



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0065333
(43) 공개일자 2024년05월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/244 (2013.01)
A61P 17/06 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7015159(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년11월15일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2019-7017092
원출원일자(국제) 2017년11월15일
심사청구일자 2020년10월16일
- (85) 번역문제출일자 2024년05월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/061715
- (87) 국제공개번호 WO 2018/093841
국제공개일자 2018년05월24일
- (30) 우선권주장
62/422,891 2016년11월16일 미국(US)
- (71) 출원인
얀센 바이오테크 인코포레이티드
미국 펜실베이니아주 19044 호삼 릿지뷰 드라이브 800/850
- (72) 발명자
피츠제럴드 테니스
미국 19477 펜실베이니아주 스프링하우스 맥킨 로드 1400
시에갈 제이
미국 20815 메릴랜드주 체비 체이스 릴랜드 스트리트 4501
에일딩 뉴먼
미국 19477 펜실베이니아주 스프링하우스 맥킨 로드 1400
- (74) 대리인
특허법인한성

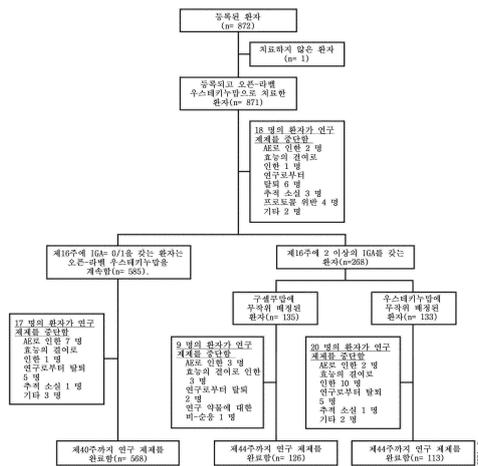
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 항-IL23 특이적 항체로 건선을 치료하는 방법

(57) 요약

이전에 IL-12/23p40 항체로 치료하여 IL-12/23p40 항체에 대해 부적절한 반응자인 것으로 결정된 환자에서, IL-23 특이적 항체, 예를 들어, 구셀쿠마를 안전하고 유효한 양으로 투여함으로써 건선을 치료하며, 초기 치료 후 16, 24, 32, 40, 및 48 주에 측정되는 바와 같이 환자가 PASI75, PASI90, PASI100, 또는 IGA 0 또는 1 점수를 달성하는 방법.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

항-IL-23 특이적 항체를 포함하는,

IL-12/23p40에 대한 항체로 치료하여 IL-12/23p40 항체 치료에 대해 부적절한 반응자인 것으로 결정된 환자에서 건선을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서,

상기 항-IL-23 특이적 항체는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은

서열 번호 50의 상보성 결정 영역 경쇄 1(CDRL1) 아미노산 서열;

서열 번호 56의 CDRL2 아미노산 서열; 및

서열 번호 73의 CDRL3 아미노산 서열을 포함하며,

상기 중쇄 가변 영역은

서열 번호 5의 상보성 결정 영역 중쇄 1(CDRH1) 아미노산 서열;

서열 번호 20의 CDRH2 아미노산 서열; 및

서열 번호 44의 CDRH3 아미노산 서열을 포함하고,

상기 항-IL-23 특이적 항체가 초기 용량, 초기 용량 후 4 주 및 4 주에서의 용량 후 매 8 주마다 투여되는 것인 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 인간 IL-23 단백질에 결합하는 항체로 건선을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히 본 발명은, IL-12/23p40 항체 요법에 대한 부적절한 반응자인 환자에서, 건선을 앓는 환자에게 안전하고 효과적인 항-IL-23 특이적 항체, 및 항체의 특이적 약제학적 조성물, 예를 들어, 구셀쿠맙을 투여하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 인터류킨 (IL)-12는 대략적인 분자량에 따라 p35 및 p40으로 명명된 2개의 이황화-연결된 글리코실화 단백질 서브유닛으로 이루어진 분비형 이종이량체성 사이토카인이다. IL-12는 항원-제시 세포에 의해 주로 생성되며, T 세포 또는 자연 살해 (NK) 세포의 표면 상에서 발견되는 2-사슬 수용체 복합체에 결합함으로써 세포-매개 면역을 유도한다. IL-12 수용체 베타-1 (IL-12Rβ1) 사슬은 IL-12의 p40 서브유닛에 결합하여, IL-12와 이의 수용체 사이의 주요 상호작용을 제공한다. 그러나, 세포내 신호전달 (예를 들어, STAT4 인산화) 및 수용체-보유 세포 (문헌[Presky et al, 1996])의 활성화를 부여하는 것은 제2 수용체 사슬 IL-12Rβ2의 IL-12p35 라이게이션이다. 항원 제시를 동반한 IL-12 신호전달은 인터페론 감마 (IFNγ) 생성을 특징으로 하는, 보조 T 1 (Th1) 표현형으로의 T 세포 분화를 일으키는 것으로 생각된다 (문헌[Trinchieri, 2003]). Th1 세포는 일부 세포내 병원체에 대한 면역을 촉진하고, 보체-고정(complement-fixing) 항체 동중형을 생성하며, 중앙 면역감시 (immunosurveillance)에 기여하는 것으로 여겨진다. 따라서, IL-12는 숙주 방어 면역 기전의 중요한 성분인 것으로 생각된다.

[0003] IL-12의 p40 단백질 서브유닛은 또한 p19로 명명된 별개의 단백질 서브유닛과 결합하여 신규한 사이토카인 IL-23을 형성할 수 있음이 밝혀졌다 (문헌[Oppman et al, 2000]). IL-23은 또한 2-사슬 수용체 복합체를 통해 신호를 전달한다. p40 서브유닛은 IL-12와 IL-23 사이에 공유되므로, 결론적으로 IL-12Rβ1 사슬이 또한 IL-12와 IL-23 사이에 공유된다. 그러나, IL-23 특이적 세포내 신호전달(예를 들어, STAT3 인산화) 및 T 세포에 의한 후속 IL-17 생성을 부여하는 것은 IL-23 수용체 복합체 IL-23R의 제2 성분의 IL-23p19 라이게이션이다(문헌 [Parham et al, 2002]; 문헌[Aggarwal et al. 2003]). 2개의 사이토카인 사이의 구조적 유사성에도 불구하고,

IL-23의 생물학적 기능은 IL-12의 것과는 구별된다는 것이 최근의 연구에서 입증되었다(문헌[Langrish et al, 2005]).

[0004] 항체에 의한 IL-12의 중화가 건선, 다발성 경화증(MS), 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 인슐린-의존성(1형) 당뇨병, 및 포도막염의 동물 모델을 치료함에 있어서 효과적이므로, IL-12 및 Th1 세포 집단의 비정상적인 조절은 많은 면역-매개 질환과 관련되어 왔다(문헌[Leonard et al, 1995]; 문헌[Hong et al, 1999]; 문헌[Malfait et al, 1998]; 문헌[Davidson et al, 1998]). 그러나, 이러한 연구는 공유된 p40 서브유닛을 표적으로 하므로, IL-12 및 IL-23 모두가 생체 내에서 중화되었다. 따라서, IL-12 또는 IL-23 중 하나가 질환을 매개하는지, 질환을 억제하기 위해 두 사이토카인 모두를 억제해야 하는지 여부는 불분명하였다. IL-23 억제제가 항-IL-12p40 전략과 동등한 이점을 제공할 수 있다는 것이 최근의 연구에서 IL-23p19 결핍 마우스 또는 IL-23의 특이적 항체 중화를 통해 확인되었다(문헌[Cua et al, 2003], 문헌[Murphy et al, 2003], 문헌[Benson et al 2004]). 그러므로, 면역-매개 질환에서 IL-23의 특이적 역할에 대한 증거가 증가하고 있다. 그렇다면 IL-12 경로의 억제 없이 IL-23을 중화시키는 것은 중요한 숙주 방어 면역 기전에 제한된 영향을 갖는 면역-매개 질환의 효과적인 치료를 제공할 수 있을 것이다. 이는 현재의 치료 옵션에 비해 상당한 개선을 나타낼 것이다.

[0005] 건선은 건선 관절염(PsA), 우울증, 심혈관 질환, 고혈압, 비만, 당뇨병, 대사 증후군, 및 크론병(Crohn's disease)과 같은 상당한 합병증을 갖는 통상적인 만성 면역-매개 피부 장애이다. 판상 건선은 이 질환의 가장 흔한 형태이며, 은백색 인설로 덮여 있는 경계가 뚜렷한 홍반성 병변으로 나타난다. 판상은 가렵고, 고통스럽고, 종종 보기 흉하고 불능화되며, 상당한 비율의 건선 환자가 손/손발톱, 얼굴, 발, 및 외생식기 상에 판상을 갖는다. 이와 같이, 건선은 신체적 피부학적 증상을 넘어서 연장되고 일상 활동을 방해하는 신체적이고 정신사회적인 부담을 부과하는 것을 포함하여, 상당한 정도로 건강 관련 삶의 질(HRQoL)에 부정적인 영향을 미친다. 예를 들어, 건선은 가족, 배우자, 사회 및 직장 관계에 부정적인 영향을 줄 수 있으며, 더 높은 우울증 발병률 및 자살 경향의 증가와 관련이 있다.

[0006] 건선 병변의 조직학적 특성은 비정상적인 각질형성세포 증식 및 분화뿐만 아니라 피부 침윤 및 CD3+ T 림프구와 수지상 세포의 공배치(co-localization)로 인해 두꺼워진 표피를 나타낸다. 건선의 병인이 잘 정의되어 있지는 않지만, 유전자 및 단백질 분석에 의하면 IL-12, IL-23 및 이들의 하류 분자가 건선 병변에서 과발현되며, 일부는 건선 질환의 중증도와 관련이 있을 수 있음이 밝혀졌다. 건선의 치료에 사용되는 일부 요법은 IL-12 및 IL-23 수준을 조절하며, 이는 이들의 효능에 기여하는 것으로 추정된다. Th1 및 Th17 세포는 혈관확장제, 화학유인물질의 생성 및 내피 세포에서의 부착 분자의 발현을 유도하는 이펙터 사이토카인을 생성할 수 있으며, 이는 결과적으로 단핵구 및 호중구 동원(recruitment), T 세포 침윤, 심혈관형성 및 각질형성세포 활성화 및 과형성을 촉진한다. 활성화된 각질형성세포는 호중구, 단핵구, T 세포 및 수지상 세포 수송(trafficking)을 촉진하는 화학유인물질 인자를 생성하여 염증 및 각질형성세포 과다증식의 주기를 확립할 수 있다.

[0007] 건선의 병인의 규명은 중앙 괴사 인자-알파(TNF- α), 인터류킨(IL)-12 및 IL-23 둘 모두, 및 가장 최근에는 IL-17 뿐만 아니라 IL-23 단독(구셀쿠맵을 사용한 1 상 및 2 상 임상 시험을 포함함)을 표적화하는 효과적인 생물학적 치료로 이어졌다. IL-12/23 항체 우스테키누맵은 미국, 유럽, 일본, 및 전세계 다른 여러 나라에서 중등도 내지 중증 판상 건선의 치료에 있어서 승인되었다. 제0주 및 제4주, 및 이어서 매 12 주마다 1회 피하 주사에 의해 투여된 우스테키누맵은, 건선에 대한 검증된 효능 도구인 건선 면적 및 중증도 지수에 의해 평가되는 바와 같이, 신속하고 지속적인 임상 반응을 나타냈다. TNF 길항제인 에타네르셉트와 우스테키누맵을 비교하는 3 상 연구는, 중등도 내지 중증 건선을 갖는 환자에서 12 주의 기간에 걸쳐 우스테키누맵의 효능이 에타네르셉트의 효능보다 우수하였음을 입증하였다. 또한, 보고된 유해 사례는 비교적 경미하였고, 대부분의 사례는 비인두염 및 상기도 감염과 같은 경미한 감염에 대한 감수성을 포함하였다. 12 주의 요법에 걸쳐 위약-치료 환자와 비교할 때, 우스테키누맵-치료 환자에서 감염률이 더 높지 않았으며; 이들은 더 낮은 우스테키누맵 용량에 비해 더 높은 용량과 관련하여 증가하지도 않았다. 또한, 심각한 감염, 심혈관 사례, 주사 부위 반응, 및 악성종양의 비율이 낮았다.

[0008] 구셀쿠맵(CNTO 1959로도 알려짐)은 IL-23의 p19 서브유닛에 결합하고 T 헬퍼(Th) 17 세포의 최종 분화에 필요한 IL-23의 세포내 및 하류 신호전달을 억제하는 완전 인간 IgG1 램다 단일클론 항체이다.

발명의 내용

[0009] 본 발명은, IL-12/23p40 항체로 치료한 환자가 부적절한 반응자인지 여부를 측정하는 단계; 측정하는 단계로부터 환자가 IL-12/23p40 항체 치료에 대해 부적절한 반응자인 것으로 결정하는 단계; 및 IL-12/23p40 항체 치료에 대해 부적절한 반응자인 것으로 결정된 환자에게, 항-IL-23 특이적 항체(IL-23p19 항체로도 지칭됨), 예를

들어, 구셀쿠맵을 안전하고 유효한 양으로 환자에게 피하 투여하는 단계를 포함하는, IL-12/23p40에 대한 항체 (예를 들어, 우스테키누맵)로 치료하여 IL-12/23p40 항체 치료에 대해 부적절한 반응자인 것으로 결정된 환자에서 건선을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0010] 또한 본 발명의 방법은, 환자에서 IGA 또는 PASI 점수를 측정함으로써 IL-12/23p40 항체로 치료한 환자가 부적절한 반응자인지 여부를 측정하며 2 이상의 IGA 점수(또는 PGA 점수) 또는 치료 전의 기준선 PASI 점수에 비교하여 75% 미만의 PASI 점수 개선에 의해 환자가 IL-12/23p40 항체 치료에 대한 부적절한 반응자인 것으로 결정되는 단계를 포함한다. 대안적으로, IL-12/23p40 항체 치료에 대한 부적절한 반응자는 건선이 완치 또는 근치되지 않는 환자이며, 이때 완치 또는 근치는 0 또는 1의 PGA/IGA 점수이다. 본 발명의 방법의 다른 태양에서, IL-23에 특이적인 항체는 초기 용량, 초기 용량 후 4 주, 및 4 주에서의 용량 후 매 8 주마다 투여되며, 환자는 IL-23에 특이적인 항체에 대한 반응자이고, 초기 치료 후 16, 20, 또는 28 주에 측정된 PASI75 이상, PASI90 이상, PASI100 이상 또는 PGA 0 또는 1 점수 또는 2 이상의 IGA 개선을 갖는 것으로 확인된다. 이 방법에서, IL-23(예를 들어, 구셀쿠맵)에 특이적인 항체는 피하 투여되며, 환자의 임의의 영역에서 건선을 안전하고 효과적으로 치료하고, 두피, 손발톱, 손, 및 발로 이루어진 군으로부터 선택되는 특이적 영역을 치료하기 위해 투여될 수 있으며, IL-23에 특이적인 항체는 25 mg 내지 200 mg의 용량으로 투여되고; IL-23에 특이적인 항체는 50 mg 또는 100 mg의 용량으로 투여된다.

[0011] 다른 태양에서, 본 발명의 방법에 사용되는 조성물은 항-IL-23 특이적 항체를 약 1.0 µg/ml 내지 약 1000 mg/ml, 구체적으로는 50 mg 또는 100 mg의 양으로 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 바람직한 실시 형태에서, 항-IL-23 특이적 항체는 100 mg/mL의 구셀쿠맵; 7.9%(w/v)의 수크로스, 4.0 mM의 히스티딘, 6.9 mM의 L-히스티딘 모노하이드로클로라이드 일수화물; 약제학적 조성물의 0.053%(w/v)폴리소르베이트 80이며; 희석제는 표준 상태에서의 물이다.

[0012] 본 발명의 다른 태양에서, 약제학적 조성물은 (i) 서열 번호 5, 서열 번호 20, 및 서열 번호 44의 중쇄 CDR 아미노산 서열; 및 (ii) 서열 번호 50, 서열 번호 56, 및 서열 번호 73의 경쇄 CDR 아미노산 서열을 포함하는 구셀쿠맵 CDR 서열을 갖는 100 mg/mL의 단리된 항-IL23 특이적 항체; 7.9%(w/v)의 수크로스, 4.0 mM의 히스티딘, 6.9 mM의 L-히스티딘 모노하이드로클로라이드 일수화물; 약제학적 조성물의 0.053%(w/v)폴리소르베이트 80을 포함하며; 희석제는 표준 상태에서의 물이다.

[0013] 본 발명의 방법의 다른 태양은 서열 번호 106의 구셀쿠맵 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열 번호 116의 구셀쿠맵 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 100 mg/mL의 단리된 항-IL-23 특이적 항체; 7.9%(w/v)의 수크로스, 4.0 mM의 히스티딘, 6.9 mM의 L-히스티딘 모노하이드로클로라이드 일수화물; 약제학적 조성물의 0.053%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며; 희석제는 표준 상태에서의 물이다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 유해 사례(AE) 흐름도로부터의 환자 배치를 나타낸다.

도 2a 내지 도 2d는 제16주 내지 제52주에 0 또는 1의 IGA 및 제16주에 비해 2-등급 이상의 개선(도 2a), PASI 75(도 2b), PASI 90(도 2c), 및 PASI 100(도 2d) 반응을 달성한 무작위 배정된 환자의 비율을 나타낸다. IGA= 연구자의 전반적 평가; PASI 75/90/100, 측정된 건선 면적 및 중증도 지수의 75%/90%/100% 이상의 개선.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 건선의 치료 방법은 단리된 재조합 및/또는 합성 항-IL-23 특이적 인간 항체 및 진단 및 치료 조성물을 투여하는 단계, 방법, 및 장치를 포함한다.

[0016] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "항-IL-23 특이적 항체", "항-IL-23 항체", "항체 부분", 또는 "항체 단편" 및/또는 "항체 변이체" 등은 중쇄 또는 경쇄의 하나 이상의 상보성 결정 영역 (CDR) 또는 이의 리간드 결합 부분, 중쇄 또는 경쇄 가변 영역, 중쇄 또는 경쇄 불변 영역, 프레임워크 영역, 또는 이의 임의의 부분, 또는 IL-23 수용체 또는 결합 단백질의 하나 이상의 부분과 같으나 이에 한정되지 않는 면역글로불린 분자의 적어도 일부를 포함하는 분자를 함유하는 임의의 단백질 또는 펩티드를 포함하며, 이는 본 발명의 항체 내로 혼입될 수 있다. 이러한 항체는 선택적으로 특이적 리간드에 추가로 영향을 주는데, 비제한적인 예로서, 이러한 항체는 시험관내에서, 원위치에서, 및/또는 생체내에서 하나 이상의 IL-23 활성 또는 결합, 또는 IL-23 수용체 활성 또는 결합을 조절, 감소, 증가, 길항화, 작용화, 완화, 경감, 차단, 억제, 저해, 및/또는 방해한다. 비제한적인

예로서, 본 발명의 적합한 항-IL-23 항체, 특정 부분, 또는 변이체는 하나 이상의 IL-23 분자, 또는 이의 특정 부분, 변이체, 또는 도메인에 결합할 수 있다. 적합한 항-IL-23 항체, 특정 부분, 또는 변이체는 또한 선택적으로 RNA, DNA, 또는 단백질 합성, IL-23 방출, IL-23 수용체 신호전달, 막 IL-23 절단, IL-23 활성화, IL-23 생성 및/또는 합성과 같으나 이에 한정되지 않는 하나 이상의 IL-23 활성화 또는 기능에 영향을 줄 수 있다.

[0017] 용어 "항체"는 추가로 항체, 이의 분해 단편, 특정 부분 및 변이체를 포함하고자 하며, 항체 모방체(mimetic)를 포함하거나, 단일쇄 항체 및 이의 단편을 포함하는, 항체 또는 이의 특정 단편 또는 부분의 구조 및/또는 기능을 모방하는 항체의 부분을 포함한다. 기능적 단편은 포유류 IL-23에 결합하는 항원-결합 단편을 포함한다. 예를 들어, Fab(예를 들어, 과파인 분해에 의함), Fab'(예를 들어, 펩신 분해 및 부분적인 환원에 의함), 및 F(ab')₂(예를 들어, 펩신 분해에 의함), facb(예를 들어, 플라스민 분해에 의함), pFc'(예를 들어, 펩신 또는 플라스민 분해에 의함), Fd(예를 들어, 펩신 분해, 부분적인 환원, 및 재응집에 의함), Fv 또는 scFv(예를 들어, 분자생물학 기술에 의함) 단편을 포함하지만 이에 한정되지 않는, IL-23 또는 이의 부분에 결합할 수 있는 항체 단편이 본 발명에 포함된다(예를 들어, 문헌[Colligan, Immunology, 상기 문헌] 참조).

[0018] 이러한 단편은 본 기술 분야에 알려져 있고/있거나 본 명세서에 기재되어 있는 바와 같은 효소에 의한 절단, 합성 또는 재조합 기술에 의해 생성될 수 있다. 항체는 또한 하나 이상의 정지 코돈이 천연 정지 부위의 상류에 도입된 항체 유전자를 사용하여 다양한 절단된(truncated) 형태로 생성될 수 있다. 예를 들어, 중쇄의 C_H1 도메인 및/또는 힌지 영역을 암호화하는 DNA 서열을 포함하도록, F(ab')₂ 중쇄 부분을 암호화하는 조합 유전자를 설계할 수 있다. 항체의 다양한 부분은 통상의 기술에 의해 화학적으로 함께 연결될 수 있거나, 유전 공학 기술을 사용하여 연속 단백질로서 제조될 수 있다.

[0019] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "인간 항체"는 실질적으로 단백질의 모든 부분(예를 들어, CDR, 프레임워크, C_L, C_H 도메인(예를 들어 C_H1, C_H2, C_H3), 힌지, (V_L, V_H))이 작은 서열 변화 또는 변이만을 포함하고, 인간에서 실질적으로 비면역원성인 항체를 말한다. "인간 항체"는 또한 인간 생식세포계열 면역글로불린 서열로부터 유래되거나 이와 거의 일치하는 항체일 수 있다. 인간 항체는 생식세포계열 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관 내에서의 무작위 또는 부위 특이적 돌연변이 유발에 의해, 또는 생체 내에서의 체세포 돌연변이에 의해 도입되는 돌연변이)를 포함할 수 있다. 종종, 이는 인간 항체가 인간에서 실질적으로 비면역원성을 의미한다. 인간 항체는 이들의 아미노산 서열 유사성에 기초하여 그룹으로 분류된다. 따라서, 서열 유사성 검색을 사용하여, 유사한 선형 서열을 갖는 항체를 주형으로 선택하여 인간 항체를 생성할 수 있다. 유사하게, 영장류(원숭이, 개코원숭이, 침팬지 등), 설치류(마우스, 쥐, 토끼, 기니 피그, 햄스터 등) 및 기타 포유류에 지정된 항체는 이러한 종, 아속, 속, 아과, 및 과 특이적 항체를 지정한다. 추가로, 키메라 항체는 상기의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 이러한 변화 또는 변이는 선택적으로 그리고 바람직하게는, 변형되지 않은 항체에 비해 인간 또는 다른 종에서의 면역원성을 유지시키거나 감소시킨다. 따라서, 인간 항체는 키메라 또는 인간화 항체와 구별된다.

[0020] 인간 항체는 기능적으로 재배열된 인간 면역글로불린(예를 들어, 중쇄 및/또는 경쇄) 유전자를 발현할 수 있는 인간의 동물 또는 원핵 또는 진핵세포에 의해 생성될 수 있다는 점이 주목된다. 추가로, 인간 항체가 단일쇄 항체일 때, 인간 항체는 고유 인간 항체에서는 발견되지 않는 링커(linker) 펩티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, Fv는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 연결하는 링커 펩티드, 예를 들어 2 내지 약 8개의 글라이신 또는 다른 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 링커 펩티드는 인간 기원인 것으로 생각된다.

[0021] 적어도 2개의 상이한 항원에 대한 결합 특이성을 갖는 단일클론, 바람직하게는, 인간 또는 인간화 항체인 이중 특이성(bispecific), 이종특이성(heterospecific), 이형접합성(heteroconjugate) 또는 유사 항체도 사용할 수 있다. 이 경우에, 결합 특이성 중 하나는 하나 이상의 IL-23 단백질에 대한 것이고, 다른 하나는 임의의 다른 항원에 대한 것이다. 이종특이성 항체를 제조하는 방법은 본 기술 분야에 알려져 있다. 통상적으로, 이중특이성 항체의 재조합 생성은 2개의 중쇄가 상이한 특이성을 갖는, 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 동시 발현에 기초한다(문헌[Milstein and Cuello, Nature 305:537 (1983)]). 면역글로불린 중쇄 및 경쇄의 무작위 분류로 인해, 이러한 하이브리도마(쿼드로마(quadroma))는 하나만 정확한 이중특이적 구조를 갖는 10개의 상이한 항체 분자의 잠재적인 혼합물을 생성한다. 일반적으로 친화성 크로마토그래피 단계에 의해 수행되는 정확한 분자의 정제는 다소 성가시며, 생성물 수율도 낮다. 유사한 절차가, 예를 들어 국제특허 공개 WO 93/08829호, 미국 특허 제6210668호, 제6193967호, 제6132992호, 제6106833호, 제6060285호, 제6037453호, 제6010902호, 제5989530호, 제5959084호, 제5959083호, 제5932448호, 제5833985호, 제5821333호, 제5807706호, 제5643759호, 제5601819호, 제5582996호, 제5496549호, 제4676980호, 국제특허 공개 WO 91/00360호, WO 92/00373호, 유럽 특허

제03089호, 문헌[Traunecker et al., EMBO J. 10:3655 (1991)], 문헌[Suresh et al., Methods in Enzymology 121:210 (1986)]에 개시되어 있으며, 이들 각각은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0022] 본 발명의 방법 및 조성물에 유용한 항-IL-23 특이적(IL-23 특이적 항체로도 명명됨)(또는 IL-23에 대한 항체)은 선택적으로 IL-23에 대한 높은 친화도 결합, 및 선택적으로 그리고 바람직하게는 낮은 독성을 특징으로 할 수 있다. 특히, 개별 성분, 예를 들어 가변 영역, 불변 영역 및 프레임워크가 개별적으로 및/또는 공동으로, 선택적으로 그리고 바람직하게는 낮은 면역원성을 갖는 본 발명의 항체, 특정 단편 또는 변이체가 본 발명에서 유용하다. 본 발명에서 사용할 수 있는 항체는 선택적으로 측정가능한 정도로 증상을 완화하고, 낮고/낮거나 허용가능한 독성을 보이면서 장기간 동안 환자를 치료할 수 있는 능력을 특징으로 한다. 낮거나 허용가능한 면역원성 및/또는 높은 친화도뿐만 아니라 다른 적합한 특성이 달성되는 치료 결과에 기여할 수 있다. 본 명세서에서 "낮은 면역원성"은 치료한 환자의 약 75% 미만, 또는 바람직하게는 약 50% 미만에서 유의미한 HAHA, HACA 또는 HAMA 반응을 야기하고/하거나 치료한 환자에서 낮은 역가 (이중 항원 효소 면역검정으로 측정할 때, 약 300 미만, 바람직하게는 약 100 미만)를 야기하는 것으로서 정의된다 (전체적으로 본 명세서에 참고로 포함되는 문헌[Elliott et al., Lancet 344:1125-1127 (1994)]). "낮은 면역원성"은 또한 항-IL-23 항체로 치료한 환자에서 항-IL-23 항체에 대한 항체의 적정 수준의 발생률이 치료 기간 동안 권장 치료 과정에서 권장 투여량으로 치료한 환자의 25% 미만, 바람직하게는 치료한 환자의 10% 미만으로 발생하는 것으로 정의될 수 있다.

[0023] 용량, 투여 계획, 치료, 또는 방법과 관련하여 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "효능" 및 "효과적인"은 특정 용량, 투여량, 또는 치료 계획의 유효성을 지칭한다. 효능은 본 발명의 제제에 반응하는 질환 경과의 변화에 기초하여 측정될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항-IL23 특이적 항체(예를 들어, 항-IL23 특이적 항체 구셀쿠맵)는 개선, 바람직하게는 치료되는 장애의 중증도를 반영하는 하나 이상의 지표의 지속적인 개선을 유도하기에 충분한 양 및 시간 동안 환자에게 투여된다. 치료의 양 및 시간이 충분한지 여부를 결정하기 위해 대상의 질병, 질환, 또는 병태의 정도를 반영하는 다양한 지표를 평가할 수 있다. 이러한 지표는, 예를 들어 문제의 장애의 질환 중증도, 증상, 또는 징후의 임상적으로 인정된 지표를 포함한다. 개선의 정도는 일반적으로 의사에 의해 결정되며, 의사는 징후, 증상, 생검체, 또는 다른 시험 결과에 기초하여 이러한 결정을 할 수 있고, 또한 의사는 대상에게 운영되는 설문지, 예컨대 주어진 질환에 대해 개발된 삶의 질 설문지를 사용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항-IL23 특이적 항체는 건선과 관련된 환자의 병태의 개선을 달성하기 위해 투여될 수 있다. 개선은 질환 활성 지수의 개선에 의해, 임상 증상의 완화에 의해, 또는 질환 활성의 임의의 다른 척도에 의해 나타날 수 있다. 몇몇 이러한 질환 지수는 연구자의 전반적 평가(IGA), 의사의 전반적 평가(PGA), 또는 건선 면적 및 중증도 지수(PASI) PASI 점수이다. IGA, PGA, 또는 PASI 점수는 건선에 대해 확립되고 검증된 질환 활성 지수이다. 추가의 척도는 두피-특이적 IGA(ss-IGA), 손톱 의사의 전반적 평가(f-PGA: fingernail Physician's Global Assessment), 손발톱 건선 면적 및 중증도 지수(NAPSI), 및 손/발의 PGA(hf-PGA)이다.

[0024] 본 발명의 항-IL23 특이적 항체(예를 들어, 항-IL23 특이적 항체 구셀쿠맵)를 이용한 용량, 투여 계획, 치료, 또는 방법에 관한 것으로서, 용어 "안전한"은, 임상 시험 단계, 예를 들어 3 상 시험에 기초하여 치료 표준 또는 다른 대조약에 비교한, 치료로 인한 유해 사례(AE 또는 TEAE로 지칭됨)의 허용가능한 빈도 및/또는 허용가능한 중증도를 갖는 유리한 위험:이익 비를 지칭한다. 유해 사례는 의약품을 투여한 환자에서의 의외의 의학적 사건이다. 특히, 본 발명의 항-IL23 특이적 항체를 이용한 용량, 투여 계획, 또는 치료와 관련하여 "안전한"은, 속성이 항-IL23 특이적 항체의 사용으로 인한 것일 가능성이 있거나, 개연성이 있거나, 가능성이 매우 높은 것으로 간주되는 경우에 항체의 투여와 관련된 유해 사례의 허용가능한 빈도 및/또는 허용가능한 중증도를 갖는 것을 지칭한다.

[0025] 유용성

[0026] 본 발명의 단리된 핵산은 하나 이상의 항-IL-23 항체 또는 이의 특정 변이체의 생성에 사용될 수 있으며, 이는 건선을 진단하거나, 모니터링하거나, 조절하거나, 치료하거나, 경감시키거나, 그의 발생의 예방을 돕거나, 그의 증상을 감소시키기 위해, 세포, 조직, 기관, 또는 동물(포유류 및 인간을 포함함)에서 측정 또는 효과를 위해 사용될 수 있다.

[0027] 이러한 방법은 증상, 효과, 또는 기전의 이러한 조절, 치료, 완화, 예방, 또는 감소를 필요로 하는 세포, 조직, 기관, 동물, 또는 환자에게 하나 이상의 항-IL-23 항체를 포함하는 조성물 또는 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재되거나 관련 기술 분야에 알려진 바와 같이, 알려진 방법을 사용하여 수행하고 측정된 유효량은 단일 (예를 들어, 볼루스(bolus)), 다중 또는 연속 투여당 약 0.001 내지 500 mg/kg의 양, 또는 단일, 다중 또는 연속 투여당 0.01 내지 5000 µg/ml 혈청 농도의 혈청 농도를 달성하는

양, 또는 그 안의 임의의 유효 범위 또는 값을 포함할 수 있다.

[0028]

인용

[0029]

구체적으로 지정되는지 여부에 관계 없이 본 명세서에서 인용된 모든 간행물 또는 특허는 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함되며, 이는 그들이 본 발명의 시점에서의 최신의 기술을 보여주고/주거나 본 발명의 설명 및 용이성을 제공하기 때문이다. 간행물은 임의의 학술 간행물 또는 특허 간행물, 또는 모든 기록 형식, 전자 형식 또는 인쇄 형식을 포함하는 임의의 매체 형식으로 이용가능한 또 다른 정보를 가리킨다. 하기 참고문헌은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다: 문헌[Ausubel, et al., ed., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY (1987-2001)]; 문헌[Sambrook, et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, NY (1989)]; 문헌[Harlow and Lane, antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NY (1989)]; 문헌[Colligan, et al., eds., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, Inc., NY (1994-2001)]; 문헌[Colligan et al., Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001)].

[0030]

본 발명의 항체 - 생성 및 제조

[0031]

본 발명의 방법에 사용되는 하나 이상의 항-IL-23 항체는 본 기술 분야에 잘 알려진 바와 같이, 세포주, 혼합 세포주, 무한증식(immortalized) 세포, 또는 무한증식 세포의 클론 집단에 의해 선택적으로 생성될 수 있다. 예를 들어, 각각 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함되는, 문헌[Ausubel, et al., ed., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY (1987-2001)]; 문헌[Sambrook, et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, NY (1989)]; 문헌[Harlow and Lane, antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NY (1989)]; 문헌[Colligan, et al., eds., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, Inc., NY (1994-2001)]; 문헌[Colligan et al., Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001)]을 참조한다.

[0032]

바람직한 항-IL-23 항체는 서열 번호 106의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열 번호 116의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖고 서열 번호 5, 서열 번호 20, 및 서열 번호 44의 중쇄 CDR 아미노산 서열; 및 서열 번호 50, 서열 번호 56, 및 서열 번호 73의 경쇄 CDR 아미노산 서열을 갖는 구셀쿠맙 (CNT01959로도 지칭됨)이다. 다른 항-IL-23 항체는 그 전체 내용이 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제7,935,344호에 기재되고 본 명세서에 열거된 서열을 갖는다.

[0033]

단리된 IL-23 단백질 및/또는 이의 부분과 같은 적절한 면역원성 항원(합성 펩티드와 같은 합성 분자를 포함함)에 대해 인간 IL-23 단백질 또는 이의 단편에 특이적인 인간 항체를 발생시킬 수 있다. 다른 특이적 또는 일반적 포유류 항체를 유사하게 발생시킬 수 있다. 면역원성 항원의 제조 및 단일클론 항체 생성은 임의의 적합한 기술을 사용하여 수행될 수 있다.

[0034]

한 방법에서, 하이브리도마(hybridoma)는 적합한 무한증식 세포주 (예를 들어, Sp2/0, Sp2/0-AG14, NS0, NS1, NS2, AE-1, L.5, L243, P3X63Ag8.653, Sp2 SA3, Sp2 MA1, Sp2 SS1, Sp2 SA5, U937, MLA 144, ACT IV, MOLT4, DA-1, JURKAT, WEHI, K-562, COS, RAJI, NIH 3T3, HL-60, MLA 144, NAMALWA, NEURO 2A 등과 같으나 이에 한정되지 않는 골수종 세포주, 또는 이종골수종(heteromyeloma), 이의 융합 산물, 또는 이로부터 유도되는 임의의 세포 또는 융합 세포, 또는 본 기술 분야에 알려진 임의의 다른 적합한 세포주) (예를 들어, www.atcc.org, www.lifetech.com 등 참조)를, 내인성 또는 이종 핵산으로서, 재조합 또는 내인성 바이러스, 세균, 조류, 원핵 생물, 양서류, 곤충, 파충류, 어류, 포유동물, 설치류, 말, 양(ovine), 염소, 양, 영장류, 진핵생물, 게놈 DNA, cDNA, rDNA, 미토콘드리아 DNA 또는 RNA, 엽록체 DNA 또는 RNA, hnRNA, mRNA, tRNA, 단일, 이중 또는 삼중 가닥, 혼성화된 것 등, 또는 이들의 임의의 조합으로서, 단리되거나 클로닝된 비장, 말초 혈액, 림프선, 편도선, 또는 다른 면역 세포 또는 B 세포 함유 세포, 또는 중쇄 또는 경쇄 불변 또는 가변 또는 프레임워크 또는 CDR 서열을 발현하는 임의의 다른 세포와 같으나 이에 한정되지 않는 항체 생성 세포와 융합시켜 생성된다. 예를 들어, 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함되는, 문헌[Ausubel, 상기 문헌] 및 문헌[Colligan, Immunology, 상기 문헌, 챕터 2]을 참조한다.

[0035]

항체 생성 세포는 또한, 목적 항원으로 면역화된 인간 또는 다른 적합한 동물의 말초 혈액, 또는 바람직하게는 비장 또는 림프절로부터 얻을 수 있다. 임의의 다른 적합한 숙주 세포를 사용하여 본 발명의 항체, 이의 특정 단편 또는 변이체를 암호화하는 이중 또는 내인성 핵산을 또한 발현할 수 있다. 융합된 세포 (하이브리도마) 또는 재조합 세포는 선택적 배양 조건 또는 다른 적합한 공지 방법을 사용하여 단리될 수 있고, 제한 희석 또는

세포 분류, 또는 다른 공지의 방법에 의해 클로닝될 수 있다. 원하는 특이성을 갖는 항체를 생성하는 세포를 적합한 분석 (예를 들어, ELISA)에 의해 선별할 수 있다.

[0036] 펩티드 또는 단백질 라이브러리(비제한적인 예를 들어, 박테리오파지, 리보솜, 올리고뉴클레오티드, RNA, cDNA 등, 디스플레이 라이브러리; 예를 들어, 영국 캠브리지셔 소재의 Cambridge antibody Technologies; 독일 마르틴스레이드/플라네그 소재의 MorphoSys; 영국 스코틀랜드 아버딘 소재의 Biovation; 스웨덴 룬드 소재의 BioInvent; Dyax Corp., Enzon, Affymax/Biosite; 캘리포니아주 버클리 소재의 Xoma; Ixsys로부터 입수가 가능함. 예를 들어, EP 368,684, PCT/GB91/01134; PCT/GB92/01755; PCT/GB92/002240; PCT/GB92/00883; PCT/GB93/00605; US 08/350260(5/12/94); PCT/GB94/01422; PCT/GB94/02662; PCT/GB97/01835; (CAT/MRC); WO90/14443; WO90/14424; WO90/14430; PCT/US94/1234; WO92/18619; WO96/07754; (Scripps); WO96/13583, WO97/08320(MorphoSys); WO95/16027(BioInvent); WO88/06630; WO90/3809(Dyax); US 4,704,692(Enzon); PCT/US91/02989(Affymax); WO89/06283; EP 371 998; EP 550 400; (Xoma); EP 229 046; PCT/US91/07149(Ixsys) 참조; 또는 체계적으로 생성된 펩티드 또는 단백질 - US 5723323, 5763192, 5814476, 5817483, 5824514, 5976862, WO 86/05803, EP 590 689(Ixsys, Applied Molecular Evolution(AME)의 전신, 각각은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함됨))로부터 재조합 항체를 선택하는 방법, 또는 본 기술 분야에 알려지고/알려지거나 본 명세서에 기재된 바와 같이 인간 항체의 레퍼토리를 생성할 수 있는 트랜스제닉 동물(예를 들어, SCID 마우스, 문헌[Nguyen et al., Microbiol. Immunol. 41:901-907 (1997)]; 문헌[Sandhu et al., Crit. Rev. Biotechnol. 16:95-118 (1996)]; 문헌[Eren et al., Immunol. 93:154-161 (1998)], 관련 특허 및 출원과 더불어 각각 전체적으로 참고로 포함됨)의 면역화에 의존하는 방법을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 요구되는 특이성의 항체를 생성하거나 단리하는 다른 적합한 방법을 사용할 수 있다. 이러한 기술은 리보솜 디스플레이(문헌[Hanes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94:4937-4942 (May 1997)]; 문헌[Hanes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:14130-14135 (Nov. 1998)]); 단일 세포 항체 생성 기술(예를 들어, 선택된 림프구 항체 방법("SLAM")(미국 특허 제5,627,052호, 문헌[Wen et al., J. Immunol. 17:887-892(1987)]; 문헌[Babcook et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:7843-7848 (1996)]); 겔 마이크로소적 및 유세포 분석법(문헌[Powell et al., Biotechnol. 8:333-337 (1990)]; 미국 매사추세츠주 캠브리지 소재의 One Cell Systems; 문헌[Gray et al., J. Imm. Meth. 182:155-163(1995)]; 문헌[Kenny et al., Bio/Technol. 13:787-790 (1995)]); B-세포 선택(문헌[Steenbakkers et al., Molec. Biol. Reports 19:125-134 (1994)]; 문헌[Jonak et al., Progress Biotech, Vol. 5, In Vitro Immunization in Hybridoma Technology, Borrebaeck, ed., Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, Netherlands (1988)])을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0037] 또한, 인간의 또는 인간 항체를 유전자 조작하거나 인간화하는 방법이 사용될 수 있으며, 이는 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 일반적으로, 인간화되거나 유전자 조작된 항체는 마우스, 쥐, 토끼, 인간의 영장류 또는 다른 포유동물과 같으나 이에 한정되지 않은 인간의 공급원으로부터의 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 이러한 인간의 아미노산 잔기는 종종 "도입(import)" 잔기로 지칭되고, 전형적으로 공지의 인간 서열의 "도입" 가변, 불변 또는 기타 도메인으로부터 취한 잔기로 대체된다.

