



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112272674 A

(43) 申请公布日 2021.01.26

(21) 申请号 201980019232.2

(72) 发明人 C·托马 S·J·帕杜拉 J·拉玛

(22) 申请日 2019.03.08

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(30) 优先权数据

代理人 封新琴

62/642,641 2018.03.14 US

(51) Int.Cl.

62/683,720 2018.06.12 US

*G07K 16/28* (2006.01)

62/699,274 2018.07.17 US

*A61P 17/06* (2006.01)

62/729,518 2018.09.11 US

*A61K 39/00* (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.09.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/021335 2019.03.08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/177888 EN 2019.09.19

(71) 申请人 勃林格殷格翰国际有限公司

地址 德国殷格翰

权利要求书5页 说明书95页

序列表74页 附图8页

(54) 发明名称

抗-IL-36R抗体用于治疗泛发性脓疱性银屑病的用途

(57) 摘要

本发明涉及用抗-IL36R抗体治疗或缓解泛发性脓疱性银屑病 (GPP) 的急性期爆发的体征和症状。

1. 一种在患者中治疗泛发性脓疱性银屑病 (GPP) 的方法, 所述方法包括向所述患者给药或已给药治疗有效量的抗-IL-36R 抗体。

2. 一种在患者中治疗中度至重度 GPP 的方法, 所述方法包括向所述患者给药或已给药治疗有效量的抗-IL-36R 抗体。

3. 一种在患者中减少或缓解 GPP 的急性期爆发的体征和症状的方法, 所述方法包括向所述患者给药或已给药治疗有效量的抗-IL-36R 抗体。

4. 一种减少 GPP 耀斑的严重性和持续时间的方法, 所述方法包括向所述患者给药或已给药治疗有效量的抗-IL-36R 抗体。

5. 一种治疗与急性 GPP 相关的皮肤病症的方法, 所述方法包括向所述患者给药或已给药治疗有效量的抗-IL-36R 抗体。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述抗-IL-36R 抗体包含: a) 轻链可变区, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 35、102、103、104、105、106 或 140 (L-CDR2); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); 和 b) 重链可变区, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 62、108、109、110 或 111 (H-CDR2); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 72 (H-CDR3)。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述抗-IL-36R 抗体包含:

I. a) 轻链可变区, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 102 (L-CDR2); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); 和 b) 重链可变区, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 62、108、109、110 或 111 (H-CDR2); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 72 (H-CDR3);

II. a) 轻链可变区, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 103 (L-CDR2); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); 和 b) 重链可变区, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 62、108、109、110 或 111 (H-CDR2); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 72 (H-CDR3);

III. a) 轻链可变区, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 104 (L-CDR2); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); 和 b) 重链可变区, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 62、108、109、110 或 111 (H-CDR2); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 72 (H-CDR3);

IV. a) 轻链可变区, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 105 (L-CDR2); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); 和 b) 重链可变区, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 62、108、109、110 或 111 (H-CDR2); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 72 (H-CDR3);

V. a) 轻链可变区, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 106 (L-CDR2); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); 和 b) 重链可变区, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 62、108、109、110 或 111 (H-CDR2); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 72 (H-CDR3);

VI. a) 轻链可变区, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 140 (L-CDR2); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); 和 b) 重链可变区, 其包含氨基酸序列 SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); 氨基酸序列 SEQ ID NO: 62、108、109、110 或 111 (H-CDR2); 氨基酸序列

SEQ ID NO:72 (H-CDR3)。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗-IL-36R抗体包含:

- (i) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或
- (ii) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或
- (iii) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;或
- (iv) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或
- (v) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或
- (vi) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;或
- (vii) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:85;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:100;或
- (viii) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:85;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:101;或
- (ix) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:86;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:100;或
- (x) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:86;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:101。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗-IL-36R抗体包含:

- i. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:115;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:125;或
- ii. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:115;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:126;或
- iii. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:115;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:127;或
- iv. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:118;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:125;或
- v. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:118;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:126;或
- vi. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:118;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:127;或
- vii. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:123;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:138;或
- viii. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:123;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:139;或

ix. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:124;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:138。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗-IL-36R抗体以1个或多个静脉内剂量给药。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述抗-IL-36R以1个约10mg每千克所述患者的体重的静脉内剂量给药。

12. 根据权利要求10所述的方法,其中所述1个或多个静脉内剂量各自包含210mg、300mg、350mg、450mg、600mg、700mg、750mg、800mg、850mg或900mg的所述抗-IL-36R抗体。

13. 根据权利要求10所述的方法,其中所述抗-IL-36R抗体以1个700mg的静脉内剂量给药。

14. 根据权利要求10所述的方法,其中所述抗-IL-36R抗体以1个750mg的静脉内剂量给药。

15. 根据权利要求10所述的方法,其中所述抗-IL-36R抗体以1个800mg的静脉内剂量给药。

16. 根据权利要求10所述的方法,其中所述抗-IL-36R抗体以1个850mg的静脉内剂量给药。

17. 根据权利要求10所述的方法,其中所述抗-IL-36R抗体以1个900mg的静脉内剂量给药。

18. 根据权利要求10所述的方法,其中给药1、2或3个静脉内剂量。

19. 根据权利要求19所述的方法,其中2或3个静脉内剂量以4至12周的间隔给药。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述给药导致以下一个或多个功效终点:

- (a) 在第1周,泛发性脓疱性银屑病总体评估(GPPGA)评分为0或1;
- (b) 在第1周,GPPGA脓疱形成子评分为0,表明没有可见的脓疱;
- (c) 在第4周,关于泛发性脓疱性银屑病的银屑病面积和严重程度指数(GPPASI)为75;
- (d) 在第4周,疼痛视觉模拟量表(VAS)评分距基线变化;
- (e) 在第4周,银屑病症状量表(PSS)评分距基线变化;
- (f) 在第4周,慢性病治疗的功能性评估(FACIT)疲劳评分距基线变化;
- (g) 在第4周,GPPGA为0或1;
- (h) 在第4周,GPPGA脓疱形成子评分为0,表明没有可见的脓疱;
- (i) 在第1周和第4周,GPPASI为50;或
- (j) 在第1周和第4周,GPPASI脓疱、红疹或鳞屑严重程度子评分距基线变化。

21. 一种在患者中预防GPP耀斑复发的方法,所述患者用1个或多个静脉内剂量的根据前述权利要求中任一项所述的抗-IL-36R抗体治疗,所述方法包括以一个或多个皮下剂量向所述患者给药预防有效量的所述抗-IL-36R抗体。

22. 一种在患者中达到泛发性脓疱性银屑病总体评估(GPPGA)评分为0的方法,所述患者用1个或多个静脉内剂量的根据前述权利要求中任一项所述的抗-IL-36R抗体治疗,所述方法包括以一个或多个皮下剂量向所述患者给药有效量的所述抗-IL-36R抗体。

23. 一种在患者中达到完全消除GPP症状的方法,所述患者用1个或多个静脉内剂量的

根据前述权利要求中任一项所述的抗-IL-36R抗体治疗,所述方法包括以一个或多个皮下剂量向所述患者给药有效量的所述抗-IL-36R抗体;其中所述GPP症状包含脓疱、红疹或鳞屑,且所述完全消除包括GPPGA评分为0。

24. 根据权利要求21-23中任一项所述的方法,其中所述1个或多个皮下剂量各自包含150mg、225mg、300mg、450mg或600mg的所述抗-IL-36R抗体。

25. 根据权利要求21-23中任一项所述的方法,其中向所述患者给药1、2、3或更多个皮下剂量,且其中第1皮下剂量在最后静脉内剂量之后给药。

26. 根据权利要求21-23中任一项所述的方法,其中所述第1皮下剂量在最后的静脉内剂量给药之后的2至8周、4至6周、2周、4周、6周或8周给药,且所述第2皮下剂量在所述第1皮下剂量给药后的4、6、8、10或12周给药。

27. 根据权利要求21-26中任一项所述的方法,其中在所述治疗的第12、24、36、48、60或72周,至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%的所述患者保持在如通过GPPGA评分所测量为0或1的临床缓解中。

28. 根据权利要求21-26中任一项所述的方法,其中在所述治疗的第12、24、36、48、60或72周,至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%的所述患者保持在如通过GPPASI距基线变化所测量的临床缓解中。

29. 根据权利要求21-26中任一项所述的方法,其中在所述治疗的第12、24、36、48、60或72周,至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%的所述患者保持在如通过GPPASI脓疱、红疹或鳞屑严重程度子评分距基线变化所测量的临床缓解中。

30. 一种在患者中治疗GPP的方法,其包括向所述患者给药治疗有效量的1个或多个静脉内剂量的根据前述权利要求中任一项所述的抗-IL-36R抗体,然后给药1个或多个皮下剂量的所述抗-IL-36R抗体。

31. 根据权利要求30所述的方法,其中1或2或3个静脉内剂量的所述抗-IL-36R抗体之后接着是1或2或3个皮下剂量的所述抗-IL-36R抗体。

32. 根据权利要求30所述的方法,其中1个静脉内剂量的所述抗-IL-36R抗体之后接着是1或2或3个皮下剂量的所述抗-IL-36R抗体。

33. 根据权利要求30所述的方法,其中2个静脉内剂量的所述抗-IL-36R抗体之后接着是1或2或3个皮下剂量的所述抗-IL-36R抗体。

34. 根据权利要求30所述的方法,其中3个静脉内剂量的所述抗-IL-36R抗体之后接着是1或2或3个皮下剂量的所述抗-IL-36R抗体。

35. 根据权利要求30-34中任一项所述的方法,其中所述1个或多个静脉内剂量各自包含210mg、300mg、350mg、450mg、600mg、700mg、750mg、800mg、850mg或900mg的所述抗-IL-36R抗体,且所述1个或多个皮下剂量各自包含150mg、225mg、300mg、450mg或600mg的所述抗-IL-36R抗体。

36. 根据权利要求30所述的方法,其中所述静脉内剂量以2、4、6、8、10或12周的间隔给药,其中所述皮下剂量以4、6、8、10或12周的间隔给药,且其中所述第1皮下剂量在最后的静脉内剂量给药之后的2至8周、4至6周、2周、4周、6周或8周给药。

37. 一种在患者中治疗GPP的方法,其包括

(a) 从所述患者获得生物样品,其中所述生物样品从包含病变皮肤或全血的来源获得;

(b) 确定一种或多种基因的基因表达谱；

(c) 向所述患者给药有效量的根据前述权利要求中任一项所述的抗-IL-36R抗体。

38. 根据权利要求37所述的方法, 其中所述一种或多种基因为病变皮肤中的IL12B、IL1B、IL6、CXCL1、IL23A、TNF、IL17C、IL24或IL1B, 和全血中的IL1B、S100A9、S100A12、S100A8、MMP25、MMP9或CD177。

## 抗-IL-36R抗体用于治疗泛发性脓疱性银屑病的用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求美国临时专利申请号62/642,641 (2018年3月14日提交), 62/683,720 (2018年6月12日提交), 62/699,274 (2018年7月17日提交) 和62/729,518 (2018年9月11日提交) 的优先权, 在此每个申请的全部内容通过引用将其并入本文, 如同在本文中进行了完整阐述一样。

[0003] 序列列表

[0004] 本申请包含序列列表, 该序列列表已通过EFS-Web以ASCII格式提交, 通过引用其全文并入本文。所述ASCII副本创建于2019年3月5日, 名为09-0683-US-4-2019-03-08-SL.txt, 大小为146,018字节。

### 技术领域

[0005] 本发明涉及用于治疗泛发性脓疱性银屑病 (GPP) 的方法和组合物。更具体地, 本申请涉及向患有GPP的受试者给药白介素-36受体 (IL-36R) 抗体。

### 背景技术

[0006] GPP是一种严重的皮肤病, 其特征是反复发作的急性耀斑, 该急性耀斑是由影响皮肤和内部器官的全身性炎症引起的。von Zumbusch在1909年首次将急性GPP的经典表现形式描述为复发性脓疱性银屑病。虽然GPP和斑块性银屑病可在同一患者中同时发生, 但GPP在临床表现、病理生理学、组织病理学、对治疗的响应、流行病学和遗传学中均与斑块性银屑病不同。

[0007] 因此, 区分GPP与具有继发性脓疱的斑块性或红皮性银屑病非常关键。GPP的临床表现与其偶发性中与寻常型银屑病 (PV) 完全不同, 通常在非常急性和严重的疾病爆发之间具有表现正常的皮肤。GPP的临床特征是脓疱多见于红疹基底上的原发性灶, 而不是覆盖着银色鳞屑的红色斑块 (代表典型斑块性银屑病的原发性灶)。此外, GPP的组织病理学标志是位于表皮角质下部分的Kogoj的独特海绵状脓疱。GPP可与全身症状 (发热、增加的CRP和中性粒细胞增多) 和严重的皮肤外器官临床表现 (肝、肾衰竭、CV休克) 相关。尽管GPP患者可患有既存或共存的PV, 但基于临床表现的顺序 (原发性病变脓疱而不是斑块) 以及GPP脓疱在红疹基底而不是PsO斑块上的定位, 有可能在临床上将伴有继发性脓疱成分的原发性斑块性疾病 (PV) 的患者与伴有共存的斑块成分的原发性脓疱病 (GPP) 的患者区分开来。

[0008] 由于对GPP的描述在标准皮肤病学教科书中不一致, 因此欧洲罕见和严重银屑病专家网络 (European Rare And Severe Psoriasis Expert Network (ERASPEN)) 定义了共识标准, 其包括急性GPP的主要诊断标准, 即在非肢端的皮肤上存在原发性、无菌的、肉眼可见的脓疱 (排除脓疱形成仅限于银屑病斑块的情况)、有或没有全身性炎症、有或没有斑块性银屑病的皮肤、复发性 (>1次发作) 或持续性 (>3个月)。

[0009] 慢性GPP描述疾病耀斑之间的状态, 其特征可能是完全没有症状或残留的皮肤症状 (如红疹、鳞屑和轻微脓疱) 持续存在。

[0010] 当前用于控制急性GPP和皮下反应的治疗方法是有限的,并且不能提供持续的功效。尽管仍推荐使用类维生素A、环孢素或甲氨蝶呤,但美国和欧盟目前尚未批准任何用于GPP的治疗方法。尽管据描述这些治疗在70-84%的患者中“显著有效或有效”(J Am Acad Dermatol.2012;67(2):279-88),但这些数据是基于日本的一项回顾性队列研究,没有明确定义的终点(Japanese Journal of Dermatology.2010;120(4):815-39)。此外,由于副作用和禁忌症(类维生素A:致畸性、脱发;环孢素:头发过度生长、肾毒性;MTX:肝毒性),这些治疗不能长期使用。

[0011] 基于已发表的小型病例系列,越来越多地使用生物制剂(主要是TNF抑制剂,有时是IL-1或IL-17抑制剂)来治疗更严重、更泛发或具有耐药性的GPP患者。然而,这些药物还与功效(不完全和延迟响应频繁)和安全性以及禁忌症(输注反应、结核病、心血管疾病)有关。因此,在本领域中需要用于治疗和/或预防GPP的新型靶向疗法。

### 发明内容

[0012] 本发明通过提供生物治疗剂,特别是抗体,来满足上述需求,所述生物治疗剂与IL-36R结合并为急性和/或慢性GPP和相关的体征和症状(例如GPP耀斑)提供治疗性或预防性疗法。

[0013] 在第1方面,本发明涉及一种在患者中治疗泛发性脓疱性银屑病(GPP)的方法,所述方法包括向所述患者给药或已给药治疗有效量的抗-IL-36R抗体。

[0014] 在第2方面,本发明涉及一种在患者中治疗中度至重度GPP的方法,包括向所述患者给药或已给药治疗有效量的抗-IL-36R抗体。

[0015] 在第3方面,本发明涉及一种在患者中减少或缓解GPP的急性期爆发的体征和症状的方法,所述方法包括向所述患者给药或已给药治疗有效量的抗-IL-36R抗体。

[0016] 在第4方面,本发明涉及一种减少GPP耀斑的严重性和持续时间的方法,所述方法包括向所述患者给药或已给药治疗有效量的抗-IL-36R抗体。

[0017] 在第5方面,本发明涉及一种治疗与急性GPP相关的皮肤病症的方法,所述方法包括向所述患者给药或已给药治疗有效量的抗-IL-36R抗体。

[0018] 在涉及第1至第5方面中的任一项的一个实施方案中,所述抗-IL-36R抗体包括:a)轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:26(L-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:35、102、103、104、105、106或140(L-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:44(L-CDR3);和b)重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:53(H-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:62、108、109、110或111(H-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:72(H-CDR3)。

[0019] 在涉及第1至第5方面中的任一项的一个实施方案中,所述抗-IL-36R抗体包括:

[0020] I.a)轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:26(L-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:102(L-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:44(L-CDR3);和b)重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:53(H-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:62、108、109、110或111(H-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:72(H-CDR3)。

[0021] II.a)轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:26(L-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:103(L-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:44(L-CDR3);和b)重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:53(H-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:62、108、109、110或111(H-CDR2);氨基酸序

列SEQ ID NO:72 (H-CDR3)。

[0022] III.a) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:26 (L-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:104 (L-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:44 (L-CDR3);和b) 重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:53 (H-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:62、108、109、110或111 (H-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:72 (H-CDR3)。

[0023] IV.a) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:26 (L-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:105 (L-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:44 (L-CDR3);和b) 重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:53 (H-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:62、108、109、110或111 (H-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:72 (H-CDR3)。

[0024] V.a) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:26 (L-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:106 (L-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:44 (L-CDR3);和b) 重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:53 (H-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:62、108、109、110或111 (H-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:72 (H-CDR3)。

[0025] VI.a) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:26 (L-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:140 (L-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:44 (L-CDR3);和b) 重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:53 (H-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:62、108、109、110或111 (H-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:72 (H-CDR3)。

[0026] 在涉及第1至第5方面中的任一项的一个实施方案中,所述抗-IL-36R抗体包括:

[0027] (i) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或

[0028] (ii) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或

[0029] (iii) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;或

[0030] (iv) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或

[0031] (v) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或

[0032] (vi) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;或

[0033] (vii) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:85;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:100;或

[0034] (viii) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:85;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:101;或

[0035] (ix) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:86;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:100;或

[0036] (x) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:86;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:101。

[0037] 在涉及第1至第5方面中的任一项的一个实施方案中,所述抗-IL-36R抗体包括:

[0038] i. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:115;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:125;或

[0039] ii. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:115;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:126;或

[0040] iii. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:115;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:127;或

[0041] iv. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:118;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:125;或

[0042] v. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:118;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:126;或

[0043] vi. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:118;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:127;或

[0044] vii. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:123;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:138;或

[0045] viii. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:123;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:139;或

[0046] ix. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:124;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:138。

[0047] 在涉及第1至第5方面中的任一项的一个实施方案中,以1个或多个静脉内剂量给药所述抗-IL-36R抗体。在相关的实施方案中,所述1个或多个静脉内剂量各自包括210mg、300mg、350mg、450mg、600mg、700mg、750mg、800mg、900mg的所述抗-IL-36R抗体。

[0048] 在涉及第1至第5方面中的任一项的另一个实施方案中,以1个静脉内剂量给药所述抗-IL-36R抗体。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,以1个约10mg每千克所述患者的体重的静脉内剂量给药抗-IL-36R。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,以1个210mg的静脉内剂量给药抗-IL-36R。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,以1个300mg的静脉内剂量给药抗-IL-36R。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,以1个350mg的静脉内剂量给药抗-IL-36R。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,以1个450mg的静脉内剂量给药抗-IL-36R。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,以1个600mg的静脉内剂量给药抗-IL-36R。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,抗-IL-36R抗体以1个700mg的静脉内剂量给药。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,抗-IL-36R抗体以1个750mg的静脉内剂量给药。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,抗-IL-36R抗体以1个800mg的静脉内剂量给药。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,抗-IL-36R抗体以1个850mg的静脉内剂量给药。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,抗-IL-36R抗体以1个900mg的静脉内剂量给药。

[0049] 在涉及第1至第5方面中的任一项的另一个实施方案中,给药1、2或3个静脉内剂量。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,以2、4、6、8、10或12周的间隔给药2或3个静脉内剂量。

[0050] 在涉及上述实施方案或第1至第5方面中的任一项的另一个实施方案中,所述给药导致以下一个或多个功效终点:

- [0051] (a) 在第1周,泛发性脓疱性银屑病总体评估(GPPGA)评分为0或1;
- [0052] (b) 在第1周,GPPGA脓疱形成子评分为0,表明没有可见的脓疱;
- [0053] (c) 在第4周,关于泛发性脓疱性银屑病(GPPASI)的银屑病面积和严重程度指数为75;
- [0054] (d) 在第4周,疼痛视觉模拟量表(VAS)评分距基线变化;
- [0055] (e) 在第4周,银屑病症状量表(PSS)评分距基线变化;
- [0056] (f) 在第4周,慢性病治疗的功能性评估(FACIT)疲劳评分距基线变化;
- [0057] (g) 在第4周,GPPGA为0或1;
- [0058] (h) 在第4周,GPPGA脓疱形成子评分为0,表明没有可见的脓疱;
- [0059] (i) 在第1周和第4周,GPPASI为50;或
- [0060] (j) 在第1周和第4周,GPPASI脓疱、红疹或鳞屑严重程度子评分距基线变化。
- [0061] 在涉及上述实施方案的另一个实施方案中,对于一个或多个终点(a)-(j),与安慰剂治疗的患者相比,对给药有响应的患者比例在统计学上显著更高。
- [0062] 在第6方面,本发明涉及一种在患者中预防GPP耀斑复发的方法,所述方法用1个或多个静脉内剂量的根据第1至第5方面或上述实施方案中的任一项所述的抗-IL-36R抗体治疗,所述方法包括以一个或多个皮下剂量向所述患者给药预防有效量的所述抗-IL-36R抗体。
- [0063] 在第7方面,本发明涉及一种在患者中达到泛发性脓疱性银屑病总体评估(GPPGA)评分为0的方法,所述患者用1个或多个静脉内剂量的根据第1至第5方面或上述实施方案中的任一项所述的抗-IL-36R抗体治疗,所述方法包括以一个或多个皮下剂量向所述患者给药有效量的所述抗-IL-36R抗体。
- [0064] 在第8方面,本发明涉及一种在患者中达到完全消除GPP症状的方法,所述患者用1个或多个静脉内剂量的根据第1至第5方面或上述实施方案中的任一项所述的抗-IL-36R抗体治疗,所述方法包括以一个或多个皮下剂量向所述患者给药有效量的所述抗-IL-36R抗体;其中所述GPP症状包含脓疱、红疹或鳞屑,且所述完全消除包括GPPGA评分为0。
- [0065] 在涉及第6至第8方面中的任一项的一个实施方案中,所述1个或多个皮下剂量各自包括150mg、225mg、300mg、450mg或600mg的所述抗-IL-36R抗体。
- [0066] 在涉及第6至第8方面或相关实施方案中的任一项的一个实施方案中,向所述患者给药1、2、3或更多个皮下剂量,且其中第1皮下剂量在最后静脉内剂量之后给药。
- [0067] 在涉及第6至第8方面或相关实施方案中的任一项的一个实施方案中,所述第1皮下剂量在最后的静脉内剂量给药之后的2至8周、4至6周、2周、4周、6周或8周给药,且所述第2皮下剂量在所述第1皮下剂量给药后的4、6、8、10或12周给药。
- [0068] 在涉及第6至第8方面或相关实施方案中的任一项的一个实施方案中,在所述治疗的第12、24、36、48、60或72周,至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%的所述患者保持在如通过GPPGA评分所测量为0或1的临床缓解中。
- [0069] 在涉及第6至第8方面或相关实施方案中的任一项的一个实施方案中,在所述治疗的第12、24、36、48、60或72周,至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%的所述患者保持在如通过GPPASI距基线变化所测量的临床缓解中。
- [0070] 在涉及第6至第8方面或相关实施方案中的任一项的一个实施方案中,在所述治疗

的第12、24、36、48、60或72周,至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%的所述患者保持在如通过GPPASI脓疱、红疹或鳞屑严重程度子评分距基线变化所测量的临床缓解中。在相关的实施方案中,对于记载的任何终点,与接受安慰剂的患者相比,对给药有响应的患者比例在统计学上显著更高。

[0071] 在第9方面,本发明涉及一种在患者中治疗GPP的方法,其包括根据第1至5方面及其相关的实施方案,向所述患者给药治疗有效量的1个或多个静脉内剂量的所述抗-IL-36R抗体,然后给药1个或多个皮下剂量的所述抗-IL-36R抗体。

[0072] 在涉及第9方面的一个实施方案中,1或2或3个静脉内剂量的所述抗-IL-36R抗体之后接着是1或2或3个皮下剂量的所述抗-IL-36R抗体。

[0073] 在涉及第9方面的一个实施方案中,1个静脉内剂量的所述抗-IL-36R抗体之后接着是1或2或3个皮下剂量的所述抗-IL-36R抗体。

[0074] 在涉及第9方面的一个实施方案中,2个静脉内剂量的所述抗-IL-36R抗体之后接着是1或2或3个皮下剂量的所述抗-IL-36R抗体。

[0075] 在涉及第9方面的一个实施方案中,3个静脉内剂量的所述抗-IL-36R抗体之后接着是1或2或3个皮下剂量的所述抗-IL-36R抗体。

[0076] 在涉及第9方面的一个实施方案及其相关的实施方案中,所述1个或多个静脉内剂量各自包括210mg、300mg、350mg、450mg、600mg、700mg、750mg、800mg、850mg或900mg的所述抗-IL-36R抗体,且所述1个或多个皮下剂量各自包括150mg、225mg、300mg、450mg或600mg的所述抗-IL-36R抗体。在相关的实施方案中,所述静脉内剂量以2、4、6、8、10或12周的间隔给药,所述皮下剂量以4、6、8、10或12周的间隔给药,且所述第1皮下剂量在最后的静脉内剂量给药之后的2至8周、4至6周、2周、4周、6周或8周给药。

[0077] 在涉及上述任一方面的实施方案中,所述静脉内剂量之后可为1个或多个皮下剂量。

[0078] 在涉及上述任一方面的实施方案中,抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段(本文所公开的)存在于稳定的药物制剂中(如在2019年3月8日提交的共同未决的美国临时申请号62/815,405中所述,其全部内容通过引用整体并入本文),根据本发明的任一方面,用于向哺乳动物或患者给药。

[0079] 在一个实施方案中,根据本文所述的任一方面的治疗方法包括向哺乳动物或患者给药治疗量的稳定药物制剂,所述药物制剂包含约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体(本文所公开的),约20mM至约80mM的药学上可接受的缓冲液(例如,乙酸盐缓冲液),约100mM至约250mM的药学上可接受的张度剂(例如,蔗糖),约0mM至约80mM的药学上可接受的稳定剂(例如,精氨酸)或其药学上可接受的盐,约0至约150mM的药学上可接受的盐(例如,氯化钠),以及以约0g/L至约1.5g/L的量的药学上可接受的表面活性剂(例如,聚山梨醇酯20),其中治疗所述患者中的泛发性脓疱性银屑病(GPP),或治疗所述患者中的中度至重度GPP,或减轻或缓解所述患者中的GPP的急性期爆发的体征和症状,或减轻所述患者中的GPP耀斑的严重性和持续时间,或治疗所述患者中的与急性GPP相关的皮肤病症,或预防或抑制所述患者中的GPP耀斑,或在所述患者中达到泛发性脓疱性银屑病总体评估(GPPGA)评分为0,或在所述患者中达到GPP症状的完全消除。在相关的实施方案中,所述稳定药物制剂为水性药物制剂。在相关的实施方案中,水性药物制剂的pH为约5至约7。在相关的实施方案中,

药物制剂用于向哺乳动物或患者静脉内给药。在相关的实施方案中,药物制剂用于向哺乳动物或患者皮下给药。在相关的实施方案中,用于静脉内给药的药物制剂包含约60mg/mL的量的抗-IL-36R抗体。在相关的实施方案中,用于皮下给药的药物制剂包含约150mg/mL的量的抗-IL-36R抗体。

[0080] 在第10方面,本发明涉及一种在患者中治疗GPP的方法,其包括

[0081] (a) 从所述患者获得生物样品,其中所述生物样品从包括病变皮肤或全血的来源获得;

[0082] (b) 确定一种或多种基因的基因表达谱;

[0083] (c) 向所述患者给药根据涉及第1至5方面的任一实施方案所述的有效量的抗-IL-36R抗体。

[0084] 在涉及第10方面的一个实施方案中,所述一种或多种基因为病变皮肤中的IL12B、IL1B、IL6、CXCL1、IL23A、TNF、IL17C、IL24或IL1B,和全血中的IL1B、S100A9、S100A12、S100A8、MMP25、MMP9或CD177。

[0085] 本发明的附加特征和优点将在下面的描述中阐述,并且部分地从该描述中将变得明显,或者可以通过本主题技术的实践而获知。应当理解,以上的一般描述和以下的详细描述都是示例性和说明性的,并且旨在提供对所要求保护的本发明的进一步说明。

[0086] 附图简述

[0087] 将附图包括在内以提供对本发明的进一步理解,并将其并入本说明书中并构成其一部分,所述附图示出了本主题技术的各方面,并与描述一起用于解释本发明的原理。

[0088] 图1示出了在20周内用本发明的抗-IL-36R抗体治疗的临床响应变化;系列A示出了达到泛发性脓疱性银屑病医师总体评估(GPPGA)评分为0(清除)或1(完全清除)的患者的百分比;系列B示出了泛发性脓疱性银屑病面积和严重程度指数(GPPASI)的距基线变化百分比;且系列C示出了达到脓疱清除(基于GPPASI脓疱分量严重程度评分)的患者百分比。分析包括所有具有至少一个可用的后基线值的患者。一名患者在第4周后接受甲氨蝶呤进行“疼痛”治疗,且因此排除第12周和第20周的数据(设置为对GPPGA和脓疱清除的无响应)。到第1周时,三位IL36RN突变患者中的两位达到GPPGA 0或1;到第4周时,所有三位患者均达到GPPGA 0或1。\*在第2周,缺少一位患者的GPPGA评分。

[0089] 图2示出了在20周内GPPASI 50/75/90响应率。在该图中,示出了达到泛发性脓疱性银屑病面积和严重程度指数(GPPASI 50、75或90)降低大于50%、75%或90%的患者的比例。分析包括所有具有至少一个可用的后基线值的患者。一名患者在第4周后接受甲氨蝶呤进行“疼痛”治疗,且因此将第12周和第20周的数据设置为无响应。

[0090] 图3示出了在20周内GPPASI子评分。在该图中示出了对于脓疱(面板A)、红疹(面板B)和鳞屑(面板C)的泛发性脓疱性银屑病面积和严重程度指数(GPPASI)中的单一和平均百分比变化。分析包括所有具有至少一个可用的后基线值的患者。一名患者在第4周后接受甲氨蝶呤进行“疼痛”治疗,且因此排除第12周和第20周的数据。

[0091] 图4示出了在第4周内FACIT-F的距基线变化。示出了随时间变化的FACIT-F评分的距基线平均(SD)变化。分析包括所有具有至少一个可用的后基线值的患者。FACIT-F=慢性病治疗的功能性评估-疲劳;SD=标准偏差。

[0092] 图5示出了在第4周内疼痛-VAS的距基线变化。示出了随时间变化的疼痛-VAS距基

线平均(SD)变化。分析包括所有具有至少一个可用的后基线值的患者。SD=标准偏差;VAS=视觉模拟量表。\*N=6。

[0093] 图6示出了在第4周内PSS距基线变化。示出了随时间变化的PSS距基线平均(SD)变化。分析包括所有具有至少一个可用的后基线值的患者。PSS=银屑病症状量表;SD=标准偏差。

[0094] 图7示出了在第4周内CRP的距基线变化。示出了随时间变化的CRP距基线平均(SD)变化。CRP=C-反应性蛋白;SD=标准偏差。

[0095] 图8显示了在第4周内的嗜中性粒细胞绝对计数。显示了随时间变化的嗜中性粒细胞绝对计数。分析包括所有具有至少一个可用的后基线值的患者。SD=标准偏差。

[0096] 图9示出了实施例2中讨论的研究设计。

[0097] 发明详述

[0098] 在下面的详细描述中,阐述了许多具体细节以提供对本发明的全面理解。然而,对于本领域的普通技术人员明显的是,可在没有这些具体细节中的一些的情况下实践本主题技术。在其它情况下,未详细示出公知的结构和技术,以免混淆本发明。

[0099] 诸如“一方面”之类的短语并不意味着该方面对于本发明是必不可少的,或者该方面适用于本主题技术的所有配置。与一个方面有关的公开内容可以应用于所有配置,或者一个或多个配置。一方面可以提供本公开内容的一个或多个实施例。诸如“一方面”的短语可以指一个或多个方面,反之亦然。诸如“实施方案”的短语并不意味着该实施方案对于本主题技术是必不可少的,或该实施例适用于本主题技术的所有配置。与实施方案有关的公开内容可适用于所有实施方案,或者一个或多个实施方案。实施方案可提供本公开内容的一个或多个实施例。

[0100] 发明人惊奇地发现,用单一剂量的本发明的人源化抗白介素-36R(抗-IL-36R)单克隆抗体对白介素-36途径的抑制可导致患有急性泛发性脓疱性银屑病的患者中临床症状的快速和持续缓解,且单一剂量给药后20周内未观察到GPP耀斑复发。

[0101] 因此,本发明涉及用于治疗 and/或预防GPP及其体征和症状的组合物和方法。更具体地,本申请涉及用于在哺乳动物中使用本发明的抗-IL36R抗体或其抗原结合片段治疗和/或预防中度至重度GPP、急性GPP、慢性GPP、和/或GPP耀斑的组合物和方法。组合物和方法包括向哺乳动物给药治疗有效量的抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其中所述抗-IL-36R抗体以1个静脉内剂量给药。在实施方案中,抗-IL-36R抗体以1个或多个静脉内剂量给药,其后任选地为1个或多个皮下剂量。

[0102] 不希望被该理论所束缚,据信,抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段结合人抗-IL-36R并因此干扰IL-36激动剂的结合,并且这样做至少部分地阻断了IL-36至炎症介质的信号传导级联。本发明的抗-IL36R抗体公开在美国专利号9,023,995或W02013/074569中,其各自的全部内容通过引用并入本文。

[0103] 在大多数患者中会发生严重程度不同的急性GPP耀斑,并可为特发性的,或是由于外界刺激(例如感染、皮质类固醇使用或戒断、压力或妊娠)触发。中度或重度GPP耀斑由于轻微、疼痛的皮肤病变、极度疲劳、高烧、外周血中性白细胞增多和急性期响应和败血症而导致显著发病和死亡。急性期与10天的平均住院时间(范围3-44天)相关。在马来西亚柔佛州一家三级医院的102例GPP病例的回顾性研究中报告的观察到的7%死亡率可能被低估

了,因为并非所有GPP病例都包括在研究中。由于缺乏将死亡原因确定为GPP的原因,死亡率也可能被低估了,并且死亡率很大程度上受感染并发症和诸如肾、肝、呼吸和心力衰竭等皮肤外器官临床表现的驱动。在对治疗或自发性耀斑戒断作出响应后,据估计,多达50%的患者可患有以持续性红疹和鳞屑为特征的慢性GPP,还可能包括关节症状。

