 위한 치료 요법의 일 예는 도 24에 나타나 있으며, 여기서, IL-4R 길항제는 중등도 내지 중증 천식 환자에게 투여된다. 초기 치료 기간("안정기"로도 지칭) 동안, LABA 및 ICS가 백그라운드 치료법으로서 환자에게 투여된다. 이후의 치료 기간("중단기"로도 지칭) 동안, LABA의 투여가 중지되며, 다시 말하면, LABA가 중단되거나 제거된다. ICS는 이후의 치료 기간에 걸쳐 그것이 제거될 때까지 점진적으로 감소된다.
- [0065] 관련 양태에서, 전신 백그라운드 치료법 중단과 함께 백그라운드 치료법에 대한 부가(add-on) 치료법을 포함하는 천식의 치료 방법이 제공된다. 특정 구현예에서, IL-4R 길항제는 부가 치료법으로서, 소정의 기간(예를 들어, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 5개월, 12개월, 18개월, 24개월 또는 그 이상)("안정기"로도 지칭) 동안 백그라운드 치료법 중인 천식 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 백그라운드 치료법은 ICS 및/또는 LABA를 포함한다. 안정기는 백그라운드 치료법 중단기로 이어지며, 여기서, 백그라운드 치료법을 구성하는 하나 이상의 구성요소가 중단되거나, 감소되거나, 제거되는 한편, 부가 치료법은 계속된다. 일부 구현예에서, 백그라운드 치료법은 중단기 동안 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50% 또는 그 이상 감소될 수 있다. 중단기는 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주 또는 그 이상 지속될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 백그라운드 치료법은 중단기 동안 약 5% 감소될 수 있으며, 중단기는 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주 또는 그 이상 지속될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 백그라운드 치료법은 중단기 동안 약 10% 감소될 수 있으며, 중단기는 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주 또는 그 이상 지속될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 백그라운드 치료법은 중단기 동안 약 20% 감소될 수 있으며, 중단기는 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주 또는 그 이상 지속될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 백그라운드 치료법은 중단기 동안 약 30% 감소될 수 있으며, 중단기는 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주 또는 그 이상 지속될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 백그라운드 치료법은 중단기 동안 약 40% 감소될 수 있으며, 중단기는 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주,

9주, 10주, 11주, 12주 또는 그 이상 지속될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 백그라운드 치료법은 중단기 동안 약 50% 이상 감소될 수 있으며, 중단기는 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주 또는 그 이상 지속될 수 있다.

[0066] 일부 다른 구현예에서, 본 발명은 천식과 관련된 질환 또는 합병증, 예를 들어, 만성 비부비동염, 알러지성 비염, 알러지성 진균 비부비동염, 알러지성 기관지 폐 아스페르길루스증, 통합 기도 질환(unified airway disease), 처그-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome), 혈관염, 만성폐쇄폐병(COPD) 및 운동-유도 기관지연축의 치료 또는 완화 방법을 포함한다.

[0067] 또한, 본 발명은 지속성 천식의 치료 방법을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "지속성 천식"은 대상체가 주간 및/또는 야간에 적어도 주 1회 증후를 가지며, 증후가 수시간 내지 수일 지속되는 것을 의미한다. 대안적인 특정 구현예에서, 지속성 천식은 "경증 지속성"(예를 들어, 주 2회 초과이나 매일보다는 적게, 일상 활동 또는 수면을 방해하기에 충분히 심각한 증후를 가지고/거나 폐 기능이 정상이거나 기관지확장제의 흡입으로 회복됨), "중등도 지속성"(예를 들어, 매일 증후가 발생하며, 적어도 주마다 수면이 방해되고/거나 폐 기능이 중등도로 비정상임) 또는 "중증 지속성"(예를 들어, 입증된 약제의 올바른 사용에도 불구하고 증후가 계속되고/거나 폐 기능이 심각하게 영향을 받음)이다.

[0068] **인터류킨-4 수용체 길항제**

[0069] 본 발명의 방법은 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제를 포함하는 치료적 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 "IL-4R 길항제"는 IL-4R에 결합하거나 그와 상호작용하며, IL-4R이 시험관내에서 또는 생체내에서 세포 상에 발현되는 경우 IL-4R의 정상 생물학적 신호전달 기능을 억제하는 임의의 작용제(agent)이다. IL-4R 길항제의 범주의 비제한적인 예에는 소분자 IL-4R 길항제, 항-IL-4R 압타머(aptamer), 펩티드-기반의 IL-4R 길항제(예를 들어, "펩티바디(peptibody)" 분자) 및 인간 IL-4R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체의 항원-결합 단편이 포함된다.

[0070] 용어 "인간 IL4R"(hIL-4R)은 인터류킨-4(IL-4)에 특이적으로 결합하는 인간 사이토카인 수용체, 예를 들어, IL-4R α (SEQ ID NO: 274)를 말한다.

[0071] 용어 "항체"는 4개의 폴리펩티드 쇄, 이황화 결합에 의해 상호-연결된 2개의 중(H)쇄 및 2개의 경(L)쇄 및 그의 멀티머(예를 들어, IgM)를 포함하는 면역글로불린 분자를 말한다. 각 중쇄는 중쇄 가변 영역(본 명세서에서 HCVR 또는 V_H로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, C_H1, C_H2 및 C_H3을 포함한다. 각 경쇄는 경쇄 가변 영역(본 명세서에서 LCVR 또는 V_L로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인(C_L1)을 포함한다. V_H 및 V_L 영역은 상보성 결정 영역(CDR)으로 칭해지는 과가변성 영역으로 더 세분되고, 프레임워크 영역(FR)으로 칭해지는 더 보존적인 영역에 개재될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L은 다음의 순서로 아미노-말단으로부터 카르복시-말단까지 배열되는 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 상이한 구현예에서, 항-IL-4R 항체(또는 그의 항원-결합 부분)의 FR은 인간 생식세포계열 서열과 동일할 수 있거나, 또는 자연적으로 또는 인공적으로 변형될 수 있다. 아미노산 컨센서스(consensus) 서열은 둘 이상의 CDR의 병행 분석을 기준으로 정의될 수 있다.

[0072] 용어 "항체"는 또한 완전한 항체 분자의 항원-결합 단편을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 항체의 "항원-결합 부분", 항체의 "항원-결합 단편" 등은 항원에 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는, 임의의 자연적으로 발생하는, 효소에 의해 얻을 수 있는, 합성, 또는 유전자 조작된 폴리펩티드 또는 당단백질을 포함한다. 항체의 항원-결합 단편은, 예를 들어 항체 가변 도메인 및 임의로, 불변 도메인을 암호화하는 DNA의 조작 및 발현을 수반하는 단백질 분해 또는 재조합 유전자 조작 기술과 같은 임의의 적절한 표준 기술을 사용하여 완전한 항체 분자로부터 유래될 수 있다. 이러한 DNA는 공지되어 있고/거나, 예를 들어 상업적 공급처, DNA 라이브러리(예를 들어, 과지-항체 라이브러리를 포함)로부터 용이하게 이용가능하거나, 또는 합성될 수 있다. DNA는 화학적으로 또는 분자 생물학 기술을 사용하여, 예를 들어 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적절한 구성으로 배열하는 것, 또는 코돈을 도입하거나, 시스테인 잔기를 생성하거나, 아미노산을 변형, 부가 또는 결실시키는 것 등에 의해 시퀀싱 및 조작될 수 있다.

[0073] 항원-결합 단편의 비-제한적 예는 (i) Fab 단편; (ii) F(ab')₂ 단편; (iii) Fd 단편; (iv) Fv 단편; (v) 단쇄 Fv(scFv) 분자; (vi) dAb 단편; 및 (vii) 구속된 FR3-CDR3-FR4 펩티드 또는 항체의 과가변 영역을 모방하는 아미노산 잔기(예를 들어, 분리된 상보성 결정 영역(CDR), 예를 들어, CDR3 펩티드)로 구성되는 최소 인식 단위를

포함한다. 다른 조작된 분자, 예를 들어, 도메인-특이적 항체, 단일 도메인 항체, 도메인-결실 항체, 키메라 항체, CDR-이식 항체, 디아바디(diabody), 트리아바디(triobody), 테트라바디(tetrabody), 미니바디(minibody), 나노바디(nanobody)(예를 들어, 1가 나노바디, 2가 나노바디 등), 소형 모듈 면역약제(small modular immunopharmaceutical, SMIP) 및 상어(shark) 가변 IgNAR 도메인이 또한 표현 "항원-결합 단편" 내에 포함된다.

[0074] 항체의 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 것이다. 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성을 가질 수 있고, 하나 이상의 프레임워크 서열에 인접하거나, 그와 인 프레임(in frame)으로 존재하는 적어도 하나의 CDR을 일반적으로 포함할 것이다. V_L 도메인과 회합되는 V_H 도메인을 가지는 항원-결합 단편에서, V_H 및 V_L 도메인은 임의의 적절한 배열로 서로에 대해 위치될 수 있다. 예를 들어, 가변 영역은 다 이머일 수도 있고, V_H - V_H , V_H - V_L 또는 V_L - V_L 다이머를 함유할 수도 있다. 대안적으로, 항체의 항원-결합 단편은 모노머 V_H 또는 V_L 도메인을 함유할 수 있다.

[0075] 특정 구현예에서, 항체의 항원-결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유 결합된 적어도 하나의 가변 도메인을 함유할 수 있다. 본 발명의 항체의 항원-결합 단편 내에서 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 비-제한적인 예시적인 구성은 (i) V_H - C_H1 ; (ii) V_H - C_H2 ; (iii) V_H - C_H3 ; (iv) V_H - C_H1 - C_H2 ; (v) V_H - C_H1 - C_H2 - C_H3 ; (vi) V_H - C_H2 - C_H3 ; (vii) V_H - C_L ; (viii) V_L - C_H1 ; (ix) V_L - C_H2 ; (x) V_L - C_H3 ; (xi) V_L - C_H1 - C_H2 ; (xii) V_L - C_H1 - C_H2 - C_H3 ; (xiii) V_L - C_H2 - C_H3 ; 및 (xiv) V_L - C_L 을 포함한다. 상기 열거한 예시적인 임의의 구성을 포함하는 가변 및 불변 도메인의 임의의 구성에서, 가변 및 불변 도메인은 서로 직접적으로 연결될 수 있거나, 또는 완전한 또는 불완전한 힌지 또는 링커 영역에 의해 연결될 수 있다. 힌지 영역은 단일 폴리펩티드 분자에서 인접한 가변 및/또는 불변 도메인 사이의 유연성 또는 준-유연성의 결합을 초래하는 적어도 2개(예를 들어, 5, 10, 15, 20, 40, 60개 또는 그 이상)의 아미노산으로 구성될 수 있으며, 바람직하게는 힌지 영역은 2 내지 60개 아미노산, 바람직하게는 5 내지 50개, 또는 바람직하게는 10 내지 40개 아미노산으로 구성될 수 있다. 게다가, 본 발명의 항체의 항원-결합 단편은 서로 및/또는 하나 이상의 모노머 V_H 또는 V_L 도메인(예를 들어, 이황화 결합(들)에 의해)과의 비-공유적 회합으로 상기 열거된 임의의 가변 및 불변 도메인 구성의 호모-다이머 또는 헤테로-다이머(또는 다른 멀티머)를 포함할 수 있다.

[0076] 완전한 항체 분자와 같이, 항원-결합 단편은 단일특이적 또는 다중특이적(예를 들어, 이중특이적)일 수 있다. 항체의 다중특이적 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 2개의 상이한 가변 도메인을 포함할 것이며, 각 가변 도메인은 개별 항원에 또는 동일한 항원 상의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 임의의 다중특이적 항체 포맷은 당해 분야에서 이용가능한 통상적인 기술을 사용하여 본 발명의 항체의 항원-결합 단편의 맥락에서의 이용을 위해 조정될 수 있다.

[0077] 항체의 불변 영역은 보체를 고정하고 세포-의존성 세포독성을 매개하는 항체의 능력에서 중요하다. 따라서, 항체의 아이소타입(isotype)은 항체가 세포독성을 매개하기 위해 바람직한지 여부에 기초하여 선택될 수 있다.

[0078] 용어 "인간 항체"는 인간 생식세포 계열 면역글로불린 서열로부터 유래되는 가변 및 불변 영역을 가지는 항체를 포함한다. 그럼에도 불구하고, 본 발명에서 특징으로 하는 인간 항체는, 예를 들어 CDR 및 특히 CDR3 내에 인간 생식세포계열 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내 무작위 또는 위치-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입되는 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나 용어 "인간 항체"는 마우스(mouse)와 같은 다른 포유동물 종의 생식세포 계열로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 이식된 항체를 포함하지 않는다.

[0079] 용어 "재조합 인간 항체"는 숙주 세포에 트랜스펙션된(transfected) 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체(하기에서 추가로 설명), 재조합체로부터 분리된 항체, 조합 인간 항체 라이브러리(하기에서 추가로 설명), 인간 면역글로불린 유전자에 대한 트랜스제닉 동물(예를 들어, 마우스)로부터 분리된 항체(예를 들어, 문헌 [Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295] 참조) 또는 다른 DNA 서열로의 인간 면역글로불린 유전자 서열의 스플라이싱을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 또는 분리된 항체와 같이 재조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 또는 분리된 모든 인간 항체를 포함한다. 이러한 재조합 인간 항체는 인간 생식세포 계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 가진다. 그러나 특정 구현예에서, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관내 돌연변이유발(또는, 인간 Ig 서열에 대한 트랜스제닉 동물이 사용될 때, 생체내 체세포 돌연변이유발)을 겪고, 이에 따라, 재조합 항체의 V_H 및 V_L 영역의 아미

노산 서열은 인간 생식세포 계열 V_H 및 V_L 서열로부터 유래되고 그와 관련되는 한편, 생체내에서 인간 항체 생식세포 계열 레퍼토리 내에서 자연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0080] 인간 항체는 2가지 형태로 존재할 수 있으며, 이는 힌지 이질성과 관련된다. 한 형태에서, 면역글로블린 분자는 다이머가 사슬간 중쇄 이황화 결합에 의해 결합되는 대략 150 내지 160 kDa의 안정적인 4개의 사슬 작제물 (construct)을 포함한다. 제2 형태에서, 다이머는 사슬간 이황화 결합을 통해 연결되지 않고, 약 75 내지 80 kDa의 분자가 공유적으로 결합된 경쇄 및 중쇄(절반의 항체)로 구성되어 형성된다. 이들 형태는 심지어 친화성 정제 후에도 분리하는 것이 매우 어렵다.

[0081] 다양한 무손상(intact) IgG 아이소타입에서 제2 형태의 출현 빈도는, 제한되는 것은 아니지만, 항체의 힌지 영역 아이소타입과 관련된 구조적 차이에 기인한다. 인간 IgG4 힌지의 힌지 영역 내의 단일의 아미노산 치환은 인간 IgG1 힌지를 사용하여 전형적으로 관찰되는 수준까지 제2 형태의 출현을 상당히 감소시킬 수 있다(문헌 [Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105]). 본 발명은, 예를 들어 생성에 있어 원하는 항체 형태의 수율을 개선시키는데 바람직할 수 있는 힌지, C_H2 또는 C_H3 영역 내의 하나 이상의 돌연변이를 가지는 항체를 포함한다.

[0082] "분리된 항체"는 그것의 천연 환경의 적어도 하나의 구성요소로부터 확인되고 분리 및/또는 회수된 항체를 의미한다. 예를 들어, 유기체의 적어도 하나의 구성요소로부터, 또는 항체가 자연적으로 존재하거나, 자연적으로 생성되는 조직 또는 세포로부터 분리 또는 제거된 항체는 본 발명의 목적을 위한 "분리된 항체"이다. 분리된 항체는 또한 재조합 세포 내의 동소(*in situ*) 항체를 포함한다. 분리된 항체는 적어도 1회의 정제 또는 분리 단계로 처리된 항체이다. 특정 구현예에 따르면, 분리된 항체는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다.

[0083] 용어 "특이적으로 결합하는" 등은 생리 조건 하에서 상대적으로 안정적인 복합체를 항원과 함께 형성하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 의미한다. 항체가 항원에 특이적으로 결합하는지 여부의 결정 방법은 당해 분야에 잘 알려져 있고, 예를 들어 평형투석, 표면 플라즈몬 공명 등을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 맥락에서 사용되는 IL-4R에 "특이적으로 결합하는" 항체는 표면 플라즈몬 공명 검정으로 측정시, 약 1000 nM 미만, 약 500 nM 미만, 약 300 nM 미만, 약 200 nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 90 nM 미만, 약 80 nM 미만, 약 70 nM 미만, 약 60 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 40 nM 미만, 약 30 nM 미만, 약 20 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만, 약 4 nM 미만, 약 3 nM 미만, 약 2 nM 미만, 약 1 nM 미만 또는 약 0.5 nM 미만의 K_D 로 IL-4R 또는 그의 부분에 결합하는 항체를 포함한다. 그러나, 인간 IL-4R에 특이적으로 결합하는 분리된 항체는 다른(비인간) 종 유래의 다른 항원, 예를 들어, IL-4R 분자에 대하여 교차-반응성을 가질 수 있다.

[0084] 본 발명의 방법에 유용한 항-IL-4R 항체는 항체가 유래되는 상응하는 생식세포 계열 서열과 비교하여 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 프레임워크 및/또는 CDR 서열 내에 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 치환 및/또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 삽입 및/또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 결실)을 포함할 수 있다. 이러한 돌연변이는 본 명세서에 개시된 아미노산 서열을 예를 들어, 공개 항체 서열 데이터베이스로부터 입수가능한 생식세포 계열 서열과 비교함으로써 용이하게 확인될 수 있다. 본 발명은 본 명세서에 개시된 아미노산 서열 중 임의의 것으로부터 유래된 항체 및 그의 항원-결합 단편의 사용을 수반하는 방법을 포함하며, 여기서, 하나 이상의 프레임워크 내의 하나 이상의 아미노산(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산) 및/또는 하나 이상의(예를 들어, 테트라머 항체에 대해서는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개, 또는 항체의 HCVR 및 LCVR에 대해서는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개) CDR 영역은 항체가 유래되는 생식세포 계열 서열의 상응하는 잔기(들)로, 또는 다른 인간 생식세포 계열 서열의 상응하는 잔기(들)로, 또는 상응하는 생식세포 계열 잔기(들)의 보존적 아미노산 치환으로 돌연변이된다(이러한 서열 변화는 집합적으로 본 명세서에 "생식세포 계열 돌연변이"로 지칭됨). 당해 분야의 숙련자는 본 명세서에 개시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열로 시작하여, 하나 이상의 개별 생식세포 계열 돌연변이를 포함하는 수많은 항체 및 항원-결합 단편 또는 그의 조합을 용이하게 생성할 수 있다. 특정 구현예에서, V_H 및/또는 V_L 도메인 내의 프레임워크 및/또는 CDR 잔기 모두는 항체가 유래되는 원래 생식세포 계열 서열에서 관찰되는 잔기로 복귀 돌연변이된다. 다른 구현예에서, 오직 특정 잔기, 예를 들어, 오직 FR1의 처음 8개 아미노산 내에서, 또는 FR4의 마지막 8개 아미노산 내에서 관찰되는 돌연변이된 잔기, 또는 오직 CDR1, CDR2 또는 CDR3 내에서 관찰되는 돌연변이된 잔기만이 원래 생식세포 계열 서열로 복귀 돌연변이된다. 다른 구현예에서, 프레임워크 및/또는 CDR 잔기(들) 중 하나 이상은 상이한 생식세포 계열 서열(즉, 항체가 원래 유래되었던 생식세포 계열 서열과 상이한 생식세포 계열 서열)의 상응하는 잔기(들)로 돌연변이된다. 추가로, 본 발

명의 항체는 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내의 둘 이상의 생식세포 계열 돌연변이의 임의의 조합을 함유할 수 있으며, 예를 들어, 특정 개별 잔기가 특정 생식세포 계열 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이되는 한편, 원래 생식세포 계열 서열과 상이한 특정 다른 잔기가 유지되거나, 상이한 생식세포 계열 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이된다. 하나 이상의 생식세포 계열 돌연변이를 함유하는 항체 및 항원-결합 단편은 일단 수득되면, 하나 이상의 원하는 특성, 예컨대 개선된 결합 특이성, 증가된 결합 친화성, 개선되거나 향상된 길항적 또는 효능적 생물학적 특성(경우에 따라), 감소된 면역원성 등에 대해 용이하게 시험될 수 있다. 이러한 일반적 방식으로 수득된 항체 및 항원-결합 단편의 용도가 본 발명 내에 포함된다.

[0085] 본 발명은 또한 하나 이상의 보존적 치환을 가지는 본 명세서에서 개시되는 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 변이체를 포함하는 항-IL-4R 항체의 이용을 수반하는 방법을 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 본 명세서에서 개시되는 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 것에 대해, 예를 들어 10개 이하, 8개 이하, 6개 이하, 4개 이하 등의 보존적 아미노산 치환이 있는 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열을 가지는 항-IL-4R 항체의 용도를 포함한다.

[0086] 용어 "표면 플라즈몬 공명"은, 예를 들어 비아코어(BIAcore)TM 시스템(Biacore Life Sciences division of GE Healthcare, Piscataway, NJ)을 사용하여 바이오센서 매트릭스 내 단백질 농도의 변화의 검출에 의해 실시간 상호작용의 분석을 가능하게 하는 광학 현상을 말한다.

[0087] 용어 " K_D "는 특정 항체-항원 상호작용의 평형 해리상수를 말한다.

[0088] 용어 "에피토프"는 파라토프로 알려진 항체 분자의 가변 영역 내의 특정 항원 결합 위치와 상호작용하는 항원 결정인자(determinant)를 말한다. 단일의 항원은 1개 초과에 에피토프를 가질 수 있다. 따라서, 상이한 항체는 항원의 상이한 영역에 결합할 수 있고, 상이한 생물학적 효과를 가질 수 있다. 에피토프는 입체형태 또는 선형 중 하나일 수 있다. 입체형태 에피토프는 선형 폴리펩티드 사슬의 다른 세그먼트(segment)로부터 공간적으로 병치된 아미노산에 의해 생성된다. 선형 에피토프는 폴리펩티드 사슬 내의 인접한 아미노산 잔기에 의해 생성되는 것이다. 특정 상황에서, 에피토프는 항원 상의 당류, 포스포릴기, 또는 술폰닐기의 모이어티(moiety)를 포함할 수 있다.

[0089] **인간 항체의 제조**

[0090] 트랜스제닉 마우스에서의 인간 항체의 생성 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 본 발명의 맥락에서 이러한 임의의 공지된 방법을 사용하여, 인간 IL-4R에 특이적으로 결합하는 인간 항체를 제조할 수 있다.

[0091] VELOCIMMUNETM 기술(예를 들어, 미국 특허 제6,596,541호(Regeneron Pharmaceuticals) 참조) 또는 모노클로날 항체를 생성하기 위한 임의의 다른 공지되어 있는 방법을 사용하여, 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 갖는 IL-4R에 대한 고친화성 키메라 항체가 먼저 분리된다. VELOCIMMUNE[®] 기술은 마우스가 항원 자극에 반응하여 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 포함하는 항체를 생성하도록, 내인성 마우스 불변 영역 유전자좌에 작동가능하게 연결된 인간 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 게놈을 갖는 트랜스제닉 마우스의 발생을 수반한다. 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역을 암호화하는 DNA가 분리되고, 인간 중쇄 및 경쇄 불변 영역을 암호화하는 DNA에 작동가능하게 연결된다. 그 다음, DNA는 완전한 인간 항체를 발현시킬 수 있는 세포 내에서 발현된다.

[0092] 일반적으로, VELOCIMMUNE[®] 마우스는 관심있는 항원으로 시험감염되고, 림프 세포(예를 들어, B-세포)는 항체를 발현하는 마우스로부터 회수된다. 림프 세포를 골수종 세포주와 융합시켜 불멸 하이브리도마 세포주를 제조할 수 있으며, 그러한 하이브리도마 세포주는 관심있는 항원에 특이적인 항체를 생성하는 하이브리도마 세포주를 확인하기 위해 스크리닝되고 선택된다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역을 암호화하는 DNA는 분리되고, 중쇄 및 경쇄의 바람직한 아이소타입 불변 영역에 연결될 수 있다. 이러한 항체 단백질은 CHO 세포와 같은 세포에서 생성될 수 있다. 대안적으로, 항원-특이적 키메라 항체 또는 경쇄 및 중쇄의 가변 도메인을 암호화하는 DNA는 항원-특이적 림프구로부터 직접 분리될 수 있다.

