



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112043826 A

(43) 申请公布日 2020.12.08

(21) 申请号 202010773679.3

(22) 申请日 2014.03.13

(30) 优先权数据

61/778,540 2013.03.13 US

61/808,381 2013.04.04 US

(62) 分案原申请数据

201480024843.3 2014.03.13

(71) 申请人 赛诺菲

地址 法国巴黎

申请人 加利福尼亚大学董事会

(72) 发明人 B·汤姆金森 B·T·阿夫塔卜

B·C·汉恩 T·G·马丁

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 38/08 (2019.01)

权利要求书2页 说明书17页

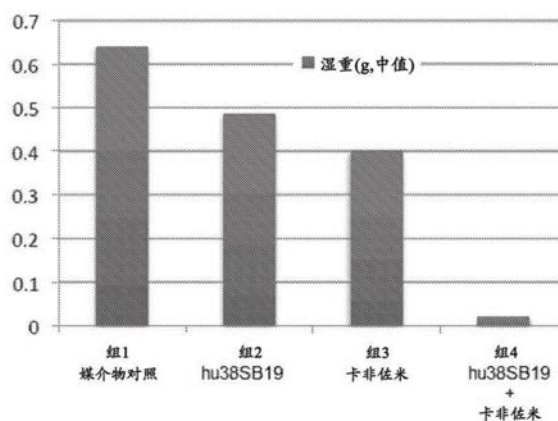
序列表32页 附图23页

(54) 发明名称

包含抗CD38抗体和卡非佐米的组合物

(57) 摘要

本发明涉及包含抗CD38抗体和卡非佐米的组合物,公开了包含抗CD38抗体和卡非佐米化合物的组合物和试剂盒。还公开了用该组合物和试剂盒在受试者中治疗癌症(诸如多发性骨髓瘤)的方法。



1. 一种治疗受试者中的癌症的方法,其包括:

对所述受试者施用一种或多种抗CD38抗体和一种或多种卡非佐米(carfilzomib)化合物。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述癌症是血液学恶性,优选多发性骨髓瘤,更优选复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述一种或多种抗CD38抗体中的至少一种包含具有选自下组的氨基酸序列的一种或多种互补决定区:SEQ ID NO:13、14、81、15、16、17、18、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35和36。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述一种或多种抗CD38抗体中的至少一种选自下组:

a) 包含重链和轻链的抗体,所述重链包含具有由SEQ ID NO:13、15和SEQ ID NO:14或SEQ ID NO:81组成的氨基酸序列的3个连续的CDR,所述轻链包含具有由SEQ ID NO:16、17和18组成的氨基酸序列的3个连续的CDR;

b) 包含重链和轻链的抗体,所述重链包含具有由SEQ ID NO:25、26和27组成的氨基酸序列的3个连续的CDR,所述轻链包含具有由SEQ ID NO:28、29和30组成的氨基酸序列的3个连续的CDR;

c) 包含重链和轻链的抗体,所述重链包含具有由SEQ ID NO:1、2和3组成的氨基酸序列的3个连续的CDR,所述轻链包含具有由SEQ ID NO:4、5和6组成的氨基酸序列的3个连续的CDR;

d) 包含重链和轻链的抗体,所述重链包含具有由SEQ ID NO:7、8和9组成的氨基酸序列的3个连续的CDR,所述轻链包含具有由SEQ ID NO:10、11和12组成的氨基酸序列的3个连续的CDR;

e) 包含重链和轻链的抗体,所述重链包含具有由SEQ ID NO:19、20和21组成的氨基酸序列的3个连续的CDR,所述轻链包含具有由SEQ ID NO:22、23和24组成的氨基酸序列的3个连续的CDR;及

f) 包含重链和轻链的抗体,所述重链包含具有由SEQ ID NO:31、32和33组成的氨基酸序列的3个连续的CDR,所述轻链包含具有由SEQ ID NO:34、35和36组成的氨基酸序列的3个连续的CDR。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述抗体包含具有以SEQ ID NO:66所示的V_H可变区的重链,和具有以SEQ ID NO:62或SEQ ID NO:64所示的V_L可变区的轻链,或者包含具有以SEQ ID NO:72所示的V_H可变区的重链,和具有以SEQ ID NO:68或SEQ ID NO:70所示的V_L可变区的轻链。

6. 一种组合物,其包含:

a) 至少一种抗CD38抗体,优选所述抗体能够通过凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和补体依赖性细胞毒性(CDC)杀死CD38⁺细胞;和

b) 至少一种卡非佐米化合物,优选地卡非佐米;和任选地

c) 地塞米松化合物,优选是地塞米松。

7. 一种试剂盒,其包含:

a) 第一组合物,其包含至少一种抗CD38抗体,优选所述抗体能够通过凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 和补体依赖性细胞毒性 (CDC) 杀死CD38⁺细胞;和

b) 第二组合物,其包含至少一种卡非佐米化合物,优选是卡非佐米。

8. 一种试剂盒,其包含包装在一起的下列各项:

能够通过凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 和补体依赖性细胞毒性 (CDC) 杀死CD38⁺细胞的至少一种抗CD38抗体,

具有一种或多种下述信息的标签:应当与卡非佐米,任选地与地塞米松组合施用所述至少一种抗CD38抗体。

9. 下述各项的组合产品:

(i) 至少一种抗CD38抗体,优选所述抗体能够通过凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 和补体依赖性细胞毒性 (CDC) 杀死CD38⁺细胞;和

(ii) 至少一种卡非佐米化合物,优选是卡非佐米;和任选地

(iii) 地塞米松化合物,优选是地塞米松。

10. 权利要求9的组合产品,其中所述组合产品在血液学恶性,优选多发性骨髓瘤的治疗中序贯使用。

包含抗CD38抗体和卡非佐米的组合物

[0001] 本发明申请是基于申请日为2014年3月13日,申请号为201480024843.3(国际申请号为PCT/US2014/025441)、名称为“包含抗CD38抗体和卡非佐米的组合物”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 对相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2013年3月13日提交的美国申请No.61/778,540和2013年4月13日提交的美国申请No.61/778,540的权益,它们全部通过提及完整收入本文。

[0004] 提及通过EFS-WEB提交的序列列表

[0005] 序列列表的ASCII文本文件的内容通过提及完整收入本文,该序列列表命名为“20140313_034543_002W01_seq”,大小为56.7kb,在2014年3月13日创建,并且经由EFS-Web在此与本申请一起电子提交。

[0006] 发明背景

1. 发明领域

[0007] 本发明的领域涉及抗CD38抗体、卡非佐米、和癌症治疗。

[0008] 2. 相关技术的描述

[0009] 多发性骨髓瘤(MM)是一种B细胞恶性。在MM中,异常的浆细胞在骨髓中积累,在骨髓中它们干扰正常细胞的生成。目前的MM疗法包括施用蛋白酶抑制剂,诸如硼替佐米(bortezomib)和卡非佐米、免疫调节药物,诸如来那度胺(lenalidomide)和沙立度胺(thalidomide)、和化学疗法诸如美法仑(melphalan)和泼尼松(prednisone)。虽然这些药剂已经改善了多发性骨髓瘤的存活,但不可避免的是抗性成为问题,并且患者死于其疾病。因此,多发性骨髓瘤最终仍然是致命的,中值存活仅为约3至5年。

[0010] CD38在恶性浆细胞上表达。CD38是一种具有长的C端胞外域和短的N端胞质域的45kD II型跨膜糖蛋白。CD38蛋白是一种能催化将 NAD^+ 转化成环状ADP-核糖(cADPR)并且还将cADPR水解成ADP-核糖的双功能性胞外酶。CD38是上调的,并且已经牵涉许多造血恶性。

[0011] 因此,一些提出的MM治疗包括施用抗CD38抗体。参见例如W02012/041800;de Weers等(2011)J Immunol 186:1840-1848;及Van der Veer等(2011)Haematologica 96(2):284-290。不幸的是,与各种药物和化学疗法一样,并非所有抗体是相同的,并且并非所有针对相同抗原的抗体展现出相同的活性。

[0012] 因此,需要新的且有效的用于延长多发性骨髓瘤,且更一般是血液癌症的存活并改善治疗结果的治疗。

[0013] 发明概述

[0014] 在一些实施方案中,本发明涉及治疗受试者中的癌症的方法,其包括:对所述受试者施用一种或多种抗CD38抗体和一种或多种卡非佐米化合物。在一些实施方案中,癌症是血液学恶性。在一些实施方案中,癌症是多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,癌症是复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,一种或多种卡非佐米化合物是卡非佐米。在一些实施方案中,以有效量,优选以协同量施用所述一种或多种抗CD38抗体。

在一些实施方案中,以治疗有效量施用所述一种或多种抗CD38抗体和/或所述一种或多种卡非佐米化合物。在一些实施方案中,所述一种或多种抗CD38抗体中的至少一种能够通过凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 和补体依赖性细胞毒性 (CDC) 杀死CD38⁺细胞。在一些实施方案中,抗体是hu38SB19。在一些实施方案中,所述一种或多种抗CD38抗体中的至少一种包含具有选自下组的氨基酸序列的一种或多种互补决定区:SEQ ID NO:13、14、81、15、16、17、18、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35和36。在一些实施方案中,所述一种或多种抗CD38抗体中的至少一种选自下组:a) 包含重链和轻链的抗体,所述重链包含具有由SEQ ID NO:13、15和SEQ ID NO:14或SEQ ID NO:81组成的氨基酸序列的3个连续的CDR,所述轻链包含具有由SEQ ID NO:16、17和18组成的氨基酸序列的3个连续的CDR;b) 包含重链和轻链的抗体,所述重链包含具有由SEQ ID NO:25、26和27组成的氨基酸序列的3个连续的CDR,所述轻链包含具有由SEQ ID NO:28、29和30组成的氨基酸序列的3个连续的CDR;c) 包含重链和轻链的抗体,所述重链包含具有由SEQ ID NO:1、2和3组成的氨基酸序列的3个连续的CDR,所述轻链包含具有由SEQ ID NO:4、5和6组成的氨基酸序列的3个连续的CDR;d) 包含重链和轻链的抗体,所述重链包含具有由SEQ ID NO:7、8和9组成的氨基酸序列的3个连续的CDR,所述轻链包含具有由SEQ ID NO:10、11和12组成的氨基酸序列的3个连续的CDR;e) 包含重链和轻链的抗体,所述重链包含具有由SEQ ID NO:19、20和21组成的氨基酸序列的3个连续的CDR,所述轻链包含具有由SEQ ID NO:22、23和24组成的氨基酸序列的3个连续的CDR;及f) 包含重链和轻链的抗体,所述重链包含具有由SEQ ID NO:31、32和33组成的氨基酸序列的3个连续的CDR,所述轻链包含具有由SEQ ID NO:34、35和36组成的氨基酸序列的3个连续的CDR。在一些实施方案中,抗体包含具有以SEQ ID NO:66所示的V_H可变区的重链,和具有以SEQ ID NO:62或SEQ ID NO:64所示的V_L可变区的轻链。在一些实施方案中,抗体包含具有以SEQ ID NO:72所示的V_H可变区的重链,和具有以SEQ ID NO:68或SEQ ID NO:70所示的V_L可变区的轻链。在一些实施方案中,静脉内施用所述一种或多种抗CD38抗体。在一些实施方案中,口服施用一种或多种卡非佐米化合物。在一些实施方案中,序贯施用所述一种或多种抗CD38抗体和一种或多种卡非佐米化合物。在一些实施方案中,所述方法进一步包括对所述受试者施用地塞米松化合物,优选地塞米松。在一些实施方案中,口服施用所述地塞米松化合物。在一些实施方案中,以低剂量施用地塞米松化合物。在一些实施方案中,序贯施用所述一种或多种抗CD38抗体、所述一种或多种卡非佐米化合物、和所述地塞米松化合物。在一些实施方案中,序贯施用一种或多种抗CD38抗体和一种或多种卡非佐米化合物。

[0015] 在一些实施方案中,本发明涉及组合物,其包含:a) 至少一种抗CD38抗体,优选所述抗体能够通过凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 和补体依赖性细胞毒性 (CDC) 杀死CD38⁺细胞;和b) 至少一种卡非佐米化合物,优选卡非佐米;和任选地c) 地塞米松化合物,优选地塞米松。在一些实施方案中,本发明涉及组合物,其包含:a) 至少一种抗CD38抗体;和b) 至少一种卡非佐米化合物;和任选地i) 地塞米松化合物。在一些实施方案中,抗体能够通过凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC)、和补体依赖性细胞毒性 (CDC) 杀死CD38⁺细胞。在一些实施方案中,抗体是hu38SB19。在一些实施方案中,卡非佐米化合物是卡非佐米。在一些实施方案中,地塞米松化合物是地塞米松。

[0016] 在一些实施方案中,本发明涉及试剂盒,其包含:a) 第一组合物,其包含至少一种

抗CD38抗体,优选所述抗体能够通过凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 和补体依赖性细胞毒性 (CDC) 杀死CD38⁺细胞;和b) 第二组合物,其包含至少一种卡非佐米化合物,优选卡非佐米。在一些实施方案中,包装所述组合物以对受试者序贯施用。在一些实施方案中,抗体是hu38SB19。在一些实施方案中,试剂盒进一步包含地塞米松化合物,优选地塞米松。在一些实施方案中,包装卡非佐米化合物和地塞米松化合物以对受试者序贯施用。

[0017] 在一些实施方案中,本发明涉及试剂盒,其包含包装在一起的下列各项:能够通过凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 和补体依赖性细胞毒性 (CDC) 杀死CD38⁺细胞的至少一种抗CD38抗体,及具有一种或多种下述信息的标签:应当与卡非佐米,任选地与地塞米松组合施用所述至少一种抗CD38抗体。在一些实施方案中,抗体是hu38SB19。在一些实施方案中,试剂盒进一步包含地塞米松化合物,优选地塞米松。在一些实施方案中,包装卡非佐米化合物和地塞米松化合物以对受试者序贯施用。

[0018] 在一些实施方案中,本发明涉及下述各项的组合产品:(i) 至少一种抗CD38抗体,优选所述抗体能够通过凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 和补体依赖性细胞毒性 (CDC) 杀死CD38⁺细胞;和(ii) 至少一种卡非佐米化合物,优选卡非佐米;和任选地(iii) 地塞米松化合物,优选地塞米松。在一些实施方案中,本发明涉及组合产品,其包含:a) 至少一种抗CD38抗体;和b) 至少一种卡非佐米化合物;和任选地i) 地塞米松化合物。在一些实施方案中,抗体能够通过凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 和补体依赖性细胞毒性 (CDC) 杀死CD38⁺细胞。在一些实施方案中,抗体是hu38SB19。在一些实施方案中,卡非佐米化合物是卡非佐米。在一些实施方案中,地塞米松化合物是地塞米松。在一些实施方案中,组合产品在血液学恶性,优选多发性骨髓瘤的治疗中序贯使用。

[0019] 在一些实施方案中,本发明涉及(i) 至少一种抗CD38抗体,优选抗体能够通过凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 和补体依赖性细胞毒性 (CDC) 杀死CD38⁺细胞;和(ii) 至少一种卡非佐米化合物,优选卡非佐米;和任选地(iii) 地塞米松化合物,优选地塞米松,用于治疗血液学恶性,优选多发性骨髓瘤的用途。在一些实施方案中,本发明涉及a) 至少一种抗CD38抗体;和b) 至少一种卡非佐米化合物;和任选地i) 地塞米松化合物用于治疗血液学恶性,优选多发性骨髓瘤的用途。在一些实施方案中,抗体能够通过凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 和补体依赖性细胞毒性 (CDC) 杀死CD38⁺细胞。在一些实施方案中,抗体是hu38SB19。在一些实施方案中,卡非佐米化合物是卡非佐米。在一些实施方案中,地塞米松化合物是地塞米松。

[0020] 在本发明的多个实施方案的一些中,要处理的受试者是哺乳动物。在本发明的多个实施方案的一些中,要处理的受试者是测试动物,诸如小鼠。在本发明的多个实施方案的一些中,要处理的受试者是人。

[0021] 具体地,本发明涉及如下各项:

[0022] 1. 一种治疗受试者中的癌症的方法,其包括:

[0023] 对所述受试者施用一种或多种抗CD38抗体和一种或多种卡非佐米(carfilzomib)化合物。

[0024] 2. 项1的方法,其中所述癌症是血液学恶性。

[0025] 3. 项1的方法,其中所述癌症是多发性骨髓瘤。

[0026] 4. 项1的方法,其中所述癌症是复发性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤。

- [0027] 5. 项1的方法,其中所述一种或多种卡非佐米化合物是卡非佐米。
- [0028] 6. 项1的方法,其中以有效量,优选以协同量施用所述一种或多种抗CD38抗体。
- [0029] 7. 项1的方法,其中以治疗有效量施用所述一种或多种抗CD38抗体和/或所述一种或多种卡非佐米化合物。
- [0030] 8. 项1至7中任一项的方法,其中所述一种或多种抗CD38抗体中的至少一种能够通过凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 和补体依赖性细胞毒性 (CDC) 杀死CD38⁺细胞。
- [0031] 9. 项1至7中任一项的方法,其中所述一种或多种抗CD38抗体中的至少一种包含具有选自下组的氨基酸序列的一种或多种互补决定区:SEQ ID NO:13、14、81、15、16、17、18、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35和36。
- [0032] 10. 项1至7中任一项的方法,其中所述一种或多种抗CD38抗体中的至少一种选自下组:
- [0033] a) 包含重链和轻链的抗体,所述重链包含具有由SEQ ID NO:13、15和SEQ ID NO:14或SEQ ID NO:81组成的氨基酸序列的3个连续的CDR,所述轻链包含具有由SEQ ID NO:16、17和18组成的氨基酸序列的3个连续的CDR;
- [0034] b) 包含重链和轻链的抗体,所述重链包含具有由SEQ ID NO:25、26和27组成的氨基酸序列的3个连续的CDR,所述轻链包含具有由SEQ ID NO:28、29和30组成的氨基酸序列的3个连续的CDR;
- [0035] c) 包含重链和轻链的抗体,所述重链包含具有由SEQ ID NO:1、2和3组成的氨基酸序列的3个连续的CDR,所述轻链包含具有由SEQ ID NO:4、5和6组成的氨基酸序列的3个连续的CDR;
- [0036] d) 包含重链和轻链的抗体,所述重链包含具有由SEQ ID NO:7、8和9组成的氨基酸序列的3个连续的CDR,所述轻链包含具有由SEQ ID NO:10、11和12组成的氨基酸序列的3个连续的CDR;
- [0037] e) 包含重链和轻链的抗体,所述重链包含具有由SEQ ID NO:19、20和21组成的氨基酸序列的3个连续的CDR,所述轻链包含具有由SEQ ID NO:22、23和24组成的氨基酸序列的3个连续的CDR;及
- [0038] f) 包含重链和轻链的抗体,所述重链包含具有由SEQ ID NO:31、32和33组成的氨基酸序列的3个连续的CDR,所述轻链包含具有由SEQ ID NO:34、35和36组成的氨基酸序列的3个连续的CDR。
- [0039] 11. 项10的方法,其中所述抗体包含具有以SEQ ID NO:66所示的V_H可变区的重链,和具有以SEQ ID NO:62或SEQ ID NO:64所示的V_L可变区的轻链。
- [0040] 12. 项10的方法,其中所述抗体包含具有以SEQ ID NO:72所示的V_H可变区的重链,和具有以SEQ ID NO:68或SEQ ID NO:70所示的V_L可变区的轻链。
- [0041] 13. 项1至12中任一项的方法,其中静脉内施用所述一种或多种抗CD38抗体。
- [0042] 14. 项1至12中任一项的方法,其中静脉内施用所述一种或多种卡非佐米化合物。
- [0043] 15. 项1至14中任一项的方法,其中序贯施用所述一种或多种抗CD38抗体和一种或多种卡非佐米化合物。

[0044] 16. 项1至15中任一项的方法,其进一步包括对所述受试者施用地塞米松(dexamethasone)化合物,优选地塞米松。

[0045] 17. 项16的方法,其中口服施用所述地塞米松化合物。

[0046] 18. 项16至17中任一项的方法,其中序贯施用所述一种或多种抗CD38抗体、所述一种或多种卡非佐米化合物、和所述地塞米松化合物。

[0047] 19. 一种组合物,其包含:

[0048] a) 至少一种抗CD38抗体,优选所述抗体能够通过凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和补体依赖性细胞毒性(CDC)杀死CD38⁺细胞;和

[0049] b) 至少一种卡非佐米化合物,优选地卡非佐米;和任选地

[0050] c) 地塞米松化合物,优选是地塞米松。

[0051] 20. 一种试剂盒,其包含:

[0052] a) 第一组合物,其包含至少一种抗CD38抗体,优选所述抗体能够通过凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和补体依赖性细胞毒性(CDC)杀死CD38⁺细胞;和

[0053] b) 第二组合物,其包含至少一种卡非佐米化合物,优选是卡非佐米。

[0054] 21. 项20的试剂盒,其中包装所述组合物以对受试者序贯施用。

[0055] 22. 项20或项21的试剂盒,其进一步包含地塞米松化合物,优选地塞米松。

[0056] 23. 项22的试剂盒,其中包装所述地塞米松化合物以对受试者序贯施用。

[0057] 24. 一种试剂盒,其包含包装在一起的下列各项:

[0058] 能够通过凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和补体依赖性细胞毒性(CDC)杀死CD38⁺细胞的至少一种抗CD38抗体,

[0059] 具有一种或多种下述信息的标签:应当与卡非佐米,任选地与地塞米松组合施用所述至少一种抗CD38抗体。

[0060] 25. 下述各项的组合产品:

[0061] (i) 至少一种抗CD38抗体,优选所述抗体能够通过凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和补体依赖性细胞毒性(CDC)杀死CD38⁺细胞;和

[0062] (ii) 至少一种卡非佐米化合物,优选是卡非佐米;和任选地

[0063] (iii) 地塞米松化合物,优选是地塞米松。

[0064] 26. 项25的组合产品,其中所述组合产品在血液学恶性,优选多发性骨髓瘤的治疗中序贯使用。

[0065] 附图简述

[0066] 前述一般性描述和下述详细描述两者都仅仅是例示性和解释性的,并且意图提供如要求保护的本发明的进一步解释。包括附图以提供对本发明的进一步理解,并且并入本说明书并构成本说明书的一部分,例示本发明的几个实施方案,并且与描述一起用来解释本发明的原理。

[0067] 通过参考附图进一步理解本发明,其中:

[0068] 图1A显示了植入有NCI-H929细胞的异种移植物模型(H929模型)中的肿瘤的生长速率。

[0069] 图1B显示了植入有RPMI 8226细胞的异种移植物模型(RPMI模型)中的肿瘤的生长速率。

[0070] 图2A显示了在指定时间(箭头)时在用指定剂量的hu38SB19处理后RPMI模型中肿瘤的肿瘤体积。

[0071] 图2B显示了在指定时间(箭头)时在用指定剂量的hu38SB19处理后RPMI模型的体重。

[0072] 图3A显示了在指定时间(箭头)时在用指定剂量的hu38SB19处理后H929模型中肿瘤的肿瘤体积。

[0073] 图3B显示了在指定时间(箭头)时在用指定剂量的hu38SB19处理后H929模型的体重。

[0074] 图4A显示了在指定时间(箭头)时在用指定剂量的hu38SB19处理后H929模型中肿瘤的肿瘤体积。

[0075] 图4B显示了在指定时间(箭头)时在用指定剂量的hu38SB19处理后H929模型的体重。

[0076] 图5A显示了在指定时间(箭头)时在用指定剂量的hu38SB19处理后H929模型中肿瘤的肿瘤体积。

[0077] 图5B显示了在指定时间(箭头)时在用指定剂量的hu38SB19处理后H929模型的体重。

[0078] 图6A显示了在指定时间(箭头)时在用指定剂量的卡非佐米处理后H929模型中肿瘤的肿瘤体积。

[0079] 图6B显示了在指定时间(箭头)时在用指定剂量的卡非佐米处理后H929模型的体重。

[0080] 图7A显示了在指定时间(箭头)时在用指定剂量的卡非佐米处理后RPMI模型中肿瘤的肿瘤体积。

[0081] 图7B显示了在指定时间(箭头)时在用指定剂量的卡非佐米处理后RPMI模型的体重。

[0082] 图8A显示了在指定时间(上部箭头)时用指定剂量的hu38SB19和在指定时间(底部箭头)时用指定剂量的卡非佐米处理后H929模型中肿瘤的肿瘤体积。

[0083] 图8B显示了在指定时间(上部箭头)时用指定剂量的hu38SB19和在指定时间(底部箭头)时用指定剂量的卡非佐米处理后H929模型的体重。

[0084] 图9A的图显示了用卡非佐米/或hu38SB19(mAb)的指定处理后H929模型的均值湿肿瘤重量。

[0085] 图9B的图显示了用卡非佐米/或hu38SB19(mAb)的指定处理后H929模型的中值湿肿瘤重量。

[0086] 图10A显示了在指定时间(上部箭头)时用指定剂量的hu38SB19和在指定时间(底部箭头)时用指定剂量的卡非佐米处理后RPMI-8226模型中肿瘤的肿瘤体积。

[0087] 图10B显示了在指定时间(上部箭头)时用指定剂量的hu38SB19和在指定时间(底部箭头)时用指定剂量的卡非佐米处理后RPMI-8226模型的体重。

[0088] 图11的图显示了多发性骨髓瘤细胞系中CD38的细胞表面密度。

[0089] 图12的图显示了hu38SB19(作为唯一活性成分)导致剂量依赖性抗肿瘤效应和NCI-H929后体侧异种移植物肿瘤生长的根治。以5mg/kg每周两次给予的累计四剂足以消除

分组内的所有小鼠中的可触知肿瘤。

[0090] 图13的图显示了卡非佐米和hu38SB19的低剂量组合导致对NCI-H929异种移植物的几乎完全肿瘤生长抑制。

[0091] 发明详述

[0092] 本发明涉及治疗受试者中的癌症的方法,其包括对受试者施用一种或多种抗CD38抗体和一种或多种卡非佐米化合物。如本文中使用的,“治疗/处理”意指减轻症状,短暂或永久消除症状的原因,或者预防或减缓提到的病症或状况的症状的出现。如本文中公开的,卡非佐米化合物的效力在与根据本发明的一种或多种抗CD38抗体一起施用得到相当大的改善。实际上,认为展现(a)通过凋亡,(b)抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC),和(c)补体依赖性细胞毒性(CDC)杀死的CD38⁺细胞的能力的一种或多种抗CD38抗体的施用相当大地改善卡非佐米化合物在治疗血液学恶性,包括MM中的效力,其程度意料不到地多于没有展现所有三种(a)-(c)活性的其它抗CD38抗体。因此,在一些实施方案中,一种或多种抗CD38抗体能够(a)通过凋亡,(b)抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC),和(c)补体依赖性细胞毒性(CDC)杀死CD38⁺细胞。在一些实施方案中,以治疗有效量施用一种或多种抗CD38抗体和/或一种或多种卡非佐米化合物。如本文中使用的,物质的“治疗有效量”指在受累于提到的疾病或病症并且类似治疗提到的疾病或病症的大多数受试者中导致一种或多种症状的减轻,短暂或永久消除症状的原因,和/或预防或减少提到的病症或状况的症状出现的物质的量。

[0093] 在一些实施方案中,癌症是如下的癌症,其中CD38由恶性细胞表达。在一些实施方案中,癌症是血液、骨髓、和/或淋巴结的血液学恶性。在一些实施方案中,癌症是血液癌症。血液癌症包括骨髓瘤、淋巴瘤和白血病。血液癌症可以例如选自下组:多发性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、多毛细胞白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓样白血病、急性髓样白血病、和急性淋巴细胞性白血病。在一些实施方案中,癌症是多发性骨髓瘤(MM)。在一些实施方案中,癌症是复发性MM或难治性MM。如本文中使用的,复发性MM指在消退期后的临床活动性MM,并且难治性MM指虽然在治疗但进行性或稳定性的疾病或者在先前治疗的最后剂量的3个月内进行性的疾病。参见Dimopoulos等(2010) Eur J Haematology 88: 1-15。

[0094] 在一些实施方案中,受试者是哺乳动物,优选是人。在一些实施方案中,受试者是成年人,例如至少18岁。在一些实施方案中,受试者需要治疗癌症。在一些实施方案中,受试者已经诊断为具有癌症。在一些实施方案中,癌症在部分或完全消退中,然而,为了减低复发的可能性对受试者施用一种或多种卡非佐米化合物和一种或多种抗CD38抗体。在一些实施方案中,受试者具有等于或优于60%的Karnofsky表现状态。Karnofsky状态从100运行到0,其中100是“完全”健康,且0是死亡(Karnofsky和Burchenal,1949,“The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer.” In: MacLeod CM(编), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press)。在一些实施方案中,受试者已经经历用于多发性骨髓瘤的至少一种或两种在先疗法,认为诱导疗法是一种在先疗法。在一些实施方案中,受试者展现虽然受试者经历在先疗法但癌症进展,或者受试者是在在先疗法难治的证据。

[0095] 在一些实施方案中,抗CD38抗体特异性结合CD38。在一些实施方案中,抗CD38抗体

针对CD38或其表位生成。在一些实施方案中,抗CD38抗体是单克隆抗体。在一些实施方案中,根据本发明的一种或多种抗CD38抗体是如W0 2008/047242(通过提及将其完整收入本文)中描述的单克隆抗体。在一些实施方案中,一种或多种抗CD38抗体是如W0 2008/047242(通过提及将其完整收入本文)中描述的单克隆抗体38SB13、38SB18、38SB19、38SB30、38SB31和38SB39。在一些实施方案中,一种或多种抗CD38抗体能够通过三种不同细胞毒性机制,即诱导凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和补体依赖性细胞毒性(CDC)杀死CD38⁺细胞。

[0096] 术语“抗体”在本文中以最广义使用,并且包括任何同种型(诸如IgG、IgM、IgA、IgD和IgE)的单克隆抗体(包括全长单克隆抗体)、多克隆抗体、多特异性抗体、嵌合抗体、和抗体片段。如本文中使用,前缀“抗”在结合抗原时指示给定抗体与给定抗原是反应性的。与特定抗原反应性的抗体可以通过合成和/或重组方法,诸如选择噬菌体或类似载体中的重组抗体文库,或者通过用抗原或抗原编码核酸免疫动物来生成。

[0097] 典型的IgG抗体由通过二硫键连接的两个相同的重链和两个相同的轻链组成。每个重链和轻链含有恒定区和可变区。每个可变区含有3个称作“互补决定区”(“CDR”)或“高变区”的区段,其主要负责结合抗原表位。从N端序贯编号,它们通常称为CDR1、CDR2和CDR3。可变区中在CDR外部的更高度保守的部分称作“框架区”。如本文中使用,“V_H”或“VH”指抗体的免疫球蛋白重链(包括Fv、scFv、dsFv、Fab、Fab’或F(ab’)₂片段的重链)的可变区。提及“V_L”或“VL”指抗体的免疫球蛋白轻链(包括Fv、scFv、dsFv、Fab、Fab’或F(ab’)₂片段的轻链)的可变区。

[0098] 例如,根据本发明的抗体可以是鼠的、嵌合的、和/或人源化的抗体。如本文中使用,“嵌合抗体”是如下的抗体,其中改变、替换或更换恒定区或其部分,从而可变区与不同物种或属于另一种抗体类别或亚类的恒定区连接。“嵌合抗体”还指如下的抗体,其中改变、替换或更换可变区或其部分,从而恒定区与不同物种或属于另一种抗体类别或亚类的可变区连接。用于生成嵌合抗体的方法是本领域中已知的。参见例如Morrison,1985,Science,229:1202;Oi等,1986,BioTechniques,4:214;Gillies等,1989,J.Immunol.Methods,125:191-202;美国专利No.5,807,715;4,816,567;及4,816,397,通过提及将其完整收入本文。如本文中使用,术语“人源化抗体”指含有源自非人免疫球蛋白的最小限度序列的嵌合抗体。人源化的目的是在维持抗体的完全抗原结合亲和力和特异性的情况下降低异种抗体(诸如小鼠抗体)的免疫原性以导入人中。可以使用几种技术(诸如表面重修和CDR嫁接)生成人源化抗体,或适合于其它哺乳动物的非排斥的抗体。如本文中使用,表面重修技术使用分子建模、统计学分析和诱变的组合来改变抗体可变区的非CDR表面,以类似于靶宿主的已知抗体的表面。CDR嫁接技术牵涉将例如小鼠抗体的互补决定区取代入人框架域中,例如参见W0 92/22653。优选地,人源化嵌合抗体具有恒定区和除了基本上或专门源自相应人抗体区的互补决定区(CDR)外的可变区和基本上或专门源自除了人外的哺乳动物的CDR。

[0099] 用于抗体的表面重修的策略和方法,和用于降低抗体在不同宿主内的免疫原性的其它方法披露于美国专利No.5,639,641,在此通过提及将其完整收入本文。可以使用多种其它技术,包括CDR-嫁接(EP 0 239 400;W0 91/09967;美国专利No.5,530,101;及5,585,089),镶面(veneering)或表面重修(EP 0 592106;EP 0 519 596;Padlan E.A.,1991,Molecular Immunology 28(4/5):489-498;Studnicka G.M.等,1994,Protein

Engineering, 7 (6) :805-814; Roguska M.A. 等, 1994, PNAS, 91:969-973), 链改组 (美国专利 No.5,565,332), 以及鉴定柔性残基 (PCT/US2008/074381) 使抗体人源化。可以通过本领域中已知的多种方法, 包括噬菌体展示方法生成抗体。还可参见美国专利 No.4,444,887, 4,716,111, 5,545,806, 及 5,814,318; 及国际专利申请公开号 WO 98/46645, WO 98/50433, WO 98/24893, WO 98/16654, WO 96/34096, WO 96/33735, 及 WO 91/10741 (所述参考文献通过提及完整收录)。

[0100] 在一些实施方案中, 根据本发明的一种或多种抗CD38抗体能够通过凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 和补体依赖性细胞毒性 (CDC) 杀死CD38⁺细胞。在一些实施方案中, 根据本发明的一种或多种抗CD38抗体甚至能够在缺乏基质细胞或基质衍生的细胞因子的情况下通过凋亡杀死所述CD38⁺细胞。可以评估这些活性, 如记载于 WO 2008/047242, 在此通过提及完整收录。

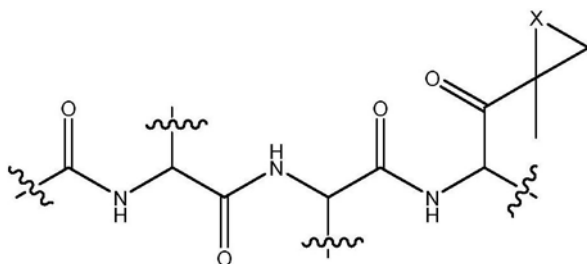
[0101] 在根据本发明的一些实施方案中, 一种或多种抗CD38抗体选自下组: 38SB13、38SB18、38SB19、38SB30、38SB31、38SB39、和与38SB13、38SB18、38SB19、38SB30、38SB31、38SB39交叉竞争的抗体。生成38SB13、38SB18、38SB19、38SB30、38SB31、38SB39鼠抗CD38抗体的杂交瘤细胞系已经在2006年6月21日分别以保藏号PTA-7667、PTA-7669、PTA-7670、PTA-7666、PTA-7668和PTA-7671保藏于美国典型培养物保藏中心 (10801 University Bld, Manassas, VA, 20110-2209, USA) (如描述于 WO 2008/047242, 其通过提及完整收入本文)。

[0102] 如本文中公开, 提及SEQ ID NO指随本文一起提交的序列列表中列出, 并且也如记载于 WO 2008/047242 (其通过提及完整收入本文) 的序列。在一些实施方案中, 例如, 根据本发明的抗CD38抗体可以包含重链和轻链, 所述重链包含具有以SEQ ID NO:1、2、和3所示的氨基酸序列的3个连续的CDR, 所述轻链包含具有以SEQ ID NO:4、5、和6所示的氨基酸序列的3个连续的CDR。此类抗体的例子是38SB13抗体, 其包含具有以SEQ ID NO:50所示的V_H可变区的重链, 和具有以SEQ ID NO:38所示的V_L可变区的轻链。

[0103] 在一些实施方案中, 例如, 根据本发明的抗CD38抗体可以包含重链和轻链, 所述重链包含具有以SEQ ID NO:7、8、和9所示的氨基酸序列的3个连续的CDR, 所述轻链包含具有以SEQ ID NO:10、11、和12所示的氨基酸序列的3个连续的CDR。此类抗体的例子是38SB18抗体, 其包含具有以SEQ ID NO:52所示的V_H可变区的重链, 和具有以SEQ ID NO:40所示的V_L可变区的轻链。

[0104] 在一些实施方案中, 例如, 根据本发明的抗CD38抗体可以包含重链和轻链, 所述重链包含具有以SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:14或SEQ ID NO:81所示的氨基酸序列的3个连续的CDR, 所述轻链包含具有以SEQ ID NO:16、17和18所示的氨基酸序列的3个连续的CDR。此类抗体的例子是38SB19抗体, 其包含具有以SEQ ID NO:54所示的V_H可变区的重链, 和具有以SEQ ID NO:42所示的V_L可变区的轻链。38SB19的人源化形式 (hu38SB19) 的具体例子包括包含重链和轻链的抗体, 所述重链具有以SEQ ID NO:66所示的V_H可变区, 所述轻链具有以SEQ ID NO:62或SEQ ID NO:64所示的V_L可变区。hu38SB19是一种目前经历在CD38阳性血液学恶性 (包括多发性骨髓瘤) 中的临床评估的人源化抗CD38抗体。先前的和目前的研究证明了与此药剂有关的抗骨髓瘤活性牵涉ADCC和CDC及新的直接凋亡和抗ADP-核糖基环化酶活性的机制。参见Marie-Cécile Wetzels, Céline Nicolazzi, François Vallée, 等 hu38SB19: characterization of a potent phase I humanized anti-CD38

[0112]



[0113] 其中X选自O、NH和N-C₁₋₆烷基,优选O。根据本发明的“卡非佐米衍生物”的例子包括那些如美国专利No.7,232,818;7,417,042;7,491,704;7,737,112;8,129,346;8,207,125;8,207,126;8,207,127;及8,207,297中列出的。

[0114] 在一些实施方案中,以有效量施用一种或多种抗CD38抗体。如本文中使用,一种或多种抗CD38抗体的有效量是导致与一种或多种卡非佐米化合物的叠加或协同效应的量。如本文中使用,“协同量”是导致协同效应的量。如本文中使用,“协同效应”指一种或多种抗CD38抗体和一种或多种卡非佐米化合物的组合大于其预期的叠加效应的效应。在一些实施方案中,在施用一种或多种卡非佐米化合物之前、期间、和/或之后施用一种或多种抗CD38抗体。在一些实施方案中,以单一组合物形式(例如作为混合物)共施用一种或多种抗CD38抗体和一种或多种卡非佐米化合物。

[0115] 因此,在一些实施方案中,本发明涉及组合物,其包含至少一种抗CD38抗体和至少一种卡非佐米化合物的混合物。在一些实施方案中,混合物包含在施用下述两者时在受试者中导致与至少一种卡非佐米化合物的叠加或协同效应的量的至少一种抗CD38抗体。在一些实施方案中,混合物中的至少一种抗CD38抗体是能够通过凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、和补体依赖性细胞毒性(CDC)杀死CD38⁺细胞的抗体;和至少一种卡非佐米化合物。

[0116] 出于本发明的目的,本发明的方法和组合物不仅限于通过抗CD38抗体和卡非佐米化合物的物理联合获得的那些,而且还有容许分开施用(其可以是同时或在一段时间里间隔)的那些。因此,在一些实施方案中,本发明涉及包含一种或多种抗CD38抗体的第一组合物,和包含一种或多种卡非佐米化合物的第二组合物。在一些实施方案中,至少一种抗CD38抗体是能够通过凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和补体依赖性细胞毒性(CDC)杀死CD38⁺细胞的抗体;和至少一种卡非佐米化合物。在一些实施方案中,第一组合物中提供的一种或多种抗CD38抗体的量是在施用下述两者时在受试者中导致与第二组合物中的至少一种卡非佐米化合物的叠加或协同效应的量。