[0104] 基于上述限制,当前的治疗选择不适合终身治疗,并且在大多数患者中无法提供持续的响应。因此,迫切需要开发(i)对于表现出急性GPP耀斑的患者的起效快的高效治疗方法;和(ii)开发对慢性GPP的有效治疗,其可靠地防止耀斑的发生,并且对于终身治疗是安全且可耐受的。

[0105] von Zumbusch描述的GPP耀斑的经典表现与IL36-R信号传导途径中的多态性密切相关。具有编码内源性IL36R拮抗剂(IL-36RN)的IL36RN基因功能丧失突变的个体发生GPP的几率显著增加,表明由于缺陷的IL36RN拮抗作用导致的IL36信号传导的失控上调导致了GPP中观察到的炎症发作。遗传人类研究表明,在IL36RN中功能突变缺失的家族中出现了GPP簇,导致IL36R信号传导失控。与IL36途径相关的其它基因(例如CARD14)的突变也导致GPP。最近发表的基因表达研究表明GPP中IL-1和IL-36的持续活化,诱导嗜中性粒细胞趋化因子表达、浸润和脓疱形成,表明IL-1/IL-36炎症轴是GPP中疾病病理的强大驱动力。此外,最近的Meta分析调查了233个已发布的GPP案例。他们发现233例病例中有49例(21.0%)携带隐性IL36RN等位基因。那49个隐性IL36RN等位基因定义了以早期发作和全身性炎症高风险为特征的GPP表型。

[0106] IL36R是一种细胞表面受体,参与皮肤和肠道的炎症反应。它是IL1R家族的新成员,与IL1R辅助蛋白形成异二聚体复合物。具有刺激性配体(IL36 $\alpha$ 、IL36 $\beta$ 、IL36 $\gamma$ )和抑制性配体(IL36Ra)的异二聚体IL36R系统与IL1/IL1R家族的其它成员(如IL1、IL18和IL33(R17-3602))具有许多结构和功能相似性。所有IL1家族成员(IL1 $\alpha$ 、IL1 $\beta$ 、IL18、IL36 $\alpha$ 、IL36 $\beta$ 、IL36 $\gamma$ 和IL38)均通过独特的同源受体蛋白发出信号,该受体蛋白在配体结合后募集共同的IL1RacP亚单元,并激活受体阳性细胞类型中的NF $\kappa$ B和MAP激酶途径。在人类皮肤组织中,IL36R在角质形成细胞、真皮成纤维细胞和浸润性髓样细胞中表达。皮肤组织中的IL36R的激活可驱动炎性介质(例如CCL20、MIP-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL12、IL17、IL23、TGF- $\beta$ )的产生并调节组织重塑基因(例如MMP、TGF- $\beta$ )的表达。因此,GPP与IL36RN中突变之间的联系在某种程度上类似于确立已久的因缺乏白介素-1-受体拮抗剂而引起的无菌性多灶性骨髓炎、骨膜炎和脓疱病的新生儿发作。在这种情况下,受体拮抗剂的缺少会使白介素-1发挥不受控的作用,从而导致威胁生命的全身性炎症,并累及皮肤和骨骼。这些临床特征响应了用重组白介素-1-受体拮抗剂阿那白滞素(anakinra)的经验治疗。

[0107] I. 定义

[0108] 术语“约”通常是指在给定测量性质或精度的情况下,所测量数量的可接受的误差或变化程度。通常,示例性误差或变化程度在给定值或值范围的5%内或3%内或1%内。例如,“约100”的表述包括105和95或103和97或101和99,以及所有介于其中的值(例如,对于95-105范围为95.1、95.2等;或者对于97-103范围为97.1、97.2等;对于99-101范围为99.1、99.2等)。除非另有说明,否则本文给出的数值是近似的,这意味着可以在未明确说明时推断出术语“约”。

[0109] “药物制剂”或“制剂”是指将活性药物或药剂与化学物质组合以生产最终药物或

药物产品的过程,也指过程的产品,因此最终制剂例如液体、粉末或组合物的药物产品:作为。因此,在一个实施方案中,药物制剂是药物组合物。

[0110] 在本文的上下文中,“药物组合物”是指液体或粉末制剂,其形式使得一种或多种活性成分具有明确的生物活性,并且不包含对其给药组合物的受试者有明显毒性的额外成分。这样的组合物是无菌的。“粉末”是指用于肠胃外用途的冷冻干燥或冻干或喷雾干燥的药物组合物。该粉末通常被重构或溶解在水中。冻干是一种低温脱水过程,其涉及冷冻产品、降低压力、然后通过升华除去冰。由于加工中使用的低温,冷冻干燥可得到高质量的产品。对于成熟的冻干制剂,产品的形状和外观会随着时间的流逝而保持,并且再水合的产品质量非常出色。喷雾干燥是通过用热气体快速干燥从液体或浆料中制备干粉的另一种方法,且其以实现一致的粒度分布为目的。

[0111] 如本文所用,术语“静脉内剂量”、“皮下剂量”是指抗-IL-36R抗体给药的时间顺序。因此,“静脉内剂量”是在治疗方案开始时给药的剂量(也称为“基线剂量”);其也可以称为“初始剂量”或“诱导剂量”。“皮下剂量”是在静脉内剂量后给药的剂量,其也可被称为“后续剂量”或“维持剂量”。静脉内、皮下剂量可全部包含相同量的抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,但通常在抗体的给药量或给药频率方面可以彼此不同。在一个实施方案中,静脉内剂量等于或大于皮下剂量。可互换地称为“初始剂量”或“诱导剂量”的“静脉内剂量”可为单一剂量或替代地是一组剂量。也可称为“后续剂量”或“维持剂量”的皮下剂量可为单一剂量,或替代地是用于给药的一组剂量。

[0112] 在某些实施方案中,诱导/初始/静脉内和维持/后续/皮下剂量中所含的抗-IL-36R抗体的量在治疗过程中彼此不同。在某些实施方案中,1个或多个初始/诱导/静脉内剂量各自包含第一量的抗体或其抗原结合片段,且1个或多个维持/后续/皮下剂量各自包含第二量的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,抗体或其片段的第一量是第二或抗体或其抗原结合片段的后续量的1.5x、2x、2.5x、3x、3.5x、4x或5x。在某些实施方案中,在治疗开始时以“负荷剂量”或“主要剂量”给药1个或多个(例如,1、2、3、4或5或更多个)初始剂量,随后以较低的频率基础进行后续剂量(例如,“维持剂量”)。在一个实施方案中,静脉内剂量、诱导剂量或起始剂量为约210mg、300mg、350mg、450mg、600mg、700mg、750mg、800mg、850mg或900mg的所述抗-IL-36R抗体。在一个实施方案中,皮下剂量、维持剂量或后续剂量为约150、225mg或300mg。在另一个实施方案中,皮下剂量或维持或后续剂量在静脉内剂量、诱导或起始剂量的至少2周后给药。

[0113] 如本文所用的“缓冲液”是指通过其酸-碱缀合物成分的作用而抵抗pH变化的缓冲液。本文中的“pH”是指组合物在室温的酸度或碱性。测量组合物的pH的标准方法是本领域技术人员已知的。通常,测量pH值包括校准仪器,将电极放置在充分混合的样品中,然后直接从pH计读取pH。本发明的示例性缓冲液包括乙酸盐、柠檬酸盐、组氨酸、琥珀酸盐、磷酸盐和Tris。

[0114] 如本文所用,术语“张度剂”或“渗透压剂”或“渗透压化剂(tonicifyer)”是指具有与人体血清相同的渗透压的物质,其包括盐(例如氯化钠、氯化钾、氯化镁)或糖(例如蔗糖、海藻糖、山梨糖醇、硫酸镁(MgSO<sub>4</sub>)、甘油、甘露醇或右旋糖)。此外,溶液中存在的糖还可作为蛋白质的冷冻保护剂,可冻结药物而不会造成损害。这允许在填充药物产品之前以冷冻形式运输药物并长期储存药物。本发明的示例性张度剂包括氯化钠、氯化钾、氯化镁(盐)

和/或蔗糖、海藻糖、山梨糖醇、硫酸镁 (MgSO<sub>4</sub>)、甘油、甘露醇或右旋糖(糖)。

[0115] 如本文所用,术语“稳定剂”是指有助于药物制剂中活性成分稳定的物质。本发明的示例性稳定剂包括精氨酸、组氨酸、甘氨酸、半胱氨酸、脯氨酸、蛋氨酸、赖氨酸或其药学上可接受的盐。

[0116] 如本文所用,术语“表面活性剂”是指倾向于降低溶解于其中的液体的表面张力的物质。本发明的示例性表面活性剂包括泊洛沙姆188、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60或聚山梨醇酯80。

[0117] 术语“抗体”、“抗IL-36R抗体”、“人源化抗IL-36R抗体”、“人源化抗IL-36R表位抗体”和“变体人源化抗IL-36R表位抗体”具体涵盖单克隆抗体(包括全长单克隆抗体)、多克隆抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体)、具有轻微修饰(例如N-和/或C-端截短)的抗体和抗体片段,比如抗体的可变结构域和表现出期望的生物活性(例如IL-36R结合)的其它部分。

[0118] 术语“单克隆抗体”(mAb)是指针对单个抗原决定簇(“表位”)高度特异的抗体。因此,修饰语“单克隆的”表示针对完全相同的表位的抗体,并且不被解释为需要通过任何特定的方法产生抗体。应该理解的是,单克隆抗体可以通过本领域已知的任何技术或方法制备;包括例如杂交瘤方法(Kohler等人,1975,Nature 256:495)、或本领域已知的重组DNA方法(参见,例如,美国专利号4,816,5677)、或使用噬菌体抗体文库重组产生的单克隆抗体的分离方法,其中使用在Clackson等人,1991,Nature 352:624-628和Marks等人,1991,J.Mol.Biol.222:581-597中描述的技术。

[0119] 术语“单体”是指抗体的同质形式。例如,对于全长抗体,单体表示具有两条完全相同的重链和两条完全相同的轻链的单体抗体。

[0120] 嵌合抗体由来自一个物种(例如,非人哺乳动物,比如小鼠)的抗体的重链和轻链可变区以及另一物种(例如人)抗体的重链和轻链恒定区组成,并且可以通过如下方式获得:将编码来自第一物种(例如小鼠)的抗体可变区的DNA序列与来自第二(例如人)物种的抗体恒定区的DNA序列连接,并且用含有所述连接的序列的表达载体转化宿主以使所述宿主产生嵌合抗体。或者,嵌合抗体也可以是这样的嵌合抗体,其中重链和/或轻链的一个或多个区域或结构域与来自另一个免疫球蛋白类别或同种型的单克隆抗体中的相应序列相同、同源或为所述相应序列的变体,或来自共有序列或种系序列。嵌合抗体可包括这样的抗体的片段,条件是抗体片段表现出期望的其亲本抗体的生物活性,例如与相同的表位结合(参见,例如,美国专利号4,816,567;和Morrison等人,1984,Proc.Natl.Acad.Sci.USA81:6851-6855)。

[0121] 术语“抗体片段”、“抗IL-36R抗体片段”、“抗IL-36R表位抗体片段”、“人源化抗IL-36R抗体片段”、“人源化抗IL-36R表位抗体片段”、“变体人源化抗IL-36R表位抗体片段”是指其中保留了可变区或功能能力(例如特异性IL-36R表位结合)的全长抗IL-36R抗体的一部分。抗体片段的实例包括但不限于Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fd、Fv、scFv和scFv-Fc片段、双抗体、线性抗体、单链抗体、微型抗体、由抗体片段形成的双抗体和由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0122] 术语“静脉内输注”是指在大于约15分钟、通常在大约30至90分钟之间的时间段内将药剂引入到动物或人类患者的静脉中。

[0123] 术语“静脉推注”或“静脉内推注”是指将药物给药至动物或人的静脉中,使得身体在约15分钟或更短、通常在5分钟或更短的时间内接受药物。

[0124] 术语“皮下给药”是指通过从药物容器中的相对缓慢、持续的递送将药剂引入到动物或人类患者的皮肤之下,优选在皮肤和下层组织之间的袋囊内。将皮肤向上捏或拉并且使其离开下层组织可以产生袋囊。

[0125] 术语“皮下输注”是指通过从药物容器中相对缓慢、持续地递送一段时间,包括但不限于30分钟或更短,或90分钟或更短,将药物引入到动物或人类患者的皮肤之下,优选在皮肤和下层组织之间的袋囊内。任选地,可以通过将药物递送泵皮下植入到动物或人类患者的皮肤之下来进行输注,其中所述泵递送预定量的药物持续一段预定的时间,比如30分钟、90分钟,或跨越治疗方案长度的时间段。

[0126] 术语“皮下推注”是指在动物或人类患者的皮肤之下施用药物,其中推注药物递送短于约15分钟;在另一方面,短于5分钟,并且在又另一方面,短于60秒。在又另一个方面,在皮肤和下层组织之间的袋囊内施用,其中可以通过向上捏或拉皮肤并且使其离开下层组织来产生袋囊。

[0127] 为了治疗目的,术语“哺乳动物”是指被分类为哺乳动物的任何动物,包括人类、驯养动物和农场动物、动物园动物、运动动物或宠物动物,比如狗、马、猫、牛等。优选地,哺乳动物是人或患者。

[0128] 术语“治疗”和“疗法”等意指包括针对疾病或疾患的治疗以及预防或抑制性措施,其产生任何临床上期望的或有益的效果,包括但不限于一种或多种症状的减轻或缓解、疾病或疾患的消退、进展的减缓或停止。因此,例如,术语治疗包括在疾病或疾患的症状发作之前或之后的药剂施用,由此预防或去除疾病或疾患的一种或多种体征。作为另一个实例,该术语包括在疾病的临床表现之后施用药剂以对抗疾病的症状。此外,在施用影响疾病或疾患的临床参数,比如组织损伤的程度或转移的数量或范围的情况下,无论治疗是否导致疾病改善,在发作之后和临床症状发生之后的药剂施用都构成如本文中使用的“治疗”或“疗法”。而且,与不使用人源化抗IL-36R抗体组合物时的症状相比,只要单独的或与另一种治疗剂联合的本发明组合物减轻或改善被治疗疾患的至少一种症状,无论是否减轻疾患的所有症状,结果都应被视为对基础疾患的有效治疗。

[0129] 术语“治疗有效量”用于指减轻或改善被治疗的病症的一种或多种症状的活性剂的量。在另一个方面,治疗有效量是指已显示在例如减缓疾病进展中有效的目标血清浓度。可以以常规方式测量功效,这取决于待治疗的病状。

[0130] 术语“预防有效量”用于指在所需剂量和时间段内有效达到所期望的预防结果的量。通常,在GPP耀斑发作之前和/或在GPP症状发作之前,在受试者中使用预防剂量,例如以预防或抑制急性耀斑的发作。在实施方案中,本文预期的皮下剂量是在患有急性GPP的患者中、在静脉内剂量后使用的预防剂量,以防止GPP耀斑在所述患者中可能的复发。

[0131] 术语“包装插页”用于指通常包括在治疗产品的商业包装中的说明书,其包含关于使用这种治疗产品的适应症、用法、施用、禁忌症和/或警告的信息。

[0132] II. 抗体

[0133] 本发明的抗-IL36R抗体在美国专利号9,023,995或W02013/074569中公开,其各自的全部内容通过引用并入本文。

[0134] 在一个方面,本文中描述和公开了抗IL-36R抗体,特别是人源化抗IL-36R抗体,以及包含一种或多种抗IL-36R抗体特别是本发明的一种或多种人源化抗IL-36R抗体的组合物和制品。还描述了结合剂,其包括抗IL-36R抗体特别是人源化抗IL-36R抗体的抗原结合片段。

[0135] 作用方式

[0136] 本发明的抗-IL-36R抗体是一种阻断人IL36R信号传导的人源化拮抗性单克隆IgG1抗体。预期本发明的抗-IL-36R抗体与IL36R的结合可防止随后的同源配体(IL36 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ )激活IL36R以及下游促炎性和促纤维化途径的激活,目的在于减少上皮细胞/成纤维细胞/免疫细胞介导的炎症,并中断驱动在泛发性脓疱性银屑病(GPP)中产生致病性细胞因子的炎症反应。如本文所提供的,已对本发明的抗-IL-36R抗体进行了测试,并被证明可有效治疗患有急性泛发性脓疱性银屑病(GPP)的患者,该疾病为由不受控制的IL36活性驱动的严重炎症性皮肤病。

[0137] IL-36R也称为IL-1RL2和IL-1Rrp2。据报道,激动性IL-36配体( $\alpha$ 、 $\beta$ 或 $\gamma$ )通过接合IL-36受体,然后其与IL-1受体辅助蛋白(IL-1RAcP)形成异二聚体而启动信号传导级联。IL-36拮抗剂配体(IL-36RA/IL1F5、IL-38/ILF10)抑制信号传导级联。

[0138] 下面公开了本发明的代表性抗体的可变区和CDR:

[0139] 抗IL-36R小鼠抗体序列

[0140] 本发明的代表性小鼠先导抗体的可变区和CDR(小鼠先导序列)如下所示:

[0141] 轻链可变区(VK)氨基酸序列

[0142]

>33D10B12vK 蛋白质(抗体_33D10)
QIVLTQSPAIMASLGERVTMTCTASSSVSSSYLHWYQKKPGSSPKLWVYSTSNLASGVPVRF SGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCHQHHRSPVTFGSGTKLEMK (SEQ ID NO: 1)
>172C8B12 vK 蛋白质(抗体_172C8)

[0143]

DIQMTQSPASQSASLGESVTFCLASQTIGTWLAWYQQRPGKSPQLLIYAATSLADGVPSRFS GSGSGTQFSFNIRSLQAEDFASYCQQVYTTPLTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 2)
>67E7E8 vK 蛋白质 (抗体 67E7)
DIQMTQSPASQSASLGESVTFCLASQTIGTWLGWYQQKPGKSPQLLIYRSTTLADGVPSRFS GSGSGTKFSSKISSLQAADFASYCQQLYSAPYTFGGGKLEIR (SEQ ID NO: 3)
>78C8D1 vK 蛋白质 (抗体 78C8)
DVLLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQNIVHSNGNTYLQWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 4)
>81A1D1 vK 蛋白质 (抗体 81A1)
DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIYKYNWYQQKPDGTLKLLIYYTSGLHSGVPSRFSG SGSGTDFSLTISNLEPEDIATYFCQQDSKFPWTFGGDTKLEIK (SEQ ID NO: 5)
>81B4E11 vK 蛋白质 (抗体 81B4)
QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGSSPKLWIYRTSNLASGVPGRF SGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYCHQFHRSPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 6)
>73C5C10 vK 蛋白质 (抗体 73C5)
DIVMTQSQKFLSTSVGVRVSVTCKASQDVGTNVLWYQQKIGQSPKPLIYSASVRHSGVPDRFT GSGSGTDFTLIISNVQSEDLAEYFCQQYSRYPLTFGPGTKLELK (SEQ ID NO: 7)
>73F6F8 vK 蛋白质 (抗体 73F6)
DIVMTQSQKFLSTSVGVRVSVTCKASQDVGTNVLWYQQKIGQSPKALIYSASVRHSGVPDRFT GSGSGTDFTLIITNVQSEDLAEYFCQQYSRYPLTFGPGTKLELK (SEQ ID NO: 8)
>76E10E8 vK 蛋白质 (抗体 76E10)
DIVMTQSQKFMSATVGGRVNITCKASQNVGRAVAWYQQKPGQSPKLLTHSASNRYTGVPDRF TGSGSGTDFTLTITNMQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTKLDLK (SEQ ID NO: 9)
>89A12B8 vK 蛋白质 (抗体 89A12)
DIQMTQSPASQSASLGESVTFSCLASQTIGTWLGWYQQKPGKSPQLLIYRATSLADGVPSRFS GSGSGTNFSFKISSLQAEDLASYYCQQLYSGPYTFGGGKLEIR (SEQ ID NO: 10)

[0144]

[0145] 重链可变区 (VH) 氨基酸序列

[0146]

>33D10B12vH 蛋白质 (抗体 33D10)
QVQLQQSGTELLKPGASVKLSCKASGNTVTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEILPSTGRNTYNE NFKGKAMLTVDKSSSTAYMQLSSLASEDSAVYYCTIVYFGNPWFAYWGQGLTVTVSA (SEQ ID NO: 11)
>172C8B12 vH 蛋白质 (抗体 172C8)
EVQLQQSGPELVKPGASVKLSCKASGYTFTDNYMNWVRQSHGKSLEWIGRVNPSNGDTKYN QNFKGKATLTVDKSLSTAYMQLNGLTSEDSAVYYCGRTKNFYSSYSYDDAMDYWGQGTSVT SS (SEQ ID NO: 12)
>67E7E8 vH 蛋白质 (抗体 67E7)
EVQLQQSGAEFVRPGASVKFSCASGFNIKDDYIHWVRQRPEQGLEWVGRIDPANGNTKYAP KFQDKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCAKSFNNYYSYDDAFAYWGQGLTVTVSA (SEQ ID NO: 13)
>78C8D1 vH 蛋白质 (抗体 78C8)
QVQLKESGPVLVAPSQSL SITCTVSGFSLTKFGVHWIRQTPGKGLEWLGVIWAGGPTNYNSAL MSRLTISKDISQSQVFLRIDSLQTD DDTAMYCAKQIYYSTLV D YWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 14)
>81A1D1 vH 蛋白质 (抗体 81A1)
QVQLKESGPGLVAPSQSLFITCTVSGFSLSSYEINWVRQVPGKGLEWLGVIWTGITTNYNSALI SRLSISKDNSKSLVFLKMNSLQTD DTAIYYCARGTGTGFYAMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 15)

[0147]

>81B4E11 vH 蛋白质 (抗体 81B4)
QVQLQQPGADFVRPGASMLRSLCKASGYSFTSSWIHWVKQRPGQGLEWIGEINPGNVRTNYN ENFRNKATLTVDKSSTTAYMQLRSLTSADSAVYYCTVVFYGEPIYFPYWGQGLTVTVSA (SEQ ID NO: 16)
>73C5C10 vH 蛋白质 (抗体 73C5)
QVQLKESGPGLVAPSQSLITCTVSGFSLTNYAVHWVRQFPKGKLEWLGVIWSDGSTDVFNAP FKSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQIDDTAIYYCARKGGYSGSWFAYWGQGLTVTVSA (SEQ ID NO: 17)
>73F6F8 vH 蛋白质 (抗体 73F6)
QVQLKESGPGLVAPSQSLITCTVSGFSLTNYAVHWVRQFPKGKLEWLGVIWSDGSTDVFNAP FKSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQIDDTAIYYCARKGGYSGSWFAYWGQGLTVTVSA (SEQ ID NO: 18)
>76E10E8 vH 蛋白质 (抗体 76E10)
QVQLKESGPVLVAPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQPPKGKLEWLGVIWVPGSTNYNSA LMSRLSIHKDNSKSQVFLRMNSLQIDDTAIYYCAKMDWDDFFDYWGQGLTLTVSS (SEQ ID NO: 19)
>89A12B8 vH 蛋白质 (抗体 89A12)
EVQLQQSGAELVRPGASVRLSCTASGFNIKDDYIHWVRQRPKQGLEWLGRIDPANGNTKYDP RFQDKATITADTSSNTAYLHLSLTS EDTAVYYCAKSFDPNYYSYDDAFAYWGQGLTVTVSA (SEQ ID NO: 20)

[0148]

- 
- [0149] 轻链CDR-1 (L-CDR1) 氨基酸序列
  - [0150] >33D10G1L-CDR1
  - [0151] TASSSVSSSYLH (SEQ ID NO:21)
  - [0152] >172C8B12L-CDR1
  - [0153] LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:22)
  - [0154] >67E7E8 L-CDR1
  - [0155] LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:23)
  - [0156] >78C8D1 L-CDR1
  - [0157] RSSQNIVHSNGNTYLQ (SEQ ID NO:24)
  - [0158] >81A1D1 L-CDR1
  - [0159] RASQDIYKYLN (SEQ ID NO:25)
  - [0160] >81B4E11 L-CDR1
  - [0161] TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO:26)

- [0162] >73C5C10 L-CDR1
- [0163] KASQDVGTNVL (SEQ ID NO:27)
- [0164] >73F6F8 L-CDR1
- [0165] KASQDVGTNVL (SEQ ID NO:27)
- [0166] >76E10E8 L-CDR1
- [0167] KASQNVGRAVA (SEQ ID NO:28)
- [0168] >89A12B8L-CDR1
- [0169] LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:29)
- [0170] -----
- [0171] 轻链CDR-2 (L-CDR2) 氨基酸序列
- [0172] >33D10B12 L-CDR2
- [0173] STSNLAS (SEQ ID NO:30)
- [0174] >172C8B12 L-CDR2
- [0175] AATSLAD (SEQ ID NO:31)
- [0176] >67E7E8 L-CDR2
- [0177] RSTTLAD (SEQ ID NO:32)
- [0178] >78C8D1 L-CDR2
- [0179] KVSNRFS (SEQ ID NO:33)
- [0180] >81A1D1 L-CDR2
- [0181] YTSGlhs (SEQ ID NO:34)
- [0182] >81B4E11 L-CDR2
- [0183] RTSNLAS (SEQ ID NO:35)
- [0184] -----
- [0185] >73C5C10 L-CDR2
- [0186] SASYRHS (SEQ ID NO:36)
- [0187] >73F6F8 L-CDR2
- [0188] SASYRHS (SEQ ID NO:36)
- [0189] >76E10E8 L-CDR2
- [0190] SASNRYT (SEQ ID NO:37)
- [0191] >89A12B8 L-CDR2
- [0192] RATSLAD (SEQ ID NO:38)
- [0193] -----
- [0194] 轻链CDR-3 (L-CDR3) 氨基酸序列
- [0195] >33D10B12 L-CDR3
- [0196] HQHHRSPVT (SEQ ID NO:39)
- [0197] >172C8B12 L-CDR3
- [0198] QQVYTTPLT (SEQ ID NO:40)
- [0199] >67E7E8 L-CDR3
- [0200] QQLYSAPYT (SEQ ID NO:41)

- [0201] >78C8D1 L-CDR3  
[0202] FQGSHVPFT (SEQ ID NO:42)  
[0203] >81A1D1 L-CDR3  
[0204] QQDSKFPWT (SEQ ID NO:43)  
[0205] >81B4E11 L-CDR3  
[0206] HQFHRSPLT (SEQ ID NO:44)  
[0207] >73C5C10 L-CDR3  
[0208] QQYSRYPLT (SEQ ID NO:45)  
[0209] >73F6F8 L-CDR3  
[0210] QQYSRYPLT (SEQ ID NO:45)  
[0211] >76E10E8 L-CDR3  
[0212] QQYSSYPLT (SEQ ID NO:46)  
[0213] >89A12B8 L-CDR3  
[0214] QQLYSGPYT (SEQ ID NO:47)  
[0215] -----  
[0216] 重链CDR-1 (H-CDR1) 氨基酸序列  
[0217] >33D10B12 H-CDR1  
[0218] GNTVTSYWMH (SEQ ID NO:48)  
[0219] >172C8B12 H-CDR1  
[0220] GYTFTDNYMN (SEQ ID NO:49)  
[0221] >67E7E8 H-CDR1  
[0222] GFNIKDDYIH (SEQ ID NO:50)  
[0223] >78C8D1 H-CDR1  
[0224] GFSLTKFGVH (SEQ ID NO:51)  
[0225] >81A1D1 H-CDR1  
[0226] GFSLSSYEIN (SEQ ID NO:52)  
[0227] >81B4E11 H-CDR1  
[0228] GYSFTSSWIH (SEQ ID NO:53)  
[0229] >73C5C10 H-CDR1  
[0230] GFSLTNYAVH (SEQ ID NO:54)  
[0231] >73F6F8 H-CDR1  
[0232] GFSLTNYAVH (SEQ ID NO:54)  
[0233] >76E10E8 H-CDR1  
[0234] GFSLTNYGVH (SEQ ID NO:55)  
[0235] >89A12B8 H-CDR1  
[0236] GFNIKDDYIH (SEQ ID NO:56)  
[0237] -----  
[0238] 重链CDR-2 (H-CDR2) 氨基酸序列  
[0239] >33D10B12 H-CDR2

- [0240] EILPSTGRNTNYNENFKG (SEQ ID NO:57)  
[0241] >172C8B12 H-CDR2  
[0242] RVNPSNGDTKYNQNFVKG (SEQ ID NO:58)  
[0243] >67E7E8 H-CDR2  
[0244] RIDPANGNTKYAPKFQD (SEQ ID NO:59)  
[0245] >78C8D1 H-CDR2  
[0246] VIWAGGPTNYSALMS (SEQ ID NO:60)  
[0247] >81A1D1 H-CDR2  
[0248] VIWTGITTNYSALIS (SEQ ID NO:61)  
[0249] >81B4E11 H-CDR2  
[0250] EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO:62)  
[0251] >73C5C10 H-CDR2  
[0252] VIWSDGSTDFNAPFKS (SEQ ID NO:63)  
[0253] >73F6F8 H-CDR2  
[0254] VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO:64)  
[0255] >76E10E8 H-CDR2  
[0256] VIWPGSTNYSALMS (SEQ ID NO:65)  
[0257] >89A12B8H-CDR2  
[0258] RIDPANGNTKYDPRFQD (SEQ ID NO:66)  
[0259] -----  
[0260] 重链CDR-3 (H-CDR3) 氨基酸序列  
[0261] >33D10B12 H-CDR3  
[0262] VYFGNPWFAY (SEQ ID NO:67)  
[0263] >172C8B12 H-CDR3  
[0264] TKNFYSSYSYDDAMDY (SEQ ID NO:68)  
[0265] >67E7E8 H-CDR3  
[0266] SFPNNYYSYDDAFAY (SEQ ID NO:69)  
[0267] >78C8D1 H-CDR3  
[0268] QIYYSTLVDY (SEQ ID NO:70)  
[0269] >81A1D1 H-CDR3  
[0270] GTGTGFYYAMDY (SEQ ID NO:71)  
[0271] >81B4E11 H-CDR3  
[0272] VFYGEPLYFPY (SEQ ID NO:72)  
[0273] >73C5C10 H-CDR3  
[0274] KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO:73)  
[0275] >73F6F8 H-CDR3  
[0276] KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO:73)  
[0277] >76E10E8 H-CDR3  
[0278] MDWDDFFDY (SEQ ID NO:74)

[0279] >89A12B8 H-CDR3

[0280] SFPDNYYSYDDAFAY (SEQ ID NO:75)

[0281] -----

[0282] 抗-IL-36R小鼠CDR序列

[0283] 前导小鼠抗体的CDR序列总结如下所示:

抗体	H-CDR 序列	L-CDR 序列
33D10	GNTVTSYWMH (H-CDR1) SEQ ID No: 48  EILPSTGRRTNYNENFKG (H-CDR2) SEQ ID No: 57  VYFGNPWFAY (H-CDR3) SEQ ID No: 67	TASSSVSSSYLH (L- CDR1) SEQ ID No: 21  STSNLAS (L-CDR2) SEQ ID No: 30  HQHHRSPVT (L-CDR3) SEQ ID No: 39
172C8	GYTFTDNYMN (H-CDR1) SEQ ID No: 49  RVNPSNGDTKYNQNFKG (H-CDR2) SEQ ID No: 58  TKNFYSSYSYDDAMDY (H-CDR3) SEQ ID No: 68	LASQTIGTWLA (L-CDR1) SEQ ID No: 22  AATSLAD (L-CDR2) SEQ ID No: 31  QQVYTTPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 40
67E7	GFNIKDDYIH (H-CDR1) SEQ ID No: 50  RIDPANGNTKYAPKFQD (H-CDR2) SEQ ID No: 59  SFPNNYYSYDDAFAY (H-	LASQTIGTWLG (L-CDR1) SEQ ID No: 23  RSTTLAD (L-CDR2) SEQ ID No: 32  QQLYSAPYT (L-CDR3)

[0284]

[0285]

	CDR3) SEQ ID No: 69	SEQ ID No: 41
78C8	GFSLTKFGVH (H-CDR1) SEQ ID No: 51  VIWAGGPTNYNSALMS (H-CDR2) SEQ ID No: 60  QIYYSTLVDY (H-CDR3) SEQ ID No: 70	RSSQNIVHSNGNTYLQ (L- CDR1) SEQ ID No: 24  KVSNRFS (L-CDR2) SEQ ID No: 33  FQGSHVPFT (L-CDR3) SEQ ID No: 42
81A1	GFSLSSYEIN (H-CDR1) SEQ ID No: 52  VIWTGITTYNSALIS (H- CDR2) SEQ ID No: 61  GTGTGFYYAMDY (H- CDR3) SEQ ID No: 71	RASQDIYKYLN (L-CDR1) SEQ ID No: 25 YTSGLHS (L-CDR2) SEQ ID No: 34 QQDSKFPWT (L-CDR3) SEQ ID No: 43
81B4	GYSFTSSWIH (H-CDR1) SEQ ID No: 53  EINPGNVRTNYNENF (H- CDR2) SEQ ID No: 62  VFYGEPEYFPY (H-CDR3) SEQ ID No: 72	TASSSVSSSYFH (L- CDR1) SEQ ID No: 26 RTSNLAS (L-CDR2) SEQ ID No: 35 HQFHRSPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 44
73C5	GFSLTNYAVH (H-CDR1) SEQ ID No: 54  VIWSDGSTDFNAPFKS (H- CDR2) SEQ ID No: 63  KGGYSGSWFAY (H- CDR3) SEQ ID No: 73	KASQDVGTNVL (L-CDR1) SEQ ID No: 27  SASYRHS (L-CDR2) SEQ ID No: 36  QQYSRYPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 45
73F6	GFSLTNYAVH (H-CDR1) SEQ ID No: 54	KASQDVGTNVL (L-CDR1) SEQ ID No: 27

[0286]

	VIWSDGSTDYNAPFKS (H-CDR2) SEQ ID No: 64 KGGYSGSWFAY (H-CDR3) SEQ ID No: 73	SASYRHS (L-CDR2) SEQ ID No: 36 QQYSRYPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 45
76E10	GFSLTNYGVH (H-CDR1) SEQ ID No: 55 VIWVPGSTNYNSALMS (H-CDR2) SEQ ID No: 65 MDWDDFFDY (H-CDR3) SEQ ID No: 74	KASQNVGRAVA (L-CDR1) SEQ ID No: 28 SASNRYT (L-CDR2) SEQ ID No: 37 QQYSSYPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 46
89A12	GFNIKDDYIH (H-CDR1) SEQ ID No: 56 RIDPANGNTKYDPRFQD (H-CDR2) SEQ ID No: 66 SFPDNYYSYDDAFAY (H-CDR3) SEQ ID No: 75	LASQTIGTWLG (L-CDR1) SEQ ID No: 29 RATSLAD (L-CDR2) SEQ ID No: 38 QQLYSGPYT (L-CDR3) SEQ ID No: 47

[0287] 抗-IL-36R人源化抗体序列

[0288] 基于框架同源性、CDR结构、保守的规范残基、保守的界面堆积残基和其它参数,为小鼠前导选择人框架序列以产生人源化的可变区(参见实施例5)。

[0289] 衍生自抗体81B4和73C5的代表性人源化可变区如下所示。

[0290] 轻链可变区(VK)氨基酸序列

[0291]