[0093] 초기에, 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 갖는 고친화성 키메라 항체가 분리된다. 항체는 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있는 표준 절차를 사용하여 친화성, 선택성, 에피토프 등을 포함하는 바람직한 특징에 대해 특성화되고 선택된다. 마우스 불변 영역을 요망되는 인간 불변 영역으로 대체하여 본 발명에서 특징으로 하는 완전 인간 항체, 예를 들어 야생형 또는 변형된 IgG1 또는 IgG4를 생성한다. 선택된 불변 영역이 구체적인 용도에 따라 달라질 수 있지만, 고친화성 항원-결합 및 표적 특이성 특징은 가변 영역 내에 있다.

[0094] 일반적으로, 본 발명의 방법에서 사용될 수 있는 항체는 고체상에 고정화되거나 용액상 중의 항원에 결합시킴으

로써 측정되는 경우, 상기 기술된 바와 같은 고친화성을 갖는다. 마우스 불변 영역을 요망되는 인간 불변 영역으로 대체하여, 본 발명에서 특징으로 하는 완전 인간 항체를 생성한다. 선택된 불변 영역이 구체적인 용도에 따라 달라질 수 있지만, 고친화성 항원-결합 및 표적 특이성 특징은 가변 영역 내에 있다.

[0095] 본 발명의 방법의 맥락에서 사용될 수 있는 IL-4R에 특이적으로 결합하는 인간 항체 또는 항체의 항원-결합 단편의 구체적인 예에는 SEQ ID NO: 2, 18, 22, 26, 42, 46, 50, 66, 70, 74, 90, 94, 98, 114, 118, 122, 138, 142, 146, 162, 166, 170, 186, 190, 194, 210, 214, 218, 234, 238, 242, 258 및 262로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역(HCVR) 내에 포함되는 3개의 중쇄 CDR(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하는 임의의 항체 또는 항원-결합 단편이 포함된다. 항체 또는 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 10, 20, 24, 34, 44, 48, 58, 68, 72, 82, 92, 96, 106, 116, 120, 130, 140, 144, 154, 164, 168, 178, 188, 192, 202, 212, 216, 226, 236, 240, 250, 260 및 264로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역(LCVR) 내에 포함되는 3개의 경쇄 CDR(LCVR1, LCVR2, LCVR3)을 포함할 수 있다. HCVR 및 LCVR 아미노산 서열 내에서 CDR을 확인하는 방법 및 기술은 당해 분야에 널리 공지되어 있으며, 이를 사용하여 본 명세서에 개시된 특정 HCVR 및/또는 LCVR 아미노산 서열 내에서 CDR을 확인할 수 있다. CDR의 경계를 확인하기 위해 사용될 수 있는 예시적인 관례에는 예를 들어, 카바트(Kabat) 정의, 초티아(Chothia) 정의 및 AbM 정의가 포함된다. 일반적인 용어로, 카바트 정의는 서열 가변성에 기초하며, 초티아 정의는 구조 루프 영역의 위치에 기초하며, AbM 정의는 카바트 및 초티아 방법 간의 절충이다. 예를 들어, 문헌[Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest, "National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)]; 문헌[Al-Lazikani *et al.*, *J. Mol. Biol.* 273: 927-948(1997)]; 및 문헌[Martin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:9268-9272(1989)]을 참조한다. 항체 내의 CDR 서열을 확인하기 위해 공개 데이터베이스도 또한 이용가능하다.

[0096] 본 발명의 특정 구현예에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260 및 262/264로 구성된 군으로부터 선택되는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열쌍(HCVR/LCVR) 유래의 6개의 CDR(HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함한다.

[0097] 본 발명의 특정 구현예에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 4/6/8/12/14/16; 28/30/32/36/38/40; 52/54/56/60/62/64; 76/78/80/84/86/88; 100/102/104/108/110/112; 124/126/128/132/134/136; 148/150/152/156/158/160; 172/174/176/180/182/184; 196/198/200/204/206/208; 220/222/224/228/230/232; 및 244/246/248/252/254/256으로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 6개의 CDR(HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3)을 포함한다.

[0098] 본 발명의 특정 구현예에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260 및 262/264로 구성된 군으로부터 선택되는 HCVR/LCVR 아미노산 서열쌍을 포함한다.

[0099] **약제학적 조성물**

[0100] 본 발명은 IL-4R 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함하며, 여기서, IL-4R 길항제는 약제학적 조성물 내에 포함된다. 본 발명에서 특징으로 하는 약제학적 조성물은 적절한 담체, 부형제 및 적절한 운반, 전달, 내약성 등을 제공하는 다른 작용제와 함께 제형화된다. 다수의 적절한 제형은 모든 약사에게 알려진 처방집에서 찾을 수 있다: 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA]. 이들 제형은, 예를 들어 분말, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 지질(양이온성 또는 음이온성) 함유 소낭(예컨대 LIPOFECTIN™), DNA 컨주게이트, 무수 흡수 페이스트, 수중유 및 유중수 에멀전, 에멀전 카르보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반-고체 겔, 및 카르보왁스를 함유하는 반-고체 혼합물을 포함한다. 또한 문헌[Powell *et al.* "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) *J Pharm Sci Technol* 52:238-311]을 참조한다.

[0101] 본 발명의 방법에 따라 환자에게 투여되는 항체의 용량은 환자의 연령 및 크기, 증후, 질환, 투여 경로 등에 따라 달라질 수 있다. 바람직한 용량은 전형적으로 체중 또는 체표면적에 따라서 계산된다. 질환의 중증도에 따라, 치료 빈도와 기간이 조정될 수 있다. 항-IL-4R 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하기에 효과적인 투여량 및 스케줄은 경험에 의거하여 결정될 수 있고; 예를 들어, 환자 경과를 정기적인 평가에 의해 모니터링될 수 있고, 이에 따라 용량이 조정된다. 더욱이, 투여량의 중간 조정은 당해 분야에 널리 공지되어 있는 방법

을 사용하여 수행될 수 있다(예를 들어, 문헌[Mordenti *et al.*, 1991, *Pharmaceut. Res.* 8:1351]).

- [0102] 다양한 전달 시스템이 공지되어 있고, 본 발명에서 특징으로 하는 약제학적 조성물을 투여하기 위해 사용될 수 있으며, 예를 들어, 리포솜, 마이크로입자, 마이크로캡슐 내의 캡슐화, 돌연변이 바이러스를 발현시킬 수 있는 재조합 세포, 수용체 매개의 엔도시토시스(예를 들어, 문헌[Wu *et al.*, 1987, *J. Biol. Chem.* 262:4429-4432] 참조)가 있다. 투여 방법은, 제한되는 것은 아니지만, 피내, 근육내, 복막내, 정맥내, 피하, 비강내, 기관내, 경막외 및 경구 경로를 포함한다. 조성물은 임의의 편리한 경로에 의해, 예를 들어 주입(infusion) 또는 볼루스(bolus) 주사에 의해, 상피 또는 점막피부 라이닝(예를 들어, 경구 점막, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡착에 의해 투여될 수 있고, 다른 생물학적 활성 작용제와 함께 투여될 수 있다.
- [0103] 본 발명의 약제학적 조성물은 표준 주사바늘 및 주사기에 의해 피하 또는 정맥내로 전달될 수 있다. 게다가 피하 전달에 대해서, 펜형 전달 장치는 본 발명의 약제학적 조성물을 전달하는 데에서 용이하게 응용된다. 이러한 펜형 전달 장치는 재사용가능할 수 있거나 또는 일회용일 수 있다. 재사용가능한 펜형 전달 장치는 일반적으로 약제학적 조성물을 함유하는 교체가능한 카트리지를 이용한다. 일단 카트리지 내의 모든 약제학적 조성물이 투여되어, 카트리지가 비어 있다면, 빈 카트리지는 용이하게 폐기될 수 있고, 약제학적 조성물을 함유하는 새로운 카트리지로 교체될 수 있다. 그 다음, 펜형 전달 장치는 재사용될 수 있다. 일회용 펜형 전달 장치에서, 교체가 가능한 카트리지는 없다. 오히려, 일회용 펜형 전달 장치는 장치 내의 저장소에 보유된 약제학적 조성물로 사전에 채워져서 나온다. 일단 저장소에서 약제학적 조성물이 비워지면, 전체 장치가 폐기된다.
- [0104] 수많은 재사용가능한 펜형 및 자동주사 전달 장치가 본 발명의 약제학적 조성물의 피하 전달에서 응용된다. 예에는 제한되는 것은 아니지만, 몇가지만 언급하면, AUTOPEN™(Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK), DISETRONIC™ 펜(Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland), HUMALOG MIX 75/25™ 펜, HUMALOG™ 펜, HUMALIN 70/30™ 펜(Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), NOVOPEN™ I, II 및 III(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), NOVOPEN JUNIOR™(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), BD™ 펜(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ 및 OPTICLIK™(sanofi-aventis, Frankfurt, Germany)이 포함된다. 본 발명의 약제학적 조성물의 피하 전달에서 응용되는 일회용 펜형 전달 장치의 예에는, 제한되는 것은 아니지만, 몇가지만 언급하면, SOLOSTAR™ 펜(sanofi-aventis), FLEXPEN™(Novo Nordisk) 및 KWIKPEN™(Eli Lilly), SURECLICK™ 오토인젝터(Autoinjector)(Amgen, Thousand Oaks, CA), PENLET™(Haselmeier, Stuttgart, Germany), EPIPEN(Dey, L. P.) 및 HUMIRA™ 펜(Abbott Labs, Abbott Park IL)이 포함된다.
- [0105] 부비강으로의 직접적인 투여를 위하여, 본 발명의 약제학적 조성물은 예를 들어, 마이크로카테터(예를 들어, 내시경 및 마이크로카테터), 에어로졸화기, 분말 디스펜서, 네블라이저(nebulizer) 또는 흡입기를 사용하여 투여될 수 있다. 상기 방법은 그를 필요로 하는 대상체로의 에어로졸화 제형의 IL-4R 길항제의 투여를 포함한다. 예를 들어, IL-4R에 대한 에어로졸화 항체를 투여하여 환자에서 천식을 치료할 수 있다. 에어로졸화 항체는 예를 들어, 본 명세서에 그 전문이 포함되는 US8178098호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0106] 특정 상황에서, 약제학적 조성물은 제어된 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 일 구현예에서, 펌프가 사용될 수 있다(상기 문헌[Langer]; 문헌[Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201] 참조). 다른 구현예에서, 폴리머 재료가 사용될 수 있으며; 문헌[Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida]을 참조한다. 또 다른 구현예에서, 제어된 방출 시스템은 조성물의 표적의 근처에 배치되고, 이에 따라 일정 분율의 전신 투여만을 필요로 한다(예를 들어, 상기 문헌[Goodson, 1984, in *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, pp. 115-138] 참조). 다른 제어된 방출 시스템은 문헌[Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533]에 의한 검토에서 논의된다.
- [0107] 주사가능한 제제는 정맥내, 피하, 피내 및 근육내 주사, 점적 주입 등을 위한 투여형(dosage form)을 포함할 수 있다. 이들 주사가능한 제제는 공지되어 있는 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사가능한 제제는 주사를 위해 통상적으로 사용되는 멸균 수성 매질 또는 유성 매질 중에서 상기 설명한 항체 또는 그의 염을, 예를 들어 용해, 현탁화 또는 에멀전화하는 것에 의해 제조될 수 있다. 주사를 위한 수성 매질로서, 예를 들어, 생리 식염수, 글루코스 및 다른 보조제 등을 함유하는 등장 용액이 있으며, 이것은 알코올(예컨대, 에탄올), 폴리알코올(예컨대, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 비이온성 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 80, HCO-50(수소화된 피마자유의 폴리옥시에틸렌(50 mol) 부가물)) 등과 같은 적절한 가용화제와 병용하여 사용될 수 있다. 유성 매질로서, 예를 들어 참깨유, 대두유 등이 사용되며, 이는 벤질 벤조에이트, 벤질 알코올 등과 같은 가용화제와 병용하여 사용될 수 있다. 이에 따라 제조된 주사액은 바람직하게는 적절한 앰플(ampoule)에 채워진

다.

[0108] 유리하게는, 상기 설명한 경구 또는 비경구 이용을 위한 약제학적 조성물은 활성 성분의 용량을 적합하게 하기 에 적절한 단위 용량의 투여형으로 제조된다. 단위 용량의 이러한 투여형은, 예를 들어 정제, 환제, 캡슐제, 주 사제(앰플), 좌제 등을 포함한다.

[0109] 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있는 항-IL-4R 항체를 포함하는 예시적인 약제학적 조성물은 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제2012/0097565호에 개시되어 있다.

[0110] **투여량**

[0111] 본 발명의 방법에 따라 대상체에게 투여되는 IL-4R 길항제(예를 들면, 항-IL-4R 항체)의 양은 일반적으로 치료 적 유효량이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 어구 "치료적 유효량"은 하기의 것 중 하나 이상을 야기하는 IL-4R 길항제의 양을 의미한다: (a) 천식 급성악화의 발생률의 감소; (b) 하나 이상의 천식-관련 파라미터(본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같음)의 개선; 및/또는 (c) 상기도 염증성 질환의 하나 이상의 증후 또는 징후 의 검출가능한 개선. 또한, "치료적 유효량"은 대상체에서 천식을 억제하거나, 예방하거나, 완화시키거나 또는 그의 진행을 지연시키는 IL-4R 길항제의 양을 포함한다.

[0112] 항-IL-4R 항체의 경우에, 치료적 유효량은 약 0.05mg 내지 약 600mg, 예를 들어, 약 0.05mg, 약 0.1mg, 약 1.0 mg, 약 1.5mg, 약 2.0mg, 약 3.0mg, 약 5.0mg, 약 7.0mg, 약 10mg, 약 20mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg, 약 250mg, 약 260mg, 약 270mg, 약 280mg, 약 290mg, 약 300mg, 약 310mg, 약 320mg, 약 330mg, 약 340mg, 약 350mg, 약 360mg, 약 370 mg, 약 380mg, 약 390mg, 약 400mg, 약 410mg, 약 420mg, 약 430mg, 약 440mg, 약 450mg, 약 460mg, 약 470mg, 약 480mg, 약 490mg, 약 500mg, 약 510mg, 약 520mg, 약 530mg, 약 540mg, 약 550mg, 약 560mg, 약 570mg, 약 580mg, 약 590mg 또는 약 600mg의 항-IL-4R 항체일 수 있다. 특정 구현예에서, 300mg의 항-IL-4R 항체가 투여된 다.

[0113] 개별 용량에 포함되는 IL-4R 길항제의 양은 환자 체중 킬로그램당 항체 밀리그램(즉, mg/kg)으로 표현될 수 있 다. 예를 들어, IL-4R 길항제는 약 0.0001 내지 약 10mg/kg(환자 체중)의 용량으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0114] **병용 요법**

[0116] 특정 구현예에 따르면, 본 발명은 IL-4R 길항제와 병용하여 하나 이상의 추가의 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 표현 "와 병용하여"는 추가의 치료제가 IL-4R 길항제를 포함하는 약 제학적 조성물 전에, 그 후에 또는 그와 동시에 투여되는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 용어 "와 병용하 여"는 IL-4R 길항제와 제2 치료제의 순차적 또는 동시의 투여를 포함한다. 본 발명은 상가적 또는 상승적 활성 을 위하여 제2 치료제와 병용되는 IL-4R 길항제의 투여를 포함하는 천식 또는 관련 질환 또는 합병증의 치료, 또는 적어도 하나의 급성악화의 감소 방법을 포함한다.

[0117] 예를 들어, IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물 "이전에" 투여되는 경우, 추가의 치료제는 IL-4R 길항제 를 포함하는 약제학적 조성물의 투여 전 약 72시간, 약 60시간, 약 48시간, 약 36시간, 약 24시간, 약 12시간, 약 10시간, 약 8시간, 약 6시간, 약 4시간, 약 2시간, 약 1시간, 약 30분, 약 15분 또는 약 10분에 투여될 수 있다. IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물 "이후에" 투여되는 경우, 추가의 치료제는 IL-4R 길항제를 포 함하는 약제학적 조성물의 투여 후 약 10분, 약 15분, 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 4시간, 약 6시간, 약 8 시간, 약 10시간, 약 12시간, 약 24시간, 약 36시간, 약 48시간, 약 60시간 또는 약 72시간에 투여될 수 있다. IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물과 "동시의" 투여는 추가의 치료제가 IL-4R 길항제를 포함하는 약제학 적 조성물을 투여하고 5분 미만 내에(이전에, 이후에 또는 동시에) 개별 투여형으로 대상체에게 투여되거나, 또 는 추가의 치료제 및 IL-4R 길항제 둘 모두를 포함하는 단일의 조합된 투여 제형으로서 대상체에게 투여되는 것 을 의미한다.

[0118] 추가의 치료제는 예를 들어, 다른 IL-4R 길항제, IL-1 길항제(예를 들어, 미국 특허 제6,927,044호에 기재된 바 와 같은 IL-1 길항제 포함), IL-6 길항제, IL-6R 길항제(예를 들어, 미국 특허 제7,582,298호에 기재된 바와 같 은 항-IL-6R 항체 포함), TNF 길항제, IL-8 길항제, IL-9 길항제, IL-17 길항제, IL-5 길항제, IgE 길항제, CD48 길항제, 류코트리엔 억제제, 항-진균제, NSAID, 장기간 작용 베타₂ 효능제(예를 들어, 살메테롤 또는 포르 모테롤), 흡입 코르티코스테로이드(예를 들어, 플루티카손 또는 부테소니드), 전신 코르티코스테로이드(예를 들

어, 경구 또는 정맥내), 메틸잔틴, 네도크로밀 나트륨(nedocromil sodium), 크로몰린 나트륨(cromolyn sodium) 또는 그들의 조합일 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물은 장기간 작용 베타₂ 효능제 및 흡입 코르티코스테로이드를 포함하는 조합물(예를 들어, 플루티카손 + 살메테롤[예를 들어, Advair®(GlaxoSmithKline)]; 또는 부데소니드 + 포르모테롤[예를 들어, Symbicort®(Astra Zeneca)])과 병용하여 투여된다.

[0119] **투여 요법**

[0120] 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 다중의 용량의 IL-4R 길항제가 규정된 시간 경과에 걸쳐 대상체에게 투여될 수 있다. 이러한 방법은 다중의 용량의 IL-4R 길항제를 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 "순차적으로 투여하는"은, 각 용량의 IL-4R 길항제가 상이한 시점에, 예를 들면, 소정의 간격(예를 들면, 수시간, 수일, 수주 또는 수개월)으로 분리된 상이한 날에 대상체에게 투여되는 것을 의미한다. 본 발명은 단일의 초기 용량의 IL-4R 길항제 이후, 하나 이상의 제2 용량의 IL-4R 길항제 이후, 선택적으로, 하나 이상의 제3 용량의 IL-4R 길항제를 환자에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0121] 본 발명은 치료 반응이 달성되는 한, IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 약 주 4회, 주 2회, 주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회 또는 그 미만의 빈도의 투여 빈도로 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 항-IL-4R 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 투여를 수반하는 특정 구현예에서, 주 1회의 약 75mg, 150mg 또는 300mg의 양의 투여가 사용될 수 있다. 항-IL-4R 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 구현예에서, 2주마다 1회의 약 75mg, 150mg 또는 300mg의 양의 투여가 사용될 수 있다. 항-IL-4R 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 구현예에서, 3주마다 1회의 약 75mg, 150mg 또는 300mg의 양의 투여가 사용될 수 있다. 항-IL-4R 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 구현예에서, 4주마다 1회의 약 75mg, 150mg 또는 300mg의 양의 투여가 사용될 수 있다. 항-IL-4R 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 구현예에서, 5주마다 1회의 약 75mg, 150mg 또는 300mg의 양의 투여가 사용될 수 있다. 항-IL-4R 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 구현예에서, 6주마다 1회의 약 75mg, 150mg 또는 300mg의 양의 투여가 사용될 수 있다. 항-IL-4R 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 구현예에서, 8주마다 1회의 약 75mg, 150mg 또는 300mg의 양의 투여가 사용될 수 있다. 항-IL-4R 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 투여를 수반하는 다른 구현예에서, 12주마다 1회의 약 75mg, 150mg 또는 300mg의 양의 투여가 사용될 수 있다. 바람직한 투여 경로는 피하이다.

[0122] 용어 "주"는 (n × 7일) ± 2일, 바람직하게는 (n × 7일) ± 1일, 더욱 바람직하게는 (n × 7일)의 기간을 말하며, 여기서, "n"은 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 또는 그 이상의 주수를 나타낸다.

[0123] 용어 "초기 용량", "제2 용량" 및 "제3 용량"은 IL-4R 길항제의 투여의 시간 순서를 말한다. 따라서, "초기 용량"은 치료 요법의 시작 시에 투여되는 용량(또한 "기준선 용량"으로 언급됨)이며; "제2 용량"은 초기 용량 이후 투여되는 용량이고; "제3 용량"은 제2 용량 후 투여되는 용량이다. 초기, 제2 및 제3 용량은 모두 동일한 양의 IL-4R 길항제를 함유할 수 있지만, 일반적으로 투여 빈도의 측면에서 서로 상이할 수 있다. 그러나, 특정 구현예에서, 초기, 제2 및/또는 제3 용량 내에 함유된 IL-4R 길항제의 양은 치료 과정 동안 서로(예를 들면, 적절하게 상향 또는 하향 조정됨) 달라진다. 특정 구현예에서, 2개 이상(예를 들어, 2, 3, 4 또는 5개)의 용량이 "로딩 용량"으로서 치료 요법의 시작 시에 투여된 다음, 이후의 용량(예를 들어, "유지 용량")이 더 낮은 빈도 기준으로 투여된다. 일 구현예에서, 유지 용량은 로딩 용량보다 더 낮을 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 600mg의 로딩 용량 이후 약 75mg 내지 약 300mg의 유지 용량의 IL-4R 길항제가 투여될 수 있다.

[0124] 본 발명의 예시적인 일 구현예에서, 각 제2 및/또는 제3 용량은 직전 용량 후 1 내지 14주(예를 들면, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½주 또는 그 이상)에 투여된다. 어구 "직전 용량"은, 다중 투여의 순서에서, 끼어드는 용량 없이 순서에서 바로 다음 용량의 투여 전에 대상체에게 투여되는 IL-4R 길항제의 용량을 의미한다.

[0125] 상기 방법은 임의의 수의 제2 및/또는 제3 용량의 IL-4R 길항제를 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들면, 특정 구현예에서, 오직 단일의 제2 용량이 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, 2개 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 이상)의 제2 용량이 환자에게 투여된다. 마찬가지로, 특정 구현예에서, 오직 단일의 제3 용량이 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, 2개 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 이상)의 제3 용량이 환자에게 투여된다.

[0126] 다중의 제2 용량을 수반하는 구현예에서, 각 제2 용량은 다른 제2 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들면, 각 제2 용량은 직전 용량 후 1 내지 2주에 환자에게 투여될 수 있다. 유사하게, 다중의 제3 용량을 수반하는 구현예에서, 각 제3 용량은 다른 제3 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들면, 각 제3 용량은 직전 용량 후 2 내지 4주에 환자에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 제2 및/또는 제3 용량이 환자에게 투여되는 빈도는 치료 요법의 과정에 걸쳐 달라질 수 있다. 또한, 투여 빈도는, 임상 시험 후에 개별 환자의 요구에 따라 내과의에 의해 치료 과정 동안 조정될 수 있다.

[0127] 본 발명은 천식 또는 관련 질환을 치료하기 위한, IL-4R 길항제 및 제2 치료제의 환자로의 순차적인 투여를 포함하는 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 하나 이상의 용량의 IL-4R 길항제 이후, 하나 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 또는 그 이상)의 용량의 제2 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 하나 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 또는 그 이상)의 용량의 제2 치료제(예를 들어, 흡입 코르티코스테로이드 또는 베타2-효능제 또는 본 명세서의 다른 곳에 기술된 임의의 다른 치료제)가 투여된 후에, 약 75mg 내지 약 300mg의 하나 이상의 용량의 IL-4R 길항제가 투여되어, 천식의 하나 이상의 증후를 치료하거나, 완화시키거나, 감소시키거나, 개선시킬 수 있다. 일부 구현예에서, IL-4R 길항제를 하나 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 또는 그 이상)의 용량으로 투여하여, 하나 이상의 천식-관련 파라미터의 개선을 야기한 다음, 제2 치료제를 투여하여, 천식의 적어도 하나의 증후의 재발을 예방한다. 대안적인 구현예는 IL-4R 길항제와 제2 치료제의 동시의 투여에 관한 것이다. 예를 들어, 하나 이상(예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 또는 그 이상)의 용량의 IL-4R 길항제가 투여되며, 제2 치료제가 IL-4R 길항제와 비교하여 유사하거나 상이한 빈도로, 개별 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제2 치료제는 IL-4R 길항제 전에, 그 후에 또는 그와 동시에 투여된다.

