(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 103328506 A
(43)申请公布日 2013.09.25

(21)申请号 201180049836.5

(22)申请日 2011.10.14

(30)优先权数据
61/393,677 2010.10.15 US
61/508,723 2011.07.18 US

(85)PCT申请进入国家阶段日
2013.04.15

(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2011/067947 2011.10.14

(87)PCT申请的公布数据
WO2012/049278 EN 2012.04.19

(71)申请人 米迪缪尼有限公司
地址 英国剑桥

(72)发明人 R·法奇奥尼 R·梅 C·凯尔
N·摩尔菲诺 L·罗什科斯

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
代理人 韦东

(51)Int.Cl.
C07K 16/24(2006.01)
G01N 33/577(2006.01)
A61P 37/08(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)

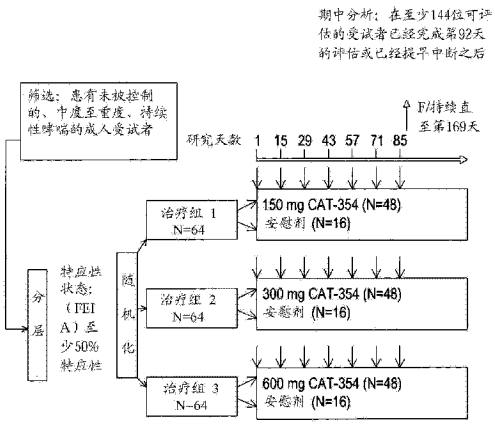
权利要求书10页 说明书58页
序列表79页 附图12页

(54)发明名称

用于改善肺功能的疗法

(57)摘要

本披露涉及IL-13拮抗剂、尤其是抗人IL-13抗体和其人IL-13结合片段，以及它们在具有受损的肺功能的受试者中用于改善、维持肺功能或降低其下降速率的用途，这种肺功能受损可以与哮喘、COPD或IPF相关。



CN 103328506 A

1. 一种 IL-13 拮抗剂，用于在具有受损的肺功能的受试者中改善、维持肺功能或降低其下降速率。

2. 一种治疗具有受损的肺功能的受试者的方法，所述方法包括按足以改善、维持肺功能或降低其下降速率的一个量向所述受试者给予一种 IL-13 拮抗剂。

3. IL-13 拮抗剂在制造用于治疗受损的肺功能以便在对其有需要的受试者中改善、维持肺功能或降低其下降速率的药剂中的用途。

4. 一种在具有受损的肺功能的受试者中改善、维持肺功能或降低其下降速率的方法，所述方法包括向所述受试者给予一种 IL-13 拮抗剂。

5. 一种用于治疗受损的肺功能以便在具有受损的肺功能的受试者中改善、维持肺功能或降低其下降速率的组合物，所述组合物包含一种 IL-13 拮抗剂和一种药学上可接受的赋形剂。

6. 一种用于治疗受损的肺功能以便在对其有需要的受试者中改善、维持肺功能或降低其下降速率的给药装置，所述装置包含一种 IL-13 拮抗剂。

7. 一种包含用于治疗受损的肺功能以便在对其有需要的受试者中改善、维持肺功能或降低其下降速率的一种组合物的给药装置，所述组合物包含一种 IL-13 拮抗剂和一种药学上可接受的赋形剂。

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的给药装置，选自用于皮下给药的一个预填充注射器和一个自动注射装置。

9. 根据以上权利要求中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中肺功能是通过呼吸量测定法来评定的。

10. 根据以上权利要求中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中肺功能是通过测量 FEV1、PEF 或 FVC 来评定的。

11. 根据以上权利要求中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该拮抗剂是一种抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段。

12. 根据以上权利要求中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该抗 IL-13 拮抗剂是一种抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，该抗体或片段选自：

(a) 川隆单抗(BAK502G9，CAT-354)抗体；

(b) 川隆单抗的人 IL-13 结合片段，该片段包含一个抗体抗原结合位点，该位点由一个人抗体 VH 结构域(SEQ ID NO:15)和一个人抗体 VL 结构域(SEQ ID NO:16)构成，并且包含一组 CDR 的 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 以及 LCDR3，其中该 VH 结构域包含 HCDR1、HCDR2 以及 HCDR3，并且该 VL 结构域包含 LCDR1、LCDR2 以及 LCDR3，其中该 HCDR1 具有 SEQ ID NO:7 的氨基酸序列，该 HCDR2 具有 SEQ ID NO:8 的氨基酸序列，该 HCDR3 具有 SEQ ID NO:9 的氨基酸序列，该 LCDR1 具有 SEQ ID NO:10 的氨基酸序列，该 LCDR2 具有 SEQ ID NO:11 的氨基酸序列，并且该 LCDR3 具有 SEQ IDNO:12 的氨基酸序列；

(c) 川隆单抗的人 IL-13 结合片段，该片段包含一个抗体抗原结合位点，该位点由一个人抗体 VH 结构域和一个人抗体 VL 结构域构成，包含一组 CDR 的 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 以及 LCDR3，其中该 VH 结构域包含 HCDR1、HCDR2 以及 HCDR3，并且该 VL 结构域包含 LCDR1、LCDR2 以及 LCDR3，其中该 HCDR1 具有 SEQID NO:7 的氨基酸序列，该 HCDR2 具有 SEQ ID NO:8 的氨基酸序列，该 HCDR3 具有 SEQ ID NO:9 的氨基酸序列，该 LCDR1 具有

SEQ ID NO:10 的氨基酸序列，该 LCDR2 具有 SEQ ID NO:11 的氨基酸序列，并且该 LCDR3 具有 SEQ ID NO:12 的氨基酸序列；

(d) 一种抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，该抗体或片段包含一个抗体抗原结合位点，该位点由一个人抗体 VH 结构域（SEQ IDNO:15)和 / 或一个人抗体 VL 结构域（SEQ ID NO:16）构成；

(e) 一种抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，该抗体或片段与川隆单抗竞争结合人 IL-13；

(f) 一种抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，该抗体或片段能够结合从人 IL-13 蛋白的 99 位的天冬氨酸到 132 位的 C 末端天冬酰胺的人 IL-13 氨基酸序列内的一个表位（FSSLHVRDTKIEVAQFVKDLLLHLKKLFREGRFN)、或能够结合从人 IL-13 蛋白的 106 位的天冬氨酸到 132 位的 C 末端天冬酰胺的人 IL-13 序列内的一个表位（DTKIEVAQFVKDLLLHLKKLFREGRFN)；以及

(g) 一种抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，该抗体或片段与川隆单抗共有一个、两个、三个、四个、五个、或六个 CDR（SEQ IDNO:7、8、9、10、11、12)。

13. 根据以上权利要求中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，包含根据权利要求 12 所述的抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，其中全抗体是 IgG4。

14. 根据以上权利要求中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，包含根据权利要求 12 所述的抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，该抗体或片段包含一个或多个 CDR，或一组全部 6 个 CDR，这些 CDR 选自：

BAK278D6（SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6)；

BAK1183H4（SEQ ID NO:97、98、99、100、101、102)；

BAK1167F02（SEQ ID NO:64、65、66、67、68、69)；

BAK1111D10（SEQ ID NO:91、92、93、94、95、96)

BAK1166G02（SEQ ID NO:67、68、69、70、71、72)；

BAK1167F04（SEQ ID NO:85、86、87、88、89、90)；

BAK1184C8（SEQ ID NO:73、74、75、76、77、78)；

BAK1185E1（SEQ ID NO:79、80、81、82、83、84)；以及

BAK1185F8（SEQ ID NO:103、104、105、106、107、108)。

15. 根据以上权利要求中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，包含根据权利要求 12 所述的抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，该抗体或片段包含含有一组 CDR 的一个 VH 结构域和 / 或含有一组 CDR 的一个 VL 结构域，这些 CDR 选自 BAK278D6、BAK1183H4、BAK1167F02、BAK1111D10、BAK1166G02、BAK1167F04、BAK1184C8、BAK1185E1、以及 BAK1185F8 的该 HCDR 组和 / 或 LCDR 组。

16. 根据以上权利要求中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，包含根据权利要求 12 所述的抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，该抗体或片段包含选自以下的一种克隆的一个 VH 和 VL：

BAK278D6（VH SEQ ID NO:13；VL SEQ ID NO:14)；

BAK1183H4（VH SEQ ID NO:37；VL SEQ ID NO:38)；

BAK1167F02（VH SEQ ID NO:35；VL SEQ ID NO:36)；

BAK1111D10（VH SEQ ID NO:41；VL SEQ ID NO:42）；

BAK1166G02（VH SEQ ID NO:53；VL SEQ ID NO:54）；

BAK1167F04（VH SEQ ID NO:43；VL SEQ ID NO:44）；

BAK1184C8（VH SEQ ID NO:45；VL SEQ ID NO:46）；

BAK1185E1（VH SEQ ID NO:47；VL SEQ ID NO:48）；以及

BAK1185F8（VH SEQ ID NO:49；VL SEQ ID NO:50）。

17. 根据以上权利要求中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，包含根据权利要求 12 所述的抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，其中该 VH 结构域的 HCDR1、HCDR2 以及 HCDR3 处于一个种系框架内和 / 或该 VL 结构域的 LCDR1、LCDR2 以及 LCDR3 处于一个种系框架内。

18. 根据权利要求 12 至 17 中任一项所述的包含抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 VH 结构域的 HCDR1、HCDR2 以及 HCDR3 处于种系框架 VH1DP14 内。

19. 根据权利要求 12 至 19 中任一项所述的包含抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 VL 结构域的 LCDR1、LCDR2 以及 LCDR3 处于种系框架 VLγ33H 内。

20. 根据权利要求 12 至 19 中任一项所述的包含抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，该抗体或片段结合其中在 130 位的精氨酸被谷氨酰胺替换的人 IL-13 变异体。

21. 根据权利要求 12 至 20 中任一项所述的包含抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，该抗体或片段结合非人灵长类 IL-13，如恒河猴或食蟹猴。

22. 根据权利要求 12 至 21 中任一项所述的包含抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中所述抗体或其人 IL-13 结合片段选自下组，该组由以下各项组成：免疫球蛋白分子、单克隆抗体、嵌合抗体、CDR 移植抗体、人化抗体、Fab、Fab'、F(ab')2、Fv、二硫键连接的 Fv、scFv、单域抗体、双抗体、多特异性抗体、双重特异性抗体、以及双特异性抗体。

23. 根据以上权利要求中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该受试者具有与哮喘、COPD、或特发性肺纤维化相关的受损的肺功能。

24. 根据以上权利要求中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该受试者具有与选自以下的哮喘相关的受损的肺功能：特应性哮喘、非特应性哮喘、中度至重度哮喘、通过吸入性或口服皮质类固醇未被控制的中度至重度哮喘以及 GINA 得分为 5、4、3、2、或 1 的哮喘。

25. 根据以上权利要求中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该受试者具有与哮喘相关的受损的肺功能，并且正在经历用一种或多种其他治疗剂进行同步治疗，该一种或多种其他治疗剂选自吸入性皮质类固醇、长效 β2 拮抗剂（LABA）、茶碱、白三烯拮抗剂、口服皮质类固醇。

26. 根据权利要求 1 至 23 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该受试者具有与选自以下的 COPD 相关的受损的肺功能：由 GOLD 分类 II、II 以及 IV 定义

的中度至重度 COPD。

27. 根据权利要求 26 所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该受试者具有与 COPD 相关的受损的肺功能，并且正在经历用一种或多种其他治疗剂进行同步治疗，该一种或多种其他治疗剂选自吸入性皮质类固醇、LABA、茶碱、口服皮质类固醇、噻托溴铵以及罗氟司特。

28. 根据权利要求 1 至 23 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该受试者具有与特发性肺纤维化相关的受损的肺功能。

29. 根据权利要求 1 至 23 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该受试者具有与特发性肺纤维化相关的受损的肺功能，并且正在经历用一种或多种其他治疗剂进行同步治疗，该一种或多种其他治疗剂选自吸入性皮质类固醇、LABA、茶碱、白三烯拮抗剂、口服皮质类固醇以及吡非尼酮。

30. 根据权利要求 1 至 23 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该受试者初次接受类固醇。

31. 根据权利要求 1 至 29 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是一种抗体或其 IL-13 结合片段，它以范围从 100 至 800mg 的一个剂量皮下给予。

32. 根据权利要求 1 至 29 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是一种抗体或其 IL-13 结合片段，它以范围从 100 至 600mg 的一个剂量皮下给予。

33. 根据以上权利要求中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是一种抗体或其 IL-13 结合片段，其中该剂量选自皮下给予的 150、300、以及 600mg。

34. 根据以上权利要求中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是一种抗体或其 IL-13 结合片段，它以范围从 100 至 1800mg、或 200 至 1600mg 例如 1500mg 的一个剂量静脉内给予。

35. 根据以上权利要求中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是一种抗体或其 IL-13 结合片段，它以选自每 1、2、3、4、6、8、10 以及 12 周的一个频率给予。

36. 根据以上权利要求中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是一种抗体或其 IL-13 结合片段，它以范围从 1mg/Kg 至 30mg/Kg 的一个 mg/kg 剂量给予。

37. 根据以上权利要求中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是一种抗体或其 IL-13 结合片段，其中该受试者是成年人、或年轻人（12-18 岁）、或年龄小于 12 岁的儿科受试者。

38. 根据以上权利要求中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是一种抗体或其 IL-13 结合片段，其中哮喘受试者的肺功能的改善可以在初始治疗之后达 15 天时进行检测。

39. 根据以上权利要求中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中哮喘受试者的肺功能的改善可以在停止治疗之后至少 12 周进行检测。

40. 根据权利要求 36 所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是根据权利要求 12 至 22 中任一项所述的抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，并且其中该哮喘是中度至重度哮喘(GINA4 或 5)。

41. 根据以上权利要求中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是根据权利要求 12 至 22 中任一项所述的抗人 IL-13 抗体，它通过皮下给予以 150mg 的一个剂量以 2 周或 4 周的给药间隔给予。

42. 根据权利要求 41 所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该肺功能改善是通过 FEV1 来评定的，并且 FEV1 得分相对于在起始治疗之前所取的基线测量值的改善是在从 5% 至 12% 的范围内，例如 8%。

43. 根据权利要求 1 至 40 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是根据权利要求 12 至 22 中任一项所述的抗人 IL-13 抗体，它通过皮下给予以 300mg 的一个剂量以 2 周或 4 周的给药间隔下给予。

44. 根据权利要求 43 所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中 FEV_1 得分相对于在起始治疗之前所取的基线测量值的平均改善是在从 10% 至 16% 的范围内，例如 13.3%。

45. 根据权利要求 1 至 40 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是根据权利要求 12 至 22 中任一项所述的抗人 IL-13 抗体，它通过皮下给予以 300mg 的一个剂量以 2 周或 4 周的给药间隔下给予。

46. 根据权利要求 43 所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中 FEV_1 得分相对于在起始治疗之前所取的基线测量值的平均改善是在从 12% 至 18% 的范围内，例如 15.2%。

47. 一种用于检测受试者对用 IL-13 拮抗剂治疗哮喘的反应的方法，该方法包括：

(a) 在治疗之前通过一种呼吸量测定法来评定肺功能；

(b) 在治疗之后通过一种呼吸量测定法来评定肺功能；

(c) 其中肺功能的改善指示对治疗的有益反应。

48. 根据权利要求 47 所述的方法，其中肺功能是通过测量 FEV1 或 PEF 来评定的。

49. 根据权利要求 47 或权利要求 48 所述的方法，其中在治疗之后的肺功能的评定是在起始治疗之后至少 15 天进行的。

50. 根据权利要求 47 至 49 中任一项所述的方法，其中在治疗之后的肺功能的评定是在停止治疗之后长达和 / 或超过 12 周进行的。

51. 根据以上权利要求中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是 tralukinumab 或其一种变异体或其人 IL-13 结合片段，它通过皮下给予以选自 150mg、300mg 以及 600mg 的一个剂量、或通过静脉内给予以 1500mg 的一个剂量给予。

52. 根据权利要求 51 所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该剂量是以 2 周或 4 周的一个给药间隔给予的。

53. 一种用于治疗在受试者中的哮喘的 IL-13 拮抗剂，其中所述受试者在痰液中具有可检测的 IL-13。

54. 一种治疗在受试者中的哮喘的方法，其中所述受试者在痰液中具有可检测的

IL-13，所述方法包括按足以缓解哮喘症状的一个量向所述受试者给予一种 IL-13 拮抗剂。

55. IL-13 拮抗剂在制造用于治疗在受试者中的哮喘的药剂中的用途，其中所述受试者在痰液中具有可检测的 IL-13。

56. 一种用于鉴定患有哮喘的、有可能受益于 IL-13 拮抗剂治疗的受试者的方法，所述方法包括测试 IL-13 在来自所述受试者的痰液的一个样品中的存在，其中在痰液中具有可检测的 IL-13 的受试者有可能受益于用所述 IL-13 拮抗剂治疗。

57. 一种用于治疗在受试者中的哮喘的组合物，其中所述受试者在痰液中具有可检测的 IL-13，所述组合物包含一种 IL-13 拮抗剂和一种药学上可接受的赋形剂。

58. 一种用于治疗在受试者中的哮喘的给药装置，其中所述受试者在痰液中具有可检测的 IL-13，所述装置包含一种 IL-13 拮抗剂。

59. 一种给药装置，包含用于治疗在受试者中的哮喘的组合物，其中所述受试者在痰液中具有可检测的 IL-13，所述组合物包含一种 IL-13 拮抗剂和一种药学上可接受的赋形剂。

60. 根据权利要求 58 或 59 所述的给药装置，选自用于皮下给药的一个预填充注射器和一个自动注射装置。

61. 根据权利要求 54 至 60 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中在所述受试者中的哮喘的缓解是通过一种或多种哮喘症状的一个复合度量来评定的，该一种或多种哮喘症状选自下组，该组由以下各项组成：夜间苏醒、苏醒时的症状、活动受限、呼吸急促、哮鸣、以及短效 β_2 激动剂的使用。

62. 根据权利要求 54 至 61 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中在所述受试者中的哮喘的缓解是通过一种 ACQ 法如 ACQ-6 来评定的。

63. 根据权利要求 54 至 62 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中在所述受试者中的哮喘的缓解是通过与在给予 IL-13 拮抗剂之前的基线 ACQ 得分相比较的 ACQ 得分的降低，例如通过与在给予 IL-13 拮抗剂之前的基线 ACQ-6 得分相比较的 ACQ-6 得分的降低来评定的。

64. 根据权利要求 54 至 63 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中在所述受试者中的哮喘的缓解是通过 ACQ-6 来评定的，其中相对于基线得分 ≥ 0•5 的平均 ACQ-6 得分的降低被认为是在临床上有意义的哮喘缓解，并且其中 ≥ 1•5 的一个得分指示未被控制的哮喘。

65. 根据权利要求 54 至 64 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中在痰液中 ≥ 1pg/mL 的 IL-13 的存在指示所述受试者在痰液中具有可检测的 IL-13。

66. 根据权利要求 54 至 65 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中 IL-13 在痰液中的存在是使用一种 ELISA 法检测的。

67. 根据权利要求 54 至 66 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该拮抗剂是一种抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段。

68. 根据权利要求 54 至 67 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该抗 IL-13 拮抗剂是一种抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，该抗体或片段选自：

(a) 川隆单抗（BAK502G9，CAT-354）抗体；

(b) 川隆单抗的人 IL-13 结合片段，该片段包含一个抗体抗原结合位点，该位点由一个人抗体 VH 结构域（SEQ ID NO:15）和一个人抗体 VL 结构域（SEQ ID NO:16）构成，并且包含

一组 CDR 的 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 以及 LCDR3，其中该 VH 结构域包含 HCDR1、HCDR2 以及 HCDR3，并且该 VL 结构域包含 LCDR1、LCDR2 以及 LCDR3，其中该 HCDR1 具有 SEQ ID NO:7 的氨基酸序列，该 HCDR2 具有 SEQ ID NO:8 的氨基酸序列，该 HCDR3 具有 SEQ ID NO:9 的氨基酸序列，该 LCDR1 具有 SEQ ID NO:10 的氨基酸序列，该 LCDR2 具有 SEQ ID NO:11 的氨基酸序列，并且该 LCDR3 具有 SEQ IDNO:12 的氨基酸序列；

(c) 川隆单抗的人 IL-13 结合片段，该片段包含一个抗体抗原结合位点，该位点由一个人抗体 VH 结构域和一个人抗体 VL 结构域构成，包含一组 CDR 的 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 以及 LCDR3，其中该 VH 结构域包含 HCDR1、HCDR2 以及 HCDR3，并且该 VL 结构域包含 LCDR1、LCDR2 以及 LCDR3，其中该 HCDR1 具有 SEQID NO:7 的氨基酸序列，该 HCDR2 具有 SEQ ID NO:8 的氨基酸序列，该 HCDR3 具有 SEQ ID NO:9 的氨基酸序列，该 LCDR1 具有 SEQ ID NO:10 的氨基酸序列，该 LCDR2 具有 SEQ ID NO:11 的氨基酸序列，并且该 LCDR3 具有 SEQ ID NO:12 的氨基酸序列；

(d) 一种抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，该抗体或片段包含一个抗体抗原结合位点，该位点由一个人抗体 VH 结构域(SEQ IDNO:15)和 / 或一个人抗体 VL 结构域(SEQ ID NO:16)构成；

(e) 一种抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，该抗体或片段与川隆单抗竞争结合人 IL-13；

(f) 一种抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，该抗体或片段能够结合从人 IL-13 蛋白的 99 位的天冬氨酸到 132 位的 C 末端天冬酰胺的人 IL-13 氨基酸序列内的一个表位(FSSLHVRDTKIEVAQFVKDLLLHLKKLFREGRFN)、或能够结合从人 IL-13 蛋白的 106 位的天冬氨酸到 132 位的 C 末端天冬酰胺的人 IL-13 序列内的一个表位(DTKIEVAQFVKDLLLHLKKLFREGRFN)；以及

(g) 一种抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，该抗体或片段与川隆单抗共有一个、两个、三个、四个、五个、或六个 CDR（SEQ IDNO:7、8、9、10、11、12)。

69. 根据权利要求 54 至 68 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，包含根据权利要求 68 所述的抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，其中全抗体是 IgG4。

70. 根据权利要求 68 至 69 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，包含根据权利要求 68 所述的抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，该抗体或片段包含一个或多个 CDR，或一组全部 6 个 CDR，这些 CDR 选自：

BAK278D6（SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6）；

BAK1183H4（SEQ ID NO:97、98、99、100、101、102）；

BAK1167F02（SEQ ID NO:64、65、66、67、68、69）；

BAK1111D10（SEQ ID NO:91、92、93、94、95、96）

BAK1166G02（SEQ ID NO:67、68、69、70、71、72）；

BAK1167F04（SEQ ID NO:85、86、87、88、89、90）；

BAK1184C8（SEQ ID NO:73、74、75、76、77、78）；

BAK1185E1（SEQ ID NO:79、80、81、82、83、84）；以及

BAK1185F8（SEQ ID NO:103、104、105、106、107、108)。

71. 根据权利要求 68 至 70 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，

包含根据权利要求68所述的抗人IL-13抗体或其人IL-13结合片段，该抗体或片段包含含有一组CDR的一个VH结构域和/或含有一组CDR的一个VL结构域，这些CDR选自BAK278D6、BAK1183H4、BAK1167F02、BAK1111D10、BAK1166G02、BAK1167F04、BAK1184C8、BAK1185E1、以及BAK1185F8的HCDR组和/或LCDR组。

72. 根据权利要求68至71中任一项所述的IL-13拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，包含根据权利要求68所述的抗人IL-13抗体或其人IL-13结合片段，该抗体或片段包含选自以下的一种克隆的一个VH和VL：

BAK278D6（VH SEQ ID NO:13；VL SEQ ID NO:14）；

BAK1183H4（VH SEQ ID NO:37；VL SEQ ID NO:38）；

BAK1167F02（VH SEQ ID NO:35；VL SEQ ID NO:36）；0}

BAK1111D10（VH SEQ ID NO:41；VL SEQ ID NO:42）；

BAK1166G02（VH SEQ ID NO:53；VL SEQ ID NO:54）；

BAK1167F04（VH SEQ ID NO:43；VL SEQ ID NO:44）；0}

BAK1184C8（VH SEQ ID NO:45；VL SEQ ID NO:46）；

BAK1185E1（VH SEQ ID NO:47；VL SEQ ID NO:48）；以及

BAK1185F8（VH SEQ ID NO:49；VL SEQ ID NO:50）。

73. 根据权利要求68至72中任一项所述的IL-13拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，包含根据权利要求68所述的抗人IL-13抗体或其人IL-13结合片段，其中该VH结构域的HCDR1、HCDR2以及HCDR3处于一个种系框架内和/或该VL结构域的LCDR1、LCDR2以及LCDR3处于一个种系框架内。

74. 根据权利要求68至73中任一项所述的包含抗人IL-13抗体或其人IL-13结合片段的IL-13拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该VH结构域的HCDR1、HCDR2以及HCDR3处于种系框架VH1DP14内。

75. 根据权利要求68至74中任一项所述的包含抗人IL-13抗体或其人IL-13结合片段的IL-13拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该VL结构域的LCDR1、LCDR2以及LCDR3处于种系框架VLγ33H内。

76. 根据权利要求67至75中任一项所述的包含抗人IL-13抗体或其人IL-13结合片段的IL-13拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，该抗体或片段结合其中在130位的精氨酸被谷氨酰胺替换的人IL-13变异体。

77. 根据权利要求67至76中任一项所述的包含抗人IL-13抗体或其人IL-13结合片段的IL-13拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，该抗体或片段结合非人灵长类IL-13，如恒河猴或食蟹猴。

78. 根据权利要求67至77中任一项所述的包含抗人IL-13抗体或其人IL-13结合片段的IL-13拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中所述抗体或其人IL-13结合片段选自下组，该组由以下各项组成：免疫球蛋白分子、单克隆抗体、嵌合抗体、CDR移植抗体、人化抗体、Fab、Fab'、F(ab')2、Fv、二硫键连接的Fv、scFv、单域抗体、双抗体、多特异性抗体、双重特异性抗体、以及双特异性抗体。

79. 根据权利要求54至78中任一项所述的IL-13拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该受试者患有选自下组的哮喘，该组由以下各项组成：特应性哮喘、非特应性哮喘、中

度至重度哮喘、通过吸入性或口服皮质类固醇未被控制的中度至重度哮喘以及 GINA 得分为 5、4、3、2、或 1 的哮喘。

80. 根据权利要求 54 至 79 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该受试者患有哮喘，并且正在经历用一种或多种其他治疗剂进行同步治疗，该一种或多种其他治疗剂选自吸入性皮质类固醇、长效 β 2 拮抗剂（LABA）、茶碱、白三烯拮抗剂、口服皮质类固醇。

81. 根据权利要求 54 至 79 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该受试者初次接受类固醇。

82. 根据权利要求 54 至 81 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是一种抗体或其 IL-13 结合片段，它以范围从 100 至 800mg 的一个剂量皮下给予。

83. 根据权利要求 54 至 82 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是一种抗体或其 IL-13 结合片段，它以范围从 100 至 600mg 的一个剂量皮下给予。

84. 根据权利要求 54 至 83 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是一种抗体或其 IL-13 结合片段，并且其中该剂量选自皮下给予的 150、300、以及 600mg。

85. 根据权利要求 54 至 84 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是一种抗体或其 IL-13 结合片段，它以范围从 100 至 1800mg、或 200 至 1600mg 例如 1500mg 的一个剂量静脉内给予。

86. 根据权利要求 54 至 85 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是一种抗体或其 IL-13 结合片段，它以选自每 1、2、3、4、6、8、10 以及 12 周的一个频率给予。

87. 根据权利要求 54 至 86 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是一种抗体或其 IL-13 结合片段，它以范围从 1mg/Kg 至 30mg/Kg 的一个 mg/kg 剂量给予。

88. 根据权利要求 54 至 87 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是一种抗体或其 IL-13 结合片段，其中该受试者是成年人、或年轻人（12-18 岁）、或年龄小于 12 岁的儿科受试者。

89. 根据权利要求 54 至 88 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是一种抗体或其 IL-13 结合片段，其中在所述受试者中的哮喘的缓解可以在初始治疗之后达 15 天时检测。

90. 根据权利要求 54 至 89 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中在所述受试者中的哮喘的缓解可以在停止治疗之后至少 12 周检测。

91. 根据权利要求 54 至 90 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是根据权利要求 11 至 22 中任一项所述的抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，并且其中该哮喘是中度至重度哮喘（GINA4 或 5）。

92. 根据权利要求 54 至 91 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是根据权利要求 67 至 78 中任一项所述的抗人 IL-13 抗体，它通过皮

下给予以 150mg 的一个剂量以 2 周或 4 周的一个给药间隔给予。

93. 根据权利要求 53 至 65 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是根据权利要求 67 至 78 中任一项所述的抗人 IL-13 抗体，它通过皮下给予以 300mg 的一个剂量以 2 周或 4 周的一个给药间隔给予。

94. 根据权利要求 53 至 66 中任一项所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该 IL-13 拮抗剂是川隆单抗或其一种变异体或其人 IL-13 结合片段，它通过皮下给予以选自 150mg、300mg 以及 600mg 的一个剂量、或通过静脉内给予以 1500mg 的一个剂量给予。

95. 根据权利要求 94 所述的 IL-13 拮抗剂、方法、用途、组合物或装置，其中该剂量是以 2 周或 4 周的一个给药间隔给予的。

用于改善肺功能的疗法

发明领域

[0001] 本发明涉及一种 IL-13 拮抗剂、尤其是一种抗 IL-13 抗体用于改善、维持肺功能或降低其下降速率的用途，如通过呼吸量测定法评定的。本发明进一步涉及一种 IL-13 拮抗剂用于治疗在受试者中的哮喘的用途，该受试者在痰液中具有可检测的 IL-13。本发明进一步涉及一种用于鉴定患有哮喘的、有可能受益于用 IL-13 拮抗剂治疗的受试者的方法，所述受试者在痰液中具有可检测的 IL-13。

发明背景

[0002] 呼吸障碍（如哮喘、慢性阻塞性肺病（COPD）以及特发性肺纤维化）与肺功能下降相关，肺功能的这种损伤可以通过呼吸量测定法来测量。肺功能的测量提供了以下评定：在疾病如哮喘、COPD、IPF 以及支气管扩张中气流受限的严重性、它的可逆性以及它的变异性，这些疾病中的肺功能的重要度量是 FEV_1（第一秒用力呼气量），它是在深呼吸之后的一秒内可以用力呼出的气体量；以及 FVC（用力肺活量）。

[0003] 哮喘是一种慢性气道病症，它的特征在于可变且可逆的气道阻塞、气道炎症、粘液产生过多，以及导致哮鸣、气喘、胸部紧迫感以及咳嗽的发作的气道高反应性（AHR）。进行性病理性气道重塑和瘢痕形成可以发生在持续性哮喘中，从而导致部分可逆或不可逆的气道阻塞。

[0004] 气道高反应性（AHR）是气道针对非特异性刺激（如冷空气）的过度收缩（exaggerated constriction）。AHR 与粘液过度产生两者都被认为是造成可变性气道阻塞的原因，可变性气道阻塞导致哮喘发作（加重）的呼吸急促特征并且是造成与该疾病相关的死亡率（在英国每年有大约 2000 例死亡）的原因。

[0005] 现代英国胸科协会（BTS）和全球哮喘防治创议（GINA）指南提议了一种治疗哮喘的阶梯方案。大多数患有哮喘的患者患有目前通过“标准护理”疗法控制的轻度至中度疾病，这些疗法为：吸入性皮质类固醇联合 β2- 肾上腺素受体激动剂或白三烯抑制剂。然而，患者可能不依从治疗方案，这降低了治疗的有效性。在更严重的疾病中，可能需要用口服皮质类固醇进行长期治疗，但长期治疗与副作用如骨质疏松症、糖尿病以及口腔念珠菌病相关。