>81B4vK32_3 vK 蛋白质
EIVLTQSPGTLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSTLASGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 76)
>81B4vK32_105 vK 蛋白质
EIVLTQSPGTLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSILASGV PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 77)
>81B4vK32_116 vK 蛋白质
EIVLTQSPGTLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRLASG VPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 78)
>81B4vK32_127 vK 蛋白质
EIVLTQSPGTLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSRLASG VPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 79)
>81B4vK32_138 vK 蛋白质
QIVLTQSPGTLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRLAS GVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 80)
>81B4vK32_140 vK 蛋白质
QIVLTQSPGTLSPGERVTMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSQLASG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 81)
>81B4vK32_141 vK 蛋白质
QIVLTQSPGTLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSKLASG VPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 82)
>81B4vK32_147 vK 蛋白质
EIVLTQSPGTLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSHLASGI PGRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAAVYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 83)
>73C5vK39_2 vK 蛋白质

[0292]

EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTVNLWYQQKPGQAPRPLIYSASYRHSGI PDRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAEYFCQQYSRYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 84)
>73C5vK39_7 vK 蛋白质
EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTVNLWYQQKPGQAPRPLIYSASYRHSGI PDRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 85)
>73C5vK39_15 vK 蛋白质
EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTVNLWYQQKPGQAPRPLIYSASYRHSGI PARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAEYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 86)

[0293] 重链可变区 (VH) 氨基酸序列

[0294]

>81B4vH33_49 vH 蛋白质
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPGNV RTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGEYFPYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 87)
>81B4vH33_85T vH 蛋白质
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPGNV RTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFYGEYFPYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 88)
>81B4vH33_90 vH 蛋白质
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFTSSWIHWVKQAPGQGLEWMGEINPGNV RTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFYGEYFPYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 89)
>81B4vH33_93 vH 蛋白质
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWMGEINPGNV RTNYNENFRNRATLTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGEYFPYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 90)
>81B4vH50_22 vH 蛋白质
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWMGEILPGVV RTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFYGEYFPYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 91)

>81B4vH50_30 vH 蛋白质
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSFTSSWIHWVRQRPQGQGLEWIGEINPGAV RTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPIFYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 92)
>81B4vH51_13 vH 蛋白质
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSFTSSWIHWVRQAPQGQGLEWIGEINPGLVR TNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPIFYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 93)
>81B4vH51_15 vH 蛋白质
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSFTSSWIHWVRQAPQGQGLEWIGEINPGAVR TNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPIFYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 94)
>81B4vH52_83 vH 蛋白质
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSFTSSWIHWVRQAPQGQGLEWIGEINPGSVR TNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPIFYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 95)

[0295]

>73C5vH46_4 vH 蛋白质
QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTD YNAPFKSRVTINKDTSKQVSFKMSSVQAADTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 96)
>73C5vH46_19 vH 蛋白质
QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTD YNAPFKSRVTISKDTSKNQVSLKMNSLTDDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 97)
>73C5vH46_40 vH 蛋白质
QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTD YNAPFKSRVTISKDNSKQVSLKMNSVTVADTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 98)
>73C5vH47_65 vH 蛋白质
QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGST DYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTDDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 99)
>73C5vH47_77 vH 蛋白质
QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSLTDYAVHWIRQFPKGKLEWIGVIWSDGSTD FNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTDDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 100)
>73C5vH58_91 vH 蛋白质
QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTD YNAPFKSRVTISKDNSKQVSFKMSSVTADDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 101)

[0296] 下面描述衍生自上述抗体81B4和73C5的人源化可变区的CDR序列。

[0297] L-CDR1氨基酸序列

- [0298] >81B4vK32\_3 L-CDR1  
[0299] TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO:26)  
[0300] >81B4vK32\_105 L-CDR1  
[0301] TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO:26)  
[0302] >81B4vK32\_116 L-CDR1  
[0303] TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO:26)  
[0304] >81B4vK32\_127 L-CDR1  
[0305] TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO:26)  
[0306] >81B4vK32\_138 L-CDR1  
[0307] TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO:26)  
[0308] >81B4vK32\_140 L-CDR1  
[0309] TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO:26)  
[0310] >81B4vK32\_141 L-CDR1  
[0311] TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO:26)  
[0312] >81B4vK32\_147 L-CDR1  
[0313] TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO:26)  
[0314] >73C5vK39\_2 L-CDR1  
[0315] KASQDVGTNVL (SEQ ID NO:27)  
[0316] >73C5vK39\_7 L-CDR1  
[0317] KASQDVGTNVL (SEQ ID NO:27)  
[0318] >73C5vK39\_15 L-CDR1  
[0319] KASQDVGTNVL (SEQ ID NO:27)  
[0320] L-CDR2氨基酸序列  
[0321] >81B4vK32\_3 L-CDR2 (SEQ ID 102)  
[0322] RTSTLAS  
[0323] >81B4vK32\_105 L-CDR2 (SEQ ID 103)  
[0324] RTSILAS  
[0325] >81B4vK32\_116 L-CDR2 (SEQ ID 104)  
[0326] RTSRLAS  
[0327] >81B4vK32\_127 L-CDR2 (SEQ ID 104)  
[0328] RTSRLAS  
[0329] >81B4vK32\_138 L-CDR2 (SEQ ID 104)  
[0330] RTSRLAS  
[0331] >81B4vK32\_140 L-CDR2 (SEQ ID 105)  
[0332] RTSQLAS  
[0333] >81B4vK32\_141 L-CDR2 (SEQ ID 106)  
[0334] RTSKLAS  
[0335] >81B4vK32\_147 L-CDR2 (SEQ ID 140)  
[0336] RTSHLAS

[0337] >73C5vK39\_2 L-CDR2  
[0338] SASYRHS (SEQ ID NO:36)  
[0339] >73C5vK39\_7 L-CDR2  
[0340] SASYRHS (SEQ ID NO:36)  
[0341] >73C5vK39\_15 L-CDR2  
[0342] SASYRHS (SEQ ID NO:36)  
[0343] L-CDR3氨基酸序列  
[0344] >81B4vK32\_3 L-CDR3  
[0345] HQFHRSPLT (SEQ ID NO:44)  
[0346] >81B4vK32\_105 L-CDR3  
[0347] HQFHRSPLT (SEQ ID NO:44)  
[0348] >81B4vK32\_116 L-CDR3  
[0349] HQFHRSPLT (SEQ ID NO:44)  
[0350] >81B4vK32\_127 L-CDR3  
[0351] HQFHRSPLT (SEQ ID NO:44)  
[0352] >81B4vK32\_138 L-CDR3  
[0353] HQFHRSPLT (SEQ ID NO:44)  
[0354] >81B4vK32\_140 L-CDR3  
[0355] HQFHRSPLT (SEQ ID NO:44)  
[0356] >81B4vK32\_141 L-CDR3  
[0357] HQFHRSPLT (SEQ ID NO:44)  
[0358] >81B4vK32\_147 L-CDR3  
[0359] HQFHRSPLT (SEQ ID NO:44)  
[0360] >73C5vK39\_2 L-CDR3  
[0361] QQYSRYPLT (SEQ ID NO:45)  
[0362] >73C5vK39\_7 L-CDR3  
[0363] QQYSRYPLT (SEQ ID NO:45)  
[0364] >73C5vK39\_15 L-CDR3  
[0365] QQYSRYPLT (SEQ ID NO:45)  
[0366] H-CDR1氨基酸序列  
[0367] >81B4vH33\_49 H-CDR1  
[0368] GYSFTSSWIH (SEQ ID NO:53)  
[0369] >81B4vH33\_85T H-CDR1  
[0370] GYSFTSSWIH (SEQ ID NO:53)  
[0371] >81B4vH33\_90 H-CDR1  
[0372] GYSFTSSWIH (SEQ ID NO:53)  
[0373] >81B4vH33\_93 H-CDR1  
[0374] GYSFTSSWIH (SEQ ID NO:53)  
[0375] >81B4vH50\_22 H-CDR1

- [0376] GYSFTSSWIH (SEQ ID NO:53)  
[0377] >81B4vH50\_30 H-CDR1  
[0378] GYSFTSSWIH (SEQ ID NO:53)  
[0379] >81B4vH51\_13 H-CDR1  
[0380] GYSFTSSWIH (SEQ ID NO:53)  
[0381] >81B4vH51\_15 H-CDR1  
[0382] GYSFTSSWIH (SEQ ID NO:53)  
[0383] >81B4vH52\_83 H-CDR1  
[0384] GYSFTSSWIH (SEQ ID NO:53)  
[0385] >73C5vH46\_4 H-CDR1  
[0386] GFSLTDYAVH (SEQ ID NO:107)  
[0387] >73C5vH46\_19 H-CDR1  
[0388] GFSLTDYAVH (SEQ ID NO:107)  
[0389] >73C5vH46\_40 H-CDR1  
[0390] GFSLTDYAVH (SEQ ID NO:107)  
[0391] >73C5vH47\_65 H-CDR1  
[0392] GFSLTDYAVH (SEQ ID NO:107)  
[0393] >73C5vH47\_77 H-CDR1  
[0394] GFSLTDYAVH (SEQ ID NO:107)  
[0395] >73C5vH58\_91 H-CDR1  
[0396] GFSLTDYAVH (SEQ ID NO:107)  
[0397] -----  
[0398] H-CDR2氨基酸序列  
[0399] >81B4vH33\_49 H-CDR2  
[0400] EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO:62)  
[0401] >81B4vH33\_85T H-CDR2  
[0402] EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO:62)  
[0403] >81B4vH33\_90 H-CDR2  
[0404] EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO:62)  
[0405] >81B4vH33\_93 H-CDR2  
[0406] EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO:62)  
[0407] >81B4vH50\_22 H-CDR2  
[0408] EILPGVVRTNYNENF (SEQ ID NO:108)  
[0409] >81B4vH50\_30 H-CDR2  
[0410] EINPGAVRTNYNENF (SEQ ID NO:109)  
[0411] >81B4vH51\_13 H-CDR2  
[0412] EINPGLVRTNYNENF (SEQ ID NO:110)  
[0413] >81B4vH51\_15 H-CDR2  
[0414] EINPGAVRTNYNENF (SEQ ID NO:109)

- [0415] >81B4vH52\_83 H-CDR2  
[0416] EINPGSVRTNYNENF (SEQ ID NO:111)  
[0417] >73C5vH46\_4 H-CDR2  
[0418] VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO:64)  
[0419] >73C5vH46\_19 H-CDR2  
[0420] VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO:64)  
[0421] >73C5vH46\_40 H-CDR2  
[0422] VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO:64)  
[0423] >73C5vH47\_65H-CDR2  
[0424] VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO:64)  
[0425] >73C5vH47\_77 H-CDR2  
[0426] VIWSDGSTDFNAPFKS (SEQ ID NO:63)  
[0427] >73C5vH58\_91 H-CDR2  
[0428] VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO:64)  
[0429] -----  
[0430] H-CDR3氨基酸序列  
[0431] >81B4vH33\_49 H-CDR3  
[0432] VFYGEPIYFPY (SEQ ID NO:72)  
[0433] >81B4vH33\_85T H-CDR3  
[0434] VFYGEPIYFPY (SEQ ID NO:72)  
[0435] >81B4vH33\_90 H-CDR3  
[0436] VFYGEPIYFPY (SEQ ID NO:72)  
[0437] >81B4vH33\_93 H-CDR3  
[0438] VFYGEPIYFPY (SEQ ID NO:72)  
[0439] >81B4vH50\_22 H-CDR3  
[0440] VFYGEPIYFPY (SEQ ID NO:72)  
[0441] >81B4vH50\_30 H-CDR3  
[0442] VFYGEPIYFPY (SEQ ID NO:72)  
[0443] >81B4vH51\_13 H-CDR3  
[0444] VFYGEPIYFPY (SEQ ID NO:72)  
[0445] >81B4vH51\_15 H-CDR3  
[0446] VFYGEPIYFPY (SEQ ID NO:72)  
[0447] >81B4vH52\_83 H-CDR3  
[0448] VFYGEPIYFPY (SEQ ID NO:72)  
[0449] >73C5vH46\_4 H-CDR3  
[0450] KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO:73)  
[0451] >73C5vH46\_19 H-CDR3  
[0452] KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO:73)  
[0453] >73C5vH46\_40 H-CDR3

- [0454] KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO:73)
- [0455] >73C5vH47\_65 H-CDR3
- [0456] KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO:73)
- [0457] >73C5vH47\_77 H-CDR3
- [0458] KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO:73)
- [0459] >73C5vH58\_91 H-CDR3
- [0460] KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO:73)

[0461] 在一个方面中,本发明的可变区连接至恒定区。例如,本发明的可变区连接至如下所示的恒定区以形成抗体的重链或轻链。

	<b><u>重链恒定区, 其连接人源化可变重区的下游:</u></b>
[0462]	ASTKGPSVFLPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 112)
	<b><u>轻链恒定区, 其连接人源化可变轻区的下游:</u></b>
	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:113)

[0463] 本发明的代表性轻链和重链序列如下所示 (衍生自抗体81B4和73C5的人源化可变区连接至恒定区)。

[0464] 轻链氨基酸序列

	<b><u>&gt;81B4vK32_3 轻链</u></b>
[0465]	EIVLTQSPGTLSLSPGERATMCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSTLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 114)
	<b><u>&gt;81B4vK32_105 轻链</u></b>
	EIVLTQSPGTLSLSPGERATMCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSILASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 115)
	<b><u>&gt;81B4vK32_116 轻链</u></b>
	EIVLTQSPGTLSLSPGERATMCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 116)

[0466]

>81B4vK32_127 轻链 EIVLTQSPGTLSSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSRLASG VPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 117)
>81B4vK32_138 轻链 QIVLTQSPGTLSSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRLAS GVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGAGTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 118)
>81B4vK32_140 轻链 QIVLTQSPGTLSSLSPGERVTMCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSQLASG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 119)
>81B4vK32_141 轻链 QIVLTQSPGTLSSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSKLASG VPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 120)
>81B4vK32_147 轻链 EIVLTQSPGTLSSLSPGERATMCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSHLASGI PGRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAAVYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 121)
>73C5vK39_2 轻链 EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTVNLWYQQKPGQAPRPLIYSASYRHSGI PDRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAEYFCQQYSRYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 122)
>73C5vK39_7 轻链 EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTVNLWYQQKPGQAPRPLIYSASYRHSGI PDRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 123)
>73C5vK39_15 轻链 EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTVNLWYQQKPGQAPRPLIYSASYRHSGI PARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAEYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 124)

[0467] 重链氨基酸序列

[0468]

<p>&gt;81B4vH33_49 重链</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPGNV  RTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPIFYWGQGT  LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT  FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCP  PCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV  HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ  PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD  SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:  125)</p>
<p>&gt;81B4vH33_85T 重链</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWIGEINPGNV  RTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPIFYWGQGT  LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT  FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCP  PCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV  HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ  PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD  SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:  126)</p>
<p>&gt;81B4vH33_90 重链</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVQAPGQGLEWMGEINPGNV  RTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPIFYWGQGT  LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT  FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCP  PCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV  HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ  PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD  SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:  127)</p>
<p>&gt;81B4vH33_93 重链</p>

[0469]

<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWMGEINPGNV  RTNYNENFRNRATLTRDTSISTAYMELSRDRSDDTAVYYCAVVFYGEPIFYWGQGT  VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF  PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP  CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP  REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD  DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:  128)</p>
<p>&gt;81B4vH50_22 重链</p>
<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWMGEILPGVV  RTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRDRSDDTAVYYCTVVFYGEPIFYWGQGT  LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT  FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP  PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV  HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ  PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD  SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:  129)</p>
<p>&gt;81B4vH50_30 重链</p>
<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFTSSWIHWVRQRPGQGLEWIGEINPGAV  RTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRDRSDDTAVYYCTVVFYGEPIFYWGQGT  LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT  FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP  PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV  HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ  PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD  SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:  130)</p>
<p>&gt;81B4vH51_13 重链</p>
<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPGLVR  TNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRDRSDDTAVYYCAVVFYGEPIFYWGQGT  VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF  PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP  CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP  REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD  DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:  131)</p>
<p>&gt;81B4vH51_15 重链</p>

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPGAVR  
 TNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPIYFPYWGQGL  
 VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF  
 PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP  
 CPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP  
 REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS  
 DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:  
 132)

>81B4vH52\_83 重链

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPGSVR  
 TNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPIYFPYWGQGL  
 VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF  
 PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP  
 CPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP  
 REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS  
 DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:  
 133)

[0470]

>73C5vH46\_4 重链

QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTD  
 YNAPFKSRVTINKDTSKSQVSFKMSSVQAADTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGLT  
 VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF  
 PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP  
 CPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP  
 REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS  
 DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:  
 134)

>73C5vH46\_19 重链

QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTD  
 YNAPFKSRVTISKDTSKNQVSLKMNSLTTDDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGLTV  
 TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP  
 AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC  
 PAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR  
 EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS  
 GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:  
 135)

>73C5vH46\_40 重链

[0471]

<p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGST                  YNAPFKSRVTISKDNSKSQVSLKMNSVTVADTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGL                  VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF                  PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP                  CPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH                  NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP                  REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS                  DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:                  136)</p>
<p>&gt;73C5vH47_65 重链</p>
<p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWVVRQPPGKGLEWIGVIWSDGST                  DYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTVDDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGL                  VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF                  PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP                  CPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH                  NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP                  REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS                  DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:                  137)</p>
<p>&gt;73C5vH47_77 重链</p>
<p>QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSLTDYAVHWIRQFPKGKLEWIGVIWSDGST                  FNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTTDDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGLV                  TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP                  AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC                  PAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN                  AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR                  EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS                  GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:                  138)</p>
<p>&gt;73C5vH58_91 重链</p>
<p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGST                  YNAPFKSRVTISKDNSKSQVSKMSSVTADDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGL                  VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF                  PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP                  CPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH                  NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP                  REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS                  DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:                  139)</p>

[0472] 以上列出的CDR是使用Chothia编号系统 (Al-Lazikani等人, (1997) JMB 273,927-948) 定义的。

[0473] 在一个方面中,本发明的抗体包含3个轻链CDR和3个重链CDR,例如如上所示的。

[0474] 在一个方面中,本发明的抗体包含如上所示的轻链和重链可变区。在一个方面中,本发明的轻链可变区融合至轻链恒定区,例如κ或λ恒定区。在一个方面中,本发明的重链可变区融合至重链恒定区,例如IgA、IgD、IgE、IgG或IgM,特别是IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>或IgG<sub>4</sub>。

[0475] 本发明提供抗-IL-36R抗体,所述抗体包含轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO: 115;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:125 (抗体B1)。

[0476] 本发明提供抗-IL-36R抗体,所述抗体包含轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:

115;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:126 (抗体B2)。

[0477] 本发明提供抗-IL-36R抗体,所述抗体包含轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:115;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:127 (抗体B3)。

[0478] 本发明提供抗-IL-36R抗体,所述抗体包含轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:118;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:125 (抗体B4)。

[0479] 本发明提供抗-IL-36R抗体,所述抗体包含轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:118;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:126 (抗体B5)。

[0480] 本发明提供抗-IL-36R抗体,所述抗体包含轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:118;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:127 (抗体B6)。

[0481] 本发明提供抗-IL-36R抗体,所述抗体包含轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:123;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:138 (抗体C3)。

[0482] 本发明提供抗-IL-36R抗体,所述抗体包含轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:123;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:139 (抗体C2)。

[0483] 本发明提供抗-IL-36R抗体,所述抗体包含轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:124;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:138 (抗体C1)。

[0484] 本发明代表性的抗体如下所示。

[0485] 表B

[0486]

抗体	轻链序列	重链序列
B1	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATMSCT ASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPR LLIYRTSILASGVDPDRFSGSGSGT DFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHR SPLTFGGQGTKLEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO: 115)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGY SFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPGN VRTNYNENFRNKATMTVDTSTAYMEL SRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPIFYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSST LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL

[0487]

		SPGK (SEQ ID NO: 125)
B2	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATMSCT ASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPR LLIYRTSILASGVPDRFSGSGSGT DFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHR SPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDYSLSSLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO: 115)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGY SFTSSWIHWVRQRPQGLEWIGEINPG NVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYME LSRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPIFYWG QGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSST LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGSPVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 126)
B3	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATMSCT ASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPR LLIYRTSILASGVPDRFSGSGSGT DFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHR SPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDYSLSSLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO: 115)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGY SFTSSWIHWVQAPQGLEWMGEINPG NVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYME LSRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPIFYWG QGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSST LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGSPVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 127)
B4	QIVLTQSPGTLSSLSPGERATMTCT ASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPR LWIYRTSRLASGVPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFH RSPLTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGY SFTSSWIHWVRQAPQGLEWIGEINPGN VRTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCAVVFYGEPIFYWG QGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT

[0488]

	REAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYLSSTLTLKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO: 118)	SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 125)
B5	QIVLTQSPGTLSPGERATMTCT ASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPR LWIYRTSRLASGVPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFH RSPLTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYLSSTLTLKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO: 118)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGY SFTSSWIHWVRQRPGQGLEWIGEINPG NVRTNYNENFRNRVTMTVDTSSISTAYME LSRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPIFYWG QGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 126)
B6	QIVLTQSPGTLSPGERATMTCT ASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPR LWIYRTSRLASGVPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFH RSPLTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYLSSTLTLKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO: 118)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGY SFTSSWIHWVKQAPGQGLEWMGEINPG NVRTNYNENFRNKVTMTVDTSSISTAYME LSRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPIFYWG QGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR
		WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 127)

[0489] 表C

抗体	轻链序列	重链序列
C1	EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCK ASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRP LIYSASYRHSGIPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAEYYCQQYSRY PLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO: 124)	QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFS LTDYAVHWIRQFPGKGLEWIGVIWSDGS TDFNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSV TTDDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 138)
C2	EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCK ASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRP LIYSASYRHSGIPDRFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYSRY PLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO: 123)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSITCTVSGFSL TDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGST DYNAPFKSRVTISKDNSKSQVSFKMSSV TADDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
		NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 139)
C3	EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCK ASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRP LIYSASYRHSGIPDRFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYSRY PLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO: 123)	QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFS LTDYAVHWIRQFPGKGLEWIGVIWSDGS TDFNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSV TTDDTAVYYCARKGGYSGSWFAYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 138)

[0490]

[0491] 在一些方面,人源化抗体显示出阻断活性,由此其将IL-36配体与IL-36受体的结合降低至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少

80%、至少85%、至少90%或至少95%。可以使用本领域已知的竞争性结合测定来测量抗体阻断IL-36配体与IL-36受体结合的能力。或者,通过评估IL-36的生物效应(例如IL-8、IL-6和GM-CSF的产生)以确定IL-36受体介导的信号传导是否被抑制,可以测量抗体的阻断活性。

[0492] 在一个另外的方面中,本发明提供了具有有利的生物物理特性的人源化抗IL-36R抗体。在一个方面中,本发明的人源化抗IL-36R抗体以至少90%单体形式、或以至少92%单体形式、或以至少95%单体形式存在于缓冲液中。在一个另外的方面中,本发明的人源化抗IL-36R抗体以至少90%单体形式、或以至少92%单体形式、或以至少95%单体形式在缓冲液中保持一个月或四个月。

[0493] 在一个方面中,本发明的人源化抗体是抗体B1、抗体B2、抗体B3、抗体B4、抗体B5、抗体B6、抗体C1、抗体C2或抗体C3。因此,在一个实施方案中,本发明的人源化抗体包含轻链序列SEQ ID NO:115和重链序列SEQ ID NO:125(抗体B1)。在另一个实施方案中,本发明的人源化抗体包含轻链序列SEQ ID NO:115和重链序列SEQ ID NO:126(抗体B2)。在另一个实施方案中,本发明的人源化抗体包含轻链序列SEQ ID NO:115和重链序列SEQ ID NO:127(抗体B3)。在另一个实施方案中,本发明的人源化抗体包含轻链序列SEQ ID NO:118和重链序列SEQ ID NO:125(抗体B4)。在另一个实施方案中,本发明的人源化抗体包含轻链序列SEQ ID NO:118和重链序列SEQ ID NO:126(抗体B5)。在另一个实施方案中,本发明的人源化抗体包含轻链序列SEQ ID NO:118和重链序列SEQ ID NO:127(抗体B6)。在另一个实施方案中,本发明的人源化抗体包含轻链序列SEQ ID NO:124和重链序列SEQ ID NO:138(抗体C1)。在另一个实施方案中,本发明的人源化抗体包含轻链序列SEQ ID NO:123和重链序列SEQ ID NO:139(抗体C2)。在另一个实施方案中,本发明的人源化抗体包含轻链序列SEQ ID NO:123和重链序列SEQ ID NO:138(抗体C3)。

[0494] 在一个另外的实施方案中,本发明的人源化抗体由轻链序列SEQ ID NO:115和重链序列SEQ ID NO:125组成(抗体B1)。在另一个实施方案中,本发明的人源化抗体由轻链序列SEQ ID NO:115和重链序列SEQ ID NO:126组成(抗体B2)。在另一个实施方案中,本发明的人源化抗体由轻链序列SEQ ID NO:115和重链序列SEQ ID NO:127组成(抗体B3)。在另一个实施方案中,本发明的人源化抗体由轻链序列SEQ ID NO:118和重链序列SEQ ID NO:125组成(抗体B4)。在另一个实施方案中,本发明的人源化抗体由轻链序列SEQ ID NO:118和重链序列SEQ ID NO:126组成(抗体B5)。在另一个实施方案中,本发明的人源化抗体由轻链序列SEQ ID NO:118和重链序列SEQ ID NO:127组成(抗体B6)。在另一个实施方案中,本发明的人源化抗体由轻链序列SEQ ID NO:124和重链序列SEQ ID NO:138组成(抗体C1)。在另一个实施方案中,本发明的人源化抗体由轻链序列SEQ ID NO:123和重链序列SEQ ID NO:139组成(抗体C2)。在另一个实施方案中,本发明的人源化抗体由轻链序列SEQ ID NO:123和重链序列SEQ ID NO:138组成(抗体C3)。

[0495] 在一些实施方案中,人源化抗IL-36R抗体(包括其抗原结合片段,比如重链和轻链可变区)包含衍生自抗体B1、抗体B2、抗体B3、抗体B4、抗体B5、抗体B6、抗体C1、抗体C2或抗体C3的残基的氨基酸序列。

[0496] 在一个另外的实施方案中,本发明提供了与本发明抗体例如本文所述的抗体B1、抗体B2、抗体B3、抗体B4、抗体B5、抗体B6、抗体C1、抗体C2或抗体C3竞争性结合人IL-36R的

抗IL-36R抗体或其抗原结合片段。可以使用本领域已知的竞争性结合测定来测量抗体或抗原结合片段竞争性结合IL-36R的能力。

[0497] 人源化抗IL-36R抗体任选地包含在共有或种系框架区中的特定氨基酸取代。相比于通过将CDR或HVL“直接交换”到人种系框架区中形成的人源化抗体所显示的抗体性能,在这些框架位置中的氨基酸残基的特定取代可以改善抗体性能的多个方面,包括结合亲和力和/或稳定性。

[0498] 在一些实施方案中,本发明描述了具有轻链可变区的其它单克隆抗体,所述轻链可变区具有在SEQ ID NO:1-10的任一者中列出的氨基酸序列。在一些实施方案中,本发明描述了具有重链可变区的其它单克隆抗体,所述重链可变区具有在SEQ ID NO:11-20的任一者中列出的氨基酸序列。将这样的CDR置于人共有重链和轻链可变结构域的FR中将产生有用的本发明的人源化抗体。

[0499] 具体而言,本发明提供了具有SEQ ID NO:1/11、2/12、3/13、4/14、5/15、6/16、7/17、8/18、9/19、10/20的轻链可变区和重链可变区的组合的单克隆抗体。这样的可变区可以与人恒定区组合。

[0500] 在一些实施方案中,本发明描述了具有轻链可变区序列的其它人源化抗体,所述轻链可变区序列具有在SEQ ID NO:76-86的任一者中列出的氨基酸序列。在一些实施方案中,本发明描述了具有重链可变区序列的其它人源化抗体,所述重链可变区序列具有在SEQ ID NO:87-101的任一者中列出的氨基酸序列。具体而言,本发明提供了具有SEQ ID NO:77/89、80/88、80/89、77/87、77/88、80/87、86/100、85/101、85/101、85/100的轻链可变区和重链可变区的组合的单克隆抗体。这样的可变区可以与人恒定区组合。

[0501] 在一个另外的实施方案中,本发明涉及包含人源化轻链可变结构域和人源化重链可变结构域的抗IL-36R抗体或其抗原结合片段,所述人源化轻链可变结构域包含具有SEQ ID NO:77的CDR和框架区,所述框架区具有与可变结构域轻链氨基酸序列SEQ ID NO:77的框架区氨基酸序列至少90%相同、至少93%相同或至少95%相同的氨基酸序列,所述人源化重链可变结构域包含具有SEQ ID NO:89的CDR和框架区,所述框架区具有与可变结构域重链氨基酸序列SEQ ID NO:89的框架区氨基酸序列至少90%相同、至少93%相同或至少95%相同的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗IL-36R抗体是人源化单克隆抗体。

[0502] 在一个另外的实施方案中,本发明涉及包含人源化轻链可变结构域和人源化重链可变结构域的抗IL-36R抗体或其抗原结合片段,所述人源化轻链可变结构域包含具有SEQ ID NO:80的CDR和框架区,所述框架区具有与可变结构域轻链氨基酸序列SEQ ID NO:80的框架区氨基酸序列至少90%相同、至少93%相同或至少95%相同的氨基酸序列,所述人源化重链可变结构域包含具有SEQ ID NO:88的CDR和框架区,所述框架区具有与可变结构域重链氨基酸序列SEQ ID NO:88的框架区氨基酸序列至少90%相同、至少93%相同或至少95%相同的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗IL-36R抗体是人源化单克隆抗体。

[0503] 在一个另外的实施方案中,本发明涉及包含人源化轻链可变结构域和人源化重链可变结构域的抗IL-36R抗体或其抗原结合片段,所述人源化轻链可变结构域包含具有SEQ ID NO:80的CDR和框架区,所述框架区具有与可变结构域轻链氨基酸序列SEQ ID NO:80的框架区氨基酸序列至少90%相同、至少93%相同或至少95%相同的氨基酸序列,所述人源化重链可变结构域包含具有SEQ ID NO:89的CDR和框架区,所述框架区具有与可变结构域

重链氨基酸序列SEQ ID NO:89的框架区氨基酸序列至少90%相同、至少93%相同或至少95%相同的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗IL-36R抗体是人源化单克隆抗体。

[0504] 在一个另外的实施方案中,本发明涉及包含人源化轻链可变结构域和人源化重链可变结构域的抗IL-36R抗体或其抗原结合片段,所述人源化轻链可变结构域包含具有SEQ ID NO:77的CDR和框架区,所述框架区具有与可变结构域轻链氨基酸序列SEQ ID NO:77的框架区氨基酸序列至少90%相同、至少93%相同或至少95%相同的氨基酸序列,所述人源化重链可变结构域包含具有SEQ ID NO:87的CDR和框架区,所述框架区具有与可变结构域重链氨基酸序列SEQ ID NO:87的框架区氨基酸序列至少90%相同、至少93%相同或至少95%相同的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗IL-36R抗体是人源化单克隆抗体。

[0505] 在一个另外的实施方案中,本发明涉及包含人源化轻链可变结构域和人源化重链可变结构域的抗IL-36R抗体或其抗原结合片段,所述人源化轻链可变结构域包含具有SEQ ID NO:77的CDR和框架区,所述框架区具有与可变结构域轻链氨基酸序列SEQ ID NO:77的框架区氨基酸序列至少90%相同、至少93%相同或至少95%相同的氨基酸序列,所述人源化重链可变结构域包含具有SEQ ID NO:88的CDR和框架区,所述框架区具有与可变结构域重链氨基酸序列SEQ ID NO:88的框架区氨基酸序列至少90%相同、至少93%相同或至少95%相同的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗IL-36R抗体是人源化单克隆抗体。

[0506] 在一个另外的实施方案中,本发明涉及包含人源化轻链可变结构域和人源化重链可变结构域的抗IL-36R抗体或其抗原结合片段,所述人源化轻链可变结构域包含具有SEQ ID NO:80的CDR和框架区,所述框架区具有与可变结构域轻链氨基酸序列SEQ ID NO:80的框架区氨基酸序列至少90%相同、至少93%相同或至少95%相同的氨基酸序列,所述人源化重链可变结构域包含具有SEQ ID NO:87的CDR和框架区,所述框架区具有与可变结构域重链氨基酸序列SEQ ID NO:87的框架区氨基酸序列至少90%相同、至少93%相同或至少95%相同的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗IL-36R抗体是人源化单克隆抗体。

[0507] 在一个另外的实施方案中,本发明涉及包含人源化轻链可变结构域和人源化重链可变结构域的抗IL-36R抗体或其抗原结合片段,所述人源化轻链可变结构域包含具有SEQ ID NO:86的CDR和框架区,所述框架区具有与可变结构域轻链氨基酸序列SEQ ID NO:86的框架区氨基酸序列至少90%相同、至少93%相同或至少95%相同的氨基酸序列,所述人源化重链可变结构域包含具有SEQ ID NO:100的CDR和框架区,所述框架区具有与可变结构域重链氨基酸序列SEQ ID NO:100的框架区氨基酸序列至少90%相同、至少93%相同或至少95%相同的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗IL-36R抗体是人源化单克隆抗体。

[0508] 在一个另外的实施方案中,本发明涉及包含人源化轻链可变结构域和人源化重链可变结构域的抗IL-36R抗体或其抗原结合片段,所述人源化轻链可变结构域包含具有SEQ ID NO:85的CDR和框架区,所述框架区具有与可变结构域轻链氨基酸序列SEQ ID NO:85的框架区氨基酸序列至少90%相同、至少93%相同或至少95%相同的氨基酸序列,所述人源化重链可变结构域包含具有SEQ ID NO:101的CDR和框架区,所述框架区具有与可变结构域重链氨基酸序列SEQ ID NO:101的框架区氨基酸序列至少90%相同、至少93%相同或至少95%相同的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗IL-36R抗体是人源化单克隆抗体。

[0509] 在一个另外的实施方案中,本发明涉及包含人源化轻链可变结构域和人源化重链可变结构域的抗IL-36R抗体或其抗原结合片段,所述人源化轻链可变结构域包含具有SEQ

ID NO:85的CDR和框架区,所述框架区具有与可变结构域轻链氨基酸序列SEQ ID NO:85的框架区氨基酸序列至少90%相同、至少93%相同或至少95%相同的氨基酸序列,所述人源化重链可变结构域包含具有SEQ ID NO:100的CDR和框架区,所述框架区具有与可变结构域重链氨基酸序列SEQ ID NO:100的框架区氨基酸序列至少90%相同、至少93%相同或至少95%相同的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗IL-36R抗体是人源化单克隆抗体。

[0510] 在一些具体的实施方案中,本文中公开的人源化抗IL-36R抗体包含至少一个重链或轻链可变结构域,所述重链或轻链可变结构域包含本文中公开的鼠单克隆抗体或人源化抗体的CDR或HVL以及人种系重链和轻链可变结构域的FR。