[0128] **치료 모집단**

[0129] 본 발명의 방법은 IL-4R 길항제를 포함하는 치료적 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 표현 "그를 필요로 하는 대상체"는 천식(예를 들어, 중등도 내지 중증 호산구성 천식을 포함하는 호산구성 천식)의 하나 이상의 증후 또는 징후를 나타내거나, 또는 천식으로 진단된 인간 또는 비-인간 동물을 의미한다. 예를 들어, "그를 필요로 하는 대상체"는 예를 들어, 치료 전에 하나 이상의 천식-관련 파라미터, 예를 들어, FEV1 저하(예를 들어, 2.0 l 미만), AM PEF 저하(예를 들어, 400 l/분 미만), PM PEF 저하(예를 들어, 400 l/분 미만), 적어도 2.5의 ACQ5 점수, 적어도 1회/야간의 야간 각성 및/또는 적어도 20의 SNOT-22 점수를 나타내는(또는 나타낸 적이 있는) 대상체를 포함할 수 있다. 다양한 구현예에서, 상기 방법을 사용하여 경증, 중등도 내지 중증 및 중증 천식의 치료를 필요로 하는 환자에서, 경증, 중등도 내지 중증 및 중증 천식을 치료할 수 있다.

[0130] 관련 구현예에서, "그를 필요로 하는 대상체"는 IL-4R 길항제를 제공받기 전에, 흡입 코르티코스테로이드(ICS)/장기간 작용 베타₂-효능제 길항제(LABA)의 병용이 처방되었거나, 현재 이를 취하고 있는 대상체일 수 있다. ICS/LABA 치료법의 예에는 플루티카손/살메테롤 병용 요법 및 부데소니드/포르모토롤 병용 요법이 포함된다. 예를 들어, 본 발명은 IL-4R 길항제의 투여 직전 2주 이상 동안 규칙적인 과정의 ICS/LABA(이러한 이전의 치료는 본 명세서에서 "백그라운드 치료"로 지칭됨)를 취한 환자에게 IL-4R 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 본 발명은 백그라운드 치료가 IL-4R 길항제의 처음의 투여 시에 또는 그 직전에(예를 들어, 1일 내지 2주 전) 중지되는 치료 방법을 포함한다. 대안적으로, 백그라운드 치료는 IL-4R 길항제의 투여와 병용하여 계속될 수 있다. 또 다른 구현예에서, ICS 구성요소, LABA 구성요소 또는 둘 모두의 양은 IL-4R 길항제 투여의 시작 전에 또는 그 후에 점진적으로 감소된다. 일부 구현예에서, 본 발명은 적어도 12개월 이상 동안 지속성 천식 환자를 치료하는 방법을 포함한다. 일 구현예에서, 지속성 천식 환자는 치료제, 예를 들어, 코르티코스테로이드에 의한 치료에 내성이 있을 수 있으며, 본 발명의 방법에 따라 IL-4R 길항제가 투여될 수 있다.

[0131] 일부 구현예에서, "그를 필요로 하는 대상체"는 상승된 수준의 천식-관련 바이오마커를 갖는 대상체일 수 있다. 천식-관련 바이오마커의 예에는 비제한적으로, IgE, 흉선 및 활성화-조절 케모카인(TARC), 에오타신-3, CEA, YKL-40 및 페리오스틴이 포함된다. 일부 구현예에서, "그를 필요로 하는 대상체"는 300개/μl 이상의 혈액내 호산구를 갖거나 3% 이상의 객담내 호산구 수준을 갖는 대상체일 수 있다. 일 구현예에서, "그를 필요로 하는 대상체"는 호기 산화질소 분율(FeNO)에 의해 측정시, 상승된 수준의 기관지 또는 기도 염증이 있는 대상체일 수 있다.

[0132] 본 발명의 목적을 위하여, 건강한 대상체 내의 정상 IgE 수준은 약 100 kU/l 미만이다(예를 들어, ImmunoCAP® 검정[Phadia, Inc. Portage, MI]을 사용하여 측정시). 따라서, 본 발명은 상승된 혈청 IgE 수준을 나타내는 대상체를 선택하는 단계로서 상승된 혈청 IgE 수준이 약 100 kU/l 초과, 약 150 kU/l 초과, 약 500 kU/l 초과,

약 1000 kU/l 초과, 약 1500 kU/l 초과, 약 2000 kU/l 초과, 약 2500 kU/l 초과, 약 3000 kU/l 초과, 약 3500 kU/l 초과, 약 4000 kU/l 초과, 약 4500 kU/l 초과 또는 약 5000 kU/l 초과의 혈청 IgE 수준인 단계 및 치료적 유효량의 IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0133] 건강한 대상체에서의 TARC 수준은 106 ng/l 내지 431 ng/l 범위 내에 있으며, 평균은 약 239 ng/l이다. (TARC 수준을 측정하기 위한 예시적인 검정 시스템은 R&D Systems(Minneapolis, MN)에 의해 카탈로그 번호 DDN00으로 제공되는 TARC 정량적 ELISA 키트이다.) 따라서, 본 발명은 상승된 TARC 수준을 나타내는 대상체를 선택하는 단계로서, 상승된 TARC 수준이 약 431 ng/l 초과, 약 500 ng/l 초과, 약 1000 ng/l 초과, 약 1500 ng/l 초과, 약 2000 ng/l 초과, 약 2500 ng/l 초과, 약 3000 ng/l 초과, 약 3500 ng/l 초과, 약 4000 ng/l 초과, 약 4500 ng/l 초과 또는 약 5000 ng/l 초과의 혈청 TARC 수준인 단계 및 치료적 유효량의 IL-4R 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0134] 에오탁신-3은 Th2 사이토카인 IL-4 및 IL-13에 의해 상향 조절되는, 기도 상피 세포에 의해 방출되는 케모카인의 군에 속한다(문헌[Lilly et al 1999, J. Allergy Clin. Immunol. 104: 786-790]). 본 발명은 IL-4R 길항제를 투여하여, 상승된 수준, 예를 들어, 약 100 pg/ml 초과, 약 150 pg/ml 초과, 약 200 pg/ml 초과, 약 300 pg/ml 초과 또는 약 350 pg/ml 초과의 에오탁신-3이 있는 환자를 치료하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 혈청 에오탁신-3 수준은 예를 들어, ELISA에 의해 측정될 수 있다.

[0135] 페리오스틴은 Th2-매개의 염증 과정에 수반되는 세포외 기질 단백질이다. 페리오스틴 수준은 천식 환자에서 상향 조절되는 것으로 관찰된다(문헌[Jia et al 2012 J Allergy Clin Immunol. 130:647-654.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.025. Epub 2012 Aug 1]). 본 발명은 IL-4R 길항제를 투여하여, 상승된 수준의 페리오스틴이 있는 환자를 치료하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0136] 호기 NO 분율(FeNO)은 기관지 또는 기도 염증의 바이오마커이다. FeNO는 IL-4 및 IL-13을 포함하는 염증성 사이토카인에 반응하여 기도 상피 세포에 의해 생성된다(문헌[Alwing et al 1993, Eur. Respir. J. 6: 1368-1370]). 건강한 성인에서의 FeNO 수준은 2 내지 30 ppb(parts per billion) 범위이다. FeNO를 측정하기 위한 예시적인 검정은 Aerocrine AB(Solna, Sweden)에 의한 NIOX 기기를 사용하는 것에 의해 이루어진다. 평가는 폐활량 측정 전에, 그리고 적어도 1시간의 단식 후에 행해질 수 있다. 본 발명은 IL-4R 길항제를 약 30ppb 초과, 약 31ppb 초과, 약 32ppb 초과, 약 33ppb 초과, 약 34ppb 초과 또는 약 35ppb 초과와 같은 상승된 수준의 호기 NO(FeNO)가 있는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0137] 암배아 항원(CEA)은 폐의 비신생물성 질병과 상관관계가 있는 것으로 관찰된 종양 마커이다(문헌[Marechal et al 1988, Anticancer Res. 8: 677-680]). 혈청 중 CEA 수준은 ELISA에 의해 측정될 수 있다. 본 발명은 IL-4R 길항제를 약 1.0 ng/ml 초과, 약 1.5 ng/ml 초과, 약 2.0 ng/ml 초과, 약 2.5 ng/ml 초과, 약 3.0 ng/ml 초과, 약 4.0 ng/ml 초과 또는 약 5.0 ng/ml 초과와 같은 상승된 수준의 CEA가 있는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0138] YKL-40[그의 N-말단 아미노산 티로신(Y), 리신(K) 및 류신(L)과, 40kD의 그의 분자량으로 명명됨]은 천식 급성 악화, IgE 및 호산구와 상관관계가 있으며, 상향 조절되는 것으로 관찰되는 키티나제-유사 단백질이다(문헌[Tang et al 2010 Eur. Respir. J. 35: 757-760]). 혈청 YKL-40 수준은 예를 들어, ELISA에 의해 측정된다. 본 발명은 IL-4R 길항제를 약 40 ng/ml 초과, 약 50 ng/ml 초과, 약 100 ng/ml 초과, 약 150 ng/ml 초과, 약 200 ng/ml 초과 또는 약 250 ng/ml 초과와 같이 상승된 수준의 YKL-40이 있는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0139] 유도 객담내 호산구 및 호중구는 널리 인정받은 직접적인 기도 염증의 마커이다(문헌[Djukanovic et al 2002, Eur. Respir. J. 37: 1S-2S]). 객담은 고장성 염수 용액의 흡입으로 유도되며, 예를 들어, 당해 분야에 공지되어 있는 방법, 예를 들어, 유럽 호흡기 학회의 지침에 따라 세포 계수를 위해 처리된다. 본 발명은 IL-4R 길항제를 약 2.5% 초과 또는 약 3% 초과와 같은 상승된 수준의 객담내 호산구가 있는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0140] **약력학적 천식-관련 파라미터의 평가 방법**

[0141] 또한, 본 발명은 인터류킨-4 수용체(IL-4R) 길항제를 포함하는 약제학적 조성물의 투여에 의해 야기되는, 하나 이상의 약력학적 천식-관련 파라미터의 평가를 필요로 하는 대상체에서의 하나 이상의 약력학적 천식-관련 파라미터의 평가 방법을 포함한다. 천식 급성악화(상기 기술된 바와 같음)의 발생률의 감소 또는 하나 이상의 천식-

관련 파라미터(상기 기술된 바와 같음)의 개선은 하나 이상의 약력학적 천식-관련 파라미터의 개선과 상관관계가 있을 수 있으나; 이러한 상호관련이 본질적으로 모든 경우에서 관찰되는 것은 아니다.

[0142] "약력학적 천식-관련 파라미터"의 예에는 예를 들어, 하기의 것이 포함된다: (a) 바이오마커 발현 수준; (b) 혈청 단백질 및 RNA 분석; (c) 유도 객담내 호산구 및 호중구 수준; (d) 호기 산화질소(FeNO); 및 (e) 혈액내 호산구 계수. "약력학적 천식-관련 파라미터의 개선"은 예를 들어, 기준선으로부터 하나 이상의 바이오마커, 예를 들어, TARC, 에오타신-3 또는 IgE의 감소, 객담내 호산구 또는 호중구, FeNO 또는 혈액내 호산구 계수의 감소를 의미한다. 약력학적 천식-관련 파라미터에 관하여 본 명세서에 사용되는 용어 "기준선"은 본 발명에서 특징으로 하는 약제학적 조성물의 투여 전의, 또는 그의 투여 시의 환자에 대한 약력학적 천식-관련 파라미터의 수치를 의미한다.

[0143] 약력학적 천식-관련 파라미터를 평가하기 위하여, 파라미터는 기준선에서, 그리고 본 발명의 약제학적 조성물의 투여 후의 시점에서 정량화된다. 예를 들어, 약력학적 천식-관련 파라미터는 본 발명의 약제학적 조성물을 사용한 초기 치료 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 14일에 또는 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주 또는 그 이상의 시간에 측정될 수 있다. 치료의 개시 후 특정 시점의 파라미터의 값과 기준선에서의 파라미터의 값 간의 차이를 사용하여 약력학적 천식-관련 파라미터의 개선(예를 들어, 경우에 따라, 측정되는 특정 파라미터에 따른 증가 또는 감소)과 같은 변화가 존재하는지 여부를 규명한다.

[0144] 특정 구현예에서, 환자로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해, 특정 바이오마커의 발현의 변화, 예를 들어, 감소 또는 증가가 야기된다. 천식 관련 바이오마커는 하기의 것을 포함한다: (a) 총 IgE; (b) 흉선 및 활성화-조절 케모카인(TARC); (c) YKL-40; 및 (d) 혈청 중 암배아 항원(CEA, CEA 세포 부착 분자 5[CEACAM5]로도 공지되어 있음) 및 (e) 혈장 중 에오타신-3. 예를 들어, 천식 환자로의 IL-4R 길항제의 투여에 의해 TARC 또는 에오타신-3 수준의 감소, 또는 총 혈청 IgE 수준의 감소 중 하나 이상이 야기될 수 있다. 상기의 감소는 IL-4R 길항제의 투여 후 1주, 2주, 3주, 4주, 5주 또는 그 이상의 시간에 검출될 수 있다. 바이오마커 발현은 당업계에 공지되어 있는 방법에 의해 검정될 수 있다. 예를 들어, 단백질 수준은 ELISA(효소 결합 면역흡착 검정)에 의해 측정될 수 있거나, RNA 수준은 중합효소 연쇄 반응에 결합된 역전사(RT-PCR)에 의해 측정될 수 있다.

[0145] 상기 논의된 바와 같은 바이오마커 발현은 혈청 중 단백질 또는 RNA의 검출에 의해 검정될 수 있다. 또한, 혈청 시료를 사용하여 IL-4R 길항제를 사용한 치료에 대한 반응, IL-4/IL-13 신호전달, 천식, 아토피 또는 호산구성 질환(예를 들어, 가용성 IL-4R α , IL4, IL-13, 페리오스틴의 측정에 의함)과 관련된 추가의 단백질 또는 RNA 바이오마커를 모니터링할 수 있다. 일부 구현예에서, RNA 시료를 사용하여 RNA 수준(비-유전학적 분석), 예를 들어, 바이오마커의 RNA 수준을 결정하며; 다른 구현예에서, RNA 시료를 전사체(transcriptome) 시퀀싱(예를 들어, 유전학적 분석)을 위해 사용한다.

[0146] **실시예**

[0147] 하기 실시예는 본 발명에서 특징으로 하는 방법 및 조성물을 제조하고 사용하는 방법의 완전한 개시 및 설명을 당업자에게 제공하기 위해 존재하며, 본 발명자들이 그들의 발명으로 간주하는 것의 범위를 제한하는 의도는 아니다. 사용되는 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)에 대해서 정확성을 보장하기 위해 노력하였지만, 일부 실험적 오차 및 편차는 설명되어야 한다. 달리 표시되지 않는다면, 부는 중량부이고, 분자량은 평균분자량이고, 온도는 섭씨이고, 압력은 대기압 또는 대기압 근처이다.

[0148] **실시예 1. 인간 IL-4R에 대한 인간 항체의 생성**

[0149] 인간 항-hIL-4R 항체를 미국 특허 제7,608,693호에 기술된 바와 같이 생성하였다. 표 1에는 선택된 항-IL-4R 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 쌍, 및 CDR 아미노산 서열에 대한 서열 식별자 및 그들의 상응하는 항체 명칭이 기술되어 있다.

[0150] <표 1>

항체 명칭	SEQ ID NO:							
	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
H1H095-a	2	4	6	8	10	12	14	16
H1H095-b	18	4	6	8	20	12	14	16
H1H095-c	22	4	6	8	24	12	14	16
H1H097-a	26	28	30	32	34	36	38	40
H1H097-b	42	28	30	32	44	36	38	40
H1H097-c	46	28	30	32	48	36	38	40
H1H093-a	50	52	54	56	58	60	62	64
H1H093-b	66	52	54	56	68	60	62	64
H1H093-c	70	52	54	56	72	60	62	64
H1H093-d	74	76	78	80	82	84	86	88
H1H093-e	90	76	78	80	92	84	86	88
H1H093-f	94	76	78	80	96	84	86	88
H1H094-a	98	100	102	104	106	108	110	112
H1H094-b	114	100	102	104	116	108	110	112
H1H094-c	118	100	102	104	120	108	110	112
H1H096-a	122	124	126	128	130	132	134	136
H1H096-b	138	124	126	128	140	132	134	136
H1H096-c	142	124	126	128	144	132	134	136
H1H098-a	146	148	150	152	154	156	158	160
H1H098-b	162	148	150	152	164	156	158	160
H1H098-c	166	148	150	152	168	156	158	160
H1H099-a	170	172	174	176	178	180	182	184
H1H099-b	186	172	174	176	188	180	182	184
H1H099-c	190	172	174	176	192	180	182	184
H4H083-a	194	196	198	200	202	204	206	208
H4H083-b	210	196	198	200	212	204	206	208
H4H083-c	214	196	198	200	216	204	206	208
H4H121-a	218	220	222	224	226	228	230	232
H4H121-b	234	220	222	224	236	228	230	232
H4H121-c	238	220	222	224	240	228	230	232
H4H118-a	242	244	246	248	250	252	254	256
H4H118-b	258	244	246	248	260	252	254	256
H4H118-c	262	244	246	248	264	252	254	256

[0151]

[0152] 하기의 실시예에 사용되는 예시적인 IL-4R 길항제는 표 1에 H1H098-b(본 명세서에서 "mAb1"으로도 언급)로 표기되는 인간 항-IL-4R 항체이다.

[0153] 실시예 2: 만성 호산구성 증식 비부비동염이 있는 천식 환자를 포함하는 지속성 중등도 내지 중증 호산구성 천식 환자에 피하 투여되는 항-IL-4R 항체(mAb1)의 임상 시험

[0155] A. 연구 목적 및 개요

[0156] 흡입 코르티코스테로이드(ICS) 및 장기간 작용 베타2 효능제(LABA) 치료법에 의해 불안정하게 조절되거나/비조절되는 지속성 중등도 내지 중증 호산구성 천식 환자로의 12주 동안 주 1회 300mg mAb1 또는 위약의 피하 투여를 사용하여 무작위, 위약 조절, 이중-맹검, 병행 그룹 연구를 행하였다. 연구의 일차 목적은 지속성 중등도 내지 중증 호산구성 천식 환자에서 천식 급성악화의 발생률을 감소시키는 데에서의, 위약과 비교하여, 12주 동안 주 1회 피하 투여되는 mAb1의 효과를 조사하는 것이었다. 연구의 이차 목적은 지속성 중등도 내지 중증 호산구성 천식 환자에서 12주 동안 주 1회 피하 투여되는 mAb1의 안전성 및 내약성을 평가하고, 지속성 중등도 내지 중증 호산구성 천식 환자에서 12주 동안 주 1회 피하 투여 후의 mAb1 혈청 농도를 평가하는 것이었다.

[0157] 스크리닝 전에, 환자는 적어도 1개월 동안 하기의 ICS/LABA 병용 요법("백그라운드" 치료법으로도 지칭)의 용량 및 제형 중 임의의 것이 안정적으로 투여되는 것을 필요로 하였다:

[0158] 플루티카손/살메테롤 병용 요법

[0159] - Advair® Diskus - 건조 분말 흡입기(DPI): 250/50µg BID 또는 500/50µg BID; 또는

[0160] - Advair® HFA - 계량 용량 흡입기(MDI): 230/42µg BID 또는 460/42µg BID; 또는

[0161] 부테소니드/포르모테롤 병용 요법(Symbicort® 160/9µg BID 또는 320/9µg BID); 또는

[0162] 모메타손(mometasone)/포르모테롤 병용 요법(Dulera® 200/10 μ g BID 또는 400/10 μ g BID).

[0163] 부데소니드/포르모테롤 또는 모메타손/포르모테롤을 복용하던 환자는 무작위화(1일) 시에 동등한 용량의 플루티카손/살메테롤로 전환시켰고, 플루티카손/살메테롤을 복용하였던 환자는 백그라운드 치료법과 동일하게 유지시켰다.

[0164] 포함 및 배제 기준(하기 참조)을 만족하는 환자를 하기의 처치 중 하나로 무작위화시켰다: 12주 동안 주 1회 피하 투여되는 300mg의 mAb1; 또는 12주 동안 주 1회 피하 투여되는 위약.

[0165] 연구에는 2주의 스크리닝 기간, 무작위화 이후 4주의 백그라운드 치료법 안정기 및 8주의 백그라운드 치료법 중단기를 포함하는 12주의 치료 기간과 이후의 8주의 치료후 추적 기간이 포함되었다.

[0166] 백그라운드 치료법(ICS/LABA) 중단을 위한 알고리즘

[0167] 환자는 부가 치료 또는 300mg mAb1(또는 위약)의 치료를 시작한 후 4주 동안 BID 플루티카손/살메테롤 백그라운드 치료법으로 유지되었다. 무작위화 후 4주에, 환자를 BID 플루티카손/살메테롤 병용 요법으로부터 동등한 ICS 용량의 플루티카손 단일요법(250 μ g 또는 500 μ g BID의 Flovent® Diskus-DPI 제형; 또는 220 μ g 또는 440 μ g BID의 Flovent® HFA-MDI 제형 중 어느 하나를 포함함)으로 전환시켰다. LABA 구성요소(즉, 살메테롤)를 중지시켰다. 이후의 방문 시에, 6주에 시작하여, 환자가 천식 급성악화에 대한 기준(하기 정의된 바와 같음) 중 임의의 것을 만족시키지 않았다면, 플루티카손 용량을 대략 50% 감소시켰다. 천식 급성악화가 발생하지 않는다면, ICS 중단을 하기의 투여 스케줄에 따라 진행하였다:

백그라운드 치료법 안정기	백그라운드 치료법 중단기				
	4주	6주	7주	8주	9주
플루티카손/살메테롤(DPI): 250/50 μ g BID	플루티카손(DPI): 250 μ g BID	100 μ g BID	50 μ g BID	0 μ g BID	0 μ g BID
플루티카손/살메테롤(DPI): 500/50 μ g BID	플루티카손(DPI): 500 μ g BID	250 μ g BID	100 μ g BID	50 μ g BID	0 μ g BID
플루티카손/살메테롤(MDI): 230/42 μ g BID	플루티카손(MDI): 220 μ g BID	110 μ g BID	44 μ g BID	0 μ g BID	0 μ g BID
플루티카손/살메테롤(MDI): 460/42 μ g BID	플루티카손(MDI): 440 μ g BID	220 μ g BID	110 μ g BID	44 μ g BID	0 μ g BID

[0168] 시험 제품을 사용한 12주 치료의 완료시에(또는 조기 중지 후에), 최종 안전성 평가 전에, 연구 약제 없이 추가 8주 동안 그들의 증후를 조절하기 위하여, 환자가 그들의 원래 용량의 플루티카손/살메테롤, 부데소니드/포르모테롤 또는 모메타손/포르모테롤(연구 참가 시의 용량) 및 필요에 따라 알부테롤 또는 레발부테롤을 복용하게 하였다.

[0170] 성인 환자를 하기의 기준에 기초하여 연구에 포함시켰다: (1) 2009년도 세계 천식 기구(Global Initiative for Asthma, GINA) 지침에 기초하여, 적어도 12개월 이상 동안 내과외가 지속성 천식을 진단하고, 그의 기도 염증이 호산구성일 가능성이 있음; 및 (2) (i) 스크리닝 전 적어도 1개월 동안 안정 용량의 플루티카손/살메테롤 병용 요법(DPI 제형: 250/50 μ g BID 또는 500/50 μ g BID 또는 MDI 제형: 230/42 μ g BID 또는 460/42 μ g BID), 또는 부데소니드/포르모테롤 병용 요법(160/9 μ g BID 또는 320/9 μ g BID), 또는 모메타손/포르모테롤 병용 요법(200/10 μ g BID 또는 400/10 μ g BID); (ii) 스크리닝 단계 동안의 300개 세포/ μ l 이상의 혈액내 호산구 또는 3% 이상의 객담내 호산구; (iii) 스크리닝 시에, 1.5 이상 3.0 이하의 Juniper 천식 조절 설문(5-항목 버전, ACQ) 점수; (iv) 스크리닝 단계 동안(3회 시도 최대치) 그리고 제1 용량 전의 무작위화 날에(3회 시도 최대치) FEV1의 정상 예측치의 50% 이상; (v) 스크리닝 전 2년 내에, 천식 악화에 대하여 1회 이상 전신(경구 및/또는 비경구) 스테로이드 버스트(burst)를 사용하여 치료된 적이 있거나 또는 천식 악화에 대하여 입원환자 입원 또는 응급 진료 방문한 적이 있음; 및 (vi) 스크리닝 단계 동안(3회 시도 최대치) 200 μ g 내지 400 μ g(2 내지 4회 흡입)의 알부테롤 이후 적어도 12% 및 200 ml의 FEV1의 기준을 만족시키는 스크리닝 전 12개월 내에 문서로 기록된 가역성(reversibility)의 이력 또는 스크리닝 전 12개월 내에 양성의 메타콜린 시험감염(8mg 이하의 PD20 메타콜린)의 문서로 기록된 이력의 기준에 따라, 흡입 코르티코스테로이드/장기간 작용 베타-효능제 병용 요법으로 그의 천식이 불완전하게 조절되거나 조절되지 않음.

