



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I461210 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：098107971

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 03 月 11 日

(51)Int. Cl.：

A61K39/395 (2006.01)

C07K16/24 (2006.01)

C07K16/28 (2006.01)

A61P17/06 (2006.01)

(30)優先權：2008/03/18

美國

61/069,840

2008/09/08

美國

61/095,275

2009/02/18

美國

61/207,904

(71)申請人：艾伯維有限公司(美國) ABBVIE INC. (US)

美國

(72)發明人：汎德思 佐琴 馬力歐 VALDES, JOAQUIN MARIO (US)；保羅森 蘇姍K

PAULSON, SUSAN K. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

Kimball A.B., et al., " Safety and Efficacy of ABT-874, a Fully Human Interleukin 12/23 Monoclonal Antibody, in the Treatment of Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis", Arch. Dermatol., Feb 2008, Vol.144, No.2, P.200-207.

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：43 項 圖式數：9 共 360 頁

(54)名稱

治療牛皮癬的方法

METHODS FOR TREATING PSORIASIS

(57)摘要

本發明提供一種藉由向個體投與能夠與 IL-12 及/或 IL-23 之 p40 次單位結合之抗體來治療個體之牛皮癬的方法。

The invention provides a method of treating psoriasis in a subject by administering to a subject an antibody capable of binding to the p40 subunit of IL-12 and/or IL-23.

(無元件符號說明)

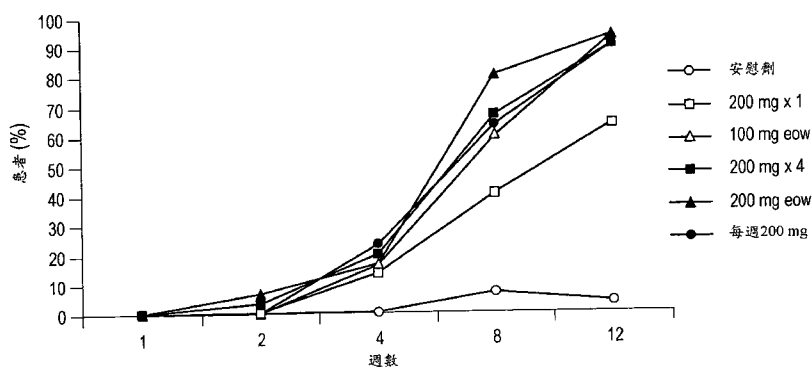


圖2

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98107971

A61K 39/395 (2006.01)

※申請日：98.3.11

※IPC 分類：~~A61K~~; C07K 16/24 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07K 16/28 (2006.01)

治療牛皮癬的方法

A61P 17/06 (2006.01)

METHODS FOR TREATING PSORIASIS

二、中文發明摘要：

本發明提供一種藉由向個體投與能夠與IL-12及/或IL-23之p40次單位結合之抗體來治療個體之牛皮癬的方法。

三、英文發明摘要：

The invention provides a method of treating psoriasis in a subject by administering to a subject an antibody capable of binding to the p40 subunit of IL-12 and/or IL-23.



四、**指定代表圖**：

(一)本案指定代表圖為：第(2)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

六、發明說明：

本申請案主張2008年3月18日申請之美國臨時申請案第61/069,840號；2008年9月8日申請之美國臨時申請案第61/095,275號；及2009年2月18日申請之美國臨時申請案第61/207,904號的權利，該等申請案中每一者之全部內容皆係以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

牛皮癬為T細胞介導之發炎性疾病，其被視為最常見自體免疫疾病中之一種，其侵襲約2%至3%之成人，但全球發病率大不相同(Stern R.S.等人，*J Investig Dermatol Symp Proc* 2004, 9: 136-39；Davidson A及Diamond B. *N Engl J Med* 2001, 345: 340-50；Langley R.G.B.等人，*Ann Rheum Dis* 2005, 64(增刊II): ii18-23)。牛皮癬對生活品質具有嚴重影響(de Korte J等人，*J Investig Dermatol Symp Proc* 2004, 9: 140-7；Krueger G等人，*Arch Dermatol* 2001, 137: 280-4；Finlay AY及Coles EC, *Br J Dermatol* 1995, 132: 236-44)且與多種心理及社會心理問題有關(Kimball AB等人，*Am J Clin Dermatol* 2005, 6: 383-92；Russo PA等人，*Australas J Dermatol* 2004, 45: 155-9)。許多傳統牛皮癬療法具有毒性副作用；因此，其長期使用受到限制(Lebwohl M.及Ali S., *J Am Acad Dermatol* 2001, 45: 487-98；Lebwohl M.及Ali S., *J Am Acad Dermatol* 2001, 45: 649-61)。另外，許多患有牛皮癬之患者對傳統療法不滿意(Stern RS等人，*J Investig Dermatol Symp Proc* 2004,

9: 136-39 ; Finlay AY及 Ortonne JP, *J Cutan Med Surg* 2004, 8:310-20) ; 因此 , 明顯需要更安全且更容易使用且可建議長期採用之療法。

介白素-12(IL-12)及相關細胞因子IL-23為共用 p40 次單位之細胞因子之IL-12超家族的成員(Anderson EJR等人, *Springer Semin Immunopathol* 2006, 27: 425-42)。兩種細胞因子均會促成牛皮癬中1T型輔助細胞(Th1)免疫反應之產生, 但各自具有獨特作用(Rosmarin D及 Strober BE, *J Drugs Dermatol* 2005, 4: 318-25 ; Hong K等人, *J Immunol* 1999, 162: 7480-91 ; Yawalkar N等人, *J Invest Dermatol* 1998, 111: 1053-57)。IL-12主要係刺激Th1細胞之分化及隨後干擾素 γ 之分泌, 而IL-23優先刺激自然T細胞分化為效應T輔助細胞(Th17), 後者分泌IL-17(一種前發炎性介體)(Rosmarin D及 Strober BE, *J Drugs Dermatol* 2005, 4: 318-25 ; Harrington Le等人, *Nature Immunol* 2005, 6: 1123-32 ; Park H等人, *Nature Immunol* 2005, 6: 1132-41)。IL-12 p40及IL-23 p40信使核糖核酸在牛皮癬皮膚病變中之過度表現表明用針對IL-12/23 p40次單位蛋白之中和抗體抑制IL-12及IL-23可提供關於牛皮癬治療的有效治療方法(Yawalkar N等人, *J Invest Dermatol* 1998, 111: 1053-57 ; Lee E等人, *J Exp Med* 2004, 199: 125-30 ; Shaker OG等人, *Clin Biochem* 2006, 39: 119-25 ; Piskin G等人, *J Immunol* 2006, 176: 1908-15)。在此項技術中明顯需要此等用於治療牛皮癬的治療方法。

【發明內容】

本發明提供使用可結合人類IL-12及/或人類IL-23之抗體或其抗原結合部分來治療牛皮癬(例如慢性牛皮癬)的方法及組合物。

在一態樣中，本發明提供一種治療個體之牛皮癬的方法，其包含向該個體投與能夠與IL-12及/或IL-23之p40次單位之抗原決定基結合的抗體或其抗原結合部分，其中該個體在初始投與該抗體或其抗原結合部分之後的第一持續期內維持至少PASI 75反應，其中個體在中止投與抗體或其抗原結合部分之後展現反應喪失，且其中個體在再投與抗體或其抗原結合部分之後的第二持續期內維持至少PASI 75反應，藉此治療個體的牛皮癬。

在一實施例中，第一持續期為至少約4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14週，且較佳為12週。

在一實施例中，抗體之投與中止至少約4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14週，且較佳為12週。

在一實施例中，第二持續期為至少約4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14週，且較佳為12週。

在一實施例中，抗體或其抗原結合部分係每兩週投與一次。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分係每週投與一次。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分係以單劑量投與。

在一實施例中，抗體或其抗原結合部分係以約100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、

170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg或220 mg之劑量投與。

在一實施例中，牛皮癬為慢性牛皮癬。在一實施例中，牛皮癬為斑塊型牛皮癬，例如慢性斑塊型牛皮癬。在另一實施例中，牛皮癬為慢性牛皮癬，例如慢性斑塊型牛皮癬。在另一實施例中，牛皮癬為中度至重度牛皮癬，例如中度至重度斑塊型牛皮癬、中度至重度慢性牛皮癬或中度至重度慢性斑塊型牛皮癬。在一實施例中，個體業經臨床診斷為牛皮癬至少6個月。在另一實施例中，個體已患有穩定斑塊型牛皮癬至少2個月。

在另一態樣中，本發明提供一種治療個體之牛皮癬的方法，其包含向該個體投與單劑量的能夠與IL-12及/或IL-23之p40次單位之抗原決定基結合的抗體或其抗原結合部分，其中在投與抗體或其抗原結合部分之後達成至少一種選自由至少約3天之半衰期、小於或等於約4天之 T_{max} 及至少約40%之生物可用性組成之群的藥物動力學特徵。

在多個實施例中，達成至少約2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天或10天之半衰期。

在多個實施例中，達成小於或等於約1天、2天、3天、4天、5天、6天或6天以上的 T_{max} 。

在多個實施例中，達成至少約0.1%、1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或80%以上的生物可用性。

在一實施例中，抗體係經由靜脈內注射投與。

在一實施例中，抗體係經由皮下注射投與。

在一實施例中，單劑量為介於約 0.1 mg/kg 與約 5.0 mg/kg 之間 (例如，約 0.1 mg/kg 至約 1.0 mg/kg、約 0.1 mg/kg 至約 2.0 mg/kg、約 0.1 mg/kg 至約 3.0 mg/kg、約 0.1 mg/kg 至約 4.0 mg/kg、約 1.0 mg/kg 至約 2.0 mg/kg、約 1.0 mg/kg 至約 3.0 mg/kg、約 1.0 mg/kg 至約 4.0 mg/kg 或約 1.0 mg/kg 至約 5.0 mg/kg) 的抗體或其抗原結合部分。

在另一態樣中，本發明提供一種治療個體之牛皮癬的方法，其包含向該個體投與能夠與 IL-12 及 / 或 IL-23 之 p40 次單位之抗原決定基結合的抗體或其抗原結合部分，其中個體在初始投與抗體或其抗原結合部分之後的第一持續期內維持至少 PASI 75 反應，其中個體在中止投與抗體或其抗原結合部分之後展現反應喪失，且其中個體在再投與抗體或其抗原結合部分之後的第二持續期內維持至少 PASI 50 反應，藉此治療個體的牛皮癬。

在一實施例中，第一持續期為至少約 4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 週，且較佳為 12 週。

在一實施例中，抗體之投與中止至少約 4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 週，且較佳為 12 週。

在一實施例中，第二持續期為至少約 4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 週，且較佳為 12 週。

在一實施例中，抗體或其抗原結合部分係每兩週投與一次。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分係每週投與一次。

在一實施例中，抗體或其抗原結合部分係以單劑量投與。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分係以約 100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg 或 200 mg 之劑量投與。

在一實施例中，牛皮癬為慢性牛皮癬。

在另一態樣中，本發明提供一種治療個體之牛皮癬的方法，其包含向該個體投與能夠與 IL-12 及 / 或 IL-23 之 p40 次單位之抗原決定基結合的抗體或其抗原結合部分，其中個體在初始投與抗體或其抗原結合部分之後的第一持續期內維持至少 PASI 75 反應，其中個體在中止投與抗體或其抗原結合部分之後展現反應喪失，且其中個體在再投與抗體或其抗原結合部分之後的第二持續期內維持為零或最小 PGA 計分，藉此治療個體的牛皮癬。

在一實施例中，第一持續期為至少約 4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 週，且較佳為 12 週。

在一實施例中，抗體之投與中止至少約 4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 週，且較佳為 12 週。

在一實施例中，第二持續期為至少約 4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 週，且較佳為 12 週。

在一實施例中，抗體或其抗原結合部分係每兩週投與一次。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分係每週投與一次。

在一實施例中，抗體或其抗原結合部分係以單劑量投與。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分係以約 100

mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg或200 mg之劑量投與。

在一實施例中，牛皮癬為慢性牛皮癬。

在另一態樣中，本發明提供一種治療個體之牛皮癬的方法，其包含向該個體投與單劑量的能夠與IL-12及/或IL-23之p40次單位之抗原決定基結合的抗體或其抗原結合部分，其中在投與抗體或其抗原結合部分之後達成至少一種選自由以下藥物動力學特徵組成之群的藥物動力學特徵：介於約0.15 $\mu\text{g/mL}$ 與約150 $\mu\text{g/mL}$ 之間(例如，介於約0.2 $\mu\text{g/mL}$ 與約140 $\mu\text{g/mL}$ 之間、介於約0.5 $\mu\text{g/mL}$ 與約125 $\mu\text{g/mL}$ 之間、介於約1.0 $\mu\text{g/mL}$ 與約100 $\mu\text{g/mL}$ 之間、介於約10 $\mu\text{g/mL}$ 與約90 $\mu\text{g/mL}$ 之間、介於約25 $\mu\text{g/mL}$ 與約75 $\mu\text{g/mL}$ 之間、介於約35 $\mu\text{g/mL}$ 與約60 $\mu\text{g/mL}$ 之間及介於約40 $\mu\text{g/mL}$ 與約50 $\mu\text{g/mL}$ 之間)的最大血清濃度(C_{max})；及介於約80 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與約13,000 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間(例如，介於約100 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與約12,000 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間、介於約150 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與約10,000 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間、介於約200 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與約8,000 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間、介於約400 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與約6,000 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間、介於約800 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與約4,000 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間、介於約1,000 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與約2,000 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間、介於約145 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與約13,000 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間及介於約80 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與約5,000 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間)的血清濃度-時間曲線下面積(AUC)。

在一實施例中，抗體係經由靜脈內注射投與。

在一較佳實施例中， $C_{\max}$ 係介於約 1 $\mu\text{g/mL}$ 與約 150 $\mu\text{g/mL}$ 之間(例如，介於約 2 $\mu\text{g/mL}$ 與約 125 $\mu\text{g/mL}$ 之間、介於約 5 $\mu\text{g/mL}$ 與約 100 $\mu\text{g/mL}$ 之間、介於約 10 $\mu\text{g/mL}$ 與約 80 $\mu\text{g/mL}$ 之間、介於約 20 $\mu\text{g/mL}$ 與約 60 $\mu\text{g/mL}$ 之間、介於約 30 $\mu\text{g/mL}$ 與約 50 $\mu\text{g/mL}$ 之間、介於約 1 $\mu\text{g/mL}$ 與約 20 $\mu\text{g/mL}$ 之間、介於約 20 $\mu\text{g/mL}$ 與約 300 $\mu\text{g/mL}$ 之間及介於約 140 $\mu\text{g/mL}$ 與約 150 $\mu\text{g/mL}$ 之間)。

在一較佳實施例中，AUC係介於約 145 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與約 13,000 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間(例如，介於約 200 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與約 11,000 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間、介於約 500 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與約 10,000 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間、介於約 1,000 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與約 5,000 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間、介於約 2,000 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與約 4,000 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間、介於約 145 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與約 165 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間、介於約 500 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與約 600 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間、介於約 2,000 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與約 3,000 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間及介於約 12,000 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與約 13,000 $\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間)。

在一實施例中，抗體係經由皮下注射投與。

在一較佳實施例中， $C_{\max}$ 係介於約 0.15 $\mu\text{g/mL}$ 與約 20 $\mu\text{g/mL}$ 之間(例如，介於約 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 與約 15 $\mu\text{g/mL}$ 之間、介於約 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 與約 13 $\mu\text{g/mL}$ 之間、介於約 1 $\mu\text{g/mL}$ 與約 10 $\mu\text{g/mL}$ 之間、介於約 2 $\mu\text{g/mL}$ 與約 8 $\mu\text{g/mL}$ 之間、介於約 0.15 $\mu\text{g/mL}$ 與約 0.3 $\mu\text{g/mL}$ 之間、介於約 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 與約 2

$\mu\text{g/mL}$ 之間、介於約 $2\ \mu\text{g/mL}$ 與約 $4\ \mu\text{g/mL}$ 之間及介於約 $10\ \mu\text{g/mL}$ 與約 $15\ \mu\text{g/mL}$ 之間)。

在一較佳實施例中，AUC係介於約 $80\ \mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與約 $5000\ \mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間(例如，介於約 $200\ \mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與 $3000\ \mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間、介於約 $400\ \mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與 $2000\ \mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間、介於約 $500\ \mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與 $1500\ \mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間、介於約 $4000\ \mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與 $5000\ \mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間、介於約 $80\ \mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與 $90\ \mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間及介於約 $200\ \mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 與 $300\ \mu\text{g}\times\text{小時/mL}$ 之間)。

在一實施例中，單劑量為介於約 $0.1\ \text{mg/kg}$ 與約 $5.0\ \text{mg/kg}$ 之間(例如，約 $0.1\ \text{mg/kg}$ 至約 $1.0\ \text{mg/kg}$ 、約 $0.1\ \text{mg/kg}$ 至約 $2.0\ \text{mg/kg}$ 、約 $0.1\ \text{mg/kg}$ 至約 $3.0\ \text{mg/kg}$ 、約 $0.1\ \text{mg/kg}$ 至約 $4.0\ \text{mg/kg}$ 、約 $1.0\ \text{mg/kg}$ 至約 $2.0\ \text{mg/kg}$ 、約 $1.0\ \text{mg/kg}$ 至約 $3.0\ \text{mg/kg}$ 、約 $1.0\ \text{mg/kg}$ 至約 $4.0\ \text{mg/kg}$ 或約 $1.0\ \text{mg/kg}$ 至約 $5.0\ \text{mg/kg}$)的抗體或其抗原結合部分。

在另一態樣中，本發明提供一種治療個體之牛皮癬的方法，其包含向該個體投與單劑量的能夠與IL-12及/或IL-23之p40次單位之抗原決定基結合的抗體或其抗原結合部分，其中在靜脈內投與抗體或其抗原結合部分之後達成至少一種選自由以下藥物動力學特徵組成之群的藥物動力學特徵：介於約 $30\ \text{mL/小時}$ 與約 $600\ \text{mL/小時}$ 之間(例如，介於約 $50\ \text{mL/小時}$ 與約 $500\ \text{mL/小時}$ 之間、介於約 $75\ \text{mL/小時}$ 與約 $400\ \text{mL/小時}$ 之間、介於約 $100\ \text{mL/小時}$ 與約 $300\ \text{mL/小時}$ 之間、介於約 $150\ \text{mL/小時}$ 與約 $250\ \text{mL/小時}$ 之

間、介於約 30 mL/小時與約 40 mL/小時之間、介於約 40 mL/小時與約 60 mL/小時之間及介於約 500 mL/小時與約 600 mL/小時之間)的清除率(CL)；及介於約 8 L與約 11 L之間(例如，介於約 8 L與約 10 L之間、介於約 8 L與約 9 L之間、介於約 9 L與約 10 L之間、介於約 10 L與約 11 L之間及介於約 8.5 L與 9.5 L之間)的分布體積(V_z)。

在一相關態樣中，本發明提供一種治療個體之牛皮癬的方法，其包含向該個體投與單劑量的能夠與 IL-12 及/或 IL-23 之 p40 次單位之抗原決定基結合的抗體或其抗原結合部分，其中在皮下投與抗體或其抗原結合部分之後達成至少一種選自由以下藥物動力學特徵組成之群的藥物動力學特徵：介於約 90 mL/小時與約 250 mL/小時之間(例如，介於約 100 mL/小時與約 225 mL/小時之間、介於約 125 mL/小時與約 200 mL/小時之間、介於約 140 mL/小時與約 180 mL/小時之間、介於約 90 mL/小時與約 100 mL/小時之間、介於約 150 mL/小時與約 200 mL/小時之間及介於約 200 mL/小時與約 250 mL/小時之間)的表觀清除率(CL/F)；及介於約 23 L與約 67 L之間(例如，介於約 25 L與約 60 L之間、介於約 30 L與約 55 L之間、介於約 35 L與約 50 L之間、介於約 40 L與約 45 L之間、介於約 23 L與約 35 L之間及介於約 60 L與約 70 L之間)的表觀分布體積(V/F)。

在一實施例中，單劑量為介於約 0.1 mg/kg 與約 5.0 mg/kg 之間(例如，約 0.1 mg/kg 至約 1.0 mg/kg、約 0.1 mg/kg 至約 2.0 mg/kg、約 0.1 mg/kg 至約 3.0 mg/kg、約 0.1

mg/kg至約4.0 mg/kg、約1.0 mg/kg至約2.0 mg/kg、約1.0 mg/kg至約3.0 mg/kg、約1.0 mg/kg至約4.0 mg/kg或約1.0 mg/kg至約5.0 mg/kg)的抗體或其抗原結合部分。

在另一態樣中，本發明提供一種治療個體之牛皮癬的方法，其包含向該個體投與能夠與IL-12及/或IL-23之p40次單位之抗原決定基結合的抗體或其抗原結合部分，其中個體在初始投與抗體或其抗原結合部分之後展現PASI 75反應，其中個體在中止投與抗體或其抗原結合部分之後展現反應喪失，且其中個體在再投與抗體或其抗原結合部分之後約25天時展現至少PASI 75反應，藉此治療個體的牛皮癬。

在一實施例中，個體在再投與抗體或其抗原結合部分之後約50天時展現至少PASI 75反應。在一實施例中，個體在再投與抗體或其抗原結合部分之後約60天時展現至少PASI 75反應。在一實施例中，個體在再投與抗體或其抗原結合部分之後約30天、35天、40天、45天、50天、60天、65天、70天、75天、80天、85天、90天或90天以上時展現至少PASI 75反應。

在一實施例中，抗體的初始投與歷時至少約12週。

在一實施例中，抗體之投與中止至少約4、5、6、7、8、9、10、11或12週。

在一實施例中，抗體或其抗原結合部分係每兩週投與一次。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分係每週投與一次。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分係以單劑量投

與。

在一實施例中，抗體或其抗原結合部分係以約100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg或200 mg之劑量投與。

在一實施例中，牛皮癬為慢性牛皮癬。

在另一態樣中，本發明提供一種治療個體之牛皮癬的方法，其包含向該個體投與能夠與IL-12及/或IL-23之p40次單位之抗原決定基結合的抗體或其抗原結合部分，其中個體在初始投與抗體或其抗原結合部分之後展現PASI 75反應，其中個體在中止投與抗體或其抗原結合部分之後約60天時展現反應喪失，且其中個體在再投與抗體或其抗原結合部分之後達成PASI 75反應，藉此治療個體的牛皮癬。

在一實施例中，個體在中止投與抗體或其抗原結合部分之後約120天時展現反應喪失。在一實施例中，個體在中止投與抗體或其抗原結合部分之後約180天時展現反應損失。在一實施例中，個體在中止投與抗體或其抗原結合部分之後約50天、55天、60天、65天、70天、75天、80天、85天、90天、95天、100天、110天、120天、130天、140天、150天、160天、170天、180天、190天、200天或200天以上時展現反應喪失。

在一實施例中，抗體的初始投與歷時至少約12週。

在一實施例中，抗體或其抗原結合部分係每兩週投與一次。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分係每週投與一次。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分係以單劑量投

與。

在一實施例中，抗體或其抗原結合部分係以約100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg或200 mg之劑量投與。

在一實施例中，牛皮癬為慢性牛皮癬。

在另一態樣中，本發明提供一種治療個體之牛皮癬的方法，其包含向個體投與每兩週一次、每週一次或單劑量的針對人類IL-12及/或人類IL-23之抗體或其抗原結合部分。在一相關態樣中，本發明提供一種治療個體之牛皮癬的方法，其包含以下步驟：(i)選擇罹患慢性牛皮癬的個體；及(ii)向該個體投與能夠與IL-12及/或IL-23之p40次單位之抗原決定基結合的抗體或其抗原結合部分；藉此治療個體的慢性牛皮癬。

在另一相關態樣中，本發明提供一種治療個體之牛皮癬的方法，其包含向該個體投與能夠與IL-12及/或IL-23之p40次單位之抗原決定基結合的抗體或其抗原結合部分，其中個體在中止投與抗體或其抗原結合部分之後的持續期內維持至少PASI 50反應、至少PASI 75反應或至少PASI 90反應，藉此治療個體的牛皮癬。

在另一態樣中，本發明提供一種治療個體之牛皮癬的方法，其包含向該個體投與能夠與個體的IL-12及/或IL-23之p40次單位之抗原決定基結合的抗體或其抗原結合部分，其中個體在初始投與抗體或其抗原結合部分之後的持續期內維持為零或最小PGA等級，藉此治療個體的牛皮癬。

在另一態樣中，本發明提供一種治療個體之牛皮癬的方法，其包含向該個體投與能夠與個體的IL-12及/或IL-23之p40次單位之抗原決定基結合的抗體或其抗原結合部分，其中個體在初始投與抗體或其抗原結合部分之後約8週時展現改善的PASI計分，藉此治療個體的牛皮癬。在一實施例中，個體在初始投與抗體或其抗原結合部分之後約7週、約6週、約5週、約4週、約3週、約2週或約1週時展現改善的PASI計分。

在一實施例中，中止投與抗體之後的持續期為至少約12週。在一實施例中，持續期為至少約12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24週。在一實施例中，抗體投與至少約12週。

在一實施例中，本發明方法中所用之抗體或其抗原結合部分能夠與IL-12之p40次單位之抗原決定基結合。

在另一實施例中，當p40次單位與IL-12之p35次單位結合時，抗體或其抗原結合部分能夠與p40次單位之抗原決定基結合。在另一實施例中，當p40次單位與p19次單位結合時，抗體或其抗原結合部分能夠與p40次單位之抗原決定基結合。在一實施例中，當p40次單位與IL-12之p35次單位結合時及當p40次單位與p19次單位結合時，抗體或其抗原結合部分能夠與p40次單位之抗原決定基結合。

在一實施例中，抗體或其抗原結合部分與IL-12之p40次單位之抗原決定基結合，該抗原決定基為選自由Y61及J695組成之群的抗體所結合。

在另一實施例中，抗體進一步能夠與第一異型二聚體結合且亦能夠與第二異型二聚體結合，其中第一異型二聚體包含IL-12之p40次單位及IL-12之p35次單位，且其中第二異型二聚體包含IL-12之p40次單位及p19次單位。

在另一實施例中，抗體中和第一異型二聚體之活性。在另一實施例中，抗體中和第二異型二聚體之活性。在另一實施例中，抗體中和第一異型二聚體及第二異型二聚體之活性。

在另一實施例中，本發明方法中所用之抗體或其抗原結合部分在活體外PHA檢定中以 1×10^{-9} M或 1×10^{-9} M以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖 (phytohemagglutinin blast proliferation)，或其以 1×10^{-10} M或 1×10^{-10} M以下之 IC_{50} 抑制人類 $IFN\gamma$ 產生。

在一實施例中，本發明方法中所用之抗體或其抗原結合部分如藉由表面電漿共振所測定以 1×10^{-10} M或該數值以下之 K_d 或 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 或該數值以下之 k_{off} 速率常數與IL-12之p40次單位解離。

在一實施例中，本發明方法中所用之經分離抗體或其抗原結合部分為嵌合抗體、人類化抗體或人類抗體。

在另一實施例中，本發明方法中所用之抗體或其抗原結合部分具有包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈CDR3及包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈CDR3。

在另一實施例中，本發明方法中所用之抗體或其抗原結合部分具有包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之重鏈CDR2

及包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列之輕鏈CDR2。

在一實施例中，本發明方法中所用之抗體或其抗原結合部分具有包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列之重鏈CDR1及包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列之輕鏈CDR1。

在另一實施例中，本發明方法中所用之抗體或其抗原結合部分能夠與包含p40次單位之介白素結合。在一實施例中，介白素包含p40次單位及p35次單位，例如，介白素為IL-12。在另一實施例中，介白素包含p40次單位及p19次單位。在另一實施例中，抗體或其抗原結合部分中和介白素之活性。

在一實施例中，抗體或其抗原結合部分與p40次單位之抗原決定基結合。

在一實施例中，抗體或其抗原結合部分係以包含該抗體或其抗原結合部分及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物形式投與至個體。醫藥組合物亦可包含另外藥劑，諸如治療劑，例如布替耐德(budenoside)、表皮生長因子、皮質類固醇、環孢素(cyclosporin)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、胺基水楊酸鹽(aminosalicylate)、6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤(azathioprine)、甲硝噻唑(metronidazole)、脂肪加氧酶抑制劑、美沙胺(mesalamine)、奧沙拉嗪(olsalazine)、巴柳氮(balsalazide)、抗氧化劑、血栓素(thromboxane)抑制劑、IL-1受體拮抗劑、抗IL-1 β 單株抗體、抗IL-6單株抗體、生長因子、彈性蛋白酶抑制劑、吡啶基-咪唑化合物、TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、

IL-16、IL-18、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF之抗體或促效劑、CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90或其配位體之抗體、甲胺喋呤(methotrexate)、環孢素、FK506、雷帕黴素(rapamycin)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、來氟米特(leflunomide)、NSAID、布洛芬(ibuprofen)、皮質類固醇、潑尼松龍(prednisolone)、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素能藥劑、IRAK、NIK、IKK、p38、MAP激酶抑制劑、IL-1 β 轉化酶抑制劑、TNF α 轉化酶抑制劑、T細胞信號轉導抑制劑、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤、血管收縮素轉化酶抑制劑、可溶性細胞因子受體、可溶性p55 TNF受體、可溶性p75 TNF受體、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R、抗炎性細胞因子、IL-4、IL-10、IL-11、IL-13及TGF β 。

在另一實施例中，投與至個體之醫藥組合物中之治療劑可選自由抗TNF抗體及其抗體片段、TNFR-Ig構築體、TACE抑制劑、PDE4抑制劑、皮質類固醇、布替耐德、地塞米松(dexamethasone)、柳氮磺胺吡啶、5-氨基水楊酸、奧沙拉嗪、IL-1 β 轉化酶抑制劑、IL-1ra、酪胺酸激酶抑制劑、6-巰基嘌呤及IL-11組成之群。

在另一實施例中，治療劑可選自由以下各物組成之群：皮質類固醇、潑尼松龍、甲潑尼龍(methylprednisolone)、硫唑嘌呤、環磷醯胺、環孢素、甲胺喋呤、4-氨基吡啶、

替紫尼定(tizanidine)、干擾素- β 1a、干擾素- β 1b、共聚物1、高壓氧(hyperbaric oxygen)、靜脈內免疫球蛋白、克拉屈濱(clabribine)、TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、IL-16、IL-18、EMAP-II、GM-CSF、FGF、PDGF之抗體或促效劑、CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90或其配位體之抗體、甲胺喋呤、環孢素、FK506、雷帕黴素、黴酚酸嗎啉乙酯、來氟米特、NSAID、布洛芬、皮質類固醇、潑尼松龍、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素能藥劑、IRAK、NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制劑、IL-1 β 轉化酶抑制劑、TACE抑制劑、T細胞信號轉導抑制劑、激酶抑制劑、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤、血管收縮素轉化酶抑制劑、可溶性細胞因子受體、可溶性p55 TNF受體、可溶性p75 TNF受體、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R、sIL-13R、抗P7s、p-選擇素糖蛋白配位體(PSGL)、抗炎性細胞因子、IL-4、IL-10、IL-13及TGF β 。

在一實施例中，本發明方法中所用之抗體或其抗原結合部分與人類IL-12及/或人類IL-23結合且如藉由表面電漿共振所測定分別以 1×10^{-10} M或該數值以下之 K_d 及 1×10^{-3} s $^{-1}$ 或該數值以下之 k_{off} 速率常數與人類IL-12及/或人類IL-23解離。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分以 1×10^{-4} s $^{-1}$ 或該數值以下之 k_{off} 速率常數與人類IL-12及/或人類IL-23解離。在另一實施例中，抗體或其抗原結合部分以 1×10^{-5} s $^{-1}$

或該數值以下之 k_{off} 速率常數與人類IL-12及/或人類IL-23解離。

在另一實施例中，抗體或其抗原結合部分與人類IL-12及/或人類IL-23結合且如藉由表面電漿共振所測定分別以 $1 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ 或該數值以下之 k_{off} 速率常數與人類IL-12及/或人類IL-23解離。在另一實施例中，抗體或其抗原結合部分以 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 或該數值以下之 k_{off} 速率常數與人類IL-12及/或人類IL-23解離。在另一實施例中，抗體或其抗原結合部分以 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 或該數值以下之 k_{off} 速率常數與人類IL-12及/或人類IL-23解離。在另一實施例中，抗體或其抗原結合部分以 $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 或該數值以下之 k_{off} 速率常數與人類IL-12及/或人類IL-23解離。

在另一實施例中，抗體或其抗原結合部分與人類IL-12及/或人類IL-23結合且分別以 $1.34 \times 10^{-10} \text{ M}$ 或 $1.34 \times 10^{-10} \text{ M}$ 以下之 K_d 與人類IL-12及/或人類IL-23解離。在另一實施例中，抗體或其抗原結合部分與人類IL-12及/或人類IL-23結合且分別以 $9.74 \times 10^{-11} \text{ M}$ 或 $9.74 \times 10^{-11} \text{ M}$ 以下之 K_d 與人類IL-12及/或人類IL-23解離。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分為重組抗體或其抗原結合部分。

在一實施例中，本發明方法中所用之抗體或其抗原結合部分為中和抗體，例如，中和人類IL-12及/或人類IL-23之活性。在一實施例中，中和抗體或其抗原結合部分在活體外PHA檢定中以 $1 \times 10^{-9} \text{ M}$ 或 $1 \times 10^{-9} \text{ M}$ 以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖。在另一實施例中，中和抗體或其

抗原結合部分在活體外PHA檢定中以 1×10^{-10} M或 1×10^{-10} M以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖。在另一實施例中，中和抗體或其抗原結合部分在活體外PHA檢定中以 1×10^{-11} M或 1×10^{-11} M以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖。在另一實施例中，中和抗體或其抗原結合部分在活體外植物性血球凝集素母細胞增殖檢定(PHA檢定)中以 1×10^{-7} M或 1×10^{-7} M以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖。在另一實施例中，中和抗體或其抗原結合部分在活體外PHA檢定中以 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖。在一實施例中，中和抗體或其抗原結合部分以 1×10^{-10} M或 1×10^{-10} M以下之 IC_{50} 抑制人類 $IFN\gamma$ 產生。在另一實施例中，中和抗體或其抗原結合部分以 1×10^{-11} M或 1×10^{-11} M以下之 IC_{50} 抑制人類 $IFN\gamma$ 產生。在另一實施例中，中和抗體或其抗原結合部分以 5×10^{-12} M或 5×10^{-12} M以下之 IC_{50} 抑制人類 $IFN\gamma$ 產生。

在一實施例中，本發明方法中所用之抗體或其抗原結合部分

a) 在活體外PHA檢定中以 1×10^{-9} M或 1×10^{-9} M以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖；

b) 具有包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈CDR3；且

c) 具有包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈CDR3。

在一實施例中，抗體進一步具有包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之重鏈CDR2；及包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序

列之輕鏈CDR2。在另一實施例中，抗體或其抗原結合部分進一步具有包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列之重鏈CDR1；及包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列之輕鏈CDR1。在另一實施例中，抗體或其抗原結合部分進一步在活體外PHA檢定中以 1×10^{-10} M或 1×10^{-10} M以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖。在另一實施例中，抗體或其抗原結合部分進一步在活體外PHA檢定中以 1×10^{-11} M或 1×10^{-11} M以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖。

在一實施例中，本發明方法中所用之抗體或其抗原結合部分具有包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列之重鏈可變區，及包含SEQ ID NO: 32之胺基酸序列之輕鏈可變區。

在一實施例中，本發明方法中所用之抗體或其抗原結合部分包含選自由IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA及IgE恆定區組成之群的重鏈恆定區。在一實施例中，抗體重鏈恆定區為IgG1。在另一實施例中，抗體為Fab片段、 $F(ab')_2$ 片段或單鏈Fv片段。

在一實施例中，本發明方法中所用之抗體或其抗原結合部分以 1×10^{-10} M或 1×10^{-10} M以下之 K_d 與人類IL-12及/或人類IL-23解離且與人類IL-12及/或人類IL-23之p40次單位上之抗原決定基結合。

在一實施例中，本發明方法中所用之抗體或其抗原結合部分為人類抗體或其抗原結合部分，其

a) 如藉由表面電漿共振所測定以 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 或該數值以下

之 k_{off} 速率常數與人類IL-12解離；

b) 具有包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈CDR3；且

c) 具有包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈CDR3。

在另一實施例中，本發明方法中所用之抗體或其抗原結合部分以 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 或該數值以下之 k_{off} 速率常數與人類IL-12解離。在另一實施例中，人類抗體或其抗原結合部分以 $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 或該數值以下之 k_{off} 速率常數與人類IL-12解離。

在一實施例中，本發明方法中所用之抗體或其抗原結合部分為人類抗體或其抗原結合部分，其與人類IL-12結合且包含：

包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈CDR3域；及

包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈CDR3域。

在一實施例中，抗體或其抗原結合部分具有擁有包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之CDR3域的輕鏈可變區(LCVR)，且具有擁有包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之CDR3域的重鏈可變區(HCVR)。在另一實施例中，抗體或其抗原結合部分包含進一步具有包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列之CDR2域的LCVR及進一步包括包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之CDR2域的HCVR。在另一實施例中，LCVR進一步具有包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列之CDR1域且HCVR具有包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列之CDR1域。

在一實施例中，抗體或其抗原結合部分結合人類IL-12

及/或人類IL-23且為抗體J695(亦稱作ABT-874)或其抗原結合部分。

在一實施例中，抗體或其抗原結合部分與人類IL-12及/或人類IL-23結合且以 1.34×10^{-10} M或 1.34×10^{-10} M以下之 K_d 與人類IL-12解離，且中和人類IL-12及/或人類IL-23。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分以 9.74×10^{-11} M或 9.74×10^{-11} M以下之 K_d 與人類IL-12及/或人類IL-23解離。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分在活體外PHA檢定中以 1×10^{-7} M或 1×10^{-7} M以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分在活體外PHA檢定中以 1×10^{-8} M或 1×10^{-8} M以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分在活體外PHA檢定中以 1×10^{-9} M或 1×10^{-9} M以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分在活體外PHA檢定中以 1×10^{-10} M或 1×10^{-10} M以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分在活體外PHA檢定中以 1×10^{-11} M或 1×10^{-11} M以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分以 1×10^{-10} M或 1×10^{-10} M以下之 IC_{50} 抑制人類IFN γ 產生。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分以 1×10^{-11} M或 1×10^{-11} M以下之 IC_{50} 抑制人類IFN γ 產生。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分以 5×10^{-12} M或 5×10^{-12} M以下之 IC_{50} 抑制人類IFN γ 產生。

在一實施例中，本發明方法中所用之抗體或其抗原結合部分分別在IL-12或IL-23受體結合檢定(RBA)中以 1×10^{-9} M或 1×10^{-9} M以下之 IC_{50} 抑制IL-12及/或IL-23與其受體的結合。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分分別在IL-12或IL-23受體結合檢定(RBA)中以 1×10^{-10} M或 1×10^{-10} M以下之 IC_{50} 抑制IL-12及/或IL-23與其受體的結合。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分分別在IL-12或IL-23受體結合檢定(RBA)中以 1×10^{-11} M或 1×10^{-11} M以下之 IC_{50} 抑制IL-12及/或IL-23與其受體的結合。

【實施方式】

為使本發明可更容易理解，首先定義某些術語。

術語「增強活性之胺基酸殘基」包括改良抗體之活性的胺基酸殘基。應瞭解，增強活性之胺基酸殘基可置換在接觸、超突變或較佳選擇性突變誘發位置處之胺基酸殘基，且此外，一或多個CDR內可存在一個以上增強活性之胺基酸殘基。增強活性之胺基酸殘基包括改良抗體(例如與人類IL-12結合之抗人類IL-12抗體)之結合特異性/親和力的胺基酸殘基。增強活性之胺基酸殘基亦意欲包括改良抗體(例如，抑制人類IL-12之人類IL-12抗體)之中和效能的胺基酸殘基。

術語「抗體」包括由四條多肽鏈(由雙硫鍵相互連接之兩條重(H)鏈及兩條輕(L)鏈)組成之免疫球蛋白分子。各重鏈由重鏈可變區(在本文中縮寫為HCVR或VH)及重鏈恆定區組成。重鏈恆定區包含三個域，CH1、CH2及CH3。各

輕鏈由輕鏈可變區(在本文中縮寫為LCVR或VL)及輕鏈恆定區組成。輕鏈恆定區包含一個域，CL。VH及VL區可進一步再分為與較為保守之區(稱作構架區(FR))交替之高變區(稱作互補決定區(CDR))。各VH及VL由以下列順序自胺基末端至羧基末端排列的三個CDR及四個FR組成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在一實施例中，本發明之組合物及方法中所用之抗體為以引用的方式併入本文中之美國專利第6,914,128號中所述之抗體。在另一實施例中，本發明之組合物及方法中所用之抗體為抗體ABT-874(亦稱作J695；Abbott Laboratories)。

術語抗體之「抗原結合部分」(或「抗體部分」)包括保留與抗原(例如，hIL-12)特異性結合之能力的抗體片段。已展示可由全長抗體之片段來實施抗體之抗原結合功能。術語抗體之「抗原結合部分」中所涵蓋之結合片段的實例包括：(i)Fab片段，其為由VL、VH、CL及CH1域組成之單價片段；(ii)F(ab')₂片段，其為包含由鉸鏈區之雙硫橋鍵聯之兩個Fab片段的二價片段；(iii)由VH及CH1域組成之Fd片段；(iv)由抗體之單臂之VL及VH域組成之Fv片段；(v)dAb片段(Ward等人，(1989) *Nature* 341:544-546)，其由VH域組成；及(vi)經分離互補決定區(CDR)。此外，儘管Fv片段之兩個域(VL及VH)係由獨立基因編碼，但可使用重組方法藉由能夠使其成為單一蛋白質鏈之合成連接子將其連接，其中VL與VH區配對以形成單價分子(稱作單鏈Fv(scFv)；例如參見Bird等人，(1988) *Science* 242:423-

426；及Huston等人，(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883)。術語抗體之「抗原結合部分」中亦意欲涵蓋此等單鏈抗體。亦涵蓋其他形式之單鏈抗體，諸如雙功能抗體。雙功能抗體為二價、雙特異性抗體，其中VH及VL域表現於單一多肽鏈上，但所使用之連接子過短而不允許兩個域在同一鏈上配對，藉此迫使該等域與另一鏈之互補域配對且產生兩個抗原結合位點(例如參見Holliger, P.等人，(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448；Poljak, R.J.等人，(1994) *Structure* 2:1121-1123)。此外，抗體或其抗原結合部分可為由抗體或抗體部分與一或多種其他蛋白質或肽之共價或非共價締合所形成之較大免疫黏附素分子的部分。此等免疫黏附素分子之實例包括使用抗生蛋白鏈菌素核心區來形成四聚體scFv分子(Kipriyanov, S.M.等人，(1995) *Human Antibodies and Hybridomas* 6:93-101)及使用半胱胺酸殘基、標記肽及C末端聚組胺酸標籤來形成二價且經結合生物素之scFv分子(Kipriyanov, S.M.等人，(1994) *Mol. Immunol.* 31:1047-1058)。可分別使用諸如對全抗體之木瓜蛋白酶消化或胃蛋白酶消化之習知技術自全抗體來製備諸如Fab及F(ab')₂片段之抗體部分。此外，可使用如本文中所述之標準重組DNA技術來獲得抗體、抗體部分及免疫黏附素分子。較佳抗原結合部分為完全域或完全域對。

術語「回復突變」係指使人類抗體之一些或所有體細胞突變胺基酸經來自同源生殖系抗體序列之相應生殖系殘基

置換的過程。將本發明之人類抗體之重鏈及輕鏈序列與VBASE資料庫中之生殖系序列分別比對以鑑別具有最高同源性之序列。藉由使編碼此不同胺基酸之限定核苷酸位置突變而使本發明之人類抗體的差異恢復為生殖系序列。應針對在抗原結合中之直接或間接作用來研究由此鑑別為回復突變之候選者之各胺基酸的作用且經發現在突變後影響人類抗體之任何所需特徵的任何胺基酸不應包括於最終人類抗體中；舉例而言，由選擇性突變誘發方法鑑別之增強活性之胺基酸將不經受回復突變。為最小化經受回復突變之胺基酸之數目，可保留經發現不同於最接近生殖系序列、但與第二生殖系序列中之相應胺基酸相同的彼等胺基酸位置，其限制條件為該第二生殖系序列在所述胺基酸之兩側有至少10個、較佳12個胺基酸與本發明人類抗體之序列相同且共線。回復突變可發生於抗體最佳化之任何階段；回復突變較佳緊接發生於選擇性突變誘發方法之前或之後。回復突變更佳緊接發生於選擇性突變誘發方法之前。

如本文中所用，片語「人類介白素12」(在本文中縮寫為hIL-12或IL-12)包括主要由巨噬細胞及樹突狀細胞分泌之人類細胞因子。該術語包括包含均由雙硫橋鍵聯在一起之35 kD次單位(p35)與40 kD次單位(p40)之異型二聚體蛋白。異型二聚體蛋白稱作「p70次單位」。人類IL-12之結構進一步描述於(例如)Kobayashi等人，(1989) *J. Exp Med.* 170:827-845；Seder等人，(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci.*

90:10188-10192 ; Ling 等人 , (1995) *J. Exp Med.* 154:116-127 ; Podlaski 等人 , (1992) *Arch. Biochem. Biophys.* 294:230-237 中。術語人類 IL-12 意欲包括重組人類 IL-12(rh IL-12), 其可由標準重組表現方法來製備。

術語「Kabat 編號」、「Kabat 定義」及「Kabat 標記」在本文中可互換使用。此項技術中公認之該等術語係指對抗體或其抗原結合部分之重鏈及輕鏈可變區中比其他胺基酸殘基更可變(亦即高變)之胺基酸殘基進行編號的系統(Kabat 等人, (1971) *Ann. NY Acad. Sci.* 190:382-391 及 Kabat, E.A. 等人, (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, 美國衛生及人類服務部 (U.S. Department of Health and Human Services), NIH 公開號 91-3242)。關於重鏈可變區, 高變區對於 CDR1 而言在胺基酸位置 31 至 35 之範圍內, 對於 CDR2 而言在胺基酸位置 50 至 65 之範圍內, 且對於 CDR3 而言在胺基酸位置 95 至 102 之範圍內。關於輕鏈可變區, 高變區對於 CDR1 而言在胺基酸位置 24 至 34 之範圍內, 對於 CDR2 而言在胺基酸位置 50 至 56 之範圍內, 且對於 CDR3 而言在胺基酸位置 89 至 97 之範圍內。

本文中使用 Kabat 編號來指示在本發明抗體中作出之胺基酸修飾的位置。舉例而言, Y61 抗 IL-12 抗體可在重鏈 CDR1 之位置 31 處由絲胺酸(S)突變為麩胺酸(E)(H31S→E), 或可在輕鏈 CDR3 之位置 94 處由甘胺酸(G)突變為酪胺酸(Y)(L94G→Y)。

術語「人類抗體」包括如Kabat等人所述具有對應於人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區的抗體(參見Kabat等人，(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第五版，美國衛生及人類服務部，NIH公開號91-3242)。本發明之人類抗體可包括不由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如，在活體外藉由隨機或定點突變誘發或在活體內藉由體細胞突變而引入之突變)，例如在CDR中且尤其在CDR3中。較佳使用本文所述之「選擇性突變誘發方法」來引入突變。人類抗體可具有至少一個位置經不由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如增強活性之胺基酸殘基)置換。人類抗體可具有至多二十個位置經不為人類生殖系免疫球蛋白序列之部分之胺基酸殘基置換。在其他實施例中，至多十個、至多五個、至多三個或至多兩個位置經置換。在一較佳實施例中，該等置換在如下文詳細描述之CDR區內。然而，如本文中所用，術語「人類抗體」意欲包括源自另一哺乳動物物種(諸如小鼠)之生殖系的CDR序列已移植於人類構架序列上的抗體。

片語「重組人類抗體」包括藉由重組方法製備、表現、產生或分離之人類抗體，諸如使用轉染至宿主細胞中之重組表現載體表現之抗體(在下文部分II中進一步描述)，自重組、組合人類抗體庫分離之抗體(在下文部分III中進一步描述)，自人類免疫球蛋白基因之轉殖基因動物(例如，小鼠)分離之抗體(例如參見Taylor, L.D.等人，(1992) *Nucl.*

Acids Res. 20:6287-6295)，或藉由包括將人類免疫球蛋白基因序列拼接至其他DNA序列之任何其他方法製備、表現、產生或分離之抗體。該等重組人類抗體具有源自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區(參見Kabat, E.A. 等人，(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第五版，美國衛生及人類服務部，NIH公開號91-3242)。然而，在某些實施例中，該等重組人類抗體經受活體外突變誘發(或，當使用人類Ig序列之轉殖基因動物時，經受活體內體細胞突變誘發)且因此重組抗體之VH及VL區之胺基酸序列為儘管源自人類生殖系VH及VL序列且與人類生殖系VH及VL序列相關、但可能不天然存在於活體內人類抗體生殖系譜內的序列。然而，在某些實施例中，該等重組抗體為選擇性突變誘發方法或回復突變或兩者之結果。

「經分離抗體」包括大體上不含具有不同抗原特異性之其他抗體的抗體(例如，特異性結合hIL-12之經分離抗體大體上不含特異性結合除hIL-12外之抗原的抗體)。特異性結合hIL-12之經分離抗體可結合來自其他物種之IL-12分子(在下文中進一步詳細論述)。此外，經分離抗體可大體上不含其他細胞物質及/或化學物質。

「中和抗體」(或「中和hIL-12活性之抗體」)包括與hIL-12之結合對hIL-12之生物活性產生抑制作用的抗體。可藉由量測一或多個hIL-12生物活性指示，諸如在植物性血球凝集素母細胞增殖檢定(PHA)中對人類植物性血球凝

集素母細胞增殖之抑制作用或在人類IL-12受體結合檢定中對受體結合的抑制作用來評估此對hIL-12之生物活性的抑制作用(參見美國專利第6,914,128號之實例3-干擾素 γ 誘導檢定)。可藉由此項技術中已知之若干種標準活體外或活體內檢定中之一或多者來評估該等hIL-12生物活性指示(參見美國專利第6,914,128號之實例3)。

術語「活性」包括諸如以下各者之活性：抗體(例如與IL-12抗原結合之抗hIL-12抗體)對抗原之結合特異性/親和力，及/或抗體(例如抗hIL-12抗體，其與hIL-12之結合抑制hIL-12之生物活性)之中和效能，例如對PHA母細胞增殖之抑制作用或在人類IL-12受體結合檢定中對受體結合之抑制作用(參見美國專利第6,914,128號之實例3)。

片語「表面電漿共振」包括允許例如使用BIAcore系統(Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden and Piscataway, NJ)，藉由偵測生物感應器基質內蛋白質濃度之變化而對即時生物特異性相互作用進行分析的光學現象。關於進一步描述，參見美國專利第6,914,128號之實例5及Jönsson, U.等人，(1993) *Ann. Biol. Clin.* 51:19-26；Jönsson, U.等人，(1991) *Biotechniques* 11:620-627；Jönsson, B.等人，(1995) *J. Mol. Recognit.* 8:125-131；及Johnson, B.等人，(1991) *Anal. Biochem.* 198:268-277。

如本文中所用，術語「 K_{off} 」意指抗體自抗體/抗原複合物解離之解離速率常數。

如本文中所用，術語「 K_d 」意指特定抗體-抗原相互作

用之解離常數。

片語「核酸分子」包括DNA分子及RNA分子。核酸分子可為單鏈或雙鏈，但較佳為雙鏈DNA。

如本文中關於編碼結合hIL-12之抗體或抗體部分(例如，VH、VL、CDR3)(包括「經分離抗體」)之核酸所用的片語「經分離核酸分子」包括編碼抗體或抗體部分之核苷酸序列不含編碼與除hIL-12外之抗原結合之抗體或抗體部分的其他核苷酸序列的核酸分子，該等其他序列可天然側接人類基因組DNA中之核酸。因此，舉例而言，編碼抗IL-12抗體之VH區之本發明經分離核酸不含編碼與除IL-12外之抗原結合之其他VH區的其他序列。片語「經分離核酸分子」亦意欲包括編碼二價雙特異性抗體(諸如雙功能抗體)之序列，其中VH及VL區不含除雙功能抗體之序列外的其他序列。

術語「載體」包括能夠轉運其所連接之另一核酸之核酸分子。一類載體為「質體」，其係指其中可接合其他DNA區段之圓形雙鏈DNA環。另一類載體為病毒載體，其中其他DNA區段可接合至病毒基因組中。某些載體能夠在其所引入之宿主細胞中自主複製(例如，具有細菌複製起始點之細菌載體及游離型哺乳動物載體)。其他載體(例如，非游離型哺乳動物載體)可在引入宿主細胞中之後整合至宿主細胞之基因組中，且藉此與宿主基因組一起複製。此外，某些載體能夠指導其所操作性連接之基因之表現。此等載體在本文中稱作「重組表現載體」(或簡稱為「表現

載體」)。一般而言，在重組DNA技術中使用之表現載體通常呈質體形式。在本發明之說明書中，「質體」與「載體」可互換使用，因為質體為最常用形式之載體。然而，本發明意欲包括發揮等效作用之其他形式之表現載體，諸如病毒載體(例如，複製缺陷反轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒)。

片語「重組宿主細胞」(或簡稱為「宿主細胞」)包括已引入有重組表現載體之細胞。應瞭解此等術語不僅意指特定個體細胞，而且意指此細胞之後代。因為在後續代中由於突變或環境影響可出現某些改變，所以此後代實際上可能不與母體細胞相同，但其仍包括在如本文中所用之術語「宿主細胞」之範疇內。

如本文中所用，術語「修飾」意指改變抗體或其抗原結合部分中之一或多個胺基酸。可藉由在一或多個位置處添加、取代或缺失胺基酸而產生改變。可使用已知技術(諸如PCR突變誘發)產生改變。

片語「接觸位置」包括在抗體之重鏈可變區或輕鏈可變區之CDR1、CDR2或CDR3中由二十六種已知抗體-抗原結構中之一者中接觸抗原的胺基酸所佔據的胺基酸位置。若26種已知解決結構之抗體-抗原複合物中任一者中之CDR胺基酸接觸抗原，則該胺基酸可視作佔據接觸位置。接觸位置相較於非接觸位置更有可能由接觸抗原之胺基酸佔據。接觸位置較佳為含有在26種結構中之3種以上結構(>11.5%)中接觸抗原之胺基酸的CDR位置。接觸位置最佳

為含有在25種結構中之8種以上結構(>32%)中接觸抗原之胺基酸的CDR位置。

術語「超突變位置」包括佔據抗體之重鏈可變區或輕鏈可變區之CDR1、CDR2或CDR3區中視作在抗體之活體內親和力成熟期間具有較高之體細胞超突變頻率或可能性之位置的胺基酸殘基。「較高之體細胞超突變頻率或可能性」包括在抗體之活體內親和力成熟期間殘基將經歷體細胞超突變之概率為5%至約40%之頻率或可能性。應瞭解在此所述範圍內之所有範圍亦意欲為本發明之部分，例如5%至約30%，例如5%至約15%，例如15%至約30%。

術語「較佳選擇性突變誘發位置」包括佔據重鏈可變區或輕鏈可變區之CDR1、CDR2或CDR3區中可同時視作接觸位置與超突變位置之位置的胺基酸殘基。

片語「選擇性突變誘發方法」包括藉由選擇至少一個較佳選擇性突變誘發位置、超突變位置及/或接觸位置處之CDR胺基酸且使其個別地突變來改良抗體活性之方法。

「經選擇性突變」人類抗體為在使用選擇性突變誘發方法所選之位置處含有突變之抗體。在另一實施例中，選擇性突變誘發方法旨在提供使抗體之重鏈可變區之CDR1、CDR2或CDR3(下文中分別為H1、H2及H3)或輕鏈可變區之CDR1、CDR2或CDR3(下文中分別稱作L1、L2及L3)中之所選個別胺基酸殘基優先突變的方法。胺基酸殘基可選自較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置。基於胺基酸在輕鏈或重鏈可變區中之位置來選擇個別胺基酸。