[0006] 虽然常规疗法减轻了在许多患者中的轻度至中度疾病，在哮喘患者的子集中（大致 25% 的中度至中毒群体），尽管有充分的治疗，但在进行性的症状、频繁加重、持续性及可变性气道阻塞、以及频繁需要 β_2 激动剂方面，哮喘仍然控制不良。这导致了对生活质量的相当大的影响、健康护理资源的不成比例使用、以及来自常规的全身性类固醇使用的不良作用。代表大约 6% 的 UK 哮喘群体的这些患者由于严重加重而住院占哮喘对健康护理机构造成重大经济负担的大部分。因此，对于用于哮喘的新治疗显然存在着需要，尤其是在患有更严重的哮喘疾病的受试者中，根据哮喘指南推荐的较高剂量的吸入或口服皮质类固醇，这些患者常常获得很有限的益处。另外，对于用于患有哮喘的儿童的新治疗存在着需要，因为用高剂量皮质类固醇进行治疗与降低的生长速率相关。

[0007] 哮喘的病理被认为是由进行性的 Th2 淋巴细胞介导的炎症引起，该炎症是起因于免疫系统对无害抗原的不当应答。白细胞介素 -13（IL-13）已经显现为一种关键的多效性 Th2 细胞因子，它促成了哮喘表型的各个方面的发展和维持。人白细胞介素（IL）-13 是一种 114 个氨基酸的蛋白质，它具有一个未修改的大致 12kDa 的分子质量。IL-13 与 IL-4 最密切相关，它在氨基酸水平上与 IL-4 共享 30% 的序列相似性。IL-13 与白细胞介素 4（IL-4）共享多种受体组分和许多生物学特性。IL-13 受体（IL-13Rα1 和 IL-4Rα 的异源二聚体）表达于被认为在哮喘中有关的白细胞亚群（嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、B 细胞、NKT 细胞）和结构细胞（上皮细胞、成纤维细胞、平滑肌）上。IL-13 对这些细胞的作用是刺激以下过程：这些过程促进气道高反应性、炎症、以及潜在的气道结构变化，这些变化包括作为哮喘的主要特征的纤维化和粘液分泌过多（Hershey, 2003）。

[0008] 与对照受试者相比，IL-13mRNA 或蛋白质水平在来自哮喘患者的支气管活组织检查、痰液、以及 BAL 液中升高（Humbert 等人，1997；Kotsimbos 等人，1996；Komai-Koma 等人，2001；Naseer 等人，1997）并且在来自变应原激发的哮喘患者的 BAL 样品中进一步增加（Huang 等人，1995；Kroegel 等人，1996）。IL-13 蛋白在肺中的表达还与哮喘严重性和控制两者相关。与“正常状态”相比，轻度的初次接受类固醇的哮喘患者在痰液中具有上调的 IL-13，就如同尽管适于并且包括口服皮质类固醇的标准护理仍具有不良控制的重度哮喘患者一样；中度哮喘患者（通过吸入性皮质类固醇得到良好控制）未被报告具有上调的 IL-13 表达（Saha 等人，2008）。

[0009] IL-13 途径的遗传多态性也与特应性和哮喘两者相关；IL-13Q130R 已经与哮喘、特应性、以及升高的血清 IgE 相关（Heinzmann 等人，2000；Liu 等人，2000；Kauppi 等人，2001），与野生型 IL-13 相比，它更有效地活化信号转导 IL-13 受体（Rα1）和下游功能，而同时较不有效地结合至诱捕受体（Ra2）（Vladich 等人，2005）。在 IL-13 启动子（Howard 等人，2001 和 van der Pouw Kraan 等人，1999）、IL4Rα（Howard 等人，2002）以及在 IL-13 受体下游的关键信号转导分子——STAT6（Tamura 等人，2003）中已经观察到与特应性和哮喘风险相关的相似多态性。IL-13 变异体（Q130R）和这种变异体的抗体论述于 WO01/62933 中。

[0010] 来自模拟人哮喘的多个方面的模型的动物模型数据支持以下假设：IL13 是哮喘表型的发展和维持中的关键介质。向初次接触变应原的小鼠的气道给予重组 IL13 导致 AHR、气道炎症、以及粘液产生（Wills-Karp 等人，1998；Grunig 等人，1998；Venkayya 等人，2002）。在转基因小鼠中观察到相似的病理，其中 IL-13 在肺中选择性地过度表达，虽然长期暴露于 IL-13 还导致纤维化（Zhu 等人，1999）。在致敏小鼠中在变应原激发之后出现相同的“哮喘”表型，并且该表型也与 IL-13 相关。可溶性 IL-13Rα2，即一种有效的 IL-13 中和剂，已经显示抑制 AHR、粘液分泌过多、以及肺部炎症（Wills-Karp 等人，1998；Grunig 等人，1998）。NHP 分段式抗原激发研究也已经显示一种针对 IL-13 中和抗体的抗炎作用（Bree 等人，2007）。

[0011] 考虑到在哮喘中涉及的已知 IL-13 起作用的细胞的范围、以及归因于这种白细胞介素的病理学功能，可以预期 IL-13 在哮喘中的重要作用。与患者中的在 IL-13 表达与疾病严重性之间的一种关系的证据相结合（Saha 等人，2008），IL-13 的中和是一种治疗哮喘的可信的方法。

[0012] 慢性阻塞性肺病(COPD)包括患有不同程度的慢性支气管炎、小气道疾病以及肺气肿的患者群体，并且其特征在于进行性的不可逆的肺功能下降，这种肺功能下降对当前基于哮喘的疗法反应不良。COPD 的发病率在近年来急剧上升，以致变成了全世界第四大致死病因(世界卫生组织)。因此，COPD 代表巨大的未满足的医疗需要。COPD 的潜在病因仍然了解不足。已经提出存在着一种对 COPD 和哮喘的共同易感性，并且因此相似的机制可以促成两种病症的发病。

[0013] 已经证明 IL-13 在小鼠肺中的过度表达引起肺气肿、升高的粘液产生以及炎症，它们反映了人 COPD 的多个方面。此外，已经显示 AHR (在过敏性炎症的小鼠模型中的一种 IL-13 依赖性应答)对于吸烟者中的肺功能下降是预测性的。也已经在 IL-13 启动子多态性与产生 COPD 的易感性之间确立了一种联系。

[0014] 因此，迹象是 IL-13 在 COPD 的发病中起重要作用，尤其是在具有哮喘样特征的患者中，这些特征包括 AHR 和嗜酸性粒细胞增多症。已经显示当与来自没有报告的肺病的受试者的肺样品相比较时，IL-13 的 mRNA 水平在来自具有 COPD 病史的受试者的尸检组织样品中更高。在另一个研究中，通过免疫组织化学证明了在来自 COPD 患者的外周肺切片中的 IL-13 水平的升高。

[0015] IL-13 已经与其他纤维化病症相关。已经在患有系统性硬化的患者的血清和来自受其他形式的肺纤维化影响的患者的 BAL 样品中测量到增加的 IL-13 水平。相应地，IL-13 在小鼠肺中的过度表达已经被报告导致显著的纤维化。已经在寄生虫诱导的肝纤维化的小鼠模型中广泛研究了 IL-13 在除了肺以外的组织中促成了纤维化。

[0016] 川隆单抗(tralokinumab，一种 IgG4 单克隆抗体)是一种高度有效且特异的 IL-13 中和抗体，它对人 IL-13 具有 165pM 的亲和力，以近似相等的效力中和人和食蟹猴 IL-13，但是不中和小鼠 IL-13，也不中和 IL-13、IL-4 的大多数同源细胞因子。CAT-354 还中和与特应性和哮喘相关的变体 IL-13 (Q130R)以及内源性(哺乳动物糖基化的)人 IL-13。川隆单抗(BAK502G9)被描述于国际专利申请公开号 WO2005/007699 中，通过引用将该专利结合在此。

[0017] 本发明的一个目标是提供 IL-13 拮抗剂，尤其是抗 IL-13 抗体如川隆单抗、或其 IL-13 中和片段，以用于尤其是如通过 FEV_1 或 FVC 评定的在具有受损的肺功能的受试者中改善、维持肺功能或减缓其下降，该受损的肺功能可能是由于哮喘、COPD 或肺纤维化所致。本发明的另一个目标是提供一种 IL-13 拮抗剂，该拮抗剂用于治疗在受试者中的哮喘，其中例如基于在痰液中可检测的 IL-13，所述受试者具有上调的气道 IL-13。本发明的另一个目标是提供一种用于鉴定患有哮喘的、有可能受益于用 IL-13 拮抗剂治疗的受试者的方法，其中例如基于在痰液中可检测的 IL-13，所述受试者具有上调的气道 IL-13。

[0018] 发明声明

[0019] 本发明提供了一种 IL-13 拮抗剂，用于在具有受损的肺功能的受试者中改善、维持肺功能或降低其下降速率。

[0020] 本发明提供了一种治疗具有受损的肺功能的受试者的方法，所述方法包括按足以改善、维持肺功能或降低其下降速率的一个量向所述受试者给予一种 IL-13 拮抗剂。

[0021] 本发明提供了一种 IL-13 拮抗剂在制造用于治疗受损的肺功能以便在对其有需要的受试者中改善、维持肺功能或降低其下降速率的药剂中的用途。

[0022] 本发明提供了一种在具有受损的肺功能的受试者中改善、维持肺功能或降低其下降速率的方法，所述方法包括向所述受试者给予一种 IL-13 拮抗剂。

[0023] 另外，本发明提供了一种用于治疗受损的肺功能以便在具有受损的肺功能的受试者中改善、维持肺功能或降低其下降速率的组合物，所述组合物包含一种 IL-13 拮抗剂和一种药学上可接受的赋形剂。

[0024] 本发明提供了一种 IL-13 拮抗剂，该拮抗剂用于治疗在受试者中的哮喘，其中例如基于在痰液中可检测的 IL-13，所述受试者具有上调的气道 IL-13。

[0025] 本发明提供了一种治疗在受试者中的哮喘的方法，其中所述受试者在痰液中具有可检测的 IL-13，所述方法包括按足以缓解哮喘症状的一个量向所述受试者给予一种 IL-13 拮抗剂。

[0026] 本发明提供了一种 IL-13 拮抗剂在制造用于治疗在受试者中的哮喘的药剂中的用途，其中所述受试者在痰液中具有可检测的 IL-13。

[0027] 本发明提供了一种用于鉴定患有哮喘的、有可能受益于用 IL-13 拮抗剂治疗的受试者的方法，所述方法包括测试 IL-13 在来自所述受试者的痰液样品中的存在，其中在痰液中具有可检测的 IL-13 的受试者有可能受益于用 IL-13 拮抗剂治疗。

[0028] 对哮喘治疗的有益反应可以通过考虑哮喘症状(例如通过一种 ACQ 法如 ACQ-6、和 / 或通过如在此所描述的呼吸量测定评定)来进行评定。受益于用 IL-13 拮抗剂治疗的受试者经历他们的哮喘症状的缓解。如在此所描述的，患有哮喘的、在痰液中具有可检测的 IL-13 的受试者在用 IL-13 拮抗剂治疗之后经历哮喘症状的缓解。在此描述的治疗方法和用途可以包括在用 IL-13 拮抗剂治疗受试者之前执行的一个步骤，借此测试来自受试者的痰液样品中 IL-13 的存在。发明人已经发现 IL-13 在痰液中的存在定义了一个哮喘患者子集，其中如在此所描述，IL-13 拮抗剂疗法是特别有益的。

[0029] 本发明提供了一种用于治疗在受试者中的哮喘的组合物，其中所述受试者在痰液中具有可检测的 IL-13，所述组合物包含一种 IL-13 拮抗剂和一种药学上可接受的赋形剂。

[0030] 因此，根据本发明并且用于根据本发明使用的药用组合物除了活性成分以外，还可以包含一种药学上可接受的赋形剂、载体、缓冲剂、稳定剂或本领域技术人员熟知的其他材料。这类材料应当无毒并且应当不干扰活性成分的疗效。载体或其他材料的确切性质将取决于给药途径，该途径可以是口服、或通过注射，例如静脉内。对于注射，活性成分将呈肠胃外可接受的水溶液形式，该溶液不含热原质并且具有适合的 pH、等渗性以及稳定性。根据需要，可以包括防腐剂、稳定剂、缓冲剂、抗氧化剂和 / 或其他添加剂。

[0031] 本发明的组合物可以配制成液体或固体形式。在通过静脉内或皮下注射给予之前，或对于吸入来说，可以提供固体形式用于复原。所采用的组合物将取决于分子的物理化学特性和递送途径。配制品可以包含赋形剂、或赋形剂的组合，这些赋形剂例如 :糖类、氨基酸以及表面活性剂。液体配制品可以包含广泛范围的抗体浓度和 pH。可以通过例如冻干、喷雾干燥、或通过超临界流体技术进行干燥来产生固体配制品。配制品将取决于预期的递送途径 :例如，用于肺部递送的配制品可以由颗粒组成，这些颗粒具有确保在吸入后渗透到肺深部中的多种物理性质。

[0032] 在一个特别优选的实施例中，川隆单抗被以 150mg/mL 配制在 50mM 乙酸钠、85mM 氯化钠、0.01%（w/v）植物源聚山梨酯 80（pH5.5）中。

[0033] 根据本发明的组合物可以单独地或与其他治疗组合地同时或连续给予，这取决于有待治疗的病症。

[0034] 治疗可以通过注射(例如皮下、或静脉内)、或通过吸入给予。预期治疗将不局限于在临床中使用。因此，预期使用给药装置进行皮下注射。

[0035] 因此，本发明还提供了一种给药装置，它用于治疗受损的肺功能以便在对其有需要的受试者中改善、维持肺功能或降低其下降速率，所述装置包含一种 IL-13 拮抗剂。一种给药装置可以包含用于治疗受损的肺功能以便在对其有需要的受试者中改善、维持肺功能或降低其下降速率的一种组合物，所述组合物包含一种 IL-13 拮抗剂和一种药学上可接受的赋形剂。

[0036] 本发明还提供了一种用于治疗在受试者中的哮喘的给药装置，其中所述受试者在痰液中具有可检测的 IL-13，所述装置包含一种 IL-13 拮抗剂。一种给药装置可以包含用于治疗在受试者中的哮喘的组合物，其中所述受试者在痰液中具有可检测的 IL-13，所述组合物包含一种 IL-13 拮抗剂和一种药学上可接受的赋形剂。

[0037] 在本发明的一些实施例中，在痰液中可检测水平的 IL-13 可以按≥ 1pg/mL 的 IL-13 而存在。可以使用一种 ELISA 法检测 IL-13 在痰液中的存在。使用 ELISA 法的定量限是大约 1pg/mL，因此在痰液中具有浓度 <1pg/ 的 IL-13 的受试者可以被认为在痰液中不具有可检测的 IL-13。适合于检测痰液中的 IL-13 的方法包括 ：蛋白质印迹法 ；蛋白质组技术如质谱法、MALDI-TOF 以及 2D-DIGE ；基于抗体或受体的蛋白质鉴定技术，这些技术包括基于 xMAP 技术(多分析物谱珠粒)的 Luminex® 测定(美国德克萨斯州奥斯汀(Austin,TX,USA)的路明克斯公司(Luminex Corp.))形式的 ELISA，xMAP 技术使得能够同时检测和定量多种 RNA 或蛋白质靶标，xMAP 系统将流式细胞仪、荧光染色的微球体(珠粒)、激光以及数字信号处理进行组合，以便有效地允许将多达 100 个独特测定在单个样品之内多路复用并且呈 MSD® 细胞因子测定(Meso Scale Discovery，美国马里兰州盖瑟斯堡(Gaithersburg,MD,USA))的形式，这些细胞因子测定采用电化学发光检测 ；鉴定痰液中的 IL-13 的痰液驱动的基于细胞的测定，如用 IL-13 中和试剂阻断的 TF1 增殖、或 STAT-6 磷酸化、以及下游介质的测量，这些介质例如嗜酸性粒细胞趋化因子、TARC、MCP4。相应于痰液中的可检测水平的 IL-13 的量可以由于本领域中已知的方法(如以上所述的那些方法中的任何一种)的已知定量限而变化，或可以基于本领域中已知的方法(如以上所述的那些方法)的定量限的提高或适合于检测分子如 IL-13 的水平的其他方法而进一步改进。

[0038] 根据本发明的给药装置可以选自一个预填充注射器和一个自动注射装置，该注射器和自动注射装置用于皮下给药，其可以被设计成允许“在家”给药。

[0039] 在呼吸性疾病如哮喘、COPD、以及 IPF 中，肺功能测试(PFT)被用来评定肺功能并将肺损伤的量进行定量 ；PFT 还可以用来评定肺疾病的进展和治疗的有效性。呼吸量测定法测试在所有肺功能测试中是最常用的。它是一种便利的非侵袭性程序、通常用一个手持呼吸量计来执行。当尝试诊断呼吸问题时，它通常是临床医生的首选。呼吸量测定法要求患者在排出所有的气体之后进行深吸气，然后在这之后快速呼气，使得所有气体从肺中排出。呼吸量测定法测试的结果可变，但是基于一个标准化的、健康群体的预测值。

[0040] 呼吸量测定法测试中的通用术语如下 ：

[0041] VC——肺活量，这是在完全吸气之后，可以从肺中用力呼出的气体的量。

[0042] FVC——用力肺活量，这是在可能的最深呼吸之后，可以从肺中用力呼出的气体的量。

[0043] FEV_1——第一秒用力呼气量，这是在用力呼出的第一秒内可以从肺中用力呼出的气体的量。

[0044] FEV_1/FVC，表示为分数的 FEV_1 与 FVC 的比（以前这个值被表示为百分率），这指示在用力呼出的第一秒内从肺中呼出的气体的总量的分数。

[0045] PEF，呼气流量峰值，这被用作用来确定治疗是否在改善气道疾病中、尤其是在哮喘和 COPD 中有效的一个度量。

[0046] FEF，用力呼气流量，这是可以从肺中呼出多少气体的一个度量；它是较大气道阻塞的一个指示。

[0047] MVV，最大通气量，通过使患者在 12 秒内尽可能快和完全地吸气和呼气来确定它的一个值。结果反映了用于呼吸的肌肉的状态、肺的僵硬程度、以及当呼吸时在气道内是否有任何阻力。这个测试告知、指示了手术之前患者的肺的强健程度。如果在这个测试上患者表现出不良的表现，表明在手术之后可能发生呼吸系并发症。

[0048] 在哮喘中，使用呼吸量测定法测量肺功能、尤其是测量 FEV_1 和 / 或呼气流量峰值被用在诊断和监测中，以便证实气流受限、并且证明在给予支气管扩张剂之后肺功能异常的可逆性。指示哮喘的诊断的第一秒用力呼气量（FEV_1）的可逆性程度通常被接受为比支气管扩张剂之前的值≥ 12% 和≥ 200mL。由于许多肺疾病可以导致降低的 FEV_1，在哮喘中气流受限的一个有用评定是 FEV_1 与用力肺活量（FVC）的比。FEV_1/FVC 比通常 >0.75-0.80，并且在儿童中可能 >0.90。较低的值表明气流受限。使用峰值流量计进行的 PEF 测量对于哮喘的诊断和监测也是一个有用的辅助。术语“可逆性”和“可变性”是指伴有气流受限的变化的症状的变化，这些变化自发发生或对治疗做出反应而发生。术语可逆性通常应用于在吸入速效支气管扩张剂之后（例如在 200-400μg 的舒喘灵（沙丁胺醇）之后）在数分钟之内测量的 FEV_1（或 PEF）的快速改善，或在引入有效控制剂治疗（如吸入性糖皮质类固醇）之后在数天或数周期间的更加持续的改善。可变性是指随时间的推移而发生的症状和肺功能的改善或恶化。可变性可以在 1 天的过程中（当它被称为日可变性时）、一天天地、一月月地、或季节性地经历。

[0049] 根据本发明，特别优选的是通过呼吸量测定法，例如通过使用本领域的标准方法测量 FEV_1（哮喘）和 / 或 FVC（COPD/IPF）来评定肺功能。

[0050] 可以使用 Masterscope® CT 呼吸量计使用按照 ATS/ERS 推荐 2005（欧洲呼吸杂志（Eur Respir J）；26:319-338）的一个方案来测量 FEV_1。FEV_1 是在用力呼气的第一秒内从一个完全吸气的位置呼出的最大气体量，在 BTPS（体温（即 37° C）、环境压力、用水蒸气饱和）下以升表示。FVC 是用最大用力从一个最大吸气呼出的最大气体体积，即用一个最大用力呼气力执行的肺活量，在体温和用水蒸气饱和的环境压力下以升表示。

[0051] 在哮喘中，根据本发明的 IL-13 拮抗剂可以用来治疗受损的肺功能，以便改善肺功能。当通过 FEV_1 来评定时，改善可以表示为 FEV_1 从基线的平均百分比变化，优选地在从 5% 至 18% 的范围内，例如 5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%，如至少 5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%。

[0052] 在 COPD 或 IPF 中，根据本发明的 IL-13 拮抗剂可以用来治疗受损的肺功能，以便

维持肺功能或减缓其下降速率。

[0053] 在本发明的某些实施例中，哮喘在受试者中的缓解是通过一种或多种哮喘症状的复合量度来评定的，该一种或多种哮喘症状选自下组，该组由以下各项组成：夜间苏醒、苏醒时的症状、活动受限、呼吸急促、哮鸣、以及短效 β_2 激动剂的使用。. 哮喘在受试者中的缓解可以通过哮喘控制问卷(参见 Juniper EF,O'Byrne PM,Guyatt GH,Ferrie PJ,King DR,测量哮喘控制的问卷的开发和验证(Development and validation of a questionnaire to measure asthma control),《欧洲呼吸杂志》1999;14:902-7，该文献的全部内容是通过引用结合在此)来进行评定。哮喘在受试者中的缓解可以通过与在给予 IL-13 拮抗剂之前的基线 ACQ-6 得分相比的 ACQ-6 得分的降低来评定。相对于基线得分≥ 0 •5 的平均 ACQ-6 得分的降低被认为指示了在临床上有意义的哮喘缓解，而≥ 1 • 5 的得分指示哮喘未控制。

[0054] 在本发明的优选实施例中，IL-13 拮抗剂是一种抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段。优选地，该抗 IL-13 拮抗剂是一种抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，该抗体或片段选自：

[0055] (a) 川隆单抗(BAK502G9，CAT-354)抗体；

[0056] (b) 川隆单抗的人 IL-13 结合片段，该片段包含一个抗体抗原结合位点，该位点由一个人抗体 VH 结构域(SEQ ID NO:15)和一个人抗体 VL 结构域(SEQ ID NO:16)构成，并且包含一组 CDR 的 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 以及 LCDR3，其中该 VH 结构域包含 HCDR1、HCDR2 以及 HCDR3，并且该 VL 结构域包含 LCDR1、LCDR2 以及 LCDR3，其中该 HCDR1 具有 SEQ ID NO:7 的氨基酸序列，该 HCDR2 具有 SEQ ID NO:8 的氨基酸序列，该 HCDR3 具有 SEQ ID NO:9 的氨基酸序列，该 LCDR1 具有 SEQ ID NO:10 的氨基酸序列，该 LCDR2 具有 SEQ ID NO:11 的氨基酸序列，并且该 LCDR3 具有 SEQ ID NO:12 的氨基酸序列；

[0057] (c) 川隆单抗的人 IL-13 结合片段，该片段包含一个抗体抗原结合位点，该位点由一个人抗体 VH 结构域和一个人抗体 VL 结构域构成，包含一组 CDR 的 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 以及 LCDR3，其中该 VH 结构域包含 HCDR1、HCDR2 以及 HCDR3，并且该 VL 结构域包含 LCDR1、LCDR2 以及 LCDR3，其中该 HCDR1 具有 SEQ ID NO:7 的氨基酸序列，该 HCDR2 具有 SEQ ID NO:8 的氨基酸序列，该 HCDR3 具有 SEQ ID NO:9 的氨基酸序列，该 LCDR1 具有 SEQ ID NO:10 的氨基酸序列，该 LCDR2 具有 SEQ ID NO:11 的氨基酸序列，并且该 LCDR3 具有 SEQ ID NO:12 的氨基酸序列；

[0058] (d) 一种抗 IL-13 抗体或它的人 IL-13 结合片段，该抗体或片段包含一个抗体抗原结合位点，该位点由一个人抗体 VH 结构域(SEQ ID NO:15)和 / 或一个人抗体 VL 结构域(SEQ ID NO:16)构成；

[0059] (e) 一种抗体或它的 IL-13 结合片段，该抗体或片段与川隆单抗竞争结合人 IL-13；

[0060] (f) 一种抗体或它的 IL-13 结合片段，该抗体或片段能够结合从人 IL-13 蛋白的 99 位的天冬氨酸到 132 位的 C 末端天冬酰胺的人 IL-13 氨基酸序列内的一个表位(FSSLHVRDTKIEVAQFVKDLLLHLKKLFREGRFN)、或能够结合从人 IL-13 蛋白的 106 位的天冬氨酸到 132 位的 C 末端天冬酰胺的人 IL-13 序列内的一个表位(DTKIEVAQFVKDLLLHLKKLFREGRFN)；以及

[0061] (g) 一种抗体或它的 IL-13 结合片段，该抗体或片段与川隆单抗共有一个、两个、三个、四个、五个、或六个 CDR (SEQ ID NO:7、8、9、10、11、12)。

[0062] 在以上所述的抗人 IL-13 抗体或它的人 IL-13 结合片段的一个优选方面，全抗体是 IgG4。

[0063] 根据本发明，抗人 IL-13 抗体或它的人 IL-13 结合片段可以包含一个或多个 CDR，或一组全部 6 个 CDR（HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、LCDR3），选自以下的 CDR：

[0064] BAK278D6（SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6）；

[0065] BAK1183H4（SEQ ID NO:97、98、99、100、101、102）；

[0066] BAK1167F02（SEQ ID NO:64、65、66、67、68、69）；

[0067] BAK1111D10（SEQ ID NO:91、92、93、94、95、96）

[0068] BAK1166G02（SEQ ID NO:67、68、69、70、71、72）；

[0069] BAK1167F04（SEQ ID NO:85、86、87、88、89、90）；

[0070] BAK1184C8（SEQ ID NO:73、74、75、76、77、78）；

[0071] BAK1185E1（SEQ ID NO:79、80、81、82、83、84）；以及

[0072] BAK1185F8（SEQ ID NO:103、104、105、106、107、108）。

[0073] 本发明的方法、用途、组合物或装置可以包含一种抗人 IL-13 抗体或它的人 IL-13 结合片段，该抗体或片段包含含有一组 CDR 的一个 VH 结构域和 / 或含有一组 CDR 的一个 VL 结构域，这些 CDR 选自 BAK278D6、BAK1183H4、BAK1167F02、BAK1111D10、BAK1166G02、BAK1167F04、BAK1184C8、BAK1185E1 以及 BAK1185F8 的 HCDR 组和 / 或 LCDR 组。

[0074] 一种抗人 IL-13 抗体或它的人 IL-13 结合片段可以包含选自以下的一个克隆的 VH 和 VL：

[0075] BAK278D6（VH SEQ ID NO:13；VL SEQ ID NO:14）；

[0076] BAK1183H4（VH SEQ ID NO:37；VL SEQ ID NO:38）；

[0077] BAK1167F02（VH SEQ ID NO:35；VL SEQ ID NO:36）；

[0078] BAK1111D10（VH SEQ ID NO:41；VL SEQ ID NO:42）；

[0079] BAK1166G02（VH SEQ ID NO:53；VL SEQ ID NO:54）；

[0080] BAK1167F04（VH SEQ ID NO:43；VL SEQ ID NO:44）；

[0081] BAK1184C8（VH SEQ ID NO:45；VL SEQ ID NO:46）；

[0082] BAK1185E1（VH SEQ ID NO:47；VL SEQ ID NO:48）；以及

[0083] BAK1185F8（VH SEQ ID NO:49；VL SEQ ID NO:50）。

[0084] 一种抗人 IL-13 抗体或它的人 IL-13 结合片段可以具有处于一个种系框架（germ-line framework）内的 VH 结构域的 HCDR1、HCDR2 以及 HCDR3 和 / 或处于一个种系框架内的 VL 结构域的 LCDR1、LCDR2 以及 LCDR3。该 VH 种系框架可以是 VH1DP14。该 VL 种系框架可以是 VLγ33H。

[0085] 一种抗人 IL-13 抗体或它的人 IL-13 结合片段可以结合其中在 130 位的精氨酸被谷氨酰胺替换的一种人 IL-13 变异体。一种抗人 IL-13 抗体或它的人 IL-13 结合片段可以结合一种非人灵长类 IL-13，如恒河猴或食蟹猴 IL-13。

[0086] 根据本发明可以采用的其他 IL-13 拮抗剂包括：

[0087] (a) 抗人 IL-13 抗体，如来金珠单抗（MILR1444A/RG3637，罗氏（Roche）/ 基因泰克公司（Roche））、ABT-308（阿伯特公司（Abbott））、GSK679586（葛兰素史克公司（GlaxoSmithkline））、QAX576（诺华公司（Novartis））；

[0088] (b) 抗人 IL-13Rα1 抗体，如默克公司（Merck）的 MK6105；

[0089] (c) IL-13- 毒素结合物，如 IL-13PE38QQR；

[0090] (d) IL-4 突变蛋白，如 Aerovant™（Aerovance）（修饰的 IL-4）；

[0091] (e) 抗 IL-4Rα 抗体，如 Regeneron-668（Regeneron）；

[0092] (f) 核酸类，如 AIR645（针对 IL-4Rα 的一种双链寡核苷酸）；以及

[0093] (g) IL-4/IL-13 双特异性抗体，如多曼提斯有限公司（Domantis）的 09/10 和 DOM-1000P。

[0094] 在本发明的一些方面，优选的是该抗 IL-13 拮抗剂也不是 IL-4 与 IL4Rα 之间的相互作用的拮抗剂，优选地该 IL-13 拮抗剂不是一种抗 IL-4Rα 抗体，如 AMG317（安进公司（Amgen））。

[0095] 优选地，该抗 IL-13 拮抗剂是一种抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段。

[0096] 优选地，在本发明中采用的抗体或其结合片段选自下组，该组由以下各项组成：免疫球蛋白分子、单克隆抗体、嵌合抗体、CDR 移植抗体、人化抗体、Fab、Fab'、F(ab')2、Fv、二硫键连接的 Fv、scFv、单域抗体、双抗体、多特异性抗体、双重特异性抗体、以及双特异性抗体。

[0097] 根据本发明有待治疗的受试者可以具有与哮喘、COPD、或特发性肺纤维化（IPF）相关的受损的肺功能。哮喘可以被分类为特应性哮喘、非特应性哮喘、中度至重度哮喘、通过吸入性或口服皮质类固醇不能控制的中度至重度哮喘以及 GINA 得分为 5、4、3、2、或 1 的哮喘。受试者患有哮喘并且可能正在经历用一种或多种其他治疗剂进行同步治疗，该一种或多种其他治疗剂选自吸入性皮质类固醇、长效 β2 拮抗剂（LABA）、茶碱、白三烯拮抗剂、以及口服皮质类固醇。

[0098] 受损的肺功能可能与 COPD 相关，如由 GOLD 分类 II、II 以及 IV 所定义的中度至重度 COPD。用于 COPD 诊断所需要的呼吸量测定法标准是在支气管扩张剂之后低于 0.7 的 FEV1/FVC 比）。用于 COPD 严重性的 GOLD 呼吸量测定法标准如下

[0099]

I：轻度 COPD	FEV1/FVC < 0.7	预测FEV1 ≥ 80%	在此阶段，患者可能尚未意识到他们的肺功能异常
II：中度 COPD	FEV1/FVC < 0.7	预测50% ≤ FEV1 < 80%	在此阶段症状通常进展，典型地在用力时发生呼吸急促
III：重度 COPD	FEV1/FVC < 0.7	预测30% ≤ FEV1 < 50%	呼吸急促在此阶段典型地加剧并且经常限制患

[0100]

			者的日常活动在此阶段开始特别观察到加重
IV：很严重 COPD	FEV1/FVC < 0.7	预测FEV1 < 30%或预测FEV1 < 50%+慢性呼吸衰竭	在此阶段，生活质量很明显地受损，并且加重可以是威胁生命的

[0101] 患有 COPD 的受试者可以正在经历用一种或多种其他治疗剂进行同步治疗，该一种或多种其他治疗剂选自吸入性皮质类固醇、LABA、茶碱、口服皮质类固醇、噻托溴铵以及罗氟司特。

[0102] 受损的肺功能可能与特发性肺纤维化相关；患有 IPF 的受试者可能正在经历用一种或多种其他治疗剂进行同步治疗，该一种或多种其他治疗剂选自吸入性皮质类固醇、LABA、茶碱、白三烯拮抗剂、口服皮质类固醇以及吡非尼酮。