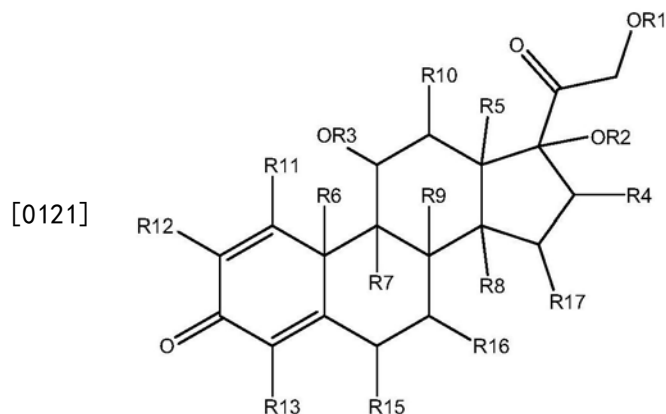
[0117] 在一些实施方案中,第一和第二组合物可以包装在试剂盒中。因此,在一些实施方案中,本发明涉及试剂盒,其包含含有一种或多种抗CD38抗体的第一组合物,和包含一种或多种卡非佐米化合物的第二组合物。在一些实施方案中,可以在对受试者施用前将第一和第二组合物混合在一起。在一些实施方案中,可以同时或序贯(即在一段时间里间隔)施用第一和第二组合物,从而获得该组合的最大效力、叠加性、协同性、或其组合。在一些实施方案中,本发明涉及试剂盒,其包含包装在一起的至少一种抗CD38抗体以及具有一种或多种信息的标签,该信息为抗CD38抗体应当或者可以与卡非佐米和任选地塞米松组合施用。根据本发明的试剂盒可以进一步包含一种或多种信息,该信息为应当或可以对患有血液癌症诸如多发性骨髓瘤(例如复发性或难治性多发性骨髓瘤)的受试者施用抗体。在一些实施方

案中,本发明的试剂盒中的一种或多种抗CD38抗体是能够通过凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 和补体依赖性细胞毒性 (CDC) 杀死CD38⁺细胞的那些。

[0118] 在一些实施方案中,本发明的组合物是药物组合物。如本文中使用的,术语“药物组合物”指包含至少一种活性成分 (例如抗CD38抗体或卡非佐米化合物) 和至少一种药学可接受载体的组合物。药学可接受载体是本领域技术人员公知的,并且通常取决于选择的施用路径。根据本发明的药物组合物可以以适合于选择的施用路径的任何形式或配制剂中提供,诸如例如在静脉内施用路径的情况下为溶液,例如在口服施用路径的情况下为胶囊、丸剂或片剂,等等。

[0119] 开处方的内科医生可以根据其技术知识,包括由管理机构发布的信息选择本文中描述的活性成分和药物组合物的剂量方案。例如,通常静脉内施用卡非佐米。根据美国食品药品监督管理局 (FDA),可以静脉内施用卡非佐米,例如在2-10分钟里,每周连续两天持续3周 (第1、2、8、9、15和16天),接着是12天休息期 (第17-28天)。在一些实施方案中,推荐的周期1剂量是20mg/m²/天,并且若容许的话,将周期2和后续周期的剂量提高到27mg/m²/天。在一些实施方案中,在施用之前和/或之后使患者吸收水分。然而,由于共施用一种或多种抗CD38抗体和一种或多种卡非佐米化合物导致叠加或协同效应,可以相应调节卡非佐米化合物的剂量给药,例如改变剂量和/或修改剂量给药日程表。当然,开处方的内科医生可以根据患者的状况和疾病状态及基于临床和实验室发现再考虑使用哪个剂量和日程表。

[0120] 由于FDA推荐在所有周期1剂量前用地塞米松的前驱用药,在剂量放大的第一个周期期间,并且若形成或再出现输注反应症状,本发明的方法和组合物可以进一步包括地塞米松,其是类固醇药物的糖皮质激素类别的成员,并且作用为消炎药和免疫抑制剂。因此,在一些实施方案中,本发明的治疗方法进一步包括对用一种或多种抗CD38抗体和一种或多种卡非佐米化合物治疗的受试者施用地塞米松化合物。类似地,包含一种或多种抗CD38抗体和/或一种或多种卡非佐米化合物的本发明的组合物和试剂盒可以进一步包含地塞米松化合物。如本文中使用的,“地塞米松化合物”指地塞米松 ((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-氟-11,17-二羟基-17-(2-羟基乙酰基)-10,13,16-三甲基-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊[a]菲-3-酮) 和地塞米松衍生物。如本文中使用的,“地塞米松衍生物”指具有下述结构式的化合物:



[0122] 其中R1-R17各自独立是H、卤素、烷基、烷氧基、氨基、或烷基胺。在一些优选的实施方案中,R1-R3是H。在一些优选的实施方案中,R4-R6是甲基。在一些优选的实施方案中,R7是卤素,优选氟。在一些优选的实施方案中,R8是H。在一些优选的实施方案中,R1-R3是H,

R4-R6是甲基,R7是卤素,优选氟,并且R8是H。

[0123] 在一些实施方案中,可以口服施用地塞米松化合物。在一些实施方案中,可以与EMA对地塞米松推荐的剂量相比相同或更低的剂量施用地塞米松化合物。

[0124] 本发明的组合物可以用作药物和/或用于制备药物。在一些实施方案中,本发明的组合物可以用作药物和/或用于制备药物,该药物用于治疗癌症,诸如血液、骨髓和/或淋巴结的血液学恶性,优选血液癌症。

[0125] 贯穿本说明书的文本引用了几篇文献。本文中的每篇文献(包括任何期刊文章或摘要,公布或未公布的专利申请,公告的专利,制造商的规格,使用说明等)在此通过提及收录。然而,不承认本文中引用的任何文献实际上相对于本发明而言是现有技术。

[0126] 下述实施例意图说明而非限制本发明。

实施例

[0127] hu38SB19在溶液中以5mg/ml提供,贮存于4℃。将它稀释入无菌盐水中以准备好剂量给药,贮存于4℃,并在稀释的10天内使用。

[0128] 卡非佐米(PR-171)获自Chemie Tek (CT-CARF 98)。在10% (w/v) 磺基丁基醚-h-环糊精(sulfobutylether-h-cyclodextrin,Cydex)水溶液和10mmol/L柠檬酸钠(pH 3.5)中配制卡非佐米,制备2mg/ml储液,并冷冻于-80℃,注射前用媒介物每日稀释。以qdx2 x 3周(静脉内(iv))每周施用卡非佐米。

[0129] 实施例1:在MM的小鼠模型中施用抗CD38抗体和卡非佐米两者的效果在此实施例下的这些研究在UCSF IACUC的批准下完成。

[0130] 使用NCI-H929或RPMI-8226细胞系建立皮下多发性骨髓瘤(MM)异种移植小鼠模型。具体地,5-6周龄雌性Balb/c Scid小鼠获自Jackson Lab。在植入前将小鼠收容7-10天。在UCSF Mt Zion动物屏障设施(Animal Barrier Facility)的专用房间中收容小鼠。NCI-H929和RPMI-8226细胞获自德国微生物和细胞培养物保藏中心(German Collection of Microorganisms and Cell Cultures),DSMZ,(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen),并如下在T225烧瓶中的无菌悬浮培养物中培养:NCI-H929:RPMI1640+20%FBS+4mM L-谷氨酰胺+1mM丙酮酸钠+50μM巯基乙醇。RPMI-8226:RPMI1640+10%FBS+4mM L-谷氨酰胺。

[0131] 在植入时,在右体侧和肩区上对小鼠剃毛,并用阿费丁(avertin)ip(内直肌)麻醉。使用1ml注射器和25g针在100μL体积中(1×10^7 个细胞)将以每ml 1×10^8 个细胞的浓度悬浮于用Matrigel (BD) 1:1稀释的无血清RPMI 1640培养基中的MM细胞皮下(sc)注射入右体侧中。每周两次对小鼠监测肿瘤的出现,并且一旦肿瘤可见,每周两次收集体重和肿瘤体积的测量。使用电子天平和测径器,并将数据直接收集到研究管理程序(Study Director)中。在均值肿瘤体积达到约150-200mm³时,将小鼠分配到每组8-10只小鼠的处理组中,并开始剂量给药。

[0132] 剂量给药日程表是对于hu38SB19为2x/周x 2周(静脉内(iv),侧尾静脉),并且对于卡非佐米为每周qdx2 x 3周(静脉内(iv),侧尾静脉)(每天一次,一周两天持续三周)。在组合研究中使用的剂量水平如下:

[0133]	细胞类型	卡非佐米	hu38SB19
	NCI-H929	2 mpk	0.5 mpk
	RPMI 8226	2.5 mpk	15 mpk
	mpk =每kg体重的mg		

[0134] 使用称作StudyLog (Study Director) 的研究管理应用,使用电子天平和测径器收集数据。从应用直接取得图。图1A-10B中提供了实验结果。

[0135] 基于RPMI-8226和NCI-H929多发性骨髓瘤异种移植模型中的hu38SB19和卡非佐米的单一药剂结果,H929模型似乎是对这两种药剂更敏感的模型,而RPMI模型似乎甚至对测试的最高剂量的治疗更具抗性(图1A-7B)。因此,在组合研究中,选择每个药剂的亚最佳剂量以在H929模型中评估组合处理(卡非佐米+hu38SB19)的活性,而在RPMI模型中测试更高剂量的卡非佐米和hu38SB19。

[0136] 基于处理者的中值肿瘤体积变化/对照的中值肿瘤体积变化的比率 $\times 100$ ($\% \Delta T / \Delta C$),根据NCI标准测定抗肿瘤活性。 $\Delta T / \Delta C$ 的低数值描述了较强的抗肿瘤活性。抗肿瘤活性定义为在最小值时 $T/C \leq 40\%$ 。认为 $\Delta T / \Delta C < 10\%$ 为高抗肿瘤活性。

[0137] 在H929模型中,0.5mg/kg/注射(一周两次,持续2周)的单独hu38SB19是无活性的, $\% \Delta T / \Delta C$ 为74%。仅用2mg/kg卡非佐米的处理(一周两次,持续3周)是无活性的($68\% \Delta T / \Delta C$)。hu38SB19(0.5mg/kg/注射)和卡非佐米(2mg/kg/注射)的组合具有高得多的活性(肿瘤消退), $\% \Delta T / \Delta C$ 为-11%(图8)。表1中汇总了结果。

[0138] 表1

表 1 与卡非佐米组合的hu38SB19针对NCI-H929多发性骨髓瘤模型的抗肿瘤效力				
药剂	以 mg/kg 计的剂量 (总剂量)	施用日程表 IV 路径	$\% \Delta T / \Delta C$ (D69)	活性
PBS	-	2x/周 x 2 周 (IV)		
hu38SB19	0.5 (2)	2x/周 x 2 周 (IV)	74	无活性
卡非佐米	2 (12)	2x/周 x 3 周 (IV)	68	无活性
hu38SB19 + 卡非佐米	0.5 (2) + 2 (12)	2x/周 x 2 周 (IV) + 2x/周 x 3 周 (IV)	-11	高度活性
$\% \Delta T / \Delta C$ 处理者的中值肿瘤体积变化/对照的中值肿瘤体积变化 $\times 100$, IV=静脉内, wk=周, PBS: 磷酸盐缓冲盐水				

[0140] 如图10A-10B中显示,在RPMI-8226异种移植模型中获得类似的结果。具体地,在第41天,卡非佐米(3mg/kg qdx2每周x 3周)导致0/10例完全消退;hu38SB19(3mg/kg BIW x 2周)导致2/10例完全消退。因此,预期基于卡非佐米和hu38SB19的组合的外推的叠加预期会是2/10例完全消退。然而,令人惊讶地,卡非佐米和hu38SB19的组合导致5/8例完全消退,其是预期结果的超过3倍。

[0141] 在NCI-H929和RPMI-8226异种移植模型两者中,组合处理在比单独的单一药剂大得多的程度上抑制肿瘤生长,这指示hu38SB19和卡非佐米的组合经由潜在的协同机制阻断肿瘤细胞生长。卡非佐米是第二代蛋白酶体抑制剂,其最近批准用于治疗复发性和难治性多发性骨髓瘤患者。卡非佐米对蛋白酶体活性的抑制导致多泛素化蛋白质的建立,其可

以引起细胞周期停滞、凋亡、和对肿瘤生长的抑制。Hu38SB19已经证明了多种作用机制,包括ADCC、CDC、和直接凋亡诱导。

[0142] 已经报告了一些CD38抗体诸如Daratumumab仅在与自身没有很多直接效应的二级抗体交联后能够诱导凋亡。然而,在临床前研究中,hu38SB19证明了在没有交联的情况下对肿瘤细胞的有力的直接促凋亡活性。因此,与组合卡非佐米的其它CD38抗体相比,hu38SB19的此独特特性在与卡非佐米组合时也可以导致更大的肿瘤细胞杀伤。

[0143] 实施例2:施用抗CD38抗体和卡非佐米两者在人中的效果

[0144] 如下文描述,可以进行临床研究,用于评估用与卡非佐米组合的hu38SB19治疗在复发性或难治性多发性骨髓瘤中的效果。

[0145] 研究的目的是可以包括:

[0146] • 为了测定效力和最大容许剂量;

[0147] • 为了评估与卡非佐米组合的hu38SB19在复发性或难治性多发性骨髓瘤中的安全性,包括免疫原性。评估所有毒性的严重性、频率和发生率;

[0148] • 为了评估在与卡非佐米组合施用hu38SB19的药代动力学 (PK) 和与hu38SB19和任选地地塞米松组合的卡非佐米的PK。

[0149] • 为了评估临床(不利事件和/或肿瘤响应)效应和药理学参数(PK/药效学)和/或生物(相关实验室)结果之间的关系;

[0150] • 使用国际骨髓瘤工作组定义的hu38SB19加卡非佐米和任选地塞米松的响应标准评估活性(响应率);以及

[0151] • 为了描述用此组合治疗的患者中的总体存活、无进展存活(PFS)和疾病进展前时间。

[0152] 登记已经接受至少两次在先治疗(包括硼替佐米和沙立度胺和/或来那度胺),并且其疾病对新近的疗法具有小于或等于25%响应或者在新近疗法期间或新近疗法的60天内具有疾病进展的复发性多发性骨髓瘤患者。从试验排除的患者是下述那些患者,其具有总胆红素水平 $\geq 2 \times$ 正常者上限(ULN);肌酐清除率 $< 30 \text{ mL/min}$;纽约心脏协会(New York Heart Association) III至IV类充血性心力衰竭;症状性心肌缺血;在过去的6个月内的心肌梗死;周围神经病3或4级,或周围神经病2级伴有疼痛;需要治疗的活动性感染;和胸腔积液。

[0153] 每周连续两天在2至10分钟里静脉内施用卡非佐米,持续3周,接着是12天休息期(28天治疗周期),直到疾病进展,不可接受的毒性,或者持续最大12个周期。患者在周期1中每剂接受 20 mg/m^2 ,以及在后续周期中接受 27 mg/m^2 。为了降低发热、僵直、寒冷、呼吸困难、肌痛和关节痛的发生和严重性,可在第一个周期期间在所有卡非佐米剂量前和在第一剂放大(27 mg/m^2)周期期间在所有卡非佐米剂量前通过口服或通过静脉内输注施用地塞米松 4 mg 。如果这些症状在后续周期期间再出现,那么可以恢复地塞米松前驱给药法(4 mg 口服或静脉内)。可以在施用卡非佐米剂量同一天和/或不同天施用hu38SB19的剂量。在同一天施用时,hu38SB19和卡非佐米可以作为一种组合物或者作为两种分开的组合物同时施用。

[0154] 个别患者的研究持续时间包括长达21天的纳入筛选期,和在缺乏严重不利反应、剂量限制毒性或疾病进展的情况下的至少4周治疗加上长达60天的治疗后随访。研究的总持续时间可以长达1年。

[0155] 可以在研究期间和/或研究结束时测量下述参数:

[0156] • 在与卡非佐米组合的hu38SB19治疗时具有不利事件的患者的数目;

[0157] • 评估部分响应、完全响应、无进展存活、和存活;

[0158] • 评估下述PK参数:曲线下面积 (AUC)、最大浓度 (C_{max}) 和血浆半衰期 (T_{1/2});

[0159] • 由hu38SB19占据的CD38受体的数目;和

[0160] • 响应hu38SB19的抗SAR抗体的数目。

[0161] 实施例3:抗CD38抗体在多发性骨髓瘤的体内肿瘤模型中作为单一药剂或与卡非佐米组合的效力

[0162] A. 材料和方法

[0163] CD38密度:使用抗CD38-PE Quantibrite (BD Biosciences; Cat. 342371) 按照制造商推荐的方案测定CD38密度。

[0164] 试剂和化合物:hu38SB19在溶液中以5mg/ml由Sanofi Oncology提供,并且贮存于4℃。将hu38SB19稀释入无菌盐水中以准备好剂量给药,并且在稀释的10天内使用。每周两次x 2周静脉内施用hu38SB19。卡非佐米 (PR-171) 获自Chemie Tek (CT-CARF 98)。在10% (w/v) 磺基丁基醚-h-环糊精 (Cydex) 和10mmol/L柠檬酸钠 (pH 3.5) 的水溶液中配制卡非佐米,制备2mg/ml储液,并且冷冻于-80℃,注射前每天用媒介物稀释。每周qdx2 x 3周静脉内 (iv) 施用卡非佐米。

[0165] 测试动物:5-6周龄雌性Balb/c Scid小鼠购自Jackson Lab。在植入多发性骨髓瘤 (MM) 细胞系前将小鼠收容7-10天。在UCSF Mt Zion动物屏障设施的专用房间中收容小鼠。

[0166] 异种移植模型:在植入时,在右体侧和肩上对小鼠剃毛。使用1ml注射器和25g针在100μL体积中 (1x10⁷个细胞) 将以每ml 1x10⁸个细胞的浓度悬浮于用Matrigel (BD) 1:1稀释的无血清RPMI 1640培养基中的MM细胞皮下 (sc) 注射入右体侧中。每周两次对小鼠监测肿瘤的出现,并且一旦肿瘤可见,每周两次收集体重和肿瘤体积的测量。使用电子天平和测径器,并将数据直接收集到研究管理程序 (Study Director) 中。在均值肿瘤体积达到约150-200mm³时,将小鼠分配到每组8-10只小鼠的处理组中,并开始剂量给药。

[0167] B. 汇总和结论

[0168] hu38SB19是一种人源化抗CD38抗体,其抗骨髓瘤效应掺入ADCC、CDC和直接凋亡的机制。图11显示了多发性骨髓瘤细胞系中的CD38的细胞表面密度。参见Kim D, Park CY, Medeiros BC, Weissman IL. CD19-CD45 low/-CD38 high/CD138+ plasma cells enrich for human tumorigenic myeloma cells. *Leukemia*. 2012 Dec, 26 (12): 2530-7. CD38阳性多发性骨髓瘤浆细胞证明了可变的CD38细胞表面密度。除了XG-6外,所有细胞系报告为呈CD38阳性。参见Bataille R, Jégo G, Robillard N, 等 The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. *Haematologica*. 2006 Sept, 91 (9): 1234-40. hu38SB19对CD38的结合还影响CD38的ADPRC酶促活性。在体内, hu38SB19在多发性骨髓瘤异种移植 (一种很大程度上以表达CD38的新生性浆细胞为特征的疾病) 中表明了有力的抗肿瘤效果。图12显示hu38SB19的单一药剂施用在NCI-H929后体侧模型中导致对肿瘤生长的剂量依赖性抑制。在研究结束时肿瘤生长抑制的幅度和显著性随hu38SB19的剂量增加而升高。图13显示hu38SB19和卡非佐米的组合方案在对用卡非佐米的单一药剂疗法没有稳固敏

感性的NCI-H929异种移植物模型中导致显著的肿瘤生长抑制。这些数据表明单一药剂hu38SB19抑制NCI-H929肿瘤的生长,并且与亚有效剂量的卡非佐米组合以产生对肿瘤生长的显著抑制。总之,这些数据进一步支持hu38SB19(作为单一药剂和与护理标准治疗方案组合两者)作为用于治疗多发性骨髓瘤的潜在疗法的评估。

[0169] 在理解或完成本发明的公开内容所必需的程度上,通过提及将本文中提及的所有出版物、专利和专利申请明确收入本文,其程度就像每篇单独如此并入。

[0170] 如此已经描述了本发明的例示性实施方案,本领域技术人员应当注意到,公开内容内的仅是例示性的,并且可以在本发明的范围内进行各种其它替换、适应和修饰。因而,本发明不限于如本文中所示的具体实施方案,而是仅限于所附权利要求书。

序列表

<110> 赛诺菲 (SANOFI)

加利福尼亚大学董事会 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA)

