



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201710295 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：105110958

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 04 月 07 日

(51)Int. Cl.：

*C07K16/28 (2006.01)**C07K16/32 (2006.01)**A61K39/00 (2006.01)*

(30)優先權：2015/04/07 美國

62/144,237

2015/08/19 美國

62/207,315

2015/12/23 美國

62/387,485

(71)申請人：建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)

美國

(72)發明人：拉薩 葛瑞格 LAZAR, GREG (US)；金 鐘 KIM, JEONG (US)；朱 靜 ZHU, JING

(US)；楊 艷麗 YANG, YANLI (US)；布里斯基 藍德爾 BREZSKI, RANDALL

(US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：164 項 圖式數：27 共 393 頁

(54)名稱

具有促效劑活性之抗原結合複合物及使用方法

ANTIGEN BINDING COMPLEX HAVING AGONISTIC ACTIVITY AND METHODS OF USE

(57)摘要

本文提供具有促效劑活性之抗原結合多肽及其複合物。亦提供篩選具有促效劑活性之複合物或多肽、增強多肽之促效劑活性及使用本文中描述之複合物及多肽促效細胞表面受體之方法。

Provided herein are antigen binding polypeptides and complexes thereof having agonist activity. Also provided are methods for screening for complexes or polypeptides having agonist activity, enhancing the agonist activity of a polypeptide, and for agonizing a cell surface receptor using the complexes and polypeptide described herein.

指定代表圖：

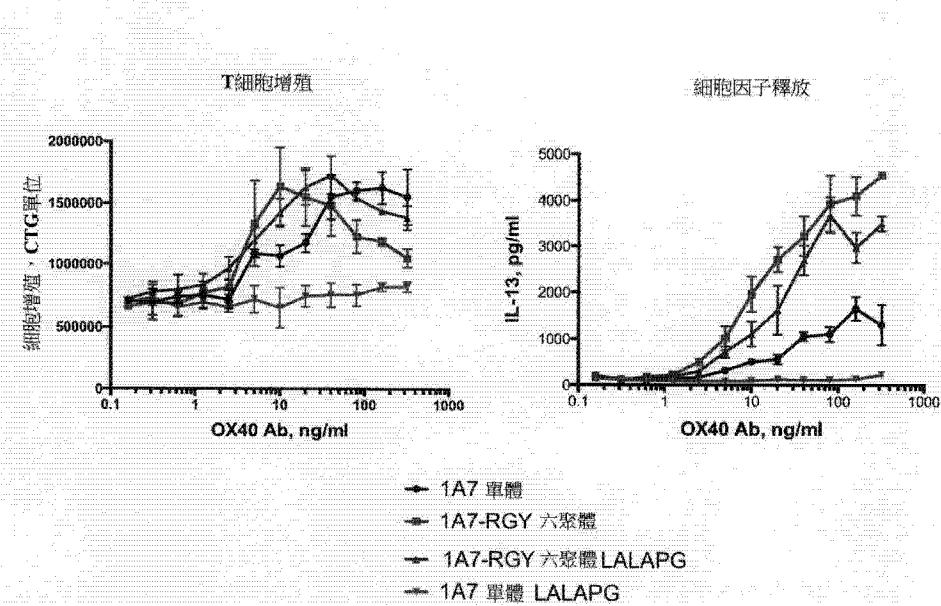


圖8

201710295

發明摘要

※ 申請案號：105110958

※ 申請日：2016.11.21

※IPC 分類：C07K 16/32 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

【發明名稱】

具有促效劑活性之抗原結合複合物及使用方法

ANTIGEN BINDING COMPLEX HAVING AGONISTIC ACTIVITY
AND METHODS OF USE

【中文】

本文提供具有促效劑活性之抗原結合多肽及其複合物。亦提供篩選具有促效劑活性之複合物或多肽、增強多肽之促效劑活性及使用本文中描述之複合物及多肽促效細胞表面受體之方法。

【英文】

Provided herein are antigen binding polypeptides and complexes thereof having agonist activity. Also provided are methods for screening for complexes or polypeptides having agonist activity, enhancing the agonist activity of a polypeptide, and for agonizing a cell surface receptor using the complexes and polypeptide described herein.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（8）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

具有促效劑活性之抗原結合複合物及使用方法

ANTIGEN BINDING COMPLEX HAVING AGONISTIC ACTIVITY
AND METHODS OF USE

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2015年4月7日申請之美國臨時申請案序列號62/144,237、2015年8月19日申請之62/207,315及2015年12月23日申請之62/387,485之優先權；其中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

序列表

以ASCII正文檔案提交之以下內容以全文引用之方式併入本文中：電腦可讀形式(CRF)之序列表(檔案名稱：146392033540SEQLIST.txt，記錄日期：2015年3月30日，大小：187 KB)。

【技術領域】

本發明係關於具有促效劑活性之抗原結合複合物及其使用方法。

【先前技術】

功能抗體為治療廣泛多種疾病之重要治療選項。在此項技術中需要自候選分子池鑑定功能抗體，尤其具有促效劑活性之抗體之較好方式。本發明係針對此及其他需要。

【發明內容】

本發明提供具有促效劑活性之抗原結合多肽及複合物及其使用

方法。

在一個態樣中，本申請案提供具有促效劑活性之包含六個次單位之六聚抗原結合複合物，其中各次單位包含至少一種抗原結合多肽，其包含至少一個針對細胞表面受體之抗原結合區及增強六聚體形成之經修飾Fc區，且其中該複合物對該複合物所結合之細胞表面受體具有促效劑活性。

在某些實施例中，抗原結合複合物中之各抗原結合多肽結合至同一細胞表面受體。

在某些實施例中，抗原結合區結合至如下細胞表面受體，其為選自由腫瘤壞死因子受體(TNFR)超家族及G-蛋白偶合受體(GPCR)超家族組成之群的受體家族之成員。

在某些實施例中，抗原結合區結合至選自由OX40、死亡受體5(DR5)、CD27、GITR、CD137及Tie2組成之群的細胞表面受體。

在某些實施例中，抗原結合多肽包含抗體之抗原結合區。在某些實施例中，抗體之抗原結合區係選自由Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、單鏈抗體分子(例如scFv)及抗體可變區組成之群。

在某些實施例中，經修飾Fc區為經修飾人類IgG1 Fc區。

在某些實施例中，Fc區進一步包含針對減弱之C1q結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)之修飾。在例示性實施例中，針對減弱之C1q結合及/或CDC之修飾包含在人類IgG1之Fc區中的K322A胺基酸取代(EU編號)。

在某些實施例中，經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

(i) P247A、P247C、P247D、P247F、P247G、P247H、P247I、P247K、P247L、P247M、P247N、P247R、P247S、P247T、P247V或P247W；

- (ii) I253A 、 I253D 、 I253K 、 I253L 、 I253M 、 I253N 、 I253R 、 I253S 、 I253V 、 I253E 、 I253Q或I253T ；
- (iii) S254E 、 S254F 、 S254G 、 S254H 、 S254I 、 S254K 、 S254L 、 S254P 、 S254T 、 S254V或S254W ；
- (iv) H310A 、 H310G 、 H310F 、 H310K 、 H310L 、 H310P 、 H310R 、 H310T 、 H310V 、 H310W 、 H310N 、 H310Q或H310Y ；
- (v) Q311A 、 Q311C 、 Q311E 、 Q311G 、 Q311H 、 Q311F 、 Q311I 、 Q311K 、 Q311L 、 Q311N 、 Q311P 、 Q311R 、 Q311S 、 Q311T 、 Q311W 或Q311Y ；
- (vi) E345A 、 E345C 、 E345D 、 E345G 、 E345H 、 E345F 、 E345I 、 E345K 、 E345L 、 E345M 、 E345N 、 E345P 、 E345Q 、 E345R 、 E345S 、 E345T 、 E345V 、 E345W或E345Y ；
- (vii) D/E356G 、 D/E356I 、 D/E356L 、 D/E356R 、 D/E356T 或 D/E356V ；
- (viii) T359G 、 T359N 、 T359P或T359R ；
- (ix) E382F 、 E382K 、 E382L 、 E382M 、 E382P 、 E382V 、 E382W 、 E382D 、 E382H 、 E382N 、 E382Q 、 E382S 、 E382T 或 E382Y ；
- (x) G385A 、 G385D 、 G385H 、 G385I 、 G385L 、 G385N 、 G385P 、 G385Q 、 G385R 、 G385S 、 G385T 、 G385V 、 G385E 、 G385K 、 G385W或G385Y ；
- (xi) Q386A 、 Q386C 、 Q386D 、 Q386E 、 Q386G 、 Q386H 、 Q386F 、 Q386I 、 Q386K 、 Q386L 、 Q386N 、 Q386P 、 Q386R 、 Q386S 、 Q386T 、 Q386V 、 Q386W或Q386Y ；
- (xii) E430A 、 E430C 、 E430D 、 E430F 、 E430G 、 E430H 、 E430I 、 E430K 、 E430L 、 E430M 、 E430N 、 E430P 、 E430Q 、 E430R 、

E430S、E430T、E430V、E430W或E430Y；

(xiii) H433R；

(xiv) N434D、N434E、N434G、N434K、N434R、N434S、
N434V、N434W、N434H、N434Q、N434T或N434Y；

(xv) Y436I、Y436K、Y436L、Y436R、Y436S、Y436T、
Y436V、Y436W、Y436A、Y436E、Y436F、Y436H、Y436M、
Y436N或Y436Q；

(xvi) Q438C、Q438E、Q438I、Q438K、Q438L、Q438S、
Q438T、Q438V、Q438W、Q438Y、Q438A、Q438G、Q438H、
Q438N、Q438Q或Q438R；

(xvii) K439A、K439D、K439E、K439H、K439L、K439P、
K439R、K439T、K439Y、K439Q或K439W；

(xviii) S440A、S440C、S440D、S440E、S440G、S440H、
S440F、S440I、S440K、S440L、S440M、S440N、S440P、S440Q、
S440R、S440T、S440V、S440W或S440Y；及

(xix) K447D、K447E、K447N、K447Q，或K447之缺失。

在某些實施例中，經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之
群的胺基酸修飾：

(i) P247G；

(ii) I253L、I253N、I253V或I253Q；

(iii) S254L；

(iv) H310P、H310W或H310Q；

(v) Q311E、Q311L、Q311R或Q311W；

(vi) E345A、E345D、E345G、E345H、E345F、E345I、E345K、
E345L、E345M、E345N、E345P、E345Q、E345R、E345S、E345T、
E345V、E345W或E345Y；

(vii) D/E356R ;

(viii) T359R ;

(ix) E382K、E382L、E382V、E382D、E382Q或E382S ;

(x) G385D、G385N、G385R、G385E或G385K ;

(xi) Q386 K ;

(xii) E430A、E430D、E430F、E430G、E430H、E430I、E430K、E430L、E430M、E430N、E430P、E430Q、E430R、E430S、E430T、E430V、E430W或E430Y ;

(xiii) H433R ;

(xiv) N434K、N434R、N434W、N434H或N434Q ;

(xv) Y436I、Y436S、Y436T、Y436V、Y436N或Y436Q ;

(xvi) Q438C、Q438L、Q438S、Q438T或Q438N ;

(xvii) K439D、K439E、K439H、K439R或K439Q ;

(xviii) S440D、S440E、S440Q、S440W或S440Y ; 及

(xix) K447D、K447E、K447N、K447Q，或K447之缺失。

在某些實施例中，經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

(i) P247D、P247F、P247G、P247K、P247R或P247S ;

(ii) I253V ;

(iii) S254G、S254I或S254L ;

(iv) Q311I、Q311K、Q311L、Q311P或Q311W ;

(v) E345A、E345C、E345F、E345I、E345K、E345L、E345M、E345N、E345P、E345S、E345T、E345V、E345W或E345Y ;

(vi) D/E356I、D/E356L、D/E356R、D/E356T或D/E356V ;

(vii) T359N ;

(viii) E382L或E382V ;

(ix) G385A、G385D、G385H、G385I、G385L、G385N、G385P、G385Q、G385R、G385S、G385T、G385V、G385E、G385K、G385W或G385Y；

(x) Q386K；

(xi) E430A、E430F、E430H、E430L、E430P、E430R、E430S、E430V、E430W或E430Y；

(xii) N434W；

(xiii) Y436I；及

(xiv) S440D。

在某些實施例中，經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸取代：在人類IgG1之Fc區中的E345R、E430G及S440Y (EU編號)。在某些實施例中，經修飾Fc區包含選自由以下組成之群的單一胺基酸取代：在人類IgG1之Fc區中的E345R、E430G及S440Y (EU編號)。在某些實施例中，經修飾Fc區包含一組選自由以下組成之群的胺基酸取代：(a) E345R及E430G，(b) E345R及S440Y，(c) E430G及S440Y，其中取代在人類IgG1之Fc區中(EU編號)。在某些實施例中，經修飾Fc區包含在人類IgG1之Fc區中的胺基酸取代E345R、E430G及S440Y (EU編號)。

在某些實施例中，抗原結合區包含來自單特異性抗體、雙特異性抗體或多特異性抗體之抗原結合區。

在某些實施例中，各抗原結合區來自結合至同一細胞表面受體之單特異性抗體。

在某些實施例中，各抗原結合區來自結合至OX40之單特異性抗體。在例示性實施例中，複合物包含至少一個包含以下的次單位：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID

NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。在某些實施例中，六個次單位中之每一者包含(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。在其他例示性實施例中，複合物包含至少一個包含以下的次單位：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。在某些實施例中，六個次單位中之每一者包含(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在某些實施例中，複合物包含結合至同一細胞表面受體上之不同抗原決定基的至少兩種單特異性抗體之混合物。

在某些實施例中，複合物包含(a)至少第一次單位結合OX40之第一抗原決定基；及(b)至少第二次單位結合OX40之第二抗原決定基，其中OX40之第一抗原決定基與OX40之第二抗原決定基不同。在例示

性實施例中，第一次單位包含(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3；且其中第二次單位包含(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在某些實施例中，抗原結合區包含雙特異性抗體之兩個臂，且其中雙特異性抗體之各臂結合至同一細胞表面受體上之不同抗原決定基。

在某些實施例中，雙特異性抗體包含(a)至少第一臂結合OX40之第一抗原決定基及(b)至少第二臂結合OX40之第二抗原決定基，其中OX40之第一抗原決定基與OX40之第二抗原決定基不同。在例示性實施例中，第一臂包含(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3；且其中第二臂包含(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺

基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在某些實施例中，Fc區進一步包含用於減弱效應功能之修飾。在例示性實施例中，用於減弱效應功能之修飾包含在一或多個選自由以下組成之群的胺基酸殘基處之胺基酸取代(EU編號)：

- (a)在人類IgG1之Fc區中的297，
- (b)在人類IgG1之Fc區中的234及235，
- (c)在人類IgG1之Fc區中的234、235及329，
- (d)在人類IgG2之Fc區中的234及237，
- (e)在人類IgG4之Fc區中的235、237及318，
- (f)在人類IgG4之Fc區中的228及236，
- (g)在人類IgG2之Fc區中的268、309、330及331，
- (h)在人類IgG1之Fc區中的220、226、229及238，
- (i)在人類IgG1之Fc區中的226、229、233、234及235，
- (j)在人類IgG1之Fc區中的234、235及331，
- (k)在人類IgG1之Fc區中的226及230，及
- (l)在人類IgG1之Fc區中的267及328。

在某些實施例中，用於減弱效應功能之修飾包含一或多個選自由以下組成之群的胺基酸取代(EU編號)：

- (a)在人類IgG1之Fc區中的N297A，
- (b)在人類IgG1之Fc區中的L234A及L235A，
- (c)在人類IgG1之Fc區中的L234A、L235A及P329G，
- (d)在人類IgG2之Fc區中的V234A及G237A，
- (e)在人類IgG4之Fc區中的L235A、G237A及E318A，
- (f)在人類IgG4之Fc區中的S228P及L236E，
- (g)在人類IgG2之Fc區中的118至260或在人類IgG4之Fc區中的261

至447，

(h)在人類IgG2之Fc區中的H268Q、V309L、A330S及A331S，

(i)在人類IgG1之Fc區中的C220S、C226S、C229S及P238S，

(j)在人類IgG1之Fc區中的C226S、C229S、E233P、L234V及L235A，

(k)在人類IgG1之Fc區中的L234F、L235E及P331S，

(l)在人類IgG1之Fc區中的C226S及P230S，及

(m)在人類IgG1之Fc區中的S267E及L328F。

在某些實施例中，用於減弱效應功能之修飾不引起Fc區之糖基化模式之改變。

在某些實施例中，抗原結合複合物增強由複合物所結合之細胞表面受體介導的信號轉導。

在另一態樣中，本申請案提供具有促效劑活性之包含六個次單位之六聚抗原結合複合物，其中各次單位包含至少一種抗原結合多肽，其包含至少一個針對細胞表面受體之抗原結合區及增強六聚體形成之經修飾Fc區，其中經修飾Fc區進一步包含針對減弱之C1q結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)的修飾，且其中該複合物對該複合物所結合之細胞表面受體具有促效劑活性。

在某些實施例中，抗原結合複合物中之各抗原結合多肽結合至同一細胞表面受體。

在某些實施例中，抗原結合區結合至如下細胞表面受體，其為選自由腫瘤壞死因子受體(TNFR)超家族及G-蛋白偶合受體(GPCR)超家族組成之群的受體家族之成員。

在某些實施例中，抗原結合區結合至選自由OX40、死亡受體5(DR5)、CD27、GITR、CD137及Tie2組成之群的細胞表面受體。

在某些實施例中，抗原結合多肽包含抗體之抗原結合區。在某

些實施例中，抗體之抗原結合區係選自由Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、單鏈抗體分子(例如scFv)及抗體可變區組成之群。

在某些實施例中，經修飾Fc區為經修飾人類IgG1 Fc區。

在某些實施例中，針對減弱之C1q結合及/或CDC之修飾包含在人類IgG1之Fc區中的K322A胺基酸取代(EU編號)。

在某些實施例中，經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

(i) P247A、P247C、P247D、P247F、P247G、P247H、P247I、P247K、P247L、P247M、P247N、P247R、P247S、P247T、P247V或P247W；

(ii) I253A、I253D、I253K、I253L、I253M、I253N、I253R、I253S、I253V、I253E、I253Q或I253T；

(iii) S254E、S254F、S254G、S254H、S254I、S254K、S254L、S254P、S254T、S254V或S254W；

(iv) H310A、H310G、H310F、H310K、H310L、H310P、H310R、H310T、H310V、H310W、H310N、H310Q或H310Y；

(v) Q311A、Q311C、Q311E、Q311G、Q311H、Q311F、Q311I、Q311K、Q311L、Q311N、Q311P、Q311R、Q311S、Q311T、Q311W或Q311Y；

(vi) E345A、E345C、E345D、E345G、E345H、E345F、E345I、E345K、E345L、E345M、E345N、E345P、E345Q、E345R、E345S、E345T、E345V、E345W或E345Y；

(vii) D/E356G、D/E356I、D/E356L、D/E356R、D/E356T或D/E356V；

(viii) T359G、T359N、T359P或T359R；

(ix) E382F、E382K、E382L、E382M、E382P、E382V、

E382W 、 E382D 、 E382H 、 E382N 、 E382Q 、 E382S 、 E382T 或 E382Y ；

(x) G385A 、 G385D 、 G385H 、 G385I 、 G385L 、 G385N 、 G385P 、 G385Q 、 G385R 、 G385S 、 G385T 、 G385V 、 G385E 、 G385K 、 G385W或G385Y ；

(xi) Q386A 、 Q386C 、 Q386D 、 Q386E 、 Q386G 、 Q386H 、 Q386F 、 Q386I 、 Q386K 、 Q386L 、 Q386N 、 Q386P 、 Q386R 、 Q386S 、 Q386T 、 Q386V 、 Q386W或Q386Y ；

(xii) E430A 、 E430C 、 E430D 、 E430F 、 E430G 、 E430H 、 E430I 、 E430K 、 E430L 、 E430M 、 E430N 、 E430P 、 E430Q 、 E430R 、 E430S 、 E430T 、 E430V 、 E430W或E430Y ；

(xiii) H433R ；

(xiv) N434D 、 N434E 、 N434G 、 N434K 、 N434R 、 N434S 、 N434V 、 N434W 、 N434H 、 N434Q 、 N434T或N434Y ；

(xv) Y436I 、 Y436K 、 Y436L 、 Y436R 、 Y436S 、 Y436T 、 Y436V 、 Y436W 、 Y436A 、 Y436E 、 Y436F 、 Y436H 、 Y436M 、 Y436N或Y436Q ；

(xvi) Q438C 、 Q438E 、 Q438I 、 Q438K 、 Q438L 、 Q438S 、 Q438T 、 Q438V 、 Q438W 、 Q438Y 、 Q438A 、 Q438G 、 Q438H 、 Q438N 、 Q438Q或Q438R ；

(xvii) K439A 、 K439D 、 K439E 、 K439H 、 K439L 、 K439P 、 K439R 、 K439T 、 K439Y 、 K439Q或K439W ；

(xviii) S440A 、 S440C 、 S440D 、 S440E 、 S440G 、 S440H 、 S440F 、 S440I 、 S440K 、 S440L 、 S440M 、 S440N 、 S440P 、 S440Q 、 S440R 、 S440T 、 S440V 、 S440W或S440Y ； 及

(xix) K447D 、 K447E 、 K447N 、 K447Q ， 或K447之缺失。

在某些實施例中，經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

- (i) P247G；
- (ii) I253L、I253N、I253V或I253Q；
- (iii) S254L；
- (iv) H310P、H310W或H310Q；
- (v) Q311E、Q311L、Q311R或Q311W；
- (vi) E345A、E345D、E345G、E345H、E345F、E345I、E345K、E345L、E345M、E345N、E345P、E345Q、E345R、E345S、E345T、E345V、E345W或E345Y；
- (vii) D/E356R；
- (viii) T359R；
- (ix) E382K、E382L、E382V、E382D、E382Q或E382S；
- (x) G385D、G385N、G385R、G385E或G385K；
- (xi) Q386 K；
- (xii) E430A、E430D、E430F、E430G、E430H、E430I、E430K、E430L、E430M、E430N、E430P、E430Q、E430R、E430S、E430T、E430V、E430W或E430Y；
- (xiii) H433R；
- (xiv) N434K、N434R、N434W、N434H或N434Q；
- (xv) Y436I、Y436S、Y436T、Y436V、Y436N或Y436Q；
- (xvi) Q438C、Q438L、Q438S、Q438T或Q438N；
- (xvii) K439D、K439E、K439H、K439R或K439Q；
- (xviii) S440D、S440E、S440Q、S440W或S440Y；及
- (xix) K447D、K447E、K447N、K447Q，或K447之缺失。

在某些實施例中，經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之

群的胺基酸修飾：

- (i) P247D、P247F、P247G、P247K、P247R或P247S；
- (ii) I253V；
- (iii) S254G、S254I或S254L；
- (iv) Q311I、Q311K、Q311L、Q311P或Q311W；
- (v) E345A、E345C、E345F、E345I、E345K、E345L、E345M、E345N、E345P、E345S、E345T、E345V、E345W或E345Y；
- (vi) D/E356I、D/E356L、D/E356R、D/E356T或D/E356V；
- (vii) T359N；
- (viii) E382L或E382V；
- (ix) G385A、G385D、G385H、G385I、G385L、G385N、G385P、G385Q、G385R、G385S、G385T、G385V、G385E、G385K、G385W或G385Y；
- (x) Q386K；
- (xi) E430A、E430F、E430H、E430L、E430P、E430R、E430S、E430V、E430W或E430Y；
- (xii) N434W；
- (xiii) Y436I；及
- (xiv) S440D。

在某些實施例中，經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸取代：在人類IgG1之Fc區中的E345R、E430G及S440Y (EU編號)。在某些實施例中，經修飾Fc區包含選自由以下組成之群的單一胺基酸取代：在人類IgG1之Fc區中的E345R、E430G及S440Y (EU編號)。在某些實施例中，經修飾Fc區包含一組選自由以下組成之群的胺基酸取代：(a) E345R及E430G，(b) E345R及S440Y，(c) E430G及S440Y，其中取代在人類IgG1之Fc區中(EU編號)。在某些實

施例中，經修飾Fc區包含在人類IgG1之Fc區中的胺基酸取代E345R、E430G及S440Y (EU編號)。

在某些實施例中，抗原結合區包含來自單特異性抗體、雙特異性抗體或多特異性抗體之抗原結合區。

在某些實施例中，各抗原結合區來自結合至同一細胞表面受體之單特異性抗體。

在某些實施例中，各抗原結合區來自結合至OX40之單特異性抗體。在例示性實施例中，複合物包含至少一個包含以下的次單位：

(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。在某些實施例中，六個次單位中之每一者包含(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。在其他例示性實施例中，複合物包含至少一個包含以下的次單位：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。在某些實施例中，六個次單位中之每一者包含(a) VH結構域，其包含：(i)包

含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在某些實施例中，複合物包含結合至同一細胞表面受體上之不同抗原決定基的至少兩種單特異性抗體之混合物。

在某些實施例中，複合物包含(a)至少第一次單位結合OX40之第一抗原決定基；及(b)至少第二次單位結合OX40之第二抗原決定基，其中OX40之第一抗原決定基與OX40之第二抗原決定基不同。在例示性實施例中，第一次單位包含(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3；且其中第二次單位包含(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在某些實施例中，抗原結合區包含雙特異性抗體之兩個臂，且其中雙特異性抗體之各臂結合至同一細胞表面受體上之不同抗原決定基。

在某些實施例中，雙特異性抗體包含(a)至少第一臂結合OX40之第一抗原決定基及(b)至少第二臂結合OX40之第二抗原決定基，其中

OX40之第一抗原決定基與OX40之第二抗原決定基不同。在例示性實施例中，第一臂包含(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3；且其中第二臂包含(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在某些實施例中，Fc區進一步包含用於減弱效應功能之修飾。在例示性實施例中，用於減弱效應功能之修飾包含在一或多個選自由以下組成之群的胺基酸殘基處之胺基酸取代(EU編號)：

- (a)在人類IgG1之Fc區中的297，
- (b)在人類IgG1之Fc區中的234及235，
- (c)在人類IgG1之Fc區中的234、235及329，
- (d)在人類IgG2之Fc區中的234及237，
- (e)在人類IgG4之Fc區中的235、237及318，
- (f)在人類IgG4之Fc區中的228及236，
- (g)在人類IgG2之Fc區中的268、309、330及331，
- (h)在人類IgG1之Fc區中的220、226、229及238，
- (i)在人類IgG1之Fc區中的226、229、233、234及235，
- (j)在人類IgG1之Fc區中的234、235及331，
- (k)在人類IgG1之Fc區中的226及230，及

(l)在人類IgG1之Fc區中的267及328。

在某些實施例中，用於減弱效應功能之修飾包含一或多個選自由以下組成之群的胺基酸取代(EU編號)：

(a)在人類IgG1之Fc區中的N297A，

(b)在人類IgG1之Fc區中的L234A及L235A，

(c)在人類IgG1之Fc區中的L234A、L235A及P329G，

(d)在人類IgG2之Fc區中的V234A及G237A，

(e)在人類IgG4之Fc區中的L235A、G237A及E318A，

(f)在人類IgG4之Fc區中的S228P及L236E，

(g)在人類IgG2之Fc區中的118至260或在人類IgG4之Fc區中的261至447，

(h)在人類IgG2之Fc區中的H268Q、V309L、A330S及A331S，

(i)在人類IgG1之Fc區中的C220S、C226S、C229S及P238S，

(j)在人類IgG1之Fc區中的C226S、C229S、E233P、L234V及L235A，

(k)在人類IgG1之Fc區中的L234F、L235E及P331S，

(l)在人類IgG1之Fc區中的C226S及P230S，及

(m)在人類IgG1之Fc區中的S267E及L328F。

在某些實施例中，用於減弱效應功能之修飾不引起Fc區之糖基化模式之改變。

在某些實施例中，抗原結合複合物增強由複合物所結合之細胞表面受體介導的信號轉導。

在另一態樣中，本申請案提供抗原結合多肽，其包含針對細胞表面受體之抗原結合區及經修飾Fc區，其中經修飾Fc區包含(i)增強抗原結合多肽之六聚體形成的修飾，及(ii)減弱效應功能之修飾。

在某些實施例中，抗原結合多肽結合至如下細胞表面受體，其

為選自由腫瘤壞死因子受體(TNFR)超家族及G-蛋白偶合受體(GPCR)超家族組成之群的受體家族之成員。

在某些實施例中，抗原結合多肽結合至選自由OX40、DR5、GITR、CD27、CD137及Tie2組成之群的細胞表面受體。

在某些實施例中，抗原結合多肽包含抗體之抗原結合區。在某些實施例中，抗體之抗原結合區係選自由Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、單鏈抗體分子(例如scFv)及抗體可變區組成之群。

在某些實施例中，經修飾Fc區為經修飾人類IgG1 Fc區。

在某些實施例中，經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

(i) P247A、P247C、P247D、P247F、P247G、P247H、P247I、P247K、P247L、P247M、P247N、P247R、P247S、P247T、P247V或P247W；

(ii) I253A、I253D、I253K、I253L、I253M、I253N、I253R、I253S、I253V、I253E、I253Q或I253T；

(iii) S254E、S254F、S254G、S254H、S254I、S254K、S254L、S254P、S254T、S254V或S254W；

(iv) H310A、H310G、H310F、H310K、H310L、H310P、H310R、H310T、H310V、H310W、H310N、H310Q或H310Y；

(v) Q311A、Q311C、Q311E、Q311G、Q311H、Q311F、Q311I、Q311K、Q311L、Q311N、Q311P、Q311R、Q311S、Q311T、Q311W或Q311Y；

(vi) E345A、E345C、E345D、E345G、E345H、E345F、E345I、E345K、E345L、E345M、E345N、E345P、E345Q、E345R、E345S、E345T、E345V、E345W或E345Y；

(vii) D/E356G、D/E356I、D/E356L、D/E356R、D/E356T或

D/E356V ;

(viii) T359G 、 T359N 、 T359P或T359R ;

(ix) E382F 、 E382K 、 E382L 、 E382M 、 E382P 、 E382V 、
E382W 、 E382D 、 E382H 、 E382N 、 E382Q 、 E382S 、 E382T 或
E382Y ;

(x) G385A 、 G385D 、 G385H 、 G385I 、 G385L 、 G385N 、
G385P 、 G385Q 、 G385R 、 G385S 、 G385T 、 G385V 、 G385E 、
G385K 、 G385W或G385Y ;

(xi) Q386A 、 Q386C 、 Q386D 、 Q386E 、 Q386G 、 Q386H 、
Q386F 、 Q386I 、 Q386K 、 Q386L 、 Q386N 、 Q386P 、 Q386R 、
Q386S 、 Q386T 、 Q386V 、 Q386W或Q386Y ;

(xii) E430A 、 E430C 、 E430D 、 E430F 、 E430G 、 E430H 、
E430I 、 E430K 、 E430L 、 E430M 、 E430N 、 E430P 、 E430Q 、 E430R 、
E430S 、 E430T 、 E430V 、 E430W或E430Y ;

(xiii) H433R ;

(xiv) N434D 、 N434E 、 N434G 、 N434K 、 N434R 、 N434S 、
N434V 、 N434W 、 N434H 、 N434Q 、 N434T或N434Y ;

(xv) Y436I 、 Y436K 、 Y436L 、 Y436R 、 Y436S 、 Y436T 、
Y436V 、 Y436W 、 Y436A 、 Y436E 、 Y436F 、 Y436H 、 Y436M 、
Y436N或Y436Q ;

(xvi) Q438C 、 Q438E 、 Q438I 、 Q438K 、 Q438L 、 Q438S 、
Q438T 、 Q438V 、 Q438W 、 Q438Y 、 Q438A 、 Q438G 、 Q438H 、
Q438N 、 Q438Q或Q438R ;

(xvii) K439A 、 K439D 、 K439E 、 K439H 、 K439L 、 K439P 、
K439R 、 K439T 、 K439Y 、 K439Q或K439W ;

(xviii) S440A 、 S440C 、 S440D 、 S440E 、 S440G 、 S440H 、

S440F、S440I、S440K、S440L、S440M、S440N、S440P、S440Q、S440R、S440T、S440V、S440W或S440Y；及

(xix) K447D、K447E、K447N、K447Q，或K447之缺失。

在某些實施例中，經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

(i) P247G；

(ii) I253L、I253N、I253V或I253Q；

(iii) S254L；

(iv) H310P、H310W或H310Q；

(v) Q311E、Q311L、Q311R或Q311W；

(vi) E345A、E345D、E345G、E345H、E345F、E345I、E345K、E345L、E345M、E345N、E345P、E345Q、E345R、E345S、E345T、E345V、E345W或E345Y；

(vii) D/E356R；

(viii) T359R；

(ix) E382K、E382L、E382V、E382D、E382Q或E382S；

(x) G385D、G385N、G385R、G385E或G385K；

(xi) Q386 K；

(xii) E430A、E430D、E430F、E430G、E430H、E430I、E430K、E430L、E430M、E430N、E430P、E430Q、E430R、E430S、E430T、E430V、E430W或E430Y；

(xiii) H433R；

(xiv) N434K、N434R、N434W、N434H或N434Q；

(xv) Y436I、Y436S、Y436T、Y436V、Y436N或Y436Q；

(xvi) Q438C、Q438L、Q438S、Q438T或Q438N；

(xvii) K439D、K439E、K439H、K439R或K439Q；

(xviii) S440D、S440E、S440Q、S440W或S440Y；及

(xix) K447D、K447E、K447N、K447Q，或K447之缺失。

在某些實施例中，經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

(i) P247D、P247F、P247G、P247K、P247R或P247S；

(ii) I253V；

(iii) S254G、S254I或S254L；

(iv) Q311I、Q311K、Q311L、Q311P或Q311W；

(v) E345A、E345C、E345F、E345I、E345K、E345L、E345M、E345N、E345P、E345S、E345T、E345V、E345W或E345Y；

(vi) D/E356I、D/E356L、D/E356R、D/E356T或D/E356V；

(vii) T359N；

(viii) E382L或E382V；

(ix) G385A、G385D、G385H、G385I、G385L、G385N、G385P、G385Q、G385R、G385S、G385T、G385V、G385E、G385K、G385W或G385Y；

(x) Q386K；

(xi) E430A、E430F、E430H、E430L、E430P、E430R、E430S、E430V、E430W或E430Y；

(xii) N434W；

(xiii) Y436I；及

(xiv) S440D。

在一例示性實施例中，經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸取代：在人類IgG1之Fc區中的E345R、E430G及S440Y (EU編號)。在一例示性實施例中，經修飾Fc區包含選自由以下組成之群的單一胺基酸取代：在人類IgG1之Fc區中的E345R、E430G

及S440Y(EU編號)。在一例示性實施例中，經修飾Fc區包含一組選自由以下組成之群的胺基酸取代：(a) E345R及E430G，(b) E345R及S440Y，(c) E430G及S440Y，其中取代在人類IgG1之Fc區中(EU編號)。在一例示性實施例中，經修飾Fc區包含在人類IgG1之Fc區中的胺基酸取代E345R、E430G及S440Y(EU編號)。

在某些實施例中，抗原結合多肽包含來自單特異性抗體、雙特異性抗體或多特異性抗體之抗原結合區。

在某些實施例中，抗原結合區結合至OX40。在一例示性實施例中，抗原結合區包含(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。在一例示性實施例中，抗原結合區包含(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在某些實施例中，抗原結合區包含雙特異性抗體之兩個臂，且其中雙特異性抗體之各臂結合至同一細胞表面受體上之不同抗原決定基。

在某些實施例中，雙特異性抗體包含(a)至少第一臂結合OX40之第一抗原決定基及(b)至少第二臂結合OX40之第二抗原決定基，其中OX40之第一抗原決定基與OX40之第二抗原決定基不同。在一例示性

實施例中，第一臂包含(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3；且第二臂包含(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在例示性實施例中，用於減弱效應功能之修飾包含在一或多個選自由以下組成之群的胺基酸殘基處之胺基酸取代(EU編號)：

- (a)在人類IgG1之Fc區中的297，
- (b)在人類IgG1之Fc區中的234及235，
- (c)在人類IgG1之Fc區中的234、235及329，
- (d)在人類IgG2之Fc區中的234及237，
- (e)在人類IgG4之Fc區中的235、237及318，
- (f)在人類IgG4之Fc區中的228及236，
- (g)在人類IgG2之Fc區中的268、309、330及331，
- (h)在人類IgG1之Fc區中的220、226、229及238，
- (i)在人類IgG1之Fc區中的226、229、233、234及235，
- (j)在人類IgG1之Fc區中的234、235及331 (EU編號)，
- (k)在人類IgG1之Fc區中的226及230，及
- (l)在人類IgG1之Fc區中的267及328。

在某些實施例中，用於減弱效應功能之修飾包含一或多個選自

由以下組成之群的胺基酸取代(EU編號)：

- (a)在人類IgG1之Fc區中的N297A，
- (b)在人類IgG1之Fc區中的L234A及L235A，
- (c)在人類IgG1之Fc區中的L234A、L235A及P329G，
- (d)在人類IgG2之Fc區中的V234A及G237A，
- (e)在人類IgG4之Fc區中的L235A、G237A及E318A，
- (f)在人類IgG4之Fc區中的S228P及L236E，
- (g)在人類IgG2之Fc區中的118至260或在人類IgG4之Fc區中的261至447，
- (h)在人類IgG2之Fc區中的H268Q、V309L、A330S及A331S，
- (i)在人類IgG1之Fc區中的C220S、C226S、C229S及P238S，
- (j)在人類之Fc區中的C226S、C229S、E233P、L234V及L235A，
- (k)在人類IgG1之Fc區中的L234F、L235E及P331S，
- (l)在人類IgG1之Fc區中的C226S及P230S，及
- (m)在人類IgG1之Fc區中的S267E及L328F。

在某些實施例中，用於減弱效應功能之修飾不引起Fc區之糖基化模式之改變。

在另一態樣中，本申請案提供包含六種根據本文中描述之實施例中之任一者的抗原結合多肽的六聚體。

在另一態樣中，本申請案提供將個體中之細胞表面受體促效之方法，其包含向該個體投與根據本文中描述之實施例中之任一者的複合物或抗原結合多肽。

在某些實施例中，六聚體增強藉由複合物、六聚體或抗原結合多肽所結合之細胞表面受體介導的信號轉導。

在另一態樣中，本申請案提供增加抗原結合多肽之促效劑活性之方法，其包含：(a)提供抗原結合多肽，其包含針對細胞表面受體

之抗原結合區及Fc區，及(b)將修飾引入至Fc區中，其中修飾增強抗原結合多肽之六聚體形成，且其中與六聚體之個別次單位相比，六聚體具有增加之對抗原結合多肽所結合之細胞表面受體的促效劑活性。

在某些實施例中，細胞表面受體為選自由腫瘤壞死因子受體(TNFR)超家族及G-蛋白偶合受體(GPCR)超家族組成之群的受體家族之成員。在一例示性實施例中，細胞表面受體係選自由OX40、DR5、GITR、CD27、CD137及Tie2組成之群。