[0103] 因此，如在此所描述的 IL-13 拮抗剂或包含 IL-13 拮抗剂的组合物可以单独地或与其他治疗组合地同时或连续给予，这取决于有待治疗的病症。

[0104] 在本发明的一些方面，具有受损的肺功能的受试者初次接受类固醇。

[0105] 在优选实施例中，IL-13 拮抗剂是一种抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，它以范围从 100 至 800mg 的一个剂量、优选地以范围从 100 至 600mg 的一个剂量皮下给予；或以范围从 100 至 1800mg 的一个剂量、优选地以范围从 200 至 1600mg 的一个剂量、最优选地以大约 1500mg 静脉内给予。优选地，抗人 IL-13 抗体是如在此所述的川隆单抗或其变异体或其人 IL-13 结合片段。用于皮下给药的适合的单位剂量可以选自 150、300、以及 600mg，优选地以 2 或 4 周的间隔给予。用于静脉内给药的适合的单位剂量可以选自 1000、1200、1400、1500、1600、1700 以及 1800mg，优选地以 2 或 4 周的间隔、最优选地以 4 周的间隔给予。优选地，该 IL-13 拮抗剂是一种抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，更优选地该抗人 IL-13 抗体是如在此所述的川隆单抗或其变异体或其人 IL-13 结合片段，它以范围从 1mg/Kg 至 30mg/Kg 的一个 mg/kg 剂量给予。

[0106] 受试者可以是成人或年轻人（12-18 岁）；然而，本发明还可以用来在年龄小于 12 岁的儿科受试者中改善、维持肺功能或降低其下降速率。

[0107] IL-13 拮抗剂、优选地抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段、更优选地抗人 IL-13 抗体是如在此所述的川隆单抗、或其变异体、或其人 IL-13 结合片段，可以根据本发明以选自每 1、2、3、4、6、8、10 以及 12 周的频率给予，优选的给药间隔是每两周或每四周。

[0108] 通常，可以根据本发明在起始治疗之后达 15 天时检测哮喘受试者的肺功能的改善。

[0109] 令人惊讶地，发明人发现如借助于呼吸量测定法通过测量中度至重度哮喘患者（GINA4 或 5）中的 FEV_1 而评定的肺功能改善，其中已经通过皮下给药以 150mg、300mg 或 600mg 的剂量以 2 周的给药间隔向这些患者给予川隆单抗。到目前为止，人们认为抗人 IL-13 抗体还未被报道用来改善哮喘患者的肺功能。在用川隆单抗治疗的哮喘受试者中观察到如通过 FEV_1 评定的肺功能改善的早期开始，其中 FEV_1 得分的改善在第一次给予川隆单抗之后达 15 天时可检测到。此外，发现 FEV_1 得分的改善与所给予的川隆单抗的剂量相关。

FEV_1 得分相对于在起始治疗之前所取的基线测量值的平均改善在 150mg 治疗组中是 8%、在 300mg 治疗组中是 13.3%、并且在 600mg 治疗组中是 15.2%。合并的所有川隆单抗治疗组的 FEV_1 的平均改善是 12.2%。

[0110] 因此，发明人已经发现如通过呼吸量测定法，例如通过测量 FEV1 评定的肺功能的改善可以用作受试者对哮喘的治疗的反应的指示，该治疗使用一种抗 IL-13 拮抗剂、优选地使用一种抗人 IL-13 抗体或其人 IL-13 结合片段，例如，如在此所述的川隆单抗或其变异体或其人 IL-13 结合片段。

[0111] 因此，本发明进一步提供了一种用于检测受试者在哮喘中对 IL-13 拮抗剂治疗的反应的方法，该方法包括：

[0112] (a) 在治疗之前，通过一种呼吸量测定法来评定肺功能；

[0113] (b) 在治疗之后，通过一种呼吸量测定法来评定肺功能；

[0114] (c) 其中肺功能的改善指示对治疗的有益反应。

[0115] 优选的是通过测量 FEV_1 和 / 或 PEF 来评定肺功能。优选地，在治疗之后对肺功能的评定是在起始治疗至少 15 天之后进行的。

[0116] 在本发明的优选方面，该 IL-13 拮抗剂是一种抗人 IL-13 抗体，更优选地该抗人 IL-13 抗体是如在此所述的川隆单抗或其变异体或其人 IL-13 结合片段，它优选地通过皮下给药而给予，优选剂量是 150mg、300mg 或 600mg，优选给药间隔是 2 或 4 周。优选地，与基线相比较，治疗之后肺功能的改善是在从 8% 至 16% 的范围内，在起始治疗至少 15 天之后和 / 或在停止治疗长达 12 周之后测量。

[0117] 优选地，以两周间隔在皮下给予 150mg 的如在此所述的川隆单抗或其变异体或其人 IL-13 结合片段之后，如通过 FEV_1 测量评定的从基线的肺功能改善是在从大约 6% 至大约 10% 的范围内，例如大约 8%。优选地，在治疗之后对肺功能的评定是在起始治疗至少 15 天之后和 / 或在停止治疗长达 12 周之后进行的。

[0118] 优选地，以两周间隔在皮下给予 300mg 的如在此所述的川隆单抗或其变异体或其人 IL-13 结合片段之后，如通过 FEV_1 测量评定的从基线的肺功能改善是在从大约 12% 至大约 14% 的范围内，例如大约 13.3%。优选地，在治疗之后对肺功能的评定是在起始治疗至少 15 天之后和 / 或在停止治疗长达 12 周之后进行的。

[0119] 优选地，以两周间隔在皮下给予 600mg 的如在此所述的川隆单抗或其变异体或其人 IL-13 结合片段之后，如通过 FEV_1 测量评定的从基线的肺功能改善是在从大约 14% 至大约 16% 的范围内，例如大约 15.2%。优选地，在治疗之后对肺功能的评定是在起始治疗至少 15 天之后和 / 或在停止治疗长达 12 周之后进行的。

[0120] 在最后一个剂量的川隆单抗之后，所有受试者都被随访 12 周，并且在第 127 天和第 169 天经历呼吸量测定法测试。令人惊讶地，在川隆单抗治疗的受试者中在第 92 天观察到的 FEV_1 的增加在这些给药后时间点均被维持。在第 169 天 FEV_1 从基线的平均变化在安慰剂组中为 0.101L 并且在联合皮下川隆单抗治疗组中为 0.218L(p=0.096)。在第 92 天观察到的 FVC 和 PEF 的数值增加也被维持至第 169 天。这些发现表明川隆单抗对肺功能的有益作用在停止治疗之后可以持续至少 12 周的一个延长的时间段。

[0121] 对 FEV_1 的这种持续作用允许本发明的一个给药方案，该给药方案提供一个初始“负荷”第一给药期，之后是一个后续“维持”第二给药期。在负荷第一给药期中，可以按比

第二维持期更高的一个剂量给予该剂量。在负荷第一给药期中，可以比维持第二给药期中更频繁地给予该剂量。因此，本发明提供了一种给药方案，其中按以下方式给予该 IL-13 拮抗剂(它优选地是一种抗人 IL-13 抗体，更优选地该抗人 IL-13 抗体是如在此所述的川隆单抗或其变异体或其人 IL-13 结合片段)：

[0122] (a) 以第一剂量以第一给药间隔持续第一段时间，然后以该第一剂量以第二给药间隔(它比第一给药间隔更长)持续第二段时间，例如每两周一次(Q2W)以 300mg 持续 8、9、10、11、12、13、14、15 或 16 周皮下给药，之后每 3、4、5 或 6 周一次(Q4W)以 300mg 皮下给药；优选地每两周一次(Q2W)以 300mg 持续 12 周，之后每 4 周一次(Q4W)以 300mg 皮下给药；或

[0123] (b) 以第一剂量以第一给药间隔持续第一段时间，然后以第二剂量(它比该第一剂量更低)以该第一给药间隔，例如每两周一次(Q2W)以 300mg 持续 8、9、10、11、12、13、14、15 或 16 周皮下给药，之后每两周一次(Q2W)以 150mg 皮下给药；优选地每两周一次(Q2W)以 300mg 持续 12 周，之后每 2 周一次(Q2W)以 150mg 皮下给药；

[0124] (c) 以第一剂量以第一给药间隔，然后以第二剂量(它比该第一剂量更低)以第二给药间隔(它比第一给药间隔更长)，例如每两周一次(Q2W)以 300mg 持续 8、9、10、11、12、13、14、15 或 16 周皮下给药，之后每 3、4、5 或 6 周一次以 150mg 皮下给药；优选地每两周一次(Q2W)以 300mg 持续 12 周，之后每 4 周一次(Q4W)以 150mg 皮下给药。

[0125] 当该 IL-13 拮抗剂是川隆单抗或其变异体或其人 IL-13 结合片段时，该给药方案可以是使得它以 300mg 给予(例如以每 2 周一次(Q2W)2x150mg 皮下注射持续 12 周，之后是每 4 周一次(Q4W)。在此描述了适合用于在这些给药方案中使用的川隆单抗的配制品。

[0126] 图例

[0127] 图 1：研究流程图：2a 期、随机化、双盲安慰剂对照的、平行组研究，以评估川隆单抗(CAT-354)在患有未被控制的、中度至重度持续性哮喘的成人受试者中的三种皮下治疗方案的疗效和安全性。

[0128] 图 2a：FEV_1 从基线(可评估群体)的平均变化。针对合并的川隆单抗组和安慰剂组的在支气管扩张剂之前的 FEV_1 从基线至研究第 92 天的变化。

[0129] 图 2b：FEV_1 从基线的变化。针对单独的川隆单抗治疗组(每 2 周一次皮下给予 150mg、300mg、或 600mg)和安慰剂的在支气管扩张剂之前的 FEV_1 从基线至研究第 92 天的变化。

[0130] 图 3：在研究第 92 天的在支气管扩张剂之前的 FEV_1 (L)从基线的变化。

[0131] 图 4：在研究第 92 天的在基线分类为特应性的受试者中在支气管扩张剂之前的 FEV_1 (L)从基线的变化。

[0132] 图 5：在研究第 92 天的在基线分类为非特应性的受试者中在支气管扩张剂之前的 FEV_1 (L)从基线的变化。

[0133] 图 6：在研究第 92 天的在预测的支气管扩张剂之前的 FEV_1 (L)(%)从基线的变化。

[0134] 图 7：显示在支气管扩张剂之前的 FEV_1 从基线大于或等于 10% 的变化的受试者的百分比。

[0135] 图 8：在研究第 92 天的 FVC 从基线的变化。

[0136] 图 9：在研究第 92 天的 SABA 使用从基线的下降。每日吸入的短效 β 激动剂(补

救治疗）的“喷吸”平均次数的变化。

[0137] 图 10a :FEV_1 从基线的平均变化（可评估群体），针对联合川隆单抗组（每 2 周一次皮下给予 150mg、300mg 或 600mg）和安慰剂的在支气管扩张剂之前的 FEV_1 从基线至研究第 169 天的变化。

[0138] 图 10b :FEV_1 从基线的变化，针对单独的川隆单抗治疗组（每 2 周一次皮下给予 150mg、300mg、或 600mg）和安慰剂的在支气管扩张剂之前的 FEV_1 从基线至研究第 169 天的变化。

[0139] 图 11 :ACQ-6 得分随时间的推移从基线的平均（SD）变化（可评估群体），ACQ-6= 哮喘控制问卷，6 个单独的项目得分的平均值。

[0140] 图 12 :在支气管扩张剂之前的 FEV_1 随时间的推移从基线的平均（SD）变化（可评估群体），FEV_1= 第 1 秒用力呼气量。

[0141] 图 13 :在基线提供痰液样品的亚群（n=56）中的 ACQ-6 得分随时间的推移从基线的平均（SD）变化（可评估群体）。安慰剂（痰液 :全部）组是用安慰剂治疗的受试者（n=17）。川隆单抗（痰液 :全部）组是用川隆单抗治疗的受试者（n=39）。川隆单抗治疗组（n=39）被细分成没有可测量的 IL-13［川隆单抗（痰液 IL-13<1pg/mL）］的那些和有可测量的 IL-13［川隆单抗（痰液 IL-13 ≥ 1pg/mL）］的那些。ACQ-6= 哮喘控制问卷，6 个单独的项目得分的平均值。

[0142] 图 14 :在基线提供痰液样品的亚群（n=56）中的在支气管扩张剂之前的 FEV_1 随时间的推移从基线的平均（SD）变化（可评估群体）。安慰剂（痰液 :全部）组是用安慰剂治疗的受试者（n=17）。川隆单抗（痰液 :全部）组是用川隆单抗治疗的受试者（n=39）。川隆单抗治疗组（n=39）被细分成没有可测量的 IL-13［川隆单抗（痰液 IL-13<1pg/mL）］的那些和有可测量的 IL-13［川隆单抗（痰液 IL-13 ≥ 1pg/mL）］的那些。FEV_1= 第 1 秒用力呼气量。

[0143] 实例

[0144] 实例 1 :

[0145] 研究设计

[0146] 提出 IL-13 阻断可以在哮喘未被控制的、中度至重度的、并且为持续性的患者（尽管在 GINA 步骤 4 或 5 的最大量疗法）中减缓加重并改善疾病控制（如通过与挽救用药需要降低相结合的哮喘症状的改善所定义的）。

[0147] 进行一个 2a 期、随机化、双盲、安慰剂对照、平行组研究，以评估川隆单抗（一种针对白细胞介素 13 （IL-13）的重组人单克隆抗体）在患有未被控制的、中度至重度的持续性哮喘的成人受试者中的三种皮下（SC）治疗方案的疗效和安全性。该研究包括一个 2 周导入期、一个 12 周治疗期、以及一个 12 周随访期。给药方案和治疗持续时间的选择是基于药物动力学建模和使用来自先前临床研究的数据进行的模拟。这项研究是以 ClinicalTrials.gov 编号 NCT00873860 进行登记的。

[0148] 计划总计 192 位受试者被随机化。在随机化之前，根据特应性哮喘状态、使用变应原过筛测试（Laboratoire Pasteur Cerba，法国 ；用于针对最常见的空气变应原（螨、霉菌、动物、草地、杂草、以及树木）的变应原特异性免疫球蛋白 E（IgE）的荧光酶免疫测定（FEIA），它确定针对多种吸入的变应原的特异性 IgE 抗体的存在）将受试者分层。在每一个层中，根据一个计算机产生的随机化列表（1:1:1）将受试者随机化到三个组（150mg 川隆单抗或安

慰剂、300mg 川隆单抗或安慰剂、600mg 川隆单抗或安慰剂）之一中。然后在每一个组中，根据一个计算机产生的随机化列表将受试者随机化到活性治疗组或安慰剂组中（3:1）。研究治疗是通过在大腿前内侧进行 SC 注射每 2 周一次给予。受试者在 12 周内的 7 次就诊中接受川隆单抗的一次、两次或四次 SC 注射（每次注射 150mg/1mL）。在最后一个剂量的研究产品（研究第 169 天）之后，所有受试者均被随访 12 周。由未以其他方式包括在研究中的非盲人员进行研究用药的分配和给予。受试者在该研究期间继续他们的研究前哮喘控制剂疗法（如由他们的医生所开出的处方）。受试者和医生始终对治疗分配是不知情的。

[0149] 本研究的一个目标是评估在研究第 92 天川隆单抗的三种（SC）治疗方案相对于安慰剂在患有未被控制的、中度至重度、持续性哮喘的成人中对哮喘控制的作用。该研究的主要终点是哮喘控制问卷（ACQ-6）（Juniper 等人，(1999)。肺功能的量度、挽救用药的使用、哮喘加重速率、患者报告结局（PRO）、以及安全性是次要终点。次要目标包括使用参数第 1 秒用力呼气量（FEV_1）和呼气流量峰值（PEF）评估 SC 川隆单抗对气流阻塞的可变性的作用。

[0150] 主要纳入标准

[0151] 男性或女性受试者

[0152] 筛选时的年龄是 18 至 65 岁。

[0153] 受试者必须具有介于 18 与 40kg/m^2 之间的身体质量指数（BMI）。

[0154] 在进行任何方案相关程序（包括筛选评估）之前，从受试者获得书面知情同意。

[0155] 需要用适当的哮喘控制药物进行治疗的、医生诊断的中度至重度、持续性哮喘。

[0156] 显示支气管扩张剂之后的 FEV_1 可逆性≥ 12% 并且≥ 200mL，或在去年的先前测试中已经显示这样的值，或在去年具有阳性气道高反应性（AHR）测试结果。

[0157] 在第 1 次和第 3 次就诊时的支气管扩张剂之前的 FEV_1 值≥个体预测值的 40%。

[0158] 符合专家小组报告（EPR）-3 的未被控制的哮喘。在筛选就诊之前的 2 至 4 周，受试者应当具有以下各项中的一种或多种病史：

[0159] 白天哮喘症状≥ 2 天 / 周

[0160] 夜间苏醒≥ 1 晚 / 周

[0161] 沙丁胺醇使用≥ 2 天 / 周

[0162] 在第 1 次和第 3 次就诊时的 ACQ 得分≥ 1.5

[0163] 在过去的一年发生至少一次需要计划外的医疗帮助（unscheduled medical encounter）的哮喘加重。

[0164] 有怀孕可能的女性（除非手术绝育（包括输卵管结扎）和 / 或绝经后至少 2 年）在第一个剂量的研究产品之前必须具有阴性妊娠试验，并且从筛选直到研究第 169 天必须同意使用 2 种有效的避孕方法（包括口服、可注射、经皮、或植入式避孕药、宫内节育器、具有杀精子剂的女用避孕套、具有杀精子剂的子宫帽、宫颈帽、由男性性伴侣使用的避孕套）；或禁欲或不育性伴侣。有怀孕可能的女性在研究过程中和在研究结束后至少 2 个月必须继续实行生育控制。

[0165] 男性（除非手术绝育）必须同样实行 2 种有效的生育控制方法（具有杀精子剂的避孕套），并且从研究第 1 天直到研究第 169 天必须使用这样的预防措施。

[0166] 另外，通过那个年龄组的医疗史和体格检查证明是健康的。

[0167] 在前 12 个月内的胸部 X 线检查没有发现表明除了哮喘以外的急性或慢性呼吸系

统病状。

[0168] 如方案所要求，完成随访期直到研究第 169 天的能力和意愿。

[0169] 主要排除标准

[0170] 对研究产品配制品的任何组分过敏或有反应的已知病史。

[0171] 在研究开始时，除了哮喘以外的急性病。

[0172] 在筛选之前 4 周内的活动性感染史，或临床显著的活动性感染的证据，包括进行性的慢性感染。

[0173] 在已知感染有寄生虫的一个地点摄入未处理的水，从而导致急性或慢性腹泻病史；或在筛选之前 6 个月内的寄生虫感染诊断。

[0174] 在随机化到研究中之前 30 天内使用免疫抑制药剂（除了多达 10mg/ 天的口服泼尼龙和吸入型与局部用皮质类固醇以外）。

[0175] 在随机化到研究中之前 30 天内接受免疫球蛋白或血液产品。

[0176] 在本研究中的第一个剂量的研究产品之前 6 个月内，或在研究药剂或生物制品的 5 个半衰期之内（以较长者为准），接受任何研究药物疗法或使用任何生物制品，包括奥马珠单抗。

[0177] 任何已知的免疫缺陷症史。

[0178] 阳性乙型肝炎表面抗原或丙型肝炎病毒抗体，如通过医疗史和 / 或受试者的口头报告所确定的。

[0179] 阳性人免疫缺陷病毒测试或正在服用抗逆转录病毒药剂，如通过医疗史和 / 或受试者的口头报告所确定的。

[0180] 在筛选之前 4 周内接受活的或减毒疫苗接种。

[0181] 可以损害受试者在研究中的安全性的并发疾病的先前医疗史或证据。

[0182] 按照研究人员的观点，心电图（ECG）在临床上显著异常的病史。

[0183] 哺乳（女性）。

[0184] 在过去的一年内有酒精滥用或药物滥用治疗史。

[0185] 表明慢性阻塞性肺病（COPD）和吸烟≥ 10 包年的历史。

[0186] 体格检查发现任何全身性疾病的证据。

[0187] 癌症史（除了在研究第 1 天之前用≤ 1 年的治愈性疗法明显成功治疗的宫颈基底细胞癌或原位癌、或在进入之前用≤ 5 年的治愈性疗法明显成功治疗的其他恶性肿瘤之外）。

[0188] 对吸入性职业剂或烟尘的已知暴露。

[0189] 按照研究人员的观点，将干扰研究产品的评估或研究结果的解释的任何病症（例如囊性纤维化 [CF] 或 COPD）。

[0190] 在法律上被收容的个体。

[0191] 临床研究场所的雇员或涉及进行该研究的任何其他个体，或这些个体的家庭成员。

[0192] 目标患者群体

[0193] 本研究中的受试者是成年男性和女性受试者，年龄在 18 至 65 岁，患有未被控制的、中度至重度、持续性哮喘。

[0194] 主要终点

[0195] 每周使用电子日记(eDiary)完成ACQ-6,哮喘症状(夜间苏醒、苏醒时的症状、活动受限、呼吸急促、哮鸣、以及短效 β_2 激动剂的使用)的复合度量。主要终点是平均ACQ-6得分从基线至第13周的变化。≥0•5的平均ACQ-6得分的降低被认为是在临床上有意义的,而≥1•5的得分指示未被控制的哮喘(Juniper等人,(2006))。

[0196] 次要终点

[0197] 在每次研究就诊时在早晨进行呼吸量测定法;测量支气管扩张剂之前的 FEV_1、用力肺活量(FVC)以及呼气流量峰值(PEF)。受试者还每天早晨在家进行峰值流量测试。

[0198] 出于本研究的目的,哮喘加重被定义为需要给予全身性皮质类固醇激增的恶化;确切地说,在一个更详细的定义中,出于本研究的目的,哮喘加重(复发或重新开始)被定义为哮喘症状(咳嗽、哮鸣、胸部紧迫感、和/或呼吸急促)的进行性增加或呼气流量峰值(PEF)或第1秒用力呼气量(FEV_1)从基线降低≥20%,在起始挽救用药之后,所述进行性增加或降低并没有消退并导致由研究人员或健康护理提供者给予全身性皮质类固醇。对于接受维持口服皮质类固醇(OCS)以用于控制哮喘的那些,如果起始OCS激增疗法或静脉内皮质类固醇,则定义为发生哮喘加重。在每次研究就诊时报告哮喘加重(如果有的话)。

[0199] 记录的PRO包括4个项目的每日哮喘症状得分和具有标准化活动的哮喘生活质量问卷(AQLQ(S))。

[0200] 在每次研究就诊时记录不良事件(AE)(如果有的话);在筛选时、在第一个、第三个以及第五个剂量之后,并且在第13周和第24周进行常规实验室评估。

[0201] 在基线、和第8周与第14周在所选择的研究中心诱导并收集痰液。使用ELISA系统(Luminex®公司)评定痰液IL-13含量。

[0202] 药物代谢动力学评价

[0203] 在每个剂量之前并且在随访期过程中收集血液样品用于药物代谢动力学评价。使用在Gyrolab测定平台上进行的检测游离川隆单抗的免疫测定法来测定川隆单抗的谷血清浓度(C_{min})。这种方法在血清中具有0•300μg/mL的定量下限,并且展现出相对误差的绝对值<25%的准确度和CV(变异系数)<20%的精度。

[0204] 基于在12周治疗期期间观察到的谷血清浓度,对川隆单抗的暴露大致随着在150-600mg范围内的剂量成比例增加。对于150、300、以及600mg的川隆单抗,在第13周的平均(SD)血清浓度分别为42•0(16•3)、86•8(33•1)、以及156(46•6)μg/mL。在每一个剂量组内,血清浓度在第2周与第10周之间增加大致两倍,这与中度积累相一致。在第10周和第12周观察到可比较的血清浓度,指示到第10周已经达到稳态。

[0205] 免疫原性

[0206] 在第一个剂量之前并且在第13周和第24周收集血液样品,用于使用确认的均质桥联免疫测定、通过电化学发光检测来测量血清抗药物抗体。在研究过程中未检测到血清抗药物抗体。

[0207] 研究产品、剂量

[0208] 计划总计192位受试者被随机化到本研究中,其中有144位受试者接受川隆单抗的SC给药,并且有48位受试者接受安慰剂。川隆单抗被以150mg/mL配制在50mM乙酸钠、85mM氯化钠、0.01%(w/v)植物源聚山梨酯80(pH5.5)中。

[0209] 治疗组 1 :150mg 川隆单抗(n=48)或 1mL 安慰剂(n=16),每 2 周一次,在研究第 1、15、29、43、57、71、以及 85 天 SC ;

[0210] 治疗组 2 :300mg 川隆单抗(n=48)或 2mL 安慰剂(n=16),每 2 周一次,在研究第 1、15、29、43、57、71、以及 85 天给予 ;

[0211] 治疗组 3 :600mg 川隆单抗(n=48)或 4mL 安慰剂(n=16),每 2 周一次,在研究第 1、15、29、43、57、71、以及 85 天给予。

[0212] 研究流程图显示在图 1 中。在本研究中 5 位受试者群体被分析如下。

[0213] 1. 意向治疗(ITT)群体包括被随机化到研究中的所有受试者。

[0214] 2. 可评估群体包括接受至少 4 个剂量的研究产品的所有受试者,以及接受至少一个剂量的研究产品、但由于安全原因在接受 4 个剂量之前中断治疗的受试者。主要疗效分析是基于可评估的群体。

[0215] 3. 根据方案(ATP)群体包括接受所有剂量的研究产品并且在研究第 92 天具有 ACQ 得分的所有受试者。

[0216] 4. 安全性群体包括接受至少一个剂量的研究产品的所有受试者。

[0217] 5.PK 群体包括在安全性群体中接受 SC 川隆单抗并且具有足够数量的血清浓度测量值的所有受试者。

[0218] 表 1 受试者群体的总结

[0219]

受试者群体	安慰剂	SC 川隆单抗				总计
		150 mg	300 mg	600 mg	合并	
随机化的所有受试者	48	47	51	48	146	194
ITT 群体	48	47	51	48	146	194
可评估群体	46	46	51	47	144	190
ATP 群体	44	45	47	44	136	180
安全性群体	47	47	51	48	146	193
PK 群体	47	47	51	48	146	193

[0220] ATP= 根据方案 ;ITT= 意向治疗 ;PK= 药物代谢动力学。

[0221] 使用 Masterscope® CT 肺呼吸量计、使用用 ATS/ERS 推荐 2005 (欧洲呼吸杂志 ;26:319-338)的一个方案来测量 FEV_1。

[0222] 统计方法

[0223] 使用统计软件 nQuery Advisor® 6 • 01 进行基于主要终点的样本大小计算。对于安慰剂和合并的川隆单抗(150、300、以及 600mg)组,在第 13 周的平均 ACQ-6 得分从基线的变化分别被认为是 -0 • 5 和 -1 • 0,具有共同的 SD 为 0 • 9。需要 144 的样本大小,以便在具有 80% 效能的 0 •05 的显著性水平检测在合并的川隆单抗组与安慰剂组之间的统计学显著差异。为了允许退出,计划将 192 位受试者进行随机化。

[0224] 可评估群体包括接受至少四个剂量的研究药剂的所有受试者,和接受至少一个剂量、但由于安全原因在接受四个剂量之前中断的那些 ;所报告的疗效分析是基于这个群体

的。意向治疗(ITT)群体被定义为所有随机化的受试者;对这个群体进行确认性疗效分析。安全性群体包括接受至少一个剂量的研究药剂的所有受试者。

[0225] 主要终点是使用方差分析来比较在合并的川隆单抗组(即150、300、以及600mg)与安慰剂之间的平均ACQ-6得分从基线至第13周的变化。在所有受试者都已完成第13周的就诊之后,在期中分析时进行主要疗效分析。使用双样本t检验来比较治疗组之间的在研究就诊期间测量的呼吸量测定法参数从基线至第13周的变化。收集疗效终点直到第24周,并且如上所述还对这些终点进行分析(研究组与场所均保持盲化直到第24周)。进行探索性疗效分析以便比较每一个川隆单抗剂量与安慰剂,并且不进行多重比较调整。在合并的川隆单抗组中并且针对与安慰剂相比较的每一个剂量(双样本t检验),对挽救β_2激动剂的使用从基线至第13周和第24周的变化进行事后分析。对FEV_1从基线至第13周的变化进行由特应性哮喘状态所定义的事后亚组分析

[0226] 在具有在基线获得的痰液样品的受试者的一个亚组中进行ACQ-6和FEV_1从基线的变化的描述性事后分析;根据可检测的痰液IL-13的存在或不存在来分析受试者。

[0227] 在所有受试者已经完成研究之后使用安全性群体来进行安全性分析。以描述方式总结所有安全性参数。

[0228] 结果

[0229] 该研究在2009年6月与2010年8月之间进行。194位受试者在欧洲的27个研究中心被随机化。大多数受试者接受所有七个剂量的研究药剂(安慰剂95·7%;川隆单抗93·8%)。

[0230] 受试者的处置

[0231] 在本研究中,总计194位受试者在欧盟的27个场所被随机化;10个场所在罗马尼亚(n=77)、6个场所在保加利亚(n=52)、6个场所在波兰(n=37)、4个场所在德国(n=21)、以及1个场所在英国(n=7)。

[0232] 在研究中被随机化的194位受试者中,48位受试者被随机化到安慰剂组中,并且146位受试者被随机化到三个SC川隆单抗治疗组(47位受试者在150mg SC川隆单抗治疗组中、51位受试者在300mg SC川隆单抗治疗组中、并且48位受试者在600mg SC川隆单抗治疗组中)之一中。

[0233] 人口统计学和其他基线特征

[0234] 基线人口统计学特征被总结在表2基线人口统计学特征(ITT群体)中。受试者群体的平均年龄是47.3岁(18-65岁),其中在安慰剂和SC川隆单抗治疗组中可见相似的平均年龄(43.4-49.8岁)。大多数受试者是女性(59.8%),除了150mg SC川隆单抗治疗组(40.4%)之外。大多数受试者是白人(91.8%)。平均BMI是27.082kg/m^2(18.52-35.29kg/m^2),其中在安慰剂和SC川隆单抗治疗组中可见相似的平均BMI(26.548-27.536kg/m^2)。

[0235] 表2基线人口统计学特征(ITT群体)

[0236]

参数	安慰剂 (N=48)	SC川隆单抗				总计 (N=194)
		150 mg (N=47)	300 mg (N=51)	600 mg (N=48)	合并 (N=146)	

[0237]

参数	安慰剂（N = 48）	SC 川隆单抗				总计（N = 194）
		150 mg（N = 47）	300 mg（N = 51）	600 mg（N = 48）	合并（N = 146）	
年龄（岁）						
平均值	47.2	43.4	48.7	49.8	47.4	47.3
SD	9.8	11.1	11	10.4	11.1	10.8
中值	48	46	51	52	50	50
最小值-最大值	（23 - 65）	（18 - 64）	（19 - 65）	（25 - 65）	（18 - 65）	（18 - 65）
性别						
男性	15（31.3 %）	28（59.6 %）	15（29.4 %）	20（41.7 %）	63（43.2%）	78（40.2 %）
女性	33（68.8 %）	19（40.4 %）	36（70.6 %）	28（58.3 %）	83（56.8%）	116（59.8 %）
种族						
西班牙裔或拉丁美洲裔	1（2.1%）	4（8.5%）	0（0.0%）	1（2.1%）	5（3.4%）	6（3.1%）
非西班牙裔或拉丁美洲裔	47（97.9 %）	43（91.5 %）	51（100%）	47（97.9 %）	141（96.6%）	188（96.9 %）
人种						
亚洲人	1（2.1%）	0（0.0%）	1（2.0%）	0（0.0%）	1（0.7%）	2（1.0%）
白人	42（87.5 %）	46（97.9 %）	46（90.2 %）	44（91.7 %）	136（93.2%）	178（91.8 %）
其他	5（10.4 %）	1（2.1%）	4（7.8%）	4（8.3%）	9（6.2%）	14（7.2%）
BMI（kg/m^2）						
平均值	26.983	26.548	27.536	27.22	27.114	27.082
SD	4.001	3.777	4.181	3.876	3.949	3.952

[0238]

参数	安慰剂 (N = 48)	SC 川隆单抗				总计 (N = 194)
		150 mg (N = 47)	300 mg (N = 51)	600 mg (N = 48)	合并 (N = 146)	
中值	27.29	26.43	27.44	27.43	27.175	27.2
最小值-最大值	(18.87 - 34.81)	(18.87 - 35.29)	(18.52 - 34.89)	(19.20 - 34.63)	(18.52 - 35.29)	(18.52 - 35.29)