[0038] 공지의 인간 Ig 서열은, 예를 들어 www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi; www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast; www.atcc.org/phage/hdb.html; www.mrc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php; www.kabatdatabase.com/top.html; [ftp.ncbi.nlm.nih.gov/repository/kabat](ftp://ncbi.nlm.nih.gov/repository/kabat); www.sciquest.com; www.abcam.com; www.antibodyresource.com/onlinecomp.html; www.public.iastate.edu/~pedro/research_tools.html; www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm; www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab; www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html; mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html; www.immunologylink.com; pathbox.wustl.edu/~hcenter/index.html; www.appliedbiosystems.com; www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody; www.m.ehime-u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html; www.biodesign.com; www.cancerresearchuk.org; www.biotech.ufl.edu; www.isac-net.org; baserv.uci.kun.nl/~jraats/links1.html; www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu; www.mrc-cpe.cam.ac.uk; www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html; http://www.bioinf.org.uk/abs; antibody.bath.ac.uk; www.unizh.ch; www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s; www.nimr.mrc.ac.uk/CC/caewg/caewg.html; www.path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/TAHHP.html; www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html; www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html; www.jerini.de; 문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health (1983)]에 개시되어 있으며, 각각은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

- [0039] 이러한 도입된 서열은 면역원성을 감소시키거나, 결합, 친화도, 온-레이트(on-rate), 오프-레이트(off-rate), 결합활성(avidity), 특이성, 반감기, 또는 본 기술 분야에 알려진 임의의 다른 적합한 특성을 감소시키거나, 향상시키거나, 변형시키기 위해 사용될 수 있다. 일반적으로, CDR 잔기는 직접적이고 가장 실질적으로 항원 결합에 영향을 준다. 따라서, 가변 및 불변 영역의 인간외 서열은 인간 또는 다른 아미노산으로 대체될 수 있는 반면에, 인간의 또는 인간 CDR 서열의 일부 또는 전부가 유지된다.
- [0040] 항체는 또한 선택적으로 항원에 대한 높은 친화도와 다른 유리한 생물학적 특성을 유지하면서 인간화 또는 인간 항체로 유전자 조작될 수 있다. 이러한 목적을 달성하기 위해, 인간화 (또는 인간) 항체는 선택적으로 모 (parental) 서열 및 인간화 서열의 3차원 모델을 사용하여 모 서열 및 다양한 개념적(conceptual) 인간화 생성물을 분석하는 과정에 의해 제조될 수 있다. 3차원 면역글로불린 모델이 일반적으로 이용가능하며, 당업자에게 잘 알려져 있다. 선택된 후보 면역글로불린 서열의 가능한 3차원 입체형태 구조를 예시하고 디스플레이하는 컴퓨터 프로그램이 이용가능하다. 이러한 디스플레이를 조사하여, 후보 면역글로불린 서열이 기능할 때 잔기의 가능한 역할을 분석할 수 있으며, 즉, 이의 항원에 결합하는 후보 면역글로불린의 능력에 영향을 주는 잔기를 분석할 수 있다. 이러한 방식으로, 프레임워크 (FR) 잔기는 원하는 항체 특징, 예컨대 표적 항원(들)에 대한 친화도 증가가 달성되도록 공통 서열 및 도입 서열로부터 선택되고 조합될 수 있다.
- [0041] 추가로, 본 발명의 방법에 사용되는 인간 IL-23 특이적 항체는 인간 생식세포계열 경쇄 프레임워크를 포함할 수 있다. 특정 실시 형태에서, 경쇄 생식세포계열 서열은 A1, A10, A11, A14, A17, A18, A19, A2, A20, A23, A26, A27, A3, A30, A5, A7, B2, B3, L1, L10, L11, L12, L14, L15, L16, L18, L19, L2, L20, L22, L23, L24, L25, L4/18a, L5, L6, L8, L9, O1, O11, O12, O14, O18, O2, O4 및 O8을 포함하지만 이에 한정되지 않는 인간 VK 서열로부터 선택된다. 소정 실시 형태에서, 이러한 경쇄 인간 생식세포계열 프레임워크는 V1-11, V1-13, V1-16, V1-17, V1-18, V1-19, V1-2, V1-20, V1-22, V1-3, V1-4, V1-5, V1-7, V1-9, V2-1, V2-11, V2-13, V2-14, V2-15, V2-17, V2-19, V2-6, V2-7, V2-8, V3-2, V3-3, V3-4, V4-1, V4-2, V4-3, V4-4, V4-6, V5-1, V5-2, V5-4 및 V5-6으로부터 선택된다.
- [0042] 다른 실시 형태에서, 본 발명의 방법에 사용되는 인간 IL-23 특이적 항체는 인간 생식세포계열 중쇄 프레임워크를 포함할 수 있다. 특정 실시 형태에서, 이러한 중쇄 인간 생식세포계열 프레임워크는 VH1-18, VH1-2, VH1-24, VH1-3, VH1-45, VH1-46, VH1-58, VH1-69, VH1-8, VH2-26, VH2-5, VH2-70, VH3-11, VH3-13, VH3-15, VH3-16, VH3-20, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH3-33, VH3-35, VH3-38, VH3-43, VH3-48, VH3-49, VH3-53, VH3-64, VH3-66, VH3-7, VH3-72, VH3-73, VH3-74, VH3-9, VH4-28, VH4-31, VH4-34, VH4-39, VH4-4, VH4-59, VH4-61, VH5-51, VH6-1 및 VH7-81로부터 선택된다.
- [0043] 특정 실시 형태에서, 경쇄 가변 영역 및/또는 중쇄 가변 영역은 프레임워크 영역 또는 프레임워크 영역의 적어도 일부 (예를 들어, 2 또는 3개의 하위영역, 예컨대 FR2 및 FR3를 함유함)를 포함한다. 소정 실시 형태에서, 적어도 FRL1, FRL2, FRL3 또는 FRL4는 완전 인간이다. 다른 실시 형태에서, 적어도 FRH1, FRH2, FRH3 또는 FRH4는 완전 인간이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 FRL1, FRL2, FRL3 또는 FRL4는 생식세포계열 서열 (예를 들어, 인간 생식세포계열)이거나, 특정 프레임워크에 대한 인간 공통 서열 (상술한 공지의 인간 Ig 서열의 공급원에서 용이하게 입수가 가능함)을 포함한다. 다른 실시 형태에서, 적어도 FRH1, FRH2, FRH3 또는 FRH4는 생식세포계열 서열 (예를 들어, 인간 생식세포계열)이거나, 특정 프레임워크에 대한 인간 공통 서열을 포함한다. 바람직한 실시 형태에서, 프레임워크 영역은 완전 인간 프레임워크 영역이다.
- [0044] 각각 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[Winter](문헌[Jones et al., Nature 321:522 (1986)]; 문헌[Riechmann et al., Nature 332:323 (1988)]; 문헌[Verhoeyen et al., Science 239:1534 (1988)]), 문헌[Sims et al., J. Immunol. 151: 2296 (1993)]; 문헌[Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901 (1987)], 문헌[Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:4285 (1992)]; 문헌[Presta et al., J. Immunol. 151:2623 (1993)], 미국 특허 제5723323호, 제5976862호, 제5824514호, 제5817483호, 제5814476호, 제5763192호, 제5723323호, 제5,766886호, 제5714352호, 제6204023호, 제6180370호, 제5693762호, 제5530101호, 제5585089호, 제5225539호; 제4816567호, PCT/: US98/16280, US96/18978, US91/09630, US91/05939, US94/01234, GB89/01334, GB91/01134, GB92/01755; WO90/14443, WO90/14424, WO90/14430, EP 229246, 그 안에 인용된 참고 문헌에 기재된 것들과 같으나 이에 한정되지 않는 임의의 알려진 방법을 사용하여, 본 발명의 항체의 인간화 또는 조작을 수행할 수 있다
- [0045] 소정 실시 형태에서, 항체는 변경된 (예를 들어, 돌연변이화된) Fc 영역을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, Fc 영역을 변경하여 항체의 이펙터 기능을 감소시키거나 향상시킨다. 일부 실시 형태에서, Fc 영역은

IgM, IgA, IgG, IgE 또는 다른 동종형으로부터 선택된 동종형이다. 대안적으로 또는 추가적으로, 아미노산 변형을 IL-23 결합 분자의 Fc 영역의 C1q 결합 및/또는 보체 의존성 세포독성 기능을 변경하는 하나 이상의 추가의 아미노산 변형과 조합하는 데 유용할 수 있다. 특정 목적 출발 폴리펩티드는 C1q에 결합하여, 보체 의존성 세포독성 (CDC)을 나타내는 것일 수 있다. 기존의 C1q 결합 활성, 선택적으로 CDC를 매개하는 능력을 추가로 가진 폴리펩티드는 변형되어, 이러한 활성의 하나 또는 둘 모두가 향상될 수 있다. C1q를 변경하고/하거나 이의 보체 의존성 세포독성 기능을 변형시키는 아미노산 변형이, 예를 들어 본 명세서에 참고로 포함되는, W00042072에 기재되어 있다.

[0046] 상기 개시된 바와 같이, 예를 들어 C1q 결합 및/또는 Fc γ R 결합을 변형시키고 이에 의해 보체 의존성 세포독성 (CDC) 활성 및/또는 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC) 활성을 변화시킴으로써, 변경된 이펙터 기능을 갖는 본 발명의 인간 IL-23 특이적 항체의 Fc 영역을 설계할 수 있다. "이펙터 기능"은 (예를 들어, 대상에서) 생물학적 활성을 활성화하거나 감소시키는 원인이다. 이펙터 기능의 예는 C1q 결합; CDC; Fc 수용체 결합; ADCC; 식작용; 세포 표면 수용체(예를 들어, B 세포 수용체; BCR)의 하향 조절 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 이러한 이펙터 기능은 Fc 영역이 결합 도메인(예를 들어, 항체 가변 도메인)과의 조합될 것을 필요로 할 수 있으며, 다양한 분석(예를 들어, Fc 결합 분석, ADCC 분석, CDC 분석 등)을 사용하여 평가할 수 있다.

[0047] 예를 들어, 개선된 C1q 결합 및 개선된 Fc γ RIII 결합을 갖는(예를 들어, 개선된 ADCC 활성 및 개선된 CDC 활성 둘 모두를 갖는) 인간 IL-23(또는 항-IL-23) 항체의 변이체 Fc 영역을 생성할 수 있다. 대안적으로, 이펙터 기능이 감소되거나 제거되기를 원하는 경우, 변이체 Fc 영역을 감소된 CDC 활성 및/또는 감소된 ADCC 활성으로 유전자 조작할 수 있다. 다른 실시 형태에서, 이러한 활성 중 하나만을 증가시킬 수 있고, 선택적으로, 다른 활성도 감소시킬 수 있다 (예를 들어, 개선된 ADCC 활성을 갖지만 감소된 CDC 활성을 가지거나, 그 반대의 경우인 Fc 영역 변이체를 생성하기 위해).

[0048] Fc 돌연변이는 또한 유전자 조작(engineer)에 도입되어, 이들과 신생아 Fc 수용체 (FcRn)의 상호작용을 변경하고, 이들의 약물동태학적 특성을 개선할 수 있다. FcRn에 대한 개선된 결합을 갖는 인간 Fc 변이체들의 수집이 기재되어 있다(문헌[Shields et al.,(2001). High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the Fc γ R, J. Biol. Chem. 276:6591-6604]).

[0049] 다른 유형의 아미노산 치환은 인간 IL-23 특이적 항체의 Fc 영역의 글리코실화 패턴을 변경하는 역할을 한다. Fc 영역의 글리코실화는 전형적으로 N-결합 또는 O-결합이다. N-결합은 아스파라긴 잔기의 측쇄에 대한 탄수화물 모이어티의 부착을 지칭한다. O-결합 글리코실화는 5-하이드록시프롤린 또는 5-하이드록시라이신이 또한 사용될 수 있지만, 가장 일반적으로는 세린 또는 트레오닌 하이드록시아미노산에 대한 당 N-아세틸갈락토사민, 갈락토스 또는 자일로스 중 하나의 부착을 지칭한다. 아스파라긴 측쇄 펩티드 서열에 대한 탄수화물 모이어티의 효소적 부착을 위한 인식 서열은 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌이며, 이때 X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산이다. 따라서, 폴리펩티드에서 이러한 펩티드 서열 중 하나의 존재는 잠재적인 글리코실화 부위를 생성한다.

[0050] 예를 들어, 폴리펩티드에서 발견되는 하나 이상의 글리코실화 부위(들)를 제거하고/하거나 폴리펩티드에 존재하지 않는 하나 이상의 글리코실화 부위를 첨가하여 글리코실화 패턴을 변경할 수 있다. 인간 IL-23 특이적 항체의 Fc 영역에 글리코실화 부위를 첨가하는 것은, 그것이 상기 기재된 트라이펩티드 서열 중 하나 이상을 함유하도록 아미노산 서열을 변경함으로써 편리하게 수행된다(N-결합 글리코실화 부위의 경우). 예시적인 글리코실화 변이체는 중쇄의 잔기 Asn 297의 아미노산 치환을 갖는다. (O-결합 글리코실화 부위의 경우) 변경은 원래 폴리펩티드의 서열에 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기의 첨가에 의해 또는 이에 의한 치환에 의해 또한 이루어질 수 있다. 추가로, Asn 297의 Ala로의 변경은 글리코실화 부위 중 하나를 제거할 수 있다.

[0051] 소정 실시 형태에서, 본 발명의 인간 IL-23 특이적 항체가 베타 (1,4)-N-아세틸글루코사미닐트랜스페라아제 III(GnT III)을 발현하는 세포에서 발현되어, GnT III이 인간 IL-23 항체에 GlcNAc를 첨가한다. 이러한 방식으로 항체를 생성하는 방법이 W0/9954342, W0/03011878, 특허 출원 공개 제20030003097A1호, 및 문헌[Umana et al., Nature Biotechnology, 17:176-180, Feb. 1999]에 제공되며; 이들 모두는 전체적으로 본 명세서에 참고로 구체적으로 포함된다.

[0052] 또한 선택적으로 항-IL-23 항체는 본 명세서에 기재되고/되거나 본 기술 분야에 알려진 바와 같이, 인간 항체의 레퍼토리를 생성할 수 있는 트랜스제닉 동물(예를 들어, 마우스, 쥐, 햄스터, 인간의 영장류 등)의 면역화에 의해 생성될 수 있다. 인간 항-IL-23 항체를 생성하는 세포는 상기 동물로부터 분리되고, 본 명세서에 기재된 방

법과 같은 적절한 방법을 사용하여 무한증식될 수 있다.

[0053] 인간 항원에 결합하는 인간 항체의 레퍼토리를 생성할 수 있는 트랜스제닉 마우스는 알려진 방법(비제한적인 예를 들어, 각각 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된, Lonberg 등에게 허여된 미국 특허 제5,770,428호, 제5,569,825호, 제5,545,806호, 제5,625,126호, 제5,625,825호, 제5,633,425호, 제5,661,016호, 및 제5,789,650호; Jakobovits 등의 WO 98/50433, Jakobovits 등의 WO 98/24893, Lonberg 등의 WO 98/24884, Lonberg 등의 WO 97/13852, Lonberg 등의 WO 94/25585, Kucherlapate 등의 WO 96/34096, Kucherlapate 등의 EP 0463 151 B1, Kucherlapate 등의 EP 0710 719 A1, Surani 등의 미국 특허 제5,545,807호, Bruggemann 등의 WO 90/04036, Bruggemann 등의 EP 0438 474 B1, Lonberg 등의 EP 0814 259 A2, Lonberg 등의 GB 2 272 440 A, 문헌[Lonberg *et al.*, *Nature* 368:856-859 (1994)], 문헌[Taylor *et al.*, *Int. Immunol.* 6(4):579-591 (1994)], 문헌[Green *et al.*, *Nature Genetics* 7:13-21 (1994)], 문헌[Mendez *et al.*, *Nature Genetics* 15:146-156 (1997)], 문헌[Taylor *et al.*, *Nucleic Acids Research* 20(23):6287-6295 (1992)], 문헌[Tuailon *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* 90(8):3720-3724 (1993)], 문헌[Lonberg *et al.*, *Int Rev Immunol* 13(1):65-93 (1995)], 및 문헌[Fishwald *et al.*, *Nat Biotechnol* 14(7):845-851(1996)]에 의해 생성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 마우스는 기능적으로 재배열되거나, 기능적으로 재배열될 수 있는 하나 이상의 인간 면역글로불린 유전자좌로부터의 DNA를 포함하는 하나 이상의 트랜스유전자(transgene)를 포함한다. 상기 마우스에서 내인성 면역글로불린 유전자좌는 파괴되거나 결실되어, 내인성 유전자에 의해 암호화되는 항체를 생성하는 동물의 능력을 제거할 수 있다.

[0054] 통상적으로 펩티드 디스플레이 라이브러리를 사용하여 유사한 단백질 또는 단편에 특이적으로 결합하는 항체를 스크리닝할 수 있다. 이러한 방법은 원하는 기능 또는 구조를 갖는 개별 구성원에 대하여 거대 펩티드 집단을 스크리닝하는 것을 포함한다. 펩티드 디스플레이 라이브러리의 항체 스크리닝은 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 디스플레이된 펩티드 서열의 길이는 3 내지 5000개 이상의 아미노산, 종종 5 내지 100개의 아미노산, 종종 약 8 내지 25개의 아미노산일 수 있다. 펩티드 라이브러리를 생성하기 위한 직접적인 화학적 합성 방법 외에도, 여러가지 재조합 DNA 방법이 기재되어 있다. 하나의 유형은 박테리오파지 또는 세포의 표면 상에 펩티드 서열을 디스플레이하는 것을 포함한다. 각각의 박테리오파지 또는 세포는 특정 디스플레이된 펩티드 서열을 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 이러한 방법이 PCT 특허 공개 91/17271호, 91/18980호, 91/19818호 및 93/08278호에 기재되어 있다.

[0055] 펩티드의 라이브러리를 생성하는 다른 시스템은 시험관 내에서의 화학적 합성 및 재조합 방법 모두의 양태를 포함한다. PCT 특허 공개 92/05258호, 92/14843호 및 96/19256호를 참조한다. 또한 미국 특허 제5,658,754호; 및 제5,643,768호를 참조한다. 펩티드 디스플레이 라이브러리, 벡터 및 스크리닝 키트는 인비트로젠(Invitrogen) (캘리포니아주 칼스바드) 및 캠프리지 안티바디 테크놀로지스(영국 캠프리지셔)와 같은 공급원으로부터 시판된다. 예를 들어, 엔존에 양도된 미국 특허 제4704692호, 제4939666호, 제4946778호, 제5260203호, 제5455030호, 제5518889호, 제5534621호, 제5656730호, 제5763733호, 제5767260호 및 제5856456호; 다이엑스에 양도된 제5223409호, 제5403484호, 제5571698호, 제5837500호, 아피맥스에 양도된 제5427908호, 제5580717호; 캠프리지 안티바디 테크놀로지스에 양도된 제5885793호; Genentech에 양도된 제5750373호, Xoma, Colligan에 양도된 제5618920호, 제5595898호, 제5576195호, 제5698435호, 제5693493호, 제5698417호, 상기 문헌; 문헌[Ausubel, 상기 문헌]; 또는 문헌[Sambrook, 상기 문헌]을 참조하며, 상기 특허 및 간행물 각각은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0056] 그들의 우유에 이러한 항체를 생성하는 트랜스제닉 동물 또는 포유류, 예컨대 염소, 소, 말, 양, 토끼 등을 제공하기 위해 하나 이상의 항-IL23 항체를 암호화하는 핵산을 사용하여 본 발명의 방법에 사용되는 항체를 또한 제조할 수 있다. 이러한 동물은 알려진 방법을 사용하여 제공할 수 있다. 비제한적인 예를 들어, 미국 특허 제5,827,690호; 제5,849,992호; 제4,873,316호; 제5,849,992호; 제5,994,616호; 제5,565,362호; 제5,304,489호 등을 참조하며, 이들 각각은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0057] 식물 부분, 또는 그로부터 배양된 세포에서 이러한 항체, 특정 부분, 또는 변이체를 생성하는 트랜스제닉 식물 및 배양된 식물 세포(비제한적인 예를 들어, 담배 및 옥수수)를 제공하기 위해 하나 이상의 항-IL23 항체를 암호화하는 핵산을 사용하여 본 발명의 방법에 사용되는 항체를 추가로 제조할 수 있다. 비제한적인 예로서, 재조합 단백질을 발현하는 트랜스제닉 담배 잎이, 예를 들어 유도성 프로모터를 사용하여 다량의 재조합 단백질을 제공하는 데 성공적으로 사용되었다. 예를 들어, 문헌[Cramer *et al.*, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 240:95-118 (1999)] 및 그 안에 인용된 참고문헌을 참조한다. 또한, 트랜스제닉 옥수수는 다른 재조합 시스템에서 생성되거나, 천연 공급원으로부터 정제된 것과 동등한 생물학적 활성으로, 상업 생산 수준으로 포유류 단

백질을 발현하는 데 사용되어 왔다. 예를 들어, 문헌[Hood et al., Adv. Exp. Med. Biol. 464:127-147 (1999)] 및 그 안에 인용된 참고문헌을 참조한다. 항체는 또한 항체 단편, 예를 들어 단일쇄 항체 (scFv's)를 포함하는, 트랜스제닉 식물 종자, 예를 들어 담배 종자 및 감자 덩이줄기(potato tuber)로부터 다량으로 생성되었다. 예를 들어, 문헌[Conrad et al., Plant Mol. Biol. 38:101-109 (1998)] 및 그 안에 인용된 참고문헌을 참조한다. 따라서, 본 발명의 항체는 또한 알려진 방법에 따라 트랜스제닉 식물을 사용하여 생성될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Fischer et al., Biotechnol. Appl. Biochem. 30:99-108 (Oct., 1999)], 문헌[Ma et al., Trends Biotechnol. 13:522-7 (1995)]; 문헌[Ma et al., Plant Physiol. 109:341-6 (1995)]; 문헌[Whitelam et al., Biochem. Soc. Trans. 22:940-944 (1994)]; 및 그 안에 인용된 참고문헌을 또한 참조한다. 상기 참고문헌 각각은 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된다.

[0058] 본 발명의 방법에 사용되는 항체는 광범위한 친화도(K_D)로 인간 IL-23에 결합할 수 있다. 바람직한 실시 형태에서, 선택적으로 인간 mAb는 고친화도로 인간 IL-23에 결합할 수 있다. 예를 들어, 인간 mAb는 약 10^{-7} M 이하, 비제한적인 예로서 0.1 내지 9.9(또는 그 안의 임의의 범위 또는 값) $\times 10^{-7}$, 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} , 또는 그 안의 임의의 범위 또는 값의 K_D 로 인간 IL-23에 결합할 수 있다.

[0059] 항원에 대한 항체의 친화도 또는 결합활성을 임의의 적합한 방법을 사용하여 실험적으로 확인할 수 있다. (예를 들어, 문헌[Berzofsky, et al., "Antibody-Antigen Interactions," In *Fundamental Immunology*, Paul, W. E., Ed., Raven Press: New York, NY (1984)]; 문헌[Kuby, Janis *Immunology*, W. H. Freeman and Company: New York, NY (1992)]; 및 본 명세서에 기재된 방법을 참조한다). 상이한 조건 (예를 들어, 염 농도, pH) 하에서 측정할 경우, 측정되는 특정 항체-항원 상호작용의 친화도는 다양할 수 있다. 따라서, 친화도 및 다른 항원-결합 파라미터 (예를 들어, K_D , K_a , K_d)의 측정은 바람직하게는 항체 및 항원의 표준화된 용액, 및 표준화된 완충액, 예를 들어 본 명세서에 기재된 바와 같은 완충액을 사용하여 이루어진다.

[0060] **핵산 분자**

[0061] 본 명세서에 제공된 정보를 사용하여, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 다른 서열 중에서 본 명세서에 기재된 경쇄 또는 중쇄 가변 또는 CDR 영역 중 하나 이상의 연속 아미노산의 70 내지 100% 이상을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열, 이의 특정 단편, 변이체, 또는 공통 서열, 또는 이들 서열 중 하나 이상을 포함하는 기탁된 (deposited) 벡터, 하나 이상의 항-IL-23 항체를 암호화하는 본 발명의 핵산 분자를, 본 명세서에 기재되거나 본 기술 분야에 알려진 방법을 사용하여 얻을 수 있다.

[0062] 본 발명의 핵산 분자는 RNA 형태, 예를 들어 mRNA, hnRNA, tRNA 또는 임의의 다른 형태 또는 cDNA 및 클로닝에 의해 얻어지거나 합성에 의해 생성된 게놈 DNA 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는 DNA의 형태일 수 있다. DNA는 삼중가닥, 이중가닥 또는 단일가닥, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. DNA 또는 RNA의 적어도 한 가닥의 임의의 부분은 센스 가닥으로도 알려진 코딩 가닥일 수 있거나, 안티-센스 가닥으로도 언급되는 비코딩 가닥일 수 있다.

[0063] 본 발명의 방법에 사용되는 단리된 핵산 분자는, 선택적으로 하나 이상의 인트론을 갖는 개방 해독틀(ORF: open reading frame)을 포함하는 핵산 분자, 비제한적인 예를 들어, 하나 이상의 CDR의 하나 이상의 특정 부분, 예컨대 하나 이상의 중쇄 또는 경쇄의 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3; 항-IL-23 항체 또는 가변 영역에 대한 코딩 서열을 포함하는 핵산 분자; 및 상기 기재된 것들과는 실질적으로 상이하지만 유전자 코드의 축퇴로 인해 본 명세서에 기재되고/되거나 본 기술 분야에 알려진 바와 같은 하나 이상의 항-IL-23 항체를 여전히 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산 분자를 포함할 수 있다. 물론, 유전 부호는 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 따라서, 본 발명의 방법에서 사용되는 특이적 항-IL-23 항체를 코딩하는 이러한 축퇴 핵산 변이체를 생성하는 것은 당업자에게 일상적인 것이다. 예를 들어, 문헌[Ausubel, et al. 상기 문헌]을 참조하며, 이러한 핵산 변이체는 본 발명에 포함된다. 단리된 핵산 분자의 비제한적인 예에는 각각 HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2 및 LC CDR3을 암호화하는 핵산이 포함된다.

[0064] 본 명세서에 나타난 바와 같이 항-IL-23 항체를 암호화하는 핵산을 포함하는 핵산 분자는, 그 자체로 항체 단편의 아미노산 서열을 암호화하는 것들; 전체 항체 또는 이의 일부에 대한 코딩 서열; 항체, 단편, 또는 부분에 대한 코딩 서열뿐만 아니라, 추가의 서열, 예컨대 스플라이싱 및 폴리아데닐화 신호(예를 들어, mRNA의 리보솜 결합 및 안정성)를 포함하는, 전사, mRNA 프로세싱에서 역할을 담당하는 전사되고 번역되지 않는 서열과 같은 비-코딩 5' 및 3' 서열을 포함하지만 이에 한정되지 않는 추가의 비-코딩 서열과 함께, 하나 이상의 인트론과

같은, 전술한 추가의 코딩 서열이 있거나 없는, 하나 이상의 신호 리더 또는 융합 펩티드의 코딩 서열; 추가의 작용기를 제공하는 것들과 같은, 추가의 아미노산을 코딩하는 추가의 코딩 서열을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 따라서, 항체를 암호화하는 서열은 항체 단편 또는 일부를 포함하는 융합된 항체의 정제를 용이하게 하는 펩티드를 암호화하는 서열과 같은 마커 서열에 융합될 수 있다.

[0065] 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오티드에 선택적으로 혼성화하는 폴리뉴클레오티드

[0066] 본 발명의 방법은 선택적인 혼성화 조건 하에서 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오티드에 혼성화하는 단리된 핵산을 사용한다. 따라서, 이러한 실시 형태의 폴리뉴클레오티드는 이러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산을 단리하고/하거나, 검출하고/하거나, 정량화하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 기탁된 라이브러리에서 부분 또는 전장의 클론을 동정하거나, 단리하거나, 증폭하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 폴리뉴클레오티드는 단리된 cDNA 서열 또는 게놈이거나, 그렇지 않으면 인간 또는 포유류의 핵산 라이브러리로부터의 cDNA에 상보성이다.

[0067] 바람직하게는, cDNA 라이브러리는 적어도 80%의 전장 서열, 바람직하게는 적어도 85% 또는 90%의 전장 서열, 보다 바람직하게는 적어도 95%의 전장 서열을 포함한다. cDNA 라이브러리는 희귀 서열의 제시를 증가시키도록 정규화될 수 있다. 낮거나 중등의 엄격성 혼성화 조건은 전형적이지만 비배타적으로, 상보성 서열에 비해 감소된 서열 동일성을 갖는 서열과 함께 사용된다. 중등 및 높은 엄격성 조건은 동일성이 더 큰 서열에 대해 선택적으로 사용될 수 있다. 낮게 엄격한 조건은 약 70%의 서열 동일성을 갖는 서열의 선택적인 혼성화를 허용하고 동원성(orthologous) 또는 이원성(paralogous) 서열을 확인하는 데 사용될 수 있다.

[0068] 선택적으로, 폴리뉴클레오티드는 항체의 적어도 일부를 암호화할 것이다. 폴리뉴클레오티드는 본 발명의 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드에 선택적으로 혼성화하기 위해 사용될 수 있는 핵산 서열을 포함한다. 예를 들어, 각각 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[Ausubel, 상기 문헌]; 문헌[Colligan, 상기 문헌]을 참조한다.

[0069] 핵산의 제조

[0070] 단리된 핵산은 본 기술 분야에 알려진 바와 같이, (a) 재조합 방법, (b) 합성 기술, (c) 정제 기술 및/또는 (d) 이들의 조합을 사용하여 제조될 수 있다.

[0071] 핵산은 본 발명의 폴리뉴클레오티드 외에도 서열을 편리하게 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 엔도뉴클레아제 제한 부위를 포함하는 다중-클로닝 부위는 폴리뉴클레오티드의 단리를 돕기 위해 핵산 내로 삽입될 수 있다. 또한, 번역가능한 서열은 본 발명의 번역된 폴리뉴클레오티드의 단리를 돕기 위해 삽입될 수 있다. 예를 들어, 헥사-히스티딘 마커 서열은 본 발명의 단백질을 정제하는 편리한 수단을 제공한다. 코딩 서열을 제외하는 본 발명의 핵산은 선택적으로, 본 발명의 폴리뉴클레오티드의 클로닝 및/또는 발현을 위한 벡터, 어댑터 또는 링커이다.

[0072] 추가의 서열은 클로닝 및/또는 발현에서 이들의 기능을 최적화하거나, 폴리뉴클레오티드의 단리를 돕거나, 세포 내로의 폴리뉴클레오티드의 도입을 개선하기 위해 이러한 클로닝 및/또는 발현 서열에 첨가될 수 있다. 클로닝 벡터, 발현 벡터, 어댑터 및 링커의 사용이 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. (예를 들어, 문헌[Ausubel, 상기 문헌]; 또는 문헌[Sambrook, 상기 문헌]을 참조한다).

[0073] 핵산 제조를 위한 재조합 방법

[0074] RNA, cDNA, 게놈 DNA, 또는 이들의 임의의 조합과 같은 단리된 핵산 조성물을 본 기술 분야의 당업자에게 알려진 임의의 수의 클로닝 방법을 사용하여 생물학적 공급원으로부터 얻을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 엄격한 조건 하에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드에 선택적으로 혼성화하는 올리고뉴클레오티드 프로브는 cDNA 또는 게놈 DNA 라이브러리에서 원하는 서열을 확인하기 위해 사용된다. RNA의 단리 및 cDNA 및 게놈 라이브러리의 제조가 당업자에게 잘 알려져 있다. (예를 들어, 문헌[Ausubel, 상기 문헌]; 또는 문헌[Sambrook, 상기 문헌]을 참조한다)

[0075] 핵산 스크리닝 및 단리 방법

[0076] cDNA 또는 게놈 라이브러리는 본 명세서에 개시된 것과 같이, 본 발명의 방법에 사용되는 폴리뉴클레오티드의 서열에 기초한 프로브를 사용하여 스크리닝될 수 있다. 프로브를 게놈 DNA 또는 cDNA 서열과 혼성화하여, 동일하거나 상이한 유기체 내의 상동 유전자를 단리하는 데 사용할 수 있다. 다양한 정도의 혼성화 엄격성이 분석에 사용될 수 있으며; 혼성화 배지 또는 세정 배지가 엄격할 수 있음을 당업자는 인정할 것이다. 혼성화 조건

이 더 엄격해지면, 이중체(duplex)를 형성하기 위해 프로브와 표적 사이의 상보성 정도가 더 커야 한다. 엄격성 정도는 온도, 이온강도, pH 및 포름아미드와 같은 부분 변성 용매의 존재 중 하나 이상에 의해 제어될 수 있다. 예를 들어, 혼성화 엄격성은 예를 들어, 포름아미드 농도를 0% 내지 50%의 범위 내에서 조정하여, 반응 용액의 극성을 변경하여 편리하게 변동된다. 검출가능한 결합에 필요한 상보성 정도 (서열 동일성)는 혼성화 배지 및/또는 세정 배지의 엄격성에 따라 변동될 것이다. 상보성 정도는 최적으로 100%, 또는 70 내지 100%, 또는 상기 범위 내의 임의의 범위 또는 값일 것이다. 그러나, 프로브 및 프라이머에서의 작은 서열 변화는 혼성화 배지 및/또는 세정 배지의 엄격성을 감소시켜 보상될 수 있음을 이해해야 한다.

[0077] RNA 또는 DNA의 증폭 방법은 본 기술 분야에 잘 알려져 있고, 과도한 실험을 실시하지 않으면서, 본 명세서에 제시된 교시 및 지침을 기초로 하여 본 발명에 따라 사용될 수 있다.

[0078] 알려진 DNA 또는 RNA 증폭 방법은 중합효소 연쇄 반응(PCR) 및 관련 증폭 과정(예를 들어, Mullis 등의 미국 특허 제4,683,195호, 제4,683,202호, 제4,800,159호, 제4,965,188호; Tabor 등의 제4,795,699호 및 제4,921,794호; Innis의 제5,142,033호; Wilson 등의 제5,122,464호; Innis의 제5,091,310호; Gyllensten 등의 제5,066,584호; Gelfand 등의 제4,889,818호; Silver 등의 제4,994,370호; Biswas의 제4,766,067호; Ringold의 제4,656,134호 참조) 및 이중 가닥 DNA 합성을 위한 주형으로서 표적 서열에 대한 안티센스 RNA를 사용하는 RNA 매개 증폭(Malek 등의 미국 특허 제5,130,238호, 상표명 NASBA)을 포함하지만 이에 한정되지 않으며, 이들 참고 문헌의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다. (예를 들어, 문헌[Ausubel, 상기 문헌]; 또는 문헌[Sambrook, 상기 문헌]을 참조한다)

[0079] 예를 들어, 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR) 기술은 본 발명의 방법에 사용되는 폴리뉴클레오티드 서열 및 관련 유전자를 게놈 DNA 또는 cDNA 라이브러리로부터 직접 증폭하기 위해 사용될 수 있다. 또한, PCR 및 다른 시험관 내 증폭 방법은, 예를 들어 발현되는 단백질을 암호화하는 핵산 서열을 클로닝하고, 샘플 내의 원하는 mRNA의 존재를 검출하기 위한 프로브로서 사용하는 핵산을 제조하거나, 핵산 시퀀싱 또는 기타 목적에 유용할 수 있다. 시험관 내 증폭 방법을 통해 당업자를 지도하기에 충분한 기술의 예는 문헌[Berger, 상기 문헌], 문헌[Sambrook, 상기 문헌], 및 문헌[Ausubel, 상기 문헌]뿐만 아니라 Mullis 등의 미국 특허 제4,683,202호 (1987); 및 문헌[Innis, et al., PCR Protocols A Guide to Methods and Applications, Eds., Academic Press Inc., San Diego, CA (1990)]에서 확인된다. 게놈 PCR 증폭을 위한 시판용 키트가 본 기술 분야에 알려져 있다. 예를 들어, 어드밴티지-GC 게놈 PCR 키트(Advantage-GC Genomic PCR Kit) (클론테크(Clontech))를 참조한다. 추가로, 예를 들어, T4 유전자 32 단백질 (보링거 만하임(Boehringer Mannheim))은 긴 PCR 생성물의 수율을 개선하기 위해 사용될 수 있다.

[0080] **핵산 제조를 위한 합성 방법**

[0081] 본 발명의 방법에 사용되는 단리된 핵산은 또한 알려진 방법에 의해 직접적인 화학적 합성으로 제조될 수 있다 (예를 들어, 문헌[Ausubel, 등, 상기 문헌] 참조). 화학적 합성은 일반적으로 단일 가닥 올리고뉴클레오티드를 생성하는데, 이는 상보성 서열과의 혼성화에 의해 또는 단일 가닥을 주형으로서 사용하여 DNA 폴리머라제에 의한 중합에 의해 이중 가닥 DNA로 전환될 수 있다. 당업자라면 DNA의 화학적 합성이 약 100개 이상의 염기의 서열로 제한될 수 있는 반면, 더 긴 서열은 더 짧은 서열의 라이게이션에 의해 얻어질 수 있음을 인식할 것이다.

[0082] **재조합 발현 카세트**

[0083] 본 발명은 핵산을 포함하는 재조합 발현 카세트를 사용한다. 본 발명의 방법에 사용되는 핵산 서열, 예를 들어 항체를 암호화하는 cDNA 또는 게놈 서열이 적어도 하나의 원하는 숙주 세포 내로 도입될 수 있는 재조합 발현 카세트 제조에 사용될 수 있다. 재조합 발현 카세트는 전형적으로 원하는 숙주 세포 내에서 폴리뉴클레오티드의 전사를 유도하는 전사 개시 조절 서열에 작동가능하게 연결된 폴리뉴클레오티드를 포함할 것이다. 이중성 및 비이중성 (즉, 내인성) 프로모터 모두가 핵산의 발현을 유도하는 데 사용될 수 있다.

[0084] 일부 실시 형태에서, 프로모터, 인핸서 또는 기타 요소로서 작용하는 단리된 핵산이 폴리뉴클레오티드의 발현을 상향조절하거나 하향조절하기 위해 본 발명의 폴리뉴클레오티드의 비이중성 형태의 적절한 위치 (상류, 하류 또는 인트론 내)에 도입될 수 있다. 예를 들어, 내인성 프로모터는 돌연변이, 결실 및/또는 치환에 의해 생체 내에서 또는 시험관 내에서 변경될 수 있다.

[0085] **벡터 및 숙주 세포**

[0086] 본 발명은 또한, 본 기술 분야에 잘 알려진 바와 같이, 단리된 핵산 분자를 포함하는 벡터, 재조합 벡터로 유전자 조작된 숙주 세포, 및 재조합 기술에 의한 하나 이상의 항-IL-23 항체의 생성에 관한 것이다. 예를 들어,

각각 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[Sambrook, et al., 상기 문헌]; 문헌[Ausubel, et al., 상기 문헌]을 참조한다.

- [0087] 폴리뉴클레오티드는 숙주 내에서의 증식을 위해 선택가능한 마커를 함유하는 벡터에 선택적으로 결합될 수 있다. 일반적으로, 플라스미드 벡터는 침전물, 예를 들어 인산칼슘 침전물 내에, 또는 하전된 지지체와 복합체 내에 도입된다. 벡터가 바이러스인 경우, 적합한 패키징(packaging) 세포주를 사용하여 시험관 내에서 패키징된 후, 숙주 세포 내로 형질도입된다.
- [0088] DNA 삽입물은 적합한 프로모터에 작동가능하게 연결되어야 한다. 발현 구조물은 전사 개시를 위한 부위, 종결을 위한 부위 및 전사된 영역에서 번역을 위한 리보솜 결합 부위를 추가로 함유할 것이다. 구조물에 의해 발현된 성숙 전사물의 코딩 부분은 바람직하게는 처음에 개시되는 번역 및 번역될 mRNA의 말단부에 적절하게 위치한 종결 코돈 (예를 들어, UAA, UGA 또는 UAG)을 포함할 것이며, 포유류 또는 진핵 세포 발현에는 UAA 및 UAG가 바람직하다.
- [0089] 발현 벡터는 바람직하게, 그러나 선택적으로 하나 이상의 선택가능한 마커를 포함할 것이다. 이러한 마커는, 예를 들어, 진핵 세포 배양을 위한 메토타렉세이트(MTX), 다이하이드로폴레이트 리덕타아제(DHFR, 미국 특허 제 4,399,216호; 제4,634,665호; 제4,656,134호; 제4,956,288호; 제5,149,636호; 제5,179,017호), 암피실린, 네오마이신(G418), 마이코페놀산, 또는 글루타민 신테타아제(GS, 미국 특허 제5,122,464호; 제5,770,359호; 제5,827,739호) 내성 및 E. 콜라이(*E. coli*) 및 다른 박테리아 또는 원핵세포에서의 배양을 위한 테트라사이클린 또는 암피실린 내성 유전자를 포함하지만 이에 한정되지 않는다(상기 특허는 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함됨). 상술한 숙주 세포에 적절한 배양 배지 및 조건이 본 기술 분야에 알려져 있다. 적절한 벡터는 당업자에게 명백할 것이다. 숙주 세포 내로의 벡터 구조물의 도입은 인산칼슘 형질주입, DEAE-텍스트란 매개 형질주입, 양이온성 지지 매개 형질주입, 전기천공, 형질도입, 감염 또는 다른 알려진 방법에 의해 수행될 수 있다. 이러한 방법은 문헌[Sambrook, 상기 문헌, 챕터 1-4 및 16-18]; 문헌[Ausubel, 상기 문헌, Chapters 1, 9, 13, 15, 16]과 같이 본 기술 분야에 기재되어 있다.
- [0090] 본 발명의 방법에 사용되는 적어도 하나의 항체는 융합 단백질과 같은 변형된 형태로 발현될 수 있고, 분비 신호뿐만 아니라 추가의 이중성 기능 영역을 포함할 수 있다. 예를 들어, 추가의 아미노산, 특히 하전된 아미노산의 영역이 정제 동안, 또는 후속 취급 및 저장 동안 숙주 세포에서의 안정성 및 지속성을 개선시키기 위해 항체의 N-말단에 첨가될 수 있다. 또한, 펩티드 모이어티가 정제를 용이하게 하기 위해 본 발명의 항체에 첨가될 수 있다. 이러한 영역은 항체 또는 적어도 하나의 이의 단편의 최종 제조 전에 제거될 수 있다. 이러한 방법은 많은 표준 실험실 매뉴얼, 예컨대 문헌[Sambrook, 상기 문헌, 챕터 17.29-17.42 및 18.1-18.74]; 문헌[Ausubel, 상기 문헌, 챕터 16, 17, 및 18]에 기재되어 있다.
- [0091] 당업자는 본 발명의 방법에 사용되는 단백질을 암호화하는 핵산의 발현에 이용가능한 많은 발현 시스템에 대해 잘 알고 있다. 대안적으로, 핵산은 항체를 암호화하는 내인성 DNA를 함유하는 숙주 세포 내에서 (조작에 의해) 턴온(turn on)하여 숙주 세포 내에서 발현될 수 있다. 이러한 방법은, 예를 들어 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함되는, 미국 특허 제5,580,734호, 제5,641,670호, 제5,733,746호 및 제5,733,761호에 기재되어 있는 바와 같이 본 기술 분야에 알려져 있다.
- [0092] 항체, 이의 특정 부분 또는 변이체의 생성에 유용한 세포 배양물의 예는 포유류 세포이다. 포유류 세포 시스템은 종종 세포의 단일층 형태로 존재할 수 있지만, 포유류 세포 현탁액 또는 생물반응기도 사용될 수 있다. 무손상 글리코실화 단백질을 발현할 수 있는 많은 적합한 숙주 세포주가 본 기술 분야에서 개발되었고, COS-1 (예를 들어, ATCC CRL 1650), COS-7 (예를 들어, ATCC CRL1651), HEK293, BHK21 (예를 들어, ATCC CRL-10), CHO (예를 들어, ATCC CRL 1610) 및 BSC-1 (예를 들어, ATCC CRL-26) 세포주, Cos-7 세포, CHO 세포, hep G2 세포, P3X63Ag8.653, SP2/0-Ag14, 293 세포, HeLa 세포 등을 포함하며, 이들은, 예를 들어 미국 버지니아주 매나서스 소재의 아메리칸 타입 컬처 컬렉션(American Type Culture Collection) (www.atcc.org)으로부터 용이하게 입수 가능하다. 바람직한 숙주 세포는 림프구 기원의 세포, 예를 들어 골수종 및 림프종 세포를 포함한다. 특히 바람직한 숙주 세포는 P3X63Ag8.653 세포 (ATCC 기탁 번호 CRL-1580) 및 SP2/0-Ag14 세포 (ATCC 기탁 번호 CRL-1851)이다. 특히 바람직한 실시 형태에서, 재조합 세포는 P3X63Ab8.653 또는 SP2/0-Ag14 세포이다.
- [0093] 이들 세포에 대한 발현 벡터는 하기 발현 제어 서열 중 하나 이상, 비제한적인 예로서 복제 기원; 프로모터(예를 들어, 후기 또는 초기 SV40 프로모터, CMV 프로모터(미국 특허 제5,168,062호; 제5,385,839호), HSV tk 프로모터, pgk(포스포글리세레이트 키나아제) 프로모터, EF-1 알파 프로모터(미국 특허 제5,266,491호), 하나 이상의 인간 면역글로불린 프로모터; 인핸서, 및/또는 프로세싱 정보 부위, 예컨대 리보솜 결합 부위, RNA 스플라

이스 부위, 폴리아데닐화 부위(예를 들어, SV40 라지 T Ag 폴리 A 부가 부위), 및 전사 종결자 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Ausubel et al., 상기 문헌]; 문헌[Sambrook, et al., 상기 문헌]을 참조한다. 본 발명의 핵산 또는 단백질 생성에 유용한 다른 세포가 알려져 있고/있거나, 예를 들어 세포주 및 하이브리도마의 아메리칸 타입 컬처 컬렉션 카탈로그 (www.atcc.org) 또는 다른 공지의 또는 상업 공급원으로부터 이용가능하다.