[0171] 흡입 코르티코스테로이드 및 장기간 작용 베타 효능제(ADVAIR®, SYMBICORT® 또는 DULERA®)를 사용한 중간 내지 높은 용량의 병용 요법을 사용하여 불완전하게 조절되거나 조절되지 않는 중등도 내지 중증 천식이 있거나, 스크리닝 단계 동안 300개 세포/ μ l 이상의 혈액내 호산구 또는 3% 이상의 객담내 호산구를 갖는 환자를 연구에 포함시켰다.

[0172] 모든 포함 기준을 만족시키는 환자를 하기의 배제 기준에 대하여 스크리닝하였다: (1) 18세 미만 또는 65세 초과 환자; (2) 미지의 질병을 시사하며 추가의 평가를 필요로 하는 임상적으로 관련된 비정상 실험실 값; (3)

만성폐쇄성폐병(COPD) 및/또는 기타 폐 질병 손상 폐 기능 시험; (4) 어떠한 이유로든 베타-아드레날린 수용체 차단제를 필요로 하는 환자; (5) 현재 흡연자 또는 스크리닝 전 6개월 내에 금연; (6) 10 팩-이어(pack-year) 초과인 담배의 흡연 이력이 있는 이전의 흡연자; (7) 스크리닝 전 2개월 내에 천식 급성악화로 인한 입원환자 입원 또는 응급 진료 방문; (8) 연구 기간 내에 알려지된 면역요법을 시작할 계획; (9) 항체의 5 반감기 미만이나 30일 이상인 스크리닝 전의 기간, 또는 항체의 반감기가 공지되지 않은 경우에는 적어도 6개월인 스크리닝 전 기간 내에 다른 조사 항원에 노출; (10) 이전의 현재 연구로의 등록; (11) 환자가 조사관, 그의/그녀의 가족 구성원 또는 조사 현장의 직원이었음; (12) 알려져 있거나 의심되는 불응, 알코올 또는 약물 남용; (13) 연구의 절차를 따를 수 없음(예를 들어, 언어 문제 또는 정신 장애 때문에); (14) 수면 패턴이 뒤바뀐(예를 들어, 야간 근무 근로자); (15) QTc 간격을 연장시키는 것으로 공지되어 있는 약물을 사용한 치료; (16) ICS(예를 들어, 활성 또는 비활성 폐결핵) 또는 LABA(예를 들어, 당뇨병, 심혈관 질병, 고혈압, 갑상선항진증, 갑상선중독증 등)의 사용이 금지되는 중증의 동반 질병(들); (17) 스크리닝 전 2개월 이내에 주사가 가능한 글루코코르티코스테로이드 또는 경구 전신 글루코코르티코스테로이드의 사용 또는 스크리닝 전 6개월 이내에 3회 초과인 치료과정의 사용; (18) 단독의 또는 비-스테로이드성 조절제(플루티카손/살메테롤 병용 요법, 부테소니드/포르모테롤 병용 요법 또는 모메타손/포르모테롤 병용 요법 제외)와 병용한, 가변 용량의 ICS를 사용한 사전 치료; (19) 금지된 동시 약제(하기 열거)를 제공받은 환자; (20) 독시사이클린 또는 관련 화합물에 대한 알러지가 알려져 있음; (21) 임신 또는 연구 과정 동안 임신하려는 의지, 모유 수유, 또는 효과적인 피임 방법을 사용하는 것을 꺼림; 및 (22) 최근의 기생충 감염 이력 또는 스크리닝 전 6개월 이내에 기생충 풍토병 지역으로 여행.

[0173] 환자는 백그라운드 치료법의 용량을 점진적으로 감소시킨 후에 처음 연구 4주 동안 불변 용량의 백그라운드 천식 치료법을 유지하였다. 먼저, 백그라운드 치료법의 장기간 작용 베타 효능제 구성요소를 4주에 중단시킨 다음, 흡입 코르티코스테로이드 용량을 12주까지, 격주마다 절반씩 감소시켰다. 환자는 연구의 종료시까지 또는 그들이 천식 급성악화로 인해 또는 임의의 다른 이유로 중단할 때까지 연구 치료를 계속하였다.

[0174] **B. 연구 치료**

[0175] 조사 제품: 피하 주사용 멸균 mAb1 150 mg/ml 용액을 5 ml 유리 바이알(vial)에 제공하였다. 각 바이알은 2 ml의 회수 부피를 함유하였다. 300mg의 용량을 12주 동안 주 1회 오전에 연구 장소에서 피하 투여하였다.

[0176] 위약: 피하 주사용 멸균 위약을 동일하게 일치하는 5 ml 유리 바이알에 제공하였다. 각 바이알은 2 ml의 회수 부피를 함유하였다. 위약을 12주 동안 주 1회 오전에 연구 장소에서 피하 투여하였다.

[0177] 하기의 동시 약제를 연구 기간 동안 허용하지 않았다: 프로토콜마다 투여되는 플루티카손/살메테롤 병용 요법 또는 플루티카손(또는 스크리닝 기간 동안 부테소니드/포르모테롤 또는 모메타손/포르모테롤) 이외의 임의의 다른 흡입 스테로이드; 전신 또는 안구 스테로이드; 프로토콜마다 투여되는 플루티카손/살메테롤 병용 요법의 살메테롤 구성요소 이외의 LABA; 상기 제공된 것들 이외의 임의의 다른 ICS/LABA 병용 제품; 임의의 흡입성 항-콜린성 작용제(예를 들어, 이프라트로피움(ipratropium) 브로마이드 또는 티오토트로피움(tiotropium)); 메틸잔틴(테오필린, 아미노필린); 크로몬(cromone); 항-IgE 치료법; 리포시게나제 억제제; 및 류코트리엔 수용체 길항제 또는 류코트리엔 합성 억제제.

[0178] **C. 치료의 효능**

[0179] 이러한 연구의 일차 평가항목(endpoint)은 다음 중 임의의 것에 의해 정의되는 바와 같은 천식의 급성악화의 발생이었다: (1) 2일 연속으로, 기준선으로부터 30% 이상의 오전 최대 호기 유량(PEF)의 감소; 또는 (2) 2일 연속으로, 24시간 기간 내에 (기준선과 비교하여) 6회 이상의 추가의 알부테롤 또는 레발부테롤의 완화제 퍼프; 또는 (3) (a) 전신(경구 및/또는 비경구) 스테로이드 치료 또는 (b) 연구로부터의 중지 전에 제공받은 마지막 용량의 4배 이상의 ICS의 증가 또는 (c) 입원을 필요로 하는, 조사자에 의해 결정되는 바와 같은 천식의 악화.

[0180] 연구의 이차 평가항목은 기준선으로부터 하기의 파라미터의 평균 변화를 포함하였다: (1) 매 방문시에 측정된 리터 단위의 1초간 강제 호기량(FEV1); (2) 매일 측정되는 리터/분 단위의 오전 최대 호기 유속 및 오후 최대 호기 유속(AM PEF 및 PM PEF); (3) 흡입/일 단위의 1일 알부테롤/레발부테롤 사용; (4) 매 방문시의 5-항목 천식 조절 설문(ACQ5) 점수; 및 (5) 매일 측정되는 야간 각성(횃수/야간); 및 (6) 상기도 증후를 평가하기 위한 기준선 및 치료 마지막(12주)에 평가된 22-항목 비부비동 결과 시험(SNOT-22). 또한, 이차 평가항목은 2일 연속으로, 기준선으로부터 30% 이상의 오전 PEF의 감소와 함께, 2일 연속으로, 24시간 기간 내에 (기준선과 비교하여) 6회 이상의 추가의 알부테롤 또는 레발부테롤의 완화제 퍼프에 의해 정의되는 복합 천식 사례가 있는 환자의 비율을 포함하였다. PEF, ACQ5, 천식 증후 점수, 야간 각성 및 완화제 약제 사용은 매일 전자 다이어리에 담

았다. 0 내지 10회 범위의 1일 평균 야간 각성을 이전의 7일로부터 평균을 냈다. 오전 및 오후 천식 증후 점수는 5-점 리커르트(Likert)-형 척도로 평가되는 입증되지 않은 환자-보고된 결과로 구성되며, 더 큰 점수는 더 나쁜 결과를 나타낸다(표 2). 환자는 PEF를 측정하기 전에 1일 2회 전체 증후 점수를 기록하였다. 데이터를 특정 시점 이전 7일 동안 평균으로 기술한다(예를 들어, 도 26a 및 도 26b 참조).

[0181] <표 2>

천식 증후 점수 평가

<p>A) 오전 증후 점수: 0 = 천식 증후 없음, 밤에 내내 수면 1 = 잠을 잘 자나, 오전에 약간의 불편(complaint), 야간 각성 없음 2 = 천식 때문에 1회 각성(조기 각성 포함) 3 = 천식 때문에 수회 각성(조기 각성 포함) 4 = 불쾌한 밤, 천식 때문에 거의 밤 내내 각성</p> <p>B) 오후 증후 점수: 0 = 매우 건강함, 천식 증후 없음 1 = 천명, 기침 또는 호흡곤란의 하나의 에피소드 2 = 정상 활동의 방해 없이, 천명, 기침 또는 호흡곤란의 하나 초과외 에피소드 3 = 거의 하루 내내의 천명, 기침 또는 호흡곤란이 정상 활동을 어느 정도 방해함 4 = 매우 심한 천식. 정상시와 같이 일과를 수행할 수 없음</p>
--

[0183]

D. 유해 사례(Adverse Event) 모니터링

[0184] 유해 사례 및 심각한 유해 사례를 모니터링함으로써 연구 내내 안전성을 평가하였다.

[0185] 유해 사례(AE)는 약제학적 제품을 투여한 대상체 또는 임상 조사 대상체에서의 임의의 원치 않은 의학적 사건이다. 따라서, AE는 의료(조사) 제품과 관련이 있는 것으로 여겨지는지를 불문하고, 의료 제품의 사용과 일시적으로 관련된 임의의 바람직하지 않고 의도되지 않은 징후(비정상 검사 소견 포함), 증후 또는 질병일 수 있다. 또한, AE는 연구 약물의 사용과 일시적으로 관련이 있는 기존 질병의 임의의 악화(즉, 임의의 임상적으로 유의미한 빈도 및/또는 세기의 변화); 조사자에 의해 임상적으로 유의미한 것으로 고려되는 비정상 검사 소견; 및 임의의 원치 않는 의학적 사례를 포함한다.

[0186] 심각한 유해 사례(SAE)는 임의의 용량에서 사망을 초래하거나; 생명을 위협하거나; 입원환자 입원 또는 기존의 입원의 연장을 필요로 하거나; 지속적 또는 상당한 장애/무능을 초래하거나; 선천성 기형/선천성 결함이거나; 또는 중요한 의학적 사건인, 임의의 원치않는 의학적 사례이다.

E. 통계적 방법

[0187] 천식 급성악화를 경험하는 환자의 비율의 일차적 분석을 위하여, 로지스틱 회귀 모델을 사용하여, SAR 그룹과 위약을 비교하였다. 모델은 치료 및 층화 계수(stratification factor)(이전의 ICS/LABA 병용 요법 용량)에 대한 용어를 포함하였다. 적어도 하나의 용량의 조사 의약품(IMP)을 제공받은 모든 무작위화된 환자를 포함하는 mITT(modified intent-to-treat) 모집단에 기초하여 일차적 분석을 수행하였다. 또한, 층화 카이-제곱 검정을 사용하여 일차적 분석을 제공하였다.

[0188] SNOT-22를 제외한 이차 효능 평가항목을 위하여, 기준선으로부터의 변화를 반복 측정자료를 사용한 혼합-효과 모델(MMRM) 방법을 사용하여 분석하였다. 모델은 반응 변수로서 기준선 값으로부터 12주까지의 변화, 및 치료에 대한 계수(고정 효과), 층화 계수, 방문, 방문에 의한 치료 상호작용, 기준선 값 및 방문에 의한 기준선 상호작용을 포함하였다. 기준선으로부터 12주에서의 변화에 대한 치료 비교의 통계적 추론을 혼합-효과 모델로부터 유도하였다. 기준선으로부터 SNOT-22의 변화를 공분산 분석(ANCOVA)을 사용하여 분석하였으며, 마지막 치료 측정 자료를 사용하여 결측 자료를 추정하였다. 약력학적 효과를 사후(post hoc) 방식으로 MMRM 모델을 사용하여 평가하였다. 중복도에 대하여 조정이 이루어지지 않았는데, 이는 오직 하나의 일차 평가항목 및 분석만이 존재하기 때문이다. AE, 실험실 파라미터, 활력징후, ECG, 임상 검사 소견 및 신체 검사를 포함하는 안전성 변수를 기술 통계학을 사용하여 요약하였다.

[0191] 인구통계 및 임상 특징을 서술적 특징을 사용하여 요약하였다. 이차 및 약력학적 변수의 플롯은 표준 오차와 함

계 시간에 따른 기준선으로부터의 평균 변화로서 제시된다. MMRM 분석으로부터 치료 효과의 비교는 기준선으로부터 12주에서의 최소 제곱 평균 변화(95% 신뢰 구간[CI])에 기초한다.

[0192] F. 결과

[0194] 연구의 치료 단계가 완료되거나 중지된 모든 104명의 무작위화된 환자(스크리닝된 491명 유래)로 관찰된 결과가 하기에 요약된다. 모든 무작위화 환자를 연구 치료에 노출시키고, mITT 모집단에 포함시켰다. 기준선 특징은 그룹 간에 유사하였다. 또한, 인구통계 및 임상 특징도 2개의 그룹 간에 유사하였다(표 3). 상기 언급된 바와 같이, 환자를 주 1회 피하로 300mg mAb1을 사용하여 또는 위약을 사용하여 처치하였다. 각각 mAb1 및 위약 환자의 86.5% 및 67.3%가 연구 치료 기간을 완료하였다(도 25). 가장 흔한 중지 원인은 효능의 결여였으며, 이는 mAb1(1.9%)보다 위약(21.2%)에서 더욱 빈번하였다.

[0195] <표 3>

치료군의 기준선 인구통계 및 임상 특징*

변수	위약 (N = 52)	mAb1 300 mg (N = 52)
연령(년)	41.6 ± 13.1	37.8 ± 13.2
남성, 수(%)	26 (50.0)	26 (50.0)
인종 또는 민족 그룹, 수(%)		
백인	38 (73.1)	45 (86.5)
흑인 또는 아프리카계 미국인	9 (17.3)	5 (9.6)
아시아인	3 (5.8)	1 (1.9)
기타	2 (3.8)	1 (1.9)
체질량 지수		
평균 (kg/m ²)	31.6 ± 7.0	31.3 ± 8.0
30 이상, 수(%)	25 (48.1)	24 (46.2)
천식 기간(년)	26.9 ± 14.8	24.2 ± 12.6
이전 2년 내의 천식 급성악화 수	1.4 ± 1.3	1.4 ± 1.0
이전의 ICS/LABA 병용 요법 용량, 수(%)		
고용량	41 (78.8)	42 (80.8)
저용량	11 (21.2)	10 (19.2)
혈액내 호산구($\times 10^9/l$)	0.47 ± 0.21	0.55 ± 0.19
FEV ₁ (l)	2.54 ± 0.66	2.47 ± 0.65
FEV ₁ (예측된 값의 %)	72.0 ± 12.7	72.0 ± 12.6
PEF (l/분)		
오전	406.9 ± 110.7	393.0 ± 101.1
오후	416.6 ± 116.8	414.6 ± 102.3
ACQ5 점수	2.1 ± 0.5	2.1 ± 0.5
천식 증후 점수		
오전	0.73 ± 0.63	0.75 ± 0.81
오후	1.12 ± 0.73	0.92 ± 0.71
야간 각성/일	0.21 ± 0.50	0.44 ± 0.80
SNOT-22	26.2 ± 15.6	30.9 ± 14.8
알부테롤 또는 레발부테롤의 흡입/24시간 기간	2.0 ± 1.8	2.2 ± 2.4
FeNO (ppb)	35.0 ± 27.1	37.6 ± 28.1
TARC (pg/ml)	470.5 ± 204.7	496.1 ± 342.4
에오타신-3(pg/ml)	117.3 ± 349.2	75.4 ± 44.0
IgE (IU/ml)	694.7 ± 1837.8	657.7 ± 1482.3

*플러스-마이너스 값은 다르게 언급된 것을 제외하고는 평균±SD이다. ACQ5는 천식 조절 설문(5 항목 버전), FeNO는 호기 산화질소 분율, FEV₁은 1초간 강제 호기량, IgE는 면역글로블린 E, PEF는 최대 호기량, SNOT-22는 22-항목 비부비강 결과 시험, TARC는 흡선 및 활성화 조절 케모카인을 나타낸다.

[0196]

[0197] (i) 일차 효능 평가항목

[0198] 위약 및 mAb1 치료군에서의 천식 급성악화의 발생률은 표 4에 제시되어 있다.

[0199] <표 4>

mITT 모집단에서의 천식 급성악화의 발생률

	위약 (N=52)	mAb1 (N=52)
천식 급성악화가 없는 환자	29 (55.8%)	49 (94.2%)
천식 급성악화가 있는 환자	23 (44.2%)	3 (5.8%)
위약에 비해 오즈비(odds ratio)(95% CI)	-	0.077 (0.021, 0.279)

[0200]

[0201] 치료 기간 동안 총 26회의 천식 급성악화가 존재하였으며, 천식 급성악화 때문에 입원한 환자는 없었다. 위약 그룹에서 천식 급성악화를 경험한 23명의 환자(44.2%)가 존재한 한편, 오직 3명의 환자(5.8%)만이 mAb1 치료군

에서 천식 급성악화를 경험하였다. 오즈비는 0.077(p < 0.0001)이며, 상대적 위험 감소는 대략 87%이다.

[0202] 이러한 연구 동안 경험한 26건의 천식 급성악화 중에, 사례 전에 취한 용량의 4배 이상의 전신 코르티코스테로이드 또는 흡입 코르티코스테로이드를 사용한 치료의 형태의 즉각적인 개입에 대한 필요에 의해 입증되는 바와 같이, 9건이 중증으로 여겨졌다. 중증 천식 급성악화의 발생률의 요약은 표 5에 제시되어 있다.

[0203] <표 5>

mITT 모집단에서의 중증 천식 급성악화의 발생률

	위약 (N=52)	mAb1 (N=52)
천식 급성악화가 없는 환자	29 (55.8%)	49 (94.2%)
중증 천식 급성악화가 있는 환자	8 (15.4%)	1 (1.9%)
중증이 아닌 천식 악화가 있는 환자	15 (28.8%)	2 (3.8%)

[0204]

[0205] 표 5에 나타난 바와 같이, 8건의 중증 천식 급성악화가 위약 그룹에서 관찰되었으며, 오직 1건의 중증 천식 급성악화가 mAb1 치료군에서 관찰되었다. 남아 있는 위약 그룹에서의 15건의 천식 급성악화와 mAb1 그룹에서의 2건이, 감소된 오전 PEF 및/또는 증가된 알부테롤/레발부테롤 사용에 기초한 급성악화의 프로토콜 정의를 만족시켰다. 표 6에 나타난 바와 같이, 활성 치료군에서, 스테로이드 중단에도 불구하고, 모든 파라미터에 대하여 기준선에 비한 지속적인 개선이 연구 과정 동안 관찰되었다.

[0206] <표 6>

급성악화 사례

결과	위약 (N = 52)	mAb1 (N = 52)
2일 연속으로, 24시간 기간 내의 기준선으로부터 30% 이상의 오전 PEF의 감소	10* (19.2)	1 (1.9)
2일 연속으로, 24시간 기간 내의 6회 이상의 추가의 알부테롤/레발부테롤의 흡입	10 (19.2)	1 (1.9)
전신 스테로이드 치료	5 (9.6)	1 (1.9)
이전의 용량으로부터 ICS의 4배 이상의 증가	3 (5.8)	0
입원	0	0

*4명의 위약 환자는 PEF 및 전신 스테로이드 치료 기준 둘 모두를 만족시키며, 1명의 위약 환자는 PEF 및 추가의 알부테롤/레발부테롤 사용 둘 모두를 만족시킨다.

[0207]

[0208] mAb1에서, 급성악화까지의 시간이 더 길었으며(도 1), 급성악화의 위험은 위약에 비해 감소하였다(위험비 0.10; 95% CI 0.03, 0.34; P< 0.001). 카플란-마이어 플롯에 의한 천식 급성악화까지의 시간의 분석에 의해, 환자가 스테로이드 중단으로 인한 급성악화 발생 위험이 높은 경우에는 8주 이후를 포함하여 시간에 지남에 따라 mAb1을 사용한 치료의 효과가 지속되는 것이 드러났다(도 1).

[0209] 위약 그룹으로부터의 오직 1명의 환자가 복합 천식 사례를 가졌다. 복합 천식 사례는 2일 연속으로 기준선으로부터 30% 이상의 오전 PEF의 감소와 함께, 2일 연속으로 24시간 기간에 (기준선과 비교하여) 6회 이상의 추가의 알부테롤 또는 레발부테롤의 완화제 퍼프로 정의된다.

[0210] (ii) 기타 효능 평가항목

[0211] 폐 기능 파라미터(FEV1, AM PEF 및 PM PEF), 천식 증후-기반의 평가항목(ACQ 점수, 야간 각성) 및 알부테롤 사용을 각 방문 시에 각 환자에 대하여 평가하였다. 이들 파라미터에 대하여 관찰된 결과(주마다의 기준선으로부터 변화)는 각각 도 2 내지 도 7에 도시되어 있다. 또한, SNOT-22 점수를 기준선에, 그리고 치료의 마지막에, 평가하였다. 모든 파라미터에 대하여, 치료군(SNOT-22를 위한 ANOVA 모델) 간의 평균 차이와 함께, 기준선 및

12주(LOCF) 평균 값은 표 7에 요약되어 있다. 표 7에서, "위약에 비한 차이"로 표기된 열은 기준선으로부터의 위약-보정된 값을 나타내며, 이는 위약-치료군에서 파라미터에 대하여 관찰된 변화와 비교한, 파라미터의 값에서 관찰되는 변화를 고려한다.

[0212] <표 7>

폐 기능의 이차 파라미터 및 증후 점수

	N	기준선 평균 (SD)	최소-제공 평균 변화(SD)	위약에 비한 차이	p 값
FEV1 (L)					
위약	52	2.54 (0.66)	-0.22 (0.06)	--	
mAb1	52	2.47 (0.65)	0.05 (0.06)	0.27 (0.11, 0.42)	0.0009
AM PEF (L/분)					
위약	52	406.9 (110.7)	-20.7 (9.1)	--	
mAb1	51	393.0 (101.1)	13.9 (8.8)†	34.6 (10.6, 58.5)	0.0051
PM PEF (L/분)					
위약	51	416.6 (116.8)	-18.4 (8.9)†	--	
mAb1	52	414.6 (102.3)	4.3 (8.5)	22.7 (-0.7, 46.0)	0.0567
알부테롤 사용(피프/일)					
위약	52	2.0 (1.8)	0.7 (0.3)	--	
mAb1	50	2.2 (2.4)	-1.3 (0.3)‡	-2.0 (-2.9, -1.2)	<0.0001
ACQ 점수					
위약	52	2.08 (0.52)	-0.27 (0.16)	--	
mAb1	52	2.09 (0.46)	-1.00 (0.16)	-0.73 (-1.15, -0.30)	0.0011
야간 각성(횟수/야간)					
위약	52	0.2 (0.5)	0.1 (0.1)	--	
mAb1	52	0.4 (0.8)	-0.2 (0.1)	-0.2 (-0.5, -0.0)	0.0518
SNOT22 평균 점수					
위약	51	26.24 (15.62)	0.23 (2.15)†	--	
mAb1	50	30.92 (14.77)	-8.26 (2.20)‡	-8.49 (-13.96, -3.03)	0.0027

† 적어도 1회의 기준선 후 평가를 사용한 51명의 환자

‡ 적어도 1회의 기준선 후 평가를 사용한 50명의 환자

[0213]

[0214]

mAb1을 사용한 치료에 의해 1주에 기준선으로부터 FEV1의 유의미한 변화가 야기되었으며, 이는 LABA 및 ICS 중단에도 불구하고, 12주까지 유지되었으며(도 2), 5주의 FEV1의 약간의 감소는 LABA 중단과 동시에 일어났다. 유사한 개선이 오전 PEF에서 관찰되었으나, 오후 PEF에서는 그것보다 낮았다(도 3 및 도 4). 기준선으로부터 12주까지의 FEV1의 최소-제공(LS) 평균 변화는 위약에 대해서는 -0.22 l였고, mAb1 그룹에 대해서는 0.05 l였다 (p=0.0009).