[0239] BMI= 身体质量指数 ;ITT= 意向治疗 ;Max= 最大值 ;Min= 最小值 ;SD= 标准偏差。

[0240] 在本研究中将患有经过医生诊断的中度至重度、持续性哮喘(需要用适当的哮喘控制药物治疗)的受试者随机化。基线疾病特征和哮喘用药史分别总结于表 3 和表 4 中。

[0241] 在基线,研究群体患有未被完全控制的中度至重度哮喘(总平均 FEV_1 :2 • 00L[预测的 61 •2%] ;FVC3 •26L ;ACQ-6 得分 2 •66)。预测的总平均 FEV_1 为 61.2% (41%-103%),在安慰剂组和 SC 川隆单抗治疗组中是一致的。平均哮喘症状得分是 4.42(0.0-8.1),其中大多数(59.8%)受试者(59.8%)具有每周 >2 晚的平均苏醒时间。受试者的大多数(61.9%)在过去的 12 个月内还具有需要口服皮质类固醇(OCS)的至少一次哮喘加重。分层指示 47.9% 的受试者没有非特应性哮喘,而 52.1% 的受试者被分类为特应性的(由筛选就诊时变应原特异性免疫球蛋白 E 的存在所定义的)。平均 ACQ 得分是 2.66,与未被控制的哮喘群体一致。

[0242] 在基线,受试者服用一系列的哮喘控制药物,并且在安慰剂组和 SC 川隆单抗治疗组中的平均吸入性皮质类固醇(ICS)剂量(表示为二丙酸倍氯米松(BDP)当量)在每天 1058.9-1254.3mcg 的范围内,中值每日 ICS 剂量(表示为二丙酸倍氯米松当量)为 1000 μ g/ 天,32% 的受试者接受高剂量 ICS(按照 GINA 指南 2009)和 / 或定期每日剂量的口服皮质类固醇。大多数受试者需要挽救 β 2 激动剂(平均 2.5 次喷 / 天)和短效 β 激动剂(有 90.7% 使用 SABA 达每周至少三天)。

[0243] 表 3 基线疾病特征(ITT 群体)

[0244]

参数	安慰剂 (N=48)	SC 川隆单抗				总计 (N=194)
		150 mg (N=47)	300 mg (N=51)	600 mg (N=48)	合并 (N=146)	
办公室呼吸量测定法（预测的 FEV_1%）						
N	47	47	51	48	146	193
平均值	61.4	61.9	61.1	60.5	61.2	61.2
SD	12.3	12.7	12.6	11.8	12.3	12.3
中值	63.0	61.0	62.0	59.5	61.0	61.0
最小值-最大值	(41 - 90)	(42 - 94)	(43 - 98)	(43 - 103)	(42 - 103)	(41 - 103)
平均 FEV_1，L (SD)	1·94 (0·48) *	2·20 (0·67)	1·90 (0·59)	1·96 (0·66)	2·01 (0·65)	
平均 FVC，L (SD)	3·25 (0·80) *	3·56 (0·95)	3·08 (1·01)	3·15 (1·04)	3·26 (1·02)	
哮喘状态						
非特应性	25 (52.1%)	22 (46.8%)	24 (47.1%)	22 (45.8%)	68 (46.6%)	93 (47.9%)
特应性	23 (47.9%)	25 (53.2%)	27 (52.9%)	26 (54.2%)	78 (53.4%)	101 (52.1%)
在过去的 12 个月中需要 OCS 的哮喘加重						
0	18 (37.5%)	18 (38.3%)	23 (45.1%)	15 (31.3%)	56 (38.4%)	74 (38.1%)
1	23 (47.9%)	24 (51.1%)	23 (45.1%)	23 (47.9%)	70 (47.9%)	93 (47.9%)
2	6 (12.5	4 (8.5%	3 (5.9%	6 (12.5	13 (8.9%)	19 (9.8%

[0245]

参数	安慰剂 (N=48)	SC 川隆单抗				总计 (N=194)
		150 mg (N=47)	300 mg (N=51)	600 mg (N=48)	合并 (N=146)	
	%)	)	)	%)		)
3	1 (2.1%)	1 (2.1%)	1 (2.0%)	2 (4.2%)	4 (2.7%)	5 (2.6%)
5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)
平均 PEF，L (SD)	284·9 (79·6) *	341·2 (118·6)	290·5 (97·0)	309·9 (117·5)	313·2 (112·3)	
挽救 β_2 激动剂的使用，平均喷吸次数/天 (SD)	2·60 (1·68) *	2·80 (2·03)	2·04 (1·51)	2·60 (1·95)	2·47 (1·85)	
平均 ACQ-6 得分 (SD)	2·60 (0·54) *	2·68 (0·62)	2·63 (0·50)	2·72 (0·75)	2·68 (0·63)	
平均总 AQLQ(S)得分 (SD)	4·15 (0·83) †	3·90 (0·88) ‡	4·15 (0·80) ‡	4·16 (0·94) †	4·07 (0·87) §	

[0246] ACQ=哮喘控制问卷；FEV_1=第 1 秒用力呼气量；Max=最大值；Min=最小值；N=数量；NA= 不适用；SD= 标准偏差。

[0247] 表 4 哮喘用药史总结（ITT 群体）

[0248]

参数	安慰剂 (N=48)	SC 川隆单抗	总计 (N=194)

[0249]

		150 mg (N=47)	300 mg (N=51)	600 mg (N=48)	合并 (N=146)	
ICS 剂量（μg/天）						
N	45	46	50	48	144	189
平均值	1058.9	1254.3	1112.0	1254.2	1204.9	1170.1
SD	729.7	785.6	799.7	866.9	815.4	796.4
中值	1000.0	1000.0	1000.0	1000.0	1000.0	1000.0
最小值-最大值	(200-4000)	(200-4000)	(100-4000)	(200-4000)	(100-4000)	(100-4000)
接受高剂量 ICS/OCS 的受试者	11 (22.9%)	18 (38.3%)	15 (29.4%)	18 (37.5%)	51 (34.9%)	62 (32.0%)
挽救 β2 激动剂的使用（平均喷吸次数/天）						
N	47	47	51	48	146	193
平均值	2.60	2.80	2.04	2.60	2.47	2.50
SD	1.68	2.03	1.51	1.95	1.85	1.81
中值	2.14	2.00	1.86	2.00	2.00	2.00
最小值-最大值	(0.0 - 7.4)	(0.0 - 7.7)	(0.0 - 6.6)	(0.0 - 9.1)	(0.0 - 9.1)	(0.0 - 9.1)
在过去 3 个月中使用 SABA						
0-2 天/周	5 (10.4%)	3 (6.4%)	5 (9.8%)	4 (8.3%)	12 (8.2%)	17 (8.8%)
3-6 天/周	28 (58.3%)	26 (55.3%)	28 (54.9%)	29 (60.4%)	83 (56.8%)	111 (57.2%)
7 天/周	15 (31.3%)	18 (38.3%)	17 (33.3%)	15 (31.3%)	50 (34.2%)	65 (33.5%)

[0250]

参数	安慰剂 (N=48)	SC 川隆单抗				总计 (N=194)
		150 mg (N=47)	300 mg (N=51)	600 mg (N=48)	合并 (N=146)	
NA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)

[0251] ICS= 吸入性皮质类固醇 ;Max= 最大值 ;Min= 最小值 ;N= 数量 ;NA= 不适用 ;OCS= 口服皮质类固醇 ;SABA= 短效 β 激动剂 ;SD= 标准偏差。

[0252] 疗效评估

[0253] 这项研究是一个 2a 期研究，被设计成确立 SC 川隆单抗对 IL-13 的阻断是否在患有未被控制的、中度至重度、持续性哮喘的受试者中产生改善的哮喘控制。报告可评估群体的疗效结果，基于 ITT 群体的结果与可评估群体的结果是一致的。

[0254] 使用一种 2 阶段方法来分析数据。分析的阶段 1（研究第 92 天）相应于由方案规定的期中分析，即在所有受试者均完成研究第 92 天的就诊之后，进行主要终点的分析，其中包括选择的次要终点。阶段 2（研究第 169 天）相应于方案中规定的最终分析，即总研究安全性终点连同其余疗效终点的分析。

[0255] 呼吸量测定法

[0256] 在每次就诊过程中在研究场所进行呼吸量测定法。针对每个呼吸量测定法期间进行多次用力呼气努力（至少 3 次，但不超过 8 次）。使用所有接受努力的最高 FEV_1 和 FVC 用于分析。另外，将与 FEV_1 的最大努力相关的 PEF 用于分析。评定研究过程中的气流阻塞（在场所的 FEV_1 和 FVC 与在家的 PEF）的变化。

[0257] 表 5 总结了呼吸量测定法参数从基线至研究第 92 天的变化。在第 92 天 FEV_1 从基线的平均变化在安慰剂组中是 0.061L，并且在合并的 SC 川隆单抗治疗组中是 0.204L ；这个差异是统计显著性的（p=0.044）。这个结果被图示于图 2 中。与安慰剂相比较，在早至开始给药之后的第 15 天就在合并的 SC 川隆单抗治疗组中观察到 FEV1 的增加，在这个时间点，FEV_1 从基线的平均变化在安慰剂组中是 0.019L 并且在合并的 SC 川隆单抗治疗组中是 0.124L。在第 92 天，在 SC 川隆单抗治疗组中观察到一个剂量反应（分别为 0.155、0.210 以及 0.246L）。在研究第 92 天 FEV_1 从基线的平均百分比变化对于安慰剂组是 4.1%、对于 150mg SC 川隆单抗治疗组是 8.0%、对于 300mg SC 川隆单抗治疗组是 13.3%、对于 600mg SC 川隆单抗治疗组是 15.2%、并且对于合并的 SC 川隆单抗治疗组是 12.2%。

[0258] 进行亚组分析以便检查川隆单抗在研究中对亚群中的 FEV_1 的作用（表 6）。在合并

的 SC 川隆单抗治疗组中 FEV_1 从基线的平均变化的量值在受试者中是相似的，而不考虑他们在基线的特应性状态。对于患有非特应性哮喘的受试者，FEV_1 从基线的平均变化在合并的 SC 川隆单抗治疗组中是 0.197L(与安慰剂组相比，这个差异是统计显著性的(p=0.002)。对于患有特应性哮喘的受试者，FEV_1 从基线的平均变化在合并的 SC 川隆单抗治疗组中是 0.210L（与安慰剂组相比，这个差异不是统计显著性的)。

[0259] 表 5 来自基线诊所就诊的可评估群体的呼吸量测定法参数从基线的变化的总结

[0260]

参数（单位）	治疗组	就诊	N	基线平均值	就诊平均值	从基线的变化[1] — 平均值	SD	中值	最小值	最大值
FEV1 (L)	安慰剂 N=46)	第 15 天	44	1.931	1.950	0.019	0.420	-0.015	-0.89	1.91
		第 29 天	46	1.947	1.999	0.051	0.424	-0.005	-0.48	2.03
		第 43 天	45	1.950	2.075	0.125	0.399	0.100	-0.50	1.85
		第 57 天	45	1.956	2.000	0.043	0.436	-0.060	-0.93	1.87
		第 71 天	45	1.956	2.003	0.047	0.397	0.070	-0.91	1.55
		第 85 天	45	1.956	2.043	0.087	0.397	0.020	-0.59	1.86
		第 92 天	43	1.937	1.998	0.061	0.470	0.000	-0.73	2.10
	CAT-354 150 MG (N=46)	第 15 天	46	2.178	2.300	0.122	0.316	0.065	-0.40	1.07
		第 29 天	46	2.178	2.317	0.138	0.315	0.075	-0.49	0.99
		第 43 天	44	2.205	2.336	0.131	0.390	0.075	-0.45	1.92
		第 57 天	46	2.178	2.305	0.127	0.339	0.075	-0.53	0.95
		第 71 天	45	2.191	2.349	0.158	0.314	0.090	-0.32	0.80
		第 85 天	46	2.178	2.313	0.135	0.342	0.030	-0.43	0.83
		第 92 天	45	2.168	2.322	0.155	0.345	0.130	-0.39	1.21
	CAT-354 300 MG (N=51)	第 15 天	50	1.898	2.014	0.116	0.378	0.025	-0.89	1.26
		第 29 天	49	1.907	2.056	0.149	0.303	0.110	-0.46	1.09
		第 43 天	47	1.896	2.059	0.164	0.358	0.130	-0.54	0.95
		第 57 天	48	1.890	2.070	0.188	0.353	0.120	-0.44	1.04
		第 71 天	48	1.890	2.075	0.185	0.383	0.090	-0.44	1.15
		第 85 天	47	1.890	2.181	0.291	0.395	0.230	-0.31	1.28
		第 92 天	48	1.908	2.118	0.210	0.378	0.165	-0.73	1.19
	CAT-354 600 MG (N=47)	第 15 天	46	1.996	2.130	0.134	0.348	0.080	-0.51	1.52
		第 29 天	47	1.977	2.199	0.222	0.354	0.190	-0.76	1.27
		第 43 天	47	1.977	2.124	0.147	0.373	0.070	-0.43	1.53
		第 57 天	47	1.977	2.178	0.201	0.344	0.230	-0.51	1.08
		第 71 天	47	1.977	2.167	0.190	0.335	0.130	-0.65	0.99
		第 85 天	47	1.977	2.242	0.265	0.473	0.220	-0.60	2.37
		第 92 天	45	1.952	2.198	0.246	0.410	0.260	-0.55	1.74

[1] 从基线的变化=当前就诊值-基线值

[0261]

表 5（续）

参数（单位）	治疗组	就诊	N	基线平均值	就诊平均值	从基线的变化 平均值	SD	中值	最小值[1]	最大值
FEV1 (L)	CAT-354 总计 (N=144)	第 15 天	142	2.020	2.144	0.124	0.347	0.065	-0.89	1.52
		第 29 天	142	2.018	2.188	0.170	0.324	0.110	-0.76	1.27
		第 43 天	138	2.022	2.170	0.148	0.368	0.090	-0.54	1.92
		第 57 天	141	2.013	2.185	0.172	0.344	0.160	-0.53	1.08
		第 71 天	140	2.016	2.194	0.178	0.344	0.120	-0.65	1.15
		第 85 天	140	2.014	2.245	0.231	0.410	0.175	-0.60	2.37
		第 92 天	138	2.007	2.211	0.204	0.380	0.150	-0.73	1.74
FVC (L)	安慰剂 (N=46)	第 15 天	44	3.233	3.237	0.005	0.472	-0.050	-0.81	1.86
		第 29 天	46	3.261	3.260	-0.001	0.504	-0.090	-0.63	2.11
		第 43 天	45	3.279	3.330	0.051	0.452	0.010	-0.84	1.50
		第 57 天	45	3.264	3.279	0.015	0.531	0.000	-0.92	2.15
		第 71 天	45	3.264	3.299	0.035	0.500	-0.030	-1.15	1.75
		第 85 天	45	3.264	3.320	0.056	0.493	-0.050	-0.70	2.03
		第 92 天	43	3.269	3.273	0.005	0.541	-0.050	-1.02	2.19
	CAT-354 150 MG (N=46)	第 15 天	46	3.534	3.626	0.092	0.371	0.100	-0.65	0.99
		第 29 天	46	3.534	3.646	0.112	0.384	0.060	-0.90	1.12
		第 43 天	44	3.558	3.710	0.152	0.503	0.115	-0.61	2.54
		第 57 天	46	3.534	3.726	0.192	0.389	0.135	-0.51	1.10
		第 71 天	45	3.535	3.694	0.158	0.432	0.040	-0.62	1.15
		第 85 天	46	3.534	3.655	0.121	0.451	0.020	-0.69	1.48
		第 92 天	45	3.536	3.723	0.187	0.448	0.140	-0.71	1.81

[1]从基线的变化=当前就诊值-基线值

[0262]

表 5（续）

参数（单位）	治疗组	就诊	N	基线平均值	就诊平均值	从基线的变化			
						平均值	SD	中值	[1] 最小值	最大值
FVC (L)	CAT-354 300 MG (N=51)	第 15 天	50	3.082	3.158	0.076	0.422	0.060	-0.71	1.09
		第 29 天	49	3.107	3.185	0.077	0.300	0.080	-0.66	0.87
		第 43 天	47	3.119	3.238	0.119	0.350	0.050	-0.66	0.99
		第 57 天	48	3.094	3.210	0.116	0.309	0.065	-0.52	0.83
		第 71 天	48	3.094	3.219	0.125	0.389	0.090	-0.94	1.22
		第 85 天	47	3.106	3.316	0.210	0.431	0.170	-0.78	1.57
		第 92 天	48	3.113	3.235	0.122	0.463	0.070	-0.82	1.74
	CAT-354 600 MG (N=47)	第 15 天	46	3.206	3.310	0.105	0.482	0.040	-0.92	1.40
		第 29 天	47	3.176	3.371	0.196	0.483	0.130	-0.81	1.36
		第 43 天	47	3.176	3.341	0.166	0.553	0.050	-1.14	1.82
		第 57 天	47	3.176	3.324	0.148	0.516	0.170	-1.25	1.23
		第 71 天	47	3.176	3.344	0.168	0.544	0.040	-1.59	1.47
		第 85 天	47	3.176	3.387	0.211	0.571	0.190	-0.95	2.43
		第 92 天	45	3.139	3.330	0.191	0.554	0.220	-1.71	1.71
	CAT-354 TOTAL (N=144)	第 15 天	142	3.269	3.359	0.090	0.424	0.070	-0.92	1.40
		第 29 天	142	3.268	3.396	0.128	0.396	0.080	-0.90	1.36
		第 43 天	138	3.278	3.424	0.145	0.473	0.065	-1.14	2.54
		第 57 天	141	3.265	3.416	0.152	0.411	0.120	-1.25	1.23
		第 71 天	140	3.263	3.413	0.150	0.457	0.055	-1.59	1.47
		第 85 天	140	3.270	3.451	0.181	0.487	0.150	-0.95	2.43
		第 92 天	138	3.259	3.425	0.166	0.487	0.135	-1.71	1.01

[0263]

表 5（续）

EVALUABLE POPULATION

参数（单位）	治疗组	就诊	N	基线平均值	就诊平均值	从基线的变化 平均值	SD	中值	[1] 最小值	最大值
PEF (L/MIN)	安慰剂 (N=46)	第 15 天	44	283.5	289.9	6.3	53.2	-1.5	-112	168
		第 29 天	46	284.4	291.8	7.4	49.0	-4.5	-58	181
		第 43 天	45	286.2	305.2	19.0	49.5	12.0	-79	153
		第 57 天	45	287.2	294.5	7.2	53.6	-4.0	-122	172
		第 71 天	45	287.2	299.9	12.7	60.0	13.0	-123	174
		第 85 天	45	287.2	301.7	14.5	47.6	7.0	-89	171
		第 92 天	43	285.9	299.2	13.4	59.7	1.0	-100	202
	CAT-354 150 MG (N=46)	第 15 天	46	338.3	353.5	15.2	51.0	7.0	-82	129
		第 29 天	46	338.3	357.4	19.1	54.3	13.5	-90	136
		第 43 天	44	345.5	364.3	18.8	59.1	11.5	-89	221
		第 57 天	46	338.3	361.0	22.7	57.3	16.5	-72	164
		第 71 天	45	341.5	372.8	31.3	59.8	17.0	-97	157
		第 85 天	46	338.3	365.5	27.2	65.0	17.0	-101	160
		第 92 天	45	339.2	367.4	28.2	60.6	34.0	-89	149
	CAT-354 300 MG (N=51)	第 15 天	50	289.7	307.0	17.2	58.1	7.5	-170	183
		第 29 天	49	293.5	311.4	17.9	61.7	13.0	-123	206
		第 43 天	47	292.1	308.4	16.3	58.7	10.0	-105	203
		第 57 天	48	289.0	310.3	21.3	60.3	5.0	-93	201
		第 71 天	48	289.0	313.1	24.1	62.8	23.0	-78	211
		第 85 天	47	289.3	332.7	43.4	63.7	23.0	-56	237
		第 92 天	48	292.1	322.4	30.3	62.1	20.5	-127	194
	CAT-354 600 MG (N=47)	第 15 天	46	316.8	340.7	23.8	57.8	25.5	-81	214
		第 29 天	47	314.0	349.0	35.0	61.1	27.0	-94	197
		第 43 天	47	314.0	331.8	17.8	58.8	16.0	-98	181
		第 57 天	47	314.0	340.1	26.1	57.0	32.0	-102	141
		第 71 天	47	314.0	347.7	33.7	59.9	31.0	-94	164
		第 85 天	47	314.0	350.3	36.3	77.5	26.0	-114	313
		第 92 天	45	311.8	347.0	35.2	66.7	29.0	-97	237

[1] 从基线的变化=当前就诊值-基线值

[0264]

表 6

表 6
在第 92 天[1]，来自诊所就诊的可评估群体的 FEV1 和 PEF 从基线的变化

			安慰剂 (N=46)	CAT-354 150 MG (N=46)	CAT-354 300 MG (N=51)	CAT-354 600 MG (N=47)	CAT-354 总计 (N=144)
FEV1 (L)	全部	N	43	45	48	45	138
		平均值	0.061	0.155	0.210	0.246	0.204
		SD	0.470	0.345	0.378	0.418	0.380
		中值	0.000	0.130	0.165	0.260	0.150
		最小值-最大值	(-0.73-2.10)	(-0.39-1.21)	(-0.73-1.19)	(-0.55-1.74)	(-0.73-1.74)
		P 值[2]		0.289	0.097	0.055	0.044
	患有特应性哮喘的受试者	N	21	23	26	25	74
		平均值	0.172	0.268	0.178	0.189	0.210
		SD	0.607	0.371	0.414	0.400	0.393
		中值	0.060	0.150	0.140	0.170	0.155
		最小值-最大值	(-0.65-2.10)	(-0.30-1.21)	(-0.73-1.19)	(-0.55-1.07)	(-0.73-1.21)
		P 值[2]		0.527	0.970	0.913	0.737
	患有非特应性哮喘的受试者	N	22	22	22	20	64
		平均值	-0.045	0.036	0.249	0.317	0.197
		SD	0.259	0.277	0.335	0.439	0.368
		中值	-0.020	0.000	0.180	0.290	0.135
		最小值-最大值	(-0.73-0.54)	(-0.39-0.89)	(-0.28-1.04)	(-0.43-1.74)	(-0.43-1.74)
		P 值[2]		0.323	0.002	0.002	0.006
	基线平均 ACQ 在低三分位组的受试者	N	23	19	24	20	63
		平均值	0.127	0.182	0.168	0.266	0.203
		SD	0.568	0.301	0.339	0.308	0.316
		中值	0.040	0.150	0.140	0.370	0.210
		最小值-最大值	(-0.73-2.10)	(-0.35-0.89)	(-0.73-0.97)	(-0.43-0.67)	(-0.73-0.97)
		P 值[2]		0.708	0.764	0.335	0.434
	基线平均 ACQ 在中三分位组的受试者	N	8	10	12	13	35
		平均值	0.074	0.165	0.269	0.141	0.192
		SD	0.260	0.299	0.457	0.357	0.374

[0265]

表6续：在第92天[1]，来自诊所就诊的可评估群体的FEV1和PEF从基线的变化

			安慰剂 (N=46)	CAT-354 150 MG (N=46)	CAT-354 300 MG (N=51)	CAT-354 600 MG (N=47)	CAT-354 合并 (N=144)
FEV1 (L)	基线平均ACQ在中三分位组的受试者	中值	0.005	0.125	0.200	0.130	0.140
		最小值-最大值	(-0.23-0.54)	(-0.27-0.71)	(-0.57-1.04)	(-0.46-1.07)	(-0.57-1.07)
		P值[2]		0.506	0.290	0.652	0.404
	基线平均ACQ在上三分位组的受试者	N	12	16	12	12	40
		平均值	-0.073	0.116	0.237	0.326	0.215
		SD	0.358	0.429	0.390	0.611	0.476
		中值	-0.140	0.030	0.135	0.140	0.075
		最小值-最大值	(-0.65-0.66)	(-0.39-1.21)	(-0.12-1.19)	(-0.55-1.74)	(-0.55-1.74)
		P值[2]		0.260	0.055	0.064	0.059
	具有预测的基线FEV1（%）的受试者 <= 60%	N	19	22	22	24	68
		平均值	0.154	0.128	0.289	0.378	0.268
		SD	0.596	0.326	0.322	0.446	0.381
		中值	0.030	0.130	0.210	0.285	0.200
		最小值-最大值	(-0.85-2.10)	(-0.35-0.89)	(-0.22-1.04)	(-0.46-1.74)	(-0.46-1.74)
		P值[2]		0.858	0.364	0.116	0.316
	基线时具有吸入剂量的ICS或OCS的受试者	N	11	17	13	16	46
		平均值	0.209	0.182	0.122	0.313	0.186
		SD	0.756	0.301	0.455	0.481	0.435
		中值	-0.030	0.150	0.000	0.370	0.115
		最小值-最大值	(-0.73-2.10)	(-0.35-0.89)	(-0.39-1.21)	(-0.28-1.04)	(-0.55-1.74)
		P值[2]		0.708	0.675	0.729	0.894

[1]从基线的变化=当前就诊值-基线值
[2]P值是使用方差分析来计算的。
参考文献数据列表16

[0266] 在合并的SC川隆单抗治疗组中，在接受高剂量的吸入性皮质类固醇和/或口服皮质类固醇作为背景哮喘控制剂疗法的受试者中，与总研究群体相比，FEV_1从基线的平均变

化的 0.186L 的量值是相似的(与安慰剂组相比,这个差异不是统计显著性的)。

[0267] 与安慰剂相比,支气管扩张剂之前的 FEV_1、FVC、以及 PEF 在所有川隆单抗组中在 12 周治疗期内均得以改善(表 8)。川隆单抗相对于安慰剂,FEV_1 (12·5%[20·7%] 相对于 4·3%[29·4%])和 FVC (7·1%[16·8%] 相对于 1·5%[21·0%])从基线至第 13 周的平均 [SD] 百分比增加是更大的。在第 2 周时对 FEV_1 的作用是明显的,并且该作用持续直到第 24 周(图 12)。在第 13 周时,剂量反应是明显的,但在最后 6 周的治疗过程中在川隆单抗 300 和 600mg 组中观察到定性相似的 FEV_1 增加。在第 13 周时在接受川隆单抗的患有特应性(12·9%[21·2%])和非特应性(12·2%[20·2%])哮喘的受试者中观察到 FEV_1 的相似的平均 [SD] 百分比增加。

[0268] 在通过 IL-13 的存在或不存在来分层的、在基线提供痰液样品的那些受试者中,FEV_1 的变化被呈现在图 14 中。在第 13 周,痰液 IL-13 阳性(≥ 1pg/mL)川隆单抗组(9.9[11.4]%n=11)中的平均 [SD] 改善值大于安慰剂(3.9[9.0]%n=15)或痰液 IL-13 阴性(<1pg/mL)川隆单抗组(2.9[8.9]%n=26)。

[0269] 挽救 β 2 激动剂的使用

[0270] 表 7 总结了挽救 β 2 激动剂的使用和无缓解剂日的比例,比较了在安慰剂和 SC 川隆单抗治疗组中在基线之前的那一周和在研究第 92 天之前的那一周。在安慰剂组中,挽救 β 2 激动剂喷吸的平均次数在两个时间点处是相似的(在基线有 2.58 次喷吸,并且在研究第 92 天有 2.5 次喷吸)。相比之下,在合并的 SC 川隆单抗治疗组中,挽救 β 2 激动剂喷吸的平均次数与基线相比较在研究第 92 天时更低(在基线有 2.48 次喷吸,并且在研究第 92 天有 1.8 次喷吸)。

[0271] 在安慰剂组中,一周内无缓解剂日的平均比例在基线是 13.2%,并且在研究第 92 天是 22.0%,差异为 8.8%。在合并的 SC 川隆单抗治疗组中,一周内无缓解剂日的平均比例在基线是 17.4%,并且在研究第 92 天是 38.7%,差异为 21.3%。

[0272] 与安慰剂相比,在第 13 周(-0·68[1·45] 相对于 -0·10[1·49] 次喷吸 / 天 ;p=0·020)和第 24 周(-0·73[1·57] 相对于 -0·05[1·87] 次喷吸 / 天 ;p=0·025)时,在合并的川隆单抗组中的受试者显示 β_2 激动剂的使用的显著更大的平均 [SD] 降低。相对于安慰剂组,在研究过程中的无缓解剂日 / 周的平均比例在合并的川隆单抗中增加(在基线、第 13 周、第 24 周分别为 17·4% 相对于 13·2%、38·7% 相对于 22·0%、38·6% 相对于 28·6%)。

[0273] 表 7 挽救 β 2 激动剂的使用和在基线与研究第 92 天时(可评估群体)的无缓解剂日的总结

[0274]

参数	安慰剂 (N=46)	SC 川隆单抗			
		150 mg (N=46)	300 mg (N=51)	600 mg (N=47)	合并 (N=144)
挽救β2激动剂的使用（平均喷吸次数）					
基线					
N	46	46	51	47	144
平均值	2.58	2.84	2.04	2.62	2.48
SD	1.70	2.03	1.51	1.96	1.86
中值	2.14	2.07	1.86	2.00	2.00
最小值-最大值	(0.0-7.4)	(0.0-7.7)	(0.0-6.6)	(0.0-9.1)	(0.0-9.1)
研究第 86-92 天					
N	46	46	50	47	143
平均值	2.5	2.0	1.8	1.7	1.8
SD	2.3	2.1	2.0	1.7	2.0
中值	2.0	1.8	1.3	1.7	1.4
最小值-最大值	(0-8)	(0-8)	(0-10)	(0-6)	(0-10)
一周内无缓解剂日的比例（%）					
基线					
N	46	46	51	47	144

[0275]

参数	安慰剂 (N=46)	SC 川隆单抗			
		150 mg (N=46)	300 mg (N=51)	600 mg (N=47)	合并 (N=144)
平均值	13.2	12.1	24.1	15.3	17.4
SD	24.8	25.5	34.6	28.1	30.1
中值	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
最小值-最大值	(0-100)	(0-100)	(0-100)	(0-100)	(0-100)
研究第 86-92 天					
N	46	46	50	47	143
平均值	22.0	37.3	40.6	38.0	38.7
SD	36.5	43.3	43.6	45.2	43.8
中值	0.0	0.0	28.6	0.0	0.0
最小值-最大值	(0-100)	(0-100)	(0-100)	(0-100)	(0-100)

[0276] Max= 最大值 ;Min= 最小数 ;N= 数量 ;PEF= 呼气流量峰值 ;SD= 标准偏差。

[0277] 疗效结论

[0278] 与安慰剂相比，在研究第 92 天时在合并的 SC 川隆单抗治疗组中观察到 FEV_1 从基线的统计显著性增加。这个变化的量值（0.204L 或 12.2%）在临床上是重要的，因为它是在除了当前可用的哮喘控制药物之外而观察到的。不考虑特应性状态并且同样在接受高剂量的吸入性皮质类固醇和 / 或口服类固醇的受试者中观察到治疗效果。

[0279] FEV_1 的增加表现出剂量依赖性，其中在 600 和 300mg 的 SC 川隆单抗治疗组中观察到最大增加。

[0280] 还在合并的 SC 川隆单抗治疗组中观察到 PEF 和 FVC 从基线的增加。

[0281] 在合并的 SC 川隆单抗治疗组中观察到对另外的短效 β 2 激动剂的使用的需要的降低，该降低与以上所述的 FEV_1 的改善相一致。

[0282] 主要终点——ACQ-6 得分从基线至第 13 周的变化

[0283] 平均 ACQ-6 得分在所有治疗组中从基线至第 13 周均有所改善（表 8 ；图 11），其中 84/144（58 •3%）的川隆单抗和 24/46（52 •2%）的安慰剂受试者显示≥ 0 •5 的改善。在第 13 周时，合并的川隆单抗组中的平均 [SD] 降低值（-0 •76[1 •04]）与安慰剂（-0 •61[0 •90] ；p=0 • 375）没有不同。治疗组之间的从基线的变化的差异（95%CI）是 -0 • 15 （-0 • 49，0 •19）。在两个组中，ACQ-6 得分的降低被维持直至第 24 周，但在川隆单抗（-0 •79[0 •98]）与安慰剂（-0 • 60[1 • 00] ；p=0 • 256）组之间的平均值 [SD] 没有差异。