[0094] 진핵 숙주 세포가 사용될 경우, 폴리아데닐화 또는 전사 종결자 서열은 전형적으로 벡터에 통합된다. 종결자 서열의 예는 소 성장 호르몬 유전자로부터의 폴리아데닐화 서열이다. 전사물의 정확한 스플라이싱을 위한 서열도 포함될 수 있다. 스플라이싱 서열의 예는 SV40으로부터의 VP1 인트론이다 (문헌[Sprague, et al., J. Virol. 45:773-781, (1983)]). 추가로, 본 기술 분야에 알려진 바와 같이, 숙주 세포 내의 복제를 조절하는 유전자 서열은 벡터 내로 혼입될 수 있다.

[0095] **항체의 정제**

[0096] 항-IL-23 항체는 단백질 A 정제, 황산암모늄 또는 에탄올 침전, 산 추출, 음이온 또는 양이온 교환 크로마토그래피, 포스포셀룰로오스 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 친화도 크로마토그래피, 하이드록실 아파타이트 크로마토그래피, 및 렉틴 크로마토그래피를 포함하지만 이에 한정되지 않는 잘 알려진 방법에 의해 재조합 세포 배양물로부터 회수 및 정제될 수 있다. 고성능 액체 크로마토그래피 ("HPLC")도 정제를 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 각각이 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함되는, 문헌[Colligan, Current Protocols in Immunology] 또는 문헌[Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001), 예를 들어, 챕터 1, 4, 6, 8, 9, 10]을 참조한다.

[0097] 본 발명의 방법에 사용되는 항체는 천연 정제된 생성물, 화학적 합성 절차의 생성물, 및 예를 들어 효모, 고등 식물, 곤충 및 포유류 세포를 포함하는 진핵 숙주로부터 재조합 기술에 의해 생성된 생성물을 포함한다. 재조합 생성 절차에 사용된 숙주에 따라, 항체는 글리코실화되거나 비-글리코실화될 수 있고, 글리코실화가 바람직하다. 이러한 방법은 많은 표준 실험실 매뉴얼, 예컨대 문헌[Sambrook, 상기 문헌, 섹션 17.37-17.42]; 문헌[Ausubel, 상기 문헌, 챕터 10, 12, 13, 16, 18, 및 20], 문헌[Colligan, Protein Science, 상기 문헌, 챕터 12-14]에 기재되어 있으며, 이들 모두는 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0098] **항-IL-23 항체.**

[0099] 본 발명에 따른 항-IL-23 항체는 면역글로불린 분자의 적어도 일부, 비제한적인 예로서, 하나 이상의 리간드 결합 부분(LBP), 비제한적인 예로서, 중쇄 또는 경쇄의 상보성 결정 영역(CDR) 또는 이의 리간드 결합 부분, 중쇄 또는 경쇄 가변 영역, 프레임워크 영역(예를 들어, FR1, FR2, FR3, FR4, 또는 이의 단편, 선택적으로 하나 이상의 치환, 삽입, 또는 결실을 추가로 포함함), 중쇄 또는 경쇄 불변 영역(예를 들어, 하나 이상의 C_H1, 힌지1, 힌지2, 힌지3, 힌지4, C_H2, 또는 C_H3, 또는 이의 단편을 포함하고, 선택적으로 하나 이상의 치환, 삽입, 또는 결실을 추가로 포함함), 또는 이의 임의의 부분을 포함하는 분자를 함유하는 임의의 단백질 또는 펩티드를 포함하며, 이는 항체 내로 혼입될 수 있다. 항체는 인간, 마우스, 토끼, 쥐, 설치류, 영장류, 또는 이의 임의의 조합 등과 같으나 이에 한정되지 않는 임의의 포유류를 포함하거나 이로부터 유래될 수 있다.

[0100] 본 발명의 방법에 사용되는 단리된 항체는 임의의 적합한 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는, 본 명세서에 개시된 항체 아미노산 서열, 또는 임의의 단리되거나 제조된 항체를 포함한다. 바람직하게는, 인간 항체 또는 항원-결합 단편은 인간 IL-23에 결합함으로써 단백질의 하나 이상의 생물학적 활성을 부분적으로 또는 실질적으로 중화시킨다. 하나 이상의 IL-23 단백질 또는 단편의 하나 이상의 생물학적 활성을 부분적으로 또는 바람직하게는 실질적으로 중화시키는 항체, 이의 특정 부분, 또는 변이체는 단백질 또는 단편에 결합함으로써 IL-23 수용체에 대한 IL-23의 결합을 통해 또는 다른 IL-23-의존성 또는 IL-23-매개 기전을 통해 매개되는 활성을 억제할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "중화 항체"는 IL-23-의존성 활성을 분석에 따라 약 20 내지 120%, 바람직하게는 적어도 약 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% 이상만큼 억제할 수 있는 항체를 지칭한다. IL-23-의존성 활성을 억제하는 항-IL-23 항체의 능력은 바람직하게는 본 명세서에 기재되고/되거나 본 기술 분야에 알려진 바와 같이, 하나 이상의 적합한 IL-23 단백질 또는 수용체 분석에 의해 평가된다. 인간 항체는 임의의 종류(IgG, IgA, IgM, IgE, IgD 등) 또는 동종형일 수 있고, 카파 또는 람다 경쇄를 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, 인간 항체는 IgG 중쇄 또는 정의된 단편, 예를 들어, 동종형, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 중 하나 이상을 포함한다 (예를 들어, γ 1, δ γ 2, γ 3, γ 4). 이러한 유형의 항체는, 본 명세서에 기재되고/되거나 본 기술 분야에 알려진 바와 같이, 하나

이상의 인간 경쇄 (예를 들어, IgG, IgA 및 IgM) 트랜스유전자를 포함하는 트랜스제닉 마우스 또는 다른 트랜스제닉 인간의 포유류를 사용함으로써 제조될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 항-IL-23 인간 항체는 IgG1 중쇄 및 IgG1 경쇄를 포함한다.

[0101] 항체는 하나 이상의 IL-23 단백질, 서브유닛, 단편, 부분, 또는 이들의 임의의 조합에 특이적인 하나 이상의 특정 에피토프에 결합한다. 하나 이상의 에피토프는 단백질의 적어도 하나의 부분을 포함하는 하나 이상의 항체 결합 영역을 포함하고, 에피토프는 바람직하게는 상기 단백질의 하나 이상의 세포외, 가용성, 친수성, 외부 또는 세포질 부분으로 이루어진다.

[0102] 일반적으로, 인간 항체 또는 항원-결합 단편은 적어도 하나의 중쇄 가변 영역의 적어도 하나의 인간 상보성 결정 영역 (CDR1, CDR2 및 CDR3) 또는 변이체 및 적어도 하나의 경쇄 가변 영역의 적어도 하나의 인간 상보성 결정 영역 (CDR1, CDR2 및 CDR3) 또는 변이체를 포함하는 항원-결합 영역을 포함할 것이다. CDR 서열은 인간 생식세포계열 서열로부터 유래되거나, 인간 생식세포계열 서열과 거의 일치할 수 있다 예를 들어, 원래 인간의 CDR로부터 유래된 합성 라이브러리로부터의 CDR을 사용할 수 있다. 이러한 CDR은 원래 인간의 서열로부터의 보존적 치환의 혼입에 의해 형성될 수 있다. 다른 특정 실시 형태에서, 항체 또는 항원-결합 부분 또는 변이체는 상응하는 CDR 1, 2, 및/또는 3의 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 경쇄 CDR (즉, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3)의 적어도 일부를 포함하는 항원-결합 영역을 가질 수 있다.

[0103] 이러한 항체는 통상의 기술을 사용하여 항체의 다양한 부분 (예를 들어, CDR, 프레임워크)을 함께 화학적으로 연결하거나, 통상의 재조합 DNA 기술 방법을 사용하여 항체를 암호화하는 (즉, 하나 이상의) 핵산 분자를 제조하고 발현시키거나, 임의의 다른 적절한 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0104] 항-IL-23 특이적 항체는 정의된 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 예를 들어, 바람직한 실시 형태에서, 항-IL-23 항체는 선택적으로 서열 번호 106의 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 중쇄 가변 영역 및/또는 선택적으로 서열 번호 116의 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 경쇄 가변 영역 중 하나 이상을 포함한다. 본 기술 분야에 알려지고/알려지거나 본 명세서에 기재된 바와 같이, 적합한 방법, 예컨대 파아지 디스플레이 (문헌[Katsube, Y., et al., *Int J Mol. Med*, 1(5):863-868 (1998)]) 또는 트랜스제닉 동물을 사용하는 방법을 사용하여 인간 IL-23에 결합하고 정의된 중쇄 또는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제조할 수 있다. 예를 들어, 기능적으로 재배열된 인간 면역글로불린 중쇄 트랜스유전자 및 기능적으로 재배열될 수 있는 인간 면역글로불린 경쇄 유전자좌로부터의 DNA를 포함하는 트랜스유전자를 포함하는 트랜스제닉 마우스를 인간 IL-23 또는 이의 단편으로 면역화하여 항체의 생성을 유도할 수 있다. 필요한 경우, 항체 생성 세포가 단리될 수 있고, 하이브리도마 또는 다른 무한증식 항체-생성 세포는 본 명세서에 기재된 및/또는 본 기술 분야에 알려진 바와 같이 제조될 수 있다. 대안적으로, 항체, 특정 부분 또는 변이체는 적합한 숙주 세포에서 코딩 핵산 또는 이의 일부를 사용하여 발현될 수 있다.

[0105] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 아미노산 서열과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 항체, 항원-결합 단편, 면역글로불린 사슬 및 CDR에 관한 것이다. 바람직하게는, 이러한 항체 또는 항원-결합 단편 및 이러한 사슬 또는 CDR을 포함하는 항체는 고친화도(예를 들어, 약 10^{-9} M 이하의 K_D)로 인간 IL-23에 결합할 수 있다. 본 명세서에 기재된 서열과 실질적으로 동일한 아미노산 서열은 보존적 아미노산 치환 및 아미노산 결실 및/또는 삽입을 포함하는 서열을 포함한다. 보존적 아미노산 치환은 제1 아미노산의 것과 유사한 화학적 및/또는 물리적 특성 (예를 들어, 전하, 구조, 극성, 소수성/친수성)을 갖는 제2 아미노산에 의한 제1 아미노산의 대체를 말한다. 보존적 치환은 하기 그룹의 하나의 아미노산의 다른 아미노산에 의한 대체를 제한 없이 포함한다: 라이신 (K), 아르기닌 (R) 및 히스티딘 (H); 아스파테이트 (D) 및 글루타메이트 (E); 아스파라긴 (N), 글루타민 (Q), 세린 (S), 트레오닌 (T), 티로신 (Y), K, R, H, D 및 E; 알라닌 (A), 발린 (V), 류신 (L), 아이소류신 (I), 프롤린 (P), 페닐알라닌 (F), 트립토판 (W), 메티오닌 (M), 시스테인 (C) 및 글라이신 (G); F, W 및 Y; C, S 및 T.

[0106] **아미노산 코드**

[0107] 본 발명의 항-IL-23 항체를 구성하는 아미노산은 종종 약어로 표시된다. 아미노산 표기는 본 기술 분야에서 잘 이해되는 바와 같이 아미노산을 이의 1문자 코드, 이의 3문자 코드, 명칭, 또는 3 뉴클레오티드 코돈(들)에 의해 표시될 수 있다 (문헌[Alberts, B., et al., *Molecular Biology of The Cell*, Third Ed., Garland Publishing, Inc., New York, 1994] 참조):

1 문자 코드	3 문자 코드	명칭	3 뉴클레오티드 코드(들)
A	Ala	알라닌	GCA, GCC, GCG, GCU
C	Cys	시스테인	UGC, UGU
D	Asp	아스파르트산	GAC, GAU
E	Glu	글루탐산	GAA, GAG
F	Phe	페닐알라닌	UUC, UUU
G	Gly	글리신	GGA, GGC, GGG, GGU
H	His	히스티딘	CAC, CAU
I	Ile	아이소류신	AUA, AUC, AUU
K	Lys	라이신	AAA, AAG
L	Leu	류신	UUA, UUG, CUA, CUC, CUG, CUU
M	Met	메티오닌	AUG
N	Asn	아스파라긴	AAC, AAU
P	Pro	프롤린	CCA, CCC, CCG, CCU
Q	Gln	글루타민	CAA, CAG
R	Arg	아르기닌	AGA, AGG, CGA, CGC, CGG, CGU
S	Ser	세린	AGC, AGU, UCA, UCC, UCG, UCU
T	Thr	트레오닌	ACA, ACC, ACG, ACU
V	Val	발린	GUA, GUC, GUG, GUU
W	Trp	트립토판	UGG
Y	Tyr	티로신	UAC, UAU

[0108]

[0109]

본 발명의 방법에서 사용되는 항-IL-23 항체는 본 명세서에 특정된 바와 같이 천연 돌연변이 또는 인공 조작으로부터의 하나 이상의 아미노산 치환, 결실, 또는 첨가를 포함할 수 있다.

[0110]

숙련자에 의해 생성되는 아미노산 치환의 수는 상기 기재된 것을 포함하는 다수의 인자에 따라 달라진다. 일반적으로 말하면, 임의의 주어진 항-IL-23 항체, 단편, 또는 변이체에 대한 아미노산 치환, 삽입, 또는 결실의 수는 본 명세서에 특정된 바와 같이 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1개 이하, 예컨대 1 내지 30개 또는 그 안의 임의의 범위 또는 값일 것이다.

[0111]

기능에 필수적인 항-IL-23 특이적 항체 내의 아미노산을 본 기술 분야에 알려진 방법, 예컨대 부위 지정 돌연변이 유발 또는 알라닌-스캐닝 돌연변이 유발(예를 들어, 문헌[Ausubel, 상기 문헌, 챕터 8, 15]; 문헌[Cunningham and Wells, Science 244:1081-1085(1989)]]에 의해 확인할 수 있다. 후자의 절차는 분자 내의 모든 잔기에 단일 알라닌 돌연변이를 도입한다. 이어서, 생성되는 돌연변이 분자를 하나 이상의 IL-23 중화 활성과 같으나 이에 한정되지 않는 생물학적 활성에 대해 시험한다. 항체 결합에 결정적인 부위를 또한 결정화, 핵자기 공명 또는 광친화도 표지화 (문헌[Smith, et al., J. Mol. Biol. 224:899-904 (1992)] 및 문헌[de Vos, et al., Science 255:306-312 (1992)]]와 같은 구조 분석에 의해 확인할 수 있다.

[0112]

항-IL-23 항체는 서열 번호 5, 20, 44, 50, 56, 및 73 중 하나 이상의 연속 아미노산 중 5개 내지 전부로부터 선택되는 하나 이상의 부분, 서열, 또는 조합을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다.

- [0113] IL-23 항체 또는 특정 부분 또는 변이체는, 상기 서열 번호의 3 내지 5개 이상의 연속 아미노산; 상기 서열 번호의 5 내지 17개의 연속 아미노산, 상기 서열 번호의 5 내지 10개의 연속 아미노산, 상기 서열 번호의 5 내지 11개의 연속 아미노산, 상기 서열 번호의 5 내지 7개의 연속 아미노산; 상기 5 내지 9개의 연속 아미노산으로부터 선택된 하나 이상의 부분, 서열, 또는 조합을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다.
- [0114] 선택적으로, 항-IL-23 항체는 상기 서열 번호의 5, 17, 10, 11, 7, 9, 119, 또는 108개의 연속 아미노산의 70 내지 100% 중 하나 이상의 폴리펩티드를 추가로 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, 면역글로불린 사슬, 또는 이의 부분(예를 들어 가변 영역, CDR)의 아미노산 서열은 상기 서열 번호 중 하나 이상의 상응하는 사슬의 아미노산 서열에 대해 약 70 내지 100%의 동일성(예를 들어, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 또는 그 안의 임의의 범위 또는 값)을 갖는다. 예를 들어, 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 상기 서열 번호의 서열과 비교할 수 있거나, 중쇄 CDR3의 아미노산 서열을 상기 서열 번호와 비교할 수 있다. 바람직하게는, 70 내지 100%의 아미노산 서열 동일성(즉, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 또는 상기 범위 내의 임의의 범위 또는 값)을 본 기술 분야에 알려진 바와 같은 적합한 컴퓨터 알고리즘을 사용하여 결정한다.
- [0115] 본 기술 분야에 알려진 바와 같은 "동일성"은 서열을 비교하여 결정되는, 둘 이상의 폴리펩티드 서열 또는 둘 이상의 폴리뉴클레오티드 서열 사이의 관계이다. 본 기술 분야에서, "동일성"은 또한 이러한 서열의 스트링 사이의 매치에 의해 결정되는, 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열 사이의 서열 관련도를 의미한다. "동일성" 및 "유사성"은 문헌[Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, 1988]; 문헌[Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993]; 문헌[Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994]; 문헌[Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987]; 및 문헌[Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991]; 및 문헌[Carillo, H., and Lipman, D., Siam J. Applied Math., 48:1073 (1988)]에 기재된 것들을 포함하지만 이에 한정되지 않는 알려진 방법에 의해 용이하게 계산할 수 있다. 또한, 동일성 백분율 값을 벡터 NTI 스위트 8.0(Vector NTI Suite 8.0) (미국 메릴랜드주 프레데릭 소재의 인포맥스(Informax))의 얼라인엑스(AlignX) 요소에 대한 디폴트 설정치를 이용하여 생성된 아미노산 및 뉴클레오티드 서열 정렬로부터 얻을 수 있다.
- [0116] 동일성을 결정하는 바람직한 방법은 시험한 서열 사이에서 가장 큰 매치를 제공하도록 설계된다. 동일성 및 유사성을 결정하는 방법은 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 프로그램에 코딩되어 있다. 2개의 서열 사이의 동일성 및 유사성을 결정하는 바람직한 컴퓨터 프로그램 방법은 GCG 프로그램 패키지(문헌[Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research 12(1): 387 (1984)]), BLASTP, BLASTN, 및 FASTA(문헌[Atschul, S. F. et al., J. Molec. Biol. 215:403-410 (1990)])를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. BLAST X 프로그램은 NCBI 및 다른 공급원으로부터 공개적으로 입수가능하다(문헌[BLAST Manual, Altschul, S., et al., NCBI/NIH Bethesda, Md. 20894]; 문헌[Altschul, S., et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990)]). 또한, 잘 알려진 스미스 워트만(Smith Waterman) 알고리즘을 사용하여 동일성을 결정할 수 있다.
- [0117] 폴리펩티드 서열 비교를 위한 바람직한 파라미터는 하기를 포함한다:
- [0118] (1) 알고리즘: 문헌[Needleman and Wunsch, J. Mol Biol. 48:443-453 (1970) Comparison matrix: BLOSSUM62 from Hentikoff and Hentikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 89:10915-10919 (1992)]
- [0119] 갭(gap) 페널티: 12
- [0120] 갭 길이 페널티: 4
- [0121] 이들 파라미터에 유용한 프로그램은 미국 위스콘신주 매디슨 소재의 Genetics Computer Group으로부터의 "갭" 프로그램으로서 공개적으로 입수가능하다. 전술한 파라미터는 펩티드 서열 비교를 위한 디폴트 파라미터이다 (말단 갭에 대한 페널티가 없음과 더불어).
- [0122] 폴리뉴클레오티드 비교에 바람직한 파라미터는 하기를 포함한다:
- [0123] (1) 알고리즘: 문헌[Needleman and Wunsch, J. Mol Biol. 48:443-453 (1970)]
- [0124] 비교 매트릭스: 일치=+10, 불일치= 0

- [0125] 갭 페널티: 50
- [0126] 갭 길이 페널티: 3
- [0127] 미국 위스콘신주 매디슨 소재의 Genetics Computer Group으로부터의 "갭" 프로그램으로서 입수가 가능하다. 이들은 핵산 서열 비교를 위한 디폴트 파라미터이다.
- [0128] 예로서, 폴리뉴클레오티드 서열은 다른 서열과 동일할 수 있거나 (즉, 100% 동일), 참조 서열과 비교하여 소정 개수의 뉴클레오티드 변경을 포함할 수 있다. 이러한 변경은 하나 이상의 뉴클레오티드 결실, 전이 및 전환을 포함하는 치환, 또는 삽입으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 변경은 참조 뉴클레오티드 서열의 5' 또는 3' 말단 위치에서 발생하거나, 참조 서열 내의 하나 이상의 연속 그룹에서 또는 참조 서열 내의 뉴클레오티드 중에 개별적으로 산재된 이러한 말단 위치 사이의 임의의 위치에서 발생할 수 있다. 뉴클레오티드 변경의 수는 서열 내의 뉴클레오티드의 총 수에 각각의 % 동일성의 수치 %를 곱하고(100으로 나눔), 그 곱을 서열 내의 뉴클레오티드의 총 수로부터 감산함으로써, 또는
- [0129] $n.\text{sub}.n.\text{ltorsim}.x.\text{sub}.n - (x.\text{sub}.n.y)$ 에 의해 결정되며,
- [0130] 여기서, $n.\text{sub}.n$ 은 뉴클레오티드 변경의 수이고, $x.\text{sub}.n$ 은 서열 내의 뉴클레오티드의 총수이며, y 는, 예를 들어, 70%에 대해 0.70, 80%에 대해 0.80, 85%에 대해 0.85, 90%에 대해 0.90, 95%에 대해 0.95 등이고, 여기서 $x.\text{sub}.n$ 과 y 의 임의의 비-정수 곱은 $x.\text{sub}.n$ 으로부터 감산하기 전에 가장 가까운 정수로 내림한다.
- [0131] 상기 서열 번호를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 서열의 변경은 이 코딩 서열에서 넌센스, 미스센스, 또는 프레임시프트 돌연변이(frameshift mutation)를 생성함으로써 이러한 변경 후에 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 폴리펩티드를 변경할 수 있다. 유사하게, 폴리펩티드 서열은 상기 서열 번호의 참조 서열과 동일할 수 있거나(즉, 100% 동일함), % 동일성이 100% 미만이도록 참조 서열에 비교하여 그것이 소정 정수 이하의 아미노산 변경을 포함할 수 있다. 이러한 변경은 하나 이상의 아미노산 결실, 보존적 및 비-보존적 치환을 포함하는 치환, 또는 삽입으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 변경은 참조 폴리펩티드 서열의 아미노- 또는 카르복시 말단 위치에서 발생하거나, 참조 서열 내의 하나 이상의 연속 그룹에서 또는 참조 서열 내의 아미노산 사이에 개별적으로 산재된 말단 위치 사이의 임의의 위치에서 발생할 수 있다. 주어진 % 동일성에 대한 아미노산 변경의 수는 상기 서열 번호 내의 아미노산의 총 수에 각각의 % 동일성의 수치 %를 곱한 후(100으로 나눔), 그 곱을 상기 서열 번호 내의 아미노산의 총 수로부터 감산함으로써, 또는:
- [0132] $n.\text{sub}.a.\text{ltorsim}.x.\text{sub}.a - (x.\text{sub}.a.y)$ 에 의해 결정되며,
- [0133] 여기서, $n.\text{sub}.a$ 는 아미노산 변경의 수이고, $x.\text{sub}.a$ 는 상기 서열 번호 내의 아미노산의 총 수이며, y 는, 예를 들어, 70%에 대해 0.70, 80%에 대해 0.80, 85%에 대해 0.85 등이며, 여기서 $x.\text{sub}.a$ 와 y 의 임의의 비-정수 곱은 $x.\text{sub}.a$ 로부터 감산하기 전에 가장 가까운 정수로 내림한다.
- [0134] 예시적인 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열 및 이의 부분이 상기 서열 번호에 제공된다. 본 발명의 항체 또는 이의 특정 변이체는 본 발명의 항체로부터의 임의의 수의 연속 아미노산 잔기를 포함할 수 있으며, 그 수는 항-IL-23 항체 내의 10 내지 100%의 연속 잔기의 수로 이루어진 정수의 군으로부터 선택된다. 선택적으로, 연속 아미노산의 이러한 하위서열(subsequence)의 길이는 적어도 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250개 이상의 아미노산 또는 그 범위 내의 임의의 범위 또는 값이다. 추가로, 상기 하위서열의 수는 1 내지 20, 예를 들어 적어도 2, 3, 4 또는 5로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의의 정수일 수 있다.
- [0135] 당업자가 이해하는 바와 같이, 본 발명은 본 발명의 하나 이상의 생물학적으로 활성인 항체를 포함한다. 생물학적으로 활성인 항체의 비활성도(specific activity)는 천연 (비합성), 내인성 또는 관련되고 알려진 항체의 적어도 20%, 30% 또는 40%, 바람직하게는 적어도 50%, 60% 또는 70%, 가장 바람직하게는 적어도 80%, 90% 또는 95% 내지 100%, 또는 그 이상 (제한 없이 최대 10배의 비활성도를 포함함)이다. 효소 활성 및 기질 특이성을 분석하는 방법 및 정량화하는 수단이 당업자에게 잘 알려져 있다.
- [0136] 다른 양태에서, 본 발명은 유기 모이어티의 공유 부착에 의해 변형된, 본 명세서에 기재된 인간 항체 및 항원-결합 단편에 관한 것이다. 이러한 변형은 약물동태학적 특성이 개선된 (예를 들어, 생체내 혈청 반감기 증가) 항체 또는 항원-결합 단편을 생성할 수 있다. 유기 모이어티는 선형 또는 분지형 친수성 중합체기, 지방산기 또는 지방산 에스테르기일 수 있다. 특정 실시 형태에서, 친수성 중합체기는 약 800 내지 약 120,000 달톤의 분자량을 가질 수 있으며, 폴리알칸 글리콜 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리프로필렌 글리콜

(PPG)), 탄수화물 중합체, 아미노산 중합체 또는 폴리비닐 피롤리돈일 수 있고, 지방산 또는 지방산 에스테르기는 약 8 내지 약 40개의 탄소 원자를 포함할 수 있다.

[0137] 변형된 항체 및 항원-결합 단편은 항체에 직접 또는 간접적으로 공유결합된 하나 이상의 유기 모이어티를 포함할 수 있다. 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편에 결합되는 각각의 유기 모이어티는 독립적으로 친수성 중합체기, 지방산기 또는 지방산 에스테르기일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "지방산"은 모노-카르복실산 및 다이-카르복실산을 포함한다. 본 명세서에서 사용될 때 용어 "친수성 중합체기"는 옥탄 중에서보다 수중에서 더 가용성인 유기 중합체를 지칭한다. 예를 들어, 폴리아이신은 옥탄 중에서보다 수중에서 더 가용성이다. 따라서, 폴리아이신의 공유 부착에 의해 변형된 항체가 본 발명에 포함된다. 본 발명의 항체의 변형에 적합한 친수성 중합체는 선형 또는 분지형일 수 있으며, 예를 들어 폴리알칸 글리콜 (예를 들어, PEG, 모노메톡시-폴리에틸렌 글리콜 (mPEG), PPG 등), 탄수화물 (예를 들어, 텍스트란, 셀룰로오스, 올리고당, 다당류 등), 친수성 아미노산의 중합체 (예를 들어, 폴리아이신, 폴리아르기닌, 폴리아스파레이트 등), 폴리알칸 옥사이드 (예를 들어, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드 등) 및 폴리비닐 피롤리돈을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 항체를 변형시키는 친수성 중합체는 별개의 분자 엔티티(entity)로서 약 800 내지 약 150,000 달톤의 분자량을 갖는다. 예를 들어, PEG₅₀₀₀ 및 PEG_{20,000} (이때, 아래첨자는 중합체의 평균 분자량(달톤)임)이 사용될 수 있다. 친수성 중합체기는 1 내지 약 6개의 알킬, 지방산 또는 지방산 에스테르기로 치환될 수 있다. 지방산 또는 지방산 에스테르기로 치환된 친수성 중합체를 적합한 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 아민기를 포함하는 중합체는 지방산 또는 지방산 에스테르의 카르복실레이트와 커플링될 수 있으며, 지방산 또는 지방산 에스테르 상의 활성화된 카르복실레이트 (예를 들어, N,N-카르보닐 다이이미다졸로 활성화됨)는 중합체 상의 히드록실기와 커플링될 수 있다.

[0138] 본 발명의 항체의 변형에 적합한 지방산과 지방산 에스테르는 포화될 수 있거나, 하나 이상의 불포화 단위를 함유할 수 있다. 본 발명의 항체의 변형에 적합한 지방산에는, 예를 들어 n-도데카노에이트 (C₁₂, 라우레이트), n-테트라데카노에이트 (C₁₄, 미리스테이트), n-옥타데카노에이트 (C₁₈, 스테아레이트), n-에이코사노에이트 (C₂₀, 아라키데이트), n-도코사노에이트 (C₂₂, 베헤네이트), n-트라이아콘타노에이트 (C₃₀), n-테트라콘타노에이트 (C₄₀), 시스-Δ⁹-옥타데카노에이트 (C₁₈, 올레에이트), 모든 시스-Δ^{5,8,11,14}-에이코사테트라에노에이트 (C₂₀, 아라키도네이트), 옥탄다이오산, 테트라데칸다이오산, 옥타데칸다이오산, 도코산다이오산 등이 포함된다. 적합한 지방산 에스테르에는 선형 또는 분지형 저급 알킬기 포함하는 다이카르복실산의 모노-에스테르가 포함된다. 저급 알킬기는 1 내지 약 12개, 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 포함할 수 있다.

[0139] 변형된 인간 항체 및 항원-결합 단편은 적합한 방법을 사용하여, 예를 들어 하나 이상의 변형체와의 반응에 의해 제조될 수 있다. 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "변형체"는 활성화기를 포함하는 적합한 유기기 (예를 들어, 친수성 중합체, 지방산, 지방산 에스테르)를 지칭한다. "활성화기"는 적절한 조건 하에 제2 화학기와 반응하여 변형체와 제2 화학기 사이의 공유 결합을 형성할 수 있는 화학 모이어티 또는 작용기이다. 예를 들어, 아민-반응성 활성화기에는 토실레이트, 메실레이트, 할로 (클로로, 브로모, 플루오로, 요오도), N-하이드록시석신 이미딜 에스테르 (NHS) 등과 같은 친전자성 기가 포함된다. 티올과 반응할 수 있는 활성화기에는, 예를 들어 말레이미드, 요오도아세틸, 아크릴로일, 피리딜 다이설파이드, 5-티올-2-니트로벤조산 티올 (TNB-티올) 등이 포함된다. 알데히드 작용기는 아민- 또는 히드라지드-함유 분자와 커플링될 수 있고, 아지드기는 3가 인산기와 반응하여 포스포르아미데이트 또는 포스포리미드 결합을 형성할 수 있다. 활성화기를 분자 내로 도입하기에 적합한 방법은 본 기술 분야에 알려져 있다 (예를 들어, 문헌[Hermanson, G. T., *Bioconjugate Techniques*, Academic Press: San Diego, CA (1996)]을 참조한다). 활성화기는 유기기 (예를 들어, 친수성 중합체, 지방산, 지방산 에스테르)에 직접 결합되거나, 링커 모이어티, 예를 들어 2가 C₁ 내지 C₁₂ 기 (이때, 하나 이상의 탄소 원자는 산소, 질소 또는 황과 같은 헤테로원자에 의해 대체될 수 있음)를 통해 결합될 수 있다. 적합한 링커 모이어티에는, 예를 들어, 테트라에틸렌 글리콜, -(CH₂)₃-, -NH-(CH₂)₆-NH-, -(CH₂)₂-NH- 및 -CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH-NH-가 포함된다. 예를 들어, 모노-Boc-알킬다이아민 (예를 들어, 모노-Boc-에틸렌다이아민, 모노-Boc-다이아미노헥산)을 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필) 카르보다이미드 (EDC)의 존재 하에 지방산과 반응시켜 유리 아민과 지방산 카르복실레이트 사이에 아미드 결합을 형성함으로써 링커 모이어티를 포함하는 변형체를 제조할 수 있다. 기재된 바와 같이, 다른 카르복실레이트에 커플링될 수 있거나, 말레인산 무수물과 반응시키고 생성되는 생성물을 환화하여 지방산의 활성화 말레이미도 유도체를 제조할 수 있는 1차 아민을 노출시키기 위해, 트라이플루오로아세트산 (TFA)으로 처리함으로써 생성물로부터 Boc 보호기를 제거할 수 있다. (예를

들어, 전체 교시 내용이 본 명세서에 참고로 포함되는, 국제특허 공개 WO 92/16221호 (톰슨(Thompson) 등)를 참조한다.)

[0140] 변형된 항체는 인간 항체 또는 항원-결합 단편을 변형제와 반응시켜 제조될 수 있다. 예를 들어, 유기 모이어티는 아민-반응성 변형제, 예를 들어 PEG의 NHS 에스테르를 사용함으로써 부위 비특이적 방식으로 항체에 결합될 수 있다. 변형된 인간 항체 또는 항원-결합 단편은 또한 항체 또는 항원-결합 단편의 이황화 결합 (예를 들어, 사슬내 이황화 결합)을 환원시킴으로써 제조될 수 있다. 이어서, 환원된 항체 또는 항원-결합 단편을 티올-반응성 변형제와 반응시켜 본 발명의 변형된 항체를 제조할 수 있다. 본 발명의 항체의 특이적인 부위에 결합하는 유기 모이어티를 포함하는 변형된 인간 항체 및 항원-결합 단편은 적합한 방법, 예컨대 역 단백질 분해 (reverse proteolysis)(문헌[Fisch *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, 3:147-153 (1992)]; 문헌[Werlen *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, 5:411-417 (1994)]; 문헌[Kumaran *et al.*, *Protein Sci.* 6(10):2233-2241 (1997)]; 문헌[Itoh *et al.*, *Bioorg. Chem.*, 24(1): 59-68 (1996)]; 문헌[Capellas *et al.*, *Biotechnol. Bioeng.*, 56(4):456-463 (1997)], 및 문헌[Hermanson, G. T., *Bioconjugate Techniques*, Academic Press: San Diego, CA (1996)]에 기재된 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

[0141] 본 발명의 방법은 또한, 본 명세서에 기재되고/되거나 본 기술 분야에 알려진 바와 같이, 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 또는 그 이상의 항-IL-23 항체를 포함하는 항-IL-23 항체 조성물을 사용하며, 이는 비-천연 발생 조성물, 혼합물, 또는 형태로 제공된다. 이러한 조성물은 상기 서열 번호의 연속 아미노산의 70 내지 100%, 또는 이의 특정 단편, 도메인, 또는 변이체로 이루어진 군으로부터 선택되는 항-IL-23 항체 아미노산 서열의 1개 또는 2개 이상의 전장 C- 및/또는 N-말단 결실 변이체, 도메인, 단편, 또는 특정 변이체를 포함하는 비-천연 발생 조성물을 포함한다. 바람직한 항-IL-23 항체 조성물은 본 명세서에 기재된 항-23 항체 서열의 하나 이상의 CDR 또는 LBP 함유 부분으로서 1개 또는 2개 이상의 전장, 단편, 도메인, 또는 변이체, 예를 들어, 상기 서열 번호의 70 내지 100%, 또는 이의 특정 단편, 도메인, 또는 변이체를 포함한다. 추가로 바람직한 조성물은, 예를 들어, 상기 서열 번호 등의 70 내지 100%, 또는 이의 특정 단편, 도메인, 또는 변이체 중 하나 이상의 40 내지 99%를 포함한다. 이러한 조성 비율은 본 기술 분야에 공지되거나 본 발명에 기재된 바와 같이, 액체 또는 무수 용액, 혼합물, 현탁액, 에멀전, 입자, 분말 또는 콜로이드로서 중량, 부피, 농도, 몰 농도, 몰랄 농도를 기준으로 한 것이다.

[0142] **치료 활성 성분을 추가로 포함하는 항체 조성물**

[0143] 본 발명의 방법에 사용되는 항체 조성물은 선택적으로 항감염약, 심혈관 (CV)계 약물, 중추신경계 (CNS) 약물, 자율신경계 (ANS) 약물, 기도 약물, 위장 (GI)관 약물, 호르몬 약물, 체액 또는 전해질 균형을 위한 약물, 혈액 약물, 항신생물제, 면역조절 약물, 눈, 귀 또는 코 사용을 위한 약물, 국소 약물, 영양제 약물 등 중의 적어도 하나로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 또는 단백질의 유효량을 추가로 포함할 수 있다. 본 명세서에 제시된 각각에 대한 제형, 적응증, 용법, 및 투여를 포함하여, 이러한 약물은 본 기술 분야에 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001]; 문헌[Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ]; 문헌[Pharmacotherapy Handbook, Wells *et al.*, ed., Appleton & Lange, Stamford, CT] 참조, 각각은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함됨).

[0144] 본 발명의 방법의 항체와 배합할 수 있는 약물의 예로서, 항-감염성 약물은 살아메바제 또는 적어도 하나의 항원중제, 구충제, 항진균제, 항말라리아제, 항결핵제 또는 적어도 하나의 항나병약, 아미노글리코사이드, 페니실린, 세팔로스포린, 테트라사이클린, 설펜아미드, 플루오로퀴놀론, 항바이러스제, 마크롤리드 항감염제 및 기타 항감염제로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다. 호르몬 약물은 코르티코스테로이드, 안드로겐, 적어도 하나의 단백질화 스테로이드, 에스트로겐 또는 적어도 하나의 프로게스틴, 생식선자극호르몬, 항당뇨병 약물 또는 적어도 하나의 글루카곤, 갑상선 호르몬, 갑상선 호르몬 길항제, 뇌하수체 호르몬 및 부갑상선-유사 약물로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다. 적어도 하나의 세팔로스포린은 세파클로르, 세파드록실, 세파졸린 나트륨, 세프디니르, 세페피메 염산염, 세픽시메, 세프메타졸 나트륨, 세포니시드 나트륨, 세포페라존 나트륨, 세포타심 나트륨, 세포테탄 이나트륨, 세폭시틴 나트륨, 세프포독심 프록세틸, 세프프로질, 세프타지딤, 세프티부텐, 세프티죽심 나트륨, 세프트리악손 나트륨, 세푸록심 약세틸, 세푸록심 나트륨, 세팔렉신 염산염, 세팔렉신 일수화물, 세프라딘 및 로라카르베프로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다.

[0145] 적어도 하나의 코리코스테로이드는 베타메타손, 베타메타손 아세테이트 또는 베타메타손 나트륨 인산염, 베타메타손 나트륨 인산염, 코르티손 아세테이트, 텍사메타손, 텍사메타손 아세테이트, 텍사메타손 나트륨 인산염, 플

루드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 시피오네이트, 하이드로코르티손 나트륨 인산염, 하이드로코르티손 나트륨 석시네이트, 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 메틸프레드니솔론 나트륨 석시네이트, 프레드니솔론, 프레드니솔론 아세테이트, 프레드니솔론 나트륨 인산염, 프레드니솔론 테부테이트, 프레드니손, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드 및 트리암시놀론 다이아세테이트로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다. 적어도 하나의 안드로겐 또는 단백동화 스테로이드는 다나졸, 플루옥시메스테론, 메틸테스토스테론, 난드로론 데카노에이트, 난드로론 펜프로피오네이트, 테스토스테론, 테스토스테론 시피오네이트, 테스토스테론 에난테이트, 테스토스테론 프로피오네이트 및 테스토스테론 경피 시스템으로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다.

[0146] 적어도 하나의 면역억제제는 아자티오프린, 바실릭시맙, 사이클로스포린, 다클리주맙, 림프구 면역 글로불린, 유로모납-CD3, 미코페놀레이트 모페틸, 미코페놀레이트 모페틸 염산염, 시롤리무스 및 타크롤리무스로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다.

[0147] 적어도 하나의 국소 항-감염제는 아시클로비르, 암포테리신 B, 아젤라산 크림, 바시트라신, 부토코나졸 니트레이트, 클린다마이신 인산염, 글로트리마졸, 에코나졸 니트레이트, 에리트로마이신, 겐타마이신 설페이트, 케토코나졸, 마페니드 아세테이트, 메트로니다졸 (국소용), 미코나졸 니트레이트, 무피로신, 나프티핀 염산염, 네오마이신 설페이트, 니트로푸라존, 니스타틴, 실버 설파디아진, 테르비나핀 염산염, 테르코나졸, 테트라사이클린 염산염, 티오코나졸 및 툴나프테이트로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다. 적어도 하나의 옴약 또는 이살충제는 크로타미론, 린단, 페메트린 및 피레트린으로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다. 적어도 하나의 국소용 코르티코스테로이드는 베타메타손 다이프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 데소니드, 데속시메타손, 텍사메타손, 텍사메타손 나트륨 인산염, 디플로라손 다이아세테이트, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 플루란드레놀리드, 플루티카손 프로피오네이트, 할시오니드, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 부티레이트, 하이드로코르티손 발레레이트, 모메타손 푸로에이트 및 트리암시놀론 아세토니드로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다. (예를 들어, 문헌[Nursing 2001 Drug Handbook, pp. 1098-1136]을 참조한다).