應瞭解超突變位置亦可為接觸位置。在一實施例中，選擇性突變誘發方法為「靶向法」。術語「靶向法」意欲包括以靶向方式使抗體之重鏈可變區之CDR1、CDR2或CDR3或輕鏈可變區之CDR1、CDR2或CDR3中之所選個別胺基酸殘基優先突變的方法，例如「逐群靶向法」或「逐CDR靶向法」。在「逐群靶向法」中，靶向特定群中之個別胺基酸殘基以進行選擇性突變，包括群I(包括L3及H3)、II(包括H2及L1)及III(包括L2及H1)，該等群係以靶向優先之順序列出。在「逐CDR靶向法」中，靶向特定CDR中之個別胺基酸殘基以進行選擇性突變，其中靶向優先之順序如下：H3、L3、H2、L1、H1及L2。使所選胺基酸殘基突變為(例如)至少兩個其他胺基酸殘基，且測定突變對抗體活性之影響。以抗體之結合特異性/親和力及/或抗體之中和效能之改變來量測活性。應瞭解，選擇性突變誘發方法可用於最佳化源自包括噬菌體呈現、具有人類IgG生殖系基因之轉殖基因動物、自人類B細胞分離之人類抗體之任何來源的任何抗體。選擇性突變誘發方法較佳用於不可使用噬菌體呈現技術進一步最佳化之抗體。應瞭解，源自包括噬菌體呈現、具有人類IgG生殖系基因之轉殖基因動物、自人類B細胞分離之人類抗體之任何來源的抗體可在選擇性突變誘發方法之前或之後經受回復突變。

術語「增強活性之胺基酸殘基」包括改良抗體活性之胺基酸殘基。應瞭解，增強活性之胺基酸殘基可置換較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置處之胺基酸殘

基，且此外，在一或多個CDR內可存在一個以上增強活性之胺基酸殘基。增強活性之胺基酸殘基包括改良抗體(例如與人類IL-12結合之抗人類IL-12抗體)之結合特異性/親和力的胺基酸殘基。增強活性之胺基酸殘基亦意欲包括改良抗體(例如，抑制人類IL-12之人類IL-12抗體)之中和效能的胺基酸殘基。

術語「 C_{max} 」係指在藥劑投與後在個體中所觀測之該藥劑的最大或峰值血清或血漿濃度。

術語「 T_{max} 」係指出現 C_{max} 的時間。

術語「生物可用性」或「F%」係指在投與給定劑型後經吸收且進入全身循環之劑量的分數或百分比。藥劑之劑量可經由任何途徑且較佳經由靜脈內或皮下注射投與。

如本文中所用，術語「給藥」係指投與物質(例如，抗IL-12、抗IL-23抗體)以達成治療目的(例如，治療類風濕性關節炎)。

如本文中所用，術語「每兩週一次給藥方案」、「每兩週一次給藥」及「每兩週一次投藥」係指向個體投與物質(例如，抗IL-12、抗IL-23抗體)以達成治療目的之時程，其中該時程為每隔一週(eow)。每兩週一次給藥方案不意欲包括每週一次給藥方案。較佳每9-19天、更佳每11-17天、甚至更佳每13-15天且最佳每14天投與一次物質。

片語「第一藥劑與第二藥劑組合」中之術語「組合」包括共投與第一藥劑與第二藥劑，例如可將其溶解或混合於同一醫藥學上可接受之載劑中，或先投與第一藥劑隨後投

與第二藥劑，或先投與第二藥劑隨後投與第一藥劑。因此，本發明包括組合治療性治療方法及組合醫藥組合物。

片語「伴隨治療性治療」中之術語「伴隨」包括在存在第二藥劑之情況下投與藥劑。伴隨治療性治療方法包括共投與第一藥劑、第二藥劑、第三藥劑或其他藥劑之方法。伴隨治療性治療方法亦包括在存在第二藥劑或其他藥劑之情況下投與第一藥劑或其他藥劑之方法，其中該第二藥劑或其他藥劑(例如)可能先前已投與。伴隨治療性治療方法可由不同操作者逐步實施。舉例而言，一操作者可向個體投與第一藥劑且第二操作者可向該個體投與第二藥劑，且投與步驟可同時或幾乎同時或以間隔時間實施，只要第一藥劑(及其他藥劑)係在存在第二藥劑(及其他藥劑)之後投與即可。操作者及個體可為相同實體(例如，人類)。

如本文中所用，術語「組合療法」係指投與兩種或兩種以上治療物質，例如，抗IL-12、抗IL-23抗體及另一藥物。一或多種其他藥物可伴隨抗IL-12、抗IL-23抗體之投與而投與，在投與抗IL-12、抗IL-23抗體之前或之後投與。

如本文中所用之術語「套組」係指包含用於投與本發明之抗IL-12、抗IL-23抗體以治療IL-12相關病症之組份的包裝產品。該套組較佳包含容納套組之組份之盒子或容器。該盒或容器附有標籤或美國食品與藥物管理局(Food and Drug Administration)核准方案。該盒或容器容納本發明之組份，其較佳包含於塑膠、聚乙烯、聚丙烯、乙烯或丙烯

容器中。該等容器可為有蓋之管或瓶。套組亦可包括投與抗IL-12、抗IL-23抗體之說明書。

本發明之多個態樣進一步詳細描述於以下子部分中。

I. 結合人類IL-12之人類抗體

本發明提供使用與人類IL-12結合之人類抗體或其抗原結合部分來治療牛皮癬的方法及組合物。本發明亦包括使用結合IL-12與IL-23之抗體之方法及組合物。本發明中所用之人類抗體較佳為重組之中和性人類抗hIL-12抗體。

在一實施例中，本發明中所用之抗體為抗體ABT-874(參見美國專利第6,914,128號)。ABT-874為針對介白素12(IL-12)及IL-23之完全人類抗體。其以極大親和力與IL-12與IL-23所共有之p40次單位結合，IL-12與IL-23為治療牛皮癬(Ps)之明確標靶。

舉例而言，可諸如藉由美國專利第6,914,128號之實例1中所述之噬菌體呈現技術，用hIL-12篩選一或多個人類V_L及V_H cDNA庫來選擇與人類IL-12結合之抗體。人類V_L及V_H cDNA庫之篩選最初鑑別出一系列抗IL-12抗體，其中一種在本文中稱作「Joe 9」(或「Joe 9野生型」)之抗體經選擇以進行進一步開發。Joe 9為具相對較低親和力之人類IL-12抗體(例如，約0.1 sec⁻¹之K_{off})，但適用於特異性結合及偵測hIL-12。藉由如下方式改良Joe 9抗體之親和力：進行重鏈及輕鏈CDR之突變誘發，產生一組「經混合且匹配」且進一步突變之輕鏈及重鏈可變區，產生眾多對hIL-12之親和力增加之其他抗hIL-12抗體(參見美國專利第

6,914,128號之實例1表2(參見本文所附之附錄A的表2)及美國專利第6,914,128號之圖1A-D之序列比對(參見本文中之圖8A-D))。

在該等抗體中，在本文中稱作Y61之人類抗hIL-12抗體顯示結合親和力之顯著改良(例如，約 $2 \times 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$ 之 K_{off})。選擇Y61抗hIL-12抗體以便藉由使重鏈及輕鏈CDR內之特定胺基酸殘基個別地突變來進行進一步親和力成熟。選擇Y61之胺基酸殘基以便基於佔據較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置及/或超突變位置之胺基酸殘基來進行定點突變(選擇性突變誘發方法)。重鏈及輕鏈CDR中所選位置處之取代的概述展示於美國專利第6,914,128號之圖2A-2H(本文中之圖9A-H)中。本發明之較佳重組中和抗體(在本文中稱作J695，亦稱作ABT-874(Abbott Laboratories))由Y61之輕鏈CDR2之位置50處的Gly至Tyr取代及Y61之輕鏈CDR3之位置94處的Gly至Tyr取代產生。

本發明中所用之一組抗IL-12抗體(在Joe 9野生型至J695之譜系上)之重鏈及輕鏈可變區的胺基酸序列比對展示於美國專利第6,914,128號之圖1A-1D(本文中之圖8A-D)中。該等序列比對允許在Joe 9至J695之譜系上鑑別結合hIL-12之本發明抗體之較佳重鏈及輕鏈可變區的一致序列，以及CDR3、CDR2及CDR1之一致序列。此外，US 6,914,128之圖2A-2H(本文中之圖9A-H)中概述之Y61突變誘發分析允許在Y61至J695之譜系(其涵蓋相對於Y61加以修飾，但保留良好hIL-12結合特徵之序列)上鑑別結合hIL-12之重鏈及

輕鏈可變區之一致序列以及結合 hIL-12 之 CDR3、CDR2 及 CDR1 之一致序列。以下概述如由隨附序列表中之序列識別號所識別之本發明的較佳 CDR、VH 及 VL 序列 (包括一致序列)。

SEQ ID NO:	抗體鏈	區	序列
1	一致 Joe 9 至 J695	CDR H3	(H/S)-G-S-(H/Y)-D-(N/T/Y)
2	一致 Joe 9 至 J695	CDR L3	Q-(S/T)-Y-(D/E)-(S/R/K)-(S/G/Y)- (L/F/T/S)-(R/S/T/W/H)-(G/P)-(S/T/A/L)- (R/S/M/T/L)-(V/I/T/M/L)
3	一致 Joe 9 至 J695	CDR H2	F-I-R-Y-D-G-S-N-K-Y-Y-A-D-S-V-K-G
4	一致 Joe 9 至 J695	CDR L2	(G/Y)-N-(D/S)-(Q/N)-R-P-S
5	一致 Joe 9 至 J695	CDR H1	F-T-F-S-(S/E)-Y-G-M-H
6	一致 Joe 9 至 J695	CDR L1	(S/T)-G-(G/S)-(R/S)-S-N-I-(G/V)-(S/A)- (N/G/Y)-(T/D)-V-(K/H)
7	一致 Joe 9 至 J695	VH	(完全 VH 序列；參見序列表)
8	一致 Joe 9 至 J695	VL	(完全 VL 序列；參見序列表)
9	一致 Y61 至 J695	CDR H3	H-(G/V/C/H)-(S/T)-(H/T/V/R/I)-(D/S)- (N/K/A/T/S/F/W/H)
10	一致 Y61 至 J695	CDR L3	Q-S-Y-(D/S)-(Xaa)- (G/D/Q/L/F/R/H/N/Y)-T-H-P-A-L-L
11	一致 Y61 至 J695	CDR H2	(F/T/Y)-I-(R/A)-Y-(D/S/E/A)-(G/R)-S- (Xaa)-K-(Y/E)-Y-A-D-S-V-K-G
12	一致 Y61 至 J695	CDR L2	(G/Y/S/T/N/Q)-N-D-Q-R-P-S
13	一致 Y61 至 J695	CDR H1	F-T-F-(Xaa)-(Xaa)-(Y/H)-(G/M/A/N/S)- M-H
14	一致 Y61 至 J695	CDR L1	S-G-G-R-S-N-I-G-(S/C/R/N/D/T)- (N/M/I)-(T/Y/D/H/K/P)-V-K
15	一致 Y61 至 J695	VH	(完全 VH 序列；參見序列表)
16	一致 Y61 至 J695	VL	(完全 VL 序列；參見序列表)
17	Y61	CDR H3	H-G-S-H-D-N
18	Y61	CDR L3	Q-S-Y-D-R-G-T-H-P-A-L-L
19	Y61	CDR H2	F-I-R-Y-D-G-S-N-K-Y-Y-A-D-S-V-K-G

20	Y61	CDR L2	G-N-D-Q-R-P-S
21	Y61	CDR H1	F-T-F-S-S-Y-G-M-H
22	Y61	CDR L1	S-G-G-R-S-N-I-G-S-N-T-V-K
23	Y61	VH	(完全VH序列；參見序列表)
24	Y61	VL	(完全VL序列；參見序列表)
25	J695	CDR H3	H-G-S-H-D-N
26	J695	CDR L3	Q-S-Y-D-R-Y-T-H-P-A-L-L
27	J695	CDR H2	F-I-R-Y-D-G-S-N-K-Y-Y-A-D-S-V-K-G
28	J695	CDR L2	Y-N-D-Q-R-P-S
29	J695	CDR H1	F-T-F-S-S-Y-G-M-H
30	J695	CDR L1	S-G-S-R-S-N-I-G-S-N-T-V-K
31	J695	VH	(完全VH序列；參見序列表)
32	J695	VL	(完全VL序列；參見序列表)

藉由表面電漿共振分析對由Joe 9野生型之親和力成熟產生之抗體進行功能表徵以測定 K_d 及 K_{off} 速率。產生 K_{off} 速率在約 0.1 s^{-1} 至約 $1\times 10^{-5}\text{ s}^{-1}$ 之範圍內且更佳 K_{off} 為約 $1\times 10^{-4}\text{ s}^{-1}$ 至 $1\times 10^{-5}\text{ s}^{-1}$ 或 $1\times 10^{-5}\text{ s}^{-1}$ 以下之一系列抗體。亦如美國專利第6,914,128號之實例3中所述在活體外表徵抗體抑制植物性血球凝集素(PHA)母細胞增殖之能力。產生 IC_{50} 值在約 $1\times 10^{-6}\text{ M}$ 至約 $1\times 10^{-11}\text{ M}$ 之範圍內、更佳為約 $1\times 10^{-10}\text{ M}$ 至 $1\times 10^{-11}\text{ M}$ 或 $1\times 10^{-11}\text{ M}$ 以下之一系列抗體。

因此，在一態樣中，本發明提供使用經分離人類抗體或其抗原結合部分之方法及組合物，該經分離人類抗體或其抗原結合部分與人類IL-12結合且如藉由表面電漿共振所測定以 0.1 s^{-1} 或該數值以下之 K_{off} 速率常數與人類IL-12解離，或其在活體外植物性血球凝集素母細胞增殖檢定(PHA檢定)中以 $1\times 10^{-6}\text{ M}$ 或該數值以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖。在較佳實施例中，經分離之人類IL-12抗體或其抗原結合部分以 $1\times 10^{-2}\text{ s}^{-1}$ 或該數值以下之 K_{off} 速率常數與人類IL-12解離，或在活體外PHA檢定中以

1×10^{-7} M或該數值以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖。在更佳實施例中，經分離之人類IL-12抗體或其抗原結合部分以 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 或該數值以下之 K_{off} 速率常數與人類IL-12解離，或在活體外PHA檢定中以 1×10^{-8} M或該數值以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖。在更佳實施例中，經分離之人類IL-12抗體或其抗原結合部分以 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 或該數值以下之 K_{off} 速率常數與人類IL-12解離，或在活體外PHA檢定中以 1×10^{-9} M或該數值以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖。在更佳實施例中，經分離之人類IL-12抗體或其抗原結合部分以 $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 或該數值以下之 K_{off} 速率常數與人類IL-12解離，或在活體外PHA檢定中以 1×10^{-10} M或該數值以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖。在甚至更佳實施例中，經分離之人類IL-12抗體或其抗原結合部分以 $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 或該數值以下之 K_{off} 速率常數與人類IL-12解離，或在活體外PHA檢定中以 1×10^{-11} M或該數值以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖。

可藉由表面電漿共振(參見美國專利第6,914,128號之實例5)測定IL-12抗體之解離速率常數(K_{off})。一般而言，表面電漿共振分析使用BIAcore系統(Pharmacia Biosensor, Piscataway, NJ)藉由表面電漿共振(SPR)量測配位體(固定於生物感應器基質上之重組人類IL-12)與被分析物(溶液中之抗體)之間的即時結合相互作用。亦可藉由固定被分析物(生物感應器基質上之抗體)及呈現配位體(溶液中之重組

IL-12)來進行表面電漿分析。可使用若干種合適之活體外檢定中之一或多者來評估IL-12抗體或其抗原結合部分之中和活性(參見美國專利第6,914,128號之實例3)。

此項技術中熟知抗體重鏈及輕鏈CDR在抗體對抗原之結合特異性/親和力中起重要作用。因此，本發明涵蓋具有Joe 9之輕鏈及重鏈CDR之人類抗體，以及具有經修飾以改良抗體之結合特異性/親和力之CDR的其他抗體。如美國專利第6,914,128號之實例1中所示，對輕鏈及重鏈CDR之一系列修飾引起人類抗hIL-12抗體之親和力成熟。在Joe 9野生型至J695範圍內之結合人類IL-12之一系列人類抗體的重鏈及輕鏈可變區胺基酸序列比對展示於美國專利第6,914,128號之圖1A-1D(本文中之圖8A-D)中。可由序列比對來確定抗體之CDR之一致序列基元。舉例而言，Joe 9至J695之譜系之VH CDR3的一致基元包含以下胺基酸序列：(H/S)-G-S-(H/Y)-D-(N/T/Y)(SEQ ID NO: 1)，其涵蓋SEQ ID NO: 7中所示之一致HCVR之位置95至102的胺基酸。VL CDR3之一致基元包含以下胺基酸序列：Q-(S/T)-Y-(D/E)-(S/R/K)-(S/G/Y)-(L/F/T/S)-(R/S/T/W/H)-(G/P)-(S/T/A/L)-(R/S/M/T/L-V/I/T/M/L)(SEQ ID NO: 2)，其涵蓋SEQ ID NO: 8中所示之一致LCVR之位置89至97的胺基酸。

因此，在另一態樣中，本發明提供包含經分離人類抗體或其抗原結合部分之方法及組合物，該經分離人類抗體或其抗原結合部分具有以下特徵：

a) 在活體外PHA檢定中以 1×10^{-6} M或 1×10^{-6} M以下之

IC₅₀抑制植物性血球凝集素母細胞增殖；

b) 具有包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；及

c) 具有包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

在一較佳實施例中，抗體進一步包括包含以下胺基酸序列之 VH CDR2：F-I-R-Y-D-G-S-N-K-Y-Y-A-D-S-V-K-G (SEQ ID NO: 3) (其涵蓋包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之一致 HCVR 之位置 50 至 65 的胺基酸) 且進一步包括包含以下胺基酸序列之 VL CDR2：(G/Y)-N-(D/S)-(Q/N)-R-P-S (SEQ ID NO: 4) (其涵蓋包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8 之一致 LCVR 之位置 50 至 56 的胺基酸)。

在另一較佳實施例中，抗體進一步包括包含以下胺基酸序列之 VH CDR1：F-T-F-S-(S/E)-Y-G-M-H (SEQ ID NO: 5) (其涵蓋包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之一致 HCVR 之位置 27 至 35 的胺基酸) 且進一步包括包含以下胺基酸序列之 VL CDR1：(S/T)-G-(G/S)-(R/S)-S-N-I-(G/V)-(S/A)-(N/G/Y)-(T/D)-V-(K/H) (SEQ ID NO: 6) (其涵蓋包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8 之一致 LCVR 之位置 24 至 34 的胺基酸)。

在另一較佳實施例中，本發明中所用之抗體包括包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列之 HCVR 及包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列之 LCVR。

可基於對 Y61 進行之產生 J695 抗體之突變分析來確定其他一致基元 (概述於美國專利第 6,914,128 號之圖 2A-2H 中；本文中之圖 9A-H)。如美國專利第 6,914,128 號之圖 2A-

2H(本文中之圖9A-H)中所示之圖所顯示，Y61之重鏈及輕鏈CDR之某些殘基可經取代而不顯著損害抗體之hIL-12結合特性。舉例而言，在CDR H1中位置30處經12個不同之胺基酸殘基的個別取代不會顯著降低抗體之 K_{off} 速率，表明該位置可經多種不同胺基酸殘基取代。因此，基於突變分析(亦即，Y61內可經其他胺基酸殘基取代之位置)來確定一致基元。重鏈及輕鏈CDR3之一致基元分別展示於SEQ ID NO: 9及SEQ ID NO: 10，重鏈及輕鏈CDR2之一致基元分別展示於SEQ ID NO: 11及SEQ ID NO: 12，且重鏈及輕鏈CDR1之一致基元分別展示於SEQ ID NO: 13及SEQ ID NO: 14。VH及VL區之一致基元分別展示於SEQ ID NO: 15及SEQ ID NO: 16。

因此，在一態樣中，本發明包括經分離人類抗體或其抗原結合部分，其具有以下特徵：

a) 在活體外PHA檢定中以 1×10^{-9} M或 1×10^{-9} M以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖；

b) 具有包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之重鏈CDR3；及

c) 具有包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之輕鏈CDR3。

在一較佳實施例中，抗體進一步包括包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之VH CDR2且進一步包括包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列之VL CDR2。

在另一較佳實施例中，抗體進一步包括包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列之VH CDR1且進一步包括包含SEQ ID NO:

14之胺基酸序列之VL CDR1。

在另一較佳實施例中，本發明中所用之抗體包括包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列之HCVR及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之LCVR。

可藉由以CDR3之PCR突變誘發使Joe 9野生型親和力成熟來產生本發明中所用之較佳抗體，人類抗hIL-12抗體Y61(如美國專利第6,914,128號之實例1中所述)。Y61具有根據表面電漿共振及活體外中和檢定所測定之改良之特異性/結合親和力。Y61之重鏈及輕鏈CDR3分別展示於SEQ ID NO: 17及SEQ ID NO: 18，Y61之重鏈及輕鏈CDR2分別展示於SEQ ID NO: 19及SEQ ID NO: 20，且Y61之重鏈及輕鏈CDR1分別展示於SEQ ID NO: 21及SEQ ID NO: 22。Y61之VH具有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列且Y61之VL具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列(該等序列亦展示於美國專利第6,914,128號之圖1A-1D(本文中之圖8A-D)中，與Joe9比對)。

因此，在另一態樣中，本發明提供(feature)經分離人類抗體或其抗原結合部分之用途，該經分離人類抗體或其抗原結合部分

a) 在活體外PHA檢定中以 1×10^{-9} M或 1×10^{-9} M以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖；

b) 具有包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之重鏈CDR3；且

c) 具有包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之輕鏈CDR3。

在一較佳實施例中，本發明之方法及組合物中所用之經分離人類抗體或其抗原結合部分具有包含SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之輕鏈CDR2。

在另一較佳實施例中，本發明之方法及組合物中所用之經分離人類抗體或其抗原結合部分具有包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之重鏈CDR1及包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之輕鏈CDR1。

在另一較佳實施例中，本發明之方法及組合物中所用之經分離人類抗體或其抗原結合部分包括包含SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之輕鏈可變區。

在某些實施例中，全長抗體包含諸如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA及IgE恆定區之重鏈恆定區，及其中的任何異型變異體，如Kabat(Kabat, E.A.等人，(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第五版，美國衛生及人類服務部，NIH公開號91-3242)中所述。抗體重鏈恆定區較佳為IgG1重鏈恆定區。或者，抗體部分可為Fab片段、F(ab'₂)片段或單鏈Fv片段。

對Y61之個別殘基之修飾使得產生美國專利第6,914,128號之圖2A-2H(本文中之圖9A-H)中所示之一組抗體。藉由表面電漿共振及/或活體外中和檢定來測定各抗體之特異性/結合親和力。

因此，在另一態樣中，本發明提供一種經分離人類抗體

或其抗原結合部分，其

a) 在活體外PHA檢定中以 1×10^{-9} M 或 1×10^{-9} M 以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖；

b) 具有包含選自由SEQ ID NO: 404-SEQ ID NO: 469組成之群之胺基酸序列的重鏈CDR3；且

c) 具有包含選自由SEQ ID NO: 534-SEQ ID NO: 579組成之群之胺基酸序列的輕鏈CDR3。

在較佳實施例中，本發明之方法及組合物中所用之經分離人類抗體或其抗原結合部分具有包含選自由SEQ ID NO: 335-SEQ ID NO: 403組成之群之胺基酸序列的重鏈CDR2；及包含選自由SEQ ID NO: 506-SEQ ID NO: 533組成之群之胺基酸序列的輕鏈CDR2。

在另一較佳實施例中，經分離人類抗體或其抗原結合部分具有包含選自由SEQ ID NO: 288-SEQ ID NO: 334組成之群之胺基酸序列的重鏈CDR1；及包含選自由SEQ ID NO: 470-SEQ ID NO: 505組成之群之胺基酸序列的輕鏈CDR1。

在另一較佳實施例中，經分離人類抗體或其抗原結合部分包括包含SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之輕鏈可變區。

在某些實施例中，全長抗體包含諸如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA及IgE恆定區之重鏈恆定區，及其中的任何異型變異體，如Kabat(Kabat, E.A.等人，(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第五版，美國衛生及人類服務部，NIH公開號91-3242號)中所述。



抗體重鏈恆定區較佳為IgG1重鏈恆定區。或者，抗體部分可為Fab片段、F(ab'₂)片段或單鏈Fv片段。

可用於本發明中之尤其較佳之重組中和抗體J695係藉由抗體Y61之接觸及超突變胺基酸殘基之定點突變誘發產生(參見美國專利第6,914,128號之實例2及下文部分III)。由於在Y61中在輕鏈CDR2之位置50處之Gly至Tyr取代及在輕鏈CDR3之位置94處之Gly至Tyr取代，因此J695不同於Y61。J695之重鏈及輕鏈CDR3分別展示於SEQ ID NO: 25及SEQ ID NO: 26中，J695之重鏈及輕鏈CDR2分別展示於SEQ ID NO: 27及SEQ ID NO: 28中，且J695之重鏈及輕鏈CDR1分別展示於SEQ ID NO: 29及SEQ ID NO: 30中。J695之VH具有SEQ ID NO: 31之胺基酸序列且J695之VL具有SEQ ID NO: 32之胺基酸序列(該等序列亦展示於之美國專利第6,914,128號之圖1A-1D(本文中之圖8A-D)中)，與Joe9比對)。

因此，在另一態樣中，本發明提供一種經分離人類抗體或其抗原結合部分，其a)在活體外PHA檢定中以 1×10^{-9} M或 1×10^{-9} M以下之IC₅₀抑制植物性血球凝集素母細胞增殖；b)具有包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈CDR3；且c)具有包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈CDR3。

在一較佳實施例中：本發明中所用之經分離人類抗體或其抗原結合部分具有包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列之輕鏈

CDR2。

在另一較佳實施例中，本發明中所用之經分離人類抗體或其抗原結合部分具有包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列之重鏈CDR1及包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列之輕鏈CDR1。

在另一較佳實施例中，本發明中所用之經分離人類抗體或其抗原結合部分具有包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 32之胺基酸序列之輕鏈可變區。

在某些實施例中，全長抗體包含諸如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA及IgE恆定區之重鏈恆定區，及其中的任何異型變異體，如Kabat(Kabat, E.A.等人，(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第五版，美國衛生及人類服務部，NIH公開號91-3242號)中所述。抗體重鏈恆定區較佳為IgG1重鏈恆定區。或者，抗體部分可為Fab片段、F(ab'₂)片段或單鏈Fv片段。

可使Joe 9至J695之譜系或Y61至J695之譜系上之抗體之CDR3、CDR2及CDR1的較佳一致序列中發生其他突變以提供本發明之其他抗IL-12抗體。可使用標準分子生物學技術(諸如藉由PCR突變誘發，靶向輕鏈及/或重鏈CDR中之個別接觸或超突變胺基酸殘基)來實施此等修飾方法，接著如本文中所述對經修飾抗體進行動力學及功能分析(例如，美國專利第6,914,128號之實例3中所述之中和檢定，及如美國專利第6,914,128號之實例5中所述之BIAcore

分析)。

因此，在另一態樣中，本發明提供經分離人類抗體或其抗原結合部分之用途，該經分離人類抗體或其抗原結合部分

a) 在活體外PHA檢定中以 1×10^{-6} M 或 1×10^{-6} M 以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖；

b) 包括包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈CDR3、包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之重鏈CDR1，或其在較佳選擇性突變誘發位置或超突變位置處具有一或多個胺基酸取代的突變體，其中該突變體具有比包括包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之重鏈CDR3、包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之重鏈CDR1的抗體高不超過10倍之 k_{off} 速率；且

c) 包括包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之輕鏈CDR3、包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之輕鏈CDR1，或其在較佳選擇性突變誘發位置或超突變位置處具有一或多個胺基酸取代的突變體，其中該突變體具有比包括包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之輕鏈CDR3、包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之輕鏈CDR1的抗體高不超過10倍之 k_{off} 速率。

在另一態樣中，本發明提供經分離人類抗體或其抗原結合部分之用途，該經分離人類抗體或其抗原結合部分

a) 在活體外PHA檢定中以 1×10^{-9} M 或 1×10^{-9} M 以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖；

b) 包括包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列之重鏈 CDR3、包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列之重鏈 CDR2 及包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列之重鏈 CDR1，或其在較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置處具有一或多個胺基酸取代的突變體，其中該突變體具有比包括包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列之重鏈 CDR3、包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列之重鏈 CDR2 及包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列之重鏈 CDR1 的抗體高不超過 10 倍之 k_{off} 速率；且

c) 包括包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3、包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2 及包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1，或其在較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置處具有一或多個胺基酸取代的突變體，其中該突變體具有比包括包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3、包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2 及包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1 的抗體高不超過 10 倍之 k_{off} 速率。

一般熟習此項技術者亦將瞭解，例如在 Y61 或 J695 中，可使抗體之 CDR 區發生其他突變以提供本發明之其他抗 IL-12 抗體。可使用如上所述之標準分子生物學技術來實施此等修飾方法。可分別如美國專利第 6,914,128 號之實例 3 及美國專利第 6,914,128 號之實例 5 中所述來進行對經修飾抗體之功能及動力學分析。對 Y61 之個別殘基的修飾(達成

對 J695 之鑑別)展示於美國專利第 6,914,128 號之圖 2A-2H(本文中之圖 9A-H)中且描述於美國專利第 6,914,128 號之實例 2 中。

因此，在另一態樣中，本發明提供經分離人類抗體或其抗原結合部分之用途，該經分離人類抗體或其抗原結合部分

a) 在活體外 PHA 檢定中以 1×10^{-9} M 或 1×10^{-9} M 以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖；

b) 包括包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列之重鏈 CDR3、包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列之重鏈 CDR2 及包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列之重鏈 CDR1，或其在較佳選擇性突變誘發位置或超突變位置處具有一或多個胺基酸取代的突變體，其中該突變體具有比包括包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列之重鏈 CDR3、包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列之重鏈 CDR2 及包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列之重鏈 CDR1 的抗體高不超過 10 倍之 k_{off} 速率；且

c) 包括包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3、包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2 及包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1，或其在較佳選擇性突變誘發位置或超突變位置處具有一或多個胺基酸取代的突變體，其中該突變體具有比包括包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3、包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2 及包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1 的抗體高不超過 10 倍之 k_{off} 速率。

在另一態樣中，本發明提供經分離人類抗體或其抗原結合部分之用途，該經分離人類抗體或其抗原結合部分

a) 在活體外PHA檢定中以 1×10^{-9} M 或 1×10^{-9} M 以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖；

b) 包括包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈CDR3、包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列之重鏈CDR1，或其在較佳選擇性突變誘發位置或超突變位置處具有一或多個胺基酸取代的突變體，其中該突變體具有比包括包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈CDR3、包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之重鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列之重鏈CDR1的抗體高不超過10倍之 k_{off} 速率；且

c) 包括包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈CDR3、包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列之輕鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列之輕鏈CDR1，或其在較佳選擇性突變誘發位置或超突變位置處具有一或多個胺基酸取代的突變體，其中該突變體具有比包括包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈CDR3、包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列之輕鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列之輕鏈CDR1的抗體高不超過10倍之 k_{off} 速率。

在另一實施例中，本發明提供經分離人類抗體或其抗原結合部分之用途，其中和人類IL-12及至少一種選自由狒狒IL-12、狓猿IL-12、黑猩猩IL-12、獼猴IL-12及恆河猴IL-12組成之群之其他靈長類動物IL-12的活性，但其不中

和小鼠 IL-12 之活性。

II. 重組人類抗體之選擇

可用於本發明中之重組人類抗體可藉由篩選使用由源自人類淋巴細胞之 mRNA 製備之人類 VL 及 VH cDNA 製備的重組組合抗體庫、較佳 scFv 噬菌體呈現庫來分離。鑑別可用於本發明之方法及組合物中之抗體的方法描述於以引用的方式併入本文中之美國專利第 6,914,128 號中。此項技術中已知用於製備及篩選此等庫之方法。除用於產生噬菌體呈現庫之市售套組(例如, Pharmacia 重組噬菌體抗體系統, 目錄號 27-9400-01; 及 Stratagene *SurfZAP*TM 噬菌體呈現套組, 目錄號 240612)外, 尤其可用於產生及篩選抗體呈現庫之方法及試劑的實例可見於(例如)Kang 等人, PCT 公開案第 WO 92/18619 號; Winter 等人, PCT 公開案第 WO 92/20791 號; Breitling 等人, PCT 公開案第 WO 93/01288 號; McCafferty 等人, PCT 公開案第 WO 92/01047 號; Garrard 等人, PCT 公開案第 WO 92/09690 號; Fuchs 等人, (1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372; Hay 等人, (1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85; Huse 等人, (1989) *Science* 246:1275-1281; McCafferty 等人, *Nature* (1990) 348:552-554; Griffiths 等人, (1993) *EMBO J* 12:725-734; Hawkins 等人, (1992) *J Mol Biol* 226:889-896; Clackson 等人, (1991) *Nature* 352:624-628; Gram 等人, (1992) *PNAS* 89:3576-3580; Garrad 等人, (1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377; Hoogenboom 等人, (1991) *Nuc Acid Res*

19:4133-4137；及Barbas等人，(1991) *PNAS* 88:7978-7982 中。

此方法中所用之抗體庫較佳為由人類VL及VH cDNA製備之scFv庫。較佳使用重組人類IL-12作為抗原以選擇對IL-12具有結合活性之人類重鏈及輕鏈序列來篩選scFv抗體庫。為選擇對IL-12之p35次單位或p70異型二聚體具特異性之抗體，在存在過量游離p40次單位之情況下進行篩選檢定。如美國專利第6,914,128號之實例1中所述，可例如藉由微Friguet滴定來確定次單位優先性。

一旦初始人類VL及VH區段經選擇，則進行「混合及匹配」實驗(其中針對IL-12結合篩選不同對的所選VL與VH區段)以選擇較佳VL/VH對組合(參見美國專利第6,914,128號之實例1)。另外，為進一步改良hIL-12結合之親和力及/或降低其解離速率常數，可以與在自然免疫反應期間達成抗體親和力成熟之活體內體細胞突變方法類似的方法使一或多個較佳VL/VH對之VL及VH區段(較佳在VH及/或VL之CDR3區內)隨機突變。可藉由使用分別與VH CDR3或VL CDR3互補之PCR引子擴增VH及VL區來實現此活體外親和力成熟，該等引子已在特定位置處經四種核苷酸鹼基之任意混合物「穿刺」以使得所得PCR產物編碼VH及VL區段，在該等VH及VL區段中隨機突變已經引入VH及/或VL CDR3區中。可針對與hIL-12之結合對該等隨機突變之VH及VL區段進行再選擇及再篩選，且可選擇對於IL-12結合展現高親和力及低解離速率之序列。美國專利第6,914,128



號之附錄A之表2(參見本文所附之附錄A之表2)展示由活體外親和力成熟產生之顯示變異結合特異性/親和力的抗體。

在自重組免疫球蛋白呈現庫選擇、分離及篩選本發明之抗hIL-12抗體之後，可自一或多個噬菌體粒子(例如，自噬菌體基因組)回收編碼所選抗體之核酸且藉由標準重組DNA技術將該核酸次選殖至其他表現載體中。必要時，可對核酸作進一步處理以產生本發明之其他抗體形式(例如，與編碼其他免疫球蛋白域(諸如其他恆定區)之核酸連接)。為表現藉由篩選組合庫而分離之重組人類抗體，如下文部分IV中進一步詳細描述，將編碼抗體之DNA選殖至重組表現載體中且引入哺乳動物宿主細胞中。

藉由噬菌體呈現技術來選擇人類IL-12結合抗體之方法及藉由CDR區之隨機或定點突變誘發使所選抗體親和力成熟之方法進一步詳細描述於美國專利第6,914,128號之實例1中。

如美國專利第6,914,128號之實例1中所述，人類VL及VH cDNA庫之篩選鑑別出一系列抗IL-12抗體，其中Joe 9抗體經選擇以進行進一步開發。Joe 9之重鏈可變區與選自VBASE資料庫之重鏈生殖系序列的比較揭示Joe 9類似於COS-3生殖系序列。COS-3屬於生殖系序列之V_H3家族。

V_H3家族為人類VH生殖系譜之部分，根據核苷酸序列同源性，人類VH生殖系譜分為七個家族：V_H1-V_H7 (Tomlinson等人，(1992) *J. Mol. Biol.*, 227, 776-798及Cook

等人，(1995) *Immunology Today*, 16, 237-242)。V_H3家族含有最大數目之成員且對生殖系譜作出最大貢獻。對於任何給定人類V_H3生殖系抗體序列而言，整個V_H3家族內之胺基酸序列一致性較高(例如參見Tomlinson等人，(1992) *J. Mol. Biol.*, 227, 776-798 及 Cook 等人，(1995) *Immunology Today*, 16, 237-242)。V_H3家族之任何兩個生殖系VH序列之間的胺基酸序列一致性範圍在約100個VH殘基內有69-98個殘基一致之範圍內變化(亦即，任何兩個生殖系VH序列之間有69%-98%之胺基酸序列同源性)。對於大多數生殖系序列對而言，存在至少80個或80個以上之一致胺基酸殘基(亦即，至少80%之胺基酸序列同源性)。V_H3家族成員之間較高程度的胺基酸序列同源性使得某些胺基酸殘基存在於VH鏈之CDR及構架區中之關鍵位點處。該等胺基酸殘基賦予CDR以結構特徵。

關於抗體結構之研究已展示可根據佔據CDR及構架區中某些位置之關鍵胺基酸殘基將CDR組態分為具有典型CDR結構之家族。因此，在具有關於一致關鍵胺基酸殘基之典型結構之不同抗體中存在類似之局部CDR組態(Chothia等人，(1987) *J. Mol. Biol.*, 196, 901-917及Chothia等人，(1989) *Nature*, 342, 877-883)。在V_H3家族內，在CDR1及CDR2典型結構之關鍵位點處存在胺基酸殘基一致性之保守(Chothia等人，(1992) *J. Mol. Biol.*, 227, 799-817)。

COS-3生殖系VH基因為V_H3家族成員且為3-30(DP-49)生殖系VH等位基因之變異體。COS-3僅在5個位置上與Joe9

VH胺基酸序列不同。Joe9 VH與COS-3之間以及Joe9 VH與其他V_H3家族成員之間較高程度之胺基酸序列同源性亦賦予較高程度之CDR結構同源性(Chothia等人，(1992) *J. Mol. Biol.*, 227, 799-817；Chothia等人，(1987) *J. Mol. Biol.*, 196, 901-917及Chothia等人，(1989) *Nature*, 342, 877-883)。

基於與Joe 9之較高胺基酸序列及典型結構相似性，熟習此項技術者將瞭解到，其他V_H3家族成員亦可用於產生與人類IL-12結合之抗體。此舉可例如藉由以鏈改組技術(Winter等人，(1994) *Annual Rev. Immunol.*, 12, 433-55)選擇適當VL或藉由將來自齧齒動物或其他人類抗體之CDR(包括來自本發明抗體之CDR)移植至V_H3家族構架上來實施。

根據核苷酸序列同源性將人類V_λ生殖系譜分為10個家族(Williams等人，(1996) *J. Mol. Biol.*, 264, 220-232)。Joe 9之輕鏈可變區與選自VBASE資料庫之輕鏈生殖系序列的比較揭示Joe 9類似於DPL8_λ生殖系。Joe9 VL僅在四個構架位置上與DPL8序列不同，且與其他V_λ1家族成員之構架序列高度同源。基於與Joe 9之較高胺基酸序列同源性及典型結構相似性，其他V_λ1家族成員亦可用於產生與人類IL-12結合之抗體。此舉可例如藉由以鏈改組技術(Winter等人，同上)選擇適當VH或藉由將來自齧齒動物或其他人類抗體之CDR(包括來自本發明抗體之CDR)移植至V_λ1家族構架上來實施。

本發明之方法意欲包括與hIL-12結合之重組抗體，其包

含源自生殖系序列之 V_H3 家族成員之重鏈可變區及源自生殖系序列之 $V_{\lambda}1$ 家族成員之輕鏈可變區。此外，熟習此項技術者將瞭解到任何 V_H3 家族成員重鏈序列可與任何 $V_{\lambda}1$ 家族成員輕鏈序列組合。

熟習此項技術者亦將瞭解到致使生殖系之胺基酸序列改變之DNA序列多態現象可存在於群體(例如，人類群體)內。生殖系序列之此基因多態現象可因自然等位基因變異而存在於群體內之個體間。此等自然等位基因變異通常可引起基因之核苷酸序列1%-5%變異。任何及所有此等核苷酸變異及所引起之生殖系序列中之胺基酸多態現象(由自然等位基因變異引起)意欲在本發明之範疇內。

因此，在一態樣中，本發明提供一種經分離人類抗體或其抗原結合部分，其具有以下特徵：

a) 其與人類IL-12結合且如藉由表面電漿共振所測定以 0.1 s^{-1} 或該數值以下之 k_{off} 速率常數與人類IL-12解離，或其在活體外植物性血球凝集素母細胞增殖檢定(PHA檢定)中以 $1 \times 10^{-6}\text{ M}$ 或該數值下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖。

b) 具有包含選自 V_H3 生殖系家族成員之胺基酸序列的重鏈可變區，其中該重鏈可變區在接觸位置或超突變位置處具有帶有活性增強之胺基酸殘基的突變。

c) 具有包含選自 $V_{\lambda}1$ 生殖系家族成員之胺基酸序列的輕鏈可變區，其中該輕鏈可變區在較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置處具有帶有活性增強之胺基酸

殘基的突變。

在一較佳實施例中，經分離人類抗體或抗原結合部分在重鏈CDR3中具有突變。在另一較佳實施例中，經分離人類抗體或抗原結合部分在輕鏈CDR3中具有突變。在另一較佳實施例中，經分離人類抗體或抗原結合部分在重鏈CDR2中具有突變。在另一較佳實施例中，經分離人類抗體或抗原結合部分在輕鏈CDR2中具有突變。在另一較佳實施例中，經分離人類抗體或抗原結合部分在重鏈CDR1中具有突變。在另一較佳實施例中，經分離人類抗體或抗原結合部分在輕鏈CDR1中具有突變。

基於介於 V_H3 生殖系家族成員間或介於輕鏈 $V_\lambda1$ 生殖系家族成員間較高的胺基酸序列相似性，一般熟習此項技術者將瞭解到，生殖系序列之突變可提供與人類IL-12結合之其他抗體。美國專利第6,914,128號之表1(參見本文所附之附錄A之表1)展示 V_H3 家族成員之生殖系序列且展現該等家族成員內之顯著序列同源性。美國專利第6,914,128號之表1(參見本文所附之附錄A之表1)中亦展示 $V_\lambda1$ 家族成員之生殖系序列。Joe 9之重鏈及輕鏈序列係提供作為比較之用。 V_H3 或 $V_\lambda1$ 家族成員之生殖系序列之突變可(例如)在與本發明抗體中所發生之突變(例如Joe 9中之突變)相同之胺基酸位置處發生。可使用標準分子生物學技術(諸如藉由PCR突變誘發)，靶向生殖系序列中之個別胺基酸殘基來進行修飾，接著如本文中所述對經修飾抗體進行動力學及功能分析(例如，美國專利第6,914,128號之實例3中所述之中和檢

定，及如美國專利第6,914,128號之實例5中所述之BIAcore分析)。

因此，在一個態樣中，本發明提供經分離人類抗體或其抗原結合部分之用途，該經分離人類抗體或其抗原結合部分具有以下特徵：

a) 具有包含選自由SEQ ID NO: 595-667組成之群之胺基酸序列的重鏈可變區，其中該重鏈可變區在較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置處具有帶有活性增強之胺基酸殘基的突變。

b) 具有包含選自由SEQ ID NO: 669-675組成之群之胺基酸序列的輕鏈可變區，其中該輕鏈可變區在較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置處具有帶有活性增強之胺基酸殘基的突變。

基於介於Joe 9與COS-3重鏈生殖系序列間及介於Joe 9與DPL8 λ 生殖系序列間較高的胺基酸序列相似性，一般熟習此項技術者將瞭解到，該等生殖系序列之CDR區之其他突變可提供與人類IL-12結合之其他抗體。可使用如上所述之標準分子生物學技術來實施此等修飾方法。

因此，在一個態樣中，本發明提供經分離人類抗體或其抗原結合部分之用途，該經分離人類抗體或其抗原結合部分具有以下特徵：

a) 其可與人類IL-12結合，且如藉由表面電漿共振所測定係以 0.1 s^{-1} 或該數值以下之 k_{off} 速率常數與人類IL-12解離，或其在活體外植物性血球凝集素母細胞增殖檢定



(PHA檢定)中係以 1×10^{-6} M或該數值以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖。

b)具有包含COS-3生殖系胺基酸序列之重鏈可變區，其中該重鏈可變區在較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置處具有帶有活性增強之胺基酸殘基的突變。

c)具有包含DPL8生殖系胺基酸序列之輕鏈可變區，其中該輕鏈可變區在較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置處具有帶有活性增強之胺基酸殘基的突變。

由於佔據輕鏈及重鏈可變區中CDR及構架區中之關鍵位置的某些胺基酸殘基，該等區處具有結構特徵。詳言之，CDR2及CDR1區經受典型結構分類。因為在家族成員之間存在較高程度之胺基酸序列同源性，所以在家族成員之間存在該等典型特徵。熟習此項技術者將瞭解到，在賦予該等典型結構之胺基酸殘基處之修飾將產生與IL-12結合之其他抗體。可使用如上所述之標準分子生物技術來進行修飾。

因此，另一態樣中，本發明提供經分離人類抗體或其抗原結合部分之用途，該經分離人類抗體或其抗原結合部分具有以下特徵：

a) 其與人類IL-12結合且如藉由表面電漿共振所測定以 0.1 s^{-1} 或該數值以下之 k_{off} 速率常數與人類IL-12解離，或其在活體外植物性血球凝集素母細胞增殖檢定(PHA檢定)中以 1×10^{-6} M或該數值以下之 IC_{50} 抑制植物性血球凝集素母細胞增殖；

b) 具有包含選自 V_H3 生殖系家族成員之胺基酸序列的重鏈可變區，其中該重鏈可變區包含在結構上與來自其他 V_H3 生殖系家族成員之 CDR2 類似的 CDR2，及在結構上與來自其他 V_H3 生殖系家族成員之 CDR1 類似的 CDR1，且其中該重鏈可變區在較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置處具有帶有活性增強之胺基酸殘基的突變；

c) 具有包含選自 $V_{\lambda}1$ 生殖系家族成員之胺基酸序列的輕鏈可變區，其中該輕鏈可變區包含在結構上與來自其他 $V_{\lambda}1$ 生殖系家族成員之 CDR2 類似的 CDR2，及在結構上與來自其他 $V_{\lambda}1$ 生殖系家族成員之 CDR1 類似的 CDR1，且其中該輕鏈可變區在較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置處具有帶有活性增強之胺基酸殘基的突變。

本發明中所用之重組人類抗體具有與選自 VBASE 資料庫之人類生殖系免疫球蛋白序列同源之可變區及恆定區。重組人類抗體之突變(例如，藉由隨機突變誘發或 PCR 突變誘發)產生不由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸。此外，由於在 B 細胞發育期間發生之正常體細胞突變過程，源自人類供體之重組抗體庫將含有不同於其相應生殖系序列之抗體序列。應注意到，若藉由 PCR 擴增獲得之「生殖系」序列編碼構架區與真實生殖系組態之胺基酸差異(亦即，擴增序列相較於真實生殖系序列之差異)，則可能需要改變該等胺基酸差異以回復至真實生殖系序列(亦即，使構架殘基「回復突變」至生殖系組態)。因此，本發明可視情況包括回復突變步驟。為進行此步驟，首先將

由生殖系編碼之重鏈及輕鏈之胺基酸序列(如例如見於VBASE資料庫中)與突變免疫球蛋白重鏈及輕鏈構架胺基酸序列進行比較，以鑑別突變免疫球蛋白構架序列中與最接近生殖系序列不同的胺基酸殘基。接著，使用基因密碼判定應作出哪些核苷酸改變，將突變免疫球蛋白序列之適當核苷酸回復突變以對應於生殖系序列。藉由諸如PCR介導之突變誘發(其中將突變核苷酸併入PCR引子中以使得PCR產物含有突變)或定點突變誘發之標準方法來進行突變免疫球蛋白構架序列之突變誘發。應針對在抗原結合中之直接或間接作用來研究經鑑別為回復突變之候選者之各胺基酸的作用且經發現在突變後影響人類抗體之任何所需特徵的任何胺基酸不應包括於最終人類抗體中；舉例而言，由選擇性突變誘發方法鑑別之增強活性之胺基酸不應經受回復突變。測定由突變誘發產生之抗體特徵之檢定可包括ELISA、競爭性ELISA、活體外及活體內中和檢定及/或(例如參見美國專利第6,914,128號之實例3)關於來自各種來源(包括人類、靈長類動物及/或其他物種)之組織切片之免疫組織化學。

為最小化經受回復突變之胺基酸之數目，可保留經發現不同於最接近生殖系序列、但與第二生殖系序列中之相應胺基酸相同的彼等胺基酸位置，其限制條件為該第二生殖系序列在所述胺基酸之兩側有至少10個、較佳12個胺基酸與本發明人類抗體之序列相同且共線。此將確保在經本發明人類抗體治療之個體中由專業抗原呈現細胞向免疫系統

呈現之任何肽抗原決定基將不為外來的而與自體抗原(亦即由該第二生殖系序列編碼之免疫球蛋白)相同。回復突變可發生於抗體最佳化之任何階段；回復突變較佳緊接發生於選擇性突變誘發方法之前或之後。回復突變更佳緊接發生於選擇性突變誘發方法之前。

III. 對較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置及/或超突變位置之修飾

通常，可使用如上文部分II中及以引用的方式併入本文中之美國專利第6,914,128號中所述的噬菌體呈現方法來進行具有改良親和力之抗體的選擇。此可藉由使CDR殘基之組合隨機突變且產生含有不同序列之抗體之較大庫來實現。然而，為使該等選擇方法發揮作用，抗體-抗原反應應趨向於平衡以使得隨時間較高親和力抗體優先與抗原結合。當使用噬菌體呈現方法來改良所選抗IL-12抗體之親和力時，在獲得特定程度之所達成親和力(亦即，抗體Y61之親和力)後，不可確定允許建立平衡之選擇條件(大概由於抗原與噬菌體粒子之間的其他非特異性相互作用)。因此，即便較高親和力之抗體亦不可藉由噬菌體呈現方法來選擇。因此，對於至少某些抗體或抗原而言，噬菌體呈現方法在其選擇具有高度改良的結合特異性/親和力之抗體之能力上受到限制。因此，建立稱作選擇性突變誘發方法之方法(其不需要抗體之噬菌體呈現親和力成熟)以克服此侷限性且由本發明提供。儘管此選擇性突變誘發方法係開發用於克服使用噬菌體呈現系統之侷限性，但應注意到此

方法亦可供噬菌體呈現系統使用。此外，選擇性突變誘發方法可用於改良任何抗體之活性。

為改良抗體之活性(例如，親和力或中和活性)，理想地意欲使重鏈與輕鏈兩者中之每一CDR位置突變為每一其他可能之胺基酸殘基。然而，因為在抗體內平均存在70個CDR位置，所以此方法將極其耗時且耗力。因此，本發明之方法允許藉由僅使重鏈及/或輕鏈CDR內之某些所選殘基突變來改良抗體之活性。此外，本發明之方法允許在不影響抗體之其他所需特性的情況下改良抗體活性。

根據一級序列或其在可變區內之位置不能精確預測抗體可變區之哪些胺基酸殘基與抗原接觸。然而，由Kabat等人進行的來自具有不同特異性之抗體之序列的比對已鑑別出CDR為可變區內在抗體之間顯著不同的局部區(Kabat等人，(1971) *Ann. NY Acad. Sci.* 190:382-393；Kabat, E.A.等人，(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第五版，美國衛生及人類服務部，NIH公開號91-3242)。結構研究已展示抗原結合表面係由CDR中存在之胺基酸殘基形成。亦已知CDR外部之其他胺基酸殘基起結構作用或直接牽涉於抗原結合中。因此，對各抗原-抗體對而言，CDR內部及外部之胺基酸殘基可為重要的。

Tomlison等人之序列比對研究鑑別出重鏈及輕鏈CDR1及CDR2中及κ鏈CDR3之一部分中之多個位置，其為體細胞突變之常見位點。(Tomlison等人，(1996) *J. Mol. Biol.*, 256: 813-817)。詳言之，位置H31、H31B、H33、H33B、

H52B、H56、H58、L30、L31、L31A、L50、L53、L91、L92、L93及L94經鑑別為體細胞突變之常見位點。然而，此分析不包括重要的重鏈CDR3區及已知位於抗體結合位點中心之輕鏈CDR3之部分，且可能提供與抗原之重要相互作用。此外，Tomlison等人提出單獨體細胞多樣性未必能預測特定胺基酸在抗原結合中之作用，且提出與抗原接觸之保守性胺基酸殘基及不與抗原接觸之多變性胺基酸殘基。此結論進一步受到關於體細胞突變對抗體親和力之作用的突變研究的支持 (*Sharon, (1990), PNAS, 87:4814-7*)。高親和力抗對偶氮基苯基肼酸酯(Ars)抗體中之19個體細胞突變同時經其相應生殖系殘基置換，從而產生抗Ars抗體之生殖系形式，其具有兩百倍之活性損失。可藉由僅恢復19個體細胞突變中之三者來恢復抗Ars抗體之完全親和力，其表明可允許不影響抗原結合活性之諸多體細胞突變。

結果可部分地由抗體多樣性本身之性質解釋。不成熟B細胞可最初產生識別多種自體抗原或非自體抗原的低親和力抗體。此外，抗體可經歷親和力成熟序列變異過程，其可引起自身反應性。此等低親和力抗體之超突變可用於消除自身反應性(「負向選擇」)且增加對外來抗原之親和力。因此，對大量抗體之一級及結構資料之分析不提供預測以下各者之方法：(1)體細胞超突變位點在親和力成熟方法中相對於在降低對非所需抗原之親和力之方法中的作用或(2)給定胺基酸如何促成特定抗原-抗體對之特性。

另外嘗試藉由分析多種抗原-抗體複合物晶體結構來致力於研究特定胺基酸殘基在抗原識別中之作用(MacCallum等人, (1996) *J. Mol. Biol.* 262: 732-745)。指出位於CDR內部及外部之位置的潛在作用。在所分析之26種結構中之10種以上結構中, CDR中牽涉於抗原結合中的位置包括重鏈中之H31、H33、H50、H52、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98及H100及輕鏈中之L30A、L32、L91、L92、L93、L94、L96。然而, 作者注意到使用該等及其他結構資料來預測抗原接觸可能過高或過低預測接觸位置, 因此推測對於不同抗原可能必須應用不同策略。

Pini等人描述隨機化較大噬菌體呈現庫中之抗體CDR序列的多個殘基以迅速增加抗體親和力(Pini等人, (1998) *J. Biol. Chem.* 273: 21769-21776)。然而, 由Pini等人論述之高親和力抗體在總共八個位置中具有突變, 且關於哪些改變為改良抗體親和力絕對所需之簡化分析變得不切實際, 因為對於最小數目之所需胺基酸將測試較大數目之可能組合。

此外, 隨機化多個殘基可能未必保持抗體之其他所需特性。抗體之所需特性或特徵為公認的且包括(例如)保持(例如)與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性及保持最接近人類生殖系免疫球蛋白序列之抗體序列, 中和效能之改良。其他所需特性或特徵包括保持物種交叉反應性之能力、保持抗原決定基特異性之能力及保持哺乳動物細胞中蛋白質之高表現量之能力。可使用公認技術來觀測或量測

所需特性或特徵，該等技術包括(但不限於)ELISA、競爭性ELISA、活體外及活體內中和檢定(例如參見美國專利第6,914,128號之實例3)、關於來自不同來源(包括人類、靈長類動物或需要時之其他來源)之組織切片之免疫組織化學，及關於使用瞬間表現或穩定表現在哺乳動物細胞中表現之研究。

另外，Pini等人之方法可引入比改良親和力實際所需之最小數目多之改變且可產生在人類個體中引發抗人類抗體(HAMA)形成之抗體。此外，如別處所述，如本文中所說明之噬菌體呈現或包括核糖體呈現之其他相關方法在達到抗體與抗原之間的特定親和力之後可能不會適當地起作用，且由於其他相互作用(包括其他噬菌體或核糖體組份與抗原之間之相互作用)而可能不會在合理時限內建立達到平衡所需之條件。