在某些實施例中，抗原結合多肽包含抗體之抗原結合區。在例示性實施例中，抗體之抗原結合區係選自由Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、單鏈抗體分子(例如scFv)及抗體可變區組成之群。

在某些實施例中，經修飾Fc區為經修飾人類IgG1 Fc區。

在某些實施例中，Fc區進一步包含針對減弱之C1q結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)之修飾。在例示性實施例中，針對減弱之C1q結合及/或CDC之修飾包含在人類IgG1之Fc區中的K322A胺基酸取代(EU編號)。

在某些實施例中，經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

(i) P247A、P247C、P247D、P247F、P247G、P247H、P247I、P247K、P247L、P247M、P247N、P247R、P247S、P247T、P247V或P247W；

(ii) I253A、I253D、I253K、I253L、I253M、I253N、I253R、I253S、I253V、I253E、I253Q或I253T；

(iii) S254E、S254F、S254G、S254H、S254I、S254K、S254L、S254P、S254T、S254V或S254W；

(iv) H310A、H310G、H310F、H310K、H310L、H310P、H310R、H310T、H310V、H310W、H310N、H310Q或H310Y；

(v) Q311A、Q311C、Q311E、Q311G、Q311H、Q311F、Q311I、Q311K、Q311L、Q311N、Q311P、Q311R、Q311S、Q311T、Q311W或Q311Y；

(vi) E345A、E345C、E345D、E345G、E345H、E345F、E345I、E345K、E345L、E345M、E345N、E345P、E345Q、E345R、E345S、E345T、E345V、E345W或E345Y；

(vii) D/E356G、D/E356I、D/E356L、D/E356R、D/E356T或D/E356V；

(viii) T359G、T359N、T359P或T359R；

(ix) E382F、E382K、E382L、E382M、E382P、E382V、E382W、E382D、E382H、E382N、E382Q、E382S、E382T或E382Y；

(x) G385A、G385D、G385H、G385I、G385L、G385N、G385P、G385Q、G385R、G385S、G385T、G385V、G385E、G385K、G385W或G385Y；

(xi) Q386A、Q386C、Q386D、Q386E、Q386G、Q386H、Q386F、Q386I、Q386K、Q386L、Q386N、Q386P、Q386R、Q386S、Q386T、Q386V、Q386W或Q386Y；

(xii) E430A、E430C、E430D、E430F、E430G、E430H、E430I、E430K、E430L、E430M、E430N、E430P、E430Q、E430R、E430S、E430T、E430V、E430W或E430Y；

(xiii) H433R；

(xiv) N434D、N434E、N434G、N434K、N434R、N434S、N434V、N434W、N434H、N434Q、N434T或N434Y；

(xv) Y436I、Y436K、Y436L、Y436R、Y436S、Y436T、Y436V、Y436W、Y436A、Y436E、Y436F、Y436H、Y436M、

Y436N或Y436Q；

(xvi) Q438C、Q438E、Q438I、Q438K、Q438L、Q438S、Q438T、Q438V、Q438W、Q438Y、Q438A、Q438G、Q438H、Q438N、Q438Q或Q438R；

(xvii) K439A、K439D、K439E、K439H、K439L、K439P、K439R、K439T、K439Y、K439Q或K439W；

(xviii) S440A、S440C、S440D、S440E、S440G、S440H、S440F、S440I、S440K、S440L、S440M、S440N、S440P、S440Q、S440R、S440T、S440V、S440W或S440Y；及

(xix) K447D、K447E、K447N、K447Q，或K447之缺失。

在某些實施例中，經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

(i) P247G；

(ii) I253L、I253N、I253V或I253Q；

(iii) S254L；

(iv) H310P、H310W或H310Q；

(v) Q311E、Q311L、Q311R或Q311W；

(vi) E345A、E345D、E345G、E345H、E345F、E345I、E345K、E345L、E345M、E345N、E345P、E345Q、E345R、E345S、E345T、E345V、E345W或E345Y；

(vii) D/E356R；

(viii) T359R；

(ix) E382K、E382L、E382V、E382D、E382Q或E382S；

(x) G385D、G385N、G385R、G385E或G385K；

(xi) Q386 K；

(xii) E430A、E430D、E430F、E430G、E430H、E430I、

E430K、E430L、E430M、E430N、E430P、E430Q、E430R、E430S、
E430T、E430V、E430W或E430Y；

(xiii) H433R；

(xiv) N434K、N434R、N434W、N434H或N434Q；

(xv) Y436I、Y436S、Y436T、Y436V、Y436N或Y436Q；

(xvi) Q438C、Q438L、Q438S、Q438T或Q438N；

(xvii) K439D、K439E、K439H、K439R或K439Q；

(xviii) S440D、S440E、S440Q、S440W或S440Y；及

(xix) K447D、K447E、K447N、K447Q，或K447之缺失。

在某些實施例中，經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之
群的胺基酸修飾：

(i) P247D、P247F、P247G、P247K、P247R或P247S；

(ii) I253V；

(iii) S254G、S254I或S254L；

(iv) Q311I、Q311K、Q311L、Q311P或Q311W；

(v) E345A、E345C、E345F、E345I、E345K、E345L、E345M、
E345N、E345P、E345S、E345T、E345V、E345W或E345Y；

(vi) D/E356I、D/E356L、D/E356R、D/E356T或D/E356V；

(vii) T359N；

(viii) E382L或E382V；

(ix) G385A、G385D、G385H、G385I、G385L、G385N、
G385P、G385Q、G385R、G385S、G385T、G385V、G385E、
G385K、G385W或G385Y；

(x) Q386K；

(xi) E430A、E430F、E430H、E430L、E430P、E430R、E430S、
E430V、E430W或E430Y；

(xii) N434W；

(xiii) Y436I；及

(xiv) S440D。

在某些實施例中，經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸取代：在人類IgG1之Fc區中的E345R、E430G及S440Y (EU編號)。在例示性實施例中，經修飾Fc區包含選自由以下組成之群的單一胺基酸取代：在人類IgG1之Fc區中的E345R、E430G及S440Y (EU編號)。在例示性實施例中，經修飾Fc區包含一組選自由以下組成之群的胺基酸取代：(a) E345R及E430G，(b) E345R及S440Y，(c) E430G及S440Y，其中取代在人類IgG1之Fc區中(EU編號)。在例示性實施例中，經修飾Fc區包含在人類IgG1之Fc區中的胺基酸取代E345R、E430G及S440Y (EU編號)。

在某些實施例中，抗原結合區包含來自單特異性抗體、雙特異性抗體或多特異性抗體之抗原結合區。

在某些實施例中，抗原結合區結合至OX40。在例示性實施例中，抗原結合區包含(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。在例示性實施例中，抗原結合區包含(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的

HVR-L3。

在某些實施例中，Fc區進一步包含用於減弱效應功能之修飾。在例示性實施例中，用於減弱效應功能之修飾包含在一或多個選自由以下組成之群的胺基酸殘基處之胺基酸取代(EU編號)：

- (a)在人類IgG1之Fc區中的297，
- (b)在人類IgG1之Fc區中的234及235，
- (c)在人類IgG1之Fc區中的234、235及329，
- (d)在人類IgG2之Fc區中的234及237，
- (e)在人類IgG4之Fc區中的235、237及318，
- (f)在人類IgG4之Fc區中的228及236，
- (g)在人類IgG2之Fc區中的268、309、330及331，
- (h)在人類IgG1之Fc區中的220、226、229及238，
- (i)在人類IgG1之Fc區中的226、229、233、234及235，
- (j)在人類IgG1之Fc區中的234、235及331，
- (k)在人類IgG1之Fc區中的226及230，及
- (l)在人類IgG1之Fc區中的267及328。

在某些實施例中，用於減弱效應功能之修飾包含一或多個選自由以下組成之群的胺基酸取代(EU編號)：

- (a)在人類IgG1之Fc區中的N297A，
- (b)在人類IgG1之Fc區中的L234A及L235A，
- (c)在人類IgG1之Fc區中的L234A、L235A及P329G，
- (d)在人類IgG2之Fc區中的V234A及G237A，
- (e)在人類IgG4之Fc區中的L235A、G237A及E318A，
- (f)在人類IgG4之Fc區中的S228P及L236E，

(g)在人類IgG2之Fc區中的118至260或在人類IgG4之Fc區中的261至447，

(h)在人類IgG2之Fc區中的H268Q、V309L、A330S及A331S，

(i)在人類IgG1之Fc區中的C220S、C226S、C229S及P238S，

(j)在人類IgG1之Fc區中的C226S、C229S、E233P、L234V及L235A，

(k)在人類IgG1之Fc區中的L234F、L235E及P331S，

(l)在人類IgG1之Fc區中的C226S及P230S，及

(m)在人類IgG1之Fc區中的S267E及L328F。

在某些實施例中，用於減弱效應功能之修飾不引起Fc區之糖基化模式之改變。

在某些實施例中，六聚體增強藉由六聚體所結合之細胞表面受體介導的信號轉導。

在另一態樣中，本申請案提供鑑定對細胞表面受體具有促效劑活性之抗原結合多肽之方法，其包含：(a)提供複數種六聚抗原結合複合物，其中各複合物包含六個次單位，各包含抗原結合多肽，該抗原結合多肽包含至少一個抗原結合區及增強六聚體形成之經修飾Fc區；(b)針對細胞表面受體篩選抗原結合複合物；及(c)選擇對該細胞表面受體具有促效劑活性之抗原結合複合物。

在某些實施例中，Fc區進一步包含減弱效應功能之修飾。

在另一態樣中，本申請案提供編碼本文中描述之複合物或抗原結合多肽中的任一者的核酸。

在另一態樣中，本申請案提供載體，其包含編碼本文中描述之複合物或抗原結合多肽中的任一者的核酸。在某些實施例中，載體為表現載體。

在另一態樣中，本申請案提供包含載體之宿主細胞，該載體包含編碼本文中描述之複合物或抗原結合多肽中的任一者的核酸。在某些實施例中，宿主細胞為原核或真核。

在另一態樣中，本申請案提供製造具有促效劑活性之抗原結合多肽之方法，其包含將包含包括編碼本文中描述之複合物或抗原結合多肽中的任一者的核酸的載體之宿主細胞在適用於表現編碼複合物或抗原結合多肽之核酸的條件下培養。在某些實施例中，方法可進一步包含自宿主細胞回收複合物、六聚體或多肽。

在另一態樣中，本申請案提供包含本文中描述之複合物或抗原結合多肽中的任一者及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

應理解，可組合本文所描述之各種實施例的一種、一些或所有特性以形成本發明之其他實施例。本發明之此等及其他態樣對熟習此項技術者變得顯而易知。本發明之此等及其他實施例藉由下文之【實施方式】進一步描述。

【圖式簡單說明】

圖1顯示分析型尺寸排外層析法(SEC)層析圖，其展現相對於天然IgG1標準物對照，hu1A7及hu4D5填充六聚及單體物質之RGY變異版本。

圖2顯示RGY hu4D5抗體之尺寸排外層析法-多角度光散射(SEC-MALS)資料，確認主要六聚(865 kDa)物質之存在。亦觀測到單體(157 kDa)抗體之較小群體。

圖3顯示分析型SEC層析圖，其展現所有三個RGY取代對於促進溶液中之六聚體形成為必需的。所有抗體在hu4D5 IgG1的情況下經構築、產生及測試。WT = 天然IgG1，RGY = E345R/E430G/S440Y，R = E345R，G = E430G，Y = S440Y，RG = E345R/E430G，RY = E345R/S440Y，且GY = E430G/S440Y。

圖4顯示在含有六聚體促進取代RGY與效應減弱取代N297G或LALAPG之組合的hu4D5抗體上的分析型SEC層析圖。資料展現使用N297G用於效應減弱不允許六聚合，而LALAPG允許六聚合。

圖5顯示在含有六聚體促進取代RGY與效應減弱取代N297G或LALAPG之組合的hu1A7抗體上的分析型SEC層析圖。資料展現使用N297G用於效應減弱不允許六聚合，而LALAPG允許六聚合。

圖6顯示藉由抗OX40或對照抗體在抗-CD3抗體及CD80+FcγRIIa+ L細胞存在下CD4+記憶T細胞增殖之共刺激。藉由細胞效價glo (Promega)監測T細胞增殖。抗體為如下：1A7 =人類化1A7天然IgG1，1A7 RGY =人類化1A7 RGY IgG1，4D5 =人類化4D5天然IgG1，4D5 RGY =人類化4D5 RGY IgG1。

圖7顯示如藉由IL-13及IL-5之釋放所量測，藉由抗OX40或對照抗體，CD4+記憶T細胞活化之共刺激。抗體如圖6中所描述。

圖8顯示藉由抗OX40或對照抗體在抗-CD3抗體及CD80+及FcγRIIa+ L細胞存在下CD4+記憶T細胞之共刺激。T細胞增殖及活化藉由細胞效價glo (上圖)及IL-13之釋放(下圖)監測。

圖9顯示酶聯免疫吸附分析(ELISA)資料，其展現混合RGY變異抗體彼此交換以形成多特異性六聚體複合物。將指示之抗OX40 (1A7)及抗Her2 (4D5)抗體混合及在具有OX40抗原之培養板上捕獲。在洗滌之後，用生物素化Her2及HRP-抗生蛋白鏈菌素偵測抗體複合物。

圖10顯示來自同基因型EMT6小鼠癌症模型之藥物動力學(PK)資料，其展現相對於天然人類IgG1抗體(實心符號及實線)，RGY變異抗體(空心符號及虛線)快速清除。PK ELISA使用綿羊抗人類IgG抗體來自血清捕捉測試物品及山羊抗人類IgG-HRP來偵測。一些測試物品之第7天及第14天時間點之不存在指示資料低於偵測界限。

圖11顯示來自同基因型EMT6小鼠癌症模型之腫瘤體積資料，其展現儘管其快速清除率，RGY變異抗體相對於其親本抗體增強抗腫瘤活性，且此外在不存在Fc受體介導之交聯的情況下促進OX40受體之促效劑活性。

圖12顯示分析型SEC層析圖，其展現所有三個RGY取代對於促進溶液中之六聚體形成為必需的。所有抗體在hu1A7 IgG1的情況下經構築、產生及測試。WT = 天然IgG1，RGY = E345R/E430G/S440Y，R = E345R，G = E430G，Y = S440Y，RG = E345R/E430G，RY = E345R/S440Y，且GY = E430G/S440Y。

圖13顯示藉由抗OX40或對照抗體在抗-CD3抗體及CD80+FcγRIIa+ L細胞存在下CD4+記憶T細胞增殖之共刺激。藉由細胞效價glo (Promega)監測T細胞增殖。頂部圖顯示關於hu1A7抗體之資料而底部圖顯示關於hu3C8抗體之資料。兩幅圖中之hIgG1 (實心菱形)為hu1A7_hIgG1抗體。兩幅圖中之陰性對照抗體(Neg Cntrl Ab)為抗-Her2 4D5 hIgG1 (RGY/LALAPG)。

圖14顯示來自同基因型EMT6小鼠癌症模型之腫瘤體積資料，其展現RG及RY變異抗體相對於其親本抗體增強抗腫瘤活性且在不存在Fc受體介導之交聯的情況下促進OX40受體之促效劑活性。

圖15顯示單獨及以1:1混合物形式測試之h1A7及h3C8之RY LALAPG變異體之T細胞增殖(頂部圖)及細胞因子釋放(底部圖)資料。x軸上之抗體濃度表示總抗體，且因此對於混合物(h1A7 RY LALAPG + h3C8 RY LALAPG)，組分抗體中之每一者相對於其單獨測試之點處於其濃度之50%下。細胞+ aCD3指示細胞僅加抗CD3，即無h1A7或h3C8抗體(陰性對照)。

圖16顯示細胞存活率資料，其針對非六聚hIgG1對照比較RGY及RGY/LALAPG變異抗DR5抗體。

圖17顯示變異抗DR5抗體針對HEK293細胞促進細胞凋亡之能力。活性資料表示在轉染抗體重鏈及輕鏈DNA後24小時在細胞效價glo分析中之發光。

圖18顯示相對於未轉染細胞變異抗DR5抗體之摺疊細胞存活率

(自圖17計算)與針對相同單一、雙重及三重RGY變異體之h1A7抗OX40抗體之摺疊T細胞活化之間的相關性。

圖19顯示抗Tie2抗體之分析型SEC層析圖。

圖20顯示RGY抗Tie2之促效劑活性超過天然配位體Ang1。

圖21展現相對於二價抗Tie2抗體，RGY抗Tie2顯示強促效劑活性。活性使用市售均質時差式螢光(HTRF)分析(Cisbio)量測大鼠主動脈內皮細胞(RAEC)中AKT之磷酸化(pAKT)。

圖22A及22B顯示Fc工程改造抗DR5抗體針對293個細胞之抗增殖活性。資料表示在轉染後48小時(圖22A)或22小時(圖22B)的細胞存活率。黑條突顯未轉染、天然IgG1、IgG1 LALAPG、RGY及RGY LALAPG變異體之資料。22B中未轉染細胞之條表示在0小時的細胞存活率。

圖23顯示ELISA資料，其展現LALAPG及LALAPG/K322A變異體消除RGY六聚抗體與人類C1q之結合。

圖24A及24B顯示藉由Fc變異抗OX40抗體在Fc受體阻斷抗體存在(圖24A)或不存在(圖24B)下之T細胞活化。

圖25A及25B顯示藉由變異hu1A7抗OX40抗體在表現FcγRIIa及B7-1兩者(圖25A)或僅表現FcγRIIa (圖25B)之L細胞存在下的T細胞共活化。

圖26A及26B顯示藉由變異hu3C8抗OX40抗體在表現FcγRIIa及B7-1兩者(圖26A)或僅表現FcγRIIa (圖26B)之L細胞存在下的T細胞共活化。

圖27顯示藉由變異hu1A7抗OX40抗體在僅表現FcγRIIa之L細胞存在下的T細胞共活化。用抗體操作之所有組包括使用抗CD3抗體進行CD3刺激。

【實施方式】

I. 定義

術語「多肽」或「蛋白質」在本文中可互換使用，係指任何長度之胺基酸之聚合物。聚合物可為直鏈或分支鏈，其可包含經修飾之胺基酸，且其可雜有非胺基酸。術語亦包涵已天然或藉由干預經修飾的胺基酸聚合物；干預例如雙硫鍵形成、糖基化、脂質化、乙醯化、磷酸化，或任何其他操作或修飾，諸如與標記組分或毒素結合。定義內亦包括例如含有胺基酸之一或多種類似物(包括例如非天然胺基酸等)以及此項技術中已知之其他修飾的多肽。如本文所用之術語「多肽」及「蛋白質」特別包涵抗體。

術語「抗體」在本文中以最廣泛意義使用且涵蓋各種抗體結構，包括(但不限於)單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)及抗體片段，只要其展示所需抗原結合活性。術語「免疫球蛋白」(Ig)在本文中可與抗體互換使用。

抗體為天然存在之免疫球蛋白分子，均基於免疫球蛋白摺疊，其具有不同結構。舉例而言，IgG抗體具有兩個「重」鏈及兩個「輕」鏈，其經二硫鍵鍵結以形成功能抗體。各重鏈及輕鏈自身包含「恆定」(C)及「可變」(V)區。V區決定抗體之抗原結合特異性，而C區在與免疫效應子之非抗原特異性相互作用中提供結構支撐及功能。抗體或抗體之抗原結合片段之抗原結合特異性為抗體特異性結合至特定抗原之能力。

術語「可變」係指如下事實，可變結構域之某些部分在抗體之中在序列方面廣泛地不同，且用於各特定抗體對於其特定抗原之結合及特異性。然而，可變性並非均勻分佈於抗體之整個可變結構域中。其集中於三個片段中，在輕鏈及重鏈可變結構域兩者中，其稱作高變區。可變結構域之更高度保守部分稱為構架區(FR)。天然重鏈及輕鏈之可變結構域各自包含由三個高變區連接之四個FR，該等FR大體上

採用 β -片層組態，該等高變區形成連接 β -片層結構之環且在一些情況下形成 β -片層結構之一部分。各鏈中之高變區藉由FR緊密接近結合在一起，且與來自另一鏈之高變區一起促成抗體之抗原結合位點之形成(參見Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))。恆定結構域不直接參與抗體與抗原之結合，但展示各種效應功能，諸如使抗體參與抗體依賴性細胞毒性(ADCC)。

如本文所用之術語「高變區」或「HVR」係指抗體可變結構域中序列高變(「互補決定區」或「CDR」)及/或形成結構定義環(「高變環」)及/或含有抗原接觸殘基(「抗原觸點」)之各個區域。一般而言，抗體包含六個HVR：三個在VH (H1、H2、H3)中，且三個在VL (L1、L2、L3)中。在本文中，例示性HVR包括：

(a) 出現在胺基酸殘基26-32 (L1)、50-52 (L2)、91-96 (L3)、26-32 (H1)、53-55 (H2)及96-101 (H3)處之高變環(Chothia及Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917(1987))；

(b) 出現在胺基酸殘基24-34 (L1)、50-56 (L2)、89-97 (L3)、31-35b (H1)、50-65 (H2)及95-102 (H3)處之CDR (Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991))；

(c) 出現在胺基酸殘基27c-36 (L1)、46-55 (L2)、89-96 (L3)、30-35b (H1)、47-58 (H2)及93-101 (H3)處之抗原觸點(MacCallum等人 *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996))；及

(d) (a)、(b)及/或(c)之組合，包括HVR胺基酸殘基46-56 (L2)、47-56 (L2)、48-56 (L2)、49-56 (L2)、26-35 (H1)、26-35b (H1)、49-65 (H2)、93-102 (H3)及94-102 (H3)。

「構架」或「FR」係指除高變區(HVR)殘基以外的可變結構域殘

基。可變結構域之FR一般由四個FR結構域組成：FR1、FR2、FR3及FR4。因此，在VH (或VL)中HVR及FR序列一般出現以下序列：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

「抗體片段」包含完整抗體之一部分，較佳包含其「抗原結合區」。抗體片段之實例包括Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段；雙功能抗體；串聯雙功能抗體(taDb)、線性抗體(例如美國專利第5,641,870號，實例2；Zapata等人，Protein Eng. 8(10): 1057-1062 (1995))；單臂抗體、單一可變結構域抗體、微型抗體、單鏈抗體分子；由抗體片段(例如包括(但不限於) Db-Fc、taDb-Fc、taDb-CH3、(scFv)₄-Fc、di-scFv、bi-scFv或串聯(di,tri)-scFv)形成之多特異性抗體；及雙特異性T細胞接合分子(BiTE)。

抗體之番木瓜蛋白酶消化產生兩個一致的抗原結合片段，稱為「Fab」片段，各自具有單一抗原結合位點；及殘餘「Fc」片段，其名稱反映其容易結晶之能力。胃蛋白酶處理產生F(ab')₂片段，其具有兩個抗原結合位點且仍能夠交聯抗原。

「Fv」為含有完整抗原識別及抗原結合位點之最小抗體片段。此區域由緊密非共價締合之一個重鏈及一個輕鏈可變結構域的二聚體組成。在此組態中，各可變結構域之三個高變區相互作用以在VH-VL二聚體之表面上界定抗原結合位點。共同地，六個高變區賦予抗體抗原結合特異性。然而，甚至單一可變結構域(或對抗原具有特異性之僅包含三個高變區的Fv一半)亦具有識別及結合抗原之能力，儘管親和力比整個結合位點低。

Fab片段亦含有輕鏈之恆定結構域及重鏈之第一恆定結構域(CH1)。Fab'片段與Fab片段之不同之處在於，在包括一或多個來自抗體鉸鏈區之半胱胺酸之重鏈CH1結構域的羧基端處添加幾個殘基。Fab'-SH在本文中為Fab'-命名，其中恆定結構域之半胱胺酸殘基帶有

至少一個自由硫醇基。F(ab')₂抗體片段最初係以其間具有鉸鏈半胱胺酸之Fab'片段對形式產生。抗體片段之其他化學偶合亦為已知的。

來自任何脊椎動物物種之抗體(免疫球蛋白)的「輕鏈」可基於其恆定結構域之胺基酸序列而分配至兩種稱為 κ 及 λ 的明顯不同的類型之一。

視其重鏈之恆定結構域之胺基酸序列而定，可將抗體分至不同類。存在五種主要類別之完整抗體：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，且此等類別中之若干者可進一步分成子類(同型)，例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA及IgA2。對應於不同類別之抗體的重鏈恆定結構域分別稱作 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。不同類別之免疫球蛋白的次單位結構及三維組態已熟知。

「單鏈Fv」或「scFv」抗體片段包含抗體之VH及VL結構域，其中此等結構域存在於單個多肽鏈中。在一些實施例中，Fv多肽進一步在VH與VL結構域之間包含多肽連接子，其使得scFv能夠形成用於抗原結合之所需結構。關於scFv之綜述，參見Plickthun, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, 第113卷，Rosenburg及Moore編，Springer-Verlag, New York, 第269-315頁 (1994)。

術語「雙功能抗體」指具有兩個抗原結合位點之小抗體片段，該片段包含連接於同一多肽鏈(VH-VL)中之輕鏈可變結構域(VL)的重鏈可變結構域(VH)。藉由使用過短以使得同一鏈上之兩個結構域之間不能配對的連接子，迫使結構域與另一條鏈之互補結構域配對，且產生兩個抗原結合位點。雙功能抗體更充分地描述於例如EP 404,097；WO 93/11161；及Hollinger等人, Proc. Natl. Acad. Set USA, 90:6444-6448 (1993)中。

術語「多特異性抗體」在最廣泛含義中使用且尤其涵蓋具有多抗原決定基特異性之抗體。此類多特異性抗體包括(但不限於)包含重

鏈可變結構域(VH)及輕鏈可變結構域(VL)之抗體，其中VHVL單位具有多抗原決定基特異性；具有兩個或兩個以上VL及VH結構域之抗體，其中各VHVL單位結合至不同抗原決定基；具有兩個或兩個以上單一可變結構域之抗體，其中各單一可變結構域結合至不同抗原決定基；全長抗體；抗體片段，諸如Fab、Fv、dsFv、scFv；雙功能抗體；雙特異性雙功能抗體；三鏈抗體；三功能抗體；已共價或非共價連接之抗體片段。「多抗原決定基特異性」指特異性結合至同一或不同標靶上之兩個或兩個以上不同抗原決定基之能力。「單特異性」指僅結合一個抗原決定基之能力。根據一個實施例，多特異性抗體為以5 μ M至0.001 pM，3 μ M至0.001 pM，1 μ M至0.001 PM，0.5 μ M至0.001 PM或0.1 μ M至0.001 PM之親和力結合至各抗原決定基之IgG抗體。

表述「單結構域抗體」(sdAb)或「單一可變結構域(SVD)抗體」一般指單一可變結構域(VH或VL)可賦予抗原結合之抗體。換言之，單一可變結構域不需要與另一可變結構域相互作用以便識別靶抗原。單結構域抗體之實例包括衍生自駱駝科(羊駝及駱駝)及軟骨魚(例如鉸口鯊)之彼等及來自人類及小鼠抗體衍生自重組方法之彼等(Nature (1989) 341:544-546；Dev Comp Immunol (2006) 30:43-56；Trend Biochem Sci (2001) 26:230-235；Trends Biotechnol (2003):21:484-490；WO 2005/035572；WO 03/035694；Febs Lett (1994) 339:285-290；WO00/29004；WO 02/051870)。

如本文所用之術語「單株抗體」指自基本上均質抗體之群體獲得的抗體，即包含該群體之個別抗體為相同及/或結合同一抗原決定基，除可在單株抗體產生期間出現之可能變異體之外，此類變異體一般以少量存在。與通常包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑相反，各單株抗體針對抗原上之單一決定子。除其特

異性以外，單株抗體有利之處在於其未經藉由其他免疫球蛋白污染。修飾語「單株」指示抗體之特徵為自基本上均質之抗體群體獲得，且不應理解為需要藉由任何特定方法產生該抗體。舉例而言，根據本文所提供之方法使用之單株抗體可藉由首先由Kohler等人，Nature 256:495 (1975)描述之融合瘤方法製得，或可藉由重組DNA方法(參見例如美國專利第4,816,567號)製得。「單株抗體」亦可使用例如Clackson等人，Nature 352:624-628 (1991)及Marks等人，J. Mol. Biol. 222:581-597 (1991)中所描述之技術自噬菌體抗體庫中分離。

本文中之單株抗體特定包括「嵌合」抗體(免疫球蛋白)，其中重鏈及/或輕鏈之一部分與衍生自特定物種或屬於特定抗體類別或子類別之抗體中的對應序列相同或同源，而該(等)鏈之其餘部分與衍生自另一物種或屬於另一抗體類別或子類別的抗體中的對應序列相同或同源；以及此類抗體的片段，只要其呈現所需生物活性即可(美國專利第4,816,567號；Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855 (1984))。本文中之相關嵌合抗體包括「靈長類化」抗體，其包含衍生自非人類靈長類動物(例如舊大陸猴(Old World Monkey)，諸如狒狒、恆河猴或食蟹獼猴)之可變結構域抗原結合序列及人類恆定區序列(美國專利第5,693,780號)。

出於本文之目的，「接受體人類構架」為包含衍生自如下文所定義之人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之輕鏈可變結構域(VL)構架或重鏈可變結構域(VH)構架之胺基酸序列的構架。「衍生自」人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之接受體人類構架可包含人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之相同胺基酸序列，或其可含有胺基酸序列變化。在一些實施例中，胺基酸變化之數目為10個或10個以下、9個或9個以下、8個或8個以下、7個或7個以下、6個或6個以下、5個或5個以下、4個或4個以下、3個或3個以下、或2個或2個以下。在一些實施例

中，VL接受體人類構架與VL人類免疫球蛋白構架序列或人類共同構架序列在序列上一致。

「人類共同構架」為表示所選人類免疫球蛋白VL或VH構架序列中最常出現之胺基酸殘基之構架。一般而言，人類免疫球蛋白VL或VH序列係選自可變結構域序列之子組。一般而言，序列子組為如Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), 第1-3卷中之子組。在一個實施例中，對於VL，子組為如Kabat等人(見上文)中之子組 κ I。在一個實施例中，對於VH，子組為如Kabat等人，前述中之子組III。

非人類(例如鼠類)抗體之「人類化」形式為含有衍生自非人類免疫球蛋白之最小序列之嵌合抗體。在極大程度上，人源化抗體為人類免疫球蛋白(接收者抗體)，其中來自受體的高變區之殘基經來自諸如具有所需特異性、親和力及能力之小鼠、大鼠、兔或非人類靈長類動物之非人類物種(供者抗體)的高變區之殘基置換。在一些情況下，人類免疫球蛋白之構架區(FR)殘基經相應非人類殘基置換。此外，人類化抗體可包含在接受者抗體或供者抗體中未發現之殘基。可進行此等修飾以進一步改進抗體效能。一般而言，人類化抗體將包含基本上所有至少一個且通常兩個可變結構域，其中所有或基本上所有高變環與非人類免疫球蛋白之彼等相對應且所有或基本上所有FR為人類免疫球蛋白序列之彼等，除如上文所提及之FR取代之外。人類化抗體視情況亦將包含免疫球蛋白恆定區之至少一部分，通常，人類免疫球蛋白之恆定區的至少一部分。關於另外細節，參見Jones等人, *Nature* 321:522- 525 (1986)；Riechmann等人, *Nature* 332:323-329 (1988)；及Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)。

「人類抗體」為胺基酸序列對應於由人類或人類細胞產生或衍生自利用人類抗體譜系或其他人類抗體編碼序列之非人類來源之抗體

之胺基酸序列的抗體。人類抗體之此定義特定排除包含非人類抗原結合殘基之人類化抗體。

在一些實施例中，抗體「效應功能」指可歸因於抗體之Fc區(天然序列Fc區或胺基酸序列變異Fc區)之彼等生物活性，且隨抗體同型變化。抗體效應功能之實例包括：Clq結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc受體結合及抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體之下調。

「抗體依賴性細胞介導之細胞毒性」或「ADCC」指細胞介導之反應，其中表現Fc受體(FcR)之非特異性細胞毒性細胞(例如自然殺手(NK)細胞、嗜中性白血球及巨噬細胞)識別靶細胞上之細胞結合性抗體且隨後引起靶細胞溶解。用於介導ADCC之初級細胞NK細胞僅表現FcγRIII，而單核細胞表現FcγRI、FcγRII及FcγRIII。FcR在造血細胞上之表現概述於Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-92 (1991)之第464頁之表3中。為了評估相關分子之ADCC活性，可進行活體外ADCC分析，諸如美國專利第5,500,362號或5,821,337號中描述之分析。適用於此類分析之效應細胞包括周邊血液單核細胞(PBMC)及自然殺手(NK)細胞。或者或另外，可活體內評估相關分子之ADCC活性，例如在動物模型中，諸如Clynes等人, *Proc Natl Acad Sci (USA)* 95:652-656 (1998)中所揭示之動物模型。

「人類效應細胞」為表現一或多個FcR且執行效應功能之白細胞。在一些實施例中，該等細胞至少表現FcγRIII且執行ADCC效應功能。介導ADCC之人類白細胞之實例包括周邊血液單核細胞(PBMC)、自然殺手(NK)細胞、單核細胞、細胞毒性T細胞及嗜中性白血球；其中PBMC及NK細胞較佳。

「補體依賴性細胞毒性」或「CDC」指分子在補體存在下溶解標靶之能力。補體活化途徑藉由補體系統之第一組分(C1q)結合至與同

源抗原複合之分子(例如多肽(例如抗體))來引發。為了評估補體活化，可進行CDC分析，例如如 Gazzano-Santoro 等人, *J. Immunol. Methods* 202: 163 (1996)中所描述之分析。

術語「Fc受體」或「FcR」用於描述結合至抗體之Fc區的受體。在一些實施例中，FcR為天然序列人類FcR。

此外，較佳FcR為結合IgG抗體(γ 受體)且包括Fc γ RI、Fc γ RII及Fc γ RIII子類之受體(包括此等受體之對偶基因變異體及交替剪接形式)的FcR。Fc γ RII受體包括Fc γ RIIA (活化受體)及Fc γ RIIB (抑制受體)，兩者具有主要在其細胞質結構域方面不同的類似胺基酸序列。活化受體Fc γ RIIA在其胞質結構域中含有基於免疫受體酪胺酸之活化主結構(ITAM)。抑制受體Fc γ RIIB在其細胞質結構域中含有基於免疫受體酪胺酸之抑制主結構(ITIM) (參見Daeron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997))。FcR在Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-92 (1991)；Capel等人, *Immunomethods* 4:25-34 (1994)；及de Haas等人, *J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41 (1995)中綜述。其他FcR，包括將來鑑別之FcR，由本文中之術語「FcR」涵蓋。該術語亦包括新生兒受體FcRn，其負責輸送母體IgG至胎兒(Guyer等人, *J. Immunol.* 117:587 (1976)及Kim等人, *J. Immunol.* 24:249 (1994))。

如本文所用之術語「Fc區」一般指包含免疫球蛋白重鏈之C端多肽序列之二聚體複合物，其中C端多肽序列為可藉由完整抗體之番木瓜蛋白酶消化獲得的序列。Fc區可包含天然或變異Fc序列。儘管免疫球蛋白重鏈之Fc序列之邊界可改變，人類IgG重鏈Fc序列通常定義為自約位置Cys226處之胺基酸殘基，或自約位置Pro230伸展至Fc序列之羧基端。除非本文另外說明，否則Fc區或恆定區中胺基酸殘基之編號係依據EU編號系統，亦稱為EU索引，如Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版, Public Health Service,

National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991中所描述。免疫球蛋白之Fc區一般包含兩個恆定結構域，即CH2結構域及CH3結構域，且視情況包含CH4結構域。「Fc多肽」在本文中意謂構成Fc區之多肽中之一者，例如單體Fc。Fc區可自任何適合之免疫球蛋白獲得，諸如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亞型，IgA、IgE、IgD或IgM。Fc區包含兩個H鏈之羧基端部分，其由二硫鍵結合在一起。抗體之效應功能由Fc區中之序列決定；此區亦為由在某些類型之細胞上發現之Fc受體(FcR)識別的部分。在一些實施例中，Fc多肽包含野生型鉸鏈序列之一部分或所有(一般在其N端)。在一些實施例中，Fc多肽不包含功能或野生型鉸鏈序列。

「經修飾Fc區」或「Fc變異體」包含因至少一種胺基酸修飾(較佳為一或多種胺基酸取代)而不同於天然序列Fc區的胺基酸序列。相較於天然序列Fc區或相較於親本多肽之Fc區，經修飾Fc區較佳具有至少一個胺基酸取代，例如約一個至約十個胺基酸取代；且在天然序列Fc區中或親本多肽之Fc區中較佳具有約一個至約五個胺基酸取代。本文中之經修飾Fc區將較佳與天然序列Fc區及/或與親本多肽之Fc區具有至少約80%同源性，且最佳與其具有至少約90%同源性，更佳與其具有至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%同源性。

如本文所用之術語「促效劑」、「促效劑的」、「促效作用」或「促效」一般指結合分子(例如抗原結合多肽或抗原結合複合物)，其結合至細胞表面上之受體且能夠引發/模擬/刺激與受體之天然配位體引發/模擬/刺激之反應或活性類似或相同的反應或活性。在例示性實施例中，如本文所描述之促效劑能夠誘導/強化/增強/刺激與受體相關之信號轉導路徑之活化。

除非另外指示，否則如本文所用之術語「細胞表面受體」指來

自任何脊椎動物來源之任何天然細胞表面受體，脊椎動物來源包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類)及啮齒動物(例如小鼠及大鼠)。術語涵蓋「全長」未經處理之細胞表面受體以及由在細胞中處理產生之任何形式之細胞表面受體。該術語亦涵蓋細胞表面受體之天然存在之變異體，例如剪接變異體或對偶基因變異體。

術語「癌症」及「癌性」係指或描述哺乳動物中通常特徵為不受調控細胞生長之生理病狀。包括於此定義中的為良性及惡性癌症。癌症之實例包括(但不限於)癌瘤、淋巴瘤、母細胞瘤、肉瘤及白血病。此類癌症之更特定實例包括上皮卵巢癌、輸卵管癌、原發性腹膜癌、鱗狀細胞癌、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺之鱗狀癌瘤)、腹膜癌、肝細胞癌、胃(gastric/stomach)癌(包括胃腸癌)、胰臟癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌(包括鉑敏感及鉑抗性卵巢癌)、肝癌、膀胱癌、肝腫瘤、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、輸卵管、腹膜、子宮內膜或子宮癌瘤、唾液腺癌瘤、腎臟癌或腎癌、肝癌、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌瘤及各種類型之頭頸癌以及B細胞淋巴瘤(包括低級/濾泡非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma; NHL); 小淋巴細胞性(SL) NHL; 中級/濾泡NHL; 中級彌漫性NHL; 高級免疫母細胞NHL; 高級淋巴母細胞性NHL; 高級小非分裂細胞NHL; 巨塊疾病NHL; 套細胞淋巴瘤; AIDS相關淋巴瘤; 及瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia)); 慢性淋巴細胞性白血病(CLL); 急性淋巴母細胞白血病(ALL); 毛細胞白血病; 慢性骨髓母細胞白血病; 及移植後淋巴增生病症(PTLD), 以及與母斑(細胞)病相關之異常血管增生、水腫(諸如與腦腫瘤相關之水腫)及梅格斯症候群(Meigs'syndrome)。