[0148] 항-IL-23 항체 조성물은 이러한 조절, 치료, 또는 요법을 필요로 하는 세포, 조직, 기관, 동물, 또는 환자에게 접촉되거나 투여되는 하나 이상의 항-IL-23 항체를 포함하고, 선택적으로 하나 이상의 TNF 길항제(비제한적인 예를 들어, TNF 화학물질 또는 단백질 길항제, TNF 단일클론 또는 다클론 항체 또는 단편, 가용성 TNF 수용체 (예를 들어, p55, p70, 또는 p85) 또는 단편, 이의 융합 폴리펩티드, 또는 소분자 TNF 길항제, 예를 들어 TNF 결합 단백질 I 또는 II(TBP-I 또는 TBP-II), 네벨리몬맙, 인플릭시맙, 에테르나셉트, CDP-571, CDP-870, 아펠리모맙, 레네르셉트 등), 항류마티즘제(예를 들어, 메토타렉세이트, 아우라노핀, 아우로티오글루코스, 아자티오프린, 에타네르셉트, 금 나트륨 티오말레이트, 하이드록시클로로퀸 설페이트, 레플루노마이드, 설파살진), 면역화, 면역글로불린, 면역억제제(예를 들어, 바실릭시맙, 사이클로스포린, 다클리주맙), 사이토카인 또는 사이토카인 길항제로부터 선택되는 하나 이상을 추가로 포함하는 하나 이상의 조성물 또는 약제학적 조성물의 임의의 적합하고 유효한 양을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 사이토카인의 비제한적인 예에는 IL-1 내지 IL-23 등 (예를 들어, IL-1, IL-2 등) 중 하나가 포함되지만 이에 한정되지 않는다. 적합한 투여량은 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT (2000)]; 문헌[PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000)]을 참조하며, 이들 참고문헌 각각은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0149] 본 발명의 방법에 사용되는 항-IL-23 항체 화합물, 조성물, 또는 조합은 희석제, 결합제, 안정화제, 완충제, 염, 친유성 용매, 보존제, 애드juvant(adjuvant) 등과 같으나 이에 한정되지 않는 하나 이상의 임의의 적합한 보조제를 추가로 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 보조제가 바람직하다. 이러한 무균 용액의 제조 방법의 비제한적인 예는 문헌[Gennaro, Ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (Easton, PA) 1990]과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 문헌에 기재된 바와 같이 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 본 기술 분야에 잘 알려지거나 본 명세서에 기재된 바와 같이 항-IL-23 항체, 단편, 또는 변이체 조성물의 투여 방식, 용해도, 및/또는 안정성에 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체는 일상적으로 선택될 수 있다.

[0150] 본 조성물에 유용한 약제학적 부형제 및 첨가제는 단백질, 펩티드, 아미노산, 지질, 및 탄수화물(예를 들어, 단당류, 이당류, 삼당류, 사당류, 및 올리고당류를 포함하는 당; 유도체화된 당, 예컨대 알디톨, 알도산, 에스테

르화된 당 등; 및 다당류 또는 당 중합체)을 포함하지만 이에 한정되지 않으며, 이는 단독으로 또는 조합하여 1 내지 99.99 중량% 또는 부피%를 차지하면서 개별적으로 또는 조합하여 존재할 수 있다. 예시적인 단백질 부형제는 인간 혈청 알부민 (HSA), 재조합 인간 알부민 (rHA), 젤라틴, 카제인 등과 같은 혈청 알부민을 포함한다. 완충 용량에서도 기능할 수 있는 대표적인 아미노산/항체 성분은 알라닌, 글라이신, 아르기닌, 베타인, 히스티딘, 글루탐산, 아스파르트산, 시스테인, 라이신, 류신, 아이소류신, 발린, 메티오닌, 페닐알라닌, 아스파탐 등을 포함한다. 바람직한 아미노산은 글라이신이다.

[0151] 본 발명에 사용하기에 적합한 탄수화물 부형제는, 예를 들어, 프럭토스, 말토스, 갈락토스, 글루코스, D-만노스, 소르보스 등과 같은 단당류; 락토스, 수크로스, 트레할로스, 셀로비오스 등과 같은 이당류; 라피노스, 멜레지토스, 말토텍스트린, 텍스트란, 전분 등과 같은 다당류; 및 만니톨, 자일리톨, 말티톨, 락티톨, 자일리톨 소르비톨(글루시톨), 미오이노시톨 등과 같은 알디톨을 포함한다. 본 발명에 사용하기 바람직한 탄수화물 부형제는 만니톨, 트레할로스 및 라피노스이다.

[0152] 항-IL-23 항체 조성물은 완충제 또는 pH 조절제를 또한 포함할 수 있으며; 전형적으로, 완충제는 유기산 또는 염기로부터 제조된 염이다. 대표적인 완충제는 시트르산, 아스코르브산, 글루콘산, 탄산, 타르타르산, 석신산, 아세트산, 또는 프탈산의 염과 같은 유기산 염; 트리스, 트로메타민 염산염 또는 인산염 완충제를 포함한다. 본 발명의 조성물에서 사용하기 바람직한 완충제는 시트레이트와 같은 유기산 염이다.

[0153] 추가로, 항-IL-23 항체 조성물은 폴리비닐피롤리돈, 피콜(중합체 당), 텍스트레이트(예를 들어, 2-하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린과 같은 사이클로덱스트린), 폴리에틸렌 글리콜, 향료, 향미생물제, 감미제, 항산화제, 대전방지제, 계면활성제(예를 들어, "트윈(TWEEN) 20" 및 "트윈 80"과 같은 폴리소르베이트), 지질(예를 들어, 인지질, 지방산), 스테로이드(예를 들어, 콜레스테롤), 및 킬레이트제(예를 들어, EDTA)와 같은 중합체 부형제/첨가제를 포함할 수 있다.

[0154] 본 발명에 따른 항-IL-23 항체, 부분, 또는 변이체 조성물에 사용하기에 적합한 이들 및 추가의 알려진 약제학적 부형제 및/또는 첨가제는, 예를 들어 문헌["Remington: The Science & Practice of Pharmacy," 19th ed., Williams & Williams, (1995), and in the "Physician's Desk Reference," 52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998)]에 열거된 바와 같이 본 기술 분야에 알려져 있으며, 그의 개시 내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다. 바람직한 담체 또는 부형제 물질은 탄수화물(예를 들어, 당류 및 알디톨) 및 완충제(예를 들어, 시트레이트) 또는 중합체 물질이다. 예시적인 담체 분자에는 뮤코다당류, 하이알루론산이 있으며, 이는 관절내 전달에 유용할 수 있다.

[0155] **제형**

[0156] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 제형 내에 하나 이상의 항-IL-23 항체를 포함하는 안정한 제형을 제공하며, 이는 바람직하게는 염수 또는 선택된 염을 갖는 인산염 완충제뿐만 아니라, 보존제를 함유하는 보존된 용액 및 제형과 더불어, 약제학적 용도 또는 수의학적 용도에 적합한 다용도의 보존된 제형을 포함한다. 보존된 제형은 하나 이상의 페놀, m-크레졸, p-크레졸, o-크레졸, 클로로크레졸, 벤질 알코올, 페닐 머큐릭 니트라이트, 페녹시에탄올, 포름알데히드, 클로로부탄올, 염화마그네슘(예를 들어, 6수화물), 알킬파라벤(메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등), 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 데하이드로아세트산나트륨 및 티메로살, 또는 수성 희석제 중의 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 공지의 보존제를 함유한다. 임의의 적합한 농도 또는 혼합물, 예를 들어 0.001 내지 5%, 또는 그 범위 내의 임의의 범위 또는 값, 예를 들어 0.001, 0.003, 0.005, 0.009, 0.01, 0.02, 0.03, 0.05, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 또는 그 범위 내의 임의의 범위 또는 값(이에 한정되지 않음)이 본 기술 분야에 알려진 바대로 사용될 수 있다. 비제한적인 예는 보존제를 포함하지 않거나, 0.1 내지 2%의 m-크레졸(예를 들어, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.9, 1.0%), 0.1 내지 3%의 벤질 알코올(예를 들어, 0.5, 0.9, 1.1, 1.5, 1.9, 2.0, 2.5%), 0.001 내지 0.5%의 티메로살(예를 들어, 0.005, 0.01), 0.001 내지 2.0%의 페놀(예를 들어, 0.05, 0.25, 0.28, 0.5, 0.9, 1.0%), 0.0005 내지 1.0%의 알킬파라벤(들)(예를 들어, 0.00075, 0.0009, 0.001, 0.002, 0.005, 0.0075, 0.009, 0.01, 0.02, 0.05, 0.075, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 0.75, 0.9, 1.0%) 등을 포함한다.

[0157] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 방법은 포장 재료, 및 선택적으로 수성 희석제 중에 지정된 완충제 및/또는 보존제와 함께 하나 이상의 항-IL-23 특이적 항체의 용액을 포함하는 하나 이상의 바이알을 포함하는 제조 물품

을 사용하며, 여기서 상기 포장 재료는 이러한 용액이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 54, 60, 66, 또는 72 시간 이상의 기간에 걸쳐 유지될 수 있음을 표시하는 라벨을 포함한다. 본 발명은 포장 재료, 및 동결건조된 항-IL-23 특이적 항체를 포함하는 제1 바이알, 및 지정된 완충제 또는 보존제의 수성 희석제를 포함하는 제2 바이알을 포함하는 제조 물품을 추가로 사용하며, 여기서 상기 포장 재료는 항-IL-23 특이적 항체를 수성 희석제 중에 재구성하여 24 시간 이상의 기간에 걸쳐 유지될 수 있는 용액을 형성하도록 환자에게 지시하는 라벨을 포함한다.

[0158] 본 발명에 따라 사용되는 항-IL-23 특이적 항체는 포유류 세포 또는 트랜스제닉 제조로부터의 것을 포함하는 제조 단계에 의해 제조될 수 있거나, 본 명세서에 기재되거나 본 기술 분야에 알려진 바와 같은 다른 생물학적 공급원으로부터 정제될 수 있다.

[0159] 습윤/건조 시스템에서의 경우, 항-IL-23 특이적 항체의 범위는 재구성시에 약 1.0 µg/ml 내지 약 1000 mg/ml의 농도를 생성하는 양을 포함하지만, 더 낮거나 높은 농도가 작동가능하고 의도하는 전달 비히클에 의존하며, 예를 들어, 용액 제형은 경피 패치, 폐, 경점막, 또는 삼투압 또는 마이크로 펌프 방법과는 상이할 것이다.

[0160] 바람직하게는, 선택적으로 수성 희석제는 약제학적으로 허용가능한 보존제를 추가로 포함한다. 바람직한 보존제는 페놀, m-크레졸, p-크레졸, o-크레졸, 클로로크레졸, 벤질 알코올, 알킬파라벤 (메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등), 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 데하이드로아세트산나트륨 및 티메로살, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다. 제형 내에 사용되는 보존제의 농도는 항-미생물 효과를 내기에 충분한 농도이다. 이러한 농도는 선택된 보존제에 좌우되며, 당업자에 의해 쉽게 결정된다.

[0161] 다른 부형제, 예를 들어 등장화제, 완충제, 산화방지제 및 보존성 인헨서가 선택적으로 그리고 바람직하게 희석제에 첨가될 수 있다. 글리세린과 같은 등장화제는 공지의 농도에서 통상 사용된다. 생리학상 허용되는 완충제는 바람직하게는 향상된 pH 제어를 제공하기 위해 첨가된다. 제형은 약 pH 4 내지 약 pH 10과 같은 넓은 범위의 pH를 포함할 수 있고, 바람직한 범위는 약 pH 5 내지 약 pH 9이며, 가장 바람직한 범위는 약 6.0 내지 약 8.0이다. 바람직하게는 본 발명의 제형은 약 6.8 내지 약 7.8의 pH를 갖는다. 바람직한 완충제는 인산염 완충제, 가장 바람직하게는 인산나트륨, 특히 인산염 완충 염수 (PBS)를 포함한다.

[0162] 약제학적으로 허용가능한 가용화제, 예를 들어 트윈 20 (폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트), 트윈 40 (폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노팔미테이트), 트윈 80 (폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레이트), 플루로닉(Pluronic) F68 (폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체), 및 PEG (폴리에틸렌 글리콜) 또는 폴리소르베이트 20 또는 80 또는 폴록사머 184 또는 188, 플루로닉® 폴리올과 같은 비이온성 계면활성제, 다른 블록 공중합체, 및 EDTA 및 EGTA 같은 킬레이트제와 같은 다른 첨가제가 응집을 감소시키기 위해 제형 또는 조성물에 선택적으로 첨가될 수 있다. 이러한 첨가제는 펌프 또는 플라스틱 용기가 제형을 투여하기 위해 사용될 경우에 특히 유용하다. 약제학적으로 허용가능한 계면활성제의 존재는 단백질 응집 성향을 완화시킨다.

[0163] 제형은 수성 희석제 중에 페놀, m-크레졸, p-크레졸, o-크레졸, 클로로크레졸, 벤질 알코올, 알킬파라벤(메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등), 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 데하이드로아세트산나트륨 및 티메로살 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 보존제와 하나 이상의 항-IL-23 특이적 항체를 혼합하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 수성 희석제 중에 하나 이상의 항-IL-23 특이적 항체와 보존제를 혼합하는 단계는 통상의 용해 및 혼합 절차를 사용하여 수행한다. 적합한 제형을 제조하기 위해, 예를 들어, 완충 용액 중의 측정된 양의 하나 이상의 항-IL-23 특이적 항체를 완충 용액 중의 충분한 양의 원하는 보존제와 조합하여 원하는 농도의 단백질 및 보존제를 제공한다. 이러한 방법의 변형법이 당업자에 의해 인식될 것이다. 예를 들어, 성분이 첨가되는 순서, 추가의 첨가제 사용 여부, 제형 제조 온도 및 pH는 모두 사용되는 농도 및 투여 단계에 대해 최적화될 수 있는 인자이다.

[0164] 제형은 투명한 용액으로서, 또는 물, 보존제, 및/또는 부형제, 바람직하게는 인산염 완충제 및/또는 염수 및 선택된 염을 수성 희석제 중에 함유하는 제2 바이알을 이용하여 재구성되는, 동결건조된 항-IL-23 특이적 항체의 바이알을 포함하는 이중 바이알로서 환자에게 제공될 수 있다. 단일 용액 바이알 또는 재구성이 필요한 이중 바이알은 수회 재사용될 수 있고, 환자 치료의 단일 또는 다수의 사이클에 충분하므로 현재 사용되는 것보다 더 편리한 치료 요법을 제공할 수 있다.

[0165] 본 발명의 제조 물품은 즉시 내지 24시간 또는 그 이상의 범위의 기간에 걸쳐 투여하는 데 유용하다. 따라서, 본 발명에서 청구되는 제조 물품은 환자에게 상당한 이점을 준다. 본 발명의 제형은 선택적으로 약 2°C 내지 약 40°C의 온도에서 안전하게 보관되고 장기간 동안 단백질의 생물학적 활성을 유지할 수 있으며, 따라서 6,

12, 18, 24, 36, 48, 72, 또는 96 시간 이상의 기간에 걸쳐 용액이 유지 및/또는 사용될 수 있음을 패키지 라벨에 표시하는 것이 가능하다. 보존된 희석제가 사용된 경우, 상기 라벨은 1 내지 12달, 반년, 1년 반 및/또는 2년의 사용을 포함할 수 있다.

[0166] 항-IL-23 특이적 항체의 용액은 수성 희석제 중에 하나 이상의 항체를 혼합하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 혼합을 통상의 용해 및 혼합 절차를 사용하여 수행한다. 적합한 희석제를 제조하기 위하여, 예를 들어 물 또는 완충제 중의 측정된 양의 적어도 하나의 항체를, 원하는 농도의 단백질 및 선택적으로 보존제 또는 완충제를 제공하기에 충분한 양으로 배합한다. 이러한 방법의 변형법이 당업자에 의해 인식될 것이다. 예를 들어, 성분이 첨가되는 순서, 추가의 첨가제 사용 여부, 제형 제조 온도 및 pH는 모두 사용되는 농도 및 투여 수단에 대해 최적화될 수 있는 인자이다.

[0167] 청구되는 제품은 투명한 용액으로서, 또는 수성 희석제를 함유하는 제2 바이알을 이용하여 재구성되는, 동결건조된 하나 이상의 항-IL-23 특이적 항체의 바이알을 포함하는 이중 바이알로서 환자에게 제공될 수 있다. 단일 용액 바이알 또는 재구성이 필요한 이중 바이알은 수회 재사용될 수 있으며, 환자 치료의 단일 또는 다수의 사이클에 충분하므로 현재 이용할 수 있는 것보다 더 편리한 치료 요법을 제공한다.

[0168] 수성 희석제를 함유하는 제2 바이알을 이용하여 재구성되는, 동결건조된 하나 이상의 항-IL-23 특이적 항체의 바이알을 포함하는 이중 바이알, 또는 투명한 용액을 약국, 병원, 또는 다른 이러한 기관 및 시설에 제공함으로써, 청구되는 제품을 환자에게 간접적으로 제공할 수 있다. 이 경우 투명한 용액은 1리터 또는 그보다 훨씬 더 큰 크기일 수 있는데, 소량의 적어도 하나의 항체 용액을 1회 또는 다회 회수하여 소량의 바이알에 옮기고, 약국 또는 병원을 통해 고객 및/또는 환자에게 제공할 수 있는 큰 저장고를 제공한다.

[0169] 단일 바이알 시스템을 포함하는 공인된 장치는, 예를 들어, Becton Dickinson(미국 뉴저지주 프랭클린 레이크스 소재, www.bectondickenson.com), Disetronic(스위스 부르그도르프 소재, www.disetronic.com); 미국 오레곤주 포틀랜드 소재의 Bioject(www.bioject.com); National Medical Products, Weston Medical(영국 피터버러 소재, www.weston-medical.com), Medi-Ject Corp(미국 미네소타주 미니애폴리스 소재, www.mediject.com)에 의해 제조되거나 개발된 바와 같은 용액 전달을 위한 펜-주입기 장치(pen-injector device), 예컨대 BD 펜, BD Autojector[®], Humaject[®], NovoPen[®], B-D[®] Pen, AutoPen[®], 및 OptiPen[®], GenotropinPen[®], Genotronorm Pen[®], Humatro Pen[®], Reco-Pen[®], Roferon Pen[®], Biojector[®], Iject[®], J-tip Needle-Free Injector[®], Intraject[®], Medi-Ject[®], Smartject[®], 및 유사하게 적합한 장치를 포함한다. 이중 바이알 시스템을 포함하는 승인된 장치는 휴마트로펜[®]과 같은 재구성된 용액의 전달을 위한 카트리지에 동결건조된 약물을 재구성하기 위한 펜-인젝터 시스템을 포함한다. 적합한 다른 장치의 예에는 사전 충전 시린지, 자동 주사기, 니들이 없는 주사기 및 니들이 없는 IV 주입 세트가 포함된다.

[0170] 상기 제품은 포장 재료를 포함할 수 있다. 포장 재료는 규제 당국이 요구하는 정보 이외에 제품을 사용할 수 있는 조건을 제공한다. 본 발명의 포장 재료는, 적용가능한 경우, 2개의 바이알, 습윤/건식 제품에 대해 하나 이상의 항-IL-23 항체를 수성 희석제 중에 재구성하여 용액을 형성하고, 용액을 2 내지 24 시간 이상의 기간에 걸쳐 사용하기 위한 설명서를 환자에게 제공한다. 단일 바이알, 용액 제품, 사전 충전 시린지, 자동 주사기의 경우, 라벨은 상기 용액을 2 내지 24시간 이상의 기간에 걸쳐 사용할 수 있음을 나타낸다. 제품은 인간의 의약품 용도로 유용하다.

[0171] 본 발명의 방법에 사용되는 제형은 항-IL-23 항체와 선택된 완충제, 바람직하게는 염수 또는 선택된 염을 함유하는 인산염 완충제를 혼합하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 수성 희석제 중에 완충제와 항-IL-23 항체를 혼합하는 단계는 통상의 용해 및 혼합 절차를 사용하여 실행된다. 적합한 제형을 제조하기 위하여, 예를 들어 물 또는 완충제 중의 측정된 양의 적어도 하나의 항체를, 원하는 농도의 단백질 및 완충제를 제공하기에 충분한 양의 수중의 원하는 완충제와 배합한다. 이러한 방법의 변형법이 당업자에 의해 인식될 것이다. 예를 들어, 성분이 첨가되는 순서, 추가의 첨가제 사용 여부, 제형 제조 온도 및 pH는 모두 사용되는 농도 및 투여 수단에 대해 최적화될 수 있는 인자이다.

[0172] 본 발명의 방법은 인간 또는 동물 환자에게 투여하기에 유용하고 허용가능한 다양한 제형을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 이러한 약제학적 조성물은 희석제로서 "표준 상태"에서의 물을 그리고 당업자에게 잘 알려진 통상의 방법을 사용하여 제조된다. 예를 들어, 완충 성분, 예컨대 히스티딘 및 히스티딘 모노하이드로클로라이드 수화물이 먼저 제공된 후, 적절한 비최종 부피의 "표준 상태"에서의 물 희석제, 수크로스 및 폴리소르베

이트 80이 첨가될 수 있다. 이어서, 단리된 항체가 첨가될 수 있다. 마지막으로, 약제학적 조성물의 부피는 물을 희석제로 사용하여 "표준 상태" 조건 하에서 원하는 최종 부피로 조정된다. 약제학적 조성물의 제조에 적합한 다수의 다른 방법을 당업자는 인지할 것이다.

[0173] 약제학적 조성물은 물의 단위 부피당 각 성분의 지시된 질량을 포함하거나, "표준 상태"에서 지시된 pH를 갖는 수용액 또는 현탁액일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "표준 상태"는 25°C +/- 2°C의 온도 및 1 기압의 압력을 의미한다. 용어 "표준 상태"는 본 기술 분야에서 기술이 인정된 단일의 온도 또는 압력의 세트를 지칭하기 위해 사용되는 것이 아니라, 대신 기준 "표준 상태" 조건 하에서 특정 조성을 갖는 용액 또는 현탁액을 기술하기 위해 사용되는 온도 및 압력을 명시하는 기준 상태이다. 이는 용액의 부피가 부분적으로 온도와 압력의 함수이기 때문이다. 여기에 개시된 것과 동등한 약제학적 조성물이 다른 온도 및 압력에서 생성될 수 있음을 당업자는 인지할 것이다. 이러한 약제학적 조성물이 여기에 개시된 것과 동등한지 여부는 상기 정의된 "표준 상태" 조건 (예를 들어 25°C +/- 2°C 및 1 기압의 압력) 하에서 결정되어야 한다.

[0174] 중요하게는, 이러한 약제학적 조성물은 약제학적 조성물 단위 부피당 "약" 소정 값 (예를 들어 "약 0.53 mg의 L-히스티딘")의 성분 질량을 함유할 수 있거나, 약 소정 값의 pH 값을 가질 수 있다. 단리된 항체가 약제학적 조성물에 존재하는 동안, 또는 단리된 항체가 약제학적 조성물로부터 제거된 후에(예를 들어, 희석에 의해), 약제학적 조성물에 존재하는 단리된 항체가 펩티드 사슬에 결합할 수 있는 경우, 약제학적 조성물에 존재하는 성분의 질량 또는 pH 값은 주어진 수치 값에 대해 "약"이다. 달리 말하면, 약제학적 조성물에 단리된 항체를 배치한 후 단리된 항체의 결합 활성이 유지되고 검출될 수 있는 경우, 성분의 질량 값 또는 pH 값과 같은 값은 주어진 수치 값에 대해 "약"이다.

[0175] 경쟁 결합 분석을 수행하여, IL-23 특이적 mAb가 유사하거나 상이한 에피토프에 결합하고/하거나 서로 경쟁하는지를 결정할 수 있다. Ab를 ELISA 플레이트 상에 개별적으로 코팅한다. 경쟁 mAb를 첨가한 후, 비오틴화 hrIL-23을 첨가한다. 양성 대조군의 경우, 코팅을 위해 동일한 mAb를 경쟁 mAb로서 사용할 수 있다 ("자기-경쟁"). 스트렙타비딘을 사용하여 IL-23 결합을 검출한다. 이들 결과는 mAb가 IL-23 상에서 유사하거나 부분적으로 중첩되는 에피토프를 인식하는지 여부를 입증한다.

[0176] 본 발명의 방법의 일 태양은 하기를 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 투여한다:

[0177] 약제학적 조성물의 일 실시 형태에서, 단리된 항체 농도는 약제학적 조성물 1 ml 당 약 77 내지 약 104 mg이다. 약제학적 조성물의 다른 실시 형태에서, pH는 약 5.5 내지 약 6.5이다.

[0178] 안정하거나 보존된 제형은 투명한 용액으로서, 또는 수성 희석제 중에 보존제 또는 완충제 및 부형제를 함유하는 제2 바이알을 이용하여 재구성되는, 동결건조된 하나 이상의 항-IL-23 항체의 바이알을 포함하는 이중 바이알로서 환자에게 제공될 수 있다. 단일 용액 바이알 또는 재구성이 필요한 이중 바이알은 수회 재사용될 수 있으며, 환자 치료의 단일 또는 다수의 사이클에 충분하므로 현재 이용할 수 있는 것보다 더 편리한 치료 요법을 제공한다.

[0179] 항-IL-23 항체를 안정화시키는 다른 제형 또는 방법은, 항체를 포함하는 동결건조된 분말의 투명한 용액 이외의 것을 유발할 수 있다. 투명하지 않은 용액 중에는 미립자 현탁액을 포함하는 제형이 있으며, 상기 미립자는 가변 치수의 구조 내에 항-IL-23 항체를 함유하는 조성물이고, 마이크로구체, 마이크로입자, 나노입자, 나노구체, 또는 리포솜으로서 다양하게 알려져 있다. 활성제를 함유하는 상대적으로 균질하고 본질적으로 구형인 이러한 미립자 제형은 미국 특허 제4,589,330호에 교시된 바와 같이, 활성제 및 중합체를 함유하는 수성 상과 비수성 상을 접촉시킨 후, 비수성 상을 증발시켜 수성 상으로부터 입자를 응결시켜 형성될 수 있다. 다공성 마이크로입자는 미국 특허 제4,818,542호에 교시된 바와 같이 연속 용매 중에 분산되어 있는 활성제 및 중합체를 포함하는 제1 상을 사용하고, 동결-건조 또는 희석-추출-침전에 의해 현탁액으로부터 상기 용매를 제거하여 제조될 수 있다. 이러한 제조에 바람직한 중합체는 천연 또는 합성 공중합체 또는 중합체이고, 이는 젤라틴 아가, 전분, 아라비노갈락탄, 알부민, 콜라겐, 폴리글리콜산, 폴리락트산, 글리콜라이드-L(-) 락티드, 폴리(엡실론-카프로락톤), 폴리(엡실론-카프로락톤-코-락트산), 폴리(엡실론-카프로락톤-코-글리콜산), 폴리(β-하이드록시 부티르산), 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌, 폴리(알킬-2-시아노아크릴레이트), 폴리(하이드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리아미드, 폴리(아미노산), 폴리(2-하이드록시에틸 DL-아스파르타미드), 폴리(에스테르 우레아), 폴리(L-페닐알라닌/에틸렌 글리콜/1,6-다이아이소시아나토핵산) 및 폴리(메틸 메타크릴레이트)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특히 바람직한 중합체는 폴리에스테르, 예를 들어 폴리글리콜산, 폴리락트산, 글리콜라이드-L(-) 락티드, 폴리(엡실론-카프로락톤), 폴리(엡실론-카프로락톤-코-락트산) 및 폴리(엡실론-카프로락톤-코-글리콜산)이다. 중합체 및/또는 활성 물질의 용해에 유용한 용매는 물, 헥사플루오

로이소프로판올, 메틸렌클로라이드, 테트라하이드로푸란, 헥산, 벤젠 또는 헥사플루오로아세톤 세스퀴히드레이드를 포함한다. 제2 상과 함께 활성 물질을 함유하는 상을 분산시키는 방법은 노즐 내 오리피스를 통해 상기 제1 상에 압력을 가하여 소적 형성에 영향을 주는 단계를 포함할 수 있다.

[0180] 건조 분말 제형은 동결건조 이외의 공정, 예를 들어, 결정질 조성을 분무 건조시키거나 증발시키거나 침전에 의해 용매를 추출한 후, 수성 또는 비수성 용매를 제거하는 하나 이상의 단계에 의해 수득될 수 있다. 분무 건조된 항체 제제의 제조가 미국 특허 제6,019,968호에 교시되어 있다. 항체-기반 건조 분말 조성물은 흡입할 수 있는 건조 분말을 제공하기 위한 조건 하에서 용매 중의 항체 및 선택적으로 부형제의 용액 또는 슬러리를 분무 건조시켜 제조될 수 있다. 용매는 용이하게 건조될 수 있는 극성 화합물, 예를 들어 물 및 에탄올을 포함할 수 있다. 산소의 부재 하에, 예를 들어, 질소 블랭킷(nitrogen blanket) 하에 또는 건조 기체로서 질소를 사용하여 분무 건조법을 수행하여 항체 안전성을 증진시킬 수 있다. 상대적으로 건조한 다른 제형은 국제특허 공개 W09916419호에 교시된 바와 같이 전형적으로 하이드로플루오로알칸 추진제를 포함하는 현탁 매질 중에 분산된 복수의 천공된 미세구조물의 분산액이다. 안정화된 분산액을 정량 흡입기를 사용하여 환자의 폐로 투여할 수 있다. 분무 건조된 약제의 상업적 제조에 유용한 장치는 부치 리미티드(Buchi Ltd.) 또는 니로 코포레이션(Niro Corp.)에 의해 제작된다.

[0181] 본 명세서에 기재된 안정하거나 보존된 제형 또는 용액 중의 항-IL-23 항체는 SC 또는 IM 주사; 경피, 폐, 경점막, 임플란트, 삼투압 펌프, 카트리지, 마이크로펌프, 또는 본 기술 분야에 잘 알려진 바와 같이 당업자가 인정하는 다른 수단을 포함하는 다양한 전달 방법을 통해 본 발명에 따라 환자에게 투여될 수 있다.

[0182] **치료적 응용**

[0183] 본 발명은 또한, 본 기술 분야에 알려지거나 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명의 하나 이상의 IL-23 항체를 사용하여, 예를 들어 치료적 유효량의 IL-23 특이적 항체를 세포, 조직, 기관, 동물, 또는 환자에게 투여하거나 접촉시켜 세포, 조직, 기관, 동물, 또는 환자에서 건선을 조절 또는 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0184] 본 발명의 임의의 방법은 항-IL-23 항체를 포함하는 조성물 또는 약제학적 조성물의 유효량을 이러한 조절, 치료, 또는 요법을 필요로 하는 세포, 조직, 기관, 동물, 또는 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 방법은 선택적으로 이러한 질환 또는 장애의 치료를 위한 병용 투여 또는 조합 요법을 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 상기 하나 이상의 항-IL-23 항체, 이의 특정 부분 또는 변이체를 투여하는 단계는 하나 이상의 TNF 길항제(비제한적인 예를 들어, TNF 화학물질 또는 단백질 길항제, TNF 단일클론 또는 다클론 항체 또는 단편, 가용성 TNF 수용체(예를 들어, p55, p70, 또는 p85) 또는 이의 단편, 융합 폴리펩티드, 또는 소분자 TNF 길항제, 예를 들어 TNF 결합 단백질 I 또는 II(TBP-I 또는 TBP-II), 네렐리몬맵, 인플릭시맵, 에테르나셉트(Enbrel™), 아달리물랍(Humira™), CDP-571, CDP-870, 아펠리모맵, 레네르셉트 등), 항류머티즘제(예를 들어, 메토티렉세이트, 아우라노핀, 아우로티오글루코스, 아자티오프린, 금 나트륨 티오말레이트, 하이드록시클로로퀸 설페이트, 레플루노마이드, 셀과살진), 근육 이완제, 마약류(narcotic), 비스테로이드성 항염증제(NSAID), 진통제, 마취제, 진정제, 국소 마취제, 신경근육 차단제, 항미생물제(예를 들어, 아미노글리코시드, 항진균제, 구충제, 항바이러스제, 카르바페뎴, 세팔로스포린, 플루오르퀴놀론, 마크롤리드, 페니실린, 설펜아미드, 테트라사이클린, 다른 항미생물제), 건선치료제, 코르티코스테로이드, 단백동화 스테로이드, 당뇨병 관련 제제, 미네랄, 영양제, 갑상선제, 비타민, 칼슘 관련 호르몬, 지사제, 진해제, 구토방지제, 항궤양제, 완하제, 항응고제, 에리트로포이에틴(예를 들어, 에포에틴 알파), 필그라스탐(예를 들어, G-CSF, Neupogen), 사르그라마스탐(GM-CSF, Leukine), 면역화, 면역글로불린, 면역억제제(예를 들어, 바실릭시맵, 사이클로스포린, 다클리주맵), 성장 호르몬, 호르몬 대체 약물, 에스트로겐 수용체 조절제, 산동제, 조절마비제, 알킬화제, 항대사물질, 유사분열 억제제, 방사성 의약품, 항우울제, 항조병제, 항정신병약, 불안 완화제, 수면제, 교감신경흥분제, 흥분제, 도네페질, 타크린, 천식 약물, 베타 작용제, 흡입 스테로이드, 류코트리엔 억제제, 메틸잔틴, 크로몰린, 에피네프린 또는 유사체, 도르나제 알파(Pulmozyme), 사이토키인 또는 사이토키인 길항제로부터 선택되는 하나 이상을 투여하기 전에, 그와 동시에, 및/또는 그 후에 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 적합한 투여량은 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT (2000)]; 문헌[PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000)]; 문헌[Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001]; 문헌[Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ]을 참조하며, 이들 참고문헌 각각은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0185] **치료적 치료**

[0186] 전형적으로, 유효량 또는 유효 투여량의 항-IL-23 항체 조성물을 투여함으로써, 조성물에 함유된 활성제의 비활성도에 따라, 합계가 평균적으로 용량당 약 0.01 내지 500 밀리그램 이상의 항-IL-23 항체/환자의 킬로그램, 바람직하게는 단일 또는 다중 투여당 약 0.1 내지 100 밀리그램 이상의 항체/환자의 킬로그램인, 건선의 치료가 이루어진다. 대안적으로, 유효 혈청 농도는 단일 또는 다중 투여당 0.1 내지 5000 µg/ml의 혈청 농도를 포함할 수 있다. 적합한 투여량이 임상에게 알려져 있으며, 물론 특정 질환의 상태, 투여되는 조성물의 특정 활성 및 치료할 특정 환자에 따라 달라질 것이다. 일부 경우에, 원하는 치료량을 달성하기 위해, 모니터링되거나 계량되는 특정 투여량을 반복하여 개별 투여하는 반복 투여를 제공하는 것이 필요할 수 있으며, 이때 개별 투여는 원하는 1일 투여량 또는 효과가 달성될 때까지 반복된다.

[0187] 바람직한 투여량은 선택적으로 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 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, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 및/또는 100 내지 500 mg/kg/투여, 또는 이의 임의의 범위, 값 또는 부분을 포함할 수 있거나, 단일 또는 다중 투여당 혈청 농도 0.1, 0.5, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.5, 1.9, 2.0, 2.5, 2.9, 3.0, 3.5, 3.9, 4.0, 4.5, 4.9, 5.0, 5.5, 5.9, 6.0, 6.5, 6.9, 7.0, 7.5, 7.9, 8.0, 8.5, 8.9, 9.0, 9.5, 9.9, 10, 10.5, 10.9, 11, 11.5, 11.9, 12, 12.5, 12.9, 13.0, 13.5, 13.9, 14, 14.5, 15, 15.5, 15.9, 16, 16.5, 16.9, 17, 17.5, 17.9, 18, 18.5, 18.9, 19, 19.5, 19.9, 20, 20.5, 20.9, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 96, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500 및/또는 5000 µg/ml, 또는 이의 임의의 범위, 값 또는 부분의 혈청 농도를 달성하도록 하는 양을 포함할 수 있다.

[0188] 대안적으로, 투여되는 투여량은 알려진 인자, 예컨대 특정 제제의 약력학적 특징, 및 그의 투여 방식 및 경로; 수용자의 연령, 건강, 및 체중; 증상의 성질 및 정도, 동시 치료의 종류, 치료의 빈도, 및 원하는 효과에 따라 변동될 수 있다. 일반적으로, 활성 성분의 투여량은 체중 1 킬로그램당 약 0.1 내지 100 밀리그램일 수 있다. 통상적으로, 0.1 내지 50, 바람직하게는, 0.1 내지 10 밀리그램/킬로그램/투여 또는 서방형이 원하는 결과를 얻는데 효과적이다.

[0189] 비제한적인 예로서, 인간 또는 동물의 치료는 본 발명의 적어도 하나의 항체 0.1 내지 100 mg/kg, 예를 들어 1 일당 0.5, 0.9, 1.0, 1.1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 mg/kg의 1회 또는 주기적 투여량으로서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 또는 40일 중 적어도 하나, 또는 대안적으로 또는 추가적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 또는 52주 중 적어도 하나, 또는 대안적으로 또는 추가적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20년 중 적어도 하나, 또는 이들의 임의의 조합에 단일, 주입 또는 반복 투여량을 사용하여 제공될 수 있다.

[0190] 체내 투여에 적합한 투여형 (조성물)은 일반적으로 단위 또는 용기당 약 0.001 밀리그램 내지 약 500 밀리그램의 활성 성분을 함유한다. 이러한 약제학적 조성물에서, 활성 성분은 대체로 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.5 내지 99.999 wt%의 양으로 존재할 것이다.

[0191] 비경구 투여의 경우, 항체는 약제학적으로 허용가능한 비경구 비히클과 함께 또는 별도로 제공되는 용액, 현탁액, 에멀전, 입자, 분말 또는 동결건조 분말로서 제형화될 수 있다. 이러한 비히클의 예는 물, 염수, 링거액, 텍스트로스 용액 및 1 내지 10% 인간 혈청 알부민이다. 리포솜 및 비수성 비히클, 예를 들어 고정유가 또한 사용될 수 있다. 비히클 또는 동결건조 분말은 등장성 (예를 들어, 염화나트륨, 만니톨) 및 화학적 안정성 (예를 들어, 완충제 및 보존제)을 유지하는 첨가제를 함유할 수 있다. 제형을 알려진 기술 또는 적합한 기술에 의해 살균시킨다.

[0192] 적합한 약제학적 담체는 본 분야의 표준 참고문헌인 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol]의 최신판에 기재되어 있다.

[0193] **대안적 투여**

[0194] 알려지고 개발된 많은 방식이 본 발명에 따라 약제학적 유효량의 항-IL-23 항체의 투여에 사용될 수 있다. 폐 투여가 하기 설명에서 사용되며, 다른 투여 방식이 적합한 결과를 보이면서 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 본 발명의 IL-23 특이적 항체는 흡입 또는 본 명세서에 기재되거나 본 기술 분야에 알려진 다른 방식에 의한 투여에 적합한 임의의 다양한 장치 및 방법을 사용하여, 용액, 에멀전, 콜로이드, 또는 현탁액으로서, 또는 건조 분말로서 담체 중에 전달될 수 있다.

[0195] **비경구 제형 및 투여**

[0196] 비경구 투여를 위한 제형은 통상적인 부형제로서 멸균수 또는 염수, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리알킬렌 글리콜, 식물 기원의 오일, 수소화 나프탈렌 등을 함유할 수 있다. 주사를 위한 수성 또는 유성 현탁액은 알려진 방법에 따라 적당한 유화제 또는 습윤화제 및 현탁제를 사용하여 제조될 수 있다. 주사를 위한 약제는 용매 중의 수용액, 멸균 주사용 용액 또는 현탁액과 같은 비독성의 비경구 투여가능 희석제일 수 있다. 사용가능한 비히클 또는 용매로서, 물, 링거액, 등장성 염수 등이 허용되며; 통상의 용매 또는 현탁 용매로서, 멸균 비휘발성 오일이 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 천연 또는 합성 또는 반합성 지방 오일 또는 지방산; 천연 또는 합성 또는 반합성 모노- 또는 다이- 또는 트라이-글리세리드를 포함하는 임의의 종류의 비휘발성 오일 및 지방산이 사용될 수 있다. 비경구적 투여는 본 기술 분야에 공지되어 있으며, 미국 특허 제5,851,198호에 기재된 기체 가압 무-바늘 주사 장치, 및 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함되는 미국 특허 제5,839,446호에 기재된 레이저 천공 장치와 같은 통상적인 주사 수단을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0197] **대안적 전달**

[0198] 추가로 본 발명은, 비경구, 피하, 근내, 정맥내, 관절내, 기관지내, 복강내, 관절낭내, 연골내, 강내, 체강내, 소뇌내, 뇌실내, 결장내, 경부내, 위내, 간내, 심근내, 골내, 골반내, 심장주위내, 복막내, 흉막내, 전립선내, 폐내, 직장내, 신장내, 망막내, 척수내, 활막내, 흉부내, 자궁내, 방광내, 병변내, 볼루스, 질내, 직장내, 구강내, 설하, 비강내, 또는 경피 수단에 의한 항-IL-23 항체의 투여에 관한 것이다. 항-IL-23항체 조성물은, 특히 액체 용액 또는 현탁액 형태로 비경구(피하, 근육내, 또는 정맥내) 또는 임의의 다른 투여에 사용하기 위해; 특히 크림 및 좌약과 같으나 이에 한정되지 않는 반고체 형태로 질 또는 직장 투여에 사용하기 위해; 정제 또는 캡슐의 형태와 같으나 이에 한정되지 않는 구강 또는 설하; 또는, 분말, 점비제(nasal drop), 또는 에어로졸 또는 소정 제제의 형태와 같으나 이에 한정되지 않는 비강내; 또는 피부 구조를 변형시키거나 경피 패치 내의 약물 농도를 증가시키기 위한 다이메틸 설펝사이드와 같은 화학적 인센서를 갖거나(전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[Junginger, et al. In "Drug Permeation Enhancement;"Hsieh, D. S., Eds., pp. 59-90 Marcel Dekker, Inc. New York 1994]), 단백질 및 펩티드를 함유하는 제형의 피부 상의 적용을 가능하게 하는 산화제(WO 98/53847), 또는 전기천공과 같이 일시적 수송 경로를 생성하거나 이온영동법과 같이 피부를 통해 하전된 약물의 이동성을 증가시키기 위한 전기장의 적용, 또는 음과영동과 같은 초음파의 적용(미국 특허 제4,309,989호 및 제4,767,402호)을 갖는, 젤, 연고, 로션, 현탁액, 또는 패치 전달 시스템과 같으나 이에 한정되지 않는 경피 투여를 위해 제조될 수 있다(상기 간행물 및 특허는 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함됨).

[0199] 본 발명을 일반적으로 설명하였지만, 본 발명은 예시를 위해 제공되고 본 발명을 제한하는 것으로서 간주되지 않는 하기 실시예를 참고하여 보다 쉽게 이해될 것이다. 본 발명의 추가의 세부사항이 하기 비제한적인 실시예에 의해 예시된다. 본 명세서의 모든 인용문의 개시 내용은 본 명세서에 참고로 명백히 포함된다.