一般熟習此項技術者可根據上述參考文獻之教示收集關於抗體多樣性起源之有趣科學資訊。然而，本發明提供增加特定抗原-抗體對之抗體親和力且同時保持抗體之其他相關特徵或所需特徵的方法。當考慮到賦予特定抗體以許多不同特徵(包括抗原結合)之需要性時，此方法尤其重要。

若起始抗體具有需要保留之所需特性或特徵時，選擇性突變誘發方法可為保持該等所需特性且同時改良抗體活性之最佳策略。舉例而言，在Y61之突變誘發中，目的在於增加對hIL-12之親和力，及改良抗體之中和效能且同時保



持所需特性。Y61之所需特性包括：(1)保持與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性；(2)保持良好抗原決定基特异性，亦即識別較佳在p70(p40/p35)異型二聚體之情形下的p40抗原決定基，藉此防止來自游離可溶性p40之結合干擾；及(3)產生具有與其各別生殖系免疫球蛋白序列儘可能接近之重鏈及輕鏈胺基酸序列之抗體。

在一實施例中，本發明之方法提供一種選擇性突變誘發方法作為保持抗體之所需特性或特徵、同時改良親和力及/或中和效能的策略。術語「選擇性突變誘發方法」係如上文所定義且包括使所選胺基酸殘基個別地突變之方法。待突變之胺基酸殘基首先可選自較佳選擇性突變誘發位置，其次選自接觸位置且其次選自超突變位置。個別所選位置可經突變為至少兩個其他胺基酸殘基且測定突變對抗體之所需特性與抗體活性改良的影響。

選擇性突變誘發方法包含以下步驟：

以下列順序選擇候選位置：1)較佳選擇性突變誘發位置；2)接觸位置；3)超突變位置，且基於位置在抗體之重鏈及輕鏈可變區內之定位來將該等位置分級(CDR3優於CDR2，CDR2優於CDR1)；

以分級順序使候選較佳選擇性突變誘發位置、超突變及/或接觸位置個別地突變為所有可能之其他胺基酸殘基且分析個別突變對抗體活性之影響以確定增強活性之胺基酸殘基；

必要時，逐步形成個別增強活性之胺基酸殘基之組合且

分析各種組合對抗體活性之影響；選擇具有增強活性之胺基酸殘基之突變抗體且基於胺基酸取代之定位及一致性將突變抗體關於其免疫原性潛力進行分級。對包含與生殖系資料庫中所述之可變區序列幾乎相同之胺基酸序列或具有與其他人類抗體相當之胺基酸序列的突變抗體給予最高等級評定。對含有在生殖系序列或其他人類抗體序列中極少遇到之胺基酸取代的突變抗體給予較低等級評定。對具有在生殖系序列或另一人類抗體序列中尚未遇到之胺基酸取代的突變抗體給予最低等級評定。如上所述，包含至少一個位於CDR3中之增強活性之胺基酸殘基的突變抗體優於CDR2，CDR2優於CDR1。重鏈可變區之CDR優於輕鏈可變區之CDR。

亦可研究突變抗體之活性改良，例如與其相應親本抗體相比時。可例如藉由中和檢定測定突變抗體之活性改良，或藉由表面電漿共振分析測定結合特異性/親和力(參見美國專利第6,914,128號之實例3)。活性改良較佳可比親本抗體高至少2-20倍。活性改良可比親本抗體高至少「 x_1 」至「 x_2 」倍，其中「 x_1 」及「 x_2 」為介於2與20之間且包括2及20之整數，其包括在所述範圍內之範圍，例如2-15，例如5-10。

亦可研究具有增強活性之胺基酸殘基之突變抗體以測定在突變後是否保留至少一種其他所需特性。舉例而言，針對以下各項對抗hIL-12抗體進行測試：(1)與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性的保持，(2)抗原決定基識別性的

保持，亦即識別較佳在 p70(p40/p35)異型二聚體之情形下的 p40 抗原決定基，藉此防止來自游離可溶性 p40 之結合干擾；及 (3) 具有與其各別生殖系免疫球蛋白序列儘可能接近之重鏈及輕鏈胺基酸序列之抗體的產生，且基於與生殖系序列之差異數目來判定哪種序列引起人類免疫反應之可能性最低。可對具有一個以上增強活性之胺基酸殘基(例如至少兩個或至少三個增強活性之胺基酸殘基)之抗體進行相同觀測，以判定是否出現所需特性或特徵之保留。

以下描述在 Y61 之突變誘發中使用「選擇性突變誘發方法」之實例。個別突變 H31S→E、L50→Y 或 L94G→Y 各自改良抗體之中和活性。然而，當測試組合純系時，組合純系 H31S→E+L50→Y+L94G→Y 之活性並不優於 L50→Y+L94G→Y(J695)。因此，在 CDR1 之位置 31 處將生殖系胺基酸殘基 Ser 變為 Glu 對於 J695 優於 Y61 之改良活性而言並非必要的。因此，選擇性突變誘發方法鑑別促成最終活性之最小數目之改變，藉此降低最終抗體之免疫原性潛力且保持抗體之其他所需特性。

如部分 IV 中所述，編碼由所選突變誘發方法產生之 VH 及 VL 的經分離 DNA 可轉化為全長抗體鏈基因、Fab 片段基因或 scFV 基因。關於由所選突變誘發方法產生之 VH 及 VL 區的表現，可如部分 IV 中詳細所述將編碼重鏈及輕鏈之表現載體轉染至多種宿主細胞中。較佳宿主細胞包括原核宿主細胞，例如大腸桿菌(*E. coli*)；或真核宿主細胞，例如酵母細胞，例如釀酒酵母(*S. cerevisiae*)。最佳真核宿主細胞

為部分IV中詳細描述之哺乳動物宿主細胞。

選擇性突變誘發方法提供在不先前藉由其他方式使抗體親和力成熟之情況下產生具有改良活性之抗體的方法。選擇性突變誘發方法提供產生已經受回復突變之具有改良親和力之抗體的方法。選擇性突變誘發方法亦提供改良親和力成熟抗體之活性的方法。

熟習此項技術者將認識到選擇性突變誘發方法可用於此項技術中已知之標準抗體處理技術。實例包括(但不限於)CDR移植抗體、嵌合抗體、scFV片段、全長抗體之Fab片段及來自其他來源(例如轉殖基因小鼠)之人類抗體。

抗體之快速大規模突變分析包括使用核糖體呈現技術之活體外轉錄及轉譯(例如參見Hanes等人，(1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 4937-4942；Dallacqua等人，(1998) *Curr. Opin. Struc. Biol.* 8: 443-450；He等人，(1997) *Nucleic Acid Res.* 25: 5132-5134；及頒予Kawasaki之美國專利第5,643,768號及第5,658,754號。選擇性突變誘發方法亦提供產生可使用核糖體呈現技術來選擇之具有改良活性之抗體的方法。

在本發明之方法中，藉由改變HCVR及/或LCVR之CDR中之個別位置來進一步修飾抗體或其抗原結合部分。儘管可在噬菌體呈現之抗體中進行該等修飾，但該方法之優勢在於其可用在其他類型之宿主系統(諸如細菌、酵母或哺乳動物細胞表現系統)中表現之抗體來實施。CDR內經選擇以進行修飾之個別位置係基於作為接觸位置及/或超突

變位置之位置。

如本文中所定義之較佳接觸位置及超突變位置展示於美國專利第6,914,128號之表3(參見美國專利第6,914,128號之附錄A及本文所附之附錄A之表3)中，且根據本發明方法對其進行之修飾詳細地描述於美國專利第6,914,128號之實例2中。較佳接觸位置係選自由H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94及L96組成之群。較佳超突變位置係選自由H30、H31、H31B、H32、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L53及L93組成之群。更佳胺基酸殘基(稱作「較佳選擇性突變誘發位置」)同時為接觸位置與超突變位置且係選自由H30、H31、H31B、H32、H33、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L50、L91、L92、L93、L94組成之群。尤其較佳之接觸位置係選自由L50及L94組成之群。較佳的增強活性之胺基酸殘基置換位於選自由以下各位置組成之群之位置處的胺基酸殘基：H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94及L96。更佳的增強活性之胺基酸殘基置換位於位置H30、H31、H31B、H32、H33、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L50、L91、L92、L93、L94處的胺基酸殘基。特定言之，較佳的增強

活性之胺基酸殘基置換位於選自由L50及L94組成之群之位
置處的胺基酸殘基。

一般而言，本發明方法包括：選擇所關注親本抗體或其
抗原結合部分之重鏈或輕鏈之CDR內的特定較佳選擇性突
變誘發位置、接觸位置及/或超突變位置；隨機誘發該個
別位置突變(例如，藉由基因方法使用突變誘發寡核苷酸
產生經修飾抗體之「微型庫」)；或使一位置突變為特定
所需胺基酸，以鑑別增強活性之胺基酸殘基表現；及純化
經修飾抗體(例如，在非噬菌體呈現宿主系統中)；量測經
修飾抗體對抗原之活性(例如，藉由用BIAcore分析量測 k_{off}
速率)；必要時對其他CDR位置重複該等步驟；及將展示
具有改良活性之個別突變組合且測試該或該等組合是否產
生具有甚至大於親本抗體或其抗原結合部分之活性(例
如，親和力或中和效能)的抗體。

因此，在一實施例中，本發明提供一種改良抗體或其抗
原結合部分之活性的方法，其包含：

- a) 提供親本抗體或其抗原結合部分；
- b) 選擇互補決定區(CDR)內之1)較佳選擇性突變誘發位
置、2)接觸位置或3)超突變位置(依此順序)以進行突變，
藉此鑑別所選較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突
變位置；
- c) 使該所選較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超
突變位置個別地突變為至少兩個其他胺基酸殘基以藉此產
生一組突變抗體或其抗原結合部分；

d) 評估該組突變抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性；

e) 視情況對至少一個其他較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置重複步驟a)至步驟d)；

f) 將展示具有改良活性之個別突變組合於親本抗體或其抗原結合部分中，以形成組合抗體或其抗原結合部分；及

g) 評估該等組合抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性；直至獲得相對於親本抗體或其抗原結合部分而言具有改良活性之抗體或其抗原結合部分。一或多種所選抗體較佳在不損失如上所述親本抗體之至少一種所需特徵或特性或保留如上所述親本抗體之至少一種所需特徵或特性的情況下具有改良活性。一般熟習此項技術者可使用公認技術來量測或觀測所需特徵或特性。

較佳接觸位置係選自由H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94及L96組成之群。較佳超突變位置係選自由H30、H31、H31B、H32、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L53及L93組成之群。更佳選擇性突變誘發位置係選自由H30、H31、H31B、H32、H33、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L50、L91、L92、L93及L94組成之群。尤其較佳接觸位置係選自由L50及L94組成之群。

在另一實施例中，本發明提供一種改良抗體或其抗原結合部分之活性的方法，其包含：

- a) 提供親本抗體或其抗原結合部分；
- b) 選擇互補決定區(CDR)內之較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置以進行突變；
- c) 使該所選較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置個別地突變為至少兩個其他胺基酸殘基以藉此產生一組突變抗體或其抗原結合部分；
- d) 評估該組突變抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性，藉此鑑別增強活性之胺基酸殘基；
- e) 視情況對至少一個其他較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置重複步驟a)至步驟d)；
- f) 將展示具有改良活性之兩個個別增強活性之胺基酸殘基組合於親本抗體或其抗原結合部分中，以形成組合抗體或其抗原結合部分；及
- g) 評估具有兩個增強活性之胺基酸殘基之組合抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分的活性；

直至獲得相對於親本抗體或其抗原結合部分而言具有改良活性之抗體或其抗原結合部分。

較佳接觸位置係選自由H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、



L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94及L96組成之群。較佳超突變位置係選自由H30、H31、H31B、H32、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L53及L93組成之群。更佳選擇性突變誘發位置係選自由H30、H31、H31B、H32、H33、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L50、L91、L92、L93及L94組成之群。尤其較佳接觸位置係選自由L50及L94組成之群。

在另一實施例中，本發明提供一種改良抗體或其抗原結合部分之活性的方法，其包含：

- a) 提供親本抗體或其抗原結合部分；
- b) 選擇互補決定區(CDR)內之較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置以進行突變；
- c) 使該所選較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置個別地突變為至少兩個其他胺基酸殘基以藉此產生一組突變抗體或其抗原結合部分；
- d) 評估該組突變抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性，藉此鑑別增強活性之胺基酸殘基；
- e) 視情況對至少一個其他較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置重複步驟a)至步驟d)；
- f) 將展示具有改良活性之三個個別增強活性之胺基酸殘基組合於親本抗體或其抗原結合部分中，以形成組合抗體或其抗原結合部分；及
- g) 評估該等具有兩個增強活性之胺基酸殘基之組合抗

體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分的活性；

直至獲得相對於親本抗體或其抗原結合部分而言具有改良活性之抗體或其抗原結合部分。

增強活性之胺基酸殘基較佳置換位於選自由以下各位置組成之群之位置處的胺基酸殘基：H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94及L96。

在個別所選位置之突變誘發後，可對突變純系進行定序以鑑別哪些胺基酸殘基已引入各純系中之所選位置中。可選擇少量純系(例如，約24個)進行定序，其在統計學上應產生10-15種獨特抗體，而可對較大數目之純系(例如，60個以上)進行定序以確保鑑別出在所選位置處具有所有可能取代之抗體。

在一實施例中，首先選擇重鏈及/或輕鏈之CDR3區內之接觸位置及/或超突變位置以進行突變誘發。然而，對於已藉由CDR3區之隨機突變誘發經由噬菌體呈現選擇而在活體外親和力成熟之抗體而言，可能較佳首先選擇重鏈及/或輕鏈之CDR1或CDR2內之接觸位置及/或超突變位置。

在一更佳實施例中，首先選擇重鏈及/或輕鏈之CDR3區內之較佳選擇性突變誘發位置以進行突變誘發。然而，對於已藉由CDR3區之隨機突變誘發經由噬菌體呈現選擇而

在活體外親和力成熟之抗體而言，可能較佳首先選擇重鏈及/或輕鏈之CDR1或CDR2內之較佳選擇性突變誘發位置。

在另一較佳實施例中，藉由選擇性突變誘發方法對所選抗體之最佳化係如下依序進行：首先使選自由H30、H31、H31B、H32、H33、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L50、L91、L92、L93、L94組成之群之較佳選擇性突變誘發位置各自突變為至少2個其他胺基酸(較佳5-14個其他胺基酸)且針對增加之親和力、中和效能(以及可能針對別處論述之至少一種其他保留特徵或特性)對所得抗體進行表徵。若單一較佳選擇性突變誘發位置之突變完全不或不充分地增加親和力或中和效能且若甚至置換較佳選擇性突變誘發位置之胺基酸之多個增強活性之胺基酸的組合亦不產生滿足目標活性(包括親和力及/或中和效能)之組合抗體，則將自由H35、H50、H53、H54、H95、H96、H97、H98、L30A及L96組成之群選擇其他胺基酸殘基以進行選擇性突變誘發且使其各自突變為至少2個其他胺基酸(較佳5-14個其他胺基酸)且針對增加之親和力、中和效能(以及可能針對別處論述之至少一種其他保留特徵或特性)對所得抗體進行表徵。

若選自由H35、H50、H53、H54、H95、H96、H97、H98、L30A及L96組成之群之單一胺基酸殘基的突變完全不或不充分地增加活性(包括親和力及/或中和效能)且若甚至置換該等位置之胺基酸之多個增強活性之胺基酸的組合亦不產生滿足目標活性(包括親和力及/或目標中和效能)之

組合抗體，則將自由H33B、H52B、L31A組成之群選擇其他胺基酸殘基以進行選擇性突變誘發且使其各自突變為至少2個其他胺基酸(較佳5-14個其他胺基酸)且針對增加之親和力、中和效能(以及可能針對別處論述之至少一種其他保留特徵或特性)對所得抗體進行表徵。

應瞭解，一旦鑑別出具有所需活性(包括親和力及中和效能)之抗體，則依序選擇性突變誘發方法可結束於上文概述之任何步驟。若預選位置之突變誘發已鑑別出增強活性之胺基酸殘基，但組合抗體仍不滿足關於活性(包括親和力及中和效能)所設定之目標及/或若經鑑別之增強活性之胺基酸亦影響其他所需特徵且因此不可接受，則可對其餘CDR殘基進行突變誘發(參見部分IV)。

本發明之方法可用於改良抗體或其抗原結合部分之活性，達到預定目標活性(例如預定親和力及/或中和效能及/或所需特性或特徵)。

因此，本發明提供一種改良抗體或其抗原結合部分之活性以獲得預定目標活性之方法，其包含：

- a) 提供親本抗體或其抗原結合部分；
- b) 選擇選自由H30、H31、H31B、H32、H33、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L50、L91、L92、L93、L94組成之群之較佳選擇性突變誘發位置；
- c) 使所選較佳選擇性突變誘發位置個別地突變為至少兩個其他胺基酸殘基以藉此產生第一組突變抗體或其抗原結合部分；

d) 評估該第一組突變抗體或其抗原結合部分之活性以判定單一選擇性突變誘發位置之突變是否產生具有預定目標活性或部分目標活性之抗體或其抗原結合部分；

e) 將展示具有改良活性之個別突變以逐步方式組合於親本抗體或其抗原結合部分中，以形成組合抗體或其抗原結合部分；

f) 評估該等組合抗體或其抗原結合部分之活性以判定組合抗體或其抗原結合部分是否具有預定目標活性或部分目標活性；

g) 若步驟d)或步驟f)不產生具有預定目標活性之抗體或其抗原結合部分或產生僅具有部分活性之抗體，則使選自由H35、H50、H53、H54、H95、H96、H97、H98、L30A及L96組成之群之其他胺基酸殘基突變為至少兩個其他胺基酸殘基以藉此產生第二組突變抗體或其抗原結合部分；

h) 評估該第二組突變抗體或其抗原結合部分之活性，以判定選自由H35、H50、H53、H54、H95、H96、H97、H98、L30A及L96組成之群之單一胺基酸殘基的突變是否產生具有預定目標活性或部分活性之抗體或其抗原結合部分；

i) 將步驟g)之展示具有改良活性之個別突變以逐步方式組合於親本抗體或其抗原結合部分中，以形成組合抗體或其抗原結合部分；

j) 評估該等組合抗體或其抗原結合部分之活性，以判定組合抗體或其抗原結合部分是否具有預定目標活性或部

分目標活性；

k) 若步驟h)或步驟j)不產生具有預定目標活性之抗體或其抗原結合部分或產生僅具有部分活性之抗體，則使選自由H33B、H52B及L31A組成之群之其他胺基酸殘基突變為至少兩個其他胺基酸殘基以藉此產生第三組突變抗體或其抗原結合部分；

l) 評估該第三組突變抗體或其抗原結合部分之活性，以判定選自由H33B、H52B及L31A組成之群之單一胺基酸殘基的突變是否產生具有預定目標活性或部分活性之抗體或其抗原結合部分；

m) 將步驟k)之展示具有改良活性之個別突變以逐步方式組合於親本抗體或其抗原結合部分中，以形成組合抗體或其抗原結合部分；

n) 評估該等組合抗體或其抗原結合部分之活性，以判定組合抗體或其抗原結合部分是否具有預定目標活性以藉此產生具有預定目標活性之抗體或其抗原結合部分。

可使用多種突變誘發方法，包括PCR裝配、Kunkel(dut-ung-)及硫代磷酸鹽(Amersham Sculptor套組)寡核苷酸定向突變誘發。

多種宿主表現系統可用於表現突變抗體，包括細菌、酵母、桿狀病毒及哺乳動物表現系統(以及噬菌體呈現表現系統)。合適的細菌表現載體之實例為pUC119(Sfi)。其他抗體表現系統為此項技術中已知及/或描述於下文部分IV中。

可在不依賴噬菌體呈現方法進行選擇之情況下鑑別出藉由本發明方法產生之經修飾抗體或其抗原結合部分。因此，本發明方法對於改良重組親本抗體或其抗原結合部分之活性尤其有利，該重組親本抗體或其抗原結合部分係藉由在噬菌體呈現系統中選擇而獲得，但其活性不可由噬菌體呈現系統中之突變誘發進一步改良。

因此，在另一實施例中，本發明提供一種改良抗體或其抗原結合部分之親和力的方法，其包含：

a) 提供重組親本抗體或其抗原結合部分；該重組親本抗體或其抗原結合部分係藉由在噬菌體呈現系統中選擇而獲得，但其活性不可由該噬菌體呈現系統中之突變誘發進一步改良；

b) 選擇互補決定區(CDR)內之較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置以進行突變，藉此鑑別出所選接觸位置或超突變位置；

c) 使該所選較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置個別地突變為至少兩個其他胺基酸殘基以藉此產生一組突變抗體或其抗原結合部分，且使該組在非噬菌體呈現系統中表現；

d) 評估該組突變抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性；

e) 視情況對至少一個其他較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置重複步驟b)至步驟d)；

f) 將展示具有改良活性之個別突變組合於親本抗體或

其抗原結合部分中，以形成組合抗體或其抗原結合部分；及

g) 評估該等組合抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性；直至獲得相對於親本抗體或其抗原結合部分而言具有改良活性之抗體或其抗原結合部分。

較佳接觸位置係選自由H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94及L96組成之群。較佳超突變位置係選自由H30、H31、H31B、H32、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L53及L93組成之群。更佳選擇性突變誘發位置係選自由H30、H31、H31B、H32、H33、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L50、L91、L92、L93及L94組成之群。尤其較佳接觸位置係選自由L50及L94組成之群。

藉由可用方法，獲得具有增加之結合親和力及中和效能之抗體同時保留如上所述抗體之其他特性或特徵為不可能的或極其費力的。然而，本發明方法可容易地鑑別此等抗體。經受本發明方法之抗體可來自任何來源。

因此，在另一實施例中，本發明提供一種改良抗體或其抗原結合部分之活性的方法，其包含：

a) 提供重組親本抗體或其抗原結合部分；

b) 選擇互補決定區(CDR)內之較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置以進行突變，藉此鑑別出所選

較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置；

c) 使該所選較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置個別地突變為至少兩個其他胺基酸殘基以藉此產生一組突變抗體或其抗原結合部分且使該組在適當表現系統中表現；

d) 評估該組突變抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性，藉此鑑別增強活性之胺基酸殘基；

e) 相對於親本抗體或其抗原結合部分，評估該組突變抗體或其抗原結合部分之至少一種其他特性或特徵，其中該特性或特徵為需要保留於抗體中之特性或特徵；

直至獲得相對於親本抗體或其抗原結合部分而言具有改良活性及至少一種保留特性或特徵之抗體或其抗原結合部分。

在一較佳實施例中，接觸位置係選自由 H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94及L96組成之群，且其他特徵係選自：1)保持與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性；2)保持抗原決定基識別性，亦即識別較佳在 p70 p40/p35異型二聚體之情形下的 p40 抗原決定基，防止來自游離可溶性 p40 之結合干擾；及/或3)產生接近生殖系免疫球蛋白序列之抗體。

在另一較佳實施例中，超突變位置係選自由 H30、

H31、H31B、H32、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L53及L93組成之群，且其他特徵係選自：1)保持與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性；2)保持抗原決定基識別性，亦即較佳識別在p70 p40/p35異型二聚體之情形下的p40抗原決定基，防止來自游離可溶性p40之結合干擾；及/或3)產生接近生殖系免疫球蛋白序列之抗體。

在一更佳實施例中，供選擇性突變誘發之殘基係選自來自H30、H31、H31B、H32、H33、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L50、L91、L92、L93、L94組成之群之較佳選擇性突變誘發位置，且其他特徵係選自：1)保持與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性；2)保持抗原決定基識別性，亦即識別較佳在p70 p40/p35異型二聚體之情形下的p40抗原決定基，防止來自游離可溶性p40之結合干擾；及/或3)產生接近生殖系免疫球蛋白序列之抗體。

在一更佳實施例中，接觸位置係選自由L50及L94組成之群，且其他特徵係選自：1)保持與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性；2)保持抗原決定基識別性，亦即識別較佳在p70 p40/p35異型二聚體之情形下的p40抗原決定基，防止來自游離可溶性p40之結合干擾；及/或3)產生接近生殖系免疫球蛋白序列之抗體。

因此，若應改良抗體對特異性抗原之親和力，但其中噬菌體呈現(或包括核糖體呈現之相關系統)方法不再可用，且應保留其他所需特性或特徵，則可使用本發明方法。因此，在另一實施例中，本發明提供一種改良抗體或其抗原

結合部分之活性的方法，其包含：

a) 提供重組親本抗體或其抗原結合部分；該重組親本抗體或其抗原結合部分係藉由在噬菌體呈現系統中選擇而獲得，但其活性不可由該噬菌體呈現系統中之突變誘發進一步改良；

b) 選擇互補決定區(CDR)內之較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置以進行突變，藉此鑑別出所選接觸位置或超突變位置；

c) 使該所選較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置個別地突變為至少兩個其他胺基酸殘基以藉此產生一組突變抗體或其抗原結合部分，且使該組在非噬菌體呈現系統中表現；

d) 評估該組突變抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性，藉此鑑別增強活性之胺基酸殘基；

e) 相對於親本抗體或其抗原結合部分，評估該組突變抗體或其抗原結合部分之至少一種其他特性或特徵，其中該特性或特徵為需要保留之特性或特徵，直至獲得相對於親本抗體或其抗原結合部分而言具有改良活性及至少一種保留特性或特徵之抗體或其抗原結合部分；

f) 視情況對至少一個其他較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置重複步驟a)至步驟e)；

g) 將展示具有改良活性及至少一種保留特性或特徵之至少兩個個別增強活性之胺基酸殘基組合於親本抗體或其

抗原結合部分中，以形成組合抗體或其抗原結合部分；及

h) 評估組合抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性；直至獲得相對於親本抗體或其抗原結合部分而言具有改良活性及至少一種保留之其他特性或特徵的抗體或其抗原結合部分。

在一較佳實施例中，接觸位置係選自由 H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94及L96組成之群，且其他特徵係選自：1)保持與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性；2)保持抗原決定基識別性，亦即識別較佳在p70 p40/p35異型二聚體之情形下的p40抗原決定基，防止來自游離可溶性p40之結合干擾；及/或3)產生接近生殖系免疫球蛋白序列之抗體。

在另一較佳實施例中，超突變位置係選自由 H30、H31、H31B、H32、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L53及L93組成之群，且其他特徵係選自：1)保持與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性；2)保持抗原決定基識別性，亦即識別較佳在p70 p40/p35異型二聚體之情形下的p40抗原決定基，防止來自游離可溶性p40之結合干擾；及/或3)產生接近生殖系免疫球蛋白序列之抗體。

在一更佳實施例中，供選擇性突變誘發之殘基係選自來自 H30、H31、H31B、H32、H33、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L50、L91、L92、L93、L94組成之群之

較佳選擇性突變誘發位置，且其他特徵係選自：1)保持與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性；2)保持抗原決定基識別性，亦即識別較佳在p70 p40/p35異型二聚體之情形下的p40抗原決定基，防止來自游離可溶性p40之結合干擾；及/或3)產生接近生殖系免疫球蛋白序列之抗體。

在一更佳實施例中，接觸位置係選自由L50及L94組成之群，且其他特徵係選自：1)保持與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性；2)保持抗原決定基識別性，亦即較佳識別在p70 p40/p35異型二聚體之情形下的p40抗原決定基，防止來自游離可溶性p40之結合干擾；及/或3)產生接近生殖系免疫球蛋白序列之抗體。

在另一實施例中，本發明提供一種改良抗體或其抗原結合部分之活性的方法，其包含：

a) 提供重組親本抗體或其抗原結合部分；該重組親本抗體或其抗原結合部分係藉由在噬菌體呈現系統中選擇而獲得，但其活性不可由該噬菌體呈現系統中之突變誘發進一步改良；

b) 選擇互補決定區(CDR)內之較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置以進行突變，藉此鑑別出所選接觸位置或超突變位置；

c) 使該所選較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置個別地突變為至少兩個其他胺基酸殘基以藉此產生一組突變抗體或其抗原結合部分，且使該組在非噬菌體呈現系統中表現；

d) 評估該組突變抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性，藉此鑑別增強活性之胺基酸殘基；

e) 相對於親本抗體或其抗原結合部分，針對至少一種其他特性或特徵對該組突變抗體或其抗原結合部分進行評估，其中該特性或特徵為需要保留之特性或特徵，直至獲得相對於親本抗體或其抗原結合部分而言具有改良活性及至少一種保留特性或特徵之抗體或其抗原結合部分。

在一較佳實施例中，接觸位置係選自由 H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94及L96組成之群，且其他特徵係選自：1)保持與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性；2)保持抗原決定基識別性，亦即識別較佳在p70 p40/p35異型二聚體之情形下的p40抗原決定基，防止來自游離可溶性p40之結合干擾；及/或3)產生接近生殖系免疫球蛋白序列之抗體。

在另一較佳實施例中，超突變位置係選自由 H30、H31、H31B、H32、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L53及L93組成之群，且其他特徵係選自：1)保持與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性；2)保持抗原決定基識別性，亦即識別較佳在p70 p40/p35異型二聚體之情形下的p40抗原決定基，防止來自游離可溶性p40之結合干擾；及/或3)產生接近生殖系免疫球蛋白序列之抗體。

在一更佳實施例中，供選擇性突變誘發之殘基係選自來自H30、H31、H31B、H32、H33、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L50、L91、L92、L93、L94組成之群之較佳選擇性突變誘發位置，且其他特徵係選自：1)保持與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性；2)保持抗原決定基識別性，亦即識別較佳在p70 p40/p35異型二聚體之情形下的p40抗原決定基，防止來自游離可溶性p40之結合干擾；及/或3)產生接近生殖系免疫球蛋白序列之抗體。

在一更佳實施例中，接觸位置係選自由L50及L94組成之群，且其他特徵係選自：1)保持與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性；2)保持抗原決定基識別性，亦即識別較佳在p70 p40/p35異型二聚體之情形下的p40抗原決定基，防止來自游離可溶性p40之結合干擾；及/或3)產生接近生殖系免疫球蛋白序列之抗體。

在另一實施例中，本發明提供一種改良抗體或其抗原結合部分之活性的方法，其包含：

a) 提供重組親本抗體或其抗原結合部分；該重組親本抗體或其抗原結合部分係藉由在噬菌體呈現系統中選擇而獲得，但其活性不可由該噬菌體呈現系統中之突變誘發進一步改良；

b) 選擇互補決定區(CDR)內之較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置以進行突變，藉此鑑別出所選接觸位置或超突變位置；

c) 使該所選較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超

突變位置個別地突變為至少兩個其他胺基酸殘基以藉此產生一組突變抗體或其抗原結合部分，且使該組在非噬菌體呈現系統中表現；

d) 評估該組突變抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性，藉此鑑別增強活性之胺基酸殘基；

e) 相對於親本抗體或其抗原結合部分，評估該組突變抗體或其抗原結合部分之至少一種其他特性或特徵，其中該特性或特徵為需要保留之特性或特徵，直至獲得相對於親本抗體或其抗原結合部分而言具有改良活性及至少一種保留特徵之抗體或其抗原結合部分；

f) 視情況對至少一個其他較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置重複步驟a)至步驟e)；

g) 將展示具有改良活性及至少一種保留之其他特徵之至少兩個個別增強活性之胺基酸殘基組合於親本抗體或其抗原結合部分中，以形成組合抗體或其抗原結合部分；及

h) 評估組合抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性；直至獲得相對於親本抗體或其抗原結合部分而言具有改良活性及至少一種保留特性或特徵的抗體或其抗原結合部分。

在一較佳實施例中，接觸位置係選自由H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、

L93、L94及L96組成之群，且其他特徵係選自：1)保持與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性；2)保持抗原決定基識別性，亦即識別較佳在p70 p40/p35異型二聚體之情形下的p40抗原決定基，防止來自游離可溶性p40之結合干擾；及/或3)產生接近生殖系免疫球蛋白序列之抗體。

在另一較佳實施例中，超突變位置係選自由H30、H31、H31B、H32、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L53及L93組成之群，且其他特徵係選自：1)保持與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性；2)保持抗原決定基識別性，亦即識別較佳在p70 p40/p35異型二聚體之情形下的p40抗原決定基，防止來自游離可溶性p40之結合干擾；及/或3)產生接近生殖系免疫球蛋白序列之抗體。

在一更佳實施例中，供選擇性突變誘發之殘基係選自來自H30、H31、H31B、H32、H33、H52、H56、H58、L30、L31、L32、L50、L91、L92、L93、L94組成之群之較佳選擇性突變誘發位置，且其他特徵係選自：1)保持與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性；2)保持抗原決定基識別性，亦即識別較佳在p70 p40/p35異型二聚體之情形下的p40抗原決定基，防止來自游離可溶性p40之結合干擾；及/或3)產生接近生殖系免疫球蛋白序列之抗體。

在一更佳實施例中，接觸位置係選自由L50及L94組成之群，且其他特徵係選自：1)保持與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性；2)保持抗原決定基識別性，亦即識別較佳在p70 p40/p35異型二聚體之情形下的p40抗原決定基，

防止來自游離可溶性p40之結合干擾；及/或3)產生接近生殖系免疫球蛋白序列之抗體。

IV. 其他CDR殘基之修飾

最後，藉由任何方法鑑別給定抗體-抗原對中需要作為增強活性之胺基酸殘基及/或與抗原結合及/或保留抗體之其他所需特性或特徵直接或間接所需的所有CDR殘基。此等CDR殘基稱作「較佳選擇性突變誘發位置」。應注意到，在特定情況下，亦可藉由包括抗體與抗原之共結晶及分子模擬之其他方法來鑑別較佳選擇性突變誘發殘基。

若已完成對於鑑別集中在上述較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置上之增強活性之胺基酸的較佳嘗試，或若需要其他改良，則可如下所述修飾其餘CDR殘基。應瞭解到，抗體可已在根據上述實施例之任何一或多個接觸位置或超突變位置中經修飾，但可能需要進一步改良。因此，在另一實施例中，本發明提供一種改良抗體或其抗原結合部分之活性的方法，其包含：

- a) 提供親本抗體或其抗原結合部分；
- b) 選擇互補決定區(CDR)內除H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94及L96外的胺基酸殘基以進行突變；
- c) 使該所選位置個別地突變為(例如)至少兩個其他胺基酸殘基以藉此產生突變抗體或一組突變抗體或其抗原結合

部分；

d) 評估該突變抗體或該組突變抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性，藉此鑑別增強活性之胺基酸殘基；

e) 相對於親本抗體或其抗原結合部分，評估該突變抗體或該組突變抗體或其抗原結合部分之至少一種其他特性或特徵之變化，直至獲得相對於親本抗體或其抗原結合部分而言具有改良活性之抗體或其抗原結合部分。

其他特徵或特性較佳係選自：1)保持與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性；2)保持抗原決定基識別性，亦即識別較佳在p70 p40/p35異型二聚體之情形下的p40抗原決定基，防止來自游離可溶性p40之結合干擾；及/或3)產生接近生殖系免疫球蛋白序列之抗體。

若對單一殘基之突變誘發並不足夠，則可包括其他殘基；因此，在另一實施例中，本發明提供一種改良抗體或其抗原結合部分之活性的方法，其包含：

a) 提供親本抗體或其抗原結合部分；

b) 選擇互補決定區(CDR)內除 H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94及L96外的胺基酸殘基以進行突變；

c) 使該所選位置個別地突變為至少兩個其他胺基酸殘基以藉此產生一組突變抗體或其抗原結合部分；

d) 評估該組突變抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性，藉此鑑別增強活性之胺基酸殘基；

e) 對不為 b) 中所選位置亦不為 H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94 及 L96 之位置的至少一個其他 CDR 位置重複步驟 b) 至步驟 d)；

f) 將展示具有改良活性之至少兩個個別增強活性之胺基酸殘基組合於親本抗體或其抗原結合部分中，以形成組合抗體或其抗原結合部分；及

g) 評估該等具有兩個增強活性之胺基酸殘基之組合抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性，直至獲得相對於親本抗體或其抗原結合部分而言具有改良活性之抗體或其抗原結合部分。

若已完成對於鑑別集中在上述接觸位置或超突變位置上之增強活性之胺基酸的較佳嘗試，或若需要其他改良且所述抗體不可進一步由突變誘發及噬菌體呈現(或相關核糖體呈現)方法最佳化，則可如下所述修飾其餘 CDR 殘基。應瞭解到，抗體可已在根據上述實施例之任何一或多個較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置中經修飾，但可能需要進一步改良。

因此，在另一實施例中，本發明提供一種改良抗體或其抗原結合部分之活性的方法，其包含：

a) 提供重組親本抗體或其抗原結合部分；該重組親本抗體或其抗原結合部分係藉由在噬菌體呈現系統中選擇而獲得，但其活性不可由該噬菌體呈現系統中之突變誘發進一步改良；

b) 選擇互補決定區(CDR)內除 H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94外的胺基酸殘基以進行突變；及

c) 使該所選接觸位置或超突變位置個別地突變為至少兩個其他胺基酸殘基以藉此產生一組突變抗體或其抗原結合部分，且使該組在非噬菌體呈現系統中表現；

d) 評估該組突變抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性，藉此鑑別增強活性之胺基酸殘基；

e) 相對於親本抗體或其抗原結合部分，評估該組突變抗體或其抗原結合部分之至少一種其他特性或特徵之變化，直至獲得相對於親本抗體或其抗原結合部分而言具有改良活性之抗體或其抗原結合部分。

其他特徵或特性較佳係選自：1)保持與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性；2)保持抗原決定基識別性，亦即識別較佳在p70 p40/p35異型二聚體之情形下的p40抗原決定基，防止來自游離可溶性p40之結合干擾；及/或3)產生接近生殖系免疫球蛋白序列之抗體。

若單一突變誘發不足以增加抗體之親和力，則可在突變誘發中包括其他殘基。因此，在另一實施例中，本發明提供一種改良抗體或其抗原結合部分之活性的方法，其包含：

a) 提供親本抗體或其抗原結合部分，該親本抗體或其抗原結合部分係藉由在噬菌體呈現系統中選擇而獲得，但其活性不可由該噬菌體呈現系統中之突變誘發進一步改良；

b) 選擇互補決定區(CDR)內除 H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94及L96外的胺基酸殘基以進行突變；

c) 使該所選位置個別地突變為至少兩個其他胺基酸殘基以藉此產生一組突變抗體或其抗原結合部分且在非噬菌體呈現系統中表現；

d) 評估該組突變抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性，藉此鑑別增強活性之胺基酸殘基；

e) 對不為 b) 中所選位置亦不為 H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94之位置的至少一個其他位置重複步驟 b) 至步驟 d)；

g) 將展示具有改良活性之至少兩個個別增強活性之胺基酸殘基組合於親本抗體或其抗原結合部分中，以形成組合抗體或其抗原結合部分；及

h) 評估該等具有兩個增強活性之胺基酸殘基之組合抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性及其他特性或特徵；直至獲得相對於親本抗體或其抗原結合部分而言具有改良活性之抗體或其抗原結合部分。

其他特徵或特性較佳係選自：1)保持與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性；2)保持抗原決定基識別性，亦即識別較佳在p70 p40/p35異型二聚體之情形下的p40抗原決定基，防止來自游離可溶性p40之結合干擾；及/或3)產生接近生殖系免疫球蛋白序列之抗體。

可能已完成對於鑑別集中在所述較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置或超突變位置上之增強活性之胺基酸的較佳嘗試，或可能需要其他改良，且保留抗體之其他特性或特徵為重要的。

因此，在另一實施例中，本發明提供一種在不影響其他特徵之情況下改良抗體或其抗原結合部分之活性的方法，其包含：

a) 提供親本抗體或其抗原結合部分；

b) 選擇互補決定區(CDR)內除H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94及L96

外的胺基酸殘基以進行突變；

c) 使該所選位置個別地突變為至少兩個其他胺基酸殘基以藉此產生一組突變抗體或其抗原結合部分；

d) 評估該組突變抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性，藉此鑑別增強活性之胺基酸殘基；

e) 相對於親本抗體或其抗原結合部分，評估該組突變抗體或其抗原結合部分之至少一種其他特性或特徵之變化，直至獲得相對於親本抗體或其抗原結合部分而言具有改良活性及保留之其他特性或特徵的抗體或其抗原結合部分。

其他特徵或特性較佳係選自：1)保持與其他蛋白質或人類組織之非交叉反應性；2)保持抗原決定基識別性，亦即識別較佳在p70 p40/p35異型二聚體之情形下的p40抗原決定基，防止來自游離可溶性p40之結合干擾；及/或3)產生接近生殖系免疫球蛋白序列之抗體。

若對單一殘基之突變誘發並不足夠，則可包括其他殘基；因此，在另一實施例中，本發明提供一種改良抗體或其抗原結合部分之活性的方法，其包含：

a) 提供親本抗體或其抗原結合部分；

b) 選擇互補決定區(CDR)內除 H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94及L96

外的胺基酸殘基以進行突變；

c) 使該所選位置個別地突變為至少兩個其他胺基酸殘基以藉此產生一組突變抗體或其抗原結合部分；

d) 評估該組突變抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性，藉此鑑別增強活性之胺基酸殘基；

e.) 相對於親本抗體或其抗原部分，評估該組突變抗體或其抗原結合部分之至少一種其他特徵或特性之變化；

e) 對不為 b) 中所選位置亦不為 H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94 及 L96 之位置的至少一個其他 CDR 位置重複步驟 b) 至步驟 e)；

f) 將展示具有改良活性且不影響至少一種其他特性或特徵之至少兩個個別增強活性之胺基酸殘基組合於親本抗體或其抗原結合部分中，以形成組合抗體或其抗原結合部分；及

g) 評估該等具有兩個增強活性之胺基酸殘基之組合抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性及至少一種其他特性或特徵的保留，直至獲得相對於親本抗體或其抗原結合部分而言具有改良活性及至少一種保留之其他特性或特徵的抗體或其抗原結合部分。

對較佳選擇性突變誘發位置、接觸位置及超突變殘基之突變誘發可能未充分增加抗體之親和力，且突變誘發及噬

菌體呈現方法(或相關核糖體呈現方法)可能不再適用且應保留抗體之至少一種其他特徵或特性。

因此，在另一實施例中，本發明提供一種改良抗體或其抗原結合部分之親和力的方法，其包含：

a) 提供親本抗體或其抗原結合部分，該親本抗體或其抗原結合部分係藉由在噬菌體呈現系統中選擇而獲得，但其活性不可由該噬菌體呈現系統中之突變誘發進一步改良；

b) 選擇互補決定區(CDR)內除 H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94及L96外的胺基酸殘基以進行突變；

c) 使該所選位置個別地突變為至少兩個其他胺基酸殘基以藉此產生一組突變抗體或其抗原結合部分且在非噬菌體呈現系統中表現；

d) 評估該組突變抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性，藉此鑑別增強活性之胺基酸殘基；

e) 相對於親本抗體或其抗原結合部分，評估該組突變抗體或其抗原結合部分之至少一種其他特性或特徵之變化，直至獲得相對於親本抗體或其抗原結合部分而言具有改良活性之抗體或其抗原結合部分。

其他特徵或特性較佳係選自：1)保持與其他蛋白質或人



類組織之非交叉反應性；2)保持抗原決定基識別性，亦即識別較佳在p70 p40/p35異型二聚體之情形下的p40抗原決定基，防止來自游離可溶性p40之結合干擾；及/或3)產生接近生殖系免疫球蛋白序列之抗體。

若對單一殘基之突變誘發並不足夠，則可包括其他殘基；因此，在另一實施例中，本發明提供一種改良抗體或其抗原結合部分之活性的方法，其包含：

a) 提供親本抗體或其抗原結合部分，該親本抗體或其抗原結合部分係藉由在噬菌體呈現系統中選擇而獲得，但其活性不可由該噬菌體呈現系統中之突變誘發進一步改良；

b) 選擇互補決定區(CDR)內除H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94及L96外的胺基酸殘基以進行突變；

c) 使該所選位置個別地突變為至少兩個其他胺基酸殘基以藉此產生一組突變抗體或其抗原結合部分且在非噬菌體呈現系統中表現；

d) 評估該組突變抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性及至少一種其他特性或特徵的保留，藉此鑑別增強活性之胺基酸殘基；

e) 對不為b)中所選位置亦不為H30、H31、H31B、H32、H33、H35、H50、H52、H52A、H53、H54、H56、

H58、H95、H96、H97、H98、H101、L30、L31、L32、L34、L50、L52、L53、L55、L91、L92、L93、L94及L96之位置的至少一個其他CDR位置重複步驟b)至步驟d)；

f) 將展示具有改良活性且不影響至少一種其他特性或特徵之至少兩個個別增強活性之胺基酸殘基組合於親本抗體或其抗原結合部分中，以形成組合抗體或其抗原結合部分；及

g) 評估該等具有兩個增強活性之胺基酸殘基之組合抗體或其抗原結合部分相對於親本抗體或其抗原結合部分之活性及至少一種其他特性或特徵的保留，直至獲得相對於親本抗體或其抗原結合部分而言具有改良活性及至少一種其他保留之特徵或特性的抗體或其抗原結合部分。

V. 抗體之表現

可藉由使免疫球蛋白輕鏈及重鏈基因在宿主細胞中重組表現來製備本發明之抗體或抗體部分。為重組表現抗體，用一或多種載有編碼該抗體之免疫球蛋白輕鏈及重鏈之DNA片段的重組表現載體轉染宿主細胞，以使得該等輕鏈及重鏈在宿主細胞中表現，且較佳分泌至已培養有宿主細胞之培養基中，可自該培養基中回收抗體。可使用標準重組DNA方法來獲得抗體重鏈及輕鏈基因，將該等基因併入重組表現載體中且將該等載體引入宿主細胞中，諸如 Sambrook, Fritsch及Maniatis (編), *Molecular Cloning; A Laboratory Manual*, 第二版, Cold Spring Harbor, N.Y., (1989)；Ausubel, F.M. 等人 (編) *Current Protocols in*

Molecular Biology, Greene Publishing Associates, (1989)及 Boss 等人之美國專利第4,816,397號中所述。

為獲得編碼 Joe 9 wt 或 Joe 9 wt 相關抗體之重鏈可變區之 DNA 片段，如部分 II 中所述，自人類庫篩選對人類 IL-12 具特異性之抗體且使其突變。一旦獲得編碼 Joe 9 wt 或 Joe 9 wt 相關 VH 及 VL 區段之 DNA 片段，即藉由諸如 PCR 定點突變誘發 (PCR 介導之突變誘發，其中將突變核苷酸併入 PCR 引子中以使得 PCR 產物含有突變) 或其他定點突變誘發方法之標準方法來進行該等序列之突變誘發。藉由標準重組 DNA 技術進一步處理展現所需程度之活性及結合特異性/親和力的人類 IL-12 抗體 (例如 J695)，例如將可變區基因轉化為全長抗體鏈基因、Fab 片段基因或 scFv 基因。在該等處理中，將編碼 VL 或 VH 之 DNA 片段操作性連接至另一個編碼另一蛋白質 (諸如抗體恆定區或可撓性連接子) 之 DNA 片段。如此情形下所用，術語「操作性連接」意欲意謂兩個 DNA 片段經接合以使得由兩個 DNA 片段編碼之胺基酸序列保持同框。

可藉由將編碼 VH 之 DNA 操作性連接至另一編碼重鏈恆定區 (CH1、CH2 及 CH3) 之 DNA 分子來將編碼 VH 區之經分離 DNA 轉化為全長重鏈基因。此項技術中熟知人類重鏈恆定區基因之序列 (例如參見 Kabat, E.A. 等人, (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, 美國衛生及人類服務部, NIH 公開號 91-3242) 且可藉由標準 PCR 擴增來獲得涵蓋該等區之 DNA 片段。重鏈恆定區可

為IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM或IgD恆定區及其中的任何異型變異體，如Kabat(Kabat, E.A.等人，(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第五版，美國衛生及人類服務部，NIH公開號91-3242)中所述，但最佳為IgG1或IgG4恆定區。對於Fab片段重鏈基因而言，可將編碼VH之DNA操作性連接至另一僅編碼重鏈CH1恆定區之DNA分子。

可藉由將編碼VL之DNA操作性連接至另一編碼輕鏈恆定區CL之DNA分子來將編碼VL區之經分離DNA轉化為全長輕鏈基因(以及Fab輕鏈基因)。此項技術中已知人類輕鏈恆定區基因之序列(例如參見Kabat, E.A.等人，(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第五版，美國衛生及人類服務部，NIH公開號91-3242)且可藉由標準PCR擴增獲得涵蓋該等區之DNA片段。輕鏈恆定區可為 κ 或 λ 恆定區，但最佳為 λ 恆定區。

為產生scFv基因，將編碼VH及VL之DNA片段操作性連接至另一編碼可撓性連接子(例如編碼胺基酸序列(Gly₄-Ser)₃)之片段，以使得VH及VL序列可表現為鄰接單鏈蛋白質，其中VL區與VH區由可撓性連接子連接(例如參見Bird等人，(1988) *Science* 242:423-426；Huston等人，(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883；McCafferty等人，*Nature* (1990) 348:552-554)。

為表現本發明之抗體或抗體部分，將如上所述獲得之編碼部分或全長輕鏈及重鏈之DNA插入表現載體中以使得該

等基因操作性連接至轉錄及轉譯控制序列。在此情形下，術語「操作性連接」意謂抗體基因接合至載體中以使得該載體內之轉錄及轉譯控制序列發揮其調節抗體基因之轉錄及轉譯的預期功能。表現載體及表現控制序列經選擇為與所用表現宿主細胞相容。可將抗體輕鏈基因及抗體重鏈基因插入獨立載體中，或更通常地，將兩種基因插入同一表現載體中。藉由標準方法(例如，抗體基因片段及載體上互補限制性位點之接合，或若不存在限制性位點則為鈍端接合)將抗體基因插入表現載體中。在插入J695或J695相關輕鏈或重鏈序列之前，表現載體可能已載有抗體恆定區序列。舉例而言，一種將J695或J695相關VH及VL序列轉化為全長抗體基因之方法為分別將其插入已編碼重鏈恆定區及輕鏈恆定區之表現載體中，以使得VH區段操作性連接至載體內之一或多個CH區段且VL區段操作性連接至載體內之CL區段。另外或其他，重組表現載體可編碼促進自宿主細胞分泌抗體鏈之信號肽。可將抗體鏈基因選殖至載體中以使得信號肽與抗體鏈基因之胺基末端同框連接。信號肽可為免疫球蛋白信號肽或異源信號肽(亦即，來自非免疫球蛋白之信號肽)。

除抗體鏈基因外，本發明之重組表現載體載有控制抗體鏈基因在宿主細胞中之表現的調節序列。術語「調節序列」意欲包括啟動子、強化子及控制抗體鏈基因之轉錄或轉譯之其他表現控制元(例如，聚腺苷酸化信號)。此等調節序列描述於(例如)Goeddel; *Gene Expression Technology*:

Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA (1990)中。熟習此項技術者應瞭解，表現載體之設計(包括調節序列之選擇)可視諸如待轉化宿主細胞之選擇、所需蛋白質之表現量等之因素而定。哺乳動物宿主細胞表現之較佳調節序列包括直到哺乳動物細胞中蛋白質高表現量之病毒元，諸如源自巨細胞病毒(CMV)之啟動子及/或強化子(諸如CMV啟動子/強化子)、猿病毒40(SV40)(諸如SV40啟動子/強化子)、腺病毒(例如，腺病毒主要晚期啟動子(AdMLP))及多瘤病毒。關於病毒調節元之進一步描述及其序列，例如參見Stinski之美國專利第5,168,062號、Bell等人之美國專利第4,510,245號及Schaffner等人之美國專利第4,968,615號、Bujard等人之美國專利第5,464,758號及Bujard等人之美國專利第5,654,168號。

除抗體鏈基因及調節序列外，本發明之重組表現載體可載有其他序列(諸如調節載體在宿主細胞中之複製的序列(例如，複製起始點))及選擇性標記基因。該選擇性標記基因促進已引入有載體之宿主細胞的選擇(例如參見Axel等人之美國專利第4,399,216號、第4,634,665號及第5,179,017號)。舉例而言，通常選擇性標記基因賦予已引入有載體之宿主細胞以對藥物(諸如G418、潮黴素(hygromycin)或甲胺喋呤)之抗性。較佳選擇性標記基因包括二氫葉酸還原酶(DHFR)基因(用於dhfr⁻宿主細胞中之甲胺喋呤選擇/擴增)及neo基因(用於G418選擇)。

就輕鏈及重鏈之表現而言，藉由標準技術將一或多種編

碼重鏈及輕鏈之表現載體轉染至宿主細胞中。各種形式之術語「轉染」意欲涵蓋常用於將外源DNA引入原核或真核宿主細胞中之多種技術，例如電穿孔、磷酸鈣沈澱、DEAE-葡聚糖轉染及其類似技術。儘管理論上有可能在原核或真核宿主細胞中表現本發明抗體，但抗體在真核細胞且最佳哺乳動物宿主細胞中之表現為最佳，因為此等真核細胞且尤其哺乳動物細胞比原核細胞更有可能裝配且分泌適當摺疊且具免疫學活性之抗體。用於表現本發明重組抗體之較佳哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢(CHO細胞)(包括 dhfr- CHO細胞，描述於 Urlaub及 Chasin, (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-4220中，其與DHFR選擇性標記一起使用，例如如 R.J. Kaufman及 P.A. Sharp (1982) *Mol. Biol.* 159:601-621中所述)、NS0骨髓瘤細胞、COS細胞及SP2細胞。當將編碼抗體基因之重組表現載體引入哺乳動物宿主細胞中時，藉由將宿主細胞培養足以使抗體在宿主細胞中表現或更佳使抗體分泌至宿主細胞生長之培養基中之時段來產生抗體。可使用標準蛋白質純化方法自培養基中回收抗體。

宿主細胞亦可用於產生完整抗體之部分，諸如Fab片段或scFv分子。應瞭解，關於上述程序之變化在本發明之範疇內。舉例而言，可能需要用編碼本發明抗體之輕鏈或重鏈(但非兩者)之DNA轉染宿主細胞。重組DNA技術亦可用於移除一些或所有編碼不為與hIL-12結合所必需之輕鏈及重鏈中之任一者或兩者的DNA。自此等截斷DNA分子表現

之分子亦由本發明抗體所涵蓋。另外，可藉由用標準化學交聯方法使本發明抗體與第二抗體交聯來產生雙官能抗體，其中一條重鏈及一條輕鏈為本發明抗體且另一條重鏈及另一條輕鏈對除hIL-12外的抗原具特異性。

在用於本發明之抗體或其抗原結合部分之重組表現的較佳系統中，藉由磷酸鈣介導之轉染將編碼抗體重鏈與抗體輕鏈兩者之重組表現載體引入dhfr- CHO細胞中。在重組表現載體內，抗體重鏈及輕鏈基因各自操作性連接至強化子/啟動子調節元(例如，源自SV40、CMV、腺病毒及其類似物，諸如CMV強化子/AdMLP啟動子調節元或SV40強化子/AdMLP啟動子調節元)以驅動基因之高轉錄量。重組表現載體亦載有DHFR基因，其允許使用甲胺喋呤選擇/擴增選擇已經載體轉染之CHO細胞。培養所選轉化株宿主細胞以允許抗體重鏈及輕鏈之表現且自培養基回收完整抗體。使用標準分子生物技術來製備重組表現載體，轉染宿主細胞，選擇轉化株，培養宿主細胞且自培養基回收抗體。本發明之抗體或其抗原結合部分可在人類免疫球蛋白基因之轉殖基因動物(例如小鼠)中表現(例如參見Taylor, L.D.等人，(1992) Nucl. Acids Res. 20: 6287-6295)。植物細胞亦可經修飾以產生表現本發明之抗體或其抗原結合部分之轉殖基因植物。

鑒於上述，本發明之另一態樣係關於可用於本發明之抗體及抗體部分之重組表現的核酸、載體及宿主細胞組合物。較佳地，本發明提供編碼J695之CDR或J695之完全重

鏈及/或輕鏈可變區的經分離核酸。因此，在一實施例中，本發明提供編碼抗體重鏈可變區之經分離核酸，其編碼包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之J695重鏈CDR3。編碼抗體重鏈可變區之核酸較佳進一步編碼包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之J695重鏈CDR2。編碼抗體重鏈可變區之核酸更佳進一步編碼包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列之J695重鏈CDR1。經分離核酸甚至更佳編碼包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列之抗體重鏈可變區(J695之完全VH區)。