「親和力成熟」抗體係指相較於在一或多個高變區(HVR)中不具有一或多個變化之親本抗體，在一或多個高變區中具有一或多個變化

之抗體，此等變化使抗體對抗原之親和力得到改良。

藥劑(例如醫藥調配物)之「有效量」係指以所需劑量及持續所需時間段有效達成所要治療或預防結果之量。

術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」在本文中可互換使用且係指結構基本上類似於天然抗體結構或具有含有如本文所定義之Fc區之重鏈的抗體。

術語「宿主細胞」、「宿主細胞株」及「宿主細胞培養物」可互換使用且係指已引入外源核酸之細胞，包括此類細胞之子代。宿主細胞包括「轉形體」及「轉形細胞」，其包括初級轉形細胞及衍生自其之後代(不考慮繼代次數)。後代之核酸含量與親本細胞可能不完全相同，但可能含有突變。本文包括具有與針對原始轉形細胞所篩選或選擇相同的功能或生物活性之突變後代。

除非另外指示，否則可變結構域中之HVR殘基及其他殘基(例如FR殘基)在本文中係根據Kabat等人(上文)進行編號。

「個體(individual/subject)」為哺乳動物。哺乳動物包括(但不限於)家養動物(例如牛、綿羊、貓、狗及馬)、靈長類動物(例如人類及非人類靈長類動物，諸如猴)、家兔及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。在某些實施例中，該個體(individual/subject)為人類。

「分離」抗體為已與其天然環境之組分分離之抗體。在一些實施例中，抗體純化至大於95%或99%之純度，如藉由例如電泳(例如，SDS-PAGE、等電聚焦(IEF)、毛細電泳法)或層析(例如，離子交換或逆相HPLC)所測定。關於評估抗體純度之方法的綜述，參見例如Flatman等人, *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)。

「分離」之核酸係指已與其天然環境之組分分離的核酸分子。經分離之核酸包括通常含有核酸分子之細胞中所含的核酸分子，但該核酸分子存在於染色體外或存在於不同於其天然染色體位置之染色體

位置。

「天然抗體」係指具有不同結構之天然存在之免疫球蛋白分子。舉例而言，天然IgG抗體為約150,000道爾頓之雜四聚體醣蛋白，其由二硫鍵鍵結之兩條相同輕鏈及兩條相同重鏈構成。自N端至C端，各重鏈具有可變區(VH)，亦稱為可變重鏈結構域或重鏈可變結構域，接著為三個恆定結構域(CH1、CH2及CH3)。類似地，自N端至C端，各輕鏈具有可變區(VL)，亦稱為可變輕鏈結構域或輕鏈可變結構域，接著為恆定輕鏈(CL)結構域。抗體輕鏈可基於其恆定結構域之胺基酸序列而歸為兩種類型之一，稱為 κ 及 λ 。

相對於參考多肽序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」定義為在比對序列且引入空位(若需要)以達到最大序列一致性百分比之後，與參考多肽序列中之胺基酸殘基一致的候選序列中之胺基酸殘基的百分比，且不將任何保守性取代基視為序列一致性之一部分。用於測定胺基酸序列一致性百分比之目的之比對可以此項技術之技能範圍內之多種方式達成，例如使用公開可獲得之電腦軟體，諸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign (DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可確定用於比對序列之適當參數，包括在所比較序列之全長內達成最大比對所需的任何演算法。然而，出於本文之目的，使用序列比較電腦程式ALIGN-2產生胺基酸序列一致性%值。ALIGN-2序列比較電腦程式由Genentech, Inc.設計，且原始程式碼已隨使用者文件一起申請於美國版權局(U.S.Copyright Office), Washington D.C., 20559，其在美國版權局以美國版權登記號TXU510087登記。ALIGN-2程式可公開獲自Genentech, Inc., South San Francisco, California，或可自原始程式碼編寫。ALIGN-2程式應經編寫可用於UNIX操作系統，包括數位UNIX V4.0D。所有序列比較參數由ALIGN-2程式設定且不變化。

在採用ALIGN-2進行胺基酸序列比較之情形下，指定胺基酸序列

A相對於、與或針對指定胺基酸序列B之胺基酸序列一致性% (或者可表述為，指定胺基酸序列A具有或包含相對於、與或針對指定胺基酸序列B的一定胺基酸序列一致性%)如下計算：

100乘以分數X/Y

其中X為利用序列比對程式ALIGN-2對A與B進行程式比對時評為一致匹配的胺基酸殘基之數目，且其中Y為B中胺基酸殘基的總數。應瞭解，當胺基酸序列A之長度不等於胺基酸序列B之長度時，A與B之胺基酸序列一致性%將不等於B與A之胺基酸序列一致性%。除非另外特定說明，否則本文中所有胺基酸序列一致性%值均使用ALIGN-2電腦程式如剛剛前一段落中所描述獲得。

術語「醫藥組合物」或「醫藥調配物」指所呈形式准許其中所含之活性成分之生物活性有效，且不含有對調配物將投與之個體有不可接受毒性之其他組分的製劑。

「醫藥學上可接受之載劑」係指醫藥調配物中除活性成分外之對個體無毒的成分。醫藥學上可接受之載劑包括(但不限於)緩衝劑、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

如本文所用之術語「載體」係指能夠傳播其所連接之另一核酸的核酸分子。該術語包括呈自我複製核酸結構之載體以及併入已引入其之宿主細胞之基因組中的載體。某些載體能夠引導其可操作地連接之核酸的表現。此類載體在本文中稱為「表現載體」。

II. 具有促效劑活性之抗原結合複合物

本文提供結合至至少一種細胞表面受體且具有促效劑活性之抗原結合複合物(例如促效劑抗原結合複合物)。複合物可包含兩種、三種、四種、五種、六種或六種以上抗原結合多肽。在例示性實施例中，抗原結合複合物包含六種抗原結合多肽，藉此形成六聚體。

在某些實施例中，當不呈複合物時形成複合物之抗原結合多肽

具有促效劑活性(例如呈其天然二價形式之抗體可具有促效劑活性)。在此等實施例中，抗原結合多肽之促效劑活性可在複合物的情況下增加，例如包含六個抗體次單位之複合物可具有比天然二價抗體大之促效劑活性。在其他實施例中，形成複合物之抗原結合多肽在非複合形式中不具有促效劑活性(例如呈其天然二價形式之抗體不具有促效劑活性)但當形成為複合物時具有促效劑活性。

在某些實施例中，形成複合物之所有抗原結合多肽可相同，例如由相同單特異性抗體、相同雙特異性抗體、相同多特異性抗體、相同DAF等之六個次單位形成的六聚體。在某些實施例中，複合物可由兩種或兩種以上不同抗原結合多肽形成。舉例而言，複合物可由至少兩種結合至同一標靶上之不同抗原決定基的不同抗體、兩種結合至不同標靶之不同抗體、至少兩種不同雙特異性抗體(雙特異性抗體之各臂可結合至同一標靶上之不同抗原決定基或結合至兩種不同標靶)、至少兩種不同DAF等形成。在一個實施例中，複合物包含至少兩種結合至同一細胞表面受體上之不同抗原決定基的不同抗體。在另一實施例中，複合物包含雙特異性抗體，其中雙特異性抗體之各臂結合至同一細胞表面受體上之不同抗原決定基。

在一個實施例中，抗原結合複合物包含六種均結合至同一標靶之抗體。

在另一實施例中，抗原結合複合物包含六種抗體，其中抗體中之至少一者結合至第一標靶且抗體中之至少一者結合至第二標靶。在此等實施例中，複合物中抗體1比抗體2之比可為任何可能組合，例如1個抗體次單位結合至標靶1且5個抗體次單位結合至標靶2，2個抗體次單位結合至標靶1且4個抗體次單位結合至標靶2，3個抗體次單位結合至標靶1且3個抗體次單位結合至標靶2，4個抗體次單位結合至標靶1且2個抗體次單位結合至標靶2，或5個抗體次單位結合至標靶1且1個

抗體次單位結合至標靶2。構成複合物之抗體之比可藉由混合所需比率之抗體1與抗體2 (例如，1:1以形成具有相等部分抗體1及抗體2之複合物)且使複合物自組裝來控制。或者，構成複合物之抗體之比可藉由在不促進自組裝但僅促進用具有不同Fc突變之抗體組裝的不同抗體中使用Fc突變來控制(此類突變以下進一步描述)。在一例示性實施例中，抗體1及抗體2結合至雜二聚之細胞表面受體。

在另一實施例中，抗原結合複合物包含六種抗體，其中至少三種、四種、五種或所有六種抗體結合至不同標靶。在一個實施例中，抗原結合複合物包含各結合至不同標靶之六種抗體或次單位。

在另一實施例中，抗原結合複合物包含結合至同一組標靶之六種雙特異性抗體(或DAF)。

在另一實施例中，抗原結合複合物包含六種雙特異性抗體(或DAF)，其中雙特異性抗體中之至少一者結合至抗原1及2且雙特異性抗體中之至少一者結合至抗原3及4。如上文對於單特異性抗體複合物所描述，本文中涵蓋複合物內雙特異性抗體1比雙特異性抗體2之任何比。

在另一實施例中，抗原結合複合物包含六種雙特異性抗體，其中至少三種、四種、五種或所有六種雙特異性抗體結合至不同組之標靶。在一個實施例中，抗原結合複合物包含各結合至不同組之標靶的六種雙特異性抗體(例如複合物結合至12個不同標靶)。

在一些實施例中，抗原結合複合物包含六個次單位，其中各次單位包含具有兩條重鏈及兩條輕鏈之抗體。在一些實施例中，各重鏈包含重鏈可變結構域(VH)及一組重鏈恆定結構域，例如CH1結構域、CH2結構域、CH3結構域及視情況存在之(例如對於IgM或IgE抗體)CH4結構域。在一些實施例中，各輕鏈包含輕鏈可變結構域(VL)及恆定輕鏈(CL)結構域(例如κ或λ)。在一些實施例中，各次單位之重鏈包

含一或多種促進六聚體形成之修飾，例如如下文所描述。在一些實施例中，各次單位之重鏈包含一或多種降低效應功能之修飾，例如如下文所描述。

在一例示性實施例中，本申請案提供包含六種抗體之促效劑抗原結合複合物，其中抗體包含人類IgG1 Fc區，其包含促進六聚體形成之E345R、E430G及S440Y修飾。

在另一例示性實施例中，本申請案提供包含六種抗體之促效劑抗原結合複合物，其中抗體包含人類IgG1 Fc區，其包含促進六聚體形成之E345R、E430G及S440Y修飾及一或多種降低效應功能之修飾。

在另一例示性實施例中，本申請案提供包含六種抗體之促效劑抗原結合複合物，其中抗體包含人類IgG1 Fc區，其包含促進六聚體形成之E345R、E430G及S440Y修飾及降低效應功能之L234A、L235A、及P329G修飾。

抗原結合多肽

適用於形成本文中描述之複合物的抗原結合多肽包含至少一個針對細胞表面受體之抗原結合區及增強Fc區域之間的分子間相互作用(例如複合物形成，諸如六聚體形成)的經修飾Fc區。本文中描述之抗原結合多肽可包含抗體、抗體之融合至Fc區的抗原結合區(例如抗體片段)或融合至Fc區之非抗體抗原結合區蛋白質。在例示性實施例中，抗原結合多肽為結合至細胞表面受體且具有經修飾Fc區的抗體。

本文中描述之抗原結合多肽各通常含有至少兩種多肽。特定言之，各抗原結合多肽之Fc區為在兩種多肽之間形成的二聚體(如下文進一步描述之均二聚體或雜二聚體)。類似地，附接至Fc區之多肽中之一者的抗原結合區可含有兩種多肽，例如當抗原結合區為抗體片段時其可含有重鏈及輕鏈可變區。因此，在一個實施例中，作為抗體之

抗原結合多肽包含4條多肽鏈，例如兩條重鏈(包含重鏈可變區及Fc結構域)及兩條輕鏈(包含輕鏈可變區)。包含六種此類抗原結合多肽之複合物因此含有24種多肽(例如6個次單位，各包含2條重鏈及2條輕鏈)。

抗體

在某些實施例中，本文提供之抗原結合多肽為嵌合抗體。某些嵌合抗體描述於例如美國專利第4,816,567號及Morrison等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)中。在一個實例中，嵌合抗體包含非人類可變區(例如衍生自小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物(諸如猴)之可變區)及人類恆定區。在另一實例中，嵌合抗體為「類別轉換」抗體，其中類別或子類已自親本抗體之類別或子類變化。

在某些實施例中，嵌合抗體為人類化抗體。通常，對非人類抗體進行人類化以降低對人類之免疫原性，同時保留親本非人類抗體之特異性及親和力。一般而言，人類化抗體包含一或多個可變結構域，其中HVR，例如CDR (或其部分)衍生自非人類抗體，且FR (或其部分)衍生自人類抗體序列。人類化抗體視情況亦包含人類恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人類化抗體中之一些FR殘基經來自非人類抗體(例如HVR殘基所衍生之抗體)之相應殘基取代以例如恢復或提高抗體特異性或親和力。

人類化抗體及製造其之方法綜述於例如 Almagro及Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)中，且進一步描述於例如 Riechmann等人, *Nature* 332:323-329 (1988)；Queen等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)；美國專利第5,821,337號、7,527,791號、6,982,321號及7,087,409號；Kashmiri等人, *Methods* 36:25-34 (2005) (描述特異性決定區(SDR)移植)；Padlan, *Mol.*

Immunol. 28:489-498 (1991) (描述「表面再塑」)；Dall'Acqua等人，*Methods* 36:43-60 (2005) (描述「FR改組」)；及Osborn等人，*Methods* 36:61-68 (2005)及Klimka等人，*Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (描述FR改組之「導引選擇」方法)中。

可用於人類化之人類構架區包括(但不限於)：使用「最佳擬合(best-fit)」法選擇之構架區(參見例如Sims等人，*J. Immunol.* 151:2296 (1993))；衍生自具有輕鏈或重鏈可變區之特定子組之人類抗體的共同序列之構架區(參見例如Carter等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992)；及Presta等人，*J. Immunol.*, 151:2623 (1993))；人類成熟(體細胞突變)構架區或人類生殖系構架區(參見例如Almagro及Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008))；及衍生自篩選FR文庫之構架區(參見例如Baca等人，*J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997)及Rosok等人，*J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996))。

在某些實施例中，本文提供之抗原結合多肽為人類抗體。可使用此項技術中已知之各種技術來產生人類抗體。人類抗體一般描述於van Dijk及van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001)及Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)中。

人類抗體可藉由向已經改造以響應於抗原攻擊而產生完整人類抗體或具有人類可變區之完整抗體的轉殖基因動物投與免疫原來製備。此類動物通常含有人類免疫球蛋白基因座的全部或一部分，其置換內源性免疫球蛋白基因座，或存在於染色體外或隨機整合至動物染色體中。在此類轉殖基因小鼠中，內源性免疫球蛋白基因座一般已不活化。關於自轉殖基因動物獲得人類抗體之方法之綜述，參見Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)。亦參見例如美國專利第6,075,181號及6,150,584號，描述XENOMOUSE™技術；美國專利第5,770,429號，描述HUMAB®技術；美國專利第7,041,870號，描述K-

M MOUSE®技術；及美國專利申請公開案第US 2007/0061900號，描述VELOCIMOUSE®技術。藉由此類動物產生之來自完整抗體之人類可變區可例如藉由與不同人類恆定區組合而經進一步修飾。

人類抗體亦可藉由基於融合瘤之方法製備。用於產生人類單株抗體之人類骨髓瘤及小鼠-人類融合骨髓瘤細胞株已有描述。(參見例如Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984)；Brodeur等人, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, 第51-63頁(Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)；及Boerner等人, *J. Immunol.*, 147: 86 (1991)。經由人類B細胞融合瘤技術產生的人類抗體亦描述於Li等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)中。其他方法包括例如美國專利第7,189,826號(描述自融合瘤細胞株產生單株人類IgM抗體)及Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (描述人類-人類融合瘤)中所描述之彼等方法。人類融合瘤技術(三源融合瘤技術(Trioma technology))亦描述於 Vollmers 及 Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005)及 Vollmers及 Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005)中。

人類抗體亦可藉由分離選自人類衍生噬菌體呈現庫之Fv純系可變結構域序列產生。此類可變結構域序列接著可與所需人類恆定結構域組合。下文描述用於自抗體庫選擇人類抗體之技術。

在某些實施例中，本文提供之抗原結合多肽為多特異性抗體，例如雙特異性抗體。多特異性抗體為對至少兩個不同位點具有結合特異性之單株抗體。在某些實施例中，結合特異性中之一者針對細胞表面受體且另一者針對任何其他抗原。在某些實施例中，雙特異性抗體可結合至同一或不同細胞表面受體之兩個不同抗原決定基。雙特異性抗體亦可用於將細胞毒性劑定位至表現細胞表面受體之細胞。

用於製造多特異性抗體之技術包括(但不限於)重組共表現具有不同特異性之兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對(參見 Milstein 及 Cuello, *Nature* 305: 537 (1983)), WO 93/08829, 及 Traunecker 等人, *EMBO J.* 10: 3655 (1991), 及「杵-臼(knob-in-hole)」工程改造(參見例如美國專利第5,731,168號)。多特異性抗體亦可藉由如下製備: 用於製備抗體Fc-雜二聚分子之工程化靜電導向效應(WO 2009/089004A1); 使兩種或兩種以上抗體或片段交聯(參見例如美國專利第4,676,980號及 Brennan 等人, *Science*, 229: 81 (1985)); 使用白胺酸拉鏈產生雙特異性抗體(參見例如 Kostelny 等人, *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992)); 使用用於製備雙特異性抗體片段之「雙功能抗體」技術(參見例如 Hollinger 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)); 及使用單鏈Fv (sFv)二聚體(參見例如 Gruber 等人, *J. Immunol.*, 152:5368 (1994)); 及如例如 Tutt 等人, *J. Immunol.* 147: 60 (1991)中所描述製備三特異性抗體。

本文中亦包括具有三個或三個以上功能性抗原結合位點之工程改造抗體, 包括「章魚抗體(Octopus antibodies)」(參見例如 US 2006/0025576A1)。

本文中之抗體或片段亦包含「雙效Fab」或「DAF」, 其包含結合至細胞表面受體以及另一不同抗原之抗原結合位點(參見例如 US 2008/0069820)。

適合作為如本文所描述之抗原結合多肽之抗體可藉由針對具有所需活性之多肽篩選組合庫來分離。舉例而言, 此項技術中已知多種方法用於產生噬菌體呈現庫及針對具有所需結合特徵之抗體篩選此類文庫。此類方法綜述於例如 Hoogenboom 等人中 *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 等人編, Human Press, Totowa, NJ, 2001) 中, 且進一步描述於例如 McCafferty 等人, *Nature* 348:552-554 ;

Clackson等人, *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks等人, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks及Bradbury, *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo編, Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu等人, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee等人, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); 及Lee等人, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004)中。

在某些噬菌體呈現方法中，VH及VL基因之譜系分別藉由聚合酶鏈反應(PCR)選殖且在噬菌體庫中隨機重組，接著可如Winter等人, *Ann. Rev. Immunol.* 12: 433-455 (1994)中所描述，針對抗原結合噬菌體進行篩選。噬菌體通常以單鏈Fv (scFv)片段或Fab片段形式呈現抗體片段。來自免疫來源之庫提供抗免疫原之高親和力抗體而無需構築融合瘤。或者，可選殖原始譜系(例如來自人類)以提供針對廣泛範圍之非自體抗原以及自體抗原之單一抗體來源而無需任何免疫接種，如Griffiths等人, *EMBO J*, 12: 725-734 (1993)所描述。最終，亦可以合成方式藉由自幹細胞選殖未經重排之V基因區段，且使用含有隨機序列以編碼高度可變CDR3區及實現活體外重排之PCR引子製備原始庫，如由Hoogenboom及Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992)描述。描述人類抗體噬菌體庫之專利公開案包括例如：美國專利第5,750,373號及美國專利公開案第2005/0079574號、第2005/0119455號、第2005/0266000號、第2007/0117126號、第2007/0160598號、第2007/0237764號、第2007/0292936號及第2009/0002360號。自人類抗體庫分離之抗體或抗體片段在本文中視為人類抗體或人類抗體片段。

抗體之抗原結合區

在某些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽包含結合至細胞表面受體之抗原結合區及Fc區。在一例示性實施例中，本文中描述之

抗原結合多肽包含抗體之抗原結合區，其結合至與Fc區融合的細胞表面受體。在例示性實施例中，抗體之抗原結合區指抗體片段，諸如Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv及scFv片段，及下文描述之其他片段。關於某些抗體片段之綜述，參見Hudson等人，*Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。關於scFv片段之綜述，參見例如Pluckthün，*The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*，第113卷，Rosenburg及Moore編，(Springer-Verlag, New York)，第269-315頁 (1994)；亦參見WO 93/16185；及美國專利第5,571,894號及5,587,458號。關於包含救助受體結合抗原決定基殘基及具有延長之活體內半衰期之Fab及F(ab')₂片段的論述，參見美國專利第5,869,046號。

雙功能抗體為具有兩個抗原結合位點之抗體片段，其可為二價或雙特異性抗體片段。參見例如EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson等人，*Nat. Med.* 9:129-134 (2003)；及Hollinger等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)。三功能抗體及四功能抗體亦描述於Hudson等人，*Nat. Med.* 9:129-134 (2003)中。

單結構域抗體為包含抗體之重鏈可變結構域之全部或一部分或輕鏈可變結構域之全部或一部分的抗體片段。在某些實施例中，單結構域抗體為人類單結構域抗體(Domantis, Inc., Waltham, MA；參見例如美國專利第6,248,516 B1號)。

抗體片段可藉由各種技術製得，包括(但不限於)完整抗體之蛋白分解消化以及藉由重組型宿主細胞(例如大腸桿菌或噬菌體)產生，如本文中所描述。抗體片段可由本文中描述之抗體中的任一者製成，包括例如單株、嵌合、人類化、人類、雙特異性、多特異性、DAF等抗體形式。

本文中描述之抗原結合區可包含一或多種多肽。在某些實施例中，抗原結合區包含一種多肽，諸如單鏈Fv (scFv)，其中抗體之重鏈

及輕鏈可變區經由連接子附接。在其他實施例中，抗原結合區包含兩種多肽，諸如Fab抗體片段，其中重鏈及輕鏈可變區為天然締合以形成具有6個CDR之抗原結合區的單獨多肽鏈。

非抗體抗原結合區

在某些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽包含結合至細胞表面受體之抗原結合區及Fc區。在一例示性實施例中，本文中描述之抗原結合多肽包含非抗體抗原結合區，其結合至與Fc區融合的細胞表面受體。非抗體抗原結合區之實例包括例如結合至細胞表面受體之配位體、配位體片段或其多聚體。下文描述結合至OX40之非抗體抗原結合區之實例。結合至Tie2之非抗體結合區之實例描述在WO 2008/049227中。

抗原結合區與Fc區之附接

本文中描述之抗原結合區(抗體衍生抗原結合區及非抗體抗原結合區)可融合至如本文所描述之變異Fc區。共價附接兩種多肽之任何方法可用於將抗原結合區與Fc結構域融合在一起，包括例如以單一多肽(有或無介入多肽連接子)形式表現、經由聚合基(諸如單一或分支聚乙二醇(PEG)連接子)化學連接或連接。在某些實施例中，連接子可為可裂解連接子。

在某些實施例中，連接子可為多肽連接子。在一個實施例中，多肽連接子為來自抗體或其變異體之鉸鏈序列。舉例而言，鉸鏈序列可包含抗體(諸如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗體)或其片段或衍生物之胺基酸殘基216-238 (EU編號)。在一例示性實施例中，基於鉸鏈之連接子包含序列CDKTHTCPPCPAPELLGGP (SEQ ID NO:219)或其片段或衍生物。在某些實施例中，多肽連接子可為不同長度(例如5、10、15、20、25、30、35、40、45、50或50個以上胺基酸)之可撓性連接子。適合之連接子在此項技術中已知，參見例如Protein Engineering,

9(3), 299-305, 1996。例示性肽連接子包括例如：

Ser

Gly-Ser

Gly-Gly-Ser

Ser-Gly-Gly

Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:220)

Ser-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO:221)

Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:222)

Ser-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO:223)

Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:224)

Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO:225)

Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:226)

Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO:227)

(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)_n (SEQ ID NO:228)及

(Ser-Gly-Gly-Gly-Gly)_n (SEQ ID NO:229)

其中n為不小於一之整數。在某些實施例中，n可為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15或20。

在某些實施例中，連接子可為化學連接子。適合之化學連接子在此項技術中已知且市售可得。例示性化學連接子包括例如N-羥基丁二醯亞胺(NHS)、辛二酸二丁二醯亞胺酯(DSS)、雙(磺基丁二醯亞胺基)辛二酸酯(BS³)、二硫基雙(丙酸丁二醯亞胺酯) (DSP)、二硫基雙(丙酸磺基丁二醯亞胺酯) (DTSSP)、乙二醇雙(丁二酸丁二醯亞胺酯) (EGS)、乙二醇雙(丁二酸磺基丁二醯亞胺酯) (磺基-EGS)、酒石酸二丁二醯亞胺酯(DST)、酒石酸二磺基丁二醯亞胺酯(磺基-DST)、雙[2-(丁二醯亞胺醯基氧基羰基氧基)乙基]砒(BSOCOES)及雙[2-(磺基丁二醯亞胺醯基氧基羰基氧基)乙基]砒(磺基-BSOCOES)。

在某些實施例中，抗體之抗原結合區表現為具有Fc結構域之單一多肽。因為Fc結構域為二聚體，Fc二聚體中含有之各多肽可融合至抗體之抗原結合區(例如使得六聚複合物含有12個抗原結合區)或Fc二聚體中含有之僅多肽可融合至抗體之抗原結合區(例如使得六聚複合物含有6個抗原結合區)。在一個例示性實施例中，Fc二聚體中之各多肽融合至Fab片段，使得六聚複合物含有12個Fab片段。在一個例示性實施例中，Fc二聚體中之僅多肽融合至Fab片段，使得六聚複合物含有6個Fab片段。在一個例示性實施例中，Fc二聚體中之各多肽融合至F(ab')₂片段，使得六聚複合物含有12個F(ab')₂片段。在一個例示性實施例中，Fc二聚體中之僅一個多肽融合至F(ab')₂片段，使得六聚複合物含有6個F(ab')₂片段。

在某些實施例中，非抗體抗原結合區表現為具有Fc結構域之單一多肽。因為Fc結構域為二聚體，Fc二聚體中含有之各多肽可融合至非抗體抗原結合區(例如使得六聚複合物含有12個非抗體抗原結合區)或Fc二聚體中含有之僅多肽可融合至非抗體抗原結合區(例如使得六聚複合物含有6個非抗體抗原結合區)。

包含OX40促效劑之抗原結合區

在一個實施例中，本文中描述之抗原結合多肽包含結合至且促效人類OX40之抗原結合區。在某些實施例中，抗原結合多肽包含抗人類OX40促效劑抗體之抗原結合區。在某些實施例中，抗原結合多肽包含抗原結合區，其為非抗體OX40促效劑。

OX40促效劑抗體

本文提供結合OX40之促效劑抗原結合複合物。在一些實施例中，促效劑抗原結合複合物包含六種OX40促效劑抗體(例如包含六個OX40促效劑抗體次單位之六聚抗原結合複合物)。例示性抗體次單位及其例示性特徵在下文描述。在一些實施例中，六聚抗原結合複合物

為活化其結合之抗原(例如OX40)的生物活性之促效劑抗原結合複合物。不希望受理論束縛，認為促效劑抗原結合複合物(例如六聚促效劑抗原結合複合物)可對於如下情況尤其有利：其中藉由效應細胞之抗體交聯對於促效劑活性(例如藉由誘導標靶群集且隨後藉由標靶來信號傳導)可為重要的，但效應細胞在作用部位(例如在具有低含量效應細胞之腫瘤中)可不充裕。在此等情況下，促效劑抗原結合複合物(諸如六聚促效劑抗原結合複合物)可在不存在充裕效應細胞的情況下允許及/或增強促效劑活性。

在一些實施例中，抗原結合複合物包含抗人類OX40促效劑抗體，其包含針對如以下表A中所列之相同抗體之至少一個、兩個、三個、四個、五個或所有六個HVR。舉例而言，在某些實施例中，複合物中所包括之OX40抗體含有來自如表A中所列之相同抗體的所有六個HVR。在其他實施例中，複合物包含抗人類OX40促效劑抗體，其包含如針對如以下表A中所列之相同抗體的重鏈可變區(V_H)及/或輕鏈可變區(V_L)。然而應瞭解，參考特定抗體之如在表A中所列之HVR、V_H及/或V_L序列不限於此等特定抗體；替代地，此等序列可適合地由熟習此項技術者以未在表A中明確列出之各種組態組合。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之V_H HVR序列：(a)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2；

及(c)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3。在一個實施例中，抗體包含：包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3。在另一實施例中，抗體包含：包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3及包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。在另一實施例中，抗體包含：包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3、包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3及包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2。在另一實施例中，抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(a)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。在一個實施例中，抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(c)包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。

在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的

HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO:26之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3及包含SEQ ID NO:26之胺基酸序列的HVR-L3。在另一實施例中，抗體包含：包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3、包含SEQ ID NO:26之胺基酸序列的HVR-L3及包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(c)包含SEQ ID NO:26之胺基酸序列的HVR-L3。

在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列

的HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:26之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO:27之胺基酸序列的HVR-L3。

在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3及包含SEQ ID NO:27之胺基酸序列的HVR-L3。在另一實施例中，抗體包含：包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3、包含SEQ ID NO:27之胺基酸序列的HVR-L3及包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(c)包含SEQ ID NO:27之胺基酸序列的HVR-L3。

在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:27之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、兩

個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO:2、8或9之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:3、10、11、12、13或14之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO:4、15或19之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO:7、22、23、24、25、26、27或28之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(a)包含SEQ ID NO:2、8或9之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:3、10、11、12、13或14之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO:4、15或19之胺基酸序列的HVR-H3。在一個實施例中，抗體包含：包含SEQ ID NO:4、15或19之胺基酸序列的HVR-H3。在另一實施例中，抗體包含：包含SEQ ID NO:4、15或19之胺基酸序列的HVR-H3及包含SEQ ID NO:7、22、23、24、25、26、27或28之胺基酸序列的HVR-L3。在另一實施例中，抗體包含：包含SEQ ID NO:4、15或19之胺基酸序列的HVR-H3，包含SEQ ID NO:7、22、23、24、25、26、27或28之胺基酸序列的HVR-L3，及包含SEQ ID NO:3、10、11、12、13或14之胺基酸序列的HVR-H2。在另一實施例中，抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:2、8或9之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:3、10、11、12、13或14之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO:4、15或19之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(a)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO:7、22、23、24、25、26、27或28之胺基酸序列

的HVR-L3。在一個實施例中，抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO:7、22、23、24、25、26、27或28之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:2、8或9之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3、10、11、12、13或14之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:4、15或19之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(c)包含SEQ ID NO:7、22、23、24、25、26、27或28之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:2、8或9之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:3、10、11、12、13或14之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO:4、15或19之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:7、22、23、24、25、26、27或28之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO:172之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:173之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO:174之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO:175之胺基酸序列的HVR-

L3。在一些實施例中，HVR-H2不為DMYPDAAAASYNQKFRE (SEQ ID NO:216)。在一些實施例中，HVR-H3不為APRWAAAA (SEQ ID NO:217)。在一些實施例中，HVR-L3不為QAAAAAAAT (SEQ ID NO:218)。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(a)包含SEQ ID NO:172之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:173之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO:174之胺基酸序列的HVR-H3。在一個實施例中，抗體包含：包含SEQ ID NO:174之胺基酸序列的HVR-H3。在另一實施例中，抗體包含：包含SEQ ID NO:174之胺基酸序列的HVR-H3及包含SEQ ID NO:175之胺基酸序列的HVR-L3。在另一實施例中，抗體包含：包含SEQ ID NO:174之胺基酸序列的HVR-H3、包含SEQ ID NO:175之胺基酸序列的HVR-L3及包含SEQ ID NO:173之胺基酸序列的HVR-H2。在另一實施例中，抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:172之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:173之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO:174之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，HVR-H2不為DMYPDAAAASYNQKFRE (SEQ ID NO:216)。在一些實施例中，HVR-H3不為APRWAAAA (SEQ ID NO:217)。在一些實施例中，HVR-L3不為QAAAAAAAT (SEQ ID NO:218)。

在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO:175之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，HVR-L3不為QAAAAAAAT (SEQ ID NO:218)。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:172之

胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:173之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:174之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(c)包含SEQ ID NO:175之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:172之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:173之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO:174之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:175之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，HVR-H2不為DMYPDAAAASYNQKFRE (SEQ ID NO:216)。在一些實施例中，HVR-H3不為APRWAAAA (SEQ ID NO:217)。在一些實施例中，HVR-L3不為QAAAAAAAT (SEQ ID NO:218)。

以上取代之所有可能組合由SEQ ID NO:172、173、174及175之共同序列涵蓋。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO:39之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(a)包含SEQ ID NO:29之胺

基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3。在一個實施例中，抗體包含：包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3。在另一實施例中，抗體包含：包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3及包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。在另一實施例中，抗體包含：包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3、包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3及包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2。在另一實施例中，抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(a)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO:39之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。在一個實施例中，抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO:39之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(a)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3。在一個實施例中，抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID

NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO: 33之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:39之胺基酸序列的HVR-L2，及(c)包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO:39之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(a)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。在一個實施例中，抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(a)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3。在一個實施例中，抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序

列：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO: 33之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(c)包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO:40之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(a)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO:40之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。在一個實施例中，抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO:40之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO: 33之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸

序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:40之胺基酸序列的HVR-L2，及(c)包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO:40之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:30、31或32之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO:39、40或41之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO:42、43或44之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(a)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:30、31或32之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3。在另一實施例中，抗體包含：包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3及包含SEQ ID NO:42、43或44之胺基酸序列的HVR-L3。在另一實施例中，抗體包含：包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3，包含SEQ ID NO:42、43或44之胺基酸序列的HVR-L3，及包含SEQ ID NO:39、40或41之胺基酸序列的HVR-H2。在另一實施例中，抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:30、31或32之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO:33之

胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(a)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO:39、40或41之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO:42、43或44之胺基酸序列的HVR-L3。在一個實施例中，抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO:39、40或41之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO:42、43或44之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30、31或32之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:39、40或41之胺基酸序列的HVR-L2，及(c)包含SEQ ID NO:42、43或44之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:30、31或32之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO:39、40或41之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:42、43或44之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(a)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:175之胺基酸序列的HVR-

H2；及(c)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3。在另一實施例中，抗體包含：包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3及包含SEQ ID NO:177之胺基酸序列的HVR-L3。在另一實施例中，抗體包含：包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3、包含SEQ ID NO:178之胺基酸序列的HVR-L3及包含SEQ ID NO:176之胺基酸序列的HVR-H2。在另一實施例中，抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:176之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(a)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO:177之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO:177之胺基酸序列的HVR-L3。在一個實施例中，抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO:177之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO:178之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:176之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO: 33之胺基酸序列的HVR-H3；及(b) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:177之胺基酸序列的HVR-L2，及(c)包含SEQ ID NO:178之胺基酸序列的HVR-L3。

在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO:176之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包

含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO:177之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:178之胺基酸序列的HVR-L3。

在以上實施例中之任一者中，抗OX40促效劑抗體經人類化。在一個實施例中，抗OX40抗體包含如以上實施例中之任一者中的HVR且進一步包含接受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

在另一實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含與SEQ ID NO:56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、108、114、116、183或184之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之重鏈可變結構域(VH)序列。在某些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之VH序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗人類OX40促效劑抗體保留結合至OX40之能力。在某些實施例中，在SEQ ID NO:56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、108、114、116、183或184中總共1至10個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在HVR外側之區中(亦即在FR中)。視情況，抗人類OX40促效劑抗體包含SEQ ID NO:56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、108、114、116、183或184中之VH序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH包含一個、兩個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(b)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，及(c)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列

的HVR-H3。

在另一實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含與SEQ ID NO:57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、109、115或117之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之輕鏈可變結構域(VL)。在某些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之VL序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗人類OX40促效劑抗體保留結合至OX40之能力。在某些實施例中，在SEQ ID NO:57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、109、115或117中總共1至10個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在HVR外側之區中(亦即在FR中)。視情況，抗人類OX40促效劑抗體包含SEQ ID NO:57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、109、115或117中之VL序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL包含一個、兩個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。

在另一實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含與SEQ ID NO:56之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的重鏈可變結構域(VH)序列。在某些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之VH序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗人類OX40促效劑抗

體保留結合至OX40之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO:56中總共1至10個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在HVR外側之區中(亦即在FR中)。視情況，抗人類OX40促效劑抗體包含SEQ ID NO:56中之VH序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH包含一個、兩個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(b)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，及(c)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3。

在另一實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含與SEQ ID NO:57之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的輕鏈可變結構域(VL)。在某些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之VL序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗人類OX40促效劑抗體保留結合至OX40之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO:57中總共1至10個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在HVR外側之區中(亦即在FR中)。視情況，抗人類OX40促效劑抗體包含SEQ ID NO:57中之VL序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL包含一個、兩個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。

在另一實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含與SEQ ID NO:180之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的重鏈可變結構域(VH)序列。在某些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、

95%、96%、97%、98%或99%一致性之VH序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗人類OX40促效劑抗體保留結合至OX40之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO:180中總共1至10個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在HVR外側之區中(亦即在FR中)。視情況，抗人類OX40促效劑抗體包含SEQ ID NO:180中之VH序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH包含一個、兩個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(b)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，及(c)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3。

在另一實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含與SEQ ID NO:179之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的輕鏈可變結構域(VL)。在某些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之VL序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗人類OX40促效劑抗體保留結合至OX40之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO:179中總共1至10個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在HVR外側之區中(亦即在FR中)。視情況，抗人類OX40促效劑抗體包含SEQ ID NO:179中之VL序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL包含一個、兩個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。

在另一實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含與SEQ ID NO:94之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%、99%或100%序列一致性的重鏈可變結構域(VH)序列。在某些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之VH序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗人類OX40促效劑抗體保留結合至OX40之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO:94中總共1至10個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在HVR外側之區中(亦即在FR中)。視情況，抗人類OX40促效劑抗體包含SEQ ID NO:94中之VH序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH包含一個、兩個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(b)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，及(c)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3。

在另一實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含與SEQ ID NO:95之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的輕鏈可變結構域(VL)。在某些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之VL序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗人類OX40促效劑抗體保留結合至OX40之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO:95中總共1至10個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在HVR外側之區中(亦即在FR中)。視情況，抗人類OX40促效劑抗體包含SEQ ID NO:95中之VL序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL包含一個、兩個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO:26之胺基酸序列的HVR-L3。

在另一實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含與SEQ ID NO:96之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的重鏈可變結構域(VH)序列。在某些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之VH序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗人類OX40促效劑抗體保留結合至OX40之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO:96中總共1至10個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在HVR外側之區中(亦即在FR中)。視情況，抗人類OX40促效劑抗體包含SEQ ID NO:96中之VH序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH包含一個、兩個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(b)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，及(c)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3。

在另一實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含與SEQ ID NO:97之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的輕鏈可變結構域(VL)。在某些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之VL序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗人類OX40促效劑抗體保留結合至OX40之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO:97中總共1至10個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在HVR外側之區中(亦即在FR中)。視情況，抗人類OX40促效劑抗體包含SEQ ID NO:97中之VL序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL包含一個、兩個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID

NO:6之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO:27之胺基酸序列的HVR-L3。

在另一實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含與SEQ ID NO:118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146或148之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的重鏈可變結構域(VH)序列。在某些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之VH序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗人類OX40促效劑抗體保留結合至OX40之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO:118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146或148中總共1至10個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在HVR外側之區中(亦即在FR中)。視情況，抗人類OX40促效劑抗體包含SEQ ID NO:118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146或148中之VH序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH包含一個、兩個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(b)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(c)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3。

在另一實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含與SEQ ID NO:119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147或149之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的輕鏈可變結構域(VL)。在某些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之VL序列相對於參

考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗人類OX40促效劑抗體保留結合至OX40之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO:119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147或149中總共1至10個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在HVR外側之區中(亦即在FR中)。視情況，抗人類OX40促效劑抗體包含SEQ ID NO:119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147或149中之VL序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL包含一個、兩個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO:39之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在某些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:56及SEQ ID NO:57中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:58及SEQ ID NO:59中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:60及SEQ ID NO:61中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:62及SEQ ID NO:63中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:64及SEQ ID NO:65中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:66及SEQ ID NO:67中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:68及SEQ ID NO:69中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。

飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:70及SEQ ID NO:71中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:72及SEQ ID NO:73中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:74及SEQ ID NO:75中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:76及SEQ ID NO:77中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:78及SEQ ID NO:79中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:80及SEQ ID NO:81中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:82及SEQ ID NO:83中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:84及SEQ ID NO:85中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:86及SEQ ID NO:87中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:88及SEQ ID NO:89中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:90及SEQ ID NO:91中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:92及SEQ ID NO:93中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:94及SEQ ID NO:95中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。

飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:96及SEQ ID NO:97中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:98及SEQ ID NO:99中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:100及SEQ ID NO:101中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:108及SEQ ID NO:109中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:114及SEQ ID NO:115中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:116及SEQ ID NO:117中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO:183及SEQ ID NO:65中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO:184及SEQ ID NO:69中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。

在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:118及SEQ ID NO:119中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:120及SEQ ID NO:121中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:122及SEQ ID NO:123中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:124及SEQ ID NO:125中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:126及SEQ ID NO:127中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後

修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:128及SEQ ID NO:129中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:130及SEQ ID NO:131中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:132及SEQ ID NO:133中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:134及SEQ ID NO:135中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:136及SEQ ID NO:137中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:138及SEQ ID NO:139中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:140及SEQ ID NO:141中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:142及SEQ ID NO:143中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:144及SEQ ID NO:145中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含分別在SEQ ID NO:146及SEQ ID NO:147中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。

應瞭解本文所揭示之HVR、VH及VL序列可與本文所揭示之Fc變異體中的任一者以任何數目或組合來組合。在一些實施例中，本文中描述之OX40促效劑抗體包含表A中描述之HVR序列或其組合、V_H序列及/或V_L序列中的任一者及Fc區。在一些實施例中，OX40促效劑抗體包含表A中描述之HVR、V_H及/或V_L序列中的任一者及本發明之變

異Fc區。舉例而言，在一些實施例中，OX40促效劑抗體包含表A中描述之HVR、V_H及/或V_L序列中的任一者及人類IgG1之Fc區中的K322A修飾(EU殘基編號)。在一些實施例中，OX40促效劑抗體包含表A中描述之HVR、V_H及/或V_L序列中的任一者及一或多個在人類IgG1之Fc區中之選自E345R、E430G及S440Y的胺基酸取代(EU編號)。在一些實施例中，OX40促效劑抗體包含表A中描述之HVR、V_H及/或V_L序列中的任一者及在人類IgG1之Fc區中之選自E345R、E430G及S440Y之單一胺基酸取代(EU編號)。在一些實施例中，OX40促效劑抗體包含表A中描述之HVR、V_H及/或V_L序列中的任一者及一組選自以下之胺基酸取代：(a) E345R及E430G，(b) E345R及S440Y，(c) E430G及S440Y，其中取代在人類IgG1之Fc區中(EU編號)。在一些實施例中，OX40促效劑抗體包含表A中描述之HVR、V_H及/或V_L序列中的任一者及在人類IgG1之Fc區中之胺基酸取代E345R、E430G及S440Y (EU編號)。在一些實施例中，OX40促效劑抗體包含表A中描述之HVR、V_H及/或V_L序列中的任一者及一或多個在人類IgG1之Fc區中之選自表4之胺基酸取代(EU殘基編號)。在一些實施例中，OX40促效劑抗體包含表A中描述之HVR、V_H及/或V_L序列中的任一者、一或多個在人類IgG1之Fc區中之選自表4之胺基酸取代(EU殘基編號)及一或多個在Fc區中之引起減弱之C1q結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)的修飾，例如在人類IgG1之Fc區中之K322A (EU殘基編號)。

表4.其他六聚體促進變異體.