[0511] 在一个另外的方面中,本发明提供了抗IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包含SEQ ID NO:21-29中任一者的轻链CDR1(L-CDR1)序列;SEQ ID NO:30-38中任一者的轻链CDR2(L-CDR2)序列;SEQ ID NO:39-47中任一者的轻链CDR3(L-CDR3)序列;SEQ ID NO:48-56中任一者的重链CDR1(H-CDR1)序列;SEQ ID NO:57-66中任一者的重链CDR2(H-CDR2)序列;和SEQ ID NO:67-75中任一者的重链CDR3(H-CDR3)序列。在一个方面,抗IL-36R抗体或其抗原结合片段包含轻链可变区和重链可变区,所述轻链可变区包含上文列出的L-CDR1、上文列出的L-CDR2和上文列出的L-CDR3,所述重链可变区包含上文列出的H-CDR1、上文列出的H-CDR2和上文列出的H-CDR3。

[0512] 在一个另外的方面中,本发明提供了抗IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包含:

[0513] a) SEQ ID NO:21、30、39、48、57和67分别的L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2和H-CDR3序列;或

[0514] b) SEQ ID NO:22、31、40、49、58和68分别的L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2和H-CDR3序列;或

[0515] c) SEQ ID NO:23、32、41、50、59和69分别的L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2和H-CDR3序列;或

[0516] d) SEQ ID NO:24、33、42、51、60和70分别的L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2和H-CDR3序列;或

[0517] e) SEQ ID NO:25、34、43、52、61和71分别的L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2和H-CDR3序列;或

[0518] f) SEQ ID NO:26、35、44、53、62和72分别的L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2和H-CDR3序列;或

[0519] g) SEQ ID NO:27、36、45、54、63和73分别的L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2和H-CDR3序列;或

[0520] h) SEQ ID NO:27、36、45、54、64和74分别的L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2和H-CDR3序列;或

[0521] i) SEQ ID NO:27、36、45、54、64和73分别的L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2和H-CDR3序列;或

[0522] j) SEQ ID NO:28、37、46、55、65和74分别的L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2和H-CDR3序列;或

[0523] k) SEQ ID NO:29、38、47、56、66和75分别的L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2和H-CDR3序列。

[0524] 在进一步的方面中,本发明提供抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包含:

[0525] a) SEQ ID NO:26、103、44、53、62和72分别的L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2和H-CDR3序列;或

[0526] b) NO:26、104、44、53、62和72分别的L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2和H-CDR3序列SEQ ID;或

[0527] c) SEQ ID NO:27、36、45、107、63和73分别的L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2和H-CDR3序列;或

[0528] d) SEQ ID NO:27、36、45、107、64或73分别的L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2和H-CDR3序列。

[0529] 在一个方面,抗IL-36R抗体或其抗原结合片段包含轻链可变区和重链可变区,所述轻链可变区包含上文列出的L-CDR1、L-CDR2和L-CDR3组合,所述重链可变区包含上文列出的H-CDR1、H-CDR2和H-CDR3组合。

[0530] 在具体的实施方案中,预期在这些示例性免疫球蛋白之间具有转换的CDR区(即,例如小鼠抗体或由其衍生的人源化抗体之一的一个或两个CDR与来自另一种小鼠抗体或由其衍生的人源化抗体的类似CDR转换)的嵌合抗体可以产生有用的抗体。

[0531] 在某些实施方案中,人源化抗IL-36R抗体是抗体片段。上文一般性地讨论了各种抗体片段,并且存在已经开发用于产生抗体片段的技术。可以通过完整抗体的蛋白水解消化来衍生片段(参见,例如,Morimoto等人,1992,Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24:107-117;和Brennan等人,1985,Science 229:81)。或者,可以在重组宿主细胞中直接产生片段。例如,可以直接从大肠杆菌中回收Fab'-SH片段并进行化学偶联以形成F(ab')<sub>2</sub>片段(参见,例如,Carter等人,1992,Bio/Technology 10:163-167)。通过另一种方法,可以直接从重组宿主细胞培养物中分离F(ab')<sub>2</sub>片段。用于产生抗体片段的其它技术对于技术人员来说将是显而易见的。因此,在一个方面中,本发明提供了包含本文所述的CDR,特别是本文所述的L-CDR1、L-CDR2、L-CDR3、H-CDR1、H-CDR2和H-CDR3的组合之一的抗体片段。在一个另外的方面中,本发明提供了包含本文所述的可变区,例如本文所述的轻链可变区和重链可变区的组合之一的抗体片段。

[0532] 某些实施方案包括人源化抗IL-36R抗体的F(ab')<sub>2</sub>片段,其包含轻链序列SEQ ID NO:115或118中的任一者与重链序列SEQ ID NO:125、126或127的组合。这样的实施方案可包括包含这样的F(ab')<sub>2</sub>的完整抗体。

[0533] 某些实施方案包括人源化抗IL-36R抗体的F(ab')<sub>2</sub>片段,其包含轻链序列SEQ ID NO:123或124中的任一者与重链序列SEQ ID NO:138或139的组合。这样的实施方案可包括包含这样的F(ab')<sub>2</sub>的完整抗体。

[0534] 在一些实施方案中,抗体或抗体片段包括介导效应子功能的恒定区。恒定区可以提供针对表达抗-IL-36R的靶细胞的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)和/或补体依赖性细胞毒性(CDC)应答。效应子结构域可以是例如Ig分子的Fc区。

[0535] 抗体的效应子结构域可以来自任何适合的脊椎动物物种和同种型。来自不同动物物种的同种型介导效应子功能的能力不同。例如,人免疫球蛋白介导CDC和ADCC/ADCP的能力通常分别排序为IgM≈IgG<sub>1</sub>≈IgG<sub>3</sub>>IgG<sub>2</sub>>IgG<sub>4</sub>和IgG<sub>1</sub>≈IgG<sub>3</sub>>IgG<sub>2</sub>/IgM/IgG<sub>4</sub>。鼠免疫球蛋白

通常分别以鼠IgM≈IgG<sub>3</sub>>>IgG<sub>2b</sub>>IgG<sub>2a</sub>>>IgG<sub>1</sub>和IgG<sub>2b</sub>>IgG<sub>2a</sub>>IgG<sub>1</sub>>>IgG<sub>3</sub>的顺序介导CDC和ADCC/ADCP。在另一个实例中,鼠IgG<sub>2a</sub>介导ADCC,而鼠IgG<sub>2a</sub>和IgM两者都介导CDC。

### [0536] III. 药物剂量和给药

[0537] 本发明的抗-IL-36R抗体通常以药物组合物的形式向患者给药,其中将拮抗剂与药学上可接受的载体或赋形剂混合,参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences and US Pharmacopeia: National Formulary, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1984)。药物组合物可以以适合于预期给药途径的任何方式配制。药物制剂的实例包括冻干粉剂、浆剂、水溶液、悬浮液和缓释制剂(参见例如,Hardman等人(2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N.Y.; Gennaro(2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N.Y.; Avis等人(eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman等人(eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman等人(eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie(2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.)。适合的给药途径包括静脉内注射(包括动脉内注射)和皮下注射。

[0538] 在第1方面,本发明涉及一种在患者中治疗泛发性脓疱性银屑病(GPP)的方法,所述方法包括向所述患者给药或已给药治疗有效量的抗-IL-36R抗体。

[0539] 在第2方面,本发明涉及一种在患者中治疗中度至重度GPP的方法,包括向所述患者给药或已给药治疗有效量的抗-IL-36R抗体。

[0540] 在第3方面,本发明涉及一种在患者中减少或缓解GPP的急性期爆发的体征和症状的方法,所述方法包括向所述患者给药或已给药治疗有效量的抗-IL-36R抗体。

[0541] 在第4方面,本发明涉及一种减少GPP耀斑的严重性和持续时间的方法,所述方法包括向所述患者给药或已给药治疗有效量的抗-IL-36R抗体。

[0542] 在第5方面,本发明涉及一种治疗与急性GPP相关的皮肤病症的方法,所述方法包括向所述患者给药或已给药治疗有效量的抗-IL-36R抗体。

[0543] 在涉及第1至第5方面中的任一项的一个实施方案中,所述抗-IL-36R抗体包括:a)轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:26(L-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:35、102、103、104、105、106或140(L-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:44(L-CDR3);和b)重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:53(H-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:62、108、109、110或111(H-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:72(H-CDR3)。

[0544] 在涉及第1至第5方面中的任一项的一个实施方案中,所述抗-IL-36R抗体包括:

[0545] I.a)轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:26(L-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:102(L-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:44(L-CDR3);和b)重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:53(H-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:62、108、109、110或111(H-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:72(H-CDR3)。

[0546] II.a)轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:26(L-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:103(L-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:44(L-CDR3);和b)重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:53(H-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:62、108、109、110或111(H-CDR2);氨基酸序

列SEQ ID NO:72 (H-CDR3)。

[0547] III.a) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:26 (L-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:104 (L-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:44 (L-CDR3);和b) 重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:53 (H-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:62、108、109、110或111 (H-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:72 (H-CDR3)。

[0548] IV.a) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:26 (L-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:105 (L-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:44 (L-CDR3);和b) 重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:53 (H-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:62、108、109、110或111 (H-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:72 (H-CDR3)。

[0549] V.a) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:26 (L-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:106 (L-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:44 (L-CDR3);和b) 重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:53 (H-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:62、108、109、110或111 (H-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:72 (H-CDR3)。

[0550] VI.a) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:26 (L-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:140 (L-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:44 (L-CDR3);和b) 重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:53 (H-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:62、108、109、110或111 (H-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:72 (H-CDR3)。

[0551] 在涉及第1至第5方面中的任一项的一个实施方案中,所述抗-IL-36R抗体包括:

[0552] (i) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或

[0553] (ii) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或

[0554] (iii) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;或

[0555] (iv) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或

[0556] (v) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或

[0557] (vi) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;或

[0558] (vii) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:85;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:100;或

[0559] (viii) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:85;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:101;或

[0560] (ix) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:86;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:100;或

[0561] (x) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:86;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:101。

[0562] 在涉及第1至第5方面中的任一项的一个实施方案中,所述抗-IL-36R抗体包括:

[0563] i. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:115;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:125;或

[0564] ii. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:115;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:126;或

[0565] iii. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:115;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:127;或

[0566] iv. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:118;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:125;或

[0567] v. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:118;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:126;或

[0568] vi. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:118;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:127;或

[0569] vii. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:123;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:138;或

[0570] viii. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:123;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:139;或

[0571] ix. 轻链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:124;以及重链,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:138。

[0572] 在涉及第1至第5方面中的任一项的一个实施方案中,以1个或多个静脉内剂量给药所述抗-IL-36R抗体。在相关的实施方案中,所述1个或多个静脉内剂量各自包括210mg、300mg、350mg、450mg、600mg、700mg、750mg、800mg、900mg的所述抗-IL-36R抗体。

[0573] 在涉及第1至第5方面中的任一项的另一个实施方案中,以1个静脉内剂量给药所述抗-IL-36R抗体。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,以1个约10mg每千克所述患者的体重的静脉内剂量给药抗-IL-36R。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,以1个210mg的静脉内剂量给药抗-IL-36R。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,以1个300mg的静脉内剂量给药抗-IL-36R。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,以1个350mg的静脉内剂量给药抗-IL-36R。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,以1个450mg的静脉内剂量给药抗-IL-36R。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,以1个600mg的静脉内剂量给药抗-IL-36R。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,抗-IL-36R抗体以1个700mg的静脉内剂量给药。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,抗-IL-36R抗体以1个750mg的静脉内剂量给药。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,抗-IL-36R抗体以1个800mg的静脉内剂量给药。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,抗-IL-36R抗体以1个850mg的静脉内剂量给药。在涉及以上任何一个方面的另一个实施方案中,抗-IL-36R抗体以1个900mg的静脉内剂量给药。

[0574] 表1中公开了根据本发明的剂量和剂量方案的代表性实例。尽管已举例说明了900mg和750mg的剂量,但是相似的剂量方案同样适用于剂量210mg、300mg、350mg、450mg、600mg、700mg和800mg的剂量。

[0575] 表1:剂量和剂量方案

[0576]

静脉内剂量 (mg)	静脉内剂量的频率	静脉内给药的频率	任选的皮下剂量 (mg)	皮下剂量的频率	皮下给药的频率
900	1	单次	150	0	-
900	1	单次	150	1	-
900	1	单次	150	2	以 4、6、8、10 或 12 周的间隔
900	1	单次	150	3	以 4、6、8、10 或 12 周的间隔
900	1	单次	225	0	-
900	1	单次	225	1	-
900	1	单次	225	2	以 4、6、8、10 或 12 周的间隔
900	1	单次	225	3	以 4、6、8、10 或 12 周的间隔
900	1	单次	300	0	-
900	1	单次	300	1	-
900	1	单次	300	2	以 4、6、8、10 或 12 周的间隔
900	1	单次	300	3	以 4、6、8、10 或 12 周的间隔
900	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	150	0	-
900	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	150	1	-
900	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	150	2	以 4、6、8、10 或 12 周的间隔
900	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	150	3	以 4、6、8、10 或 12 周的间隔
900	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	225	0	-
900	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	225	1	-

[0577]

900	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	225	2	以 4、6、8、 10 或 12 周的 间隔
900	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	225	3	以 4、6、8、 10 或 12 周的 间隔
900	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	300	0	-
900	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	300	1	-
900	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	300	2	以 4、6、8、 10 或 12 周的 间隔
900	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	300	3	以 4、6、8、 10 或 12 周的 间隔
900	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	150	0	-
900	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	150	1	-
900	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	150	2	以 4、6、8、 10 或 12 周的 间隔
900	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	150	3	以 4、6、8、 10 或 12 周的 间隔
900	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	225	0	-
900	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	225	1	-
900	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	225	2	以 4、6、8、 10 或 12 周的 间隔
900	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	225	3	以 4、6、8、 10 或 12 周的 间隔
900	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	300	0	-
900	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	300	1	-
900	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	300	2	以 4、6、8、 10 或 12 周的 间隔
900	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	300	3	以 4、6、8、 10 或 12 周的 间隔

[0578]

750	1	单次	150	0	-
750	1	单次	150	1	-
750	1	单次	150	2	以 4、6、8、 10 或 12 周的 间隔
750	1	单次	150	3	以 4、6、8、 10 或 12 周的 间隔
750	1	单次	225	0	-
750	1	单次	225	1	-
750	1	单次	225	2	以 4、6、8、 10 或 12 周的 间隔
750	1	单次	225	3	以 4、6、8、 10 或 12 周的 间隔
750	1	单次	300	0	-
750	1	单次	300	1	-
750	1	单次	300	2	以 4、6、8、 10 或 12 周的 间隔
750	1	单次	300	3	以 4、6、8、 10 或 12 周的 间隔
750	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	150	0	-
750	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	150	1	-
750	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	150	2	以 4、6、8、 10 或 12 周的 间隔
750	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	150	3	以 4、6、8、 10 或 12 周的 间隔
750	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	225	0	-
750	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	225	1	-
750	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	225	2	以 4、6、8、 10 或 12 周的 间隔
750	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	225	3	以 4、6、8、 10 或 12 周的 间隔
750	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	300	0	-

[0579]	750	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	300	1	-
	750	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	300	2	以 4、6、8、10 或 12 周的间隔
	750	2	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	300	3	以 4、6、8、10 或 12 周的间隔
	750	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	150	0	-
	750	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	150	1	-
	750	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	150	2	以 4、6、8、10 或 12 周的间隔
	750	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	150	3	以 4、6、8、10 或 12 周的间隔
	750	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	225	0	-
	750	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	225	1	-
	750	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	225	2	以 4、6、8、10 或 12 周的间隔
	750	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	225	3	以 4、6、8、10 或 12 周的间隔
	750	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	300	0	-
	750	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	300	1	-
	750	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	300	2	以 4、6、8、10 或 12 周的间隔
	750	3	以 2、4、6、8、10 或 12 周的间隔	300	3	以 4、6、8、10 或 12 周的间隔

[0580] 在一个实施方案中,以表1所列的剂量方案向所述患者给药1、2或3个静脉内剂量。

[0581] 在涉及上述任一方面的实施方案中,将哺乳动物或所述患者对于改善的临床缓解进行评估,其定义为:(a)在第1周,泛发性脓疱性银屑病总体评估(GPPGA)评分为0或1;(b)在第1周,GPPGA脓疱形成子评分为0,表明没有可见的脓疱;(c)在第4周,关于泛发性脓疱性银屑病(GPPASI)的银屑病面积和严重程度指数为75;(d)在第4周,疼痛视觉模拟量表(VAS)评分距基线变化;(e)在第4周,银屑病症状量表(PSS)评分距基线变化;(f)在第4周,慢性病治疗的功能性评估(FACIT)疲劳评分距基线变化;(g)在第4周,GPPGA为0或1;(h)在第4周,GPPGA脓疱形成子评分为0,表明没有可见的脓疱;(i)在第1周和第4周,GPPASI为50;或(j)

在第1周和第4周,GPPASI脓疱、红疹或鳞屑严重程度子评分距基线变化。在相关的实施方案中,对于记载的任何终点,与接受安慰剂的患者相比,对给药有响应的患者比例在统计学上显著更高。

[0582] 在一个实施方案中,本发明涉及在患者中治疗泛发性脓疱性银屑病(GPP)的方法、治疗中度至重度GPP的方法、减少或缓解GPP的急性期爆发的体征和症状的方法、减少GPP爆发的严重性和持续时间的方法,或治疗与急性GPP耀斑的皮肤病症的方法,所述方法包括以1个或多个静脉内剂量向所述患者给药或已给药治疗有效量的本发明的抗-IL-36R抗体,所述静脉内剂量各自为210mg、300mg、350mg、450mg、600mg、700mg、750mg、800mg或900mg,其中大于1个静脉内剂量以2、4、6、8、10或12周的间隔给药。

[0583] 在一个实施方案中,本发明涉及在患者中治疗泛发性脓疱性银屑病(GPP)的方法、治疗中度至重度GPP的方法、减少或缓解GPP的急性期爆发的体征和症状的方法、减少GPP耀斑的严重性和持续时间的方法,或治疗与急性GPP相关的皮肤病症的方法,所述方法包括以1个900mg的静脉内剂量向所述患者给药或已给药治疗有效量的本发明的抗-IL-36R抗体。

[0584] 本发明涉及在患者中治疗泛发性脓疱性银屑病(GPP)的方法、治疗中度至重度GPP的方法、减少或缓解GPP的急性期爆发的体征和症状的方法、减少GPP耀斑的严重性和持续时间的方法,或治疗与急性GPP相关的皮肤病症的方法,所述方法包括以1、2或3个静脉内剂量向所述患者给药或已给药治疗有效量的本发明的抗-IL-36R抗体,所述静脉内剂量各自为210mg、300mg、350mg、450mg、600mg、700mg、750mg、800mg或900mg,其中以2、4、6、8、10或12周的间隔给药2或3个静脉内剂量。

[0585] 在第6方面,本发明涉及一种在患者中预防GPP耀斑复发的方法,所述患者用根据第1至第5方面或上述实施方案中的任一项所述的1个或多个静脉内剂量的抗-IL-36R抗体治疗,所述方法包括以一个或多个皮下剂量向所述患者给药预防有效量的所述抗-IL-36R抗体。

[0586] 在第7方面,本发明涉及一种在患者中达到泛发性脓疱性银屑病总体评估(GPPGA)评分为0的方法,所述患者用根据第1至第5方面或上述实施方案中的任一项所述的1个或多个静脉内剂量的抗-IL-36R抗体治疗,所述方法包括以一个或多个皮下剂量向所述患者给药有效量的所述抗-IL-36R抗体。

[0587] 在第8方面,本发明涉及一种在患者中达到完全消除GPP症状的方法,所述患者用根据第1至第5方面或上述实施方案中的任一项所述的1个或多个静脉内剂量的抗-IL-36R抗体治疗,所述方法包括以一个或多个皮下剂量向所述患者给药有效量的所述抗-IL-36R抗体;其中所述GPP症状包含脓疱、红疹或鳞屑,且所述完全消除包括GPPGA评分为0。

[0588] 在涉及第6至第8方面中的任一项的一个实施方案中,所述1个或多个皮下剂量各自包括150mg、225mg、300mg、450mg或600mg的所述抗-IL-36R抗体。

[0589] 在涉及第6至第8方面或相关实施方案中的任一项的一个实施方案中,向所述患者给药1、2、3或更多个皮下剂量,且其中第1皮下剂量在最后静脉内剂量之后给药。

[0590] 在涉及第6至第8方面或相关实施方案中的任一项的一个实施方案中,所述第1皮下剂量在最后的静脉内剂量给药之后的2至8周、4至6周、2周、4周、6周或8周给药,且第2皮下剂量在所述第1皮下剂量给药后的4、6、8、10或12周给药。

[0591] 在一个实施方案中,本发明涉及一种在患者中预防GPP耀斑复发的方法,所述患者

用1个或多个静脉内剂量的所述本发明的抗-IL-36R抗体治疗,所述方法包括以一个或多个皮下剂量向所述患者给药预防有效量的所述抗-IL-36R抗体,所述皮下剂量各自为225mg、300mg、450mg或600mg的所述抗-IL-36R抗体,其中大于1个的皮下剂量以4、6、8、10或12周的间隔给药。

[0592] 在一个实施方案中,本发明涉及达到泛发性脓疱性银屑病总体评估(GPPGA)评分为0的方法或在患者中达到完全消除GPP症状的方法,所述患者用1个或多个静脉内剂量的本发明的抗-IL-36R抗体治疗,所述方法包括以一个或多个皮下剂量向所述患者给药有效量的所述抗-IL-36R抗体,所述一个或多个皮下剂量各自为225mg、300mg、450mg或600mg的所述抗-IL-36R抗体,其中大于1个的皮下剂量以4、6、8、10或12周的间隔给药,且其中所述GPP症状包含脓疱、红疹或鳞屑,且所述完全消除包括GPPGA评分为0。

[0593] 在一个实施方案中,本发明涉及达到泛发性脓疱性银屑病总体评估(GPPGA)评分为0的方法或在患者中达到完全消除GPP症状的方法,所述患者用1个或多个静脉内剂量的本发明的抗-IL-36R抗体治疗,所述方法包括以1、2、3个皮下剂量向所述患者给药有效量的所述抗-IL-36R抗体,所述皮下剂量各自为225mg、300mg、450mg或600mg的抗-IL-36R抗体,其中2或3个皮下剂量以4、6、8、10或12周的间隔给药,且其中所述GPP症状包含脓疱、红疹或鳞屑,且所述完全消除包括GPPGA评分为0。

[0594] 在涉及第6至第8方面或相关实施方案中的任一项的一个实施方案中,在所述治疗的第12、24、36、48、60或72周,至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%的所述患者保持在如通过GPPGA评分所测量为0或1的临床缓解中。

[0595] 在涉及第6至第8方面或相关实施方案中的任一项的一个实施方案中,在所述治疗的第12、24、36、48、60或72周,至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%的所述患者保持在如通过GPPASI距基线变化所测量的临床缓解中。

[0596] 在涉及第6至第8方面或相关实施方案中的任一项的一个实施方案中,在所述治疗的第12、24、36、48、60或72周,至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%的所述患者保持在如通过GPPASI脓疱、红疹或鳞屑严重程度子评分距基线变化所测量的临床缓解中。在相关的实施方案中,对于记载的任何终点,与接受安慰剂的患者相比,对给药有响应的患者比例在统计学上显著更高。

[0597] 在涉及第6至8方面中任一项的实施方案中,在所述治疗的第12、24、36、48、60或72周,至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%的所述患者保持在如通过GPPGA评分所测量为0或1的临床缓解中。在涉及第6至8方面中任一项的实施方案中,在所述治疗的第12、24、36、48、60或72周,至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%的所述患者保持在如通过GPPASI距基线变化所测量的临床缓解中。在涉及第6至8方面中任一项的实施方案中,在所述治疗的第12、24、36、48、60或72周,至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%的所述患者保持在如GPPASI脓疱、红疹或鳞屑严重程度子评分距基线变化所测量的临床缓解中。在相关的实施方案中,对于记载的任何终点,与接受安慰剂的患者相比,对给药有响应的患者比例在统计学上显著更高。

[0598] 在涉及第6至8方面中任一项的实施方案中,在所述治疗的第12、24、36、48、60或72周,至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%的所述患者保持在如通过GPPGA评分所测量为0或1的临床缓解中。在相关的实施方案中,与使用安慰剂相比,使用本发明的

抗-IL-36R抗体以更高的比例保持改善的效果。在相关的实施方案中,与使用安慰剂相比,在使用本发明的抗-IL-36R抗体进行治疗的第12、24、36、48、60或72周,至少10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%或90%的哺乳动物或患者保持改善的效果。

[0599] 在涉及第6至8方面中任一项的实施方案中,在所述治疗的第12、24、36、48、60或72周,至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%的所述患者保持在如通过GPPASI距基线变化所测量的临床缓解中。在相关的实施方案中,与使用安慰剂相比,使用本发明的抗-IL-36R抗体以更高的比例保持改善的效果。在相关的实施方案中,与使用安慰剂相比,在使用本发明的抗-IL-36R抗体进行治疗的第12、24、36、48、60或72周,至少10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%或90%的哺乳动物或患者保持改善的效果。

[0600] 在涉及第6至8方面中任一项的实施方案中,在所述治疗的第12、24、36、48、60或72周,至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%的所述患者保持在如通过GPPASI脓疱、红疹或鳞屑严重程度子评分距基线变化所测量的临床缓解中。在相关的实施方案中,与使用安慰剂相比,使用本发明的抗-IL-36R抗体以更高的比例保持改善的效果。在相关的实施方案中,与使用安慰剂相比,在使用本发明的抗-IL-36R抗体进行治疗的第12、24、36、48、60或72周,至少10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%或90%的哺乳动物或患者保持改善的效果。

[0601] 在第9方面,本发明涉及一种在患者中治疗GPP的方法,其包括根据第1至5方面及其相关的实施方案,向所述患者给药治疗有效量的1个或多个静脉内剂量的所述抗-IL-36R抗体,接着给药1个或多个皮下剂量的所述抗-IL-36R抗体。

[0602] 在涉及第9方面的一个实施方案中,1或2或3个静脉内剂量的所述抗-IL-36R抗体之后接着是1或2或3个皮下剂量的所述抗-IL-36R抗体。

[0603] 在涉及第9方面的一个实施方案中,1个静脉内剂量的所述抗-IL-36R抗体之后接着是1或2或3个皮下剂量的所述抗-IL-36R抗体。

[0604] 在涉及第9方面的一个实施方案中,2个静脉内剂量的所述抗-IL-36R抗体之后接着是1或2或3个皮下剂量的所述抗-IL-36R抗体。

[0605] 在涉及第9方面的一个实施方案中,3个静脉内剂量的所述抗-IL-36R抗体之后接着是1或2或3个皮下剂量的所述抗-IL-36R抗体。

[0606] 在涉及第9方面及其相关的实施方案的一个实施方案中,所述1个或多个静脉内剂量各自包括210mg、300mg、350mg、450mg、600mg、700mg、750mg、800mg、850mg或900mg的所述抗-IL-36R抗体,且所述1个或多个皮下剂量各自包括150mg、225mg、300mg、450mg或600mg的所述抗-IL-36R抗体。在相关的实施方案中,所述静脉内剂量以2、4、6、8、10或12周的间隔给药,所述皮下剂量以4、6、8、10或12周的间隔给药,且第1皮下剂量在最后的静脉内剂量给药之后的2至8周、4至6周、2周、4周、6周或8周给药。

[0607] 在涉及上述任一方面的实施方案中,所述静脉内剂量之后可为1个或多个皮下剂量。

[0608] 在涉及上述任一方面的实施方案中,抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段(本文所公开的)存在于稳定的药物制剂中(如在2019年3月8日提交的共同未决的美国临时申请号62/815,405中所述,其全部内容通过引用整体并入本文),用于根据本发明的任一方面向哺乳动物或患者给药。

[0609] 在另一个实施方案中,所述制剂包含治疗量的抗-IL-36R抗体(本文所公开的)以及

[0610] i) 药学上可接受的缓冲液;或

[0611] ii) 药学上可接受的张度剂;或

[0612] iii) 药学上可接受的稳定剂;或

[0613] iv) 药学上可接受的盐;或

[0614] v) 药学上可接受的表面活性剂;或

[0615] vi) 药学上可接受的缓冲液以及药学上可接受的张度剂;或

[0616] vii) 药学上可接受的缓冲液、药学上可接受的张度剂和药学上可接受的稳定剂;或

[0617] viii) 药学上可接受的缓冲液、药学上可接受的张度剂、药学上可接受的稳定剂和药学上可接受的盐;或

[0618] ix) 药学上可接受的缓冲液、药学上可接受的张度剂、药学上可接受的稳定剂、药学上可接受的盐和药学上可接受的表面活性剂;其各自以药学上可接受的量,且在药学上可接受的pH下。

[0619] 在另一个实施方案中,抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段在制剂中存在的浓度为约15mg/mL、约20mg/mL、约25mg/mL、约30mg/mL、约60mg/mL、约75mg/mL、约80mg/mL、约100mg/mL或约150mg/mL。在另一个相关的实施方案中,药学上可接受的缓冲液在制剂中存在的浓度范围为约20mM至约80mM,或浓度为约20mM、约25mM、约35mM、约40mM、约45mM、约50mM、约60mM。在另一个相关的实施方案中,药学上可接受的张度剂在制剂中存在的浓度范围为约100mM至约250mM,或浓度为约100mM、约120mM、约150mM、约180mM、约200mM。在另一个相关的实施方案中,药学上可接受的稳定剂在制剂中存在的浓度范围为约0mM至约80mM,或浓度为约25mM或约50mM。在另一个相关的实施方案中,药学上可接受的盐在制剂中存在的浓度范围为约0至约150mM,或浓度为约3mM、5mM、10mM、25mM或50mM。在另一个相关的实施方案中,药学上可接受的表面活性剂在制剂中存在的浓度范围为约0g/L至约1.5g/L,或浓度

为约0.1g/L、0.2g/L、0.4g/L、0.5g/L或1g/L。在与第1方面相关的实施方案中,所述制剂的特征在于,pH的范围为约5至约8。在另一个相关的实施方案中,pH为约5、约5.5、约6、约6.5、约7、约7.5或约8。

[0620] 在另一个实施方案中,缓冲液包含组氨酸、磷酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐或TRIS;张度剂为一种或多种糖和/或多元醇,其包括蔗糖、海藻糖、山梨糖醇、硫酸镁(MgSO<sub>4</sub>)、甘油、甘露醇或右旋糖;稳定剂包含氨基酸,其包括精氨酸、组氨酸、甘氨酸、半胱氨酸、脯氨酸、蛋氨酸、赖氨酸、天冬氨酸、谷氨酸或其药学上可接受的盐;盐包含氯化钠(NaCl)、氯化镁(MgCl<sub>2</sub>)、氯化钾(KCl)、氯化锂(LiCl)、氯化钙(CaCl<sub>2</sub>)、硼酸盐或氯化锌(ZnCl<sub>2</sub>);且表面活性剂包含泊洛沙姆188、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60或聚山梨醇酯80。

[0621] 在一个实施方案中,根据本文所述的任一方面的治疗方法包括向哺乳动物或患者给药治疗量的稳定药物制剂,所述药物制剂包含约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体,约20mM至约80mM的药学上可接受的缓冲液(例如,乙酸盐缓冲液),约100mM至约250mM的药学上可接受的张度剂(例如,蔗糖),约0mM至约80mM的药学上可接受的稳定剂(例如,精氨酸)或其药学上可接受的盐,约0至约150mM的药学上可接受的盐(例如,氯化钠),以及以约0g/L至约1.5g/L的量的药学上可接受的表面活性剂(例如,聚山梨醇酯20),其中治疗所述患者中的泛发性脓疱性银屑病(GPP),或治疗所述患者中的中度至重度GPP,或减轻或缓解所述患者中的GPP的急性期爆发的体征和症状,或减轻所述患者中的GPP耀斑的严重性和持续时间,或治疗所述患者中的与急性GPP相关的皮肤病症,或预防或抑制所述患者中的GPP耀斑,或在所述患者中达到泛发性脓疱性银屑病总体评估(GPPGA)评分为0,或在所述患者中达到GPP症状的完全消除。在相关的实施方案中,所述稳定药物制剂为水性药物制剂。在相关的实施方案中,水性药物制剂的pH为约5至约7。在相关的实施方案中,药物制剂用于向哺乳动物或患者静脉内给药。在相关的实施方案中,药物制剂用于向哺乳动物或患者皮下给药。在相关的实施方案中,用于静脉内给药的药物制剂包含约60mg/mL的量的抗-IL-36R抗体。在相关的实施方案中,用于皮下给药的药物制剂包含约150mg/mL的量的抗-IL-36R抗体。在相关的实施方案中,抗-IL-36R抗体包含:(i)轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:125所示的氨基酸序列;或(ii)轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列;或(iii)轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:127所示的氨基酸序列。在相关的实施方案中,抗-IL-36R抗体包含:轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;或轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89。

[0622] 在一个实施方案中,根据前述方面的任一项所述的治疗方法包括向所述哺乳动物或患者给药治疗量的稳定药物制剂,所述药物制剂选自:

- [0623] I. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约40mM组氨酸、约120mM蔗糖、约50mM L-精氨酸、约5mM NaCl和约1.0g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.0;
- [0624] II. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约150mM蔗糖、约25mM L-精氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5;
- [0625] III. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约180mM蔗糖、约25mM甘氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约5.5;
- [0626] IV. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约150mM海藻糖、约25mM蛋氨酸、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.0;
- [0627] V. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM组氨酸、约180mM蔗糖、约20mM甘露醇、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.5;
- [0628] VI. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约200mM蔗糖、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.5;
- [0629] VII. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约150mM蔗糖、约25mM L-精氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5;
- [0630] VIII. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约35mM组氨酸、约180mM海藻糖、约25mM L-精氨酸、约3mM NaCl、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.0;
- [0631] IX. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM乙酸盐、约100mM甘露醇、约50mM NaCl、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5;
- [0632] X. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约20mM琥珀酸盐、约220mM蔗糖、约0.1g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.0;和
- [0633] XI. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.5,

[0634] 其中治疗所述患者中的泛发性脓疱性银屑病(GPP),或治疗所述患者中的中度至重度GPP,或减轻或缓解所述患者中的GPP的急性期爆发的体征和症状,或减轻所述患者中的GPP耀斑的严重性和持续时间,或治疗所述患者中的与急性GPP相关的皮肤病症,或预防或抑制所述患者中的GPP耀斑,或在所述患者中达到泛发性脓疱性银屑病总体评估(GPPGA)评分为0,或在所述患者中达到GPP症状的完全消除。在相关的实施方案中,所述稳定药物制剂为水性药物制剂。在相关的实施方案中,药物制剂用于向哺乳动物或患者静脉内给药。在相关的实施方案中,药物制剂用于向哺乳动物或患者皮下给药。在相关的实施方案中,用于静脉内给药的药物制剂包含约60mg/mL的量的抗-IL-36R抗体。在相关的实施方案中,用于皮下给药的药物制剂包含约150mg/mL的量的抗-IL-36R抗体。在相关的实施方案中,抗-IL-36R抗体包含:(i)轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:125所示的氨基酸序列;或(ii)轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列;或(iii)轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:127所示的氨基酸序列。在相关的实施方案中,抗-IL-36R抗体包含:轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;或轻链可变区,其包含

氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89。

[0635] 在一个实施方案中,根据前述方面的任一项所述的治疗方法包括向所述哺乳动物或患者给药治疗量的稳定药物制剂,所述药物制剂选自:

[0636] I. 制剂,其包括约20mg/mL的抗-IL-36R抗体、约40mM组氨酸、约120mM蔗糖、约50mM L-精氨酸、约5mM NaCl和约1.0g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.0;

[0637] II. 制剂,其包括约60mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约150mM蔗糖、约25mM L-精氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5;

[0638] III. 制剂,其包括约20mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约180mM蔗糖、约25mM甘氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约5.5;

[0639] IV. 制剂,其包括约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约150mM海藻糖、约25mM蛋氨酸、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.0;

[0640] V. 制剂,其包括约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM组氨酸、约180mM蔗糖、约20mM甘露醇、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.5;

[0641] VI. 制剂,其包括约20mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约200mM蔗糖、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.5;

[0642] VII. 制剂,其包括约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约150mM蔗糖、约25mM L-精氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5;

[0643] VIII. 制剂,其包括约15mg/mL的抗-IL-36R抗体、约35mM组氨酸、约180mM海藻糖、约25mM L-精氨酸、约3mM NaCl、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.0;

[0644] IX. 制剂,其包括约80mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM乙酸盐、约100mM甘露醇、约50mM NaCl、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5;

[0645] X. 制剂,其包括约100mg/mL的抗-IL-36R抗体、约20mM琥珀酸盐、约220mM蔗糖、约0.1g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.0;和

[0646] XI. 制剂,其包括约60mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.5,

[0647] 其中治疗所述患者中的泛发性脓疱性银屑病(GPP),或治疗所述患者中的中度至重度GPP,或减轻或缓解所述患者中的GPP的急性期爆发的体征和症状,或减轻所述患者中的GPP耀斑的严重性和持续时间,或治疗所述患者中的与急性GPP相关的皮肤病症,或预防或抑制所述患者中的GPP耀斑,或在所述患者中达到泛发性脓疱性银屑病总体评估(GPPGA)评分为0,或在所述患者中达到GPP症状的完全消除。在相关的实施方案中,所述稳定药物制剂为水性药物制剂。在相关的实施方案中,药物制剂用于向哺乳动物或患者静脉内给药。在相关的实施方案中,药物制剂用于向哺乳动物或患者皮下给药。在相关的实施方案中,用于静脉内给药的药物制剂包含约60mg/mL的量的抗-IL-36R抗体。在相关的实施方案中,用于皮下给药的药物制剂包含约150mg/mL的量的抗-IL-36R抗体。在相关的实施方案中,抗-IL-36R抗体包含:(i)轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:125所示的氨基酸序列;或(ii)轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序

列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列;或(iii)轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:127所示的氨基酸序列。在相关的实施方案中,抗-IL-36R抗体包含:轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;或轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89。在第10方面,本发明涉及一种在患者中治疗GPP的方法,其包括

[0648] (a) 从所述患者获得生物样品,其中所述生物样品从包括病变皮肤或全血的来源获得;

[0649] (b) 确定一种或多种基因的基因表达谱;

[0650] (c) 向所述患者给药根据涉及第1至5方面的任一实施方案所述的有效量的抗-IL-36R抗体。

[0651] 在涉及第10方面的一个实施方案中,所述一种或多种基因为病变皮肤中的IL12B、IL1B、IL6、CXCL1、IL23A、TNF、IL17C、IL24或IL1B,和全血中的IL1B、S100A9、S100A12、S100A8、MMP25、MMP9或CD177。

[0652] 在涉及上述任一方面的实施方案中,所述抗-IL-36R抗体包括:a) 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:26(L-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:35、102、103、104、105、106或140(L-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:44(L-CDR3);和b) 重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:53(H-CDR1);氨基酸序列SEQ ID NO:62、108、109、110或111(H-CDR2);氨基酸序列SEQ ID NO:72(H-CDR3)。

[0653] 在涉及上述任一方面的实施方案中,抗-IL36R抗体为本发明的抗-IL-36R抗体。在一个实施方案中,所述抗-IL36R抗体公开于美国专利号9,023,995或W02013/074569中。在涉及上述任一方面的实施方案中,改善的效果(包括缓解或改善的症状)在给药单一剂量的本发明的抗-IL-36R抗体以后持续4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51或52周。

[0654] 药物组合物及其给药

[0655] 本发明的抗体可以单独给药或与其它药物组合给药。用于此类药物组合物的抗体的实例是包含具有SEQ ID NO:1-10中任一个的轻链可变区氨基酸序列的抗体或抗体片段的抗体。用于此类药物组合物的抗体的实例也是包含具有SEQ ID NO:11-20中任一项的重链可变区氨基酸序列的人源化抗体或抗体片段的抗体。

[0656] 用于此类药物组合物的抗体的其它实例也是包含具有SEQ ID NO:76-86中任一项的轻链可变区氨基酸序列的人源化抗体或抗体片段的那些。用于此类药物组合物的优选抗体也是包含具有SEQ ID NO:87-101中任一项的重链可变区氨基酸序列的人源化抗体或抗体片段的抗体。

[0657] 用于此类药物组合物的抗体的其它实例还包括具有以下任一项的轻链可变区和

重链可变区的人源化抗体或抗体片段的那些:SEQ ID NO:77和89,SEQ ID NO:80和88,SEQ ID NO:80和89,SEQ ID NO:77和87,SEQ ID NO:77和88,SEQ ID NO:80和87,SEQ ID NO:86和100,SEQ ID NO:85和101,或SEQ ID NO:85和10。

[0658] 用于此类药物组合物的抗体的其它实例也是包含具有SEQ ID NO:115、118、123或124中任一个的轻链区氨基酸序列的人源化抗体的那些。用于此类药物组合物的优选抗体也是包含具有SEQ ID NO:125、126、127、138或139中任一个的重链可变区氨基酸序列的人源化抗体的抗体。

[0659] 用于此类药物组合物的抗体的其它实例也是包含抗体B1、抗体B2、抗体B3、抗体B4、抗体B5、抗体B6、抗体C1、抗体C2或抗体C3的抗体。

[0660] 多种递送系统是已知的并且可用于施用IL-36R结合剂。导入方法包括但不限于皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、气管内、硬膜外以及口服途径。IL-36R结合剂可以例如通过输注、推注或注射给药,并且可以与其它生物活性剂如化学治疗剂一起给药。施用可以是全身性的或局部的。在优选的实施方案中,通过皮下注射施用。用于这种注射的制剂可以在例如每隔一周施用一次的预填充注射器中制备。

[0661] 在另一方面中,本发明提供了一种包括皮下给药装置的制品,该皮下给药装置向患者输送固定剂量的本发明的抗体。在一些实施方案中,皮下给药装置是预填充注射器、自动注射器或大容量输注器。例如,来自Roche的MyDose™产品是一种一次性使用的输注装置,可皮下给药大量液体药物,可以用作给药装置。许多可重复使用的笔和自动注射器输注装置可用于皮下递送本发明的药物组合物。实例包括但不限于AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK)、DISETRONIC™笔 (Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland)、HUMALOG MIX 75/25™笔、HUMALOG™笔、HUMALIN 70/30™笔 (Eli Lilly and Co., Indianapolis, Ind.)、NOVOPEN™ I、II和III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、BD™笔 (Becton Dickinson, Franklin Lakes, N.J.)、OPTIPEN™、OPTIPEN PRO™、OPTIPEN STARLET™,以及OPTICLIK™ (Sanofi-Aventis, Frankfurt, Germany), 仅举几例。在本发明的药物组合物的皮下递送中应用的一次性笔递送装置的实例包括但不限于SOLOSTAR™ pen (Sanofi-Aventis)、FLEXPEN™ (Novo Nordisk) 和KWIKPEN™ (Eli Lilly)、SURECLICK™自动进样器 (Amgen, Thousand Oaks, Calif.)、PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Germany)、EPIPEN (Dey, L.P.) 和HUMIRA™笔 (Abbott Labs, Abbott Park Ill.)、YPSOMATE™、YPSOMATE2.25™、VAIROJECT™ (Ypsomed AG, Burgdorf, Switzerland), 仅举几例。例如,可在CH705992A2、W02009/040602、W02016/169748、W02016/179713中找到与可与本发明的抗体一起使用的示例递送装置有关的附加信息。

[0662] 在具体的实施方案中,IL-36R结合剂组合物通过注射、通过导管、通过栓剂或通过植入物施用,所述植入物是多孔的、无孔的或凝胶状的材料,包括膜,例如弹性(sialastic)膜或纤维。通常,当施用组合物时,使用不吸收抗IL-36R抗体或抗IL-36R剂的材料。

[0663] 在其它实施方案中,抗IL-36R抗体或药剂在控释系统中递送。在一个实施方案中,可以使用泵(参见,例如,Langer, 1990, Science 249:1527-1533; Sefton, 1989, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201; Buchwald等人, 1980, Surgery 88:507; Saudek等人, 1989, N. Engl. J. Med. 321:574)。在另一个实施方案中,可使用聚合物材料(参见,例如, Medical

Applications of Controlled Release (Langer and Wise eds., CRC Press, Boca Raton, Fla., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball eds., Wiley, New York, 1984); Ranger and Peppas, 1983, Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61. 另外参见 Levy 等人, 1985, Science 228:190; During 等人, 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard 等人, 1989, J. Neurosurg. 71:105.)。其它控制释放系统在例如 Langer (同上) 中讨论过。

[0664] IL-36R 结合剂 (例如, 抗 IL-36R 抗体) 可作为药物组合物给药, 所述药物组合物包含治疗有效量的结合剂和一种或多种药学上相容的成分。

[0665] 在一个实施方案中, 抗-IL-36R 抗体或其抗原结合片段 (本文所公开的) 存在于适用于向根据本文描述的任一方面的哺乳动物或患者给药的药物制剂 (如在 2019 年 3 月 8 日提交的共同待决的美国临时申请号 62/815,405 中所述, 其全部内容通过引用其整体并入本文)。为了方便起见, 如下面以编号的项 (1、2、3 等) 描述该实施方案的各种实施例。这些仅作为示例提供, 并不限制主题技术。要注意的是, 任何从属项都可以以任何组合的方式组合, 并置于各自独立项中, 例如, 项 1。其它条款可以以类似的方式表示。

[0666] 1. 药物制剂, 其包括:

[0667] a. 抗-IL-36R 抗体或其抗原结合片段, 如本文所公开, 其存在的浓度的范围为约 0.5mg/mL 至约 220mg/mL; 和

[0668] b. 药学上可接受的缓冲液, 其存在的浓度的范围为约 20mM 至约 80mM;

[0669] 其中所述制剂的特征在于, 当为水性形式时, 其 pH 范围为约 5 至约 8。

[0670] 2. 根据项 1 所述的制剂, 其中所述制剂为液体或粉末形式。

[0671] 3. 根据项 1 所述的制剂, 其中所述抗-IL-36R 抗体存在的浓度的范围为约 10mg/mL 至约 200mg/mL。

[0672] 4. 根据项 1 所述的制剂, 其中所述抗-IL-36R 抗体存在的浓度为约 20mg/mL。

[0673] 5. 根据项 1 所述的制剂, 其中所述抗-IL-36R 抗体存在的浓度为约 60mg/mL。

[0674] 6. 根据项 1 所述的制剂, 其中所述抗-IL-36R 抗体存在的浓度为约 150mg/mL。

[0675] 7. 根据项 1 所述的制剂, 其中所述缓冲液包含组氨酸、磷酸盐, 琥珀酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐或 TRIS。

[0676] 8. 根据项 1 所述的制剂, 其中所述缓冲液包含柠檬酸盐或乙酸盐。

[0677] 9. 根据项 1 所述的制剂, 其中所述缓冲液包含组氨酸。

[0678] 10. 根据项 1 所述的制剂, 其中所述缓冲液包含乙酸盐。

[0679] 11. 根据项 1 所述的制剂, 其中所述制剂进一步包含药学上可接受的张度剂, 其存在的浓度的范围为约 100mM 至约 250mM。

[0680] 12. 根据项 11 所述的制剂, 其中所述张度剂为一种或多种糖和/或多醇。

[0681] 13. 根据项 11 所述的制剂, 其中所述张度剂为一种或多种糖和/或多醇, 其包括蔗糖、海藻糖、山梨醇、硫酸镁 (MgSO<sub>4</sub>)、甘油、甘露醇或右旋糖。

[0682] 14. 根据项 11 所述的制剂, 其中所述张度剂包含蔗糖或海藻糖。

[0683] 15. 根据项 11 所述的制剂, 其中所述张度剂包含蔗糖。

[0684] 16. 根据项 11 所述的制剂, 其中所述张度剂包含海藻糖。

[0685] 17. 根据项 1 所述的制剂, 其中所述制剂进一步包含药学上可接受的稳定剂其存在

的浓度的范围为约0mM至约80mM。

[0686] 18. 根据项17所述的制剂,其中所述稳定剂包含氨基酸,所述氨基酸包括精氨酸、组氨酸、甘氨酸、半胱氨酸、脯氨酸、蛋氨酸、赖氨酸、天冬氨酸、谷氨酸或其药学上可接受的盐。

[0687] 19. 根据项17所述的制剂,其中所述稳定剂包含L-精氨酸或其药学上可接受的盐。

[0688] 20. 根据项1所述的制剂,其中所述制剂进一步包含药学上可接受的盐,其存在的浓度范围为约0至约150mM。

[0689] 21. 根据项20所述的制剂,其中所述盐包含氯化钠(NaCl)、氯化镁(MgCl<sub>2</sub>)、氯化钾(KCl)、氯化锂(LiCl)、氯化钙(CaCl<sub>2</sub>)、硼酸盐或氯化锌(ZnCl<sub>2</sub>)。

[0690] 22. 根据项20所述的制剂,其中所述盐包含氯化钠(NaCl)。

[0691] 23. 根据项1所述的制剂,其中所述制剂进一步包含药学上可接受的表面活性剂其存在的浓度的范围为约0g/L至约1.5g/L。

[0692] 24. 根据项23所述的制剂,其中所述表面活性剂包含泊洛沙姆188、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60或聚山梨醇酯80。

[0693] 25. 根据项23所述的制剂,其中所述表面活性剂包含聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60或聚山梨醇酯80。

[0694] 26. 根据项23所述的制剂,其中所述表面活性剂包含聚山梨醇酯20。

[0695] 27. 根据项23所述的制剂,其中所述表面活性剂包含聚山梨醇酯80。

[0696] 28. 药物制剂,其包括:

[0697] a. 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,如本文所公开,其存在的浓度的范围为约10mg/mL至约200mg/mL;

[0698] b. 乙酸盐和/或组氨酸缓冲液,其存在的浓度的范围为约20mM至约80mM;

[0699] c. 蔗糖和-/或海藻糖,其存在的浓度的范围为约100mM至约250mM;

[0700] d. L-精氨酸和-/或其药学上可接受的盐,其存在的浓度的范围为约0mM至约80mM;

[0701] e. 氯化钠(NaCl),其存在的浓度范围为约0至约150mM;和

[0702] f. 聚山梨醇酯20和/或聚山梨醇酯80,其存在的浓度的范围为约0g/L至约1.5g/L;

[0703] 其中所述制剂的特征在于,当为水性形式时,其pH范围为约5至约7。

[0704] 29. 药物制剂,其包括:

[0705] a. 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,如本文所公开,其存在的浓度为约20mg/mL;

[0706] b. 柠檬酸盐缓冲液,其存在的浓度为约25mM;

[0707] c. 蔗糖和/或海藻糖其存在的浓度为约200mM;

[0708] d. 聚山梨醇酯80,其存在的浓度为约0.4g/L;

[0709] 其中所述制剂的特征在于,当为水性形式时,其pH范围为约6至约7。

[0710] 30. 药物制剂,其包括:

[0711] a. 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,如本文所公开,其存在的浓度为约60mg/mL;

[0712] b. 乙酸盐缓冲液,其存在的浓度为约45mM;

[0713] c. 蔗糖和/或海藻糖,其存在的浓度为约150mM;

[0714] d. L-精氨酸或其药学上可接受的盐,其存在的浓度为约25mM;

- [0715] 和
- [0716] e. 聚山梨醇酯20,其存在的浓度为约0.4g/L;
- [0717] 其中所述制剂的特征在于,当为水性形式时,其pH范围为约5至约6。
- [0718] 31. 药物制剂,其包括:
- [0719] a. 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,如本文所公开,其存在的浓度为约150mg/mL;
- [0720] b. 乙酸盐缓冲液,其存在的浓度为约45mM;
- [0721] c. 蔗糖或海藻糖,其存在的浓度为约150mM;
- [0722] d. L-精氨酸或其药学上可接受的盐,其存在的浓度为约25mM;
- [0723] 和
- [0724] e. 聚山梨醇酯20,其存在的浓度为约0.4g/L;
- [0725] 其中所述制剂的特征在于,当为水性形式时,其pH范围为约5至约6。
- [0726] 32. 根据项1-31中任一项所述的药物制剂,其中所述制剂的特征在于,渗透压的范围为约210mOsmol/kg至约390mOsm/kg。
- [0727] 33. 根据项1-32中任一项所述的药物制剂,其中小于约5%的抗体在所述制剂中以聚集形式存在。
- [0728] 34. 根据项1-33中任一项所述的药物制剂,其中所述制剂为无菌的。
- [0729] 35. 根据项1-34中任一项所述的药物制剂,其中所述制剂在冻结和解冻时稳定。
- [0730] 36. 根据项1-35中任一项所述的药物制剂,其中所述制剂包含谁或经水重构。
- [0731] 37. 根据项1-36中任一项所述的药物制剂,其中所述制剂在为液体形式或经水重构时具有pH为约5至约6。
- [0732] 38. 根据项1-37中任一项所述的药物制剂,其中所述制剂在为液体形式或经水重构时具有pH为约6。
- [0733] 39. 根据项1-37中任一项所述的药物制剂,其中所述制剂与参考制剂相比具有至少一项选自以下的特征:
- [0734] (i) 增加保质期,
- [0735] (ii) 更好的温度稳定性,
- [0736] (iii) 减少聚集的形成,
- [0737] (iv) 更好的化学稳定性,以及
- [0738] (v) 降低的粘度。
- [0739] 40. 根据项1-37中任一项所述的药物制剂,其中与参考制剂相比具有至少一项选自以下的特征:
- [0740] (a) 降低的聚集物百分比(通过高效尺寸排阻色谱法(HP-SEC)测得),
- [0741] (b) 通过HP-SEC测得的单体百分比更高,
- [0742] (c) 通过CEX测得的主峰百分比更高(电荷变体的降解较少),
- [0743] (d) 诸如 $\geq 10\mu\text{m}$ 和 $\geq 25\mu\text{m}$ 的亚视觉颗粒的百分比较低,
- [0744] 和
- [0745] (e) 在约40°C储存后,以福尔马林浊度法(FNU)表示的较低的浊度值。
- [0746] 41. 药物制剂,其包括:

[0747] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:

[0748] i.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:125所示的氨基酸序列;

[0749] 或

[0750] ii.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列;

[0751] 或

[0752] iii.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:127所示的氨基酸序列;

[0753] 其中所述制剂选自:

[0754] I.制剂,其包括约20mg/mL的抗-IL-36R抗体、约40mM组氨酸、约120mM蔗糖、约50mM L-精氨酸、约5mM NaCl和约1.0g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.0;

[0755] II.制剂,其包括约60mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约150mM蔗糖、约25mM L-精氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5;

[0756] III.制剂,其包括约20mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约180mM蔗糖、约25mM甘氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约5.5;

[0757] IV.制剂,其包括约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约150mM海藻糖、约25mM蛋氨酸、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.0;

[0758] V.制剂,其包括约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM组氨酸、约180mM蔗糖、约20mM甘露醇、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.5;

[0759] VI.制剂,其包括约20mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约200mM蔗糖、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.5;

[0760] VII.制剂,其包括约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约150mM蔗糖、约25mM L-精氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5;

[0761] VIII.制剂,其包括约15mg/mL的抗-IL-36R抗体、约35mM组氨酸、约180mM海藻糖、约25mM L-精氨酸、约3mM NaCl、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.0;

[0762] IX.制剂,其包括约80mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM乙酸盐、约100mM甘露醇、约50mM NaCl、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5;

[0763] X.制剂,其包括约100mg/mL的抗-IL-36R抗体、约20mM琥珀酸盐、约220mM蔗糖、约0.1g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.0;和

[0764] XI.制剂,其包括约60mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.5。

[0765] 42.药物制剂,其包括:

[0766] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:

[0767] i.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:125所示的氨基酸序列;

[0768] 或

[0769] ii.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列;

[0770] 或

[0771] iii.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:127所示的氨基酸序列;

[0772] 其中所述制剂包括约20mg/mL的抗-IL-36R抗体、约40mM组氨酸、约120mM蔗糖、约50mM L-精氨酸、约5mM NaCl和约1.0g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.0。

[0773] 43. 药物制剂,其包括:

[0774] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:

[0775] i.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:125所示的氨基酸序列;

[0776] 或

[0777] ii.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列;

[0778] 或

[0779] iii.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:127所示的氨基酸序列;

[0780] 其中所述制剂包括约60mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约150mM蔗糖、约25mM L-精氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5。

[0781] 44. 药物制剂,其包括:

[0782] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:

[0783] i.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:125所示的氨基酸序列;

[0784] 或

[0785] ii.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列;

[0786] 或

[0787] iii.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:127所示的氨基酸序列;

[0788] 其中所述制剂包括约20mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约180mM蔗糖、约25mM甘氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约5.5。

[0789] 45. 药物制剂,其包括:

[0790] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:

[0791] i.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:125所示的氨基酸序列;

[0792] 或

[0793] ii.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列;

[0794] 或

[0795] iii.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:127所示的氨基酸序列;

[0796] 其中所述制剂包括约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约150mM海藻糖、约25mM蛋氨酸、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.0。

[0797] 46. 药物制剂,其包括:

[0798] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:

[0799] i. 轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:125所示的氨基酸序列;

[0800] 或

[0801] ii. 轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列;

[0802] 或

[0803] iii. 轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:127所示的氨基酸序列;

[0804] 其中所述制剂包括约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM组氨酸、约180mM蔗糖、约20mM甘露醇、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.5。

[0805] 47. 药物制剂,其包括:

[0806] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:

[0807] i. 轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:125所示的氨基酸序列;

[0808] 或

[0809] ii. 轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列;

[0810] 或

[0811] iii. 轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:127所示的氨基酸序列;

[0812] 其中所述制剂包括约20mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约200mM蔗糖、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.5。

[0813] 48. 药物制剂,其包括:

[0814] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:

[0815] i. 轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:125所示的氨基酸序列;

[0816] 或

[0817] ii. 轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列;

[0818] 或

[0819] iii. 轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:127所示的氨基酸序列;

[0820] 其中所述制剂包括约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约150mM蔗糖、约25mM L-精氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5。

[0821] 49. 药物制剂,其包括:

[0822] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:

[0823] i.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:125所示的氨基酸序列;

[0824] 或

[0825] ii.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列;

[0826] 或

[0827] iii.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:127所示的氨基酸序列;

[0828] 其中所述制剂包括约15mg/mL的抗-IL-36R抗体、约35mM组氨酸、约180mM海藻糖、约25mM L-精氨酸、约3mM NaCl、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.0。

[0829] 50. 药物制剂,其包括:

[0830] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:

[0831] i.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:125所示的氨基酸序列;

[0832] 或

[0833] ii.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列;

[0834] 或

[0835] iii.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:127所示的氨基酸序列;

[0836] 其中所述制剂包括约80mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM乙酸盐、约100mM甘露醇、约50mM NaCl、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5。

[0837] 51. 药物制剂,其包括:

[0838] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:

[0839] i.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:125所示的氨基酸序列;

[0840] 或

[0841] ii.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列;

[0842] 或

[0843] iii.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:127所示的氨基酸序列;

[0844] 其中所述制剂包括约100mg/mL的抗-IL-36R抗体、约20mM琥珀酸盐、约220mM蔗糖、约0.1g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.0。

[0845] 52. 药物制剂,其包括:

[0846] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:

[0847] i.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:125所示的氨基酸序列;

[0848] 或

[0849] ii.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列;

[0850] 或

[0851] iii.轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:127所示的氨基酸序列;

[0852] 其中所述制剂包括约60mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.5。

[0853] 53. 药物制剂,其包括:

[0854] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:

[0855] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或

[0856] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或

[0857] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;或

[0858] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或

[0859] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或

[0860] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;

[0861] 其中所述制剂包括:约20mg/mL的抗-IL-36R抗体、约40mM组氨酸、约120mM蔗糖、约50mM L-精氨酸、约5mM NaCl和约1.0g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.0。

[0862] 54. 药物制剂,其包括:

[0863] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:

[0864] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或

[0865] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或

[0866] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;或

[0867] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或

[0868] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或

[0869] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;

[0870] 其中所述制剂包括:约60mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约150mM蔗糖、约

25mM L-精氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5。

[0871] 55. 药物制剂,其包括:

[0872] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:

[0873] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或

[0874] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或

[0875] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;或

[0876] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或

[0877] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或

[0878] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;

[0879] 其中所述制剂包括:约20mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约180mM蔗糖、约25mM甘氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约5.5。

[0880] 56. 药物制剂,其包括:

[0881] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:

[0882] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或

[0883] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或

[0884] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;或

[0885] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或

[0886] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或

[0887] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;

[0888] 其中所述制剂包括:约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约150mM海藻糖、约25mM蛋氨酸、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.0。

[0889] 57. 药物制剂,其包括:

[0890] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:

[0891] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或

[0892] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或

- [0893] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;或
- [0894] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或
- [0895] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或
- [0896] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;
- [0897] 其中所述制剂包括:约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM组氨酸、约180mM蔗糖、约20mM甘露醇、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.5。
- [0898] 58. 药物制剂,其包括:
- [0899] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:
- [0900] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或
- [0901] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或
- [0902] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;或
- [0903] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或
- [0904] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或
- [0905] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;
- [0906] 其中所述制剂包括:约20mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约200mM蔗糖、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.5。
- [0907] 59. 药物制剂,其包括:
- [0908] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:
- [0909] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或
- [0910] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或
- [0911] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;或
- [0912] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或
- [0913] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或
- [0914] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序

列SEQ ID NO:89;

[0915] 其中所述制剂包括:约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约150mM蔗糖、约25mM L-精氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5。

[0916] 60. 药物制剂,其包括:

[0917] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:

[0918] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或

[0919] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或

[0920] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;或

[0921] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或

[0922] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或

[0923] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;

[0924] 其中所述制剂包括:约15mg/mL的抗-IL-36R抗体、约35mM组氨酸、约180mM海藻糖、约25mM L-精氨酸、约3mMNaCl、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.0。

[0925] 61. 药物制剂,其包括:

[0926] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:

[0927] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或

[0928] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或

[0929] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;或

[0930] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或

[0931] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或

[0932] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;

[0933] 其中所述制剂包括:约80mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM乙酸盐、约100mM甘露醇、约50mM NaCl、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5。

[0934] 62. 药物制剂,其包括:

[0935] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:

[0936] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或

- [0937] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或
- [0938] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;或
- [0939] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或
- [0940] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或
- [0941] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;
- [0942] 其中所述制剂包括:约100mg/mL的抗-IL-36R抗体、约20mM琥珀酸盐、约220mM蔗糖、约0.1g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.0。
- [0943] 63. 药物制剂,其包括:
- [0944] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:
- [0945] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或
- [0946] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或
- [0947] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;或
- [0948] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或
- [0949] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或
- [0950] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;
- [0951] 其中所述制剂包括:约60mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.5。
- [0952] 64. 药物制剂,其包括:
- [0953] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:
- [0954] i. 轻链,其包括列为SEQ ID NO:118的氨基酸序列以及重链,其包括列为SEQ ID NO:125的氨基酸序列;或
- [0955] ii. 轻链,其包括列为SEQ ID NO:118的氨基酸序列以及重链,其包括列为SEQ ID NO:126的氨基酸序列;或
- [0956] iii. 轻链,其包括列为SEQ ID NO:118的氨基酸序列以及重链,其包括列为SEQ ID NO:127的氨基酸序列;
- [0957] 其中所述制剂选自:
- [0958] I. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约40mM组氨酸、约120mM蔗糖、约50mM L-精氨酸、约5mM NaCl和约1.0g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.0;

- [0959] II. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约150mM蔗糖、约25mM L-精氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5;
- [0960] III. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约180mM蔗糖、约25mM甘氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约5.5;
- [0961] IV. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约150mM海藻糖、约25mM蛋氨酸、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.0;
- [0962] V. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM组氨酸、约180mM蔗糖、约20mM甘露醇、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.5;
- [0963] VI. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约200mM蔗糖、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.5;
- [0964] VII. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约150mM蔗糖、约25mM L-精氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5;
- [0965] VIII. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约35mM组氨酸、约180mM海藻糖、约25mM L-精氨酸、约3mM NaCl、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.0;
- [0966] IX. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM乙酸盐、约100mM甘露醇、约50mM NaCl、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5;
- [0967] X. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约20mM琥珀酸盐、约220mM蔗糖、约0.1g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.0;和
- [0968] XI. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.5。
- [0969] 65. 药物制剂,其包括:
- [0970] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:
- [0971] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或
- [0972] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或
- [0973] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;或
- [0974] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87;或
- [0975] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88;或
- [0976] 轻链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80;以及重链可变区,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89;
- [0977] 其中所述制剂选自:
- [0978] I. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约40mM组氨酸、约120mM蔗糖、约50mM L-精氨酸、约5mM NaCl和约1.0g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.0;
- [0979] II. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约150mM蔗糖、约25mM L-精氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5;

- [0980] III. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约180mM蔗糖、约25mM甘氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约5.5;
- [0981] IV. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约150mM海藻糖、约25mM蛋氨酸、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.0;
- [0982] V. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM组氨酸、约180mM蔗糖、约20mM甘露醇、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.5;
- [0983] VI. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约200mM蔗糖、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.5;
- [0984] VII. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约150mM蔗糖、约25mM L-精氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5;
- [0985] VIII. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约35mM组氨酸、约180mM海藻糖、约25mM L-精氨酸、约3mM NaCl、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.0;
- [0986] IX. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM乙酸盐、约100mM甘露醇、约50mM NaCl、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5;
- [0987] X. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约20mM琥珀酸盐、约220mM蔗糖、约0.1g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.0;和
- [0988] XI. 制剂,其包括约20mg/mL至约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.5。
- [0989] 66. 药物产品,其包括小瓶或注射器,其包括根据前述项中任一项所述的药物制剂,用于本发明任一方面。
- [0990] 67. 根据项66所述的药物产品,其进一步包括预组装的注射装置。
- [0991] 68. 根据项67所述的药物产品,其中所述预组装的注射装置为具有或不具有针头安全装置的自动注射器或注射器。
- [0992] 69. 预组装的注射装置,其包括根据前述项中任一项所述的药物制剂,用于本发明的任一方面。
- [0993] 70. 根据项69所述的预组装的注射装置,其中所述装置为具有或不具有针头安全装置的自动注射器或注射器。
- [0994] 71. 根据项69所述的预组装的注射装置,其中所述制剂适用于静脉内、皮下或肌肉内给药。
- [0995] 72. 根据项70所述的预组装的注射装置,其中所述具有或不具有针头安全装置的自动注射器或注射器包括药物制剂,其包括:
- [0996] 抗-IL-36R抗体或其抗原结合片段,其包括:
- [0997] i. 轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:125所示的氨基酸序列;或
- [0998] ii. 轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列;或
- [0999] 轻链,其包括如SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列,以及重链,其包括如SEQ ID NO:127所示的氨基酸序列;
- [1000] 其中所述制剂选自:

- [1001] I. 制剂,其包括约20mg/mL的抗-IL-36R抗体、约40mM组氨酸、约120mM蔗糖、约50mM L-精氨酸、约5mM NaCl和约1.0g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.0;
- [1002] II. 制剂,其包括约60mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约150mM蔗糖、约25mM L-精氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5;
- [1003] III. 制剂,其包括约20mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约180mM蔗糖、约25mM甘氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约5.5;
- [1004] IV. 制剂,其包括约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约150mM海藻糖、约25mM蛋氨酸、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.0;
- [1005] V. 制剂,其包括约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM组氨酸、约180mM蔗糖、约20mM甘露醇、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.5;
- [1006] VI. 制剂,其包括约20mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约200mM蔗糖、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.5;
- [1007] VII. 制剂,其包括约150mg/mL的抗-IL-36R抗体、约45mM乙酸盐、约150mM蔗糖、约25mM L-精氨酸、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5;
- [1008] VIII. 制剂,其包括约15mg/mL的抗-IL-36R抗体、约35mM组氨酸、约180mM海藻糖、约25mM L-精氨酸、约3mM NaCl、约0.4g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.0;
- [1009] IX. 制剂,其包括约80mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM乙酸盐、约100mM甘露醇、约50mM NaCl、约0.2g/L聚山梨醇酯20,其pH为约5.5;
- [1010] X. 制剂,其包括约100mg/mL的抗-IL-36R抗体、约20mM琥珀酸盐、约220mM蔗糖、约0.1g/L聚山梨醇酯80,其pH为约6.0;和
- [1011] XI. 制剂,其包括约60mg/mL的抗-IL-36R抗体、约25mM柠檬酸盐、约0.4g/L聚山梨醇酯20,其pH为约6.5。
- [1012] 73. 根据项70所述的预组装的注射装置,其中所述具有针头安全装置的自动注射器或注射器包括:
- [1013] a. 约300mg的抗体,其为约2mL制剂体积;或
- [1014] b. 约225mg的抗体,其为约1.5mL制剂体积;或
- [1015] c. 约150mg的抗体,其为约1mL制剂体积;或
- [1016] d. 约75mg的抗体,其为约0.5mL制剂体积;或
- [1017] e. 约60mg的抗体,其为约0.4mL制剂体积。
- [1018] 74. 根据项66所述的小瓶,其中所述小瓶包括:
- [1019] a. 约1200mg的抗体,其为约20mL制剂体积;或
- [1020] b. 约900mg的抗体,其为约15mL制剂体积;或
- [1021] c. 约600mg的抗体,其为约10mL制剂体积;或
- [1022] d. 约300mg的抗体,其为约150mL制剂体积;或
- [1023] e. 约1500mg的抗体,其为约2.5mL制剂体积。
- [1024] 75. 药物产品,其包括:小瓶,其包括约100mg至1500mg的粉末形式的抗-IL-36R抗体;用于重构抗-IL-36R抗体的说明;和制备用于输注的重构抗体的说明,其中所述抗-IL-36R抗体包含轻链,其包括列为SEQ ID NO:118的氨基酸序列以及重链,其包括列为SEQ ID No:125、126或127中任一项的氨基酸序列;且重组说明要求注射用水稀释至1至50mL的可提

取体积。

[1025] 此外,该药物组合物可以以药物试剂盒的形式提供,包括(a)装有冻干形式的IL-36R结合剂(例如,抗-IL-36R抗体)的容器,以及(b)含注射用药学上可接受的稀释剂(例如无菌水)的第二容器。药学上可接受的稀释剂可用于冻干的抗-IL-36R抗体或药剂的重构或稀释。任选地,与此类容器关联的可为规范药品或生物制品的生产、使用或销售的政府机构规定形式的公告,该公告反映了机构针对人类给药批准了该生产、使用或销售机构。