<120> 包含抗CD38抗体和卡非佐米的组合物

<130> 034543.002W01

<160> 81

<170> PatentIn 3.3版

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 1

Ser Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 2

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 3

Arg Gly Phe Ala Tyr

1 5

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 4

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr Gly Asn Gly Phe Met Asn

1 5 10 15

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 5

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 6

Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Phe Thr

1 5

<210> 7

<211> 5

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 7

Asn Ser Gly Met Asn

1 5

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 8

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 9

<211> 5

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 9

Arg Gly Phe Val Tyr

1 5

<210> 10

<211> 15

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 10

Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr Gly Asn Ser Phe Leu Lys

1 5 10 15

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 11

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 12

Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Tyr Thr

1 5

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 13

Asp Tyr Trp Met Gln

1 5

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 14

Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 15

Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 16

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val Val Ala

1 5 10

<210> 17

<211> 7

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 17

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile

1 5

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 18

Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr Thr

1 5

<210> 19

<211> 5

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 19

Gly Ser Trp Met Asn

1 5

<210> 20

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 20

Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe Arg

1 5 10 15

Asp

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 21

Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 22

Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 23

Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr

1 5

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 24

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr Thr

1 5

<210> 25

<211> 5

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 25

Ser Tyr Thr Leu Ser

1 5

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 26

Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)
<400> 27
Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe
1 5
<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)
<400> 28
Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala Val Ala
1 5 10
<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)
<400> 29
Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5
<210> 30
<211> 9
<212> PRT
<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)
<400> 30
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5
<210> 31
<211> 5
<212> PRT
<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)
<400> 31
Asn Phe Gly Met His
1 5
<210> 32
<211> 17
<212> PRT
<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 32

Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val Lys

1

5

10

15

Gly

<210> 33

<211> 11

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 33

Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr

1

5

10

<210> 34

<211> 11

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 34

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala

1

5

10

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 35

Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser

1

5

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 36

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1

5

<210> 37

<211> 336

<212> DNA

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (336)

<400> 37

```

aac att gtg ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct ctt ggg 48
Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1           5           10          15
cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gaa agt gtt gag att tat 96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr
          20          25          30
ggc aat ggt ttt atg aac tgg ttc cag cag aaa cca gga cag cca ccc 144
Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
          35          40          45
aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc 192
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
          50          55          60
agg ttc agt ggc agt ggg tct agg aca gag ttc acc ctc acc att gat 240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65           70           75           80
cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt caa caa att aat 288
Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
          85          90          95
gag gat cca ttc acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg 336
Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
          100         105         110

```

<210> 38

<211> 112

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 38

```

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

```

Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 <210> 39
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 小鼠属物种 (Mus sp.)
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1) .. (336)
 <400> 39
 gac att gta ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct cta ggg 48
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gag agt gtt gct att tat 96
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr
 20 25 30
 ggc aat agt ttt ctg aaa tgg ttc cag cag aaa ccg gga cag cca ccc 144
 Gly Asn Ser Phe Leu Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc 192
 Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60
 agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc acc att aat 240
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
 65 70 75 80
 cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt cag caa att aat 288
 Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
 85 90 95
 gag gat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg 336
 Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 <210> 40
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 小鼠属物种 (Mus sp.)
 <400> 40
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr

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

<210> 41

<211> 324

<212> DNA

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (324)

<400> 41

```

gac att gtg atg gcc cag tct cac aaa ttc atg tcc aca tca gtt gga 48
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1           5           10          15
gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg agt act gtt 96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20          25          30
gtg gcc tgg tat caa cag aaa cca gga caa tct cct aaa cga ctg att 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile
35          40          45
tac tcg gca tcc tat cgg tat att gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50          55          60
agt gga tct ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc agt gtg cag gct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65          70          75          80
gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa cat tat agt cct ccg tac 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85          90          95
acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg 324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

```

100 105

<210> 42

<211> 108

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 42

Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr

85 90 95

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

100 105

<210> 43

<211> 324

<212> DNA

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (324)

<400> 43

gac att gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ttg tcc aca tca gtt gga 48

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

gac agg gtc agt atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg gtt act gct 96

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

20 25 30

gtt gcc tgg ttt caa cag aaa cca gga caa tct cca aaa cta ctg att 144

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

35 40 45

tat tcg gca tcc cac cgg tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192

Tyr Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

```

      50              55              60
agt gga tct ggg aca gat ttc act ttc acc atc atc agt gtg cag gct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Val Gln Ala
65              70              75              80
gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt caa caa cat tat act act ccc acg 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr
      85              90              95
acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gac ttc aga cgg 324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Phe Arg Arg
      100              105

```

<210> 44

<211> 108

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 44

```

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

```

<210> 45

<211> 324

<212> DNA

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (324)

<400> 45

```

gac act gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ata tcc aca tca gtt gga 48
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Ile Ser Thr Ser Val Gly

```

1	5	10	15
gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gtt gtg ggt agt gct 96			
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala			
20	25	30	
gta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg caa tct cct aaa cta ctg att 144			
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile			
35	40	45	
tac tgg gca tcc acc cgg cac act gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc 192			
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly			
50	55	60	
agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc att agc aat gtg cag tct 240			
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser			
65	70	75	80
gaa gac ttg gca gat tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat ccg tac 288			
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr			
85	90	95	
acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg 324			
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg			
100	105		

<210> 46

<211> 108

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 46

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

<210> 47

<211> 324

<212> DNA

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (324)

<400> 47

gac att gtg atg acc cag tct caa aaa ttc atg tcc aca tca gta gga 48

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

gac agg gtc agc gtc acc tgc aag gcc agt cag aat gtg ggt act aat 96

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn

20 25 30

gtt gcc tgg tat caa cac aaa cca gga caa tcc cct aaa ata atg att 144

Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile

35 40 45

tat tcg gcg tcc tcc cgg tac agt gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc 192

Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

agt gga tct ggg aca ctt ttc act ctc acc atc aac aat gtg cag tct 240

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

65 70 75 80

gaa gac ttg gca gag tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat cct ctc 288

Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg 324

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

100 105

<210> 48

<211> 108

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 48

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile

35 40 45

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

<210> 49

<211> 342

<212> DNA

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (342)

<400> 49

cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ctc aca agc tac 96
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
 20 25 30
 gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 ggc tgg ata aac acc tac act gga gaa cca aca tat gct gat gac ttt 192
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 aag gga cgt ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc ttt 240
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
 65 70 75 80
 ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288
 Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 gta aga cgc ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc act gtc 336
 Val Arg Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 tct gca 342
 Ser Ala

<210> 50

<211> 114

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 50

```

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

```

Ser Ala

<210> 51

<211> 342

<212> DNA

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (342)

<400> 51

```

cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1           5           10           15
aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca aac tct 96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser
           20           25           30
gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
           35           40           45
ggc tgg ata aac acc tac act gga gag ccg aca tat gct gat gac ttc 192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

```

50	55	60	
aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc tct gcc tat	240		
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr			
65	70	75	80
ttg cag atc agt aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt	288		
Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys			
85	90	95	
gca aga agg ggt ttt gtt tac tgg ggc caa ggg act ctg gta act gtc	336		
Ala Arg Arg Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val			
100	105	110	
tct gca	342		
Ser Ala			
<210>	52		
<211>	114		
<212>	PRT		
<213>	小鼠属物种 (Mus sp.)		
<400>	52		
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu			
1	5	10	15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser			
20	25	30	
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met			
35	40	45	
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe			
50	55	60	
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys			
85	90	95	
Ala Arg Arg Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val			
100	105	110	
Ser Ala			
<210>	53		
<211>	360		
<212>	DNA		
<213>	小鼠属物种 (Mus sp.)		
<220>			
<221>	CDS		
<222>	(1) .. (360)		

<400> 53

cag gtt cag ctc cag cag tct ggg gct gag ctg gca aga cct ggg act 48
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 tca gtg aag ttg tcc tgt aag gct tct ggc tac acc ttt act gac tac 96
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 tgg atg cag tgg gta aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gag tgg att 144
 Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 ggg act att tat cct gga gat ggt gat act ggg tac gct cag aag ttc 192
 Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 aag ggc aag gcc aca ttg act gcg gat aaa tcc tcc aaa aca gtc tac 240
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 atg cac ctc agc agt ttg gct tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288
 Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 gca aga ggg gat tac tac ggt agt aat tct ttg gac tat tgg ggt caa 336
 Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 360
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 54

<211> 120

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 54

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

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

<210> 55
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> 小鼠属物种 (Mus sp.)
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1) .. (357)
 <400> 55

```

cag gtc cag tta cag caa tct gga cct gaa ctg gtg agg cct ggg gcc 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1           5           10           15
tca gtg aag att tcc tgc aaa act tct ggc tac gca ttc agt ggc tcc 96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Gly Ser
           20           25           30
tgg atg aac tgg gtg aag cag agg cct gga cag ggt cta gag tgg att 144
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
           35           40           45
gga cgg att tat ccg gga gat gga gat atc att tac aat ggg aat ttc 192
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe
           50           55           60
agg gac aag gtc aca ctg tct gca gac aaa tcc tcc aac aca gcc tac 240
Arg Asp Lys Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65           70           75           80
atg cag ctc agc agc ctg acc tct gtg gac tct gcg gtc tat ttt tgt 288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
           85           90           95
tcg aga tgg ggg aca ttt acg ccg agt ttt gac tat tgg ggc caa ggc 336
Ser Arg Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
           100          105          110
acc act ctc aca gtc tcc tca 357
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
           115
  
```

<210> 56

<211> 119

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 56

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

<210> 57

<211> 351

<212> DNA

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (351)

<400> 57

gac gtg aag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg 48
 Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 tcc ctg aaa ctc tcc tgt gaa gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat 96
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 acc ctg tct tgg gtt cgc cag act ccg gag acg agg ctg gag tgg gtc 144
 Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Thr Arg Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 gca acc att agt att ggt ggt cgc tac acc tat tat cca gac agt gtg 192

Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 gag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac 240
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 ctg caa atg aac agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt 288
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 aca aga gat ttt aat ggt tac tct gac ttc tgg ggc caa ggc acc act 336
 Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 ctc aca gtc tcc tca 351
 Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 58

<211> 117

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 58

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

<210> 59

<211> 360

<212> DNA

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (360)

<400> 59

```
aat gta cag ctg gta gag tct ggg gga ggc tta gtg cag cct gga ggg 48
Asn Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1           5           10           15
tcc cgg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt aac ttt 96
Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
          20          25          30
gga atg cac tgg gtt cgt cag gct cca gag aag ggt ctg gag tgg gtc 144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35          40          45
gca tac att cgt agt ggc agt ggt acc atc tac tat tca gac aca gtg 192
Ala Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val
       50          55          60
aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat ccc aag aac acc ctg ttc 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe
      65          70          75          80
ctg caa atg acc agt cta agg tct gag gac acg gcc atg tat tac tgt 288
Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
          85          90          95
gca aga tcc tac tat gat ttc ggg gcc tgg ttt gct tac tgg ggc caa 336
Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
        100        105        110
ggg act ctg gtc act gtc tct gca 360
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
      115          120
```

<210> 60

<211> 120

<212> PRT

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 60

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

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

<210> 61

<211> 324

<212> DNA

<213> 人(Homo sapiens)

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (324)

<400> 61

gat atc gta atg acc cag tcc cac ctg agt atg agt acc tcc ctg gga 48
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 gat cct gtg tca atc act tgc aag gcc tca cag gat gtg agc acc gtc 96
 Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
 20 25 30
 gtt gct tgg tat cag cag aag ccc ggg caa tca ccc aga cgt ctc atc 144
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
 35 40 45
 tac tca gca tca tac cgt tac atc ggg gtg cct gac cga ttt act ggc 192
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 tct ggc gct ggc aca gat ttc acc ttt aca att agt tcc gtc cag gcc 240
 Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80
 gaa gac ctg gcc gtg tac tac tgc cag cag cac tac agt ccc cca tac 288
 Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
 85 90 95
 act ttc ggg gga ggg act aag ctc gaa atc aaa cgt 324
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 62

<211> 108

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 62

```

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

```

<210> 63

<211> 324

<212> DNA

<213> 人(Homo sapiens)

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (324)

<400> 63

```

gac att gtt atg gct caa agc cat ctg tct atg agc aca tct ctg gga 48
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
1           5           10           15
gat cct gtg tcc atc act tgc aaa gcc agt caa gac gtg tct aca gtt 96
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
           20           25           30
gtt gca tgg tat caa cag aag cca ggc cag tca ccc aga cgg ctc att 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
           35           40           45
tac tca gct tct tac cga tac atc ggg gtc cct gac aga ttt aca ggt 192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
           50           55           60

```

```

agt ggg gcc ggt act gac ttc act ttt act atc tca tcc gta caa gcc 240
Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65                70                75                80
gaa gac ctg gca gta tat tac tgc cag caa cat tat tcc cca ccc tac 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85                90                95
aca ttc ggc ggg ggt act aag ctg gaa att aaa cgt 324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100                105

```

<210> 64

<211> 108

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 64

```

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

```

<210> 65

<211> 360

<212> DNA

<213> 人(Homo sapiens)

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (360)

<400> 65

```

cag gta cag ctc gtt cag tcc ggc gcc gag gta gct aag cct ggt act 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr
1                5                10                15

```

```

tcc gta aaa ttg tcc tgt aag gct tcc ggg tac aca ttt aca gac tac 96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
                20                25                30

tgg atg cag tgg gta aaa cag cgg cca ggt cag ggc ctg gag tgg att 144
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
                35                40                45

gga aca ata tat ccc ggc gac ggc gac aca ggc tat gcc cag aag ttt 192
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
                50                55                60

caa ggc aag gca acc ctt act gct gat aaa tct tcc aag act gtc tac 240
Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
65                70                75                80

atg cat ctg tct tcc ttg gca tct gag gat agc gct gtc tat tac tgt 288
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                90                95

gct agg ggg gac tac tat ggg tca aat tcc ctg gat tac tgg ggc cag 336
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
                100                105                110

ggc acc agt gtc acc gtg agc agc 360
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
                115                120

<210> 66
<211> 120
<212> PRT
<213> 人(Homo sapiens)
<400> 66
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr
1                5                10                15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
                20                25                30
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
                35                40                45
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
                50                55                60
Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
65                70                75                80
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                90                95
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

```

<210> 68
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 68
 Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Ile Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

<210> 69

<211> 324

<212> DNA

<213> 人(Homo sapiens)

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (324)

<400> 69

gac	acc	gtg	atg	acc	cag	tcc	ccc	tcc	tcc	atc	tcc	acc	tcc	atc	ggc	48
Asp	Thr	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Ser	Ile	Gly	
1		5		10		15										
gac	cgg	gtg	tcc	atc	acc	tgt	aag	gcc	tcc	cag	gtg	gtg	ggc	tcc	gcc	96
Asp	Arg	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Val	Val	Gly	Ser	Ala	
20				25				30								
gtg	gcc	tgg	tat	cag	cag	aag	cct	ggc	cag	tcc	cct	aag	ctg	ctg	atc	144
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
35				40				45								
tac	tgg	gcc	tcc	acc	cgg	cat	acc	ggc	gtg	cct	gcc	cgg	ttc	acc	ggc	192
Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	His	Thr	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Thr	Gly	
50				55				60								
tcc	ggc	agc	ggc	acc	gac	ttc	acc	ctg	acc	atc	tcc	aac	gtg	cag	tcc	240
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Val	Gln	Ser	
65				70				75				80				
gag	gac	ctg	gcc	gac	tac	ttc	tgc	cag	cag	tac	aac	tcc	tac	cct	tac	288
Glu	Asp	Leu	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Pro	Tyr	
85				90				95								
acc ttt ggc ggc gga aca aag ctg gag atc aag cgt 324																

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

<210> 70

<211> 108

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 70

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

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 71

<211> 351

<212> DNA

<213> 人 (Homo sapiens)

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (351)

<400> 71

gag gtg cag ctg gtg gag tct ggc ggc gga ctg gtg aag cct ggc ggc 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

tcc ctg agg ctg tcc tgt gag gcc tcc ggc ttc acc ttc tcc tcc tac 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

acc ctg tcc tgg gtg agg cag acc cct ggc aag ggc ctg gag tgg gtg 144
Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

gcc acc atc tcc atc ggc ggc agg tac acc tac tac cct gac tcc gtg 192

Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 aag ggc cgg ttc acc atc tcc cgg gac aac gcc aag aac acc ctg tac 240
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 ctg cag atg aac tcc ctg aag tcc gag gac acc gcc atg tac tac tgt 288
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 acc cgg gac ttc aac ggc tac tcc gac ttc tgg ggc cag ggc acc aca 336
 Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 ctg acc gtg tcc tcc 351
 Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 72

<211> 117

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 72

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

<210> 73

<211> 36

<212> DNA

<213> 小鼠属物种(Mus sp.)

<400> 73
ggaggatcca tagacagatg ggggtgtcgt tttggc 36
<210> 74
<211> 32
<212> DNA
<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)
<400> 74
ggaggatccc ttgaccaggc atcctagagt ca 32
<210> 75
<211> 32
<212> DNA
<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)
<220>
<221> misc_feature
<222> (1) .. (32)
<223> 混合的碱基定义如下: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K=
G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T
<400> 75
cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tc 32
<210> 76
<211> 35
<212> DNA
<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)
<220>
<221> misc_feature
<222> (1) .. (35)
<223> 混合的碱基定义如下: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K=
G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T
<400> 76
cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tcwgg 35
<210> 77
<211> 31
<212> DNA
<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)
<220>
<221> misc_feature
<222> (1) .. (31)
<223> 混合的碱基定义如下: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K=
G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 77

ggagctcgay attgtgmtsa cmcarwctmc a 31

<210> 78

<211> 46

<212> DNA

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 78

tatagagctc aagcttggat ggtgggaaga tggatacagt tgggtgc 46

<210> 79

<211> 21

<212> DNA

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 79

atggagtcac agattcaggt c 21

<210> 80

<211> 32

<212> DNA

<213> 小鼠属物种 (Mus sp.)