[0284] 然而，在通过 IL-13 的存在或不存在分层的、在基线提供痰液样品的那些受试者中观察到 ACQ-6 得分的差异，这个差异被呈现在图 13 中 ；在第 13 周，在痰液 IL-13 阳性（≥ 1pg/mL）的川隆单抗组（-0 •97[0.98]n=11）中的 ACQ-6 的平均降低值 [SD] 大于安慰剂（-0 • 43[0 • 70]n=17）或痰液 IL-13 阴性（<1pg/mL）的川隆单抗组（-0.62[0.85]n=28）。

[0285] 表 8 在第 13 周在诊所就诊时(可评估群体)的平均 ACQ-6 得分和呼吸量测定法参数从基线的变化的总结

[0286]

	安慰剂	川隆单抗			
		150 mg	300 mg	600 mg	合并的川隆单抗
平均ACQ-6得分从基线的变化					
n	46	46	51	47	144
平均值(SD)	-0·61 (0·90)	-0·73 (1·12)	-0·70 (0·93)	-0·86 (1·09)	-0·76 (1·04)
差异(95% CI) *	-	-0·12 (-0·54、0·30)	-0·09 (-0·46、0·28)	-0·25 (-0·66、0·16)	-0·15 (-0·49、0·19)
p值†	-	0·573	0·640	0·224	0·375
FEV_1 (L) 从基线的变化					
n	42	44	49	44	137
平均值	0·06	0·16	0·21 (0·37)	0·26	0·21

[0287]

(SD)	(0·48)	(0·35)		(0·41)	(0·38)
差异(95% CI) *	-	0·09 (-0·09、0·27)	0·15 (-0·03、0·32)	0·20 (0·01、0·39)	0·15 (-0·01、0·31)
p值‡	-	0·299	0·102	0·041	0·072
平均(SD)变化%§	4·3 (29·4)	8·1 (17·5)	13·3 (21·8)	16·1 (22·0)	12·5 (20·7)
FVC (L) 从基线的变化					
n	42	44	49	44	137
平均值(SD)	0·00 (0·55)	0·18 (0·45)	0·12 (0·46)	0·21 (0·54)	0·17 (0·48)
差异(95% CI) *	-	0·18 (-0·04, 0·39)	0·12 (-0·09, 0·33)	0·21 (-0·03, 0·44)	0·17 (-0·01, 0·34)
p值‡	-	0·100	0·261	0·082	0·059
平均(SD)变化%§	1·5 (21·0)	6·4 (15·0)	5·5 (16·4)	9·6 (18·8)	7·1 (16·8)
PEF (L/min) 从基线的变化					
n	42	44	49	44	137
平均值(SD)	14·2 (60·1)	27·5 (61·1)	30·0 (61·5)	38·2 (64·3)	31·8 (62·0)
差异(95% CI) *	-	13·3 (-12·7、39·3)	15·8 (-9·7、41·2)	24·0 (-2·7、50·7)	17·6 (-3·8、39.0)
p值‡	-	0·313	0·222	0·078	0·107
平均(SD)变	5·4 (23·6)	11·0 (23·6)	14·1 (27·5)	16·5 (25·7)	13·9 (25·

化%§					6)

[0288] ACQ-6=哮喘控制问卷，6个单独项目得分的平均值。CI=置信区间。FEV_1=第1秒用力呼气量。FVC=用力肺活量。PEF=呼气流量峰值。SD=标准偏差。*从基线的平均变化的差异：川隆单抗-安慰剂。†p值是基于方差分析。‡p值是使用2样本t检验计算的。§从基线的变化：当前就诊值-基线值。

[0289] 安全性和耐受性结论

[0290] 大多数的受试者接受所有7个剂量的研究产品，并且有较低的受试者退出研究的发生率。以隔周一次150、300、以及600mg的剂量持续12周以SC注射给予的川隆单抗总体上被良好耐受。没有鉴定出重大安全问题。

[0291] 治疗后随访

[0292] 在最后一个剂量的研究产品之后，所有受试者都被随访12周，并且在第127天和第169天经历呼吸量测定法。在川隆单抗治疗的受试者中在第92天观察到的FEV_1的增加在这两个给药后的时间点均得以维持。在第169天FEV_1从基线的平均变化在安慰剂组中为0.101L并且在合并的SC川隆单抗治疗组中为0.218L（p=0.096）。在第92天观察到的FVC和PEF的数值增加也被维持至第169天。这个发现表明，在停止治疗之后，川隆单抗对肺功能的有益作用可以持续一个延长的时期(参见图10a&10b)。

[0293] 总结

[0294] 在将川隆单抗添加到标准哮喘药物中之后，在患有未被控制的中度至重度、持续性哮喘的受试者中观察到临床效果的证据。最令入注目的信号是FEV_1在第92天的统计显著性增加，这个增加还得到FVC、PEF的改善以及短效β2激动剂的使用减少的支持。在早至随机化后第15天就观察到气流阻塞的改善。关于川隆单抗的剂量之间的差异，在600mg的SC川隆单抗治疗组中观察到最大治疗效果，但也在300mg的SC川隆单抗治疗组中观察到FEV_1在临床上重要的变化。在川隆单抗治疗组中的FEV_1的改善在12周的治疗后随访期中得以维持。被分层到痰液IL-13阳性或阴性的受试者的子集证明了IL-13在痰液中的存在与通过ACQ-6评定的对川隆单抗的反应之间的关联。

[0295] 越来越多的证据暗示IL-13在哮喘的发展和维持中作为一种关键介质。本研究研究了川隆单抗(一种有效并且特异性的中和IL-13的人IgG4单克隆抗体)在患有未被控制的中度至重度哮喘的受试者中对当前可用的哮喘控制剂疗法的加性效应。在川隆单抗治疗的受试者中，FEV_1和FVC的增加与短效β_2激动剂的使用减少指示了一种治疗效果。FEV_1增加的量值接近10%的最小重要差异(雷德尔(Reddel)等人，(2009))，表明这种抗体能够递送临床上重要的益处。

[0296] 川隆单抗的使用使得对“挽救”短效β激动剂(SABA)的需要降低，该降低与所观察到的FEV_1的改善相一致。在600mg治疗组中观察到了最大作用大小。不考虑在基线的特应性状态并且还在接受高剂量的吸入性皮质类固醇和/或口服类固醇的受试者中观察到对FEV_1的有益作用，并且该作用在最后治疗之后持续12周。

[0297] 由于哮喘是一种异质性疾病，在用通过设计、靶向特异性机制的生物治疗剂递送最佳益处中，患者亚组或个体患者/疾病特征的鉴定是重要的。我们推测具有上调的气道

IL-13 的受试者可能最受益于用 IL-13 中和疗法进行的治疗。在我们的研究中，我们通过检查提供基线痰液样品的 56 位受试者探究了这一理念。当受试者被分层到痰液 IL-13 阳性或阴性中时，在 IL-13 的存在与对川隆单抗的反应之间存在一种关联(图 13 和 14)。总之，这些数据证明，具有上调的肺 IL-13 的受试者受到了 IL-13 中和疗法如川隆单抗的最大临床益处。

[0298] 实例 2 :测量痰液中的 IL-3

[0299] 测定描述

[0300] 使用 Luminex 技术(马萨诸塞州比尔里卡(Billerica,MA) 的默克密理博公司(Millipore)) 测量了游离的 IL-13。在测定试剂盒中提供了必要的试剂，所有步骤均在室温下进行，将测定板密封并放置在一个板震荡器上，适度的震荡用于所有孵育步骤。简单地说，用 200μl/ 孔的测定缓冲液将孔预先润湿≥ 10 分钟。在珠粒稀释缓冲液中制备抗 IL-13 抗体结合的珠粒，并且以 25μl/ 孔将珠粒添加到测定板中 ;施加真空以去除珠粒稀释缓冲液。以 25μl/ 孔将制备在测定缓冲液中的参考标准品(RS)、质量控制品(QC)、以及阴性对照品(NC)添加到测定板中。以 25μl/ 孔添加测试样品(纯净血清)。将测定板孵育 60±10 分钟。通过用 1x 洗涤缓冲液将板洗涤两次去除未结合的分析物。为了检测结合的分析物，添加生物素结合的抗 IL-13 检测抗体，并且将测定板孵育 60±10 分钟。然后，以 25μl/ 孔添加 PE 结合的链霉亲和素染料(SA-PE)，并且将测定板孵育 30±5 分钟。通过用 1x 洗涤缓冲液将板洗涤两次去除过多的检测抗体和染料。以 150μl/ 孔添加 Luminex 鞘液，并且将板放置在一个板震荡器上持续≥ 5 分钟，然后读取。在 Luminex200 板读取器中测量的荧光强度与样品中的 IL-13 浓度成比例。在来自患有哮喘的受试者的痰液中≥ 1pg/ml IL-13 的存在指示受试者在痰液中具有可检测的 IL-13 (“痰液 IL-13 阳性”)。在痰液中 <1pg/ml IL-13 的一个值指示受试者在痰液中不具有可检测的 IL-13，并且因此该受试者是“痰液 IL-13 阴性”。

[0301] 试剂

[0302] 1.MPXHCYTO-60K (Luminex 试剂盒，目录号 MPXHCYTO-60K) :

[0303] 过滤测定板 :目录号 MX-PLATE

[0304] 抗 IL-13 抗体结合的珠粒 :目录号 MXHIL-13，珠粒区 :50，50x 贮备液参考标准品 rh IL-13 :目录号 MXH8060

[0305] 质量控制品 1#&2# :MXH6060&MXH6060-2

[0306] 生物素结合的抗 IL-13 检测抗体 :目录号 MXH1060-1，1x 贮备液

[0307] 链霉亲和素 - 藻红蛋白检测染料 :目录号 L-SAPE9，1x 贮备液

[0308] 缓冲液 :测定缓冲液(1x)、珠粒稀释缓冲液(1x)、洗涤缓冲液(25x)

[0309] 2.Luminex 鞘液目录号 40-50000

[0310] 测定方案

[0311] 将测定试剂平衡至室温。将 200μl 测定缓冲液的一个等分部分转移至 96 孔过滤测定板的每一个孔中，将板密封并且在一个板震荡器上孵育≥ 10 分钟。通过在测定缓冲液中稀释重组人 IL-13 参考标准品来制备八个水平的参考标准品(RS)。使用以下浓度 :2500.0、833.3、277.8、92.6、30.9、10.3、3.4 以及 1.1pg/ml。制备在测定缓冲液中的三(3)个水平的质量控制样品(QC)。使用以下浓度 :1000.0，10.0pg/ml。用测定缓冲液制备阴性

对照品(NC)(0.0ng/ml)。将测试血清样品在冰上解冻,并且简短地涡旋。将抗 IL-13 抗体结合的珠粒以 1:50 稀释在珠粒稀释缓冲液中。施加真空以便去除缓冲液,板的底部在吸水纸上留下印迹(blotted)。将 25μl/ 孔的稀释的珠粒溶液的一个等分部分转移至板上。如上,将真空施加于该板上。将 25μl/ 孔的 RS、QC、NC、以及血清样品的等分部分转移至板上,然后将板密封并且在一个旋转的平台上、在适度的震荡下孵育 60±10 分钟。从 25X 洗涤缓冲贮备液制备 1X 洗涤缓冲液。用 200μl/ 孔的 1X 洗涤缓冲液将板洗涤 2 次。将 25μl/ 孔的生物素结合的抗 IL-13 检测抗体的一个等分部分转移至板上,将板密封并且在一个旋转的平台上、在适度的震荡下孵育 60±10 分钟。将 25μl/ 孔的链霉亲和素染料(SA-PE)的一个等分部分转移至板上,将板密封并且在一个旋转的平台上、在适度的震荡下孵育 30±5 分钟。用 200μl/ 孔的 1X 洗涤缓冲液将板洗涤 2 次。将 150μl/ 孔的 Luminex 鞘液的一个等分部分转移至板上,并且将板在一个板震荡器上震荡≥ 5 分钟。在 Luminex200 板读取器上读取该板。

[0312] 实例 3

[0313] 这是一个 2b 期、随机化、双盲、安慰剂对照的平行组多中心研究,以评估川隆单抗在患有未被控制的重度哮喘(需要高剂量的 ICS 和 LABA,其中有或没有另外的控制药物)的成人受试者中的两种 SC 治疗方案的疗效和安全性(高剂量的 ICS 被定义为总日剂量 >500μg 氟替卡松干粉吸入剂 [DPI],或 >440μg 计量吸入剂 [MDI] ;GINA, 2009 ;美国国家心脏、肺和血液研究所,2007)。受试者将以 1:1 的比率被随机化到 2 个同期组群的一个中(同期组群 1 或同期组群 2)。在各同期组群之中,受试者将以 2:1 的比率被随机化,以便接受川隆单抗(300mg)或安慰剂如下 :

[0314] 同期组群 1 :川隆单抗 300mg (n=130)或安慰剂(n=65),以每 2 周一次(Q2W)SC 注射,持续 50 周,总计有 26 个剂量。

[0315] 同期组群 2 :川隆单抗 300mg (n=130) 或安慰剂(n=65),以 Q2W2 次 SC 注射,持续 12 周,接着是每 4 周一次(Q4W) 持续 38 周,总计有 16 个剂量。

[0316] 在筛选时将根据在过去的 12 个月中哮喘加重的次数(2 次相对于 >2 次但≤ 6 次加重) 和长期口服皮质类固醇(OCS) 的使用(存在相对于不存在) 对受试者进行分层。

[0317] 在研究产品给予之前,将有一个 5 周的筛选 / 导入期(第 -5 周至第 -1 周 [第 -1 天)。从第 4 周(第 28 天) 开始,受试者将接受一个固定剂量的氟替卡松 / 沙美特罗组合产品,该组合产品为以 2 吸每日两次的剂量的 MDI (230μg/21μg)或为以 1 吸每日两次的剂量的 DPI (500μg/50μg)。如果被批准并且可用于在其国家使用的话,多个场所 / 受试者将被允许使用氟替卡松 / 沙美特罗的任一种呈现形式。如果受试者还服用另外的哮喘控制药物(包括白三烯调节剂、茶碱、克米罗、或 OCS,≤ 20mg/ 天),在筛选 / 导入期期间,这些药物应当以稳定剂量继续。在研究过程中,受试者可以在如需要的基础上(如在他们的个性化哮喘行动计划中所记录的) 使用吸入性缓解剂疗法(例如,短效 β2 激动剂或短效抗胆碱能剂)。

[0318] 在治疗期期间并且直至第 53 周,受试者将以稳定剂量继续接受相同的固定剂量的氟替卡松 / 沙美特罗的组合产品,其中有或没有另外的哮喘控制药物。在治疗期期间经历一次哮喘加重的受试者将因此被治疗并且将保留在研究中。在第 53 周,受试者将返回诊所,以便评定疗效终点。受试者将在第 59、67、以及 75 周具有 3 次另外的随访就诊。在第 53

周的就诊之后，当研究人员认为必要时，可以改变背景药物。作为研究的一部分，所选择的场所将参与到子研究中，该子研究使用 HRCT 扫描，以便测量潜在的气道壁结构变化，包括气道壁厚度。将根据他们的能力和进行扫描的意愿来选择场所。参与此项子研究对于所选择场所的受试者来说是任选的。将鉴定足够数量的场所，以便实现目标：将大致 40 名受试者募集到用于 HRCT 子研究的 2 个同期组群中的每一个中。受试者将在研究中持续 79 周，包括一个 5 周的筛选 / 导入期(第 -5 周至第 -1 周)、一个 48 周或 50 周的治疗期(对于同期组群 1 是第 1-51 周，并且对于同期组群 2 是第 1-49 周)、以及一个 24 周的随访期(第 51-75 周)。

[0319] 受试者群体

[0320] 本研究中的受试者将为年龄为 18-75 岁、患有未被控制的重度哮喘(需要高剂量的 ICS 和 LABA，其中有或没有另外的控制药物) 的成人。

[0321] 治疗方案

[0322] 总计 390 位受试者将按 1:1 的比率被随机化到 2 个同期组群之一中。在每一个组群中，受试者将按 2:1 的比率被随机化，以接受 SC 川隆单抗(300mg) 或安慰剂。将以 1mL Q2W2 次 SC 注射、持续 50 周，总计 26 个剂量(同期组群 1)，或 Q2W 持续 12 周，之后 Q4W 持续 38 周，总计 16 个剂量(同期组群 2) 给予研究产品(川隆单抗或安慰剂)。

[0323] 参考文献

[0324] Bree A, Schlerman FJ, Wadanoli M, Tchistiakova L, Marquette K, Tan X-Y, Jacobson BA, Widom A, Cook TA, Wood N, Vunnum S, Krykbaev R, Xu X, Donaldson DD, Goldman SJ, Sypek J, Kasaian MT(2007), “在食蟹猴中用猪蛔虫激发之后，IL-13 阻断减轻了肺部炎症”(IL-13blockade reduces lung inflammation after ascaris suum challenge in cynomolgus monkeys),《变态反应与临床免疫学杂志》(J. Allergy Clin. Immunol.) 119(5)1251-7.

[0325] GINA 指南 2009:GINA 报告，对哮喘管理和预防的全球策略。

[0326] {0}http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp??l1=2&l2=1&intId=1561{}0{}http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp??l1=2&l2=1&intId=1561

[0327] Grunig G, Warnock M, Wakil AE, Venkayya R, Brombacher F, Rennick DM, Sheppard D, Mohrs M, Donaldson DD, Locksley RM, Corry DB,“在实验性哮喘中在不依赖于 IL-4 下对 IL-13 的需要”(Requirement for IL-13Independently of IL-4in Experimental Asthma),《科学》(Science) 1998;2261-3。

[0328] Heinzmann A, Mao XQ, Akaiwa M, Kreomer RT, Gao PS, Ohshima K, Umeshita R, Abe Y, Braun S, Yamashita T, Roberts MH, Sugimoto R, Arima K, Arinobu Y, Yu B, Kruse S, Enomoto T, Dake Y, Kawai M, Shimazu S, Sasaki S, Adra CN, Kitaichi M, Inoue H, Yamauchi K, Tomichi N, Kurimoto F, Hamasaki N, Hopkin JM, Izuhara K, Shirakawa T, Deichmann KA,“IL-13 信号转导的遗传变异体以及人类哮喘与特应性”(Genetic variants of IL-13signalling and human asthma and atopy),《人类分子遗传学》(Hum Mol Genet.) 2000;9(4):549-59。

[0329] Hershey GK,“IL-13 受体与信号转导途径：一个演进的网络”(IL-13receptors

and signaling pathways:an evolving web),《变态反应与临床免疫学杂志》2003.111(4):第 677-90 页。

[0330] Howard TD,Whittaker PA,Zaiman AL,Koppelman GH,Xu J,Hanley MT,Meyers DA,Postma DS,Bleecker ER,“在荷兰人群中,白细胞介素 -13 基因的多态性的鉴定以及与哮喘和特应性反应的关联”(Identification and association of polymorphisms in the interleukin-13gene with asthma and atopy in a Dutch population),《美国呼吸系统细胞和分子生物学杂志》(Am J Respir Cell Mol Biol.)2001;25(3):377-84。

[0331] Howard TD,Koppelman GH,Xu J,Zheng SL,Postma DS,Meyers DA,Bleecker ER,“哮喘中的基因 - 基因相互作用 :患有哮喘的荷兰人群中的 IL4RA 与 IL13”(Gene-gene interaction in asthma:IL4RA and IL13in a Dutch population with asthma.),《美国人类遗传学杂志》(Am J Hum Genet.)2002;70(1):230-6。

[0332] Huang S-K,Xiao H-Q,Kleine-Tebbe J,Paciotti Gi,Marsh DG.,Lichtenstein LM, 以及 Liu MC,《免疫学杂志》(J Immunol.)1995;155(5):2688-2694。

[0333] Humbert M,Durham SR,Kimmitt P,Powell N,Assoufi B,Pfister R,Menz G,Kay AB,Corrigan CJ,“编码 IL-13 的信使核糖核酸在患有哮喘的特应性和非特应性受试者的支气管粘膜中的升高的表达”(Elevated expression of messenger ribonucleic acid encoding IL-13in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic subjects with asthma),《变态反应与临床免疫学杂志》1997;99(5):657-65。

[0334] Juniper EF,O'Byrne PM,Guyatt GH,Ferrie PJ,King DR,“测量哮喘控制的问卷的开发和验证”(Development and validation of a questionnaire to measure asthma control),《欧洲呼吸杂志》1999;14:902-7。

[0335] Juniper EF,Bousquet J,Abetz L,Bateman ED,“使用哮喘控制问卷鉴定“良好控制”和“未良好控制”的哮喘”(Identifying'well-controlled'and'not well-controlled'asthma using the Asthma Control Questionnaire),《呼吸医学杂志》(Respir Med.)2006;100:616-21。

[0336] Kauppi P,Lindblad-Toh K,Sevon P,Toivonen HT,Rioux JD,Villapakkam A,Laitinen LA,Hudson TJ,Kere J,Laitinen T,“5q31 细胞因子基因簇和白细胞介素 -4 受体在哮喘中的第二代关联研究”(A second-generation association study of the5q31cytokine gene cluster and the interleukin-4receptor in asthma),《基因组学》(Genomics),2001 年 9 月 ;77(1-2):35-42。

[0337] Komai-Koma M,McKay A,Thomson L,McSharry C,Chalmers GW,Liew FY,Thomson NC,“在哮喘中的免疫调节细胞因子 :在诱导的痰液中的 IL-15 和 IL-13”(Immuno-regulatory cytokines in asthma:IL-15and IL-13in induced sputum),《临床与实验医学杂志》(Clin Exp Allergy),2001;31(9):1441-8。

[0338] Kotsimbos TC,Ernst P,Hamid QA,“白细胞介素 -13 和白细胞介素 -4 共表达于特应性哮喘中”(Interleukin-13and interleukin-4are coexpressed in atopic asthma),《美国医师协会会议录》(Proc Assoc Am Physicians),1996;108(5):368-73。

[0339] Kroegel,Julius,Matthys,Virchow,Luttmann,“在特应性哮喘中局部变应原激发之后白细胞介素 -13 的支气管内分泌 :与白细胞介素 -4 和嗜酸性粒细胞计数的关系”

(Endobronchial secretion of interleukin-13following local allergen challenge in atopic asthma:relationship to interleukin-4and eosinophil counts),《欧洲呼吸杂志》1996;9:899.

[0340] Liu X,Nickel R,Beyer K,Wahn U,Ehrlich E,Freidhoff LR, Björkstén B,Beaty TH,Huang SK,“IL13 编码区变异体在德国多中心特应性研究(MAS-90)中与高总血清 IgE 水平和特应性皮炎相关”(An IL13coding region variant is associated with a high total serum IgE level and atopic dermatitis in the German multicenter atopy study(MAS-90)),《变态反应与临床免疫学杂志》2000;106(1Pt1):167-70。

[0341] Naseer T,Minshall EM,Leung DY,Laberge S,Ernst P,Martin RJ,Hamid Q,“IL-12 和 IL-13mRNA 在哮喘中的表达以及它们在对类固醇疗法的反应中的调节作用”(Expression of IL-12and IL-13mRNA in asthma and their modulation in response to steroid therapy),《美国呼吸道与危重症监护医学杂志》(Am J Respir Crit Care Med),1997;155(3):845-51。

[0342] Reddel HK,Taylor DR,Bateman ED 等人,“官方的美国胸科协会 / 欧洲呼吸协会声明 :哮喘控制和加重 :标准化临床哮喘试验和临床实践的终点”(An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement:asthma control and exacerbations:standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice),《美国呼吸道与危重症监护医学杂志》2009;180:59-99。

[0343] Saha SK,Berry MA,Parker D,Siddiqui S,Morgan A,May R,Monk P,Bradding P,Wardlaw AJ,Pavord ID,Brightling CE,“在重度哮喘中增加的痰液和支气管活组织检查 IL-13 表达”(Increased sputum and bronchial biopsy IL-13expression in severe asthma),《变态反应与临床免疫学杂志》2008Mar;121(3):685-91。

[0344] Tamura K,Suzuki M,Arakawa H,Tokuyama K,Morikawa A,“STAT6 基因多态性和过敏性疾病的连锁与关联研究”(Linkage and association studies of STAT6gene polymorphisms and allergic diseases),《国际过敏症与免疫学文献》(Int Arch Allergy Immunol),2003 年五月 ;131(1):33-8。

[0345] van der Pouw Kraan TC,van Veen A,Boeije LC,van Tuyl SA,de Groot ER,Stapel SO,Bakker A,Verweij CL,Aarden LA,van der Zee JS,“与过敏性哮喘的增加的风险相关的 IL-13 启动子多态性”(An IL-13promoter polymorphism associated with increased risk of allergic asthma),《基因与免疫》(Genes Immun),1999;1(1):61-5。

[0346] Venkayya R,Lam M,Willkom M,Grünig G,Corry DB,Erle DJ,“Th2 淋 巴 细胞产物 IL-4 和 IL-13 通过对居留气道细胞的直接作用快速诱导气道高反应性”(The Th2lymphocyte products IL-4and IL-13rapidly induce airway hyperresponsiveness through direct effects on resident airway cells),《美国呼吸系统细胞和分子生物学杂志》,2002;26(2):202-8。

[0347] Vladich FD,Brazille SM,Stern D,Peck ML,Ghittoni R,Vercelli D,“IL-13R130Q,一种常见的与过敏症和哮喘相关的变异体,增强人类过敏性炎症的基本效应机制”(IL-13R130Q,a common variant associated with allergy and asthma,enhances effector mechanisms essential for human allergic inflammation),《临床研究杂志》

(J Clin Invest).2005;115(3):747-54。

[0348] Wills-Karp M,Luyimbazi J,Xu X,Schofield B,Neben TY,Karp CL,Donaldson D,“白细胞介素-13:过敏性哮喘的核心介质”(Interleukin-13:Central mediator of allergic asthma),《科学》1998;282:2258-2261。

[0349] Zhu Z,Homer RJ,Wang Z,Chen Q,Geba GP,Wang J等人,“白细胞介素-13的肺表达引起炎症、粘液产生过多、上皮下纤维化、生理学异常、以及嗜酸性粒细胞趋化因子产生”(Pulmonary expression of interleukin-13causes inflammation,mucus hypersecretion,subepithelial fibrosis,physiologic abnormalities,and eotaxin production),《临床研究杂志》1999;103:779-88。

[0350] 序列表信息

[0351] 川隆单抗(BAK502G9、CAT-354):

[0352] SEQ ID NO:7是HCDR1;

[0353] SEQ ID NO:8是HCDR2;

[0354] SEQ ID NO:9是HCDR3;

[0355] SEQ ID NO:10是LCDR1;

[0356] SEQ ID NO:11是LCDR2;并且

[0357] SEQ ID NO:12是LCDR3。

[0358] SEQ ID NO:15是VH片段

[0359] SEQ ID NO:16是VL片段

[0360] 川隆单抗的变异体(HCDR1、2、3,LCDR1、2、3)

[0361] BAK278D6(SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6);

[0362] BAK1183H4(SEQ ID NO:97、98、99、100、101、102);

[0363] BAK1167F02(SEQ ID NO:64、65、66、67、68、69);

[0364] BAK1111D10(SEQ ID NO:91、92、93、94、95、96)

[0365] BAK1166G02(SEQ ID NO:67、68、69、70、71、72);

[0366] BAK1167F04(SEQ ID NO:85、86、87、88、89、90);

[0367] BAK1184C8(SEQ ID NO:73、74、75、76、77、78);

[0368] BAK1185E1(SEQ ID NO:79、80、81、82、83、84);以及

[0369] BAK1185F8(SEQ ID NO:103、104、105、106、107、108)。

[0370] 川隆单抗的变异体(VH、VL)

[0371] BAK278D6(VH SEQ ID NO:13;VL SEQ ID NO:14);

[0372] BAK1183H4(VH SEQ ID NO:37;VL SEQ ID NO:38);

[0373] BAK1167F02(VH SEQ ID NO:35;VL SEQ ID NO:36);

[0374] BAK1111D10(VH SEQ ID NO:41;VL SEQ ID NO:42);

[0375] BAK1166G02(VH SEQ ID NO:53;VL SEQ ID NO:54);

[0376] BAK1167F04(VH SEQ ID NO:43;VL SEQ ID NO:44);

[0377] BAK1184C8(VH SEQ ID NO:45;VL SEQ ID NO:46);

[0378] BAK1185E1(VH SEQ ID NO:47;VL SEQ ID NO:48);以及

[0379] BAK1185F8(VH SEQ ID NO:49;VL SEQ ID NO:50)。

[0380] BAK278D6

[0381] 重链

[0382] CDR1-SEQ ID NO1:NYGLS

[0383] CDR2-SEQ ID NO2:WISANNGDTNYGQEFQG

[0384] CDR3-SEQ ID NO3:DSSSNWARWFFDL

[0385] BAK278D6

[0386] 轻链

[0387] CDR1-SEQ ID NO4:GGNNIGSKLVH

[0388] CDR2-SEQ ID NO5:DDGDRPS

[0389] CDR3-SEQ ID NO6:QVWDTGSDPVV

[0390] BAK502G9

[0391] 重链

[0392] CDR1-SEQ ID NO7:NYGLS

[0393] CDR2-SEQ ID NO8:WISANNGDTNYGQEFQG

[0394] CDR3-SEQ ID NO9:DSSSSWARWFFDL

[0395] 轻链

[0396] CDR1-SEQ ID NO10:GGNIIGSKLVH

[0397] CDR2-SEQ ID NO11:DDGDRPS

[0398] CDR3-SEQ ID NO12:QVWDTGSDPVV

[0399] BAK278D6

[0400] 重链结构域

[0401] SEQ ID NO13：

[0402] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFRNYGLSWVRQAPGQGLE

[0403] WMGWISANNGDTNYGQEFQGRITMTTETSTNTAHMELRSLRSDDTAV

[0404] YYCVRDSSSNWARWFFDLWGKGTMVTVSS

[0405] BAK278D6

[0406] 轻链结构域

[0407] SEQ ID NO14：

[0408] SYVLTQPPSVSVAPGQTARIPCGGNNIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVVY

[0409] DDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRIDAGDEADYYCQVWDTGSDPV

[0410] VFGGGTKLTVL

[0411] BAK502G9

[0412] 重链结构域

[0413] SEQ ID NO15：

[0414] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLSWVRQAPGQGLE

[0415] WMGWISANNGDTNYGQEFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAV

[0416] YYCARDSSSSWARWFFDLWGRGTLVTVSS

[0417] BAK502G9

[0418] 轻链结构域

[0419] SEQ ID NO16：

[0420] SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVIYD

[0421] DGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDTGSDPVV

[0422] FGGGTKLTVL

[0423] BAK278D6

[0424] 重链

[0425] FR1-SEQ ID NO17：EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFR

[0426] FR2-SEQ ID NO18：WVRQAPGQGLEWMG

[0427] FR3-SEQ ID NO19：RITMTTETSTNTAHMELRSLRSDDTAVYYCVR

[0428] BAK278D6

[0429] 轻链

[0430] FR1-SEQ ID NO20：SYVLTQPPSVSVAPGQTARIPC

[0431] FR2-SEQ ID NO21：WYQQKPGQAPVLVVY

[0432] FR3-SEQ ID NO22：GIPERFSGSNSGNTATLTISRIDAGDEADYYC

[0433] BAK167A11

[0434] 重链结构域

[0435] SEQ ID NO 23 ：

[0436] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV

[0437] SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA

[0438] RVGAAGEGYYGYWGRGTLVTVSS

[0439] BAK167A11

[0440] 轻链结构域

[0441] SEQ ID NO24：

[0442] NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIY

[0443] DDNQRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSNND

[0444] VFGGGTKVTVL

[0445] BAK209B11

[0446] 重链结构域

[0447] SEQ ID NO25：

[0448] QVQLQESGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLE

[0449] WVSSISASGDSTFYADSVKGRFTISRDNNKNMVFLQVNSLRADDTAVYF

[0450] CAKDWSQWLVGDAFDVWGRGTTVTVSS

[0451] BAK209B11

[0452] 轻链结构域

[0453] SEQ ID NO26：

[0454] DIQLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSVSLWVAWYQQRPGKAPKLLIY