[1026] 这种组合疗法的给药可以对疾病参数(例如,症状的严重程度、症状的数量或复发的频率)产生加和或协同作用。

[1027] 关于组合给药的治疗方案,在一个具体的实施方案中,抗-IL-36R抗体或IL-36R结合剂与治疗剂并行给药。在另一个具体的实施方案中,治疗剂在抗-IL-36R抗体或IL-36R结合剂给药之前或之后至少一个小时至长达数月给药,例如在给药抗-IL-36R抗体或IL-36R结合剂之前或之后的至少1小时、5小时、12小时、一天、一周、一个月或三个月。

[1028] 在以下实施例中进一步描述本发明,这些实施例无意于限制本发明的范围。

## 实施例

[1029] 实施例1:IL-36受体抑制用于治疗泛发性脓疱性银屑病

[1030] 本发明的抗体,即本发明的抗-IL-36R抗体(在本文以及美国专利号9,023,995中公开)是阻断人IL36R信号传导的人源化拮抗性单克隆IgG1抗体。预期本发明的抗-IL-36R抗体与IL36R的结合将阻止随后的同源配体(IL36 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ )激活IL36R以及下游促炎性和促纤维化途径的激活,目的在于减少上皮细胞/成纤维细胞/免疫细胞介导的炎症,并中断驱动致病性细胞因子在泛发性脓疱性银屑病(GPP)中产生的炎症反应。

[1031] 本发明的抗-IL-36R抗体的临床前概况和来自健康志愿者试验的临床数据表明,本发明的抗-IL-36R抗体是安全、可耐受的,并且可以满足GPP患者的未满足的医疗需求。

[1032] 背景

[1033] IL36RN中的突变与泛发性脓疱性银屑病的发病机理密切相关。在该单一剂量、开放标签、概念验证的I期研究中,对患有急性泛发性脓疱性银屑病的患者评估了本发明的抗-IL-36R抗体(一种抑制白介素-36R信号传导的人源化单克隆抗体)的功效和安全性。

[1034] 方法

[1035] 7位患者,其中3位为IL36RN突变阳性的,接受了10mg/kg本发明的抗-IL-36R抗体的单次静脉内剂量,并被监测了20周。主要终点是安全性;功效终点包括泛发性脓疱性银屑病医师总体评估(GPPGA)评分为0(清除)或1(几乎清除)的患者比例,以及第2周的泛发性脓疱性银屑病面积和严重程度指数(GPPASI)评分距基线变化百分比。

[1036] 结果

[1037] 本发明的抗-IL-36R抗体耐受良好,没有药物相关的严重不良事件或安全性信号。在第1周,有5位患者的GPPGA评分达到0或1,在第4周时所有患者的GPPGA评分均达到0或1。在48小时内,有3位患者的脓疱得以清除,到第2周时有6位患者的脓疱得以清除。在所有患者中观察到GPPASI的重大改善,在第2周,距基线变化平均(SD)百分比为73.2%(16.2);到第4周,这一比例进一步降低至82.0%。功效通常维持长达20周。

[1038] 结论

[1039] 用单一剂量的本发明的抗-IL-36R抗体抑制白介素-36途径导致急性泛发性脓疱性银屑病患者的临床症状快速且持续的缓解。或者,单一剂量的本发明的抗-IL-36R抗体导致急性泛发性脓疱性银屑病患者的临床症状快速且持续的缓解,无论IL36RN突变状态如何,均无不良安全性信号。

[1040] 导论

[1041] 泛发性脓疱性银屑病是一种罕见的严重多系统疾病,由von Zumbusch于1909年首次描述,其特征是间歇性急性耀斑,其由弥散性红疹和脓疱性皮炎组成,伴有包括发热在内的一般症状,通常涉及真皮外器官;在某些情况下,可会发生危及生命的并发症。从生物学上讲,高C-反应性蛋白(CRP)血清水平和白细胞增多症伴中性白细胞增多是最常见的特征,此外还包括肝脏测试异常。流行病学研究报告,患病率低至1.76/百万,突显了该疾病的罕见性。

[1042] 目前,在美国或欧洲尚无任何治疗方法,对泛发性脓疱性银屑病的治疗干预是一项重大挑战。根据寻常型银屑病模型,已提出了广泛的抗银屑病策略,并在开放标签试验和病例报告中报告了单采血液分离术以及肿瘤坏死因子、白介素-17和白介素23的抑制剂的功效,并以此为依据,在日本被批准用于泛发性脓疱性银屑病。然而,单采血液分离术仅限于专门的中心,而这些在寻常型银屑病中的关键的炎性细胞因子对泛发性脓疱性银屑病的发病机理的贡献仍不清楚。

[1043] 最近,我们从遗传研究中获得了对脓疱性银屑病潜在机制的认识的重大进展,这些研究鉴定了一些患有泛发性脓疱性银屑病的患者中功能丧失的纯合或复合杂合IL36RN基因突变。这些突变会严重改变IL36RN产物白介素-36受体拮抗剂(白介素-36Ra)的功能,导致促炎性白介素-36(IL-36 $\alpha$ 、IL-36 $\beta$ 和IL-36 $\gamma$ )途径失调,并根据单基因模型,导致泛发性脓疱性银屑病。尽管这些突变已在其它脓疱性银屑病亚型中发现,但在仅有斑块性银屑病的患者中并未发现,揭示了脓疱性银屑病的自身炎症性质,并确定泛发性脓疱性银屑病是与斑块性银屑病不同的实体。

[1044] 这些免疫遗传学见解确立了在泛发性脓疱性银屑病中治疗性靶向白介素-36R的原理。报告了这项使用本发明的抗-IL-36R抗体(一种靶向白介素-36R的人单克隆抗体)在人类疾病中进行的首次研究的结果,该结果评估了在具有泛发性脓疱性银屑病急性耀斑的患者中的安全性和功效。据了解,这是第一项评估在急性泛发性脓疱性银屑病患者中的治疗的研究。

[1045] 方法

[1046] 研究设计

[1047] 这项为期20周的多中心、单臂、开放标签、I期概念验证试验招募了来自五个地点(法国、马来西亚、韩国、中国台湾和突尼斯)的患者。符合条件的患者接受10mg/kg的本发明的抗-IL-36R抗体的单次静脉内(IV)剂量,并进行了20周的监测。

[1048] 患者

[1049] 在治疗时,若年龄在18-75岁之间的患者具有已知且已记录的泛发性脓疱性银屑病病史,而不论其IL36RN突变状态如何,伴有发热和/或乏力和/或肌痛和/或CRP升高和/或白细胞增多症伴中性白细胞增多的既往证据,表现为涉及其体表面积(BSA)的10%或更多的急性耀斑,并伴有红疹和脓疱的存在,以及泛发性脓疱性银屑病医师总体评估(GPPGA)评

分为3或更高(基于修改后的PGA的GPP严重性的临床评估[参见补充附录];评分范围为0[清晰皮肤]至4[严重疾病]),则该患者符合条件。患者可继续接受类维生素A和/或甲氨蝶呤的皮下治疗。

[1050] 若患者有立即危及生命的泛发性脓疱性银屑病耀斑或急性全身性皮炎性脓疱病,则将其排除(有关完整的准入/排除标准,请参见表2)。在没有耀斑的情况下,征得同意的患者参加试验。在准许患者进行治疗泛发性脓疱性银屑病的耀斑(第2次随访)的前几天或几周开始进行筛选(第1次随访)。对于满足准入/排除标准的患者,在第2次随访的第二天(第3次随访)开始使用BI 655130进行治疗。

[1051] 表2:准入/排除标准

<b>准入标准</b>	
	只有满足以下条件的患者才被准入试验:
[1052]	1. 筛选时,年龄在 18-75 岁之间的男性或女性患者
	2. 不论 IL36RN 突变状态如何,都有已知且已记录的泛发性脓疱性银屑病(GPP)病史,先前有发热和/或乏力和/或肌痛和/或 C-反应性蛋白升高和/或白细胞增多症伴外周血中性白细胞增多(ULN 以上)的证据
	3. 呈现出至少有 10%体表面积的 GPP 耀斑,伴有红疹和脓疱
	4. GPPGA 评分至少为中度严重
	5. 在筛选随访中,接受类维生素 A 和/或甲氨蝶呤皮下治疗至少 4 周的 GPP 患者或未接受任何皮下治疗的 GPP 患者
	6. 根据药品临床试验管理规范和当地法规,在接受研究之前,应签署并注明日期的知情同意书

[1053]

7.	<p>有生育能力*的妇女必须准备好并且能够按照 ICH M3 使用高效的节育方法，若持续正确地使用，每年的失败率会低于 1%。所述患者信息中提供了满足这些标准的避孕方法的清单。男性患者必须准备好并且能够使用避孕套。给药本发明的抗-IL-36R 抗体后，必须持续控制生育方法长达 20 周。</p> <p>*被认为具有生育能力的女性，即除非长期不育，否则初潮后直至绝经后具有生育能力。永久性绝育方法包括子宫切除术、双侧输卵管切除术和双侧卵巢切除术。输卵管结扎不是永久性绝育的方法。绝经后的状态定义为在没有替代医学原因的情况下 12 个月内没有月经。</p>
<b>排除标准</b>	
若符合以下任何一般标准，则不允许患者参加：	
1.	怀孕、哺乳或计划在试验期间怀孕的妇女。无需阻止在研究药物给药之前停止哺乳的妇女参加。研究药物给药后 20 周内应避免母乳喂养。
2.	根据研究人员的判断，可立即威胁生命的 GPP 耀斑，或者需要重症监护治疗。威胁生命的并发症包括但不限于心血管/细胞因子驱动的休克和肺部不适
3.	确定的、正在进行的危急/严重感染
4.	急性泛发性皮疹性脓疱病
5.	由于毒性表皮坏死溶解或 Stevens-Johnson 综合症的鉴别诊断，被考虑的患者的临床表现
6.	在本试验过程中，目前参与或打算参加另一项研究性研究
7.	以前参与过该试验的人
8.	使用表 3 中指定的任何限制性药物或被认为可能会干扰研究安全进行的任何药物
9.	筛选随访前 4 周内，接受剂量升高的甲氨蝶呤和/或类维生素 A 皮下疗法的患者
10.	筛选随访前最后 30 天内，使用环孢菌素进行背景治疗
11.	先前暴露于白介素-36R 抑制剂
12.	根据研究者判断的，严重、进行性或不受控制的肾、肝、血液、内分泌、肺、心脏、神经系统、脑或精神疾病或其体征和症状。可包括输注当天天冬氨酸氨基转移酶和/或丙氨酸氨基转移酶和/或碱性磷酸酶的升高少于 3 倍 ULN 和/或总胆红素升高少于 2 倍 ULN 的患者，前提是已经确定了除 GPP 外未发现其它肝损害原因
13.	已知的慢性或相关急性感染，包括活动性结核病(TB)、HIV 或病毒性肝炎；在筛选时将进行 QuantiFERON®TB 检测。若结果为阳性，则若进一步检查(根据当地实践/指南)最终确定所述患者没有活动性结核病的证据，则患者可参加研究。若确定存在潜在结核病，则应根据当地国家/地区指南开始并维持治疗

[1054]	14. 器官移植的患者(在筛选随访之前> 12 周的角膜移植除外)或曾接受干细胞治疗(例如 Prochymal®)的患者
	15. 已知的淋巴增生性疾病史, 包括淋巴瘤, 或提示可能的淋巴增生性疾病的体征和症状, 例如淋巴结病和/或脾肿大
	16. 在第二次筛选随访之前的 5 年内, 任何已记录的活动性或疑似恶性肿瘤或恶性肿瘤病史, 但经适当治疗的皮肤基底或鳞状细胞癌或子宫颈原位癌除外
	17. GPP 以外的当前或先前疾病、医疗病况(包括慢性酒精或药物滥用)、外科手术(即器官移植)、医疗检查结果(包括生命体征和心电图)的证据或在第二次筛选随访时的实验值超出参考范围, 其在研究人员看来具有临床意义并且会使研究参与者不能可靠地遵守方案或完成试验, 损害所述患者的安全性或损害数据质量
	18. 对全身性给药的生物制剂或其赋形剂过敏/超敏的病史
	19. 患者拒绝在输注后住院 4 天

[1055] 表3. 限制性药物

药物或药物类别	限制期限(直至试验访问的终点*)
那他珠单抗、依法利珠单抗或消耗 B 或 T 细胞的药剂(例如利妥昔单抗、阿仑单抗或维西珠单抗)、briakiumab、苏金单抗(secukinumab)、尤特克(ustekinumab)、guselkumab、tildrakizumab	筛选前 6 个月(第 2 次随访)
IL-36R 抑制剂	参加试验之前或期间均不允许
Brodalumab、依奇珠单抗(ixekizumab)	筛选前 4 个月(第 2 次随访)
阿达木单抗、英夫利昔单抗、银屑病研究产品(非生物制剂)	筛选前 12 周(第 2 次随访)
依那西普、活病毒疫苗接种	筛选前 6 周(第 2 次随访)
任何研究性装置或产品(银屑病产品除外), 除采用甲氨蝶呤的背景疗法(例如环孢素 A、皮质类固醇+、环磷酰胺)以外的其它全身性免疫调节疗法、托法替尼、阿普司特, 除采用类维生素 A 的背景疗法(例如富马酸酯, 任何其它已知可能有益于银屑病的药物)以外的其它全身性银屑病疗法、光化学疗法(例如 PUVA)。	筛选前 30 天(第 2 次随访)

[1057]	光疗法(例如 UVA、UVB)、银屑病或任何其它皮肤病况的局部治疗(例如皮质类固醇 <sup>†</sup> 、维生素 D 类似物、维生素 A 类似物、吡美莫司、类维生素 A、水杨酸凡士林、水杨酸、乳酸、他克莫司、焦油、尿素、地蒎酚、 $\alpha$ -羟基、果酸)	筛选前 14 天(第 2 次随访)
	阿那白滞素	筛选前 7 天(第 2 次随访)

[1058] \*若耀斑恶化,则由研究者酌情决定使用急救药物;若在第28天后出现任何其它急性情况,则允许使用限制性药物。

[1059] †对仅具有局部作用的皮质类固醇(例如,吸入皮质类固醇用于治疗哮喘或在眼或耳内滴注皮质类固醇)没有任何限制。

[1060] ‡例外:在评估GPPASI的试验随访前24小时内,限制在面部、腋窝和/或生殖器上使用的美国6类(轻度,如羟泼尼缩松)或美国7类(最低效力,例如氢化可的松)的局部类固醇的使用。

[1061] GPPASI = 泛发性脓疱性银屑病面积和严重程度指数。

[1062] 所有患者均进行了IL36RN、CARD14和AP1S3突变的基因分型。

[1063] 基因分型

[1064] 为了鉴定IL36RN、CARD14和AP1S3中的突变,使用Illumina MiSeq和Nextera快速捕获定制浓缩试剂盒(Illumina Inc., San Diego, CA)进行靶向重测序。通过MiSeq Reporter(Illumina Inc., San Diego, CA)对序列进行比对并针对人类基因组版本19制图。若与已发布的功能数据相关联或具有与泛发性脓疱性银屑病相关的风险,或者若该突变是非同义替代,或位于已知的基因调控元件(例如,起始密码子)中,则认为突变具有潜在致病性。

[1065] 功效和安全性评估

[1066] 主要终点是本发明的抗-IL-36R抗体的安全性和耐受性。安全性评估包括试验期间的不良事件(使用Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities,版本20.1进行编码)、严重不良事件、实验室评估、生命体征、注射部位反应和免疫原性。免疫原性评估在补充附录中进行了描述。第2周的次要终点包括泛发性脓疱性银屑病面积和严重程度指数(GPPASI;基于PASI的修改后的综合指数(J Dermatolog Treat 2003;14:158-65),从而将硬化分量替换为脓疱分量;评分范围为0至72,评分越高表示疾病的严重程度越高)的距基线变化百分比;GPPGA为0(清除)或1(几乎清除)的患者的比例、慢性病治疗的功能性评估-疲劳(FACIT-F;仪器,基于13个问题,用于监测疲劳及其对患者的影响;评分范围为0至52,分数越低代表疲劳越严重)量表(J Pain Symptom Manage 1997;13:63-74)的距基线变化,和对患者的疼痛评估中的视觉模拟评分(疼痛-VAS)距基线变化。有关所述患者在基线时的人口统计学和疾病特征,请参见表4。

[1067] 表4:基线时的人口统计学和疾病特征

[1068]

总计(N=7)	8801001	8201002	6001004	6001003	3301001	2100104	2100103	患者
38.6 (13.8)	58	22	52	34	26	31	47	年龄(yrs)
M=3	F	M	F	F	F	M	M	性别(M/F)
白种人 = 2	亚裔	亚裔	亚裔	亚裔	N/A	白种人	白种人	人种*
NA	中国台湾	韩国	马来西亚	马来西亚	法国	突尼斯	突尼斯	国家地区
62.8 (11.0)	52.8	56.9	57.6	67.9	70.4	82.0	52.0	体重(kg)
23.3 (4.3)	20.1	18.2	23.7	29.8	26.5	25.9	19.1	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
16.4 (16.8)	29.3	0.1	4.0	9.7	19.9	5.0	46.9	最初诊断的时间(年)
3 (42.9%)	+	-	-	-	-	+	+	基因突变的 存在(+/-)
1 (14.3%)	+	-	-	-	-	-	-	IL36RN <sup>†</sup>
0	-	-	-	-	-	-	-	CARD14 <sup>‡</sup>
								API53
5.3 (7.4)	1	0	14	2	18	1	1	从当前耀斑到本发明的抗-IL-36R 抗体剂量的时间(天)
3 (0)	3	3	3	3	3	3	3	GPPGA (0-4) <sup>§</sup>
27.5 (12.3)	16.7	33.4	21.0	26.2	20.3	52.5	22.2	GPPASI (0-72) <sup>¶</sup>
2.3 (0.6)	2.8	1.8	2.8	3.0	1.5	2.3	1.8	脓疱严重性评分(0-4)**
69.4 (57.0)	0.80	N/A	82.8	152.9	4.0	276.6	237.0	CRP (mg/l)
31.7 (13.3)	46	32	40	18	46	12	28	FACIT-F <sup>††</sup>
72.1 (22.0)	30	70	80	80	60	90	95	疼痛-VAS
9.71 (3.1)	4	9	12	13	8	12	10	PSS <sup>‡‡</sup>
CYSP = 3 (42.9) MTX = 2 (28.6) RET = 4 (57.1)	RET	CYSP	MTX	CYSP, MTX, RET	CYSP	RET	RET	先前的全身性疗法

[1069] 除非另有说明,否则值为平均值(标准偏差)。

[1070] \*种族由所述患者自行报告。未报道患者3301001的种族。

[1071] †纯合子错义变体rs387906914(患者1和2)和内含子突变体rs148755083(患者7)。

[1072] ‡杂合子变体rs117360605(患者7)。

[1073] §泛发性脓疱性银屑病医师总体评估(GPPGA)是基于修改后的PGA的GPP总体严重程度的临床评估;评分范围为0(清晰皮肤)至4(严重疾病)。

[1074] ¶泛发性脓疱性银屑病面积和严重程度指数(GPPASI)是基于已建立的PASI的GPP患者的修改后的综合指数,从而硬化分量已被脓疱分量取代;评分范围为0至72,且评分越高表示疾病的严重程度越高。

[1075] \*\*脓疱严重程度基于GPPASI分量子评分,且范围为0至4;评分越高表示严重程度越高。

[1076] †† 慢性病治疗的功能性评估-疲劳 (FACIT-F) 评分介于0至52之间;分数越低表示疲劳越严重。

[1077] ††† 银屑病症状量表 (PSS) 评分的范围为0至16,评分越高表示症状(银屑病疼痛、发红、瘙痒和烧灼)的严重程度越高。

[1078] CI=置信区间;CRP=C-反应性蛋白;N/A=不可用;NA=不适用;SD=标准偏差;VAS=视觉模拟量表。

[1079] 其它预先指定的功效终点包括脓疱严重程度的距基线变化和距基线变化百分比(基于GPPASI分量),GPPASI的距基线变化和距基线变化百分比,GPPGA评分为0或1的患者比例,水肿清除的患者比例,脓疱BSA距基线变化,红疹严重程度距基线变化和距基线变化百分比(基于GPPASI分量);在第1和第4周的FACIT-F和疼痛-VAS的距基线变化;银屑病症状量表(PSS;四项患者报告的结果仪器,其评估银屑病疼痛、发红、瘙痒和烧灼。使用从0(无)至4(非常严重)的5分Likert型量表评估症状的严重程度,并通过加和所有子评分来计算总分)评分的距基线变化(J Patient-Rep Outcomes 2017;1:4),PSS总评分为0且临床总体印象(观察者认定的量表测量的总体疾病改善,根据7-分量表,评分范围为1[非常显著改善]至7[非常严重恶化])(Jpn J Dermatol 2010;120:815-39)得到改善的患者比例(在第1、2和4周,未预先指定的功效终点包括达到随时间的GPPASI改善 $\geq 50$ 、 $\geq 75$ 和 $\geq 90\%$ 的患者比例以及鳞屑严重程度(GPPASI分量)的距基线变化百分比)。

[1080] 在基线和治疗后进行皮肤病变的照相记录。在皮肤和全血中评估了生化、细胞和药物基因组学生物标志物(有关生物标志物的方法,请参见下文)。在基线 and 第1周进行皮肤活检(在第2周进行额外的任选的活检)。

[1081] 泛发性脓疱性银屑病医师总体评估(GPPGA)

[1082] GPPGA依赖于所述患者皮肤表观的临床评估。这是一种修改的PGA,是医师对银屑病病变的评估,其已被修改为对泛发性脓疱性银屑病患者的评估(J Dermatolog Treat 2015;26(1):23-31)。研究者(或合格的站点工作人员)对所有银屑病病变的红疹、脓疱和鳞屑进行0至4的评分。对每个分量分别分级,计算平均值,然后从该综合评分中确定最终的GPPGA。评分越低表示严重程度越低,其中0为清除,而1为几乎清除。为了达到0或1的评分,除了皮肤表观要求外,所述患者还应该是无发热的。

[1083] 泛发性脓疱性银屑病面积和严重程度指数(GPPASI)

[1084] 对于泛发性脓疱性银屑病患者,GPPASI是对银屑病患者中的银屑病病变严重程度和面积的既定度量,即PASI的改编版本(Dermatologica 1978;157(4):238-44)。类似的改编版本已用于掌跖银屑病(J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23(4):415-9)。在GPPASI中,硬化分量已被脓疱分量取代。它是一种为患者的总体泛发性脓疱性银屑病疾病状态提供数值评分的工具,范围为0至72。它是受影响的皮肤表面积的百分比(身体区域面积评分)和在四个身体部位(头、上肢、躯干和下肢)的红疹、脓疱和鳞屑(脱屑)的严重程度(按五分量表评分,从0[最不严重]至4[最严重](参见表5))的线性组合。

[1085] 表5:泛发性脓疱性银屑病面积和严重程度指数

评分	红疹	脓疱	鳞屑
0	正常或炎症后色素沉着过度	无可见的脓疱	无鳞屑或硬皮
1	淡的、弥散的粉红色或淡红色	低密度偶发性小离散脓疱(不结缔)	仅限于病变周围的浅表灶鳞屑或硬皮
[1086] 2	淡红色	中等密度分组的离散小脓疱(不结缔)	主要是细小的鳞屑或硬皮
3	亮红色	伴有一些结缔的高密度脓疱	覆盖大部分或所有病变的中度鳞屑或硬皮
4	深火红	有脓湖的非常高密度的脓疱	覆盖大部分或所有病变的重度鳞屑或硬皮

[1087] 每个身体部位的单独评分=身体部位系数(头=0.1, 上肢=0.2, 躯干=0.3, 下肢=0.4) x 身体部位面积评分 x 身体部位分量严重程度评分总和 GPPASI 总评分=所有身体部位的每个评分总和

[1088] 免疫原性评估

[1089] 在给药前和给药后第7、14、21、28、84和140天采集所有患者的血浆样品以进行抗药物抗体评估。使用经验证的 Meso Scale Discovery® (MSD) 药物桥联电化学发光 (ECL) 方法和 QPS, LLC, Newark, DE, USA 上的酸解离, 对于抗-本发明的抗-IL-36R 抗体进行样品分析。首先在 0.3M 乙酸中稀释抗药物抗体的血浆样品和对照, 然后用 1.5M tris 碱和其中包括生物素标记的药物和硫标记的药物的反应混合物中和, 然后转移至封闭的 MSD 链霉亲和素板上并温育。在含有三丙胺的读取缓冲液存在的情况下, 硫标记会产生 ECL 信号, 当使用 MSD Sector Imager 600s 施加电压时会触发该 ECL 信号。以相对光单位测量所产生的化学发光, 相对光单位与血浆样品中存在的抗药物抗体的量成正比。本发明的抗-IL-36R 抗体的免疫原性使用三层结构方法 (three-tiered approach) 进行评估。

[1090] 首先在抗药物抗体筛选测定中分析所有抗药物抗体样品。若样品在筛选试验中的响应大于或等于筛选板特定分界点, 并且在确认试验中被确认为阳性 (ECL 响应可通过在确认分界点以上添加过量的本发明的抗-IL-36R 抗体来抑制), 则认为该样品对抗-本发明的抗-IL-36R 抗体呈阳性。在滴定测定中进一步鉴定出被证实对抗-本发明的抗-IL-36R 抗体呈阳性的样品。通过分析样品的 2 倍连续稀释度确定滴度。报告的滴度是最高稀释度, 其产生的平均 ECL 值大于或等于板的特定滴定分界点。

[1091] 抗药物抗体测定验证证明, 使用抗本发明的抗-IL-36R 抗体兔多克隆抗体阳性对照, GPP 血浆中的筛选测定的灵敏度为 2.5ng/mL。另外, 在至少 2000μg/mL 本发明的抗-IL-36R 抗体的存在下检测到 100 和 250ng/mL 水平的阳性对照。没有一个 ADA 样品具有本发明的抗-IL-36R 抗体水平大于 2000μg/mL。测定性能数据表明, 该方法对于本研究中患者血浆样品中抗-本发明的抗-IL-36R 抗体的滴度的筛选、确认和测定是可靠的。

[1092] 生物标志物评估

[1093] CRP 水平 (非高度敏感) 和嗜中性粒细胞绝对计数的评估由当地实验室采用标准方

法进行。在治疗开始前和治疗第7、14和28天时在基线时收集用于评估的样本。

#### [1094] 药物基因组学生物标志物评估

[1095] 使用Illumina Hi-Seq 3000 (Illumina Inc., San Diego, CA) 实现了来自所有患者的病变和非病变皮肤活检样品以及全血的RNA的全转录组全基因组测序。使用edgeR软件包通过TMM标准化数据;使用limma软件包 (Bioconductor, US) 对log<sub>2</sub>倍数变化和相应的FDR校正后的p值进行分析 (Genome Biol 2010;11 (3) :R25;Nucleic Acids Res 2015;43 (7) :e47)。简而言之,对数据进行了Voom转换,并通过重复相关函数来估算每位患者的配对测量值之间的相关性。使用lmFit函数拟合线性模型,并计算本发明的抗-IL-36R抗体治疗的病变与非病变以及治疗前与治疗后的中度t统计量 (Nucleic Acids Res 2015;43 (15) :e97; Genome Biol 2014;15 (2) :R29)。校正后的P值<0.05被认为具有显著性。

#### [1096] 统计分析

[1097] 由于样本量小且没有比较物,该试验未检验任何统计假设。完整描述了终点,并通过描述性统计方法对其进行了评估。安全性分析包括所有接受治疗的患者 (完整分析集; FAS);对具有基线和可用于GPPASI或GPPGA的至少一项基线后测量的患者进行了功效分析;对所有治疗后的、为至少一个生物标记矩阵提供至少一个观察结果的患者进行了生物标志物分析。在使用抢救药物后,无响应归因法被用于二元功效终点;对于连续的终点,仅总结了在使用抢救药物之前收集的观察结果。一位患者在研究期间接受了抢救治疗,因此,按照所述方式处理使用后 (第4周后) 的数据。

#### [1098] 结果

#### [1099] 患者

[1100] 在接受筛查的16位患者中,有5个研究地点的7位患者 (三男四女,年龄在22至58岁之间) 经历了中度至重度急性耀斑,在2月和8月之间接受了10mg/kg的单次IV剂量的本发明的抗-IL-36R抗体。表3列出了基线人口统计学数据和疾病特征。两位患者携带纯合子功能丧失的IL36RN突变 (rs387906914/p.Leu27Pro), 已知该突变会导致泛发性脓疱性银屑病,而一位患者则携带潜在的引起泛发性脓疱性银屑病的突变,其包括纯合的IL36RN突变 (rs148755083) 和杂合的CARD14突变 (rs117360605/p.Arg275His)。所有患者自最初确诊起的平均 (SD) 时间为16.4 (16.8) 年。所有患者均出现中度严重程度的耀斑,特征在于GPPGA为3,脓疱子评分为2-4 (中度至非常高的密度)。当前耀斑发作与本发明的抗-IL-36R抗体输注之间的平均 (SD) 时间间隔为5.3 (7.4) 天 (范围:0-18天)。所有患者先前都曾接受过对于泛发性脓疱性银屑病的全身性治疗,并在接受本发明的抗-IL-36R抗体之前停药;环孢霉素在给药本发明的抗-IL-36R抗体前30天停药。截至第20周所有患者均完成了试验,但是,有两次对方案的违规操作:一位患者 (患者8201002) 不符合准入标准,该患者先前有已知的泛发性脓疱性银屑病病史,但确实满足其它准入标准,第二位患者 (患者6001004) 在第4周接受甲氨蝶呤治疗“疼痛”。两位患者均包括在FAS中,但是,仅包括患者6001004截至第4周的功效数据。

#### [1101] 安全性

[1102] 在20周内,有4位患者 (57.1%) 被认为有药物相关的不良事件 (表6);所有均被评为轻度或中度。未报告严重或危急不良事件。大多数患者的实验室参数均正常,两位患者 (28.6%) 的血红蛋白低;用本发明的抗-IL-36R抗体治疗后,两位患者 (14.3%) 的嗜酸性粒

细胞增多,一位患者的肌酸激酶升高,两位患者的甘油三酸酯升高,一位患者的血糖低。3位患者(42.9%)在第2周时有抗药物抗体阳性,其中两位所述患者在20周内维持,其最高滴定度位于第12周,未检测到预先存在的抗药物抗体。

[1103] 表6. 在20周内的不良事件\*

不良事件, n (%)	10 mg/kg 本发明的抗-IL-36R 抗体(N=7)
任何不良事件	7 (100)
严重不良事件	0
药物相关的不良事件	4 (57.1)
嗜酸性粒细胞增多	2 (28.6)
呕吐	1 (14.3)
[1104] 寒意	1 (14.3)
疼痛†	1 (14.3)
上呼吸道感染	2 (28.6)
尿路感染	1 (14.3)
输注相关反应	1 (14.3)
关节痛	1 (14.3)
不良事件导致中止试验药物	0
[1105] 严重的药物相关不良事件	0

[1106] \*不良事件使用Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities第20.1版进行编码。研究者将不良事件的强度分类为轻度、中度或重度。

[1107] †患者报告两个胫骨上既往病变的部位的疼痛。

[1108] 功效

[1109] 临床终点

[1110] 最早在单一剂量的本发明的抗-IL-36R抗体后第1周,有5位患者(71.4%)的GPPGA评分达到0或1,而在第4周时,所有患者的GPPGA评分均达到0或1(图1A)。

[1111] 在第2周中,所有患者的GPPASI均很早出现了重大改善,距基线变化平均(SD)百分比为73.2%(16.2)(图1B);到第4周时,这一百分比进一步降低至79.8%,并得以维持到第20周(83.6%)。在治疗的48小时内,三位患者(42.9%)的脓疱被完全清除;到第一周,五位患者(71.4%)的脓疱被清除,到第二周,六位患者(85.7%)的脓疱被清除(图1C)。到第1周,有85.7%的患者达到了GPPASI 50,到第4周,有71.4%的患者达到了GPPASI 75,到第12周,有57.1%的患者达到了GPPASI 90(图2)。第1、2和4周的平均GPPASI红疹子评分分别较基线降低27.8%、48.3%和53.5%。同样,第1、2和4周的平均GPPASI鳞屑子评分分别较基线降低38.1%、49.6%和57.1%(图3)。

[1112] 患者报告的结果

[1113] 到第2周的FACIT-F的距基线平均(SD)改善为12.3(10.1),并保持到第4周(图4)。对于疼痛-VAS,至第2周的距基线平均(SD)变化为-45.9(32.3),并保持至第4周(图5)。同样,在第2周,PSS的距基线平均(SD)变化为-5.14(3.18),并一直维持到第4周(图6)。

[1114] 生物标志物分析

[1115] 观察到CRP趋于正常化迅速降低,到第2周,CRP距基线平均(SD)变化为-64.2

(55.1)mg/dl,并维持至第4周(图7)。绝对嗜中性粒细胞计数在第2周迅速减少,并一直维持至第4周(图8)。

[1116] 对病变和非病变皮肤活检样本进行全局转录组分析发现,在基线时在病变和非病变皮肤活检之间有3276个(有1885个升高;有1391个降低)基因差异表达(校正后 $P \leq 0.05$ ,倍数变化 $\geq 2$ )。用本发明的抗-IL-36R抗体治疗7天后,病变皮肤中的1444个基因的表达被强烈上调或下调,达到接近非病变皮肤的水平;差异表达的基因与先天性(例如IL6、TNF和CXCL1)和Th1/Th17介导的炎症(例如IL1B、IL12B和IL23A)以及角质形成细胞活化的促炎过程(例如IL17C和IL24)有关(表7)。

[1117] 表7. 本发明的抗-IL-36R抗体治疗病变皮肤对比非病变皮肤以及治疗前对比治疗后的基因表达谱

基因	描述	基线处的病变对比非病变皮肤(Log2FC)	第1周的用本发明的抗-IL-36R抗体治疗之前对比治疗之后的病变皮肤(Log2FC)
<i>IL36A</i>	白介素 36 $\alpha$	6.5042**	-1.98
<i>IL36B</i>	白介素 36 $\beta$	1.3974	0.0258
<i>IL36G</i>	白介素 36 $\gamma$	3.7135**	-0.9053
<i>IL12B</i>	白介素 12B	5.5762**	-3.4247*
[1118] <i>IL1B</i>	白介素 1 $\beta$	4.4361**	-2.2585*
<i>IL6</i>	白介素 6	3.9185*	-3.6732*
<i>CXCL1</i>	趋化因子(C-X-C基序)配体 1	5.4683***	-2.6705*
<i>CXCL8</i>	白介素 8	4.8027**	-1.1786
<i>IL23A</i>	白介素 23A	4.5025**	-2.8952*
<i>TNF</i>	肿瘤坏死因子	1.7834***	-1.5952*
<i>IL17C</i>	白介素 17C	5.6359**	-3.6090*
<i>IL24</i>	白介素 24	8.0150*	-4.3571*