[0200] **실시예 1:** 1 년에 걸쳐 치료한 환자에서 항-TNF α 항체 아달리무맙(ADA) 및 위약(PBO)과 구셀쿠맙(GUS)의 효능 및 안전성의 비교.

[0201] 이전의 연구로부터의 결론을 확인하기 위하여, 2개의 중추적 III 상 시험을 수행하였다: 보이지(VOYAGE) 1 및 보이지 2. 1 년 동안 연속적으로 치료한 건선 환자에서 널리 사용되는 TNF-α 억제제인 아달리무맙, 및 위약과 구셀쿠맙을 비교한 보이지 1로부터의 효능, 안전성, 및 환자-보고 결과(PRO) 결론이 보고되어 있다. 또한, 보이지 2(실시예 2에 기재됨)로 알려진 추가의 시험은 24 주 동안 연속적으로 치료한 건선 환자에서 구셀쿠맙을 아달리무맙 및 위약과 비교하였으며, 또한 28 주의 치료 후에 시작하는 무작위화된 휴약 기간을 포함하였다.

[0202] **보이지 1 재료/방법 요약:** 보이지 1은 3 상 무작위 이중-맹검 위약- 및 활성 대조약-대조 시험이다. 적격 환자(18 세 이상의 연령)는 6 개월 이상 동안 판상 건선을 가졌고, 연구자의 전반적 평가(Investigator's Global Assessment) [IGA] 점수가 3 이상이었으며, 건선 면적 및 중증도 지수(Psoriasis Area and Severity Index) [PASI] 점수가 12 이상이었고, 체표면적 침범(body surface area involvement)이 10% 이상이었으며, 전신 요법

또는 광선요법에 대한 후보였다. 제0/4/12주에 PBO에 이어서, 제16/20주에, 그리고 제44주까지 q8wk GUS 100 mg(n= 174); 제0/4/12주에, 그리고 제44주까지 q8wk GUS 100 mg(n= 329); 또는 제0주에 ADA 80 mg, 제1주에 40 mg, 그리고 제47주까지 q2wk 40 mg (n= 334)로 기준선에서 837 명의 환자를 무작위 배정하였다. 공동-1차 종점은 제16주에 완치/최소 질환(IGA 0/1) 및 PASI 점수의 90% 개선(PASI 90)을 달성하는 GUS 대 PBO 환자의 비율이었다. 다른 종점은 제16/24/48주에 IGA 0/1, IGA 0, PASI 90, 및 PASI 100, 및 제24/48주에 건강 관련 삶의 질에 대한 건선의 영향이 없음을 나타내는 0/1의 피부 삶의 질 지수(Dermatology Life Quality Index) 점수 (DLQI 0/1)를 달성하는 GUS 대 ADA 환자의 비율을 포함하였다. 제48주까지 안전성을 모니터링하였다.

[0203] **보이지 1 요약 결과:** PBO 군에 비해 GUS 군에서 상당히 더 높은($p<0.001$) 비율의 환자가 제16주에 IGA 0/1(85.1% 대 6.9%) 및 PASI 90(73.3% 대 2.9%)을 달성하였다. GUS는 또한, 제16주에 IGA 0/1(85.1% 대 65.9%) 및 PASI 90(73.3% 대 49.7%)을 달성하는 환자의 비율에 기초하여 ADA 보다 우수하였다($p<0.001$). 마찬가지로, 제24주에 상당한 더 높은($p<0.001$) 비율의 환자가 각각 ADA에 비해 GUS에 대한 반응을 달성하였다: IGA 0(52.6% 대 29.3%), IGA 0/1(84.2% 대 61.7%), PASI 100(44.4% 대 24.9%), 및 PASI 90(80.2% 대 53.0%). 제 48주에 상응하는 반응률은 IGA 0(50.5% 대 25.7%), IGA 0/1(80.5% 대 55.4%), PASI 100(47.4% 대 23.4%), 및 PASI 90(76.3% 대 47.9%)이었다(모두 $p<0.001$). GUS 대 ADA 환자들 중에서 0/1의 DLQI 점수를 갖는 환자의 비율은 제24주에 60.9% 대 39.5%였고, 제48주에 62.5% 대 38.9%였다(둘 모두 $p<0.001$). 제48주까지, 유해 사례는 GUS 및 ADA 환자의 73.9% 및 74.5%에서 각각 발생하였으며; 심각한 유해 사례 비율 또한 GUS 및 ADA 군에 대해 유사하였다(4.9% 대 4.5%). 2 명의 GUS 환자 및 3 명의 ADA 환자에서 심각한 감염이 발생했다. 2개의 악성 종양(전립선 및 유방)이 GUS 군에서 발생하였다. 하나의 심근 경색이 각각의 활성 치료군에서 발생하였다.

[0204] **보이지 1 요약 결론:** GUS는 중등도 내지 중증 건선의 치료에 있어서 ADA보다 우수하였으며, 1 년의 치료에 걸쳐 잘 용인되었다.

[0205] **백그라운드:** 인터류킨-23(IL-23) 차단제인 구셀쿠맙은 II 상 시험에서 중등도 내지 중증 건선의 치료에 있어서 아달리무맙보다 우수하였다.

[0206] **목적:** 1 년 동안 치료한 건선 환자에서 아달리무맙 및 위약과 구셀쿠맙의 효능 및 안전성을 비교하기 위함.

[0207] **방법:** 제0/4/12주에, 이어서 q8wk 구셀쿠맙 100 mg(n= 329); 제0/4/16주에 위약 후에, 제16/20주에, 이어서 q8wk 구셀쿠맙 100 mg(n= 174); 또는 제0주에 아달리무맙 80 mg, 제1주에 40 mg, q2wk 40 mg(n= 334)으로 환자를 무작위 배정하였다. 의사-보고 결과(연구자의 전반적 평가 [IGA], 건선 면적 및 중증도 지수 [PASI]), 환자-보고 결과(PRO; 피부 삶의 질 지수 [DLQI], 건선 증상 및 징후 일지 [PSSD]), 및 안전성을 제48주까지 평가하였다.

[0208] **결과:** 제16주에 구셀쿠맙은 위약보다 우수하였다($p<0.001$)(85.1% 대 6.9% [IGA0/1] 및 73.3% 대 2.9%, [PASI90]). 구셀쿠맙은 또한, IGA0/1 및 PASI90에 있어서 제16주(85.1% 대 65.9%, 73.3% 대 49.7%); 제24주(84.2% 대 61.7%, 80.2% 대 53.0%); 및 제48주(80.5% 대 55.4%, 76.3% 대 47.9%)에 아달리무맙에 비해 우수하였다($p<0.001$). 추가로, 구셀쿠맙은 제48주까지 PRO를 상당히 개선하였다. 유해 사례 비율은 제48주까지 치료들 사이에 유사하였다.

[0209] **제한:** 분석물은 48 주로 제한되었다.

[0210] **결론:** 구셀쿠맙은 아달리무맙과 비교하여 우수한 효능을 입증하였으며, 건선 환자에서 1 년에 걸쳐 잘 용인된다.

[0211] **재료 및 방법**

[0212] **환자**

[0213] 전신 요법 또는 광선요법에 대한 후보였던, 6 개월 이상 동안 중등도 내지 중증 판상 건선(즉, 연구자의 전반적 평가 [IGA]가 3 이상이고, 건선 면적 및 중증도 지수 [PASI]가 12 이상이며, 체표면적 [BSA] 침범이 10% 이상임)을 가진 연령 18 세 이상의 환자가 시험에 등록되었다. 환자가 중증, 진행성, 또는 제어되지 않는 의학 적 병태의 이력 또는 현재의 징후를 가졌거나, 비흑색종 피부암(NMSC)을 제외하고 현재의 악성종양 또는 5 년 이내의 악성종양의 이력을 가진 경우, 그들은 부적격이었다. 활성 결핵(TB)의 이력 또는 증상을 갖는 환자는 배제되었다. 환자가 이전에 구셀쿠맙 또는 아달리무맙을 받았거나; 3 개월 이내에 다른 항-TNF- α 요법을 받았거나; 6 개월 이내에 IL-12/23, IL-17, 또는 IL-23을 표적화하는 다른 치료를 받았거나; 4 주 이내에 임의의 전신 면역억제제(예를 들어, 메토타렉세이트) 또는 광선요법을 받은 경우, 그들은 참여할 수 없었다.

- [0214] 연구 설계:
- [0215] 보이지 1은 전세계 104개 지역에서 수행된 III 상 무작위 이중-맹검 위약- 및 활성 대조약-대조 시험이었다 (2014년 12월 내지 2016년 4월). 연구는 구셀쿠맙을 아달리무맙과 비교한 활성-대조약 기간(제0주 내지 제48주) 및 위약-대조 기간(제0주 내지 제16주)을 포함하였으며, 그 후에 위약 환자는 제48주까지 구셀쿠맙을 받도록 전환되었다. 제0주, 제4주, 제12주, 및 그 후로 제44주까지 매 8 주마다 구셀쿠맙 100 mg; 제0주, 제4주, 제12주에 위약, 이어서 제16주, 제20주, 및 그 후로 제44주까지 매 8 주마다 구셀쿠맙 100 mg; 또는 제0주에 아달리무맙 80 mg, 제1주에 40 mg, 및 그 후로 제47주까지 매 2 주마다 40 mg으로 기준선에서 2:1:2 비로 환자를 무작위 배정하였다. 맹검을 유지하기 위해, 일치하는 위약(matching placebo)을 이용하였다. 기관 심의 위원회 또는 윤리 위원회는 참여 지역에서 연구 프로토콜을 승인하였고; 환자는 연구 개시 전에 고지에 입각한 서면 동의서를 제공하였다.
- [0216] 평가
- [0217] IGA, PASI, 두피-특이적 IGA(ss-IGA), 손톱 의사의 전반적 평가(f-PGA: fingernail Physician's Global Assessment), 손발톱 건선 면적 및 중증도 지수(NAPSI), 및 손/발의 PGA(hf-PGA)를 사용하여 효능을 평가하였다. 피부 삶의 질 지수(DLQI) 및 건선 증상 및 징후 일지(PSSD)를 이용하여 환자-보고 결과를 평가하였다. 안전성 모니터링은 유해 사례(AE) 및 실험실 시험의 수집을 포함하였다.
- [0218] 고도로 민감하고 약물-용인성인 전기화학발광 면역분석을 사용하여 구셀쿠맙에 대한 항체를 검출하였으며; 감도는 구셀쿠맙이 없는 혈청에서 3.1 ng/mL였고, 혈청 구셀쿠맙 농도가 최대 3.125 µg/mL인 경우에 15 ng/mL였으며, 이는 평균 최저 혈청 구셀쿠맙 수준을 초과한다.
- [0219] 통계 분석
- [0220] 공동-1차 종점은 위약과 비교하여 구셀쿠맙 군에서 제16주에 완치 또는 최소 질환(IGA 0/1)의 IGA 점수 및 PASI 반응의 90% 개선(PASI 90)을 달성하는 환자의 비율이었다. 주요 2차 종점을 또한 측정하였다. 모든 무작위 배정된 환자는 1차 및 선택된 2차 효능 분석에 포함되었으며; 무작위 배정된 치료군에 의해 데이터를 분석하였다. 1차 및 주요 2차 분석을 고정된 순서로 시험하여 다중성에 대해 제어하였다.
- [0221] 풀링된 연구자 사이트(pooled investigator site)에 의해 계층화된 Cochran-Mantel-Haenszel(CMH) 카이-제곱 통계 검정을 사용하여 공동-1차 종점 및 이진(binary) 주요 2차 종점을 분석하였다. 대략 750 명의 환자의 샘플 크기인 경우, 상당한 차이를 검출하기 위한 힘은 공동-1차 종점 둘 모두에 대해 99% 초과였다. 공변으로서 풀링된 연구자 사이트를 이용하는 분산 모델의 분석을 사용하여 연속 반응 파라미터를 비교하였다. 모든 통계적 검정은 양측으로 수행하였다 ($\alpha = 0.05$).
- [0222] 효능의 결여 또는 건선 악화의 AE로 인해 연구 체제를 중단한 환자 또는 프로토콜-금지 건선 치료를 시작한 환자는 이진 종점에 대한 부적절한 반응자로 간주되었으며, 연속 종점에 대해 이월된 기준선 값을 가졌다. 누락된 데이터를 갖는 다른 환자는 이진 종점에 대한 부적절한 반응자로 간주되었으며(부적절한 반응자 귀속), 연속 종점(및 모든 PSSD 종점)에 대해 이월된 최종 관찰값을 가졌다.
- [0223] 안전성 분석은 연구 체제의 하나 이상의 투여를 받은 모든 환자를 포함하였고 실제 치료에 의해 요약되었다. 1회 용량 이상의 생물제제를 받은 사람들에게 대해 구셀쿠맙에 대한 항체를 갖는 환자의 비율을 요약하였다.
- [0224] 결과
- [0225] 기준선에서, 837 명의 환자를 위약($n = 174$), 구셀쿠맙($n = 329$), 또는 아달리무맙($n = 334$)에 무작위 배정하였다. 전반적으로, 제48주까지 위약, 구셀쿠맙, 및 아달리무맙 군에서 각각 환자의 6.9%, 8.5%, 및 15.6%가 치료를 중단하였다. 인구통계학적 특징 및 질환 특징은 기준선에서 치료군에 걸쳐 유사하였다.
- [0226] 임상 반응
- [0227] 구셀쿠맙은 공동-1차 종점 및 모든 주요 2차 종점에 대하여 위약 및/또는 아달리무맙 둘 모두에 비해 우수하였다(모두 $p < 0.001$). 위약과 비교하여, 구셀쿠맙 군에서 상당히 더 높은 비율의 환자가 제16주에 IGA 0/1(6.9% 대 85.1%) 및 PASI 90(2.9% 대 73.3%)을 달성하였다. 추가로, IGA 0 및 PASI 100뿐만 아니라 PASI의 75% 이상의 개선(PASI 75)을 달성하는 비율이 제16주에 위약에 비해 구셀쿠맙에 대해 상당히 더 높았다. 제16주에 IGA 0/1(85.1% 대 65.9%), PASI 90(73.3% 대 49.7%), 및 PASI 75(91.2% 대 73.1%)를 달성하는 환자의 비율에 의해 측정되는 바와 같이 구셀쿠맙은 아달리무맙보다 우수하였다. 아달리무맙과 비교하여 구셀쿠맙에 대해 상당히

더 양호한 반응이 제24주(IGA 0[52.6% 대 29.3%], IGA 0/1[84.2% 대 61.7%], 및 PASI 90[80.2% 대 53.0%]) 및 제48주(각각 50.5% 대 25.7%, 80.5% 대 55.4%, 및 76.3% 대 47.9%)에 유지되었다. 추가로, 아달리무맙과 비교하여 구셀쿠맙을 받는 환자의 더 높은 비율이 제48주에 더 높은 PASI 카테고리 반응을 달성하였다. 제16주에 구셀쿠맙을 개시한 후, 위약 전환군 내의 환자는 구셀쿠맙 군에서 관찰된 것들과 유사한 반응을 달성하였다.

[0228] 국부 건선(Regional psoriasis) 측정

[0229] ss-IGA, f-PGA, NAPSI, 및 hf-PGA 평가에 기초하여 국부 건선을 평가하였다. 구셀쿠맙 군에서 ss-IGA 0/1(두피 건선 부재/매우 경미한 두피 건선)을 달성하는 환자의 비율은 제16주에 위약과 비교하여 상당히 더 높았고(83.4% 대 14.5%, $p < 0.001$); 제24주($p < 0.001$) 및 제48주($p = 0.045$)에는 아달리무맙에 비해 구셀쿠맙에 대해 상당히 더 양호한 반응이 관찰되었다. f-PGA 0/1(완치/최소) 및 NAPSI의 % 개선을 달성하는 환자의 비율은 제16주에 위약에 비해 구셀쿠맙에 대해 상당히 더 높았다($p < 0.001$). 제24주에 f-PGA 반응은 유사했지만, 제48주까지는 구셀쿠맙이 아달리무맙보다 우수하였다($p = 0.038$). 구셀쿠맙에 의한 NAPSI의 평균 % 개선은 제16주에 위약에 대한 것보다 상당히 더 높았고($p < 0.001$), 제24주 및 제48주에는 구셀쿠맙과 아달리무맙 사이에 유사하였다. 마지막으로, hf-PGA 0/1(완치/근치)을 달성하는 환자의 비율은 제16주에 위약에 비해 구셀쿠맙에 대해 상당히 더 높았고, 제24주 및 제48주에는 구셀쿠맙에 대한 반응이 아달리무맙보다 우수하였다($p < 0.001$).

[0230] 건강 관련 삶의 질 측정값

[0231] 제16주에, DLQI의 기준선으로부터의 개선은 위약과 비교하여 구셀쿠맙 군에서 상당히 더 컸으며(평균 변화, -0.6 대 -11.2), DLQI 0/1(HRQoL에 대한 건선의 영향이 없음)을 달성하는 환자의 비율도 그러했다(둘 모두 $p < 0.001$). 제24주 및 제48주에, DLQI의 기준선으로부터의 개선 및 DLQI 0/1을 달성하는 환자의 비율은 아달리무맙에 비해 구셀쿠맙에 대해 상당히 더 높았다($p < 0.001$).

[0232] 제16주에, PSSD 증상 점수의 기준선으로부터의 개선은 위약에 비해 구셀쿠맙에 대해 상당히 더 컸고(평균 변화, -3.0 대 -41.9); PSSD 징후 점수의 평균 변화는 구셀쿠맙에 대해 유사하게 유리하였다(둘 모두 $p < 0.001$). 마찬가지로, 제24주 및 제48주에, 구셀쿠맙 군에서의 PSSD 증상 및 징후 점수의 평균 변화는 아달리무맙 군에서의 것들보다 상당히 더 컸다($p < 0.001$). 구셀쿠맙 및 아달리무맙에 의해 PSSD 증상 점수=0을 달성하는 환자의 비율은 제24주에 각각 36.3% 및 21.6%였고, 구셀쿠맙에 대한 상당히 더 양호한 반응은 제48주에 유지되었다($p < 0.001$). 제24주 및 제48주에 PSSD 징후 점수=0을 달성하는 환자의 비율에 대해 유사한 결과가 관찰되었다($p < 0.001$).

[0233] 안전성 결과

[0234] 위약-대조 기간(제0주 내지 제16주) 중에, 하나 이상의 AE를 갖는 환자의 비율은 치료군에 걸쳐 유사했고, 가장 통상적으로 보고된 사례는 3개의 군 모두에서 비인두염 및 상기도 감염이었다. 심각한 AE(SAE) 및 연구 제제 중단으로 이어지는 AE는 각각의 치료에 대해 드물게, 그리고 유사한 비율의 환자에서 발생했다. 전반적 감염 및 항생제 치료를 필요로 하는 감염의 비율은 치료군에 걸쳐 유사했다. 아달리무맙 군 내의 2 명의 환자는 심각한 감염(둘 모두 연조직염)을 경험하였다. 구셀쿠맙 군에서 하나의 NMSC(즉, 기저세포 암종[BCC])가 보고되었고, 어떠한 군에서도 다른 악성종양이 발생하지 않았다. 제16주까지 하나의 심근 경색(즉, 주요 유해 심혈관 사례[MACE])이 각각의 활성 치료군에서 발생했다.

[0235] 제48주까지 보고된 AE의 유형 및 패턴은 위약-대조 기간 중에 보고된 것들과 유사하였다. 하나 이상의 AE, 중단으로 이어지는 AE, 또는 SAE를 갖는 환자의 비율은 구셀쿠맙 및 아달리무맙 군에서 유사하였다. 제16주 내지 제48주 사이에, 구셀쿠맙 군 내의 2 명의 환자(즉, 1 명에서는 연조직염, 그리고 다른 1 명에서는 수술후 상처 감염을 동반하는 대퇴근 농양) 및 아달리무맙 군 내의 2 명(즉, 복부 농양 1 명, 및 이전에 복벽 연조직염이 보고된 환자에서 치명적인 결과를 동반하는 포도상구균 패혈 1 명)에서 심각한 감염이 보고되었다. 전반적 감염 및 항생제 치료를 필요로 하는 감염은 치료군에 걸쳐 유사한 비율로 발생하였다. 연구 중에 활성 결핵 또는 기회 감염의 AE는 보고되지 않았다. 제48주까지 2개의 추가의 NMSC(즉, 구셀쿠맙 및 아달리무맙 군에서 각각 하나의 BCC) 및 2 개의 악성종양(즉, 구셀쿠맙 군에서 전립선 및 유방)이 보고되었다. 제16주 후에는 추가의 MACE가 발생하지 않았다. 아달리무맙 환자에서 단일 자살 시도가 보고되었다. 칸디다증 및 호중구감소증의 발생률은 낮았고 구셀쿠맙 군과 위약 군 사이에 유사했으며(데이터는 나타내지 않음), 크론병의 사례는 제48주까지 보고되지 않았다.

[0236] 제48주까지, ISR을 갖는 환자의 비율(2.2% 대 9.0%) 및 ISR과 관련된 주사의 비율(0.5% 대 1.2%)은 아달리무맙과 비교하여 구셀쿠맙에 대해 더 낮았으며; 대부분의 ISR은 경미한 것으로 간주되었다. 실험실 이상 비율은 낮

았으며, 군들 사이의 차이가 주목되지 않았다(데이터는 나타내지 않음). 제44주까지 26/492 환자(5.3%)에서 구셀쿠맵에 대한 항체가 검출되었으며; 역가는 일반적으로 낮았다(81% ≤1:320). 항체 발생과 감소된 효능 또는 ISR 발생 사이에서 명백한 연관성이 관찰되지 않았다(데이터는 나타내지 않음).

[0237] 논의

[0238] 하기 실시예 2에 기재된 보이지 2 결과와 함께, 보이지 1 연구에서의 결론은, 구셀쿠맵 100 mg의 2회 주사(제0 주 및 제4주) 및 매 8 주 유지 요법이 중등도 내지 중증 건선을 효과적으로 치료한다는 것을 확인한다. 2개의 엄격한 종점(IGA 0/1 및 PASI 90)을 사용할 때, 제16주에 구셀쿠맵은 위약보다 실질적인 차이 만큼 우수하였다. 구셀쿠맵의 작용의 개시는 신속하였으며, 위약과 비교하여 상당한 반응이 제2주에 이미 명백하였다. 구셀쿠맵은 또한, IGA 0/1, PASI 90, 및 PASI 75의 제16주 종점에서, 널리 사용되고 매우 효과적인 피하 TNF-α 억제제인 아달리무맵보다 우수하였다. 반응률은 제16주를 지나 구셀쿠맵에 의해 계속 개선되었다. 제24주 및 제48주에, 구셀쿠맵 군 내의 모든 환자의 대략 절반이 완치(IGA 0)를 달성하였으며, 이는 건선 환자에 대한 최적의 HRQoL과 관련된다. 총 변화에 기초하는 환자-보고 결과 종점(PSSD 및 DLQI), 또는 HRQoL에 대한 최소 영향/영향 없음 또는 건선의 증상 또는 징후 없음을 나타내는 것은, 제16주에 위약보다, 그리고 제24주 및 제48주에 아달리무맵보다 우수한 구셀쿠맵 반응을 입증한다.

[0239] 이 연구는 건선을 치료하기 어려운 신체의 다중 영역을 평가하였으며, 구셀쿠맵은 엄격한 종점에 기초하여 모든 영역에서 매우 효과적이었다. 구셀쿠맵은 제16주에 위약보다, 그리고 제24/48주에 아달리무맵보다 우수하였으며, 이는 구셀쿠맵-치료 환자의 75% 이상에서 두피 및 손/발 건선의 완치 또는 근치를 나타낸다. 완치/최소 손톱 건선을 갖는 환자의 비율(f-PGA 0/1) 및 NAPS의 평균 % 개선 둘 모두에 기초하여, 구셀쿠맵은 제16주에 위약보다 우수하였다. 손발톱 반응은 제24주 및 제48주에 활성 치료들 사이에 유사하였으며, 구셀쿠맵은 제48주에 f-PGA 0/1에 대해 아달리무맵보다 우수하였다(75% 대 62%).

[0240] AE, SAE, 및 실험실 이상의 비율 및 유형은 제16주까지 구셀쿠맵 군과 위약 군 사이에, 그리고 제48주까지 구셀쿠맵 군과 아달리무맵 군 사이에 일반적으로 유사하였다. 심각한 감염, 악성종양, 및 MACE의 비율은 치료군에 걸쳐 낮았다. 호중구감소증 또는 칸디다증의 발생에 있어서의 주목할 만한 차이는 구셀쿠맵 군과 대조군 사이에서 관찰되지 않았다. 크론병의 AE는 어떠한 치료군에서도 발생하지 않았고, 아달리무맵 군에서는 하나의 자살 시도가 보고되었다. 주사 횟수 및 ISR을 갖는 환자의 비율은 구셀쿠맵과 비교하여 아달리무맵에 대해 더 높았다. 이 연구의 크기 및 지속기간은 통상적이지 않은 사례 또는 긴 잠복기를 갖는 것들의 평가를 허용하지 않을 수 있지만; 진행 중인 연장 연구에서 장기 치료가 평가될 것이다.

[0241] 보이지 1은 건선의 병인에서 IL-23의 역할을 확인한다. TNF-α 억제제는 많은 질환에서 효과적이며, TNF-α는 정상적인 전신 염증 과정 및 면역학적 과정에 관여한다. IL-23 경로의 선택적 표적화는 TNF-α 차단과 비교할 때, 유리한 안전성 프로파일을 유지하면서 더 높은 정도의 효능으로 더 많은 건선-특이적 사이토카인 억제를 제공한다. IL-23은 Th17 세포 분화 및 생존의 주요 구동제이며, 건선의 병인에 연루된 중심 전염증성 이펙터 사이토카인인 IL-17A의 상류 조절제이다. 또한, IL-23은 선천 림프 세포 유형 3(ILC3) 세포 및 γδT-세포를 포함하는 다른 세포 유형에 의한 다른 Th17 사이토카인(예를 들어, IL-22)의 생성을 자극한다. 그러므로, IL-23의 억제는 IL-17A, IL-22, 및 다른 세포 유형의 하류 생성을 차단한다. 많은 IL-17A-생성 세포가 생존을 위해 IL-23에 의존하므로, IL-23의 억제는 이들 병원성 세포의 수를 감소시킬 수 있다. 이는 효과의 긴 지속기간을 설명할 수 있으며, 항-TNF-α 및 항-IL-17 제제 둘 모두와 비교하여 구셀쿠맵의 편리한 투여 간격을 허용한다.

[0242] 결론은, 보이지 2로부터의 것들과 함께, 건선에서 아달리무맵과 비교한 구셀쿠맵의 더 우수한 효능, 두피, 손발톱, 및 손/발의 국부 질환에서의 효능, 및 양성 안전성 프로파일을 입증한다. IL-12 및 IL-23 둘 모두를 차단하는 관련 치료인 우스테키누맵에 대해 보고된 장기 안전성 결론의 재확인을 고려할 때, 1 년에 걸친 유리한 안전성 프로파일은 의외가 아니다. 연장 연구는 우스테키누맵의 연구에 기초하여 계속해서 구셀쿠맵의 효능 및 안전성을 시험하고 장기 IL-23 차단의 이혜를 증진할 것이다.

[0243] 실시예 2: 보이지 2 결과

[0244] 구셀쿠맵의 치료 잠재력을 확인하기 위하여, 3 상 보이지 1 및 보이지 2 연구는 위약 및 아달리무맵에 비교하여 구셀쿠맵의 효능 및 안전성을 평가하였다. 보이지 1은 연속적인 1 년 치료를 평가하였고, 보이지 2는 24 주 동안의 연속적인 치료를 평가하였으며, 또한 무작위화된 휴약 접근법을 사용하여 28 주의 요법 이후의 연속적인 유지 요법의 효능 및 안전성을 평가하였다. 추가로, 보이지 2는 아달리무맵으로부터 구셀쿠맵으로의 이행을 평

가하여, 생물제제를 전환하는 환자에 관한 임상 관련 정보를 제공하였다.

[0245] **재료 및 방법**

[0246] **환자**

[0247] 중등도 내지 중증 판상-유형 건선을 갖는 성인(연령 18 세 이상)이 적격이었다. 주요 포함/배제 기준은 상기 보이지 1에 요약되어 있다. 연구 프로토콜은 각각의 지역에서 연구 심의 위원회에 의해 승인되었고, 모든 환자가 고지에 입각한 서면 동의서를 제공하였다.

[0248] **연구 설계**

[0249] 보이지 2는 2014년 11월 부터 2016년 6월까지 전세계 115개 지역에서 수행된 3 상 다기관 무작위 이중-맹검 위약- 및 아달리무맙 대조약-대조 연구(NCT02207244)였다. 연구는 위약-대조 기간(제0주 내지 제16주), 활성 대조약-대조 기간(제0주 내지 제28주), 및 무작위화된 휴약 및 재치료 기간(제28주 내지 제72주)으로 이루어졌다. 제48주까지의 연구 결과가 본 명세서에 제공된다. 환자를 제0주, 제4주, 제12주, 및 제20주에 구셀쿠맙 100 mg; 제0주, 제4주, 제12주에 위약, 이어서 제16주 및 제20주에 구셀쿠맙; 또는 제0주에 아달리무맙 80 mg, 제1주에, 그리고 그 후로 제23주까지 매 2 주마다(q2w) 40 mg으로 기준선에서 2:1:1로 환자를 무작위 배정하였다.

[0250] 제28주에, 기준선으로부터 건선 면적 및 중증도 지수의 90% 개선을 달성하는 구셀쿠맙-치료 환자(PASI 90; 반응자)를 구셀쿠맙 또는 위약으로 1:1 비로 다시 무작위 배정하였다. 이러한 시험에서, 부적절한 반응자는 치료로부터 PASI90을 달성하지 않는 것으로 정의하였다. 제28주 PASI 반응의 50% 이상의 손실 시에는, 구셀쿠맙으로 환자를 재치료하였으며, 4 주 후에 또 하나의 용량, 이어서 그 후로 q8w였다. 구셀쿠맙 무반응자는 구셀쿠맙 치료를 계속했다. 제28주에 위약 → 구셀쿠맙 무반응자는 구셀쿠맙 q8w를 계속한 반면에, 반응자는 제28주에 시작하는 위약 q8w를 받았다. 제28주 PASI 반응의 50% 이상의 손실 시에는, 구셀쿠맙으로 환자를 재치료하였으며, 4 주 후에 또 하나의 용량이 이어졌고, 이어서 그 후로 q8w였다. 아달리무맙 무반응자는 제28주에 구셀쿠맙을 개시하였으며, 4 주 후에 또 하나의 용량, 이어서 그 후로 q8w였다. 아달리무맙 반응자는 위약을 받았고, 제28주 PASI 반응의 50% 이상의 손실 시에는 구셀쿠맙을 개시하였으며, 4 주 후에 또 하나의 용량, 이어서 그 후로 q8w였다. 맹검을 유지하기 위하여, 구셀쿠맙 및 아달리무맙 위약 둘 모두를 필요에 따라 투여하였다.

[0251] **효능 및 안전성 평가**

[0252] 효능은 제24주까지 평가하였고 안전성은 제28주까지 평가하였다. 일반적인 국부 건선, 환자-보고 결과, 및 안전성 평가를 포함하는 주요 효능은 보이지 1 연구에 상세히 논의되어 있다. 추가로, 의료 결과 연구 36-항목 단축 서식(SF-36)을 본 연구에서 평가하였다.

[0253] **연구 종점**

[0254] 공동-1차 종점은 구셀쿠맙 군과 위약 군을 비교하여 제16주에 완치(0) 또는 최소(1)의 IGA 점수를 달성하는 환자의 비율 및 제16주에 PASI 90 반응을 달성하는 환자의 비율이었다. 주요 2차 종점을 또한 측정하였다. 두피, 손톱, 및 손/발을 평가하는 국부 건선 종점은 다른 곳에 상세히 기재하였다.

[0255] **통계 분석**

[0256] 무작위 배정된 모든 환자는 그들의 배정된 치료군에 따라 1차 분석 및 일부 2차 효능 분석에 포함되었다. 주요 2차 종점에 대해 치료 휴약에 비교하여 유지 투여를 평가하기 위하여, 제2 무작위 배정을 받고 제28주 후에 PASI 평가를 가진 모든 환자를 분석에 포함시켰다.

[0257] 연구자 사이트에 의해 계층화된 양측 Cochran-Mantel-Haenszel(CMH) 카이-제곱 통계 검정($\alpha = 0.05$)을 사용하여 공동-1차 종점 및 이진 주요 2차 종점을 분석하였다. 공변으로서 사이트를 이용하는 분산 모델의 분석을 사용하여 연속 반응 파라미터를 비교하였다. PASI 90 반응의 손실까지의 시간에 대해서는, 사이트에 의해 계층화된 로그-순위 검정을 사용하였다.

[0258] 효능의 결여 또는 건선 악화의 AE로 인해 연구 치료를 중단하거나 건선을 개선할 수 있는 프로토콜-금지 약물/요법을 시작한 환자는 치료 실패로 간주되었다. 제16주 전에 치료 실패 기준을 충족시킨 환자 및 제16주 평가를 위해 복귀하지 않는 환자는 제16주 1차 종점에 대한 무반응자로 간주되었다. 위약으로 무작위 배정된 환자의 경우, 제16주에/제16주 후에 구셀쿠맙을 받도록 전환된 환자들만을 제16주 후의 효능 분석에 포함되었다.

[0259] 전반적 유형 1 오류율을 제어하기 위하여, 1차 분석 및 주요 2차 분석을 고정된 순서로 시험하였으며, 제1 주요

2차 종점은 공동-1차 종점이 충족된 경우에만 시험하고, 후속 종점(들)은 순서 내의 이전의 종점이 충족된 경우에만 시험하였다.

[0260] 안전성 분석은 하나 이상의 연구 제제 투여를 받은 모든 환자를 포함하였다. 받은 치료에 따라 유해 사례 및 심각한 유해 사례(SAE)를 분류하였다. 구셀쿠맵에 대한 항체를 분석하였다.

[0261] **결과**

[0262] **환자 배치 및 기준선 인구통계학적 특징**

[0263] 총 1279 명의 환자를 스크리닝하고, 구셀쿠맵(n=496), 위약(n=248), 또는 아달리무맵(n=248)을 받도록 992 명을 2:1:1로 무작위 배정하였다(도 2). 전반적으로, 9.7%(96/992)의 환자가 제48주까지 연구 제제를 중단하였다(구셀쿠맵: 7.9%; 위약: 11.7%; 아달리무맵: 11.3%). 기준선 인구통계학적 특징 및 질환 특징은 군 중에서 일반적으로 유사하였다.

[0264] **효능**

[0265] 구셀쿠맵은 공동-1차 종점 및 모든 주요 2차 종점에 대하여 위약 및/또는 아달리무맵 둘 모두에 비해 우수하였다(모두 $p < 0.001$).

[0266] **위약-대조 기간(제0주 내지 제16주)**

[0267] 제16주에, 위약 환자와 비교하여 상당히 더 큰 비율의 구셀쿠맵 환자가 완치(0) 또는 최소(1)의 IGA를 달성하였고(84.1% 대 8.5%; $p < 0.001$), PASI 90 반응을 달성하였다(70.0% 대 2.4%; $p < 0.001$)(공동-1차 종점). 위약 환자에 비해 구셀쿠맵 환자에서 상당히 더 높은 PASI % 개선이 제2주에 이미 관찰되었다($p < 0.001$). 추가로, 제16주에, 위약 환자와 비교하여 상당히 더 높은 비율의 구셀쿠맵 환자가 PASI 75 및 PASI 100 반응을 달성하였다. 위약과 비교하여 구셀쿠맵 환자는 제16주에 ss-IGA, f-PGA, NAPSI, 및 hf-PGA를 포함하는 모든 국부 건선 결과 평가에서 더 큰 개선을 달성하였다. 보이지 1과 유사하게, 구셀쿠맵은 제16주에 피부 삶의 질 지수(DLQI) 및 건선 증상 및 징후 일지(PSSD), 및 추가로 SF-36을 포함하는 모든 환자-보고 결과에서 위약보다 우수하였다.

[0268] **활성-대조약 기간(제0주 내지 제24주)**

[0269] 구셀쿠맵 군에서 상당히 더 큰 비율의 환자가 제16주에 IGA 0/1, PASI 90, 및 PASI 75 반응을 달성하였다. 제24주에, 아달리무맵 환자에 비해 구셀쿠맵 환자에서 IGA 0(51.5% 대 31.5%), IGA 0/1(83.5% 대 64.9%), PASI 90(75.2% 대 54.8%), 및 PASI 100(44.2% 대 26.6%)에 대해 상당히 더 높은 반응률이 유지되었다. 보이지 1과 일관되게, f-PGA 0/1 및 NAPSI의 % 개선을 제외하고는(이들은 유사하였음), 아달리무맵 환자와 비교하여 구셀쿠맵 환자에서 제24주에 국부 건선 질환 점수의 더 큰 개선이 관찰되었다. 제24주에, DLQI 0/1을 달성하는 환자의 비율, PSSD 증상 및 징후 점수의 평균 변화, 0의 PSSD 증상 점수 및 0의 징후 점수를 달성하는 환자의 비율이 아달리무맵 군에서보다 구셀쿠맵 군에서 상당히 더 컸다($p < 0.001$).

[0270] **무작위화된 휴약 및 재치료 기간(제28주 내지 제48주)**

[0271] 위약으로 다시 무작위 배정된 반응자(휴약군)에 비해 구셀쿠맵을 계속하는 구셀쿠맵 제28주 반응자(유지군)에서 PASI 90 반응이 더 양호하게 유지되었다. 휴약군으로 무작위 배정된 환자의 경우, PASI 90 반응의 손실에 대한 중위 시간은 15.2 주였다. 제28주에 구셀쿠맵을 휴약한 환자 중에서, 제32주에 PASI 90 반응률이 유지군으로부터 분기되기 시작하였다. 제48주까지, 휴약 환자의 36.8%에 비해 유지 환자의 88.6%가 PASI 90 반응을 지속하였다. 추가로, 제48주에, 휴약군보다 유지군에서 임상 반응(IGA, PASI)이 상당히 더 컸다($p < 0.001$). 기준선으로부터의 DLQI 및 PSSD 증상 또는 징후 점수의 개선 또한 제48주에 휴약군에 비해 유지군에서 상당히 더 컸다(둘 모두 $p < 0.001$). 제48주까지, 소수의 환자(n= 16)를 구셀쿠맵으로 재치료하였다.

[0272] **아달리무맵 무반응자를 구셀쿠맵으로 전환시킴**

[0273] 전반적으로, 112 명의 아달리무맵 무반응자가 제28주(마지막 아달리무맵 용량 후 5 주)에 구셀쿠맵을 개시하였다. 이들 환자에서, 전환 후에 PASI 90(기준선에 대해) 및 PASI 100 반응률이 증가하여, 제48주에 각각 66.1% 및 28.6%에 도달하였다.

[0274] **안전성**

[0275] **위약-대조 기간(제0주 내지 제16주)**

[0276] 하나 이상의 AE, 중단으로 이어지는 AE, 및 SAE를 갖는 환자의 비율은 구셀쿠맵 군과 위약 군 사이에 유사하였

다. 가장 통상적으로 보고된 사례는 비인두염, 두통, 및 상기도 감염이었다. 감염, 치료를 필요로 하는 감염, 및 심각한 감염의 비율은 군들 중에서 유사하였다. 악성종양 또는 비흑색종 피부암(NMSC)은 제16주까지 보고되지 않았다. 아달리무맙 군에서 하나의 주요 유해 심혈관 사례(MACE)(심근 경색[MI])가 발생하였다. 구셀쿠맙 환자와 비교하여 더 높은 비율의 아달리무맙 환자가 주사 부위 반응(ISR)(6.9% 대 2.6%) 및 ISR을 유발하는 주사(1.5% 대 0.9%)를 가졌다. 모든 주사 부위 반응은 경미하였다.

[0277] **활성-대조약 기간(제0주 내지 제28주)**

[0278] AE의 유형은 위약-대조 기간에 보고된 것들과 유사하였다. 하나 이상의 AE, 중단으로 이어지는 AE, 및 SAE를 갖는 환자의 비율은 구셀쿠맙 군과 아달리무맙 군 사이에 유사하였다. 감염 및 치료를 필요로 하는 감염 또한 구셀쿠맙 군과 아달리무맙 군 사이에 유사하였다. 각각 3 가지의 심각한 감염이 구셀쿠맙 군(기관지염, 단독, 및 연조직 감염) 및 아달리무맙 군(2건의 결핵[하나는 파종성] 및 하나의 주사 부위 농양)에서 보고되었다. 하나의 악성종양(전립선암) 및 2개의 NMSC(구셀쿠맙 군에서 하나의 편평세포 암종[SCC] 및 위약 → 구셀쿠맙 군에서 하나의 기저세포 암종[BCC])가 보고되었다. 2개의 MACE(구셀쿠맙 군 및 아달리무맙 군에서 각각 하나의 MI)가 보고되었다.

[0279] **무작위화된 휴약 및 재치료 기간(제28주 내지 제48주)**

[0280] 제28주 내지 제48주에, AE로 인해 중단된 환자는 없었고; 유지군에서 하나의 심각한 감염(충수염)이 보고되었다. 추가의 악성종양, NMSC, 또는 MACE는 보고되지 않았다. 16 명의 재치료한 환자 중에는 AE가 보고되지 않았다.

[0281] **제48주까지의 추가의 안전성**

[0282] 제48주까지, 위약 → 구셀쿠맙 군에서 피부의 하나의 추가의 BCC 및 하나의 추가의 SCC가 발생하였다(데이터는 나타내지 않음). 제28주 내지 제48주에, 위약 → 구셀쿠맙 환자에서 하나의 추가의 MACE(MI)가 보고되었다. 아달리무맙 → 구셀쿠맙 군에서 심각한 감염, 악성종양, 또는 MACE의 사례는 발생하지 않았다. 제48주까지 사망, 기회 감염, 과민증, 또는 아나필락시스 반응이 발생하지 않았다. 제48주까지 비정상적 랩(abnormal lab)의 비율은 낮았고 치료군들 사이에 유사하였다. 제48주까지 57/869 환자(6.6%)에서 구셀쿠맙에 대한 항체가 검출되었으며; 역가는 일반적으로 낮았다(88% ≤1:160). 항체 발생과 감소된 효능 또는 ISR 발생 사이에서 명백한 연관성이 관찰되지 않았다(데이터는 나타내지 않음).