[0215]

ACQ5 점수가 1주에 둘 모두의 치료군에서 개선되었다(도 6). 그러나, ACQ5가 1주 내지 4주에 mAb1을 사용하여 추가로 개선되었지만, 위약 효과는 안정되었고, 12주까지 차이가 유지되었다.

[0216]

위약에서, 오전 증후 점수가 기준선으로부터 12주까지 증가하였다. mAb1에서, 12주까지 기준선 아래로 유지되는 초기 감소가 존재하였다(도 26a). 유사한 패턴(가변성이 더 큼)이 오후 천식 증후 점수에 대하여 관찰되었다(도 26b).

[0217]

위약 그룹으로부터 야간 각성은 6주까지 안정적이고, 그 후 6주에서 12주까지 증가하였다. 대조적으로, mAb1 그룹에서 1주까지 야간 각성이 감소하였으며, 12주까지 기준선에 비해 개선되어 유지되었다(도 7).

[0218]

알부테롤/레발부테롤 사용의 변화(도 5)는 다른 이차 평가항목과 유사하였다: 위약에서, 초기에 감소한 후에, 기준선을 향해 복귀. mAb1에서, 초기 감소가 시간이 지남에 따라 유지되었다.

[0219]

기준선에서, SNOT-22 값 간에는 유의미하지 않은 차이가 존재하였으며, 평균 위약 점수는 26.24이고, 평균 mAb1 점수는 39.02였다. 12주에, LS 평균 변화는 위약 그룹에 대해서는 0.23점의 약간의 증가였고, mAb1 그룹에 대해

서는 8.26점의 평균 감소(개선)였다. 이는 mAb1 그룹에 대한 8.49점의 개선의 강도를 나타낸다(p=0.0027).

[0220] <표 8>

이차 평가항목

결과	위약 (N = 52)	mAb1 (N = 52)	위약에 대한 차이 (95% CI)**	P 값
12주의 카플란-마이어 추정치	46.0 (31.8, 60.2)	5.8 (0.0, 2.1)	0.10 (0.03 to 0.34)	<0.001
오전 천식 증후 점수의 변화, 기준선에서 12주까지	0.3 ± 0.1	-0.4 ± 0.1	-0.7 (-0.9 to -0.4)	<0.001
오후 천식 증후 점수의 변화, 기준선에서 12주까지	0.1 ± 0.1	-0.6 ± 0.1	-0.7 (-0.9 to -0.4)	<0.001

[0222] <표 9>

12주에서의 상기도 질병과 관련된 SNOT-22 항목의 기준선으로부터의 변화

SNOT-22 하위 척도	최소 제곱 평균 변화 ± 표준 오차		위약에 대한 차이 (95% CI)	P 값
	위약 (N = 52)	mAb1 (N = 52)		
코풀기가 필요함	-0.25 ± 0.17*	0.95 ± 0.17†	-0.70 (-1.13, -0.26)	0.002
코막힘	-0.20 ± 0.19*	-0.94 ± 0.19†	0.75 (-1.22, -0.28)	0.002
감소된 냄새/맛의 감각	0.04 ± 0.18*	-1.13 ± 0.18†	-1.16 (-1.62, -0.71)	<0.001

각각 적어도 1회의 기준선 후 평가를 사용한 *51명 및 †50명의 환자

[0224] 모든 이차 평가항목에 대하여, 12주 측정치는 mAb1 치료를 지지하며, 오후 PEF 및 야간 각성을 제외하고 유의미하였다(표 7 및 표 8). 또한, mAb1에서, 상기도 질병과 관련이 있는 3개의 SNOT-22 항목에 대하여 유의미한 개선이 관찰되었다(표 9).

[0225] (iii) 안전성

[0226] mAb1은 일반적으로 안전하고, 우수한 내약성을 가졌다. 치료 관련 유해 사례(Treatment-emergent adverse event, TEAE)가 40명(76.9%)의 위약-처치 환자 및 42명(80.8%)의 mAb1-처치 환자에 의해 유사하게 보고되었다(표 10). TEAE는 비특이적이며, 일반적으로 세기가 경증 내지 중증도였고, 대부분은 연구의 마지막에 회복되었다. 하기의 TEAE의 보고 증가는 위약과 비교하여 mAb1에 대하여 관찰되었다: 주사 부위 반응은 15명(28.8%)의 mAb1 환자 및 5명(9.6%)의 위약 환자에 의해 보고되었으며; 비인두염은 7명(13.5%)의 mAb1 환자 및 2명(3.8%)의 위약 환자에 의해 보고되었고; 두통은 6명(11.5%)의 mAb1 환자 및 3명(5.85%)의 위약 환자에 의해 보고되었으며; 구역은 4명(7.7%)의 mAb1 환자 및 1명(1.9%)의 위약 환자에 의해 보고되었다.

[0227] <표 10>

유해 사례

유해 사례	위약	mAb1 300 mg
	(N = 52)	(N = 52)
	환자의 수(%)	
임의의 유해 사례	40 (76.9)	42 (80.8)
임의의 중증 유해 사례	3 (5.8)	1 (1.9)
유해 사례로 인한 연구 중지	3 (5.8)	3 (5.8)
사망	0	0
가장 흔한 AE*		
주사 부위 반응†	5 (9.6)	15 (28.8)
비인두염	2 (3.8)	7 (13.5)
상기도 감염	9 (17.3)	7 (13.5)
두통	3 (5.8)	6 (11.5)
구역	1 (1.9)	4 (7.7)
절지동물물물림증	0	3 (5.8)
근육연축	0	3 (5.8)
비 출혈	1 (1.9)	3 (5.8)
발진	1 (1.9)	3 (5.8)
두드러기	0	3 (5.8)
바이러스 상기도 감염	0	3 (5.8)

*대표 용어에 의한 임의의 치료군에서 3명 이상의 환자

†주사 부위 반응은 주사 부위 통증, 주사 부위 반응, 주사 부위 홍반, 주사 부위 발진, 주사 부위 열증, 주사 부위 두드러기, 주사 부위 피부염, 주사 부위 염증, 주사 부위 결절, 주사 부위 가려움 및 주사 부위 종창으로 보고된 사례를 포함한다

[0228]

[0229]

연구 기간 동안 사망이 보고되지 않았다. 보고된 4건의 치료 관련 중증 유해 사례(SAE) 중에, 1명의 mAb1 환자는 양극성 장애를 경험하였고, 3명의 위약 환자는 폐렴을 동반한 천식, 좌측 기흉을 동반한 총상 및 우측 발목 골절의 SAE를 경험하였다. 이들 SAE 중 어느 것도 IMP와 관련이 있는 것으로 여겨지지 않으며, 최근의 발목 골절을 제외한 모두가 연구의 마지막에 회복되었다. 사망은 없었다.

[0230]

총 6명의 환자가 TEAE 때문에 연구를 중지하였다: mAb1 그룹에서 3명의 환자(양극성 장애, 천명을 동반한 천식 및 혈관 신경 부종) 및 위약 그룹에서 3명의 환자(상기도 감염, 건선 및 천식). 혈관부종의 TEAE는 42세 아프리카계 미국인 여성에서 9번째 연구 치료제 투여 후에, 주사 부위에서, 그리고 그와 멀리서 관찰되는 소양증, 구진상 발진(popular rash)으로서 발생하였다. 그것은 1주 동안 계속되고, 연구 치료 중지 및 프레드니손 및 디펜하이드라민 치료 후에 해결되었다. 그것은 치료와 관련이 있는 것으로 여겨진다. 이러한 AE는 1번째 및 6번째 연구 치료제 투여 후의 주사 부위에서의 보다 경증의 발진 후에 이루어졌다.

[0231]

임의의 치료군 내의 3명 이상의 환자에서 발생하는 가장 흔한 AE 중에(표 10), 주사 부위 반응, 비인두염, 구역 및 두통이 위약보다 mAb1에서 더욱 빈번하게 발생하였다. 어느 군에서도, 활력징후, 신체 검사, 임상 검사 또는 ECG 결과에는 임상적으로 유의미한 변화가 보고되지 않았다.

[0232]

G. 결론

[0233]

폐 기능 및 기타 천식 조절 파라미터에 대하여 유의미한 개선이 관찰되었다. 효능은 조기에 관찰되었으며, 백그라운드 치료법 중단에도 불구하고 유지되었다. 호산구증가증이 있는 지속성, 중등도 내지 중증 천식 환자에서의 일차 평가항목의 천식 급성악화의 발생률의 대략 87%의 상대적 감소(p < 0.0001)가 주 1회 300mg의 mAb1를 사용한 12주 치료 후에 관찰되었으며(5.8%), 이는 위약과 비교된다(44.2%). 표 7에 나타낸 바와 같이, 위약에 비하여 치료에서 임상적으로 의미가 있으며, 통계적으로 유의미한(다중도 보정 없이) 개선이 폐 기능 파라미터(FEV1, PEF AM), 천식 증후 점수(ACQ) 및 알부테롤 사용에서 관찰되었다. PEF PM(p=0.0567) 및 야간 각성(p=0.0518)에 대하여 긍정적인 경향이 관찰되었다. 또한, 통계적으로 유의미한(다중도 보정 없이) 개선이 SNOT-22 점수에 대해 관찰되었다. 활성 치료군에서, LABA 및 ICS 중단에도 불구하고, 기준선과 비교하여 지속된 개선이 연구 과정 동안 모든 파라미터에 대하여 관찰되었다. mAb1은 일반적으로 안전하고 우수한 내약성을 가졌다.

[0234]

실시예 3: 바이오마커 연구

[0235]

mAb1의 임상 시험에 참여한 대상체로부터 취한 시료에서 바이오마커 분석을 행하였다(상기 실시예 2 참조). 특히, TH2 염증과 관련된 혈청/혈장 바이오마커, 예를 들어, 흥선 및 활성화 케모카인(TARC; CCL17), 면역글로블린 E(IgE), 에오탁신-3, 페리오스틴, 암배아 항원(CEA), YKL-40 및 혈액내 호산구를 기준선에서, 그리고 연구 치료(들)의 개시 후 상이한 시점에서 환자 유래의 시료에서 측정하였다. 이들 바이오마커의 기준선 수준을 치료

반응에 대한 잠재적 예측치를 위해 평가하였다. 또한, 호기 NO 분율(FeNO) 및 유도된 객담내 호산구 및 호중구를 기관지 염증의 바이오마커로서 측정하였다. 호기 산화질소 평가를 NIOX 기기(Aerocrine AB, Solna, Sweden)를 사용하여 폐활량 측정 전에 그리고 적어도 1시간의 단식 후에 행하였다. 바이오마커를 혼합 모델을 사용하여 분석하였고, 모델로부터 유도된 최소 제곱 평균은 하기에 기록되어 있다.

[0236] 천식 대상체(N=104)에, 연구 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71 및 78일(즉, 12주간 주마다 투여)에 mAb1(300mg) 또는 위약을 피하 투여하였다(본 명세서의 실시예 2 참조). 바이오마커 분석을 위한 시료를 0, 1, 4, 8 및 12주에 항체- 및 위약-처리 대상체로부터 수집하였다. 항원-특이적 IgE를 파디아톱(Phadiatop)® 시험을 사용하여 검출하였다.

[0237] TARC, 에오타신-3 및 IgE는 위약에 대한 반응으로 변하지 않고 유지되었다(도 8, 9 및 10). 대조적으로, TARC(평균 변화% -22.7% 대 +0.3%; p= 0.0003)(도 8) 및 에오타신-3(평균 변화% -39.62% 대 12.69%; p<0.0001)(도 9)의 신속한 감소가 mAb1로 처리된 환자에서 1주 내에 관찰되었으며, 12주까지 지속되었다: TARC: -26.0% 대 +7.6% 위약(p=0.0005); 에오타신-3: -45.67% 대 +5.13% 위약(p<0.0001).

[0238] 피하 투여되는 300mg의 mAb1에 대한 노출 후 1주 내에 TARC 수준이 반응하였다. TARC 수준은 ICS 중단과 상관없이, mAb1-처리된 대상체에서 기준선 수준의 대략 50%에서 안정기를 유지하였다. 데이터는 TARC 발현이 FEV1 변화(ICS 중단[4주 후]과 함께 감소)보다 더욱 직접적으로 IL-4R 신호전달에 관련이 있으며, IL-4R 차단이 예를 들어, IFN감마 투여로 관찰되는 바와 같이 TH1 시그니처(signature)를 향한 이동을 유도하는 것을 시사한다. 특히 장기간 치료를 필요로 하며, TH1형 면역 질병의 위험이 있는 환자에서 TARC(및 예를 들어, CXCL10)를 사용하여 mAb1 용량을 적정하는 것이 가능할 수 있다.

[0239] 또한, mAb1 처리 후에 총 혈청 IgE가 감소하였다. 총 혈청 IgE 반응은 TARC 반응과 비교하여 더욱 이질적이며 지연되었다. 평균(SD) 기준선 IgE 수준은 위약 그룹(n=52)에 대하여 694.68 IU/ℓ(1837.82)였으며, mAb1 그룹(n=52)에 대하여 657.66(1482.25)이었던 한편, 중간값은 위약 그룹에 대해서는 169.95였고, mAb1 그룹에 대해서는 206.15였다. 이러한 이질성에도 불구하고, 위약과 비교하여 mAb1-노출 환자에서 IgE 감소 경향이 관찰되었으나, 4주가 되어야 시작하였다. 혈청 IgE는 4주부터 시작하여 위약과 비교하여 mAb1 그룹에서 유의미하게 감소하였으며(평균 변화%, -10.1% 대 +13.5%; p=0.0325), 12주까지 계속 감소하였다(평균 변화%, REGN668/SAR231893에 대하여 -36.8% 대 위약에 대하여 -5.5%; p<0.0001)(도 10).

[0240] 12주의 FeNO, TARC, 에오타신-3 및 IgE 모두에 대한 기준선 및 위약으로부터의 변화는 mAb1에게 유리하였다(모두 P<0.001)(표 11). YKL-40 또는 CEA에서 기준선으로부터의 또는 처리 간의 차이가 관찰되지 않았다.

[0241] <표 11>

12주에 약력학적 평가항목에서의 기준선으로부터의 변화 백분율

결과	최소 제곱 평균 백분율 변화 ±표준 오차		P 값
	위약	mAb1	
	(N = 52)	(N = 52)	
FeNO	35.0 ± 10.8	28.7 ± 11.2	< 0.001
TARC	7.6 ± 6.9	-26.0 ± 6.9	< 0.001
에오타신-3	5.1 ± 4.7	-45.7 ± 4.7	< 0.001
IgE	5.5 ± 3.6	-36.8 ± 3.6	< 0.001
혈액내 호산구	2.7 ± 15.8	41.6 ± 15.7	0.078

[0242]

[0243] 페리오스틴 수준은 일시적으로 감소한 후 LABA/ICS 중단으로 증가하였다(도 11). mAb1의 투여는 증가를 지연시켰으나, 기준선을 넘는 증가를 막지 못하였다. CEA(도 12) 및 YKL-40(도 13)에서 일관된 치료 효과가 관찰되지 않았다. 혈액내 호산구 개수는 6주까지 변하지 않고 유지된 다음, 8주 및 12주에 증가하였다(도 14). 말초 혈액내 호산구 개수는 위약에서는 처리 내내 변하지 않았다. 처리 간의 차이는 유의미하지 않았으며, 경계선 증가는 mAb1으로 처리된 오직 소수의 환자에서의 더 큰 혈액내 호산구 증가에 의해 추진되었다. 대부분의 환자에서 증가가 거의 관찰되지 않거나, 전혀 관찰되지 않았다(표 12).

[0244] <표 12>

혈액내 호중구 수준의 변화의 역치를 달성하는 환자의 비율

호산구의 변화	환자의 수(%)	
	위약(n = 52)	mAb1 (n = 52)
15% 초과와 감소	13 (30.2)	21 (47.7)
15% 감소 내지 0% 변화	7 (16.3)	6 (13.6)
0% 내지 15% 증가	8 (18.6)	4 (9.1)
15% 내지 100% 증가	13 (30.2)	6 (13.6)
100% 내지 200% 증가	2 (4.7)	3 (6.8)
200% 초과와 증가	0	4 (9.1)

[0245]

[0246]

오직 3명의 mAb1 환자만이 연구 동안 천식 급성악화를 경험하기 때문에, 기준선 바이오마커 수준과 천식 급성악화 간의 연관에 관한 결론을 도출할 수 없었다.

[0247]

또한, mAb1 처치는 4주에서의 FeNO의 기준선으로부터의 유의미한 감소와 관련이 있었으며, FeNo는 ICS의 중단과 관련 없이 12주까지 기준선 미만으로 유지되었다(12주의 평균 변화%: mAb1에 대한 -28.7 대 위약에 대한 35.0; $p < 0.0001$)(도 15). 대조적으로, 위약 FeNo 값은 8주까지 안정하게 유지된 후, ICS 중단과 함께 12주까지 증가하였다.

[0248]

1초간 강제 호기량(FEV₁) 개선은 12주에서의 FeNO 감소와 유의미하게 상관관계가 있었다($r = -0.408$, $p = 0.009$)(도 16). 유사하게, AM-PEF 및 PM-PEF의 개선은 FeNO 감소와 상관관계가 있었다(도 17 및 도 18). FeNO와의 다른 상관관계는 유의미하지 않았다. 표 13을 참조한다.

[0249]

<표 13>

FEV₁과 PD 평가항목 간의 상관관계

결과	상관관계	P 값
FeNO	-0.408	<0.009
TARC	-0.248	0.10
에오타신-3	-0.146	0.34
IgE	-0.279	0.06
혈액내 호산구	0.165	0.28

[0250]

[0251]

기준선 호산구 대 12주에서의 FEV₁의 기준선으로부터의 변화의 산포도 분석은 연구 모집단(3억개/ℓ 이상의 기준선 호산구)에서 12주에서의 FEV₁의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정되는 바와 같이, 기준선 호산구와 치료 효과의 관련성을 뒷받침하는 것으로 보이지 않았다(도 19). 기준선 호산구는 감소된 ACQ(도 20) 및 감소된 알부테롤/레발부테롤 사용(도 21)과 상관관계가 있었다. 기준선에서의 페리오스틴 및 YKL-40은 감소된 ACQ와 상관관계가 있었다(도 22 및 도 23).

[0252]

12주에서의 FEV₁의 기준선으로부터의 변화는 ICS의 중단(4주에 시작)에 의해 악화되었다. 유사한 분석에 의해, 연구 모집단(3억개/ℓ 이상의 기준선 호산구)에서 기준선 TARC 또는 IgE와, 12주에서의 FEV₁의 기준선으로부터의 변화 간의 관련성이 뒷받침되지 않았다.

[0253]

요약

[0254]

이들 결과는 mAb1이 성인 천식 환자에서 Th2 염증(TARC, 에오타신-3 및 IgE) 및 기관지 염증(FeNO)과 관련된 혈청 바이오마커를 유의미하게 감소시키는 것을 보여준다. 조절되지 않은 중등도 내지 중증 천식에서, FeNO 감소와 FEV₁ 개선 간의 상관관계는 IL-4/IL-13 매개의 항염증 활성화와 폐기능의 개선 간의 관계를 뒷받침한다.

[0255]

본 발명은 본 명세서에 기술된 특정 구현예에 의해 범주가 제한되지 않는다. 실제로, 본 명세서에 기술된 것에 더하여 다양한 변형이 상기의 설명 및 첨부된 도면으로부터 당해 분야의 숙련자에게 명백해질 것이다. 이러한 변형은 첨부된 특허청구범위의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다.

[0256]

실시예 4: IL-4/IL-13 신호전달 경로의 차단은 집먼지진드기-유도된 호산구성 천식의 마우스 모델에서 IgE 생성 및 기도 리모델링을 억제한다

[0257]

도입

[0258]

집먼지진드기 알러지원(HDM)은 Th2 세포의 폐로의 유입 및 IL-4 유도된 호산구의 폐로의 내피-횡단 이동을 포함하여, Th2 면역 반응을 유도하는 것으로 밝혀졌다. 호산구는 알러지 반응에서 우세한 이펙터 세포이며, 호산구

로부터의 과립 함유물(IL-4 포함)의 방출은 염증의 원인이 된다. 천식 환자에서, Th2 유도 IL-4의 생성에 의해, 유력한 호산구 화학주성인자인 에오타신을 통한 혈액으로부터 폐로의 호산구 이동이 촉진된다(문헌[Mochizuki *et al.*, *J. Immunol.*, 1998, 160(1):60-68]). 더욱이, 염증 부위에 국소화되는 경우, 호산구는 IL-4를 생성하고 분비하여, 진행 중인 Th2-유도 염증에 기여한다(문헌[Bjerke *et al.*, *Respir. Med.*, 1996, 90(5):271-277]). 알러지성 천식 환자에서, HDM의 시험감염은 알러지원 시험감염 후 최대 5주 동안 혈청 중 IgE 및 Th2 사이토카인의 수준을 증가시킨다(문헌[van de Pol *et al.*, *Allergy*, 2012, 67(1):67-73]).

[0259] 이러한 실시예에서, HDM-유도 만성 천식 모델을 사용하여, 마우스에서의 기도 염증의 마커에 대한 항-IL-4R 항체의 약력학적 효과를 평가하였다. 추가로, 콜라겐 침착이 기도 리모델링 정도와 상관관계가 있기 때문에, 기도 내의 콜라겐 침착에 대한 항-IL-4R 항체의 효과를 이러한 모델에서 평가하였다.

[0260] **재료 및 방법**

[0261] 2가지 상이한 항-IL-4R α 항체를 본 실시예의 실험에서 사용하였다: "mAb1", 인간 IL-4R α 에 특이적인 완전 인간 모노클로날 항체(즉, 본 명세서에 기술된 다른 실시예에 사용된 항-IL-4R 항체); 및 "항-mIL-4R α ", 마우스 IL-4R α 단백질에 특이적인 마우스 모노클로날 항체. mAb1은 마우스 IL-4R α 와 교차 반응하지 않으며; 이에 따라, 인간 IL-4 및 IL-4R α 의 엑토도메인 둘 모두를 조작하여, 마우스에서의 그들의 상응하는 무린(murine) 서열을 대체한 인간화 마우스(IL4^{hu/hu} IL-4R α ^{hu/hu})에서 mAb1을 평가하였다. 반면, 마우스 항-마우스 IL-4R α 항체 "항-mIL-4R α "를 야생형(Ba1b/c) 마우스에서 시험하였다. 또한, 이들 실험에서 IL-13 사이토카인의 격리에 의해 IL-13 신호전달을 차단하는 테코이 수용체로 작용하는 마우스 IL-13R α 2-mFc 융합 단백질을 시험하였다.

[0262] HDM-유도 천식 모델에 대하여, 마우스를 10일 동안 매일 HDM(마우스마다 20 μ l의 PBS 중 50 μ g)의 비강내 도포에 의해 감염시킨 다음, 휴지시켰다(2주의 소산 기간). 알러지원 시험감염을 HDM(마우스마다 20 μ l의 PBS 중 50 μ g)의 비강내 도포에 의해 8주 동안 주 3회 투여하였다. 각각의 HDM의 투여를 위하여, 감염 또는 시험감염 기간 동안 마우스를 아이소플루란으로 약하게 마취시켰다.