在其他實施例中，本發明提供編碼抗體輕鏈可變區之經分離核酸，其編碼包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之J695輕鏈CDR3。編碼抗體輕鏈可變區之核酸較佳進一步編碼包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列之J695輕鏈CDR2。編碼抗體輕鏈可變區之核酸更佳進一步編碼包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列之J695輕鏈CDR1。經分離核酸甚至更佳編碼包含SEQ ID NO: 32之胺基酸序列之抗體輕鏈可變區(J695之完全VL區)。

本發明亦提供編碼抗體重鏈與抗體輕鏈兩者之重組表現載體。舉例而言，在一實施例中，本發明提供一種重組表現載體，其編碼：

a) 具有包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列之可變區的抗體重鏈；及

b) 具有包含SEQ ID NO: 32之胺基酸序列之可變區的抗體輕鏈。

本發明亦提供已引入有本發明之一或多種重組表現載體之宿主細胞。宿主細胞較佳為哺乳動物宿主細胞，宿主細胞更佳為CHO細胞、NS0細胞或COS細胞。本發明進一步提供合成本發明之重組人類抗體的方法，其係藉由將本發明之宿主細胞於合適培養基中培養，直至合成本發明之重組人類抗體。該方法可進一步包含自該培養基分離該重組人類抗體。

VI. 醫藥組合物及藥物投與

本發明之抗體及抗體部分可併入適於投與至個體之醫藥組合物中。通常，醫藥組合物包含本發明之抗體或抗體部分及醫藥學上可接受之載劑。如本文中所用，「醫藥學上可接受之載劑」包括生理學上相容之任何及所有溶劑、分散介質、塗佈劑、抗菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延緩劑及其類似物。醫藥學上可接受之載劑之實例包括水、生理食鹽水、磷酸鹽緩衝生理食鹽水、右旋糖、甘油、乙醇及其類似物中之一或多者，以及其組合。在許多狀況下，在組合物中包括例如糖、多元醇(諸如甘露糖醇、山梨糖醇)或氯化鈉之等張劑將為較佳的。醫藥學上可接受之載劑可進一步包含少量輔助物質，諸如濕潤劑或乳化劑、防腐劑或緩衝劑，其增強抗體或抗體部分之存放期或有效性。

本發明之抗體及抗體部分可併入適於非經腸投與之醫藥組合物中。抗體或抗體部分較佳將製備為含有0.1-250 mg/ml抗體之可注射溶液。該可注射溶液可由於燧石或琥

珀小瓶、安瓿或預填充注射器中之液體或凍乾劑型組成。緩衝劑可為L-組胺酸(1-50 mM)，最佳為5-10 mM，pH值為5.0至7.0(最佳為pH 6.0)。其他合適緩衝劑包括(但不限於)丁二酸鈉、檸檬酸鈉、磷酸鈉或磷酸鉀。可使用濃度為0-300 mM之氯化鈉來調節溶液之毒性(對於液體劑型而言最佳為150 mM)。對於凍乾劑型而言可包括低溫保護劑，主要為0-10%蔗糖(最佳為0.5%-1.0%)。其他合適的低溫保護劑包括海藻糖及乳糖。對於凍乾劑型而言可包括增積劑，主要為1%-10%甘露糖醇(最佳為2%-4%)。穩定劑可用於液體與凍乾劑型中，主要為1-50 mM L-甲硫胺酸(最佳為5-10 mM)。其他合適之增積劑包括甘胺酸、精胺酸，其可以0-0.05%聚山梨醇酯-80(最佳為0.005%-0.01%)之形式包括。其他界面活性劑包括(但不限於)聚山梨醇酯20及BRIJ界面活性劑。

在一較佳實施例中，醫藥組合物包括劑量為約100 mg-200 mg劑量之抗體。

本發明之組合物可呈多種形式。該等形式包括(例如)液體、半固體及固體劑型，諸如液體溶液(例如，可注射及可輸注溶液)、分散液或懸浮液、錠劑、丸劑、散劑、脂質體及栓劑。較佳形式取決於預期投藥模式及治療應用。典型較佳組合物呈可注射或可輸注溶液之形式，諸如與用於使人類經其他抗體被動免疫之組合物類似的組合物。較佳投藥模式為非經腸(例如，靜脈內、皮下、腹膜內、肌肉內)投藥。在一較佳實施例中，抗體係藉由皮下注射投

與。

治療組合物在製造及儲存條件下通常必須為無菌的且穩定的。組合物可經調配為溶液、微乳液、分散液、脂質體或適於高藥物濃度之其他有序結構。可藉由將所需量之活性化合物(亦即抗體或抗體部分)併入根據需要具有上文所列舉之一種成份或成份之組合的適當溶劑中，接著過濾滅菌來製備無菌可注射溶液。通常，藉由將活性化合物併入含有鹼性分散介質及選自上文所列舉者之所需其他成份之無菌媒劑中來製備分散液。在用於製備無菌可注射溶液之無菌凍乾粉末之情況下，較佳製備方法為真空乾燥及噴霧乾燥，其得到活性成份加上來自先前經無菌過濾之活性成份溶液之任何其他所需成份的粉末。可例如藉由使用諸如卵磷脂之塗佈劑、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持溶液之適當流動性。可藉由在組合物中包括延緩吸收劑(例如單硬脂酸鹽及明膠)來達成可注射組合物之延長吸收。

可藉由此項技術中已知之多種方法來投與本發明之抗體及抗體部分，但對於許多治療應用而言，較佳投藥途徑/模式為皮下注射、靜脈內注射或輸注。如熟習此項技術者將瞭解，投藥途徑及/或投藥模式將視所需結果而改變。在某些實施例中，活性化合物可與將保護該化合物免於快速釋放之載劑一起製備為受控釋放調配物，包括植入物、經皮貼片及微囊封傳遞系統。可使用生物可降解之生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、

膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。許多製備此等調配物之方法已取得專利或一般為熟習此項技術者所已知。例如參見 *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J.R. Robinson編，Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

在某些實施例中，本發明之抗體或抗體部分可(例如)用惰性稀釋劑或可吸收之可食用載劑經口投與。化合物(及需要時之其他成份)亦可裝入硬殼或軟殼明膠膠囊中、壓製成錠劑或直接併入個體之飲食中。對於經口治療投藥而言，化合物可與賦形劑合併且以可攝取錠劑、口頰錠(buccal tablet)、口含錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、糯米紙囊劑(wafer)及其類似劑型之形式使用。為藉由除非經腸投與外的方式投與本發明化合物，可能需要用防止化合物失活之物質塗佈化合物或將化合物與防止化合物失活之物質共投與。

補充性活性化合物亦可併入組合物中。在某些實施例中，本發明之抗體或抗體部分係與一或多種適於治療IL-12活性有害之病症之其他治療劑共調配及/或共投與。舉例而言，本發明之抗hIL-12抗體或抗體部分可與一或多種結合其他標靶之其他抗體(例如，結合其他細胞因子或結合細胞表面分子之抗體)共調配及/或共投與。此外，一或多種本發明抗體可與兩種或兩種以上前述治療劑組合使用。此等組合療法可有利地利用較低劑量之所投與治療劑，因而避免與各種單一療法相關之可能毒性或併發症。熟練專業人員將瞭解到，當本發明抗體用作組合療法之部

分時，可能需要比在向個體單獨投與抗體時低之劑量的抗體(例如，可經由使用組合療法來達成協同治療作用，組合療法轉而允許使用較低劑量之抗體來達成所需治療作用)。

介白素12在與涉及免疫及發炎性要素之多種疾病相關的病理學中起關鍵作用。該等疾病包括(但不限於)類風濕性關節炎、骨關節炎、青少年慢性關節炎、萊姆關節炎(Lyme arthritis)、牛皮癬性關節炎、反應性關節炎、脊椎關節病、全身性紅斑狼瘡、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、發炎性腸病、胰島素依賴性糖尿病、甲狀腺炎、哮喘、過敏性疾病、牛皮癬、皮炎、硬皮病、異位性皮炎、移植物抗宿主疾病、器官移植排斥反應、與器官移植相關之急性或慢性免疫疾病、肉狀瘤病、動脈粥樣硬化、散播性血管內凝血、川崎病(Kawasaki's disease)、葛瑞夫氏病(Grave's disease)、腎病症候群、慢性疲勞症候群、韋格納肉芽腫(Wegener's granulomatosis)、亨諾-絲奇恩賴紫癍(Henoch-Schoenlein purpura)、顯微鏡下腎血管炎、慢性活動性肝炎、葡萄膜炎、敗血性休克、中毒性休克症候群、敗血症候群、惡病質、傳染病、寄生性疾病、後天免疫缺乏症候群、急性橫斷性脊髓炎、亨廷頓氏舞蹈病(Huntington's chorea)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、中風、原發性膽汁性肝硬化、溶血性貧血、惡性疾病、心臟衰竭、心肌梗塞、艾迪森氏病(Addison's disease)、偶發性I型多

內分泌腺低減症及II型多內分泌腺低減症、施密特氏症候群(Schmidt's syndrome)、成人(急性)呼吸窘迫症候群、禿頭症、斑禿、血清陰性關節病、關節病、雷特氏病(Reiter's disease)、牛皮癬性關節病、潰瘍性結腸炎關節病、腸病性滑膜炎、披衣菌(chlamydia)、耶氏菌(yersinia)及沙門氏菌(salmonella)相關性關節病、脊椎關節病、動脈粥樣化病/動脈硬化、異位性過敏症、自體免疫性水泡病、尋常天疱瘡、落葉型天疱瘡、類天疱瘡、線性IgA疾病、自體免疫溶血性貧血、庫氏陽性溶血性貧血(Coombs positive haemolytic anaemia)、後天性惡性貧血、青少年惡性貧血、肌痛性腦炎/皇家自由病(Royal Free Disease)、慢性黏膜皮膚念珠菌病、巨細胞動脈炎、原發性硬化性肝炎、隱源性自體免疫性肝炎、後天性免疫缺乏病症候群、後天性免疫缺乏相關疾病、C型肝炎、常見變型免疫缺乏(常見可變性低 γ 球蛋白血症)、擴張型心肌症、女性不孕症、卵巢衰竭、卵巢早衰、纖維化肺病、隱源性纖維化肺泡炎、發炎後間質性肺病、間質性肺炎、結締組織疾病相關性間質性肺病、混合型結締組織疾病相關性肺病、全身性硬化相關性間質性肺病、類風濕性關節炎相關性間質性肺病、全身性紅斑狼瘡相關性肺病、皮肌炎/多肌炎相關性肺病、休格連氏病(Sjogren's disease)相關性肺病、強直性脊椎炎相關性肺病、血管炎彌漫性肺病、血黃素沈積症相關性肺病、藥物誘發型間質性肺病、輻射纖維化、阻塞性細支氣管炎、慢性嗜伊紅血球肺炎、淋巴球性浸潤性肺

病、感染後間質性肺病、痛風性關節炎、自體免疫性肝炎、1型自體免疫性肝炎(傳統自體免疫性或類狼瘡肝炎)、2型自體免疫性肝炎(抗LKM抗體肝炎)、自體免疫介導之低血糖症、B型胰島素抗性-黑棘皮病、副甲狀腺機能減退症、與器官移植相關之急性免疫疾病、與器官移植相關之慢性免疫疾病、骨關節炎、原發性硬化性膽管炎、特發性白血球減少症、自體免疫性嗜中性白血球減少症、NOS腎病、絲球體腎炎、顯微鏡下腎血管炎、萊姆病(lyme disease)、圓盤狀紅斑狼瘡、特發性或NOS男性不育症、精子自體免疫性、多發性硬化(所有亞型)、胰島素依賴性糖尿病、交感性眼炎、結締組織疾病繼發之肺部高血壓、古德巴斯德症候群(Goodpasture's syndrome)、結節性多動脈炎之肺部表現、急性風濕熱、類風濕性脊椎炎、斯蒂爾氏病(Still's disease)、全身性硬化、高安氏病/動脈炎(Takayasu's disease/arteritis)、自體免疫性血小板減少症、特發性血小板減少症、自體免疫性甲狀腺病、甲狀腺機能亢進症、甲狀腺腫性自體免疫性甲狀腺功能低下(橋本氏病(Hashimoto's disease))、萎縮性自體免疫性甲狀腺功能低下、原發性黏液水腫、水晶體源性葡萄膜炎(phacogenic uveitis)、原發性血管炎及白斑病。本發明之人類抗體及抗體部分可用於治療自體免疫疾病、尤其與炎症相關之自體免疫疾病，包括類風濕性脊椎炎、過敏症、自體免疫性糖尿病、自體免疫性葡萄膜炎。

如部分VII中更詳細描述，本發明之抗體或其抗原結合

部分較佳用於治療類風濕性關節炎、克羅恩氏病、多發性硬化、胰島素依賴性糖尿病及牛皮癬。

本發明之人類抗體或抗體部分亦可與一或多種適於治療自體免疫疾病及發炎性疾病之其他治療劑一起投與。

本發明之抗體或其抗原結合部分可單獨或組合使用以治療此等疾病。應瞭解，本發明之IL-12抗體或其抗原結合部分可單獨使用或與其他藥劑(例如治療劑)組合使用，該其他藥劑係由熟習此項技術者針對其預期目的進行選擇。舉例而言，其他藥劑可為公認為可用於治療經本發明抗體治療之疾病或病狀的治療劑。其他藥劑亦可為賦予治療組合物以有益屬性之藥劑，例如，影響組合物黏度之藥劑。

應進一步瞭解，包括於本發明內之組合為適於其預期目的之彼等組合。下文列出之藥劑為說明性目的且並不意欲作為限制。作為本發明之部分之組合可為本發明抗體與至少一種選自下文清單之其他藥劑。若組合使得所形成之組合物可實施其預期功能，則組合亦可包括一種以上其他藥劑，例如兩種或三種其他藥劑。此外，本文中所述之與IL-12抗體組合使用之其他藥劑並不侷限於歸於其治療之病症。

較佳組合為非類固醇消炎藥(亦稱作NSAIDS)，其包括如布洛芬之藥物。其他較佳組合為皮質類固醇，包括潑尼松龍；可藉由逐漸減少在與本發明之抗IL-12抗體組合治療患者時所需之類固醇劑量來降低或甚至消除類固醇使用之熟知副作用。可與本發明之抗體或抗體部分組合之類風

濕性關節炎治療劑的非限制性實例包括以下藥劑：細胞因子抑制性消炎藥(CSAID)；例如TNF(包括阿達木單抗(adalimumab)/HUMIRA)、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、IL-16、IL-18、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF之其他人類細胞因子或生長因子之抗體或拮抗劑。本發明之抗體或其抗原結合部分可與細胞表面分子(諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80(B7.1)、CD86(B7.2)、CD90)或其配位體(包括CD154(gp39或CD40L))之抗體組合。

較佳治療劑組合可在自體免疫及後續發炎級聯反應中的不同時間點產生干擾；較佳實例包括TNF拮抗劑(如嵌合、人類化或人類TNF抗體)、D2E7(1996年2月9日申請之美國申請案第08/599,226號)、cA2(Remicade™)、CDP 571、抗TNF抗體片段(例如CDP870)，及可溶性p55或p75 TNF受體、其衍生物(p75TNFRIgG(Enbrel™)或p55TNFRIgG(來那西普(Lenercept)))、可溶性IL-13受體(sIL-13)以及TNF α 轉化酶(TACE)抑制劑；類似地，IL-1抑制劑(例如，介白素-1-轉化酶抑制劑，諸如Vx740或IL-1RA等)可能出於同一原因而有效。其他較佳組合包括介白素11、抗P7s及p-選擇素糖蛋白配位體(PSGL)。另一較佳組合為自體免疫反應之其他關鍵作用物，其可與IL-12功能平行作用、依賴於IL-12功能起作用或與IL-12功能協力作用；尤其較佳者為IL-18拮抗劑(包括IL-18抗體或可溶性IL-18受體)或IL-18結合蛋白。已展示IL-12與IL-18具有重疊、但不相同之功能且

兩者之拮抗劑之組合可最有效。另一較佳組合為非消耗性抗CD4抑制劑。其他較佳組合包括共刺激路徑CD80(B7.1)或CD86(B7.2)之拮抗劑，包括抗體、可溶性受體或拮抗配位體。

抗IL12抗體或其抗原結合部分亦可與諸如以下藥劑組合：甲胺喋呤、6-MP、硫唑嘌呤、柳氮磺胺吡啶、美沙拉嗪(mesalazine)、奧沙拉嗪、氯奎寧(chloroquine)/羥基氯奎寧(hydroxychloroquine)、青黴胺(pencillamine)、金硫丁二鹽(aurothiomalate)(肌肉內及經口)、硫唑嘌呤、秋水仙素(cochicine)、皮質類固醇(經口、吸入及局部注射)、 β -2腎上腺素受體促效劑(沙丁胺醇(salbutamol)、特布他林(terbutaline)、沙美特羅(salmeteral))、黃嘌呤(茶鹼、茶鹼胺(aminophylline))、色甘酸鹽(cromoglycate)、萘多羅米(nedocromil)、可多替芬(ketotifen)、異丙托銨(ipratropium)及氧托銨(oxitropium)、環孢素、FK506、雷帕黴素、黴酚酸嗎啉乙酯、來氟米特、NSAID(例如布洛芬)、皮質類固醇(諸如潑尼松龍)、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素能藥劑、干擾諸如TNF α 或IL-1之前發炎性細胞因子之信號轉導的藥劑(例如IRAK、NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制劑)、IL-1 β 轉化酶抑制劑(例如Vx740)、抗P7s、p-選擇素糖蛋白配位體(PSGL)、TNF α 轉化酶(TACE)抑制劑、T細胞信號轉導抑制劑(諸如激酶抑制劑)、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤、血管收縮素轉化酶抑制劑、

可溶性細胞因子受體及其衍生物(例如可溶性 p55 或 p75 TNF 受體及衍生物 p75TNFRIgG(Enbrel™) 及 p55TNFRIgG(來那西普)、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R、可溶性 IL-13 受體(sIL-13))及抗炎性細胞因子(例如 IL-4、IL-10、IL-11、IL-13 及 TGFβ)。較佳組合包括甲胺喋呤或來氟米特及中度或重度類風濕性關節炎之情況下的環孢素。

可與抗 IL-12 抗體或抗體部分組合之發炎性腸病治療劑的非限制性實例包括以下藥劑：布替耐德；表皮生長因子；皮質類固醇；環孢素、柳氮磺胺吡啶；胺基水楊酸鹽；6-巰基嘌呤；硫唑嘌呤；甲硝噻唑；脂肪加氧酶抑制劑；美沙胺；奧沙拉嗪；巴柳氮；抗氧化劑；血栓素抑制劑；IL-1 受體拮抗劑；抗 IL-1β 單株抗體；抗 IL-6 單株抗體；生長因子；彈性蛋白酶抑制劑；吡啶基-咪唑化合物；例如 TNF(包括阿達木單抗/HUMIRA)、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、IL-16、IL-18、EMAP-II、GM-CSF、FGF 及 PDGF 之其他人類細胞因子或生長因子之抗體或拮抗劑。本發明之抗體或其抗原結合部分可與細胞表面分子(諸如 CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90)或其配位體之抗體組合。本發明之抗體或其抗原結合部分亦可與諸如以下藥劑組合：甲胺喋呤、環孢素、FK506、雷帕黴素、黴酚酸嗎啉乙酯、來氟米特、NSAID(例如布洛芬)、皮質類固醇(諸如潑尼松龍)、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素能藥劑、干擾諸如 TNFα 或 IL-1

之前發炎性細胞因子之信號轉導的藥劑(例如 IRAK、NIK、IKK、p38 或 MAP 激酶抑制劑)、IL-1 β 轉化酶抑制劑(例如 Vx740)、抗 P7s、p-選擇素糖蛋白配位體(PSGL)、TNF α 轉化酶抑制劑、T細胞信號轉導抑制劑(諸如激酶抑制劑)、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤、血管收縮素轉化酶抑制劑、可溶性細胞因子受體及其衍生物(例如可溶性 p55 或 p75 TNF 受體、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R、可溶性 IL-13 受體(sIL-13))及抗炎性細胞因子(例如 IL-4、IL-10、IL-11、IL-13 及 TGF β)。

可與抗體或抗原結合部分組合之克羅恩氏病治療劑的較佳實例包括以下藥劑：TNF拮抗劑(例如抗 TNF 抗體)、D2E7(阿達木單抗/HUMIRA)、cA2(Remicade™)、CDP 571、抗 TNF 抗體片段(例如 CDP870)、TNFR-Ig 構築體(p75TNFR IgG(Enbrel™)及 p55TNFR IgG(來那西普))、抗 P7s、p-選擇素糖蛋白配位體(PSGL)、可溶性 IL-13 受體(sIL-13)及 PDE4 抑制劑。本發明之抗體或其抗原結合部分可與皮質類固醇(例如布替耐德及地塞米松)組合。抗體亦可與諸如柳氮磺胺吡啶、5-氨基水楊酸及奧沙拉嗪之藥劑及干擾諸如 IL-1 之前發炎性細胞因子之合成或作用的藥劑(例如 IL-1 β 轉化酶抑制劑(例如 Vx740)及 IL-1ra)組合。抗體或其抗原結合部分亦可與 T細胞信號轉導抑制劑(例如酪氨酸激酶抑制劑 6-巰基嘌呤)一起使用。抗體或其抗原結合部分可與 IL-11 組合。

可與抗體或抗體部分組合之多發性硬化治療劑的非限制

性實例包括以下藥劑：皮質類固醇；潑尼松龍；甲潑尼龍；硫唑嘌呤；環磷醯胺；環孢素；甲胺喋呤；4-胺基吡啶；替紫尼定；干擾素- β 1a(阿維尼克(Avonex)；Biogen)；干擾素- β 1b(倍他塞龍(Betaseron)；Chiron/Berlex)；共聚物 1(Cop-1；克帕松(Copaxone)；Teva Pharmaceutical Industries, Inc.)；高壓氧；靜脈內免疫球蛋白；克拉屈濱；例如 TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、IL-16、IL-18、EMAP-II、GM-CSF、FGF及 PDGF 之其他人類細胞因子或生長因子之抗體或拮抗劑。本發明之抗體或其抗原結合部分可與細胞表面分子(諸如 CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90)或其配位體之抗體組合。本發明之抗體或其抗原結合部分亦可與諸如以下藥劑組合：甲胺喋呤、環孢素、FK506、雷帕黴素、黴酚酸嗎啉乙酯、來氟米特、NSAID(例如布洛芬)、皮質類固醇(諸如潑尼松龍)、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素能藥劑、干擾諸如 TNF α 或 IL-1 之前發炎性細胞因子之信號轉導的藥劑(例如 IRAK、NIK、IKK、p38 或 MAP 激酶抑制劑)、IL-1 β 轉化酶抑制劑(例如 Vx740)、抗 P7s、p-選擇素糖蛋白配位體(PSGL)、TACE 抑制劑、T 細胞信號轉導抑制劑(諸如激酶抑制劑)、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤、血管收縮素轉化酶抑制劑、可溶性細胞因子受體及其衍生物(例如可溶性 p55 或 p75 TNF 受體、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-

6R、可溶性IL-13受體(sIL-13))及抗炎症細胞因子(例如IL-4、IL-10、IL-13及TGF β)。

可與抗體或其抗原結合部分組合之多發性硬化治療劑的較佳實例包括干擾素- β (例如IFN β 1a及IFN β 1b)；克帕松、皮質類固醇、IL-1抑制劑、TNF抑制劑，及CD40配位體及CD80之抗體。

抗體、抗體部分可與其他藥劑組合以治療皮膚病狀。舉例而言，本發明抗體、抗體部分或其他IL-12抑制劑係與PUVA療法組合。PUVA為補骨脂素(psoralen)(P)與用於治療多種不同皮膚病狀之長波紫外輻射(UVA)的組合。本發明抗體、抗體部分或其他IL-12抑制劑亦可與吡美莫司(pimecrolimus)組合。在另一實施例中，本發明抗體係用於治療牛皮癬，其中該等抗體係與他克莫司(tacrolimus)組合投與。在另一實施例中，他克莫司及IL-12抑制劑係與甲胺喋呤及/或環孢素組合投與。在另一實施例中，本發明IL-12抑制劑係與治療牛皮癬之準分子雷射治療一起投與。

本發明醫藥組合物可包括「治療有效量」或「預防有效量」之本發明抗體或抗體部分。「治療有效量」係指在達成所需治療結果所需之劑量及時段下有效之量。抗體或抗體部分之治療有效量可根據諸如個體之疾病狀態、年齡、性別及體重以及抗體或抗體部分在個體中引起所需反應之能力的因素而改變。治療有效量亦為治療有益作用強於抗體或抗體部分之任何有毒或有害作用之量。「預防有效

量」係指在達成所需預防結果所需之劑量及時段下有效之量。通常，因為預防劑量係在疾病之前或在疾病之早期階段用於個體，所以預防有效量將小於治療有效量。

可調整給藥方案以提供最佳所需反應(例如，治療或預防反應)。舉例而言，可投與單一大丸劑，可隨時間投與若干個分開劑量或可如治療情形之緊急性所指示按比例降低或增加劑量。將非經腸組合物調配為易於投與且劑量均一之劑量單位形式為尤其有利的。如本文中所用之劑量單位形式係指適宜作為待治療哺乳動物個體之整體劑量的實體上離散之單位；各單位含有經計算以產生所需治療效應之預定量之活性化合物以及所需醫藥載劑。本發明之劑量單位形式之規格係由以下兩方面決定且直接取決於該兩方面：(a)活性化合物之獨特特徵及待達成之特定治療或預防作用，及(b)混配此活性化合物以治療個體之敏感性之技術中固有的限制。

在一實施例中，IL-12抗體或其抗原結合部分係以每兩週一次給藥方案投與，其包括(例如)在約50 mg至300 mg之範圍內之每兩週一次劑量、在約100 mg至約200 mg之範圍內之劑量及在約125 mg至約175 mg之範圍內之劑量。或者，IL-12抗體可以一次劑量投與，其包括(例如)約200 mg劑量之劑量、約100 mg之劑量。在另一實施例中，IL-12抗體係以每週一次給藥方案投與，其包括(例如)在約50 mg至300 mg之範圍內之劑量、在約100 mg至約200 mg之範圍內之劑量及約125 mg至約175 mg之劑量。應注意到，

本文中亦包括在指定範圍內之劑量，例如 85 mg、97 mg 等。

在另一實施例中，人類 IL-12 抗體或其抗原結合部分係以單劑量投與至患有 IL-12 活性有害之病症(例如牛皮癬)之個體，其產生治療。對 IL-12 抗體或其抗原結合部分之反應可在個體中維持某一持續期。可根據所治療之病症來監測反應之維持。舉例而言，可藉由個體隨時間之 PASI 75 反應來測定治療牛皮癬之對於 IL-12 抗體或其抗原結合部分之反應的維持。亦可藉由個體隨時間之 PASI 50 反應或 PASI 90 反應來測定治療牛皮癬之反應之維持。或者可藉由個體隨時間達成「為零」或「最小」之 PGA 計分(例如 0 或 1 之 PGA 計分)來測定治療牛皮癬之反應之維持。

應注意到，劑量值可隨待減輕病狀之類型及嚴重性而改變。應進一步瞭解，對於任何特定個體而言，特定給藥方案應根據個體需要及投與或監督組合物投與之人員的專業判斷而隨時間進行調節，且本文中闡述之劑量範圍僅為例示性的且並不意欲限制所主張組合物之範疇或實踐。

VII. 本發明之用途

本發明提供抑制罹患 IL-12 活性有害之病症之個體 IL-12 活性的方法。在一實施例中，本發明提供治療牛皮癬之方法，其包含投與單劑量之 IL-12 抗體或其抗原結合部分。

IL-12 已牽涉於多種病症之病理生理學中(Windhagen 等人，(1995) *J. Exp. Med.* 182: 1985-1996；Morita 等人，(1998) *Arthritis and Rheumatism*. 41: 306-314；Bucht 等

人，(1996) *Clin. Exp. Immunol.* 103: 347-367；Fais等人，(1994) *J. Interferon Res.* 14:235-238；Parronchi等人，(1997) *Am. J. Path.* 150:823-832；Monteleone等人，(1997) *Gastroenterology.* 112:1169-1178；及Berrebi等人，(1998) *Am. J. Path.* 152:667-672；Parronchi等人，(1997) *Am. J. Path.* 150:823-832)。本發明提供抑制罹患此病症之個體之IL-12活性的方法，該方法包含向該個體投與本發明之抗體或抗體部分以使得個體之IL-12活性得以抑制。較佳地，IL-12為人類IL-12且個體為人類個體。或者，個體可為表現與本發明抗體交叉反應之IL-12之哺乳動物。另外，個體可為已引入有hIL-12之哺乳動物(例如，藉由投與hIL-12或藉由表現hIL-12轉殖基因)。本發明抗體可出於治療性目的投與至人類個體(在下文中進一步論述)。此外，本發明抗體可投與至用於獸醫目的或作為人類疾病之動物模型的表現與抗體交叉反應之IL-12的非人類哺乳動物。關於後者，此等動物模型可用於評估本發明抗體之治療功效(例如，測試投藥劑量及時程)。

如本文中所用，片語「IL-12活性有害之病症」意欲包括如下疾病及其他病症，其中在罹患該病症之個體中存在IL-12已經展示為或疑似為造成病症之病理生理學之原因或促使病症惡化之因素。因此，IL-12活性有害之病症為IL-12活性之抑制有望減輕該病症之症狀及/或進程的病症。此等病症可例如藉由罹患該病症之個體之生物流體中IL-12濃度之增加(例如，個體之血清、血漿、滑液等中IL-

12濃度之增加)來顯現，該濃度增加可例如使用如上所述之抗IL-12抗體來偵測。存在IL-12活性有害之病症的眾多實例。在一實施例中，抗體或其抗原結合部分可用於療法中以治療本文中所述之疾病或病症。在另一實施例中，抗體或其抗原結合部分可用於製造供治療本文中所述之疾病或病症之藥物。下文進一步論述本發明之抗體及抗體部分在治療一些非限制性特定病症中之用途：

A. 類風濕性關節炎：

已暗示介白素-12在諸如類風濕性關節炎之發炎性疾病中起作用。在類風濕性關節炎患者之滑液中已偵測出誘導性IL-12p40訊息且已展示IL-12存在於類風濕性關節炎患者之滑液中(例如參見Morita等人，(1998) *Arthritis and Rheumatism* 41: 306-314)。已發現IL-12陽性細胞存在於類風濕性關節炎滑膜之表層下層(sublining layer)中。本發明之人類抗體及抗體部分可用於治療(例如)類風濕性關節炎、青少年類風濕性關節炎、萊姆關節炎、類風濕性脊椎炎、骨關節炎及痛風性關節炎。通常，抗體或抗體部分係全身性投與，但對於某些病症而言，局部投與抗體或抗體部分可為有益的。本發明之抗體或抗體部分亦可與一或多種適於治療自體免疫疾病之其他治療劑一起投與。

在類風濕性關節炎之膠原蛋白誘發型關節炎(CIA)鼠科動物模型中，在關節炎之前用抗IL-12 mAb(大鼠抗小鼠IL-12單株抗體，C17.15)治療小鼠顯著抑制疾病發作，且降低疾病之發生率及嚴重性。在關節炎發作後早期用抗IL-

12 mAb治療降低嚴重性，但在疾病發作後晚期用抗IL-12 mAb治療小鼠對疾病嚴重性具有極小作用。

B. 克羅恩氏病

介白素-12亦在發炎性腸病克羅恩氏病中起作用。在克羅恩氏病患者之腸黏膜中出現IFN- γ 及IL-12之表現增加(例如參見Fais等人，(1994) *J. Interferon Res.* **14**: 235-238；Parronchi等人，(1997) *Amer. J. Pathol.* **150**: 823-832；Monteleone等人，(1997) *Gastroenterology* **112**: 1169-1178；Berrebi等人，(1998) *Amer. J. Pathol.* **152**: 667-672)。已展示抗IL-12抗體抑制結腸炎(例如TNBS誘發型結腸炎)小鼠模型IL-2基因剔除小鼠及近來之IL-10基因剔除小鼠之疾病。因此，本發明之抗體及抗體部分可用於治療發炎性腸病。

C. 多發性硬化

已暗示介白素-12為多發性硬化之關鍵介體。在多發性硬化患者之病變中可顯現誘導性IL-12p40訊息或IL-12本身之表現(Windhagen等人，(1995) *J. Exp. Med.* **182**: 1985-1996；Drulovic等人，(1997) *J. Neurol. Sci.* **147**: 145-150)。患有多發性硬化之慢性進行性患者具有升高之循環含量之IL-12。對來自多發性硬化患者之T細胞及抗原呈現細胞(APC)之研究揭示作為進行性多發性硬化之基礎之一系列自續免疫相互作用，其引起Th1型免疫反應。IFN- γ 自T細胞之分泌增加使得APC所產生之IL-12增加，其延續引向Th1型免疫激活及疾病之慢性狀態之循環(Balashov等人，(1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.* **94**: 599-603)。已使用多發性硬化之

小鼠及大鼠實驗性過敏性腦脊髓炎(EAE)模型研究IL-12在多發性硬化中之作用。在多發性硬化之復發-緩解型EAE小鼠模型中，用抗IL-12 mAb預治療延遲麻痺且降低臨床計分。在麻痺達到峰值時或在後續緩解期內用抗IL-12 mAb治療降低臨床計分。因此，本發明之抗體或其抗原結合部分可用於減輕人類與多發性硬化相關之症狀。

D. 胰島素依賴性糖尿病

已暗示介白素-12為胰島素依賴性糖尿病(IDDM)之重要介體。藉由投與IL-12在NOD小鼠中誘發IDDM，且在IDDM之過繼轉移模型中抗IL-12抗體具保護性。早期發作IDDM患者通常經歷所謂之「蜜月期」，在此期間一些殘餘胰島細胞功能得以維持。該等殘餘胰島細胞產生胰島素且比所投與胰島素更佳地調節血糖含量。用抗IL-12抗體治療該等早期發作患者可防止胰島細胞之進一步破壞，藉此維持胰島素之內源性來源。

E. 牛皮癬

已暗示介白素-12(IL-12)及相關細胞因子IL-23為牛皮癬中之關鍵介體。牛皮癬涉及與TH1型細胞因子表現概況相關之急性及慢性皮膚病變(Hamid等人，(1996) J. Allergy Clin. Immunol. 1:225-231；Turka等人，(1995) Mol. Med. 1:690-699)。IL-12與IL-23均促成牛皮癬中1T型輔助細胞(Th1)免疫反應之產生。此外，IL-12 p40及IL-23 p40信使核糖核酸在牛皮癬性皮膚病變中過度表現。因此，本發明之抗體或其抗原結合部分可用於減輕諸如牛皮癬之慢性皮

膚病症。

在一實施例中，本發明提供治療牛皮癬之方法。牛皮癬之治療通常包括表面皮質類固醇、維生素D類似物及表面或經口類視色素，或其組合。在一實施例中，IL-12及/或IL-23抗體係與該等常用治療組合投與或在該等常用治療存在下投與。可與IL-12及/或IL-23抗體組合用於治療牛皮癬之其他治療劑更詳細地描述於下文中。

牛皮癬之診斷通常係根據皮膚外觀。另外，可能需要作皮膚活組織檢查或刮擦及培養皮膚塊斑來排除其他皮膚病症。若存在關節疼痛且其為持續性的，則可使用x射線來檢查牛皮癬性關節炎。

個體之牛皮癬改善可藉由個體之牛皮癬面積及嚴重性指數計分(PASI)來監測。測定PASI之方法已描述於Fredriksson及Pettersson (1978) *Dermatologica* 157:238及Marks等人，(1989) *Arch Dermatol* 125:235中。簡言之，該指數係基於使用5點量表評估包括頭、上肢、軀幹及下肢之四個解剖學部位之紅斑、硬結及脫屑(0=無症狀；1=輕微；2=中度；3=明顯；4=極明顯)。根據給定解剖學部位中之病變程度，對受侵襲區域賦予數值(0=0；1=<10%；2=10%-29%；3=30%-49%；4=50%-69%；5=70%-89%；6=90%-100%)。隨後計算PASI計分，其中PASI計分之可能範圍為0.0至72.0，其中最高計分表示最嚴重程度之完全紅皮症。

在本發明之一實施例中，IL-12及/或IL-23抗體係用於治

療牛皮癬，包括慢性斑塊型牛皮癬、點狀牛皮癬、倒轉型牛皮癬、膿皰型牛皮癬、尋常天疱瘡、紅皮症型牛皮癬、與發炎性腸病(IBD)相關之牛皮癬及與類風濕性關節炎(RA)相關之牛皮癬。在另一實施例中，使用IL-12及/或IL-23抗體(諸如J695/ABT-874)來治療患有牛皮癬與PsA之個體。本發明之治療方法中所包括之特定類型之牛皮癬詳細地描述於下文：

a. 慢性斑塊型牛皮癬

慢性斑塊型牛皮癬(亦稱作尋常型牛皮癬)為最常見形式之牛皮癬。慢性斑塊型牛皮癬特徵在於硬幣大小至更大的凸起發紅之皮膚塊斑。在慢性斑塊型牛皮癬中，斑塊可為單個或多個，其大小可為數毫米至若干公分不等。斑塊通常發紅，具有鱗狀表面，且在輕輕刮擦時反射光，產生「銀色」效應。慢性斑塊型牛皮癬之病變(其通常為對稱的)出現於身體各處，但偏向於伸肌表面，包括膝、肘、腰骶區、頭皮及指甲。慢性斑塊型牛皮癬有時候可出現於陰莖、陰戶及曲側上，但通常不存在起鱗(scaling)。慢性斑塊型牛皮癬患者之診斷通常係基於上述臨床特徵。詳言之，慢性斑塊型牛皮癬中病變之分布、顏色及典型銀色起鱗為慢性斑塊型牛皮癬之特徵。

b. 點狀牛皮癬

點狀牛皮癬係指具有特徵性水滴形鱗狀斑塊之牛皮癬形式。點狀牛皮癬之發作一般在感染(最顯著為鏈球菌咽喉感染)之後。點狀牛皮癬之診斷通常係根據皮膚外觀，以

及通常存在近期喉嚨痛病史之事實。

c. 倒轉型牛皮癬

倒轉型牛皮癬為患者具有光滑、通常潮濕之發紅且發炎之皮膚區域的牛皮癬形式，其不同於與斑塊型牛皮癬相關之起鱗。倒轉型牛皮癬亦稱作對磨型牛皮癬或曲側型牛皮癬。倒轉型牛皮癬通常出現於腋窩中、腹股溝中、乳房下方及生殖器及腘部周圍之其他皮膚褶皺中，且由於呈現位置，摩擦及出汗可刺激受侵襲區域。

d. 膿皰型牛皮癬

膿皰型牛皮癬(亦稱作掌蹠牛皮癬)為產生大小及位置不同之充膿水泡、但通常出現於手部及足部之牛皮癬形式。該等水泡可局部化，或散布於較大身體區域。膿皰型牛皮癬可為觸痛且疼痛的，可引起發熱。

e. 其他牛皮癬病症

可用IL-12及/或IL-23抗體治療之牛皮癬性病症之其他實例包括紅皮症型牛皮癬、尋常型牛皮癬、與IBD相關之牛皮癬及與關節炎(包括類風濕性關節炎)相關之牛皮癬。

本發明由以下實例進一步說明，該等實例不應理解為以任何方式限制。如本申請案中通篇引用之所有引用參照案(包括參考文獻、公告專利及公開專利申請案)之內容係以引用的方式明確併入本文中。應進一步瞭解到，本文所附之所有表格之內容(參見本文所附之附錄A及美國專利第6,914,128號之附錄A)以及美國專利第6,914,128號之全部內容係以引用的方式併入本文中。

附錄A

表 1 根據Kabat編號之VH3家族生殖系胺基酸序列
(包括Joe9 VH以進行比較)

SEQ ID	生殖系	CDR H1	CDR H2
NO:	VH		
544	dp-29	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	RRNKANSYTTTEAASVKG
593	dp-30	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
596	HC13-7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
597	VHD26	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
598	DP-31	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
599	DP-32	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
600	DP-33	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
601	dp-35	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
602	VH3-8	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
603	VAC-9	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
604	dp-38	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
605	L3G2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
606	L3G3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
607	L3G4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
608	L3G6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
609	v3-15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
610	dp-39	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
611	dp-40	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
612	dp-59	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
613	v3-16p	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
614	v3-19p	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
615	v3-13	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
616	DP-42	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
617	dp-44	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
618	DP-45	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
619	dp-47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
620	f1m	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
621	p1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
622	v3-64	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
623	vh26	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
624	B25	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
625	b32e	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
626	B37	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
627	B43	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
628	B48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
629	B52	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
630	B54	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
631	coa-8	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
632	dp-46	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
633	F2H	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
634	F3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
635	F7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
636	hv3005	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
637	P2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
638	dp-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG
639	dp-58	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	LI RNKANSYTTTEAASVKG

附錄A

表1 根據Kabat編號之VH3家族生殖系氨基酸序列
(包括Joe9 VH以進行比較)

SEQ ID	生殖系	CDR H1		CDR H2	
		NO:	VH	NO:	VH
640	B1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVRQAPGKGLEWVA	VI..SYDGSNKYYADSVKG
641	B13	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVRQAPGKGLEWVA	VI..SYDGSNKYYADSVKG
642	B18	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVRQAPGKGLEWVA	VI..SYDGSNKYYADSVKG
643	B26	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVRQAPGKGLEWVA	VI..SYDGSNKYYADSVKG
644	B28E	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVRQAPGKGLEWVA	VI..SYDGSNKYYADSVKG
645	B29E	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVRQAPGKGLEWVA	VI..SYDGSNKYYADSVKG
646	B29H	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVRQAPGKGLEWVA	VI..SYDGSNKYYADSVKG
647	B30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVRQAPGKGLEWVA	VI..SYDGSNKYYADSVKG
648	B32H	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVRQAPGKGLEWVA	VI..SYDGSNKYYADSVKG
649	cos-3	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVRQAPGKGLEWVA	VI..SYDGSNKYYADSVKG
650	dp-49	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVRQAPGKGLEWVA	VI..SYDGSNKYYADSVKG
651	dp-50	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVRQAPGKGLEWVA	VI..SYDGSNKYYADSVKG
652	P6	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVRQAPGKGLEWVA	VI..SYDGSNKYYADSVKG
653	P9E	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVRQAPGKGLEWVA	VI..SYDGSNKYYADSVKG
654	v3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVRQAPGKGLEWVA	VI..SYDGSNKYYADSVKG
655	v3-33	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVRQAPGKGLEWVA	VI..SYDGSNKYYADSVKG
656	dp-51	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	SYSHN	WVRQAPGKGLEWVS	YI..SSSSSTIYYADSVKG
657	dp-77	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	SYSHN	WVRQAPGKGLEWVS	SI..SSSSSTIYYADSVKG
658	HHG4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	SYSHN	WVRQAPGKGLEWVS	SI..SSSSSTIYYADSVKG
659	v3-21	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	SYSHN	WVRQAPGKGLEWVS	SI..SSSSSTIYYADSVKG
660	v3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	SYSHN	WVRQAPGKGLEWVS	YI..SSSSSTIYYADSVKG
661	DP-52	EDQLVESGGGLVQPGGSLRPSCAASGFTFS	SYVLH	WVRAPGKGPENVS	AIG..TGDDTYADSVNG
662	cos-6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	SYWHH	WVRQAPGKGLVWVS	RI..NSDGSSTSYADSVKG
663	dp-53	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	SYWHH	WVRQAPGKGLVWVS	RI..NSDGSSTSYADSVKG
664	dp-54	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	SYWHS	WVRQAPGKGLVWVA	NI..KQDGEKYYVDSVKG
665	dp-87	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	SYWHH	WVRQAPGKGLVWVS	RI..NSDGSSTSYADSVKG
666	VH3-11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	SYWHS	WVRQAPGKGLVWVA	NI..KQDGEKYYVDSVKG
667	JOE9 VH	QVQLVQ8GCGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGNH	WVRQAPGKGLEWVA	FI..RYDGSNKYYADSVKG



附錄A

表1 根據Kabat編號之V λ 1家族生殖系胺基酸序列
(包括Joe9 VL以進行比較)

SEQ ID	基因*	CDR L1	CDR L2	CDR L3
NO:	VL			
668	1b	QSVLTQPPSVSAAPGKVTISC	SSSSSNIGNNY.VS	WYQQLPGTAPKLLIY
669	1d	QSVLTQPPSVSAAPGKVTISC	SSSSDNIGNYA.VS	WYQQLPGTAPKLLIY
670	1c	QSVLTQPPSVSAAPGKVTISC	SSSSNIGSNT.VN	WYQQLPGTAPKLLIY
671	1g	QSVLTQPPSVSAAPGKVTISC	SSSSNIGSNT.VN	WYQQLPGTAPKLLIY
672	1a	QSVLTQPPSVSAAPGKVTISC	SSSSNIGNN.AVN	WYQQLPGTAPKLLIY
673	1f	QSVLTQPPSVSAAPGKVTISC	SSSSNIGAGYVVK	WYQQLPGTAPKLLIY
674	1e	QSVLTQPPSVSAAPGKVTISC	SSSSNIGAGYVVK	WYQQLPGTAPKLLIY
675	JOE9 VL	QSVLTQPPSVSAAPGKVTISC	SSSSNIGSNT.VK	WYQQLPGTAPKLLIY

*Williams, JMB, 1996, 264, 220-232

附錄A

表2									
純系	H3 SEQ ID NO:	H3	L3 SEQ ID NO:	L3	koff	RB檢定 IC50 (M)	PHA檢定 IC50 (M)	IFN γ IC50 (M)	
Joe9 wt	77	SGSYDY	110	QSYDSSLRGSRV	1.00E-01	1.50E-06	1.00E-06		
Joe9 wt IgG1	77	SGSYDY	110	QSYDSSLRGSRV			5.00E-07		
70-1	78	HGSHDN	110	Joe9 wt	1.34 e-2		2.00E-07		
70-1 IgG1	78	HGSHDN	110	Joe9 wt			2.00E-07		
70-2	79	HGSHDN	110	Joe9 wt	3.30E-02		3-5.0E-7		
70-7	80	RRRSNY	110	Joe9 wt	1.29E-01		3-5.0E-7		
70-13	81	SGSIDY	110	Joe9 wt	7.20E-02		3-5.0E-7		
78-34	77	wt	111	QSYDRGFTGSRV	1.64 e-2	2.00E-07	6.00E-07		
78-25	77	wt	112	QSYDSSLRGSRV	5.00E-02				
78-28	77	wt	112	QSYDSSLRGSRV	4.66E-02				
78-35	77	wt	113	QSYDSSLTGSRV	4.99E-02	4.00E-07			
79-1	77	wt	114	QSYDSSLMGSRV		2.00E-07	6.00E-07		
101-14	79	70-2	111	78-34	7.52E-03				
101-9	79	70-2	113	78-35	8.54E-03				
101-19	81	70-13	111	78-34	4.56E-02				
101-8	81	70-13	111	78-34	1.01E-02				
101-4	81	70-13	113	78-35	9.76E-03				
101-5	81	70-13	113	78-35	4.45E-02				
101-11 (12)	78	70-1	111	78-34	4.5 e-3		3.00E-08		
101-11 IgG1	78	70-1	111	78-34		1.60E-09			
26-1 (2,3)	78	70-1	114	79-1	7.4 e-3		6.00E-08		
136-9	82	HGSHDD	115	QTYDISEGSRV	3.20E-03				
136-10	82	HGSHDD	116	QSYDRGFTGSRV	1.40E-03	2.00E-09			
136-14	83	HGSHDN	117	QTYDRGFTGSRV	1.10E-03	3.00E-10	1.00E-07		
136-15	83	HGSHDN	118	QTYDKGFTGSSV	7.4 e-4	1.00E-10	2.00E-09		
136-15生殖系	83	HGSHDN	118	QTYDKGFTGSSV	4.60E-04		6.00E-09		
136-16	83	HGSHDN	119	QSYDRRFTGSRV	6.10E-04	3.00E-10	5.00E-09		
136-17	83	HGSHDN	120	QSYDNFTGSRV	2.90E-05	2.00E-09	7.00E-09		
136-18	83	HGSHDN	121	QSYDRGFTGSRV	1.10E-03	8.00E-10			
136-21	83	HGSHDN	122	QSYDNGFTGSRV	4.20E-04	2.00E-09			
136-24	83	HGSHDN	123	QSYDNAVTASKV	8.90E-04	1.00E-09			



附錄A

表2									
純系	H3 SEQ ID NO:	H3	L3 SEQ ID NO:	L3	koff	RB檢定 IC50(M)	PHA檢定 IC50(M)	IFN γ IC50 (M)	
101-11	84	TT HGSNDN MGOG	124	QSYDRGFTGSRV	4.5x10-3	2x10-9	2.00E-08		
136-15M1	85	AK	124	QSYDRGFTGSRV		4.00E-10			
149-4	86	 S..	124		1.37x10-3	8x10-11	3.00E-09		
149-5	87	 T	125	QSYDSSLWGTRV	1.02x10-3	1.2x10-10	3.00E-09		
149-6	84		124		2.73x10-3	6x10-10	2.00E-09		
149-7	84		126	D.....	1.13x10-3	9x10-10	3.00E-09		
149-8	88	K.			2.33x10-3	3x10-9			
149-9	89	K. H.	127	...E.....M.	3.54x10-3	1.8x10-10			
149-11	90	 S..	128	N....A..	1.43x10-2	2x10-10	4.00E-09		
149-12	84				3.73x10-3	neutralising			
149-13	84				2.22x10-3	5x10-10			
149-14	91	.. R..N.				1.5x10-10	6.00E-09		
156-1	92	TT HGSNDN	124	QSYDRGFTGSRV					
156-2	93	 T	126	D.....	5.00E-03				
156-3	93	 T	129	R.....					
156-4	93	 T	128	...N....A..	9.00E-03				
156-5	93	 T	127	...E.....SM.					
156-6	92	 T	130	.T..K.....S.					
156-7	92		126	D.....	3.00E-03				
156-8	92		129	R.....					
156-9	92		128	N....A..					
156-10	92		127	...E.....SM.					
156-11	94	.K	130	.T..K.....S.					
156-12	94	.K	126	D.....					
156-13	94	.K	129	R.....					
156-14	94	.K	128	N....A..					
156-15	94	.K	127	...E.....SM.					
156-16	93	 T	130	.T..K.....S.					
156-17	92		124						
156-18	93	 T	125	...SSLW.T..	6.00E-03				
			125	...SSLW.T..					