P247K	E345Q
P247G	E345P
P247D	E345M
P247S	E345F
P247R	E356R
P247F	E356I
I253V	E356V
S254L	E356T
S254G	E356L

S254I	T359N
Q311W	E382L
Q311P	E382V
Q311L	Q386K
Q311I	E430S
Q311K	E430V
E345T	E430W
E345A	E430Y
E345Y	E430H
E345N	E430F
E345S	E430P
E345V	E430R
E345W	E430L
E345K	E430A
E345I	N434W
E345C	Y436I
E345L	S440D

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)在人類IgG1之Fc區中之K322A修飾(EU殘基編號)；(b) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及(c) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)一或多個在人類IgG1之Fc區中之選自表4之胺基酸取代(EU殘基編號)；(b) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及(c) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包

含SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)一或多個在人類IgG1之Fc區中之選自E345R、E430G及S440Y之胺基酸取代(EU編號)；(b) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及(c) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)在人類IgG1之Fc區中之K322A修飾(EU殘基編號)；(b)一或多個在人類IgG1之Fc區中之選自E345R、E430G及S440Y之胺基酸取代(EU編號)；(c) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及(d) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)在人類IgG1之Fc區中之選自E345R、E430G及S440Y之單一胺基酸取代(EU編號)；(b) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及(c) VL結構域，其包含至少一

個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)一組在人類IgG1之Fc區中之選自以下之胺基酸取代：(i) E345R及E430G，(ii) E345R及S440Y，及(iii) E430G及S440Y (EU編號)；(b) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及(c) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)在人類IgG1之Fc區中之E345R、E430G及S440Y取代(EU殘基編號)；(b) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及(c) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)在人類IgG1之Fc區中之K322A修飾(EU殘基編號)；(b) VH結構域，其包含SEQ ID NO:56之VH序列；及(c) VL結構域，其包含SEQ ID NO:57之VL序列。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)一或多個在人類IgG1之Fc區中之選自表4之胺基酸取代(EU殘基編號)；(b) VH結構域，其包含SEQ ID NO:56之VH序列；及(c) VL結構域，其包含SEQ ID NO:57之VL序列。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)一或多個在人類IgG1之Fc區中之選自E345R、E430G及S440Y之胺基酸取代(EU編號)；(b) VH結構域，其包含SEQ ID NO:56之VH序列；及(c) VL結構域，其包含SEQ ID NO:57之VL序列。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)在人類IgG1之Fc區中之K322A修飾(EU殘基編號)；(b)一或多個在人類IgG1之Fc區中之選自E345R、E430G及S440Y之胺基酸取代(EU編號)；(c) VH結構域，其包含SEQ ID NO:56之VH序列；及(d) VL結構域，其包含SEQ ID NO:57之VL序列。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)在人類IgG1之Fc區中之選自E345R、E430G及S440Y之單一胺基酸取代(EU編號)；(b) VH結構域，其包含SEQ ID NO:56之VH序列；及(c) VL結構域，其包含SEQ ID NO:57之VL序列。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)一組在人類IgG1之Fc區中之選自以下之胺基酸取代：(i) E345R及E430G，(ii) E345R及S440Y，及(iii) E430G及S440Y (EU編號)；(b) VH結構域，其包含SEQ ID NO:56之VH序列；及(c) VL結構域，其包含SEQ ID NO:57之VL序列。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)在人類IgG1之Fc區中之E345R、E430G及S440Y取代(EU殘基編號)；(b) VH結構域，其包含SEQ ID NO:56之VH序列；及(c) VL結構域，其包含SEQ ID NO:57之VL序列。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)在人類IgG1之Fc區中之K322A修飾(EU殘基編號)；(b) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及(c) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)一或多個在人類IgG1之Fc區中之選自表4之胺基酸取代(EU殘基編號)；(b) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及(c) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)一或多個在人類IgG1之Fc區中之選自E345R、E430G及S440Y之胺基酸取代(EU編號)；(b) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及(c) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列

的HVR-L2，及(iii)包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)在人類IgG1之Fc區中之K322A修飾(EU殘基編號)；(b)一或多個在人類IgG1之Fc區中之選自E345R、E430G及S440Y之胺基酸取代(EU編號)；(c) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及(d) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)在人類IgG1之Fc區中之選自E345R、E430G及S440Y之單一胺基酸取代(EU編號)；(b) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及(c) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)一組在人類IgG1之Fc區中之選自以下之胺基酸取代：(i) E345R及E430G，(ii) E345R及S440Y，及(iii) E430G及S440Y (EU編號)；(b) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:33之胺基酸序列

的HVR-H3；及(c) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)在人類IgG1之Fc區中之E345R、E430G及S440Y取代(EU殘基編號)；(b) VH結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VH HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及(c) VL結構域，其包含至少一個、至少兩個或所有三個選自以下之VL HVR序列：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)在人類IgG1之Fc區中之K322A修飾(EU殘基編號)；(b) VH結構域，其包含SEQ ID NO:118之VH序列；及(c) VL結構域，其包含SEQ ID NO:119之VL序列。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)一或多個在人類IgG1之Fc區中之選自表4之胺基酸取代(EU殘基編號)；(b) VH結構域，其包含SEQ ID NO:118之VH序列；及(c) VL結構域，其包含SEQ ID NO:119之VL序列。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)一或多個在人類IgG1之Fc區中之選自E345R、E430G及S440Y之胺基酸取代(EU編號)；(b) VH結構域，其包含SEQ ID NO:118之VH序列；及(c) VL結構域，其包含SEQ ID NO:119之VL序列。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)在人類IgG1

之Fc區中之K322A修飾(EU殘基編號)；(b)一或多個在人類IgG1之Fc區中之選自E345R、E430G及S440Y之胺基酸取代(EU編號)；(c) VH結構域，其包含SEQ ID NO:118之VH序列；及(d) VL結構域，其包含SEQ ID NO:119之VL序列。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)在人類IgG1之Fc區中之選自E345R、E430G及S440Y之單一胺基酸取代(EU編號)；(b) VH結構域，其包含SEQ ID NO:118之VH序列；及(c) VL結構域，其包含SEQ ID NO:119之VL序列。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)一組在人類IgG1之Fc區中之選自以下之胺基酸取代：(i) E345R及E430G，(ii) E345R及S440Y，及(iii) E430G及S440Y (EU編號)；(b) VH結構域，其包含SEQ ID NO:118之VH序列；及(c) VL結構域，其包含SEQ ID NO:119之VL序列。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含：(a)在人類IgG1之Fc區中之E345R、E430G及S440Y取代(EU殘基編號)；(b) VH結構域，其包含SEQ ID NO:118之VH序列；及(c) VL結構域，其包含SEQ ID NO:119之VL序列。

如上文所描述，本發明之某些態樣係關於複合物，諸如六聚體。應理解結合OX40之例示性抗體、抗原結合結構域及/或抗體片段中的任一者(例如本文中描述之OX40促效劑抗體中的任一者之HVR、VH及/或VL結構域)可以任何組合或組態在本發明之複合物或六聚體中組合。舉例而言，在一些實施例中，六聚體可由同一OX40促效劑抗體之六個次單位形成。在一些實施例中，六聚體可包含兩種或兩種以上結合至OX40之同一抗原決定基的不同OX40促效劑抗體。在一些實施例中，六聚體可包含兩種或兩種以上結合至OX40之不同抗原決定基(例如OX40多肽(諸如人類OX40)之部分不重疊或完全不重疊抗原

決定基)的不同OX40促效劑抗體。在一些實施例中，六聚體可包含兩種或兩種以上不同抗體，其中之一者結合OX40，且其中之另一者結合本文中描述或此項技術中另外已知之不同多肽。

本文中進一步涵蓋雙特異性或多特異性抗體，其中抗體之至少一個臂結合OX40 (例如本文中描述之OX40促效劑抗體中的任一者，或任何包含本文中描述之任何OX40促效劑抗體之HVR、VH及/或VL結構域中的任一者的抗體)。在一些實施例中，雙特異性或多特異性抗體之各臂結合至同一細胞表面受體，例如OX40。在一些實施例中，雙特異性或多特異性抗體之各臂結合至同一細胞表面受體(例如OX40)之不同抗原決定基。舉例而言，在某些實施例中，雙特異性抗體可包含兩個臂，其中各臂結合OX40之不同抗原決定基。應理解結合OX40之例示性抗體、抗原結合結構域及/或抗體片段中的任一者(例如本文中描述之OX40促效劑抗體中的任一者之HVR、VH及/或VL結構域)可以任何組合在雙特異性或多特異性抗體中組合。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體以小於或等於約0.45 nM之親和力結合人類OX40。在一些實施例中，OX40促效劑抗體以小於或等於約1 nM之親和力結合人類OX40。在一些實施例中，OX40抗體以小於或等於約0.4 nM之親和力結合人類OX40。在一些實施例中，OX40抗體以小於或等於約0.5 nM之親和力結合人類OX40。在一些實施例中，使用放射免疫分析測定結合親和力。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體結合人類OX40及獼猴OX40。在一些實施例中，使用FACS分析測定結合。在一些實施例中，與人類OX40之結合具有約0.2 ug/ml之EC50。在一些實施例中，與人類OX40之結合具有約0.3 ug/ml或0.3 ug/ml以下的EC50。在一些實施例中，與獼猴OX40之結合具有約1.5 ug/ml之EC50。在一些實施例中，與獼猴OX40之結合具有約1.4 ug/ml之EC50。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體不結合至大鼠OX40或小鼠OX40。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體不在OX40表現細胞(例如Treg)中誘導細胞凋亡。在一些實施例中，使用30 ug/ml之抗體濃度，例如藉由使用磷脂結合蛋白V及碘化丙啶(propidium iodide)染色之Treg判定是否已出現細胞凋亡來分析細胞凋亡。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體增加記憶T細胞增殖及/或增加藉由記憶細胞之細胞因子產生。在一些實施例中，細胞因子為IFN- γ 。在一些實施例中，OX40促效劑抗體增強記憶T細胞功能，例如藉由增加記憶T細胞增殖及/或增加藉由記憶細胞之細胞因子產生。在一些實施例中，細胞因子為 γ 干擾素。

在一些實施例中，與在用OX40促效劑抗體處理之前的增殖及/或細胞因子產生相比，OX40促效劑抗體增加CD4+效應T細胞增殖及/或增加藉由CD4+效應T細胞之細胞因子產生。在一些實施例中，細胞因子為IFN- γ 。

在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體例如藉由增加CD4+效應T細胞增殖及/或增加藉由CD4+效應T細胞之 γ 干擾素產生來增強CD4+效應T細胞功能(例如與在用抗人類OX40促效劑抗體處理之前的增殖及/或細胞因子產生相比)。在一些實施例中，細胞因子為 γ 干擾素。在一些實施例中，例如與在用抗人類OX40促效劑抗體處理之前瘤內(浸潤性) CD4+ T細胞之數目相比，抗人類OX40促效劑抗體增加瘤內(浸潤性) CD4+效應T細胞之數目(例如CD4+效應T細胞之總數，或例如CD45+細胞中CD4+細胞之百分比)。在一些實施例中，例如與在用抗人類OX40促效劑抗體處理之前表現 γ 干擾素之瘤內(浸潤性) CD4+ T細胞之數目相比，抗人類OX40促效劑抗體增加表現 γ 干擾素之瘤內(浸潤性) CD4+效應T細胞之數目(例如，全部的表現 γ 干擾素之

CD4+細胞，或例如全部CD4+細胞中表現 γ 干擾素之CD4+細胞之百分比)。

在一些實施例中，相對於在投與OX40促效劑抗體之前，CD4+效應T細胞之數目升高。在一些實施例中，相對於在投與OX40促效劑抗體之前，CD4+效應T細胞細胞因子分泌升高。在任何方法之一些實施例中，相對於在投與OX40促效劑抗體之前，個體中之CD8+效應T細胞具有增強之增殖、細胞因子分泌及/或細胞溶解活性。在一些實施例中，相對於在投與OX40促效劑抗體之前，CD8+效應T細胞之數目升高。在一些實施例中，相對於在投與OX40促效劑抗體之前，CD8+效應T細胞細胞因子分泌升高。

在一些實施例中，例如與在用抗人類OX40促效劑抗體處理之前瘤內(浸潤性) CD8+ T效應細胞之數目相比，抗人類OX40促效劑抗體增加瘤內(浸潤性) CD8+效應T細胞之數目(例如CD8+效應T細胞之總數，或例如CD45+細胞中CD8+之百分比)。在一些實施例中，例如與在用抗人類OX40促效劑抗體處理之前表現 γ 干擾素之瘤內(浸潤性) CD8+ T細胞之數目相比，抗人類OX40促效劑抗體增加表現 γ 干擾素之瘤內(浸潤性) CD8+效應T細胞之數目(例如全部CD8+細胞中表現 γ 干擾素之CD8+細胞之百分比)。

在一些實施例中，相對於在投與OX40促效劑抗體之前，瘤內(浸潤性) CD8+效應T細胞之數目(例如CD8+效應T細胞之總數，或例如CD45+細胞中CD8+之百分比)升高。在本發明之任何方法之一些實施例中，相對於在投與OX40促效劑抗體之前，表現 γ 干擾素之瘤內(浸潤性) CD8+效應T細胞之數目(例如全部CD8+細胞中表現 γ 干擾素之CD8+細胞之百分比)增加。

在一些實施例中，相對於在投與OX40促效劑抗體之前，個體中之記憶T細胞具有增強之增殖及/或細胞因子分泌。在一些實施例中，

相對於在投與OX40促效劑抗體之前，記憶T細胞之數目升高。在一些實施例中，相對於在投與OX40促效劑抗體之前，記憶T細胞細胞因子分泌(水準)升高。在任何方法之一些實施例中，相對於在投與OX40促效劑抗體之前，個體中之Treg具有降低之效應T細胞功能(例如增殖及/或細胞因子分泌)抑制。在一些實施例中，相對於在投與OX40促效劑抗體之前，效應T細胞之數目升高。在一些實施例中，相對於在投與OX40促效劑抗體之前，效應T細胞細胞因子分泌(水準)升高。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體抑制Treg對效應T細胞功能之遏制。在一些實施例中，效應T細胞功能為效應T細胞增殖及/或細胞因子產生。在一些實施例中，效應T細胞為CD4+效應T細胞。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體例如藉由減少Treg對效應T細胞功能(例如效應T細胞增殖及/或效應T細胞細胞因子分泌)之遏制來抑制Treg功能。在一些實施例中，效應T細胞為CD4+效應T細胞。在一些實施例中，OX40促效劑抗體減少瘤內(浸潤性) Treg之數目(例如Treg之總數，或例如CD4+細胞中Fox3p+細胞之百分比)。

在一些實施例中，相對於在投與OX40促效劑抗體之前，瘤內(浸潤性) Treg之數目(例如Treg之總數，或例如CD4+細胞中Fox3p+細胞之百分比)減少。

在一些實施例中，相對於在投與OX40促效劑抗體之前，瘤內(浸潤性) CD4+效應T細胞之數目(例如CD4+效應T細胞之總數，或例如CD45+細胞中CD4+細胞之百分比)升高。在本發明之任何方法之一些實施例中，相對於在投與OX40促效劑抗體之前，表現 γ 干擾素之瘤內(浸潤性) CD4+效應T細胞之數目(例如全部的表現 γ 干擾素之CD4+細胞，或例如全部CD4+細胞中表現 γ 干擾素之CD4+細胞之百分比)升高。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體增加表現OX40之靶細胞中之

OX40信號轉導。在一些實施例中，藉由監測NFkB下游信號傳導來偵測OX40信號轉導。

在一些實施例中，在40°C下處理兩週之後OX40促效劑抗體為穩定的。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體與OX40L競爭結合至人類OX40。在一些實施例中，在活體外分析中添加OX40L不增強OX40抗體功能。

根據另一實施例，OX40促效劑抗體包括以下特性中之任一者、任何組合或所有：(1)以小於或等於約0.45 nM之親和力結合人類OX40，在一些實施例中，以小於或等於約0.4 nM之親和力結合人類OX40，在一些實施例中，以小於或等於約0.5 nM之親和力結合人類OX40，在一些實施例中，結合親和力使用放射免疫分析測定；(2)結合人類OX40及獼猴OX40，在一些實施例中，使用FACS分析測定結合，(3)以約0.2 ug/ml之EC50結合人類OX40，在一些實施例中，與人類OX40之結合具有約0.3 ug/ml或0.3 ug/ml以下之EC50，在一些實施例中，以約1.5 ug/ml之EC50結合至獼猴OX40，在一些實施例中，與獼猴OX40之結合具有約1.4 ug/ml之EC50，(4)基本上不結合至大鼠OX40或小鼠OX40，(5)例如藉由增加CD4+效應T細胞增殖及/或增加藉由CD4+效應T細胞之 γ 干擾素產生來增強CD4+效應T細胞功能(例如與在用抗人類OX40促效劑抗體處理之前的增殖及/或細胞因子產生相比)，(6)例如藉由增加記憶T細胞增殖及/或增加藉由記憶細胞之細胞因子產生來增強記憶T細胞功能，(7)例如藉由降低Treg對效應T細胞功能(例如效應T細胞增殖及/或效應T細胞細胞因子分泌)之遏制來抑制Treg功能。在一些實施例中，效應T細胞為CD4+效應T細胞，(8)增加表現OX40之靶細胞中之OX40信號轉導(在一些實施例中，藉由監測NFkB下游信號傳導來偵測OX40信號轉導)，及(9)在40°C下處理兩

週之後為穩定的。

表A. OX40抗體序列

名稱	序列	SEQ ID NO:
人類OX40 (缺少信號肽)	LHCVGDTYPSNDRCCHECRPGNGMVSRCRSQNTVCRPCGPG FYNDVVSSKPCPKCTWCNLRSGSERKQLCTATQDTVCRCRAG TQPLDSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQACKPWTNCTLAGKHT LQPASNSSDAICEDRDPPATQPQETQGPPARPITVQPTEAWPRT SQGPSTRPVEVPGGRAVAAILGLGLVLGLLGPLAILLALYLLRR DQRLPPDAHKKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI	1
HVR-H1- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.5' 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.7' 1A7.gr.NADS 1A7.gr.NADA 1A7.gr.NGDA 1A7.gr.SGDS 1A7.gr.NGSS 1A7.Ala.1 1A7.Ala.2 1A7.Ala.3 1A7.Ala.4 1A7.Ala.5 1A7.Ala.6 1A7.Ala.7 1A7.Ala.8 1A7.Ala.9 1A7.Ala.10 1A7.Ala.11 1A7.Ala.12 1A7.Ala.13 1A7.Ala.14 1A7.Ala.15 1A7.Ala.16	DSYMS	2
HVR-H2- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.5'		3

1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.7' 1A7.gr.DA 1A7.gr.ES 1A7.Ala.1 1A7.Ala.2 1A7.Ala.3 1A7.Ala.4 1A7.Ala.5 1A7.Ala.6 1A7.Ala.7 1A7.Ala.8 1A7.Ala.9 1A7.Ala.10 1A7.Ala.11 1A7.Ala.12 1A7.Ala.13 1A7.Ala.14 1A7.Ala.15 1A7.Ala.16	DMYPDNGDSSYNQKFRE	
HVR-H3- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.5' 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.7' 1A7.gr.DA 1A7.gr.ES 1A7.gr.NADS 1A7.gr.NADA 1A7.gr.NGDA 1A7.gr.SGDS 1A7.gr.NGSS 1A7.gr.DANA DA 1A7.Ala.1 1A7.Ala.2 1A7.Ala.3 1A7.Ala.4 1A7.Ala.5 1A7.Ala.6 1A7.Ala.7 1A7.Ala.15 1A7.Ala.16	APRWYFSV	4
HVR-L1- 1A7.gr.1	RASQDISNYLN	5

1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.5' 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.7' 1A7.gr.DA 1A7.gr.ES 1A7.gr.NADS 1A7.gr.NADA 1A7.gr.NGDA 1A7.gr.SGDS 1A7.gr.NGSS 1A7.gr.DANA DA 1A7.Ala.1 1A7.Ala.2 1A7.Ala.3 1A7.Ala.4 1A7.Ala.5 1A7.Ala.6 1A7.Ala.7 1A7.Ala.8 1A7.Ala.9 1A7.Ala.10 1A7.Ala.11 1A7.Ala.12 1A7.Ala.13 1A7.Ala.14 1A7.Ala.15 1A7.Ala.16		
HVR-L2- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.5' 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.7' 1A7.gr.DA 1A7.gr.ES 1A7.gr.NADS 1A7.gr.NADA 1A7.gr.NGDA 1A7.gr.SGDS 1A7.gr.NGSS 1A7.gr.DANA	YTSRLRS	6

DA 1A7.Ala.1 1A7.Ala.2 1A7.Ala.3 1A7.Ala.4 1A7.Ala.5 1A7.Ala.6 1A7.Ala.7 1A7.Ala.8 1A7.Ala.9 1A7.Ala.10 1A7.Ala.11 1A7.Ala.12 1A7.Ala.13 1A7.Ala.14 1A7.Ala.15 1A7.Ala.16		
HVR-L3- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.5' 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.7' 1A7.gr.DA 1A7.gr.ES 1A7.gr.NADS 1A7.gr.NADA 1A7.gr.NGDA 1A7.gr.SGDS 1A7.gr.NGSS 1A7.gr.DANA DA 1A7.Ala.8 1A7.Ala.9 1A7.Ala.10 1A7.Ala.11 1A7.Ala.12 1A7.Ala.13 1A7.Ala.14 1A7.Ala.15 1A7.Ala.16	QQGHTLPPT	7
HVR-H1- 1A7.gr.DA	DAYMS	8
HVR-H1- 1A7.gr.ES 1A7.gr.DANA DA	ESYMS	9

HVR-H2- 1A7.gr.NADS	DMYPDNADSSYNQKFRE	10
HVR-H2- 1A7.gr.NADA 1A7.gr.DANA DA	DMYPDNADASYNQKFRE	11
HVR-H2- 1A7.gr.NGDA	DMYPDNGDASYNQKFRE	12
HVR-H2- 1A7.gr.SGDS	DMYPDSGDSSYNQKFRE	13
HVR-H2- 1A7.gr.NGSS	DMYPDNGSSSYNQKFRE	14
HVR-H3- 1A7.Ala.8	APRWYFSA	15
HVR-H3- 1A7.Ala.9	APRWYASV	16
HVR-H3- 1A7.Ala.10	APRWAFSV	17
HVR-H3- 1A7.Ala.11	APAWYFSV	18
HVR-H3- 1A7.Ala.12	APRWYFAV	19
HVR-H3- 1A7.Ala.13	APRAYFSV	20
HVR-H3- 1A7.Ala.14	AARWYFSV	21
HVR-L3- 1A7.Ala.1	QQGHTLPAT	22
HVR-L3- 1A7.Ala.2	QQGHTAPPT	23
HVR-L3- 1A7.Ala.3	QQGATLPPT	24
HVR-L3- 1A7.Ala.4	QQGHALPPT	25

HVR-L3- 1A7.Ala.5	QQAHTLPPT	26
HVR-L3- 1A7.Ala.6	QQGHTLAPT	27
HVR-L3- 1A7.Ala.7	QAGHTLPPT	28
HVR-H1- 3C8.gr.1 3C8.gr.2 3C8.gr.3 3C8.gr.4 3C8.gr.5 3C8.gr.5.SG 3C8.gr.5.EG 3C8.gr.5.QG 3C9.gr.5.DQ 3C8.gr.5.DA 3C8.gr.6 3C8.gr.7 3C8.gr.8 3C8.gr.9 3C8.gr.10 3C8.gr.11 3C8.A.1 3C8.A.2 3C8.A.3 3C8.A.4 3C8.A.5 3C8.A.6 3C8.A.7 3C8.A.8 3C8.A.9 3C8.A.10	NYLIE	29
HVR-H2- 3C8.gr.1 3C8.gr.2 3C8.gr.3 3C8.gr.4 3C8.gr.5 3C8.gr.5.SG 3C8.gr.5.EG 3C8.gr.5.QG 3C8.gr.6 3C8.gr.7 3C8.gr.8 3C8.gr.9 3C8.gr.10	VINPGSGDTYYSEKFKG	30

3C8.gr.11 3C8.A.1 3C8.A.2 3C8.A.3 3C8.A.4 3C8.A.5 3C8.A.6 3C8.A.7 3C8.A.8 3C8.A.9 3C8.A.10		
HVR-H2- 3C8.gr.5.DA	VINPGSGDAYYSEKFKG	31
HVR-H2- 3C8.gr.5.DQ	VINPGSGDQYYSEKFKG	32
HVR-H3- 3C8.gr.1 3C8.gr.2 3C8.gr.3 3C8.gr.4 3C8.gr.5 3C8.gr.5.SG 3C8.gr.5.EG 3C8.gr.5.QG 3C8.gr.5.DA 3C8.gr.5.DQ 3C8.gr.6 3C8.gr.7 3C8.gr.8 3C8.gr.9 3C8.gr.10 3C8.gr.11 3C8.A.1 3C8.A.2 3C8.A.3 3C8.A.4 3C8.A.5 3C8.A.6 3C8.A.7	DRLDY	33
HVR-H3- 3C8.A.8	ARLDY	34
HVR-H3- 3C8.A.9	DALDY	35
HVR-H3- 3C8.A.10	DRADY	36
HVR-L1- 3C8.gr.1 3C8.gr.2		37

3C8.gr.3 3C8.gr.4 3C8.gr.5 3C8.gr.5.SG 3C8.gr.5.EG 3C8.gr.5.QG 3C8.gr.5.DA 3C8.gr.5.DQ 3C8.gr.6 3C8.gr.7 3C8.gr.8 3C8.gr.9 3C8.gr.10 3C8.gr.11 3C8.A.1 3C8.A.2 3C8.A.3 3C8.A.4 3C8.A.5 3C8.A.6 3C8.A.7 3C8.A.8 3C8.A.9 3C8.A.10	HASQDISSYIV	
HVR-L2- 3C8.gr.1 3C8.gr.2 3C8.gr.3 3C8.gr.4 3C8.gr.5 3C8.gr.5.DA 3C8.gr.5.DQ 3C8.gr.6 3C8.gr.7 3C8.gr.8 3C8.gr.9 3C8.gr.10 3C8.gr.11 3C8.A.1 3C8.A.2 3C8.A.3 3C8.A.4 3C8.A.5 3C8.A.6 3C8.A.7 3C8.A.8 3C8.A.9 3C8.A.10	HGTNLED	38
HVR-L2- 3C8.gr5.SG	HGTNLES	39

HVR-L2- 3C8.gr.5.EG	HGTNLEE	40
HVR-L2- 3C8.gr.5.QG	HGTNLEQ	41
HVR-L3 3C8.gr.1 3C8.gr.2 3C8.gr.3 3C8.gr.4 3C8.gr.5 3C8.gr.5.SG 3C8.gr.5.EG 3C8.gr.5.QG 3C8.gr.5.DA 3C8.gr.5.DQ 3C8.gr.6 3C8.gr.7 3C8.gr.8 3C8.gr.9 3C8.gr.10 3C8.gr.11 3C8.A.8 3C8.A.9 3C8.A.10	VHYAQFPYT	42
HVR-L3- 3C8.A.1	AHYAQFPYT	43
HVR-L3- 3C8.A.2	VAYAQFPYT	44
HVR-L3- 3C8.A.3	VHAAQFPYT	45
HVR-L3- 3C8.A.4	VHYAAFPT	46
HVR-L3- 3C8.A.5	VHYAQAPYT	47
HVR-L3- 3C8.A.6	VHYAQFAYT	48
HVR-L3- 3C8.A.7	VHYAQFPAT	49
HVR-H1- 1D2.gr.1 1D2.gr.2 1D2.gr.3	DYGVL	50

HVR-H2- 1D2.gr.1 1D2.gr.2 1D2.gr.3	MIWSSGGTTDYNAAFIS	51
HVR-H3- 1D2.gr.1 1D2.gr.2 1D2.gr.3	EEMDY	52
HVR-L1- 1D2.gr.1 1D2.gr.2 1D2.gr.3	RASQDISNFLN	53
HVR-L2- 1D2.gr.1 1D2.gr.2 1D2.gr.3	YTSRLHS	54
HVR-L3- 1D2.gr.1 1D2.gr.2 1D2.gr.3	QQGNTLPWT	55
1A7.gr.1 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITRDTSTSTAYLELS SLRSEDVAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	56
1A7.gr.1 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	57
1A7.gr.2 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITVDTSTSTAYLELS SLRSEDVAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	58
1A7.gr.2 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	59
1A7.gr.3 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTLTVDTSTSTAYLEL SSLRSEDVAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	60
1A7.gr.3 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	61
1A7.gr.4 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITVDTSTSTAYLELS SLRSEDVAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	62
1A7.gr.4 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKT VKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	63
1A7.gr.5 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITVDTSTSTAYLELS SLRSEDVAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	64
1A7.gr.5 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKT VKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	65
1A7.gr.6 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITVDTSTSTAYLELS	66

	SLRSEDТАVYYCVLAPRWYFSVWGQGTЛTVSS	
1A7.gr.6 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDISNYLNWYQQKPGKT VKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGKDYTLTISSLQPEDFATYFC QQGHTLPPTFGQGGTKVEIK	67
1A7.gr.7 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITVDТSTSTAYLELS SLRSEDТАVYYCVLAPRWYFSVWGQGTЛTVSS	68
1A7.gr.7 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDISNYLNWYQQKPGKT VKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGKDYTLTISSLQPEDFATYFC QQGHTLPPTFGQGGTKVEIK	69
1A7.gr.DA V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDAYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITRDТSTSTAYLELS SLRSEDТАVYYCVLAPRWYFSVWGQGTЛTVSS	70
1A7.gr.DA V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGGTKVEIK	71
1A7.gr.ES V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTESYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITRDТSTSTAYLELS SLRSEDТАVYYCVLAPRWYFSVWGQGTЛTVSS	72
1A7.gr.ES V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGGTKVEIK	73
1A7.gr.NADS V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNADSSYNQKFRERVITITRDТSTSTAYLELS SLRSEDТАVYYCVLAPRWYFSVWGQGTЛTVSS	74
1A7.gr.NADS V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGGTKVEIK	75
1A7.gr.NADA V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNADASYNQKFRERVITITRDТSTSTAYLELS SLRSEDТАVYYCVLAPRWYFSVWGQGTЛTVSS	76
1A7.gr.NADA V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGGTKVEIK	77
1A7.gr.NGDA V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDASYNQKFRERVITITRDТSTSTAYLELS SLRSEDТАVYYCVLAPRWYFSVWGQGTЛTVSS	78
1A7.gr.NGDA V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGGTKVEIK	79
1A7.gr.SGDS V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDSGDSSYNQKFRERVITITRDТSTSTAYLELS SLRSEDТАVYYCVLAPRWYFSVWGQGTЛTVSS	80
1A7.gr.SGDS V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGGTKVEIK	81
1A7.gr.NGSS V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGSSSYNQKFRERVITITRDТSTSTAYLELS SLRSEDТАVYYCVLAPRWYFSVWGQGTЛTVSS	82
1A7.gr.NGSS V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGGTKVEIK	83

1A7.gr.DANA DA V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDAYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNADASYNQKFRERVITITRDTSTSTAYLELS SLRSEDNAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLLTVSS	84
1A7.gr.DANA DA V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGGTKVEIK	85
1A7.Ala.1 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITRDTSTSTAYLELS SLRSEDNAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLLTVSS	86
1A7.Ala.1 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPATFGQGGTKVEIK	87
1A7.Ala.2 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITRDTSTSTAYLELS SLRSEDNAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLLTVSS	88
1A7.Ala.2 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTAPPTFGQGGTKVEIK	89
1A7.Ala.3 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITRDTSTSTAYLELS SLRSEDNAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLLTVSS	90
1A7.Ala.3 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGATLPPTFGQGGTKVEIK	91
1A7.Ala.4 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITRDTSTSTAYLELS SLRSEDNAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLLTVSS	92
1A7.Ala.4 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHALPPTFGQGGTKVEIK	93
1A7.Ala.5 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITRDTSTSTAYLELS SLRSEDNAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLLTVSS	94
1A7.Ala.5 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQAHTLPPTFGQGGTKVEIK	95
1A7.Ala.6 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITRDTSTSTAYLELS SLRSEDNAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLLTVSS	96
1A7.Ala.6 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLAPTFGQGGTKVEIK	97
1A7.Ala.7 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITRDTSTSTAYLELS SLRSEDNAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLLTVSS	98
1A7.Ala.7 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QAGHTLPPTFGQGGTKVEIK	99
1A7.Ala.8 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITRDTSTSTAYLELS SLRSEDNAVYYCVLAPRWYFSAWGQGTLLTVSS	100
1A7.Ala.8	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA	101

V _L	PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGGTKVEIK	
1A7.Ala.9 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAPRWYASVWGQGGLVTVSS	102
1A7.Ala.9 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGGTKVEIK	103
1A7.Ala.10 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAPRWAFSVWGQGGLVTVSS	104
1A7.Ala.10 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGGTKVEIK	105
1A7.Ala.11 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAPAWYFSVWGQGGLVTVSS	106
1A7.Ala.11 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGGTKVEIK	107
1A7.Ala.12 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAPRWYFAVWGQGGLVTVSS	108
1A7.Ala.12 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGGTKVEIK	109
1A7.Ala.13 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAPRAYFSVWGQGGLVTVSS	110
1A7.Ala.13 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGGTKVEIK	111
1A7.Ala.14 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAARWYFSVWGQGGLVTVSS	112
1A7.Ala.14 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGGTKVEIK	113
1A7.Ala.15 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCALAPRWYFSVWGQGGLVTVSS	114
1A7.Ala.15 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGGTKVEIK	115
1A7.Ala.16 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITITRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVAAPRWYFSVWGQGGLVTVSS	116
1A7.Ala.16 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGGTKVEIK	117
3C8.gr.1 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITRDTSTSTAYLELSSL	118

	RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTVSS	
3C8.gr.1 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKAP KLLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	119
3C8.gr.2 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTVSS	120
3C8.gr.2 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKAP KLLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	121
3C8.gr.3 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTVSS	122
3C8.gr.3 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKAP KLLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	123
3C8.gr.4 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTVSS	124
3C8.gr.4 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	125
3C8.gr.5 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTVSS	126
3C8.gr.5 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	127
3C8.gr.5.SG V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTVSS	128
3C8.gr.5.SG V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	129
3C8.gr.5.EG V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTVSS	130
3C8.gr.5.EG V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	131
3C8.gr.5.QG V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTVSS	132
3C8.gr.5.QG V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEQGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	133
3C8.gr.6 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTVSS	134
3C8.gr.6 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGADYTLTISLQPEDFATYYC	135

	VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	
3C8.gr.7 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSL RSED TAVYYCARDRLDYWGQGT LVT VSS	136
3C8.gr.7 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGADYTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	137
3C8.gr.8 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTRDTSTSTAYLELSSL RSED TAVYYCARDRLDYWGQGT LVT VSS	138
3C8.gr.8 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	139
3C8.gr.9 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTRDTSTSTAYLELSSL RSED TAVYYCARDRLDYWGQGT LVT VSS	140
3C8.gr.9 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSP KLLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	141
3C8.gr.10 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTRDTSTSTAYLELSSL RSED TAVYYCARDRLDYWGQGT LVT VSS	142
3C8.gr.10 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKAF KLLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	143
3C8.gr.11 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTRDTSTSTAYLELSSL RSED TAVYYCARDRLDYWGQGT LVT VSS	144
3C8.gr.11 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKAP KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	145
3C8.A.1 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSL RSED TAVYYCARDRLDYWGQGT LVT VSS	146
3C8.A.1 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGDFTLTISSLQPEDFATYYC AHY AQFPYTFGQGTKVEIK	147
3C8.A.2 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSL RSED TAVYYCARDRLDYWGQGT LVT VSS	148
3C8.A.2 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGDFTLTISSLQPEDFATYYC VAY AQFPYTFGQGTKVEIK	149
3C8.A.3 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSL RSED TAVYYCARDRLDYWGQGT LVT VSS	150
3C8.A.3 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGDFTLTISSLQPEDFATYYC VHAAQFPYTFGQGTKVEIK	151
3C8.A.4 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSL	152

	RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTVSS	
3C8.A.4 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAAFPYTFGQGTKVEIK	153
3C8.A.5 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTVSS	154
3C8.A.5 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQAPYTFGQGTKVEIK	155
3C8.A.6 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTVSS	156
3C8.A.6 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFAYTFGQGTKVEIK	157
3C8.A.7 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTVSS	158
3C8.A.7 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPATFGQGTKVEIK	159
3C8.A.8 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARARLDYWGQGLTVTVSS	160
3C8.A.8 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	161
3C8.A.9 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDALDYWGQGLTVTVSS	162
3C8.A.9 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	163
3C8.A.10 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRADYWGQGLTVTVSS	164
3C8.A.10 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	165
1D2.gr.1 V _H	EVQLVESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTDYGVLWIRQPPGK GLEWIGMIWSGGTTDYNAAFISRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCVREEMDYWGQGLTVTVSS	166
1D2.gr.1 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDISNFLNWWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGNTLPWTFGQGTKVEIK	167
1D2.gr.2 V _H	EVQLVESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTDYGVLWIRQPPGK GLEWIGMIWSGGTTDYNAAFISRVTISKDTSKNQVSLKLSSVT AADTAVYYCVREEMDYWGQGLTVTVSS	168
1D2.gr.2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDISNFLNWWYQQKPGKA	169

V _L	PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGNTLPWTFGQGTKVEIK	
1D2.gr.3 V _H	EVQLVESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTDYGVLVWRQPPGK GLEWLGMWSGGTTDYNAAFISRLTISKDTSKNQVSLKLSSVT AADTAVYYCVREEMDYWGQGLTVTVSS	170
1D2.gr.3 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNFLNWFYQQKPGKA PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQGNTLPWTFGQGTKVEIK	171
CON1 (1A7)HVR-H1	X ₁ X ₂ YMS，其中X ₁ 為D或E，且X ₂ 為S或A	172
CON1 (1A7) HVR-H2	DMYPDX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ SYNQKFRE，其中X ₁ 為N或S，X ₁ 為A或G，X ₃ 為D或S，且X ₄ 為A或S	173
CON1 (1A7) HVR-H3	APRWX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ ，其中X ₁ 為Y或A，X ₂ 為A或F，X ₃ 為S或A，且 X ₄ 為A或V。	174
CON1 (1A7) HVR-L3	QX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ T，其中X ₁ 為A或Q，X ₂ 為A或G，X ₃ 為A或H， X ₄ 為A或T，X ₅ 為A或L，X ₆ 為A或P，且X ₇ 為A或P。	175
CON2 (3C8) HVR-H2	VINPGSGDX ₁ YYSEKFKG，其中X ₁ 為T、A或Q。	176
CON2 (3C8) HVR-L2	HGTNLEX ₁ ，其中X ₁ 為S、E或Q。	177
CON2 (3C8) HVR-L3	X ₁ X ₂ YAQFPYX ₃ ，其中X ₁ 為V或A，X ₂ 為H或A，且X ₃ 為Y或A。	178
1A7 V _L	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWFYQQKPDGT VKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGKDYFLTISNLEQEDVAAYF CQQGHTLPPTFGGGTKLEIK	179
1A7 V _H	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDSYMSWVKQSHG KTLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFREKVTLTVDKSSTTAYMEFR SLTSEDSAVYYCVLAPRWYFSVWGTTTVTVSS	180
3C8 V _L	DILMTQSPSSMSVSLGDTVSTICHASQDISSYIVWLQQKPGKSF RGLIYHGTNLEDGIPSRFSGSGSGADYSLTISSELEDFADYYC VHYAQFPYTFGGGKLEIK	181
3C8 V _H	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSKASGYAFTNYLIEWVKQRPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGKVTLTADKSSSTAYMQLSS LTSEDSAVYFCARDRLDYWGQGTTLTVSS	182
1A7.gr.5' V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTLTVDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLTVTVSS	183
1A7.gr.7' V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTLTVDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLTVTVSS	184

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為美國專利第7,550,140號中描述之抗人類OX40促效劑抗體。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含重鏈，其包含以下之序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYTMNWVRQAPGK
GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNISKNTLYLQMNSLRAED

TAVYYCAKDRYSQVHYALDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:185) ; 及/
或輕鏈，其包含以下之序列：

DIVMTQSPDSLPTPGEPASISCRSSQSLLSNGYNYLDWYLQK
AGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY
CQQYYNHPTTFGQGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLS
KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:186)。

在一些實施例中，抗體包含如美國專利第7,550,140號中所描述之抗體008之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包含如美國專利第7,550,140號中所描述之抗體008之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為美國專利第7,550,140號中描述之抗人類OX40促效劑抗體。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含以下之序列：

DIQMTQSPDSLPTPGEPASISCRSSQSLLSNGYNYLDWYLQK
AGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY
CQQYYNHPTTFGQGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLS
KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:187)。

在一些實施例中，抗體包含如美國專利第7,550,140號中所描述之抗體SC02008之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包含如美國專利第7,550,140號中所描述之抗體SC02008之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為美國專利第7,550,140號中描述之抗人類OX40促效劑抗體。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含重鏈，其包含以下之序列：

EVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLE
WVSAIGTGGGTYYADSV MGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV
YYCARYDNVMGLYWFDYWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKST
SGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS
SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:188)；及/或
輕鏈，其包含以下之序列：

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY
DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPAF
GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:189)。在一些實施例
中，抗體包含如美國專利第7,550,140號中所描述之抗體023之至少一
個、兩個、三個、四個、五個、或六個高變區(HVR)序列。在一些實
施例中，抗體包含如美國專利第7,550,140號中所描述之抗體023之重

鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為美國專利第7,960,515號中描述之抗人類OX40促效劑抗體。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含重鏈可變區，其包含以下之序列：
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLE
WVSYISSSSTIDYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRDEDTAVY
YCARESGWYLFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:190)；及/或輕鏈可變區，其包含以下之序列：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLI
YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPPT
FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:191)。在一些實施例中，抗體包含如美國專利第7,960,515號中所描述之抗體11D4之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包含如美國專利第7,960,515號中所描述之抗體11D4之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為美國專利第7,960,515號中描述之抗人類OX40促效劑抗體。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含重鏈可變區，其包含以下之序列：
EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLE
WVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAL
YYCAKDQSTADYYFYFGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:192)；及/或輕鏈可變區，其包含以下之序列：
EIVVTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI
YDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQRSNWPTF
GGGTKVEIK (SEQ ID NO:193)。在一些實施例中，抗體包含如美國專利第7,960,515號中所描述之抗體18D8之至少一個、兩個、三個、

四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包含如美國專利第7,960,515號中所描述之抗體18D8之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為WO 2012/027328中描述之抗人類OX40促效劑抗體。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含重鏈可變區，其包含以下之序列：
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGL
KWMGWINTETGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTA
VYYCANPYYDYVSYYAMDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:194)；及/
或輕鏈可變區，其包含以下之序列：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLI
YSASYLYTGVPSTRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQHYSTPRT
FGQGTKLEIK (SEQ ID NO:195)。在一些實施例中，抗體包含如WO
2012/027328中所描述之抗體hu106-222之至少一個、兩個、三個、四
個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包含如
WO 2012/027328中所描述之抗體hu106-222之重鏈可變區序列及/或輕
鏈可變區序列。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為WO 2012/027328中描述之抗人類OX40促效劑抗體。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含重鏈可變區，其包含以下之序列：
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASEYEFPSHDMSWVRQAPGKGLEL
VAAINSDGGSTYYPD TMERRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVY
YCARHYDDYYAWFAYWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:196)；及/或輕
鏈可變區，其包含以下之序列：
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVSTSGYSYMHWWYQQKPGQAP
RLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQHSRE

LPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO:197)。在一些實施例中，抗體包含如WO 2012/027328中所描述之抗體Hu119-122之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包含如WO 2012/027328中所描述之抗體Hu119-122之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為WO 2013/028231中描述之抗人類OX40促效劑抗體。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含重鏈，其包含以下之序列：

MYLGLNYVFIVFLLNGVQSEVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAASGFT
FSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEIRSKANNHATYYAESVNGRFTISR
DDSKSSVYLQMNSLRAEDTGIYYCTWGEVFYFDYWGQGTTTLTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYITCNVNHKPSNTKVDK
KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO:198)；及/或輕鏈，其包含以下之序列：

MRPSIQFLGLLLFWLHGAQCIDIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKSSQD
INKYIAWYQHKPGKGPRLLIHYTSTLQPGIPSRFSGSGSGRDISYFSISN
LEPEDIATYYCLQYDNLLTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY
SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
NO:199)。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含重鏈可變區，其包含以下之序列：

MYLGLNYVFIVFLLNGVQSEVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAASGFT
 FSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEIRSKANNHATYYAESVNGRFTISR
 DDSKSSVYLQMNSLRAEDTGIYYCTWGEVIFYFDYWGQGTTTLTVSS
 (SEQ ID NO:214)；及/或輕鏈可變區，其包含以下之序列：
 MRPSIQFLGLLLFWLHGAQCIDIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKSSQD
 INKYIAWYQHKPGKGPRLLIHYTSTLQPGIPSRFSGSGSGRDISFSISN
 LEPEDIATYYCLQYDNLLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:215)。在一些
 實施例中，抗體包含如WO 2013/028231中所描述之抗體Mab CH 119-
 43-1之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高變區(HVR)序
 列。在一些實施例中，抗體包含如WO 2013/028231中所描述之抗體
 Mab CH 119-43-1之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為WO 2013/038191中描述之
 抗人類OX40促效劑抗體。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體
 包含重鏈可變區，其包含以下之序列：
 EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGL
 EWIGYINPYNDGTTYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAV
 YYCANYYGSSLMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:200)；及/或輕
 鏈可變區，其包含以下之序列：
 DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLI
 YYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPW
 TFGGGTKLEIKR (SEQ ID NO:201)。在一些實施例中，抗體包含如
 WO 2013/038191中所描述之抗體純系20E5之至少一個、兩個、三
 個、四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包
 含如WO 2013/038191中所描述之抗體純系20E5之重鏈可變區序列及/
 或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為WO 2013/038191中描述之

抗人類OX40促效劑抗體。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含重鏈可變區，其包含以下之序列：
 EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFKDYTMHWVKQSHGKSLE
 WIGGIYPNNGGSTYNQNFKDKATLTVDKSSSTAYMEFRSLTSEDSAVY
 YCARMGYHGPLDFDVWGAGTTVTVSP (SEQ ID NO:202)；及/或輕
 鏈可變區，其包含以下之序列：
 DIVMTQSHKFMSTSLGDRVSITCKASQDVGA AVAWYQQKPGQSPKLL
 IYWASTRHTGVPDRFTGGGSGTDFTLTISNVQSEDLTDYFCQQYINYP
 LTFGGGGTKLEIKR (SEQ ID NO:203)。在一些實施例中，抗體包含如
 WO 2013/038191中所描述之抗體純系12H3之至少一個、兩個、三
 個、四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包
 含如WO 2013/038191中所描述之抗體純系12H3之重鏈可變區序列及/
 或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為WO 2014/148895A1中描述
 之抗人類OX40促效劑抗體。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗
 體包含重鏈可變區，其包含以下之序列：
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRL
 EWMGYINPYNDGTTYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSEDTA
 VYYCANYYGSSLSMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:204)；及/或輕
 鏈可變區，其包含以下之序列：
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLI
 YYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPW
 TFGQGGTKVEIKR (SEQ ID NO:205)。在一些實施例中，抗體包含如
 WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系20E5之至少一個、兩個、三
 個、四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包
 含如WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系20E5之重鏈可變區序列

及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為WO 2014/148895A1中描述之抗人類OX40促效劑抗體。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含重鏈可變區，其包含以下之序列：
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRL
 EWMGYINPYNDGTTYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSEDTA
 VYYCANYYGSSLSMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:204)；及/或輕
 鏈可變區，其包含以下之序列：
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAVKLLI
 YYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPW
 TFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:206)。在一些實施例中，抗體包含如
 WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系20E5之至少一個、兩個、三
 個、四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包
 含如WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系20E5之重鏈可變區序列
 及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中OX40促效劑抗體為WO 2014/148895A1中描述之
 抗人類OX40促效劑抗體。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體
 包含重鏈可變區，其包含以下之序列：
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRL
 EWIGYINPYNDGTTYNEKFKGRATITSDTSASTAYMELSSLRSEDTA
 VYYCANYYGSSLSMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:207)；及/或輕鏈
 可變區，其包含以下之序列：
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLI
 YYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPW
 TFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:205)。在一些實施例中，抗體包含如
 WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系20E5之至少一個、兩個、三

個、四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包含如WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系20E5之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為WO 2014/148895A1中描述之抗人類OX40促效劑抗體。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含重鏈可變區，其包含以下之序列：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRL
EWIGYINPYNDGTTYNEKFKGRATITSDTSASTAYMELSSLRSED
TAVYYCANYYGSSLMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:207)；及/或輕鏈可變區，其包含以下之序列：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAVKLLI
YYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPW
TFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:206)。在一些實施例中，抗體包含如WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系20E5之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包含如WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系20E5之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為WO 2014/148895A1中描述之抗人類OX40促效劑抗體。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含重鏈可變區，其包含以下之序列：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRL
EWIGYINPYNDGTTYNEKFKGRATLTSDKSASTAYMELSSLRSED
TAVYYCANYYGSSLMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:208)；及/或輕鏈可變區，其包含以下之序列：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLI
YYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPW

TFGQGGTKVEIKR (SEQ ID NO:205)。在一些實施例中，抗體包含如WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系20E5之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包含如WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系20E5之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為WO 2014/148895A1中描述之抗人類OX40促效劑抗體。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含重鏈可變區，其包含以下之序列：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRL
EWIGYINPYNDGTTYNEKFKGRATLTSDKSASTAYMELSSLRSED
TAVYYCANYYGSSLMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:208)；及/或輕鏈

可變區，其包含以下之序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAVKLLI
YYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPW

TFGQGGTKVEIKR (SEQ ID NO:206)。在一些實施例中，抗體包含如WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系20E5之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包含如WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系20E5之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為WO 2014/148895A1中描述之抗人類OX40促效劑抗體。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含重鏈可變區，其包含以下之序列：

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGL
EWMGGIYPNNGGSTYNQNFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTA
VYYCARMGYHGPHLDFDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:209)；及/

或輕鏈可變區，其包含以下之序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGAAVAWYQQKPGKAPKLL
IYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYINYPL
TFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO:210)。在一些實施例中，抗體包含如
WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系12H3之至少一個、兩個、三
個、四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包
含如WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系12H3之重鏈可變區序列
及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為WO 2014/148895A1中描述
之抗人類OX40促效劑抗體。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗
體 包 含 重 鏈 可 變 區 ， 其 包 含 以 下 之 序 列 ：
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGL
EWMGGIYPNNGGSTYNQNFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TA
VYYCARMGYHGPLDFDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:209)；及/
或 輕 鏈 可 變 區 ， 其 包 含 以 下 之 序 列 ：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGAAVAWYQQKPGKAPKLL
IYWASTRHTGVDPDRFSGGGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYINYPL
TFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO:211)。在一些實施例中，抗體包含如
WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系12H3之至少一個、兩個、三
個、四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包
含如WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系12H3之重鏈可變區序列
及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為WO 2014/148895A1中描述
之抗人類OX40促效劑抗體。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗
體 包 含 重 鏈 可 變 區 ， 其 包 含 以 下 之 序 列 ：
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGL
EWIGGIYPNNGGSTYNQNFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TA
V

YYCARMGYHGPLDLDVWGQGTTVTSS (SEQ ID NO:212); 及/或輕鏈可變區，其包含以下之序列：
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGA AVAWYQQKPGKAPKLL
 IYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYINYPL
 TFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO:210)。在一些實施例中，抗體包含如WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系12H3之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包含如WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系12H3之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為WO 2014/148895A1中描述之抗人類OX40促效劑抗體。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含重鏈可變區，其包含以下之序列：
 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGL
 EWIGGIYPNNGGSTYNQNFKDRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSED TAV
 YYCARMGYHGPLDLDVWGQGTTVTSS (SEQ ID NO:212); 及/或輕鏈可變區，其包含以下之序列：
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGA AVAWYQQKPGKAPKLL
 IYWASTRHTGVPSRFSGGGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYINYPL
 TFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO:211)。在一些實施例中，抗體包含如WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系12H3之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包含如WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系12H3之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為WO 2014/148895A1中描述之抗人類OX40促效劑抗體。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體包含重鏈可變區，其包含以下之序列：

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGL
EWIGGIYPNNGGSTYNQNFKDRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSED
TAVYYCARMGYHGPHLDFDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:213)；及/或
輕 鏈 可 變 區 ， 其 包 含 以 下 之 序 列 ：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGAAVAWYQQKPGKAPKLL
IYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYINYPL
TFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO:210)。在一些實施例中，抗體包含如
WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系12H3之至少一個、兩個、三
個、四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包
含如WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系12H3之重鏈可變區序列
及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為WO 2014/148895A1中描述
之抗人類OX40促效劑抗體。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗
體 包 含 重 鏈 可 變 區 ， 其 包 含 以 下 之 序 列 ：
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGL
EWIGGIYPNNGGSTYNQNFKDRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSED
TAVYYCARMGYHGPHLDFDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:213)；及/或
輕 鏈 可 變 區 ， 其 包 含 以 下 之 序 列 ：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGAAVAWYQQKPGKAPKLL
IYWASTRHTGVDPDRFSGGGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYINYPL
TFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO:211)。在一些實施例中，抗體包含如
WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系12H3之至少一個、兩個、三
個、四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包
含如WO 2014/148895A1中所描述之抗體純系12H3之重鏈可變區序列
及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，促效劑抗人類OX40抗體為L106 BD

(Pharmingen產品編號340420)。在一些實施例中，抗體包含抗體L106 (BD Pharmingen產品編號340420)之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包含抗體L106 (BD Pharmingen產品編號340420)之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，促效劑抗人類OX40抗體為ACT35 (Santa Cruz Biotechnology，目錄編號20073)。在一些實施例中，抗體包含抗體ACT35 (Santa Cruz Biotechnology，目錄編號20073)之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包含抗體ACT35 (Santa Cruz Biotechnology，目錄編號20073)之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為MEDI6469。在一些實施例中，抗體包含抗體MEDI6469之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包含抗體MEDI6469之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，OX40促效劑抗體為MEDI0562。在一些實施例中，抗體包含抗體MEDI0562之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高變區(HVR)序列。在一些實施例中，抗體包含抗體MEDI0562之重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列。

非抗體OX40促效劑

在某些實施例中，本文所描述之抗原結合多肽包含抗原結合區，其包含非抗體OX40促效劑。非抗體OX40促效劑在此項技術中熟知。

OX40L (亦稱為CD134L)充當OX40之配位體。因而，呈現OX40L之一部分或所有部分的促效劑可充當OX40促效劑。在一些實施例中，OX40促效劑可包括OX40L之一或多個細胞外結構域。OX40L之

細胞外結構域之實例可包括OX40結合結構域。在一些實施例中，OX40促效劑可為包括OX40L之一或多個細胞外結構域但缺乏該蛋白質之其他不可溶結構域(例如跨膜結構域)之OX40L之可溶形式。在一些實施例中，OX40促效劑為包括OX40L之一或多個細胞外結構域的能夠結合OX40L之可溶蛋白質。

在一些實施例中，OX40促效劑可為美國專利第7,696,175號或歐洲專利第EP0672141 B1號中描述之OX40促效劑中之任一者。在一些實施例中，OX40促效劑可為國際公開案第WO2006/121810號中描述之OX40促效劑中之任一者，諸如OX40免疫黏附素。在一些實施例中，OX40促效劑為MEDI6383。

促進Fc結構域之間的分子間相互作用之Fc變異體

在某些實施例中，本文所描述之抗原結合多肽包含增強Fc結構域之間的分子間相互作用以形成本文提供之促效劑結合複合物的變異Fc區。在例示性實施例中，本文所描述之抗原結合多肽包含增強六聚體形成以產生本文提供之促效劑抗原結合複合物的變異Fc區。變異Fc區可包含來自各種物種之Fc區之變異體，各種物種包括例如人類、啮齒動物(例如小鼠、大鼠、倉鼠、兔等)、狗或非人類靈長類動物(例如舊大陸猴，諸如獼猴(例如食蟹獼猴或恆河猴)、狒狒及黑猩猩，或新大陸猴，諸如狨猴、絹毛猴、吼猴、絨毛猴、蜘蛛猿、夜猴、卷尾猴或松鼠猴)。Fc變異體可為任何抗體同型之變異體，包括來自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2或IgE抗體之Fc區。在一例示性實施例中，Fc區為人類Fc區序列(例如人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc區)之在一或多個胺基酸位置包含胺基酸修飾(例如取代、缺失或插入)之變異體。

本文所描述之胺基酸修飾可直接或間接促進Fc結構域之間的分子間相互作用。舉例而言，胺基酸修飾可自身引起效果，參與直接接

觸另一分子之Fc結構域，或可經修飾以與另一Fc結構域直接相互作用，或可間接影響分子間Fc:Fc相互作用。在某些實施例中，本文所描述之胺基酸修飾可直接或間接增強複合物形式中之Fc結構域之間的結合強度，例如增強複合物結構(例如六聚體、五聚體、四聚體、三聚體或二聚體結構)之穩定性。在某些實施例中，本文所描述之胺基酸修飾可促進或加強新穎分子間Fc:Fc鍵之形成，諸如(但不限於)凡得瓦爾力(Van der Waals)相互作用、氫鍵、電荷-電荷相互作用或芳族堆疊相互作用，或在Fc:Fc相互作用時藉由水分子之釋放促進增加之熵。在某些實施例中，用於產生本文所描述之Fc變異體之例示性取代可基於參與或促進分子間Fc:Fc相互作用或分子內相互作用(別位突變)之尺寸及物理化學特性來選擇。

用於判定Fc變異體是否促進Fc結構域之間的分子間相互作用及/或促進複合物形成(例如二聚體、三聚體、四聚體、五聚體或六聚體形成)之方法可使用此項技術中熟知之分析確定，例如藉由使用如本文中實例區段中進一步描述之尺寸排阻層析(SEC)測定Fc複合物或抗原結合複合物之分子量。

在某些實施例中，促進Fc結構域之間的分子間相互作用之Fc變異體包括在一或多個選自E345、E430及S440 (EU編號)之Fc區殘基處的取代。在某些實施例中，Fc變異體包括在胺基酸位置E345、E430及E440 (EU編號)中之兩者或兩者以上處的取代。在一例示性實施例中，Fc變異體包含以下三種修飾：E345R、E430G及S440Y (EU編號)。

在其他實施例中，Fc變異體可包括WO 2013/004842、WO 2014/108198、WO 2014/006217或Diebolder等人 SCIENCE, 第434卷, 1260-1263 (2014)中描述之修飾中的任一者。

在某些實施例中，Fc變異體可包括在以下表1中描述之胺基酸位

置中之1、2、3、4、5、6或6個以上處的修飾。修飾可為一或多種胺基酸之缺失、插入或取代，或其組合。此類胺基酸取代可在任何天然存在之或非天然胺基酸之情況下。

此等修飾適用於促進Fc結構域之間的分子間相互作用及複合物形成(例如六聚體形成)。

表1.促進Fc結構域之間的分子間相互作用及六聚體形成之例示性修飾位點及胺基酸取代。各胺基酸殘基在根據人類IgG1抗體中之EU指數進行編號的情況下列出，且顯示IgG2、IgG3及IgG4親本抗體中之對應位置中的胺基酸。

IgG1/IgG2/IgG3/IgG4中之胺基酸	例示性取代	較佳取代
P247	A、C、D、F、G、H、I、K、L、M、N、R、S、T、V或W	G
I253	A、D、K、L、M、N、R、S或V，或者E、Q或T	L或V，或者Q或N
S254	E、F、G、H、I、K、L、P、T、V或W	L
H310	A、G、F、K、L、P、R、T、V或W，或者N、Q或Y	P或W，或者Q
Q311	A、C、E、G、H、F、I、K、L、N、P、R、S、T、W或Y	L或W，或者E或R
E345	A、C、D、G、H、F、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W或Y	A、D、G、H、F、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W或Y
D/E356*	G、I、L、R、T或V	R
T359	G、N、P或R	R
E382	F、K、L、M、P、V或W，或者D、H、N、Q、S、T或Y	L或V，或者D、Q、K或R
G385	A、D、H、I、L、N、P、Q、R、S、T或V，或者E、K、W或Y	N或R，或者D、E或K
Q386	A、C、D、E、G、H、F、I、K、L、N、P、R、S、T、V、W或Y	K
E430	A、C、D、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W或Y	A、D、G、H、F、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W或Y
H433	R	R
N434	D、E、G、K、R、S、V或	W，或者Q、H、K或R

	W，或者H、Q、T或Y	
Y436	I、K、L、R、S、T、V或W， 或者A、E、F、H、M、N或Q	I或V，或者N、Q、S或T
Q438	C、E、I、K、L、S、T、V、 W或Y，或者A、G、H、N、Q 或R	C或L，或者N、S或T
K439	A、D、E、H、L、P、R、T、 Y，或者Q或W	D、E、H或R，或者Q
S440	A、C、D、E、G、H、F、I、 K、L、M、N、P、Q、R、 T、V、W或Y	W或Y，或者D、E或Q
K447	D、E、N或Q缺失	D、E、N或Q缺失

*在IgG1中，位置356可為親本抗體中之D或E。提及「D/E356」在本發明上下文中指人類IgG1之序列中之異型變異體。在人類IgG1之IgG1m(za)異型中位置356中之胺基酸為D，而在人類IgG1之IgG1m(f)異型中位置356中之胺基酸為E。

在某些實施例中，Fc變異體包含在至少一個選自以下的胺基酸殘基中之修飾：與人類IgG1重鏈之Fc區中之E345、E430、S440、Q386、P247、I253、S254、Q311、D/E356、T359、E382、Y436及K447對應的胺基酸殘基。在某些實施例中，Fc變異體包含在至少一個選自以下的胺基酸殘基中之修飾：與人類IgG1重鏈之Fc區中之H310、G385、H433、N434、Q438及K439對應的胺基酸殘基。

在一個實施例中，Fc包含在至少一個胺基酸殘基中之選自以下的修飾：與人類IgG1重鏈之Fc區中之E345X、E430X、S440W/Y、Q386K、P247G、I253V、S254L、Q311I7W、D/E356R、E382V、Y436I及K447D/E/缺失對應的修飾，其中X為任何胺基酸(例如天然存在之胺基酸)。

在一個實施例中，Fc變異體包含在至少一個選自人類IgG1重鏈之Fc區中之E345、E430、S440及Q386之胺基酸殘基中的修飾。

在另一實施例中，Fc變異體包含在至少一個胺基酸殘基中的選自人類IgG1重鏈之Fc區中之E345X、E430X、S440W/Y、Q386K之修

飾，其中X為任何胺基酸(例如天然存在之胺基酸)。

在某些實施例中，Fc變異體包含在至少一個胺基酸殘基中的選自人類IgG1重鏈之Fc區中之E345R,Q,N,K,A,C,D,F,G,H,I,L,M,P,S,T,V,W,Y、E430T,S,G,A,C,D,F,H,I,L,K,M,N,P,Q,R,V,W,Y、S440W,Y及Q386K之修飾。

在某些實施例中，Fc變異體包含在至少一個胺基酸殘基中的選自人類IgG1重鏈之Fc區中之E345R/Q/N/K、E430T/S/G、S440Y/W及Q386K之修飾。

在某些實施例中，Fc變異體包含在至少一個胺基酸殘基中的選自人類IgG1重鏈之Fc區中之E345R、E430G及S440Y之修飾。在一個實施例中，Fc變異體包含人類IgG1重鏈之Fc區中之E345R修飾。在一個實施例中，Fc變異體包含人類IgG1重鏈之Fc區中之E430G修飾。在一個實施例中，Fc變異體包含人類IgG1重鏈之Fc區中之S440Y修飾。

在某些實施例中，Fc變異體包含在至少一個選自E382及H433之胺基酸殘基中的修飾，包括例如E345Y,D,W；E430F,H；E382D,Q,K,R；及H433R。

在另一實施例中，Fc變異體包含以下取代：E345R。

在另一實施例中，Fc變異體包含以下胺基酸殘基取代中之至少一者：I253至E、N、Q、S或T；H310至N、Q、W或Y；Q311至E或R；E382至D、H、K、R、N、Q、S、T、W或Y；G385至E、H、K、N、Q、R、S、T、W或Y；H433至R；N434至D、E、H、K、Q、R、S、T、W或Y；Y436至A、E、F、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T或V；Q438至A、E、G、H、K、N、Q、R、S、T、W或Y；K439至D、H、Q、R、W或Y；或S440至D、E、H、F、N、Q、W或Y。

在另一實施例中，Fc變異體包含以下胺基酸殘基取代中之至少一者：I253至N或Q；H310至Q；Q311至E或R；E382至D、Q、K或

R；G385至D、E、K或R；H433至R；N434至H、K、Q或R；Y436至N、Q、S或T；Q438至N、S或T；K439至Q；或S440至D、E或Q。

在另一實施例中，Fc變異體包含以下胺基酸殘基取代中之至少一者：E382至D、Q、K或R；或H433至R。

在另一實施例中，Fc變異體包含以下取代：E382R。

在另一實施例中，Fc變異體包含以下取代：H433R。

在另一實施例中，Fc變異體包含以下胺基酸殘基取代中之至少一者：P247G、I253V、S254L、Q311L、Q311W、E345A、E345C、E345D、E345F、E345G、E345H、E345I、E345K、E345L、E345M、E345N、E345P、E345Q、E345R、E345S、E345T、E345V、E345W、E345Y、D/E356G、D/E356R、T359R、E382L、E382V、Q386K、E430A、E430C、E430D、E430F、E430G、E430H、E430I、E430K、E430L、E430M、E430N、E430P、E430Q、E430R、E430S、E430T、E430V、E430W、E430Y、Y436I、S440Y或S440W。

在另一實施例中，Fc變異體包含以下胺基酸殘基取代中之至少一者：E382R、H433R、H435R或H435A。

在另一實施例中，Fc變異體包含在以下胺基酸殘基中之至少兩者中的修飾：人類IgG1重鏈之Fc區中之E345、E382或Q386，其中至少兩種胺基酸修飾不同。

在某些實施例中，在Fc變異體包含兩個或兩個以上胺基酸殘基中之修飾之情況下，修飾可存在於Fc變異體之重鏈中之每一者中，或分別地胺基酸修飾之一者可存在於Fc結構域之重鏈之一者中且另一胺基酸修飾可存在於Fc結構域之另一重鏈中，或反之亦然。

在一個實施例中，Fc變異體包含在至少兩個選自以下之胺基酸殘基中的修飾：與人類IgG1重鏈之Fc區中之E345、E430、S440、Q386、P247、I253、S254、Q311、D/E356、T359、E382、Y436及

K447對應的胺基酸殘基。在一個實施例中，Fc變異體包含在至少兩個選自以下之胺基酸殘基中的修飾：與H310、G385、H433、N434、Q438及K439對應之胺基酸殘基。在一例示性實施例中，Fc變異體包含以下修飾中之一或多者：S440Y或S440W。

在一個實施例中，Fc變異體包含在至少兩個胺基酸殘基中的選自以下之修飾：與人類IgG1重鏈之Fc區中之E345X、E430X、S440W/Y、Q386K、P247G、I253V、S254L、Q311L/W、D/E356R、E382V及Y436I對應的修飾，其中X為任何胺基酸(例如天然存在之胺基酸)。

在一個實施例中，Fc變異體包含在E345、E430、S440及Q386中之至少一者，諸如E345、E430、S440及Q386中之兩者或所有中的修飾。在另一實施例中，Fc變異體包含在E382及H433中之至少一者，或E382及H433兩者中的修飾。在某些實施例中，此類變異體可視情況包含在表1中所列之一或多種其他胺基酸中的另一修飾。在一例示性實施例中，Fc變異體包含在至少兩個胺基酸殘基中的選自以下之群的修飾：與人類IgG1重鏈之Fc區中之E345X、E430X、S440W/Y及Q386K對應的修飾，其中X為任何胺基酸(例如天然存在之胺基酸)。

在至少兩個胺基酸殘基中之修飾之例示性組合為E345X/E430X、E345X/S440Y 或 W、E345X/Q386K、E430X/S440Y 或 W 及 E430X/Q386K。

在某些實施例中，Fc變異體包含在至少兩個胺基酸殘基中之選自由以下組成之群的修飾：P247G、I253V、S254L、Q311L、Q311W、E345A、E345C、E345D、E345F、E345G、E345H、E345I、E345K、E345L、E345M、E345N、E345P、E345Q、E345R、E345S、E345T、E345V、E345W、E345Y、D/E356G、D/E356R、T359R、E382L、E382V、Q386K、E430A、E430C、E430D、E430F、

E430G、E430H、E430I、E430K E430L、E430M、E430N、E430P、E430Q、E430R、E430S、E430T、E430V、E430W、E430Y、Y436I、S440Y及S440W。

在一例示性實施例中，Fc變異體包含在至少兩個胺基酸殘基中之修飾，其中修飾為在人類IgG1重鏈之Fc區中之選自由以下組成之群的取代：E345R,Q,N,K,A,C,D,F,G,H,I,L,M,P,S,T,V,W,Y；E430T,S,G,A,C,D,F,H,I,L,K,M,N,P,Q,R,V,W,Y；S440W,Y；及Q386K。

在一例示性實施例中，Fc變異體包含在至少兩個胺基酸殘基中之修飾，其中修飾為在人類IgG1重鏈之Fc區中之選自由以下組成之群的胺基酸取代：I253E,N,Q,S,T；H310N,Q,W,Y；Q311E,R；E382D,H,K,R,N,Q,S,T,W,Y；G385E,H,K,N,Q,R,S,T,W,Y；H433R；N434D,E,H,K,Q,R,S,T,W,Y；Y436,A,E,F,H,I,K,L,M,N,Q,R,S,T,V；Q438A,E,G,H,K,N,Q,R,S,T,W,Y；K439D,H,Q,R,W,Y；及S440D,E,H,F,N,Q。

在一例示性實施例中，Fc變異體包含在至少兩個胺基酸殘基中之修飾，其中修飾為在人類IgG1重鏈之Fc區中之選自由以下組成之群的胺基酸取代：E345R/Q/N/K、E430T/S/G、S440Y/W及Q386K。

在一例示性實施例中，Fc變異體包含在至少兩個胺基酸殘基中之修飾，其中修飾為在人類IgG1重鏈之Fc區中之選自由以下組成之群的胺基酸取代：I253N,Q；H310Q；Q311E,R；E382D,Q,K,R；G385D,E,K,R；H433R；N434H,K,Q,R；Y436N,Q,S,T；Q438N,S,T；K439Q；及S440D,E,Q。

在至少兩個胺基酸殘基中之修飾之例示性組合為E345R/E430T、E345R/S440Y、E345R/S440W、E345R/Q386K、E345R/E430G、E345Q/E430T、E345Q/S440Y、E345Q/S440W、E430T/S440Y、E430G/S440Y、E430T/S440W、E430T/Q386K及S440Y/Q386K。

在另一實施例中，Fc變異體包含在至少兩個選自由以下組成之群的胺基酸殘基中的修飾：人類IgG1重鏈之Fc區中之E345、E382或Q386，其中至少三種胺基酸修飾不同。

在一例示性實施例中，Fc變異體包含在至少三個胺基酸殘基中之修飾，其中修飾為以下胺基酸取代：E345R、Q396K及E430G，其可在Fc變異體之一個或兩個重鏈中。

至少三個胺基酸殘基中之修飾可單獨地選自表1中所列之取代。在至少三個胺基酸殘基中之修飾之例示性組合為：E345R/E430G/S440Y、E345R/E430G/S440W、E345K/E430G/S440Y、E345K/E430G/S440W、E345Q/E430G/S440Y、E345Q/E430G/S440W、E345N/E430G/S440Y、E345N/E430G/S440W、E345R/E430T/S440Y、E345R/E430T/S440W、E345K/E430T/S440Y、E345K/E430T/S440W、E345Q/E430T/S440Y、E345Q/E430T/S440W、E345N/E430T/S440Y、E345N/E430T/S440W、E345R/E430S/S440Y、E345R/E430S/S440W、E345K/E430S/S440Y、E345K/E430S/S440W、E345Q/E430S/S440Y、E345Q/E430S/S440W、E345N/E430S/S440Y、E345N/E430S/S440W、E345R/E430F/S440Y、E345R/E430F/S440W、E345K/E430F/S440Y、E345K/E430F/S440W、E345Q/E430F/S440Y、E345Q/E430F/S440W、E345N/E430F/S440Y及E345N/E430F/S440W。

在另一實施例中，Fc變異體可包含在特定胺基酸殘基相互作用對K439及S440中之兩種修飾，如以下在表2中所闡述。

表2. Fc變異體之例示性雙重修飾.