[0263] 마우스를 실험 절차를 개시하기 전 최소 5일 동안 실험 시설에 적응시켰다. 전체 실험 기간 동안, 동물을 먹이와 물에 자유롭게 접근하게 하면서, 12시간 명/암 주기로 표준 조건 하에 실험 시설에 계속 가두었다. 케이지당 마우스의 수는 최대 5마리의 마우스로 제한하였다.

[0264] 인간 IL-4 리간드 및 IL-4R α 의 인간 엑토도메인을 조작하여, 마우스의 상응하는 무린 서열을 대체한 총 48마리의 인간화 마우스(IL4^{hu/hu} IL-4R α ^{hu/hu})를 2가지 실험을 위해 사용하였다. IL-4^{hu/hu} IL-4R α ^{hu/hu} 마우스는 혼합된 백그라운드(mixed background) C57B1/6NTac(75%)/129S6SvEvTac(25%)의 것이었다. 또한, 동일한 혼합된 백그라운드의 20마리의 야생형 한배새끼 마우스를 3가지 실험 중 하나에서 사용하였다. 각 실험에서, 마우스를 10일 동안 매일 HDM(또는 대조군에서는 PBS)로 감염시킨 다음, 11일 내지 29일의 소산 기간으로 이어졌다. 30일부터, 81일까지 동물을 8주 동안 주 3회 HDM으로 시험감염시킨 다음, 분석을 위해 85일에 안락사시켰다. 마우스를 하기와 같은 6개의 실험 그룹으로 나누었다:

[0265] (1) 비감염, 처치되지 않음: PBS를 감염 및 시험감염 기간 동안 비강내 도포하였다. 마우스를 항체로 처치하지 않았다(IL-4^{hu/hu} IL-4R α ^{hu/hu} 마우스 n=9; 야생형 한배새끼 n=5);

[0266] (2) HDM-감염, 처치되지 않음: HDM을 감염 및 시험감염 기간 동안 비강내 도포하였다. 마우스를 항체로 처치하지 않았다(IL-4^{hu/hu} IL-4R α ^{hu/hu} 마우스 n=7; 야생형 한배새끼 n=5);

[0267] (3) HDM-감염, 항-mIL-4R α 로 처치: HDM을 감염 및 시험감염 기간 동안 비강내 도포하였다. 마우스는 6주 기간 동안 총 12회의 투여에 있어서, 7주부터 12주까지 주 2회 50mg/kg의 용량의 항-mIL-4R α 를 비강내 주사하였다(야생형 한배새끼 n = 5);

[0268] (4) HDM-감염, 항-인간 mAb1으로 처치: HDM을 감염 및 시험감염 기간 동안 비강내 도포하였다. 마우스는 6주 기간 동안 총 12회의 투여에 있어서, 7주부터 12주까지 주 2회 50mg/kg의 용량의 mAb1을 비강내 주사하였다(IL-4^{hu/hu} IL-4R α ^{hu/hu} 마우스 n=12);

[0269] (5) HDM-감염, 마우스 IL-13R α 2-mFc 융합 단백질로 처치: HDM을 감염 및 시험감염 기간 동안 비강내 도포하였다. 마우스는 6주 기간 동안 총 12회의 투여에 있어서, 7주부터 12주까지 주 2회 25mg/kg의 용량의 IL-13R α 2-mFc를 비강내 주사하였다(IL-4^{hu/hu} IL-4R α ^{hu/hu} 마우스 n=7; 야생형 한배새끼 n=5);

- [0271] (6) **HDM-감작, 아이소타입 대조군 항체로 처치:** HDM을 감작 및 시험감염 기간 동안 비강내 도포하였다. 마우스는 6주 기간 동안 총 12회의 투여에 있어서, 7주부터 12주까지 주 2회 50mg/kg의 용량의 아이소타입 대조군 Ab를 비강내 주사하였다(IL-4^{hu/hu} IL-4R α ^{hu/hu} 마우스 n=7).
- [0272] 마우스를 85일에 안락사시키고, 혈액을 혈청 면역글로불린 수준 검정을 위해 수집하고, 폐(하나의 엽)를 사용하여 i) 기관지폐포 세척(BAL) 액, ii) 유세포분석을 위한 분해된 단일-세포 현탁액 시료, iii) 염색 및 조직학 분석을 위한 고정된 포르말린 시편, 또는 iv) Sircol™ 콜라겐 검정을 사용하여, 폐엽마다의 콜라겐 함량을 정량화하는 분석을 위한 시료를 생성하였다.
- [0273] 먼저 기관을 노출시키고, 기관 벽의 작은 절개부를 통해 23G 세척 튜브를 도입함으로써 BAL 액을 안락사시킨 동물로부터 획득하였다. 그 다음, 멸균 PBS(1 ml)를 폐에 주사하고, BAL 액을 주사기를 사용하여 세척 튜브를 통해 회수하였다. 100 μ l의 BAL을 사이토스핀(Cytospin)에 로딩하고, 이를 500rpm에서 5분 동안 회전시켜, 현미경 슬라이드 상에 세포를 추출하였다. 슬라이드를 건조시키고, H & E 염색시켜, 호산구를 가시화시켰다.
- [0274] IgE의 혈청 수준을 시판되는 ELISA 키트를 사용하여 정량화하였다. 약술하면, 단계 희석된 혈청 시료를 96-웰 플레이트 상에서 항-IgE 포획 항체와 함께 인큐베이션시키고, 비오틴화 항-마우스 IgE 이차 항체에 의해 IgE를 검출하였다. HRP-표지된 정제된 마우스 IgE를 표준으로 사용하였다.
- [0275] HDM-특이적 IgG1 혈청 수준을 ELISA에 의해 정량화하였다. 약술하면, HDM-코팅된 플레이트를 단계 희석된 혈청 시료와 함께 인큐베이션시킨 다음, 항-마우스 IgG1-HRP 컨쥬게이트된 항체와 인큐베이션시켰다. IgG1 혈청 수준의 상대 수준을 역가 단위로 나타내었다(OD450을 0.5 이하의 OD450을 얻는데 필요한 희석 인자와 곱하였다). 수집된 폐엽을 액체 질소에서 급속 동결시키고, 추출 단계까지 -80℃에서 보관하였다. 콜라겐을 추출하기 위하여, 폐를 빙-냉 NaCl/NaHCO₃ 용액에서 균질화시키고, 9000xg에서 10분 동안 원심분리하였다. 이러한 단계를 3회 반복하고, 얻어진 펠렛을 4℃에서 18시간 동안 아세트산 중 펄신에 의해 분해하였다. 시료를 원심분리하고, 상청액을 수집하고, 시르콜 염료 시약(Sircol Dye Reagent)과 혼합하여, 콜라겐 함유물을 염색하였다. 시료를 산-염 세척 시약으로 세척하여, 미결합 시르콜 염료를 제거한 다음, 알칼리 시약과 혼합하였다. 200 μ l의 각 시료를 96-웰 플레이트로 옮기고, 555 nm에서 OD를 측정하였다. 콜라겐 표준물질들 각 시료 중 콜라겐 함량의 최종 정량화를 위해 사용하였다.
- [0276] 안락사시킨 마우스로부터 폐를 수집하고, 37℃에서 20분 동안 HBSS 완충제 중 콜라게나제 및 DNase의 혼합물을 사용하여 분해시킬 때까지, 얼음 위의 완전 DMEM 배지에 유지시켰다. 콜라게나제 활성을 0.5M EDTA의 첨가에 의해 켜고, 시료를 원심분리하고, 적색 세포를 ACK 완충제로 용해시켰다. 각 시료에 대해 획득된 세포 현탁액을 3개의 개별 풀(pool)로 나누고, 4℃에서 25분 동안 항체 믹스 1(항-CD11c-APC Ab, 항-SiglecF-PE Ab, 항-F4/80-FITC Ab, 항-CD45-PerCp-Cy5.5 Ab) 또는 믹스 2(항-CD11c-APC Ab, 항-CD11b-PerCp-Cy5.5 Ab, 항-CD103-FITC Ab, 항-MHCII-PE Ab) 또는 믹스 3(항-CD19-PE Ab, 항-Ly6G-APC Ab, 항-CD3-FITC, 항-CD11b-PerCp-Cy5.5 Ab)을 사용하여 염색하였다. 염색된 세포를 4℃에서 30분 동안 사이토폭스/사이토펜(Cytofix/Cytoperm) 용액에서 고정시키고, FACSCanto(BD Biosciences)에 의한 유세포분석시까지 PBS 중에 보관하였다.
- [0277] HDM-유도된 만성 호산구성 천식(EA) 모델로부터, GeneChip® 기술을 사용하는 유전자 발현의 마이크로어레이 분석을 위해 그룹당 4마리의 마우스로부터 좌측 폐엽을 수집하였다. HDM으로 감작시키고 시험감염시킨 다음 아이소타입 대조군 Ab로 처치한 마우스에서의 유전자 발현 수준은 모의(PBS) 감작 및 시험감염시키고, 항체 처치를 겪지 않은 마우스에서의 유전자 발현 수준과 유사하였다. 유전자 발현의 변화에 대한 역치는 1.5배 초과로 설정하였다. 그 다음, HDM으로 감작시키고, 시험감염시킨 마우스에서 차등적으로 발현되는 것으로 확인된 유전자의 모집단을 아이소타입 대조군 치료군과 비교하여 항-IL-4R α -치료군에서 추가로 분석하였다. 아이소타입 대조군-치료군과 비교하여 IL-4R α -Ab 치료군에서의 유전자 발현의 변화에 대한 역치를 2배 초과로 설정하였다.
- [0278] **결과**
- [0279] HDM 감작 및 시험감염에 의해 증가된 수준의 IgE 및 HDM-특이적 IgG1이 야기되었다. IgE 증가는 항-IL-4R α Ab 둘 모두에 의해 완전히 차단되었으나, IL-13R α 2-Fc 처치에 의해서는 그렇지 않았으며(도 27a 및 도 27b); HDM-특이적 IgG1 수준은 임의의 치료에 의해 영향을 받지 않았다(데이터 미도시).
- [0280] 또한, HDM 감작 및 시험감염은 마우스의 폐 내의 콜라겐 함량의 증가를 야기하였다. IL-4R α Ab 및 IL-13R α 2-Fc 단백질 둘 모두로 처치된 마우스의 폐 내의 콜라겐 함량은 모의 감작 및 시험감염된 마우스에서 관찰되는 수준으로 감소되었다(도 28a 및 도 28b).

[0281] 또한, mAb1 처치에 의해, 페로의 호산구, 호중구 및 염증성 수지상 세포의 유입이 방지되었다(도 29, 패널 a 및 b).

[0282] 아이소타입 대조군 항체로 처리된 HDM-유도 IL-4^{hu/hu} IL-4R α ^{hu/hu} 마우스의 폐 조직으로부터 분리된 mRNA의 마이크로어레이 분석으로, 1468개 유전자가 모의 감각 및 모의 시험감염 마우스에 비하여 차등적으로 발현(826개는 상향 조절되는 유전자이며, 642개는 하향 조절되는 유전자임)되는 것이 드러났다. HDM-유도 IL-4^{hu/hu} IL-4R α ^{hu/hu} 마우스의 mAb1 처치에 의해 오직 521개 유전자만의 발현 변화(모의 감각/시험감염 마우스와 비교)가 야기되었으며, HDM 감각/시험감염에 의해 영향을 받는 유전자의 약 65%를 효율적으로 차단하였다(1.5배 초과 변화, p<0.05). 특히 흥미로운 것은 mAb1이 IL-1 사이토카인 과의 몇몇 구성원, 특히 IL-1 α (2.9배), IL-33(2.6배) 및 IL-18 결합 단백질(1.5배)의 유전자 발현의 하향 조절을 매개하는 것을 관찰한 것이다. IL-1 β 유전자 발현은 HDM-유도된, 아이소타입 대조군 치료군에서 증가하지 않았으나(모의 감각 마우스와 비교), mAb1-치료군에서는 감소하였다(1.5배). 또한, Th1 염증성 사이토카인 IL-12 β 및 IFN- γ 의 유전자 발현은 아이소타입 대조군 치료군에 비하여 mAb1에 의해 하향조절되었다. 현저하게, 세포 귀소 및 트래픽킹(trafficking)에 수반되는 케모카인 리간드를 암호화하는 8개의 유전자는 아이소타입 대조군 치료군에 비하여 mAb1-치료군에서 하향조절되었다: Ccl11(약 9배 감소), Ccl18 및 Cxc12(둘 모두 약 5배 감소), Cxc11, Ccl17, Ccl16(모두 약 3배 감소), Ccl12 및 Ccl19(약 2배 감소).

[0283] 결론

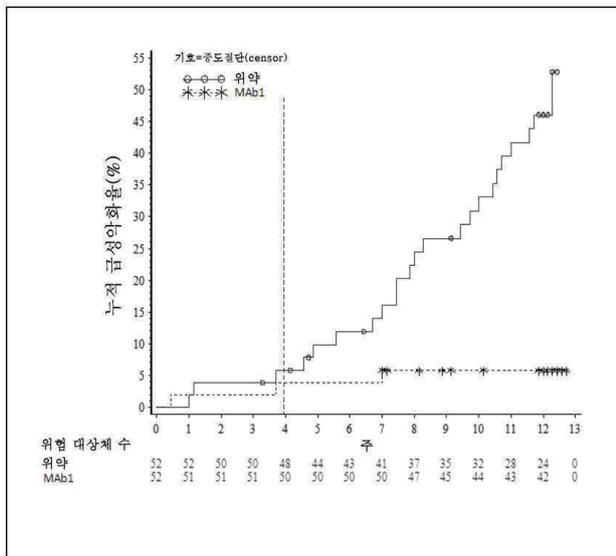
[0284] 이러한 실시예는 항-IL-4R α 항체에 의한 I형 및 II형 수용체를 통한 IL-4 신호전달의 차단이 HDM-시험감염 마우스의 폐에서 염증성 및 섬유성 변화, 및 HDM에 의해 유도되는 유전자 시그너처 변화를 억제하는 것을 보여준다.

[0285] 다른 구현예는 특허청구범위에 있다.