附錄A

表2									
純系	H3 SEQ ID NO:	H3	L3 SEQ ID NO:	L3	koff	RB檢定 IC50 (M)	PHA檢定 IC50 (M)	IFN γ IC50 (M)	
	92	TT HGSHDN	124	QSYDRGFTGSRV					
103-1	95	.. O.R...	124		2.9x10 ⁻³				
103-2	96	K. R.R...	130	.T..K.....S.	7.3x10 ⁻⁴	7.00E-11	1.00E-09		
103-3	97	K	124		2.5x10 ⁻³				
103-6			131	D...T..	4.5x10 ⁻⁴				
103-7	98	D	131	D...T..	3.7x10 ⁻⁴	1.40E-10	1.00E-09		
103-8	99	K.	130	.T..K.....S.	3.3x10 ⁻⁴	6.00E-11	1.50E-09		
103-14 & 9	100	KT HGSHDN	132	QSYDRGFTGSMV	6.7 e-4	4.00E-11	1.20E-09		
103-8 & 2	100	KT HGSHDN	133	QTYDKGFTGSSV	5.3 e-4		1.50E-09		
103-4	101	TT HGSHDN	134	QSYDRGFTGARV	1.6 e-4	8.60E-11	9.00E-10		
103-152	101	TT HGSHDN	135	QSYERGTGARV	.	8.60E-11			
	102	TT SGSYDY	136	QSYDRGFTGSRVF					
170-1	102		137	FK..	2.35E-03				
170-2	102		138	VSAY..	8.80E-04				
170-3	102		139	L.VTK..	1.11E-03				
170-4	102		140	Y.A....	8.11E-04				
170-7	102		141	K..	5.30E-04				
170-11	102		142	L..F...	4.40E-04				
170-13	102		143	YK..	1.59E-03				
170-15	102		144	L..Y.L.	4.43E-03				
170-19	103	.. H..H.N	145	DYK..	1.00E-03				
170-21	104	.. H..Q.N	146	P.L.	3.89E-03				
170-22	102		147	L.....	5.60E-04				
170-23	103	.. H..H.N	148	A..W	1.00E-03	2.00E-10			
170-24	104	.. H..Q.N	149	Y...	2.80E-04	5.00E-10			
170-35	105	A. H..Q.N	136		1.00E-05				
170-38			150	P...	2.10E-04				
170-39			151	M.S....	2.79E-03				
170-36	83	HGSHDN	152	QSYDRDSTGSRVF	4.00E-04	2.00E-10			
170-25	106	HGSQDT	153	QSYDSSLRGSRVF	5.00E-04	5.00E-11			



附錄A

表2									
純系	H3 SEQ ID NO:	H3	L3 SEQ ID NO:	L3	koff	RB檢定 IC50 (M)	PHA檢定 IC50 (M)	IFN γ IC50 (M)	
	106	SGSYDY	136	QSYDGGTGSRYE					
73-B1	107	SGSYDY	154	H...SD.....	3.25E-03	>1E-8			
73-B2	107	SGSYDY	155	H.SES.....	2.07E-03				
73-B6	107	SGSYDY	156	H...NR.....	2.51E-03	>1E-8			
73-C1	107	SGSYDY	157	H...SR.....	2.71E-03	>1E-8			
73-C2	107	SGSYDY	158	SE.....	3.79E-03				
73-C6	107	SGSYDY	159	T.....	3.96E-03				
73-D1	107	SGSYDY	160	H...S.....	3.99E-03				
73-D2	107	SGSYDY	161	T.....	3.56E-03				
73-D4	107	SGSYDY	162	H...TK.....	5.36E-03				
73-D5	107	SGSYDY	163	H.S.S.....	3.57E-03				
73-E3	107	SGSYDY	164	SD.....	4.98E-03				
73-E6	107	SGSYDY	165	H..ES.....	4.17E-03				
73-F3	107	SGSYDY	166	APWS.....	7.08E-03				
73-F5	107	SGSYDY	167	...DSD....K..	3.74E-03				
73-G2	107	SGSYDY	168	HTN.S.....	3.98E-03				
73-G3	107	SGSYDY	169	H...TR.....	3.50E-03				
73-G4	107	SGSYDY	170	MR.....	6.58E-03				
73-G5	107	SGSYDY	171	H.S.SDS.....	6.01E-03				
73-G6	107	SGSYDY	172	...NTD.....	6.30E-03				
73-H2	107	SGSYDY	173	S.....	5.93E-03				
73-F6	107	SGSYDY	174	H...M.....	5.87E-03				
73-H3	107	SGSYDY	175	H...N.....	6.85E-03				
73-C5	107	SGSYDY	176	H.H..D.....	4.84E-03				
73-B7	108	HGSQDN	177	QSYDSSLGSRV	2.50E-03	7.00E-09			

附錄A

表2									
純系	H3 SEQ ID NO:	H3	L3 SEQ ID NO:	L3	koff	RB檢定 IC50 (M)	PHA檢定 IC50 (M)	IFN γ IC50 (M)	
			136	OSYDRGNGSRVE					
M2 A2	83	HGSHDN	178	IH.....	4.00E-02				
M2 A4	83	HGSHDN	179	S..P.....	8.49E-03				
M2 A5	83	HGSHDN	180	I.S.....	4.01E-02				
M2 B1	83	HGSHDN	181	S.L.....	7.97E-03				
M2 B3	83	HGSHDN	182	I.M.....	4.60E-02				
M2 B4	83	HGSHDN	183	I.L.....	4.42E-02				
M2 B5	83	HGSHDN	184	S.V.....	8.38E-03				
M2 B6	83	HGSHDN	185	L.A.....	2.81E-02				
M2 C2	83	HGSHDN	181	S.L.....	4.85E-02				
M2 C3	83	HGSHDN	186	T.L.....	4.62E-02				
M2 C4	83	HGSHDN	181	S.L.....	8.16E-03				
M2 C5	83	HGSHDN	187	TAL.....	4.71E-02				
M2 D1	83	HGSHDN	188	IR.....	3.71E-02				
M2 D2	83	HGSHDN	189	IRS.....	3.85E-02				
M2 D3	83	HGSHDN	190	NRL.....	3.33E-02				
M2 D4	83	HGSHDN	191	ETS.....	5.81E-02				
M2 D5	83	HGSHDN	192	SSS.....	5.18E-02				
M2 D6	83	HGSHDN	193	S...A....	5.01E-02				
M2 E1	83	HGSHDN	194	.T..K.....S..	5.32E-02				
M2 E2	83	HGSHDN	195	N.....	4.77E-02				
M2 E6	83	HGSHDN	196	T...K....	9.77E-03				
M2 F1	83	HGSHDN	197	SDV.....	6.16E-02				
M2 H5	83	HGSHDN	198	A.....	9.90E-03				



附錄 A

純系		H3 SEQ ID NO:	H3	L3 SEQ ID NO:	L3	koff	RB檢定 IC50 (M)	PHA檢定 IC50 (M)	IFN γ IC50 (M)
				124	QSYDRGFTGSKY				
A5		83	HGSHDN	199	THPSML	1.12E-03			
A12		83	HGSHDN	200	TTPRPM	1.43E-03			
A4		83	HGSHDN	201	RNPALT	1.47E-03			
A6		83	HGSHDN	202	THPWLH	1.87E-03			
A10		83	HGSHDN	203	NSPATV	1.87E-03			
A11		83	HGSHDN	204	TFPSQ	2.07E-03			
C2		83	HGSHDN	205	LNPSAT	2.23E-03			
A8		83	HGSHDN	206	KSNKML	2.37E-03			
B8		83	HGSHDN	207	HTAHL	2.40E-03			
C6		83	HGSHDN	208	QTPSIT	2.42E-03			
A3		83	HGSHDN	209	YPRNIL	2.51E-03			
B11		83	HGSHDN	210	ITPGLA	2.95E-03			
B5		83	HGSHDN	211	OPHAVL	3.04E-03			
C10		83	HGSHDN	212	NSPIPT	3.10E-03			
C4		83	HGSHDN	213	TPNSF	3.23E-03			
C3		83	HGSHDN	214	S.VDPGPY	3.34E-03			
B2		83	HGSHDN	215	RPRHAL	3.61E-03			
A2		83	HGSHDN	216	PYHPIR	3.80E-03			
C5		83	HGSHDN	217	PHTQPT	3.91E-03			
A7		83	HGSHDN	218	HNNESP	3.95E-03			
C9		83	HGSHDN	219	PTHLPH	3.97E-03			
B3		83	HGSHDN	220	TPSYPT	4.12E-03			
C8		83	HGSHDN	221	S.TSNLLP	5.36E-03			
B7		83	HGSHDN	222	DSNHOL	5.45E-03			
A1		83	HGSHDN	223	LPLRLH	5.66E-03			
C7		83	HGSHDN	224	IPTSYL	5.83E-03			
C12		83	HGSHDN	225	LRVQAP	5.85E-03			
B10		83	HGSHDN	226	LSDSPL	6.04E-03			
B6		83	HGSHDN	227	S.SLRRL	7.58E-03			
A9		83	HGSHDN	228	PARTSP	7.98E-03			
B9		83	HGSHDN	229	RAAHPO	8.66E-03			

表 2

附錄A

表2									
純系	H3 SEQ ID NO:	H3	L3 SEQ ID NO:	L3	koff	RB檢定 IC50(M)	PHA檢定 IC50(M)	IFN γ IC50 (M)	
			124	QSYDRGCTGSRV					
177-D7	83	HGSHDN	230	TQPABI	4.07E-04				
177-G6	83	HGSHDN	231	THPTMI	5.50E-04				
177-D9	83	HGSHDN	232	RIPABT	6.32E-04				
177-C6	83	HGSHDN	233	THPVPA	7.94E-04				
177-H5	83	HGSHDN	234	SBPIPA	1.32E-03				
177-H9	83	HGSHDN	235	THPVPA	1.58E-03				
177-H10	83	HGSHDN	236	THPTMY	3.44E-03				
144-F1	83	HGSHDN	237	HHYTFE	5.80E-04				
43-E3	83	HGSHDN	238	SHPAAE	8.00E-04				
43-E9	83	HGSHDN	239	TIPSIE	8.00E-04				
43-G2	83	HGSHDN	240	SSPAIM	7.00E-04				
43-G3	83	HGSHDN	241	IWPNLN	9.00E-04				
31-A6	83	HGSHDN	242	THPNLN	5.00E-04				
31-B5	83	HGSHDN	243	THPSIS	5.00E-04				
			124	QSYDRGCTGSRV					
Y17	83	HGSHDN	244	QSYDRGSAPMIN	8.90E-05	4.50E-10	>1E-8		
Y19	83	HGSHDN	245	QSYDRGHPAMS	2.26E-04	3.00E-11	>1E-8		
Y38	83	HGSHDN	246	THPSIT	5.08E-04	5.50E-11	2.60E-09		
Y45	83	HGSHDN	247	TDPAlV	6.17E-04	4.00E-11	4.30E-09		
Y61	83	HGSHDN	248	THPALL	2.75 e-4	4E-11	1.40E-10		
Y61 IgG	83	HGSHDN	248	THPALL	1.50E-04	1.60E-11	1.30E-10		
Y61 IgG牛殖系	83	HGSHDN	248	THPALL	1.50E-04	1.60E-11	1.30E-10	1.60E-10	
	83	HGSHDN	249	SHPALT	5.92E-04	3E-11	4.50E-10		
Y139 IgG1	83	HGSHDN	249	SHPALT			1.00E-09		
Y174	83	HGSHDN	250	TTPAPE	7.55E-04	6E-11	2.00E-09		
Y177	83	HGSHDN	251	SHPTLI	6.61E-04	5E-11	1.00E-09		
A5	83	HGSHDN	252	THPSML	4.50E-04	6.60E-11			
A12	83	HGSHDN	253	TTPRPM	5.57E-04	2.50E-10			
D9	83	HGSHDN	254	RLPAQT	8.21E-04	3.5E-09	>>		
G6	83	HGSHDN	255	THPLTI	5.08E-04	1E-10	1.00E-09		
G6 IgG1	83	HGSHDN	255	THPLTI			1.00E-09		
C6	83	HGSHDN	256	QSYDRGQTPSIT	1.07E-03	3.5E-10	1.00E-08		
Y55	83	HGSHDN	257	QSYDRGTHFQMY	1.06E-03	1.40E-10	>1E-8		



附錄A

表2									
純系	H3 SEQ ID NO:	H3	L3 SEQ ID NO:	L3	koff	RB檢定 IC50 (M)	PHA檢定 IC50 (M)	IFN γ IC50 (M)	
A4	83	HGSHDN	258	QSYDRGRNPALT	6.30E-04	2.50E-10			
AO3	83	HGSHDN	259	QSYDRGTHPLTM	3.04E-04	3.00E-11	4.00E-10		
AO3 IgG1	83	HGSHDN	260	QSYDRGTHPLTM	3.04 e-4	2.90E-11	3.80E-10		
AO3 IgG生殖系	83	HGSHDN	260	QSYDRGTHPLTM	2.50E-04	3.50E-11	1.75E-10		
99-B11	83	HGSHDN	261	QSYDSGYTGSRV	5.40E-03				
99-C11	83	HGSHDN	262	QSYDSGFTGSRV	5.70E-03				
99-H4	83	HGSHDN	263	QSYDSRFTGSRV	4.80E-03				
99-E9	83	HGSHDN	262	QSYDSGFTGSRV	5.40E-03				
99-H7	83	HGSHDN	264	QSYDPGTASRV	3.30E-03				
99-H11	83	HGSHDN	265	QSYTHMPISRV	4.90E-03				
99-F6	83	HGSHDN	266	QSYDSGSTGSRV	4.90E-03				
99-F7	83	HGSHDN	267	QSYNSYPIISRV	4.80E-03				
99-F8	83	HGSHDN	268	QSYRAPQQV	3.70E-03				
99-F11	83	HGSHDN	262	QSYDSGFTGSRV	5.40E-03				
99-G7	83	HGSHDN	269	QSYLKSRAFSRV	4.80E-03				
99-G11	83	HGSHDN	270	QSYDSRFTGSRV	4.30E-03				
L3.3R3M-B1	83	HGSHDN	124	QSYDRGFTGSRV					
L3.3R3M-B3	83	HGSHDN	271	FTGSMV	5.46E+00				
L3.3R3M-C6	83	HGSHDN	272	FTGSMV	5.51E+00				
L3.3R3M-F9	83	HGSHDN	273	FTGFDG	6.17E+00				
L3.3R3M-G8	83	HGSHDN	274	TAPALS	4.99E+00				
L3.3R3M-H6	83	HGSHDN	275	SYPAIR	5.55E+00				
L3.3R3M-H10	83	HGSHDN	276	NWPNSN	5.69E+00				
L3.3R3M-A3	83	HGSHDN	277	TAPSLI	5.35E+00				
L3.3R3M-F8	83	HGSHDN	278	FTGSMV	5.37E+00				
L3.3R3M-G1	83	HGSHDN	279	TTPAIR	4.99E+00				
L3.3R3M-G7	83	HGSHDN	280	FTGSMV	4.21E+00				
L3.3R3M-H11	83	HGSHDN	281	FTGSMV	4.24E+00				
	83	HGSHDN	282	MIPALT	3.95E+00				

附錄A

表2

純系	H3 SEQ ID NO:	H3	L3 SEQ ID NO:	L3	koff	RB檢定 IC50 (M)	PHA檢定 IC50 (M)	IFN γ IC50 (M)
Y61-L94N	109	CKT HGSHDN	283	QSYDRNTHPALL			8.00E-11	
Y61-L94F	109	CKT HGSHDN	284	QSYDRFTHPALL			6.00E-11	
Y61-L94Y	109	CKT HGSHDN	285	QSYDRYTHPALL		2.00E-11	2.00E-11	
Y61-L94Y IgG	109	CKT HGSHDN	285	QSYDRYTHPALL	1.27E-04	6.00E-11	5.00E-11	4.00E-11
Y61-L50Y	109	CKT HGSHDN	286	QSYDRGTHPALL		2.00E-11		2.00E-11
Y61-L50Y* IgG	109	CKT HGSHDN	286	QSYDRGTHPALL	6.98E-05		2.00E-11	3.00E-11
Y61-L50Y-H31E** IgG	109	CKT HGSHDN	286	QSYDRGTHPALL	2.99E-05		6.00E-11	2.00E-11
Y61-L50Y-H31E- L94Y** IgG	109	CKT HGSHDN	287	QSYDRYTHPALL	4.64E-05		1.00E-11	1.00E-11
J695 (Y61-L94Y- L50Y IgG*)	109	CKT HGSHDN	287	QSYDRYTHPALL	5.14E-05	5.00E-11	1.00E-11	5.00E-12

*CDR L2: L50G 至 Y

**CDR L2: L50G 至 Y; CDR H1: H31S 至 E

附錄A

表3												
Kabat編號	CDR H1					CDR H2					CDR H3	
	27	28	29	30	31	32	33	34	35	50	51	52
Y61 VH	F	T	F	S	S	Y	G	M	H	F	I	R
接觸位置				X	X	X	X	X	X	X	X	X
超突變位置				X	X	X				X		
Kabat編號	CDR L1					CDR L2					CDR L3	
	24	25	26	27	27A	27B	28	29	30	31	32	33
Y61 VL	S	G	G	R	S	N	I	G	S	N	T	V
接觸位置									X	X	X	X
超突變位置									X	X	X	
x 接觸位置及/或超突變位置 x Y61中突變之接觸位置及/或超突變位置												

附錄 A

表 4. 在過量游離IL-12 p40存在下之中和活性

SEQ ID NO:	純系	PHA檢定IC50 (M) p70:p40 1:0	PHA檢定IC50 (M) p70:p40 1:20	PHA檢定IC50 (M) p70:p40 1:50
VH: 47	136-15	2.00E-09	5.00E-09	4.00E-09
VL: 48				
VH: 51	149-5	6.50E-09	7.00E-09	4.00E-09
VL: 52				
VH: 53	149-6	9.00E-10	1.00E-09	1.00E-09
VL: 54				
VH: 84	149-7	3.50E-09	2.50E-09	4.00E-09
VL: 126				
VH: 23	Y61 IgG	1.80E-10		1.80E-10
VL: 24				
VH: 65	A03 IgG1	2.50E-10		2.20E-10
VL: 66				
VH: 31	J695	1.00E-11		3.50E-11
VL: 32				



實例

實例 1：完全人類 IL-12/IL-23 單株抗體 ABT-874 在治療中度至重度斑塊型牛皮癬中之功效

ABT-874 為針對介白素-12(IL-12)及 IL-23 之完全人類抗體。其以極大親和力與 IL-12 與 IL-23 所共有之 p40 次單位結合，IL-12 與 IL-23 均為治療牛皮癬(Ps)之明確標靶。

以下研究之目的在於評估皮下注射 ABT-874 在治療中度至重度斑塊型牛皮癬患者中之功效。

侵襲 $\geq 10\%$ 體表面積(BSA)且基礎牛皮癬面積及嚴重性指數(PASI)計分 ≥ 12 之成人牛皮癬患者符合此 12 週之雙盲安慰劑對照研究之條件。將患者隨機分派至以下 6 組中之一組：1) 100 mg ABT-874 每隔一週(eow)，歷時 12 週；2) 在第 0 週之一次 200 mg ABT-874 劑量；3) 每週 200 mg ABT-874，歷時 4 週；4) 200 mg ABT-874 eow，歷時 12 週；5) 每週 200 mg ABT-874，歷時 12 週；或 6) 安慰劑。主要終點為在第 12 週 $\geq$ PASI75 反應。其他功效評估包括 PASI50 及醫師全面評估(Physician's Global Assessment；PGA)。滿足主要終點之患者進入 36 週之盲法/再治療期且監測其反應喪失之時間。

該研究中招收總共 180 名患者，各組 30 名。各組之間的基礎特徵類似且指示中度至重度牛皮癬(除%男性之外，均為平均值)：年齡 46 歲，74% 男性；牛皮癬持續時間為 21 年；PASI=19；且受侵襲 BSA 為 25%。在第 12 週，5 個 ABT-874 組中之各組相對於安慰劑組之患者而言，達成 $\geq$ PASI75

之患者百分比在統計學上顯著更大(分別為93%、63%、90%、93%、90%，相對於3%， $p < 0.001$ ，ITT)。另外，5個ABT-874組中之各組相對於安慰劑組之患者而言，達成 $\geq$ PASI50之患者百分比在統計學上顯著更大(100%、77%、97%、97%及100%，相對於17%， $p < 0.001$)。在第12週ABT-874組中之平均PASI降低(改善)百分比分別為90%、70%、92%、92%及90%，且安慰劑組為26%。類似地，在ABT-874組中具有為零/最小PGA之患者百分比分別為83%、50%、73%、87%及87%，且安慰劑組為3%。

總之，在中度至重度斑塊型牛皮癬之治療中，ABT-874比安慰劑顯著有效。

實例2：完全人類IL-12/-23單株抗體ABT-874在治療中度至重度斑塊型牛皮癬中之安全性及功效

ABT-874為針對介白素-12(IL-12)及IL-23之完全人類抗體。其以極大親和力與IL-12與IL-23所共有之p40次單位結合，IL-12與IL-23為治療牛皮癬(Ps)之標靶。此II期研究之目的在於研究皮下注射ABT-874在治療中度至重度斑塊型牛皮癬中之功效及安全性。

侵襲 $\geq 10\%$ 體表面積(BSA)且PASI計分 ≥ 12 之成人牛皮癬患者符合此12週之雙盲安慰劑對照研究之條件。將患者隨機分派至以下6組中之一組：1)100 mg ABT-874每隔一週(eow)，歷時12週；2)在第0週之一次200 mg ABT-874劑量；3)每週200 mg ABT-874，歷時4週；4)200 mg ABT-874 eow，歷時12週；5)每週200 mg ABT-874，歷時12

週；或6)安慰劑。主要終點為在第12週 $\geq$ PASI75反應。滿足主要終點之患者進入36週之盲法/再治療期且對監測其反應喪失之時間。對所有患者評估至第54週之安全性。

招收180名患者，每組30名。各組之間的基礎特徵類似(除%男性之外，給出平均值)：年齡46歲，74%男性；牛皮癬持續時間為21年；PASI=19；且受侵襲BSA為25%。在第12週，在5個ABT-874組之各組(相對於安慰劑組)中， $\geq$ PASI75之患者百分比在統計學上顯著更大(分別為93%、63%、90%、93%、90%，相對於3%， $p<0.001$ ，ITT)。在第12週(DB期)內，ABT-874組之感染性AE在23%-43%之範圍內且安慰劑組之感染性AE為23%，其中最常見者為鼻咽炎(對於ABT-874而言為7%-17%；對於安慰劑而言為3%)。各組之間不存在統計學上顯著之差異。未報導嚴重之感染性AE，且未出現死亡。

總之，在中度至重度斑塊型牛皮癬之治療中，ABT-874比安慰劑顯著有效，且似乎具有有利之安全性概況。

實例3：在中度至重度斑塊型牛皮癬之治療中關於完全人類IL-12/IL-23單株抗體ABT-874之反應的維持

在12週之II期隨機化對照試驗及36週之追蹤期中評估ABT-874之功效及安全性。以下實例之目的在於分析在此關於在中度至重度斑塊型牛皮癬之治療中皮下注射ABT-874之II期研究之第二個12週內在中止療法後反應的維持。

侵襲 $\geq 10\%$ 體表面積(BSA)且PASI計分 ≥ 12 之成人牛皮癬患者符合此12週之雙盲安慰劑對照研究之條件。將患者隨

機分派至以下6組中之一組：

- 1) 100 mg ABT-874每隔一週(eow)，歷時12週；
- 2) 在第0週之一次200 mg ABT-874劑量；
- 3) 每週200 mg ABT-874，歷時4週；
- 4) 200 mg ABT-874 eow，歷時12週；
- 5) 每週200 mg ABT-874，歷時12週；或
- 6) 安慰劑。

主要終點為在第12週 $\geq$ PASI75反應。滿足主要終點之患者進入36週之盲法/再治療期。中止用研究藥物進行治療，且監測患者反應喪失之時間(PASI計分降低，在36週追蹤期內之任何時間，至 $<$ PASI 50)。評估至第24週PASI反應之維持。

招收總共180名患者，各組30名。各組之間的基線特徵類似(除%男性之外，給出平均值)：年齡46歲，74%男性；牛皮癬持續時間為21年；PASI=19；且受侵襲BSA為25%。

在第12週，在5個ABT-874組之各組(相對於安慰劑組)中， $\geq$ PASI75之患者百分比在統計學上顯著更大(表1)。在第24週，積極治療組中相當大百分比之PASI 75反應者維持至少PASI 50反應。

表 1：ABT-874 之 24 週 功效

	在第12週≥PASI75	PASI反應之維持： 第24週對第12週
100 mg eow，歷時12週	28/30 (93%)*	24/28 (86%)
200 mg，一次劑量	19/30 (63%)*	15/19 (79%)
每週200 mg，歷時4週	27/30 (90%)*	23/27 (85%)
200 mg eow，歷時12週	28/30 (93%)*	26/28 (93%)
每週200 mg，歷時12週	27/30 (90%)*	26/27 (96%)
安慰劑	1/30 (3%)	—

* $p < 0.001$ (相對於安慰劑)，NRI。

總之，在中度至重度斑塊型牛皮癬之治療中，ABT-874 比安慰劑顯著有效。在中止積極療法後，相當大百分比之 PASI 75 反應者在第 24 週維持該等反應。

實例 4：完全人類 IL-12/IL-23 單株抗體 ABT-874 在治療中度至重度慢性斑塊型牛皮癬中之安全性及功效

以下實例之目的在於證明一系列劑量之人類 IL-12/23 單株抗體 (ABT-874) 與安慰劑相比在治療患有臨床穩定之中度至重度慢性斑塊型牛皮癬之患者中的功效及安全性。

I. 材料及方法

A. 研究設計：以下研究為 12 週之多中心、隨機化、雙盲、II 期、安慰劑對照試驗，其係在美國 (16 個場所) 及加拿大 (8 個場所) 之 24 個中心進行。ABT-874 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) 為具有基因工程化互補決定區之人類單株抗體，其對 IL-12/23 p40 次單位蛋白具有高親和力。將患者以 1:1:1:1:1:1 之比率隨機分派以接受以下 6 種治療中之一種：200 mg ABT-874，在第 0 週之 1 次劑量 (200 mg×1)；

100 mg ABT-874每隔一週(eow)，歷時12週(100 mg eow)；每週200 mg ABT-874，歷時前4週(200 mg×4)；200 mg ABT-874 eow，歷時12週(200 mg eow)；每週200 mg ABT-874，歷時12週(每週200 mg)；或安慰劑。第12週之後，所有達成牛皮癬面積及嚴重性指數至少降低75%(PASI 75)反應之患者繼續進入36週之盲法觀察/再治療期。

B. 患者：患者年齡≥18歲且臨床診斷為牛皮癬已達至少6個月(藉由患者晤談確定且研究人員經由身體檢查確證診斷)，如由個體晤談所確定在篩選之前且在基礎診視(baseline visit)時患上穩定性斑塊型牛皮癬達至少2個月，由基礎診視時涉及≥10%體表面積(BSA)、基礎診視時≥12之PASI計分及基礎診視時醫師全面評估(PGA)為至少中度疾病所界定患上中度至重度斑塊型牛皮癬。

患者若具有以下情況則為不合格的：先前接受全身性或生物性抗IL-12療法；患有非斑塊型牛皮癬；不能在基礎診視之前中止以下療法：至少2週前中止表面牛皮癬療法，至少2週前中止紫外B光線光療法，至少4週前中止補骨脂素-紫外光光療法，至少4週前中止全身性療法及至少12週前中止生物療法；在研究期間需要攝入經口或可注射皮質類固醇(允許吸入皮質類固醇以獲得穩定醫學狀況)；在篩選之前的10年內哮喘惡化而需要住院治療；具有感染或具有重度感染之風險因素；具有惡性疾病史，除成功治癒之基底細胞癌(不包括具有鱗狀細胞癌病史之患者)或原位子宮頸癌之外；或具有對含免疫球蛋白G藥劑(例如，靜

脈內 γ 球蛋白、融合蛋白或單株抗體)之嚴重免疫反應(例如，血清病或類過敏反應)的病史。

在研究過程中，使患者持續用不含皮質類固醇、無刺激性(不具有 β -羥基酸或 α -羥基酸)潤膚劑或VI或VII類低效表面皮質類固醇之加藥洗髮精在其掌、足底、面部、發炎區域及腹股溝區域上進行治療。在研究診視之24小時內不施用該等表面牛皮癬療法。在投與ABT-874之前1個月內、在研究期間或在投與最後劑量之研究藥物後一個月內不允許用活病毒劑進行疫苗接種。

出現任何以下臨床顯著之異常實驗室結果將致使患者立即退出研究：天冬胺酸轉胺酶或丙胺酸轉胺酶大於正常範圍上限之5倍；血清總膽紅素大於正常範圍上限之3倍；血清肌酐大於正常範圍上限之3倍；肌酸磷酸激酶大於正常範圍上限之5倍；血色素 <8 g/dL；白血球計數 $<2 \times 10^9/L$ ；或血小板計數 $<75 \times 10^9/L$ 。

C.功效評估：主要功效評估為在第12週達成由相對於基礎計分PASI計分降低至少75%所定義之PASI 75反應的患者百分比。PASI為牛皮癬性病變(就紅斑、硬結及脫屑而言)之嚴重性及BSA涉及程度之量度。PASI計分在0(無牛皮癬)至72(重度疾病)之範圍內(Fredriksson T, Pettersson U. *Dermatologica* 1978; 157: 238-44)。其他功效量度包括在第1、2、4及8週達成至少PASI 75之患者百分比；在第1、2、4、8及12週達成至少PASI 50或PASI 90之患者百分比；及在第12週及在第1、2、4及8週獲得為零或最小之PGA之

患者百分比。PGA以6點量表度量疾病之嚴重性，其在0(無疾病，或為零)至5(極嚴重)之範圍內(Ko H-S. Clinical trial design in psoriasis.皮膚病學及眼科學諮詢委員會之第49次會議(49th Meeting of the Dermatologic and Ophthalmologic Advisory Committee)；1998年3月20日；Bethesda, MD提出)。

D. 安全性評估：在整個研究中評估不良事件、實驗室資料及生命徵象。密切監測患者之感染、惡性疾病及免疫反應之徵象。治療突發性AE係定義為在第0週與最後非缺失研究藥物劑量之後45天之初期或在第一次再治療劑量之前1天(對於繼續進行36週試驗之彼等患者而言)之間發生的彼等事件。

E. 統計學分析：使用nQuery Advisor[®] 4.0(Statistical Solutions, Saugus, MA)計算樣本量(sample size)。假定安慰劑組中15%之患者在第12週將達成PASI 75反應，研究設計者確定各劑量組中26個之樣本量將足以使用費雪精確檢驗(Fisher exact test)以90%之幂在0.05之雙側顯著性水準下偵測與治療組相比較至少45%之差異。研究經設計以招收約180名患者，其中各組30名患者。

意向性治療群體包括所有在第0週經隨機分派且接受至少一次研究藥物注射之患者；使用此群體進行功效分析。所有試驗皆在 $\alpha=0.05$ 下進行。使用無反應者設算進行所有功效分析；在任何診視時具有缺失PASI或PGA計分之任何患者被視作彼診視時之無反應者。為評估缺失資料之影

響，使用末次觀測值前推法 (last-observation-carried-forward method) 來完成對12週資料之敏感性分析。使用以下相繼順序來進行第12週PASI 75反應之主要分析以調節多重性：每週200 mg對安慰劑，200 mg eow對安慰劑，100 mg eow對安慰劑，200 mg×4對安慰劑，及200 mg×1對安慰劑。使用變異數分析來評估各ABT-874治療組與安慰劑組之間關於PASI計分平均改變百分比之治療差異，以基礎PASI計分及治療組作為因數。使用安全性群體來進行安全性分析，安全性群體包括所有接受至少一次研究藥物注射之患者。

II. 結果

A. 患者：招收總共180名患者且將其隨機分派至6個治療組中之一組中(圖1)。大多數患者(76.7%之安慰劑治療患者及98%之所有ABT-874治療組患者)完成12週部分之研究。

各治療組之間患者在人口統計學特徵及疾病活動性方面得以良好平衡(表1)。患者主要為男性(74.4%)且為白種人(92.2%)。平均BSA涉及為25%且平均PASI計分為18.8。

B. 功效：與安慰劑組(3.3%，1/30)相比，在所有ABT-874治療組中在第12週達成PASI 75反應之主要終點之患者百分比在統計學上顯著更大($p < 0.001$)(200 mg×1：63.3%，19/30；100 mg eow：93.3%，28/30；200 mg×4：90.0%，27/30；200 mg eow：93.3%，28/30；每週200 mg：90.0%，27/30)。對於相對較短持續時間之此試驗而言，

除 200 mg×1 治療組之外，所有 ABT-874 治療組中之 PASI 75 反應皆類似(圖 2)。

人口統計學小組分析(性別、年齡、種族及體重)、基礎疾病特徵(牛皮癬性關節炎病史、BSA 及 PASI 計分)及在接受研究治療之 12 個月內關於牛皮癬之基礎療法(全身性生物及非生物療法、表面療法及光療法)證實在各小組內經 ABT-874 治療之患者在第 12 週始終達成較高程度之 PASI 75 反應。

幾乎 100% 之較高 ABT-874 劑量組至第 12 週獲得至少 PASI 50 反應 (200 mg×1 : 76.7% , 23/30 ; 100 mg eow : 100.0% , 30/30 ; 200 mg×4 : 96.7% , 29/30 ; 200 mg eow : 96.7% , 29/30 ; 每週 200 mg : 100.0% , 30/30 ; 安慰劑 : 16.7% , 5/30 ; 對於各組與安慰劑組之比較而言 , $p < 0.001$)。與安慰劑組相比，在除 1 組 (200 mg×1) 之外的所有 ABT-874 治療組中，在第 12 週達成至少 PASI 90 反應之患者百分比在統計學上顯著更大 ($p < 0.001$)，如下：200 mg×1 : 16.7% , 5/30 ; 100 mg eow : 53.3% , 16/30 ; 200 mg×4 : 63.3% , 19/30 ; 200 mg eow : 76.6% , 23/30 ; 每週 200 mg : 53.3% , 16/30 ; 及安慰劑 : 0% , 0/30。另外，至第 12 週，與安慰劑組中之患者相比，所有 ABT-874 治療組中顯著更多 ($p < 0.001$) 之患者獲得為零或最小之 PGA 等級，如下：200 mg×1 : 50.0% , 15/30 ; 100 mg eow : 83.3% , 25/30 ; 200 mg×4 : 73.3% , 22/30 ; 200 mg eow : 86.7% , 26/30 ; 每週 200 mg : 86.7% , 26/30 ; 相對於安慰劑：

3.3%，1/30。

與安慰劑組(0%，0/30)相比，在以下ABT-874治療組(200 mg eow：46.7%，14/30；每週200 mg：36.7%，11/30)中在第12週達成PASI 100反應之主要終點之患者百分比在統計學上顯著更大($p<0.001$)。

對ABT-874之反應為迅速的。所有ABT-874治療組之PASI計分與基礎值相比較之平均改善百分比隨時間增加(圖3)且各ABT-874治療組與安慰劑組相比在各時間點PASI計分與基礎值相比較之平均改善百分比在統計學上顯著更大($p<0.001$ ，除在第1週之100 mg eow組($p=0.023$)外)。

C. 安全性：ABT-874療法一般良好耐受(表2)。1名(0.7%)經ABT-874治療之患者因局部皮膚變色而中止研究；2名(6.7%)經安慰劑治療之患者中止研究，1名患者係由於牛皮癬性關節病且1名患者係由於卵巢癌。兩名(1.1%)患者出現嚴重不良反應(AE)；1名經安慰劑治療之患者在第37天經診斷患上卵巢癌，且1名經ABT-874治療之患者(200 mg×1)在第10天經診斷患上肋骨軟骨炎。無患者出現心肌梗塞或腦梗塞，且無死亡。

接受任何劑量之ABT-874之患者比接受安慰劑之患者顯著($p=0.033$)更有可能出現至少可能與研究藥物相關之AE(ABT-874：36.0%，54/150；安慰劑：10.0%，3/30；表2)；該等AE中大多數與注射部位有關(注射部位反應、紅斑、搔癢或刺激)。

大多數AE為輕度的(輕度AE出現於46.0% [69/150]之經

ABT-874治療之患者及30.0% [9/30]之經安慰劑治療之患者中)。最常見AE為注射部位反應，出現於16.7%(25/150)之經任何劑量ABT-874治療之患者中(經安慰劑治療之患者未報導注射部位反應； $p=0.028$ ；表3)。經ABT-874治療之患者與經安慰劑治療之患者相比，其他AE之發生率之間不存在統計學上顯著之差異。報導頻繁程度次之的AE為鼻咽炎及上呼吸道感染。

所有患者中有32.8%(59/180)報導感染性AE(安慰劑：23.3%，7/30；所有經ABT-874治療之患者：34.7%，52/150)。任何ABT-874治療組所報導之最常見感染性AE為鼻咽炎(12.0%，18/150)、上呼吸道感染(10.7%，16/150)及支氣管炎及病毒感染(均為2.7%，4/150)。未報導嚴重之感染性AE。

在研究期間兩名患者報導惡性疾病。一名經安慰劑治療之患者經診斷患上卵巢癌，其繼續至第129天。一名經ABT-874治療之患者(200 mg×4)經診斷患上非黑素瘤皮膚癌(鱗狀細胞癌)，其在第133天經移除。此患者之病史包括在2005年3月移除良性皮膚生長。

與安慰劑相比，臨床上顯著之血液學、化學(包括血糖濃度)或生命徵象變化不存在。

139133.doc

ew=每隔一週；PASI=牛皮癬面積及嚴重性指數；PGA=醫師全面評估；PsA=牛皮癬性關節炎

表 2：臨床治療突發性不良事件概述

事件	治療組					
	安慰劑 N=30	200 mg×1 N=30	100 mg eow N=30	200 mg ×4 N=30	200 mg eow N=30	每週200 mg N=30
	所有 ABT-874 N=150	數目 (%)				
任何AE	18(60.0)	18(60.0)	22(73.3)	21(70.0)	21(70.0)	19(63.3)
至少可能與藥物相關之任何AE*	3(10.0)	9(30.0)	12(40.0)	14(46.7)	11(36.7)	8(26.7)
任何重度AE	3(10.0)	1(3.3)	0	0	0	1(3.3)
任何嚴重AE [†]	1(3.3)	1(3.3)	0	0	0	0
導致中止研究藥物之任何AE	2(6.7)	1(3.3)	0	0	0	0
至少可能與藥物相關且嚴重之任何AE*	0	0	0	0	0	0
任何感染性AE	7(23.3)	7(23.3)	9(30.0)	13(43.3)	13(43.3)	10(33.3)
任何嚴重感染性AE	0	0	0	0	0	0
任何惡性贅瘤	1(3.3)	0	0	1(3.3)	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0

* 如由研究人員所評估。[†]嚴重不良事件包括以下事件：導致死亡之任何事件；危及生命之任何事件；導致入院治療歷經任何時長之任何事件；在患者住院治療期間發生且導致住院時間延長之任何事件；導致持久性或重大殘疾/能力喪失之任何事件；或需要醫學或手術干預以防止嚴重結果之任何重要醫學事件。AE=不良事件；eow=每隔一週。



表3：以頻率降低次序排列的在經任何劑量ABT-874治療之患者之任何治療組中發生率≥5%的治療突發性不良事件

事件	治療組					
	安慰劑	200 mg×1	100 mg eow	200 mg×4	200 mg eow	每週200 mg
	N=30	N=30	N=30	N=30	N=30	N=30
						所有 ABT-874 N=150
				數目(%)		
注射部位反應	0	2 (6.7)	7(23.3)	5(16.7)	7(23.3)	4(13.3)
鼻咽炎	1 (3.3)	4(13.3)	4(13.3)	3(10.0)	2 (6.7)	5(16.7)
上呼吸道感染	2 (6.7)	2 (6.7)	4(13.3)	3(10.0)	5(16.7)	2(6.7)
頭痛	2 (6.7)	5(16.7)	0	1 (3.3)	3(10.0)	2 (6.7)
注射部位搔癢	0	0	1 (3.3)	2 (6.7)	2 (6.7)	2 (6.7)
注射部位紅斑	0	0	0	4(13.3)	2 (6.7)	1 (3.3)
注射部位刺激	0	1 (3.3)	3(10.0)	2 (6.7)	0	0
疲勞	0	2(6.7)	2 (6.7)	0	0	1 (3.3)
四肢疼痛	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	2 (6.7)
關節痛	0	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
病毒感染	0	0	0	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)
支氣管炎	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	2 (6.7)	0
噁心	1 (3.3)	0	3(10.0)	0	0	0
外耳炎	0	0	0	0	2 (6.7)	0
嘔吐	1 (3.3)	0	0	2(6.7)	0	0
尿道感染	2 (6.7)	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	0
單純疱疹	0	0	2 (6.7)	0	0	0
肢體損傷	0	2 (6.7)	0	0	0	0
搔癢	2 (6.7)	0	0	0	0	0

* 如由研究人員所評估。

III. 結論

此實例中所述之II期、多中心、隨機化、雙盲、安慰劑對照試驗證實ABT-874在治療中度至重度慢性斑塊型牛皮癬中之統計學及臨床上顯著之功效。與3.3%之經安慰劑治療患者相比，除ABT-874 200 mg×1治療組之外，所有ABT-874治療組中90%或90%以上之患者在第12週達成PASI 75或PASI 75以上。甚至在僅接受1次劑量之研究藥物(200 mg×1)之組中，大多數(63.3%)患者至第12週已達成至少PASI 75。另外，幾乎100%之經ABT-874治療之患者在第12週達成PASI 50或PASI 50以上，其被視為臨床上顯著之改善(Carlin CS, Feldman SR, Krueger JG, Menter A, Krueger GG. *J Am Acad Dermatol* 2004; **50**: 859-66)。其他次要終點之結果(諸如PASI 90及為零或最小之PGA)與主要功效分析一致且支持該主要功效分析。

對ABT-874之反應為迅速的。經安慰劑治療之患者與經ABT-874治療之患者關於PASI計分平均改善百分比之間的統計學顯著差別早早地在第1週即出現。即使對於ABT-874 200 mg×1及200 mg×4劑量組中之患者而言，在試驗之12週持續時期內亦持續改善。

ABT-874良好耐受，且大多數AE為輕度的。儘管經ABT-874治療之患者顯著更有可能出現至少可能與研究藥物相關之AE，但該等AE中大多數為注射部位相關性AE(注射部位反應、紅斑、搔癢或刺激)。ABT-874劑量增加與AE發生率增加之間無明顯相關性。重要的是，不存在心肌梗塞或腦梗塞。

對於接受抗IL-12/23抗體之患者而言，尤其關注免疫學相關事件。最頻繁報導之感染性AE為鼻咽炎、上呼吸道感染、支氣管炎及病毒感染。在此試驗之持續時期內未報導嚴重之感染性AE。在研究期間診斷出2例惡性疾病，在經安慰劑治療之患者中診斷出卵巢癌，且在具有良性皮膚生長病史之經ABT-874治療之患者中診斷出非黑素瘤皮膚癌。

總之，ABT-874對於中度至重度慢性斑塊型牛皮癬患者之治療展現出統計學及臨床上顯著之益處，且良好耐受。

實例5：在中度至重度斑塊型牛皮癬之治療中關於完全人類IL-12/IL-23單株抗體ABT-874之反應的維持

在12週之II期隨機化對照試驗及36週之追蹤期中評估ABT-874之功效及安全性。以下實例之目的在於分析在此關於在中度至重度斑塊型牛皮癬之治療中皮下注射ABT-874之II期研究之第二個12週內在中止療法後反應的維持。

侵襲 $\geq 10\%$ 體表面積(BSA)且PASI計分 ≥ 12 之成人牛皮癬患者符合此12週之雙盲安慰劑對照研究之條件。將患者隨機分派至以下6組中之一組：

- 1) 100 mg ABT-874每隔一週(eow)，歷時12週；
- 2) 在第0週之一次200 mg ABT-874劑量；
- 3) 每週200 mg ABT-874，歷時4週；
- 4) 200 mg ABT-874 eow，歷時12週；
- 5) 每週200 mg ABT-874，歷時12週；或
- 6) 安慰劑。

主要終點為在第12週 $\geq$ PASI 75反應。滿足主要終點之患

者進入36週之盲法/再治療期。中止用研究藥物進行治療，且監測患者在36週追蹤期內各個時間之PASI計分，包括PASI 50、PASI 75及PASI 90反應。評估至第24週PASI反應之維持。

招收總共180名患者，各組30名。各組之間的基礎特徵類似(除%男性之外，給出平均值)：年齡46歲，74%男性；牛皮癬持續時間為21年；PASI=19；且受侵襲BSA為25%。

在第12週，在5個ABT-874組之各組(相對於安慰劑組)中， $\geq$ PASI 75之患者百分比在統計學上顯著更大(表4)。在第24週，積極治療組中相當大百分比之PASI 75反應者至少維持 $\geq$ PASI 50之PASI計分。此外，積極治療組中相當大百分比之PASI 75反應者亦至少維持 $\geq$ PASI 75之PASI計分，以及 $\geq$ PASI 90之PASI計分(表4及圖4A-C)。在24週時段內隨時間維持PASI 75反應之患者百分比描述於圖4D中。

表4：ABT-874之24週功效

	在第12週 $\geq$ PASI 75	$\geq$ PASI 50反應之 維持： 第24週對第12週	$\geq$ PASI 75反應之 維持： 第24週對第12週	$\geq$ PASI 90反應之 維持： 第24週對第12週
100 mg eow， 歷時12週	93%*	71%	60%	33%
200 mg， 一次劑量	63%*	68%	23%	7%
每週200 mg， 歷時4週	90%*	82%	60%	23%
200 mg eow， 歷時12週	93%*	89%	73%	53%
每週200 mg， 歷時12週	90%*	85%	83%	57%
安慰劑	3%	—	7%	7%

* $p < 0.001$ (相對於安慰劑)，NRI。

總之，在中度至重度斑塊型牛皮癬之治療中，ABT-874比安慰劑顯著有效。在中止積極療法後，相當大百分比之PASI 75反應者在第24週維持 $\geq$ PASI 50、 $\geq$ PASI 75及 $\geq$ PASI 90之反應。

實例6：在中度至重度斑塊型牛皮癬之治療中關於完全人類IL-12/IL-23單株抗體ABT-874之再治療反應的維持

在包括12週初始治療期及患者回應於初始治療之36週再治療期之48週、II期、隨機化對照試驗中評估ABT-874之功效及安全性。初始12週功效結果及反應維持結果描述於上述實例中。以下實例之目的在於研究在此關於在中度至重度斑塊型牛皮癬之治療中皮下注射ABT-874之II期研究的36週再治療/追蹤期內喪失初始反應之患者的再治療反應。以下實例之另一目的在於研究在中度至重度斑塊型牛皮癬之治療中在48週內皮下注射ABT-874之安全性。

各治療組之基礎人口統計學及臨床特徵類似(概述於下文表5中)。

表5：基礎人口統計學及臨床特徵

特徵	治療組						所有 (N=150)
	安慰劑 (n=30)	200 mg×1 (n=30)	100 mg eow (n=30)	200 mg×4 (n=30)	200 mg eow (n=30)	每週200 mg (n=30)	
年齡(歲)	49(14.4)	52(12.0)	45(13.8)	43(13.8)	44(16.0)	46(14.0)	46(14.1)
性別，男性數目(%)	22(73)	23(77)	22(73)	21(70)	23(77)	23(77)	112(75)
種族，白種人數目(%)	28(93)	25(83)	28(93)	27(90)	30(100)	28(93)	138(92)
體重(kg)	89(17.6)	94(21.2)	94(17.9)	92(27.8)	93(24.1)	95(18.0)	94(21.9)
牛皮癬持續時間(年)	21(12.4)	20(13.2)	24(14.6)	22(14.2)	18(11.5)	18(10.9)	21(13.0)
PASI計分							
平均值(SD)	16(2.9)	18(6.7)	20(6.3)	20(7.6)	20(6.2)	19(6.3)	19(6.6)
中值，IQ	16.1, 3.8	15.0, 7.5	18.7, 7.4	17.0, 10.2	18.0, 10.0	16.8, 5.8	17.3, 8.0
受侵襲之BSA(%)							
平均值(SD)	21(9.2)	24(13.6)	28(15.7)	24(13.0)	29(16.8)	23(12.6)	26(14.5)

中值, IQ	17.6, 13.0	17.5, 16.0	22.5, 19.5	20.3, 17.0	22.0, 24.5	19.5, 17.0	20.0, 21.0
PGA數目(%)							
輕度	1(3)	0	0	0	0	0	0
中度	20(67)	19(63)	17(57)	13(43)	15(50)	17(57)	81(54)
重度	9(30)	11(37)	12(40)	14(47)	13(43)	11(37)	61(41)
PsA病史數目(%)	9(30)	7(23)	12(40)	9(30)	6(20)	9(30)	43(29)
先前牛皮癬治療*數目(%)							
表面療法	19(63)	21(70)	26(87)	15(50)	21(70)	23(77)	106(71)
光療法	1(3)	6(20)	4(13)	4(13)	3(10)	5(17)	22(15)
全身性非生物療法	6(20)	4(13)	7(23)	5(17)	6(20)	8(27)	30(20)
全身性生物療法	3(10)	3(10)	7(23)	6(20)	4(13)	7(23)	27(18)

BSA, 體表面積; PsA, 牛皮癬性關節炎。
 除非另外說明, 否則值為平均值±SD。
 *在研究治療之前的過去12個月內。

將侵襲 $\geq 10\%$ 體表面積(BSA)且牛皮癬面積及嚴重性指數(PASI)計分 ≥ 12 之成人牛皮癬患者隨機分派至以下6組中之一組: 1)在第0週之一次200 mg劑量ABT-874; 2)100 mg ABT-874每隔一週(eow), 歷時12週; 3)每週200 mg ABT-874, 歷時4週; 4)200 mg ABT-874 eow, 歷時12週; 5)每週200 mg ABT-874, 歷時12週; 或6)安慰劑。主要終點為在第12週 $\geq$ PASI 75反應。滿足主要終點之患者進入36週再治療期。中止用研究藥物進行治療, 且在第12-36週內喪失反應($\leq$ PASI 50)之患者接受用在初始12週時段內指派之相同給藥方案進行再治療。再治療持續12週。無論部署如何, 在研究之整個持續時期內, 或直至中止為止對所有患者進行監測。

在初始招收之180名患者中, 130名患者(1名安慰劑組患者)進入再治療期且58名(全部為ABT-874組患者)經再治療。各組中在第12週達成 $\geq$ PASI 75且隨後在再治療後第12週再次達成 $\geq$ PASI 75之患者百分比分別如下: 一次200 mg

劑量，63%對55%；100 mg eow，93%對94%；每週200 mg 歷時4週，90%對69%；200 mg eow，93%對75%；及每週200 mg，90%對83%。在經再治療之總共58名患者中，有76%在再治療後第12週達成 $\geq$ PASI 75。

再治療患者隨時間之PASI計分改善描述於圖5A-B中。特定言之，圖5A顯示PASI反應者第4週至第12週PASI計分與基礎值相比較之平均改善百分比，且圖5B顯示PASI 75反應者在再治療後第4週至第12週PASI計分與基礎值相比較之平均改善百分比。

各組中在再治療後第12週達成 $\geq$ PASI 50之患者百分比如下：一次200 mg劑量，82%；100 mg eow，100%；每週200 mg歷時4週，77%；200 mg eow，83%；及每週200 mg，100%。在經再治療之總共58名患者中，有88%在再治療後第12週達成 $\geq$ PASI 50。

各組中在再治療後第12週達成「為零」或「最小」之PGA的患者百分比如下：一次200 mg劑量，36%；100 mg eow，75%；每週200 mg歷時4週，62%；200 mg eow，67%；及每週200 mg，83%。在經再治療之總共58名患者中，有64%在再治療後第12週達成「為零」或「最小」之PGA。

以降序排列之至第48週在至少1個治療組中出現 $\geq$ 5%之不良事件(AE)為：鼻咽炎、注射部位反應、上呼吸道感染、頭痛、高血壓及關節痛。至第48週治療突發性不良事件之概述顯示於下表6中。在任何治療組中發生率 $\geq$ 5%之治療突發性不良事件之概述顯示於下表7中。

表 6：至第 48 週治療突發性不良事件之概述*

事件	安慰劑* n=30 n (%)	200 mg×1 n=30 n (%)	100 mg eow n=30 n (%)	200 mg×4 n=30 n (%)	200 mg eow n=30 n (%)	每週200 mg n=30 n (%)	所有 ABT N=150 n (%)
任何AE	18(60.0)	20(66.7)	25(83.3)	25(83.3)	25(83.3)	21(70.0)	116(77.3)
至少可能與藥物相關 之任何AE*	4(13.3)	9(30.0)	16(53.3)	16(53.3)	13(43.3)	10(33.3)	64(42.7)
任何重度AE	4(13.3)	1(3.3)	0	2(6.7)	1(3.3)	1(3.3)	5(3.3)
任何嚴重AE	1(3.3)	1(3.3)	0	1(3.3)	2(6.7)	0	4(2.7)
導致中止研究藥物之 任何AE	2(6.7)	1(3.3)	0	0	0	0	1(0.7)
至少可能與藥物相關 且嚴重之任何AE†	0	0	0	0	1(3.3)	0	1(0.7)
任何感染性AE	7(23.3)	10(33.3)	12(40.0)	14(46.7)	16(53.3)	10(33.3)	62(41.3)
任何嚴重感染性AE	0	0	0	0	1(3.3)	0	1(0.7)
任何惡性AE	1(3.3)	0	0	1(3.3)	0	0	1(0.7)
任何淋巴瘤	0	0	0	0	0	0	0
任何非黑素瘤皮膚癌	0	0	0	1(3.3)	0	0	1(0.7)
任何注射部位反應相 關之AE	0	4(13.3)	11(36.7)	12(40.0)	11(36.7)	6(20.0)	44(29.3)
死亡	0	0	0	0	0	0	0

*Figures for adverse events derived from 12 weeks of the study and 12 weeks of data previously reported.
 *如由研究人員所評估。
 AE，不良事件。

表 7：至第 48 週在任何治療組中發生率為 5% 或 5% 以上
之治療突發性不良事件*

事件	安慰劑* n=30 n(%)	200 mg×1 n=30 n(%)	100 mg eow n=30 n(%)	200 mg×4 n=30 n(%)	200 mg eow n=30 n(%)	每週 200 mg n=30 n(%)	所有 ABT N=150 n(%)
注射部位反應	0	2(6.7)	7(23.3)	8(26.7)	8(26.7)	4(13.3)	29(19.3)
鼻咽炎	1(3.3)	5(16.7)	6 (20.0)	3(10.0)	4(13.3)	5(16.7)	23(15.3)
上呼吸道感染	2(6.7)	2(6.7)	5(16.7)	3(10.0)	5(16.7)	2(6.7)	17(11.3)
頭痛	2(6.7)	5(16.7)	1(3.3)	1(3.3)	3(10.0)	2(6.7)	12(8.0)
注射部位紅斑	0	0	1(3.3)	14(13.3)	2(6.7)	1(3.3)	8(5.3)
注射部位搔癢	0	0	1(3.3)	2(6.7)	2(6.7)	2(6.7)	7(4.7)
注射部位刺激	0	1(3.3)	3(10.0)	2(6.7)	0	0	6(4.0)
關節痛	1(3.3)	2(6.7)	1(3.3)	0	0	2(6.7)	5(3.3)
病毒感染	0	0	0	2(6.7)	2(6.7)	1(3.3)	5(3.3)
胃腸炎病毒	0	1 (3.3)	0	2(6.7)	1(3.3)	1(3.3)	5(3.3)
疲勞	0	2(6.7)	2(6.7)	0	0	1(3.3)	5(3.3)
高甘油三酯血症	0	1(3.3)	2(6.7)	2(6.7)	0	0	5(3.3)
四肢疼痛	0	1(3.3)	0	0	1(3.3)	2(6.7)	4(2.7)
支氣管炎	0	1(3.3)	0	1(3.3)	2(6.7)	0	4(2.7)
咽喉疼痛	0	2(6.7)	0	0	0	1(3.3)	3(2.0)
流行性感冒	1(3.3)	0	1(3.3)	0	2(6.7)	0	3(2.0)
背痛	0	0	1(3.3)	0	2(6.7)	0	3(2.0)
血液甘油三酯增加	1(3.3)	0	0	2(6.7)	1(3.3)	0	3(2.0)
尿道感染	2(6.7)	1(3.3)	0	1(3.3)	1(3.3)	0	3(2.0)
失眠	1(3.3)	2(6.7)	0	1(3.3)	1(3.3)	0	3(2.0)
噁心	2(6.7)	0	3(10.0)	0	0	0	3(2.0)
囊腫	0	1(3.3)	2(6.7)	0	0	0	3(2.0)
胃腸炎	0	0	0	0	0	2(6.7)	2(1.3)
鼻漏	0	0	0	0	0	2(6.7)	2(1.3)
外耳炎	0	0	0	0	2(6.7)	0	2(1.3)
嘔吐	1(3.3)	0	0	2(6.7)	0	0	2(1.3)
高膽固醇血症	0	0	0	2(6.7)	0	0	2(1.3)
血壓增加	0	0	2(6.7)	0	0	0	2(1.3)
操作性疼痛	0	0	2(6.7)	0	0	0	2(1.3)
肢體損傷		2(6.7)	0	0	0	0	2(1.3)
搔癢	2 (6.7)	0	0	0	0	1(3.3)	1 (0.7)
牛皮癬性關節病	2(6.7)	1(3.3)	0	0	0	0	1 (0.7)

* Data are shown only for the first 12 weeks of the study. All 12 week data previously reported.