[0283] **논의**

[0284] 보이지 2는 구셀쿠맙이 광범위한 중등도 내지 중증 건선 집단을 치료함에 있어서 고도로 효과적임을 입증하는 보이지 1의 결과를 확인한다. 구셀쿠맙은 IGA 완치/최소 및 PASI 90 반응의 제16주 공동-1차 종점에서 위약보다 우수하였다. 구셀쿠맙은 또한 IGA 완치/최소, PASI 75/90의 제16주 종점에서, 그리고 제24주까지 IGA 완치 및 PASI 90/100에서 아달리무맙보다 우수하였다. 구셀쿠맙은 또한 두피, 손톱, 및 손/발을 포함하는 어려운 국부 건선을 성공적으로 치료하였다. 연구자-평가 개선은 보이지 1에서 평가된 환자-보고 결과(DLQI 및 PSSD, 건선의 징후 및 증상을 측정하는 새롭게 입증된 방편)에서의 개선에 의해 반영되었다. 추가로, 보이지 2에서 삶의 질(QoL)의 상당한 개선(SF-36)이 보고되었다. 보이지 1 및 보이지 2로부터의 조합된 강건하고 포괄적인 결과는 위약 및 아달리무맙 둘 모두에 대한 우수성을 입증하였다.

[0285] 건선을 위한 다른 생물제제의 결론과 일관되게, 보이지 2는 유지가 단속적 요법보다 우수하며, IL-23의 차단은 건선의 기저 기전을 반전시키지 않았음을 입증하였다. 환자가 48 주 동안 치료를 계속한 보이지 1과는 달리, 보이지 2에서는 제28주에 PASI 90-반응자를 구셀쿠맙을 계속하거나 위약을 받도록 무작위 배정하였다. 구셀쿠맙-치료 환자는 PASI 90, PASI 100, 및 IGA 완치를 포함하는 반응을 유지한 반면에, 위약 환자에서는 건선이 서서히 재발하였고 QoL이 감소되었다. 휴약 환자에 대한 PASI 90 반응의 손실에 대한 중위 시간은 15.2 주였으며, 1 년에 걸친 건선 생물제제 사용에 있어서 중단율이 상당하므로(종종 50% 초과) 이는 유의미하다.

[0286] 구셀쿠맙은 또한 아달리무맙 무반응자(PASI 90을 달성하지 않음)를 치료함에 있어서 효과적이었다. 환자는 마지막 아달리무맙 주사 후 5 주인 제28주에 반응자/무반응자로 분류되었다. 20 주의 구셀쿠맙 치료 후에, 구셀쿠맙으로 전환된 112 명의 아달리무맙 무반응자 중 2/3가 PASI 90을 달성하였다(기준선에 대해). 더 많은 효과적인 건선 요법이 계속 출시되므로, 차선 반응을 갖는 환자가 치료 목표를 달성하는 비율을 결정하는 것은, 더 큰 완치를 추구하는 사람들에 대한 치료 결정에 상당한 영향을 미칠 수 있을 것이다. 구셀쿠맙의 더 넓은 효능의 작용 기전은 알려져 있지 않지만, 건선에서, 종양 피사 인자-α(CD163+ 대식세포/CD11c+ DC로부터 방출됨) 및 IL-17A(호중구, 비만 세포, 및 Th17 세포로부터 방출됨)는 케라틴세포에 주로 작용하는 이펙터 사이토카인이

다. IL-23은 T 세포 및 호중구의 활성화를 구동하고 IL-17 생성을 유도하므로, 그것을 건선에 대한 매우 중요한 주요 사이토카인으로 볼 수 있을 것이다. 또한, 건선 병인에 연루된 다른 사이토카인인 IL-22를 생성하도록, IL-23은 Th17 및 다른 선천 세포를 유도한다. 그러므로, 구셀쿠맙과 같은 항체를 이용하여 IL-23 경로를 표적화하는 것은 더 높은 효능 및 지속성 반응을 제공할 수 있다.

[0287] 본 연구에서 구셀쿠맙의 안전성 프로파일은 보이지 1과 일치하였다. AE, SAE, 및 실험실 이상의 비율 및 유형은 제16주까지 위약과, 그리고 제28주까지 아달리무맙과 일반적으로 유사하였다. 제48주까지, 심각한 감염, 악성종양, 및 MACE의 비율은 치료군에 걸쳐 낮았다. 전반적으로, 2 건의 TB가 있었으며, 둘 모두 아달리무맙 환자에서였다. 구셀쿠맙-치료 환자에서 5개의 악성종양이 있었으며, 그 중 4 개는 NMSC(2개의 BCC 및 2개의 SCC)였다. ISR은 아달리무맙 환자에서 더 빈번하게 발생하였다. 구셀쿠맙의 안전성 프로파일이 유리하지만, 본 연구의 크기 및 지속기간은 희귀 사례를 검출하기에 부적당하였다.

[0288] 보이지 2의 몇몇 다른 제한이 있다. 보이지 2에서는 아달리무맙에 대한 구셀쿠맙의 비교를 24 주로 제한한 반면에, 보이지 1은 아달리무맙에 대한 비교를 48 주까지 연장하였다. 더욱 중요하게는, 제48주에, 활성 요법을 휴약한 적은 수의 보이지 2 환자가 재치료의 효능 및 안전성의 평가를 허용하기에 적당한 반응을 상실하였다. 그러나, 이들의 수는 이후의 시점에 증대될 것이다.

[0289] 결론적으로 보이지 2는, 구셀쿠맙이 제0주, 제4주에, 그리고 매 8 주마다 단일 100-mg 주사의 편리한 투여 계획으로 투여될 때, 아달리무맙보다 우수한 효능 및 유사한 안전성을 입증한 보이지 1의 결과를 확인한다. 이들 결과는 구셀쿠맙이 건선 치료 대안에 중요한 부가물일 수 있음을 시사한다. 추가로, 보이지 2는 최고 수준의 반응을 유지하기 위해 구셀쿠맙을 이용하는 요법을 계속할 필요성뿐만 아니라, 아달리무맙으로부터 구셀쿠맙으로의 성공적인 이행에 대한 중요한 데이터를 제공한다.

[0290] **약어 및 두문자어**

- [0291] AE 유해 사례
- [0292] BCC 기저세포 암종
- [0293] BMI 체질량 지수
- [0294] BSA 체표면적
- [0295] DLQI 피부 삶의 질 지수
- [0296] f-PGA 손톱 의사의 전반적 평가
- [0297] hf-PGA 손 및/또는 발의 의사의 전반적 평가
- [0298] HRQoL 건강 관련 삶의 질
- [0299] IGA 연구자의 전반적 평가
- [0300] IL 인터류킨
- [0301] NAPSI 손발톱 건선 면적 및 중증도 지수
- [0302] NMSC 비흑색종 피부암
- [0303] PASI 건선 면적 및 중증도 지수
- [0304] PRO 환자-보고 결과
- [0305] PSSD 건선 징후 및 증상 일지
- [0306] SAE 심각한 유해 사례
- [0307] ss-IGA 두피-특이적 연구자의 전반적 평가
- [0308] TNF α -억제제 중양 피사 인자- α 억제제
- [0309] 중증도 내지 중증 판상 건선을 갖는 환자에서 항-IL23 특이적 항체 구셀쿠맙의 2 상 시험에서 관찰된 효능은, 우스테키누맙(서열 번호 149 내지 151의 중쇄 CDR 서열, 서열 번호 152 내지 154의 경쇄 CDR 서열, 서열 번호 155의 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 156의 경쇄 가변 영역을 갖는 항-IL-12/23p40 항체)에 대한 부적절한 반응

을 갖는 환자에서 구셀쿠맙이 효과적일 수 있다는 가설을 제기한다. 따라서 네비게이트에서는, 이전에 우스테키누맙에 대한 부적절한 반응을 가졌던 구셀쿠맙으로 치료한 환자에서의 피부 반응률을 평가하였다. 이러한 질문에 엄격하게 답하기 위하여, 오픈-라벨 우스테키누맙 런-인(run-in) 후에 1차 무반응자의 무작위 배정을 갖는 보강 연구 설계(enrichment study design)를 사용하였다.

[0310] **방법 요약:** 이러한 3 상 무작위 이중-맹검 연구에서, 871 명의 환자가 제0주 및 제4주에 오픈-라벨 우스테키누맙(45 mg 또는 90 mg)을 받았다. 제16주에, 우스테키누맙에 대한 부적절한 반응을 갖는 268 명의 환자(연구자의 전반적 평가 [IGA] ≥ 2), 완치되지도 않고 근치되지도 않는 환자는 구셀쿠맙 100 mg에 무작위 배정(이중-맹검)되거나 우스테키누맙을 계속하였고; 제16주에 IGA 0/1을 갖는 585/871(67%) 명의 환자는 오픈-라벨 우스테키누맙을 계속하였다. 1차 종점은 무작위 배정된 환자가 제28주 내지 제40주에 IGA 0/1 및 2 등급 이상의 개선(제16주로부터)을 달성한 방문 횟수였다.

[0311] **결과 요약:** 환자가 제28주 내지 제40주에 IGA 0/1 및 2 등급 이상의 개선을 갖는 평균 방문 횟수는 무작위 배정된 우스테키누맙 군에 비해 구셀쿠맙 군에서 상당히 더 컸다(1.5 대 0.7; $p < 0.001$). IGA 0/1 및 2 등급 이상의 개선(제16주로부터), PASI75, PASI90, 및 PASI100을 갖는 환자의 비율은 제52주까지 무작위 배정된 우스테키누맙 군에 비해 구셀쿠맙 군에서 더 컸다. 제16주 후에, 구셀쿠맙 군 내의 환자의 64.4% 및 무작위 배정된 우스테키누맙 군 내의 55.6%가 1AE 이상을 가졌다. 1 개 이상의 심각한 AE(SAE)를 갖는 환자의 비율은 구셀쿠맙의 경우 6.7%($n = 9$)였고, 우스테키누맙의 경우 4.5%($n = 6$)였다.

[0312] **결론 요약:** 제16주까지 "완치" 또는 "최소" 반응의 IGA를 달성하지 않은 우스테키누맙-치료 환자는 구셀쿠맙으로의 전환으로부터 상당한 이익을 유도하였다.

[0313] **배경:** 인터류킨(IL)-23/IL-17은 건선의 병리생리학의 기저를 이루는 만성 염증을 유도하는 주요 경로이다. 우스테키누맙은 IL-12 및 IL-23을 표적화하는 단일클론 항체이며, 현재 판상 건선을 갖는 환자에 대해 승인되어 있다. 구셀쿠맙은 신규한 항-인터류킨-23 단일클론 항체이며, 2 개의 최근의 3 상 시험에서 판상 건선을 갖는 환자에서 높은 효능을 입증하였다.

[0314] **환자 및 방법**

[0315] **환자.** 성인(연령 18 세 이상)은, 이들이 6 개월 이상 동안 중등도 내지 중증 판상-유형 건선의 진단, 12 이상의 건선 면적 및 중증도 지수(PASI), 3 이상의 연구자의 전반적 평가(IGA) 점수, 10% 이상의 체표면적(BSA) 침범을 가진 경우에 적격이었으며, 건선에 대한 광선요법 또는 전신 치료를 위한 후보였다.

[0316] 환자가 중증, 진행성, 또는 제어되지 않는 의학적 병태를 가졌거나, 악성종양 또는 5 년 이내의 악성종양의 이력(비흑색종 피부암을 제외함)을 가진 경우, 그들은 부적격이었다. 환자가 활성 TB의 이력 또는 증상을 가졌거나, 그들이 B 형 간염에 대해 양성이거나 C 형 간염에 대한 항체에 대해 혈청양성(seropositive)으로 시험된 경우, 그들은 제외되었다. 환자는 제1 연구 제제 투여 6 개월 이내의 구셀쿠맙 또는 우스테키누맙, IL-12, IL-17, 또는 IL-23을 표적화하는 치료제(구셀쿠맙 및 우스테키누맙 이외의 것), 항-TNF 요법(제1 연구 제제 투여 3 개월 또는 5 회 반감기 이내), 또는 임의의 전신 면역억제제 또는 광선요법(제1 연구 제제 투여 4 주 이내)을 이용하는 선행 치료를 받을 수 없었다.

[0317] **시험 설계.** 네비게이트는 10 개국의 100 개 지역에서 2014 년 10 월 내지 2016 년 5 월에 수행된 3 상, 무작위 이중-맹검 시험이었다. 연구는 16 주의 오픈-라벨 기간, 28 주의 무작위화된 활성-치료 기간, 및 16 주의 추적 기간을 포함하였다. 모든 환자는 제0주 및 제4주에 오픈-라벨 우스테키누맙(체중이 100 kg 이하인 환자: 45 mg, 체중이 100 kg 초과인 환자: 90 mg)을 받았다. 제16주에, IGA가 2 이상인 환자(즉, 우스테키누맙에 대한 부적절한 반응자)를 제16주, 제20주, 및 매 8 주마다 구셀쿠맙 100 mg으로, 또는 제16주 및 매 12 주마다 우스테키누맙을 계속하도록 무작위 배정하였다. 기준선 체중(100 kg 이하 대 100 kg 초과) 및 연구 지역에 의해 계층화된 환자들을 갖는 대화형 웹 응답 시스템(interactive web response system)을 사용하여 무작위 배정을 수행하였다. 위약 주사를 투여하여 맹검을 유지하였다. IGA가 0 또는 1인 환자는 제16주 및 매 12 주마다 오픈 라벨 우스테키누맙을 계속 받았다. 우스테키누맙 및 구셀쿠맙 주사는 각각 제40주 및 제44주까지 투여하였다. 효능에 대해서는 제52주까지, 그리고 안전성에 대해서는 제60주까지 환자를 추적하였다.

[0318] 이 연구는 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki) 및 임상시험 관리기준(Good Clinical Practice)의 원칙에 따라 수행하였다. 각각의 지역에서 연구 심의 위원회/윤리 위원회에 의해 프로토콜이 승인되었다. 모든 환자는 임의의 연구-관련 절차가 수행되기 전에 고지에 입각한 서면 동의서를 제공하였다.

[0319] **시험 평가.** IGA(완치[0], 최소[1], 경도[2], 중등도[3], 또는 중증[4]) 및 PASI(0 내지 72)의 규모; 더 높은

점수는 더 중증인 질환을 나타냄)를 사용하여 임상 효능을 평가하였다. 1차 종점은, 무작위 배정된 환자(즉, 제16주에 우스테키누맙에 대해 부적절한 반응[IGA \geq 2]을 갖는 환자) 중에서, 환자가 제28주 내지 제40주에 완치(0) 또는 최소(1)의 IGA 점수 및 제16주에 비해 2-등급 이상의 개선을 달성한 방문 횟수였다. 무작위 배정된 환자들 중의 주요 2차 종점은, 환자가 제28주 내지 제40주에 0의 IGA 점수를 달성하는 방문 횟수, 환자가 제28주 내지 제40주에 90% 이상의 PASI 점수의 개선(PASI90)을 달성한 방문 횟수, 및 제28주에 0/1의 IGA 및 제16주에 비해 2-등급 이상의 개선을 달성하는 환자의 비율이었다. 환자-보고 결과 평가는, 전체 삶의 질을 평가하기 위한 피부학-특이적 기기(규모 0 내지 30)인 피부 삶의 질 지수(DLQI)(더 높은 점수는 삶의 질에 대한 질환의 더 큰 효과를 나타냄), 및 이전 7 일에 걸쳐 건선 증상(소양증, 통증, 천자통, 작열감, 및 피부 당김) 및 징후(피부 건조, 균열, 스케일링, 쉼딩 또는 플레이킹, 발적, 및 출혈)의 중증도를 측정하는 자가-운영 설문지(0 내지 10)인 건선 증상 및 징후 일지(PSSD)(더 높은 점수는 더 큰 질환 중증도를 나타냄)를 포함하였다.

[0320] 제60주까지 유해 사례(AE), 생명 징후, 및 임상 실험실(화학 및 혈액학) 값에 대해 환자를 모니터링하였다.

[0321] 통계 분석 1차 및 주요 2차 분석을 제16주 무작위 배정된 환자에 대해 수행하였다. 무작위 배정된 치료군에 의해 데이터를 분석하였다. 효능의 결여 또는 건선 악화의 AE로 인해 연구 치료를 중단하거나 건선을 개선할 수 있는 프로토콜-금지 약물/요법을 시작한 환자는 그 지점 이후부터 무반응자로 간주되었다. 무작위 배정된 환자에 대한 누락 데이터는 카테고리 변수에 대한 무반응으로 귀속되었다. 기준선 체중(100 kg 이하, 100 kg 초과)에 의해 계층화된 Cochran-Mantel-Haenszel(CMH) 검정을 사용하여 무작위 배정된 치료군의 1차 및 주요 2차 종점을 비교하였다. 0.05의 유의도 수준(양측)에서 1차 종점에 대한 우스테키누맙과 구셀쿠맙 사이의 치료 차이를 검출하기 위한 대략 98%의 힘을 갖도록 샘플 크기(130 명의 환자/치료군)를 선택하였다.

[0322] 안전성 분석은 연구 체제를 1 회 이상 투여받은 모든 환자를 포함하였고, 실제로 받은 치료에 따라 AE를 요약하였다.

[0323] **결과**

[0324] 시험 집단. 총 872 명의 환자가 등록되었고, 871 명이 오픈-라벨 우스테키누맙을 받았다. 무작위 배정된 군에서 더 높은 비율의 환자가 이전의 항-TNF 요법을 받은 것을 제외하고는, 기준선 인구통계학 및 질환 특징은 무작위 배정된 치료군 및 비무작위 배정된 치료군에서 일반적으로 유사하였다(표 1).

[0325] 18 명의 환자는 제16주까지 우스테키누맙을 중단하였다(도 1). 제16주에, 268 명의 환자는 2 이상의 IGA 점수를 가졌으며, 구셀쿠맙 100 mg(n= 135) 또는 우스테키누맙(n= 133)에 이중-맹검 방식으로 무작위 배정되었고; 585/871(67.2%) 명의 환자는 0/1의 IGA 점수를 가졌으며, 오픈-라벨 우스테키누맙(비무작위 배정된 군)을 계속하였다. 무작위 배정된 환자 중에서, 25 명(구셀쿠맙, n= 9[6.7%]; 우스테키누맙, n= 20[15.0%])은 제16주 내지 제44주에 연구 체제를 중단하였다. 오픈-라벨 우스테키누맙을 계속한 17 명의 환자(2.9%)는 제16주 내지 제40주에 치료를 중단하였다.

[0326] 임상 효능. 오픈-라벨 런-인 중에, 제16주에 환자의 68.5%(589/860)가 0 또는 1의 IGA 점수를 달성하였고, 73.7%가 PASI75를 달성하였으며, 49.0%가 PASI90을 달성하였다.

[0327] 무작위 배정된 환자 중에서, 우스테키누맙 군에 비교하여 구셀쿠맙 군은 환자가 제28주 내지 제40주에 0 또는 1의 IGA 점수 및 제16주에 비해 2-등급 이상의 개선(1차 종점)을 갖는 평균 방문 횟수가 상당히 더 높았다(1.5 대 0.7; $p < 0.001$)(표 2). 모든 주요 2차 종점이 또한 충족되었다. 환자가 제28주 내지 제40주에 기준선에 비해 PASI90을 갖는 평균 방문 횟수는 무작위 배정된 우스테키누맙 군에서보다 구셀쿠맙 군에서 상당히 더 높았다(2.2 대 1.1; $p < 0.001$). 환자가 제28주 내지 제40주에 0의 IGA 점수를 갖는 평균 방문 횟수는 무작위 배정된 우스테키누맙 군과 비교하여 구셀쿠맙 군의 환자의 경우에 상당히 더 높았다(0.9 대 0.4; $p < 0.001$). 제28주에 0 또는 1의 IGA 점수 및 제16주에 비해 2-등급 이상의 개선을 갖는 환자의 비율은 무작위 배정된 우스테키누맙 군(14.3%, $p = 0.001$)에서보다 구셀쿠맙 군(31.1%)에서 상당히 더 컸다(표 2).

[0328] 무작위 배정된 환자 중에서, 제20주 내지 제52주에 0 또는 1의 IGA 점수 및 제16주에 비해 2-등급 이상의 개선을 갖는 환자의 비율, 및 기준선에 비해 PASI75/90/100 반응을 달성하는 환자의 비율은 무작위 배정된 우스테키누맙 군에서보다 구셀쿠맙 군에서 일관되게 수치적으로 더 컸다(도 2). 구셀쿠맙-무작위 배정된 환자에서 반응률은 제16주부터 증가하여 제36주(무작위 배정 후 20 주)에 최대에 도달하였다. 무작위 배정된 우스테키누맙 군에서 반응률은 제16주부터 약간 증가하여 제32주에 평탄역에 도달하였으며, 매 12 주마다 주기적인 반응 손실이 있었다. 둘 모두의 군에서의 반응은 일반적으로 제52주까지 유지되었다(도 2). 군 사이의 반응의 분리는 제20주에 이미 발생하였으며(무작위 배정 후 4 주), 시간이 지남에 따라 증가하였다.

- [0329] 총 585 명의 환자(67.2%)가 제16주에 0 또는 1의 IGA 점수를 가졌으며, 오픈-라벨 우스테키누맵을 계속하였다. 제52주에, 이들 환자의 81.1%가 이러한 반응을 유지하였으며, 42.6%는 0의 IGA 점수를 가졌다. 비무작위 배정된 우스테키누맵 군의 거의 모든 환자가 제16주에 PASI75를 가졌고, 69.7%는 PASI90을 가졌으며, 27.2%는 PASI100을 가졌다. 이들 수준은 제52주까지 유지되었다.
- [0330] 환자는 결과 평가를 보고하였다. 제16주에, 각각의 무작위 배정된 군의 131 명의 환자가 1 초과의 DLQI 점수를 가졌다(표 2). 이들 환자 중에서, 제52주에 우스테키누맵 군과 비교하여 상당히 더 큰 비율의 구셀쿠맵 군의 환자가 0 또는 1의 DLQI 점수를 가졌다(38.8% 대 19.0%; $p=0.002$). 제16주에 0 초과의 PSSD 징후 점수 또는 0 초과의 PSSD 증상 점수를 갖는 무작위 배정된 환자 중에서, 제52주에 우스테키누맵 군과 비교하여 상당히 더 큰 비율의 구셀쿠맵 군 환자가 각각 0의 PSSD 징후 점수 또는 0의 증상 점수를 가졌다(표 2).
- [0331] 오픈-라벨 우스테키누맵 런-인 군에서의 유해 사례(제0주 내지 제16주). 초기 오픈-라벨 기간 중에 1회 이상 우스테키누맵을 투여 받은 871 명의 등록된 환자 중에서, 254(29.2%) 명이 제16주까지 1개 이상의 AE를 경험하였다(표 3). 가장 통상적인 AE는 비인두염(5.4%) 및 상기도 감염(3.8%)이었다. 11 명의 환자(1.3%)가 1 개 이상의 SAE를 가졌다. 2 명의 환자는 심각한 감염(폐렴 및 항문 농양)을 보고하였다. 2 명의 환자에서 악성종양이 발생했다(둘 모두 기저 세포 암종). 기회 감염 또는 활성 TB, 주요 유해 심혈관 사례, 또는 사망의 증례는 제16주까지 발생하지 않았다.
- [0332] 무작위 배정된 구셀쿠맵 및 우스테키누맵 군에서의 유해 사례(제16주 내지 제60주). 2 개의 무작위 배정된 군에서, 구셀쿠맵 군의 환자의 64.4% 및 우스테키누맵 군의 환자의 55.6%가 제16주 내지 제60주에 하나 이상의 AE를 가졌다(표 3). 감염은 둘 모두의 무작위 배정된 군에서 가장 통상적인 AE였다(구셀쿠맵, 41.5%; 우스테키누맵 35.3%). 구셀쿠맵 군에서의 AE의 더 높은 전체 비율은 비인두염 및 상기도 감염의 더 높은 발생률과 관련된 것으로 나타났다. 그러나, 경구 또는 비경구 항생제 요법을 필요로 하는 감염의 비율은 무작위 배정된 군 사이에 유사하였다(구셀쿠맵: 15.6%; 우스테키누맵: 9.8%).
- [0333] 무작위 배정된 군에서, 9 명(6.7%)의 구셀쿠맵-치료 환자 및 6 명(4.5%)의 우스테키누맵-치료 환자에서 SAE가 보고되었다(표 3). 1 개의 심각한 감염이 발생했다(구셀쿠맵 군에서 폐혈성 관절염). 기회 감염 또는 활성 TB의 증례는 보고되지 않았다. 2 개의 악성종양이 보고되었다(구셀쿠맵 군에서 방광의 이행 세포 암종 및 경부의 편평 세포 암종, 원인 불명). 3 명의 환자가 심근 경색을 가졌으며(구셀쿠맵 군: 연령 70 세의 여성 1 명, 및 연령 53 세의 남성 1 명; 우스테키누맵-군: 연령 66 세의 남성 1명); 3 명의 환자 모두 2 개 이상의 공지된 심혈관 위험 인자를 가졌다. 사망은 발생하지 않았다. 제16주 내지 제40주에 주사 부위 반응은 통상적이지 않았으며; 심각하지 않았다. 아나필락시스 또는 혈청병-유사 반응 또는 크론병의 AE는 없었다.
- [0334] 오픈-라벨 우스테키누맵 계속 군에서의 유해 사례(제16주 내지 제60주). 비무작위 배정된 우스테키누맵 군에서의 가장 통상적인 AE는 비인두염 및 상기도 감염이었다(표 3).
- [0335] 제16주 내지 제60주에 20 명의 환자(3.4%)가 1 개 이상의 SAE를 가졌다. 이 군의 5 명의 환자가 제16주 후에 심각한 감염을 가졌으며(각각 1 명의 환자에서 발생한 충수염, 부고환염, 치주염 척추주위 농양; 둘 모두 동일한 환자에서 발생한 난관염 및 요로 감염); 기회 감염 또는 활성 TB의 증례는 없었다. 4 개의 악성종양이 발생하였다: 담관암, 치명적 전이성 췌장암종, 기저세포 암종, 및 피부의 편평상피 세포 암종. 1 명의 환자가 급성 심근 경색을 가졌으며; 환자는 다수의 공지된 위험 인자의 이력을 가졌다. 1 건의 사망이 발생하였다(전이성 췌장 암종을 갖는 이전에 언급된 환자). 주사 부위 반응의 발생률은 낮았고(0.3%), 어느 것도 심각하지 않았다. 아나필락시스 또는 혈청병-유사 반응 또는 크론병의 AE는 없었다.
- [0336] 논의
- [0337] 이러한 제어된 3 상 연구는, 우스테키누맵에 의한 최적의 임상 효능을 달성하지 않은 중등도 내지 중증 건선 환자를 치료함에 있어서 구셀쿠맵이 효과적이라는 것을 확인한다. 우스테키누맵은 중등도 내지 중증 건선을 치료함에 있어서 매우 효과적이지만, 임의의 치료제에서처럼, 모든 환자가 그들의 건선의 완치 또는 근치에 도달하지는 않는다. 최근의 연구는 IL-23을 선택적으로 표적화하는 단일클론 항체인 구셀쿠맵이 중등도 내지 중증 건선을 갖는 성인에서 실질적인 효능을 가졌으며, 우스테키누맵과 비교하여 더 효과적일 수 있다는 것을 확립하였다. 본 명세서에 기재된 결과는, 우스테키누맵 부적절환-반응자가 우스테키누맵을 계속하는 것에 비해 구셀쿠맵에 무작위 배정되었을 때, 환자가 제28주 내지 제40주에 IGA 0/1 및 제16주에 비해 2-등급 이상의 개선, 완치의 IGA 점수 및 PASI90 반응을 갖는 평균 방문 횟수를 포함하는, 측정된 모든 중점에 걸쳐 우스테키누맵에 비해 구셀쿠맵이 우수하였음을 입증하였다. 시간이 지남에 따라, 구셀쿠맵은 또한, 제16주 내지 제52주에 임상 효능

및 환자-보고 결과 중점을 달성하는 환자의 비율에 있어서 우수하였다. 이 결과는, 이 집단이 고도로 효과적인 요법, 우스테키누맙에 대한 부적절한 반응을 가졌음을 고려할 때 유의적이며, 피부과 전문의에게 우스테키누맙으로부터 구셀쿠맙으로 전환하는 접근법을 제공한다.

[0338] 스텔라라(STELARA) 부적절한 반응자에서의 구셀쿠맙의 우수성을 엄격히 입증하기 위하여, 의료 이력보다 더 강한 방법인 우스테키누맙 부적절한 반응자에 대한 보강 설계를 사용하여 부적절한 반응자를 확립하였으며, 엄격한 중점을 사용하였다. 우스테키누맙 부적절한 반응자가 또한 제16주 후에 계속 개선되었으므로, 우스테키누맙을 계속하거나 구셀쿠맙을 개시하도록 하는 환자의 무작위 배정이 필요하였다. 네비게이트에서 평가된 우스테키누맙 용량 계획은 전세계 대부분의 지역에서 승인된 투여 계획과 일치하였으며; 따라서 용량 증가(dose escalation)는 허용되지 않았다. 이 연구는 우스테키누맙 반응자(IGA0/1, 완치 또는 근치)를 정의하기 위해 비교적 높은 수준의 효능을 이용하였으며, 이는 더 높은 효능에 대한 환자의 욕구와 일치한다. 2 가지 유형의 중점을 사용하였다: 환자가 고도의 반응을 얻은 방문 횟수, 및 시간이 지남에 따라 높은 수준의 PASI 및 IGA 반응을 달성하는 환자의 비율. 전자는 모든 방문에서 반응의 일관성을 평가하였고, 그들 각각의 투여 계획으로부터 생기는 2 개의 생물제제의 상이한 최고 및 최저 농도를 다루는 것을 돕고; 후자의 중점들, 특이적 방문에서의 IGA 및 PASI 반응을 갖는 환자의 비율은 더 직관적이고 용이하게 해석된다.

[0339] 사용된 중점, 반응이 달성된 방문 횟수, 또는 시간이 지남에 따라 반응을 달성한 환자의 비율에 관계없이, 결과는 구셀쿠맙에 대해 더 높은 효능을 일관되게 나타내었다. 무작위 배정된 군에서, PASI75/90/100 반응률은 구셀쿠맙 군에서 더 컸으며, 군 사이의 분리는 제20주(최초 구셀쿠맙 투여 후 4 주)에 관찰되었고; 반응률은 제32주 내지 제36주에 최고였으며, 일반적으로 제52주까지 유지되었다. 우스테키누맙과 같은 효과적인 약물에 대한 부적절한 반응을 갖는 환자 집단을 고려할 때 반응은 높았으며, 우스테키누맙 환자의 24%와 비교하여 구셀쿠맙 환자의 50%가 제52주에 PASI90에 도달하였다. 우스테키누맙에 의한 초기 반응은 이전의 시험과 일치하였으며, 반응은 오픈-라벨 치료 기간 중에 일반적으로 유지되었다.

[0340] 구셀쿠맙 및 우스테키누맙의 안전성 프로파일은 이전의 연구와 일치하였다. 무작위-조정된 기간 중에, 주로 더 높은 비율의 비인두염 및 상기도 감염으로 인해, 무작위 배정된 우스테키누맙 군과 비교하여 구셀쿠맙 군에서 AE의 발생률이 약간 더 높았다. 이들 군에서는 심각한 감염, 과민성 반응, 또는 크론병의 AE가 발생하지 않았으며, 경구 또는 비경구 항생제를 필요로 하는 감염의 발생률은 무작위 배정된 군에서 유사하였다. 몇몇 구셀쿠맙-치료 환자는 주사-부위-반응을 가졌으며, 모두 경미한 것으로 간주되었다. 구셀쿠맙 로딩 용량을 사용함에도 불구하고, 우스테키누맙으로부터 구셀쿠맙으로 이행할 때 SAE 또는 과민성 반응에 관한 신호가 없었다. 구셀쿠맙의 유리한 안전성 프로파일은, 우스테키누맙의 양성 이력상 안전성 프로파일 및 우스테키누맙과 비교하여 더 좁은 구셀쿠맙의 MOA를 고려할 때 의외가 아니다.

[0341] 우스테키누맙 부적절한 반응자에서 우스테키누맙과 비교한 구셀쿠맙의 증가된 효능은 건선의 병인에서 IL-23의 중심 역할을 추가로 확인하며, 인터류킨-12에 의한 전염증성 Th1 경로의 활성화는 이전에 생각되었던 바와 같이 건선 면역병인에 결정적이지 않을 수 있음을 시사한다. 우스테키누맙과 비교하여 구셀쿠맙의 증가된 효능에 대한 잠재적인 이유는 IL-23의 더 강력한 차단, 구셀쿠맙의 더 빈번하고 더 높은 투여, 및/또는 IL-12의 억제의 설정에서 향상된 Th17 반응을 포함할 수 있다.

[0342] 연구의 엄격한 설계에도 불구하고, 몇몇 제한이 있다. 이러한 시험의 1차 중점은 직관적으로 임상 반응으로 변환되지 않지만; 이는 IGA 및 PASI(피부학 시험에서의 표준 평가)를 사용하는 반응률에 의해 보충된다. 또한, 1차 중점은 제28주 내지 제40주의 제한된 기간을 포함했다.

[0343] 결론적으로, 제어된 보강 설계 연구에서는, 우스테키누맙에 의해 높은(또는 적절한) 반응을 달성하지 못한 환자에서 구셀쿠맙으로의 전환은 효과적인 전략이며 이행은 추가의 안전성 문제와 관련되지 않는다는 것이 입증되었다.

[0344] [표 1]

환자의 인구통계학 및 기저선에서의 질환 특징.

	모든 환자		비무작위 배정된		제 16주에 무작위 배정된 환자	
	오픈-라벨 우스테키누맙 랜-인	오픈-라벨 우스테키누맙 계속	구선크루맙	우스테키누맙		
환자, n	871	585	135	133		
인구통계학						
연령(세)						
평균 ± SD	43.1 ± 13.2	42.9 ± 13.1	44.2 ± 13.4	43.0 ± 13.7		
성별, n(%)						
남성	566(65.0)	372(63.6)	94(70.4)	88(66.2)		
여성	305(35.0)	213(36.4)	41(30.6)	45(33.8)		
인종, n(%)						
백인	747(85.8)	523(89.4)	109(80.7)	99(74.4)		
아시아	103(11.8)	52(8.9)	22(16.3)	27(20.3)		
기타	21(2.4)	10(1.7)	4	7		
체중(kg)						
평균 ± SD	88.3 ± 22.0	86.8 ± 20.6	90.3 ± 22.2	91.3 ± 25.8		
100 kg 초과	231(26.5)	149(25.5)	37(27.4)	37(27.8)		
100 kg 이하	640(73.5)	436(74.5)	98(72.6)	96(72.2)		
BMI(kg m ²)						
평균 ± SD	29.7 ± 7.0	29.1 ± 6.4	30.3 ± 7.2	31.0 ± 8.6		
질환 특징						
건선 질환 지속기간						
평균 ± SD	16.8 ± 12.2	16.7 ± 12.3	18.2 ± 12.7	15.6 ± 10.9		
건선 관절염 있음	128(14.7)	77(13.2)	28(20.7)	21(15.8)		
BSA, %						
평균 ± SD	28.2 ± 16.8	26.8 ± 15.6	31.5 ± 19.8	30.5 ± 17.9		
IGA 점수						
경도(2)	1(0.1)	0	0	0		
중등도(3)	694(79.7)	477(81.5)	103(76.3)	100(75.2)		
중증(4)	176(20.2)	108(18.5)	32(23.7)	33(24.8)		
PASI 점수(0 내지 72)						
평균 ± SD	21.6 ± 9.2	21.1 ± 9.2	22.6 ± 9.3	22.8 ± 9.4		
DLQI(0 내지 30)						
평균 ± SD	14.5 ± 7.2	14.2 ± 7.1	15.5 ± 7.9	14.4 ± 6.7		
PSSD 징후 점수(0 내지 100)						
n	866	584	133	132		
평균 ± SD	60.7 ± 20.4	58.8 ± 20.1	64.9 ± 20.3	63.7 ± 20.8		
PSSD 증상 점수(0 내지 100)						
n	866	584	133	132		
평균 ± SD	50.6 ± 24.7	48.7 ± 24.0	55.7 ± 25.5	52.9 ± 25.6		
이전 치료						
국소 제제	834(95.8)	562(96.1)	128(94.8)	126(94.7)		
광선요법(PUVA 또는 UVB)	446(51.3)	287(49.1)	70(51.9)	74(55.6)		
비생물제제 전신치료(PUVA, MTX, 사이클로스포린, 아시트레틴, 아프레밀라스트, 토포시티닙)	467(53.6)	302(51.6)	80(59.3)	73(54.9)		
항-TNF 제제(에타네르셉트, 인플릭시맙, 아달리무맙)	125(14.4)	63(10.8)	32(23.7)	26(19.5)		
사용 금지 사유를 가졌거나, 부적절한 반응을 가졌거나, 1 개 이상의 요법에 대해 불내성인 환자	60(48.0)	25(39.7)	18(56.3)	16(61.5)		

달리 언급되지 않는 한, 데이터는 평균 ± SD 또는 n(%)으로서 보고됨.

BMI, 체질량 지수; BSA, 건선에 의해 영향을 받는 체표면적; DLQI, 피부 삶의 질 지수; IGA, 연구자의 전반적 평가; PASI, 건선 면적 및 중증도 지수; MTX, 메토포렉세이트; PSSD, 건선 증상 및 징후 일지; PUVA, 소탈렌 및 자외선 A 방사; TNF, 종양 괴사 인자

[0345]

[0346] [표 2]

무작위 배정된 치료군에서 임상 효능 및 환자-보고 결과.

	무작위 배정된 환자	
	구셀쿠맙 (n= 135)	우스테키누맙 (n= 133)
임상 효능		
환자가 제 28 주 내지 제 40 주에 IGA 0/1 및 2-등급 이상의 개선(제 16 주에 비해)을 달성한 방문 횟수‡	1.5 ± 1.6*	0.7 ± 1.3
제 28 주에 IGA 0/1 및 2-등급 이상의 개선 (제 16 주에 비해)을 갖는 환자의 비율	42(31.1)*	19(14.3)
환자가 제 28 주 내지 제 40 주에 IGA 0 을 달성한 방문 횟수‡	0.9 ± 1.3*	0.4 ± 1.1
환자가 제 28 주 내지 제 40 주에 PASI 90 을 달성한 방문 횟수‡	2.2(1.7)*	1.1(1.5)
제 28 주에 PASI 90 반응을 갖는 환자의 비율 28†	65(48.1)*	30(22.6)
환자-보고 결과		
제 16 주에 1 초과 DLQI 를 갖는 환자, n	103	105
제 52 주에 DLQI 0/1 을 갖는 환자‡, n(%)	40(38.8)**	20(19.0)
제 16 주에 0 초과 PSSD 징후 점수를 갖는 환자, n	133	130
제 52 주에 0 의 PSSD 징후 점수를 갖는 환자, n(%)	12(9.0)***	4(3.1)
제 16 주에 0 초과 PSSD 증상 점수를 갖는 환자, n	123	126
제 52 주에 0 의 PSSD 증상 점수를 갖는 환자, n(%)	25(20.3)***	12(9.5)

* p ≤ 0.001 ** p < 0.01 *** p < 0.05
 데이터는 n(%) 또는 평균 ± 표준 편차로 나타냄.
 ‡ 제 28 주 내지 제 40 주의 최대 방문 횟수 = 4.
 † 공칭 p 값이 보고됨.
 DLQI, 피부 삶의 질 지수; IGA, 연구자의 전반적 평가; PASI, 건선 면적 및 중증도 지수; PSSD, 건선 증상 및 징후 일지

[0347]

[0348] [표 3]

제 60 주까지의 유해 사례.

	제 0 주 내지 제 16 주		제 16 주 내지 제 60 주	
	비무작위 배정된 환자		무작위 배정된 환자	
	오픈-라벨 우스테키누맙 런-인	오픈-라벨 우스테키누맙 계속	구셀쿠맙	우스테키누맙
환자, n	871	585	135	133
AE 로 인해 중단된 환자	2(0.2)	7(1.2)	3(2.2)	2(1.5)
1 개 이상의 AE 를 갖는 환자 감염	254(29.2)	242(41.4)	87(64.4)	74(55.6)
경구 또는 비경구 항생제를 필요로 하는 감염	142(16.3)	121(20.7)	56(41.5)	47(35.3)
통상적인 AE				
비인두염	52(6.0)	48(8.2)	21(15.6)	13(9.8)
상기도 감염	47(5.4)	33(5.6)	23(17.0)	23(17.3)
총 주사, n	33(3.8)	27(4.6)	15(11.1)	11(8.3)
주사 부위 반응을 갖는 주사	1737	1734	651	373
1 개 이상의 SAE 를 갖는 환자	5(0.3)	2(0.1)	7(1.1)	0
심각한 감염	11(1.3)	20(3.4)	9(6.7)	6(4.5)
악성종양	2(0.2)	5(0.9)	1(0.7)	0
비흑색종 피부암	2(0.2)	4(0.7)	2(1.5)	0
NMSC 이외의 악성종양	2	2	1	0
MACE*	0	2	1	0
	0	1(0.2)	2(1.5)	1(0.8)

달리 언급되지 않는 한, 데이터는 n(%)으로서 나타냄.

*심근 경색, 뇌졸중, 또는 심혈관 사망으로서 정의됨.