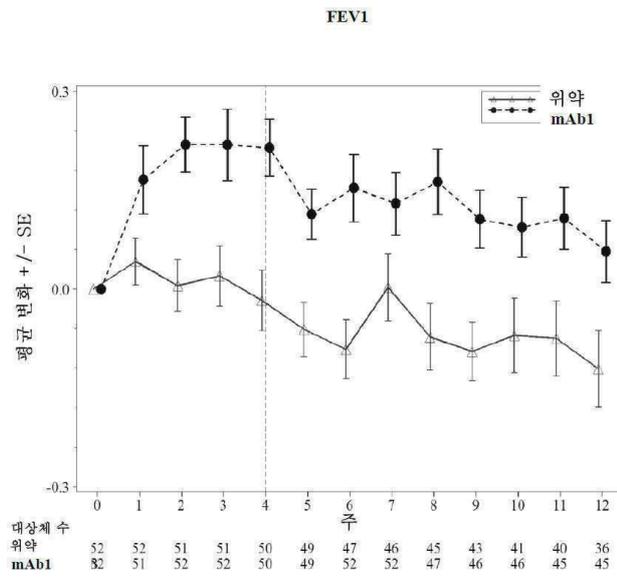
도면

도면1

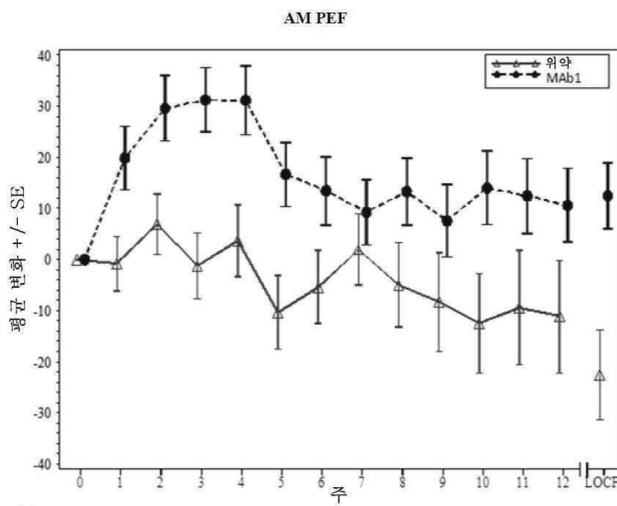
천식 급성악화



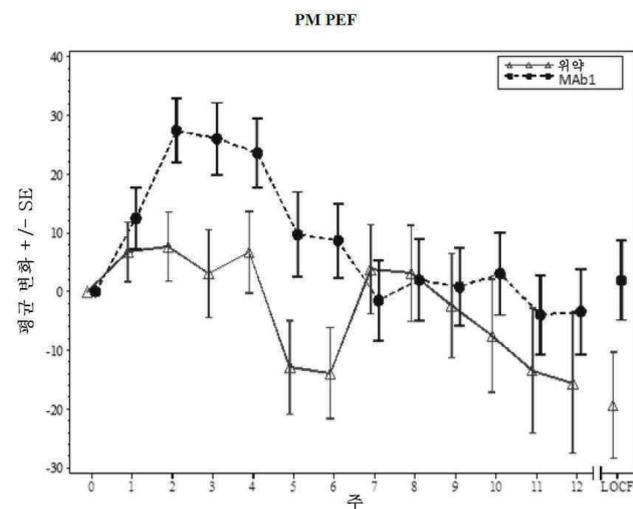
도면2



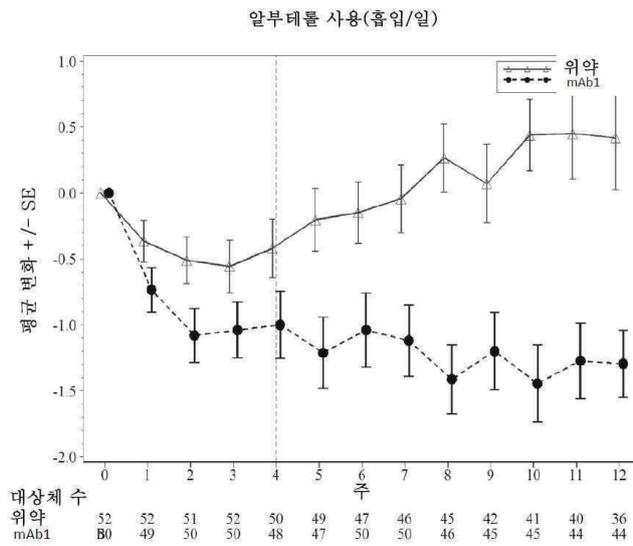
도면3



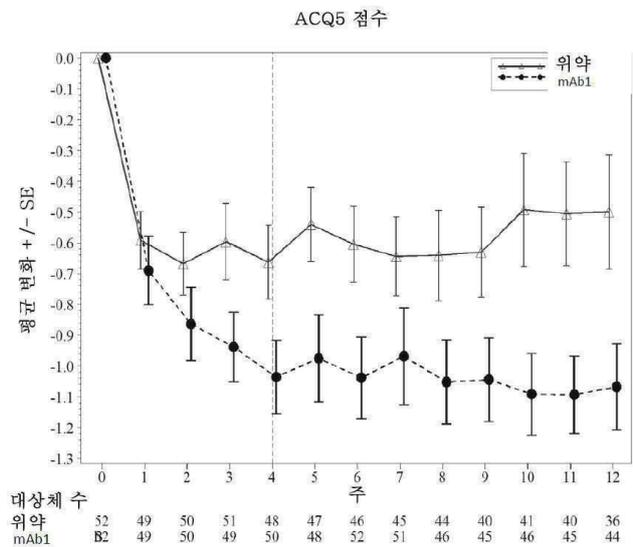
도면4



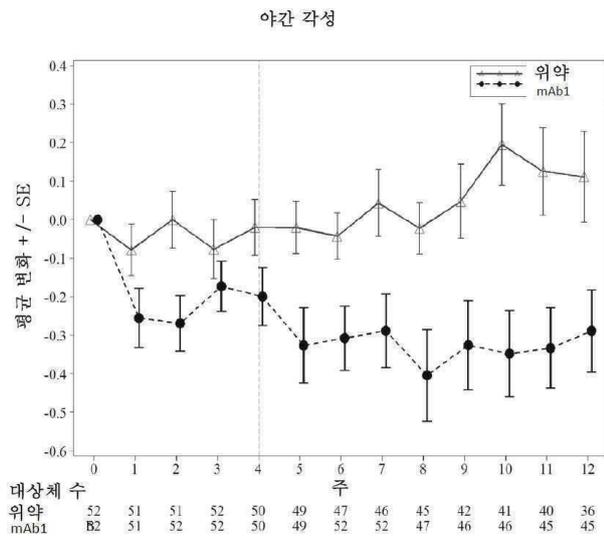
도면5



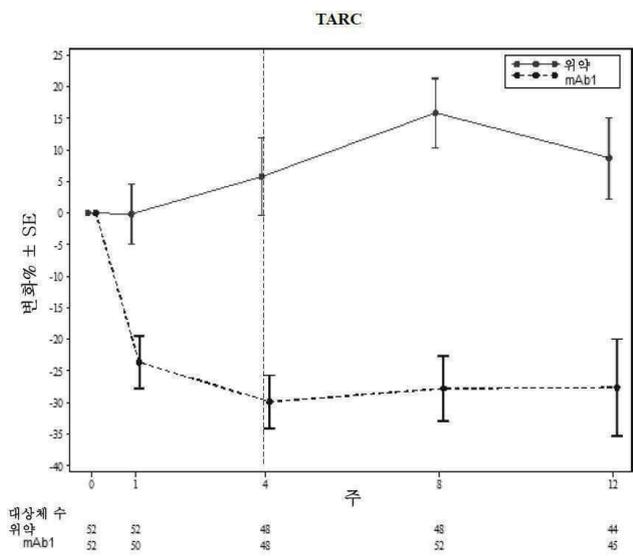
도면6



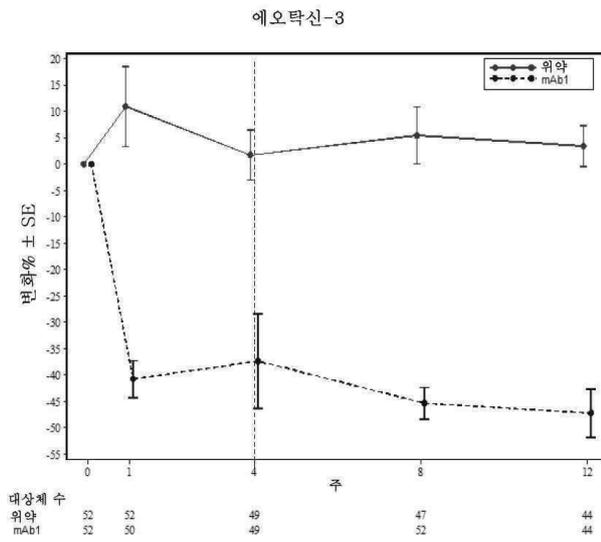
도면7



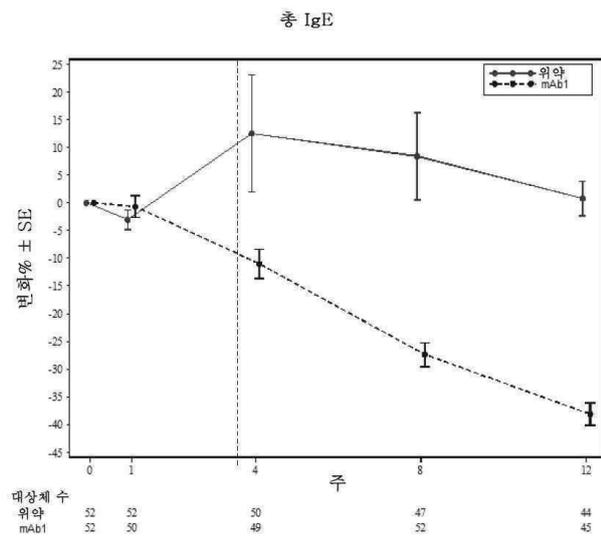
도면8



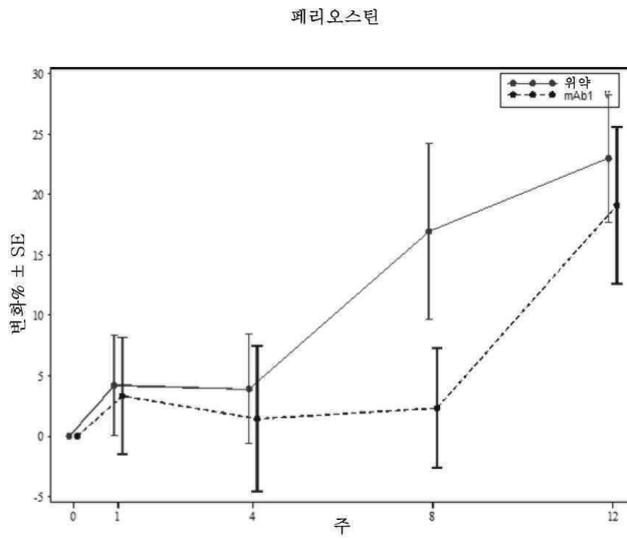
도면9



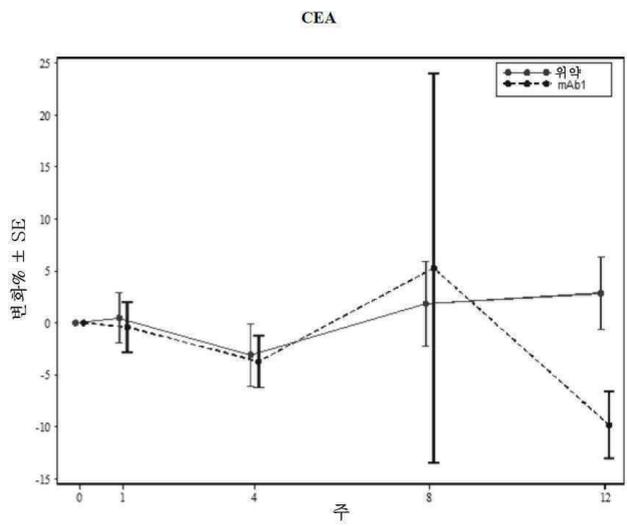
도면10



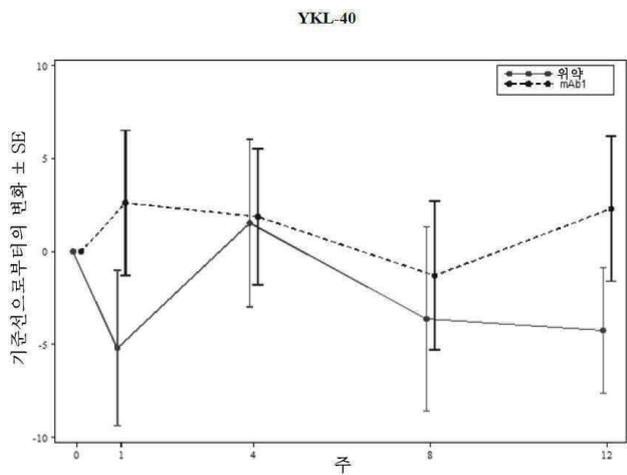
도면11



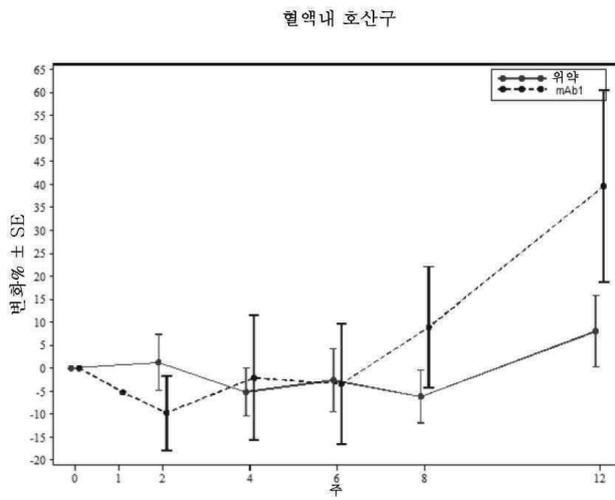
도면12



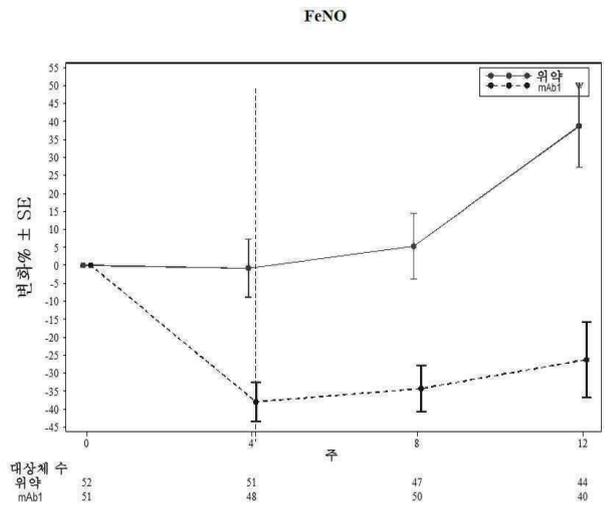
도면13



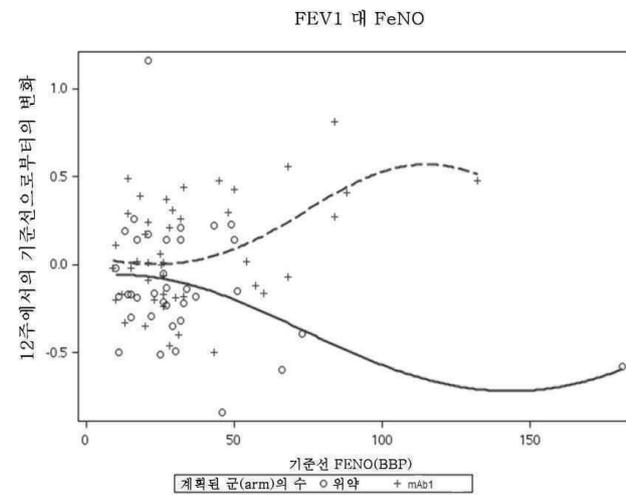
도면14



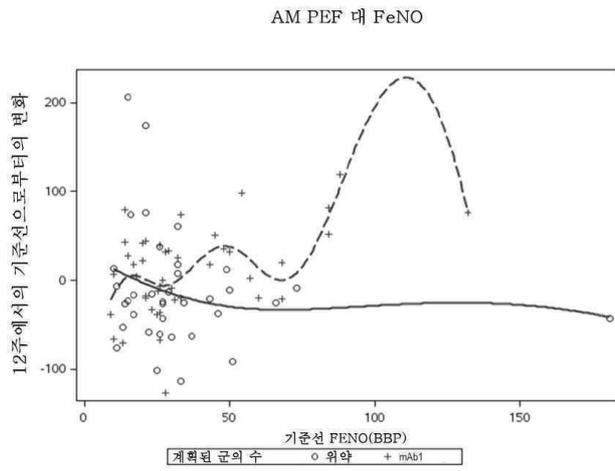
도면15



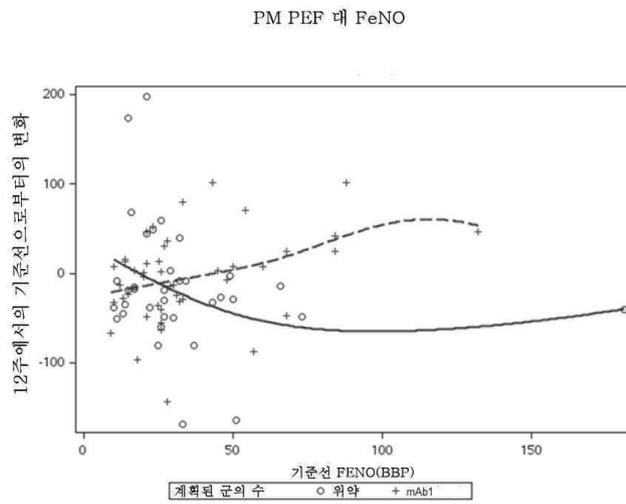
도면16



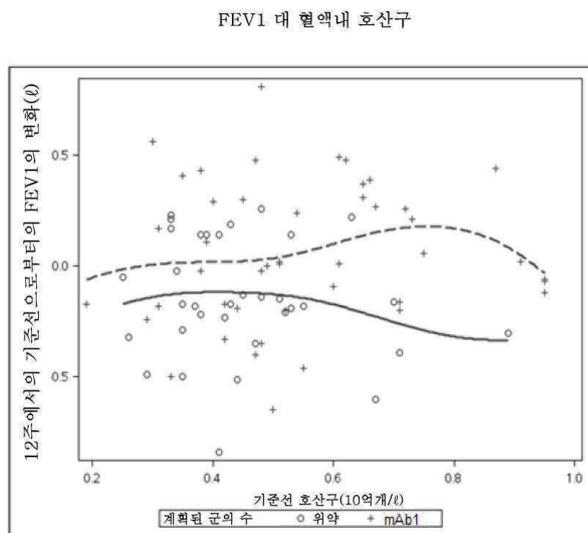
도면17



도면18

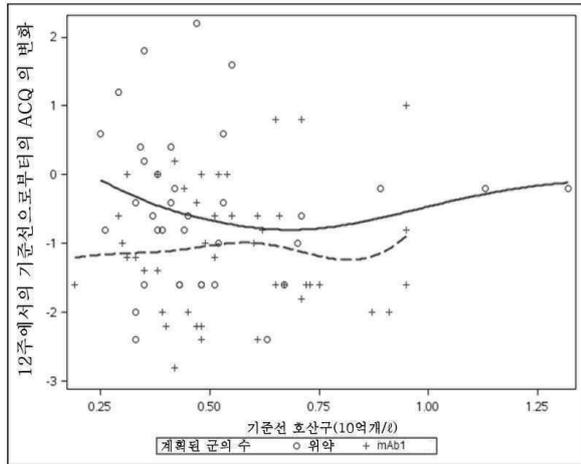


도면19



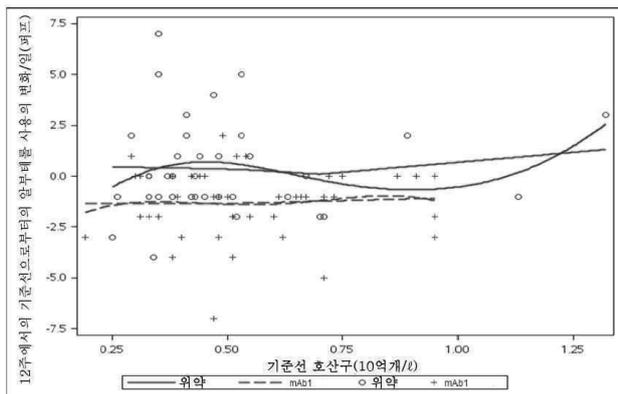
도면20

ACQ 대 혈액내 호산구



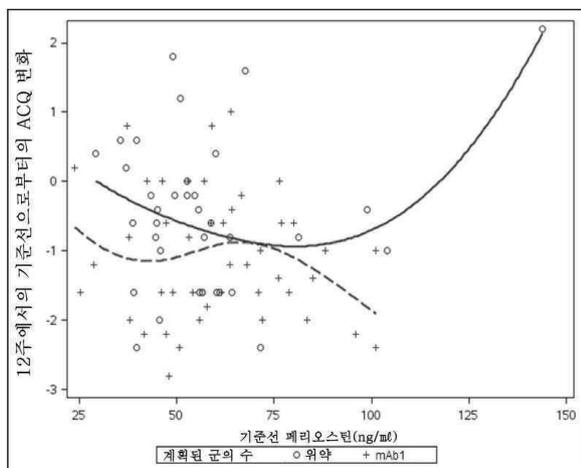
도면21

알부테롤 사용 대 혈액내 호산구



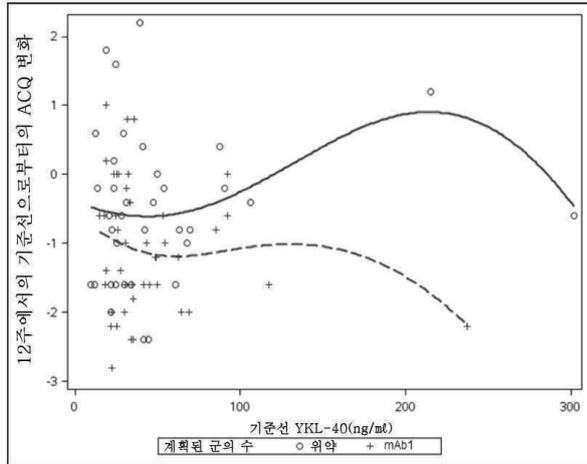
도면22

ACQ 대 페리오스틴

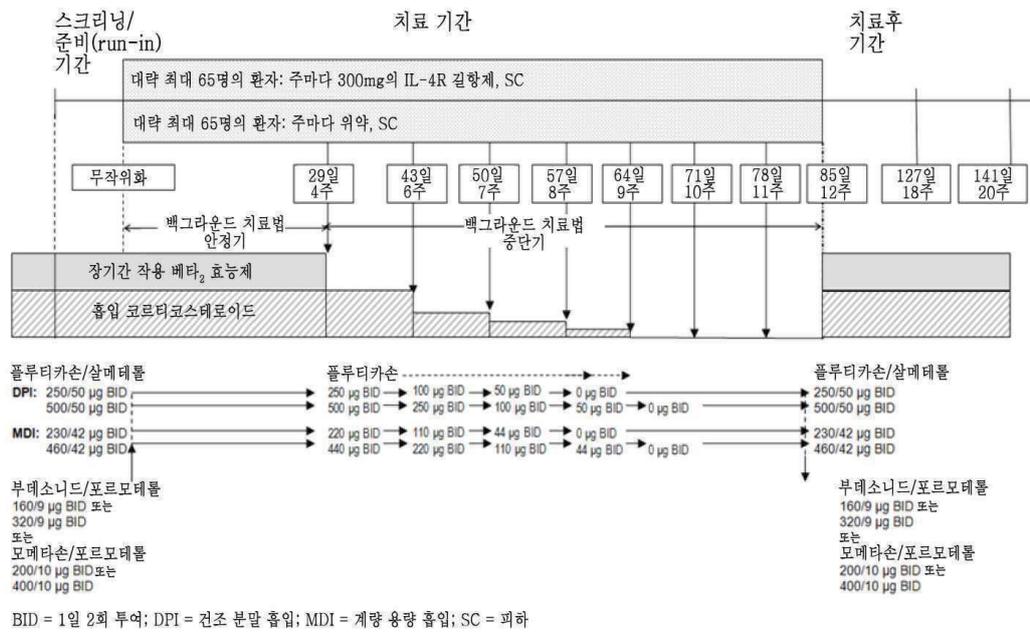


도면23

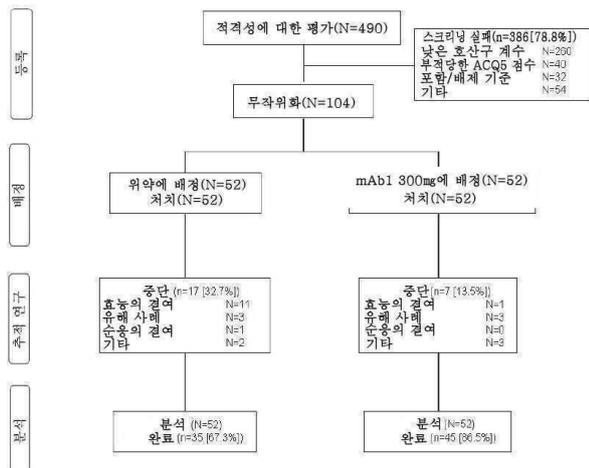
ACQ 대 YKL-40



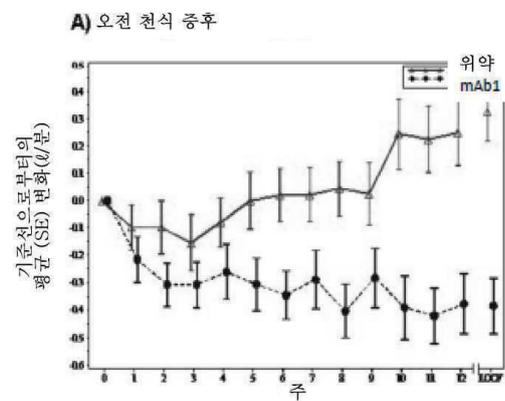
도면24



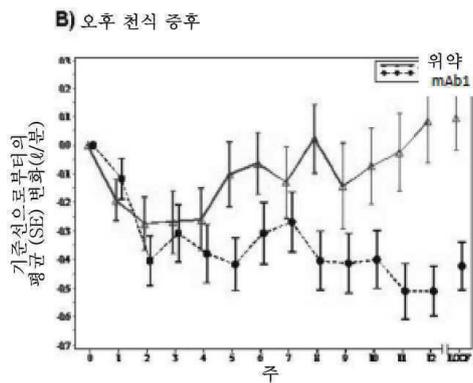
도면25



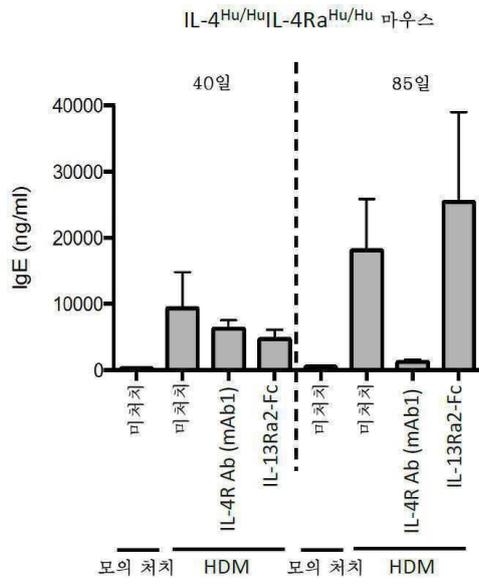
도면26a



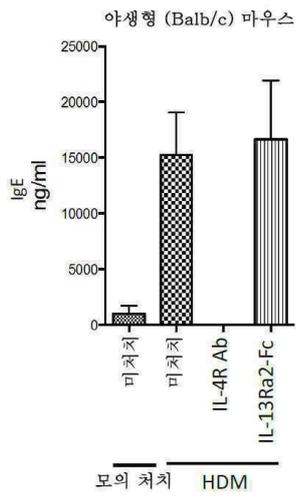
도면26b



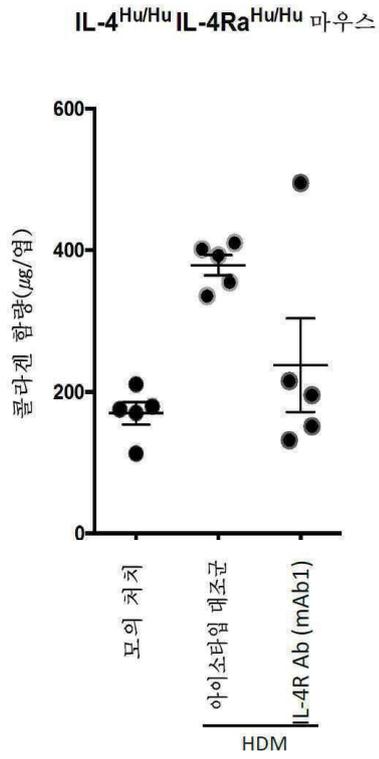
도면27



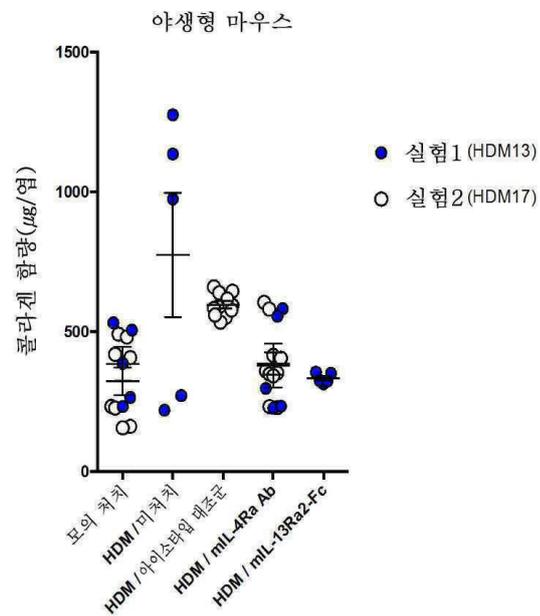
도면28



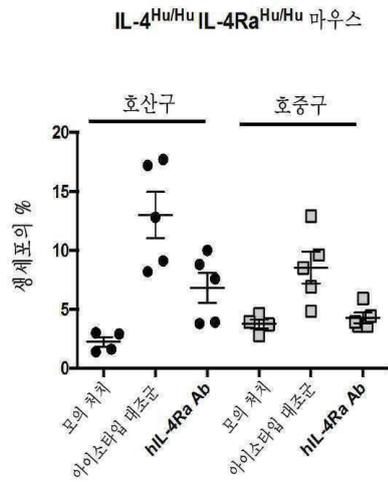
도면29



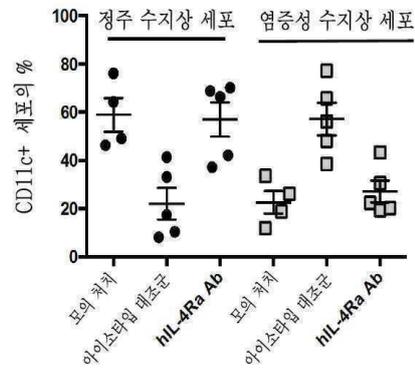
도면30



도면31a



도면31b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Marius Ardeleanu

Namita Gandhi

Neil Graham

Stephane C. Kirkesseli

Sudeep Kundu

Allen Radin

Ross E. Rocklin

Steven Weinstein

Jennifer Davidson Hamilton

Jeffrey Ming

<120> Methods for Treating or Preventing Asthma by Administering an IL-4R Antagonist

<130> US2012/080-WO-PCT

<140> To be assigned

<141> Filed herewith

<150> US 61/691,625

US 61/758,097

US 61/761,279

US 61/783,796

US 61/805,797

FR 1356994

<151> 2012-08-21

2013-01-29

2013-02-06

2013-03-14

2013-03-27

2013-07-16

<160> 275

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 1

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttccgc tcttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtc atatcatatg atggaagtaa taaatattat 180

atagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240

ctgcaaatga acagcctgag acttgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagagggg 300

agggggggat ttgactactg gggccaggga atcccggta cegtctctc a 351

<210> 2

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 2

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ile Pro

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 3

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 3

ggattcacct tccgctctta tggc

24

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 4

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly

1 5

<210> 5

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 5

atatcatatg atggaagtaa taaa

24

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 6

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 7

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 7

gcgaaagagg ggaggggggg atttgactac

30

<210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 8

Ala Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 9

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 9

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggtcataaac aattatitag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagtcc ctaagtcct gatccatgct gcatccagtt taaaagtgg ggtcccatca 180
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 10

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp

85

90

95

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

100

105

<210> 11

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 11

caggtcataa acaattat

18

<210> 12

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 12

Gln Val Ile Asn Asn Tyr

1

5

<210> 13

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 13

gctgcatcc

9

<210> 14

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 14

Ala Ala Ser

1

<210> 15

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 15

caacagtata atagtcaccc gtggacg

27

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 16

Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp Thr

1

5

<210> 17

<211> 351

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 17

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tctgtgagc cctctggatt caccctccgc tcttatggca tgcaactgggt cegccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtc atatcatatg atggaagtaa taaatattat 180

atagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240

ctgcaaatga acagcctgag acttgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagagggg 300

aggggggat ttgactactg gggccagga accctgggtca ccgtctctc a 351

<210> 18

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 18

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 19

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 19

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcagatca ggtcataaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagtcc ctaagtcctt gatccatgct gcatccagtt taaaagtgg ggtcccatca 180
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 20

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 21

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 21

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttccgc tcttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagagggg 300
 aggggggggat ttgactactg gggccaggga accttggtca ccgtctcctc a 351

<210> 22

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 22

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

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

115

<210> 23

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 23

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggtcataaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 agtttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 24

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 24

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

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

<210> 25

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 25

caggtgcagc tggtagtc tggggaggc gtgtccagc ctggaggtc cctgagactc 60

tcctgtcag cctctggatt cacctcaga agctatggca tacactgggt cggcaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgat aactgaggac acggctgtgt attattgtgt gaaagagggg 300

aggggggggt ttgactactg gggccaggga accacgtca ccgtctcctc a 351

<210> 26

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100	105	110	
Val Thr Val Ser Ser			
115			
<210> 27			
<211> 24			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Synthetic			
<400> 27			
ggattcacct tcagaagcta tggc			24
<210> 28			
<211> 8			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Synthetic			
<400> 28			
Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly			
1	5		
<210> 29			
<211> 24			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Synthetic			
<400> 29			
atatcatatg atggaagtaa taaa			24
<210> 30			
<211> 8			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Synthetic			