胺基酸對(IgG1,2,3,4)	例示性取代	較佳取代
K439/S440	K439ED，或者R；S440KR，或者ED	K439E/S440K
K447/K448/K449	K447ED；K448RH；K448P	K447E/K448K/K449P
K447/K448	K447KRH；K448ED	K447K/K448E

在一個實施例中，本申請案提供Fc變異體，其中該變異體包含

如下修飾：

(i) 該修飾在至少一個選自以下的胺基酸殘基中：與人類IgG1重鏈之Fc區中之K439及S440對應的胺基酸殘基，其限制條件為在S440中之修飾不為S440Y或S440W，諸如其中在與人類IgG1重鏈之Fc區中之K439對應的位置中之修飾為K439D/E，及/或在與人類IgG1重鏈之Fc區中之S440對應的位置中之修飾為S440K/H/R；

(ii) 該修飾在至少一個胺基酸殘基中，其與人類IgG1重鏈之Fc區中之K447D/E對應或與K447K/R/H及448P對應；或

(iii) 該修飾在至少一個胺基酸殘基中，其與人類IgG1重鏈之Fc區中之K447D/E對應或與K447K/R/H及448K/R/H及449P對應。

在一個實施例中，其中Fc變異體包含在除S440及/或K447以外之位置中的修飾，該變異體可進一步包含如下修飾：

(i) 該修飾在至少一個與人類IgG1重鏈之Fc區中之K439或S440對應的胺基酸殘基中，其限制條件為在S440中之修飾不為S440W或S440Y；

(ii) 該修飾在至少一個胺基酸殘基中，其與人類IgG1重鏈之Fc區中之K447D/E對應或與K447K/R/H及448P對應；或

(iii) 該修飾在至少一個胺基酸殘基中，其與人類IgG1重鏈之Fc區中之K447D/E對應或與K447K/R/H及448K/R/H及449P對應。

在某些實施例中，Fc變異體亦可包含胺基酸殘基取代中之僅一者，諸如K439E或S440K，例如變異體可包含在K439中之修飾，視情況在S440中無修飾。

在一個實施例中，Fc變異體包含在胺基酸殘基K439中之修飾，其中修飾為選自E及D之胺基酸取代，諸如K439E或K439D。

在另一實施例中，Fc變異體包含在S440中之修飾，視情況在K439中無修飾。

在一個實施例中，Fc變異體包含在胺基酸殘基S440中之修飾，其中修飾為選自K、R及H之胺基酸取代，諸如S440K、S440R或S440H。

在一個實施例中，Fc變異體包含在K439及S440兩者中之修飾。

在另一實施例中，Fc變異體包含在K439中之修飾，其中修飾為選自K439至D、E或R之胺基酸取代，且在S440中之修飾選自S440至D、E、K、H或R。

在另一實施例中，Fc變異體包含在K439中之選自K439D及K439E之修飾及在S440中之選自S440K、S440R及S440H之修飾。

在另一實施例中，Fc變異體包含K439E及S440K修飾。

在另一實施例中，Fc變異體包含修飾之組合，其中組合包含(i)與人類IgG1重鏈之Fc區中之E345、E382或Q386對應的胺基酸殘基，及另一選自由以下組成之群的修飾：

(a) 該修飾在至少一個與人類IgG1重鏈之Fc區中之K439或S440對應的胺基酸殘基中，其限制條件為在S440中之修飾不為S440W或S440Y；

(b) 該修飾在至少一個胺基酸殘基中，其與人類IgG1重鏈之Fc區中之K447D/E對應或與K447K/R/H及448P對應；及

(c) 該修飾在至少一個胺基酸殘基中，其與人類IgG1重鏈之Fc區中之K447D/E對應或與K447K/R/H及448K/R/H及449P對應。

在另一實施例中，Fc變異體包含修飾之組合，其中組合包含(i)與人類IgG1重鏈之Fc區中之E345、E382或Q386對應的胺基酸殘基，及另一選自由以下組成之群的修飾：

(a) 該修飾在至少一個與人類IgG1重鏈之Fc區中之K439或S440對應的胺基酸殘基中，其限制條件為在S440中之修飾不為S440W或S440Y，

(b) 該修飾在至少一個胺基酸殘基中，其與人類IgG1重鏈之Fc區中之K447D/E對應或與K447K/R/H及448P對應；及

(c) 該修飾在至少一個胺基酸殘基中，其與人類IgG1重鏈之Fc區中之K447D/E對應或與K447K/R/H及448K/R/H及449P對應。

在另一實施例中，Fc變異體包含修飾之組合，其中組合包含(i)在至少一個選自以下之胺基酸殘基中的修飾：與人類IgG1重鏈之Fc區中之E345、E430、S440、Q386、P247、I253、S254、Q311、D/E356、T359、E382、Y436及K447對應的胺基酸殘基，及(ii)在至少一個與人類IgG1重鏈之Fc區中之K439或S440對應的胺基酸殘基中的另一修飾。

在另一實施例中，Fc變異體包含修飾之組合，其中組合包含(i)選自與人類IgG1重鏈之Fc區中之E345X、E430X、S440W/Y、Q386K對應之取代的胺基酸取代，其中X為任何胺基酸(例如天然存在之胺基酸)，及(ii)在至少一個與人類IgG1重鏈之Fc區中之K439或S440對應的胺基酸殘基中的另一修飾，其限制條件為在S440中之修飾不為S440W或S440Y。

在一個實施例中，Fc變異體包含在與IgG1重鏈之Fc區中之K439及S440對應的兩個位置中的胺基酸修飾。

在某些實施例中，在與人類IgG1重鏈之Fc區中之K439對應的位置中的修飾為K439D/E，及/或在與人類IgG1重鏈之Fc區中之S440對應的位置中的修飾為S440K/H/R。

在某些實施例中，Fc變異體包含修飾之組合，其中第一修飾在選自與人類IgG1重鏈之Fc區中之E345、E430、Q386及S440對應的彼等者之胺基酸殘基中，其限制條件為在S440中之修飾不為S440Y或S440W；且第二及第三修飾為在位置K439E或S440K中之胺基酸取代。

在另一實施例中，Fc變異體包含修飾之組合，其中第一修飾選自以下之群：E345R,Q,N,K,A,F,G,H,I,L,M,P,S,T,V,W,Y,C,D；E430T,S,G,A,F,H,L,P,R,V,C,D,I,K,M,N,Q,W,Y；及S440W,Y,D；且第二及第三修飾中之每一者為在位置K439E或S440K中之胺基酸取代。

在另一實施例中，Fc變異體包含修飾之組合，其中第一修飾選自以下之群：E345R,Q,N,K,Y；E430T,S,G,F,H；S440W,Y；及Q386K。

在另一實施例中，Fc變異體包含E345R、K439E及S440K胺基酸取代。

在一個實施例中，Fc變異體包含在至少兩個選自以下之胺基酸殘基中的修飾：與人類IgG1重鏈之Fc區中之E345、E430、S440、Q386、P247、I253、S254、Q311、D/E356、T359、E382、Y436及K447對應的胺基酸殘基，其限制條件為在S440中之修飾不為S440Y或S440W，且Fc變異體包含在至少一個與人類IgG1重鏈之Fc區中之K439或S440對應的胺基酸殘基中的另一修飾，其限制條件為在S440中之修飾不為S440W或S440Y。

在另一實施例中，Fc變異體包含在至少兩個胺基酸殘基中之修飾，其中修飾為選自與人類IgG1重鏈之Fc區中之E345X、E430X、S440W/Y及Q386K對應的取代的胺基酸取代，其中X為任何胺基酸(例如天然存在之胺基酸)，且Fc變異體包含在至少一個與人類IgG1重鏈之Fc區中之K439或S440對應的胺基酸殘基中的另一修飾，其限制條件為在S440中之修飾不為S440W或S440Y。

在一個實施例中，Fc變異體包含在與IgG1重鏈之Fc區中之K439及S440對應的兩個位置中的胺基酸修飾，其限制條件為在S440中之修飾不為S440Y或S440W。

在另一實施例中，在與人類IgG1重鏈之Fc區中之K439對應的位

置中的修飾為K439D/E，及/或在與人類IgG1重鏈之Fc區中之S440對應的位置中的修飾為S440K/H/R。

在另一實施例中，Fc變異體包含修飾之組合，其中第一及第二修飾為選自由以下組成之群的胺基酸取代：人類IgG1重鏈之Fc區中之E345、E430、Q386及S440，其限制條件為在S440中之修飾不為S440Y或S440W；且第三及第四修飾為在位置K439E或S440K中之胺基酸取代。

在另一實施例中，本文所描述之複合物可含有Fc變異體之混合物，其中任何給定Fc變異體不促進與具有相同突變之另一Fc變異體之分子間相互作用，但在各自在Fc區中具有不同修飾之兩個或兩個以上Fc變異體之間促進分子間相互作用。舉例而言，第一抗原結合蛋白包含在胺基酸殘基K439處包含修飾之Fc變異體且第二抗原結合蛋白包含在胺基酸殘基S440處包含修飾之Fc變異體。此等實施例通常產生相同Fc分子之間的減少或減少得多的Fc:Fc相互作用且可用於確保兩種不同抗原結合蛋白之配對。舉例而言，在K439或S440處均具有修飾之抗原結合蛋白可不形成分子間相互作用，但具有K439修飾之第一抗原結合蛋白及具有S440修飾之第二抗原結合蛋白將形成分子間相互作用。Fc變異體之混合物之例示性修飾位點顯示於以下表3中。

表3.例示性混合修飾.

胺基酸對(IgG1)	例示性取代	較佳取代
K439 + S440	K439ER + S440DEKR	K439E + S440K
K447 + K4487/K448	K447DE + K447KRH/K448P	K447E + K447K/K448P
K447 + K447/K448/K449	K447DE + K447KRH/K448KRH/K449P	K447E + K447K/K448K/K449PE

降低效應功能之Fc修飾

在某些實施例中，本文所描述之Fc變異體進一步包含一或多種用於減弱效應功能(諸如CDC及/或ADCC)之胺基酸修飾。在例示性實施例中，減弱效應功能之修飾為不改變Fc區之糖基化模式的修飾。在

某些實施例中，減弱效應功能之修飾減少或消除與人類效應細胞之結合、與一或多種Fc受體之結合及/或與表現Fc受體之細胞之結合。在一例示性實施例中，本文所描述之Fc變異體包含引起減弱之效應功能的以下修飾：人類IgG1之Fc區中之L234A、L235A及P329G。

在各種實施例中，具有降低之效應功能之Fc變異體指與藉由野生型Fc區(例如不具有用以降低效應功能之突變的Fc區，儘管其可具有其他突變)獲得之效應功能相比，將效應功能(例如CDC、ADCC及/或與FcR之結合等活性)降低至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%或99%以上的Fc變異體。在某些實施例中，具有降低之效應功能之Fc變異體指與野生型Fc區相比，消除所有可偵測效應功能之Fc變異體。量測效應功能之分析在此項技術中已知且在下文描述。

可進行活體外及/或活體內細胞毒性分析以確認CDC及/或ADCC活性之降低/消除。舉例而言，可進行Fc受體(FcR)結合分析以確保抗體缺乏FcγR結合(因此可能缺乏ADCC活性)。用於介導ADCC之初級細胞NK細胞僅表現FcγRIII，而單核細胞表現FcγRI、FcγRII及FcγRIII。造血細胞上之FcR表現概述於Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)中。用以評估相關分子之ADCC活性之活體外分析之非限制性實例描述於美國專利第5,500,362號(參見例如Hellstrom, I.等人 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986))及Hellstrom, I.等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)；5,821,337號(參見Bruggemann, M.等人, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))中。或者，可採用非放射性分析方法(參見例如用於流動式細胞測量術之ACTI™非放射性細胞毒性分析(CellTechnology, Inc. Mountain View, CA))；及CytoTox 96®非放射性細胞毒性分析(Promega, Madison, WI)。適用於此類分析之效應細胞包括周邊血液單

核細胞(PBMC)及自然殺手(NK)細胞。或者或另外，相關分子之ADCC活性可活體內評估，例如在動物模型中，諸如Clynes等人 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)中揭示之動物模型中。亦可進行C1q結合分析以確認抗體不能結合C1q且因此缺乏CDC活性。參見例如WO 2006/029879及WO 2005/100402中之C1q及C3c結合ELISA。為了評估補體活化，可進行CDC分析(參見例如Gazzano-Santoro等人, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)；Cragg, M.S.等人, *Blood* 101:1045-1052 (2003)；及Cragg, M.S.及M.J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004))。

具有降低之效應功能之Fc變異體包括在以下胺基酸殘基中之一或多者處具有胺基酸取代之彼等變異體：238、265、269、270、297、327及329 (美國專利第6,737,056號)。此類Fc變異體包括在胺基酸位置265、269、270、297及327中之兩者或兩者以上處具有取代之Fc變異體，包括殘基265及297取代為丙胺酸之所謂「DANA」Fc變異體(美國專利第7,332,581號)。

描述與FcR之結合改良或減弱之某些抗體變異體(參見例如美國專利第6,737,056號；WO 2004/056312，及Shields等人, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001))。

在某些實施例中，本文所描述之Fc變異體可包含一或多種在Fc區中之引起減弱之C1q結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)之修飾，例如如美國專利第6,194,551號，WO 99/51642，及Idusogie等人 *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)中所描述。在例示性實施例中，本文所描述之Fc變異體包含在人類IgG1之Fc區中之離胺酸322 (EU殘基編號)處的修飾。在一些實施例中，例如與無修飾之Fc區相比，修飾引起減弱之C1q結合及/或CDC。舉例而言，在某些實施例中，本文所描述之Fc變異體包含在人類IgG1之Fc區中之K322A修飾(EU殘基編號)，

例如如美國專利第6,194,551號，WO 99/51642，及Idusogie等人 *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)中所描述。其他此類例示性修飾(在人類IgG1之Fc區中，且根據EU殘基編號)包括(但不限於) D270K、D270V、P329A及P331A。

在一些實施例中，本文所描述之任何Fc變異體可包含在人類IgG1之Fc區中之K322A修飾(EU殘基編號)及一或多種在人類IgG1之Fc區中之選自E345R、E430G及S440Y (EU編號)之胺基酸取代。舉例而言，在一些實施例中，本文所描述之任何Fc變異體可包含在人類IgG1之Fc區中之K322A修飾(EU殘基編號)及在人類IgG1之Fc區中之選自E345R、E430G及S440Y (EU編號)之單一胺基酸取代。在一些實施例中，本文所描述之任何Fc變異體可包含在人類IgG1之Fc區中之K322A修飾(EU殘基編號)及一組在人類IgG1之Fc區中之選自以下之胺基酸取代：(a) E345R及E430G，(b) E345R及S440Y，及(c) E430G及S440Y (EU編號)。在一些實施例中，本文所描述之任何Fc變異體可包含在人類IgG1之Fc區中之K322A、E345R、E430G及S440Y取代(EU殘基編號)。

在一些實施例中，本文所描述之任何Fc變異體可包含一或多種在人類IgG1之Fc區中之選自表4之胺基酸取代(EU殘基編號)。在一些實施例中，本文所描述之任何Fc變異體可包含K322A修飾及一或多種在人類IgG1之Fc區中之選自表4之胺基酸取代(EU殘基編號)。

在某些實施例中，本文中涵蓋之Fc變異體(包含增強六聚體形成之經修飾Fc區的Fc變異體，其中形成之六聚抗原結合複合物具有促效劑活性，與Fc區中無修飾之親本抗體之促效劑活性相比，其為增強之促效劑活性)為包含國際專利公開案第WO 2013/004842號、WO 2014/108198號及/或WO 2014/006217號中描述之Fc修飾中的任何一或多者之Fc變異體。在某些實施例中，包含Fc修飾中之一或多者的Fc變

異體進一步經修飾以具有降低(包括消除)之CDC。舉例而言且非限制性地，在一些實施例中，Fc變異體包含K322A修飾。

在某些實施例中，本文所描述之Fc變異體包含對Fc區之降低效應功能之修飾，如Strohl, *Current Opinion in Biotechnology*, 20;685-691 (2009)中所描述。在例示性實施例中，本文所描述之Fc變異體包含在一或多個選自以下之胺基酸殘基處之修飾(EU殘基編號)：

- (a)在人類IgG1之Fc區中的N297A；
- (b)在人類IgG1之Fc區中的234及235，
- (c)在人類IgG1之Fc區中的234、235及329，
- (d)在人類IgG2之Fc區中的234及237，
- (e)在人類IgG4之Fc區中的235、237及318，
- (f)在人類IgG4之Fc區中的228及236，
- (g)在人類IgG2之Fc區中的268、309、330及331，
- (h)在人類IgG1之Fc區中的220、226、229及238，
- (i)在人類IgG1之Fc區中的226、229、233、234及235，
- (j)在人類IgG1之Fc區中的234、235及331，
- (k)在人類IgG1之Fc區中的226及230，及
- (l)在人類IgG1之Fc區中的267及328，

其中該修飾降低該Fc結構域之效應功能。

在其他例示性實施例中，本文所描述之Fc變異體包含減弱效應功能之選自以下之修飾(EU殘基編號)：

- (a)在人類IgG1之Fc區中的N297A；
- (b)在人類IgG1之Fc區中的L234A及L235A，
- (c)在人類IgG1之Fc區中的L234A、L235A及P329G，
- (d)在人類IgG2之Fc區中的V234A及G237A，
- (e)在人類IgG4之Fc區中的L235A、G237A及E318A，

(f)在人類IgG4之Fc區中的S228P及L236E，

(g)在人類IgG2之Fc區中的118至260或在人類IgG4之Fc區中的261至447，

(h)在人類IgG2之Fc區中的H268Q、V309L、A330S及A331S，

(i)在人類IgG1之Fc區中的C220S、C226S、C229S及P238S，

(j)在人類IgG1之Fc區中的C226S、C229S、E233P、L234V及L235A，

(k)在人類IgG1之Fc區中的L234F、L235E及P331S，

(l)在人類IgG1之Fc區中的C226S及P230S，及

(m)在人類IgG1之Fc區中的S267E及L328F。

在某些實施例中，本文所描述之Fc變異體不包含用以減弱效應功能之N297A修飾。

在一例示性實施例中，本文提供之促效劑抗原結合複合物在不存在FcR結合的情況下結合至且促效OX40。在一例示性實施例中，本文提供之促效劑抗原結合複合物結合至且促效OX40，同時具有與在Fc區中不含有減弱效應功能之突變之等效抗原結合複合物相比，減少之FcR結合。在各種實施例中，本文提供之促效劑抗原結合複合物結合至且促效OX40，同時具有與在Fc區中不含有減弱效應功能之突變之等效抗原結合複合物相比，減少至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或95%以上的FcR結合。在某些實施例中，本文提供之促效劑抗原結合複合物結合至且促效OX40，同時具有與在Fc區中不含有減弱效應功能之突變之等效抗原結合複合物相比，減少至少50%、75%、80%、85%、90、95%、97%、98%或98%以上的FcR結合。

載體、宿主細胞及重組方法

為了重組產生本文提供之抗原結合多肽，將編碼其之核酸分離

且插入可複製載體中以便進一步選殖(DNA擴增)或以便表現。編碼抗原結合多肽之DNA容易地使用習知程序分離及定序(例如藉由使用能夠特異性結合至編碼抗體之重鏈及輕鏈的基因的寡核苷酸探針)。可獲得多種載體。載體的選擇部分地視所用宿主細胞而定。一般而言，較佳宿主細胞為原核或真核(一般為哺乳動物，但亦包括真菌(例如酵母)、昆蟲、植物及來自其他多細胞生物體之有核細胞)來源。在一些實施例中，宿主細胞為分離之宿主細胞，例如衍生自以分離細胞形式生長之多細胞生物體的宿主細胞，諸如衍生自在細胞培養物中生長之無脊椎(例如昆蟲)或有脊椎(例如小鼠、人類、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞等)生物體之細胞株。在抗原結合多肽為抗體之情況下，應瞭解任何同型之恆定區可用於此目的，包括IgG、IgM、IgA、IgD及IgE恆定區，且此類恆定區可自任何人類或動物物種獲得。

a. 使用原核宿主細胞產生抗原結合多肽

i. 載體構築

可使用標準重組技術獲得編碼本文提供之抗原結合多肽(諸如抗體)之多肽組分的聚核苷酸序列。所要聚核苷酸序列可自例如抗體產生細胞(諸如融合瘤細胞)中分離及測序。或者，可使用核苷酸合成儀或PCR技術合成聚核苷酸。在獲得後，將編碼多肽之序列插入能夠在原核宿主中複製及表現異質聚核苷酸的重組載體中。此項技術中可獲得且已知的許多載體可用於本發明之目的。選擇適當載體將主要視插入載體中的核酸尺寸及經載體轉形的特定宿主細胞而定。各載體含有不同組分，此視其功能(異質聚核苷酸之擴增或表現，或兩者)及與其存在於其中之特定宿主細胞的相容性而定。載體組分通常包括(但不限於)：複製起點、選擇標記基因、啟動子、核糖體結合位點(RBS)、信號序列、異質核酸插入序列及轉錄終止序列。

一般而言，將含有衍生自與宿主細胞相容之物種之複製子及控

制序列的質體載體結合此等宿主使用。載體通常攜帶複製位點以及能夠在轉形細胞中提供表型選擇的標記序列。舉例而言，大腸桿菌通常使用pBR322 (衍生自大腸桿菌種的質體)轉形。pBR322含有編碼安比西林(ampicillin ; Amp)及四環素(tetracycline ; Tet)抗性的基因且因此提供容易鑑別經轉形細胞的方式。pBR322、其衍生物或其他微生物質體或細菌噬菌體亦可含有或經修飾以含有可供微生物體用於表現內源性蛋白質的啟動子。用於表現特定抗體之pBR322衍生物之實例詳細地描述於Carter等人，美國專利第5,648,237號中。

另外，含有與宿主微生物相容之複製子及控制序列的噬菌體載體可作為轉形載體結合此等宿主使用。舉例而言，諸如 λ GEM.TM.-11之細菌噬菌體可用於製備重組載體，其可用於使諸如大腸桿菌LE392之敏感宿主細胞轉形。

本發明之表現載體可包含兩個或兩個以上編碼多肽組分中之每一者的啟動子-順反子對。啟動子為位於順反子上游(5')、調節其表現的未轉譯調節序列。原核啟動子通常分為兩類：誘導性啟動子及組成性啟動子。誘導性啟動子為在其控制下，回應於培養條件之變化(例如存在或不存在營養物或溫度變化)而起始順反子轉錄量提高的啟動子。

多種潛在宿主細胞所識別的許多啟動子已熟知。所選啟動子可藉由自源DNA經由限制酶消化移除啟動子且將分離之啟動子序列插入至本發明之載體中來可操作地連接於編碼例如輕鏈或重鏈之順反子DNA。原生啟動子序列與許多異質啟動子均可用於導引靶基因之擴增及/或表現。在一些實施例中，相較於原生標靶多肽啟動子，由於異質啟動子通常允許所表現之靶基因之轉錄增加及產量提高，因此使用異質啟動子。

適用於原核宿主的啟動子包括PhoA啟動子、 β -半乳糖酶及乳糖

啟動子系統、色胺酸(trp)啟動子系統及雜交啟動子，諸如tac或trc啟動子。然而，在細菌(諸如其他已知細菌或噬菌體啟動子)中發揮功能的其他啟動子亦適合。其核苷酸序列已經公開，藉此允許習此相關技藝之人士使用連接子或接附子將其可操作地接合至編碼抗原結合多肽蛋白質(例如標靶輕鏈及重鏈)之基因的順反子(Siebenlist等人, (1980) Cell 20: 269)，以供應任何所需限制位點。

在一個實施例中，重組載體內的各順反子包含導引所表現之多肽易位跨越膜的分泌信號序列組分。一般而言，信號序列可為載體之組分，或其可為插入載體中之標靶多肽DNA的一部分。所選擇之信號序列應為藉由宿主細胞識別及處理(亦即藉由信號肽酶裂解)之信號序列。對於不識別及處理異質多肽之原生信號序列的原核宿主細胞而言，信號序列經選自由例如以下組成之群的原核信號序列取代：鹼性磷酸酶、青黴素酶、Ipp或熱穩定性腸毒素II (STII)前導子、LamB、PhoE、PelB、OmpA及MBP。在本發明之一個實施例中，表現系統之兩個順反子中所用的信號序列為STII信號序列或其變異體。

在另一實施例中，免疫球蛋白之產生可在宿主細胞之細胞質中出現，且因此不需要在各順反子內存在分泌信號序列。就此而言，免疫球蛋白輕鏈與重鏈進行表現、摺疊及組裝以在細胞質內形成功能性免疫球蛋白。某些宿主菌株(例如大腸桿菌trxB⁻菌株)提供有利於二硫鍵形成的細胞質條件，藉此允許所表現之蛋白質次單位發生適當的摺疊及組裝。參見Proba及Pluckthun Gene, 159:203 (1995)。

適用於表現本發明之抗原結合多肽(例如抗體)之原核宿主細胞包括古細菌類及真細菌，諸如革蘭氏陰性或革蘭氏陽性生物體。適用細菌之實例包括埃希氏菌屬(*Escherichia*) (例如大腸桿菌)、桿菌(例如枯草桿菌(*B. subtilis*))、腸內細菌、假單胞菌種(例如綠膿假單胞菌(*P. aeruginosa*))、鼠傷寒沙門桿菌(*Salmonella typhimurium*)、黏質沙雷氏

菌 (*Serratia marcescans*)、克雷伯氏菌 (*Klebsiella*)、變形桿菌 (*Proteus*)、志賀桿菌屬 (*Shigella*)、根瘤菌屬 (*Rhizobia*)、透明顫菌屬 (*Vitreoscilla*)或副球菌屬 (*Paracoccus*)。在一個實施例中，使用革蘭氏陰性細胞。在一個實施例中，大腸桿菌細胞用作本發明之宿主。大腸桿菌菌株之實例包括菌株 W31 10 (Bachmann, Cellular and Molecular Biology, 第2卷 (Washington, D. C.: 美國微生物學學會 (American Society for Microbiology), 1987), 第1190-1219頁；ATCC 寄存號 27,325)及其衍生物，包括具有基因型 W31 10 *Afhua* (*AtonA*) *ptr3 lac Iq lacL8 AompTA*(*nmpc-fepE*) *degP41 kanR*的菌株 33D3 (美國專利第 5,639,635號)。其他菌株及其衍生物，諸如大腸桿菌 294 (ATCC 31, 446)、大腸桿菌 B、大腸桿菌 1776 (ATCC 31, 537)及大腸桿菌 RV308 (ATCC 31, 608)亦為適合的。在一個實施例中，大腸桿菌 *Alpp*特別適用。此等實例具說明性，而非限制性。用於構築具有定義之基因型之任一種上述細菌之衍生物的方法在此項技術中已知且描述於例如 Bass 等人, *Proteins*, 8:309-314 (1990)中。考慮複製子在細菌細胞中之可複製性，選擇合適細菌通常為有必要的。舉例而言，當使用熟知質體 (諸如 pBR322、pBR325、pACYC177或 pKN410)供應複製子時，宜使用大腸桿菌、沙雷氏菌或沙門氏菌種作為宿主。通常，宿主細胞應分泌最少量的蛋白水解酶，且細胞培養物中宜併入其他蛋白酶抑制劑。

ii. 多肽產生

宿主細胞用上述表現載體轉形且在適當時經調節之習知營養物培養基中培養以便誘導啟動子、選擇轉形體或擴增編碼所要序列的基因。

轉形意謂將 DNA 引入原核宿主中，使得 DNA 可以染色體外元件或染色體整合體形式複製。視所用宿主細胞而定，轉形係使用適於此類細胞的標準技術進行。使用氯化鈣的鈣處理通常用於含有實質性細

胞壁障壁的細菌細胞。另一種轉形方法使用聚乙二醇/DMSO。又一種所用技術為電穿孔。

用於產生本發明多肽之原核細胞在此項技術中已知且適用於培養所選宿主細胞的培養基中生長。適合培養基之實例包括魯利亞肉湯 (Luria broth; LB) 與必需的營養補充劑。在一些實施例中，培養基亦含有基於構築表現載體所選的選擇劑，以選擇性地允許含有表現載體之原核細胞生長。舉例而言，將安比西林添加至培養基中供表現安比西林抗性基因之細胞生長。

除碳、氮及無機磷酸鹽源之外，亦可包括適當濃度的任何必需補充劑，其單獨引入或與諸如複雜氮源之其他補充劑或培養基混合引入。視情況，培養基可含有一或多種選自由麩胱甘肽、半胱胺酸、胱胺、巰基乙酸鹽、二硫赤蘚糖醇及二硫蘇糖醇組成之群的還原劑。

在適合溫度下培養原核宿主細胞。對於大腸桿菌生長，例如較佳溫度在約20°C至約39°C範圍內，更佳約25°C至約37°C，甚至更佳在約30°C下。培養基之pH可為約5至約9範圍內之任何pH，此主要視宿主生物體而定。對於大腸桿菌，pH較佳為約6.8至約7.4，且更佳約7.0。

若本發明之表現載體中使用誘導性啟動子，則在適於活化啟動子的條件下誘導蛋白質表現。在本發明之一個實施例中，使用PhoA啟動子控制多肽轉錄。因此，經轉形之宿主細胞在用於誘導的磷酸鹽有限培養基中培養。較佳地，磷酸鹽有限培養基為C.R.A.P培養基(參見例如Simmons等人, *J. Immunol. Methods* (2002), 263:133-147)。根據所用載體構築體，可使用多種其他誘導劑，如此項技術中所知。

在本發明之一個實施例中，抗原結合多肽(諸如抗體)產生藉由醱酵方法大量進行。可利用各種大規模分批饋料醱酵程序來產生重組蛋白質。大規模醱酵具有至少1000公升容量，較佳約1,000至100,000公

升容量。此等醱酵器係使用攪拌器葉輪分佈氧及營養物，尤其葡萄糖(較佳碳/能量來源)。小規模醱酵通常係指在體積容量不超過約100公升且可在約1公升至約100公升範圍內的醱酵器中醱酵。

在醱酵方法中，通常在細胞已在適合條件下生長至所要密度(例如約180-220之OD550)之後開始誘導蛋白質表現，在此階段，細胞處於早期固定相。根據所用載體構築體，可使用多種其他誘導劑，如此項技術中所知及上文所述。細胞在誘導之前可生長更短的時段。細胞通常誘導約12-50小時，然可使用更長或更短的誘導時間。

為了使所表現之抗原結合多肽(尤其對蛋白分解敏感的彼等物)的蛋白分解最小化，本發明可使用缺乏蛋白分解酶的某些宿主菌株。舉例而言，宿主細胞菌株可經修飾以在編碼已知細菌蛋白酶(諸如蛋白酶III、OmpT、DegP、Tsp、蛋白酶I、蛋白酶Mi、蛋白酶V、蛋白酶VI及其組合)的基因中實現基因突變。一些大腸桿菌蛋白酶缺乏菌株可獲得且描述於例如Joly等人 (1998), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:2773-2777；Georgiou等人，美國專利第5,264,365號；Georgiou等人，美國專利第5,508,192號；Hara等人，Microbial Drug Resistance, 2:63-72 (1996)中。

在一個實施例中，缺乏蛋白分解酶且經過度表現一或多種伴隨蛋白之質體轉形的大腸桿菌菌株用作本發明之表現系統中的宿主細胞。在第二實施例中，大腸桿菌菌株缺乏外膜之脂蛋白(Δ Ipp)。

iii. 抗原結合多肽純化

在一個實施例中，進一步純化本文中產生的抗原結合多肽以獲得基本上均質的製劑供進一步分析及使用。可使用此項技術中已知之標準蛋白質純化方法。以下程序舉例說明適合純化程序：免疫親和或離子交換管柱上之分級分離；乙醇沈澱；逆相HPLC；二氧化矽層析或陽離子交換樹脂層析(諸如DEAE)；層析聚焦；SDS-PAGE；硫酸銨

沈澱；及使用例如Sephadex G-75進行的凝膠過濾。

在一個實施例中，使用固定在固相上之蛋白質A來對例如本發明之抗原結合多肽進行免疫親和純化。蛋白質A為來自金黃色葡萄球菌之以高親和力結合至抗原結合多肽之Fc區的41 kD細胞壁蛋白質。Lindmark等人 (1983) J. Immunol. Meth. 62:1-13。固定蛋白質A之固相較佳為包含玻璃或二氧化矽表面之管柱，更佳為受控微孔玻璃管柱或矽酸管柱。在一些應用中，管柱已經諸如甘油之試劑塗佈，嘗試防止污染物的非特異性附著。

作為純化之第一步驟，可將如上文所描述衍生自細胞培養物的製劑施加於蛋白質A固定之固相上以允許相關抗原結合多肽特異性結合至蛋白質A。接著洗滌固相，以移除非特異性結合至固相的污染物。自固相藉由溶離回收抗原結合多肽(諸如抗體)。

b. 使用真核宿主細胞產生抗原結合多肽

載體組分通常包括(但不限於)以下一或多者：信號序列、複製起點、一或多種標記基因、增強子元件、啟動子及轉錄終止序列。

i. 信號序列組分

用於真核宿主細胞中的載體亦可含有信號序列或在相關成熟蛋白質或多肽之N端具有特定裂解位點的其他多肽。所選異質信號序列較佳為經宿主細胞識別且處理(亦即藉由信號肽酶裂解)的信號序列。在哺乳動物細胞表現時，可利用哺乳動物信號序列以及病毒分泌性前導子，例如單純疱疹病毒gD信號。此類前驅體區域之DNA在閱讀框架中接合至編碼所需抗原結合多肽(例如抗體)的DNA。

ii. 複製起點

一般而言，哺乳動物表現載體不需要複製起點組分。舉例而言，可通常使用SV40起點，但僅因為其含有早期啟動子。

iii. 選擇基因組分

表現載體及選殖載體可含有選擇基因，亦稱為可選標記。典型的選擇基因編碼如下蛋白質：(a)賦予針對抗生素或其他毒素(例如安比西林、新黴素、甲胺喋呤或四環素)之抗性；(b)補充營養缺陷性不足(若有關)；或(c)供應無法自複雜培養基中獲得的關鍵營養物。

選擇方案的一個實例利用藥物來阻滯宿主細胞生長。經異質基因成功轉形的彼等細胞產生賦予耐藥性的蛋白質且因此在選擇療法中存活下來。此類顯性選擇的實例使用藥物新黴素、黴酚酸(mycophenolic acid)及潮黴素(hygromycin)。

適用於哺乳動物細胞之可選標記之另一實例為允許鑑別有能力吸收抗體核酸之細胞的彼等標記，諸如DHFR、胸苷激酶、金屬硫蛋白-I及金屬硫蛋白-II (較佳為靈長類動物金屬硫蛋白基因)、腺苷脫氨酶、鳥氨酸去羧酶等。

舉例而言，首先藉由將所有轉形體在含有甲胺喋呤(Mtx) (DHFR之競爭性拮抗劑)的培養基中培養來鑑別經DHFR選擇基因轉形的細胞。當使用野生型DHFR時合適宿主細胞為缺乏DHFR活性之中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株(例如ATCC CRL-9096)。

或者，經編碼抗體、野生型DHFR蛋白質及另一種可選標記(諸如胺基糖苷3'-磷酸轉移酶(APH))的DNA序列轉形或共轉形的宿主細胞(尤其含有內源性DHFR的野生型宿主)可藉由在含有針對可選標記(諸如胺基糖苷抗生素，例如康黴素(kanamycin)、新黴素或G418)之選擇劑的培養基中進行細胞生長來選擇。參見例如美國專利第4,965,199號。

iv. 啟動子組分

表現及選殖載體通常含有經宿主生物體識別且可操作地連接於所需含Fc多肽(例如抗體)核酸的啟動子。真核生物的啟動子序列已知。幾乎所有的真核基因均具有富AT區，其位於轉錄起始位點上游

約25至30個鹼基處。在許多基因轉錄起點上游70至80個鹼基處發現的另一個序列為CNCAAT區域，其中N可為任何核苷酸。在大多數真核基因的3'端處為AATAAA序列，其可為聚A尾添加至編碼序列之3'端的信號。所有此等序列宜插入真核表現載體中。

為了產生含Fc多肽(諸如抗體)，控制自哺乳動物宿主細胞中之載體之轉錄，例如藉由自病毒(諸如多瘤病毒、禽痘病毒、腺病毒(諸如腺病毒2)、牛乳頭狀瘤病毒、禽類肉瘤病毒、細胞巨大病毒、反轉錄病毒、B型肝炎病毒及猴病毒40 (SV40))之基因組、自異質哺乳動物啟動子(例如肌動蛋白啟動子或免疫球蛋白啟動子)或自熱休克啟動子獲得的啟動子，其限制條件為此類啟動子與宿主細胞系統相容。

SV40病毒之早期及晚期啟動子宜以亦含有SV40病毒複製起點的SV40限制性片段形式獲得。人類細胞巨大病毒之即刻早期啟動子宜以Hind 111 E限制性片段形式獲得。在哺乳動物宿主中使用牛乳頭狀瘤病毒作為載體表現DNA之系統揭示於美國專利第4,419,446號中。此系統之修改描述於美國專利第4,601,978號中。亦參見Reyes等人, *Nature* 297:598-601 (1982)，其關於在來自單純性疱疹病毒之胸苷激酶啟動子的控制下、在小鼠細胞中表現人類 β -干擾素cDNA。或者，可使用勞斯肉瘤病毒(Rous Sarcoma Virus)長末端重複序列作為啟動子。

v. 增強子元件組分

可藉由將增強子序列插入至載體中來增加編碼抗原結合多肽(諸如抗體)之DNA藉由較高級真核生物之轉錄。現已知來自哺乳動物基因(例如血球蛋白、彈性蛋白酶、白蛋白、 α -胎蛋白及胰島素基因)的許多增強子序列。此外，可使用來自真核細胞病毒之增強子。實例包括複製起點(bp 100-270)後的SV40增強子、細胞巨大病毒早期啟動子增強子、複製起點後的多瘤病毒增強子，及腺病毒增強子。關於增強

真核啟動子活化之元件之描述亦參見Yaniv, Nature 297:17-18 (1982)。
增強子可在抗體多肽-編碼序列之位置5'或3'處剪接至載體中，其限制條件為實現增強，但一般位於啟動子之位點5'處。

vi. 轉錄終止組分

真核宿主細胞中所用之表現載體通常亦將含有終止轉錄及穩定mRNA所需之序列。此類序列通常可獲自真核或病毒DNA或cDNA的5'及偶爾3'未轉譯區。此等區域在編碼抗體之mRNA的未轉譯部分中含有以聚腺苷酸化片段形式轉錄的核苷酸區段。一種有用的轉錄終止組分為牛生長激素聚腺苷酸化區域。參見WO94/11026及其中所揭示之表現載體。

vii 宿主細胞之選擇及轉形

本文中適用於在載體中選殖或表現DNA的宿主細胞包括本文中描述之較高級真核生物細胞，包括脊椎動物宿主細胞。脊椎動物細胞在培養物(組織培養物)中之繁殖已變成常規程序。適用哺乳動物宿主細胞株之實例為經SV40轉形之猴腎臟CV1株(COS-7, ATCC CRL 1651)；人類胚腎株(經次選殖以便在懸浮培養物中生長之293或293細胞，Graham等人, J. Gen Virol. 36:59 (1977))；幼倉鼠腎細胞(BHK, ATCC CCL 10)；中國倉鼠卵巢細胞/-DHFR (CHO, Urlaub等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980))；小鼠塞特利氏細胞(mouse sertoli cell) (TM4, Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980))；猴腎細胞(CV1 ATCC CCL 70)；非洲綠猴腎細胞(VERO-76, ATCC CRL 1587)；人類子宮頸癌細胞(HELA, ATCC CCL 2)；犬腎細胞(MDCK, ATCC CCL 34)；布法羅大鼠肝臟細胞(buffalo rat liver cell) (BRL 3A, ATCC CRL 1442)；人類肺細胞(W138, ATCC CCL 75)；人類肝細胞(Hep G2, HB 8065)；小鼠乳腺腫瘤(MMT 060562, ATCC CCL51)；TRI細胞(Mather等人, Annals N. Y Acad. Sci. 383:44-68