AE, 유해 사례; MACE, 주요 유해 심혈관 사례; NMSC, 비흑색종 피부암; SAE, 심각한 유해 사례

[0349]

[0350] 서열 목록

[0351] <210> 1

[0352] <211> 5
 [0353] <212> PRT
 [0354] <213> Homo sapiens
 [0355] <400> 1
 [0356] Asn Tyr Ala Ile Ser
 [0357] 1 5
 [0358] <210> 2
 [0359] <211> 5
 [0360] <212> PRT
 [0361] <213> Homo sapiens
 [0362] <400> 2
 [0363] Ser Asn Tyr Ile Ser
 [0364] 1 5
 [0365] <210> 3
 [0366] <211> 5
 [0367] <212> PRT
 [0368] <213> Homo sapiens
 [0369] <400> 3
 [0370] Asn Tyr Trp Ile Ser
 [0371] 1 5
 [0372] <210> 4
 [0373] <211> 5
 [0374] <212> PRT
 [0375] <213> Homo sapiens
 [0376] <400> 4
 [0377] Ser Tyr Trp Ile Thr
 [0378] 1 5
 [0379] <210> 5
 [0380] <211> 5
 [0381] <212> PRT
 [0382] <213> Homo sapiens
 [0383] <400> 5
 [0384] Asn Tyr Trp Ile Gly
 [0385] 1 5
 [0386] <210> 6
 [0387] <211> 5

[0388] <212> PRT

[0389] <213> Homo sapiens

[0390] <400> 6

[0391] Ser Phe Gly Met Ser

[0392] 1 5

[0393] <210> 7

[0394] <211> 17

[0395] <212> PRT

[0396] <213> Homo sapiens

[0397] <400> 7

[0398] Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Tyr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

[0399] 1 5 10 15

[0400] Gly

[0401]

[0402] <210> 8

[0403] <211> 17

[0404] <212> PRT

[0405] <213> Homo sapiens

[0406] <400> 8

[0407] Gly Ile Ile Pro Val Phe Gly Phe Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

[0408] 1 5 10 15

[0409] Gly

[0410]

[0411] <210> 9

[0412] <211> 17

[0413] <212> PRT

[0414] <213> Homo sapiens

[0415] <400> 9

[0416] Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly His Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

[0417] 1 5 10 15

[0418] Gly

[0419]

[0420] <210> 10

[0421] <211> 17

[0422] <212> PRT

[0423] <213> Homo sapiens

[0424] <400> 10

[0425] Ile Ile Ile Pro Pro Ile Gly Asn Ala Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

[0426] 1 5 10 15

[0427] Gly

[0428]

[0429] <210> 11

[0430] <211> 17

[0431] <212> PRT

[0432] <213> Homo sapiens

[0433] <400> 11

[0434] Leu Ile Asp Pro Asn Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

[0435] 1 5 10 15

[0436] Gly

[0437]

[0438] <210> 12

[0439] <211> 17

[0440] <212> PRT

[0441] <213> Homo sapiens

[0442] <400> 12

[0443] Leu Ile Asp Pro Val Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

[0444] 1 5 10 15

[0445] Gly

[0446]

[0447] <210> 13

[0448] <211> 17

[0449] <212> PRT

[0450] <213> Homo sapiens

[0451] <400> 13

[0452] Leu Ile Asp Pro Met Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

[0453] 1 5 10 15

[0454] Gly

[0455]

[0456] <210> 14

[0457] <211> 16

[0458] <212> PRT

[0459] <213> Homo sapiens

[0460] <400> 14

[0461] Ile Asn Ala His Leu Gly Gly Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly

[0462] 1 5 10 15

[0463] <210> 15

[0464] <211> 17

[0465] <212> PRT

[0466] <213> Homo sapiens

[0467] <400> 15

[0468] Ile Ser Pro Gly Thr Gly Ile Asn Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

[0469] 1 5 10 15

[0470] Gly

[0471]

[0472] <210> 16

[0473] <211> 17

[0474] <212> PRT

[0475] <213> Artificial Sequence

[0476] <220>

[0477] <223> Synthesized human sequence

[0478] <220>

[0479] <221> unsure

[0480] <222> (1)

[0481] <223> Where Xaa can be G, I, or L

[0482] <220>

[0483] <221> unsure

[0484] <222> (2)

[0485] <223> Where Xaa can be I or S

[0486] <220>

[0487] <221> unsure

[0488] <222> (3)

[0489] <223> Where Xaa can be I, P, N, or D

[0490] <220>

[0491] <221> unsure

[0492] <222> (4)

[0493] <223> Where Xaa can be P, G, or A

[0494] <220>

[0495] <221> unsure

- [0496] <222> (5)
- [0497] <223> Where Xaa can be I, M, P,
- [0498] <223> T, H, N, or V
- [0499] <220>
- [0500] <221> unsure
- [0501] <222> (6)
- [0502] <223> Where Xaa can be F, I, G, or L
- [0503] <220>
- [0504] <221> unsure
- [0505] <222> (7)
- [0506] <223> Where Xaa can G or I
- [0507] <220>
- [0508] <221> unsure
- [0509] <222> (8)
- [0510] <223> Where Xaa can be H, Y, N, or G
- [0511] <220>
- [0512] <221> unsure
- [0513] <222> (9)
- [0514] <223> Where Xaa can be A or T
- [0515] <220>
- [0516] <221> unsure
- [0517] <222> (10)
- [0518] <223> Where Xaa can be N, W, or Y
- [0519] <400> 16
- [0520] Xaa Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
- [0521] 1 5 10 15
- [0522] Gly
- [0523]
- [0524] <210> 17
- [0525] <211> 17
- [0526] <212> PRT
- [0527] <213> Homo sapiens
- [0528] <400> 17
- [0529] Trp Ile Arg Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Glu
- [0530] 1 5 10 15
- [0531] Gly

[0532]

[0533] <210> 18

[0534] <211> 19

[0535] <212> PRT

[0536] <213> Homo sapiens

[0537] <400> 18

[0538] Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

[0539] 1 5 10 15

[0540] Val Lys Gly

[0541]

[0542] <210> 19

[0543] <211> 17

[0544] <212> PRT

[0545] <213> Homo sapiens

[0546] <400> 19

[0547] Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

[0548] 1 5 10 15

[0549] Gly

[0550]

[0551] <210> 20

[0552] <211> 17

[0553] <212> PRT

[0554] <213> Homo sapiens

[0555] <400> 20

[0556] Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

[0557] 1 5 10 15

[0558] Gly

[0559]

[0560] <210> 21

[0561] <211> 17

[0562] <212> PRT

[0563] <213> Homo sapiens

[0564] <400> 21

[0565] Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Asp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

[0566] 1 5 10 15

[0567] Gly

[0568]

[0569] <210> 22

[0570] <211> 17

[0571] <212> PRT

[0572] <213> Homo sapiens

[0573] <400> 22

[0574] Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Val Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

[0575] 1 5 10 15

[0576] Gly

[0577]

[0578] <210> 23

[0579] <211> 17

[0580] <212> PRT

[0581] <213> Homo sapiens

[0582] <400> 23

[0583] Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Ser Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

[0584] 1 5 10 15

[0585] Gly

[0586]

[0587] <210> 24

[0588] <211> 17

[0589] <212> PRT

[0590] <213> Homo sapiens

[0591] <400> 24

[0592] Phe Ile Ser Pro Asp Gly Ser His Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

[0593] 1 5 10 15

[0594] Gly

[0595]

[0596] <210> 25

[0597] <211> 17

[0598] <212> PRT

[0599] <213> Homo sapiens

[0600] <400> 25

[0601] Ile Ile Ser Pro Ser Gly Ser Thr Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

[0602] 1 5 10 15

[0603] Gly

- [0604]
- [0605] <210> 26
- [0606] <211> 17
- [0607] <212> PRT
- [0608] <213> Homo sapiens
- [0609] <400> 26
- [0610] Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Ala Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
- [0611] 1 5 10 15
- [0612] Gly
- [0613]
- [0614] <210> 27
- [0615] <211> 17
- [0616] <212> PRT
- [0617] <213> Homo sapiens
- [0618] <400> 27
- [0619] Ile Ile Asp Pro Val Ser Ser Trp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
- [0620] 1 5 10 15
- [0621] Gly
- [0622]
- [0623] <210> 28
- [0624] <211> 17
- [0625] <212> PRT
- [0626] <213> Artificial Sequence
- [0627] <220>
- [0628] <223> Synthesized human sequence
- [0629] <220>
- [0630] <221> unsure
- [0631] <222> (3)
- [0632] <223> Where Xaa can be D or S
- [0633] <220>
- [0634] <221> unsure
- [0635] <222> (5)
- [0636] <223> Where Xaa can be S, V, D, or T
- [0637] <220>
- [0638] <221> unsure
- [0639] <222> (6)

[0640] <223> Where Xaa can be N, S, or G

[0641] <220>

[0642] <221> unsure

[0643] <222> (8)

[0644] <223> Where Xaa can be Y, W, T, H, V, S, or A

[0645] <220>

[0646] <221> unsure

[0647] <222> (10)

[0648] <223> Where Xaa can be N, D, R, K, or W

[0649] <400> 28

[0650] Ile Ile Xaa Pro Xaa Xaa Ser Xaa Thr Xaa Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

[0651] 1 5 10 15

[0652] Gly

[0653]

[0654] <210> 29

[0655] <211> 17

[0656] <212> PRT

[0657] <213> Homo sapiens

[0658] <400> 29

[0659] Asn Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0660] 1 5 10 15

[0661] Gly

[0662]

[0663] <210> 30

[0664] <211> 19

[0665] <212> PRT

[0666] <213> Homo sapiens

[0667] <400> 30

[0668] Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser

[0669] 1 5 10 15

[0670] Val Lys Gly

[0671]

[0672] <210> 31

[0673] <211> 19

[0674] <212> PRT

[0675] <213> Homo sapiens

[0676] <400> 31

[0677] Asn Ile Glu His Lys Phe Met Gly Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala Gly

[0678] 1 5 10 15

[0679] Val Lys Gly

[0680]

[0681] <210> 32

[0682] <211> 19

[0683] <212> PRT

[0684] <213> Homo sapiens

[0685] <400> 32

[0686] Gly Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr His Tyr Ala Ala Ser

[0687] 1 5 10 15

[0688] Val Lys Gly

[0689]

[0690] <210> 33

[0691] <211> 19

[0692] <212> PRT

[0693] <213> Homo sapiens

[0694] <400> 33

[0695] Ser Ile Glu His Lys Tyr Thr Gly Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala Pro

[0696] 1 5 10 15

[0697] Val Lys Gly

[0698]

[0699] <210> 34

[0700] <211> 19

[0701] <212> PRT

[0702] <213> Homo sapiens

[0703] <400> 34

[0704] Gln Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr Leu Tyr Ala Ala Ser

[0705] 1 5 10 15

[0706] Val Lys Gly

[0707]

[0708] <210> 35

[0709] <211> 19

[0710] <212> PRT

[0711] <213> Homo sapiens

[0712] <400> 35

[0713] Ser Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr Phe Tyr Ala Ala Ser

[0714] 1 5 10 15

[0715] Val Lys Gly

[0716]

[0717] <210> 36

[0718] <211> 19

[0719] <212> PRT

[0720] <213> Homo sapiens

[0721] <400> 36

[0722] Asn Ile Glu Gly Lys Tyr Thr Ser Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser

[0723] 1 5 10 15

[0724] Val Lys Gly

[0725]

[0726] <210> 37

[0727] <211> 19

[0728] <212> PRT

[0729] <213> Homo sapiens

[0730] <400> 37

[0731] Gly Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Ala Thr Leu Tyr Ala Ala Ser

[0732] 1 5 10 15

[0733] Val Lys Gly

[0734]

[0735] <210> 38

[0736] <211> 19

[0737] <212> PRT

[0738] <213> Homo sapiens

[0739] <400> 38

[0740] Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Gly Tyr Ala Thr Val Tyr Ala Ala Ser

[0741] 1 5 10 15

[0742] Val Lys Gly

[0743]

[0744] <210> 39

[0745] <211> 19

[0746] <212> PRT

[0747] <213> Homo sapiens

[0748] <400> 39

[0749] Ser Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala Gly

[0750] 1 5 10 15

[0751] Val Lys Gly

[0752]

[0753] <210> 40

[0754] <211> 8

[0755] <212> PRT

[0756] <213> Homo sapiens

[0757] <400> 40

[0758] Asp Ile Tyr Ala Gly Met Asp Val

[0759] 1 5

[0760] <210> 41

[0761] <211> 18

[0762] <212> PRT

[0763] <213> Homo sapiens

[0764] <400> 41

[0765] Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met Met Phe

[0766] 1 5 10 15

[0767] Asp Leu

[0768]

[0769] <210> 42

[0770] <211> 7

[0771] <212> PRT

[0772] <213> Homo sapiens

[0773] <400> 42

[0774] His Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr

[0775] 1 5

[0776] <210> 43

[0777] <211> 12

[0778] <212> PRT

[0779] <213> Homo sapiens

[0780] <400> 43

[0781] Gly Thr Phe Trp Ser Phe Gly Asn Tyr Phe Ala Asn

[0782] 1 5 10

[0783] <210> 44

[0784] <211> 8

[0785] <212> PRT

[0786] <213> Homo sapiens

[0787] <400> 44

[0788] Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val

[0789] 1 5

[0790] <210> 45

[0791] <211> 12

[0792] <212> PRT

[0793] <213> Homo sapiens

[0794] <400> 45

[0795] Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn

[0796] 1 5 10

[0797] <210> 46

[0798] <211> 12

[0799] <212> PRT

[0800] <213> Homo sapiens

[0801] <400> 46

[0802] Arg Ala Ser Gln Ser Val Leu Gly Asn Tyr Leu Ala

[0803] 1 5 10

[0804] <210> 47

[0805] <211> 12

[0806] <212> PRT

[0807] <213> Homo sapiens

[0808] <400> 47

[0809] Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr Leu Ala

[0810] 1 5 10

[0811] <210> 48

[0812] <211> 13

[0813] <212> PRT

[0814] <213> Homo sapiens

[0815] <400> 48

[0816] Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Tyr Val Asn

[0817] 1 5 10

[0818] <210> 49

[0819] <211> 11

[0820] <212> PRT

[0821] <213> Homo sapiens

[0822] <400> 49

[0823] Arg Ala Ser Gln Ser Ile Phe Tyr Asn Leu Ala

[0824] 1 5 10

[0825] <210> 50

[0826] <211> 14

[0827] <212> PRT

[0828] <213> Homo sapiens

[0829] <400> 50

[0830] Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly Tyr Asp Val His

[0831] 1 5 10

[0832] <210> 51

[0833] <211> 14

[0834] <212> PRT

[0835] <213> Homo sapiens

[0836] <400> 51

[0837] Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser

[0838] 1 5 10

[0839] <210> 52

[0840] <211> 7

[0841] <212> PRT

[0842] <213> Homo sapiens

[0843] <400> 52

[0844] Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

[0845] 1 5

[0846] <210> 53

[0847] <211> 7

[0848] <212> PRT

[0849] <213> Homo sapiens

[0850] <400> 53

[0851] Tyr Ala Ser Arg Arg Ala Thr

[0852] 1 5

[0853] <210> 54

[0854] <211> 7

[0855] <212> PRT

[0856] <213> Homo sapiens
 [0857] <400> 54
 [0858] Gly Asn Thr His Arg Pro Ser
 [0859] 1 5
 [0860] <210> 55
 [0861] <211> 7
 [0862] <212> PRT
 [0863] <213> Homo sapiens
 [0864] <400> 55
 [0865] Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr
 [0866] 1 5
 [0867] <210> 56
 [0868] <211> 7
 [0869] <212> PRT
 [0870] <213> Homo sapiens
 [0871] <400> 56
 [0872] Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser
 [0873] 1 5
 [0874] <210> 57
 [0875] <211> 7
 [0876] <212> PRT
 [0877] <213> Homo sapiens
 [0878] <400> 57
 [0879] Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser
 [0880] 1 5
 [0881] <210> 58
 [0882] <211> 9
 [0883] <212> PRT
 [0884] <213> Homo sapiens
 [0885] <400> 58
 [0886] His Gln Tyr Gly Ser Ile Ser Thr Thr
 [0887] 1 5
 [0888] <210> 59
 [0889] <211> 9
 [0890] <212> PRT
 [0891] <213> Homo sapiens

[0892] <400> 59
 [0893] Gln Gln Tyr Ser His Leu Leu Ile Thr
 [0894] 1 5
 [0895] <210> 60
 [0896] <211> 9
 [0897] <212> PRT
 [0898] <213> Homo sapiens
 [0899] <400> 60
 [0900] Gln Gln Tyr Ser His Ile Ser Leu Thr
 [0901] 1 5
 [0902] <210> 61
 [0903] <211> 9
 [0904] <212> PRT
 [0905] <213> Homo sapiens
 [0906] <400> 61
 [0907] Gln Gln Phe Ala His Ile Leu Leu Thr
 [0908] 1 5
 [0909] <210> 62
 [0910] <211> 9
 [0911] <212> PRT
 [0912] <213> Homo sapiens
 [0913] <400> 62
 [0914] Gln Gln Thr Ser Asn Thr Pro Phe Thr
 [0915] 1 5
 [0916] <210> 63
 [0917] <211> 9
 [0918] <212> PRT
 [0919] <213> Homo sapiens
 [0920] <400> 63
 [0921] Gln Gln Phe Ile Thr Tyr Leu Pro Thr
 [0922] 1 5
 [0923] <210> 64
 [0924] <211> 9
 [0925] <212> PRT
 [0926] <213> Homo sapiens
 [0927] <400> 64

[0928] Gln Gln Asp Ala Leu Ser Pro Phe Thr
 [0929] 1 5
 [0930] <210> 65
 [0931] <211> 9
 [0932] <212> PRT
 [0933] <213> Homo sapiens
 [0934] <400> 65
 [0935] Gln Gln Asp Arg Gly Thr Pro Phe Thr
 [0936] 1 5
 [0937] <210> 66
 [0938] <211> 9
 [0939] <212> PRT
 [0940] <213> Homo sapiens
 [0941] <400> 66
 [0942] Gln Gln Ser Leu Asn Ile Pro Phe Thr
 [0943] 1 5
 [0944] <210> 67
 [0945] <211> 9
 [0946] <212> PRT
 [0947] <213> Homo sapiens
 [0948] <400> 67
 [0949] Gln Gln Asp Thr Ser Ser Pro Phe Thr
 [0950] 1 5
 [0951] <210> 68
 [0952] <211> 10
 [0953] <212> PRT
 [0954] <213> Artificial Sequence
 [0955] <220>
 [0956] <223> Synthesized human sequence
 [0957] <220>
 [0958] <221> unsure
 [0959] <222> (3)
 [0960] <223> Where Xaa can be T, F, D, or S
 [0961] <220>
 [0962] <221> unsure
 [0963] <222> (4)

- [0964] <223> Where Xaa can be S, I, A, T, R, or L
- [0965] <220>
- [0966] <221> unsure
- [0967] <222> (5)
- [0968] <223> Where Xaa can be N, T, L, S, or G
- [0969] <220>
- [0970] <221> unsure
- [0971] <222> (6)
- [0972] <223> Where Xaa can be T, Y, S, or I
- [0973] <220>
- [0974] <221> unsure
- [0975] <222> (7)
- [0976] <223> Where Xaa can be P or L
- [0977] <220>
- [0978] <221> unsure
- [0979] <222> (8)
- [0980] <223> Where Xaa can be F or P
- [0981] <400> 68
- [0982] Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Thr
- [0983] 1 5 10
- [0984] <210> 69
- [0985] <211> 11
- [0986] <212> PRT
- [0987] <213> Homo sapiens
- [0988] <400> 69
- [0989] Gln Thr Tyr Ala Ser Leu Gly Pro Gly Glu Val
- [0990] 1 5 10
- [0991] <210> 70
- [0992] <211> 9
- [0993] <212> PRT
- [0994] <213> Homo sapiens
- [0995] <400> 70
- [0996] Gln Gln Tyr Ser Ser Glu Pro Val Thr
- [0997] 1 5
- [0998] <210> 71
- [0999] <211> 9

- [1000] <212> PRT
- [1001] <213> Homo sapiens
- [1002] <400> 71
- [1003] Ser Ser Trp Thr Pro Ser Ser Val Val
- [1004] 1 5
- [1005] <210> 72
- [1006] <211> 11
- [1007] <212> PRT
- [1008] <213> Homo sapiens
- [1009] <400> 72
- [1010] Ser Ser Trp Thr Asp Thr Pro Asn Met Ile Val
- [1011] 1 5 10
- [1012] <210> 73
- [1013] <211> 11
- [1014] <212> PRT
- [1015] <213> Homo sapiens
- [1016] <400> 73
- [1017] Ala Ser Trp Thr Asp Gly Leu Ser Leu Val Val
- [1018] 1 5 10
- [1019] <210> 74
- [1020] <211> 11
- [1021] <212> PRT
- [1022] <213> Artificial Sequence
- [1023] <220>
- [1024] <223> Synthesized human sequence
- [1025] <220>
- [1026] <221> unsure
- [1027] <222> (1)
- [1028] <223> Where Xaa can be S or A
- [1029] <220>
- [1030] <221> unsure
- [1031] <222> (6)
- [1032] <223> Where Xaa can be T or G
- [1033] <220>
- [1034] <221> unsure
- [1035] <222> (7)

- [1036] <223> Where Xaa can be P or L
- [1037] <220>
- [1038] <221> unsure
- [1039] <222> (8)
- [1040] <223> Where Xaa can be S or N
- [1041] <220>
- [1042] <221> unsure
- [1043] <222> (9)
- [1044] <223> Where Xaa can be S, M, or L
- [1045] <220>
- [1046] <221> unsure
- [1047] <222> (10)
- [1048] <223> Where Xaa can be I or V
- [1049] <400> 74
- [1050] Xaa Ser Trp Thr Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val
- [1051] 1 5 10
- [1052] <210> 75
- [1053] <211> 11
- [1054] <212> PRT
- [1055] <213> Homo sapiens
- [1056] <400> 75
- [1057] Ser Ser Tyr Asp Thr Asn Lys Pro Leu Val Val
- [1058] 1 5 10
- [1059] <210> 76
- [1060] <211> 11
- [1061] <212> PRT
- [1062] <213> Homo sapiens
- [1063] <400> 76
- [1064] Gly Ser Tyr Asp Val Tyr Gly Arg Phe Tyr Val
- [1065] 1 5 10
- [1066] <210> 77
- [1067] <211> 11
- [1068] <212> PRT
- [1069] <213> Homo sapiens
- [1070] <400> 77
- [1071] Ser Ser Tyr Tyr Phe Tyr Leu Gln Arg Ile Val

[1072]	1	5	10	
[1073]	<210> 78			
[1074]	<211> 11			
[1075]	<212> PRT			
[1076]	<213> Homo sapiens			
[1077]	<400> 78			
[1078]	Gln Thr Tyr Tyr Phe Ser Tyr Ser Gly Pro Val			
[1079]	1	5	10	
[1080]	<210> 79			
[1081]	<211> 11			
[1082]	<212> PRT			
[1083]	<213> Homo sapiens			
[1084]	<400> 79			
[1085]	Gly Ser Trp Asp Pro Ile Phe Ser Tyr Glu Val			
[1086]	1	5	10	
[1087]	<210> 80			
[1088]	<211> 117			
[1089]	<212> PRT			
[1090]	<213> Homo sapiens			
[1091]	<400> 80			
[1092]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
[1093]	1	5	10	15
[1094]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr			
[1095]		20	25	30
[1096]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[1097]		35	40	45
[1098]	Gly Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Tyr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe			
[1099]		50	55	60
[1100]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[1101]	65	70	75	80
[1102]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[1103]		85	90	95
[1104]	Ala Arg Asp Ile Tyr Ala Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu			
[1105]		100	105	110
[1106]	Val Thr Val Ser Ser			
[1107]		115		

[1108] <210> 81

[1109] <211> 117

[1110] <212> PRT

[1111] <213> Homo sapiens

[1112] <400> 81

[1113] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[1114] 1 5 10 15

[1115] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr

[1116] 20 25 30

[1117] Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[1118] 35 40 45

[1119] Gly Gly Ile Ile Pro Val Phe Gly Phe Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe

[1120] 50 55 60

[1121] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[1122] 65 70 75 80

[1123] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[1124] 85 90 95

[1125] Ala Arg Asp Ile Tyr Ala Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

[1126] 100 105 110

[1127] Val Thr Val Ser Ser

[1128] 115

[1129] <210> 82

[1130] <211> 108

[1131] <212> PRT

[1132] <213> Homo sapiens

[1133] <400> 82

[1134] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[1135] 1 5 10 15

[1136] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Leu Gly Asn

[1137] 20 25 30

[1138] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

[1139] 35 40 45

[1140] Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

[1141] 50 55 60

[1142] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu

[1143] 65 70 75 80

[1144] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Gly Ser Ile Ser
 [1145] 85 90 95
 [1146] Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [1147] 100 105
 [1148] <210> 83
 [1149] <211> 108
 [1150] <212> PRT
 [1151] <213> Homo sapiens
 [1152] <400> 83
 [1153] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 [1154] 1 5 10 15
 [1155] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Leu Gly Asn
 [1156] 20 25 30
 [1157] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 [1158] 35 40 45
 [1159] Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 [1160] 50 55 60
 [1161] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
 [1162] 65 70 75 80
 [1163] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser His Ile Ser
 [1164] 85 90 95
 [1165] Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [1166] 100 105
 [1167] <210> 84
 [1168] <211> 108
 [1169] <212> PRT
 [1170] <213> Homo sapiens
 [1171] <400> 84
 [1172] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 [1173] 1 5 10 15
 [1174] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Leu Gly Asn
 [1175] 20 25 30
 [1176] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 [1177] 35 40 45
 [1178] Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 [1179] 50 55 60

[1180] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
 [1181] 65 70 75 80
 [1182] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser His Leu Ile
 [1183] 85 90 95
 [1184] Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [1185] 100 105
 [1186] <210> 85
 [1187] <211> 108
 [1188] <212> PRT
 [1189] <213> Homo sapiens
 [1190] <400> 85
 [1191] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 [1192] 1 5 10 15
 [1193] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Leu Gly Asn
 [1194] 20 25 30
 [1195] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 [1196] 35 40 45
 [1197] Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 [1198] 50 55 60
 [1199] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
 [1200] 65 70 75 80
 [1201] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ala His Ile Leu
 [1202] 85 90 95
 [1203] Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [1204] 100 105
 [1205] <210> 86
 [1206] <211> 127
 [1207] <212> PRT
 [1208] <213> Homo sapiens
 [1209] <400> 86
 [1210] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 [1211] 1 5 10 15
 [1212] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Asn
 [1213] 20 25 30
 [1214] Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [1215] 35 40 45

[1216] Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly His Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 [1217] 50 55 60
 [1218] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [1219] 65 70 75 80
 [1220] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [1221] 85 90 95
 [1222] Ala Arg Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met
 [1223] 100 105 110
 [1224] Met Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [1225] 115 120 125
 [1226] <210> 87
 [1227] <211> 127
 [1228] <212> PRT
 [1229] <213> Homo sapiens
 [1230] <400> 87
 [1231] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 [1232] 1 5 10 15
 [1233] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Asn
 [1234] 20 25 30
 [1235] Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [1236] 35 40 45
 [1237] Gly Ile Ile Ile Pro Pro Ile Gly Asn Ala Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
 [1238] 50 55 60
 [1239] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [1240] 65 70 75 80
 [1241] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [1242] 85 90 95
 [1243] Ala Arg Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met
 [1244] 100 105 110
 [1245] Met Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [1246] 115 120 125
 [1247] <210> 88
 [1248] <211> 127
 [1249] <212> PRT
 [1250] <213> Homo sapiens
 [1251] <400> 88

[1252] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 [1253] 1 5 10 15
 [1254] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Asn
 [1255] 20 25 30
 [1256] Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [1257] 35 40 45
 [1258] Gly Ile Ser Pro Gly Thr Gly Ile Asn Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
 [1259] 50 55 60
 [1260] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [1261] 65 70 75 80
 [1262] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [1263] 85 90 95
 [1264] Ala Arg Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met
 [1265] 100 105 110
 [1266] Met Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [1267] 115 120 125
 [1268] <210> 89
 [1269] <211> 126
 [1270] <212> PRT
 [1271] <213> Homo sapiens
 [1272] <400> 89
 [1273] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 [1274] 1 5 10 15
 [1275] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Asn
 [1276] 20 25 30
 [1277] Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [1278] 35 40 45
 [1279] Gly Ile Asn Ala His Leu Gly Gly Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 [1280] 50 55 60
 [1281] Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
 [1282] 65 70 75 80
 [1283] Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 [1284] 85 90 95
 [1285] Arg Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met Met
 [1286] 100 105 110
 [1287] Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[1288] 115 120 125

[1289] <210> 90

[1290] <211> 127

[1291] <212> PRT

[1292] <213> Homo sapiens

[1293] <400> 90

[1294] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[1295] 1 5 10 15

[1296] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Asn

[1297] 20 25 30

[1298] Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[1299] 35 40 45

[1300] Gly Leu Ile Asp Pro Asn Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe

[1301] 50 55 60

[1302] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[1303] 65 70 75 80

[1304] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[1305] 85 90 95

[1306] Ala Arg Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met

[1307] 100 105 110

[1308] Met Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[1309] 115 120 125

[1310] <210> 91

[1311] <211> 127

[1312] <212> PRT

[1313] <213> Homo sapiens

[1314] <400> 91

[1315] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[1316] 1 5 10 15

[1317] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Asn

[1318] 20 25 30

[1319] Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[1320] 35 40 45

[1321] Gly Leu Ile Asp Pro Val Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe

[1322] 50 55 60

[1323] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[1324]	65	70	75	80
[1325]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[1326]		85	90	95
[1327]	Ala Arg Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met			
[1328]		100	105	110
[1329]	Met Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[1330]		115	120	125
[1331]	<210> 92			
[1332]	<211> 127			
[1333]	<212> PRT			
[1334]	<213> Homo sapiens			
[1335]	<400> 92			
[1336]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
[1337]	1	5	10	15
[1338]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Asn			
[1339]		20	25	30
[1340]	Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[1341]		35	40	45
[1342]	Gly Leu Ile Asp Pro Met Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe			
[1343]		50	55	60
[1344]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[1345]	65	70	75	80
[1346]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[1347]		85	90	95
[1348]	Ala Arg Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met			
[1349]		100	105	110
[1350]	Met Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[1351]		115	120	125
[1352]	<210> 93			
[1353]	<211> 108			
[1354]	<212> PRT			
[1355]	<213> Homo sapiens			
[1356]	<400> 93			
[1357]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[1358]	1	5	10	15
[1359]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn			

[1360] 20 25 30
 [1361] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 [1362] 35 40 45
 [1363] Ile Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 [1364] 50 55 60
 [1365] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
 [1366] 65 70 75 80
 [1367] Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ser Asn Thr Pro
 [1368] 85 90 95
 [1369] Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [1370] 100 105
 [1371] <210> 94
 [1372] <211> 108
 [1373] <212> PRT
 [1374] <213> Homo sapiens
 [1375] <400> 94
 [1376] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 [1377] 1 5 10 15
 [1378] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 [1379] 20 25 30
 [1380] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 [1381] 35 40 45
 [1382] Ile Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 [1383] 50 55 60
 [1384] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
 [1385] 65 70 75 80
 [1386] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ser Asn Thr Pro
 [1387] 85 90 95
 [1388] Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [1389] 100 105
 [1390] <210> 95
 [1391] <211> 108
 [1392] <212> PRT
 [1393] <213> Homo sapiens
 [1394] <400> 95
 [1395] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[1396] 1 5 10 15
 [1397] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 [1398] 20 25 30
 [1399] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 [1400] 35 40 45
 [1401] Ile Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 [1402] 50 55 60
 [1403] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
 [1404] 65 70 75 80
 [1405] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ile Thr Tyr Leu
 [1406] 85 90 95
 [1407] Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [1408] 100 105
 [1409] <210> 96
 [1410] <211> 108
 [1411] <212> PRT
 [1412] <213> Homo sapiens
 [1413] <400> 96
 [1414] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 [1415] 1 5 10 15
 [1416] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 [1417] 20 25 30
 [1418] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 [1419] 35 40 45
 [1420] Ile Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 [1421] 50 55 60
 [1422] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
 [1423] 65 70 75 80
 [1424] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ala Leu Ser Pro
 [1425] 85 90 95
 [1426] Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [1427] 100 105
 [1428] <210> 97
 [1429] <211> 108
 [1430] <212> PRT
 [1431] <213> Homo sapiens

[1432] <400> 97

[1433] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[1434] 1 5 10 15

[1435] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

[1436] 20 25 30

[1437] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

[1438] 35 40 45

[1439] Ile Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

[1440] 50 55 60

[1441] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu

[1442] 65 70 75 80

[1443] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Arg Gly Thr Pro

[1444] 85 90 95

[1445] Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[1446] 100 105

[1447] <210> 98

[1448] <211> 108

[1449] <212> PRT

[1450] <213> Homo sapiens

[1451] <400> 98

[1452] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[1453] 1 5 10 15

[1454] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

[1455] 20 25 30

[1456] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

[1457] 35 40 45

[1458] Ile Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

[1459] 50 55 60

[1460] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu

[1461] 65 70 75 80

[1462] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu Asn Ile Pro

[1463] 85 90 95

[1464] Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[1465] 100 105

[1466] <210> 99

[1467] <211> 116

[1468] <212> PRT

[1469] <213> Homo sapiens

[1470] <400> 99

[1471] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

[1472] 1 5 10 15

[1473] Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr

[1474] 20 25 30

[1475] Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

[1476] 35 40 45

[1477] Gly Trp Ile Arg Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

[1478] 50 55 60

[1479] Glu Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

[1480] 65 70 75 80

[1481] Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

[1482] 85 90 95

[1483] Ala Arg His Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[1484] 100 105 110

[1485] Thr Val Ser Ser

[1486] 115

[1487] <210> 100

[1488] <211> 110

[1489] <212> PRT

[1490] <213> Homo sapiens

[1491] <400> 100

[1492] Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln

[1493] 1 5 10 15

[1494] Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr

[1495] 20 25 30

[1496] Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

[1497] 35 40 45

[1498] Ile Tyr Gly Asn Thr His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

[1499] 50 55 60

[1500] Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln

[1501] 65 70 75 80

[1502] Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ser Leu Gly

[1503] 85 90 95

[1504] Pro Gly Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 [1505] 100 105 110
 [1506] <210> 101
 [1507] <211> 121
 [1508] <212> PRT
 [1509] <213> Homo sapiens
 [1510] <400> 101
 [1511] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [1512] 1 5 10 15
 [1513] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 [1514] 20 25 30
 [1515] Trp Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [1516] 35 40 45
 [1517] Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 [1518] 50 55 60
 [1519] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 [1520] 65 70 75 80
 [1521] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [1522] 85 90 95
 [1523] Ala Arg Gly Thr Phe Trp Ser Phe Gly Asn Tyr Phe Ala Asn Trp Gly
 [1524] 100 105 110
 [1525] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [1526] 115 120
 [1527] <210> 102
 [1528] <211> 107
 [1529] <212> PRT
 [1530] <213> Homo sapiens
 [1531] <400> 102
 [1532] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 [1533] 1 5 10 15
 [1534] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Phe Tyr Asn
 [1535] 20 25 30
 [1536] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 [1537] 35 40 45
 [1538] Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 [1539] 50 55 60

[1540] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 [1541] 65 70 75 80
 [1542] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Glu Pro Val
 [1543] 85 90 95
 [1544] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [1545] 100 105
 [1546] <210> 103
 [1547] <211> 117
 [1548] <212> PRT
 [1549] <213> Homo sapiens
 [1550] <400> 103
 [1551] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 [1552] 1 5 10 15
 [1553] Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
 [1554] 20 25 30
 [1555] Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 [1556] 35 40 45
 [1557] Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
 [1558] 50 55 60
 [1559] Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 [1560] 65 70 75 80
 [1561] Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 [1562] 85 90 95
 [1563] Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 [1564] 100 105 110
 [1565] Val Thr Val Ser Ser
 [1566] 115
 [1567] <210> 104
 [1568] <211> 117
 [1569] <212> PRT
 [1570] <213> Homo sapiens
 [1571] <400> 104
 [1572] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 [1573] 1 5 10 15
 [1574] Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
 [1575] 20 25 30

[1576] Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 [1577] 35 40 45
 [1578] Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Asp Tyr Ser Pro Ser Phe
 [1579] 50 55 60
 [1580] Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 [1581] 65 70 75 80
 [1582] Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 [1583] 85 90 95
 [1584] Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 [1585] 100 105 110
 [1586] Val Thr Val Ser Ser
 [1587] 115
 [1588] <210> 105
 [1589] <211> 117
 [1590] <212> PRT
 [1591] <213> Homo sapiens
 [1592] <400> 105
 [1593] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 [1594] 1 5 10 15
 [1595] Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
 [1596] 20 25 30
 [1597] Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 [1598] 35 40 45
 [1599] Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 [1600] 50 55 60
 [1601] Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 [1602] 65 70 75 80
 [1603] Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 [1604] 85 90 95
 [1605] Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 [1606] 100 105 110
 [1607] Val Thr Val Ser Ser
 [1608] 115
 [1609] <210> 106
 [1610] <211> 117
 [1611] <212> PRT

[1612] <213> Homo sapiens

[1613] <400> 106

[1614] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

[1615] 1 5 10 15

[1616] Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

[1617] 20 25 30

[1618] Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

[1619] 35 40 45

[1620] Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

[1621] 50 55 60

[1622] Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

[1623] 65 70 75 80

[1624] Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

[1625] 85 90 95

[1626] Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

[1627] 100 105 110

[1628] Val Thr Val Ser Ser

[1629] 115

[1630] <210> 107

[1631] <211> 117

[1632] <212> PRT

[1633] <213> Homo sapiens

[1634] <400> 107

[1635] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

[1636] 1 5 10 15

[1637] Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

[1638] 20 25 30

[1639] Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

[1640] 35 40 45

[1641] Gly Ile Ile Asp Pro Val Ser Ser Trp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe

[1642] 50 55 60

[1643] Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

[1644] 65 70 75 80

[1645] Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

[1646] 85 90 95

[1647] Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

[1648] 100 105 110

[1649] Val Thr Val Ser Ser

[1650] 115

[1651] <210> 108

[1652] <211> 117

[1653] <212> PRT

[1654] <213> Homo sapiens

[1655] <400> 108

[1656] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

[1657] 1 5 10 15

[1658] Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

[1659] 20 25 30

[1660] Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

[1661] 35 40 45

[1662] Gly Ile Ile Ser Pro Ser Gly Ser Thr Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe

[1663] 50 55 60

[1664] Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

[1665] 65 70 75 80

[1666] Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

[1667] 85 90 95

[1668] Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

[1669] 100 105 110

[1670] Val Thr Val Ser Ser

[1671] 115

[1672] <210> 109

[1673] <211> 117

[1674] <212> PRT

[1675] <213> Homo sapiens

[1676] <400> 109

[1677] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

[1678] 1 5 10 15

[1679] Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

[1680] 20 25 30

[1681] Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

[1682] 35 40 45

[1683] Gly Phe Ile Ser Pro Asp Gly Ser His Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe

[1684] 50 55 60

[1685] Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

[1686] 65 70 75 80

[1687] Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

[1688] 85 90 95

[1689] Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

[1690] 100 105 110

[1691] Val Thr Val Ser Ser

[1692] 115

[1693] <210> 110

[1694] <211> 117

[1695] <212> PRT

[1696] <213> Homo sapiens

[1697] <400> 110

[1698] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

[1699] 1 5 10 15

[1700] Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

[1701] 20 25 30

[1702] Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

[1703] 35 40 45

[1704] Gly Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Val Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe

[1705] 50 55 60

[1706] Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

[1707] 65 70 75 80

[1708] Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

[1709] 85 90 95

[1710] Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

[1711] 100 105 110

[1712] Val Thr Val Ser Ser

[1713] 115

[1714] <210> 111

[1715] <211> 117

[1716] <212> PRT

[1717] <213> Homo sapiens

[1718] <400> 111

[1719] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

[1720] 1 5 10 15
 [1721] Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
 [1722] 20 25 30
 [1723] Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 [1724] 35 40 45
 [1725] Gly Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Ser Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe
 [1726] 50 55 60
 [1727] Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 [1728] 65 70 75 80
 [1729] Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 [1730] 85 90 95
 [1731] Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 [1732] 100 105 110
 [1733] Val Thr Val Ser Ser
 [1734] 115
 [1735] <210> 112
 [1736] <211> 117
 [1737] <212> PRT
 [1738] <213> Homo sapiens
 [1739] <400> 112
 [1740] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 [1741] 1 5 10 15
 [1742] Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
 [1743] 20 25 30
 [1744] Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 [1745] 35 40 45
 [1746] Gly Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Ala Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe
 [1747] 50 55 60
 [1748] Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 [1749] 65 70 75 80
 [1750] Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 [1751] 85 90 95
 [1752] Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 [1753] 100 105 110
 [1754] Val Thr Val Ser Ser
 [1755] 115

[1756] <210> 113

[1757] <211> 109

[1758] <212> PRT

[1759] <213> Homo sapiens

[1760] <400> 113

[1761] Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln

[1762] 1 5 10 15

[1763] Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly

[1764] 20 25 30

[1765] Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

[1766] 35 40 45

[1767] Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

[1768] 50 55 60

[1769] Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

[1770] 65 70 75 80

[1771] Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Thr Pro Ser

[1772] 85 90 95

[1773] Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

[1774] 100 105

[1775] <210> 114

[1776] <211> 111

[1777] <212> PRT

[1778] <213> Homo sapiens

[1779] <400> 114

[1780] Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln

[1781] 1 5 10 15

[1782] Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly

[1783] 20 25 30

[1784] Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

[1785] 35 40 45

[1786] Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

[1787] 50 55 60

[1788] Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

[1789] 65 70 75 80

[1790] Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Thr Asp Thr

[1791] 85 90 95

[1792] Pro Asn Met Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 [1793] 100 105 110
 [1794] <210> 115
 [1795] <211> 111
 [1796] <212> PRT
 [1797] <213> Homo sapiens
 [1798] <400> 115
 [1799] Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 [1800] 1 5 10 15
 [1801] Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly
 [1802] 20 25 30
 [1803] Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 [1804] 35 40 45
 [1805] Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 [1806] 50 55 60
 [1807] Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 [1808] 65 70 75 80
 [1809] Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Thr Asp Gly
 [1810] 85 90 95
 [1811] Leu Ser Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 [1812] 100 105 110
 [1813] <210> 116
 [1814] <211> 111
 [1815] <212> PRT
 [1816] <213> Homo sapiens
 [1817] <400> 116
 [1818] Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 [1819] 1 5 10 15
 [1820] Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly
 [1821] 20 25 30
 [1822] Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 [1823] 35 40 45
 [1824] Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 [1825] 50 55 60
 [1826] Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 [1827] 65 70 75 80

[1828] Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Thr Asp Gly
 [1829] 85 90 95
 [1830] Leu Ser Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 [1831] 100 105 110
 [1832] <210> 117
 [1833] <211> 121
 [1834] <212> PRT
 [1835] <213> Homo sapiens
 [1836] <400> 117
 [1837] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [1838] 1 5 10 15
 [1839] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 [1840] 20 25 30
 [1841] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [1842] 35 40 45
 [1843] Ser Asn Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 [1844] 50 55 60
 [1845] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 [1846] 65 70 75 80
 [1847] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [1848] 85 90 95
 [1849] Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn Trp Gly
 [1850] 100 105 110
 [1851] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [1852] 115 120
 [1853] <210> 118
 [1854] <211> 123
 [1855] <212> PRT
 [1856] <213> Homo sapiens
 [1857] <400> 118
 [1858] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [1859] 1 5 10 15
 [1860] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 [1861] 20 25 30
 [1862] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [1863] 35 40 45

[1864] Ser Asn Ile Glu His Lys Phe Met Gly Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala
 [1865] 50 55 60
 [1866] Gly Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 [1867] 65 70 75 80
 [1868] Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 [1869] 85 90 95
 [1870] Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn
 [1871] 100 105 110
 [1872] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [1873] 115 120
 [1874] <210> 119
 [1875] <211> 123
 [1876] <212> PRT
 [1877] <213> Homo sapiens
 [1878] <400> 119
 [1879] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [1880] 1 5 10 15
 [1881] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 [1882] 20 25 30
 [1883] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [1884] 35 40 45
 [1885] Ser Ser Ile Glu His Lys Tyr Thr Gly Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala
 [1886] 50 55 60
 [1887] Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 [1888] 65 70 75 80
 [1889] Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 [1890] 85 90 95
 [1891] Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn
 [1892] 100 105 110
 [1893] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [1894] 115 120
 [1895] <210> 120
 [1896] <211> 123
 [1897] <212> PRT
 [1898] <213> Homo sapiens
 [1899] <400> 120