[0455] DGSTLQSGVPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYKTFSTFGQ

[0456] GTKVEIKRA

[0457] BAK502G9

[0458] 重链

[0459] FR1-SEQ ID NO27 :QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT

[0460] FR2-SEQ ID NO28 :WYRQAPGQGLEWMG

[0461] FR3-SEQ ID NO29 :RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR

[0462] BAK502G9

[0463] 轻链

[0464] FR1-SEQ ID NO30 :SYVLTQPPSVSVAPGKTARITC

[0465] FR2-SEQ ID NO31 :WYQQKPGQAPVLVIY

[0466] FR3-SEQ ID NO32 :GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYC

[0467] BAK615E3

[0468] 重链结构域

[0469] SEQ ID NO33 :

[0470] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV

[0471] SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA

[0472] RVGKATTEEGYYGYWGRGTLVTVSS

[0473] BAK615E3

[0474] 轻链结构域

[0475] SEQ ID NO34 :

[0476] NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIY

[0477] DDNQRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSNND

[0478] VFGGGTKVTVL

[0479] BAK1167F2

[0480] 重链结构域

[0481] SEQ ID NO35 :

[0482] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFEQTGVSWVRQAPGQGLE

[0483] WMGWISANNGDTNYGQEFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAV

[0484] YYCARDSSSSWARWFFDLWGRGTLVTVSS

[0485] BAK1167F2

[0486] 轻链结构域

[0487] SEQ ID NO36 :

[0488] SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVIYD

[0489] DGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDTGSDPVV

[0490] FGGGTKLTVL

[0491] BAK1183H4

[0492] 重链结构域

[0493] SEQ ID NO37 :

[0494] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLSWVRQAPGQGLE

[0495] WMGWINYDGGNTQYGQEFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAV

[0496] YYCARDSSSSWARWFFDLWGRGTLVTVSS

[0497] BAK1183H4

[0498] 轻链结构域

[0499] SEQ ID NO38：

[0500] SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVIYD

[0501] DGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDTGSDPVV

[0502] FGGGTKLTVL

[0503] BAK1105H3

[0504] 重链结构域

[0505] SEQ ID NO39：

[0506] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLSWVRQAPGQGLE

[0507] WMGWISGLNGETLYGQEFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVY

[0508] YCARDSSSSWARWFFDLWGRGTLVTVSS

[0509] BAK1105H3

[0510] 轻链结构域

[0511] SEQ ID NO40：

[0512] SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVIYD

[0513] DGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDTGSDPVV

[0514] FGGGTKLTVL

[0515] BAK1111D10

[0516] 重链结构域

[0517] SEQ ID NO41：

[0518] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLSWVRQAPGQGLE

[0519] WMGWIATPDGQTSYGQEFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVY

[0520] YCARDSNSSWARWFFDLWGRGTLVTVSS

[0521] BAK1111D10

[0522] 轻链结构域

[0523] SEQ ID NO42：

[0524] SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVIYD

[0525] DGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDTGSDPVV

[0526] FGGGTKLTVL

[0527] BAK1167F4

[0528] 重链结构域

[0529] SEQ ID NO43：

[0530] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDTGVSWVRQAPGQGLEW

[0531] MGWISANNGDTNYGQEFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVY

[0532] YCARDSSSSWARWFFDLWGRGTLVTVSS

[0533] BAK1167F4

[0534] 轻链结构域

[0535] SEQ ID NO44：

[0536] SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVIYD

[0537] DGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDTGSDPVV

[0538] FGGGTKLTVL

[0539] BAK1184C8

[0540] 重链结构域

[0541] SEQ ID NO45：

[0542] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLSWVRQAPGQGLE

[0543] WMGWISGSNGYTSYGQEFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVY

[0544] YCARDSSSSWARWFFDLWGRGTLVTVSS

[0545] BAK1184C8

[0546] 轻链结构域

[0547] SEQ ID NO46：

[0548] SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVIYD

[0549] DGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDTGSDPVV

[0550] FGGGTKLTVL

[0551] BAK1185E1

[0552] 重链结构域

[0553] SEQ ID NO47：

[0554] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLSWVRQAPGQGLE

[0555] WMGWINDATGDTQYGQEFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAV

[0556] YYCARDSSSSWARWFFDLWGRGTLVTVSS

[0557] BAK1185E1

[0558] 轻链结构域

[0559] SEQ ID NO48：

[0560] SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVIYD

[0561] DGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDTGSDPVV

[0562] FGGGTKLTVL

[0563] BAK1185F8

[0564] 重链结构域

[0565] SEQ ID NO49：

[0566] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYGLSWVRQAPGQGLE

[0567] WMGWIRNIDGYTIYGQEFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVY

[0568] YCARDSSSSWARWFFDLWGRGTLVTVSS

[0569] BAK1185F8

[0570] 轻链结构域

[0571] SEQ ID NO50：

[0572] SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVIYD

[0573] DGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDTGSDPVV

[0574] FGGGTKLTVL

[0575] BAK1187B4

[0576] 重链结构域

[0577] SEQ ID NO51：

[0578] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLSWVRQAPGQGLE

[0579] WMGWIDDDSGTTIYGQEFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVY

[0580] YCARDSSSSWARWFFDLWGRGTLVTVSS

[0581] BAK1187B4

[0582] 轻链结构域

[0583] SEQ ID NO52：

[0584] SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVIYD

[0585] DGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDTGSDPVV

[0586] FGGGTKLTVL

[0587] BAK1166G2

[0588] 重链结构域

[0589] SEQ ID NO53：

[0590] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFANTGISWVRQAPGQGLEW

[0591] MGWISANNGDTNYGQEFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVY

[0592] YCARDSSSSWARWFFDLWGRGTLVTVSS

[0593] BAK1166G2

[0594] 轻链结构域

[0595] SEQ ID NO54：

[0596] SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVIYD

[0597] DGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDTGSDPVV

[0598] FGGGTKLTVL

[0599] BAK167A11

[0600] 重链

[0601] CDR1-SEQ ID NO55：SYAMS

[0602] CDR2-SEQ ID NO56：AISGSGGSTYYADSVKG

[0603] CDR3-SEQ ID NO57：VGAAGEGYYGY

[0604] BAK167A11

[0605] 轻链

[0606] CDR1-SEQ ID NO58：TRSSGSIASNYVQ

[0607] CDR2-SEQ ID NO59：DDNQRPS

[0608] CDR3-SEQ ID NO60：QSYDSNNDV

[0609] BAK1167F2

[0610] 重链

[0611] CDR1-SEQ ID NO61：QTGVS

[0612] CDR2-SEQ ID NO62：WISANNGDTNYGQEFQG

[0613] CDR3-SEQ ID NO63：DSSSSWARWFFDL

[0614] BAK1167F2

[0615] 轻链

[0616] CDR1-SEQ ID NO64 :GGNIIGSKLVH

[0617] CDR2-SEQ ID NO65 :DDGDRPS

[0618] CDR3-SEQ ID NO66 :QVWDTGSDPVV

[0619] BAK1166G2

[0620] 重链

[0621] CDR1-SEQ ID NO67 :NTGIS

[0622] CDR2-SEQ ID NO68 :WISANNGDTNYGQEFQG

[0623] CDR3-SEQ ID NO69 :DSSSSWARWFFDL

[0624] BAK1166G2

[0625] 轻链

[0626] CDR1-SEQ ID NO70 :GGNIIGSKLVH

[0627] CDR2-SEQ ID NO71 :DDGDRPS

[0628] CDR3-SEQ ID NO72 :QVWDTGSDPVV

[0629] BAK1184C8

[0630] 重链

[0631] CDR1-SEQ ID NO73 :NYGLS

[0632] CDR2-SEQ ID NO74 :WISGSNGYTSYGQEFQG

[0633] CDR3-SEQ ID NO75 :DSSSSWARWFFDL

[0634] BAK1184C8

[0635] 轻链

[0636] CDR1-SEQ ID NO76 :GGNIIGSKLVH

[0637] CDR2-SEQ ID NO77 :DDGDRPS

[0638] CDR3-SEQ ID NO78 :QVWDTGSDPVV

[0639] BAK1185E1

[0640] 重链

[0641] CDR1-SEQ ID NO79 :NYGLS

[0642] CDR2-SEQ ID NO80 :WINDATGDTQYGQEFQG

[0643] CDR3-SEQ ID NO81 :DSSSSWARWFFDL

[0644] BAK1185E1

[0645] 轻链

[0646] CDR1-SEQ ID NO82 :GGNIIGSKLVH

[0647] CDR2-SEQ ID NO83 :DDGDRPS

[0648] CDR3-SEQ ID NO84 :QVWDTGSDPVV

[0649] BAK1167F4

[0650] 重链

[0651] CDR1-SEQ ID NO85 :DTGVS

[0652] CDR2-SEQ ID NO86 :WISANNGDTNYGQEFQG

[0653] CDR3-SEQ ID NO87 :DSSSSWARWFFDL

[0654] BAK1167F4

[0655] 轻链

[0656] CDR1-SEQ ID NO88 :GGNIIGSKLVH

[0657] CDR2-SEQ ID NO89 :DDGDRPS

[0658] CDR3-SEQ ID NO90 :QVWDTGSDPVV

[0659] BAK1111D10

[0660] 重链

[0661] CDR1-SEQ ID NO91 :NYGLS

[0662] CDR2-SEQ ID NO92 :WIATPDGQTSYGQEFQG

[0663] CDR3-SEQ ID NO93 :DSNSSWARWFFDL

[0664] BAK1111D10

[0665] 轻链

[0666] CDR1-SEQ ID NO94 :GGNIIGSKLVH

[0667] CDR2-SEQ ID NO95 :DDGDRPS

[0668] CDR3-SEQ ID NO96 :QVWDTGSDPVV

[0669] BAK1183H4

[0670] 重链

[0671] CDR1-SEQ ID NO97 :NYGLS

[0672] CDR2-SEQ ID NO98 :WINYDGGNTQYGQEFQG

[0673] CDR3-SEQ ID NO99 :DSSSSWARWFFDL

[0674] BAK1183H4

[0675] 轻链

[0676] CDR1-SEQ ID NO100 :GGNIIGSKLVH

[0677] CDR2-SEQ ID NO101 :DDGDRPS

[0678] CDR3-SEQ ID NO102 :QVWDTGSDPVV

[0679] BAK1185H8

[0680] 重链

[0681] CDR1-SEQ ID NO103 :DYGLS

[0682] CDR2-SEQ ID NO104 :WRINDGYTIYGQEFQG

[0683] CDR3-SEQ ID NO105 :DSSSSWARWFFDL

[0684] BAK1185H8

[0685] 轻链

[0686] CDR1-SEQ ID NO106 :GGNIIGSKLVH

[0687] CDR2-SEQ ID NO107 :DDGDRPS

[0688] CDR3-SEQ ID NO108 :QVWDTGSDPVV

[0689] BAK278D6

[0690] 重链 -SEQ ID NO:109

[0691] CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG

GCTTCTGGTTACACCTTTACAAATTATGGTCTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG
ATGGATCAGCGCTAATAATGGCGACACAAATTATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATACAT
CCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGACTCC
AGCAGCAACTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGCCGGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

[0692] BAK278D6

[0693] 轻链 -SEQ ID NO:110

[0694] TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGTAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGG
GGAAACAACATTGGAAGTAAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTATGA
TGATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA
GCAGGGTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGTATTCGGC
GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

[0695] BAK502G9

[0696] 重链 -SEQ ID NO:111

[0697] CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG
GCTTCTGGTTACACCTTTACAAATTATGGTCTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG
ATGGATCAGCGCTAATAATGGCGACACAAATTATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATACAT
CCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGACTCC
AGCAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGCCGGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

[0698] BAK502G9

[0699] 轻链 -SEQ ID NO:112

[0700] TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGG
GGAAACATCATTGGAAGTAAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTATGA
TGATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA
GCAGGGTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGTATTCGGC
GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

[0701] BAK1105H03

[0702] 重链 -SEQ ID NO:113

[0703] CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG
GCTTCTGGTTACACCTTTACAAATTATGGTCTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG
ATGGATCTCCGGCTTGAACGGCGAGACATTGTATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATACAT
CCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGACTCC
AGCAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGCCGGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

[0704] BAK1105H03

[0705] 轻链 -SEQ ID NO:114

[0706] TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGG
GGAAACATCATTGGAAGTAAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTATGA
TGATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA
GCAGGGTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGTATTCGGC
GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

[0707] BAK1111D10

[0708] 重链-SEQ ID NO:115

[0709] CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG GCTTCTGGTTACACCTTTACAAATTATGGTCTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG ATGGATCGCAACCCCAGACGGCCAGACAAGCTATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATACAT CCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGACTCC AACAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGCCGGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

[0710] BAK1111D10

[0711] 轻链-SEQ ID NO:116

[0712] TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGG GGAAACATCATTGGAAGTAAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTATGA TGATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCAGGGTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGTATTCGGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

[0713] BAK1167F2

[0714] 重链-SEQ ID NO:117

[0715] CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG GCTTCTGGTTACACCTTTGAGCAGACCGGCGTCTCCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG ATGGATCAGCGCTAATAATGGCGACACAAATTATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATACAT CCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGACTCC AGCAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGCCGGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

[0716] BAK1167F2

[0717] 轻链-SEQ ID NO:118

[0718] TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGG GGAAACATCATTGGAAGTAAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTATGA TGATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCAGGGTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGTATTCGGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

[0719] BAK1167F04

[0720] 重链-SEQ ID NO:119

[0721] CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG GCTTCTGGTTACACCTTTATCGACACCGGGGTCTCCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG ATGGATCAGCGCTAATAATGGCGACACAAATTATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATACAT CCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGACTCC AGCAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGCCGGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

[0722] BAK1167F04

[0723] 轻链-SEQ ID NO:120

[0724] TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGG GGAAACATCATTGGAAGTAAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTATGA

TGATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA
GCAGGGTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGTATTCGGC
GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

[0725] BAK1183H4

[0726] 重链-SEQ ID NO:121

[0727] CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG
GCTTCTGGTTACACCTTTACAAATTATGGTCTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG
ATGGATCAACTACGACGGCGGCAACACACAGTATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATACAT
CCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGACTCC
AGCAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGCCGGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

[0728] BAK1183H4

[0729] 轻链-SEQ ID NO:122

[0730] TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGG
GGAAACATCATTGGAAGTAAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTATGA
TGATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA
GCAGGGTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGTATTCGGC
GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

[0731] BAK1184C8

[0732] 重链-SEQ ID NO:123

[0733] CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG
GCTTCTGGTTACACCTTTACAAATTATGGTCTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG
ATGGATCAGCGGGAGCAACGGCTACACATCTTATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATACGT
CCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGACTCC
AGCAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGCCGGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

[0734] BAK1184C8

[0735] 轻链-SEQ ID NO:124

[0736] TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGG
GGAAACATCATTGGAAGTAAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTATGA
TGATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA
GCAGGGTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGTATTCGGC
GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

[0737] BAK1185E1

[0738] 重链-SEQ ID NO:125

[0739] CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG
GCTTCTGGTTACACCTTTACAAATTATGGTCTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG
ATGGATCAACGACGCCACCGGCGACACACAGTATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATACAT
CCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGACTCC
AGCAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGCCGGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

[0740] BAK1185E1

[0741] 轻链 -SEQ ID NO:126

[0742] TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGG GGAAACATCATTGGAAGTAAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTATGA TGATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCAGGGTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGTATTCGGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

[0743] BAK1185F8

[0744] 重链 -SEQ ID NO:127

[0745] CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG GCTTCTGGTTACACCTTTACAGATTATGGTCTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTAGAGTGGATGGG ATGGATCCGCAACATCGACGGCTACACAATTTATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATACAT CCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGACTCC AGCAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGCCGGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

[0746] BAK1185F8

[0747] 轻链 -SEQ ID NO:128

[0748] TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGG GGAAACATCATTGGAAGTAAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTATGA TGATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCAGGGTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGTATTCGGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

[0749] BAK1187B4

[0750] 重链 -SEQ ID NO:129

[0751] CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG GCTTCTGGTTACACCTTTACAAATTATGGTCTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG ATGGATCGACGACGACAGCGGCACGACAATATATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATACAT CCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGACTCC AGCAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGCCGGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

[0752] BAK1187B4

[0753] 轻链 -SEQ ID NO:130

[0754] TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGG GGAAACATCATTGGAAGTAAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTATGA TGATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCAGGGTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGTATTCGGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

[0755] BAK1166G02

[0756] 重链 -SEQ ID NO:131

[0757] CAAGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG GCTTCTGGTTACACCTTTGCGAACACCGGGATCTCGTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG ATGGATCAGCGCTAATAATGGCGACACAAATTATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATACAT

CCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGACTCC AGCAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGTCGGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

[0758] BAK1166G02

[0759] 轻链 -SEQ ID NO:132

[0760] TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGG GGAAACATCATTGGAAGTAAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTATGA TGATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCAGGGTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGTATTCGGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

[0761] BAK165E7

[0762] 重链 -SEQ ID NO:133

[0763] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLSWVRQAPGQGLEWMGWISANNGETNYGQEFQGRVT MTTETPTNTAHMELRSLTSDDTAVYYCVRDSSSNWARWYFDLWGQGTLVTVSS

[0764] BAK165E7

[0765] 轻链 -SEQ ID NO:134

[0766] SYVLTQPPSVSVAPGQTARIPCGGNNIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVVYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNT ATLTISRIDAGDEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVLG

[0767] BAK165E7

[0768] 重链

[0769] SEQ ID NO:135NYGLS

[0770] SEQ ID NO:136WISANNGETNYGQEFQG

[0771] SEQ ID NO:137DSSSNWARWYFDL

[0772] BAK165E7

[0773] 轻链

[0774] CDR1-SEQ ID NO:138GGNNIGSKLVH

[0775] CDR2-SEQ ID NO:139DDGDRPS

[0776] CDR3-SEQ ID NO:140QVWDTGSDPVV

[0777] BAK582F7

[0778] 重链

[0779] CDR1-SEQ ID NO141:SYAMS

[0780] CDR2-SEQ ID NO142:AISGSGGSTYYADSVKG

[0781] CDR3-SEQ ID NO143:VGAAGEGYYGY

[0782] BAK582F7

[0783] 轻链

[0784] CDR1-SEQ ID NO144:TRSSGSIASNYVE

[0785] CDR2-SEQ ID NO145:DDNQRPS

[0786] CDR3-SEQ ID NO146:QSYDSNNDV

[0787] BAK612B5

[0788] 重链

[0789] CDR1-SEQ ID NO147:SYAMS

[0790] CDR2-SEQ ID NO148:AISGSGGSTYYADSVKG

[0791] CDR3-SEQ ID NO149:VGRATTDEGYYGY

[0792] BAK612B5

[0793] 轻链

[0794] CDR1-SEQ ID NO150:TRSSGSIASNYVQ

[0795] CDR2-SEQ ID NO151:DDNQRPS

[0796] CDR3-SEQ ID NO152:QSYDSNNDV

[0797] BAK615E3

[0798] 重链

[0799] CDR1-SEQ ID NO153:SYAMS

[0800] CDR2-SEQ ID NO154:AISGSGGSTYYADSVKG

[0801] CDR3-SEQ ID NO155:VGKATTEEGYY

[0802] BAK615E3

[0803] 轻链

[0804] CDR1-SEQ ID NO156:TRSSGSIASNYVQ

[0805] CDR2-SEQ ID NO157:DDNQRPS

[0806] CDR3-SEQ ID NO158:QSYDSNNDV

[0807] BAK0278D6

[0808] 重链

[0809] CDR1-SEQ ID NO159:AATTATGGTCTCAGC

[0810] CDR2- SEQ ID NO

[0811] 160:TGGATCAGCGCTAATAATGGCGACACAAATTATGGACAGGAATTC

[0812] CAGGGC

[0813] CDR3- SEQ ID NO

[0814] 161:GACTCCAGCAGCAACTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTC

[0815] BAK278D6

[0816] 轻链

[0817] CDR1- SEQ ID NO

[0818] 162:GGGGGAAACAACATTGGAAGTAAACTTGTACAC

[0819] CDR2-SEQ ID NO163:GATGATGGCGACCGGCCCTCA

[0820] CDR3- SEQ ID NO

[0821] 164:CAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGTA

[0822] BAK502G9

[0823] 重链

[0824] CDR1-SEQ ID NO165:AATTATGGTCTCAGC

[0825] CDR2- SEQ ID NO

[0826] 166:TGGATCAGCGCTAATAATGGCGACACAAATTATGGACAGGAATTC

[0827] CAGGGC

[0828] CDR3- SEQ ID NO

[0829] 167:GACTCCAGCAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTC

[0830] BAK502G9

[0831] 轻链

[0832] CDR1- SEQ ID NO

[0833] 168:GGGGGAAACATCATTGGAAGTAAACTTGTACAC

[0834] CDR2-SEQ ID NO169:GATGATGGCGACCGGCCCTCA

[0835] CDR3- SEQ ID NO

[0836] 170:CAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGTA

[0837] CH 结构域 -SEQ ID NO:171

[0838] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0839] CL 结构域 -SEQ ID NO:172

[0840] QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASS YLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0001]

序列表

<110> 米迪缪尼有限公司(MedImmune Limited)

<120> 用于改善肺功能的疗法

<130> MED0593.PRO

<140>
<141>

<150>
<151>
<150>
<151>
<150>
<151>
<150>
<151>

<160> 249
<170> PatentIn version 3.1

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 1

Asn Tyr Gly Leu Ser
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 2

Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe Gln Gly
1 5 10 15

<210> 3
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 3

[0002]

Asp Ser Ser Ser Asn Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 4

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 5

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 6

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Val
1 5 10

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 7

Asn Tyr Gly Leu Ser
1 5

<210> 8
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 8

[0003]

Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe Gln Gly
1 5 10 15

<210> 9
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 9

Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 10

Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 11

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 12

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Val
1 5 10

<210> 13
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

[0004]

<400> 13

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ile Thr Met Thr Thr Glu Thr Ser Thr Asn Thr Ala His
65 70 75 80

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

Val Arg Asp Ser Ser Ser Asn Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Lys Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 14

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

Thr Ala Arg Ile Pro Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Leu Val
20 25 30

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

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ile Asp Ala Gly
65 70 75 80

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

[0005]

85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 15
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 15

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 16
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 16

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val
20 25 30

[0006]

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

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 17
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 17

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg
20 25 30

<210> 18
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 18

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 19
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 19

Arg Ile Thr Met Thr Thr Glu Thr Ser Thr Asn Thr Ala His Met Glu
1 5 10 15

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

[0007]

20 25 30

<210> 20
<211> 22
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 20

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

Thr Ala Arg Ile Pro Cys
20

<210> 21
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 21

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
1 5 10 15

<210> 22
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 22

Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Ile Asp Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 23
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 23

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

[0008]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser 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 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 Arg Val Gly Ala Ala Gly Glu Gly Tyr Tyr Gly Tyr Trp Gly Arg
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 24
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 24

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Thr Val
35 40 45

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

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
85 90 95

Asn Asn Asp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

[0009]

<210> 25
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 25

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

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
20 25 30

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

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

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asn Lys Asn Met Val
65 70 75 80

Phe Leu Gln Val Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Lys Asp Trp Ser Gln Trp Leu Val Gly Asp Ala Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Arg Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 26
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 26

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Leu Trp
20 25 30

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

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

[0010]

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Thr Phe Ser Thr
85 90 95

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

<210> 27
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 27

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 28
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 28

Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 29
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 29

Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 30
<211> 22

[0011]

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 30

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys
20

<210> 31
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 31

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 32
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 32

Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 33
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 33

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

[0012]

```
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Arg Val Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gly Tyr Tyr Gly Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 34
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 34

```
Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1               5                   10                  15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn
            20                  25                  30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Thr Val
        35                  40                  45

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

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65                  70                  75                  80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
                85                  90                  95

Asn Asn Asp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 35
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 35

[0013]

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Glu Gln Thr
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
            100                 105                 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 36
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 36

```
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
1               5                  10                  15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val
            20                  25                  30

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

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro
                85                  90                  95
```

[0014]

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 37
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 37

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Tyr Asp Gly Gly Asn Thr Gln Tyr Gly Gln Glu Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 38
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 38

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val
20 25 30

[0015]

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

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 39
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 39

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Gly Leu Asn Gly Glu Thr Leu Tyr Gly Gln Glu Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 40

[0016]

<211> 108
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 40

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val
20 25 30

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

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 41
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 41

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

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

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

Gly Trp Ile Ala Thr Pro Asp Gly Gln Thr Ser Tyr Gly Gln Glu Phe
50 55 60

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

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

[0017]

85 90 95

Ala Arg Asp Ser Asn Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 42
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 42

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val
20 25 30

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

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 43
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 43

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Thr
20 25 30

[0018]

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

Gly Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 44
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 44

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val
20 25 30

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

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 45

[0019]

<211> 122
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 45

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Gly Ser Asn Gly Tyr Thr Ser Tyr Gly Gln Glu Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 46
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 46

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val
20 25 30

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

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

[0020]

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 47
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 47

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Asp Ala Thr Gly Asp Thr Gln Tyr Gly Gln Glu Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 48
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 48

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

[0021]

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val
20 25 30

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

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 49
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 49

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Arg Asn Ile Asp Gly Tyr Thr Ile Tyr Gly Gln Glu Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

[0022]

<210> 50
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 50

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val
20 25 30

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

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 51
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 51

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Asp Ser Gly Thr Thr Ile Tyr Gly Gln Glu Phe
50 55 60

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

[0023]

65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 52
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 52

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val
20 25 30

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

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 53
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 53

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

[0024]

```
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asn Thr
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
            100                 105                 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 54
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 54

```
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
1               5                   10                  15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val
            20                  25                  30

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

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro
                85                  90                  95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

[0025]

<210> 55
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 55

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 56
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 56

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

Gly

<210> 57
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 57

Val Gly Ala Ala Gly Glu Gly Tyr Tyr Gly Tyr
1 5 10

<210> 58
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 58

Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn Tyr Val Gln
1 5 10

<210> 59
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

[0026]

<400> 59

Asp Asp Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 60

Gln Ser Tyr Asp Ser Asn Asn Asp Val
1 5

<210> 61
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 61

Gln Thr Gly Val Ser
1 5

<210> 62
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 62

Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe Gln Gly
1 5 10 15

<210> 63
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 63

Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 64
<211> 11
<212> PRT

[0027]

<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 64

Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 65
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 65

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 66
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 66

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Val
1 5 10

<210> 67
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 67

Asn Thr Gly Ile Ser
1 5

<210> 68
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 68

Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe Gln Gly
1 5 10 15

<210> 69
<211> 13

[0028]

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 69

Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 70
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 70

Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 71
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 71

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 72
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 72

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Val
1 5 10

<210> 73
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 73

Asn Tyr Gly Leu Ser
1 5

<210> 74

[0029]

<210> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 74

Trp Ile Ser Gly Ser Asn Gly Tyr Thr Ser Tyr Gly Gln Glu Phe Gln Gly
1 5 10 15

<210> 75
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 75

Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 76
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 76

Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 77
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 77

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 78
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 78

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Val
1 5 10

[0030]

<210> 79
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 79

Asn Tyr Gly Leu Ser
1 5

<210> 80
<211> 17

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 80

Trp Ile Asn Asp Ala Thr Gly Asp Thr Gln Tyr Gly Gln Glu Phe Gln Gly
1 5 10 15

<210> 81
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 81

Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 82
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 82

Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 83
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 83

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser
1 5

[0031]

<210> 84
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 84

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Val
1 5 10

<210> 85
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 85

Asp Thr Gly Val Ser
1 5

<210> 86
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 86

Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe Gln Gly
1 5 10 15

<210> 87
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 87

Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 88
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 88

Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val His

[0032]

1 5 10

<210> 89
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 89

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 90
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 90

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Val
1 5 10

<210> 91
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 91

Asn Tyr Gly Leu Ser
1 5

<210> 92
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 92

Trp Ile Ala Thr Pro Asp Gly Gln Thr Ser Tyr Gly Gln Glu Phe Gln Gly
1 5 10 15

<210> 93
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 93

[0033]

Asp Ser Asn Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 94
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 94

Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 95
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 95

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 96
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 96

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Val
1 5 10

<210> 97
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 97

Asn Tyr Gly Leu Ser
1 5

<210> 98
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

[0034]

<400> 98

Trp Ile Asn Tyr Asp Gly Gly Asn Thr Gln Tyr Gly Gln Glu Phe Gln Gly
1 5 10 15

<210> 99
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 99

Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 100
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 100

Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 101
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 101

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 102
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 102

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Val
1 5 10

<210> 103
<211> 5
<212> PRT

[0035]

<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 103

Asp Tyr Gly Leu Ser
1 5

<210> 104
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 104

Trp Arg Ile Asn Asp Gly Tyr Thr Ile Tyr Gly Gln Glu Phe Gln Gly
1 5 10 15

<210> 105
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 105

Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 106
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 106

Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 107
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 107

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 108
<211> 11

[0036]

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 108

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Val
1 5 10

<210> 109
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 109
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttaca aattatggtc tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgcta ataatggcga cacaaattat 180

ggacaggaat tccagggcag agtcaccatg accacagata catccacgag cacagcctac 240

atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagactcc 300

agcagcaact gggcccgctg gtttttcgat ctctggggcc gggggacact ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 110
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 110
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggtaagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa cttgtacact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240

gatgaggccg actattattg tcaggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 111
<211> 366
<212> DNA

[0037]

<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 111
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttaca aattatggtc tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgcta ataatggcga cacaaattat 180

ggacaggaat tccagggcag agtcaccatg accacagata catccacgag cacagcctac 240

atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagactcc 300

agcagcagct gggcccgctg gtttttcgat ctctggggcc gggggacact ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 112
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 112
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacatcat tggaagtaaa cttgtacact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240

gatgaggccg actattattg tcaggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 113
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 113
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttaca aattatggtc tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atctccggct tgaacggcga gacattgtat 180

ggacaggaat tccagggcag agtcaccatg accacagata catccacgag cacagcctac 240

atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagactcc 300

[0038]

agcagcagct gggcccgctg gtttttcgat ctctggggcc gggggacact ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 114
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 114
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacatcat tggaagtaaa cttgtacact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240

gatgaggccg actattattg tcaggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 115
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 115
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttaca aattatggtc tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcgcaaccc cagacggcca gacaagctat 180

ggacaggaat tccagggcag agtcaccatg accacagata catccacgag cacagcctac 240

atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagactcc 300

aacagcagct gggcccgctg gtttttcgat ctctggggcc gggggacact ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 116
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 116

[0039]

tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacatcat tggaagtaaa cttgtacact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240

gatgaggccg actattattg tcaggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 117
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 117
caagtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttgag cagaccggcg tctcctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgcta ataatggcga cacaaattat 180

ggacaggaat tccagggcag agtcaccatg accacagata catccacgag cacagcctac 240

atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagactcc 300

agcagcagct gggcccgctg gtttttcgat ctctggggcc gggggacact ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 118
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 118
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacatcat tggaagtaaa cttgtacact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240

gatgaggccg actattattg tcaggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

[0040]

<210> 119
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 119
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttatc gacaccgggg tctcctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgcta ataatggcga cacaaattat 180

ggacaggaat tccagggcag agtcaccatg accacagata catccacgag cacagcctac 240

atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagactcc 300

agcagcagct gggcccgctg gtttttcgat ctctggggcc gggggacact ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 120
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 120
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacatcat tggaagtaaa cttgtacact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240

gatgaggccg actattattg tcaggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 121
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 121
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttaca aattatggtc tcagctgggt gcgacaggcc 120

[0041]

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaactacg acggcggcaa cacacagtat 180

ggacaggaat tccagggcag agtcaccatg accacagata catccacgag cacagcctac 240

atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagactcc 300

agcagcagct gggcccgctg gtttttcgat ctctggggcc gggggacact ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 122
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 122
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacatcat tggaagtaaa cttgtacact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240

gatgaggccg actattattg tcaggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 123
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 123
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttaca aattatggtc tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggga gcaacggcta cacatcttat 180

ggacaggaat tccagggcag agtcaccatg accacagata cgtccacgag cacagcctac 240

atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagactcc 300

agcagcagct gggcccgctg gtttttcgat ctctggggcc gggggacact ggtcaccgtc 360

tcctca 366

[0042]

<210> 124
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 124
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacatcat tggaagtaaa cttgtacact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240

gatgaggccg actattattg tcaggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 125
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 125
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttaca aattatggtc tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacgacg ccaccggcga cacacagtat 180

ggacaggaat tccagggcag agtcaccatg accacagata catccacgag cacagcctac 240

atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagactcc 300

agcagcagct gggcccgctg gtttttcgat ctctggggcc gggggacact ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 126
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 126
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacatcat tggaagtaaa cttgtacact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