<400> 80

ttttgaattc cagtaacttc aggtgtccac tc 32

<210> 81

<211> 17

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 81

Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1

5

10

15

Gly

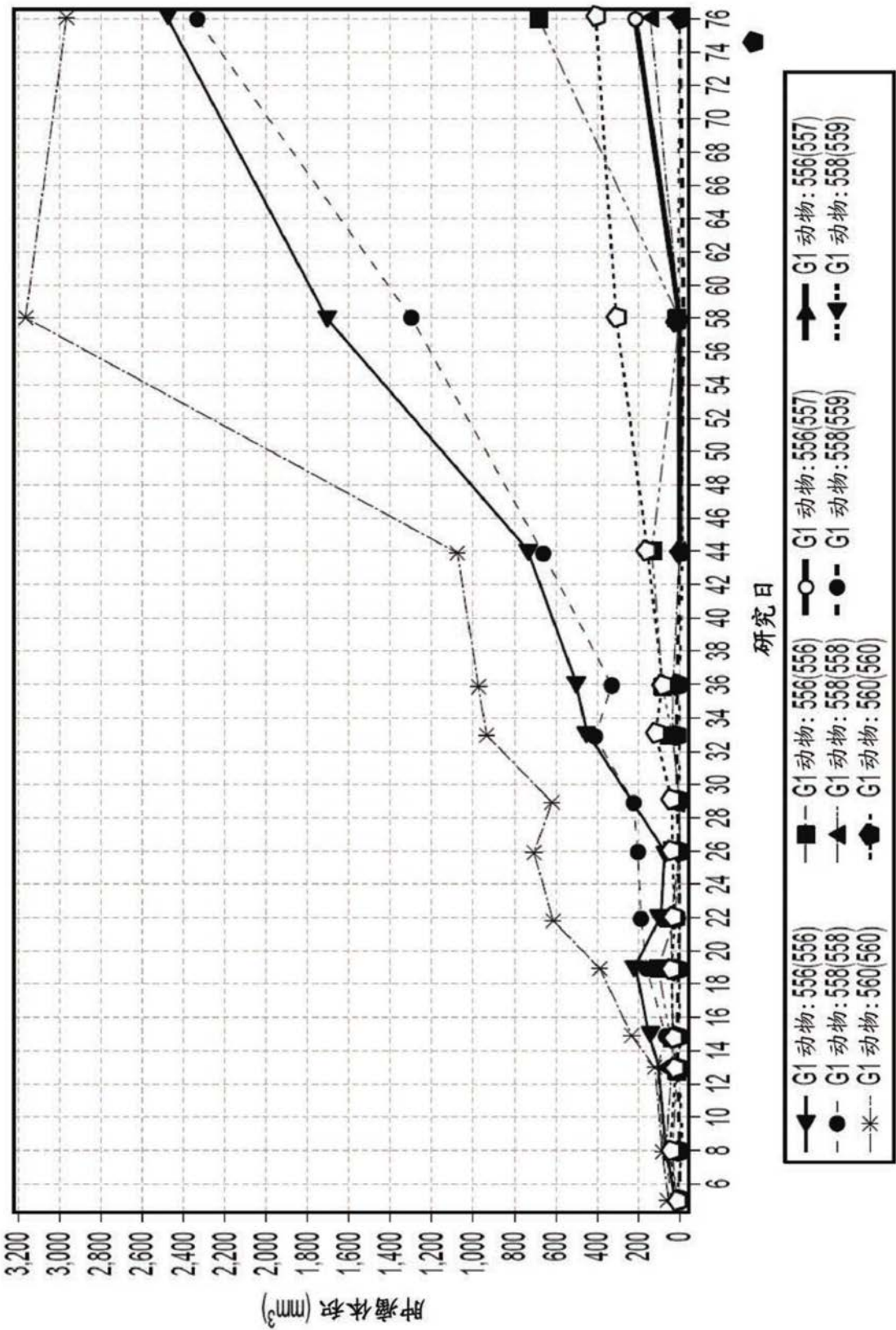


图1A

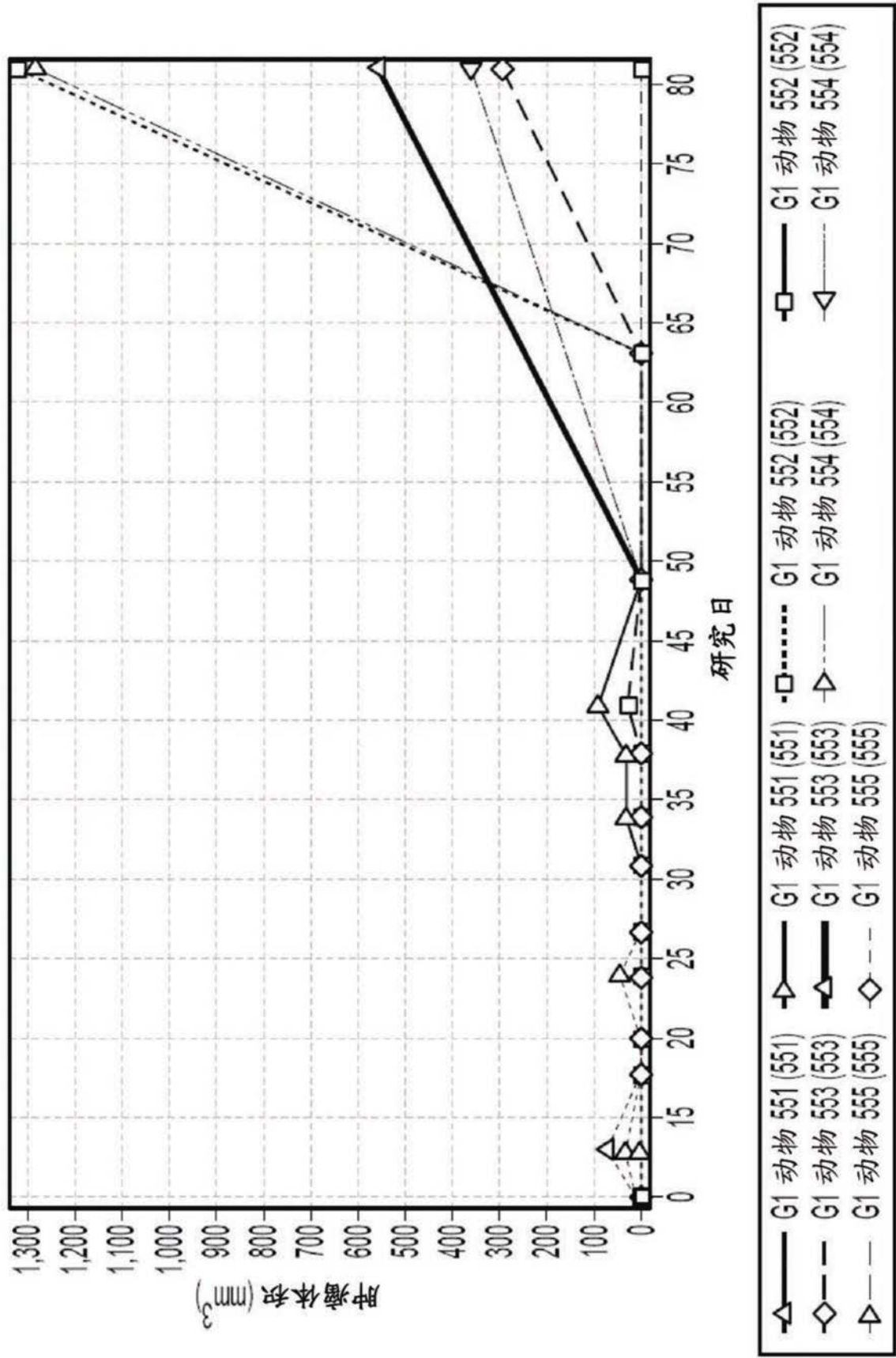


图1B

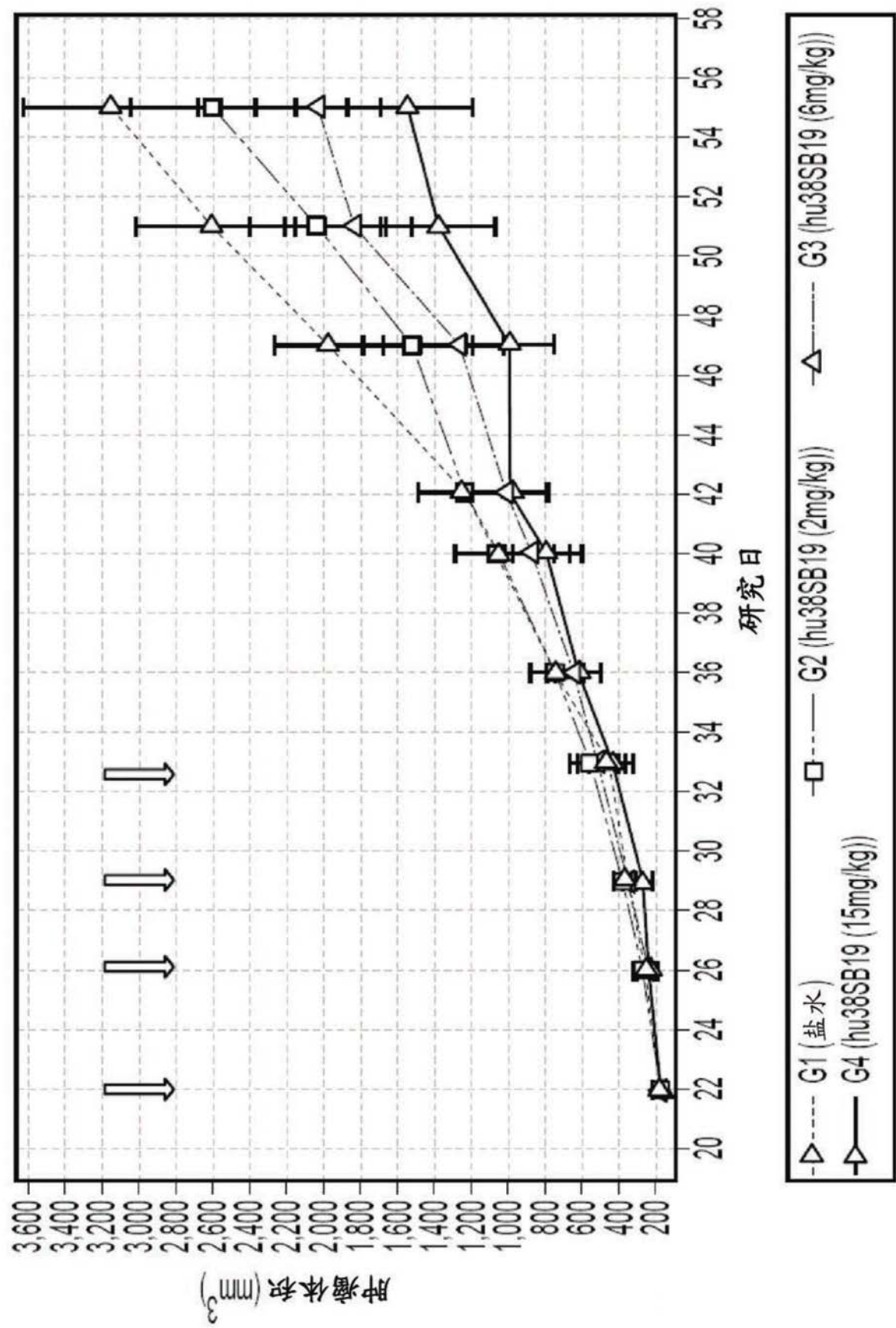