前述資料證實 ABT-874 在中度至重度牛皮癬之治療中極為有效。在喪失反應及再治療之後，大多數患者能夠再達

成 PASI 75 反應。此外，ABT-874 似乎具有有利之長期安全性概況。

實例 7：完全人類 IL-12/IL-23 單株抗體 ABT-874 在正常健康志願者中之藥物動力學

在隨機化、雙盲、安慰劑對照之劑量範圍研究中評估一系列劑量之 ABT-874 之耐受性、安全性及藥物動力學 (PK)。以下實例之目的在於研究 ABT-874 之靜脈內 (IV) 及皮下 (SC) 注射在健康志願者中之藥物動力學。

主要包括標準為：(i) 年齡介於 18 歲與 45 歲之間的健康男性志願者；(ii) 在篩選檢查 (身體檢查、生命徵象、心電圖、生物化學、血液學、尿分析、血清學) 之任何研究結果中無臨床相關異常；及 (iii) 在進入研究前 12 個月內胸部 x 射線正常。主要排除標準為：(i) 每天抽煙 10 支以上；(ii) 每天飲酒 30 g 以上；(iii) 尿樣藥物篩檢呈陽性；(iv) 慢性感染，尤其經細胞內細菌病原體 (諸如結核分枝桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)) 感染；及 (v) 在之前兩年內需要住院治療或 IV 抗生素之嚴重感染。

年輕 (年齡為 18-45 歲) 之健康男性志願者以兩時段交叉 (2×2 拉丁方陣 (Latin square)) 設計接受 2 個相等劑量 (1 次 IV 及 1 次 SC，間隔 8 週投與) 之 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1.0 mg/kg 或 5.0 mg/kg ABT-874。在第一次劑量之前 (0) 及在給藥後第 0.5 小時、第 1 小時、第 1.5 小時、第 2 小時、第 4 小時、第 8 小時、第 12 小時、第 24 小時、第 48 小時、第 72 小時、第 120 小時、第 168 小時、第 336 小時、第 504 小時及第

672小時採集用於測定ABT-874濃度之血樣。藉由酶聯結免疫吸附檢定來量測ABT-874之血清濃度。

將ABT-874血清濃度個別列表，由統計學特徵(包括幾何平均值及幾何標準偏差)描述且針對靜脈內及皮下治療及各治療組以個別濃度以及平均濃度、中值濃度及幾何平均濃度對時間之曲線形式顯示。使用非隔室法來估算以下PK參數：

- C_{max} 最大血清濃度($\mu\text{g/mL}$)
- T_{max} 達到 C_{max} 之時間(小時)
- AUC 血清濃度-時間曲線下面積($\mu\text{g}\times\text{小時/mL}$)
- $t_{1/2}$ 半衰期(小時)
- CL 清除率(mL/小時)(對於靜脈內投藥而言)
- V_z 分布體積(mL)(對於靜脈內投藥而言)
- CL/F 表觀 CL(mL/小時)(對於皮下投藥而言)
- V/F 表觀 V_z (mL)(對於皮下投藥而言)

將總共64名患者隨機分組：各劑量組中均有12名患者接受ABT-874及4名患者接受安慰劑。ABT-874在靜脈內投與後似乎遵循雙指數動力學，其在投與後約7天進入末期。對於0.1 mg、0.3 mg、1.0 mg及3.0 mg靜脈內劑量而言，平均值 $\pm$ SD末端半衰期分別為 81.2 ± 55.6 小時、 147 ± 73.2 小時、 208 ± 79.2 小時及 196 ± 55.4 小時。對於0.1 mg、0.3 mg、1.0 mg及3.0 mg皮下劑量而言，平均值 $\pm$ SD末端半衰期分別為 221 ± 103 小時、 161 ± 92.6 小時、 210 ± 90.9 小時及 208 ± 79.2 小時。靜脈內投與之平均末端半衰期在 81.2 ± 55.6 小時至 208 ± 79.2 小時之範圍內。皮下投與之平均末端半衰

期在 161 ± 92.6 小時至 221 ± 103 小時之範圍內。總平均末端半衰期為 8-9 天。

在靜脈內投與及皮下投與後，ABT-874 之藥物動力學(最大藥物濃度 [$C_{\max}$] 或曲線下面積 [AUC]) 均與劑量成比例增加。靜脈內給藥及皮下給藥之血清濃度-時間曲線分別顯示於圖 6A 及圖 6B 中。分布體積在約 8-10 L(靜脈內投與後) 至 24-67 L(皮下投與後) 範圍內。皮下投與後，達到 $C_{\max}$ 之時間為約 3-4 天。對於所評估劑量而言，皮下投與後之生物可用性在介於 42% 與 62% 之間的範圍內。在各劑量下靜脈內或皮下投與後之藥物動力學參數(包括 $C_{\max}$ (最大血清濃度，以 $\mu\text{g/mL}$ 計)、AUC(血清濃度-時間曲線下面積，以 $\mu\text{g} \times \text{小時/mL}$ 計)、 $t_{\max}$ (達到 $C_{\max}$ 之時間，以小時計)、 $t_{1/2}$ (半衰期，以小時計)、CL(清除率，以 mL/小時 計) 及 V_z (分布體積(mL)) 顯示於下表 8 中。

表 8：靜脈內或皮下投與 ABT-874 後健康人類志願者之 PK 參數(平均值 $\pm$ SD)

群組	途徑	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}$ (小時)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \times \text{小時/mL}$)	$t_{1/2}$ (小時)	CL* (mL/小時)	$V_z^\dagger$ (mL)
0.1	IV	1.99 ± 0.931	—	146 ± 78.8	81.2 ± 55.6	$596 \pm 1,850$	$8,010 \pm 7,600$
mg/kg	SC	0.245 ± 0.100	66.7 ± 10.6	84.4 ± 40.6	221 ± 103	183 ± 248	$66,500 \pm 135,000$
0.3	IV	7.99 ± 3.08	—	562 ± 202	147 ± 73.2	50.4 ± 32.7	$8,512 \pm 3,746$
mg/kg	SC	1.09 ± 1.12	90.0 ± 43.6	244 ± 150	161 ± 92.6	183 ± 196	$24,800 \pm 7,430$
1.0	IV	27.7 ± 8.33	—	$2,410 \pm 717$	208 ± 79.2	36.2 ± 9.80	$10,400 \pm 3,840$
mg/kg	SC	2.83 ± 0.633	82.0 ± 23.9	$1,000 \pm 318$	210 ± 90.9	91.1 ± 41.2	$23,900 \pm 8,590$
5.0	IV	150 ± 50.6	—	$12,700 \pm 3,390$	196 ± 55.4	33.6 ± 9.26	$9,360 \pm 3,360$
mg/kg	SC	13.4 ± 5.34	82.0 ± 36.1	$4,840 \pm 2,420$	208 ± 79.2	229 ± 480	$31,800 \pm 19,500$

* 對於皮下投與而言為 CL/F。
† 對於皮下投與而言為 V/F。

前述資料證實以介於0.1 mg/kg與5.0 mg/kg之間的單劑量經靜脈內及皮下投與之ABT-874為年輕之健康男性個體良好耐受。ABT-874之藥物動力學性質(其半衰期為8-9天)係如對於IgG₁抗體所預期。

實例8：在中度至重度斑塊型牛皮癬之治療中關於完全人類IL-12/IL-23單株抗體ABT-874之再治療反應的維持

在包括12週初始治療期及患者回應於初始治療之36週再治療期之48週、II期、隨機化對照試驗中評估ABT-874之功效及安全性。初始12週功效結果及反應維持結果描述於上述實例1-5中。以下實例之目的在於研究在此關於在中度至重度斑塊型牛皮癬之治療中皮下注射ABT-874之II期研究的36週再治療/追蹤期內喪失初始反應之患者的再治療反應。以下實例之另一目的在於研究在中度至重度斑塊型牛皮癬之治療中在48週內皮下注射ABT-874之安全性。

該試驗之主要包括標準為：(i)成人在篩選前臨床診斷患上牛皮癬達至少6個月及穩定性斑塊型牛皮癬達至少2個月；及(ii)在基礎診視時中度至重度斑塊型牛皮癬($\geq 10\%$ 體表面積涉及、牛皮癬面積及嚴重性指數[PASI]計分 ≥ 12 且醫師全面評估[PGA]為至少中度疾病)。

該試驗之第一排除標準為先前接受全身性或生物性抗IL-12療法。第二排除標準為不能在基礎診視之前中止以下療法： ≥ 2 週前中止表面牛皮癬療法； ≥ 2 週前中止紫外(UV)-B光線光療法； ≥ 4 週前中止補骨脂素-紫外光光療法； ≥ 4 週前中止全身性療法；及 ≥ 12 週前中止生物療法。

各治療組之間的基礎人口統計學及臨床特徵類似(概述於上文實例6之表5中)。

將侵襲 $\geq 10\%$ 體表面積且牛皮癬面積及嚴重性指數(PASI)計分 ≥ 12 之成人牛皮癬患者隨機分派至以下6組中之一組：
1)在第0週之一次200 mg劑量ABT-874；2)100 mg ABT-874每隔一週(eow)，歷時12週；3)每週200 mg ABT-874，歷時4週；4)200 mg ABT-874 eow，歷時12週；5)每週200 mg ABT-874，歷時12週；或6)安慰劑。主要終點為在第12週 $\geq$ PASI 75反應。滿足主要終點之患者進入36週再治療期。中止用研究藥物進行治療，且在第12-36週內喪失反應($\leq$ PASI 50)之患者接受用在初始12週時段內指派之相同給藥方案進行再治療。再治療持續12週。無論部署如何，在研究之整個持續時期內，或直至中止為止對所有患者進行監測。

結果量測包括以下各者：(i)達成PASI 75之患者百分比；(ii)再治療後達成PASI 75反應之中值時間；(iii)喪失PASI 75反應之中值時間；(iv)再治療後具有「為零」或「最小」之PGA計分之患者百分比。

如下進行統計學分析。藉由隨機化治療組進行意向性治療(ITT)分析。對於在用ABT-874再治療後獲得之PASI評估而言，根據再治療之第一次劑量後之天數對研究診視指派評估。根據所導出之研究診視給出達成PASI反應(是/否)之患者比例。所有統計學測試為雙尾測試，顯著性值為0.05。

在初始招收之180名患者(每個治療組30名患者)中，130名患者(1名安慰劑組患者)進入再治療期且58名(全部為ABT-874組患者)經再治療。各組中在第12週達成 $\geq$ PASI 75且隨後在再治療後第12週再次達成 $\geq$ PASI 75之患者百分比分別如下：一次200 mg劑量，63%對55%；100 mg eow，93%對94%；每週200 mg歷時4週，90%對69%；200 mg eow，93%對75%；及每週200 mg，90%對83%。在經再治療之總共58名患者中，有76%在再治療後第12週達成 $\geq$ PASI 75。大部分患者能夠再達成PASI 75反應(圖7A)。

所有ABT-874劑量組在再治療期內達成PASI 75之中值時間(以天計)描述於圖7B中。各組在再治療期間達成 $\geq$ PASI 75之中值時間分別如下：一次200 mg劑量，介於60天與65天之間；100 mg eow，介於55天與60天之間；每週200 mg，歷時4週，介於55天與60天之間；200 mg eow，介於25天與35天之間；及每週200 mg，介於55天與60天之間。

在初始12週治療後喪失PASI 75之中值時間(以天計)描述於圖7C中。各組在初始12週治療後喪失PASI 75之中值時間分別如下：一次200 mg劑量，介於55天與60天之間；100 mg eow，介於110天與120天之間；每週200 mg，歷時4週，介於110天與120天之間；200 mg eow，介於160天與180天之間；及每週200 mg，介於180天與190天之間。

在再治療後第12週達成「為零」或「最小」之PGA(例如，0或1之PGA)之患者百分比描述於圖7D中。各組中在再治療期間達成0或1之PGA之患者百分比分別如下：一次

200 mg劑量，介於35%與40%之間；100 mg eow，介於70%與80%之間；每週200 mg，歷時4週，介於60%與65%之間；200 mg eow，介於60%與70%之間；及每週200 mg，介於80%與90%之間。在經再治療之全部患者中，介於60%與65%之間的患者在再治療後達成0或1之PGA。

以降序排列之至第48週在至少1個治療組中出現 $\geq 5\%$ 之不良事件(AE)為：鼻咽炎、注射部位反應、上呼吸道感染、頭痛、高血壓及關節痛。至第48週治療突發性不良事件之概述顯示於上文實例6之表6中。在任何治療組中發生率 $\geq 5\%$ 之治療突發性不良事件之概述顯示於上文實例6之表7中。

前述資料證實ABT-874在中度至重度牛皮癬之治療中極為有效。在喪失反應及再治療之後，大多數患者能夠再達成PASI 75反應。此外，ABT-874似乎具有有利之長期安全性概況。

等效物

熟習此項技術者僅使用常規實驗將想到或能夠確定本文中所述本發明之特定實施例之許多等效物。此等等效物意欲為以下申請專利範圍所涵蓋。

【圖式簡單說明】

圖1展示試驗之患者部署。(術語「eow」係指每隔一週給藥。)

圖2展示在12週試驗部分期間牛皮癬面積及嚴重性指數改善至少75%(PASI 75)之患者的百分比。至第8週，基於

對意向性治療群體之所觀測資料之變異數分析，除 200 mg×1 組外，各 ABT-874 治療組相較於安慰劑組而言，在各組中具有 PASI 75 反應之患者的百分比在統計學上顯著更大 ($p < 0.001$)。(術語「eow」係指每隔一週給藥。)

圖 3 展示牛皮癬面積及嚴重性指數 (PASI) 計分與基礎值相比較之平均改善百分比。資料展示：基於對意向性治療群體之所觀測資料的變異數分析，各 ABT-874 治療組相較於安慰劑而言，在所有時間點皆為 $*p < 0.001$ (除第一週之 100 mg eow ($p = 0.023$) 外)。(術語「eow」係指每隔一週給藥。)

圖 4A-圖 4C 展示在試驗第 24 週 (亦即，在中止投與抗體之後第 12 週) 分別維持 PASI 50、PASI 75 及 PASI 90 反應之患者的百分比。

圖 4D 展示在 24 週試驗時期內隨時間維持 PASI 75 反應之患者的百分比。

圖 5A 顯示自第 4 週至第 12 週 PASI 計分與基礎值相比較之平均改善百分比。

圖 5B 顯示在再治療之後自第 4 週至第 12 週 PASI 計分與基礎值相比較之平均改善百分比。

圖 6A 顯示 ABT-874 之靜脈內給藥之血清濃度-時間曲線。

圖 6B 顯示 ABT-874 之皮下給藥之血清濃度-時間曲線。

圖 7A 顯示在再治療之後再達成 PASI 75 反應之患者的百分比。

圖 7B 顯示在再治療期間所有 ABT-874 劑量組達成 PASI 75 反應之中值時間。

圖 7C 顯示在初始 12 週治療之後喪失 PASI 75 反應之中值時間。

圖 7D 顯示在再治療之後達成 0 或 1 之 PGA 計分之患者的百分比。

圖 8A-圖 8B 展示與生殖系序列 Cos-3/JH3 及 Dp118 Lvl042 相比，一系列結合人類 IL-12 之人類抗體之重鏈可變區胺基酸序列比對。使用 Kabat 編號來識別胺基酸位置。對於 Joe 9 野生型，展示完全序列。對於其他抗體，僅展示不同於 Joe 9 野生型之彼等胺基酸位置。

圖 8C-圖 8D 展示一系列結合人類 IL-12 之人類抗體之輕鏈可變區胺基酸序列比對。使用 Kabat 編號來識別胺基酸位置。對於 Joe 9 野生型，展示完全序列。對於其他抗體，僅展示不同於 Joe 9 野生型之彼等胺基酸位置。

圖 9A-圖 9E 展示 Y61 抗體之重鏈中由定點突變誘發而突變之 CDR 位置及在各位置處的各別胺基酸取代。該等圖右側之圖表展示經取代抗體(黑色柱)相較於未突變 Y61(空心柱)之解離速率。

圖 9F-圖 9H 展示 Y61 抗體之輕鏈中由定點突變誘發而突變之 CDR 位置及在各位置處的各別胺基酸取代。該等圖右側之圖表展示經取代抗體(黑色柱)相較於未突變 Y61(空心柱)之解離速率。

序列表

<110> 美商亞培公司
<120> 治療牛皮癬的方法
<130> BBI-329
<140> 098107971
<141> 2009-03-11

<150> 61/069,840
<151> 2008-03-18

<150> 61/095,275
<151> 2008-09-08

<150> 61/207,904
<151> 2009-02-18

<160> 675
<170> Patent In Ver. 2.0

<210> 1
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 位置1處之Xaa可為His或Ser

<220>
<223> 位置4處之Xaa可為Tyr或His

<220>
<223> 位置6處之Xaa可為Tyr、Asn或Thr

<400> 1
Xaa Gly Ser Xaa Asp Xaa
1 5

<210> 2
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 位置2處之Xaa可為Ser或Thr

<220>
<223> 位置4處之Xaa可為Asp或Glu

<220>
<223> 位置5處之Xaa可為Ser、Arg或Lys

<220>
<223> 位置6處之Xaa可為Ser、Gly或Tyr

<220>
<223> 位置7處之Xaa可為Leu、Phe、Thr或Ser

<220>
<223> 位置8處之Xaa可為Arg、Ser、Thr、Trp或His

<220>
<223> 位置9處之Xaa可為Gly或Pro

<220>
<223> 位置10處之Xaa可為Ser、Thr、Ala或Leu

<220>
<223> 位置11處之Xaa可為Arg、Ser、Met、Thr或Leu

<220>
<223> 位置12處之Xaa可為Val、Ile、Thr、Met或Leu

<400> 2
Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 3
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3
Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 位置1處之Xaa可為Gly或Tyr

<220>
<223> 位置3處之Xaa可為Asp或Ser

<220>
<223> 位置4處之Xaa可為Gln或Asn

<400> 4
Xaa Asn Xaa Xaa Arg Pro Ser
1 5

<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> Xaa代表Ser或Glu

<400> 5
Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr Gly Met His
1 5

<210> 6
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 位置1處之Xaa可為Ser或Thr

<220>
<223> 位置3處之Xaa可為Ser或Gly

<220>
<223> 位置4處之Xaa可為Arg或Ser

<220>



<223> 位置8處之Xaa可為Gly或Val

<220>

<223> 位置9處之Xaa可為Ser或Ala

<220>

<223> 位置10處之Xaa可為Asn、Gly或Tyr

<220>

<223> 位置11處之Xaa可為Thr或Asp

<220>

<223> 位置13處之Xaa可為Lys或His

<400> 6

Xaa Gly Xaa Xaa Ser Asn Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Val Xaa
1 5 10

<210> 7

<211> 115

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 位置6處之Xaa可為Gln或Glu

<220>

<223> 位置16處之Xaa可為Arg或Gly

<220>

<223> 位置31處之Xaa可為Ser或Glu

<220>

<223> 位置84處之Xaa可為Lys或Asn

<220>

<223> 位置97處之Xaa可為Thr、Ala或Lys

<220>

<223> 位置98處之Xaa可為Thr或Lys

<220>

<223> 位置99處之Xaa可為Ser或His

<220>

<223> 位置102處之Xaa可為Tyr或His

<220>

<223> 位置104處之Xaa可為Tyr、Asn或Thr

<400> 7

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

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

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

Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Asx
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 Xaa Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Ser Ser

<210> 8
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 位置1處之Xaa可為Ser或Gln

<220>
<223> 位置2處之Xaa可為Tyr或Ser

<220>
<223> 位置13處之Xaa可為Thr或Ala

<220>
<223> 位置23及91處之Xaa可為Ser或Thr

<220>
<223> 位置25處之Xaa可為Gly或Ser

<220>
<223> 位置26處之Xaa可為Arg或Ser

<220>
<223> 位置30處之Xaa可為Gly或Val

<220>
<223> 位置31處之Xaa可為Ser或Ala

<220>
<223> 位置35處之Xaa可為Lys或His

<220>
<223> 位置51處之Xaa可為Gly或Lys

<220>
<223> 位置54處之Xaa可為Gln或Asn

<220>
<223> 位置79處之Xaa可為Val或Leu

<220>
<223> 位置93處之Xaa可為Asp或Glu

<220>
<223> 位置94處之Xaa可為Ser、Arg或Lys

<220>
<223> 位置95處之Xaa可為Ser、Gly或Tyr

<220>
<223> 位置96處之Xaa可為Leu、Phe、Thr或Ser

<220>
<223> 位置97處之Xaa可為Arg、Ser、Thr、Trp或His

<220>
<223> 位置98處之Xaa可為Gly或Pro

<220>
<223> 位置99處之Xaa可為Ser、Thr、Ala或Leu

<220>
<223> 位置100處之Xaa可為Arg、Ser、Met、Thr或Leu

<220>
<223> 位置101處之Xaa可為Val、Ile、Thr、Met或Leu

<220>
 <223> 位置32處之Xaa可為Asn、Gly或Tyr

<220>
 <223> 位置33處之Xaa可為Thr或Asp

<220>
 <223> 位置53處之Xaa可為Asp或Ser

<400> 8
 Xaa Xaa Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Xaa Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Xaa Gly Xaa Xaa Ser Asn Ile Xaa Xaa Xaa
 20 25 30
 Xaa Val Xaa Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Xaa Asn Xaa Xaa 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 Xaa Gln
 65 70 75 80
 Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa
 85 90 95
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 9
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <223> 位置2處之Xaa可為Gly、Val、Cys或His

<220>
 <223> 位置3處之Xaa可為Ser或Thr

<220>
 <223> 位置4處之Xaa可為His、Thr、Val、Arg或Ile

<220>
 <223> 位置5處之Xaa可為Asp或Ser

<220>
 <223> 位置6處之Xaa可為Asn、Lys、Ala、Thr、Ser、Phe、Trp或His

<400> 9
 His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 10
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <223> 位置4處之Xaa可為Asp或Ser

<220>
 <223> 位置5處之Xaa代表任何胺基酸

<220>
<223> 位置6處之Xaa可為Gly、Asp、Gln、Leu、Phe、Arg、His、Asn或Tyr

<400> 10
Gln Ser Tyr Xaa Xaa Xaa Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 11
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 位置1處之Xaa可為Phe、Thr或Tyr

<220>
<223> 位置3處之Xaa可為Arg或Ala

<220>
<223> 位置5處之Xaa可為Asp、Ser、Glu或Ala

<220>
<223> 位置6處之Xaa可為Gly或Arg

<220>
<223> 位置8處之Xaa代表任何胺基酸

<220>
<223> 位置10處之Xaa可為Tyr或Glu

<400> 11
Xaa Ile Xaa Tyr Xaa Xaa Ser Xaa Lys Xaa Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 12
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 位置1處之Xaa可為Gly、Tyr、Ser、Thr、Asn或Gln

<400> 12
Xaa Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 位置4及5處之Xaa代表任何胺基酸

<220>
<223> 位置6處之Xaa可為Tyr或His

<220>
<223> 位置7處之Xaa可為Gly、Met、Ala、Asn或Ser

<400> 13
Phe Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Met His
1 5



<210> 14
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 位置9處之Xaa可為Ser、Cys、Arg、Asn、Asp或Thr

<220>
<223> 位置10處之Xaa可為Asn、Met或Ile

<220>
<223> 位置11處之Xaa可為Thr、Tyr、Asp、His、Lys或Pro

<400> 14
Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Xaa Xaa Xaa Val Lys
1 5 10

<210> 15
<211> 114
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 位置30處之Xaa可為Ser或Glu

<220>
<223> 位置83處之Xaa可為Lys或Asn

<220>
<223> 位置5處之Xaa可為Gln或Glu

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

<210> 16
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 位置1處之Xaa可為Ser或Gln

<220>
<223> 位置2處之Xaa可為Tyr或Ser

<220>
<223> 位置13處之Xaa可為Thr或Ala

<220>
<223> 位置25處之Xaa可為Gly或Ser

<220>
<223> 位置51及95處之Xaa可為Gly或Tyr

<220>
<223> 位置79處之Xaa可為Val或Leu

<400> 16
Xaa Xaa Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Xaa Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Xaa Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Xaa Asn Asp Gln 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 Xaa Gln
65 70 75 80
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Xaa Thr
85 90 95
His Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 17
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 17
His Gly Ser His Asp Asn
1 5

<210> 18
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 18
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 19
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19
Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 20
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 20
Gly Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 21
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 22
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 22
Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Lys
1 5 10

<210> 23
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 23
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Lys Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 24
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 24
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Arg Ser Trp Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asn Asp Gln 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 Val Gln
65 70 75 80
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr
85 90 95

His Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 25
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 25
 His Gly Ser His Asp Asn
 1 5

<210> 26
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 26
 Gln Ser Tyr Asp Arg Tyr Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 27
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 27
 Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 28
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 28
 Tyr Asn Asp Gln Arg Pro Ser
 1 5

<210> 29
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 29
 Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
 1 5

<210> 30
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 30
 Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Lys
 1 5 10

<210> 31
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 31
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

<210> 32
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 32
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 Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Tyr Asn Asp Gln 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
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Tyr Thr
85 90 95
His Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 33
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 33
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Lys Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Thr Ser Gly Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 34
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 34
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asn Asp Gln 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 Val Gln
65 70 75 80
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Arg Gly Ser Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 35
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 35
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val 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
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ser Gly Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 36
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 位置32處之Xaa代表Gly或Tyr

<400> 36

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 Ala Xaa
 20 25 30
 Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Asn Ser Asn 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
 Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu
 85 90 95
 Ser Gly Ser Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 37
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 37
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Lys Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 38
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 38
 Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Asn Asp Gln 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 Val Gln
 65 70 75 80
 Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu

85 90 95
Arg Gly Ser Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 39
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 39
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Lys Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Thr Ser Gly Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 40
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 40
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asn Asp Gln 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 Val Gln
65 70 75 80
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe
85 90 95
Thr Gly Ser Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 41
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 41
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

<210> 42
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 42
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asn Asp Gln 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 Val Gln
65 70 75 80
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Trp Gly Ser Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 43
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 43
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

<210> 44
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 44
 Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Asn Asp Gln 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 Val Gln
 65 70 75 80
 Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe
 85 90 95
 Thr Gly Ser Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 45
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 智人

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

<210> 46
 <211> 112
 <212> PRT



<213> 智人

<400> 46

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

<210> 47

<211> 115

<212> PRT

<213> 智人

<400> 47

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

<210> 48

<211> 112

<212> PRT

<213> 智人

<400> 48

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

<210> 49
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 49
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 50
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 50
 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 Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Asn Asp Gln 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
 Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Lys Gly Phe
 85 90 95
 Thr Gly Ser Ser Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 51
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 51
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Lys Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Thr His Gly Ser His Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 52
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 52
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asn Asp Gln 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 Val Gln
65 70 75 80
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Trp Gly Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 53
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 53
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

<210> 54
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 54
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Val Ser Asn
20 25 30
Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asn Asp Gln 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 Val Gln
65 70 75 80
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe
85 90 95
Thr Gly Ser Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 55
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 55
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Lys Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 56
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 56
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Val Ser Asn
20 25 30
Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asn Asp Gln 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 Val Gln
65 70 75 80
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe
85 90 95
Thr Gly Ala Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 57
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 57
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Lys Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 58
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人
<400> 58

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

<210> 59
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 59
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Lys Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 60
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 智人

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

<210> 63

<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 63
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Lys Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 64
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 64
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asn Asp Gln 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 Val Gln
65 70 75 80
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Ser
85 90 95
His Pro Ala Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 65
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 65
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

<210> 66
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 66
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asn Asp Gln 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 Val Gln
65 70 75 80
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr
85 90 95
His Pro Leu Thr Met Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 67
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 67
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 68
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 68
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 Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asn Asp Gln 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
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr
85 90 95
His Pro Leu Thr Met Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 69
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 69
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 70
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 70
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 Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Asn Asp Gln 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
 Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr
 85 90 95
 His Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 71
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 71
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Glu Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Lys Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 72
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 72
 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 Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Asn Asp Gln 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
 Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr

85 90 95
His Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 73
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 73
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Lys Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 74
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 74
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 Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Tyr Asn Asp Gln 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
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr
85 90 95
His Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 75
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

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

<210> 76
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 76
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 Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asn Asp Gln 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
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Tyr Thr
85 90 95
His Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 77
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 77
Ser Gly Ser Tyr Asp Tyr
1 5

<210> 78
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 78
His Gly Ser His Asp Asn

1	5
---	---

<210> 79
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 79
 His Gly Ser Tyr Asp Tyr
 1 5

<210> 80
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 80
 Arg Arg Arg Ser Asn Tyr
 1 5

<210> 81
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 81
 Ser Gly Ser Ile Asp Tyr
 1 5

<210> 82
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 82
 His Gly Ser His Asp Asp
 1 5

<210> 83
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 83
 His Gly Ser His Asp Asn
 1 5

<210> 84
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 84
 Thr Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly
 1 5 10

<210> 85
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 85
 Ala Lys His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly
 1 5 10

<210> 86
 <211> 12

<212> PRT
<213> 智人

<400> 86
Thr Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Ser Gln Gly
1 5 10

<210> 87
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 87
Thr Thr His Gly Ser His Asp Thr Trp Gly Gln Gly
1 5 10

<210> 88
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 88
Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly
1 5 10

<210> 89
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 89
Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly His Gly
1 5 10

<210> 90
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 90
Thr Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Ser Gln Gly
1 5 10

<210> 91
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 91
Thr Thr His Arg Ser His Asn Asn Trp Gly Gln Gly
1 5 10

<210> 92
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 92
Thr Thr His Gly Ser His Asp Asn
1 5

<210> 93
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 93
Thr Thr His Gly Ser His Asp Thr

1 5

<210> 94
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 94
Thr Lys His Gly Ser His Asp Asn
1 5

<210> 95
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 95
Thr Thr Gln Gly Arg His Asp Asn
1 5

<210> 96
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 96
Lys Thr Arg Gly Arg His Asp Asn
1 5

<210> 97
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 97
Thr Thr His Gly Ser His Asp Lys
1 5

<210> 98
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 98
Thr Thr His Gly Ser His Asp Asp
1 5

<210> 99
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 99
Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn
1 5

<210> 100
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 100
Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn
1 5

<210> 101

<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 101
Thr Thr His Gly Ser His Asp Asn
1 5

<210> 102
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 102
Thr Thr Ser Gly Ser Tyr Asp Tyr
1 5

<210> 103
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 103
Thr Thr His Gly Ser His Asp Asn
1 5

<210> 104
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 104
Thr Thr His Gly Ser Gln Asp Asn
1 5

<210> 105
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 105
Ala Thr His Gly Ser Gln Asp Asn
1 5

<210> 106
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 106
His Gly Ser Gln Asp Thr
1 5

<210> 107
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 107
Ser Gly Ser Tyr Asp Tyr
1 5

<210> 108
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 108

His Gly Ser Gln Asp Asn
1 5

<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 109
Cys Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn
1 5

<210> 110
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 110
Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Arg Gly Ser Arg Val
1 5 10

<210> 111
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 111
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Thr Gly Ser Arg Val
1 5 10

<210> 112
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 112
Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Arg Gly Ser Arg Val
1 5 10

<210> 113
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 113
Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Thr Gly Ser Arg Val
1 5 10

<210> 114
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 114
Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Trp Gly Ser Arg Val
1 5 10

<210> 115
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 115
Gln Thr Tyr Asp Ile Ser Glu Ser Gly Ser Arg Val
1 5 10

<210> 116

<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 116
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Thr Gly Ser Arg Val
1 5 10

<210> 117
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 117
Gln Thr Tyr Asp Arg Gly Phe Thr Gly Ser Arg Val
1 5 10

<210> 118
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 118
Gln Thr Tyr Asp Lys Gly Phe Thr Gly Ser Ser Val
1 5 10

<210> 119
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 119
Gln Ser Tyr Asp Arg Arg Phe Thr Gly Ser Arg Val
1 5 10

<210> 120
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 120
Gln Ser Tyr Asp Trp Asn Phe Thr Gly Ser Arg Val
1 5 10

<210> 121
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 121
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Thr Gly Ser Arg Val
1 5 10

<210> 122
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 122
Gln Ser Tyr Asp Asn Gly Phe Thr Gly Ser Arg Val
1 5 10

<210> 123
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 123

Gln Ser Tyr Asp Asn Ala Val Thr Ala Ser Lys Val
 1 5 10

<210> 124
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 124
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Thr Gly Ser Arg Val
 1 5 10

<210> 125
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 125
 Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Trp Gly Thr Arg Val
 1 5 10

<210> 126
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 126
 Gln Ser Tyr Asp Arg Asp Phe Thr Gly Ser Arg Val
 1 5 10

<210> 127
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 127
 Gln Ser Tyr Glu Arg Gly Phe Thr Gly Ser Met Val
 1 5 10

<210> 128
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 128
 Gln Ser Tyr Asp Asn Gly Phe Thr Gly Ala Arg Val
 1 5 10

<210> 129
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 129
 Gln Ser Tyr Asp Arg Arg Phe Thr Gly Ser Arg Val
 1 5 10

<210> 130
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 130
 Gln Thr Tyr Asp Lys Gly Phe Thr Gly Ser Ser Val
 1 5 10

<210> 131
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 131
 Gln Ser Tyr Asp Arg Asp Phe Thr Gly Thr Arg Val
 1 5 10

<210> 132
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 132
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Tyr Gly Ser Met Val
 1 5 10

<210> 133
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 133
 Gln Thr Tyr Asp Lys Gly Phe Thr Gly Ser Ser Val
 1 5 10

<210> 134
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 134
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Thr Gly Ala Arg Val
 1 5 10

<210> 135
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 135
 Gln Ser Tyr Glu Arg Gly Phe Thr Gly Ala Arg Val
 1 5 10

<210> 136
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 136
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
 1 5 10

<210> 137
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 137
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Thr Gly Phe Lys Val Phe
 1 5 10

<210> 138
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 138

Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Val Ser Ala Tyr Val Phe
 1 5 10

<210> 139
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 139
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Leu Thr Val Thr Lys Val Phe
 1 5 10

<210> 140
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 140
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Tyr Thr Ala Ser Arg Val Phe
 1 5 10

<210> 141
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 141
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Thr Gly Ser Lys Val Phe
 1 5 10

<210> 142
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 142
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Leu Thr Gly Phe Arg Val Phe
 1 5 10

<210> 143
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 143
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Thr Gly Tyr Lys Val Phe
 1 5 10

<210> 144
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 144
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Leu Thr Gly Tyr Arg Leu Phe
 1 5 10

<210> 145
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 145
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Thr Asp Tyr Lys Val Phe
 1 5 10

<210> 146

<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 146
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Thr Gly Pro Arg Leu Phe
1 5 10

<210> 147
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 147
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Leu Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 148
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 148
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Thr Gly Ala Arg Val Trp
1 5 10

<210> 149
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 149
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Thr Gly Tyr Arg Val Phe
1 5 10

<210> 150
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 150
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Thr Gly Pro Arg Val Phe
1 5 10

<210> 151
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 151
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Met Thr Ser Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 152
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 152
Gln Ser Tyr Asp Arg Asp Ser Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 153
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 153

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Arg Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 154
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 154
His Ser Tyr Asp Ser Asp Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 155
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 155
His Ser Ser Glu Ser Gly Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 156
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 156
His Ser Tyr Asp Asn Arg Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 157
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 157
His Ser Tyr Asp Ser Arg Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 158
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 158
Gln Ser Tyr Asp Ser Glu Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 159
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 159
Gln Ser Tyr Asp Thr Gly Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 160
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 160
His Ser Tyr Asp Ser Gly Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 161

<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 161
Gln Ser Tyr Asp Thr Gly Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 162
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 162
His Ser Tyr Asp Thr Lys Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 163
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 163
His Ser Ser Asp Ser Gly Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 164
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 164
Gln Ser Tyr Asp Ser Asp Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 165
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 165
His Ser Tyr Glu Ser Gly Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 166
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 166
Gln Ser Tyr Asp Ala Pro Trp Ser Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 167
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 167
Gln Ser Tyr Asp Ser Asp Phe Thr Gly Ser Lys Val Phe
1 5 10

<210> 168
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 168

His Thr Asn Asp Ser Gly Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 169
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 169
His Ser Tyr Asp Thr Arg Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 170
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 170
Gln Ser Tyr Asp Met Arg Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 171
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 171
His Ser Ser Asp Ser Asp Ser Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 172
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 172
Gln Ser Tyr Asn Thr Asp Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 173
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 173
Gln Ser Tyr Asp Ser Gly Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 174
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 174
His Ser Tyr Asp Met Gly Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 175
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 175
His Ser Tyr Asp Asn Gly Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 176

<211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 176
 His Ser His Asp Arg Asp Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
 1 5 10

<210> 177
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 177
 Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Arg Gly Ser Arg Val
 1 5 10

<210> 178
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 178
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Ile His Gly Ser Arg Val Phe
 1 5 10

<210> 179
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 179
 Gln Ser Tyr Asp Ser Gly Phe Pro Gly Ser Arg Val Phe
 1 5 10

<210> 180
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 180
 Gln Ser Tyr Asp Ile Gly Ser Thr Gly Ser Arg Val Phe
 1 5 10

<210> 181
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 181
 Gln Ser Tyr Asp Ser Gly Leu Thr Gly Ser Arg Val Phe
 1 5 10

<210> 182
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 182
 Gln Ser Tyr Asp Ile Gly Met Thr Gly Ser Arg Val Phe
 1 5 10

<210> 183
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 183

Gln Ser Tyr Asp Ile Gly Leu Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 184
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 184
Gln Ser Tyr Asp Ser Gly Val Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 185
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 185
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Leu Thr Ala Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 186
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 186
Gln Ser Tyr Asp Thr Gly Leu Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 187
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 187
Gln Ser Tyr Asp Thr Ala Leu Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 188
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 188
Gln Ser Tyr Asp Ile Arg Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 189
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 189
Gln Ser Tyr Asp Ile Arg Ser Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 190
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 190
Gln Ser Tyr Asp Asn Arg Leu Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 191

<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 191
Gln Ser Tyr Glu Thr Ser Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 192
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 192
Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Ser Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 193
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 193
Gln Ser Tyr Asp Ser Gly Phe Thr Ala Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 194
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 194
Gln Thr Tyr Asp Lys Gly Phe Thr Gly Ser Ser Val Phe
1 5 10

<210> 195
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 195
Gln Ser Tyr Asp Asn Gly Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 196
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 196
Gln Ser Tyr Asp Thr Gly Phe Thr Lys Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 197
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 197
Gln Ser Tyr Asp Ser Asp Val Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 198
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 198

Gln Ser Tyr Asp Ala Gly Phe Thr Gly Ser Arg Val Phe
1 5 10

<210> 199
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 199
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr His Pro Ser Met Leu
1 5 10

<210> 200
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 200
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr Thr Pro Arg Pro Met
1 5 10

<210> 201
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 201
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Arg Asn Pro Ala Leu Thr
1 5 10

<210> 202
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 202
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr His Pro Trp Leu His
1 5 10

<210> 203
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 203
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Asn Ser Pro Ala Thr Val
1 5 10

<210> 204
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 204
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr Phe Pro Ser Pro Gln
1 5 10

<210> 205
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 205
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Leu Asn Pro Ser Ala Thr
1 5 10

<210> 206

<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 206
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Lys Ser Asn Lys Met Leu
1 5 10

<210> 207
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 207
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly His Thr Ala His Leu Tyr
1 5 10

<210> 208
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 208
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Gln Thr Pro Ser Ile Thr
1 5 10

<210> 209
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 209
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Tyr Pro Arg Asn Ile Leu
1 5 10

<210> 210
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 210
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Ile Thr Pro Gly Leu Ala
1 5 10

<210> 211
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 211
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Gln Pro His Ala Val Leu
1 5 10

<210> 212
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 212
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Asn Ser Pro Ile Pro Thr
1 5 10

<210> 213
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 213

Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr Pro Asn Asn Ser Phe
1 5 10

<210> 214
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 214
Gln Ser Tyr Asp Ser Gly Val Asp Pro Gly Pro Tyr
1 5 10

<210> 215
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 215
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Arg Pro Arg His Ala Leu
1 5 10

<210> 216
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 216
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Pro Tyr His Pro Ile Arg
1 5 10

<210> 217
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 217
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Pro His Thr Gln Pro Thr
1 5 10

<210> 218
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 218
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly His Asn Asn Phe Ser Pro
1 5 10

<210> 219
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 219
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Pro Thr His Leu Pro His
1 5 10

<210> 220
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 220
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr Pro Ser Tyr Pro Thr
1 5 10

<210> 221

<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 221
Gln Ser Tyr Asp Ser Gly Thr Ser Asn Leu Leu Pro
1 5 10

<210> 222
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 222
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Asp Ser Asn His Asp Leu
1 5 10

<210> 223
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 223
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Leu Pro Arg Leu Thr His
1 5 10

<210> 224
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 224
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Ile Pro Thr Ser Tyr Leu
1 5 10

<210> 225
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 225
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Leu Arg Val Gln Ala Pro
1 5 10

<210> 226
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 226
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Leu Ser Asp Ser Pro Leu
1 5 10

<210> 227
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 227
Gln Ser Tyr Asp Ser Gly Ser Leu Arg Arg Ile Leu
1 5 10

<210> 228
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 228

Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Pro Ala Arg Thr Ser Pro
 1 5 10

<210> 229
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 229
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Arg Ala Ala His Pro Gln
 1 5 10

<210> 230
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 230
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr Gln Pro Ala Asx Ile
 1 5 10

<210> 231
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 231
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr His Pro Thr Met Ile
 1 5 10

<210> 232
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 232
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Arg Ile Pro Ala Asx Thr
 1 5 10

<210> 233
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 233
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr His Pro Val Pro Ala
 1 5 10

<210> 234
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 234
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Ser Asx Pro Ile Pro Ala
 1 5 10

<210> 235
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 235
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr His Pro Val Pro Ala
 1 5 10

<210> 236

<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 236
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr His Pro Thr Met Tyr
1 5 10

<210> 237
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 237
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly His His Tyr Thr Phe
1 5 10

<210> 238
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 238
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Ser His Pro Ala Ala Glu
1 5 10

<210> 239
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 239
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr Ile Pro Ser Ile Glu
1 5 10

<210> 240
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 240
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Ser Ser Pro Ala Ile Met
1 5 10

<210> 241
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 241
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Ile Trp Pro Asn Leu Asn
1 5 10

<210> 242
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 242
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr His Pro Asn Leu Asn
1 5 10

<210> 243
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 243

Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr His Pro Ser Ile Ser
1 5 10

<210> 244
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 244
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Ser Ala Pro Met Ile Asn
1 5 10

<210> 245
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 245
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly His His Pro Ala Met Ser
1 5 10

<210> 246
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 246
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr His Pro Ser Ile Thr
1 5 10

<210> 247
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 247
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr Asp Pro Ala Ile Val
1 5 10

<210> 248
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 248
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 249
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 249
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Ser His Pro Ala Leu Thr
1 5 10

<210> 250
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 250
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr Thr Pro Ala Pro Glu
1 5 10

<210> 251

<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 251
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Ser His Pro Thr Leu Ile
1 5 10

<210> 252
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 252
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr His Pro Ser Met Leu
1 5 10

<210> 253
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 253
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr Thr Pro Arg Pro Met
1 5 10

<210> 254
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 254
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Arg Leu Pro Ala Gln Thr
1 5 10

<210> 255
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 255
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr His Pro Leu Thr Ile
1 5 10

<210> 256
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 256
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Gln Thr Pro Ser Ile Thr
1 5 10

<210> 257
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 257
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr His Phe Gln Met Tyr
1 5 10

<210> 258
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 258

Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Arg Asn Pro Ala Leu Thr
1 5 10

<210> 259

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<400> 259

Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr His Pro Leu Thr Met
1 5 10

<210> 260

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<400> 260

Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr His Pro Leu Thr Met
1 5 10

<210> 261

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<400> 261

Gln Ser Tyr Asp Ser Gly Tyr Thr Gly Ser Arg Val
1 5 10

<210> 262

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<400> 262

Gln Ser Tyr Asp Ser Gly Phe Thr Gly Ser Arg Val
1 5 10

<210> 263

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<400> 263

Gln Ser Tyr Asp Ser Arg Phe Thr Gly Ser Arg Val
1 5 10

<210> 264

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<400> 264

Gln Ser Tyr Pro Asp Gly Thr Pro Ala Ser Arg Val
1 5 10

<210> 265

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<400> 265

Gln Ser Tyr Ser Thr His Met Pro Ile Ser Arg Val
1 5 10

<210> 266

<211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 266
 Gln Ser Tyr Asp Ser Gly Ser Thr Gly Ser Arg Val
 1 5 10

<210> 267
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 267
 Gln Ser Tyr Pro Asn Ser Tyr Pro Ile Ser Arg Val
 1 5 10

<210> 268
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 268
 Gln Ser Tyr Ile Arg Ala Pro Gln Gln Val
 1 5 10

<210> 269
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 269
 Gln Ser Tyr Leu Lys Ser Arg Ala Phe Ser Arg Val
 1 5 10

<210> 270
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 270
 Gln Ser Tyr Asp Ser Arg Phe Thr Gly Ser Arg Val
 1 5 10

<210> 271
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 271
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Thr Gly Ser Met Val
 1 5 10

<210> 272
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 272
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Thr Gly Ser Met Val
 1 5 10

<210> 273
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 273

Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Thr Gly Phe Asp Gly
1 5 10

<210> 274
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 274
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr Ala Pro Ala Leu Ser
1 5 10

<210> 275
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 275
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Ser Tyr Pro Ala Leu Arg
1 5 10

<210> 276
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 276
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Asn Trp Pro Asn Ser Asn
1 5 10

<210> 277
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 277
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr Ala Pro Ser Leu Leu
1 5 10

<210> 278
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 278
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Thr Gly Ser Met Val
1 5 10

<210> 279
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 279
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr Thr Pro Arg Ile Arg
1 5 10

<210> 280
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 280
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Thr Gly Ser Met Val
1 5 10

<210> 281

<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 281
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Thr Gly Ser Met Val
1 5 10

<210> 282
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 282
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Met Ile Pro Ala Leu Thr
1 5 10

<210> 283
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 283
Gln Ser Tyr Asp Arg Asn Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 284
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 284
Gln Ser Tyr Asp Arg Phe Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 285
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 285
Gln Ser Tyr Asp Arg Tyr Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 286
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 286
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 287
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 287
Gln Ser Tyr Asp Arg Tyr Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 288
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 288

Phe Thr Phe Glu Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 289
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 289
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 290
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 290
Phe Thr Phe Tyr Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 291
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 291
Phe Thr Phe His Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 292
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 292
Phe Thr Phe Lys Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 293
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 293
Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 294
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 294
Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 295
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 295
Phe Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 296

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 296
Phe Thr Phe Gly Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 297
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 297
Phe Thr Phe Val Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 298
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 298
Phe Thr Phe Ile Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 299
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 299
Phe Thr Phe Trp Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 300
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 300
Phe Thr Phe Ser Glu Tyr Gly Met His
1 5

<210> 301
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 301
Phe Thr Phe Ser Cys Tyr Gly Met His
1 5

<210> 302
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 302
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 303
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 303

Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr Gly Met His
1 5

<210> 304
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 304
Phe Thr Phe Ser His Tyr Gly Met His
1 5

<210> 305
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 305
Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly Met His
1 5

<210> 306
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 306
Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Met His
1 5

<210> 307
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 307
Phe Thr Phe Ser Gln Tyr Gly Met His
1 5

<210> 308
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 308
Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Gly Met His
1 5

<210> 309
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 309
Phe Thr Phe Ser Ala Tyr Gly Met His
1 5

<210> 310
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 310
Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Gly Met His
1 5

<210> 311

<211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 311
 Phe Thr Phe Ser Ser Glu Gly Met His
 1 5

<210> 312
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 312
 Phe Thr Phe Ser Ser Cys Gly Met His
 1 5

<210> 313
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 313
 Phe Thr Phe Ser Ser Ser Gly Met His
 1 5

<210> 314
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 314
 Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
 1 5

<210> 315
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 315
 Phe Thr Phe Ser Ser His Gly Met His
 1 5

<210> 316
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 316
 Phe Thr Phe Ser Ser Arg Gly Met His
 1 5

<210> 317
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 317
 Phe Thr Phe Ser Ser Asn Gly Met His
 1 5

<210> 318
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 318

Phe Thr Phe Ser Ser Thr Gly Met His
1 5

<210> 319
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 319
Phe Thr Phe Ser Ser Ala Gly Met His
1 5

<210> 320
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 320
Phe Thr Phe Ser Ser Val Gly Met His
1 5

<210> 321
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 321
Phe Thr Phe Ser Ser Leu Gly Met His
1 5

<210> 322
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 322
Phe Thr Phe Ser Ser Ile Gly Met His
1 5

<210> 323
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 323
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met His
1 5

<210> 324
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 324
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Glu Met His
1 5

<210> 325
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 325
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Cys Met His
1 5

<210> 326

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 326
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met His
1 5

<210> 327
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 327
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 328
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 328
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asn Met His
1 5

<210> 329
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 329
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 330
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 330
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His
1 5

<210> 331
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 331
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met His
1 5

<210> 332
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 332
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Met Met His
1 5

<210> 333
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 333

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ile Met His
1 5

<210> 334
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 334
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met His
1 5

<210> 335
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 335
Glu Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 336
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 336
Cys Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 337
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 337
Tyr Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 338
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 338
His Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 339
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 339
Lys Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 340
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 340
Asn Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 341
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 341
Gln Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 342
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 342
Thr Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 343
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 343
Leu Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 344
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 344
Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 345
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 345

Phe Ile Glu Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 346
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 346
Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 347
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 347
Phe Ile Tyr Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 348
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 348
Phe Ile His Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 349
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 349
Phe Ile Lys Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 350
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 350
Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 351
<211> 17
<212> PRT



<213> 智人
<400> 351
Phe Ile Gln Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 352
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人
<400> 352
Phe Ile Thr Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 353
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人
<400> 353
Phe Ile Gly Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 354
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人
<400> 354
Phe Ile Ala Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 355
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人
<400> 355
Phe Ile Val Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 356
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人
<400> 356
Phe Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 357
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 357
Phe Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 358
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 358
Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 359
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 359
Phe Ile Arg Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 360
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 360
Phe Ile Arg Tyr Ser Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 361
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 361
Phe Ile Arg Tyr Tyr Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 362
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 362
Phe Ile Arg Tyr Lys Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly



<210> 363
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 363
Phe Ile Arg Tyr Arg Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 364
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 364
Phe Ile Arg Tyr Asn Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 365
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 365
Phe Ile Arg Tyr Gln Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 366
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 366
Phe Ile Arg Tyr Thr Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 367
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 367
Phe Ile Arg Tyr Ala Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 368
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 368
Phe Ile Arg Tyr Val Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15
Gly

<210> 369
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 369
Phe Ile Arg Tyr Leu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 370
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 370
Phe Ile Arg Tyr Ile Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 371
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 371
Phe Ile Arg Tyr Phe Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 372
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 372
Phe Ile Arg Tyr Asp Asp Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 373
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 373
Phe Ile Arg Tyr Asp Glu Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 374
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人



<400> 374
Phe Ile Arg Tyr Asp Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 375
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 375
Phe Ile Arg Tyr Asp Tyr Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 376
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 376
Phe Ile Arg Tyr Asp Lys Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 377
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 377
Phe Ile Arg Tyr Asp Arg Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 378
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 378
Phe Ile Arg Tyr Asp Asn Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 379
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 379
Phe Ile Arg Tyr Asp Gln Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 380

<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 380
Phe Ile Arg Tyr Asp Thr Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 381
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 381
Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 382
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 382
Phe Ile Arg Tyr Asp Val Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 383
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 383
Phe Ile Arg Tyr Asp Phe Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 384
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 384
Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 385
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 385
Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 386
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 386
 Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser His Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 387
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 387
 Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 388
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 388
 Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 389
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 389
 Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Gly Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 390
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 390
 Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Met Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 391
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 391
 Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Leu Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 392
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 392
 Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 393
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 393
 Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Pro Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 394
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 394
 Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Phe Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 395
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 395
 Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Glu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 396
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 396
 Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 397
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 397
Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 398
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 398
Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 399
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 399
Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 400
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 400
Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 401
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 401
Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 402
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 402
Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Pro Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 403
<211> 17

<212> PRT
<213> 智人

<400> 403
Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 404
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 404
Glu Gly Ser His Asp Asn
1 5

<210> 405
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 405
Ser Gly Ser His Asp Asn
1 5

<210> 406
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 406
His Gly Ser His Asp Asn
1 5

<210> 407
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 407
Lys Gly Ser His Asp Asn
1 5

<210> 408
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 408
Gln Gly Ser His Asp Asn
1 5

<210> 409
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 409
Thr Gly Ser His Asp Asn
1 5

<210> 410
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 410
Ala Gly Ser His Asp Asn
1 5

<210> 411
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 411
Leu Gly Ser His Asp Asn
1 5

<210> 412
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 412
Pro Gly Ser His Asp Asn
1 5

<210> 413
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 413
Phe Gly Ser His Asp Asn
1 5

<210> 414
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 414
His Asp Ser His Asp Asn
1 5

<210> 415
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 415
His Cys Ser His Asp Asn
1 5

<210> 416
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 416
His His Ser His Asp Asn
1 5

<210> 417
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 417
His Arg Ser His Asp Asn
1 5

<210> 418
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 418
 His Thr Ser His Asp Asn
 1 5

<210> 419
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 419
 His Gly Ser His Asp Asn
 1 5

<210> 420
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 420
 His Val Ser His Asp Asn
 1 5

<210> 421
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 421
 His Met Ser His Asp Asn
 1 5

<210> 422
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 422
 His Leu Ser His Asp Asn
 1 5

<210> 423
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 423
 His Ile Ser His Asp Asn
 1 5

<210> 424
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 424
 His Pro Ser His Asp Asn
 1 5

<210> 425
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 425
His Trp Ser His Asp Asn
1 5

<210> 426
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 426
His Gly Asp His Asp Asn
1 5

<210> 427
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 427
His Gly Ser His Asp Asn
1 5

<210> 428
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 428
His Gly Tyr His Asp Asn
1 5

<210> 429
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 429
His Gly His His Asp Asn
1 5

<210> 430
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 430
His Gly Arg His Asp Asn
1 5

<210> 431
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 431
His Gly Asn His Asp Asn
1 5

<210> 432
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 432
His Gly Thr His Asp Asn
1 5

<210> 433
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 433
 His Gly Gly His Asp Asn
 1 5

<210> 434
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 434
 His Gly Ala His Asp Asn
 1 5

<210> 435
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 435
 His Gly Ile His Asp Asn
 1 5

<210> 436
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 436
 His Gly Pro His Asp Asn
 1 5

<210> 437
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 437
 His Gly Trp His Asp Asn
 1 5

<210> 438
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 438
 His Gly Phe His Asp Asn
 1 5

<210> 439
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 439
 His Gly Ser His Asp Asn
 1 5

<210> 440
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 440
His Gly Ser Arg Asp Asn
1 5

<210> 441
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 441
His Gly Ser Thr Asp Asn
1 5

<210> 442
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 442
His Gly Ser Ala Asp Asn
1 5

<210> 443
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 443
His Gly Ser Val Asp Asn
1 5

<210> 444
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 444
His Gly Ser Leu Asp Asn
1 5

<210> 445
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 445
His Gly Ser Ile Asp Asn
1 5

<210> 446
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 446
His Gly Ser Phe Asp Asn
1 5

<210> 447
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 447
His Gly Ser His Asp Asn
1 5

<210> 448
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 448
His Gly Ser His Ser Asn
1 5

<210> 449
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 449
His Gly Ser His Tyr Asn
1 5

<210> 450
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 450
His Gly Ser His His Asn
1 5

<210> 451
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 451
His Gly Ser His Arg Asn
1 5

<210> 452
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 452
His Gly Ser His Asn Asn
1 5

<210> 453
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 453
His Gly Ser His Gly Asn
1 5

<210> 454
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 454
His Gly Ser His Ala Asn
1 5

<210> 455
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 455
His Gly Ser His Val Asn
1 5

<210> 456
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 456
His Gly Ser His Ile Asn
1 5

<210> 457
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 457
His Gly Ser His Asp Ser
1 5

<210> 458
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 458
His Gly Ser His Asp His
1 5

<210> 459
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 459
His Gly Ser His Asp Lys
1 5

<210> 460
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 460
His Gly Ser His Asp Arg
1 5

<210> 461
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 461
His Gly Ser His Asp Asn
1 5

<210> 462
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 462
His Gly Ser His Asp Thr
1 5

<210> 463
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 463
His Gly Ser His Asp Gly
1 5

<210> 464
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 464
His Gly Ser His Asp Ala
1 5

<210> 465
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 465
His Gly Ser His Asp Leu
1 5

<210> 466
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 466
His Gly Ser His Asp Ile
1 5

<210> 467
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 467
His Gly Ser His Asp Pro
1 5

<210> 468
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 468
His Gly Ser His Asp Trp
1 5

<210> 469
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 469
His Gly Ser His Asp Phe
1 5

<210> 470
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 470
 Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Asp Asn Thr Val Lys
 1 5 10

<210> 471
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 471
 Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Cys Asn Thr Val Lys
 1 5 10

<210> 472
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 472
 Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Lys
 1 5 10

<210> 473
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 473
 Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Tyr Asn Thr Val Lys
 1 5 10

<210> 474
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 474
 Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Lys Asn Thr Val Lys
 1 5 10

<210> 475
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 475
 Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Arg Asn Thr Val Lys
 1 5 10

<210> 476
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 476
 Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Asn Asn Thr Val Lys
 1 5 10

<210> 477
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 477
 Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Thr Asn Thr Val Lys
 1 5 10

<210> 478
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 478
 Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Pro Asn Thr Val Lys
 1 5 10

<210> 479
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 479
 Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asp Thr Val Lys
 1 5 10

<210> 480
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 480
 Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Glu Thr Val Lys
 1 5 10

<210> 481
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 481
 Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Ser Thr Val Lys
 1 5 10

<210> 482
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 482
 Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Thr Val Lys
 1 5 10

<210> 483
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 483
 Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser His Thr Val Lys
 1 5 10

<210> 484
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 484
 Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Lys Thr Val Lys
 1 5 10

<210> 485
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 485
Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Lys
1 5 10

<210> 486
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 486
Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Gln Thr Val Lys
1 5 10

<210> 487
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 487
Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Thr Thr Val Lys
1 5 10

<210> 488
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 488
Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Gly Thr Val Lys
1 5 10

<210> 489
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 489
Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Met Thr Val Lys
1 5 10

<210> 490
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 490
Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Ile Thr Val Lys
1 5 10

<210> 491
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 491
Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Asp Val Lys
1 5 10

<210> 492
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 492
Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Cys Val Lys
1 5 10

<210> 493
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 493
 Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Ser Val Lys
 1 5 10

<210> 494
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 494
 Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Lys
 1 5 10

<210> 495
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 495
 Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn His Val Lys
 1 5 10

<210> 496
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 496
 Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Lys Val Lys
 1 5 10

<210> 497
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 497
 Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Arg Val Lys
 1 5 10

<210> 498
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 498
 Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Asn Val Lys
 1 5 10

<210> 499
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 499
 Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Gln Val Lys
 1 5 10

<210> 500
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 500
Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Lys
1 5 10

<210> 501
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 501
Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Ala Val Lys
1 5 10

<210> 502
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 502
Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Val Val Lys
1 5 10

<210> 503
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 503
Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Leu Val Lys
1 5 10

<210> 504
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 504
Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Ile Val Lys
1 5 10

<210> 505
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 505
Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Pro Val Lys
1 5 10

<210> 506
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 506
Asp Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 507
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 507
Glu Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 508
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 508
Cys Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 509
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 509
Ser Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 510
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 510
Tyr Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 511
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 511
His Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 512
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 512
Lys Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 513
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 513
Arg Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 514
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 514
Asn Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 515
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 515
Gln Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 516
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 516
Thr Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 517
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 517
Gly Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 518
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 518
Ala Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 519
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 519
Val Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 520
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 520
Met Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 521
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 521
Leu Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 522
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 522
Ile Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 523
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 523
Pro Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 524
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 524
Trp Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 525
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 525
Phe Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 526
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 526
Gly Asn Asp Ser Arg Pro Ser
1 5

<210> 527
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 527
Gly Asn Asp Tyr Arg Pro Ser
1 5

<210> 528
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 528
Gly Asn Asp Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 529
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 529
Gly Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 530
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 530
Gly Asn Asp Thr Arg Pro Ser
1 5

<210> 531
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 531
Gly Asn Asp Ala Arg Pro Ser
1 5

<210> 532
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 532
Gly Asn Asp Ile Arg Pro Ser
1 5

<210> 533
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 533
Gly Asn Asp Pro Arg Pro Ser
1 5