[0043]

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240

gatgaggccg actattattg tcaggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 127
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 127
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttaca gattatggtc tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggctagagtg gatgggatgg atccgcaaca tcgacggcta cacaatttat 180

ggacaggaat tccagggcag agtcaccatg accacagata catccacgag cacagcctac 240

atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagactcc 300

agcagcagct gggcccgctg gtttttcgat ctctggggcc gggggacact ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 128
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 128
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacatcat tggaagtaaa cttgtacact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240

gatgaggccg actattattg tcaggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 129
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

[0044]

<400> 129
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttaca aattatggtc tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcgacgacg acagcggcac gacaatatat 180

ggacaggaat tccagggcag agtcaccatg accacagata catccacgag cacagcctac 240

atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagactcc 300

agcagcagct gggcccgctg gtttttcgat ctctggggcc gggggacact ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 130
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 130
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacatcat tggaagtaaa cttgtacact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240

gatgaggccg actattattg tcaggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 131
<211> 366
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 131
caagtgcagt tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttgcg aacaccggga tctcgtgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgcta ataatggcga cacaaattat 180

ggacaggaat tccagggcag agtcaccatg accacagata catccacgag cacagcctac 240

atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagactcc 300

[0045]

agcagcagct gggcccgctg gtttttcgat ctctggggtc gggggacact ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 132
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 132
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60

acctgtgggg gaaacatcat tggaagtaaa cttgtacact ggtaccagca gaagccaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240

gatgaggccg actattattg tcaggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 133
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 133

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Glu Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Glu Thr Pro Thr Asn Thr Ala His
65 70 75 80

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

Val Arg Asp Ser Ser Ser Asn Trp Ala Arg Trp Tyr Phe Asp Leu Trp
100 105 110

[0046]

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 134
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 134

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

Thr Ala Arg Ile Pro Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Leu Val
20 25 30

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

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ile Asp Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 135
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 135

Asn Tyr Gly Leu Ser
1 5

<210> 136
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 136

[0047]

Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Glu Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 137
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 137

Asp Ser Ser Ser Asn Trp Ala Arg Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 138
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 138

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 139
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 139

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 140
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 140

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Val
1 5 10

<210> 141
<211> 5

[0048]

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 141

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 142
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 142

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

Gly

<210> 143
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 143

Val Gly Ala Ala Gly Glu Gly Tyr Tyr Gly Tyr
1 5 10

<210> 144
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 144

Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn Tyr Val Glu
1 5 10

<210> 145
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 145

Asp Asp Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

[0049]

<210> 146
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 146

Gln Ser Tyr Asp Ser Asn Asn Asp Val
1 5

<210> 147
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 147

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 148
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 148

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

Gly

<210> 149
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 149

Val Gly Arg Ala Thr Thr Asp Glu Gly Tyr Tyr Gly Tyr
1 5 10

<210> 150
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

[0050]

<400> 150

Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn Tyr Val Gln
1 5 10

<210> 151
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 151

Asp Asp Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 152

Gln Ser Tyr Asp Ser Asn Asn Asp Val
1 5

<210> 153
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 153

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 154
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 154

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

Gly

[0051]

<210> 155
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 155

Val Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gly Tyr Tyr
1 5 10

<210> 156
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 156

Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn Tyr Val Gln
1 5 10

<210> 157
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 157

Asp Asp Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 158
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 158

Gln Ser Tyr Asp Ser Asn Asn Asp Val
1 5

<210> 159
<211> 15
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 159
aattatggtc tcagc 15

<210> 160

[0052]

<210> 51
<211> DNA
<212> 智人(Homo sapiens)
<213> 160
<400> tggatcagcg ctaataatgg cgacacaaat tatggacagg aattccaggg c 51

<210> 161
<211> 39
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 161
gactccagca gcaactgggc ccgctggttt ttcgatctc 39

<210> 162
<211> 33
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 162
gggggaaaca acattggaag taaacttgta cac 33

<210> 163
<211> 21
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 163
gatgatggcg accggccctc a 21

<210> 164
<211> 33
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 164
caggtgtggg atactggtag tgatcccgtg gta 33

<210> 165
<211> 15
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 165
aattatggtc tcagc 15

<210> 166
<211> 51

[0053]

<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 166
tggatcagcg ctaataatgg cgacacaaat tatggacagg aattccaggg c 51

<210> 167
<211> 39
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 167
gactccagca gcagctgggc ccgctggttt ttcgatctc 39

<210> 168
<211> 33
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 168
gggggaaaca tcattggaag taaacttgta cac 33

<210> 169
<211> 21
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 169
gatgatggcg accggccctc a 21

<210> 170
<211> 33
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 170
caggtgtggg atactggtag tgatcccgtg gta 33

<210> 171
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 171

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

[0054]

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

[0055]

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> 172
<211> 105
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 172

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

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
20 25 30

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
35 40 45

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
50 55 60

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
65 70 75 80

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
85 90 95

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 173
<211> 132
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 173

Met Ala Leu Leu Leu Thr Thr Val Ile Ala Leu Thr Cys Leu Gly Gly
1 5 10 15

Phe Ala Ser Pro Gly Pro Val Pro Pro Ser Thr Ala Leu Arg Glu Leu
20 25 30

[0056]

Ile Glu Glu Leu Val Asn Ile Thr Gln Asn Gln Lys Ala Pro Leu Cys
35 40 45

Asn Gly Ser Met Val Trp Ser Ile Asn Leu Thr Ala Gly Met Tyr Cys
50 55 60

Ala Ala Leu Glu Ser Leu Ile Asn Val Ser Gly Cys Ser Ala Ile Glu
65 70 75 80

Lys Thr Gln Arg Met Leu Ser Gly Phe Cys Pro His Lys Val Ser Ala
85 90 95

Gly Gln Phe Ser Ser Leu His Val Arg Asp Thr Lys Ile Glu Val Ala
100 105 110

Gln Phe Val Lys Asp Leu Leu Leu His Leu Lys Lys Leu Phe Arg Glu
115 120 125

Gly Arg Phe Asn
130

<210> 174
<211> 132
<212> PRT
<213> 长尾猴（Macaca fascicularis）
<400> 174

Met Ala Leu Leu Leu Thr Thr Val Ile Ala Leu Thr Cys Leu Gly Gly
1 5 10 15

Phe Ala Ser Pro Ser Pro Val Pro Pro Ser Thr Ala Leu Lys Glu Leu
20 25 30

Ile Glu Glu Leu Val Asn Ile Thr Gln Asn Gln Lys Ala Pro Leu Cys
35 40 45

Asn Gly Ser Met Val Trp Ser Ile Asn Leu Thr Ala Gly Val Tyr Cys
50 55 60

Ala Ala Leu Glu Ser Leu Ile Asn Val Ser Gly Cys Ser Ala Ile Glu
65 70 75 80

Lys Thr Gln Arg Met Leu Asn Gly Phe Cys Pro His Lys Val Ser Ala
85 90 95

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

[0057]

Gln Phe Val Lys Asp Leu Leu Val His Leu Lys Lys Leu Phe Arg Glu
115 120 125

Gly Gln Phe Asn
130

<210> 175
<211> 131
<212> PRT
<213> 小鼠(Mus sp.)
<400> 175

Met Ala Leu Trp Val Thr Ala Val Leu Ala Leu Ala Cys Leu Gly Gly
1 5 10 15

Leu Ala Ala Pro Gly Pro Val Pro Arg Ser Val Ser Leu Pro Leu Thr
20 25 30

Leu Lys Glu Leu Ile Glu Glu Leu Ser Asn Ile Thr Gln Asp Gln Thr
35 40 45

Pro Leu Cys Asn Gly Ser Met Val Trp Ser Val Asp Leu Ala Ala Gly
50 55 60

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

Ala Ile Tyr Arg Thr Gln Arg Ile Leu His Gly Leu Cys Asn Arg Lys
85 90 95

Ala Pro Thr Thr Val Ser Ser Leu Pro Asp Thr Lys Ile Glu Val Ala
100 105 110

His Phe Ile Thr Lys Leu Leu Ser Tyr Thr Lys Gln Leu Phe Arg His
115 120 125

Gly Pro Phe
130

<210> 176
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> HCDR1 式

[0058]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 选自 Asn, Gln, Asp, Leu, Gly 和 Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 选自 Tyr 和 Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 选自 Val, Ile, Phe 和 Leu

<400> 176

Xaa Xaa Gly Xaa Ser
1 5

<210> 177
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> HCDR2 式

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 选自 Ser, Asp, Asn, Ala, Arg, Gly 和 Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 选自 Ala, Asp, Gly, Thr, Pro, Asn 和 Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 选自 Asn, Asp, Leu, Ala, Pro, Thr, Ser, Ile 和 Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 选自 Asn, Ser, Thr, Asp, Gly, Lys 和 Ile

<220>

[0059]

<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 选自 Asp, Thr, Glu, Gln, Leu, Tyr, Asn, Val, Ala, Met 和 Gly

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 选自 Asn, Ile, Leu, Gln, Ser, Met, His, Asp 和 Lys

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa 选自 Gly 和 Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa 选自 Gln 和 Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> Xaa 选自 Glu, Lys 和 Gly

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 选自 Gln 和 Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 选自 Gly 和 Lys

<400> 177

Trp Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Thr Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Phe Xaa
1 5 10 15

Xaa

<210> 178
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> HCDR3 式

[0060]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 选自 Ser, Arg 和 Asp

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 选自 Ser, Asn, Asp, Thr 和 Pro

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 选自 Ser 和 Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 选自 Ser, Asn, Ala, Ile, Arg, Pro 和 Lys

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 选自 Phe 和 Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa 选自 Asp 和 Tyr

<400> 178

Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Ala Arg Trp Xaa Phe Xaa Leu
1 5 10

<210> 179
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LCDR1 式

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 选自 Asn, Asp 和 Ser

[0061]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 选自 Asn, Ile, Leu, Met,
Cys, Val, Lys, Tyr, Phe, Arg, Thr, Ser, Ala, His 和 Gly

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 选自 Ile 和 Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 选自 Ser 和 Gly

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 选自 Lys 和 Arg

<400> 179

Gly Gly Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Leu Val His
1 5 10

<210> 180
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> LCDR2 式

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 选自 Ser 和 Thr

<400> 180

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Xaa
1 5

<210> 181
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

[0062]

<220>
<223> LCDR3 式

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 选自 Asp 和 Asn

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 选自 Val 和 Ile

<400> 181

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Xaa Pro Val Xaa
1 5 10

<210> 182
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 182

Leu Thr Gly Val Ser
1 5

<210> 183
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 183

Gly Thr Gly Val Ser
1 5

<210> 184
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 184

Glu Thr Gly Ile Ser
1 5

[0063]

<210> 185
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 185

Asp Thr Gly Ile Ser
1 5

<210> 186
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 186

Gly Thr Gly Ile Ser
1 5

<210> 187
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 187

Asn Tyr Gly Phe Ser
1 5

<210> 188
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 188

Trp Ile Arg Pro Thr Asp Gly Leu Thr Met Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 189
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 189

[0064]

Trp Ile Asp Asp Arg Thr Gly Thr Thr Gln Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 190
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 190

Trp Ile Arg Ala Ser Asp Gly Gln Thr Ile Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 191
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 191

Trp Ile Ser Gly Ile Asp Gly Val Thr Leu Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 192
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 192

Trp Ile Arg Ala Ala Asp Gly Glu Thr His Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 193
<211> 17

[0065]

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 193

Trp Ile Gly Asn Asn Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 194
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 194

Trp Ile Gly Pro Ser Lys Gly Glu Thr Ser Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 195
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 195

Trp Ile Arg Pro Arg Asp Gly Thr Thr His Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 196
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 196

Trp Ile Ser Gly Arg Ser Gly Ala Thr Leu Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

[0066]

<210> 197
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 197

Trp Ile Glu Gly Ser Thr Gly Asn Thr Ile Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 198
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 198

Trp Ile Gly Pro Ile Asn Gly Met Thr His Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 199
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 199

Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 200
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 200

Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asp Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

[0067]

Gly

<210> 201
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 201

Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 202
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 202

Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Arg Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 203
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 203

Trp Ile Gly Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 204
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 204

[0068]

Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 205
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 205

Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Ile Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 206
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 206

Trp Ile Ser Thr Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 207
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 207

Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Ile Tyr Arg Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 208
<211> 17
<212> PRT

[0069]

<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 208

Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 209
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 209

Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Lys Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 210
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 210

Trp Ile Gly Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asp Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 211
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 211

Trp Ile Ser Ala Asn Ile Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

[0070]

<210> 212
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 212

Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Gly Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 213
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 213

Trp Ile Ser Thr Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Arg Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 214
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 214

Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Lys

<210> 215
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 215

Asp Ser Asp Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

[0071]

<210> 216
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 216

Asp Ser Thr Ser Ala Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 217
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 217

Asp Ser Asn Ser Ala Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 218
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 218

Asp Ser Ser Ser Ile Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 219
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 219

Asp Ser Thr Ser Arg Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 220
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 220

Asp Asp Pro Arg Pro Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

[0072]

<210> 221
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 221

Asp Ser Ser Ser Lys Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 222
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 222

Asp Ser Asn Ser Asn Trp Ala Arg Trp Phe Phe Tyr Leu
1 5 10

<210> 223
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 223

Asp Ser Asn Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 224
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 224

Asp Arg Asp Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 225
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 225

Gly Gly Asn Leu Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

[0073]

<210> 226
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 226

Gly Gly Asn Met Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 227
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 227

Gly Gly Asn Cys Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 228
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 228

Gly Gly Asn Val Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 229
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 229

Gly Gly Asn Lys Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 230
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 230

Gly Gly Asn Tyr Ile Gly Ser Lys Leu Val His

[0074]

1 5 10

<210> 231
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 231

Gly Gly Asn Phe Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 232
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 232

Gly Gly Asn Arg Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 233
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 233

Gly Gly Asn Thr Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 234
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 234

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Gly Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 235
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 235

[0075]

Gly Gly Asn Ser Ile Gly Ser Arg Leu Val His
1 5 10

<210> 236
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 236

Gly Gly Asp Asn Ile Gly Gly Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 237
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 237

Gly Gly Asn Ser Ile Gly Gly Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 238
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 238

Gly Gly Asn Ala Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 239
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 239

Gly Gly Asn Ser Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 240
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 240

[0076]

Gly Gly Asn His Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 241
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 241

Gly Gly Asn Gly Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 242
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 242

Gly Gly Ser Asn Ile Gly Gly Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 243
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 243

Gly Gly Asn Asn Val Gly Gly Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 244
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 244

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Arg Leu Val His
1 5 10

<210> 245
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

[0077]

<400> 245

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Thr
1 5

<210> 246
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 246

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asn Pro Val Val
1 5 10

<210> 247
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 247

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Ile
1 5 10

<210> 248
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人 IL-3 和 短尾猴 IL-3 的一致序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21, 30, 62, 87, 103, 120, 130)
<223> Xaa = 不一致

<400> 248

Met Ala Leu Leu Leu Thr Thr Val Ile Ala Leu Thr Cys Leu Gly Gly
1 5 10 15

Phe Ala Ser Pro Xaa Pro Val Pro Pro Ser Thr Ala Leu Xaa Glu Leu
20 25 30

Ile Glu Glu Leu Val Asn Ile Thr Gln Asn Gln Lys Ala Pro Leu Cys
35 40 45

[0078]

Asn Gly Ser Met Val Trp Ser Ile Asn Leu Thr Ala Gly Xaa Tyr Cys
50 55 60

Ala Ala Leu Glu Ser Leu Ile Asn Val Ser Gly Cys Ser Ala Ile Glu
65 70 75 80

Lys Thr Gln Arg Met Leu Xaa Gly Phe Cys Pro His Lys Val Ser Ala
85 90 95

Gly Gln Phe Ser Ser Leu Xaa Val Arg Asp Thr Lys Ile Glu Val Ala
100 105 110

Gln Phe Val Lys Asp Leu Leu Xaa His Leu Lys Lys Leu Phe Arg Glu
115 120 125

Gly Xaa Phe Asn
130

<210> 249
<211> 136
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人 IL-3 和 小鼠 IL-3 之间的一致序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4, 5, 7, 9, 12, 17, 19, 25, 27..32, 34, 41, 46, 48)
<223> Xaa = 不一致

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (49, 60, 61, 63, 66, 67, 69, 72, 75, 77, 79, 81, 84)
<223> Xaa = 不一致

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (85, 89, 91, 93, 95, 96, 98..103, 107..109, 117)
<223> Xaa = 不一致

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (119..121, 124..126, 128, 132, 134, 136)
<223> Xaa = 不一致

<400> 249

Met Ala Leu Xaa Xaa Thr Xaa Val Xaa Ala Leu Xaa Cys Leu Gly Gly

[0079]

1 5 10 15

Xaa Ala Xaa Pro Gly Pro Val Pro Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Leu Xaa Glu Leu Ile Glu Glu Leu Xaa Asn Ile Thr Gln Xaa Gln Xaa
35 40 45

Xaa Pro Leu Cys Asn Gly Ser Met Val Trp Ser Xaa Xaa Leu Xaa Ala
50 55 60

Gly Xaa Xaa Cys Xaa Ala Leu Xaa Ser Leu Xaa Asn Xaa Ser Xaa Cys
65 70 75 80

Xaa Ala Ile Xaa Xaa Thr Gln Arg Xaa Leu Xaa Gly Xaa Cys Xaa Xaa
85 90 95

Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Ser Leu Xaa Xaa Xaa Asp Thr Lys
100 105 110

Ile Glu Val Ala Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Leu Leu Xaa Xaa Xaa Lys Xaa
115 120 125

Leu Phe Arg Xaa Gly Xaa Phe Xaa
130 135

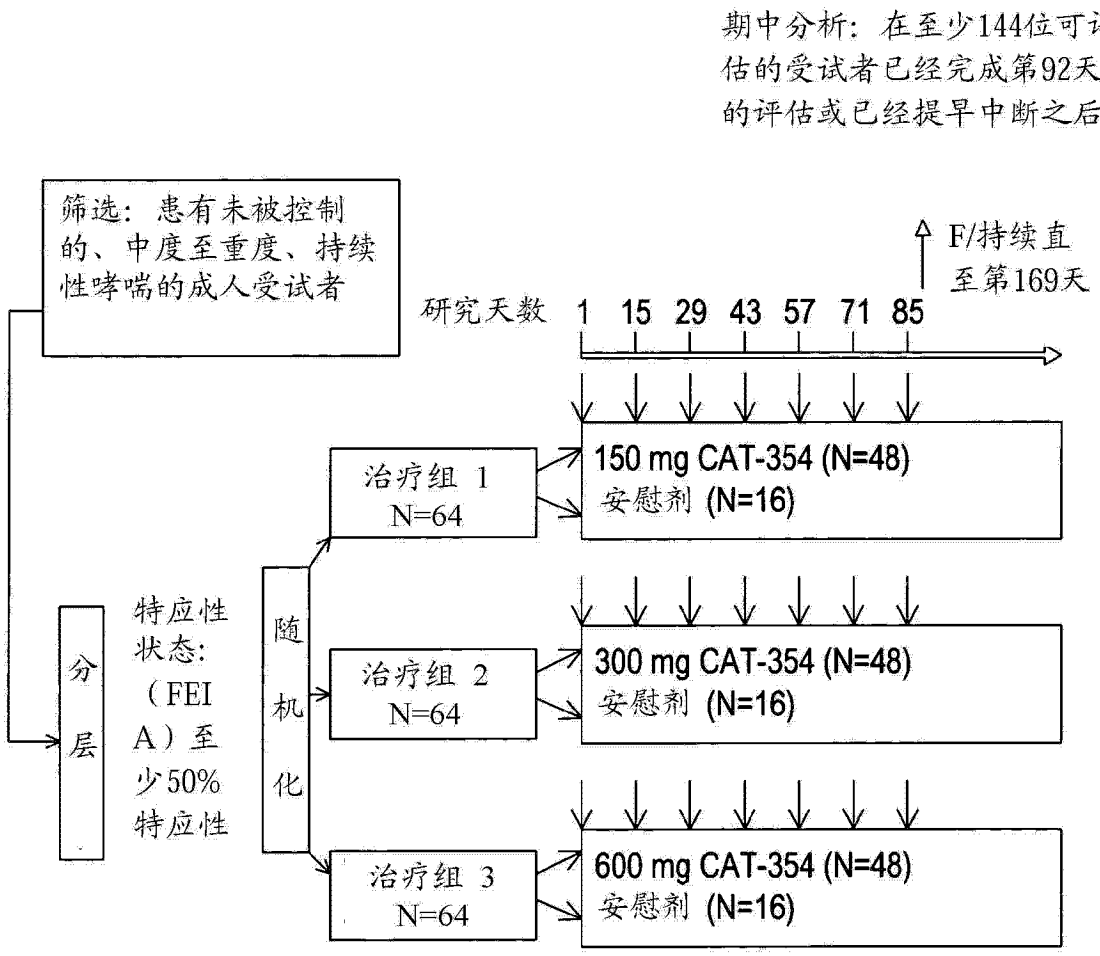

期中分析：在至少144位可评估的受试者已经完成第92天的评估或已经提早中断之后
筛选：患有未被控制的、中度至重度、持续性哮喘的成人受试者
研究天数 1 15 29 43 57 71 85
F/持续直至第169天
分层
特应性状态：（FEIA）至少50%特应性
随机化
治疗组 1 N=64
治疗组 2 N=64
治疗组 3 N=64
150 mg CAT-354 (N=48)
安慰剂 (N=16)
300 mg CAT-354 (N=48)
安慰剂 (N=16)
600 mg CAT-354 (N=48)
安慰剂 (N=16)

图 1

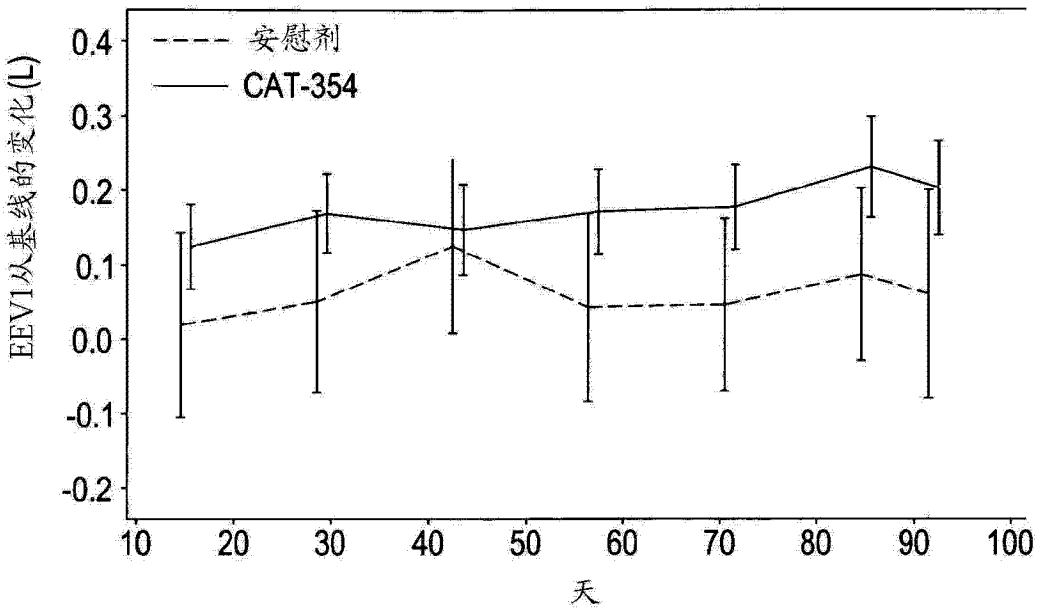

安慰剂
CAT-354
EEV1从基线的变化(L)
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
-0.1
-0.2
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
天

图 2a

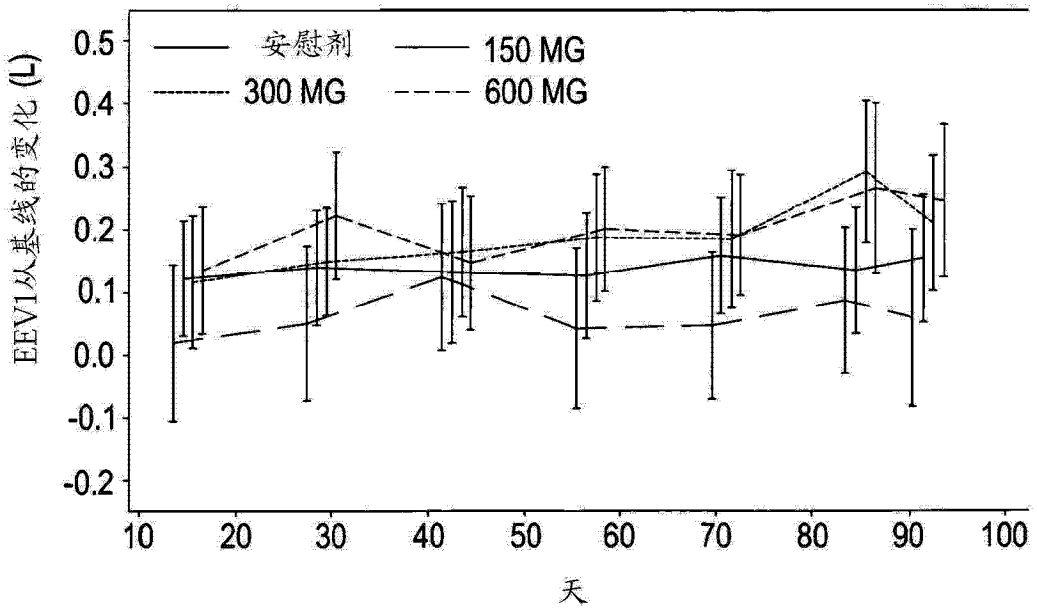

安慰剂
150 MG
300 MG
600 MG
EEV1从基线的变化 (L)
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
-0.1
-0.2
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
天

图 2b

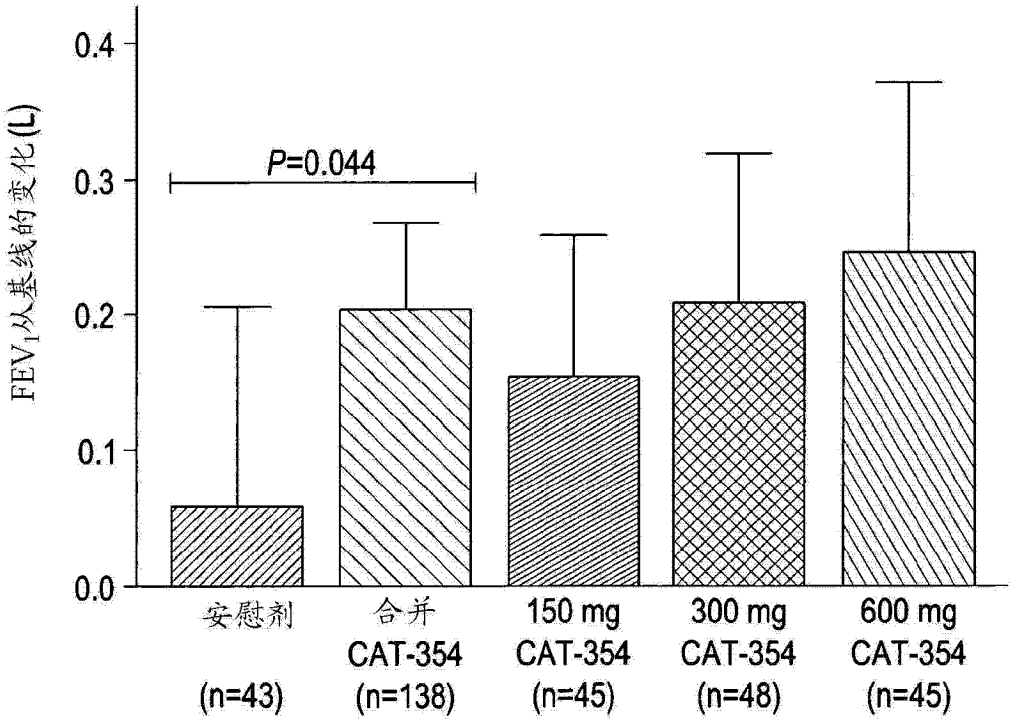

0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
FEV1从基线的变化(L)
P=0.044
安慰剂
(n=43)
合并
CAT-354
(n=138)
150 mg
CAT-354
(n=45)
300 mg
CAT-354
(n=48)
600 mg
CAT-354
(n=45)

图 3

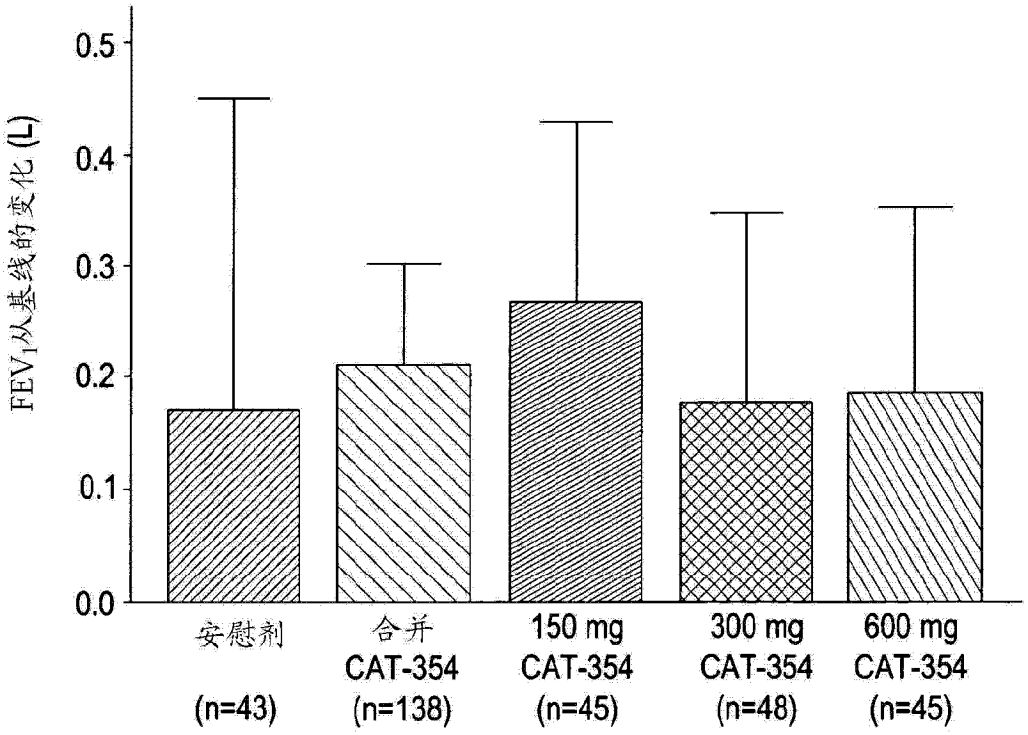

0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
FEV1从基线的变化 (L)
安慰剂
(n=43)
合并
CAT-354
(n=138)
150 mg
CAT-354
(n=45)
300 mg
CAT-354
(n=48)
600 mg
CAT-354
(n=45)

图 4

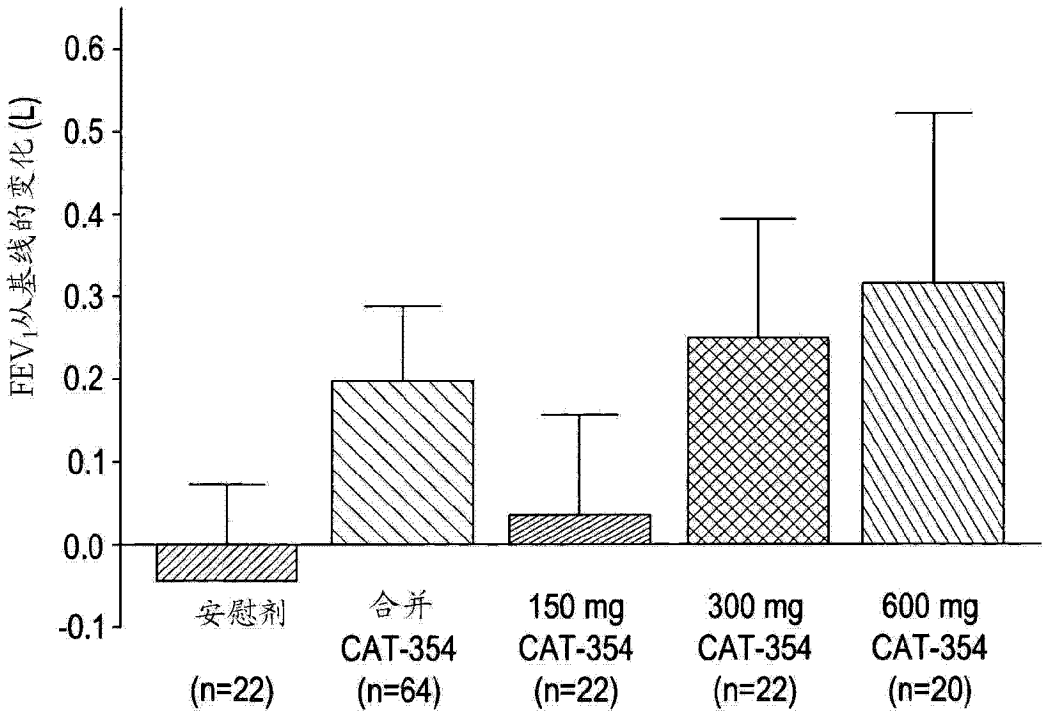

FEV1从基线的变化 (L)
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
-0.1
安慰剂
(n=22)
合并
CAT-354
(n=64)
150 mg
CAT-354
(n=22)
300 mg
CAT-354
(n=22)
600 mg
CAT-354
(n=20)