图2A

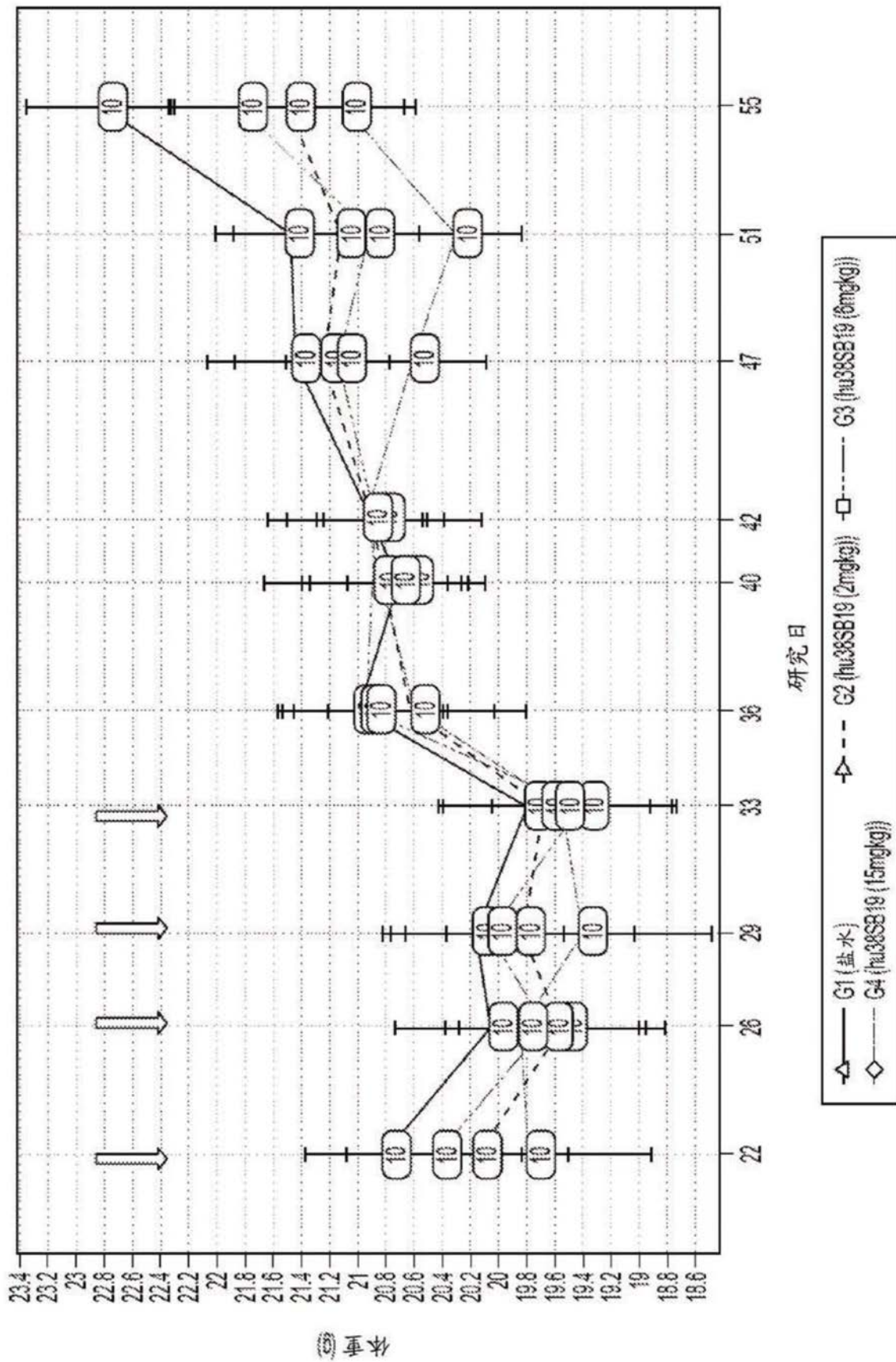


图2B

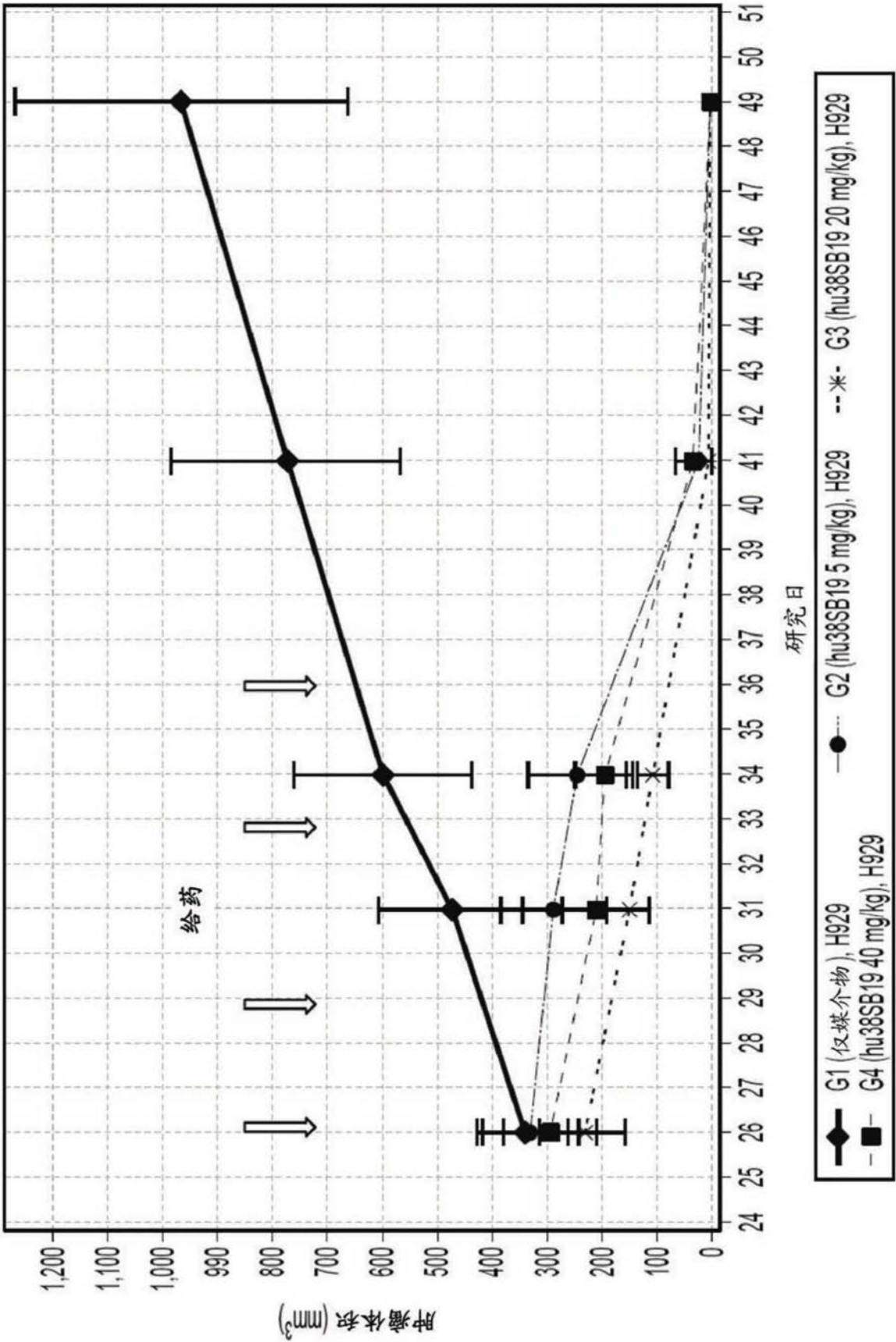


图3A

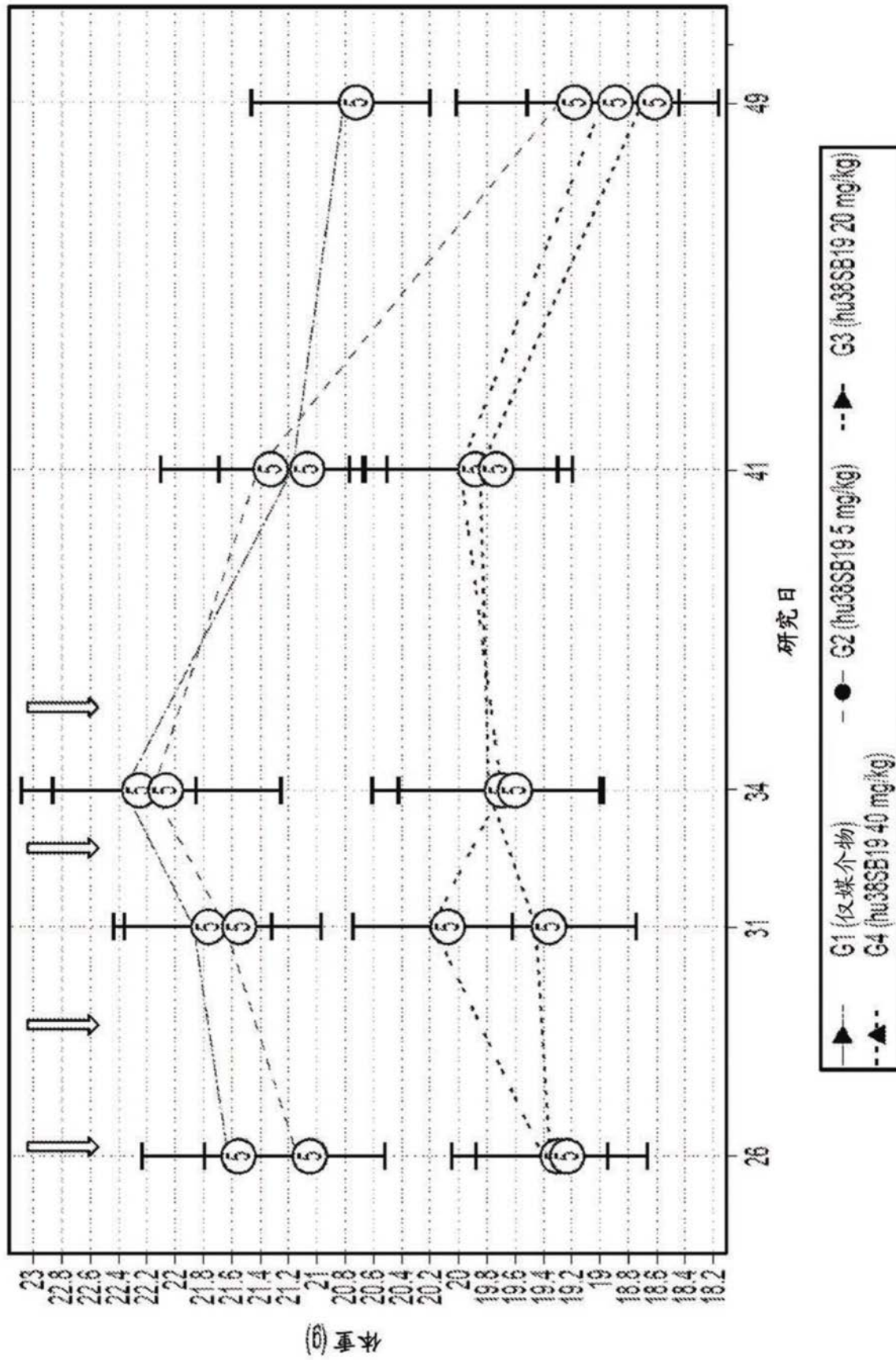


图3B

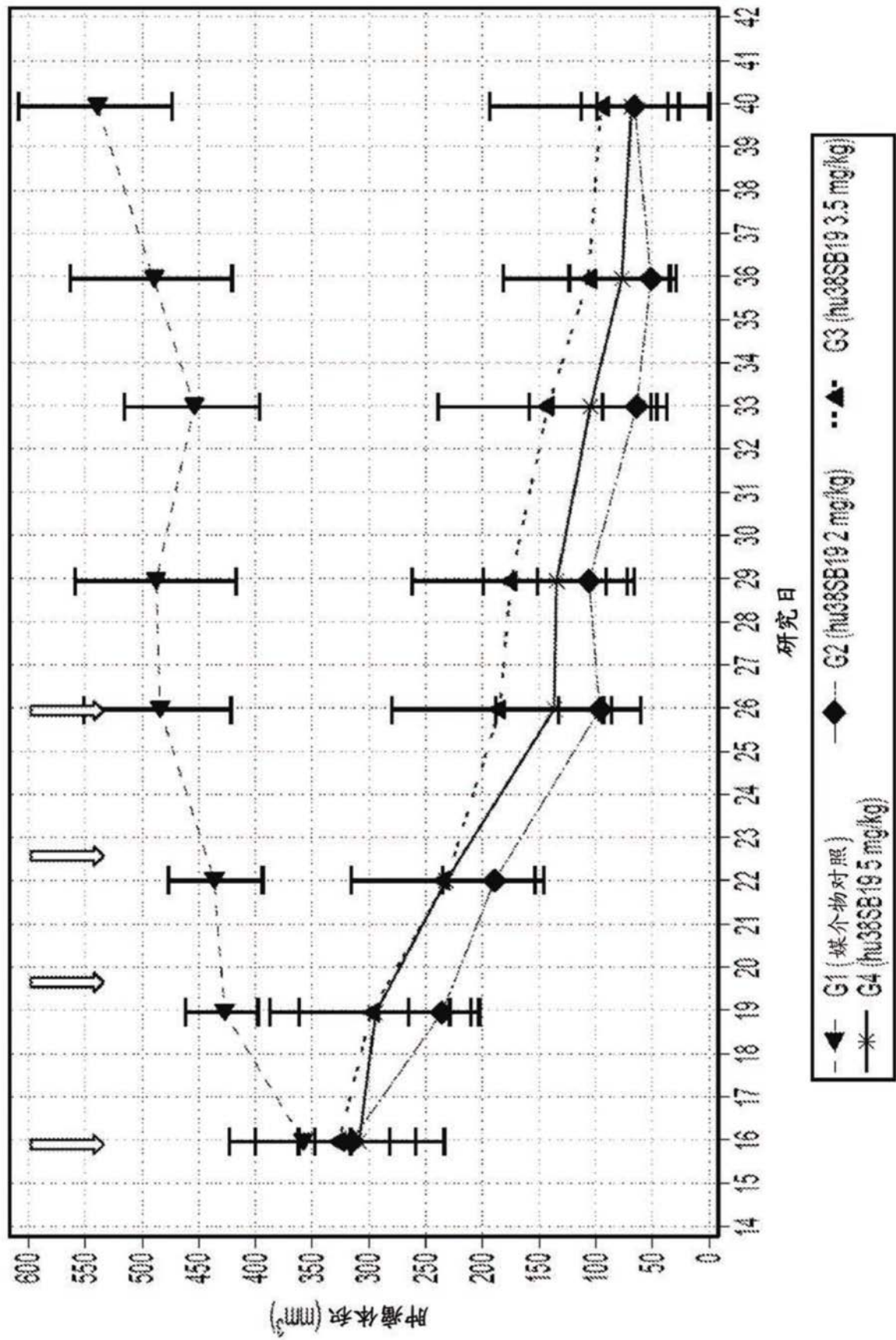


图4A

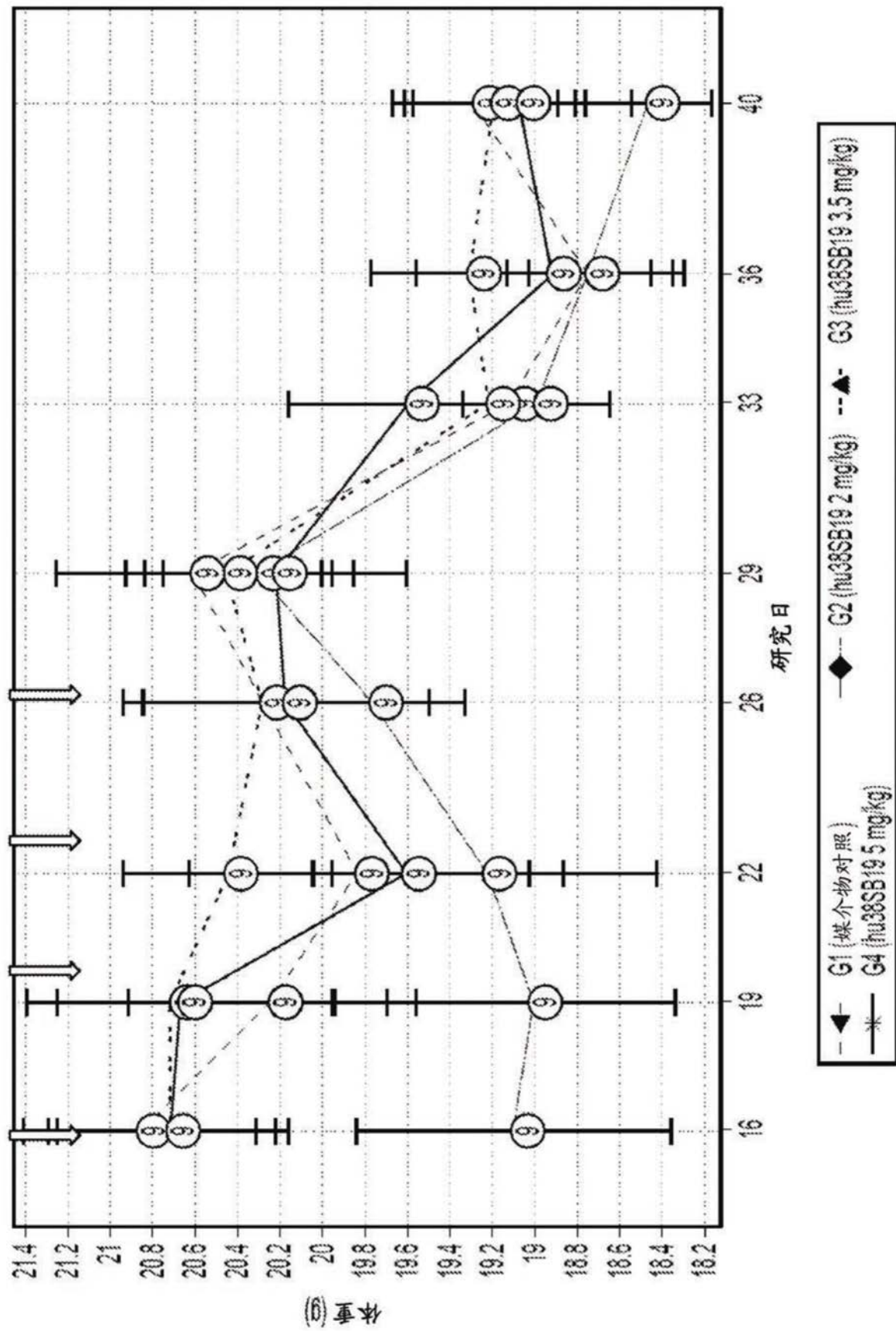


图4B

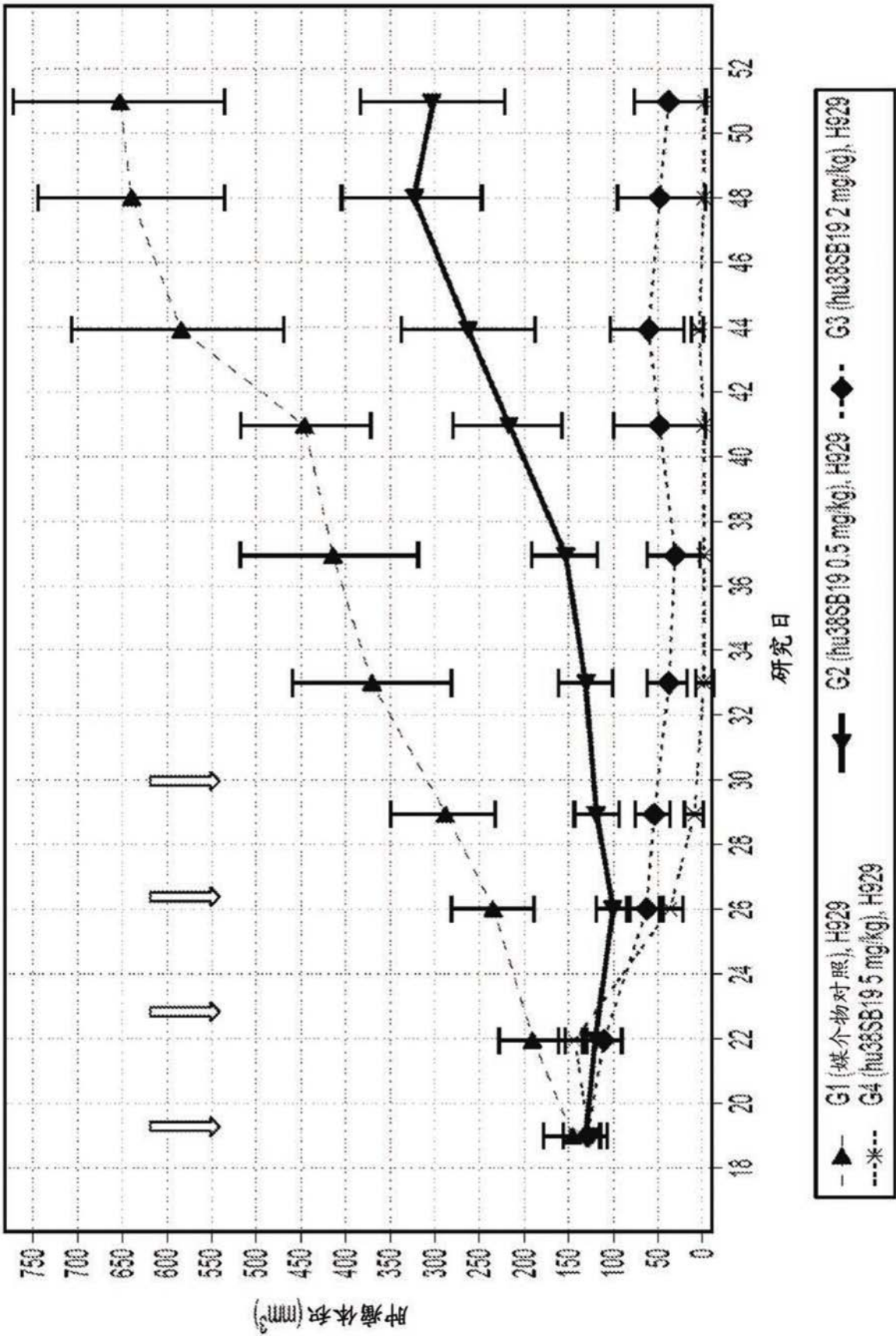


图5A