[1119] 校正后的P值:\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ 。使用edgeR软件包,将数据用TMM标准化。将limma软件包用于得出log<sub>2</sub>倍数变化和相应的错误发现率校正的P值。TMM=M值的截尾均值。

[1120] 在所有患者中,病灶皮肤活检中IL-36 $\alpha$ 、IL-36 $\gamma$ 和IL-8均显著升高;用本发明的抗-IL-36R抗体治疗7天后,四位患者的IL-36 $\alpha$ 和IL-36 $\gamma$ 的表达显著降低,而三位患者的IL-8显著降低(倍数变化 $\geq 2$ )。在第7、14和28天后,全血中的RNA表达检测到差异表达的基因(校正后的 $P \leq 0.05$ ,倍数变化 $\geq 2$ )(分别为364、476和568个基因)。其中,参与嗜中性粒细胞活化的促炎性介质的基因,例如IL1B、CD177、S100A8/9、S100A12、MMP9和MMP25,被最强烈下调(表8)。

[1121] 表8. 在本发明的抗-IL-36R抗体治疗前后的全血中的基因表达谱

基因	描述	全血 本发明的抗-IL-36R抗体治疗后距基线的差异表达(Log2FC)			
		第1天	第1周	第2周	第4周
[1122]					

[1123]	<i>IL1B</i>	白介素 1 $\beta$	-0.0569	-0.8180*	-0.9891**	-1.1283**
	<i>SI00A9</i>	S100 钙结合蛋白 A9	-0.3686	-0.9398	-1.2238*	-1.5496**
	<i>SI00A12</i>	S100 钙结合蛋白 A12	-0.5480	-1.3200*	-1.8570**	-
	<i>SI00A8</i>	S100 钙结合蛋白 A8	-0.5096	-1.0197	-1.3282*	-1.6132**
	<i>MMP25</i>	基质金属蛋白酶 25	-0.2015	-0.5665	-1.0276**	-0.8226*
	<i>MMP9</i>	基质金属蛋白酶 9	-0.2247	-0.5728	-1.5403*	-1.6919**
	<i>CD177</i>	CD177 分子	-0.4945	-2.6019	-4.6062*	-4.7470**

[1124] 校正的P值:\*P<0.05,\*\*P<0.01,\*\*\*P<0.001。使用edgeR软件包,将数据用TMM标准化。将limma软件包用于得出log 2倍数变化和相应的错误发现率校正的P值。TMM=M值的截尾均值。

[1125] 讨论

[1126] 由于显著的疾病负担、高需求缺口和白介素-36失调对该综合征中的皮肤和全身炎症反应的有力证据,这项首次人类疾病的研究旨在研究本发明的抗-IL-36R抗体的安全性和功效,所述本发明的抗-IL-36R抗体为抗白介素-36R人单克隆抗体,该研究对患有泛发性脓疱性银屑病的患者进行了研究。确实,由于IL36RN突变导致白介素-36Ra缺失或受损会导致泛发性脓疱性银屑病(尽管此类突变的发生率在不同人群中有所不同,其范围为5%至70%),从而确认了一种新的自身炎症性综合症,称为DITRA(白介素-36受体拮抗剂缺乏症)。通过经遗传工程改造的DITRA小鼠模型,以及通过对能够产生本发明的抗-IL-36R抗体(其抑制白介素-36的炎症作用)的人类白介素-36R的结构和功能的深入了解,进一步增强了白介素-36R抑制策略在泛发性脓疱性银屑病中的相关性。这项概念验证研究的结果表明,全身炎症和功效得到了快速解决,在本发明的抗-IL-36R抗体输注后的一周中,7位患者中有五位是清除的或几乎清除,所有患者在第4周都达到了这一状态。在这些早期时间点的功效评估是专门为避免将药物干预(在此单臂研究中)误认为是通常出现数周到数月的泛发性脓疱性银屑病耀斑的自发自减弱过程-这种疾病的特征限制了在泛发性脓疱性银屑病中的许多治疗性研究的影响,并限制了以后的功效终点(Br J Dermatol 1968;80:771-93)。同样,应谨慎考虑采用多种靶向生物制剂(例如肿瘤坏死因子、白介素-17和白介素-23的抑制剂)的主张成功治疗(J Dermatol 2016;43:1011-7;Arch Dermatol 2012;148:1423-5;Ann Intern Med 2010;153:66-7)。皮肤和全身性成分的这种早期、惊人的响应模式表明用单一剂量的本发明的抗-IL-36R抗体抑制白介素-36R可导致泛发性脓疱性银屑病中的炎症级联反应快速且持续地关闭。这些早期响应还反映在患者报告的结果(FACIT-F、疼痛-VAS和PSS)的快速改善上。另一个关键的观察结果是在有和没有IL36RN突变的患者中观察到的相似功效,支持了最近的假设,即白介素-36细胞因子不仅参与具有不同遗传背景的脓疱性银屑病亚型的皮肤炎症反应,而且还可能参与寻常型银屑病病变。病变皮肤的基因表达谱在7天内迅速改善到接近正常皮肤水平反映了临床终点的快速改善,这突显了白介素-36途径在该疾病中的核心作用。在长达28天的全血中差异表达的基因支持单一剂量的本发明的抗-IL-36R抗体耐久而持久的临床作用。

[1127] 关于耐受性,未发现明确的治疗紧急安全性信号,增加了124位健康志愿者的先前安全数据(未发表数据),并且与具有IL36R基因敲除突变的个体的近期特征相一致,导致完全没有白介素-36R,但没有任何证据表明重复感染的风险增加,也没有对先天和适应性免

疫响应产生重大影响 (Sci Transl Med 2017;9)。

[1128] 由于试验中的患者人数较少,因此未检测到免疫原性与安全性或功效变化之间的明确关联。

[1129] 考虑到与罕见疾病中的概念验证研究(短期的小型开放标签研究)相关的局限性,用单一剂量的本发明的抗-IL-36R抗体抑制白介素-36R的这些结果为泛发性脓疱性银屑病的治疗提供了有希望的前景。更大的随机对照试验正在证实这些发现。本研究的结果也为以下假设提供了额外的支持:无关IL36RN突变患者,抑制白介素-36途径可能对脓疱性银屑病有益。

[1130] 综上所述,单一剂量的本发明的抗-IL-36R抗体后白介素-36途径的抑制导致了临床症状的迅速且持续的缓解,并且在急性泛发性脓疱性银屑病患者中没有不良安全性信号。

[1131] 实施例2:多中心、双盲、随机、安慰剂对照的II期研究,以评估本发明的抗IL-36R抗体在表现中度至重度强度的急性耀斑的泛发性脓疱性银屑病(GPP)患者中的功效、安全性和耐受性

[1132] 目前用于控制急性GPP、完全消除症状和预防耀斑复发的治疗选择有限,且不能提供持续的功效。尽管仍推荐使用类维生素A、环孢素或甲氨蝶呤的组合作为控制慢性GPP恶化的主要选择,但美国和欧盟目前尚未批准任何用于GPP的治疗。然而,由于副作用和禁忌症(类维生素A:致畸性、脱发;环孢素:头发过度生长、肾毒性;MTX:肝毒性),这些治疗的长期使用受到限制。诸如脱发、头发过度生长和致畸性等副作用特别限制了这些治疗在女性中的使用。基于已发表的小型病例系列,越来越多地使用生物制剂(主要是TNF抑制剂,有时是IL-1或IL-17抑制剂)来治疗更严重、泛发或耐药的GPP患者。然而,这些药物还与功效(不完全和延迟响应频繁)和安全性(感染和输注反应的风险)的局限性有关。

[1133] 基于上述限制,当前的治疗选择不适合终身治疗,并且在大多数患者中无法提供持续的响应。因此,为了解决GPP中高度未满足的需求,迫切需要开发(i)对于表现出急性GPP耀斑的患者的起效快的高效治疗方法;和(ii)开发对慢性GPP的有效治疗,其可靠地减少耀斑的发生,并且完全消除各种症状,例如大范围的红疹和鳞屑,并且对于终身治疗是安全且可耐受的。此外,对当前文献的检索没有得出任何关注中度至重度GPP耀斑的已发表研究。因此,我们的PoC方法和后续的开发计划进一步满足了GPP治疗选项的需求。

[1134] IL36信号传导途径与GPP之间的紧密遗传联系以及将IL-36鉴定为驱动GPP的主要细胞因子的实验数据启示了用人源化抗-IL36R抗体抑制IL36R信号传导,本发明的抗-IL-36R抗体可有益于GPP的治疗-与在用阿那白滞素治疗后IL1R拮抗剂缺乏的无菌多灶性骨髓炎患者中看到的强烈响应相似。此外,最近对具有纯合IL36R K0突变的个体进行的表征表明,正常的免疫功能得到了广泛保留,这表明IL36信号传导途径的抑制作用不会损害宿主的防御能力。

[1135] 基于此原理,进行了一项开放标签、单臂研究试验,以研究GPP患者中单一剂量的本发明的抗-IL-36R抗体的概念验证。总共有7位患者接受了单次IV给药10mg/kg本发明的抗-IL-36R抗体的治疗。

[1136] 如上所述,抑制IL36R活性导致GPP临床皮肤和全身性症状的快速和持续改善。在研究的所述患者中,本发明的抗-IL-36R抗体耐受性良好。在整个试验期间的20周内,仅报

告了轻度或中度强度的不良事件。另外,没有报道严重或危急的不良事件。

[1137] 基于这些结果,此随后的GPP试验的目的是评估与安慰剂相比,本发明的抗-IL-36R抗体在表现中度至重度强度的急性耀斑的GPP患者中的功效、安全性和耐受性。

[1138] 为了能够解决未来的科学问题,将要求患者自愿捐献生物样本以用于库存。若所述患者同意,则可将库存样品用于未来的生物标志物研究和药物开发项目,例如以确定更有可能从治疗中受益或经历不良事件(AE)的患者,或获得对药物作用的机理或遗传学理解,从而更好地使患者与疗法相匹配。

[1139] 试验目标和终点

[1140] 主要目标

[1141] 为了评估本发明的抗-IL-36R抗体在表现中度至重度强度的急性耀斑的泛发性脓疱性银屑病(GPP)患者中的功效、安全性和耐受性。

[1142] 临床试验方案概要

[1143]

入选的患者数:	至少 27 位
每种治疗的患者数:	本发明的抗-IL-36R 抗体的 18 例患者和安慰剂的 9 例患者
诊断:	表现中度至重度强度的急性耀斑的泛发性脓疱性银屑病(GPP)患者。
主要准入和排除标准	<p>主要准入标准:</p> <p>若患者符合以下标准,则将其准入(筛选)该试验:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•1a)GPPGA 为 0 或 1 的患者,并且根据欧洲罕见和严重银屑病专家网络(ERASPEN)标准,已知和有记录的 GPP 史,无论 IL36RN 突变状态如何,并有发热和/或乏力和/或肌痛和/或 C-反应性蛋白升高和/或白细胞增多症伴外周血中性白细胞增多的以往证据。</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>或</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•1b)患有中度至重度强度的急性耀斑且符合 GPP 的 (ERASPEN)标准的患者,且已知和有记载的 GPP 史(根据 ERASPEN 标准),无论 IL36RN 突变状态如何,并有发热和/或乏力和/或肌痛和/或 C-反应性蛋白升高和/或白细胞增多症伴外周血中性白细胞增多的以往证据。</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>或</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•1c)首发中度至重度急性 GPP 耀斑并伴有发热,和/或乏力,和/或肌痛,和/或 C-反应性蛋白升高,和/或白</li> </ul>

[1144]

细胞增多并伴有外周血中性白细胞增多(在ULN之上)的证据的患者。对于这些患者,诊断将由中央外部专家/委员会进行回顾性确认。

- 患者可接受或可未接受类维生素A和/或甲氨蝶呤和/或环孢素的背景治疗。在接受第1剂量的本发明的抗-IL-36R抗体/安慰剂之前,患者必须停用类维生素A/甲氨蝶呤/环孢霉素。

- 筛选时,年龄为18至75岁的男性或女性患者。

- 在开始任何筛选程序之前,根据ICH-GCP和当地法律,在进入研究之前签署并注明日期的知情同意书。

- 有生育能力的妇女和有生育能力的男性必须准备好,并能够按照ICH M3(R2)使用高效的节育方法,若持续并正确地使用该方法,则每年的失败率会低于1%。注意:被认为具有生育能力的女性,即除非长期不育,否则初潮后直至绝经后具有生育能力。永久性绝育方法包括子宫切除术、双侧输卵管切除术和双侧卵巢切除术。输卵管结扎不是永久性绝育的方法。绝经后的状态定义为在没有替代医学原因的情况下12个月内没有月经。

主要排除标准:

- 患有SAPHO(滑膜炎-痤疮-脓疱病-骨肥大-骨炎)综合征的患者。

- 患有原发性寻常性红皮病性银屑病患者。

- 患有原发性寻常性斑块性银屑病的患者,不存在脓疱或仅局限于银屑病斑块的脓疱。

- 药物触发的急性泛发性发疹性脓疱病(AGEP)。

- 根据研究者的判断,GPP耀斑可能立即威胁生命或需要重症监护治疗。威胁生命的并发症主要包括但不限于心血管/细胞因子驱动的休克、肺呼吸窘迫综合征或肾衰竭。[TMM至发送TCM阈值]

[1145]

	<ul style="list-style-type: none"> <li>•严重、进行性或不受控制的肝病，定义为AST或ALT或碱性磷酸酶的升高&gt; 3倍正常上限(ULN)，或总胆红素升高&gt;2倍ULN。</li> <li>•在接受第1剂量的本发明的抗-IL-36R抗体/安慰剂之前的两周内，使用环孢素和/或甲氨蝶呤和/或类维生素A进行皮下疗法的剂量增加的患者。</li> <li>•在接受第1剂量的本发明的抗-IL-36R抗体/安慰剂之前的两周，开始使用全身性药物，例如环孢素和/或类维生素A和/或甲氨蝶呤。</li> </ul> <p>以下患者将立即开始治疗(随访 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•其符合上述准入标准</li> <li>•其表现中度至重度强度的急性 GPP 耀斑，其定义为出现：             <ul style="list-style-type: none"> <li>a)泛发性脓疱性银屑病医师总体评估(GPPGA)评分至少为 3(中度)，和</li> <li>b)新鲜脓疱的存在(脓疱的新出现或恶化)，以及</li> <li>c)GPPGA 脓疱形成子评分至少为 2(轻度)，并且</li> <li>d)至少有 5%的体表面积(BSA)覆盖有红疹和脓疱的存在</li> </ul> </li> <li>•不符合以上任何排除标准的人。</li> </ul>
剂量:	900 mg, 单一剂量
给药模式:	i.v.
对比物产物:	安慰剂对比物
剂量:	不适用
给药模式:	i.v.
治疗持续时间:	单一剂量
终点	<p>主要终点:</p> <p>研究的共同主要终点为:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•在第 1 周,泛发性脓疱性银屑病医师总体评估(GPPGA)评分为 0 或 1。</li> </ul>

[1146]

•在第 1 周, GPPGA 脓疱形成子评分为 0, 表明没有可见的脓疱。

次要终点:

在共同主要终点上进行测试之后, 在第 4 周进行的研究的次要终点以分级方式包含在统计测试策略中, 次要终点为:

•在第 4 周, 关于泛发性脓疱性银屑病的银屑病面积和严重程度指数(GPPASI)为 75。

•在第 4 周, 疼痛视觉模拟量表(VAS)评分距基线变化。

•在第 4 周, 银屑病症状量表(PSS)评分距基线变化。

•在第 4 周, 慢性病治疗的功能性评估(FACIT)疲劳评分距基线变化。

未包括在统计测试层级中的研究次要终点:

•在第 4 周, GPPGA 为 0 或 1。

•在第 4 周, GPPGA 脓疱形成子评分为 0, 表明没有可见的脓疱。

•第 1 周和第 4 周, GPPASI 为 50。

•第 1 周和第 4 周, GPPASI 距基线减少的百分比。

还定义了以下安全性终点:

•治疗紧急不良事件(TEAE)的发生。

[1147] 这项研究将是单剂量、安慰剂对照研究, 研究中度至重度强度的急性GPP耀斑患者接受900mg本发明的抗-IL-36R抗体治疗, 然后再随访12周。满足后续开放标签扩展试验的准入/排除标准的患者将获得继续接受s.c. 给药的GPP治疗的选项。有关试验设计的更多详细信息, 请参见图9。

[1148] 实施例3: 治疗患有急性GPP耀斑的患者

[1149] 在该实施例中, 抗-IL36R抗体 (例如, 本发明的抗-IL-36R抗体) 用于治疗患有急性GPP耀斑的患者。最初, 每位患者具有在实施例2中列出一个或多个准入标准。向每位患者给药单一900mg剂量i.v. 的本发明的抗-IL36R抗体 (以60mg/mL的输注溶液)。

[1150] 给药抗-IL-36R抗体 (例如, 本发明的抗-IL-36R抗体) 后, 安全性和功效评估显示以下内容: 至少10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、

82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%或90%的所述患者达到临床缓解,其定义为(a)在第1周,泛发性脓疱性银屑病总体评估(GPPGA)评分为0或1;(b)在第1周,GPPGA脓疱形成子评分为0,表明没有可见的脓疱;(c)在第4周,关于泛发性脓疱性银屑病的银屑病面积和严重程度指数(GPPASI)为75;(d)在第4周,疼痛视觉模拟量表(VAS)评分距基线变化;(e)在第4周,银屑病症状量表(PSS)评分距基线变化;(f)在第4周,慢性病治疗的功能性评估(FACIT)疲劳评分距基线变化;(g)在第4周,GPPGA为0或1;(h)在第4周,GPPGA脓疱形成子评分为0,表明没有可见的脓疱;(i)在第1周和第4周,GPPASI为50;或(j)在治疗的第1周和第4周,GPPASI脓疱、红疹或鳞屑严重程度子评分距基线变化。与接受安慰剂的患者相比,对于一个或多个终点(a)-(j),对给药有响应的患者比例在统计学上显著更高。

[1151] 实施例4:防止GPP患者中的GPP耀斑复发

[1152] 在此实施例中,单次900mg剂量i.v.的本发明的抗-IL36R抗体(以60mg/mL的输注溶液)用于治疗患有急性GPP耀斑的患者。如表1所示,在i.v.剂量之后,给药额外的皮下剂量的所述抗-IL36R抗体,以防止GPP耀斑复发。

[1153] 在给药抗-IL-36R抗体(例如本发明的抗-IL-36R抗体)的最后剂量之后,在第12、24、36、48、60或72周,至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%的所述患者保持在如通过GPPGA评分所测量为0或1的临床缓解中。与安慰剂相比,使用本发明的抗-IL-36R抗体以更高的百分比保持改善的效果。与安慰剂相比,在给药最后剂量的抗-IL-36R后的第12、24、36、48、60或72周,至少10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%或90%的哺乳动物或患者保持改善的效果。

[1154] 在给药抗-IL-36R抗体(例如本发明的抗-IL-36R抗体)的最后剂量之后,在第12、24、36、48、60或72周,至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%的所述患者保持在如通过GPPASI的基线变化所测量的临床缓解中。与安慰剂相比,使用本发明的抗-IL-36R抗体以更高的百分比保持改善的效果。与安慰剂相比,在给药最后剂量的抗-IL-36R以后的第12、24、36、48、60或72周,至少10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%或90%的哺乳动物或患者保持改善的效果。

[1155] 在给药抗-IL-36R抗体(例如本发明的抗-IL-36R抗体)的最后剂量之后,在第12、24、36、48、60或72周,至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%的所述患者保持在如通过GPPASI脓疱、红疹或鳞屑严重程度子评分的基线变化所测量的临床缓解中。与安慰剂相比,使用本发明的抗-IL-36R抗体以更高的百分比保持改善的效果。与安慰剂相比,

在给药最后剂量的抗-IL-36R以后的第12、24、36、48、60或72周,至少10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%或90%的哺乳动物或患者保持改善的效果。

[1156] 实施例5:在GPP患者中达到GPP症状的完全消除

[1157] 在此实施例中,单次900mg剂量i.v.的本发明的抗-IL36R抗体(以60mg/mL的输注溶液)用于治疗患有急性GPP耀斑的患者。如表1所示,在i.v.剂量之后,给药额外的皮下剂量的所述抗-IL36R抗体,以达到所述患者中的GPP症状的完全消除。

[1158] 在给药抗-IL-36R抗体(例如本发明的抗-IL-36R抗体)的最后剂量之后,在第12、24、36、48、60或72周,至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%的所述患者完全消除GPP症状,如通过GPPGA评分为0所测量的。与安慰剂相比,使用本发明的抗-IL-36R抗体以更高的百分比保持改善的效果。与安慰剂相比,在给药最后剂量的抗-IL-36R以后的第12、24、36、48、60或72周,至少10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%或90%的哺乳动物或患者保持改善的效果。

[1159] 尽管已经描述了本发明的某些方面和实施方案,但是这些方面和实施方案仅通过示例的方式给出,并且不旨在限制本发明的范围。实际上,在不脱离本发明的精神的情况下,本文中描述的新颖的方法和系统可以以各种其它形式来体现。所附权利要求书及其等同物旨在涵盖落入本发明的范围和精神内的这些形式或修改。

[1160] 在本公开中引用的所有专利和/或出版物,包括期刊文章,均明确地通过引用并入本文。

## SEQUENCE LISTING

<110> 勃林格殷格翰国际有限公司

<120> 抗-IL-36R抗体用于治疗泛发性脓疱性银屑病的用途

<130> 09-0683-W0-1

<160> 140

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 1

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

<210> 2

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 2

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

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

<210> 3

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 3

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

<210> 4

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 4

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

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

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述：合成多肽

&lt;400&gt; 5

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

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 108

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus sp.

&lt;400&gt; 6

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



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

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus sp.

&lt;400&gt; 9

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

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus sp.

&lt;400&gt; 10

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

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

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

<210> 11

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 11

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

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

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

Gly Glu Ile Leu Pro Ser Thr Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe  
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Met Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
 115

<210> 12

<211> 125

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 12

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

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

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

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

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

65		70		75		80									
Met	Gln	Leu	Asn	Gly	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Gly	Arg	Thr	Lys	Asn	Phe	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Ser	Tyr	Asp	Asp	Ala	Met
			100						105					110	
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
			115						120					125	

&lt;210&gt; 13

&lt;211&gt; 124

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus sp.

&lt;400&gt; 13

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

&lt;210&gt; 14

&lt;211&gt; 118

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus sp.

&lt;400&gt; 14

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

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

<210> 15

<211> 120

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 15

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

<210> 16

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 16

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

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

&lt;210&gt; 17

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus sp.

&lt;400&gt; 17

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

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus sp.

&lt;400&gt; 18

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

<210> 19

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 19

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

<210> 20

<211> 124

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 20

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

<210> 21

<211> 12

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 21

Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His  
 1                    5                    10

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 22

Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp Leu Ala  
 1                    5                    10

<210> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 23

Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp Leu Gly

1	5	10
<210> 24		
<211> 16		
<212> PRT		
<213> Mus sp.		
<400> 24		
Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gln		
1	5	10
<210> 25		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> Mus sp.		
<400> 25		
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Lys Tyr Leu Asn		
1	5	10
<210> 26		
<211> 12		
<212> PRT		
<213> Mus sp.		
<400> 26		
Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Phe His		
1	5	10
<210> 27		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> Mus sp.		
<400> 27		
Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Asn Val Leu		
1	5	10
<210> 28		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> Mus sp.		
<400> 28		
Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Arg Ala Val Ala		
1	5	10
<210> 29		
<211> 11		
<212> PRT		

<213> Mus sp.  
<400> 29  
Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp Leu Gly  
1                    5                    10  
<210> 30  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus sp.  
<400> 30  
Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser  
1                    5  
<210> 31  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus sp.  
<400> 31  
Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp  
1                    5  
<210> 32  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus sp.  
<400> 32  
Arg Ser Thr Thr Leu Ala Asp  
1                    5  
<210> 33  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus sp.  
<400> 33  
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
1                    5  
<210> 34  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus sp.  
<400> 34  
Tyr Thr Ser Gly Leu His Ser  
1                    5

<210> 35  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus sp.  
<400> 35  
Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser  
1                   5  
<210> 36  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus sp.  
<400> 36  
Ser Ala Ser Tyr Arg His Ser  
1                   5  
<210> 37  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus sp.  
<400> 37  
Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr  
1                   5  
<210> 38  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus sp.  
<400> 38  
Arg Ala Thr Ser Leu Ala Asp  
1                   5  
<210> 39  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus sp.  
<400> 39  
His Gln His His Arg Ser Pro Val Thr  
1                   5  
<210> 40  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>

<223> Description of 人工序列: Synthetic peptide

<400> 40

Gln Gln Val Tyr Thr Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 41

Gln Gln Leu Tyr Ser Ala Pro Tyr Thr

1 5

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 42

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Phe Thr

1 5

<210> 43

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 43

Gln Gln Asp Ser Lys Phe Pro Trp Thr

1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 44

His Gln Phe His Arg Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 45

Gln Gln Tyr Ser Arg Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 46

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 47

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 47

Gln Gln Leu Tyr Ser Gly Pro Tyr Thr

1 5

<210> 48

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 48

Gly Asn Thr Val Thr Ser Tyr Trp Met His

1 5 10

<210> 49

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 49

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn Tyr Met Asn

1 5 10

<210> 50

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 50

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Ile His

1 5 10

<210> 51

<211> 10

<212> PRT  
 <213> Mus sp.  
 <400> 51  
 Gly Phe Ser Leu Thr Lys Phe Gly Val His  
 1                    5                    10  
 <210> 52  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.  
 <400> 52  
 Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Glu Ile Asn  
 1                    5                    10  
 <210> 53  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.  
 <400> 53  
 Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser Trp Ile His  
 1                    5                    10  
 <210> 54  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.  
 <400> 54  
 Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Val His  
 1                    5                    10  
 <210> 55  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.  
 <400> 55  
 Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His  
 1                    5                    10  
 <210> 56  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.  
 <400> 56  
 Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Ile His

1                                    5                                    10  
 <210> 57  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.  
 <400> 57  
 Glu Ile Leu Pro Ser Thr Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe Lys  
 1                                    5                                    10                                    15  
 Gly  
 <210> 58  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.  
 <400> 58  
 Arg Val Asn Pro Ser Asn Gly Asp Thr Lys Tyr Asn Gln Asn Phe Lys  
 1                                    5                                    10                                    15  
 Gly  
 <210> 59  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.  
 <400> 59  
 Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe Gln  
 1                                    5                                    10                                    15  
 Asp  
 <210> 60  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.  
 <400> 60  
 Val Ile Trp Ala Gly Gly Pro Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met Ser  
 1                                    5                                    10                                    15  
 <210> 61  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.  
 <400> 61  
 Val Ile Trp Thr Gly Ile Thr Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Ile Ser  
 1                                    5                                    10                                    15

<210> 62

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 62

Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe

1                    5                    10                    15

<210> 63

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 63

Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Phe Asn Ala Pro Phe Lys Ser

1                    5                    10                    15

<210> 64

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 64

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

1                    5                    10                    15

<210> 65

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 65

Val Ile Trp Pro Val Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met Ser

1                    5                    10                    15

<210> 66

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 66

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

1                    5                    10                    15

Asp

<210> 67

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 67

Val Tyr Phe Gly Asn Pro Trp Phe Ala Tyr

1                    5                    10

<210> 68

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 68

Thr Lys Asn Phe Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Asp Asp Ala Met Asp Tyr

1                    5                    10                    15

<210> 69

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 69

Ser Phe Pro Asn Asn Tyr Tyr Ser Tyr Asp Asp Ala Phe Ala Tyr

1                    5                    10                    15

<210> 70

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 70

Gln Ile Tyr Tyr Ser Thr Leu Val Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 71

<211> 12

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 71

Gly Thr Gly Thr Gly Phe Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 72

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 72

Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr

1                    5                    10

<210> 73

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 73

Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr

1                   5                   10

<210> 74

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 74

Met Asp Trp Asp Asp Phe Phe Asp Tyr

1                   5

<210> 75

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 75

Ser Phe Pro Asp Asn Tyr Tyr Ser Tyr Asp Asp Ala Phe Ala Tyr

1                   5                   10                   15

<210> 76

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 76

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

1                   5                   10                   15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20                   25                   30

Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35                   40                   45

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

50                   55                   60

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

65                   70                   75                   80

Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro

	85	90	95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
	100	105	
<210> 77			
<211> 108			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述：合成多肽			
<400> 77			
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser			
	20	25	30
Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu			
	35	40	45
Ile Tyr Arg Thr Ser Ile Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser			
	50	55	60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu			
65	70	75	80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro			
	85	90	95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
	100	105	
<210> 78			
<211> 108			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述：合成多肽			
<400> 78			
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser			
	20	25	30
Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Trp			
	35	40	45
Ile Tyr Arg Thr Ser Arg Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser			
	50	55	60



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

&lt;210&gt; 81

&lt;211&gt; 108

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述：合成多肽

&lt;400&gt; 81

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

&lt;210&gt; 82

&lt;211&gt; 108

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述：合成多肽

&lt;400&gt; 82

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

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

<210> 83

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 83

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

<210> 84

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 84

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

<210> 85

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 85

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

<210> 86

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 86

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

<210> 87

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 87

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



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

115

&lt;210&gt; 90

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 90

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

115

&lt;210&gt; 91

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 91

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

<210> 92

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 92

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

<210> 93

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 93

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

<210> 94

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 94

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



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

<210> 97

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 97

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

<210> 98

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 98

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

<210> 99

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 99

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

	85		90		95										
Arg	Lys	Gly	Gly	Tyr	Ser	Gly	Ser	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
		100						105					110		
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
		115													
<210>	100														
<211>	119														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	人工序列的描述:合成多肽														
<400>	100														
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Ala	Pro	Ser	Glu
1			5						10					15	
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Thr	Asp	Tyr
			20						25					30	
Ala	Val	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Phe	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
			35				40							45	
Gly	Val	Ile	Trp	Ser	Asp	Gly	Ser	Thr	Asp	Phe	Asn	Ala	Pro	Phe	Lys
			50				55							60	
Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Phe
65						70					75				80
Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Thr	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
							85								95
Arg	Lys	Gly	Gly	Tyr	Ser	Gly	Ser	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
			100											110	
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
			115												
<210>	101														
<211>	119														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	人工序列的描述:合成多肽														
<400>	101														
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
1			5						10					15	
Thr	Leu	Ser	Ile	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Thr	Asp	Tyr
			20						25					30	

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

<210> 102

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 102

Arg Thr Ser Thr Leu Ala Ser  
 1 5

<210> 103

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 103

Arg Thr Ser Ile Leu Ala Ser  
 1 5

<210> 104

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 104

Arg Thr Ser Arg Leu Ala Ser  
 1 5

<210> 105

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 105

Arg Thr Ser Gln Leu Ala Ser

1                    5  
 <210> 106  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.  
 <400> 106  
 Arg Thr Ser Lys Leu Ala Ser  
 1                    5  
 <210> 107  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.  
 <400> 107  
 Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr Ala Val His  
 1                    5                    10  
 <210> 108  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.  
 <400> 108  
 Glu Ile Leu Pro Gly Val Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe  
 1                    5                    10                    15  
 <210> 109  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.  
 <400> 109  
 Glu Ile Asn Pro Gly Ala Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe  
 1                    5                    10                    15  
 <210> 110  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.  
 <400> 110  
 Glu Ile Asn Pro Gly Leu Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe  
 1                    5                    10                    15  
 <210> 111  
 <211> 15  
 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 111

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

<210> 112

<211> 330

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 112

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
                  35                   40                   45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
65                   70                   75                   80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
                  85                   90                   95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
                  100                   105                   110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
                  115                   120                   125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
                  130                   135                   140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
145                   150                   155                   160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
                  165                   170                   175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
                  180                   185                   190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
                  195                   200                   205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
                  210                   215                   220



<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 114

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1           5           10           15
Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
           20           25           30
Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
           35           40           45
Ile Tyr Arg Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
           50           55           60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65           70           75           80
Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro
           85           90           95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
           100          105          110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
           115          120          125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
           130          135          140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145          150          155          160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
           165          170          175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
           180          185          190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
           195          200          205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
           210          215

```

<210> 115

<211> 215

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 115