(1982))；MRC 5細胞；FS4細胞；及人類肝腫瘤株(Hep G2)。

宿主細胞用上文所描述之用於所需抗原結合多肽(諸如抗體)產生之表現或選殖載體轉形且在適當時經改質用於誘導啟動子、選擇轉形體或擴增編碼所需序列之基因的習知營養物培養基中培養。

viii. 培養宿主細胞

用於產生本發明之所需抗原結合多肽(諸如抗體)之宿主細胞可在各種培養基中培養。市售培養基，諸如Ham's F10 (Sigma)、最小必需培養基(MEM) (Sigma)、RPMI-1640 (Sigma)及杜爾貝科氏改良伊格爾氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium；DMEM) (Sigma)，適用於培養宿主細胞。另外，在Ham等人，Meth. Enz. 58:44 (1979)，Barnes等人，Anal. Biochem.102:255 (1980)，美國專利第4,767,704號；第4,657,866號；第4,927,762號；第4,560,655號或第5,122,469號；WO 90/03430；WO 87/00195；或美國再頒專利30,985中描述之任何培養基可用作宿主細胞之培養基。此等培養基中的任一者可視需要補充激素及/或其他生長因子(諸如胰島素、轉鐵蛋白或表皮生長因子)、鹽(諸如氯化鈉、鈣鹽、鎂鹽及磷酸鹽)、緩衝液(諸如HEPES)、核苷酸(諸如腺苷及胸苷)、抗生素(諸如GENTAMYCIN™藥物)、痕量元素(定義為通常以微莫耳範圍內之最終濃度存在的無機化合物)及葡萄糖或等效能量來源。亦可以熟習此項技術者將已知之合適濃度包括任何其他必要的增補劑。培養條件(諸如溫度、pH及其類似條件)為先前經選擇用於表現的宿主細胞所用的培養條件，且對於一般技術者而言為顯而易見的。

ix. 純化抗原結合多肽

當使用重組技術時，抗原結合多肽可細胞內產生，或直接分泌至培養基中。若抗原結合多肽於細胞內產生，則作為第一步驟，例如藉由離心或超濾移除宿主細胞或溶解片段之顆粒碎片。在抗原結合多

肽分泌至培養基中之情況下，通常首先使用市售蛋白質濃縮過濾器(例如Amicon或Millipore Pellicon超濾單元)濃縮此類表現系統之上清液。任一個前述步驟中可包括諸如PMSF之蛋白酶抑制劑以抑制蛋白分解，且可包括抗生素以防止外來污染物生長。

自細胞製備之抗原結合多肽組合物可使用例如羧磷灰石層析、凝膠電泳、透析及親和層析加以純化，其中親和層析為較佳純化技術。蛋白質A作為親和配位體之適合性視抗體中存在之任何免疫球蛋白Fc結構域之種類及同型而定。蛋白質A可用於純化基於人類 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 或 $\gamma 4$ 重鏈之抗體(Lindmark等人, J. Immunol. Meth. 62: 1-13 (1983))。所有小鼠同型及人類 $\gamma 3$ 均推薦用蛋白質G (Guss等人, EMBO J. 5:1567-1575 (1986))。親和配位體所附著之基質最常為瓊脂糖，但可利用其他基質。與瓊脂糖可達成者相比，機械穩定性基質(諸如受控微孔玻璃或聚(苯乙烯二乙烯基)苯)允許較快流動速率及較短處理時間。在抗體包含CH3結構域的情況下，Bakerbond ABX™樹脂(J.T. Baker, Phillipsburg, NJ)適用於純化。亦可視欲回收之抗體而定，利用其他蛋白質純化技術，諸如離子交換管柱上之分級分離、乙醇沈澱、逆相HPLC、二氧化矽層析、肝素SEPHAROSE™層析、陰離子或陽離子交換樹脂(諸如聚天冬胺酸管柱)層析、層析聚焦、SDS-PAGE及硫酸銨沈澱。

在任何初級純化步驟之後，包含相關抗體及污染物之混合物可使用在約2.5-4.5之間的pH下之溶離緩衝液經受低pH疏水性相互作用層析，較佳在低鹽濃度(例如約0-0.25M鹽)下進行。抗原結合多肽之產生可或者或另外(對於前述特定方法中之任一者)包含透析包含多肽混合物之溶液。

x. 使用桿狀病毒產生抗原結合多肽

重組桿狀病毒可藉由使用例如脂質體(可購自GIBCO-BRL)將編碼

抗原結合多肽之質體及BaculoGold™病毒DNA (Pharming)共轉染至昆蟲細胞(諸如草地黏蟲細胞(例如Sf9細胞；ATCC CRL 1711)或黑腹果蠅S2細胞)中來產生。在一特定實例中，在桿狀病毒表現載體內含有之抗原決定基標籤之上游稠合抗原結合多肽序列。此類抗原決定基標籤包括聚His標籤。可使用各種質體，包括衍生自市售可得之質體(諸如pVL1393 (Novagen)或pAcGP67B (Pharming))的質體。簡言之，編碼抗原結合多肽之序列可藉由PCR用與5'及3'區互補之引子擴增。5'引子可併入側接(所選)限制酶位點。產物可隨後用所選限制酶消化且次選殖至表現載體中。

在用表現載體轉染之後，宿主細胞(例如Sf9細胞)在28℃下培育4-5天且收集釋放之病毒且用於進一步擴增。病毒感染及蛋白質表現可如例如O'Reilley等人(Baculovirus expression vectors: A Laboratory Manual. Oxford: Oxford University Press (1994))所描述進行。

可隨後例如藉由如下Ni²⁺-螯合親和層析純化經表現經聚His標記之抗原結合多肽。可由重組病毒感染Sf9細胞如Rupert等人(Nature 362:175-179 (1993))所描述製備提取物。簡言之，洗滌Sf9細胞，再懸浮於音波處理緩衝液(25 mL HEPES pH 7.9；12.5 mM MgCl₂；0.1 mM EDTA；10%甘油；0.1% NP-40；0.4 M KCl)中，且在冰上音波處理兩次持續20秒。藉由離心清除音波處理物，且將上清液50倍稀釋於裝載緩衝液(50 mM磷酸鹽；300 mM NaCl；10% 甘油pH 7.8)中且經由0.45 μm過濾器過濾。用5 mL之床體積製備Ni²⁺-NTA瓊脂糖管柱(可購自Qiagen)，用25 mL水洗滌，且用25 mL裝載緩衝液平衡。將經過濾細胞提取物以每分鐘0.5 mL裝載至管柱上。管柱用裝載緩衝液洗滌至基線A280，此時開始溶離份收集。隨後，管柱用溶離非特異性結合蛋白之第二洗滌緩衝液(50 mM磷酸鹽；300 mM NaI；10%甘油pH 6.0)洗滌。在再次達到A280基線之後，管柱用0至500 mM咪唑梯度在

第二洗滌緩衝液中顯色。收集1 mL溶離份且藉由SDS-PAGE及銀染色或西方墨點法用結合至鹼性磷酸酶之 Ni^{2+} -NTA (Qiagen)分析。合併含有溶離His10標記抗原結合多肽之溶離份且對裝載緩衝液透析。

或者，抗原結合多肽之純化可使用已知層析技術(包括例如蛋白質A或蛋白質G管柱層析)進行。在一個實施例中，相關抗原結合多肽可藉由溶離至含有離液劑或溫和清潔劑之溶液中來自管柱之固相回收。例示性離液劑及溫和清潔劑包括(但不限於)鹽酸胍、脲、高氯酸鋰、精胺酸、組胺酸、SDS (十二烷基硫酸鈉)、Tween、Triton及NP-40，其皆市售可得。

標靶分子及使用方法

本發明之抗原結合多肽或抗原結合複合物可用於與標靶相互作用以活化信號轉導路徑。在某些實施例中，標靶可為活化、起始、調節及/或調控信號轉導路徑之任何標靶。可由如本文所描述之抗原結合多肽或抗原結合複合物靶向之分子之實例包括(但不限於)細胞表面受體。在某些實施例中，細胞表面受體可為藉由與配位體組合來寡聚化(例如二聚化(均二聚化或雜二聚化))且藉此將信號轉導至細胞中之受體。

在某些實施例中，標靶可為例如在與其配位體相互作用時寡聚化以活化信號轉導路徑之任何標靶。在某些實施例中，標靶可為多聚受體。如本文所用之術語「多聚受體」指需要例如同一類型及/或來自同一家族之兩種或兩種以上、三種或三種以上、四種或四種以上、五種或五種以上或六種或六種以上受體之寡聚以用於信號傳導活性的受體。參見例如Heidin (1995) Cell 80:213-223。

在某些實施例中，標靶受體可為「二聚體」且為了活性需要兩種受體之寡聚。二聚受體之非限制性實例包括神經營養受體、神經生長因子、生長因子、絲胺酸/蘇胺酸激酶受體及受體酪胺酸激酶

(RTK)。參見例如Li及Hristova (2010) Cell Adhesion and Migration 4(2):249-254。

在某些實施例中，標靶受體可為「三聚體」且為了活性需要三種受體之寡聚。三聚受體之非限制性實例包括腫瘤壞死因子受體(TNFR)。參見例如Brazil (2006) Nature Reviews Drug Discovery 5:20。

在某些實施例中，標靶可為當與本發明之抗原結合多肽或抗原結合複合物相互作用時產生如上文所定義之「促效作用」的任何標靶，其中促效作用相較於單體親本抗體增強。

細胞表面受體包括例如屬於諸如以下之受體家族的受體：造血因子受體家族、細胞因子受體家族、酪胺酸激酶受體家族、絲胺酸/蘇胺酸激酶受體家族、TNF受體家族、G蛋白質偶合受體家族、GPI錨定受體家族、酪胺酸磷酸酶受體家族、黏附因子家族及激素受體家族。關於屬於此等受體家族之受體及其特徵之各種參考文獻可獲得且包括例如Cooke B A., King R J B., van der Molen H J.編 New Comprehensive Biochemistry 第18B卷「Hormones and their Actions Part II」第1-46頁 (1988) Elsevier Science Publishers BV., New York, USA；Patthy L. (1990) Cell, 61: 13-14；Ullrich A.,等人 (1990) Cell, 61: 203-212；Massagui J. (1992) Cell, 69: 1067-1070；Miyajima A.,等人 (1992)Annu. Rev. Immunol., 10: 295-331；Taga T.及Kishimoto T. (1992) FASEB J., 7: 3387-3396；Fantl W I.,等人 (1993) Annu. Rev. Biochem., 62: 453-481；Smith C A.,等人 (1994) Cell, 76: 959-962；Flower D R. (1999) Biochim. Biophys. Acta, 1422: 207-234；及M. Miyasaka編，Cell Technology, 補編，手冊系列，「Handbook for Adhesion Factors」 (1994) (Shujunsha, Tokyo, Japan)。

在某些實施例中，細胞表面受體包括例如激素受體及細胞因子

受體。例示性激素受體包括例如雌激素受體。例示性細胞因子受體包括例如造血因子受體、淋巴激素受體、生長因子受體、分化控制因子受體及其類似者。細胞因子受體之實例為紅血球生成素(EPO)受體、血小板生成素(TPO)受體、粒細胞群落刺激因子(G-CSF)受體、巨噬細胞群落刺激因子(M-CSF)受體、粒狀巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)受體、腫瘤壞死因子(TNF)受體、介白素-1 (IL-1)受體、介白素-2 (IL-2)受體、介白素-3 (IL-3)受體、介白素-4 (IL-4)受體、介白素-5 (IL-5)受體、介白素-6 (IL-6)受體、介白素-7 (IL-7)受體、介白素-9 (IL-9)受體、介白素-10 (IL-10)受體、介白素-11 (IL-11)受體、介白素-12 (IL-12)受體、介白素-13 (IL-13)受體、介白素-15 (IL-15)受體、干擾素- α (IFN- α)受體、干擾素- β (IFN- β)受體、干擾素- γ (IFN- γ)受體、生長激素(GH)受體、胰島素受體、血液幹細胞增殖因子(SCF)受體、血管表皮生長因子(VEGF)受體、表皮細胞生長因子(EGF)受體、神經生長因子(NGF)受體、纖維母細胞生長因子(FGF)受體、血小板衍生生長因子(PDGF)受體、轉形生長因子- β (TGF- β)受體、白細胞移動抑制因子(LIF)受體、睫狀神經營養因子(CNTF)受體、抑瘤素M (OSM)受體及Notch家族受體。細胞因子受體之其他非限制性實例揭示於Wang等人(2009) Ann. Rev. Immunol. 27:29-60中。

在某些實施例中，標靶可包括腫瘤壞死因子受體(TNFR)家族之成員。TNFR之非限制性實例包括TNFR1、TNFR2、淋巴毒素 β 受體、OX40、CD40、Fas、誘餌受體3、CD27、CD70、CD226、CD137、ICOS、2B4、CD30、4-1BB、死亡受體3 (DR3)、死亡受體4 (DR4)、死亡受體5 (DR5)、死亡受體6 (DR6)、誘餌受體1、誘餌受體2、NF- κ B之受體活化劑(RANK)、骨保護素(OPG)、TWEAK受體、TACI、BAFF受體(BAFF-R)、HVEM (疱疹病毒進入介體)、神經生長因子受體、B細胞成熟抗原(BCMA)、糖皮質激素誘導之TNF受體(GITR)、毒

性及JNK誘導劑(TAJ)、RELT、TNFRSF22、TNFRSF23、外異蛋白A2同功異型物受體及外異蛋白1無汗性受體。TNFR之其他非限制性實例揭示於Naismith及Sprang (1998) Trends in Biochemical Sciences 23(2):74-79中。

在某些實施例中，標靶可包括低密度脂蛋白受體(LDLR)家族之成員。LDLR之非限制性實例包括LDLR、低密度脂蛋白受體相關蛋白質(LRP) 1、LRP10、LRP1B、LRP2、LRP4、LRP5、LRP5L、LRP6、LRP8、巢蛋白(NID)-1、NID2、分揀蛋白(Sortilin)相關受體、L(SORL1)及極低密度脂蛋白受體(VLDLR)。

在某些實施例中，標靶可包括受體酪胺酸激酶(RTK)家族之成員。RTK之非限制性實例包括白細胞受體酪胺酸激酶(LTK)、受體酪胺酸激酶樣孤兒受體(ROR)、肝配蛋白受體(Eph)、Trk受體、胰島素受體(IR)及Tie2。RTK之其他非限制性實例揭示於Alexander等人(2013) The Concise Guide to Pharmacology 2013/14: Enzymes. Br. J. Pharmacol. 170: 1797-1867；Li及Hristova (2010)；及Lemmon及Schlessinger (2010) Cell 141(7):1117-1134中。

在其他實施例中，細胞表面受體可為生長激素受體、胰島素受體、瘦素受體、Flt-3配位體受體或胰島素樣生長因子(IGF)-I受體。例示性受體包括例如hEPOR (Simon, S.等人 (1990) Blood 76, 31-3)；mEPOR (D'Andrea, AD.等人 (1989) Cell 57, 277-285)；hG-CSFR (Fukunaga, R.等人 (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 87, 8702-8706)；mG-CSFR (Fukunaga, R.等人 (1990) Cell 61, 341-350)；hTPOR (Vigon, I.等人 (1992) 89, 5640-5644)；mTPOR (Skoda, RC.等人 (1993) 12, 2645-2653)；hInsR (Ullrich, A.等人 (1985) Nature 313, 756-761)；hFlt-3 (Small, D.等人 (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 91, 459-463)；hPDGFR (Gronwald, R GK. 等人(1988) Proc. Natl.

Acad. Sci. USA. 85, 3435-3439) ; hIFNa/b R (Uze, G.等人 (1990) Cell 60, 225-234 ; 及Novick, D.等人 (1994) Cell 77, 391-400)。

在某些實施例中，標靶可包括神經生長因子受體家族及/或神經營養蛋白受體家族之成員。神經生長因子受體及神經營養蛋白受體之非限制性實例包括 p75 (亦稱為低親和力神經生長因子受體 (LNGFR))、TrkA、TrkB及TrkC。神經生長因子受體及神經營養蛋白受體之其他非限制性實例揭示於Lotz等人 (1996) J. of Leukocyte Biology 60(1):1-7中。

在某些實施例中，標靶可包括生長因子受體家族之成員。舉例而言，且不作為限制，生長因子受體可為經由JAK/STAT、MAP激酶及PI3激酶路徑信號傳導之受體。生長因子受體之非限制性實例包括纖維母細胞生長因子受體(FGFR)、ErbB受體家族(例如表皮生長因子受體(EGFR))、血管內皮生長因子受體(VEGFR)及血小板衍生生長因子受體(PDGFR)。

在某些實施例中，標靶可包括形成雜二聚體或雜三聚體以誘導細胞信號之受體。舉例而言，且不作為限制，標靶可為絲胺酸/蘇胺酸激酶受體家族之成員。絲胺酸/蘇胺酸激酶受體之非限制性實例包括活化素A受體II型-I樣(ALK1)、活化素A受體I型(ALK2)、骨形態生成蛋白受體IA型(BMPRI A)、活化素A受體IB型(ALK4)、活化素A受體IC型(ALK7)、轉形生長因子 β 受體1 (TGFBRI)、骨形態生成蛋白受體IB型(BMPRI B)、轉形生長因子 β 受體II (TGFBRII)、骨形態生成蛋白受體II型(BMPRII)、抗苗勒氏管(Mullerian)激素受體II型(MISRII)、活化素A受體IIA型(ActRII)、活化素A受體IIB型(ActRIIB)及轉形生長因子 β 受體III (TGFBRIII)。

在某些實施例中，潛在標靶不包括以下：5T4、ADAM-10、ADAM-12、ADAM 17、AFP、AXL、ANGPT2炭疽抗原、BSG、

CAIX、CAXII、CA 72-4、癌瘤相關抗原 CTAA16.88、CCL11、CCL2、CCR4、CCR5、CCR6、CD2、CD3E、CD4、CD5、CD6、CD15、CD18、CD19、CD20、CD22、CD24、CD25、CD29、CD30、CD32B、CD33、CD37、CD38、CD40、CD40LG、CD44、CD47、CD52、CD56、CD66E、CD72、CD74、CD79a、CD79b、CD80、CD86、CD98、CD137、CD147、CD138、CD168、CD200、CD248、CD254、CD257、CDH3、CEA、CEACAM5、CEACAM6、CEACAM8、緊密連接蛋白4、CS-1、CSF2RA、CSPG-4、CTLA4、畸胎瘤衍化生長因子(Cripto)、DLL4、ED-B、EFNA2、EGFR、內皮素B受體、ENPP3、EPCAM、ERBB2、ERBB3、FAP α 、Fc γ RI、FCER2、FGFR3、纖維蛋白II β 鏈、FLT1、FOLH1、FOLR1、FRP-1、GD3神經節苷脂、GDF2、GLP1R、磷脂醯肌醇蛋白-3、GPNMB、HBV (B型肝炎病毒)、HCMV (人類細胞巨大病毒)、熱休克蛋白90同源物[白色念珠菌]、單純疱疹病毒gD醣蛋白、HGF、HIV-1、HIV-1 IIIB gp120 V3環、HLA-DRB (HLA-DR β)、人類呼吸道融合性病毒、醣蛋白F、ICAM 1、IFNA1、IFNA1、IFNB1雙特異性物、IgE Fc、IGF1R、IGHE連接區、IL12B、IL13、IL15、IL17A、IL1A、IL1B、IL2RA、IL4、IL5、IL5RA、IL6、IL6R、IL9、介白素-2受體 β 次單位、ITGA2、ITGA2B ITGB3、ITGA4 ITGB7、ITGA5、ITGAL、ITGAV_ITGB3、ITGB2、KDR、L1CAM、Lewis-y、脂質A (脂多醣LPS之結構域)、LTA、MET、MM P14、MMp15、MST1R、MSTN、MUC1、MUC4; MUC16、MUC5AC、NCA-90粒細胞抗原、連接素4、NGF、NRP、NY-ESO-1、OX40L、PLAC-1、PLGF、PDGFRA、PD1、PDL1、PSCA、磷脂醯絲胺酸、PTK-7、綠膿桿菌血清型IATS Oil、RSV (人類呼吸道融合性病毒，醣蛋白F)、ROR1、RTN4、SELL、SELP、STEAP1、志賀樣毒素(Shiga-like toxin) II B次單位[大

腸桿菌]、SLAMF7、SLC44A4、SOST、葡萄球菌表皮脂磷壁酸、T細胞受體 α_β 、TF、TGFB1、TGFB2、TMEFF2、TNC、TNF、TNFRSF10A、TNFRSF10B、TNFRSF12A、TNFSF13、TNFSF14、TNFSF2、TNFSF7、TRAILR2、TROP2、TYRP1、VAP-1及波形蛋白。

在一例示性實施例中，細胞表面受體為OX40。

在另一例示性實施例中，細胞表面受體為DR5。

在另一例示性實施例中，細胞表面受體為Tie2。

在某些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽或抗原結合複合物可用於促效個體中之細胞表面受體，其包含向該個體投與本文中描述之複合物或抗原結合多肽。

在某些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽或抗原結合複合物可用於治療或預防將受益於受體促效作用之各種疾病或病症，包括例如腫瘤，包括癌前、非轉移性、轉移性及癌腫瘤(例如早期癌症)；癌症；過敏或發炎病症；自體免疫疾病；激素病症；或用於治療處於患癌症(例如乳癌、結腸直腸癌、肺癌、腎細胞癌、神經膠質瘤或卵巢癌)、過敏或發炎性病症或自體免疫疾病之風險下之個體。

OX40促效劑之用途

在某些實施例中，如本文所描述之結合至OX40之促效劑抗原結合複合物可用於在個體中增強免疫反應、治療癌症、預防癌症、增強其他癌症療法之功效、增強疫苗功效、治療病毒或細菌疾病或病症或調節T細胞反應。

在一個態樣中，提供增強患有癌症之個體中之免疫功能(例如藉由上調細胞介導之免疫反應)的方法，其包含向該個體投與有效量之如本文所描述之結合至OX40的促效劑抗原結合複合物。在一個態樣中，提供增強患有癌症之個體中之T細胞功能的方法，其包含向該個

體投與有效量之如本文所描述之結合至OX40的促效劑抗原結合複合物。

在一些實施例中，「增強T細胞功能」包括誘導、引起或刺激效應或記憶T細胞具有更新、持續或擴增之生物功能。增強T細胞功能之實例包括：增加 γ -干擾素自CD8+效應T細胞之分泌、增加 γ -干擾素自CD4+記憶及/或效應T細胞之分泌、增加CD4+效應及/或記憶T細胞之增殖、增加CD8+效應T細胞之增殖、增加抗原反應(例如清除率)，此係相對於在干預之前的此等水準。在一個實施例中，增強水準為至少50%，或者60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、200%。量測此增強作用之方式為一般熟習此項技術者已知。

在一個態樣中，提供增強患有癌症之個體中之免疫功能(例如藉由減少免疫功能障礙及/或不正常免疫反應或免疫細胞)的方法，其包含向該個體投與有效量之如本文所描述之結合至OX40的促效劑抗原結合複合物。在一些實施例中，「功能障礙」在免疫功能障礙之情形下係指對抗原刺激之免疫反應降低之狀態。在一些實施例中，「不正常」亦包括對抗原識別具有頑抗性或不起反應，具體言之，將抗原識別轉譯成下游T細胞效應功能(諸如增殖、細胞因子產生(例如 γ 干擾素)及/或靶細胞殺死)之能力減弱。

在一個態樣中，提供治療患有癌症之個體之腫瘤免疫性及/或增強腫瘤免疫原性之方法，其包含向該個體投與有效量之如本文所描述之結合至OX40的促效劑抗原結合複合物。在一些實施例中，「腫瘤免疫性」指其中腫瘤逃避免疫識別及清除之過程。因此，在一些實施例中，作為治療概念，當此類逃避減弱，且腫瘤經免疫系統識別及攻擊時，腫瘤免疫性「得到治療」。腫瘤識別之實例包括腫瘤結合、腫瘤縮小及腫瘤清除。在一些實施例中，「免疫原性」指特定物質刺激免疫反應之能力。腫瘤為免疫原性且增強腫瘤免疫原性幫助藉由免疫反

應清除腫瘤細胞。

在一些實施例中，如本文所描述之結合至OX40的促效劑抗原結合複合物增強CD4+效應T細胞功能，此例如藉由增加CD4+效應T細胞增殖及/或增加藉由CD4+效應T細胞之 γ 干擾素產生(例如與在用結合至OX40之促效劑抗原結合複合物處理之前的增殖及/或細胞因子產生相比)。在一些實施例中，細胞因子為 γ 干擾素。在一些實施例中，例如與在用結合至OX40之促效劑抗原結合複合物處理之前瘤內(浸潤性)CD4+ T細胞之數目相比，如本文所描述之結合至OX40的促效劑抗原結合複合物增加瘤內(浸潤性)CD4+效應T細胞之數目(例如CD4+效應T細胞之總數，或例如CD45+細胞中CD4+細胞之百分比)。在一些實施例中，例如與在用結合至OX40之促效劑抗原結合複合物處理之前表現 γ 干擾素之瘤內(浸潤性)CD4+ T細胞之數目相比，如本文所描述之結合至OX40的促效劑抗原結合複合物增加表現 γ 干擾素之瘤內(浸潤性)CD4+效應T細胞之數目(例如全部的表現 γ 干擾素之CD4+細胞，或例如全部CD4+細胞中表現 γ 干擾素之CD4+細胞之百分比)。

在一些實施例中，例如與在用抗人類OX40促效劑抗體處理之前瘤內(浸潤性)CD8+ T效應細胞之數目相比，如本文所描述之結合至OX40的促效劑抗原結合複合物增加瘤內(浸潤性)CD8+效應T細胞之數目(例如CD8+效應T細胞之總數，或例如CD45+細胞中CD8+之百分比)。在一些實施例中，例如與在用結合至OX40之促效劑抗原結合複合物處理之前表現 γ 干擾素之瘤內(浸潤性)CD8+ T細胞之數目相比，如本文所描述之結合至OX40的促效劑抗原結合複合物增加表現 γ 干擾素之瘤內(浸潤性)CD8+效應T細胞之數目(例如全部CD8+細胞中表現 γ 干擾素之CD8+細胞之百分比)。

在一些實施例中，如本文所描述之結合至OX40的促效劑抗原結合複合物例如藉由增加記憶T細胞增殖及/或增加藉由記憶細胞之細胞

因子產生來增強記憶T細胞功能。在一些實施例中，細胞因子為 γ 干擾素。

在一些實施例中，如本文所描述之結合至OX40的促效劑抗原結合複合物例如藉由減少Treg對效應T細胞功能(例如效應T細胞增殖及/或效應T細胞細胞因子分泌)之遏制來抑制Treg功能。在一些實施例中，效應T細胞為CD4+效應T細胞。在一些實施例中，抗人類OX40促效劑抗體減少瘤內(浸潤性) Treg之數目(例如Treg之總數，或例如CD4+細胞中Fox3p+細胞之百分比)。

在一個實施例中，本申請案提供增強哺乳動物之免疫反應之方法，其包含向該哺乳動物投與治療有效量之結合至OX40的促效劑抗原結合複合物。在某些實施例中，方法涉及刺激、引起、增加、改良或強化哺乳動物之免疫系統之任何反應。免疫反應可為細胞反應(亦即細胞介導，諸如細胞毒性T淋巴細胞介導)或體液反應(亦即抗體介導之反應)，且可為初次或二次免疫反應。免疫反應增強之實例包括增加之CD4+輔助T細胞活性及細胞溶解T細胞產生。免疫反應之增強可使用熟習此項技術者已知之多種活體外或活體內量測評估，包括(但不限於)細胞毒性T淋巴細胞分析、細胞因子之釋放(例如IL-2產生)、腫瘤消退、帶有腫瘤之動物之存活、抗體產生、免疫細胞增殖、細胞表面標記物之表現及細胞毒性。通常，當與未經處理哺乳動物或未使用所主張之方法處理的動物的免疫反應相比時，本發明之方法增強哺乳動物之免疫反應。在一個實施例中，方法增強細胞免疫反應，尤其細胞毒性T細胞反應。在另一實施例中，細胞免疫反應為T輔助細胞反應。在另一實施例中，免疫反應為細胞因子產生，尤其IL-2產生。

在另一實施例中，本申請案提供治療哺乳動物之癌症之方法，其包含向該哺乳動物投與治療有效量之結合至OX40之促效劑抗原結

合複合物。在某些實施例中，方法涉及在診斷有癌症之哺乳動物中引起理想或有利效果。理想或有利效果可包括抑制癌細胞之進一步生長或擴散、癌細胞之死亡、抑制癌症復發、減少與癌症相關之疼痛或改良之動物存活率。抑制癌症復發涵蓋先前已藉由放射、化學療法、手術或其他技術治療之癌症部位及周圍組織。效果可為主觀或客觀的。舉例而言，若動物為人類，則人類可注意改良之精力或活力或減少之疼痛作為改良或對療法之反應的主觀徵兆。或者，臨床醫師可基於身體檢查、實驗室參數、腫瘤標記物或放射發現注意腫瘤尺寸或腫瘤負荷之減少。可供臨床醫師觀測對治療之反應的一些實驗室徵象包括測試之標準化，諸如白血球計數、紅血球計數、血小板計數、沈降速率及各種酶水準。另外，臨床醫師可觀測到可偵測腫瘤標記之減少。或者，其他測試可用於評估客觀改良，諸如音波圖、核磁共振測試及正電子發射測試。

在一個實施例中，本申請案提供預防哺乳動物之癌症之方法，其包含向該哺乳動物投與治療有效量之結合至OX40的促效劑抗原結合複合物。在某些實施例中，方法涉及延遲、抑制或預防哺乳動物中癌症之起始，其中瘤形成或腫瘤形成之起始不明顯，但癌症之傾向性經鑑定，無論藉由基因篩選或以其他方式測定。術語亦涵蓋治療具有惡化前病狀之哺乳動物以終止惡化前病狀向惡性病發展之進程或引起惡化前病狀向惡性病發展之消退。惡化前病狀之實例包括增生、發育不良及細胞化生。

在某些實施例中，能夠藉由如本文所描述之結合至OX40的促效劑抗原結合複合物治療之癌症包括乳癌、結腸直腸癌、直腸癌、非小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkins lymphoma; NHL)、腎細胞癌、前列腺癌、肝癌、胰臟癌、軟組織肉瘤、卡波西氏肉瘤(kaposi's sarcoma)、類癌瘤、頭頸癌、卵巢癌、間

皮瘤及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症選自：非小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、乳癌(例如三陰性乳癌)、胃癌、結腸直腸癌(CRC)及肝細胞癌。仍然在一些實施例中，癌症選自：非小細胞肺癌、結腸直腸癌、神經膠母細胞瘤及乳癌(例如三陰性乳癌)，包括彼等癌症之轉移性形式。

在一些實施例中，癌症之實例進一步包括(但不限於) B細胞淋巴瘤(包括低級/濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)；小淋巴細胞性(SL) NHL；中級/濾泡性NHL；中級彌漫性NHL；高級免疫母細胞NHL；高級淋巴母細胞性NHL；高級小非分裂細胞NHL；巨塊疾病NHL；套細胞淋巴瘤；AIDS相關淋巴瘤；及瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症)；慢性淋巴細胞性白血病(CLL)；急性淋巴母細胞白血病(ALL)；毛細胞白血病；慢性骨髓母細胞白血病；及移植後淋巴增生病症(PTLD)，以及與母斑(細胞)病相關之異常血管增生、水腫(諸如與腦腫瘤相關)、B細胞增殖性病症及梅格斯症候群。更特定實例包括(但不限於)復發性或難治性NHL、前線低級NHL、III/IV期NHL、化學療法抗性NHL、前驅體B淋巴母細胞白血病及/或淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤、B細胞慢性淋巴細胞性白血病及/或前淋巴細胞性白血病及/或小淋巴細胞性淋巴瘤、B細胞前淋巴細胞性淋巴瘤、免疫細胞瘤及/或淋巴漿細胞淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤、邊緣區B細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、結外邊緣區MALT淋巴瘤、結內邊緣區淋巴瘤、毛細胞白血病、漿細胞瘤及/或漿細胞骨髓瘤、低級/濾泡性淋巴瘤、中級/濾泡性NHL、套細胞淋巴瘤、濾泡中心淋巴瘤(濾泡性)、中級彌漫性NHL、彌漫性大B細胞淋巴瘤、侵襲性NHL (包括侵襲性前線NHL及侵襲性復發性NHL)、在自體幹細胞移植之後復發或自體幹細胞移植難治的NHL、原發性縱隔大B細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、高級免疫母細胞NHL、高級淋巴母細胞性NHL、高級小非分裂細胞

NHL、巨塊疾病NHL、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、前驅體(周邊)大顆粒淋巴細胞性白血病、蕈樣真菌病及/或塞紮里症候群(Sezary syndrome)、皮膚(皮膚的)淋巴瘤、多形性大細胞淋巴瘤、血管中心性淋巴瘤。

在一些實施例中，癌症之實例進一步包括(但不限於) B細胞增殖性病變，其進一步包括(但不限於)淋巴瘤(例如B細胞非霍奇金氏淋巴瘤(NHL))及淋巴細胞性白血病。此類淋巴瘤及淋巴細胞性白血病包括例如a)濾泡性淋巴瘤；b)小非分裂細胞淋巴瘤/伯基特氏淋巴瘤(包括地方性伯基特氏淋巴瘤、偶發性伯基特氏淋巴瘤及非伯基特氏淋巴瘤)；c)邊緣區淋巴瘤(包括結外邊緣區B細胞淋巴瘤(黏膜相關淋巴組織淋巴瘤，MALT)、結內邊緣區B細胞淋巴瘤及脾邊緣區淋巴瘤)；d)套細胞淋巴瘤(MCL)；e)大細胞淋巴瘤(包括B細胞瀰漫性大細胞淋巴瘤(DLCL)、瀰漫性混合細胞淋巴瘤、免疫母細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤、血管中心性淋巴瘤-肺B細胞淋巴瘤)；f)毛細胞白血病；g)淋巴細胞性淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症；h)急性淋巴細胞性白血病(ALL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)/小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、B細胞前淋巴細胞性白血病；i)漿細胞贅瘤、漿細胞骨髓瘤、多發性骨髓瘤、漿細胞瘤；及/或j)霍奇金氏病。

在任何方法之一些實施例中，癌症為B細胞增殖性病變。在一些實施例中，B細胞增殖性病變為淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、侵襲性NHL、復發侵襲性NHL、復發惰性NHL、難治性NHL、難治性惰性NHL、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、小淋巴細胞性淋巴瘤、白血病、毛細胞白血病(HCL)、急性淋巴細胞性白血病(ALL)，或套細胞淋巴瘤。在一些實施例中，B細胞增殖性病變為NHL，諸如惰性NHL及/或侵襲性NHL。在一些實施例中，B細胞增殖性病變為惰性濾泡性淋巴瘤或瀰漫性大B細胞淋巴瘤。

在本發明之任何方法之一些實施例中，癌症展示人類效應細胞(例如藉由人類效應細胞浸潤)。偵測人類效應細胞之方法在此項技術中熟知，包括例如藉由IHC。在一些實施例中，癌症展示較高水準之人類效應細胞。在一些實施例中，人類效應細胞為NK細胞、巨噬細胞、單核細胞中之一或多者。在一些實施例中，癌症為本文中描述之任何癌症。在一些實施例中，癌症為非小細胞肺癌(NSCLC)、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、黑素瘤、乳癌(例如三陰性乳癌)、胃癌、結腸直腸癌(CRC)或肝細胞癌。

本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可單獨或與其他藥劑在療法中組合使用。舉例而言，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與至少一種額外治療劑共同投與。

上文提及之此類組合療法包涵組合投與(其中兩種或兩種以上治療劑包括在同一或單獨調配物中)，及單獨投與，在此情況下，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物之投與可在額外治療劑之投與之前、同時及/或之後出現。在一個實施例中，投與本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物及投與額外治療劑出現在彼此之約一個月內或約一週、兩週或三週內或約一天、兩天、三天、四天、五天或六天內。本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物亦可與放射療法組合使用。

在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與化學療法或化學治療劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與放射療法或放射線治療劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與靶向療法或靶向治療劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與免疫療法或免疫治療劑(例如單株抗體)一起投與。

「化學治療劑」包括適用於治療癌症之化合物。化學治療劑之實例包括埃羅替尼(TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.)、硼替佐米(VELCADE®, Millennium Pharm.)、二硫龍、表沒食子兒茶素沒食子酸酯、鹽孢菌素(salinosporamide) A、卡非佐米、17-AAG (格爾德黴素)、根赤殼菌素、乳酸脫氫酶A (LDH-A)、氟維司群(FASLODEX®, AstraZeneca)、舒尼替尼(SUTENT®, Pfizer/Sugen)、來曲唑(FEMARA®, Novartis)、甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEC®, Novartis)、菲那蘇內特(finansunate) (VATALANIB®, Novartis)、奧沙利鉑(ELOXATIN®, Sanofi)、5-FU (5-氟尿嘧啶)、甲醯四氫葉酸、雷帕黴素(西羅莫司, RAPAMUNE®, Wyeth)、拉帕替尼(TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline)、洛那法尼(SCH 66336)、索拉非尼(NEXAVAR®, Bayer Labs)、吉非替尼(gefitinib) (IRESSA®, AstraZeneca)、AG1478、烷基化劑(諸如噻替派及CYTOXAN®環磷醯胺)、磺酸烷基酯(諸如硫酸布他卡因、英丙舒凡及哌泊舒凡)、氮丙啶(諸如苯唑多巴、卡波醌、米特多巴及尤利多巴)、乙烯亞胺及甲基三聚氰胺(包括六甲蜜胺、曲他胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三羥甲基三聚氰胺)、多聚乙醯(尤其布拉他辛及布拉他辛酮)、喜樹鹼(包括拓朴替康及伊立替康)、苔蘚蟲素、海洋抑素、CC-1065 (包括其阿多來新、卡折來新及比折來新合成類似物)、念珠藻環肽(尤其念珠藻環肽1及念珠藻環肽8)、腎上腺皮質類固醇(包括潑尼松及潑尼龍)、乙酸環丙孕酮、5 α -還原酶(包括非那雄安及度他雄胺)、伏立諾他、羅米地辛、帕比司他、丙戊酸、莫塞諾他海兔毒素、阿地白介素、滑石多卡米辛(包括合成類似物KW-2189及CB1-TM1)、艾榴素、盤克斯塔叮、沙考地汀、海綿抑素、氮芥(諸如苯丁酸氮芥、蔡氮芥(chlomaphazine)、氯磷醯胺、雌氮芥、異環磷醯胺、二氯甲基二乙胺、二氯甲基二乙胺氧化物鹽酸鹽、美法侖、新恩比興、芬司特瑞、