图 5

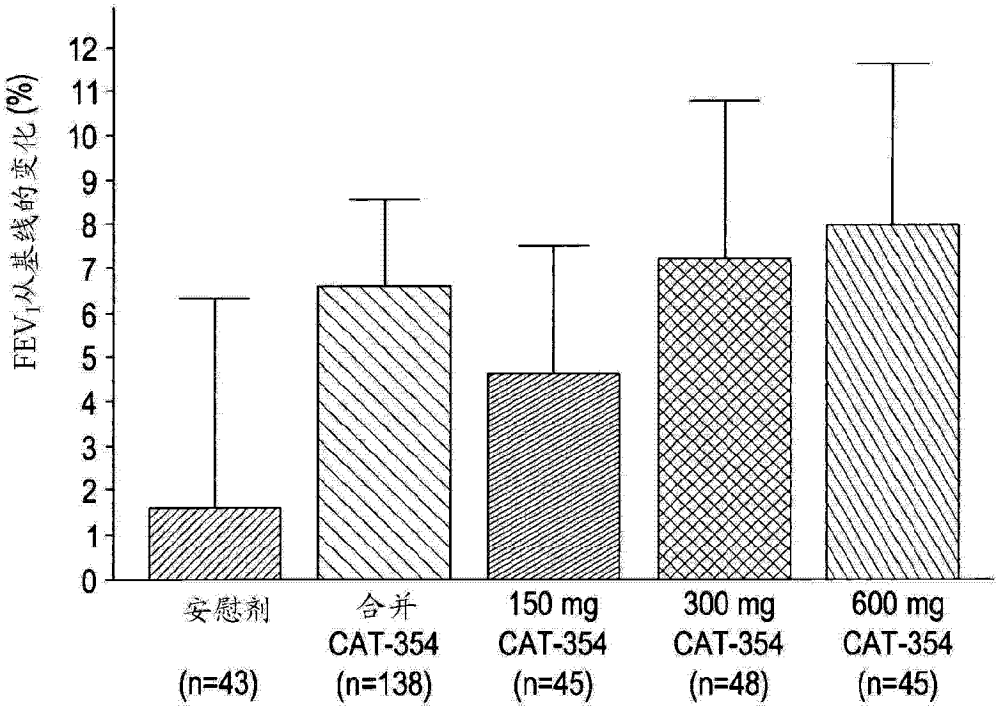

FEV1从基线的变化 (%)
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
安慰剂
(n=43)
合并
CAT-354
(n=138)
150 mg
CAT-354
(n=45)
300 mg
CAT-354
(n=48)
600 mg
CAT-354
(n=45)

图 6

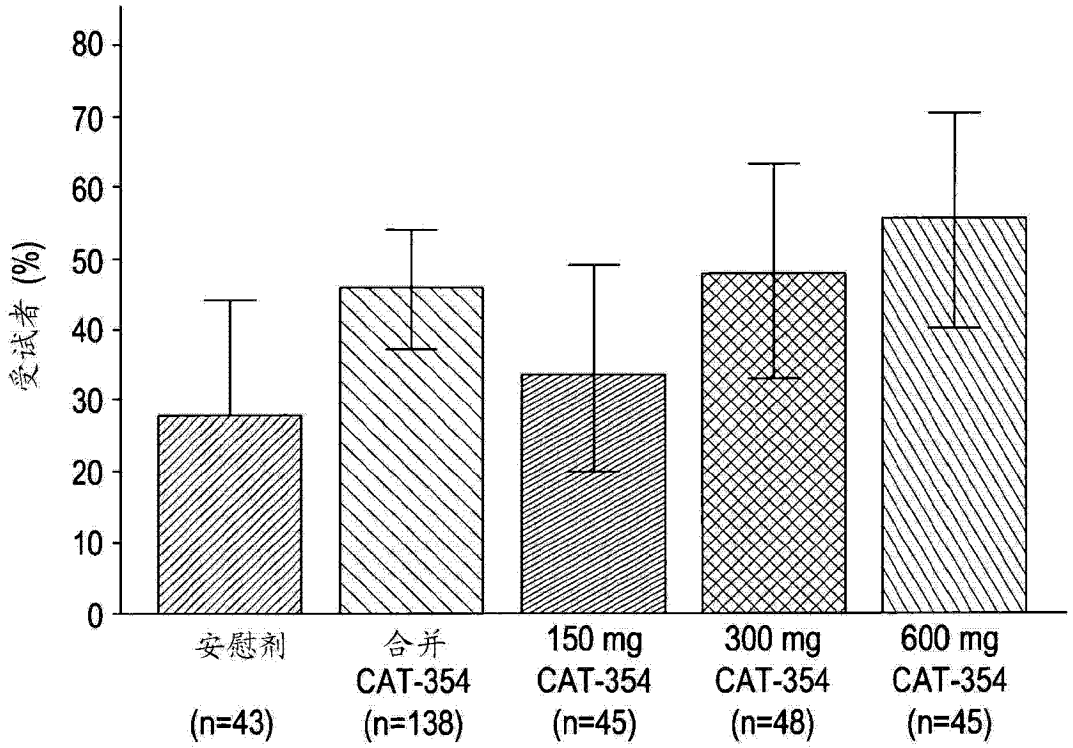

受试者 (%)
80
70
60
50
40
30
20
10
0
安慰剂
(n=43)
合并
CAT-354
(n=138)
150 mg
CAT-354
(n=45)
300 mg
CAT-354
(n=48)
600 mg
CAT-354
(n=45)

图 7

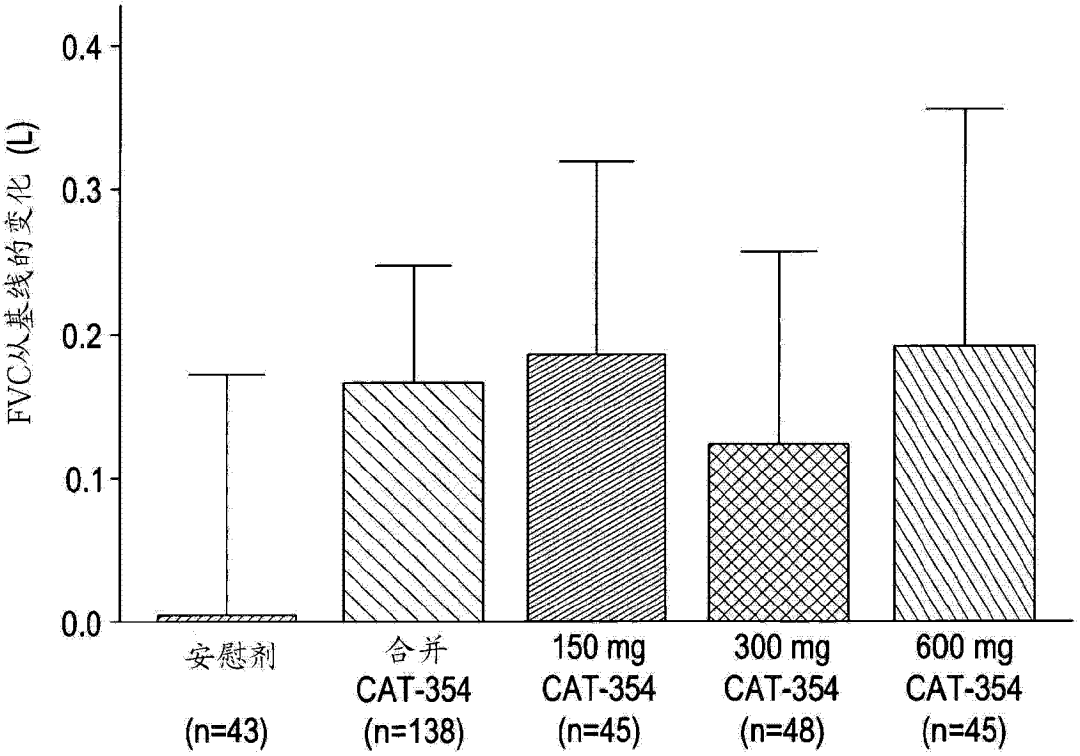

FVC从基线的变化 (L)
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
安慰剂
(n=43)
合并
CAT-354
(n=138)
150 mg
CAT-354
(n=45)
300 mg
CAT-354
(n=48)
600 mg
CAT-354
(n=45)

图 8

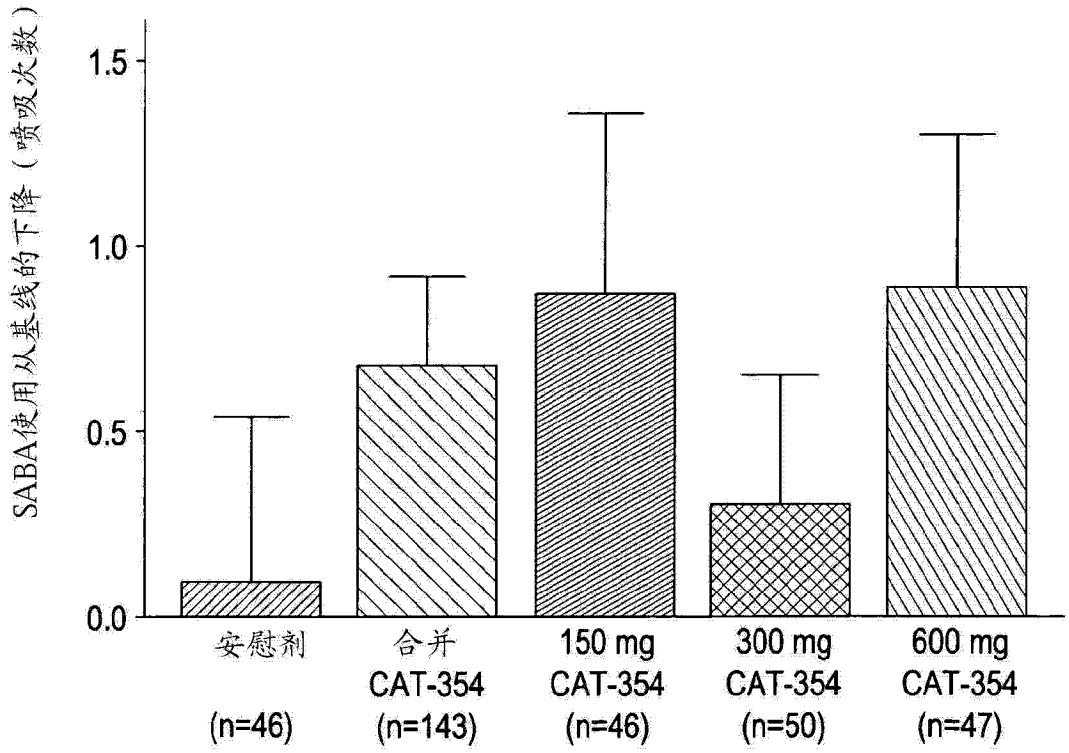

SABA使用从基线的下降（喷吸次数）
1.5
1.0
0.5
0.0
安慰剂
(n=46)
合并
CAT-354
(n=143)
150 mg
CAT-354
(n=46)
300 mg
CAT-354
(n=50)
600 mg
CAT-354
(n=47)

图 9

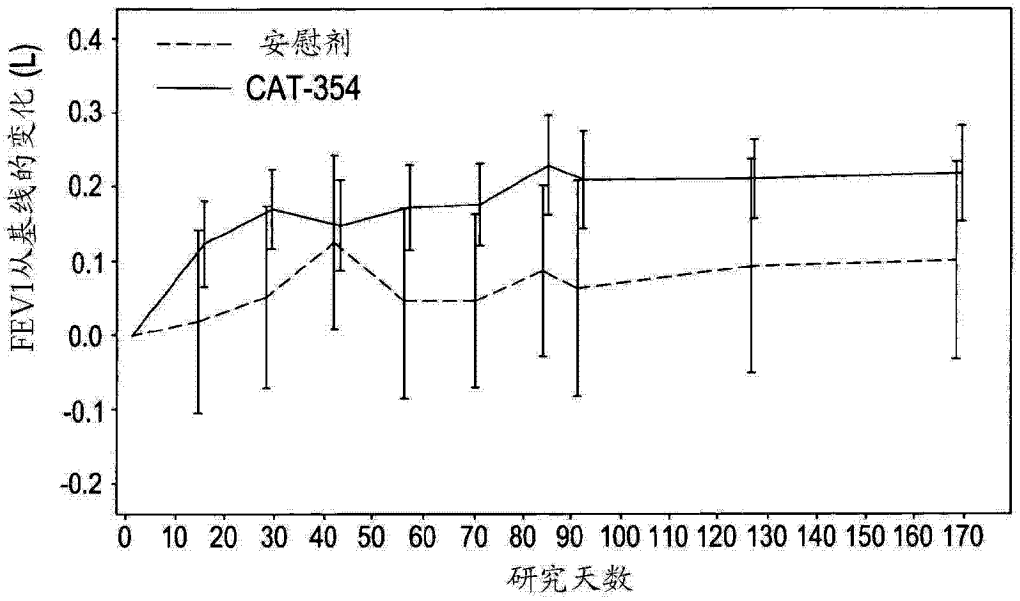

FEV1从基线的变化 (L)
安慰剂
CAT-354
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
-0.1
-0.2
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170
研究天数

图 10a

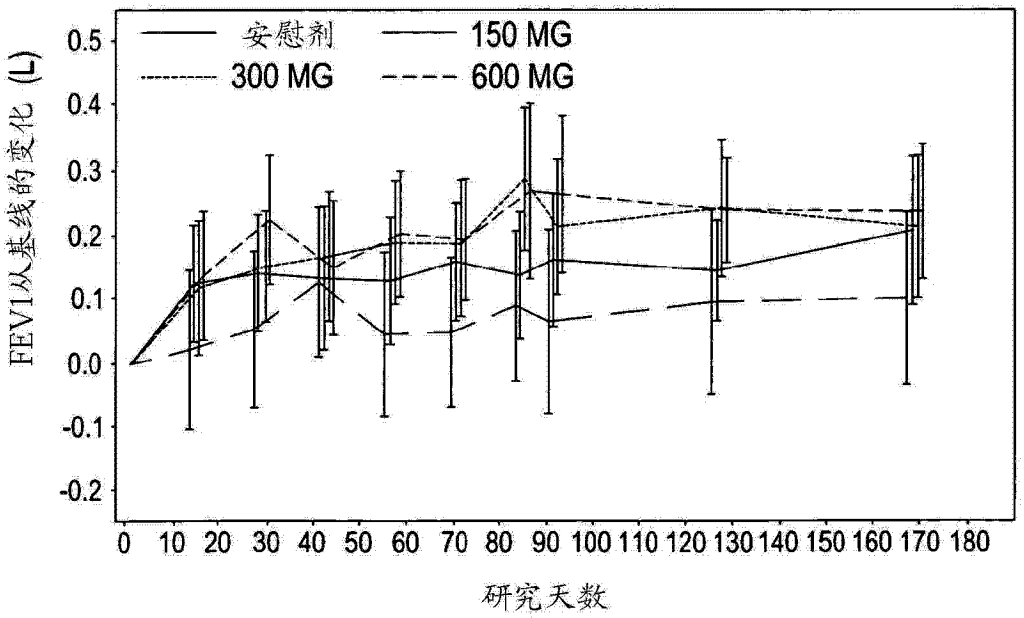

安慰剂
150 MG
300 MG
600 MG
FEV1从基线的变化 (L)
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
-0.1
-0.2
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180
研究天数

图 10b

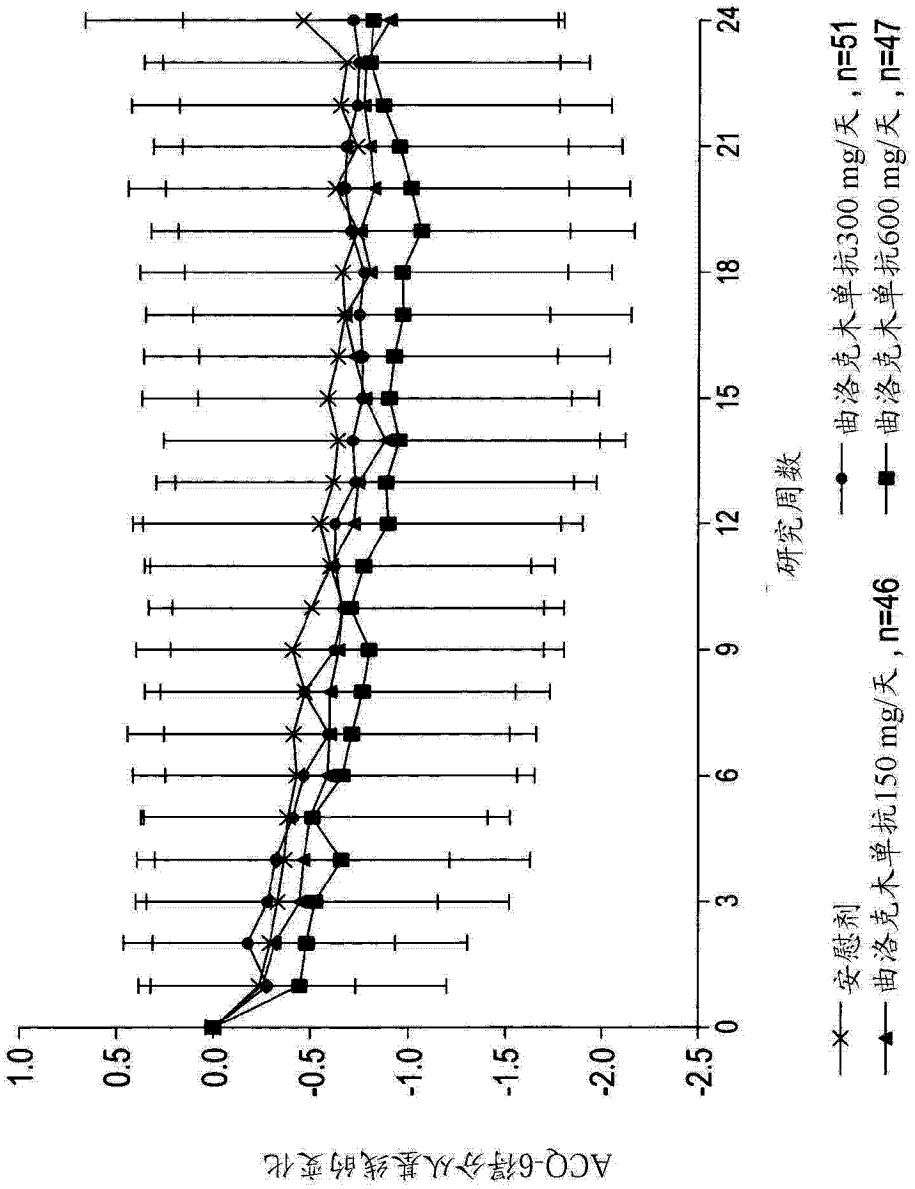

ACQ-6得分从基线的变化
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
0
3
6
9
12
15
18
21
24
研究周数
安慰剂
曲洛克木单抗150 mg/天，n=46
曲洛克木单抗300 mg/天，n=51
曲洛克木单抗600 mg/天，n=47

图 11

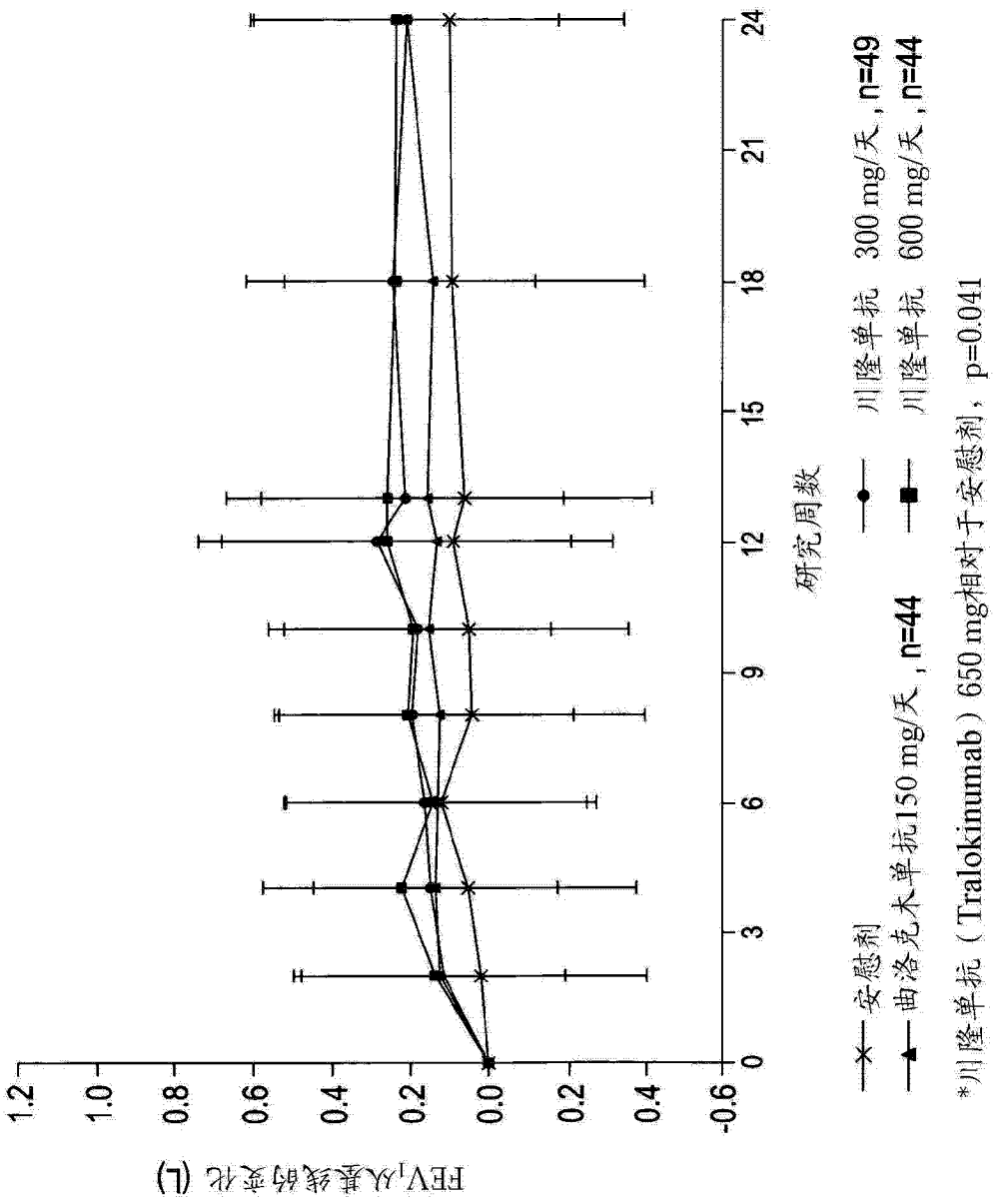

FEV1从基线的变化 (L)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0.2
0.4
-0.6
0
3
6
9
12
15
18
21
24
研究周数
安慰剂
曲洛克木单抗150 mg/天，n=44
川隆单抗 300 mg/天，n=49
川隆单抗 600 mg/天，n=44
*川隆单抗（Tralokinumab）650 mg相对于安慰剂，p=0.041

图 12

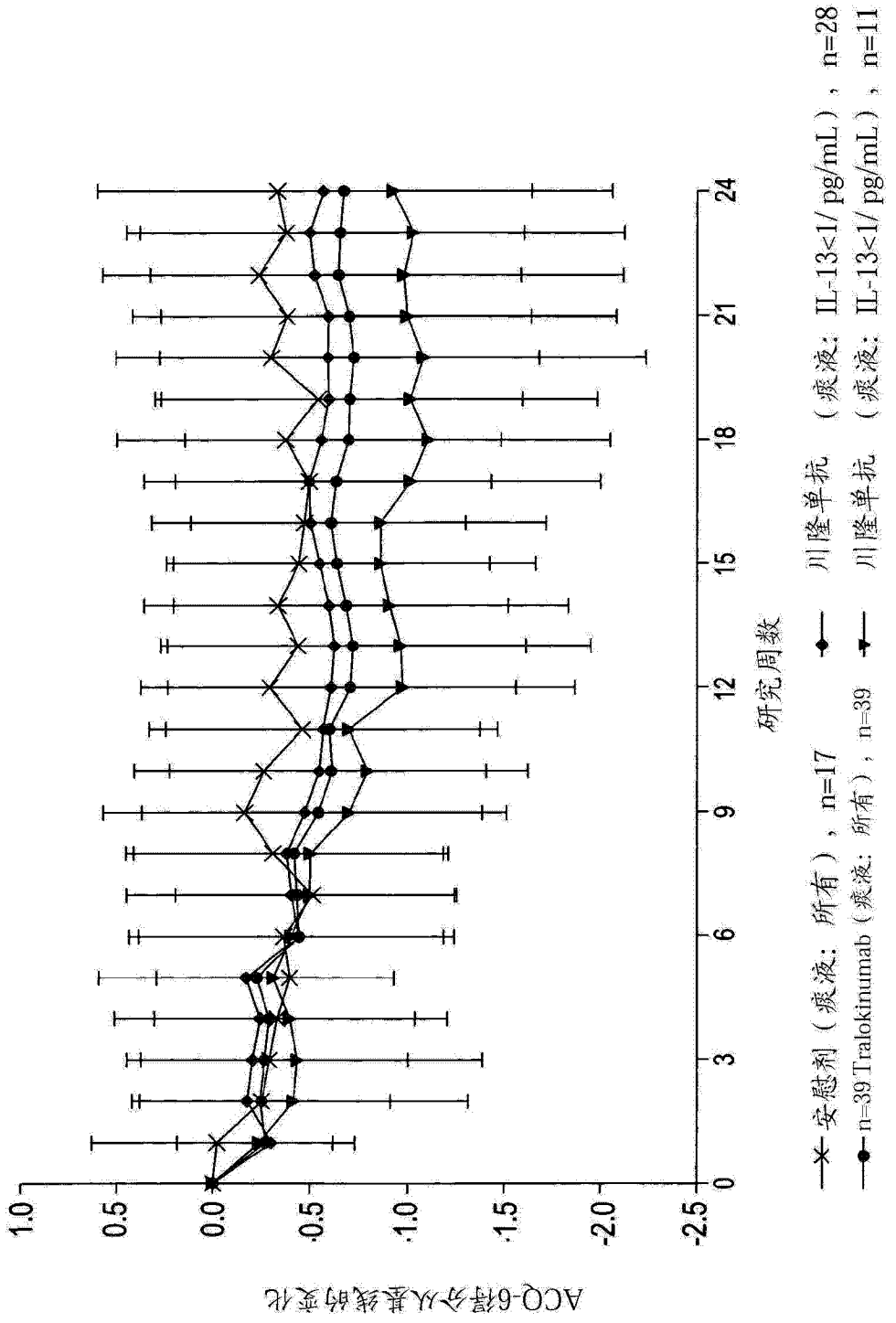

ACQ-6得分从基线的变化
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
0
3
6
9
12
15
18
21
24
研究周数
安慰剂（痰液：所有），n=17
n=39 Tralokinumab（痰液：所有），n=39
川隆单抗 （痰液：IL-13<1/ pg/mL），n=28
川隆单抗 （痰液：IL-13<1/ pg/mL），n=11

图 13

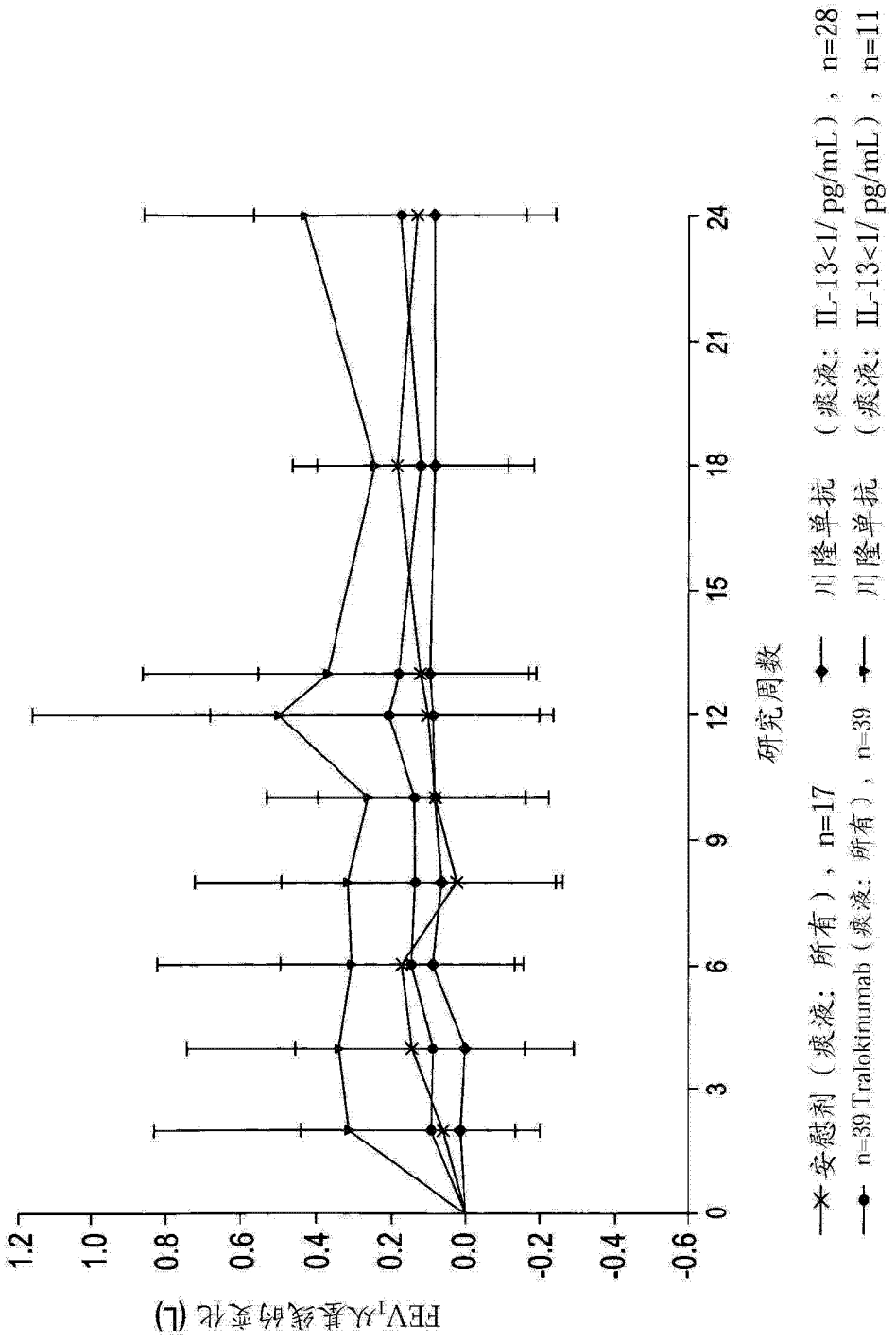

FEV1从基线的变化 (L)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
0
3
6
9
12
15
18
21
24
研究周数
安慰剂（痰液：所有），n=17
n=39 Tralokinumab（痰液：所有），n=39
川隆单抗（痰液：IL-13<1/ pg/mL），n=28
川隆单抗（痰液：IL-13<1/ pg/mL），n=11

图 14