<210> 534
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 534
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 535
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 535
Gln Ser Tyr Cys Arg Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 536
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 536
Gln Ser Tyr Ser Arg Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 537
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 537
Gln Ser Tyr Tyr Arg Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 538
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 538
 Gln Ser Tyr Asn Arg Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 539
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 539
 Gln Ser Tyr Gln Arg Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 540
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 540
 Gln Ser Tyr Thr Arg Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 541
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 541
 Gln Ser Tyr Gly Arg Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 542
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 542
 Gln Ser Tyr Ala Arg Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 543
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 543
 Gln Ser Tyr Leu Arg Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 544
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 544
 Gln Ser Tyr Ile Arg Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 545
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 545
Gln Ser Tyr Trp Arg Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 546
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 546
Gln Ser Tyr Phe Arg Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 547
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 547
Gln Ser Tyr Asp Asp Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 548
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 548
Gln Ser Tyr Asp Cys Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 549
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 549
Gln Ser Tyr Asp Ser Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 550
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 550
Gln Ser Tyr Asp Tyr Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 551
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 551
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 552
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 552
Gln Ser Tyr Asp Asn Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 553
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 553
 Gln Ser Tyr Asp Gln Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 554
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 554
 Gln Ser Tyr Asp Thr Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 555
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 555
 Gln Ser Tyr Asp Gly Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 556
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 556
 Gln Ser Tyr Asp Ala Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 557
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 557
 Gln Ser Tyr Asp Val Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 558
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 558
 Gln Ser Tyr Asp Met Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 559
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 559
 Gln Ser Tyr Asp Leu Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 560
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 560
 Gln Ser Tyr Asp Ile Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 561
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 561
 Gln Ser Tyr Asp Pro Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 562
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 562
 Gln Ser Tyr Asp Trp Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 563
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 563
 Gln Ser Tyr Asp Arg Asp Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 564
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 564
 Gln Ser Tyr Asp Arg Cys Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 565
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 565
 Gln Ser Tyr Asp Arg Ser Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 566
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 566
 Gln Ser Tyr Asp Arg Tyr Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 567
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 567
 Gln Ser Tyr Asp Arg His Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 568
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 568
 Gln Ser Tyr Asp Arg Arg Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 569
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 569
 Gln Ser Tyr Asp Arg Asn Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 570
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 570
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gln Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 571
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 571
 Gln Ser Tyr Asp Arg Thr Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 572
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 572
 Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 573
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 573
 Gln Ser Tyr Asp Arg Ala Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 574
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 574
 Gln Ser Tyr Asp Arg Val Thr His Pro Ala Leu Leu
 1 5 10

<210> 575
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 575
Gln Ser Tyr Asp Arg Leu Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 576
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 576
Gln Ser Tyr Asp Arg Ile Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 577
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 577
Gln Ser Tyr Asp Arg Pro Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 578
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 578
Gln Ser Tyr Asp Arg Trp Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 579
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 579
Gln Ser Tyr Asp Arg Phe Thr His Pro Ala Leu Leu
1 5 10

<210> 580
<211> 48
<212> DNA
<213> 合成構築體
<223> 位置16至34處之核苷酸可經任何核苷酸取代以使得隨機
化核苷酸佔序列之12%

<400> 580
tgtcccllgg cccagtagt catagctccc actggtcgta cagtaata 48

<210> 581
<211> 35
<212> DNA
<213> 合成構築體

<400> 581
gacaccicga tcagcggata acaatltcac acagg 35

<210> 582
<211> 15
<212> DNA
<213> 合成構築體

<400> 582
tggggccaag ggaca 15

<210> 583

<211> 45
<212> DNA
<213> 合成構築體

<400> 583
attcgttccia taccgtticia ctttgcgtc ttccagacg ttagt 45

<210> 584
<211> 18
<212> DNA
<213> 合成構築體

<400> 584
attcgttccia taccgttc 18

<210> 585
<211> 66
<212> DNA
<213> 合成構築體
<223> 位置28至42處之核苷酸可經任何核苷酸取代以使得隨機
化核苷酸佔序列之12%

<400> 585
ggtcccagtt ccgaagaccc tcgaacccct caggctgcig tcatatgact ggcagtaata 60
gtcagc 66

<210> 586
<211> 15
<212> DNA
<213> 合成構築體

<400> 586
tggggccaag ggaca 15

<210> 587
<211> 24
<212> DNA
<213> 合成構築體

<400> 587
lgaagagacg glgaccattg tccc 24

<210> 588
<211> 16
<212> DNA
<213> 合成構築體

<400> 588
gacacctcga tcagcg 16

<210> 589
<211> 48
<212> DNA
<213> 合成構築體

<400> 589
gagtcattct cgacttgcgg ccgcacctag gacggtcagc ttggttccc 48

<210> 590
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 590
Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Phe Thr Gly Ser Met Val
1 5 10

<210> 591
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人



<220>

<223> Xaa係由序列NNS之隨機化密碼子編碼，其中N為
任何核苷酸且S為去氧胞嘧啶或去氧鳥嘌呤

<400> 591

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Thr Gly Ser Met Val
1 5 10

<210> 592

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> Xaa係由序列NNS之隨機化密碼子編碼，其中N為
任何核苷酸且S為去氧胞嘧啶或去氧鳥嘌呤

<400> 592

Gln Ser Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Met Val
1 5 10

<210> 593

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> Xaa係由序列NNS之隨機化密碼子編碼，其中N為
任何核苷酸且S為去氧胞嘧啶或去氧鳥嘌呤

<400> 593

Gln Ser Tyr Asp Arg Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 594

<211> 100

<212> PRT

<213> 智人

<400> 594

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

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

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

Gly Arg Thr Arg Asn Lys Ala Asn Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg
100

<210> 595

<211> 100

<212> PRT

<213> 智人

<400> 595

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

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

<210> 596
 <211> 100
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 596
Glu Val Gln Leu Val
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
35 40 45
Gly Leu Ile Arg Asn Lys Ala
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Leu Thr Ile
65 70 75
Met Tyr Leu Gln Met Ser Asn Leu Lys
85 90 95
Tyr Cys Ala Arg
100

<210> 597
 <211> 100
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 597
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
35 40 45
Gly Leu Ile Arg Asn Lys Ala
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Leu Thr Ile
65 70 75
Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys
85 90 95
Tyr Cys Ala Arg
100



<210> 598
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 598
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys

<210> 599
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 599
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 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 Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr His Cys
 85 90 95
 Ala Arg

<210> 600
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 600
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Leu Ile Ser Trp Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

<210> 601
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 601
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 602
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 602
Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 603
<211> 100
<212> PRT
<213> 智人

<400> 603
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15



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

<210> 604
<211> 100
<212> PRT
<213> 智人

<400> 604
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Thr Thr
100

<210> 605
<211> 100
<212> PRT
<213> 智人

<400> 605
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Glu Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Thr Thr
100

<210> 606
<211> 100
<212> PRT
<213> 智人

<400> 606
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Thr Thr
100

<210> 607
<211> 100
<212> PRT
<213> 智人

<400> 607
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Ala
50 55 60
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Thr Thr
100

<210> 608
<211> 100
<212> PRT
<213> 智人

<400> 608
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

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

<210> 609
<211> 100
<212> PRT
<213> 智人

<400> 609
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Thr Thr
100

<210> 610
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 610
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Pro Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn His
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Gly Asp Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Asn Asn Ser Pro Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys

<210> 611
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 611
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

<210> 612
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 612
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ser
 20 25 30
 Asp Met Asn Trp Val His Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Thr Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Arg

<210> 613
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 613
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ser
 20 25 30
 Asp Met Asn Trp Ala Arg Lys Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr His Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Arg Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Lys Asn Arg Arg Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Arg

<210> 614
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 614
Thr Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30
Asp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Phe Leu Tyr
65 70 75 80
Gln Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg

<210> 615
<211> 97
<212> PRT
<213> 智人

<400> 615
Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ala Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Asn Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg

<210> 616
<211> 97
<212> PRT
<213> 智人

<400> 616
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg

<210> 617
 <211> 97
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 617
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Gly Thr Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg

<210> 618
 <211> 97
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 618
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Gly Thr Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg

<210> 619
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 619
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr



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

<210> 620
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 620
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Val Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Lys

<210> 621
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 621
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Val Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Lys

<210> 622

<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 622
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asn 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 Gly Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 623
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 623
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys

<210> 624
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 624
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Thr 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

<210> 625
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 625
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg

<210> 626
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 626
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg

<210> 627
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 627
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

<210> 628
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 628
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg

<210> 629
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 629
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg

<210> 630
 <211> 98

<212> PRT
 <213> 智人
 <400> 630
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg

<210> 631
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 631
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg

<210> 632
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 632
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

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

<210> 633
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 633
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 Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Val Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys

<210> 634
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 634
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 Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 635
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 635
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30



Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala 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

<210> 636
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 636
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 637
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 637
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys

<210> 638
<211> 97
<212> PRT

<213> 智人

<400> 638

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

Arg

<210> 639

<211> 98

<212> PRT

<213> 智人

<400> 639

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

Ala Arg

<210> 640

<211> 98

<212> PRT

<213> 智人

<400> 640

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

85 90 95

Arg Glu

<210> 641
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 641
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg

<210> 642
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 642
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg

<210> 643
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 643
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

Ala Arg

<210> 644
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 644
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg

<210> 645
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 645
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg 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

<210> 646
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 646
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg

<210> 647
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 647
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg

<210> 648
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 648
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Gly Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg

<210> 649
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 649
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val 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
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys

<210> 650
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 650
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys

<210> 651
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 651
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

<210> 652
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 652
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys

<210> 653
<211> 95
<212> PRT
<213> 智人

<400> 653
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Arg Lys
85 90 95

<210> 654
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 654
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

<210> 655
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 655
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Ala
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Thr Asn Thr Leu Phe
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

<210> 656
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 656
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg



<210> 657
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 657
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg

<210> 658
 <211> 97
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 658
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg

<210> 659
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 659
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

<210> 662
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 662
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

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

<210> 663
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 663
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
 35 40 45
 Ser Arg Ile Asn Ser Asp Gly Ser Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg

<210> 664
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 664
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg

<210> 665
 <211> 98

<212> PRT

<213> 智人

<400> 665

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

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

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

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

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

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

Thr Arg

<210> 666

<211> 98

<212> PRT

<213> 智人

<400> 666

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

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

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg

<210> 667

<211> 98

<212> PRT

<213> 智人

<400> 667

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

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

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

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

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

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

Thr Thr

<210> 668
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 668
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Ala

<210> 669
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 669
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asp Met Gly Asn Tyr
20 25 30
Ala Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Glu Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Trp
65 70 75 80
Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Ala Trp Asp Thr Ser Pro
85 90 95
Arg Ala

<210> 670
<211> 98
<212> PRT
<213> 智人

<400> 670
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

<210> 671
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 671
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Arg Asn Asn Gln 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 Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95
 Ser Gly

<210> 672
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 672
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Glu Ala Pro Arg Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30
 Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Leu Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95
 Asn Gly

<210> 673
 <211> 99
 <212> PRT

<213> 智人

<400> 673

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 Ala Gly
 20 25 30
 Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Gln 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 Lys Ala Trp Asp Asn Ser
 85 90 95
 Leu Asn Ala

<210> 674

<211> 99

<212> PRT

<213> 智人

<400> 674

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

<210> 675

<211> 98

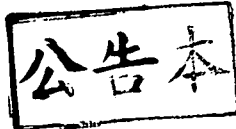
<212> PRT

<213> 智人

<400> 675

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

Arg Gly 85 90 95



七、申請專利範圍：

102年2月24日修正本

P1~5

1. 一種抗體或其抗原結合部分之用途，其係用於製備治療個體之牛皮癬的藥物，該抗體或其抗原結合部分能夠與 IL-12 及 / 或 IL-23 之 p40 次單位之抗原決定基結合，其中該個體在初始投與該抗體或其抗原結合部分之後的第一持續期之第 12 週前展現至少 PASI 75 反應，其中該個體在中止投與該抗體或其抗原結合部分之後展現反應喪失，且其中該個體在再投與該抗體或其抗原結合部分之後的第二持續期之第 12 週前展現至少 PASI 75 反應。
2. 如請求項 1 之用途，其中該抗體係中止投與至少約 12 週。
3. 如請求項 1 之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係每兩週投與一次。
4. 如請求項 1 之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係每週投與一次。
5. 如請求項 1 之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係以單劑量投與。
6. 如請求項 1 之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係以約 200 mg 之劑量投與。
7. 如請求項 1 之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係以約 100 mg 之劑量投與。
8. 如請求項 1 之用途，其中該牛皮癬為慢性牛皮癬。
9. 一種抗體或其抗原結合部分之用途，其係用於製備治療

個體之牛皮癬的藥物，該抗體或其抗原結合部分能夠與IL-12及/或IL-23之p40次單位之抗原決定基結合，

其中該個體在初始投與該抗體或其抗原結合部分之後的第一持續期之第12週前展現至少PASI 75反應，

其中該個體在中止投與該抗體或其抗原結合部分之後展現反應喪失，且

其中該個體在再投與該抗體或其抗原結合部分之後的第二持續期之第12週前展現至少PASI 50反應。

10. 如請求項9之用途，其中該抗體中止投與至少約12週。
11. 如請求項9之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係每兩週投與一次。
12. 如請求項9之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係每週投與一次。
13. 如請求項9之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係以單劑量投與。
14. 如請求項9之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係以約200 mg之劑量投與。
15. 如請求項9之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係以約100 mg之劑量投與。
16. 如請求項9之用途，其中該牛皮癬為慢性牛皮癬。
17. 一種抗體或其抗原結合部分之用途，其係用於製備治療個體之牛皮癬的藥物，該抗體或其抗原結合部分能夠與IL-12及/或IL-23之p40次單位之抗原決定基結合，
其中該個體在初始投與該抗體或其抗原結合部分之後的

第一持續期之第12週前展現至少PASI 75反應，

其中該個體在中止投與該抗體或其抗原結合部分之後展現反應喪失，且

其中該個體在再投與該抗體或其抗原結合部分之後的第二持續期之第12週前展現為零或最小PGA計分。

18. 如請求項17之用途，其中該抗體中止投與至少約12週。

19. 如請求項17之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係每兩週投與一次。

20. 如請求項17之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係每週投與一次。

21. 如請求項17之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係以單劑量投與。

22. 如請求項17之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係以約200 mg之劑量投與。

23. 如請求項17之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係以約100 mg之劑量投與。

24. 如請求項17之用途，其中該牛皮癬為慢性牛皮癬。

25. 一種抗體或其抗原結合部分之用途，其係用於製備治療個體之牛皮癬的藥物，該抗體或其抗原結合部分能夠與IL-12及/或IL-23之p40次單位之抗原決定基結合，

其中該個體在初始投與該抗體或其抗原結合部分之後之第12週前展現PASI 75反應，

其中該個體在中止投與該抗體或其抗原結合部分之後展現反應喪失，且

其中該個體在再投與該抗體或其抗原結合部分之後約25天時展現至少PASI 75反應。

26. 如請求項25之用途，其中該個體在再投與該抗體或其抗原結合部分之後約50天時展現至少PASI 75反應。

27. 如請求項25之用途，其中該個體在再投與該抗體或其抗原結合部分之後約60天時展現至少PASI 75反應。

28. 如請求項25之用途，其中該抗體中止投與至少約8週。

29. 如請求項25之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係每兩週投與一次。

30. 如請求項25之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係每週投與一次。

31. 如請求項25之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係以單劑量投與。

32. 如請求項25之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係以約200 mg之劑量投與。

33. 如請求項25之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係以約100 mg之劑量投與。

34. 如請求項25之用途，其中該牛皮癬為慢性牛皮癬。

35. 一種抗體或其抗原結合部分之用途，其係用於製備治療個體之牛皮癬的藥物，該抗體或其抗原結合部分能夠與IL-12及/或IL-23之p40次單位之抗原決定基結合，

其中該個體在初始投與該抗體或其抗原結合部分之後之第12週前展現PASI 75反應，

其中該個體在中止投與該抗體或其抗原結合部分之後約

60天時展現反應喪失，且

其中該個體在再投與該抗體或其抗原結合部分之後之第12週前會達成PASI 75反應。

36. 如請求項35之用途，其中該個體在中止投與該抗體或其抗原結合部分之後約120天時展現反應喪失。

37. 如請求項35之用途，其中該個體在中止投與該抗體或其抗原結合部分之後約180天時展現反應喪失。

38. 如請求項35之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係每兩週投與一次。

39. 如請求項35之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係每週投與一次。

40. 如請求項35之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係以單劑量投與。

41. 如請求項35之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係以約200 mg之劑量投與。

42. 如請求項35之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係以約100 mg之劑量投與。

43. 如請求項35之用途，其中該牛皮癬為慢性牛皮癬。

八、圖式：

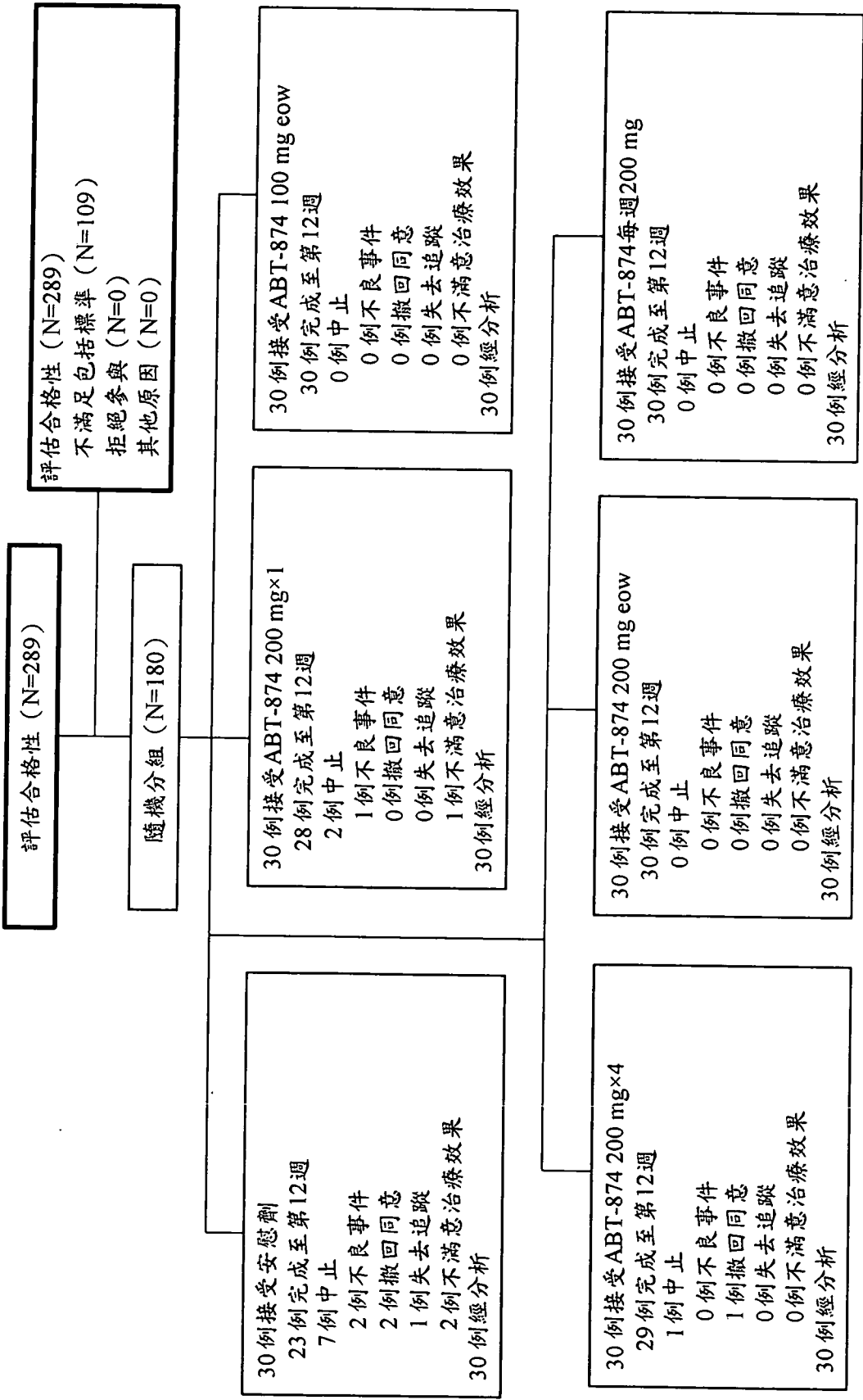


圖1

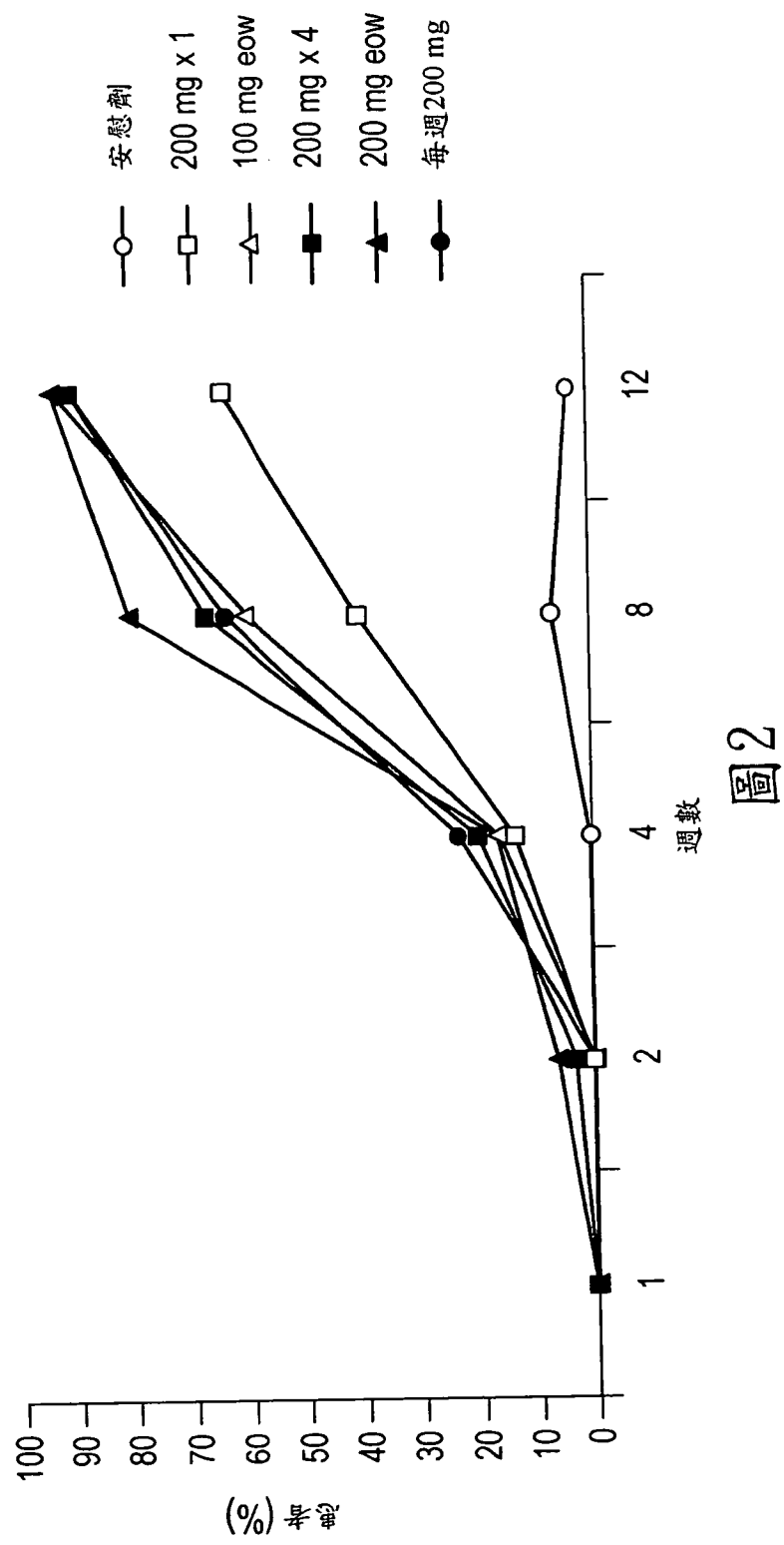


圖2



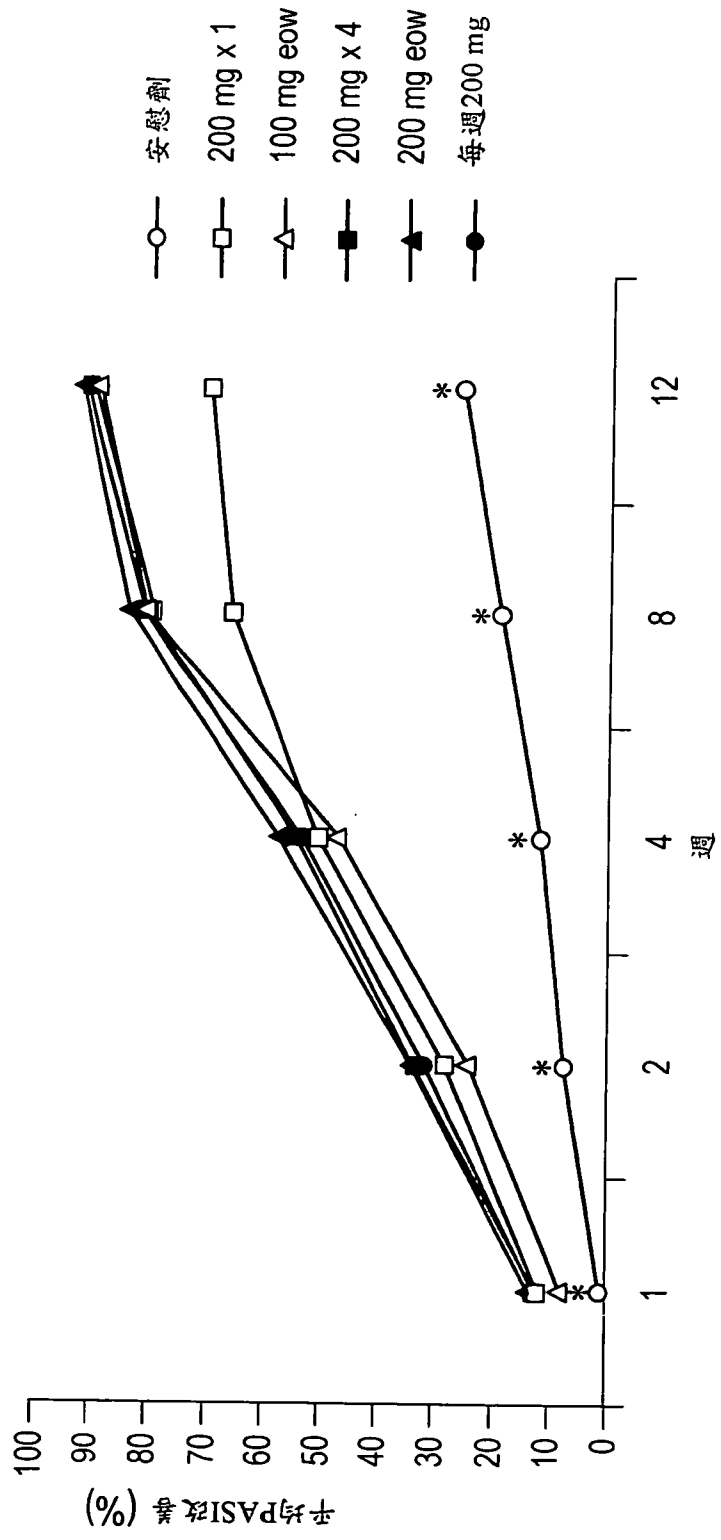
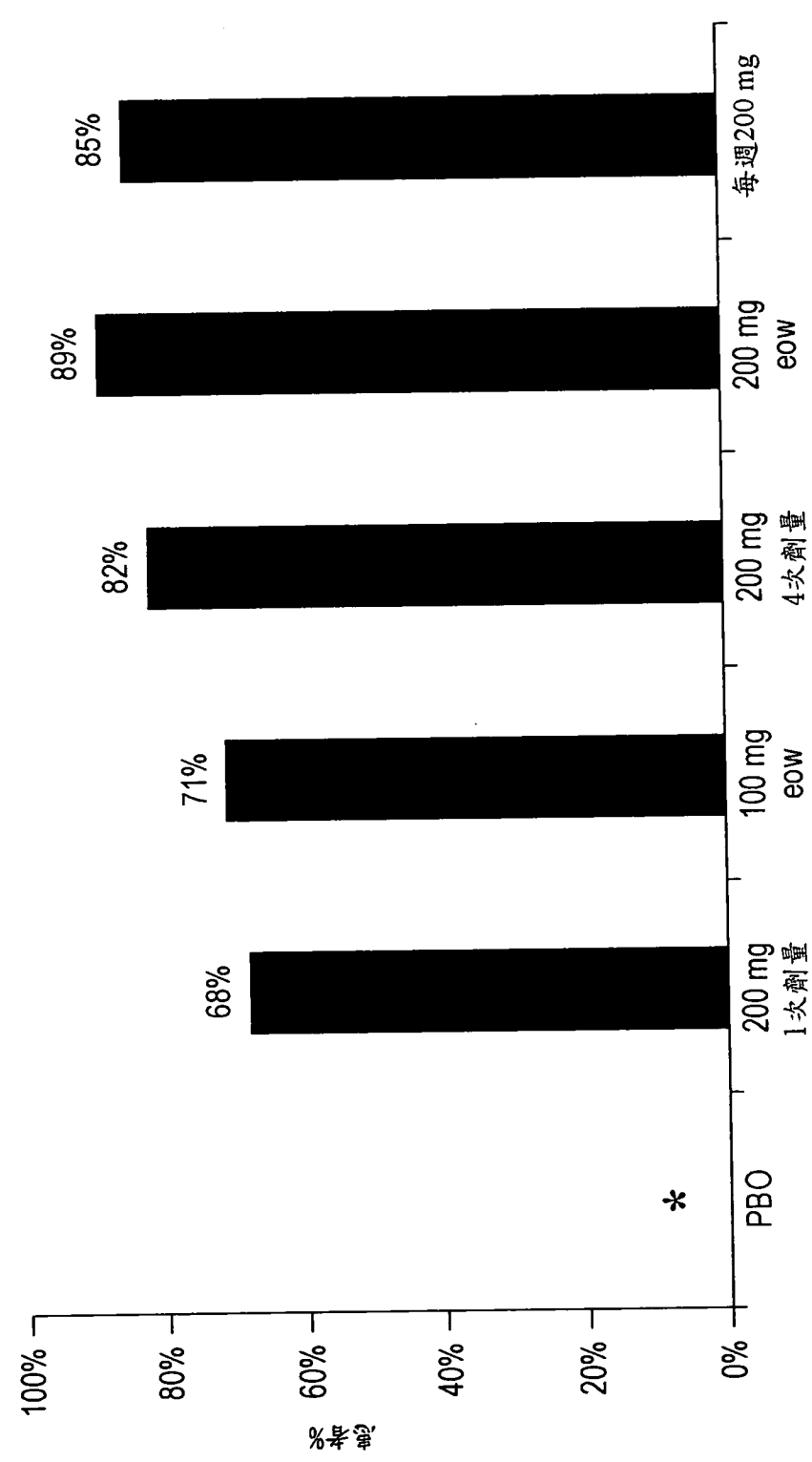


圖3

在第24週維持PASI 50反應之第12週PASI 75反應者的百分比



* 安慰劑組中為第12週PASI 75反應者之該名患者在中止安慰劑後第12週（即第24週）時維持PASI 50反應。

圖 4A



在中止療法後第12週（即第24週）之PASI 75

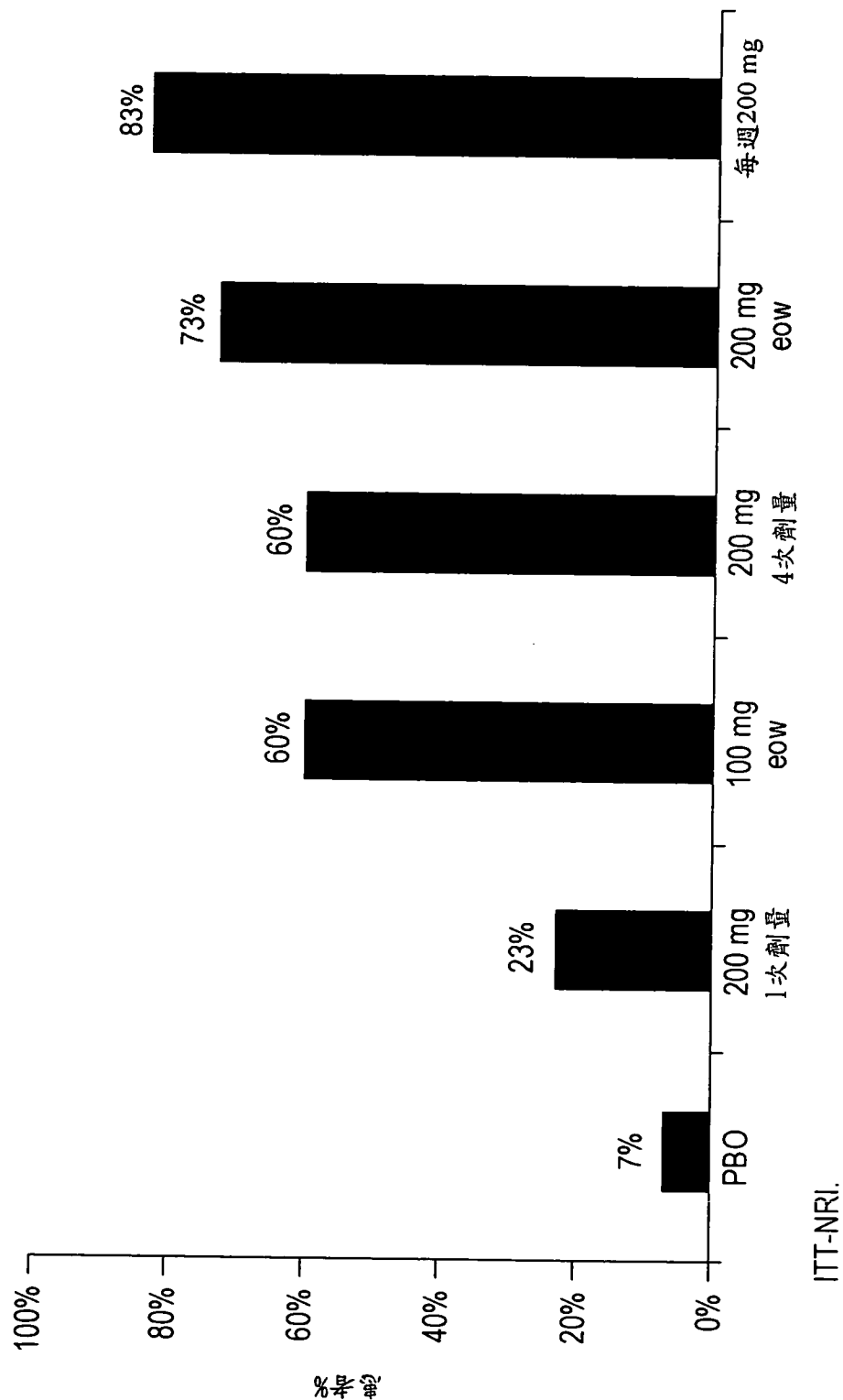
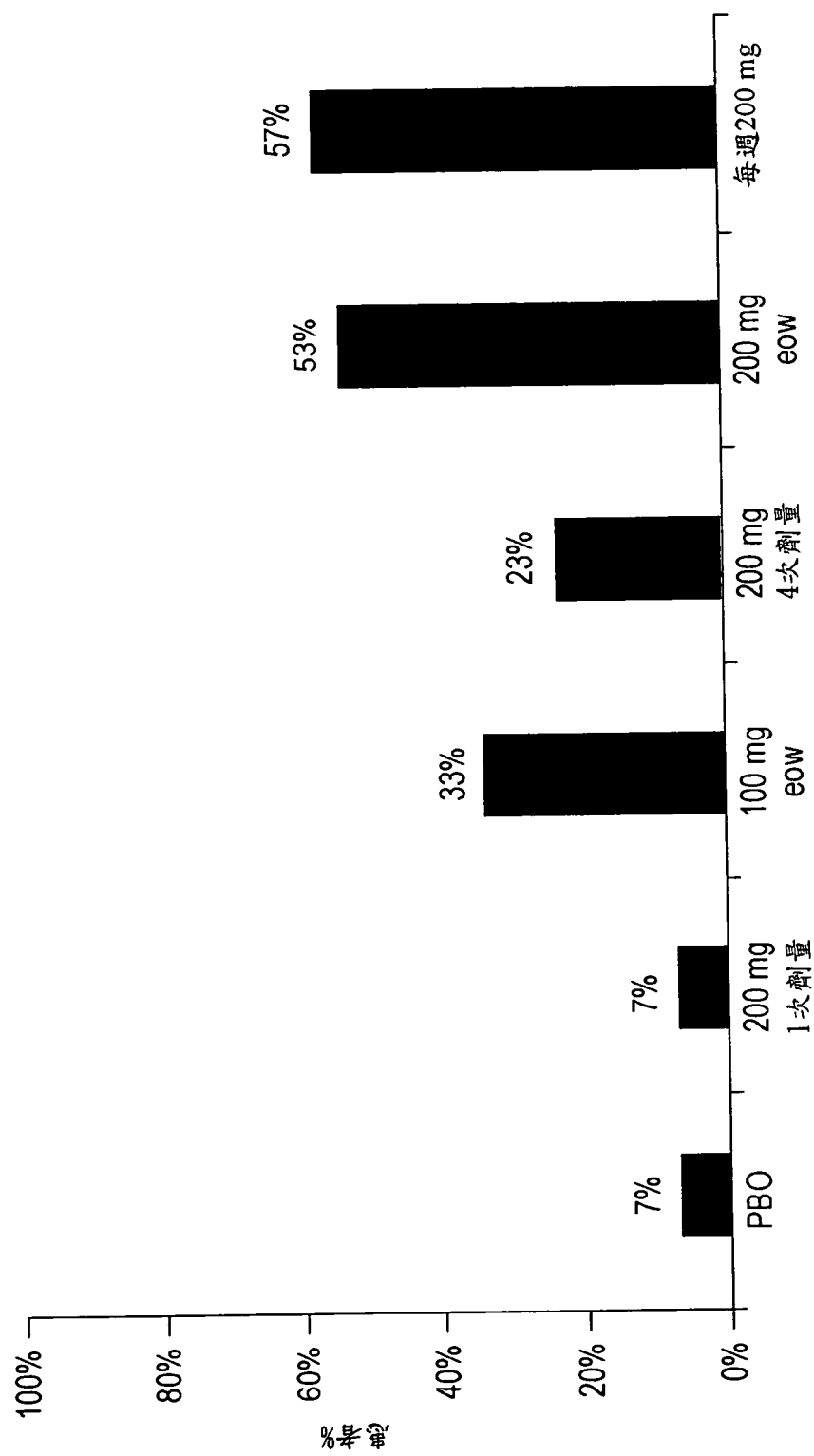


圖 4B

在中止療法後第12週（即第24週）之PASI90

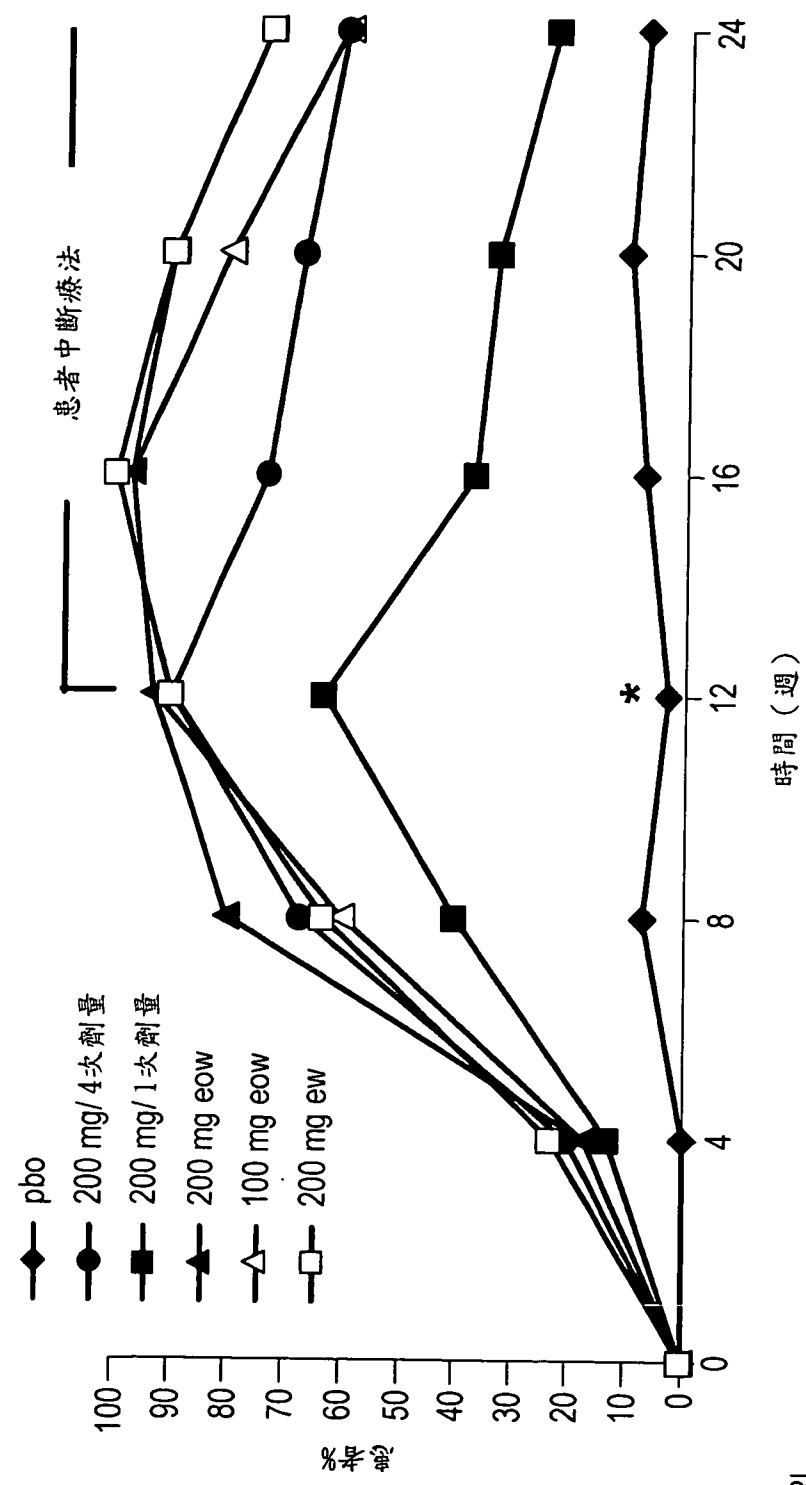


ITT-NRI.

圖4C



PASI 75改善之時程



NRI.
*p<0.001, 對於所有主動治療組
相對於安慰劑組而言

圖4D

PASI 75反應者自第4週至第12週之PASI計分與基礎值相比較之平均改善百分比

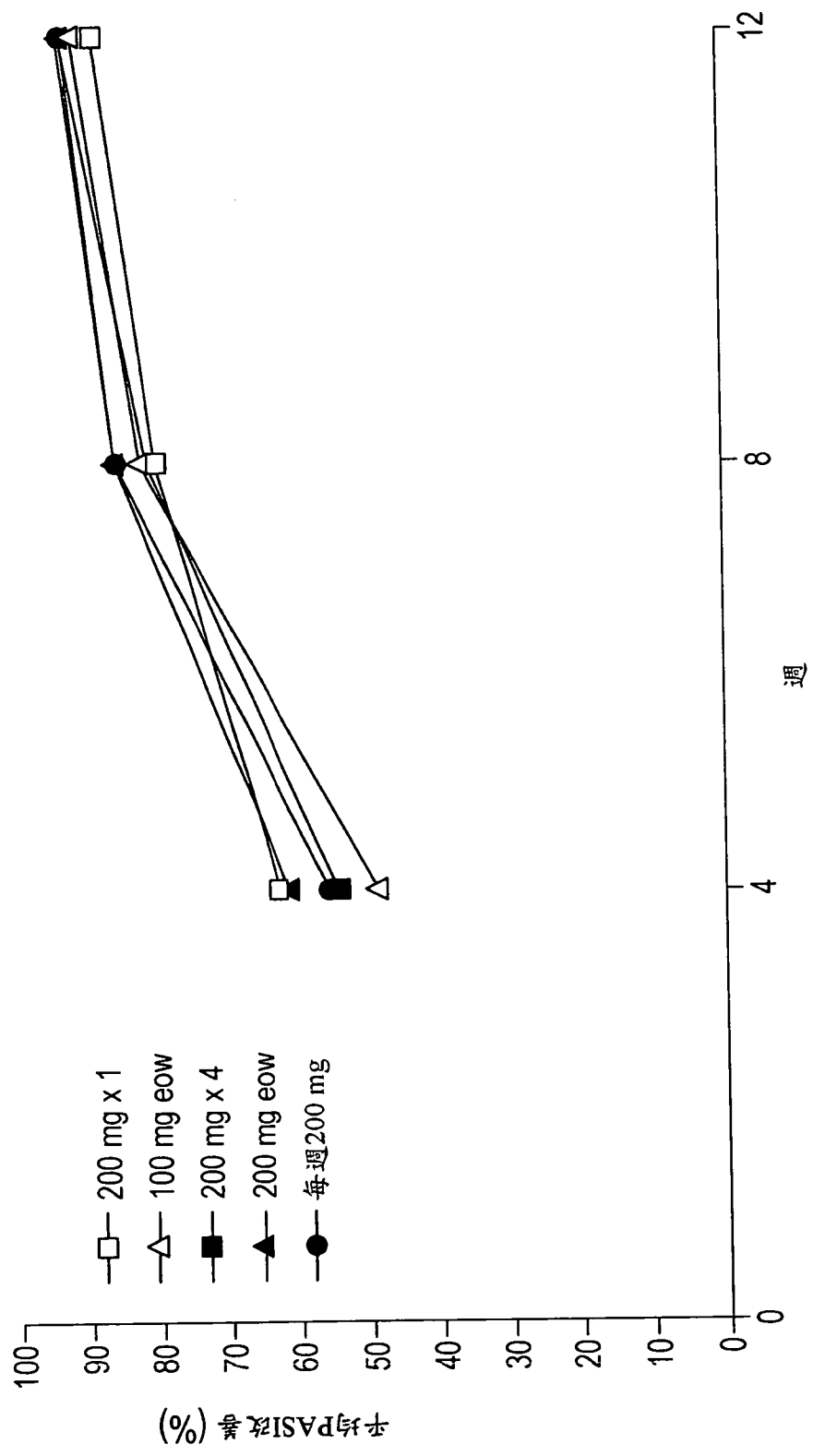


圖5A



PASI 75反應者自第4週至第12週之PASI計分與基礎值相比較之平均改善百分比

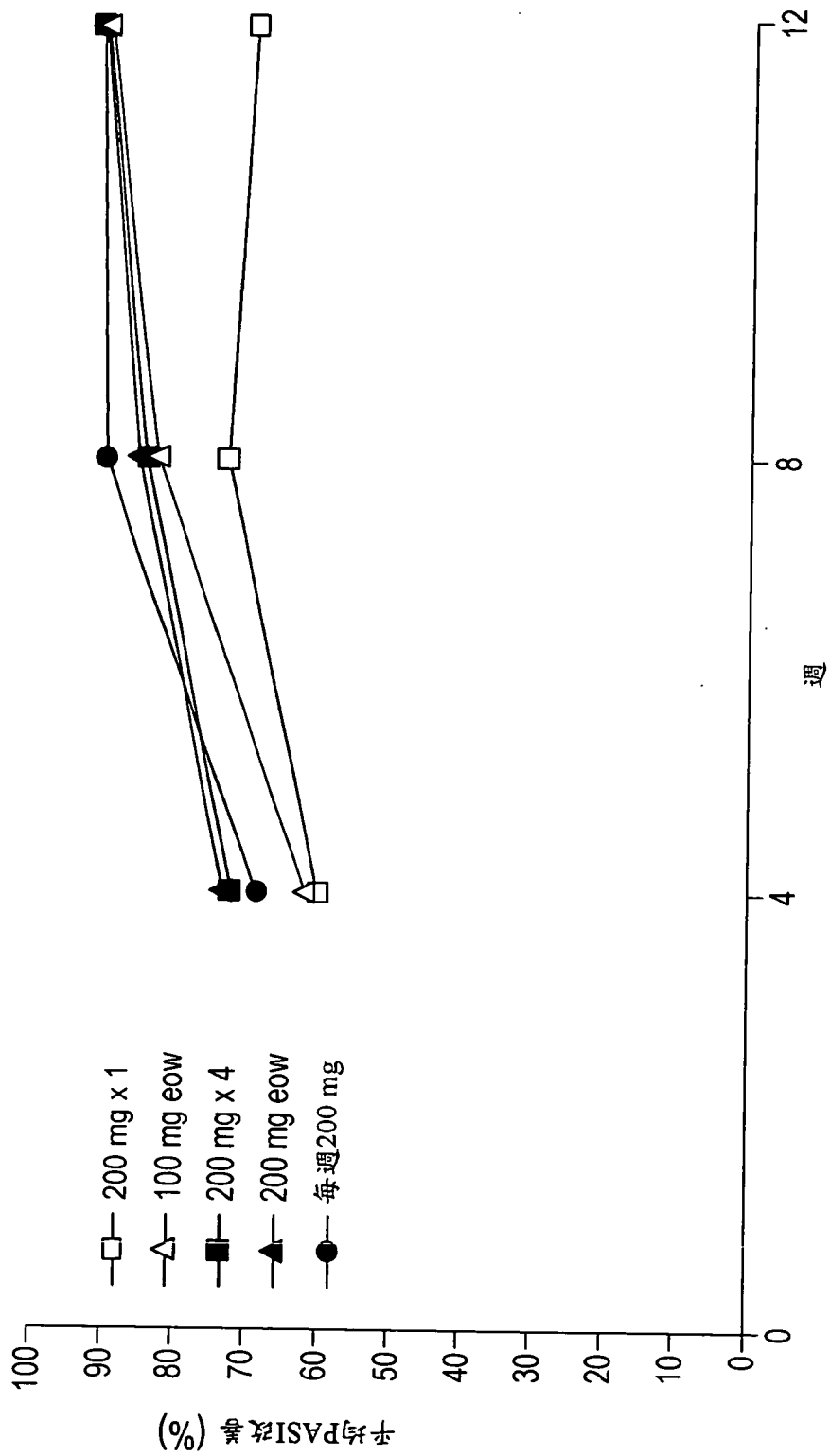


圖5B

在單次靜脈內投與ABT-874後之平均 (±SD) 血清濃度對時間之曲線

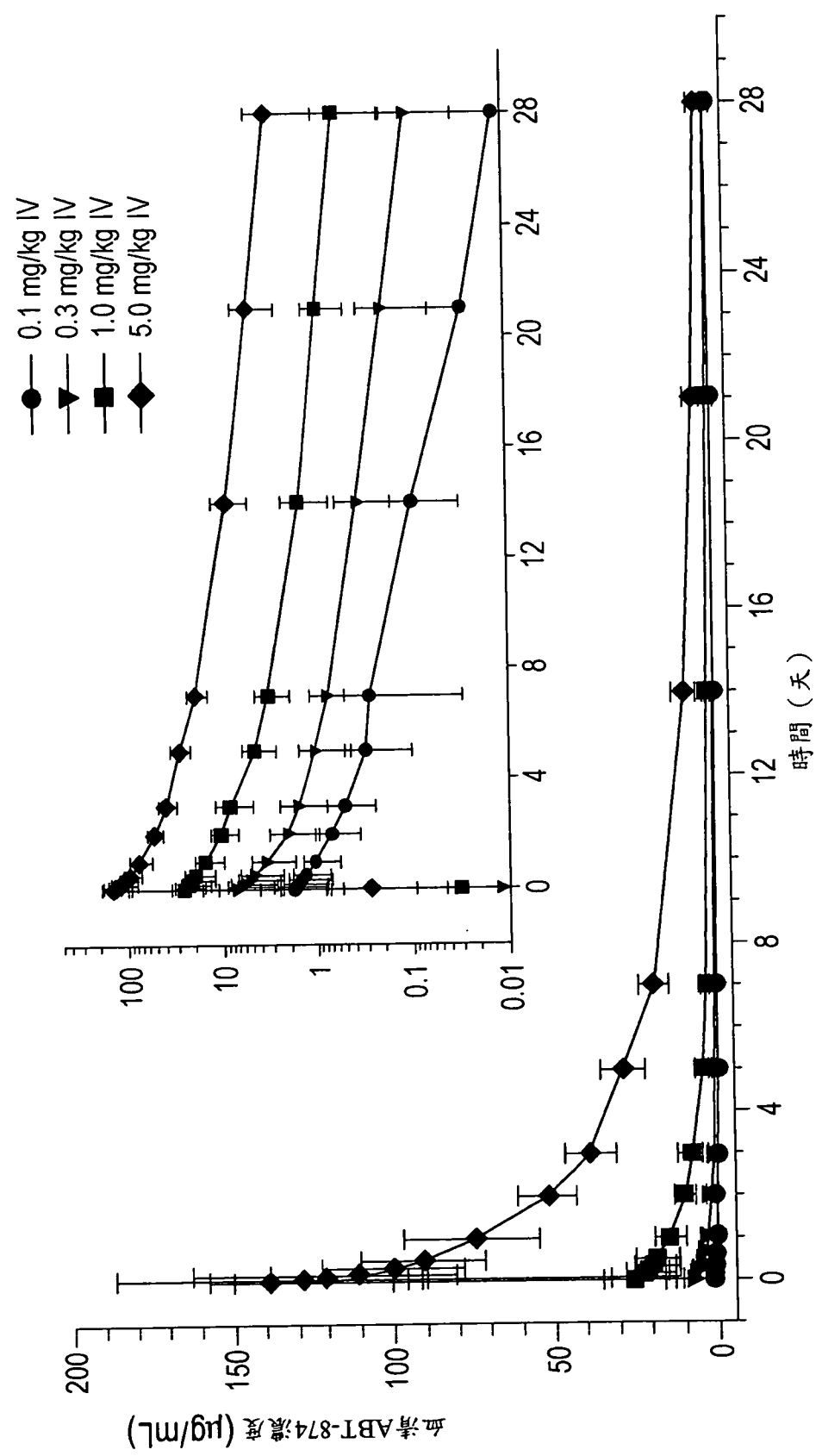


圖6A



在單次靜脈內投與ABT-874後之平均 (±SD) 血清濃度對時間之曲線

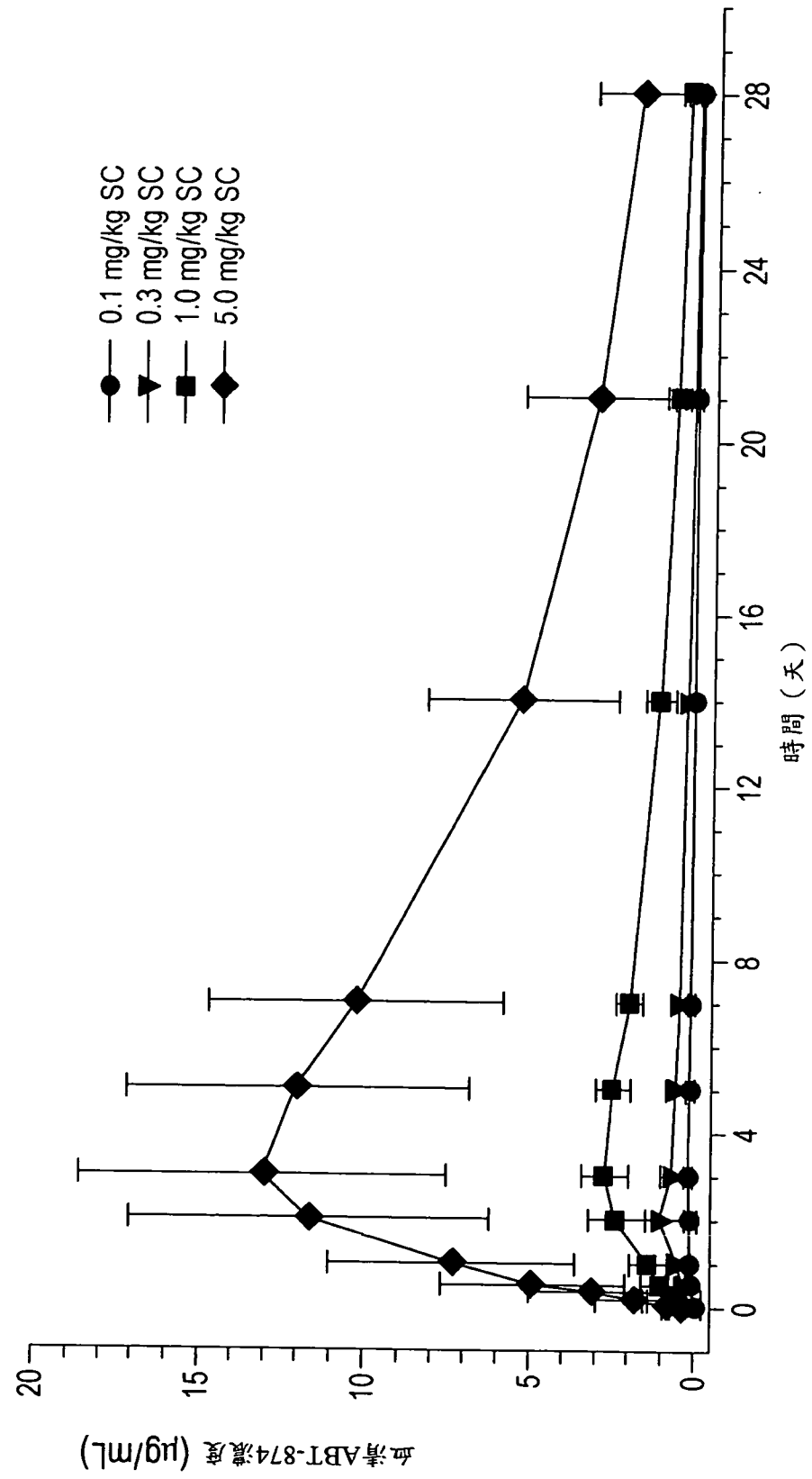
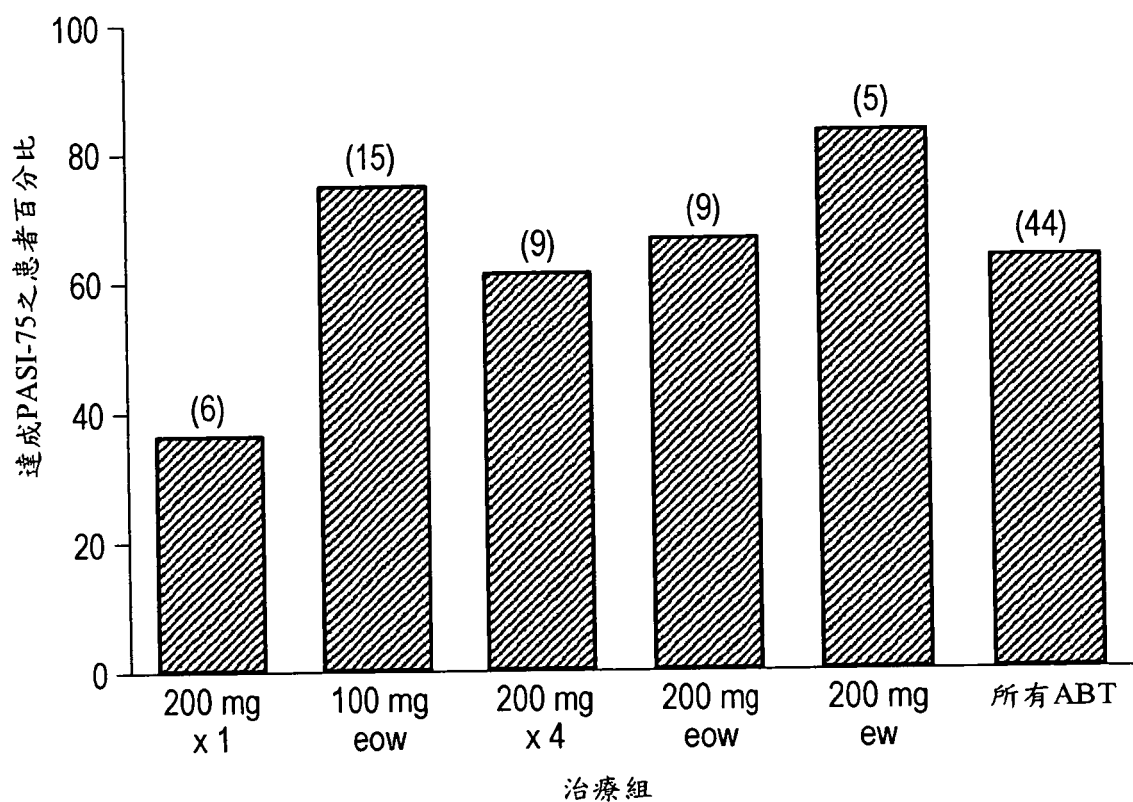