[1900] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [1901] 1 5 10 15
 [1902] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 [1903] 20 25 30
 [1904] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [1905] 35 40 45
 [1906] Ser Asn Ile Glu His Lys Tyr Thr Ser Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala
 [1907] 50 55 60
 [1908] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 [1909] 65 70 75 80
 [1910] Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 [1911] 85 90 95
 [1912] Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn
 [1913] 100 105 110
 [1914] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [1915] 115 120
 [1916] <210> 121
 [1917] <211> 123
 [1918] <212> PRT
 [1919] <213> Homo sapiens
 [1920] <400> 121
 [1921] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [1922] 1 5 10 15
 [1923] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 [1924] 20 25 30
 [1925] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [1926] 35 40 45
 [1927] Ser Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala
 [1928] 50 55 60
 [1929] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 [1930] 65 70 75 80
 [1931] Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 [1932] 85 90 95
 [1933] Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn
 [1934] 100 105 110
 [1935] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[1936] 115 120

[1937] <210> 122

[1938] <211> 123

[1939] <212> PRT

[1940] <213> Homo sapiens

[1941] <400> 122

[1942] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[1943] 1 5 10 15

[1944] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

[1945] 20 25 30

[1946] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[1947] 35 40 45

[1948] Ser Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Gly Tyr Ala Thr Val Tyr Ala Ala

[1949] 50 55 60

[1950] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

[1951] 65 70 75 80

[1952] Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

[1953] 85 90 95

[1954] Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn

[1955] 100 105 110

[1956] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[1957] 115 120

[1958] <210> 123

[1959] <211> 123

[1960] <212> PRT

[1961] <213> Homo sapiens

[1962] <400> 123

[1963] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[1964] 1 5 10 15

[1965] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

[1966] 20 25 30

[1967] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[1968] 35 40 45

[1969] Ser Ser Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala

[1970] 50 55 60

[1971] Gly Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

[1972]	65	70	75	80
[1973]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
[1974]		85	90	95
[1975]	Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn			
[1976]		100	105	110
[1977]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[1978]		115	120	
[1979]	<210> 124			
[1980]	<211> 123			
[1981]	<212> PRT			
[1982]	<213> Homo sapiens			
[1983]	<400> 124			
[1984]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[1985]	1	5	10	15
[1986]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe			
[1987]		20	25	30
[1988]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[1989]		35	40	45
[1990]	Ser Ser Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr Phe Tyr Ala Ala			
[1991]		50	55	60
[1992]	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr			
[1993]	65	70	75	80
[1994]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
[1995]		85	90	95
[1996]	Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn			
[1997]		100	105	110
[1998]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[1999]		115	120	
[2000]	<210> 125			
[2001]	<211> 123			
[2002]	<212> PRT			
[2003]	<213> Homo sapiens			
[2004]	<400> 125			
[2005]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[2006]	1	5	10	15
[2007]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe			

[2008]	20	25	30	
[2009]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[2010]	35	40	45	
[2011]	Ser Gly Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr His Tyr Ala Ala			
[2012]	50	55	60	
[2013]	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr			
[2014]	65	70	75	80
[2015]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
[2016]	85	90	95	
[2017]	Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn			
[2018]	100	105	110	
[2019]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[2020]	115	120		
[2021]	<210> 126			
[2022]	<211> 123			
[2023]	<212> PRT			
[2024]	<213> Homo sapiens			
[2025]	<400> 126			
[2026]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[2027]	1	5	10	15
[2028]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe			
[2029]	20	25	30	
[2030]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[2031]	35	40	45	
[2032]	Ser Gln Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr Leu Tyr Ala Ala			
[2033]	50	55	60	
[2034]	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr			
[2035]	65	70	75	80
[2036]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
[2037]	85	90	95	
[2038]	Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn			
[2039]	100	105	110	
[2040]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[2041]	115	120		
[2042]	<210> 127			
[2043]	<211> 123			

[2044] <212> PRT

[2045] <213> Homo sapiens

[2046] <400> 127

[2047] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[2048] 1 5 10 15

[2049] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

[2050] 20 25 30

[2051] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[2052] 35 40 45

[2053] Ser Gly Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Ala Thr Leu Tyr Ala Ala

[2054] 50 55 60

[2055] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

[2056] 65 70 75 80

[2057] Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

[2058] 85 90 95

[2059] Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn

[2060] 100 105 110

[2061] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[2062] 115 120

[2063] <210> 128

[2064] <211> 111

[2065] <212> PRT

[2066] <213> Homo sapiens

[2067] <400> 128

[2068] Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

[2069] 1 5 10 15

[2070] Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

[2071] 20 25 30

[2072] Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

[2073] 35 40 45

[2074] Met Ile Tyr Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

[2075] 50 55 60

[2076] Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

[2077] 65 70 75 80

[2078] Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Thr Asn

[2079] 85 90 95

[2080] Lys Pro Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 [2081] 100 105 110
 [2082] <210> 129
 [2083] <211> 111
 [2084] <212> PRT
 [2085] <213> Homo sapiens
 [2086] <400> 129
 [2087] Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 [2088] 1 5 10 15
 [2089] Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 [2090] 20 25 30
 [2091] Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 [2092] 35 40 45
 [2093] Met Ile Tyr Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 [2094] 50 55 60
 [2095] Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 [2096] 65 70 75 80
 [2097] Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Tyr Phe Tyr
 [2098] 85 90 95
 [2099] Leu Gln Arg Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 [2100] 100 105 110
 [2101] <210> 130
 [2102] <211> 111
 [2103] <212> PRT
 [2104] <213> Homo sapiens
 [2105] <400> 130
 [2106] Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 [2107] 1 5 10 15
 [2108] Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 [2109] 20 25 30
 [2110] Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 [2111] 35 40 45
 [2112] Met Ile Tyr Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 [2113] 50 55 60
 [2114] Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 [2115] 65 70 75 80

[2116] Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Tyr Phe Ser
 [2117] 85 90 95
 [2118] Tyr Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 [2119] 100 105 110
 [2120] <210> 131
 [2121] <211> 111
 [2122] <212> PRT
 [2123] <213> Homo sapiens
 [2124] <400> 131
 [2125] Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 [2126] 1 5 10 15
 [2127] Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 [2128] 20 25 30
 [2129] Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 [2130] 35 40 45
 [2131] Met Ile Tyr Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 [2132] 50 55 60
 [2133] Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 [2134] 65 70 75 80
 [2135] Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Tyr Asp Val Tyr
 [2136] 85 90 95
 [2137] Gly Arg Phe Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 [2138] 100 105 110
 [2139] <210> 132
 [2140] <211> 111
 [2141] <212> PRT
 [2142] <213> Homo sapiens
 [2143] <400> 132
 [2144] Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 [2145] 1 5 10 15
 [2146] Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 [2147] 20 25 30
 [2148] Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 [2149] 35 40 45
 [2150] Met Ile Tyr Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 [2151] 50 55 60

[2152] Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 [2153] 65 70 75 80
 [2154] Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Trp Asp Pro Ile
 [2155] 85 90 95
 [2156] Phe Ser Tyr Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 [2157] 100 105 110
 [2158] <210> 133
 [2159] <211> 381
 [2160] <212> DNA
 [2161] <213> Homo sapiens
 [2162] <400> 133
 [2163] caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 [2164] tctctgaagg ctctctggagg caccttcagc agcaactaca tcagctgggt gcgacaggcc 120
 [2165] cctggacaag ggcttgagtg gatggggatc agccctggca ccggtatcaa cgcatactac 180
 [2166] gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 [2167] atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaagcaag 300
 [2168] aagggcatgt acggcggtg gacctacccc ctgatgatgt tcgacctgtg gggccagggc 360
 [2169] accctggtga ccgtgagcag c 381
 [2170] <210> 134
 [2171] <211> 381
 [2172] <212> DNA
 [2173] <213> Homo sapiens
 [2174] <400> 134
 [2175] caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtgaagaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60
 [2176] agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc agcaactaca tcagctgggt gcgccaggcc 120
 [2177] cccggccagg gcttgagtg gatgggcatc agccccggca ccggcatcaa cgcctactac 180
 [2178] gcccagaagt tccagggccg cgtgaccatc accgccgacg agagcaccag caccgctac 240
 [2179] atggagctga gcagcctgag cagcaggac accgccgtgt actactgcgc ccgacgcaag 300
 [2180] aagggcatgt acggcggtg gacctacccc ctgatgatgt tcgacctgtg gggccagggc 360
 [2181] accctggtga ccgtgagcag c 381
 [2182] <210> 135
 [2183] <211> 381
 [2184] <212> DNA
 [2185] <213> Homo sapiens
 [2186] <400> 135
 [2187] caggtgcaat tggttcagtc tggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

[2188] agctgcaaag cctccggagg cactttttct tctaattata tttcttgggt gcgccaagcc 120

[2189] cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcatt tctcctggta ctggtattaa tgcttattat 180

[2190] gctcagaagt ttcagggtcg ggtgaccatt accgcgatg aaagcaccag caccgcgtat 240

[2191] atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcbc gcgttctaag 300

[2192] aagggtatgt atggtggttg gacttatcct cttatgatgt ttgatctttg gggccaagcc 360

[2193] accctggtga cggttagctc a 381

[2194] <210> 136

[2195] <211> 324

[2196] <212> DNA

[2197] <213> Homo sapiens

[2198] <400> 136

[2199] gagatcgtgc tgaccagag ccccgccacc ctgagcctga gcccggcga gcgcgccacc 60

[2200] ctgagctgcc gcgccagcca gagcgtgagc agcaactacc tggcctggta ccagcagaag 120

[2201] cccggccagg cccccgcct gctgatctac tacgccagcc gccgcgccac cggcgtgccc 180

[2202] gcccgttca gggcagcgg cagcggcacc gacttcacc tgaccatcag cagcctggag 240

[2203] cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagaccagca acacccctt caccttcggc 300

[2204] cagggcacca aggtggagat caag 324

[2205] <210> 137

[2206] <211> 324

[2207] <212> DNA

[2208] <213> Homo sapiens

[2209] <400> 137

[2210] gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

[2211] ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaactact tagcctggta ccaacagaaa 120

[2212] cctggccagg ctcccaggt cctcatctat tacgcatccc gcagggccac tggcgtgcca 180

[2213] gccaggttca gtggcagtg gtctgggaca gactteactc tcaccatcag cagcctagag 240

[2214] cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcag cagacttcta atactcctt tacctttggc 300

[2215] caggttacga aagttgaaat taaa 324

[2216] <210> 138

[2217] <211> 324

[2218] <212> DNA

[2219] <213> Homo sapiens

[2220] <400> 138

[2221] gagatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccggcga acgtgcgacc 60

[2222] ctgagctgca gacgcagcca gtctgtttct tctaattatc tggcctggta ccagcagaaa 120

[2223] ccaggtcaag caccgcgtct attaatttat tatgcttctc gtcgtgcaac tggggtcccg 180

[2224] gcgcgtttta gcggctctgg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa 240

[2225] cctgaagact ttgcggtgta ttattgccag cagacttcta atactccttt tacctttggc 300

[2226] cagggtacga aagttgaaat taaa 324

[2227] <210> 139

[2228] <211> 351

[2229] <212> DNA

[2230] <213> Homo sapiens

[2231] <400> 139

[2232] gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

[2233] tcctgtaagg gtcttgata cagctttagc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

[2234] cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atcgacccta gcaactctta caccagatac 180

[2235] agccccctct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

[2236] ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgcatgt attactgtgc gagatggtac 300

[2237] tacaagccct tcgacgtgtg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

[2238] <210> 140

[2239] <211> 351

[2240] <212> DNA

[2241] <213> Homo sapiens

[2242] <400> 140

[2243] gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgagag cctgaagatc 60

[2244] agctgcaagg gcagcggcta cagcttcagc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

[2245] cccggcaagg gcctggagtg gatgggcatc atcgaccca gcaacagcta caccgcctac 180

[2246] agccccagct tccagggcca ggtgaccatc agcggcgaca agagcatcag caccgcctac 240

[2247] ctgcagtgga gcagcctgaa gggcagcgac accgcatgt actactgcmc ccgctggtac 300

[2248] tacaagccct tcgacgtgtg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

[2249] <210> 141

[2250] <211> 351

[2251] <212> DNA

[2252] <213> Homo sapiens

[2253] <400> 141

[2254] gaggtgcaat tggttcagag cggcgccgaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

[2255] agctgcaaag gticcggata ttcttttct aattattgga ttggttgggt gcgccagatg 120

[2256] cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgt ctaatagcta taccgcctat 180

[2257] tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcggcgata aaagcattag caccgcgtat 240

[2258] cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcmc gcgttggat 300

[2259] tataagcctt ttgatgtttg gggccaaggc accctggtga cggtagctc a 351

[2260] <210> 142

[2261] <211> 336

[2262] <212> DNA

[2263] <213> Homo sapiens

[2264] <400> 142

[2265] cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60

[2266] tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg agcggttatg atgtacactg gtaccagcag 120

[2267] cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggtaaca gcaagcggcc ctccaggggtc 180

[2268] cctgaccgat tctctggtc caagtctgac acctcagcct ccctggccat cactgggtc 240

[2269] cagagcgagg atgaggctga ttattactgc gccagctgga ccgacggcct gacacctggtg 300

[2270] gtgttcggcg gcggcaccaa gctgaccgtg ctgggc 336

[2271] <210> 143

[2272] <211> 336

[2273] <212> DNA

[2274] <213> Homo sapiens

[2275] <400> 143

[2276] cagagcgtgc tgaccagcc cccagcgtg agcggcgccc ccggccagcg cgtgaccatc 60

[2277] agctgcaccg gcagcagcag caacatcggc agcggctacg acgtgcactg gtaccagcag 120

[2278] ctgcccggca ccgcccccaa gctgctgatc tacggcaaca gcaagcggcc cagcggcgtg 180

[2279] cccgaccgct tcagcggcag caagagcggc accagcgcca gcctggccat caccggcctc 240

[2280] cagagcgagg acgaggccga ctactactgt gccagctgga ccgacggcct gacacctggtg 300

[2281] gtgttcggcg gcggcaccaa gctgaccgtg ctgggc 336

[2282] <210> 144

[2283] <211> 336

[2284] <212> DNA

[2285] <213> Homo sapiens

[2286] <400> 144

[2287] cagagcgtgc tgaccagcc gccctcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60

[2288] tcgtgtaccg gcagcagcag caacattggt tctggttatg atgtgcattg gtaccagcag 120

[2289] ttgcccgga cggcgccgaa acttctgatt tatggtaatt ctaagcgtcc ctccagcgtg 180

[2290] ccgatcgtt ttagcggatc caaaagcggc accagcgca gccttgcgat tacgggcctg 240

[2291] caaagcgaag acgaagcggg ttattattgc gcttcttggg ctgatggtct ttctcttgtt 300

[2292] gtgtttggcg gcggcacgaa gttaacgtt cttggc 336

[2293] <210> 145

[2294] <211> 189

[2295] <212> PRT

[2296] <213> Homo sapiens

[2297] <400> 145

[2298] Met Leu Gly Ser Arg Ala Val Met Leu Leu Leu Leu Leu Pro Trp Thr

[2299] 1 5 10 15

[2300] Ala Gln Gly Arg Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln

[2301] 20 25 30

[2302] Cys Gln Gln Leu Ser Gln Lys Leu Cys Thr Leu Ala Trp Ser Ala His

[2303] 35 40 45

[2304] Pro Leu Val Gly His Met Asp Leu Arg Glu Glu Gly Asp Glu Glu Thr

[2305] 50 55 60

[2306] Thr Asn Asp Val Pro His Ile Gln Cys Gly Asp Gly Cys Asp Pro Gln

[2307] 65 70 75 80

[2308] Gly Leu Arg Asp Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile His Gln Gly

[2309] 85 90 95

[2310] Leu Ile Phe Tyr Glu Lys Leu Leu Gly Ser Asp Ile Phe Thr Gly Glu

[2311] 100 105 110

[2312] Pro Ser Leu Leu Pro Asp Ser Pro Val Ala Gln Leu His Ala Ser Leu

[2313] 115 120 125

[2314] Leu Gly Leu Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp Glu Thr

[2315] 130 135 140

[2316] Gln Gln Ile Pro Ser Leu Ser Pro Ser Gln Pro Trp Gln Arg Leu Leu

[2317] 145 150 155 160

[2318] Leu Arg Phe Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Val Ala Val Ala

[2319] 165 170 175

[2320] Ala Arg Val Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Ser Pro

[2321] 180 185

[2322] <210> 146

[2323] <211> 19

[2324] <212> PRT

[2325] <213> Homo sapiens

[2326] <400> 146

[2327] Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Gly Tyr Ala Thr Ser Tyr Ala Ala Ser

[2328] 1 5 10 15

[2329] Val Lys Gly

[2330]

[2331] <210> 147

[2332] <211> 123

[2333] <212> PRT

[2334] <213> Homo sapiens

[2335] <400> 147

[2336] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[2337] 1 5 10 15

[2338] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

[2339] 20 25 30

[2340] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[2341] 35 40 45

[2342] Ser Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Gly Tyr Ala Thr Ser Tyr Ala Ala

[2343] 50 55 60

[2344] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

[2345] 65 70 75 80

[2346] Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

[2347] 85 90 95

[2348] Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn

[2349] 100 105 110

[2350] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[2351] 115 120

[2352] <210> 148

[2353] <211> 12

[2354] <212> PRT

[2355] <213> Homo sapiens

[2356] <400> 148

[2357] His Gln Gly Leu Ile Phe Tyr Glu Lys Leu Leu Gly

[2358] 1 5 10

[2359] <210> 149

[2360] <211> 5

[2361] <212> PRT

[2362] <213> Homo sapiens

[2363] <400> 149

[2364] Thr Tyr Trp Leu Gly

[2365] 1 5

[2366] <210> 150

[2367] <211> 17

[2368] <212> PRT

[2369] <213> Homo sapiens

[2370] <400> 150

[2371] Ile Met Ser Pro Val Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

[2372] 1 5 10 15

[2373] Gly

[2374]

[2375] <210> 151

[2376] <211> 10

[2377] <212> PRT

[2378] <213> Homo sapiens

[2379] <400> 151

[2380] Arg Arg Pro Gly Gln Gly Tyr Phe Asp Phe

[2381] 1 5 10

[2382] <210> 152

[2383] <211> 11

[2384] <212> PRT

[2385] <213> Homo sapiens

[2386] <400> 152

[2387] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

[2388] 1 5 10

[2389] <210> 153

[2390] <211> 7

[2391] <212> PRT

[2392] <213> Homo sapiens

[2393] <400> 153

[2394] Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

[2395] 1 5

[2396] <210> 154

[2397] <211> 9

[2398] <212> PRT

[2399] <213> Homo sapiens

[2400] <400> 154

[2401] Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr Thr

[2402] 1 5

[2403] <210> 155

[2404] <211> 119

[2405] <212> PRT

[2406] <213> Homo sapiens

[2407] <400> 155

[2408] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

[2409] 1 5 10 15

[2410] Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr

[2411] 20 25 30

[2412] Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Ile

[2413] 35 40 45

[2414] Gly Ile Met Ser Pro Val Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

[2415] 50 55 60

[2416] Gln Gly Gln Val Thr Met Ser Val Asp Lys Ser Ile Thr Thr Ala Tyr

[2417] 65 70 75 80

[2418] Leu Gln Trp Asn Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

[2419] 85 90 95

[2420] Ala Arg Arg Arg Pro Gly Gln Gly Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly

[2421] 100 105 110

[2422] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[2423] 115

[2424] <210> 156

[2425] <211> 108

[2426] <212> PRT

[2427] <213> Homo sapiens

[2428] <400> 156

[2429] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[2430] 1 5 10 15

[2431] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

[2432] 20 25 30

[2433] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

[2434] 35 40 45

[2435] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[2436] 50 55 60

[2437] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

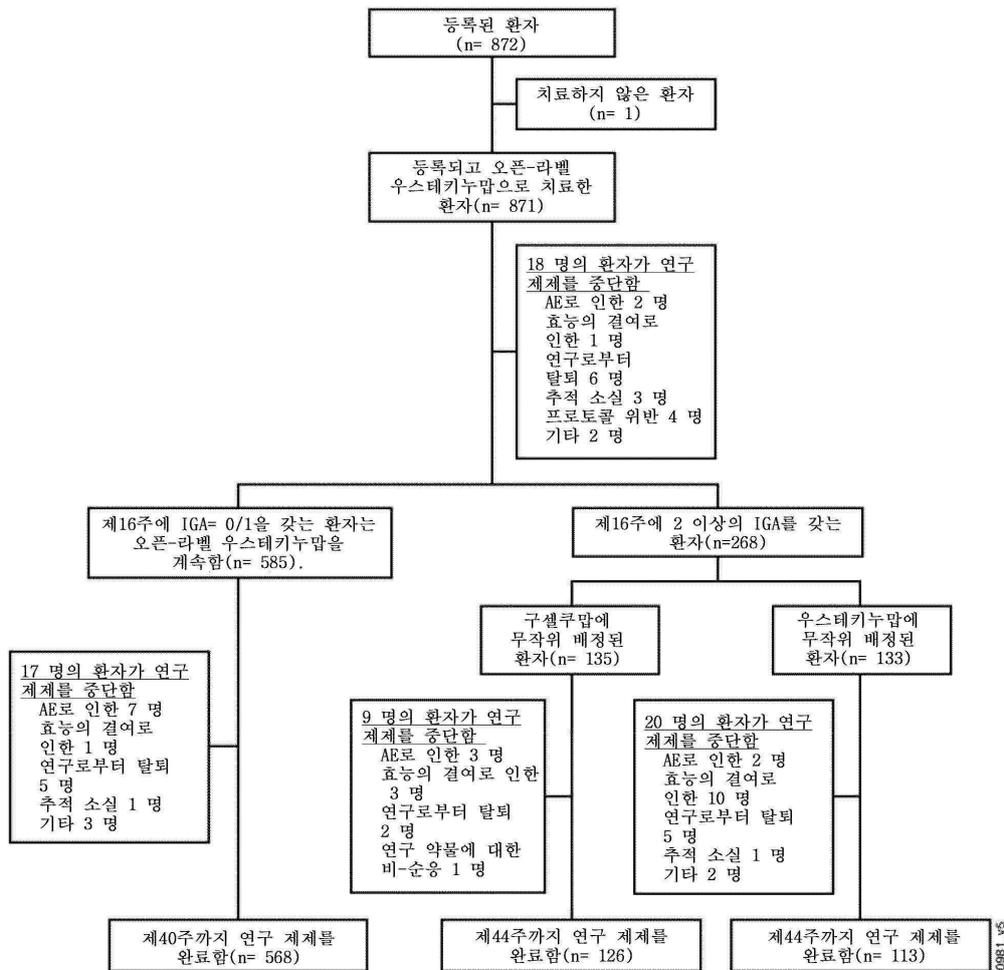
[2438] 65 70 75 80

[2439] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr

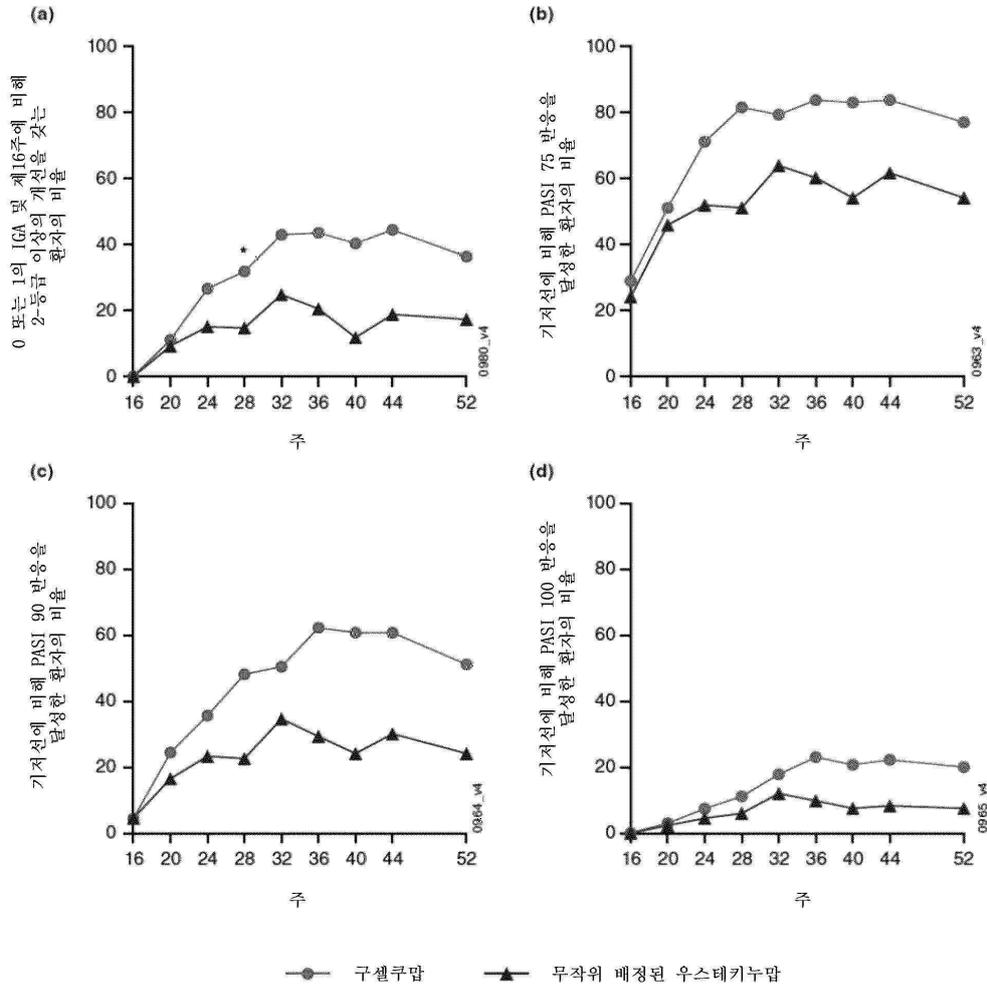
[2440]	85	90	95
[2441]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg		
[2442]	100	105	

도면

도면1



도면2



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> JANSSEN BIOTECH, INC.

FITZGERALD, DENNIS

JAY SIEGEL

YIELDING, NEWMAN

<120> METHOD OF TREATING PSORIASIS WITH ANTI-IL23 SPECIFIC ANTIBODY

<130> JBI5110WOPCT

<140> Unknown

<141> 2017-11-15

<150> 62/422,891

<151> 2016-11-16

<160> 156

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Asn Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Ser Asn Tyr Ile Ser

1 5

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Asn Tyr Trp Ile Ser

1 5

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Ser Tyr Trp Ile Thr

1 5

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Asn Tyr Trp Ile Gly

1 5
<210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 6
Ser Phe Gly Met Ser

1 5
<210> 7
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400>

> 7
Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Tyr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 8
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 8
Gly Ile Ile Pro Val Phe Gly Phe Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 9
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 9
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly His Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Ile Ile Ile Pro Pro Ile Gly Asn Ala Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 11

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Leu Ile Asp Pro Asn Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 12

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

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

1 5 10 15

Gly

<210> 13

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Leu Ile Asp Pro Met Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 14

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Ile Asn Ala His Leu Gly Gly Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
1 5 10 15

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Ile Ser Pro Gly Thr Gly Ile Asn Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized human sequence

<220>

<221> unsure

<222> (1)

<223> Where Xaa can be G, I, or L

<220>

<221> unsure

<222> (2)

<223> Where Xaa can be I or S

<220>

<221> unsure

<222> (3)

<223> Where Xaa can be I, P, N, or D

<220>

<221> unsure

<222> (4)

<223> Where Xaa can be P, G, or A

<220>

<221> unsure

<222> (5)

<223> Where Xaa can be I, M, P,

<223> T, H, N, or V

<220>

<221> unsure

<222> (6)

<223> Where Xaa can be F, I, G, or L

<220>

<221> unsure

<222> (7)

<223> Where Xaa can G or I

<220>

<221> unsure

<222> (8)

<223> Where Xaa can be H, Y, N, or G

<220>

<221> unsure

<222> (9)

<223> Where Xaa can be A or T

<220>

<221> unsure

<222> (10)

<223> Where Xaa can be N, W, or Y

<400

> 16

Xaa Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 17

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Trp Ile Arg Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 18

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

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

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 19

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 20

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 21

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400>

21

Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Asp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Val Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 23

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Ser Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Phe Ile Ser Pro Asp Gly Ser His Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 25

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Ile Ile Ser Pro Ser Gly Ser Thr Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Ala Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 27

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Ile Ile Asp Pro Val Ser Ser Trp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 28

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized human sequence

<220>

<221> unsure

<222> (3)

<223> Where Xaa can be D or S

<220>

<221> unsure

<222> (5)

<223> Where Xaa can be S, V, D, or T

<220>

<221> unsure

<222> (6)

<223> Where Xaa can be N, S, or G

<220>

<221> unsure

<222> (8)

<223> Where Xaa can be Y, W, T, H, V, S, or A

<220>

<221> unsure

<222> (10)

<223> Where Xaa can be N, D, R, K, or W

<400> 28

Ile Ile Xaa Pro Xaa Xaa Ser Xaa Thr Xaa Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1

5

10

15

Gly

<210> 29

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

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

1 5 10 15

Gly

<210> 30

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 31

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Asn Ile Glu His Lys Phe Met Gly Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala Gly

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 32

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Gly Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr His Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 33

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Ser Ile Glu His Lys Tyr Thr Gly Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala Pro

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 34

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Gln Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr Leu Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 35

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Ser Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr Phe Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 36

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Asn Ile Glu Gly Lys Tyr Thr Ser Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 37

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Gly Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Ala Thr Leu Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 38

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Gly Tyr Ala Thr Val Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 39

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Ser Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala Gly

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 40

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Asp Ile Tyr Ala Gly Met Asp Val

1 5

<210> 41

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met Met Phe

1 5 10 15

Asp Leu

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

His Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr

1 5

<210> 43

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Gly Thr Phe Trp Ser Phe Gly Asn Tyr Phe Ala Asn

1 5 10

<210> 44

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val

1 5

<210> 45

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn

1 5 10

<210> 46

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

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

1 5 10

<210> 47

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 48

<

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Tyr Val Asn

1 5 10

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Phe Tyr Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 50

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

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

1 5 10

<210> 51

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser

1 5 10

<210> 52

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 53

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

Tyr Ala Ser Arg Arg Ala Thr

1 5

<210> 54

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

Gly Asn Thr His Arg Pro Ser

1 5

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 56

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 57

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser

1 5

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

His Gln Tyr Gly Ser Ile Ser Thr Thr

1 5

<210> 59

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Gln Gln Tyr Ser His Leu Leu Ile Thr

1 5

<210> 60

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Gln Gln Tyr Ser His Ile Ser Leu Thr

1 5

<210> 61

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

Gln Gln Phe Ala His Ile Leu Leu Thr

1 5

<210> 62

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Gln Gln Thr Ser Asn Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 63

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

Gln Gln Phe Ile Thr Tyr Leu Pro Thr

1 5

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

Gln Gln Asp Ala Leu Ser Pro Phe Thr

1 5

<210> 65

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Gln Gln Asp Arg Gly Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 66

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

Gln Gln Ser Leu Asn Ile Pro Phe Thr

1 5

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

Gln Gln Asp Thr Ser Ser Pro Phe Thr

1 5

<210> 68

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized human sequence

<220>

<221> unsure

<222> (3)

<223> Where Xaa can be T, F, D, or S

<220>

<221> unsure

<222> (4)

<223> Where Xaa can be S, I, A, T, R, or L

<220>

<221> unsure

<

<222> (5)

<223> Where Xaa can be N, T, L, S, or G

<220>

<221> unsure

<222> (6)

<223> Where Xaa can be T, Y, S, or I

<220>

<221> unsure

<222> (7)

<223> Where Xaa can be P or L

<220>

<221> unsure

<222> (8)

<223> Where Xaa can be F or P

<400> 68

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Thr

1 5 10

<210> 69

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 69

Gln Thr Tyr Ala Ser Leu Gly Pro Gly Glu Val

1 5 10

<210> 70

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

Gln Gln Tyr Ser Ser Glu Pro Val Thr

1 5

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

Ser Ser Trp Thr Pro Ser Ser Val Val

1 5

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

Ser Ser Trp Thr Asp Thr Pro Asn Met Ile Val

1 5 10

<210> 73

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

Ala Ser Trp Thr Asp Gly Leu Ser Leu Val Val

1 5 10

<210> 74

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized human sequence

<220>

<221> unsure

<222> (1)

<223> Where Xaa can be S or A

<220>

<221> unsure

<222> (6)

<223> Where Xaa can be T or G

<220>

<221> unsure

<222> (7)

<223> Where Xaa can be P or L

<220>

<221> unsure

<222> (8)

<223> Where Xaa can be S or N

<220>

<221> unsure

<222> (9)

<223> Where Xaa can be S, M, or L

<220>

<221> unsure

<222> (10)

<223> Where Xaa can be I or V

<400> 74

Xaa Ser Trp Thr Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val

1 5 10

<210> 75

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

Ser Ser Tyr Asp Thr Asn Lys Pro Leu Val Val

1 5 10

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

Gly Ser Tyr Asp Val Tyr Gly Arg Phe Tyr Val

1 5 10

<210> 77

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Ser Ser Tyr Tyr Phe Tyr Leu Gln Arg Ile Val

1 5 10

<210> 78

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

Gln Thr Tyr Tyr Phe Ser Tyr Ser Gly Pro Val

1 5 10

<210> 79

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Gly Ser Trp Asp Pro Ile Phe Ser Tyr Glu Val

1 5 10

<210> 80

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

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

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

<210> 81

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

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

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

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

Ala Arg Asp Ile Tyr Ala Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 82

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Gly Ser Ile Ser
 85 90 95

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

<210> 83

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

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

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

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser His Ile Ser

85 90 95

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

100 105

<210> 84

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Leu Gly Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 85

<211

> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Leu Gly Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ala His Ile Leu

85 90 95

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

100 105

<210> 86

<211> 127

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly His Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

<210> 87
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 87
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Asn
 20 25 30
 Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ile Ile Ile Pro Pro Ile Gly Asn Ala Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

<210> 88
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 88

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

115 120 125

<210> 89

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

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

85 90 95
 Arg Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met Met
 100 105 110

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

<210> 90

<211> 127

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

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

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

100 105 110
 Met Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 91

<211> 127

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Asn
 20 25 30

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

Gly Leu Ile Asp Pro Val Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met
 100 105 110

Met Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 92

<211> 127

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 92

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

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

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

Gly Leu Ile Asp Pro Met Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

85 90 95
 Ala Arg Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met
 100 105 110

Met Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 93

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

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

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

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

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

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

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

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

<210> 94

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 94

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

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 95

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ile Thr Tyr Leu

85 90 95

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

100 105

<210> 96

<211

> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

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

<210> 97

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

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

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

65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Arg Gly Thr Pro

 85 90 95
 Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 98

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

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

 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu Asn Ile Pro

 85 90 95
 Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 99

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr

 20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Arg Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
 Glu Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg His Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 100
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 100
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Asn Thr His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ser Leu Gly
 85 90 95
 Pro Gly Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 101

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 101

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

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

<210> 102

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 103

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 104

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

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

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

<210> 105

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

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

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 106

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 106

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 107

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

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

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

<210> 108

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 108

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

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

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 109

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Ser Pro Asp Gly Ser His Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 110

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 110

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

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

<210> 111

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 111

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

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

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 112

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Ala Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 113

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 113

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

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

<210> 114

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 114

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

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

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Thr Asp Thr

85 90 95

Pro Asn Met Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 115

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 115

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly

20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Ser Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 116

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 116

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly

20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Thr Asp Gly
 85 90 95
 Leu Ser Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110
 <210> 117
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 117
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asn Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 118

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 118

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asn Ile Glu His Lys Phe Met Gly Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 119

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

<210> 120

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

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

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

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

<210> 121

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 122

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Gly Tyr Ala Thr Val Tyr Ala Ala

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

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

<210> 123

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

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

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

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

<210> 124

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

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

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

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

<210> 125

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 125

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

Ser Gly Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr His Tyr Ala Ala
 50 55 60

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

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

<210> 126

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

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

Ser Gln Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr Leu Tyr Ala Ala
 50 55 60

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

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

<210> 127

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Ala Thr Leu Tyr Ala Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 128

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

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

<210> 129

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

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

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

<210> 130

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

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

20 25 30
 Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

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

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

Tyr Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 131

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

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

1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30
 Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45
 Met Ile Tyr Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Tyr Asp Val Tyr

85 90 95
 Gly Arg Phe Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 132

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 132

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Trp Asp Pro Ile

85 90 95

Phe Ser Tyr Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 133

<211> 381

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 133

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg ctcttgagg caccttcagc agcaactaca tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatggggatc agccctggca ccggtatcaa cgcatactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaagcaag 300

aagggcatgt acggcggtg gacctacccc ctgatgatgt tcgacctgtg gggccagggc 360

accctggtga ccgtgagcag c 381

<210> 134

<211> 381

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 134

caggtgcagc tggatgcagag cggcggcag gtgaagaagc cggcagcag cgtgaaggtg 60
 agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc agcaactaca tcagctgggt gcgccaggcc 120
 cccggccagg gcctggagtg gatgggcatt agccccggca cggcatcaa gcctactac 180

 gccagaagt tcagggccg cgtgaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240
 atggagctga gcagcctgcg cagcaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcaagaag 300
 aagggatgt acggcggctg gacctacccc ctgatgatgt tcgacctgtg gggccagggc 360
 accctggtga ccgtgagcag c 381

<210> 135

<211> 381

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 135

caggtgcaat tggatcagtc tggcggcga gtgaaaaaac cggcagcag cgtgaaagtg 60
 agctgcaaag cctccggagg cacttttct tctaattata tttcttgggt gcgccaagcc 120
 cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcatt tctcctggta ctggtattaa tgcttattat 180

 gctcagaagt ttcagggtcg ggtgaccatt accgccgatg aaagcaccag caccgcgtat 240
 atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat accgccgtgt attattgcgc gcgttctaag 300
 aagggtatgt atggtggtg gacttatcct cttatgatgt ttgatcttg gggccaagcc 360
 accctggtga cggtagctc a 381

<210> 136

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 136

gagatcgtgc tgaccagag ccccgccacc ctgagcctga gccccggcga gcgcgccacc 60
 ctgagctgcc gcgccagcca gagcgtgagc agcaactacc tggcctggtg ccagcagaag 120
 cccggccagg cccccgcct gctgatctac tacgccagcc gccgcgccac cggcgtgccc 180

 gccgcttca gcggcagcgg cagcggcacc gacttcacc tgaccatcag cagcctggag 240
 cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagaccagca acacccctt caccttcggc 300
 cagggcacca aggtggagat caag 324

<210> 137

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 137

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaactact tagcctggta ccaacagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat tacgcatccc gcagggccac tggcgtgcca 180
 gccaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 240

 cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcag cagacttcta atactccttt tacctttggc 300
 cagggtacga aagttgaaat taaa 324

<210> 138

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 138

gagatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggca acgtgcgacc 60
 ctgagctgca gaggagcca gtctgtttct tctaattatc tggcttgta ccagcagaaa 120
 ccaggtcaag caccgcgtct attaatttat tatgcttctc gtcgtgcaac tggggtcccg 180
 gcggtttta gcggtctggt atccggcacg gattttacc tgaccattag cagcctggaa 240
 cctgaagact ttgcggtgta ttattgccag cagacttcta atactccttt tacctttggc 300

 cagggtacga aagttgaaat taaa 324

<210> 139

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 139

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaagatc 60
 tcctgtaagg gtcttgata cagcttagc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
 cccgggaaag gcctggagtg gatgggatc atcgacccta gcaactctta caccagatac 180
 agccccctct tccaaggcca ggteaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgectac 240
 ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgcatgt attactgtgc gagatggtac 300

tacaagccct tcgacgtgtg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 140

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 140

gaggtgcagc tggatgcagag cggcgcagag gtgaagaagc ccggcgagag cctgaagatc 60
 agctgcaagg gcagcggcta cagcttcagc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
 cccggcaagg gcctggagtg gatgggcatt atcgaccca gcaacagcta caccgctac 180
 agccccagct tcagggccca ggtgaccatc agcgcgcaca agagcatcag caccgctac 240
 ctgcagtgga gcagcctgaa gggcagcgac accgcatgt actactgcgc ccgtggtac 300
 tacaagccct tcgacgtgtg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 141

<

211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 141

gaggtgcaat tggatcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
 agctgcaaag gttccggata ttcttttct aattattgga ttggttgggt gcgccagatg 120
 cctgggaagg gtctcagatg gatgggcatt atcgatccgt ctaatagcta taccgctat 180
 tctccagct ttcaggcca ggtgaccatt agcgcgata aaagcattag caccgctat 240
 cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttggat 300
 tataagcctt ttgatgttg gggccaaggc accctggtga cggtagctc a 351

<210> 142

<211> 336

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 142

cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagt tctggggccc caggcgagag ggtcaccatc 60
 tctgcactg ggagcagctc caacatcggg agcggttatg atgtactag gtaccagcag 120
 cttccaggaa cagccccaa actcctcatt tatggttaaca gcaagcggcc ctccagggtc 180
 cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240

cagagcgagg atgaggctga ttattactgc gccagctgga cgcacggcct gacccctggtg 300
 gtgttcggcg gcggcaccaa gctgaccgtg ctgggc 336

<210> 143

<211> 336

<212> DNA

<213>

Homo sapiens

<400> 143

cagagcgtgc tgaccagcc cccagcgtg agcggcgccc ccggccagcg cgtgaccatc 60
 agctgcaccg gcagcagcag caacatcggc agcggctacg acgtgactg gtaccagcag 120
 ctgcccggca ccgccccaa gctgctgatc tacggcaaca gcaagcggcc cagcggcgtg 180
 cccgaccgct tcagcggcag caagagcggc accagcgcca gcctggccat caccggcctc 240
 cagagcgagg acgaggccga ctactactgt gccagctgga cgcacggcct gacccctggtg 300
 gtgttcggcg gcggcaccaa gctgaccgtg ctgggc 336

<210> 144

<211> 336

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 144

cagagcgtgc tgaccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60
 tcgtgtacgg gcagcagcag caacattggt tctggttatg atgtgcattg gtaccagcag 120
 ttgcccggga cggcggcga acttctgatt tatggttaatt ctaagcgtcc ctgagcgtg 180
 ccgatcgtt ttagcggatc caaaagcggc accagcgcca gccttgcgat tacgggcctg 240
 caaagcgaag acgaagcggg ttattattgc gcttcttggg ctgatggtct ttctcttgtt 300
 gtgtttggcg gcggcacgaa gttaacgtt cttggc 336

<210> 145

<211> 189

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

Met Leu Gly Ser Arg Ala Val Met Leu Leu Leu Leu Leu Pro Trp Thr

1 5 10 15

Ala Gln Gly Arg Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 147

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

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

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

<210> 148

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

His Gln Gly Leu Ile Phe Tyr Glu Lys Leu Leu Gly
 1 5 10

<210> 149

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 149

Thr Tyr Trp Leu Gly
 1 5

<210> 150

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 150

Ile Met Ser Pro Val Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 151

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 151

Arg Arg Pro Gly Gln Gly Tyr Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 152

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 152

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 153

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 153

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 154

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 154

Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 155

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 155

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Ile Met Ser Pro Val Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Met Ser Val Asp Lys Ser Ile Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Asn Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Arg Pro Gly Gln Gly Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 156

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 156

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

1 5 10 15

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