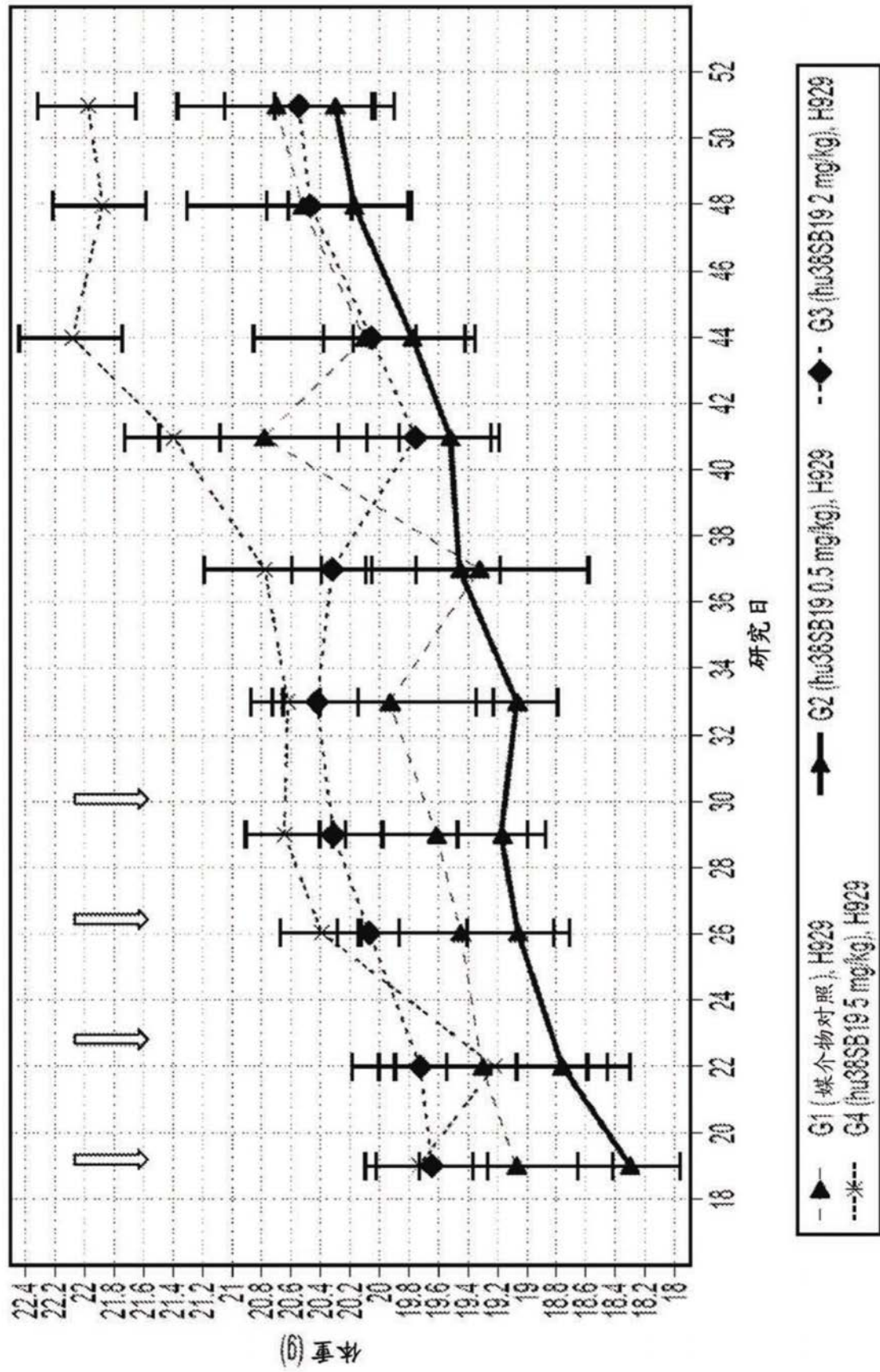


图5B

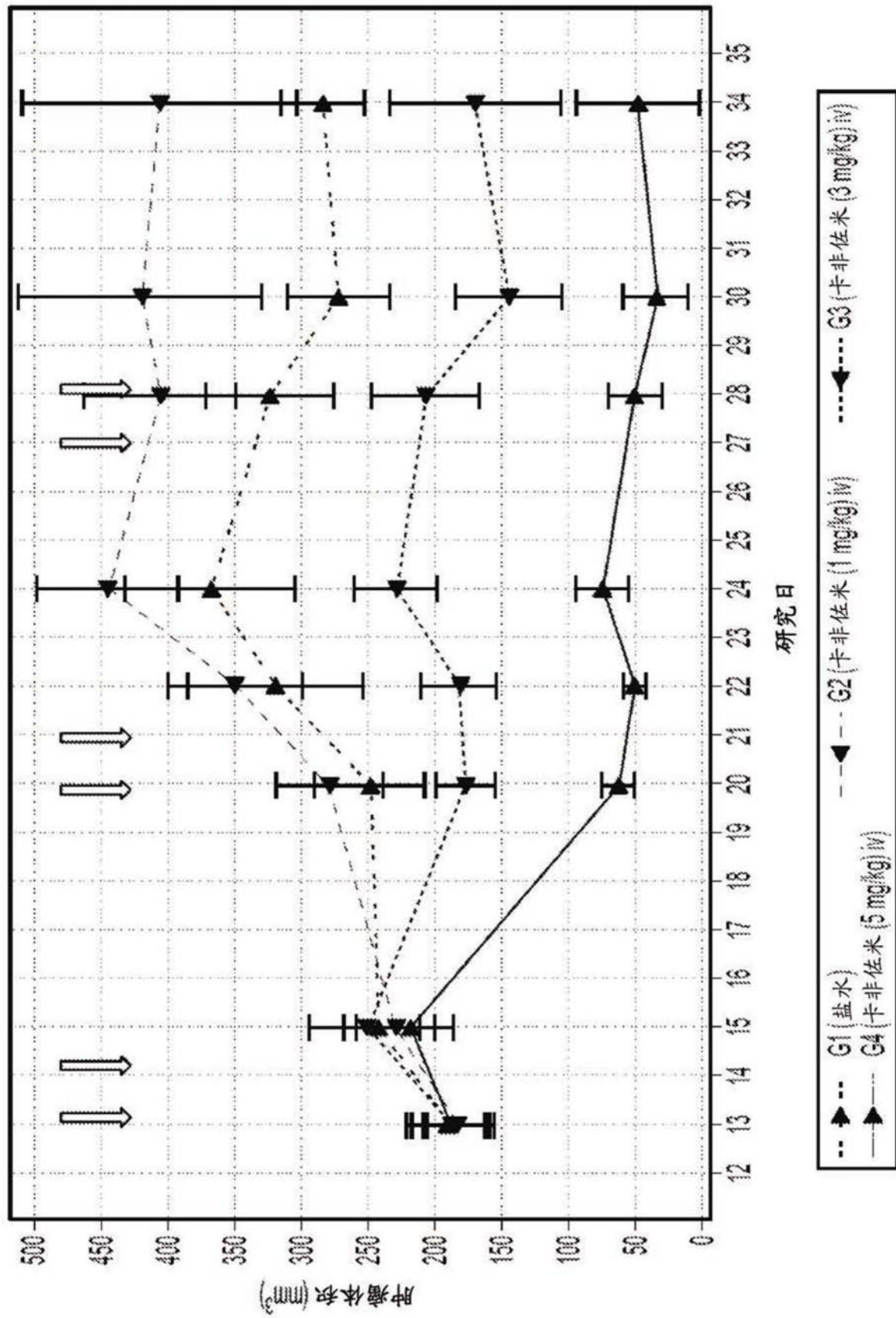


图6A

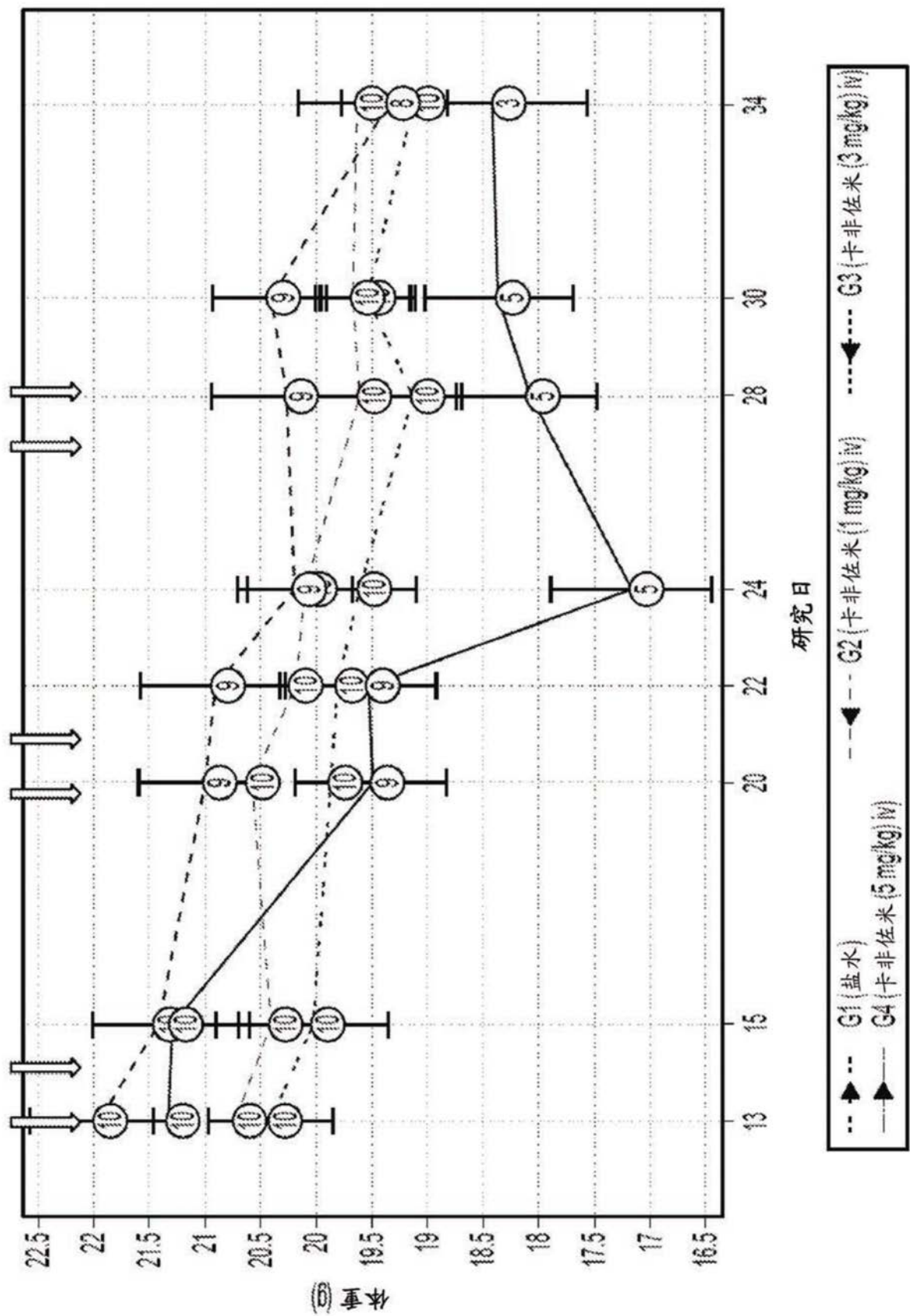


图6B

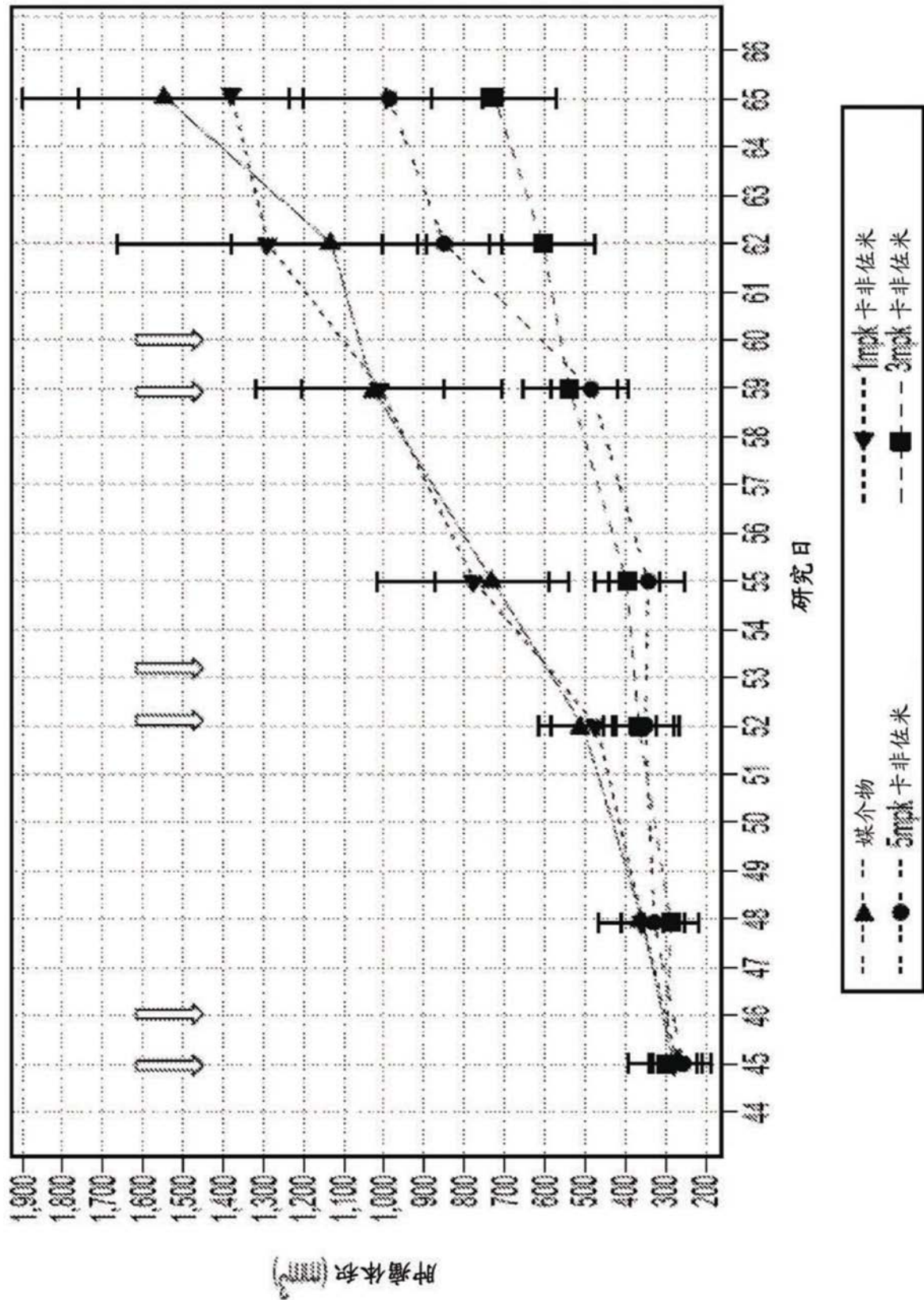


图7A

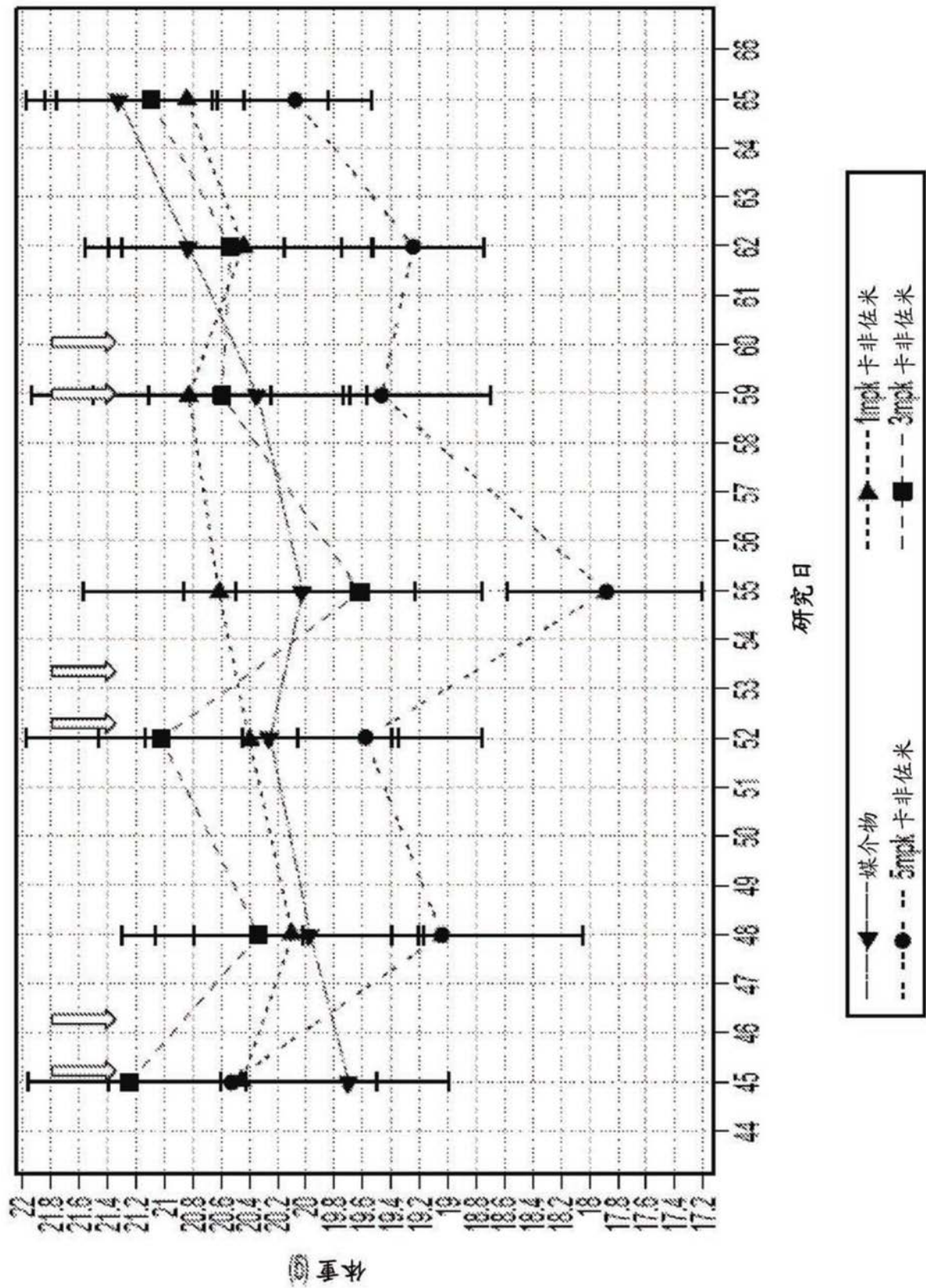


图7B

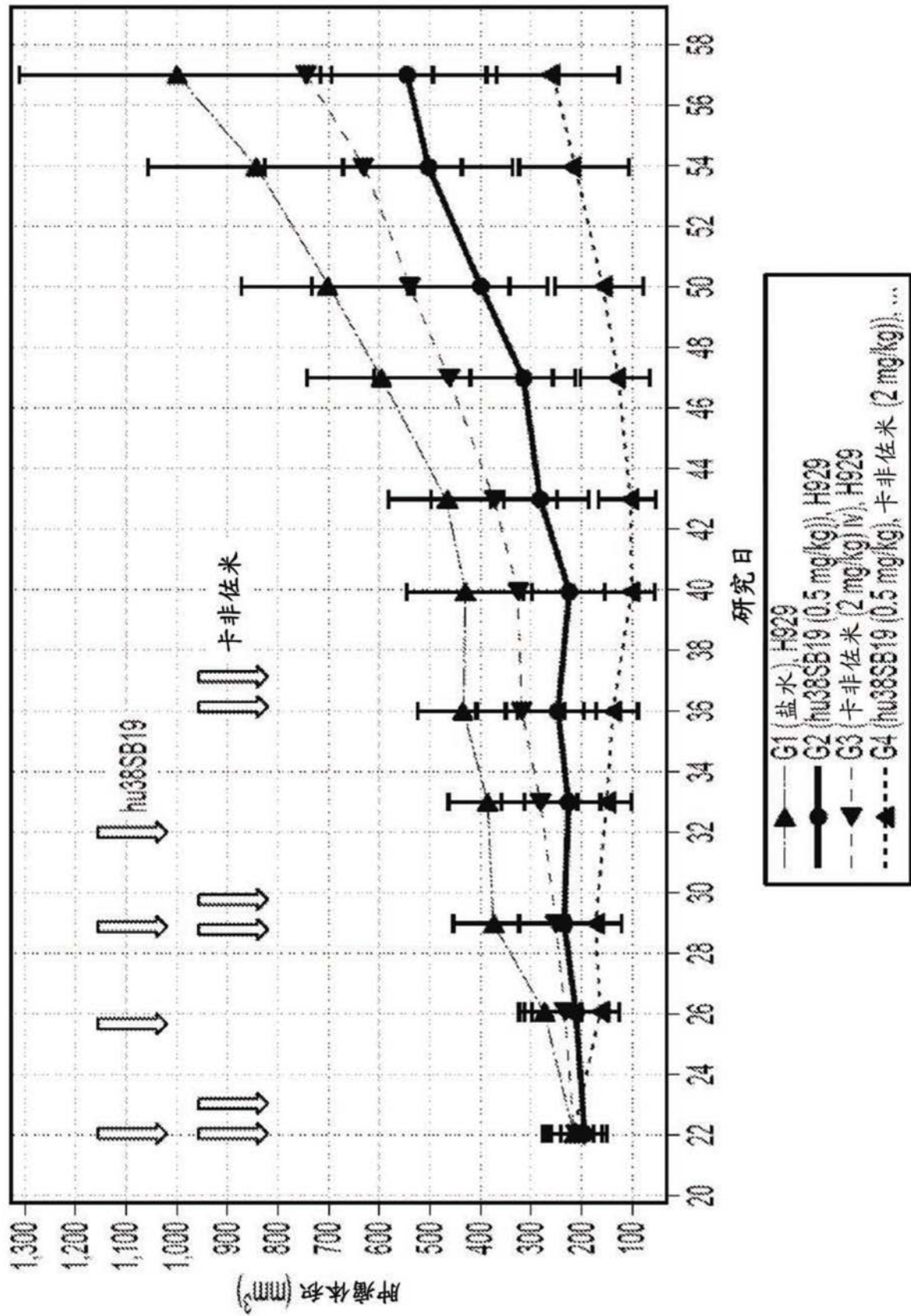


图8A

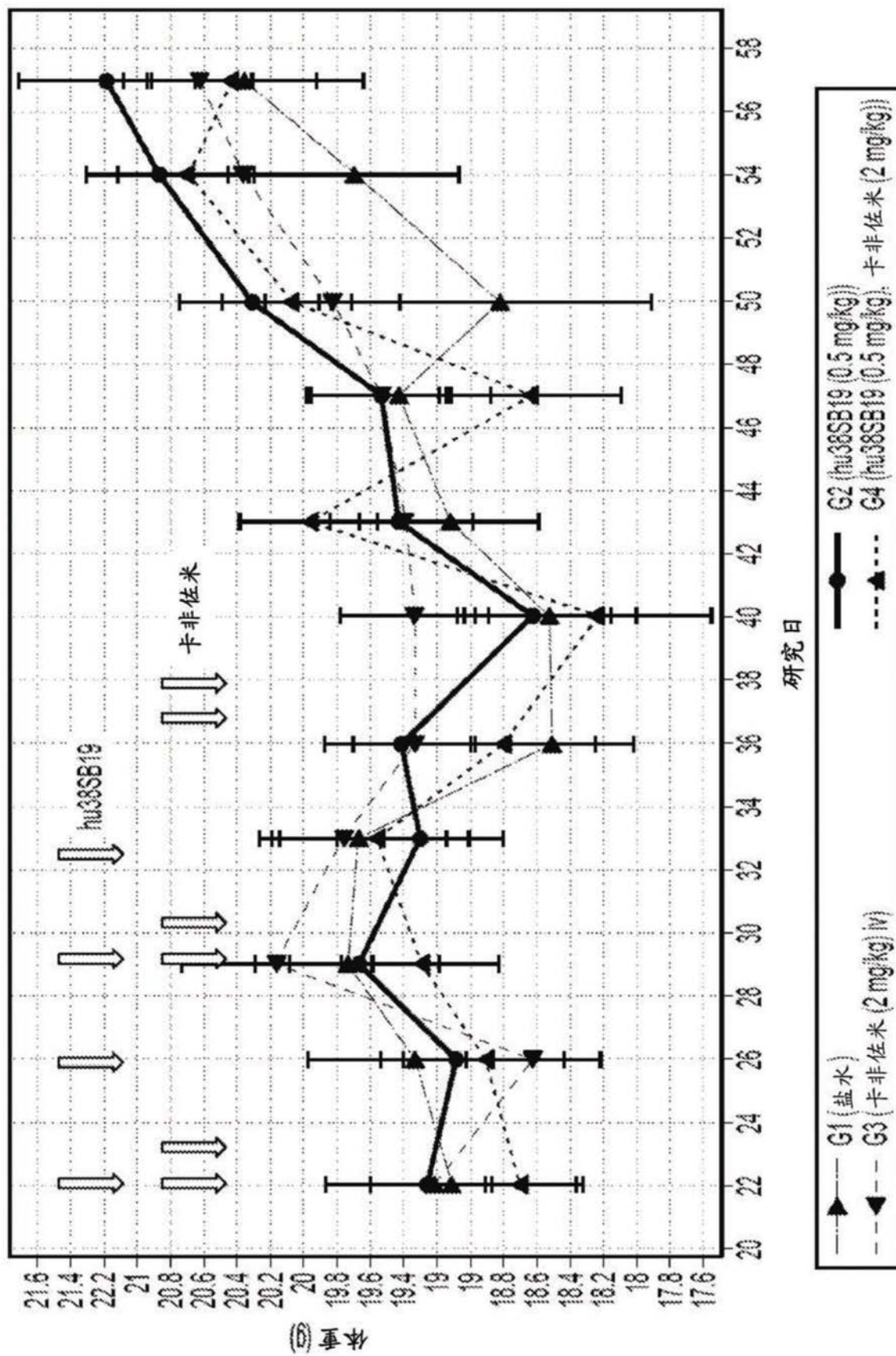


图8B