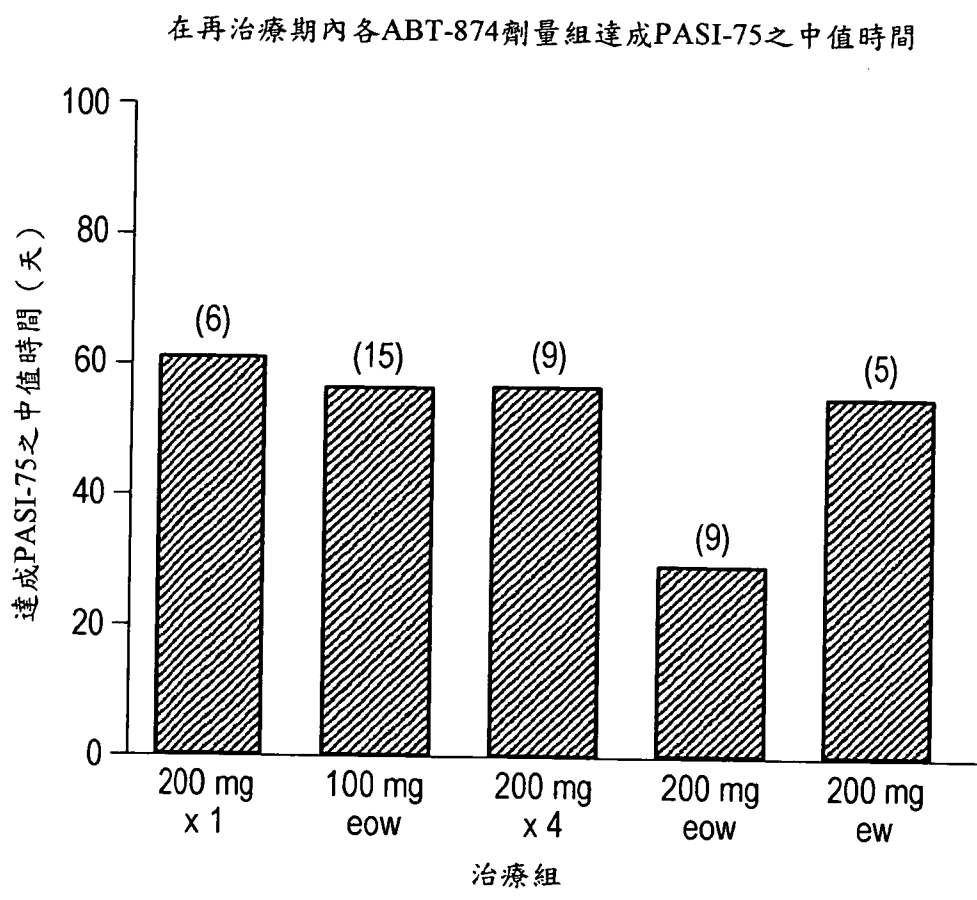
圖6B

大多數患者能夠再達成PASI 75反應



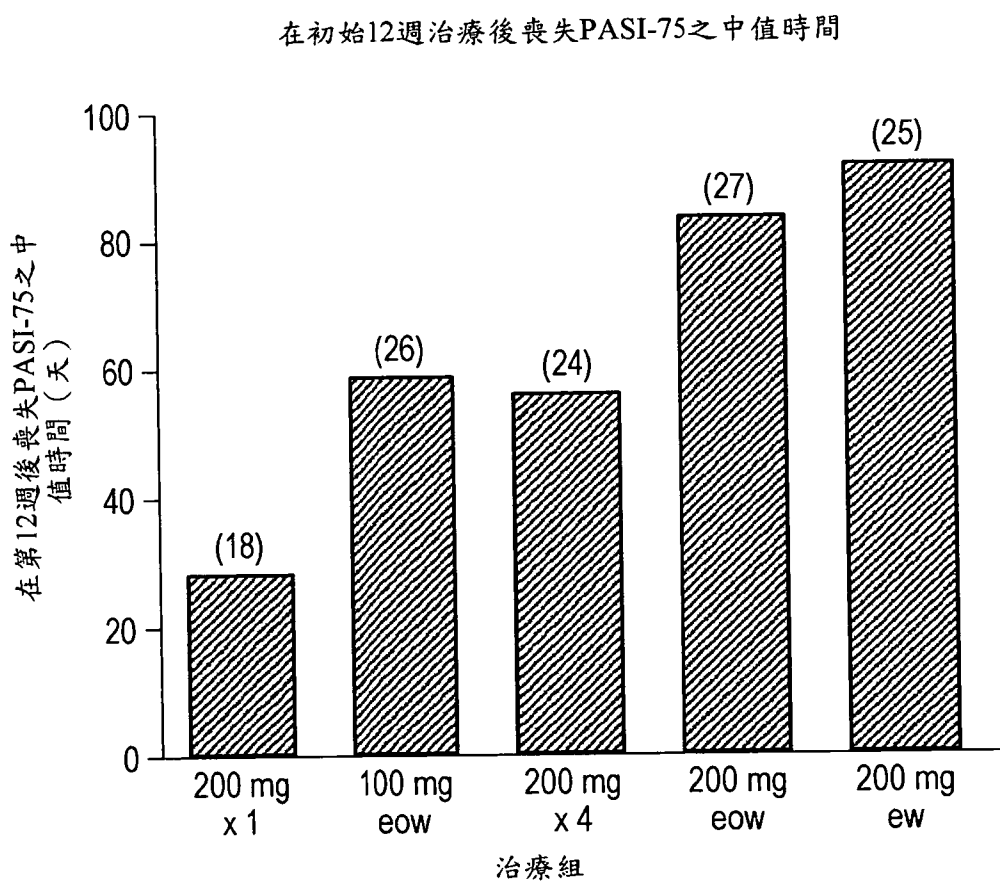
每組之患者數表示於柱上方之圓括號中

圖7A



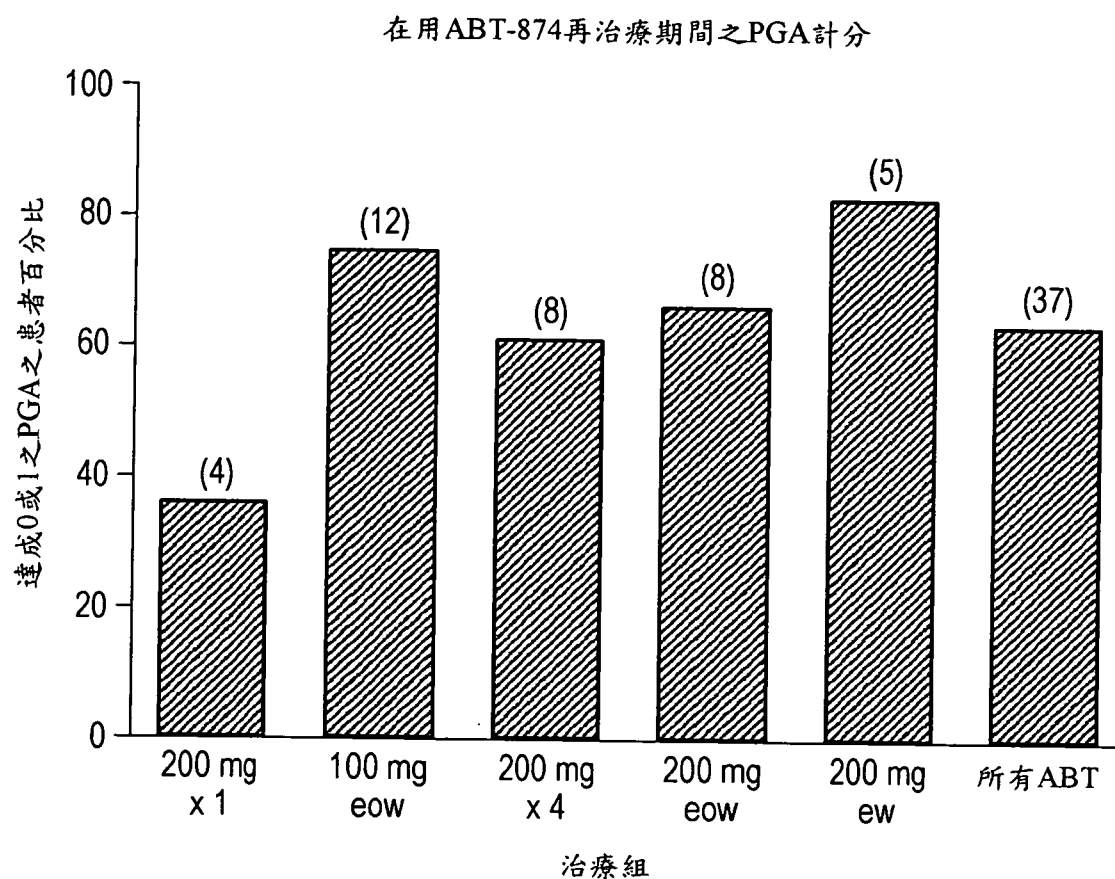
每組之患者數表示於柱上方之圓括號中

圖 7B



每組之患者數表示於柱上方之圓括號中

圖 7C



每組之患者數表示於柱上方之圓括號中

圖 7D

139133-fig.doc

- 16 -

8A

[illegible]

8B

101年2月24日修正本頁

CDRL1

SEQ ID NO.:	Kabat編號	CDRL1	CDRL2
34	JOE9 VL wt	SYVLTPPPSVSGTPGQRTISC	WYQQLPGETAPKLLIY
36	Dp18 Lv1042/J? 1	QS.....A.....	SN.....
38	70-1 VL		
40	78-34 VL		
42	79-1 VL		
44	101-11 VL		
46	26-1 VL		
48	136-15 VL	S.....	
50	136-15 VL 生殖系	A.....	
52	149-5 VL		
54	149-6 VL	V.....	
56	103-4 VL	V.....	
58	103-8 VL		
60	103-14 VL		
62	G6 VL		
64	Y139 VL		
66	AO3 VL		
68	AO3 VL 生殖系	A.....	
24	Y61 VL		
70	Y61 VL 生殖系	A.....	
72	Y61-H31E VL	A.....	
74	Y61 L50Y VL	A.....	Y.....
76	Y61-L94Y VL	A.....	
32	J695 VL	A.....	Y.....

88

公告本

101年2月24日修正

३।

輕鏈可變區序列

CDRL3

SEQ ID NO.:	Kabat編號
34	JOE9 VL wt
36	Dp18 Lv1042/J? 1
38	70-1 VL
40	78-34 VL
42	79-1 VL
44	101-11 VL
46	26-1 VL
48	136-15 VL
50	136-15 VL 生殖系
52	149-5 VL
54	149-6 VL
56	103-4 VL
58	103-8 VL
60	103-14 VL
62	G6 VL
64	Y139 VL
66	A03 VL
68	A03 VL 生殖系
24	Y61 VL
70	Y61 VL 生殖系
72	Y61-H31E VL
74	Y61 L50Y VL
76	Y61-L94Y VL
32	J695 VL

88

Y61重鏈CDR H1突變誘發

		CDR H1										
SEQ ID NO:		27	28	29	30	31	32	33	34	35	k _{off} (x 10 ⁵)	
21	Y61	F	T	F	S	S	Y	G	M	H		
288		.	.	.	E	.	.	.	.	.	22.8	
289		.	.	.	S	.	.	.	.	.	16.8	
290		.	.	.	Y	.	.	.	.	.	31.9	
291		.	.	.	H	.	.	.	.	.	29.6	
292		.	.	.	K	.	.	.	.	.	22.5	
293		.	.	.	R	.	.	.	.	.	24.5	
294		.	.	.	N	.	.	.	.	.	30.1	
295		.	.	.	T	.	.	.	.	.	32.0	
296		.	.	.	G	.	.	.	.	.	23.3	
297		.	.	.	V	.	.	.	.	.	39.9	
298		.	.	.	I	.	.	.	.	.	20.7	
299		.	.	.	W	.	.	.	.	.	21.6	
300		.	.	.	.	E	.	.	.	.	21.9	
301		.	.	.	.	C	.	.	.	.	12.0	
302		.	.	.	.	S	.	.	.	.	24.9	
303		.	.	.	.	Y	.	.	.	.	39.8	
304		.	.	.	.	H	.	.	.	.	30.9	
305		.	.	.	.	R	.	.	.	.	66.4	
306		.	.	.	.	N	.	.	.	.	19.1	
307		.	.	.	.	Q	.	.	.	.	15.2	
308		.	.	.	.	T	.	.	.	.	71.6	
309		.	.	.	.	A	.	.	.	.	20.5	
310		.	.	.	.	I	.	.	.	.	33.4	
311		.	.	.	.	.	E	.	.	.	229.0	
312		.	.	.	.	.	C	.	.	.	383.0	
313		.	.	.	.	.	S	.	.	.	157.5	
314		.	.	.	.	.	Y	.	.	.	33.7	
315		.	.	.	.	.	H	.	.	.	46.1	
316		.	.	.	.	.	R	.	.	.	448.5	
317		.	.	.	.	.	N	.	.	.	297.0	
318		.	.	.	.	.	T	.	.	.	148.0	
319		.	.	.	.	.	A	.	.	.	165.5	
320		.	.	.	.	.	V	.	.	.	133.5	
321		.	.	.	.	.	L	.	.	.	226.0	
322		.	.	.	.	.	I	.	.	.	160.5	
323		.	.	.	.	.	.	D	.	.	152.0	
324		.	.	.	.	.	.	E	.	.	189.0	
325		.	.	.	.	.	.	C	.	.	286.5	
326		.	.	.	.	.	.	S	.	.	39.9	
327		.	.	.	.	.	.	Y	.	.	250.5	
328		.	.	.	.	.	.	N	.	.	30.8	
329		.	.	.	.	.	.	G	.	.	17.8	
330		.	.	.	.	.	.	A	.	.	27.3	
331		.	.	.	.	.	.	V	.	.	191.0	
332		.	.	.	.	.	.	M	.	.	21.5	
333		.	.	.	.	.	.	I	.	.	250.0	
334		.	.	.	.	.	.	P	.	.	159.5	

圖 9A

Y61 突變誘發 : H30

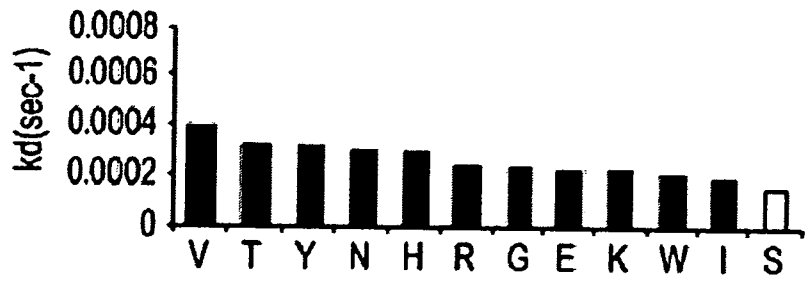


圖 9A-1

Y61 突變誘發 : H31

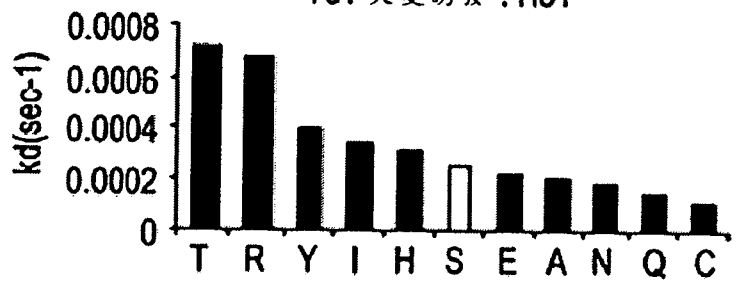


圖 9A-2

Y61 突變誘發 : H32

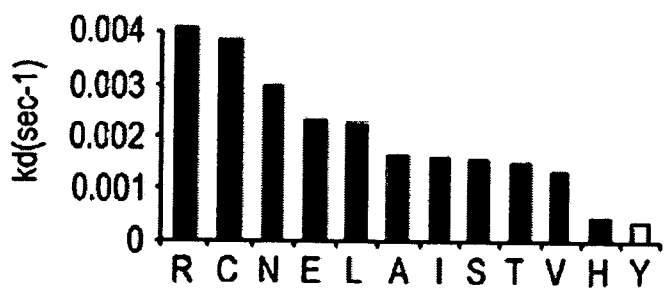


圖 9A-3

Y61 突變誘發 : H33

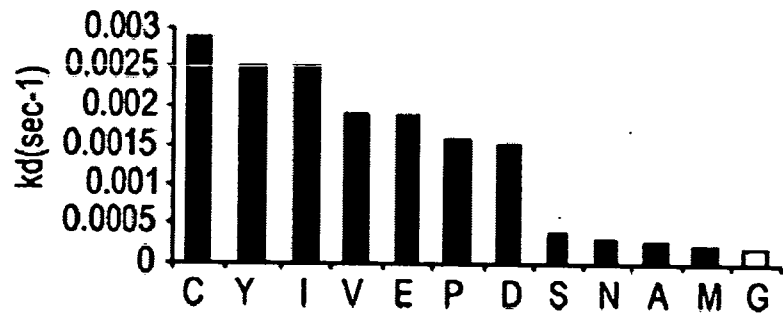


圖 9A-4

Y61重鏈CDR H2突變誘發

		CDR H2																	
SEQ ID NO:		50	51	52	52A	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	k _{off} (x 10 ⁵)
19	Y61	F	I	R	Y	D	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G	
335		E	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	34.7
336		C	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	28.5
337		Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	23.0
338		H	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	30.9
339		K	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	61.2
340		N	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	34.4
341		Q	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	42.0
342		T	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	20.5
343		L	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	44.0
344		F	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	20.4
345		.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	31.8
346		.	.	S	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	29.2
347		.	.	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	29.8
348		.	.	H	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	40.7
349		.	.	K	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	26.2
350		.	.	R	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	20.6
351		.	.	Q	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	28.5
352		.	.	T	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	37.4
353		.	.	G	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	32.1
354		.	.	A	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	17.1
355		.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	31.7
356		.	.	L	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	34.7
357		.	.	W	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	35.1
358		.	.	.	.	D	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	15.1
359		.	.	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	39.9
360		.	.	.	.	S	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	36.8
361		.	.	.	.	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	61.1
362		.	.	.	.	K	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	158.0
363		.	.	.	.	R	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	166.5
364		.	.	.	.	N	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	72.7
365		.	.	.	.	Q	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	79.2
366		.	.	.	.	T	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	50.0
367		.	.	.	.	A	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	40.4
368		.	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	44.0
369		.	.	.	.	L	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	109.5
370		.	.	.	.	I	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	94.4
371		.	.	.	.	F	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	168.5
372		.	.	.	.	.	D	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	45.5
373		.	.	.	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	35.1
374		.	.	.	.	.	S	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	37.3
375		.	.	.	.	.	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	64.6
376		.	.	.	.	.	K	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	40.7
377		.	.	.	.	.	R	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2.5
378		.	.	.	.	.	N	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	44.7
379		.	.	.	.	.	Q	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	31.6
380		.	.	.	.	.	T	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	64.4
381		.	.	.	.	.	G	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	17.8
382		.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	43.5

圖 9B

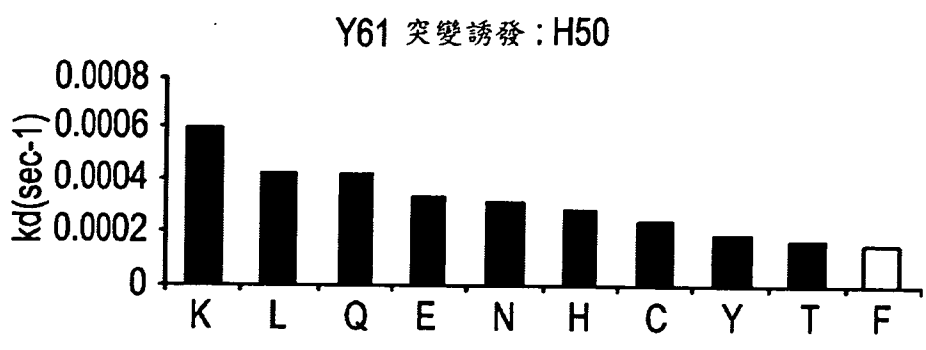


圖 9B-1

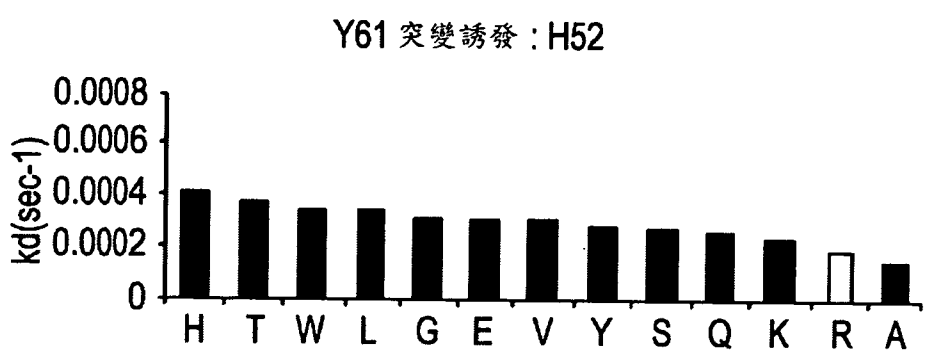


圖 9B-2

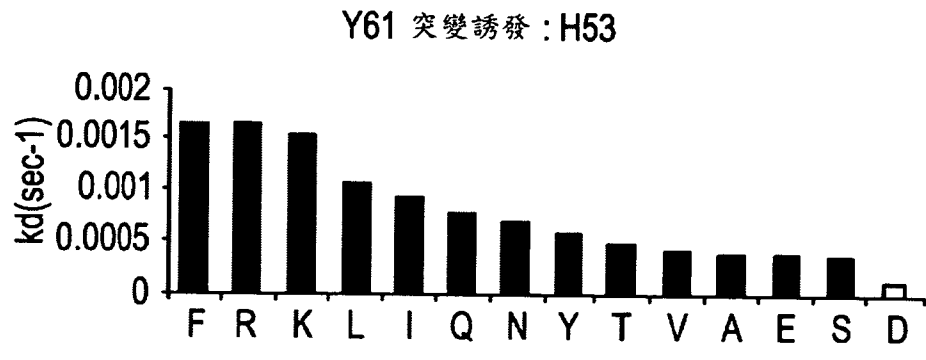


圖 9B-3

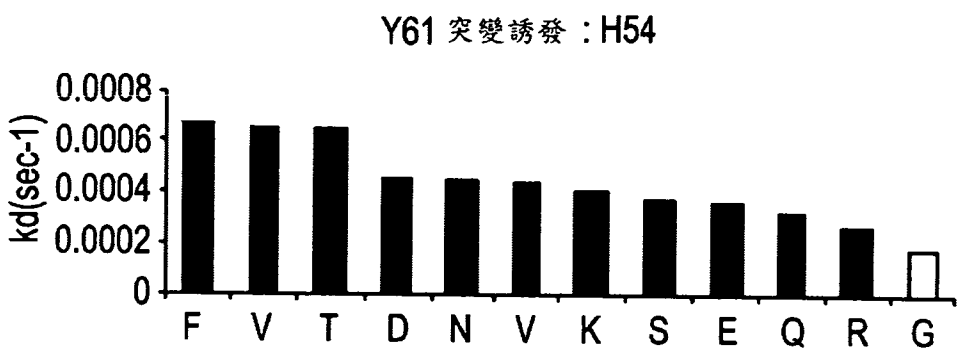


圖 9B-4

Y61重鏈CDR H2突變誘發

		CDR H2																	
SEQ ID NO:		50	51	52	52A	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	k _{off} (x 10 ⁵)
19	Y61	F	I	R	Y	D	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G	
383		.	.	.	.	.	F	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	66.3
384			.	.	.	.	.	.	S	.	.	.	.	.	.	.	.	.	62.4
385			.	.	.	.	.	.	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	39.0
386			.	.	.	.	.	.	H	.	.	.	.	.	.	.	.	.	42.0
387			.	.	.	.	.	.	N	.	.	.	.	.	.	.	.	.	38.5
388			.	.	.	.	.	.	T	.	.	.	.	.	.	.	.	.	23.5
389			.	.	.	.	.	.	G	.	.	.	.	.	.	.	.	.	27.2
390			.	.	.	.	.	.	M	.	.	.	.	.	.	.	.	.	38.3
391			.	.	.	.	.	.	L	.	.	.	.	.	.	.	.	.	26.4
392			.	.	.	.	.	.	I	.	.	.	.	.	.	.	.	.	16.9
393		.	.	.	.	.	.	.	P	.	.	.	.	.	.	.	.	.	29.9
394		.	.	.	.	.	.	.	F	.	.	.	.	.	.	.	.	.	34.5
395		.	.	.	.	.	.	.	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	41.5
396		.	.	.	.	.	.	.	.	.	S	.	.	.	.	.	.	.	94.1
397		.	.	.	.	.	.	.	.	.	Y	.	.	.	.	.	.	.	31.0
398		.	.	.	.	.	.	.	.	.	N	.	.	.	.	.	.	.	83.1
399		.	.	.	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	52.4
400		.	.	.	.	.	.	.	.	.	L	.	.	.	.	.	.	.	73.0
401		.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.	.	.	.	.	.	65.7
402		.	.	.	.	.	.	.	.	.	P	.	.	.	.	.	.	.	62.8
403		.	.	.	.	.	.	.	.	.	F	.	.	.	.	.	.	.	79.4

圖 9C

Y61 突變誘發 : H56

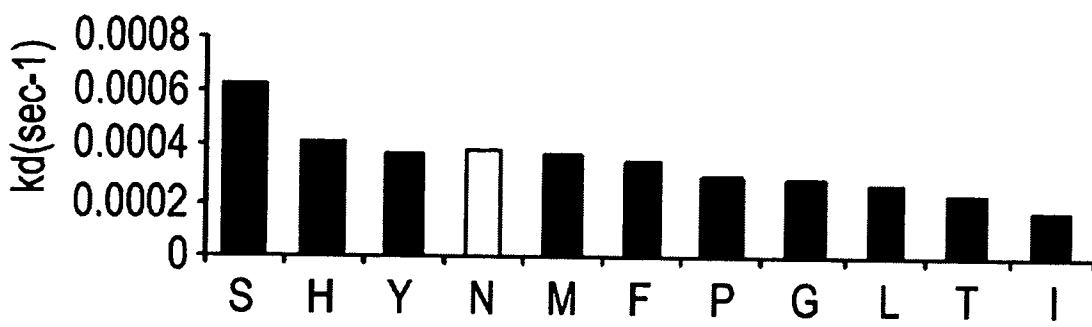


圖 9C-1

Y61 突變誘發 : H58

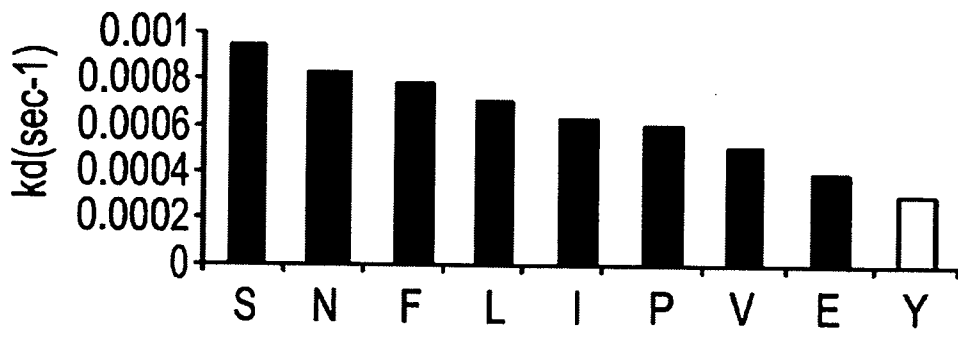


圖 9C-2

Y61重鏈CDR H3突變誘發

SEQ ID NO:		CDR H3							k _{off} (x 10 ⁵)
		95	96	97	98	101	102		
17	Y61	H	G	S	H	D	N		
404		E	.	.	.	.	.	231.5	
405		S	.	.	.	.	.	193.0	
406		H	.	.	.	.	.	28.7	
407		K	.	.	.	.	.	227.5	
408		Q	.	.	.	.	.	85.9	
409		T	.	.	.	.	.	202.0	
410		A	.	.	.	.	.	150.0	
411		L	.	.	.	.	.	147.5	
412		P	.	.	.	.	.	471.0	
413		F	.	.	.	.	.	514.0	
414		.	D	.	.	.	.	223.5	
415		.	C	.	.	.	.	24.2	
416		.	H	.	.	.	.	23.7	
417		.	R	.	.	.	.	96.2	
418		.	T	.	.	.	.	186.0	
419		.	G	.	.	.	.	39.7	
420		.	V	.	.	.	.	38.2	
421		.	M	.	.	.	.	204.5	
422		.	L	.	.	.	.	261.0	
423		.	I	.	.	.	.	207.5	
424		.	P	.	.	.	.	129.0	
425		.	W	.	.	.	.	197.0	
426		.	.	D	.	.	.	202.0	
427		.	.	S	.	.	.	37.5	
428		.	.	Y	.	.	.	273.0	
429		.	.	H	.	.	.	190.5	
430		.	.	R	.	.	.	224.0	
431		.	.	N	.	.	.	221.5	
432		.	.	T	.	.	.	58.8	
433		.	.	G	.	.	.	229.0	
434		.	.	A	.	.	.	143.0	
435		.	.	I	.	.	.	208.0	
436		.	.	P	.	.	.	300.0	
437		.	.	W	.	.	.	239.0	
438		.	.	F	.	.	.	180.5	
439		.	.	.	H	.	.	25.5	
440		.	.	.	R	.	.	34.0	
441		.	.	.	T	.	.	22.7	
442		.	.	.	A	.	.	67.3	
443		.	.	.	V	.	.	29.3	
444		.	.	.	L	.	.	59.8	
445		.	.	.	I	.	.	34.3	
446		.	.	.	F	.	.	68.8	
447		.	.	.	.	D	.	14.4	
448		.	.	.	.	S	.	44.9	
449		.	.	.	.	Y	.	465.0	
450		.	.	.	.	H	.	327.0	
451		.	.	.	.	R	.	110.0	

圖 9D

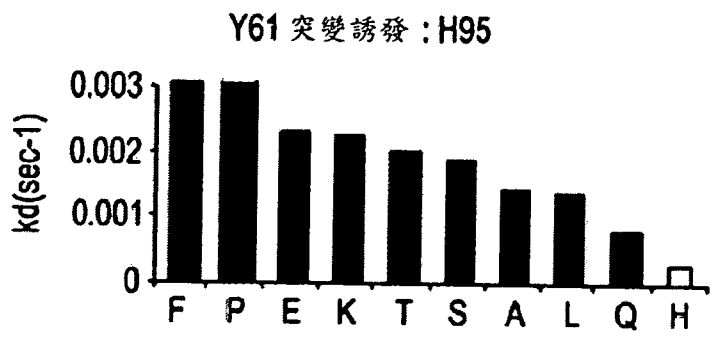


圖 9D-1

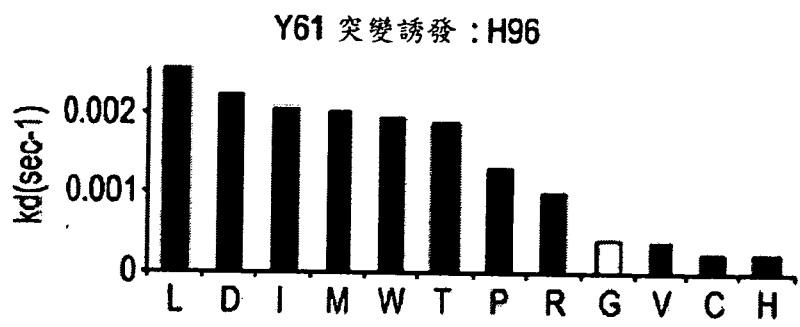


圖 9D-2

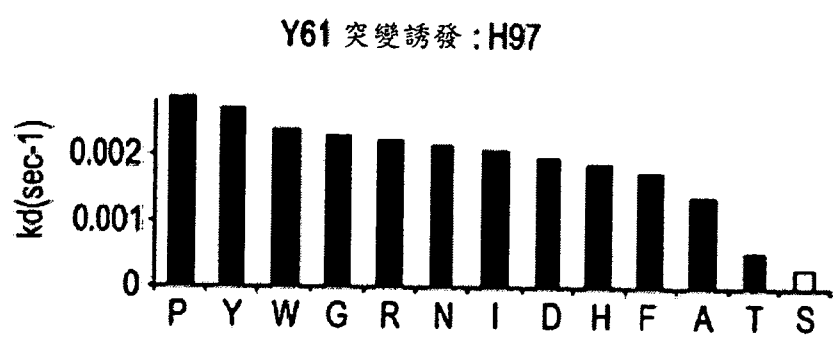


圖 9D-3

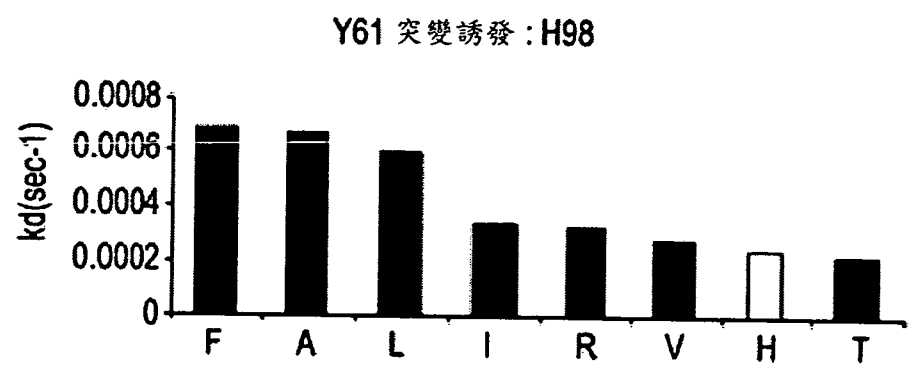


圖 9D-4

Y61重鏈CDR H3突變誘發

SEQ ID NO:		CDR H3						K_{off} ($\times 10^5$)
		95	96	97	98	101	102	
17	Y61	H	G	S	H	D	N	
452			.	.	.	N	.	223.0
453			.	.	.	G	.	375.0
454			.	.	.	A	.	106.5
455			.	.	.	V	.	163.0
456			.	.	.	I	.	162.5
457			.	.	.	.	S	32.5
458			.	.	.	.	H	18.0
459			.	.	.	.	K	40.5
460			.	.	.	.	R	57.5
461			.	.	.	.	N	40.3
462			.	.	.	.	T	33.3
463			.	.	.	.	G	69.2
464			.	.	.	.	A	38.2
465			.	.	.	.	L	95.6
466			.	.	.	.	I	99.6
467			.	.	.	.	P	181.5
468			.	.	.	.	W	23.5
469			.	.	.	.	F	31.8

圖9E

Y61 突變誘發 : H101

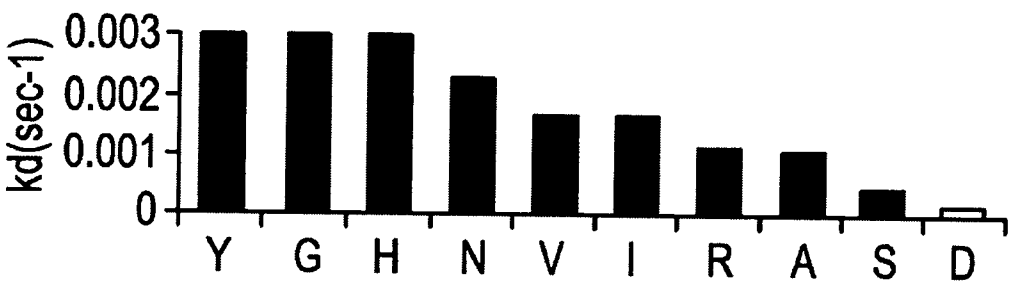


圖 9E-1

Y61 突變誘發 : H102

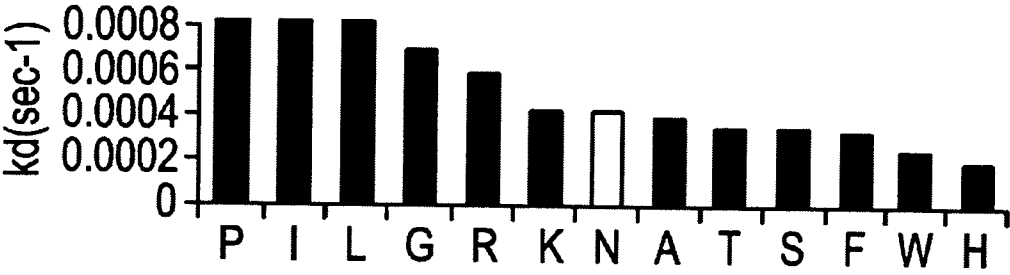


圖 9E-2

Y61輕鏈CDR L1突變誘發

		CDR L1													
SEQ ID NO:		24	25	26	27	27A	27B	28	29	30	31	32	33	34	-k ^{off} (x 10 ⁵)
22	Y61	S	G	G	R	S	N	I	G	S	N	T	V	K	
470		.	.	.	.	.	.	.	.	D	.	.	.	.	22.0
471		.	.	.	.	.	.	.	.	C	.	.	.	.	18.6
472		.	.	.	.	.	.	.	.	S	.	.	.	.	21.1
473		.	.	.	.	.	.	.	.	Y	.	.	.	.	48.3
474		.	.	.	.	.	.	.	.	K	.	.	.	.	34.6
475		.	.	.	.	.	.	.	.	R	.	.	.	.	18.2
476		.	.	.	.	.	.	.	.	N	.	.	.	.	16.6
477		.	.	.	.	.	.	.	.	T	.	.	.	.	22.6
478		.	.	.	.	.	.	.	.	P	.	.	.	.	25.0
479		.	.	.	.	.	.	.	.	.	D	.	.	.	58.0
480		.	.	.	.	.	.	.	.	.	E	.	.	.	38.4
481		.	.	.	.	.	.	.	.	.	S	.	.	.	39.2
482		.	.	.	.	.	.	.	.	.	Y	.	.	.	35.7
483		.	.	.	.	.	.	.	.	.	H	.	.	.	31.5
484		.	.	.	.	.	.	.	.	.	K	.	.	.	33.1
485		.	.	.	.	.	.	.	.	.	N	.	.	.	22.9
486		.	.	.	.	.	.	.	.	.	Q	.	.	.	29.2
487		.	.	.	.	.	.	.	.	.	T	.	.	.	30.9
488		.	.	.	.	.	.	.	.	.	G	.	.	.	36.6
489		.	.	.	.	.	.	.	.	.	M	.	.	.	17.4
490		.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.	.	9.7
491		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	D	.	.	25.2
492		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	C	.	.	381.5
493		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	S	.	.	191.0
494		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	Y	.	.	21.3
495		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	H	.	.	26.0
496		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	K	.	.	31.8
497		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	R	.	.	690.0
498		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	N	.	.	196.5
499		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	Q	.	.	247.0
500		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	T	.	.	24.1
501		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	.	.	190.5
502		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	V	.	.	164.5
503		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	L	.	.	215.5
504		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	I	.	.	154.0
505		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	P	.	.	42.4

圖 9F

Y61 突變誘發 : L30

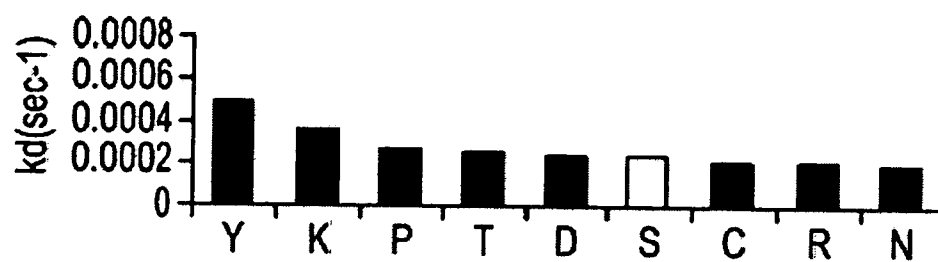


圖 9F-1

Y61 突變誘發 : L31

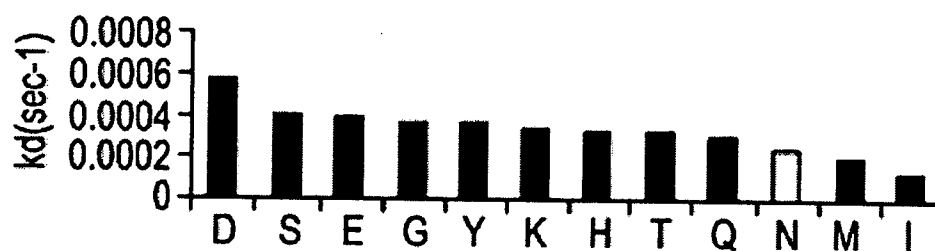


圖 9F-2

Y61 突變誘發 : L32

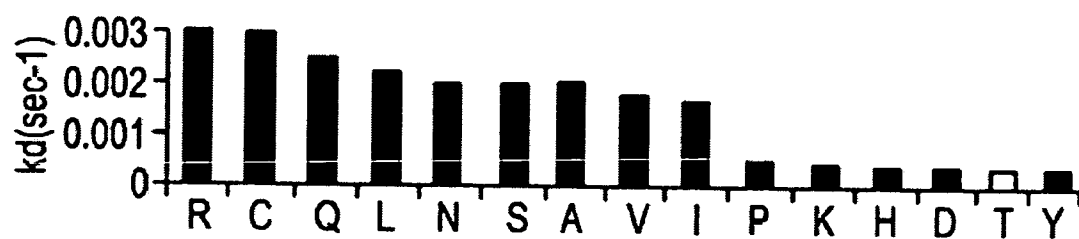


圖 9F-3

Y61輕鏈CDR L2突變誘發

		CDR L2							
SEQ ID NO:		50	51	52	53	54	55	56	k off (x 10 ⁵)
20	Y61	G	N	D	Q	R	P	S	
506		D	.	.	.	.	.	.	34.8
507		E	.	.	.	.	.	.	61.7
508		C	.	.	.	.	.	.	46.7
509		S	.	.	.	.	.	.	28.6
510		Y	.	.	.	.	.	.	17.4
511		H	.	.	.	.	.	.	76.1
512		K	.	.	.	.	.	.	242.5
513		R	.	.	.	.	.	.	44.4
514		N	.	.	.	.	.	.	30.5
515		Q	.	.	.	.	.	.	34.8
516		T	.	.	.	.	.	.	27.2
517		G	.	.	.	.	.	.	21.5
518		A	.	.	.	.	.	.	37.2
519		V	.	.	.	.	.	.	38.5
520		M	.	.	.	.	.	.	95.3
521		L	.	.	.	.	.	.	61.6
522		I	.	.	.	.	.	.	120.5
523		P	.	.	.	.	.	.	41.0
524		W	.	.	.	.	.	.	38.2
525		F	.	.	.	.	.	.	3,476.7
526		.	.	.	S	.	.	.	86.6
527		.	.	.	Y	.	.	.	73.3
528		.	.	.	R	.	.	.	61.4
529		.	.	.	Q	.	.	.	29.7
530		.	.	.	T	.	.	.	83.4
531		.	.	.	A	.	.	.	55.4
532		.	.	.	I	.	.	.	85.5
533		.	.	.	P	.	.	.	97.4

圖 9G

Y61 突變誘發 :L50

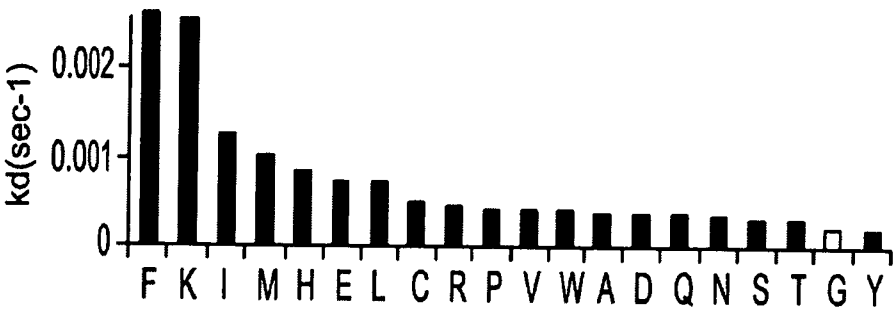


圖 9G-1

Y61 突變誘發 :L53

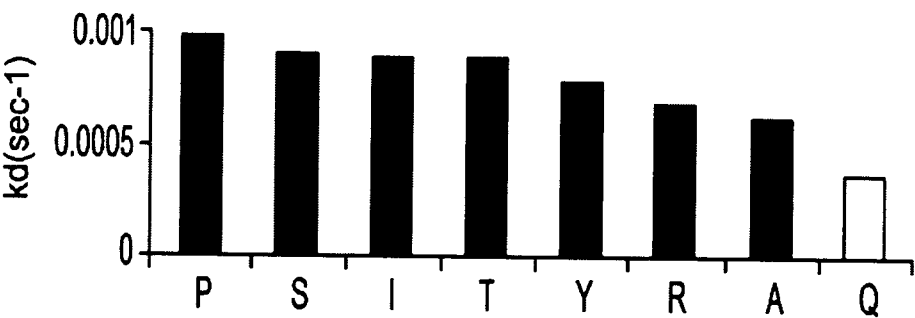


圖 9G-2

Y61輕鏈CDR L3突變誘發

SEQ ID NO:		CDRL3												k_{off} ($\times 10^5$)
		89	90	91	92	93	94	95	95A	95B	95C	96	97	
18	Y61	Q	S	Y	D	R	G	T	H	P	A	L	L	
534		.	.	.	D	.	.	.	.	.	.	.	.	25.9
535		.	.	.	C	.	.	.	.	.	.	.	.	45.3
536		.	.	.	S	.	.	.	.	.	.	.	.	30.7
537		.	.	.	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	51.1
538		.	.	.	N	.	.	.	.	.	.	.	.	34.7
539		.	.	.	Q	.	.	.	.	.	.	.	.	42.7
540		.	.	.	T	.	.	.	.	.	.	.	.	40.8
541		.	.	.	G	.	.	.	.	.	.	.	.	34.9
542		.	.	.	A	.	.	.	.	.	.	.	.	35.7
543		.	.	.	L	.	.	.	.	.	.	.	.	72.8
544		.	.	.	I	.	.	.	.	.	.	.	.	61.8
545		.	.	.	W	.	.	.	.	.	.	.	.	72.0
546		.	.	.	F	.	.	.	.	.	.	.	.	44.9
547		.	.	.	D	.	.	.	.	.	.	.	.	34.3
548		.	.	.	C	.	.	.	.	.	.	.	.	32.0
549		.	.	.	S	.	.	.	.	.	.	.	.	34.1
550		.	.	.	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	33.5
551		.	.	.	R	.	.	.	.	.	.	.	.	19.9
552		.	.	.	N	.	.	.	.	.	.	.	.	31.6
553		.	.	.	Q	.	.	.	.	.	.	.	.	30.0
554		.	.	.	T	.	.	.	.	.	.	.	.	31.6
555		.	.	.	G	.	.	.	.	.	.	.	.	39.2
556		.	.	.	A	.	.	.	.	.	.	.	.	31.0
557		.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	26.9
558		.	.	.	M	.	.	.	.	.	.	.	.	27.5
559		.	.	.	L	.	.	.	.	.	.	.	.	30.0
560		.	.	.	I	.	.	.	.	.	.	.	.	29.5
561		.	.	.	P	.	.	.	.	.	.	.	.	34.9
562		.	.	.	W	.	.	.	.	.	.	.	.	34.9
563		.	.	.	.	D	.	.	.	.	.	.	.	25.3
564		.	.	.	.	C	.	.	.	.	.	.	.	52.0
565		.	.	.	.	S	.	.	.	.	.	.	.	28.7
566		.	.	.	.	Y	.	.	.	.	.	.	.	13.1
567		.	.	.	.	H	.	.	.	.	.	.	.	18.7
568		.	.	.	.	R	.	.	.	.	.	.	.	23.1
569		.	.	.	.	N	.	.	.	.	.	.	.	13.7
570		.	.	.	.	Q	.	.	.	.	.	.	.	25.0
571		.	.	.	.	T	.	.	.	.	.	.	.	30.5
572		.	.	.	.	G	.	.	.	.	.	.	.	25.6
573		.	.	.	.	A	.	.	.	.	.	.	.	52.6
574		.	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	35.1
575		.	.	.	.	L	.	.	.	.	.	.	.	24.4
576		.	.	.	.	I	.	.	.	.	.	.	.	27.6
577		.	.	.	.	P	.	.	.	.	.	.	.	33.2
578		.	.	.	.	W	.	.	.	.	.	.	.	29.3
579		.	.	.	.	F	.	.	.	.	.	.	.	23.6

圖 9H

Y61 突變誘發 : L92

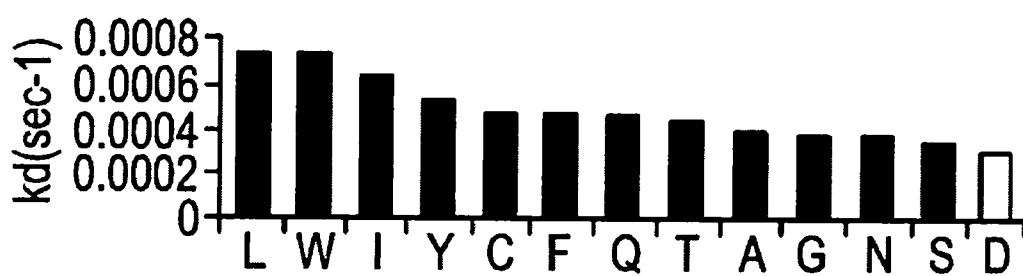


圖 9H-1

Y61 突變誘發 : L93

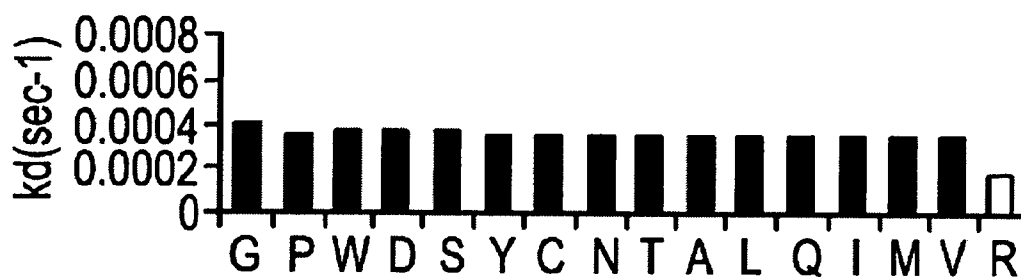


圖 9H-2

Y61 突變誘發 : L94

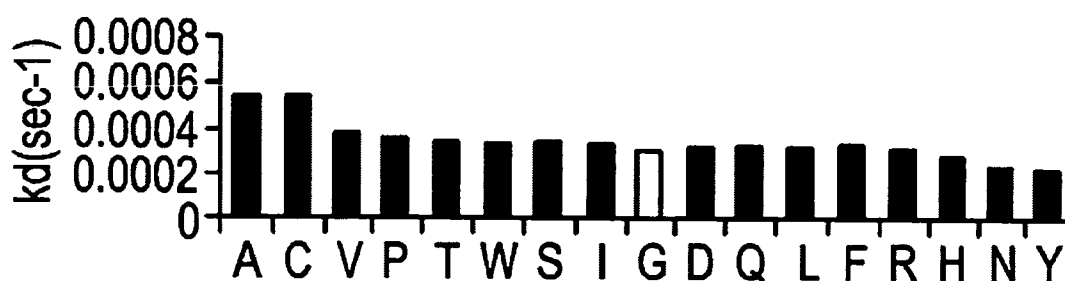


圖 9H-3