```

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

```

1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser			
	20	25	30
Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu			
	35	40	45
Ile Tyr Arg Thr Ser Ile Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser			
	50	55	60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu			
65	70	75	80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro			
	85	90	95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala			
	100	105	110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser			
	115	120	125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu			
	130	135	140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser			
145	150	155	160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu			
	165	170	175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val			
	180	185	190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys			
	195	200	205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
	210	215	

<210> 116

<211> 215

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 116

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

35	40	45
Ile Tyr Arg Thr Ser Arg Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser		
50	55	60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu		
65	70	75
Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro		
85	90	95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala		
100	105	110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser		
115	120	125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu		
130	135	140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser		
145	150	155
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu		
165	170	175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val		
180	185	190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys		
195	200	205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	
<210> 117		
<211> 215		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述:合成多肽		
<400> 117		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1	5	10
Glu Arg Ala Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser		
20	25	30
Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu		
35	40	45
Ile Tyr Arg Thr Ser Arg Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser		
50	55	60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu		

65	70	75	80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro			
	85	90	95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala			
	100	105	110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser			
	115	120	125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu			
	130	135	140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser			
145	150	155	160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu			
	165	170	175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val			
	180	185	190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys			
	195	200	205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
	210	215	
<210> 118			
<211> 215			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述:合成多肽			
<400> 118			
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser			
	20	25	30
Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Trp			
	35	40	45
Ile Tyr Arg Thr Ser Arg Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser			
	50	55	60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu			
65	70	75	80
Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro			
	85	90	95
Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala			

100	105	110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe	Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser	
115	120	125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys	Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu	
130	135	140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val	Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser	
145	150	155
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln	Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu	
165	170	175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser	Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val	
180	185	190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His	Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys	
195	200	205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	
<210> 119		
<211> 215		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述:合成多肽		
<400> 119		
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro	Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
1	5	10
Glu Arg Val Thr Met Ser Cys Thr	Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser	
20	25	30
Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys	Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
35	40	45
Ile Tyr Arg Thr Ser Gln Leu Ala	Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser	
50	55	60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe	Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu	
65	70	75
Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr	Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro	
85	90	95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys	Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala	
100	105	110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe	Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser	
115	120	125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys	Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu	



	165		170		175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val					
	180		185		190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys					
	195		200		205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys					
	210		215		
<210> 121					
<211> 215					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 人工序列的描述:合成多肽					
<400> 121					
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly					
1	5		10		15
Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser					
	20		25		30
Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu					
	35		40		45
Ile Tyr Arg Thr Ser His Leu Ala Ser Gly Ile Pro Gly Arg Phe Ser					
	50		55		60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu					
65	70		75		80
Pro Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro					
	85		90		95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala					
	100		105		110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser					
	115		120		125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu					
	130		135		140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser					
145	150		155		160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu					
	165		170		175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val					
	180		185		190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys					



<211> 214  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人工序列的描述:合成多肽  
 <400> 123  
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly  
 1                           5                           10                           15  
 Val Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Asn  
                           20                           25                           30  
 Val Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile  
                           35                           40                           45  
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg His Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
                           50                           55                           60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser  
 65                           70                           75                           80  
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Arg Tyr Pro Leu  
                           85                           90                           95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
                           100                           105                           110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
                           115                           120                           125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
                           130                           135                           140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145                           150                           155                           160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
                           165                           170                           175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
                           180                           185                           190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
                           195                           200                           205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                           210  
 <210> 124  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 124

Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Val	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Val	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Gly	Thr	Asn
			20					25					30		
Val	Leu	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Pro	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Arg	His	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser
65					70					75				80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Ser	Arg	Tyr	Pro	Leu
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
			100					105					110		
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
		115					120					125			
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
						135					140				
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
145					150					155				160	
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
				165					170					175	
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
				180				185					190		
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser
		195					200					205			
Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										
				210											

<210> 125

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 125

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser  
 20 25 30  
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe  
 50 55 60  
 Arg Asn Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 115 120 125  
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu  
 130 135 140  
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
 145 150 155 160  
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
 165 170 175  
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
 180 185 190  
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
 195 200 205  
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
 210 215 220  
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

	325		330		335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr					
	340		345		350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr					
	355		360		365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu					
	370		375		380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu					
385		390		395	400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys					
	405		410		415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu					
	420		425		430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly					
	435		440		445
Lys					
<210> 126					
<211> 449					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 人工序列的描述:合成多肽					
<400> 126					
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala					
1	5		10		15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser					
	20		25		30
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile					
	35		40		45
Gly Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe					
	50		55		60
Arg Asn Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr					
65		70		75	80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
	85		90		95
Thr Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly					
	100		105		110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe					
	115		120		125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu  
 130 135 140  
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
 145 150 155 160  
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
 165 170 175  
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
 180 185 190  
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
 195 200 205  
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
 210 215 220  
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435	440	445
Lys		
<210> 127		
<211> 449		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述:合成多肽		
<400> 127		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
1	5	10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser		
	20	25 30
Trp Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
	35	40 45
Gly Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe		
	50	55 60
Arg Asn Lys Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90 95
Thr Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly		
	100	105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe		
	115	120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu		
	130	135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
145	150	155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
	165	170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
	180	185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro		
	195	200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
	210	215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro		
225	230	235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 435 440 445

Lys

<210> 128

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 128

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

35	40	45
Gly Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe		
50	55	60
Arg Asn Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly		
100	105	110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe		
115	120	125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu		
130	135	140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
145	150	155
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro		
195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro		
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 435 440 445

Lys

<210> 129

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 129

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser  
 20 25 30  
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Glu Ile Leu Pro Gly Val Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe  
 50 55 60  
 Arg Asn Lys Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Thr Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 115 120 125  
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu  
 130 135 140  
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145	150	155	160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu			
	165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser			
	180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro			
	195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys			
	210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
	245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
	260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
	275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
	290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
305	310	315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys			
	325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr			
	340	345	350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr			
	355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu			
	370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu			
385	390	395	400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys			
	405	410	415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu			
	420	425	430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
	435	440	445

Lys

&lt;210&gt; 130



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

Lys

&lt;210&gt; 131

&lt;211&gt; 449

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 131

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



370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
385	390	395
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
	405	410
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
	420	425
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
	435	440
		445

Lys

<210> 132

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 132

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser		
	20	25
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
	35	40
Gly Glu Ile Asn Pro Gly Ala Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe		
	50	55
Arg Asn Lys Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90
Ala Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly		
	100	105
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe		
	115	120
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu		
	130	135
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
145	150	155
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
	165	170
		175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
 180 185 190  
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
 195 200 205  
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
 210 215 220  
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 435 440 445  
 Lys  
 <210> 133  
 <211> 449  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 133

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser
           20           25           30
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
           35           40           45
Gly Glu Ile Asn Pro Gly Ser Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
           50           55           60
Arg Asn Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
           85           90           95
Ala Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
           100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
           115          120          125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
           130          135          140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145          150          155          160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
           165          170          175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
           180          185          190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
           195          200          205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
           210          215          220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225          230          235          240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
           245          250          255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
           260          265          270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
           275          280          285

```

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

Lys

<210> 134

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 134

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

	85	90	95
Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly			
	100	105	110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe			
	115	120	125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu			
	130	135	140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp			
145	150	155	160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu			
	165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser			
	180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro			
	195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys			
	210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
	245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
	260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
	275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
	290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
305	310	315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys			
	325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr			
	340	345	350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr			
	355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu			
	370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu			
385	390	395	400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
435 440 445

Lys  
<210> 135  
<211> 449  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<223> 人工序列的描述:合成多肽  
<400> 135

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu  
1 5 10 15  
Thr Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr  
20 25 30  
Ala Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Pro Phe Lys  
50 55 60  
Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu  
65 70 75 80  
Lys Met Asn Ser Leu Thr Thr Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
85 90 95  
Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110  
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
115 120 125  
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu  
130 135 140  
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
145 150 155 160  
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
165 170 175  
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
180 185 190  
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro		
225	230	235
240		
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
320		
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
385	390	395
400		
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
405	410	415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
420	425	430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
435	440	445

Lys

&lt;210&gt; 136

&lt;211&gt; 449

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 136

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu  
 1                   5                   10                   15  
 Thr Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr  
                   20                   25                   30  
 Ala Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
                   35                   40                   45  
 Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Pro Phe Lys  
                   50                   55                   60  
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu  
 65                   70                   75                   80  
 Lys Met Asn Ser Val Thr Val Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
                   85                   90                   95  
 Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly  
                   100                   105                   110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
                   115                   120                   125  
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu  
                   130                   135                   140  
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
 145                   150                   155                   160  
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
                   165                   170                   175  
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
                   180                   185                   190  
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
                   195                   200                   205  
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
                   210                   215                   220  
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro  
 225                   230                   235                   240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
                   245                   250                   255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
                   260                   265                   270  
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
                   275                   280                   285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
                   290                   295                   300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

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

Lys

&lt;210&gt; 137

&lt;211&gt; 449

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述:合成多肽

&lt;400&gt; 137

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 115 120 125  
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu  
 130 135 140  
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
 145 150 155 160  
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
 165 170 175  
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
 180 185 190  
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
 195 200 205  
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
 210 215 220  
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

	420		425		430										
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
	435		440		445										
Lys															
<210>	138														
<211>	449														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	人工序列的描述:合成多肽														
<400>	138														
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Ala	Pro	Ser	Glu
1		5					10					15			
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Thr	Asp	Tyr
		20					25					30			
Ala	Val	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Phe	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35				40						45			
Gly	Val	Ile	Trp	Ser	Asp	Gly	Ser	Thr	Asp	Phe	Asn	Ala	Pro	Phe	Lys
	50					55					60				
Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Phe
65				70						75				80	
Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Thr	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
				85						90				95	
Arg	Lys	Gly	Gly	Tyr	Ser	Gly	Ser	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
				100						105				110	
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
				115						120				125	
Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu
				130						135				140	
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp
145						150					155				160
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
				165							170				175
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser
				180						185				190	
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro
				195						200				205	
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys
				210										215	
															220



20	25	30
Ala Val His Trp Ile Arg Gln Pro	Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile	
35	40	45
Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Pro Phe Lys		
50	55	60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Phe		
65	70	75
Lys Met Ser Ser Val Thr Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala		
85	90	95
Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly		
100	105	110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe		
115	120	125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu		
130	135	140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
145	150	155
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro		
195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro		
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
325	330	335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 435 440 445

Lys

<210> 140

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 140

Arg Thr Ser His Leu Ala Ser

1

5

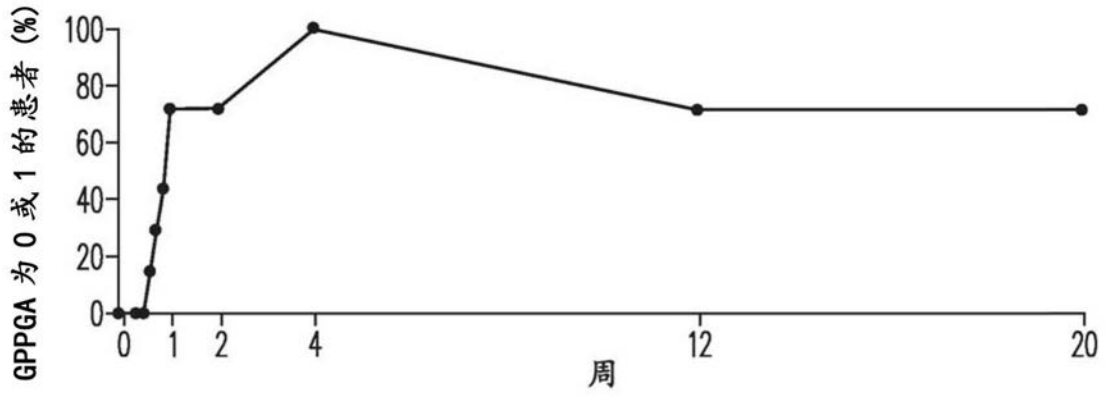


图1A

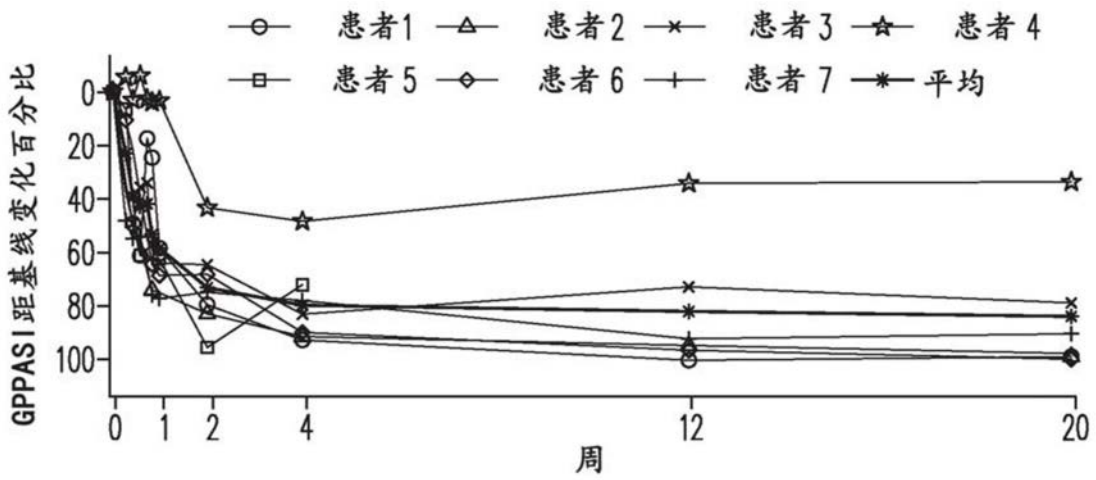


图1B

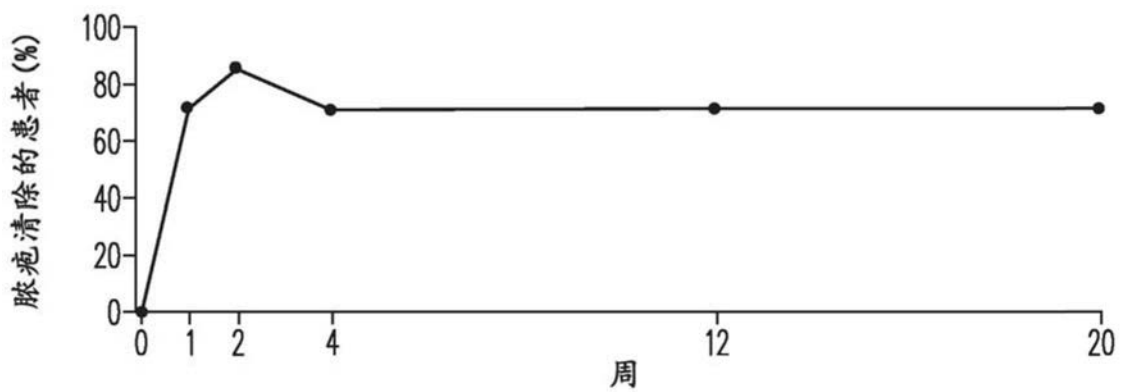


图1C

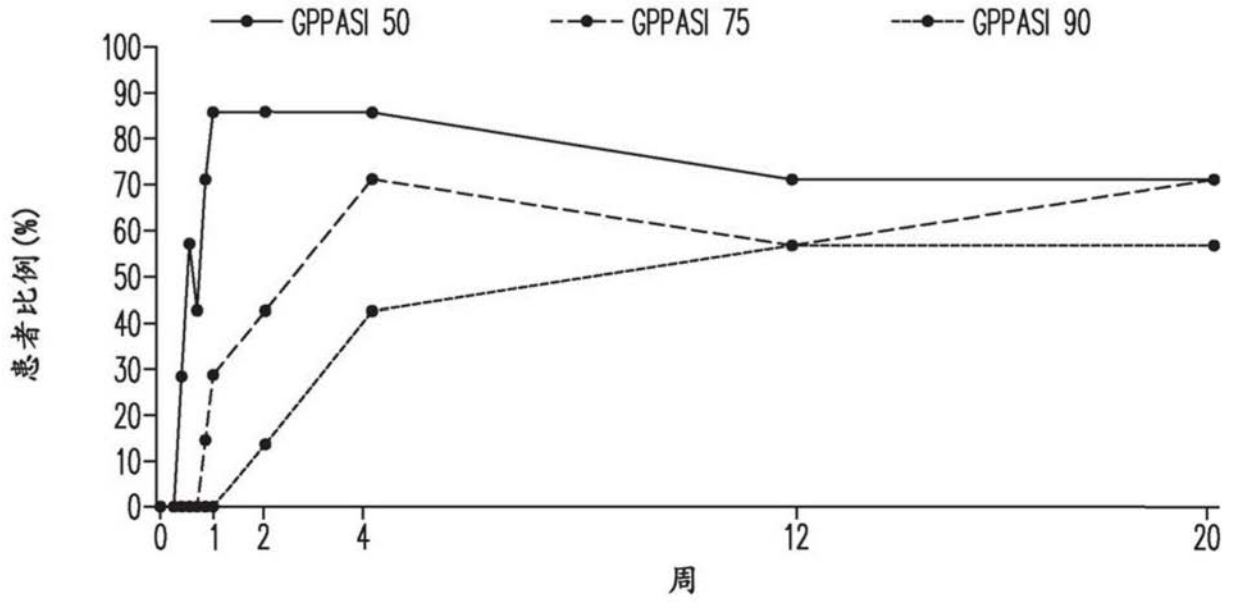


图2

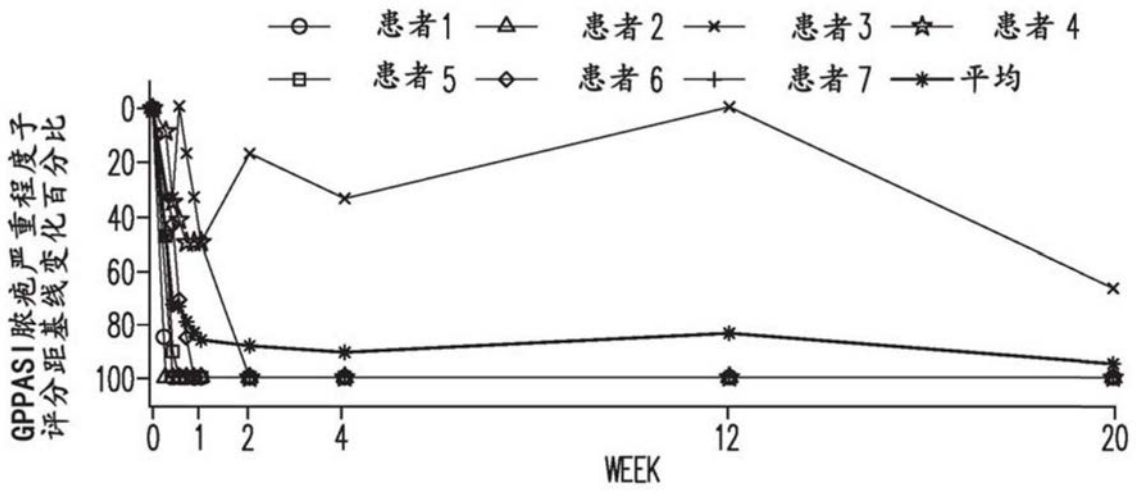


图3A

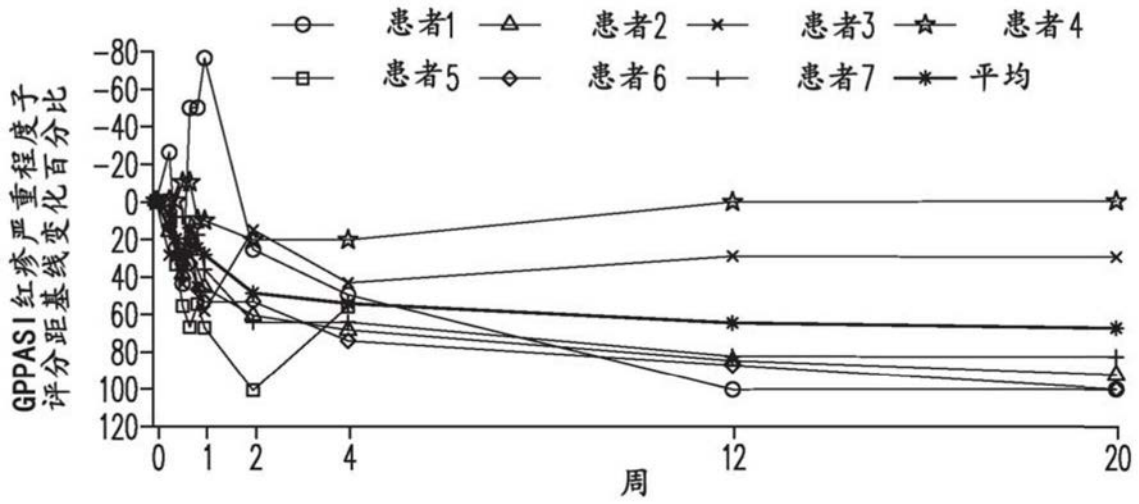


图3B

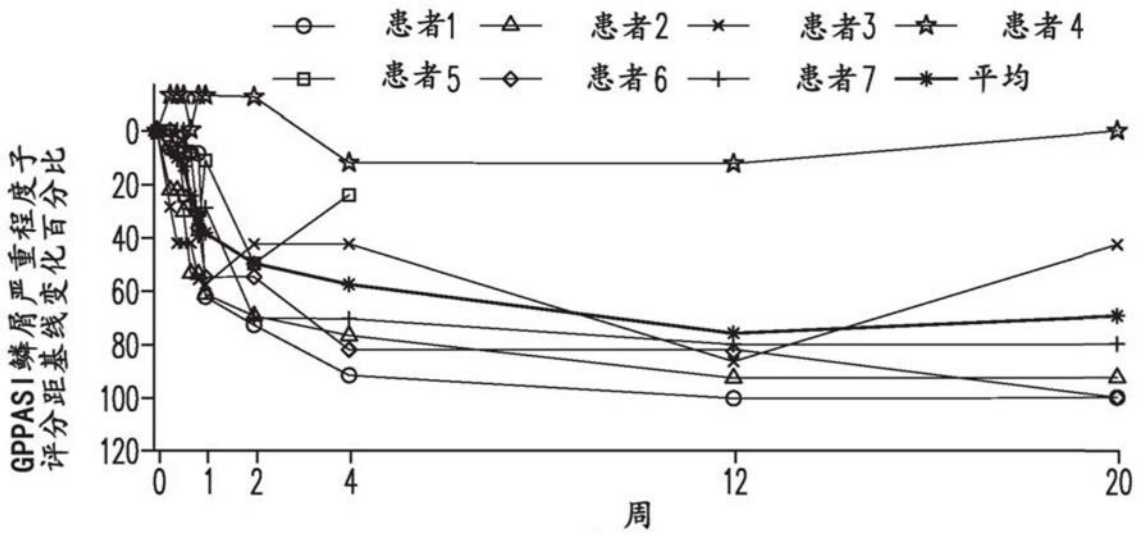


图3C

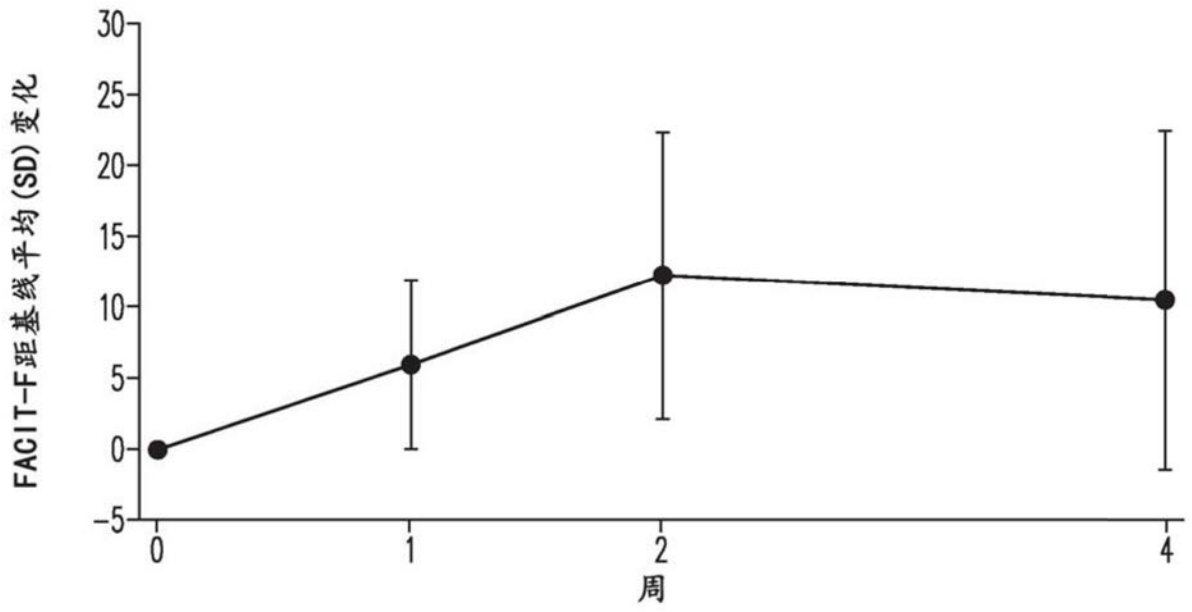


图4

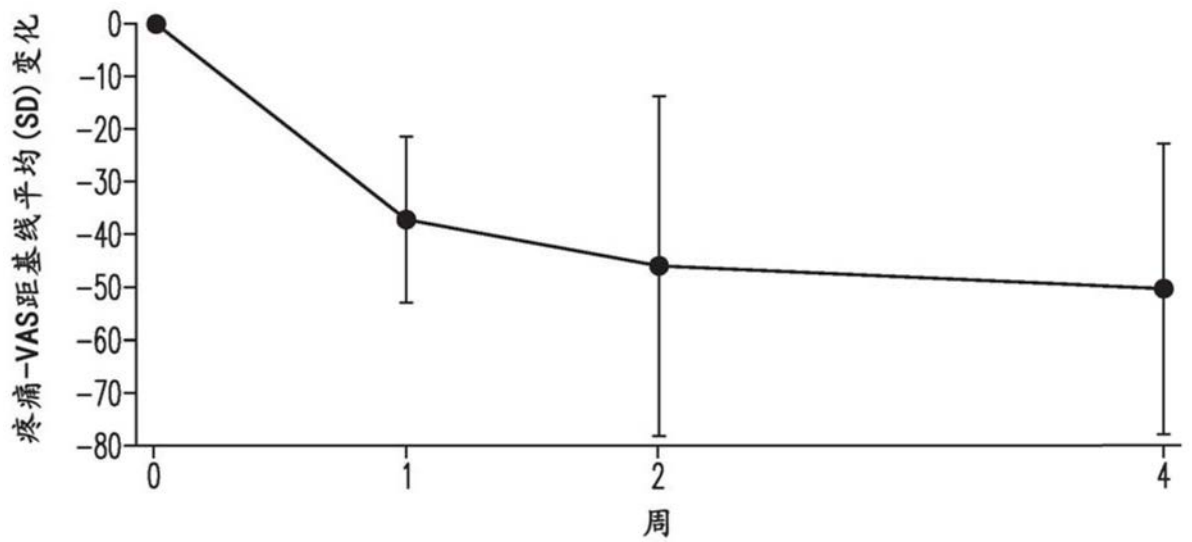


图5

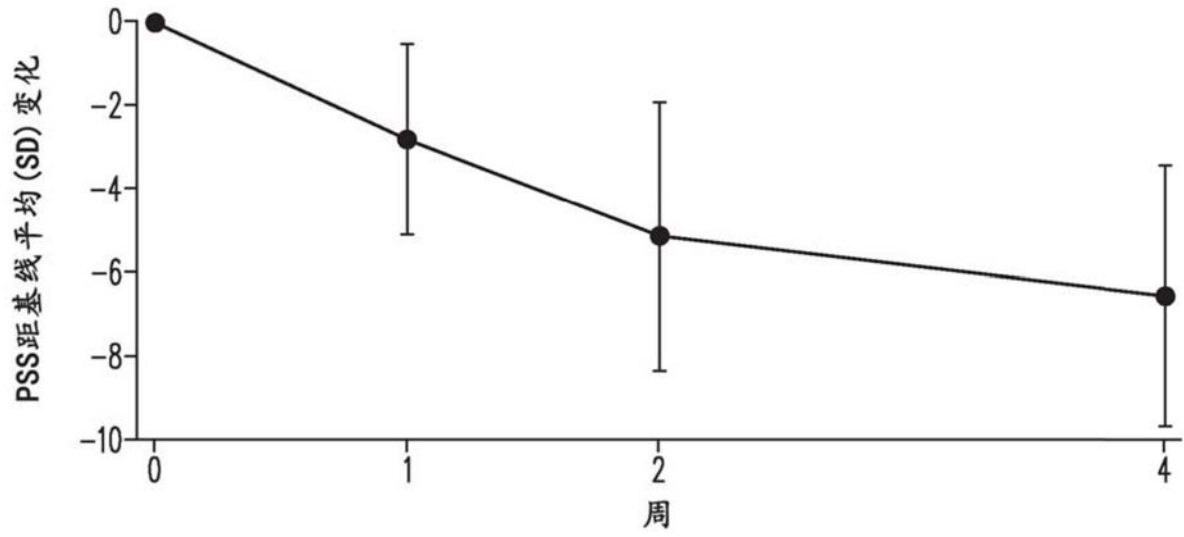


图6

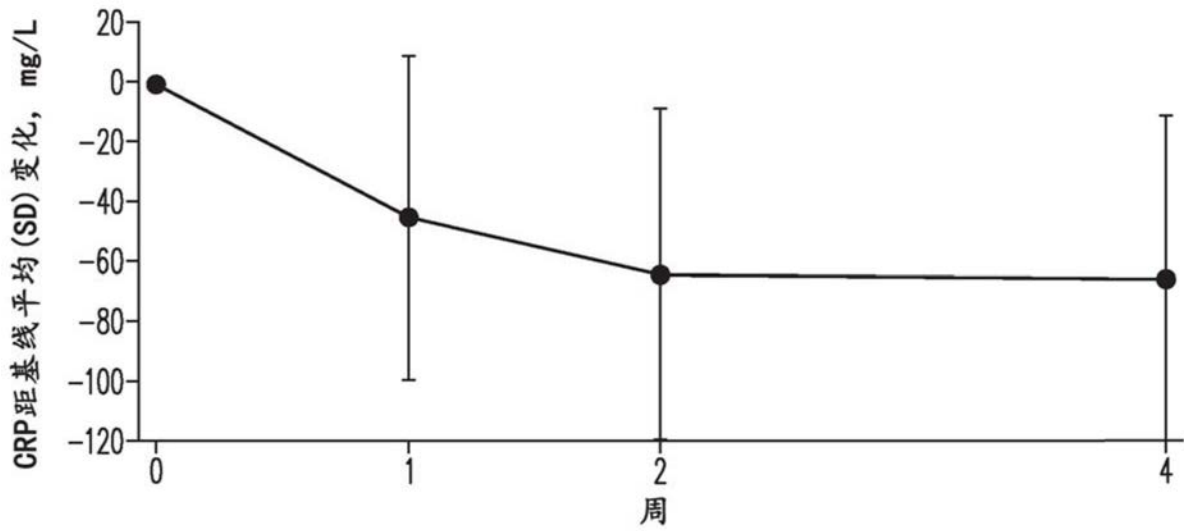


图7

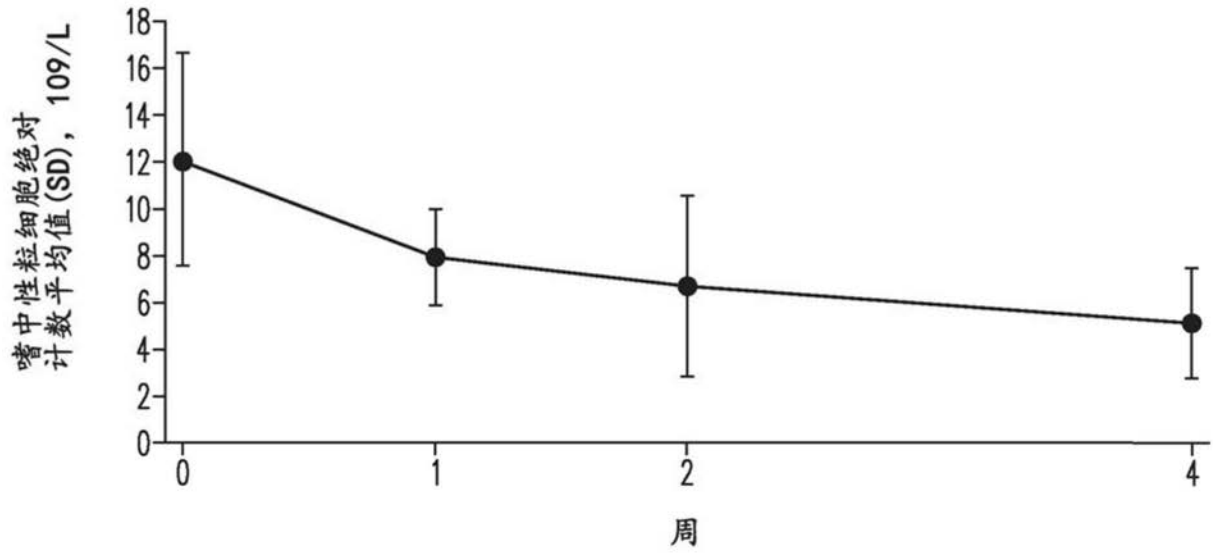


图8

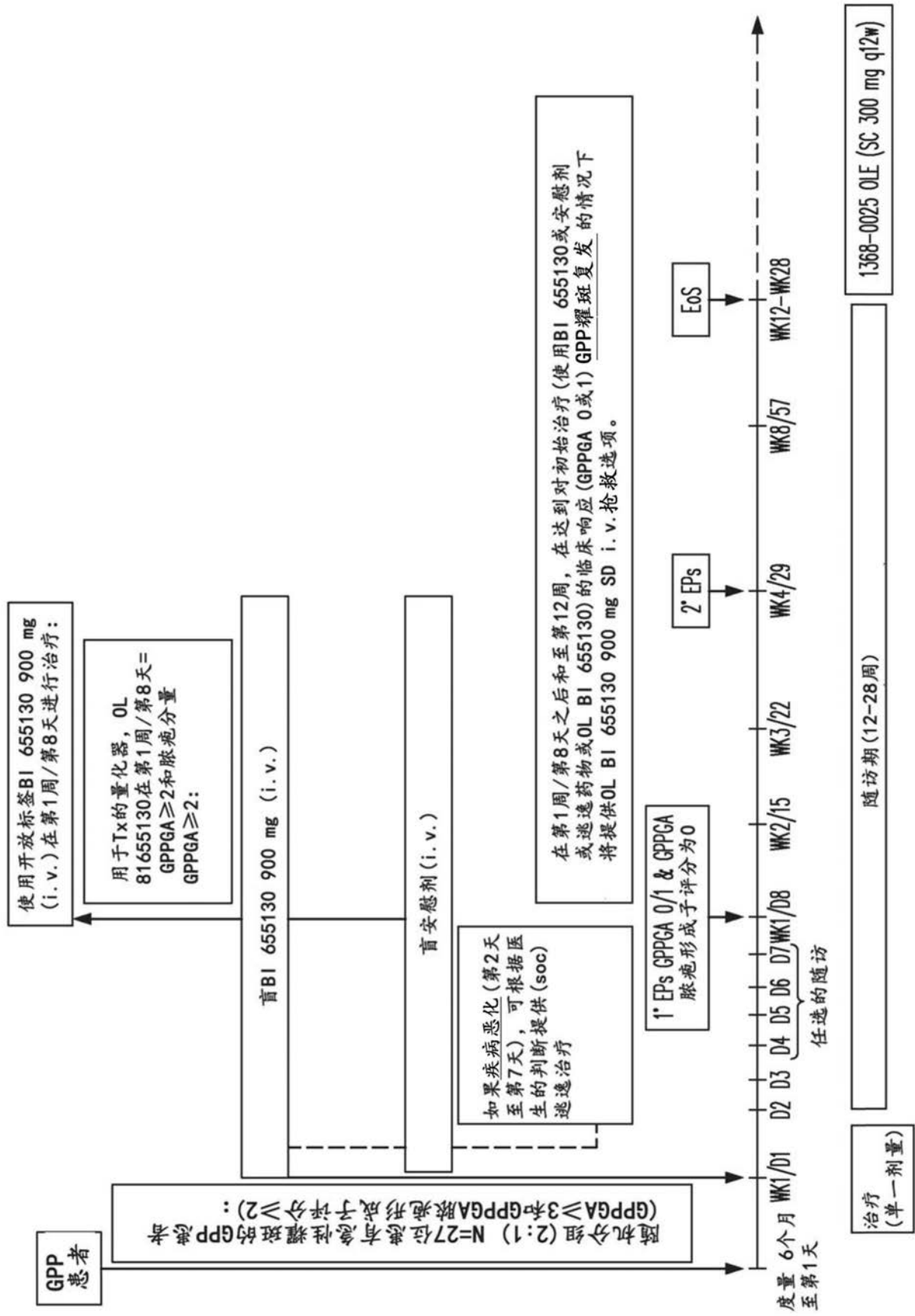


图9

- \*不需要OL BI 655130进行抢救治疗的患者，应进行随访直至12周(V14/EoS)，然后再进入OLE (1368-0025)试验。
- \*将对在第2周至第6周之间接受OL BI 655130抢救治疗的患者进行随访，直到第12周(V14/EoS)，然后进入OLE试验。若在V14时他们有资格参加OLE试验，则V14将被视为这些患者的EoS。否则，患者将接受另外10周的随访，并在V16(第16至28周)接受EoS。
- \*将对在第7周至第12周之间接受OL BI 655130抢救治疗的患者进行随访持续另外6周，并在V15(第13至28周)进行响应评估。这些患者将不会进行V14随访。若在V15时他们有资格参加OLE试验，则V15将被视为这些患者的EoS。否则，患者将接受另外10周的随访，并在V16(第16至28周)接受EoS。
- \*没有资格参加OLE试验的患者将在最后一剂量的试验药物之后随访16周(EoS/V16/第16至28周)，这是研究期间给予试验药物的最后时间点(即，若给予OL BI 655130，则最后为D1D8，若给予OL BI 655130，则进行抢救)

图9(续)