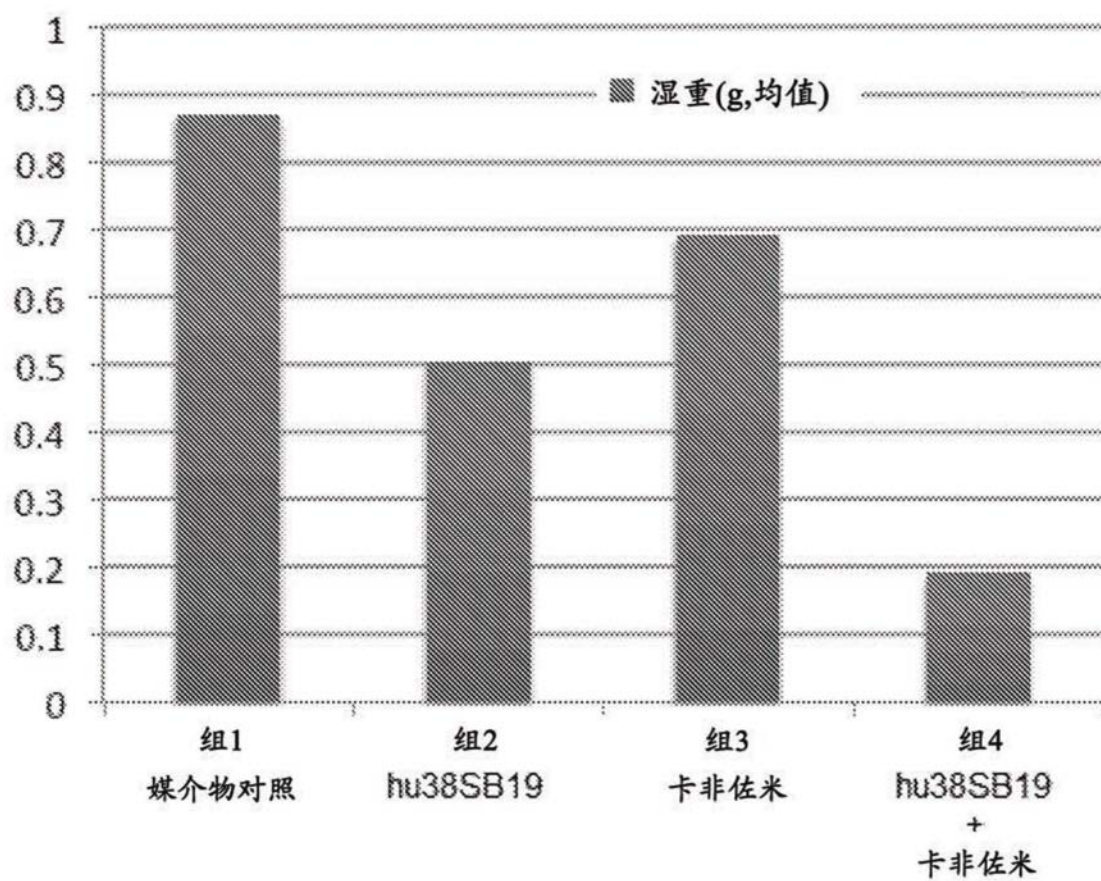


图9A

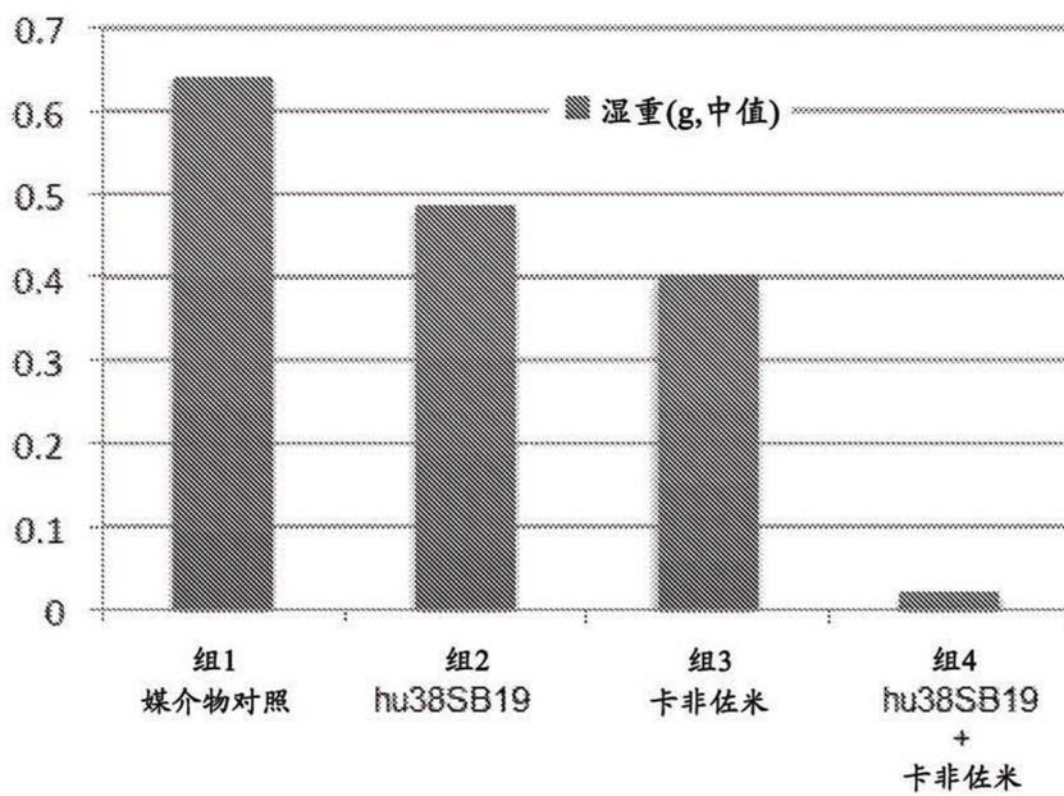


图9B

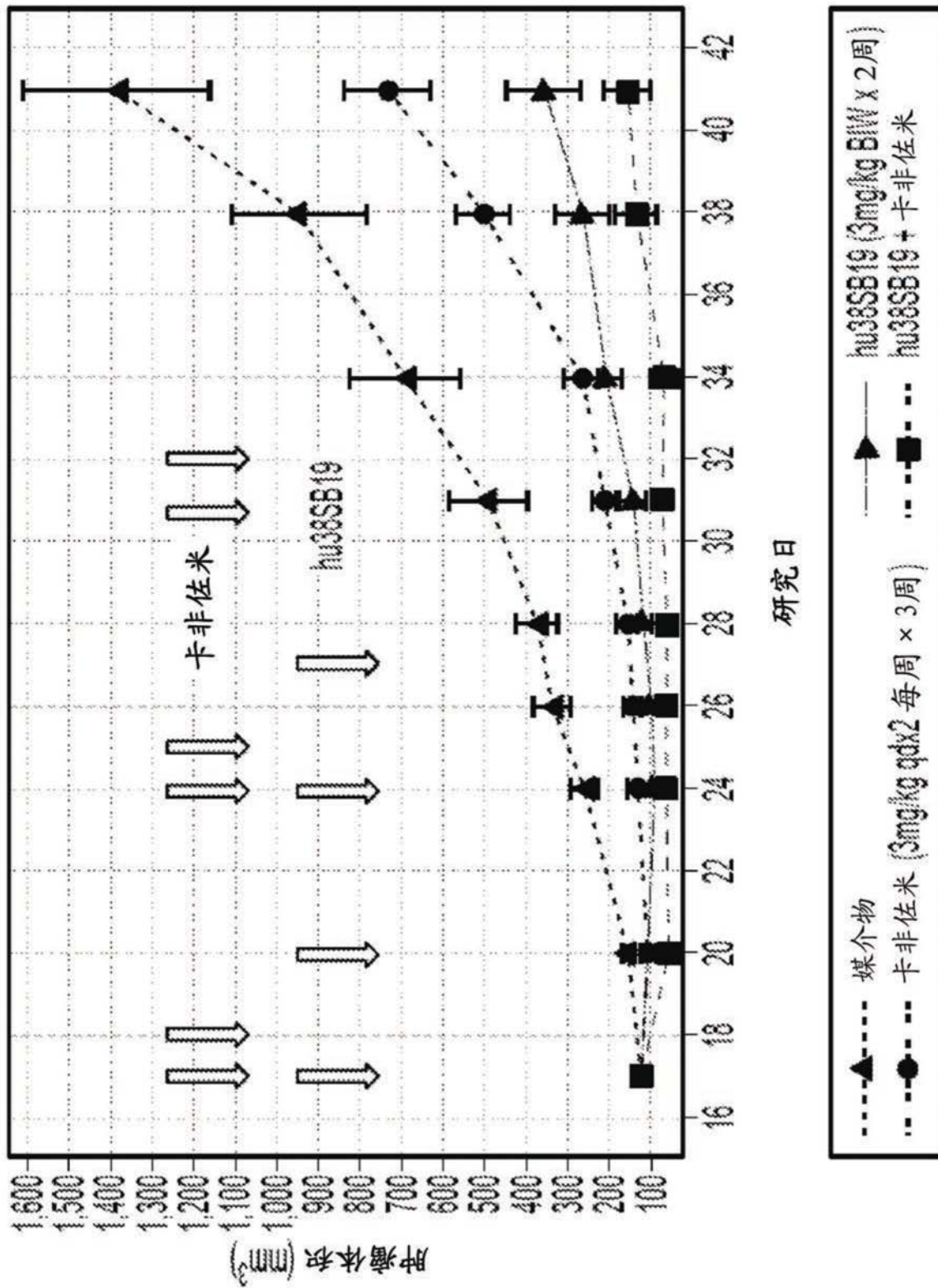


图10A

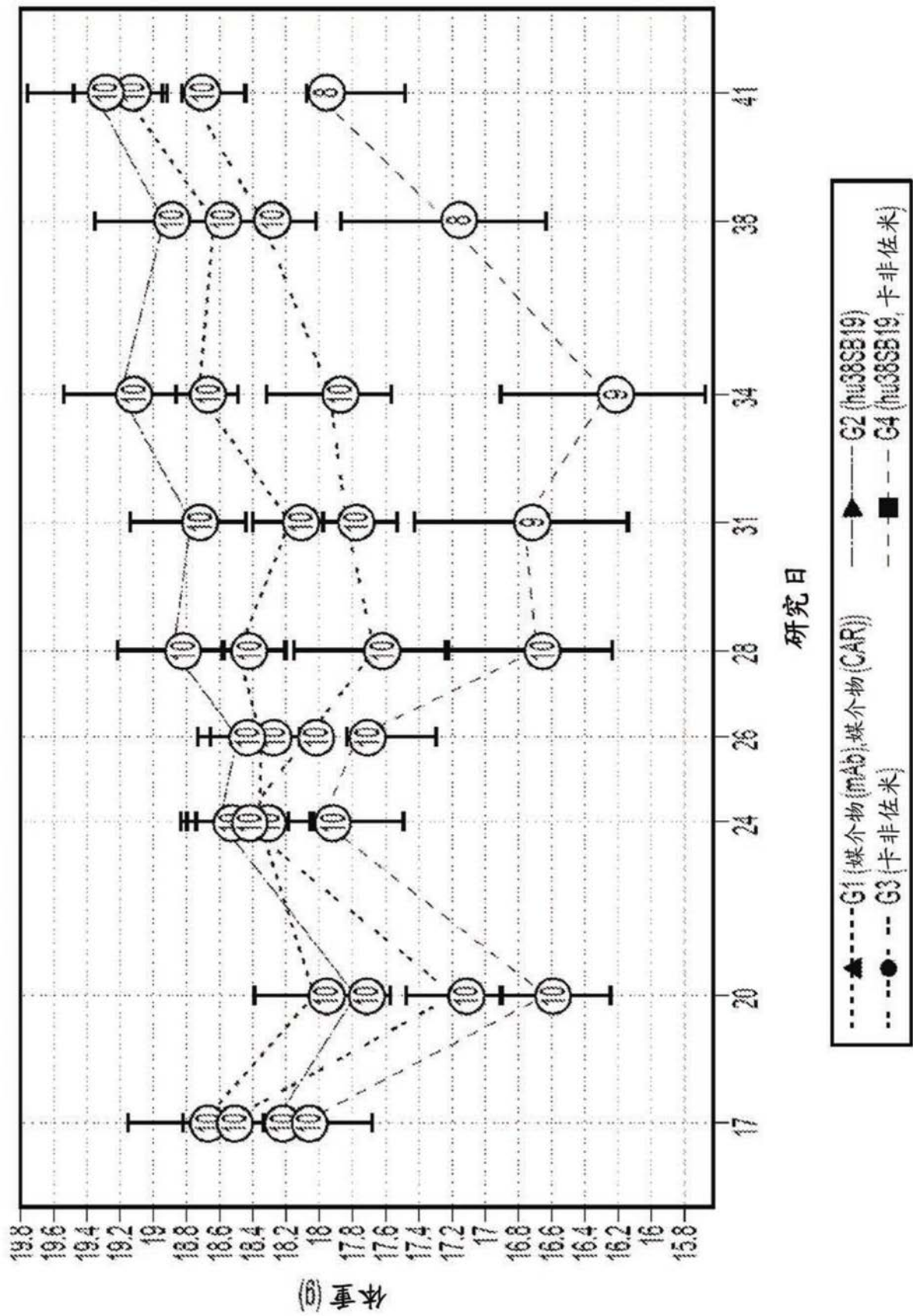


图10B

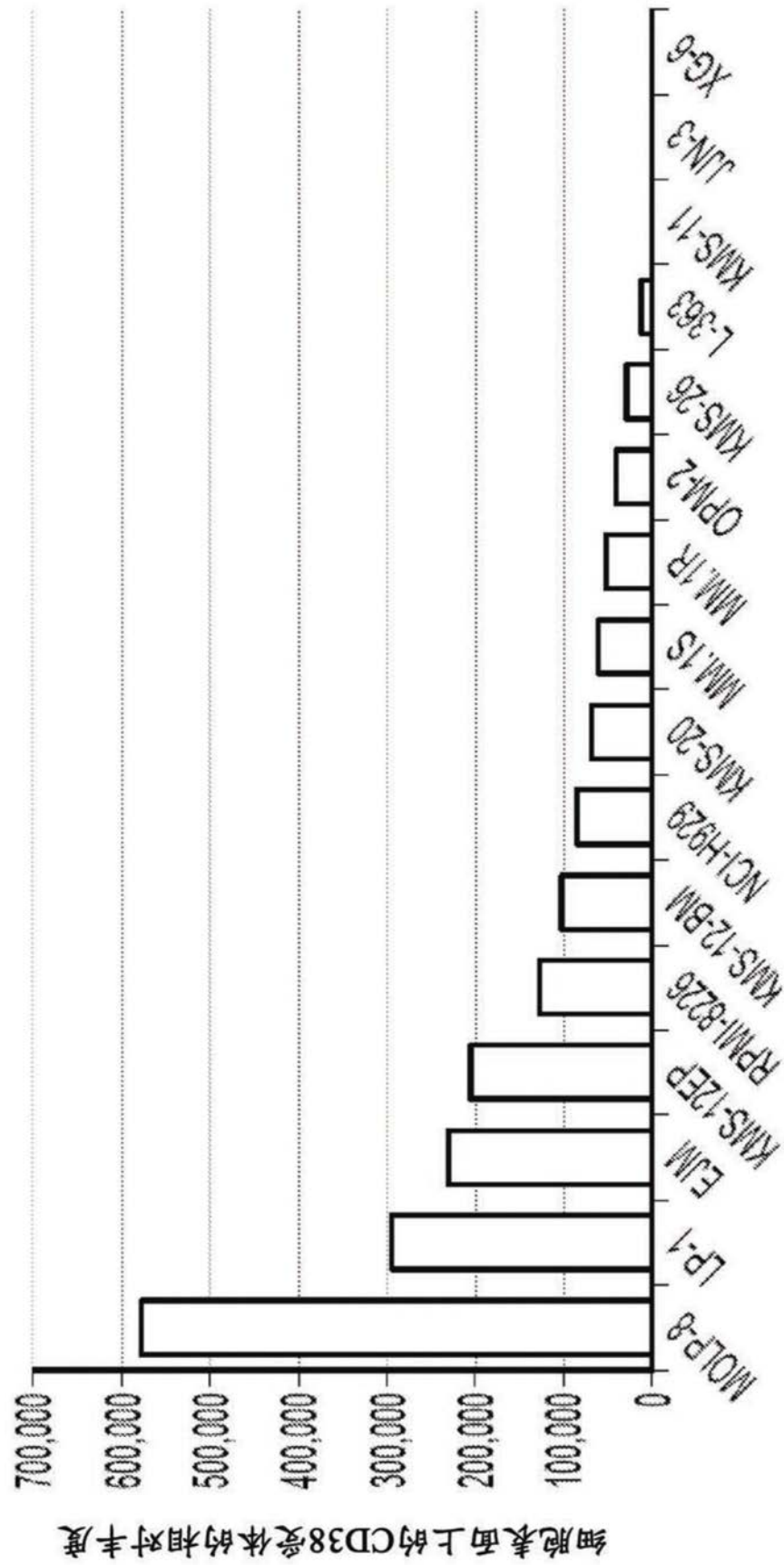


图11

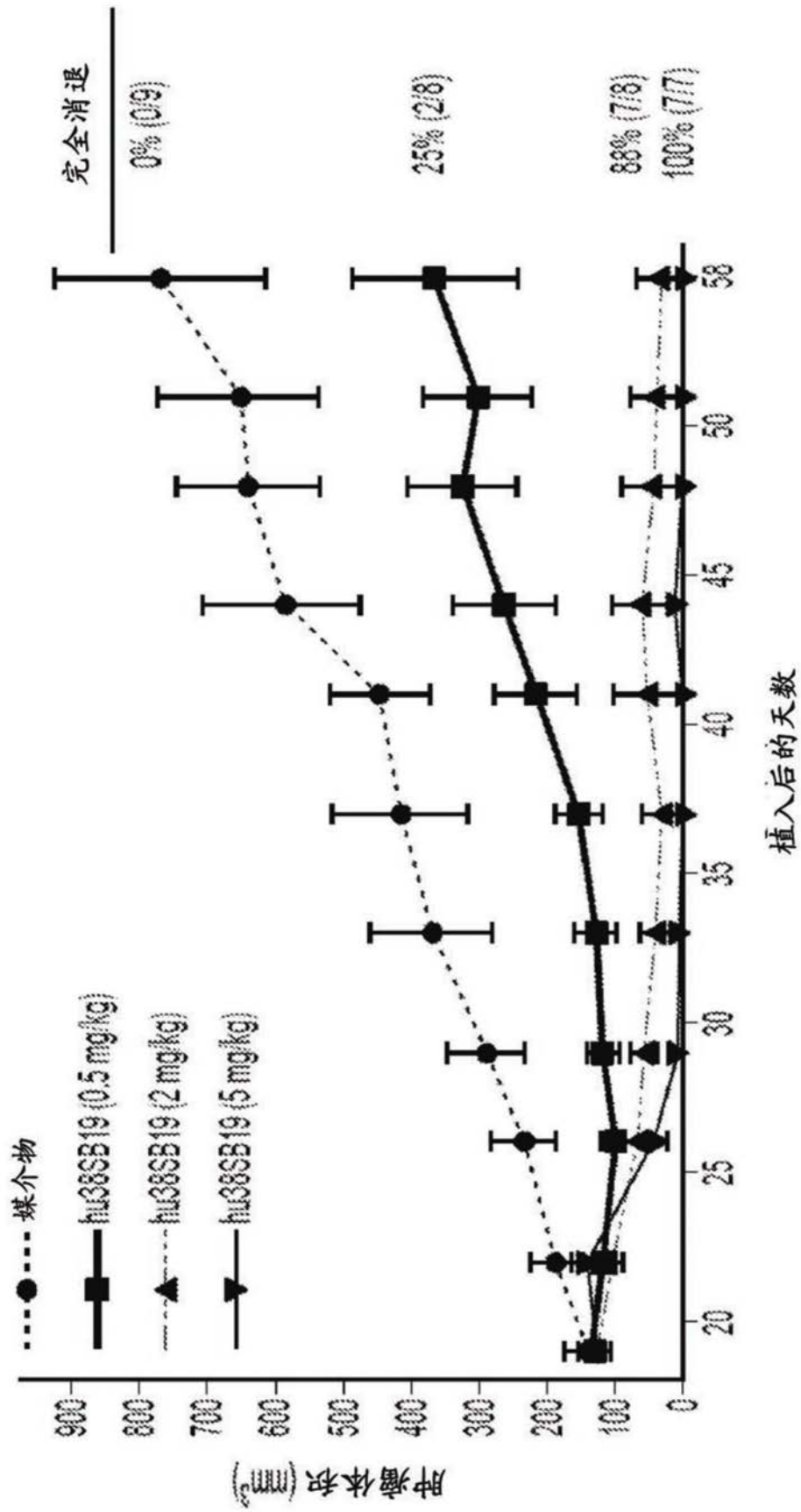


图12

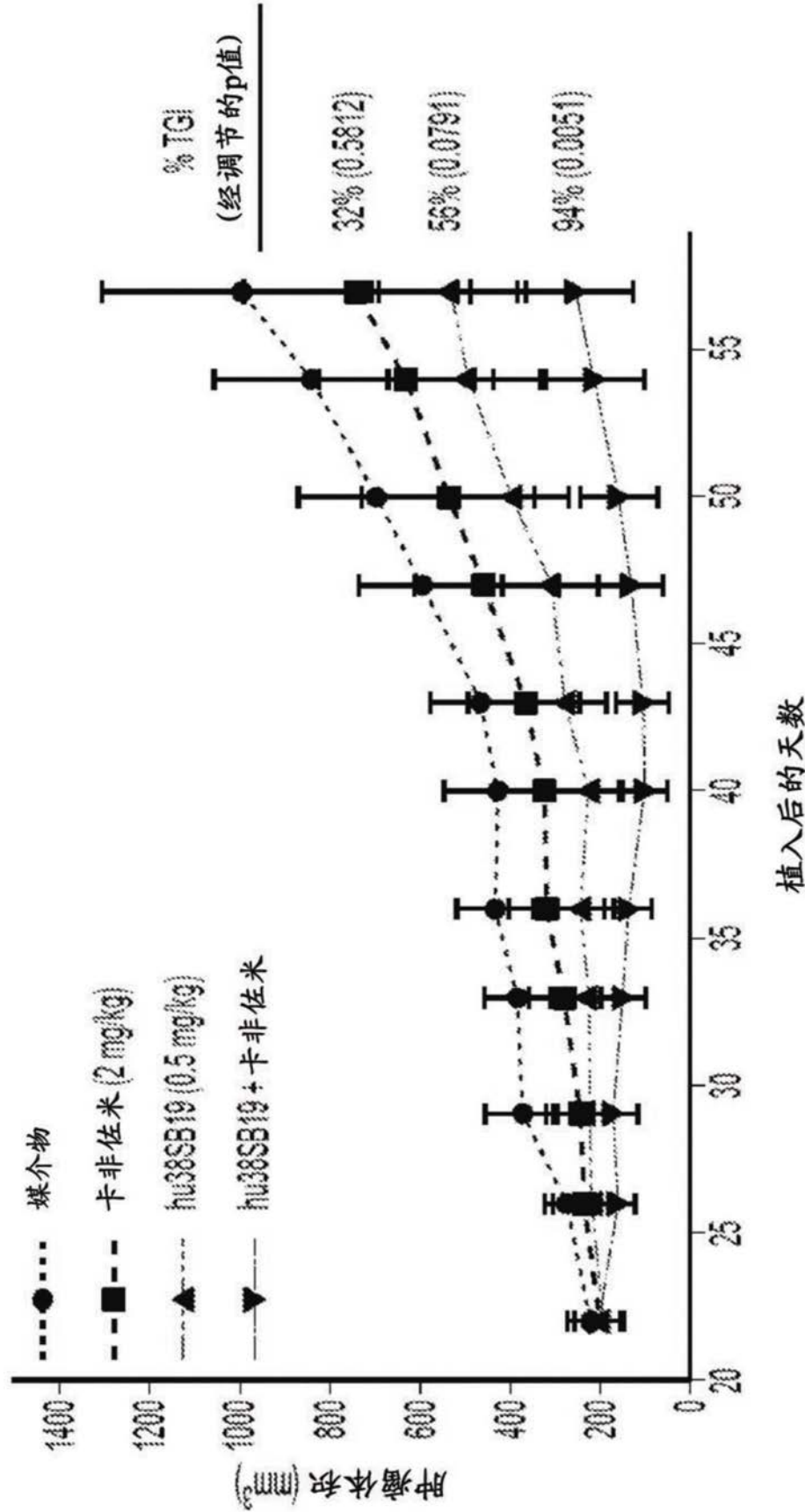


图13