<400> 30

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 31

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 31

gtgaaagagg ggaggggggg gtttgactac 30

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 32

Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 33

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 33

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca ggtcattaat aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120

gggaaagtcc ctaagtcctt gatccatgct gcatccagtt tgcaaagagg ggtcccatca 180

aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactetca ccatcaacag cetgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 34

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 34

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

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

<210> 35

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 35

caggtcatta ataattat

18

<210> 36

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 36

Gln Val Ile Asn Asn Tyr

1 5

<210> 37

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 37

gctgcatcc 9

<210> 38

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 38

Ala Ala Ser

1

<210> 39

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 39

caacaatata atagttaccg gtggacg 27

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 40

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 41

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 41

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tacactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgat aactgaggac acggctgtgt attattgtgt gaaagagggg 300

aggggggggt ttgactactg gggccaggga accttgtca ccgtctctc a 351

<210> 42

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 42

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35

40

45

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

100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 43
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 43

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcagatca ggtcattaat aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagtcc ctaagtcctt gatccatgct gcatccagtt tgcaaagagg ggtcccatca 180
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 44
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 44

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Asn Asn Tyr

20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45

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

<210> 45

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 45

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag ccctctggatt caccttcaga agctatggca tgcactgggt cgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgt gaaagagggg 300
 aggggggggt ttgactactg gggccaggga accttggtca ccgtctctc a 351

<210

> 46

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 46

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

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

 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210

> 47

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 47

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtica ggtcattaat aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcctt gatctatget gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 48

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 48

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 49

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 49

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttagagactc 60

tcctgtgcag gcctctggatt cacgtttaga gactatgccca tgacctgggt cgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtcgcacgc attagtgggt cgggtggtaa cacatacttc 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300

ctctctataa caattgcccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca aggttccacg 360

gtcacctct cctca 375

<210> 50

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 50

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 51

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 51

ggattcacgt ttagagacta tgcc

24

<210> 52

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 52

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala

1 5

<210> 53

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 53

attagtggtt ccggtggtaa caca 24

<210> 54

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 54

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr

1 5

<210> 55

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 55

gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgtatt atggtttgga cgtc 54

<210> 56

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 56

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu

1 5 10 15

Asp Val

<210> 57

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 57

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgttgaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc ggccattaac aatcatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcct gatctttgct gtatccagtt tgcaaagtg ggtcccatca 180
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcgccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 58

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 58

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Asn Asn His

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45
Phe Ala Val Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly

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

100 105

<210> 59

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 59

caggccatta acaatcat

18

<210> 60

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 60

Gln Ala Ile Asn Asn His

1 5

<210> 61

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 61

gctgtatcc

9

<210> 62

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 62

Ala Val Ser

1

<210> 63

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 63

caacagtata atagttaccg gtggacg

27

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 64

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr

1

5

<210> 65

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 65

gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
 tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
 ccaggaagg ggcctggagtg ggctgcatcg attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cc 372

<210> 66

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 66

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

<210> 67

<211

> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 67

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgttgaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagta gccattaac aatcatttag cctggttta gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcct gatctttgct gatatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                     321
    
```

<210> 68

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 68

```

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

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

<210> 69

<211> 373

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 69

```

gaggtgcagc tggtagcgc tgggggagc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag ccctggatt cacgttaga gactatgcca tgagctgggt cggccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgtt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcacctct cct                                     373
    
```

<210> 70

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 70

```

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

85 90 95
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120

<210> 71

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 71

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaactgtc gggcgagtc ggccattaac aatcatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 72

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 72

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

35 40 45
 Ala Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 75

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 75

ggattcacgt ttagagacta tgcc

24

<210> 76

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 76

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala

1

5

<210> 77

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 77

attagtggtt ccggtggtaa caca

24

<210> 78

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 78

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr

1 5

<210> 79

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 79

gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttgga cgtc

54

<210> 80

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 80

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu

1 5 10 15

Asp Val

<210> 81

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 81

gaaatagtgt tgacgcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctctctgca ggictagtc gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agtcaggcca gtctccacag ctcttatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
 tacacttttg gcccggggac caagctggag atcaaacga 339

<210> 82

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 82

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

<210> 83

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 83

cagagcctcc tgtatagtat tggatacaac tat

33

<210> 84

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 84

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr

1

5

10

<210> 85

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 85

ttgggttct

9

<210> 86

<211

> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 86

Leu Gly Ser

1

<210> 87

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 87

atgcaagctc taaaactcc gtacact

27

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 88

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr

1

5

<210> 89

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 89

gaggtgcagc tggatggagtc tgggggaggc ttggaacagc cgggggggtc cttgagactc 60

tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120

ccaggggaagg ggctggagtg ggtcgcacgc attagtgggt cgggtggtaa cacatacttc 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300

ctctctataa caattcgecc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cc

372

<210> 90

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 90

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120

<210> 91

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 91

gatattgtga tgactcagtc tccaactctcc ctgcccgctca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggctcagtc gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agtcaggcca gtctccacag ctccttatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
 tacacttttg gcccggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 92

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 92

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 93

<211> 373

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 93

gaggtgcagc tggtagtc tggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tctctgtgcag ccctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgagctgggt cgcaggct 120
 ccaggaagg ggctggagt ggtctcagct attagtgtt ccggtggtaa cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cct 373

<210> 94

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 94

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120

<210> 95

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 95

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg tatagtattg gatacaacta ttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccggggctc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaac 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

<210> 96

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 96

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

<210> 97

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 97

caggtgcagc tggtaggagtc tgagggactc ttggaacagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgcca tgacctgggt cgccaggct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtggtagtaa tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaacca cacgctgtat 240
 ctgcgaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtgt attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggacg tctggggcca aggtccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 98

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 98

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

100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 99

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 99

ggattcaact ttagagactt tgcc 24

<210> 100

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 100

Gly Phe Asn Phe Arg Asp Phe Ala

1 5

<210> 101

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 101

attagtgga gtgtagtaa taca 24

<210> 102

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 102

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr

1 5

<210> 103

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 103

gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgtatt acggtctgga cgtc 54

<210> 104

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 104

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu

1 5 10 15

Asp Val

<210> 105

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 105

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattattttg cctggtatca gcagaagcca 120

gggaaagtgc ctaagctcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattcgcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtagac ttttgccag 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 106

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 106

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Pro Tyr

85 90 95

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

100 105

<210> 107

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 107

caggacatta gcaattat

18

<210> 108

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 108

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

1 5

<210> 109

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 109

gctgcatcc

9

<210> 110

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 110

Ala Ala Ser

1

<210> 111

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 111

caaaaatag acagtgtccc gtacct

27

<210> 112

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 112

Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Pro Tyr Thr

1 5

<210> 113

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 113

gaggtgcagc tggaggagtc tgagggactc ttggaacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tctctgagcag cctctggatt caactttaga gactttgcca tgacctgggt cgccaggct 120

ccaggaagg ggcaggagtg ggtctcatct attagtgga gtgtagtaa tacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaacca cacgctgtat 240

ctgcgaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtgt attactgtgc gaaagatcga 300

ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cc 372

<210> 114

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 114

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Arg Asp Phe

20 25 30

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

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

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

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

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110

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

<210> 115

<

211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 115

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatittg cctggtatca gcagaagcca 120
 gggaaagtcc ctaagctcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
 cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattcgtag cctgcagcct 240
 gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtagc ttttgccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 116

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 116

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

<210> 117

<211> 373

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 117

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag ccctcggatt caactttaga gactttgcca tgagctgggt cgccaggct 120
 ccaggaagg ggctggagt ggtctcagct attagtggta gtgtagtaa tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcacgtct cct 373

<210> 118

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 118

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

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

 115 120

<210> 119

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 119

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcgagtc ggacattagc aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagttc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
 cgttccagt gcaagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtagac ttttgccag 300

 gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 120

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 120

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 121

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 121

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag ctcttgatt cacccttaac aactttgtca tgaactgggt cgccaggtt 120

ccaggaagg gactggagtg ggtctctttt attagtgcta gtggtggtag tatatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca cttccaagaa cacattatat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgacgac acggccgtct attactgtgc gaaatccccg 300

tataactgga acccctttga ctattggggc cagggaaacca cggtcaccgt ctctca 357

<210>

> 122

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 122

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Met Asn Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 123

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 123

ggattcacc ttaacaactt tgtc

24

<210> 124

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 124

Gly Phe Thr Leu Asn Asn Phe Val

1 5

<210> 125

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 125

attagtgcta gtggtgtag tata 24

<210> 126

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 126

Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile

1 5

<210> 127

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 127

gcgaaatccc cgtataactg gaacccttt gactat 36

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Val 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 Asn His Trp Pro Pro
 85 90 95
 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 131

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 131

ctgagtgtta gcagcaaa

18

<210> 132

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 132

Leu Ser Val Ser Ser Lys

1

5

<210> 133

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 133

agtcctcc

9

<210> 134

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 134

Ser Ala Ser

1

<210> 135

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 135

cagcagtata atcattggcc tccgtacact

30

<210> 136

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 136

Gln Gln Tyr Asn His Trp Pro Pro Tyr Thr

1

5

10

<210> 137

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 137

gaggtgcagc tggtagtc tggggaggc ttgtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag ctctggatt caccettaac aactttgtca tgaactgggt cggccaggtt 120

ccaggaagg gactggagtg ggtctctttt attagtgcta gtggtgtag tatatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca cttccaagaa cacattatat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgacgac acggccgtct attactgtgc gaaatccccg 300

tataactgga acccctttga ctattggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 138

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 138

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asn Asn Phe

20 25 30
Val Met Asn Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Phe Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

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

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 139

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 139

gaaatagtga tgaagcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgagccacc 60

ctctcctgca gggccagtct gagggttagc agcaaattag cctggtacca gcagacacct 120

ggccaggctc ccagactcct catctatagt gcctccaccc gggccactgg tatcccagtc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cggtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggcctccgta cacttttggc 300

caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 140

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 140

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Leu Ser Val Ser Ser Lys

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Val 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 Asn His Trp Pro Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 141

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 141

gaggtgcagc tggtagtc tgggggagc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccctaac aactttgtca tgagctgggt ccgccaggt 120

 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgcta gtggtgtag tatatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaatccccg 300
 tataactgga acccctttga ctattggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 142

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 142

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

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

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

Ala Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 143

<211> 325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 143

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtct gagtgttagc agcaaattag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatagt gcctccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggcctccgta cacttttggc 300
 caggggacca agctggagat caaac 325

<210> 144

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 144

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Leu Ser Val Ser Ser Lys
 20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr 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

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

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

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

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110

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

<210> 147

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 147

ggattcacct ttagagacta tgcc

24

<210> 148

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 148

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala

1 5

<210> 149

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 149

attagtgggtt ccggtggtaa caca

24

<210> 150

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 150

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr

1 5

<210> 151

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 151

gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttgga cgtc

54

<210> 152

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 152

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu

1 5 10 15

Asp Val

<210> 153

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 153

gacatcgtgt tgaccagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtc ggcctcctg tatagtattg gatacaacta ttggattgg 120
 tacctgcaga agtcaggca gtctccacag ctcttatct atttgggttc taategggcc 180
 tccgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaac 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaacga 339

<210> 154

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 154

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

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

<210> 155

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 155

cagagcctcc tgtatagtat tggatacaac tat

33

<210> 156

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 156

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr

1

5

10

<210> 157

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 157

ttgggttct

9

<210> 158

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

Synthetic

<400> 158

Leu Gly Ser

1

<210> 159

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 159

atgcaagctc tacaaactcc gtacact 27

<210> 160

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 160

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 161

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 161

gagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag gctctggatt cacctttaga gactatgcca tgacctgggt cgccaggct 120

ccaggaagg gactggagtg ggtctcatct attagtggtt ccggtggtaa cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300

ctctctataa caattcgecc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcacctct cc 372

<210> 162

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 162

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

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

<210> 163

<

211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 163

gacatcgtga tgaccagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccgcctcc 60
 atctcctgca ggtctagta gacctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agtcaggca gtctccacag ctcttatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 164

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 164

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 165

<211> 373

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 165

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga gactatgcca tgagctgggt cgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggtt ccggtggtaa cacatactac 180
 gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattgcccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cct 373

<210> 166

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 166

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120

<210> 167

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 167

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
 atctctgca ggtctagta gacctcctg tatagtattg gatacaacta ttggattgg 120
 tacctgcaga agccaggga gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaac 240
 agcagagtgg agctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300

tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

<210> 168

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 168

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

<210> 169

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 169

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggagtc ttggagcagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtacag cctctggatt cacctttaga gactatgcca tgacctgggt cgcaggct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtggtggtaa tacatactac 180
 gcagactccg tgaggggccc gttcaccatc tccagagaca actccaacca cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctccataa caattgcccc acgctattac ggtttggacg tctggggcca aggtccacg 360

gtcacctct cctca 375

<210> 170

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 170

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

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 171

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 171

ggattcacct ttagagacta tgcc 24

<210> 172

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 172

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala

1 5

<210> 173

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 173

attagtggtgta gtggtggtaa taca 24

<210> 174

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 174

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr

1 5

<210> 175

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 175

gcgaaagatc gactctccat aacaattcgc ccacgtatt acggtttgga cgtc 54

<210> 176

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 176

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu

1 5 10 15

Asp Val

<210> 177

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 177

gatattgtga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

attacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattattttg cctggtatca gcagaagcca 120

gggaaagtgc ctaaactcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180

cggttcagtg gcagtgatc tgggacagat ttactctca ccattagtag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtagac ttttgccag 300

gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 178

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 178

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr

85 90 95

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

100 105

<210> 179

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 179

caggacatta gcaattat

18

<210> 180

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 180

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

1 5

<210> 181

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 181

gctgcatcc

9

<210> 182

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 182

Ala Ala Ser

1

<210> 183

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 183

caaaagtata acagtcccc gtacact

27

<210> 184

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 184

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr

1 5

<210> 185

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 185

gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggagtc ttggagcagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtacag cctctggatt cacctttaga gactatgcca tgacctgggt cgccaggct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtgggtgtaa tacatactac 180
 gcagactccg tgaggggccg gttcaccatc tccagagaca actccaacca cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctccataa caattcgccc acgctattac ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcacctct cc 372

<210> 186

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 186

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

1 5 10 15

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

20 25 30
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

<210> 187

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 187

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 attacttgcc gggcgagtc ggacattagc aattatittg cctggtatca gcagaagcca 120
 gggaaagtgc ctaaactcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
 cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat tcactctca ccattagtag cctgcagcct 240
 gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtagac ttttgccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 188

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 188

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

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

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

Phe Ala Ala Ser Thr Leu His Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
 85 90 95

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

<210> 189

<211> 373

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 189

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga gactatgcca tgagctgggt cgccaggct 120
 ccaggaagg ggcctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtaa tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctccataa caattcgccc acgctattac ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cct 373

<210> 190

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 190

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120

<210> 191

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 191

gacatccaga tgacceagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagttc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactetca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtagac ttttgccag 300

gggaccaagc tggagatcaa ac

322

<210> 192

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 192

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 193

<211> 355

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 193

gaagtgcacc tgggtggaatc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgagg cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120

ccggggaagg gcctggaatg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctttat 240

ttggaatga acagtctgag acctgaggac acggccttat attactgtgc aaaatggggg 300
 acccgggggt attttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcag 355

<210

> 194

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 194

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

 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 195

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 195

ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 196

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 196

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala

1 5

<210> 197

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 197

cttagtcgga caaggtcag tata 24

<210> 198

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 198

Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile

1 5

<210> 199

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 199

gcaaaatggg ggacccgggg gtattttgac tac 33

<210> 200

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 200

Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 201

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 201

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcagtc gcatattagt atttggttag cctggtatca gcagagtcca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatcaatggt gcatcccggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcagcct 240
 gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccgatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggcgaccaa ac 322

<210> 202

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 202

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

1 5 10 15

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

<223> Synthetic

<400> 205

gttgcaccc

9

<210> 206

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 206

Val Ala Ser

1

<210> 207

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 207

caacaggcta acagtttccc gatcacc

27

<210> 208

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 208

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr

1

5

<210> 209

<211> 355

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 209

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tctctgtagg ccctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120

ccggggaagg gcctggaatg ggtctcaggc cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180

gctgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctttat 240

ttggaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttat attactgtgc aaaatggggg 300

acccgggggt attttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctgag 355

<210> 210

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 210

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Gly Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

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

65 70 75 80
Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 211

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 211

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc ggatattagt atttggtag cctggtatca gcagagtcca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatcaatggt gcatccggtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcaacag tctgcagcct 240

gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 212

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 212

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

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

100 105

<210> 213

<211> 355

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 213

gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120

 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcccgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaatggggg 300
 acccggggggt attttgacta ctggggccaa ggaaccctgg tcaccgtctc ctcag 355

<210> 214

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 214

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

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

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

85 90 95
 Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 215
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 215
 gacatccaga tgaccagtc tccatcttc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc ggatattagt atttggttag cctggtatca gcagaaacca 120

 gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cticggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa ac 322
 <210> 216
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 216
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ser Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

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

<210> 219

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 219

ggaatcacct ttagcaccta tgcc

24

<210> 220

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 220

Gly Ile Thr Phe Ser Thr Tyr Ala

1 5

<210> 221

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic
 <400> 221
 attagtggta gtggtgatag caca 24
 <210> 222
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 222
 Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr
 1 5

 <210> 223
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 223
 gcgaaagtca tagcagctcg tcctcactgg aacttcgata tc 42
 <210> 224
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 224
 Ala Lys Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu
 1 5 10
 <210> 225
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic

<400> 225

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagggttagt agatatttag cctggtatca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactetca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg gagtttatta ctgtcagcag cgtagtgact ggccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

<210> 226

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 226

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 227

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 227

cagagtgtta gtagatat

18

<210> 228

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 228

Gln Ser Val Ser Arg Tyr

1 5

<210> 229

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 229

gatgcatcc

9

<210> 230

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 230

Asp Ala Ser

1

<210> 231

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 231

cagcagcgta gtgactggcc gctcact

27

<210> 232

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 232

Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 233

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 233

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgctacagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag ccctcggaat cacctttagc acctatgcca tgagctgggt cegtcaggct 120

ccaggagggg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatcctac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccagc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300

gcagctcgtc ctactggaa ctctgatctc tggggccctg gcaccctggt cactgtctcc 360

tca 363

<210> 234

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 234

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu Trp Gly

100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 235

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 235

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt agatatttag cctggtatca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg gaggttatta ctgtcagcag cgtagtgact ggccgctcac ttctggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

<210> 236

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 236

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 237

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 237

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggaat cacctttagc acctatgcca tgagctgggt ccgtcaggct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300

gcagctcgtc ctcaactggaa cttcgatctc tggggccgtg gcaccctggt cactgtctcc 360

tca 363

<210> 238

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 238

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu Trp Gly

100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 239

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 239

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt agatatttag cctggtatca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggtcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagec 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagtgact ggccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

<210> 240

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 240

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr

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

35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

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

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 241

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 241

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 acctgtgcag ccctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt cgcaggct 120

 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatcatatg atggaataa tcaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagca cacgctgtat 240
 ctggaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
 tctataagtg gaacttaca ctggttcgat tcttggggcc agggaacct ggtcaccgtc 360
 tctca 366

<210> 242

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 242

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

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

<210> 243

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400>

243

ggattcacct tcagtagtaa tggc

24

<210> 244

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 244

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn Gly

1

5

<210> 245

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 245

atatcatatg atggaaataa tcaa

24

<210> 246

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400>

> 246

Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Gln

1 5

<210> 247

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 247

acaaaagcca tctctataag tggaaacttac aactggttcg attcc 45

<210> 248

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 248

Thr Lys Ala Ile Ser Ile Ser Gly Thr Tyr Asn Trp Phe Asp Ser

1 5 10 15

<210> 249

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 249

gaaattgtat tgacacagtc tccagccatc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

<210> 250

<211>

> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 250

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 251

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 251

cagagtgtta gcaggtac

18

<210> 252

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 252

Gln Ser Val Ser Arg Tyr

1 5

<210> 253

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 253

gatgcatcc

9

<210> 254

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 254

Asp Ala Ser

1

<210> 255

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 255

caacagcgtg gcaactggcc gctcact

27

<210> 256

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 256

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 257

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 257

caggtgcagc tggctggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

acctgtgcag ccctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcaactgggt cgcaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatcatatg atggaataa tcaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagca cacgctgtat 240

ctggaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300

tctataagtg gaacttaaa ctggttcgat tcttggggcc agggaaccct ggtcacctc 360

tctca 366

<210> 258

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 258

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

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

100 105

<210> 261

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 261

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt cgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaataa tcaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
 tctataagtg gaacttaca ctggttcgat tcctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 262

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 262

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

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

<210> 263

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 263

gaaattgtat tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

<210> 264

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 264

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 265

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)...(8)

<223> Xaa = Any amino acid

<400> 265

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 266

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)...(8)

<223> Xaa = Any amino acid

<400> 266

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 267

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221>

> VARIANT

<222> (1)...(18)

<223> Xaa = Any amino acid

<400> 267

Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa

<210> 268

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)...(11)

<223> Xaa = Any amino acid

<400> 268

Xaa Xaa

1 5 10

<210>

> 269

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)...(3)

<223> Xaa = Any amino acid

<400> 269

Xaa Xaa Xaa

1

<210> 270

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)...(9)

<223> Xaa = Any amino acid

<400> 270

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 271

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 271

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

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu 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 Asp Glu

225 230 235 240
 Leu 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> 272

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 272

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325
 <210> 273

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 273

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

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

195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325
 <210> 274
 <211> 207
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 274
 Met Lys Val Leu Gln Glu Pro Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile
 1 5 10 15
 Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met Asn Gly Pro Thr Asn Cys Ser Thr Glu
 20 25 30
 Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr
 35 40 45
 Cys Ile Pro Glu Asn Asn Gly Gly Ala Gly Cys Val Cys His Leu Leu
 50 55 60
 Met Asp Asp Val Val Ser Ala Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala
 65 70 75 80

Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val
 85 90 95

Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp
 100 105 110

Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu
 115 120 125

Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro
 130 135 140

Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn Val Thr Tyr Leu Glu Pro Ser Leu Arg
 145 150 155 160

Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val
 165 170 175

Arg Ala Trp Ala Gln Cys Tyr Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro
 180 185 190

Ser Thr Lys Trp His Asn Ser Tyr Arg Glu Pro Phe Glu Gln His
 195 200 205

<210> 275

<211> 231

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 275

Met Gly Trp Leu Cys Ser Gly Leu Leu Phe Pro Val Ser Cys Leu Val
 1 5 10 15

Leu Leu Gln Val Ala Ser Ser Gly Ser Met Lys Val Leu Gln Glu Pro
 20 25 30

Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met
 35 40 45

Gly Gly Pro Thr Asn Cys Ser Ala Glu Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu
 50 55 60

Val Phe Gln Ser Ser Glu Thr His Thr Cys Val Pro Glu Asn Asn Gly
 65 70 75 80

Gly Val Gly Cys Val Cys His Leu Leu Met Asp Asp Val Val Ser Met

	85		90		95										
Asp	Asn	Tyr	Thr	Leu	Asp	Leu	Trp	Ala	Gly	Gln	Gln	Leu	Leu	Trp	Lys
	100							105						110	
Gly	Ser	Phe	Lys	Pro	Ser	Glu	His	Val	Lys	Pro	Arg	Ala	Pro	Gly	Asn
	115							120						125	
Leu	Thr	Val	His	Thr	Asn	Val	Ser	Asp	Thr	Val	Leu	Leu	Thr	Trp	Ser
	130							135						140	
Asn	Pro	Tyr	Pro	Pro	Asp	Asn	Tyr	Leu	Tyr	Asn	Asp	Leu	Thr	Tyr	Ala
145						150					155				160
Val	Asn	Ile	Trp	Ser	Glu	Asn	Asp	Pro	Ala	Tyr	Ser	Arg	Ile	His	Asn
						165					170				175
Val	Thr	Tyr	Leu	Lys	Pro	Thr	Leu	Arg	Ile	Pro	Ala	Ser	Thr	Leu	Lys
			180								185				190
Ser	Gly	Ile	Ser	Tyr	Arg	Ala	Arg	Val	Arg	Ala	Trp	Ala	Gln	His	Tyr
			195								200				205
Asn	Thr	Thr	Trp	Ser	Glu	Trp	Ser	Pro	Ser	Thr	Lys	Trp	Tyr	Asn	Ser
			210												220
Tyr	Arg	Glu	Pro	Phe	Glu	Gln									
225						230									