潑尼氮芥、曲磷胺、尿嘧啶芥)、亞硝基脲(諸如卡莫司汀、氮脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀及雷莫司汀)、抗生素(諸如烯二炔抗生素(例如卡奇黴素, 尤其卡奇黴素 γ 1I及卡奇黴素 ω 1I (Angew Chem.Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186)、達米辛(dynemicin) (包括達米辛A)、雙膦酸鹽(諸如氮屈膦酸鹽)、埃斯培拉黴素、以及新抑癌蛋白發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素、放射菌素、安黴黴素、偶氮絲胺酸、博來黴素、放線菌素C、卡拉比辛、洋紅黴素(caminomycin)、嗜癌菌素、色黴素、放線菌素d、道諾黴素、地托比星、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、ADRIAMYCIN® (小紅莓)、N-嗎啉基-小紅莓、氰基-N-嗎啉基-小紅莓、2-吡咯嗪基-小紅莓及去氧小紅莓、表柔比星、依索比星、艾達黴素、麻西羅黴素、絲裂黴素(諸如絲裂黴素C)、黴酚酸、諾加黴素、橄欖黴素、培洛黴素、泊非羅黴素、嘌呤黴素、奎那黴素、羅多比星、鏈黑黴素、鏈脲佐菌素、殺結核菌素、烏苯美司、淨司他丁、佐柔比星)、抗代謝物(諸如甲胺喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU))、葉酸類似物(諸如迪諾特寧、甲胺喋呤、蝶羅呤、曲美沙特)、嘌呤類似物(諸如氟達拉賓、6-巯基嘌呤、硫米嘌呤、硫鳥嘌呤)、嘧啶類似物(諸如環胞苷、阿紮胞苷、6-氮雜尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、雙脫氧尿苷、脫氧氟尿苷、依諾他濱、氟尿苷)、雄激素(諸如卡普甾酮、屈他雄酮丙酸鹽、環硫雄醇、美雄烷、甾內酯)、抗腎上腺素(諸如胺魯米特、米托坦、曲洛司坦)、葉酸補充劑(諸如亞葉酸)、醋葡醛內酯、醛磷醯胺醣苷、胺基乙醯丙酸、恩尿嘧啶、安吡啶、倍思塔布、比生群、艾達曲克、得弗伐胺、秋水仙胺、地吡醌、依洛尼塞、依利醋銨、埃坡黴素、依託格魯、硝酸鎂、羥基脲、香菇多醣、羅尼達寧、美登醇(諸如美登素及安絲菌素)、丙脒脞、米托蒽醌、莫哌達醇、硝拉維林(nitraerine)、噴司他汀(pentostatin)、凡那明(phenamet)、吡柔比星(pirarubicin)、洛索蒽醌

(losoxantrone)、鬼臼酸(podophyllinic acid)、2-乙醯肼、丙卡巴肼、PSK®多醣複合物(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.)、雷佐生(razoxane)、根黴素(rhizoxin)、西佐喃(sizofuran)、鍺螺旋胺(spirogermanium)、細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)、三亞胺醌(triaziquone)、2,2',2''-三氯三乙胺、單端孢黴烯(trichothecene)(尤其T-2毒素、黏液黴素A(verracurin A)、桿孢菌素A(roridin A)及蛇形菌素(anguidine))、尿烷(urethan)、長春地辛(vindesine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、甘露氮芥(mannomustine)、二溴甘露醇、二溴衛矛醇(mitolactol)、哌泊溴烷(pipobroman)、加西托星(gacytosine)、阿拉伯糖苷(「Ara-C」)、環磷醯胺、噻替派、類紫杉醇(例如TAXOL(太平洋紫杉醇; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、ABRAXANE®(太平洋紫杉醇之不含十六醇聚氧乙烯醚(Cremophor)之經白蛋白工程改造奈米粒子調配物(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.)及TAXOTERE®(多烯紫杉醇(docetaxel), 多西他賽(doxetaxel); Sanofi-Aventis))、苯丁酸氮芥、GEMZAR®(吉西他濱)、6-硫鳥嘌呤、巯基嘌呤、甲胺嘌呤、鉑類似物(諸如順鉑及卡鉑)、長春鹼、依託泊苷(VP-16)、異環磷醯胺、米托蒽醌、長春新鹼、NAVELBINE®(長春瑞濱(vinorelbine))、諾凡特龍(novantrone)、替尼泊甙、依達曲沙、柔紅黴素、胺基嘌呤、卡培他濱(XELODA®)、伊班膦酸鹽、CPT-11、拓撲異構酶抑制劑RFS 2000、二氟甲基鳥胺酸(DMFO)、類視黃素(諸如視黃酸); 及以上各項中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

化學治療劑亦包括：(i)起調節或抑制腫瘤上之激素作用的抗激素劑，諸如抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括例如他莫昔芬(包括NOLVADEX®; 他莫昔芬檸檬酸鹽)、雷洛昔芬、曲洛昔芬(droloxifene)、艾多昔芬、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬

(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及FARESTON® (托瑞米芬檸檬酸鹽(toremifine citrate))；(ii)抑制調節腎上腺中之雌激素產生之酶芳香酶的芳香酶抑制劑，諸如4(5)-咪唑、胺魯米特、MEGASE® (乙酸甲地孕酮(megestrol acetate))、AROMASIN® (依西美坦；Pfizer)、福美斯坦(formestane)、法屈唑(fadrozole)、RIVISOR® (伏羅唑)、FEMARA® (來曲唑；Novartis)及ARIMIDEX® (阿那曲唑；AstraZeneca)；(iii)抗雄激素，諸如氟他胺、尼魯胺(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)及戈舍瑞林；布舍瑞林、曲特瑞林(tripterelin)、乙酸甲羥孕酮、己烯雌酚、普雷馬林(premarin)、氟羥甲基羥酮、所有反式視黃酸、非瑞替尼以及曲沙他濱(troxacitabine) (1,3-二氧雜環戊烷核苷胞嘧啶類似物)；(iv)蛋白激酶抑制劑；(v)脂質激酶抑制劑；(vi)反義寡核苷酸，尤其抑制異常細胞增殖中所牽涉之信號傳導路徑中之基因表現的彼等反義寡核苷酸，諸如PKC- α ，Raf及H-Ras；(vii)核糖核酸酶，諸如VEGF表現抑制劑(例如ANGIOZYME®)及HER2表現抑制劑；(viii)疫苗，諸如基因療法疫苗，例如ALLOVECTIN®、LEUVECTIN®及VAXID®；PROLEUKIN®，rIL-2；拓撲異構酶1抑制劑，諸如LURTOTECAN®；ABARELIX® rmRH；及(ix)以上中之任一者的醫藥學上可接受之鹽、酸及衍生物。

化學治療劑亦包括抗體，諸如阿倫單抗(alemtuzumab)(Campath)、貝伐單抗(AVASTIN®, Genentech)、西妥昔單抗(ERBITUX®, Imclone)、帕尼單抗(VECTIBIX®, Amgen)、利妥昔單抗(RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec)、帕妥珠單抗(pertuzumab)(OMNITARG®, 2C4, Genentech)、曲妥珠單抗(HERCEPTIN®, Genentech)、托西莫單抗(tositumomab)(Bexxar, Corixa)及抗體藥物結合物吉妥單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin)(MYLOTARG®,

Wyeth)。具有作為藥劑與本發明化合物組合之治療潛能的其他人類化單株抗體包括：阿泊珠單抗(apolizumab)、阿塞珠單抗(aselizumab)、阿利珠單抗(atlizumab)、貝頻珠單抗(bapineuzumab)、比伐珠單抗美坦辛(bivatuzumab mertansine)、坎妥珠單抗美坦辛(cantuzumab mertansine)、西利珠單抗(cedelizumab)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol)、西弗絲妥珠單抗(cidfusituzumab)、西地妥珠單抗(cidtuzumab)、達利珠單抗、艾庫組單抗(eculizumab)、依法珠單抗(efalizumab)、依帕珠單抗(epratuzumab)、厄利珠單抗(erlizumab)、泛維珠單抗(felvizumab)、芳妥珠單抗(fontolizumab)、吉妥單抗奧唑米星、英妥珠單抗奧唑米星(inotuzumab ozogamicin)、伊匹單抗(ipilimumab)、拉貝珠單抗(labetuzumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、美泊利單抗(mepolizumab)、莫維珠單抗(motavizumab)、莫妥維珠單抗(motovizumab)、那他珠單抗、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、諾洛維珠單抗(nolovizumab)、努瑪維珠單抗(numavizumab)、奧克珠單抗(ocrelizumab)、奧馬珠單抗(omalizumab)、帕利珠單抗、帕考珠單抗(pascolizumab)、派克福斯珠單抗(pecfusituzumab)、派克珠單抗(pectuzumab)、培克珠單抗(pexelizumab)、拉里維珠單抗(ralivizumab)、蘭尼單抗(ranibizumab)、瑞利維珠單抗(reslivizumab)、瑞利珠單抗(reslizumab)、瑞伊維珠單抗(resyvizumab)、羅維珠單抗(rovelizumab)、盧利珠單抗(ruplizumab)、西羅珠單抗(sibrotuzumab)、希普利珠單抗(siplizumab)、索土珠單抗(sontuzumab)、他卡珠單抗特特拉克斯坦(tacatuzumab tetraxetan)、他度珠單抗(tadocizumab)、他利珠單抗(talizumab)、特非珠單抗(tefibazumab)、托西利單抗(tocilizumab)、托珠單抗(toralizumab)、土庫珠單抗西莫白介素(tucotuzumab celmoleukin)、土庫斯圖珠單抗

(tucusatuzumab)、烏瑪維珠單抗(umavizumab)、烏珠單抗(urtoxazumab)、優西努單抗(ustekinumab)、維西珠單抗(visilizumab)及抗介白素 12 (ABT-874/J695, Wyeth Research and Abbott Laboratories) (其為經遺傳修飾以識別介白素-12 p40蛋白質之專門重組人類序列全長IgG1 λ 抗體)。

化學治療劑亦包括「EGFR抑制劑」，其指結合至或以其他方式直接與EGFR相互作用且防止或降低其信號傳導活性之化合物，且替代地稱為「EGFR拮抗劑」。此類藥劑之實例包括結合至EGFR之抗體及小分子。結合至EGFR之抗體之實例包括MAb 579 (ATCC CRL HB 8506)、MAb 455 (ATCC CRL HB8507)、MAb 225 (ATCC CRL 8508)、MAb 528 (ATCC CRL 8509) (參見美國專利第 4,943,533 號，Mendelsohn等人)及其變異體，諸如嵌合225 (C225或西妥昔單抗；ERBUTIX®)及再成形人類225 (H225) (參見WO 96/40210，Imclone Systems Inc.)；IMC-11F8，其為全人類EGFR靶向抗體(Imclone)；結合II型突變EGFR之抗體(美國專利第5,212,290號)；結合EGFR之人類化及嵌合抗體，如美國專利第5,891,996號中所描述；及結合EGFR之人類抗體，諸如ABX-EGF或帕尼單抗(參見WO98/50433，Abgenix/Amgen)；EMD 55900 (Stragliotto等人 Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996))；EMD7200 (馬妥珠單抗)，其為針對EGFR之與EGF及TGF- α 競爭EGFR結合之人類化EGFR抗體(EMD/Merck)；人類EGFR抗體HuMax-EGFR (GenMab)；全人類抗體，已知為E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3及E7.6.3，且描述於US 6,235,883中；MDX-447 (Medarex Inc)；及mAb 806或人類化mAb 806 (Johns等人, J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384 (2004))。抗EGFR抗體可與細胞毒性劑結合，因此產生免疫結合物(參見例如EP659,439A2，Merck Patent GmbH)。EGFR拮抗劑包括小分子，諸如以下美國專利

中描述之化合物：第5,616,582號、第5,457,105號、第5,475,001號、第5,654,307號、第5,679,683號、第6,084,095號、第6,265,410號、第6,455,534號、第6,521,620號、第6,596,726號、第6,713,484號、第5,770,599號、第6,140,332號、第5,866,572號、第6,399,602號、第6,344,459號、第6,602,863號、第6,391,874號、第6,344,455號、第5,760,041號、第6,002,008號及第5,747,498號以及以下PCT公開案中描述之化合物：WO98/14451、WO98/50038、WO99/09016及WO99/24037。特定小分子EGFR拮抗劑包括OSI-774 (CP-358774，埃羅替尼，TARCEVA® Genentech/OSI Pharmaceuticals)；PD 183805 (CI 1033，N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[3-(4-嗎啉基)丙氧基]-6-喹啉基]-2-丙烯醯胺二鹽酸鹽，Pfizer Inc.)；ZD1839、吉非替尼(IRESSA®) 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉基丙氧基)喹啉，AstraZeneca)；ZM 105180 ((6-胺基-4-(3-甲基苯基-胺基)-喹啉，Zeneca)；BIBX-1382 (N8-(3-氯-4-氟-苯基)-N2-(1-甲基-哌啶-4-基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺，Boehringer Ingelheim)；PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-苯乙基)胺基]-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯酚)；(R)-6-(4-羥基苯基)-4-[(1-苯乙基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶)；CL-387785 (N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-6-喹啉基]-2-丁醯胺)；EKB-569 (N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲胺基)-2-丁烯醯胺) (Wyeth)；AG1478 (Pfizer)；AG1571 (SU 5271；Pfizer)；雙EGFR/HER2酪胺酸激酶抑制劑，諸如拉帕替尼(lapatinib) (TYKERB®、GSK572016或N-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]6[[[2-甲基磺醯基)乙基]胺基]甲基]-2-呋喃基]-4-喹啉基胺)。

化學治療劑亦包括「酪胺酸激酶抑制劑」，包括前述段落中所提及之EGFR靶向藥物；小分子HER2酪胺酸激酶抑制劑，諸如可購自Takeda之TAK165；CP-724,714，其為ErbB2受體酪胺酸激酶之經口選

擇性抑制劑(Pfizer及OSI)；雙HER抑制劑，諸如EKB-569 (可購自Wyeth)，其優先結合EGFR但抑制HER2及EGFR過度表現細胞；拉帕替尼(GSK572016；可購自Glaxo-SmithKline)，其為經口HER2及EGFR酪胺酸激酶抑制劑；PKI-166 (可購自Novartis)；pan-HER抑制劑，諸如卡奈替尼(canertinib) (CI-1033；Pharmacia)；Raf-1抑制劑，諸如可購自ISIS Pharmaceuticals之抑制Raf-1信號傳導之反義藥劑ISIS-5132；非HER靶向TK抑制劑，諸如甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEC®，可購自Glaxo SmithKline)；多靶向酪胺酸激酶抑制劑，諸如舒尼替尼(SUTENT®，可購自Pfizer)；VEGF受體酪胺酸激酶抑制劑，諸如凡塔藍尼(PTK787/ZK222584，可購自Novartis/Schering AG)；MAPK細胞外調節激酶I抑制劑CI-1040 (可購自Pharmacia)；喹唑啉，諸如PD 153035，4-(3-氯苯胺基)喹唑啉；吡啶并嘧啶；嘧啶并嘧啶；吡咯并嘧啶，諸如CGP 59326、CGP 60261及CGP 62706；吡啶并嘧啶，4-(苯基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；薑黃素(二阿魏醯基甲烷，4,5-雙(4-氟苯胺基)鄰苯二甲醯亞胺)；含有硝基噻吩部分之酪胺酸磷酸化抑制劑；PD-0183805 (Warner-Lambers)；反義分子(例如結合至HER編碼核酸之彼等反義分子)；喹啉(美國專利第5,804,396號)；德理夫斯汀(tryphostin) (美國專利第5,804,396號)；ZD6474 (Astra Zeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；pan-HER抑制劑，諸如CI-1033 (Pfizer)；Affinitac (ISIS 3521；Isis/Lilly)；甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEC®)；PKI 166(Novartis)；GW2016 (Glaxo SmithKline)；CI-1033 (Pfizer)；EKB-569 (Wyeth)；司馬西尼(Semaxinib) (Pfizer)；ZD6474 (AstraZeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；INC-1C11 (Imclone)、雷帕黴素(西羅莫司，RAPAMUNE®)；或如以下專利公開案中的任一者中所描述：美國專利第5,804,396號、WO 1999/09016 (American Cyanamid)、WO 1998/43960 (American Cyanamid)、WO

1997/38983 (Warner Lambert)、WO 1999/06378 (Warner Lambert)、WO 1999/06396 (Warner Lambert)、WO 1996/30347 (Pfizer, Inc)、WO 1996/33978 (Zeneca)、WO 1996/3397 (Zeneca) 及 WO 1996/33980 (Zeneca)。

化學治療劑亦包括地塞米松、干擾素、秋水仙鹼、氯苯胺啶、環孢靈、兩性黴素、甲硝噻唑、阿侖單抗、亞利崔托寧、別嘌呤醇、阿米福汀、三氧化二砷、天冬醯胺酶、活BCG、貝伐單抗、貝瑟羅汀、克拉屈濱、氯法拉濱(clofarabine)、阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa)、地尼介白素(denileukin)、右雷佐生(dexrazoxane)、阿法依泊汀(epoetin alfa)、依洛替尼(elotinib)、非格司亭(filgrastim)、乙酸組胺瑞林、替伊莫單抗(ibritumomab)、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、來那度胺(lenalidomide)、左旋咪唑(levamisole)、美司鈉(mesna)、甲氧沙林(methoxsalen)、諾龍(nandrolone)、奈拉濱(nelarabine)、諾非單抗(nofetumomab)、奧普瑞介白素(oprelvekin)、帕利夫明(palifermin)、帕米膦酸鹽、培加酶(pegademase)、培門冬酶(pegaspargase)、派非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、普卡黴素(plicamycin)、卞吩姆鈉(porfimer sodium)、奎納克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、沙格司亭(sargramostim)、替莫唑胺(temozolomide)、VM-26、6-TG、托瑞米芬(toremifene)、維甲酸(tretinoin)、ATRA、伐柔比星(valrubicin)、唑來膦酸鹽及唑來膦酸，及其醫藥學上可接受之鹽。

化學治療劑亦包括氫皮質酮、乙酸氫皮質酮、乙酸皮質酮、特戊酸替可的松、曲安奈德、曲安西龍醇、莫米松(mometasone)、安西奈德(amcinonide)、布地奈德、地奈德(desonide)、氟西奈德(flucinonide)、丙酮化氟新龍(flucinolone acetonide)、倍他米松(betamethasone)、倍他米松磷酸鈉、地塞米松、地塞米松磷酸鈉、氟

可龍(fluocortolone)、氫皮質酮-17-丁酸鹽、氫皮質酮-17-戊酸鹽、二丙酸阿氯米松、倍他米松戊酸鹽、倍他米松二丙酸鹽、潑尼卡酯(prednicarbate)、氯倍他松(clobetasone)-17-丁酸鹽、氯倍他索(clobetasol)-17-丙酸鹽、氟可龍(fluocortolone)己酸鹽、氟可龍特戊酸鹽及氟潑尼定(fluprednidene)乙酸鹽；免疫選擇性消炎肽(ImSAID)，諸如苯丙胺酸-麩醯胺酸-甘胺酸(FEG)及其D-異構形式(feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC)；抗風濕病藥物，諸如硫唑嘌呤、環孢素(環孢靈A)、D-青黴胺、金鹽、羥基氯奎、來氟米特二甲胺四環素(leflunomide/minocycline)、柳氮磺胺吡啶；腫瘤壞死因子 α (TNF α)阻斷劑，諸如依那西普(Enbrel)、英利昔單抗(Remicade)、阿達木單抗(Humira)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(Cimzia)、戈利木單抗(golimumab) (Simponi)；介白素1 (IL-1)阻斷劑，諸如阿那白滯素(anakinra) (Kineret)；T細胞共刺激阻斷劑，諸如阿巴西普(abatacept) (Orencia)；介白素6 (IL-6)阻斷劑，諸如托西利單抗(tocilizumab) (ACTEMERA®)；介白素13 (IL-13)阻斷劑，諸如雷布瑞奇單抗(lebrikizumab)；干擾素 α (IFN)阻斷劑，諸如隆塔力單抗(Rontalizumab)； β 7整合素阻斷劑，諸如rhuMAb β 7；IgE路徑阻斷劑，諸如抗M1引子；分泌同源三聚LTa3及膜結合異三聚體LTa1/ β 2阻斷劑，諸如抗淋巴毒素 α (LTa)；放射性同位素(例如At211、I131、I125、Y90、Re186、Re188、Sm153、Bi212、P32、Pb212及Lu之放射性同位素)；混雜研究劑，諸如噻普拉汀(thioplatin)、PS-341、苯丁酸鹽、ET-18-OCH3或法呢基轉移酶抑制劑(L-739749、L-744832)；多酚，諸如槲皮素、白藜蘆醇、白皮杉醇、表沒食子兒茶素沒食子酸酯、茶黃素、黃烷醇、原花青素、樺木酸及其衍生物；自噬抑制劑，諸如氯奎； δ -9-四氫大麻酚(屈大麻酚，MARINOL®)； β -拉帕酮；拉帕醇；秋水仙鹼；樺木酸；乙醯基喜樹鹼、東莨菪素及9-胺基喜樹

鹼；鬼臼毒素；喃氟啉(UFTORAL®)；貝瑟羅汀(TARGRETIN®)；雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽(例如BONEFOS®或OSTAC®)、依替膦酸鹽(DIDROCAL®)、NE-58095、唑來膦酸/唑來膦酸鹽(ZOMETA®)、阿侖膦酸鹽(FOSAMAX®)、帕米膦酸鹽(AREDIA®)、替魯膦酸鹽(SKELID®)或利塞膦酸鹽(ACTONEL®)；及表皮生長因子受體(EGF-R)；疫苗，諸如THERATOPE®疫苗；哌立福新(perifosine)，COX-2抑制劑(例如塞內昔布或依他昔布)，蛋白酶體抑制劑(例如PS341)；CCI-779；替吡法尼(R11577)；索拉非尼，ABT510；Bcl-2抑制劑，諸如奧利默森鈉(GENASENSE®)；匹蒽醌；法呢基轉移酶抑制劑，諸如洛那法尼(lonafarnib) (SCH 6636，SARASARTM)；及以上中的任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物；以及以上中之兩者或兩者以上之組合，諸如CHOP，其為環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼、及潑尼龍之組合療法之縮寫；及FOLFOX，其為用奧沙利鉑(ELOXATINTM)與5-FU及甲醯四氫葉酸之組合的治療方案之縮寫。

化學治療劑亦包括具有止痛、解熱及消炎效果之非類固醇消炎藥。NSAID包括酶環加氧酶之非選擇性抑制劑。NSAID之特定實例包括阿司匹林；丙酸衍生物，諸如布洛芬、非諾洛芬、酮基布洛芬、氟比洛芬、奧沙普嗪及萘普生；乙酸衍生物，諸如吲哚美辛、舒林酸、依託度酸、雙氯芬酸；烯醇酸衍生物，諸如吡羅昔康、美洛昔康、替諾昔康、屈噁昔康、氯諾昔康及伊索昔康；芬那酸衍生物，諸如甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、托芬那酸；及COX-2抑制劑，諸如塞內昔布、依他昔布、盧米羅可、帕瑞昔布、羅非昔布、羅非昔布及伐地昔布。NSAID可指示用於諸如以下之病狀之症狀緩解：類風濕性關節炎、骨關節炎、發炎關節病、僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎、萊特氏症候群(Reiter's syndrome)、急性痛風、痛經、轉移性骨痛、頭痛及偏頭痛、手術後疼痛、歸因於發炎及組織損傷之輕度至中度疼痛、

發熱、腸梗阻及腎絞痛。

在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與以下一起投與：PARP抑制劑(例如奧拉帕尼(Olaparib)、如卡帕瑞(Rucaparib)、尼拉帕尼(Niraparib)、西地尼布(Cediranib)、BMN673、維利帕尼(維利帕尼))、曲貝替定(Trabectedin)、白蛋白結合型太平洋紫杉醇(蛋白結合太平洋紫杉醇，ABRAXANE)、特伯納尼(Trebananib)、帕唑帕尼(Pazopanib)、西地尼布、帕博西里(Palbociclib)、依維莫司、氟嘧啶(例如FOLFOX、FOLFIRI)、IFL、瑞戈非尼(regorafenib)、羅利辛(Reolysin)、愛甯達(Alimta)、載卡迪(Zykadia)、舒癌特(Sutent)、托瑞斯(Torisel) (坦羅莫司(temsirolimus))、因塔(Inlyta) (阿西替尼，Pfizer)、阿飛尼妥(Afinitor) (依維莫司，Novartis)、雷沙瓦(Nexavar) (索拉非尼，Onyx/Bayer)、維曲特(Votrient)、帕唑帕尼、阿西替尼、IMA-901、AGS-003、卡博替尼(cabozantinib)、長春氟寧(Vinflunine)、Hsp90抑制劑(例如阿帕特新(apatorsin))、Ad-GM-CSF (CT-0070)、替莫唑胺(Temazolomide)、IL-2、IFNa、長春鹼、沙洛米得(Thalomid)、達卡巴嗪、環磷醯胺、來那度胺、氮胞苷、來那度胺、硼替佐米(bortezomid) (VELCADE)、胺柔比星、卡非佐米(carfilzomib)、普拉曲沙(pralatrexate)及/或恩紮妥林(enzastaurin)。

在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與PD-1軸結合拮抗劑一起投與。PD-1軸結合拮抗劑包括(但不限於) PD-1結合拮抗劑、PD-L1結合拮抗劑及PD-L2結合拮抗劑。「PD-1」之替代名稱包括CD279及SLEB2。「PD-L1」之替代名稱包括B7-H1、B7-4、CD274及B7-H。「PD-L2」之替代名稱包括B7-DC、Btde及CD273。在一些實施例中，PD-1、PD-L1及PD-L2為人類PD-1、PD-L1及PD-L2。在一些實施例中，PD-1結合拮抗劑為抑制PD-1與其配位

體結合搭配物之結合的分子。在一特定態樣中，PD-1配位體結合搭配物為PD-L1及/或PD-L2。在另一實施例中，PD-L1結合拮抗劑為抑制PD-L1與其結合搭配物之結合的分子。在一特定態樣中，PD-L1結合搭配物為PD-1及/或B7-1。在另一實施例中，PD-L2結合拮抗劑為抑制PD-L2與其結合搭配物之結合的分子。在一特定態樣中，PD-L2結合搭配物為PD-1。拮抗劑可為抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白質或寡肽。在一些實施例中，PD-1結合拮抗劑為抗PD-1抗體(例如人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體)。在一些實施例中，抗PD-1抗體係選自由以下組成之群：MDX-1106 (尼沃單抗(nivolumab)，OPDIVO)、Merck 3475 (MK-3475，派立珠單抗，KEYTRUDA)、CT-011 (皮立珠單抗(Pidilizumab))、MEDI-0680 (AMP-514)、PDR001、REGN2810、BGB-108及BGB-A317。在一些實施例中，PD-1結合拮抗劑為免疫黏附素(例如包含PD-L1或PD-L2之融合至恆定區(例如免疫球蛋白序列之Fc區)的細胞外或PD-1結合部分的免疫黏附素)。在一些實施例中，PD-1結合拮抗劑為AMP-224。在一些實施例中，PD-L1結合拮抗劑為抗PD-L1抗體。在一些實施例中，抗PD-L1結合拮抗劑係選自由 YW243.55.S70、MPDL3280A (阿特唑單抗(atezolizumab))、MEDI4736 (德瓦魯單抗(durvalumab))、MDX-1105及MSB0010718C (艾維路單抗(avelumab))組成之群。MDX-1105，亦稱為BMS-936559，為WO2007/005874中所描述之抗PD-L1抗體。抗體YW243.55.S70 (重鏈及輕鏈可變區序列分別顯示在SEQ ID NO 20及21中)為WO 2010/077634 A1中描述之抗PD-L1。MDX-1106，亦稱為MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558或尼沃單抗，為WO2006/121168中描述之抗PD-1抗體。Merck 3475，亦稱為MK-3475、SCH-900475或派立珠單抗，為WO2009/114335中描述之抗PD-1抗體。CT-011，亦稱為hBAT、hBAT-1或皮立珠單抗，為

WO2009/101611中描述之抗PD-1抗體。AMP-224，亦稱為B7-DCIg，為WO2010/027827及WO2011/066342中描述之PD-L2-Fc融合可溶受體。在一些實施例中，抗PD-1抗體為MDX-1106。「MDX-1106」之替代名稱包括MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558或尼沃單抗。在一些實施例中，抗PD-1抗體為尼沃單抗(CAS登記號：946414-94-4)。

在一些實施例中，本文所描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與針對活化共刺激分子之促效劑一起投與。在一些實施例中，活化共刺激分子可包括CD40、CD226、CD28、GITR、CD137、CD27、HVEM或CD127。在一些實施例中，針對活化共刺激分子之促效劑為結合至CD40、CD226、CD28、OX40、GITR、CD137、CD27、HVEM或CD127之促效劑抗體。在一些實施例中，本文所描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與針對抑制共刺激分子之拮抗劑一起投與。在一些實施例中，抑制共刺激分子可包括CTLA-4 (亦稱為CD152)、PD-1、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7-H3、B7-H4、IDO、TIGIT、MICA/B或精胺酸酶。在一些實施例中，針對抑制共刺激分子之拮抗劑為結合至CTLA-4、PD-1、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3 (例如LAG-3-IgG融合蛋白(IMP321))、B7-H3、B7-H4、IDO、TIGIT、MICA/B或精胺酸酶之拮抗劑抗體。

在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與針對CTLA-4 (亦稱為CD152)之拮抗劑(例如阻斷抗體)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與伊匹單抗(亦稱為MDX-010、MDX-101或Yervoy®)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體或複合物)可與曲美單抗(亦稱為替西單抗或CP-675,206)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與針對B7-H3 (亦稱為CD276)之拮抗劑(例如阻斷抗體)一起投與。在一些實施例

中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與MGA271一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與針對TGF β 之拮抗劑(例如美泊珠單抗(metelimumab) (亦稱為CAT-192)、福萊索單抗(fresolimumab) (亦稱為GC1008)或LY2157299)一起投與。

在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與包含表現嵌合抗原受體(CAR)之T細胞(例如細胞毒性T細胞或CTL)之授受性轉移的治療一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與UCART19一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與WT128z一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與KTE-C19 (Kite)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與CTL019 (Novartis)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與包含有包含顯性陰性TGF β 受體(例如顯性陰性TGF β II型受體)之T細胞之授受性轉移的治療一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與包含HERCREEM方案(參見例如ClinicalTrials.gov識別符NCT00889954)之治療一起投與。

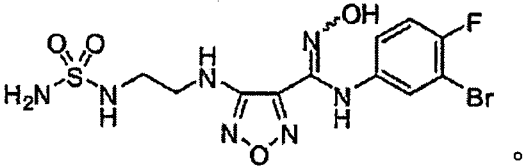
在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與針對CD19之拮抗劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與MOR00208一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與針對CD38之拮抗劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與達土木單抗(daratumumab)一起投與。

在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與針對CD137 (亦稱為TNFRSF9、4-1BB或ILA)之促效劑(例如活

化抗體)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與優瑞路單抗(urelumab) (亦稱為BMS-663513)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與針對CD40之促效劑(例如活化抗體)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與CP-870893一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與針對OX40 (亦稱為CD134)之促效劑(例如活化抗體)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與不同抗OX40抗體(例如AgonOX)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與針對CD27之促效劑(例如活化抗體)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與CDX-1127一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與針對吡啶胺-2,3-雙加氧酶(IDO)之拮抗劑一起投與。在一些實施例中，其中IDO拮抗劑為1-甲基-D-色胺酸(亦稱為1-D-MT)。

在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與針對CD137 (亦稱為TNFRSF9、4-1BB或ILA)之促效劑(例如活化抗體)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與優瑞路單抗(亦稱為BMS-663513)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與針對CD40之促效劑(例如活化抗體)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與CP-870893或RO7009789一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與針對OX40 (亦稱為CD134)之促效劑(例如活化抗體)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與針對CD27之促效劑(例如活化抗體)一起投與。

在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與CDX-1127 (亦稱為瓦里木單抗(varlilumab))一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與針對吲哚胺-2,3-雙加氧酶(IDO)之拮抗劑一起投與。在一些實施例中，其中IDO拮抗劑為1-甲基-D-色胺酸(亦稱為1-D-MT)。在一些實施例中，IDO拮抗劑為WO2010/005958 (其內容藉由記錄明確地併入本文中)中顯示之IDO拮抗劑。在一些實施例中，IDO拮抗劑為4-({2-[(胺基磺醯基)胺基]乙基}胺基)-N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羥基-1,2,5-噁二唑-3-甲脒(例如如WO2010/005958之實例23中所描述)。在一些實施例中，IDO拮抗劑為



在一些實施例中，IDO拮抗劑為INCB24360。在一些實施例中，IDO拮抗劑為因多莫得(Indoximod) (1-甲基-色胺酸之D異構體)。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與抗體-藥物結合物一起投與。在一些實施例中，抗體-藥物結合物包含美坦辛或單甲基奧瑞他汀E (monomethyl auristatin E; MMAE)。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與抗NaPi2b抗體-MMAE結合物(亦稱為DNIB0600A、RG7599或利伐吐珠單抗維多汀(lifastuzumab vedotin))一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與曲妥珠單抗恩他新(亦稱為T-DM1、阿多-曲妥珠單抗恩他新(ado-trastuzumab emtansine)或KADCYLA®, Genentech)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與抗MUC16抗體-MMAE結合物DMUC5754A一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多

肽(例如抗體)或複合物可與抗MUC16抗體MMAE結合物DMUC4064A一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與靶向內皮素B受體(EDNBR)之抗體-藥物結合物(例如針對EDNBR的與MMAE結合之抗體)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與靶向淋巴細胞抗原6複合物基因座E (Ly6E)之抗體-藥物結合物(例如針對Ly6E之與MMAE結合之抗體(亦稱為DLYE5953A))一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與保納珠單抗維多汀(polatuzumab vedotin)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與靶向CD30之抗體-藥物結合物一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與ADCETRIS (亦稱為貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin))一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與保納珠單抗維多汀一起投與。

在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與血管生成抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與針對VEGF (例如VEGF-A)之抗體一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與貝伐單抗(亦稱為AVASTIN®, Genentech)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與針對血管生成素2 (亦稱為Ang2)之抗體一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與MEDI3617一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與針對VEGFR2之抗體一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與雷莫蘆單抗(ramucirumab)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)

或複合物可與VEGF受體融合蛋白一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與阿柏西普(aflibercept)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與齊夫-阿柏西普(ziv-aflibercept) (亦稱為VEGF捕獲劑或Zaltrap®)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與針對VEGF及Ang2之雙特異性抗體一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與RG7221 (亦稱為瓦努西單抗(vanucizumab))一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與血管生成抑制劑一起及與PD-1軸結合拮抗劑(例如PD-1結合拮抗劑，諸如抗PD-1抗體；PD-L1結合拮抗劑，諸如抗PD-L1抗體；及PD-L2結合拮抗劑，諸如抗PD-L2抗體)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與貝伐單抗及PD-1軸結合拮抗劑(例如PD-1結合拮抗劑，諸如抗PD-1抗體；PD-L1結合拮抗劑，諸如抗PD-L1抗體；及PD-L2結合拮抗劑，諸如抗PD-L2抗體)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與貝伐單抗及MDX-1106 (尼沃單抗，OPDIVO)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與貝伐單抗及Merck 3475 (MK-3475，派立珠單抗，KEYTRUDA)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與貝伐單抗及CT 011 (皮立珠單抗)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與貝伐單抗及MEDI-0680 (AMP-514)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與貝伐單抗及PDR001一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與貝伐單抗及REGN2810一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗

原結合多肽(例如抗體)或複合物可與貝伐單抗及BGB-108一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與貝伐單抗及BGB-A317一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與貝伐單抗及YW243.55.S70一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與貝伐單抗及MPDL3280A一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與貝伐單抗及MEDI4736一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與貝伐單抗及MDX-1105一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與貝伐單抗及MSB0010718C (艾維路單抗)一起投與。

在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與抗贅生性藥劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與靶向CSF-1R (亦稱為M-CSFR或CD115)之藥劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與抗CSF-1R抗體(亦稱為IMC-CS4或LY3022855)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與抗CSF-1R抗體RG7155 (亦稱為RO5509554或艾瑪圖單抗(emactuzumab))一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與干擾素(例如干擾素 α 或干擾素 γ)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與羅飛龍-A (Roferon-A) (亦稱為重組干擾素 α -2a)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與GM-CSF (亦稱為重組人類顆粒球巨噬細胞群落刺激因子、rhu GM-CSF、沙格司亭或Leukine®)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與IL-2 (亦稱

為阿地介白素或Proleukin®)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與IL-12一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與IL27一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與IL-15一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與ALT-803一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與靶向CD20之抗體一起投與。在一些實施例中，靶向CD20之抗體為歐比托珠單抗(obinutuzumab) (亦稱為GA101或Gazyva®)或利妥昔單抗。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與靶向GITR之抗體一起投與。在一些實施例中，靶向GITR之抗體為TRX518。在一些實施例中，靶向GITR之抗體為MK04166 (Merck)。

在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與布魯頓氏酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase; BTK)之抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與依魯替尼(ibrutinib)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與異檸檬酸去氫酶1 (IDH1)及/或異檸檬酸去氫酶2 (IDH2)之抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與AG-120 (Agiros)一起投與。

在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與歐比托珠單抗及PD-1軸結合拮抗劑(例如PD-1結合拮抗劑，諸如抗PD-1抗體；PD-L1結合拮抗劑，諸如抗PD-L1抗體；及PD-L2結合拮抗劑，諸如抗PD-L2抗體)一起投與。

在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與癌症疫苗一起投與。在一些實施例中，癌症疫苗為肽癌症疫

苗，在一些實施例中，其為人類化肽疫苗。在一些實施例中，肽癌症疫苗為多價長肽、多肽、肽混合物、雜合肽或肽脈衝樹突狀細胞疫苗(參見例如Yamada等人, *Cancer Sci*, 104:14-21, 2013)。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與佐劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與包含TLR促效劑(例如聚-ICLC (亦稱為Hiltonol®)、LPS、MPL或CpG ODN)之治療一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與腫瘤壞死因子(TNF) α 一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與IL-1一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與HMGB1一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與IL-10拮抗劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與IL-4拮抗劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與IL-13拮抗劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與IL-17拮抗劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與HVEM拮抗劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與ICOS促效劑一起投與(例如藉由投與ICOS-L或針對ICOS之促效劑抗體)。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與靶向CX3CL1之治療一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與靶向CXCL9之治療一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與靶向CXCL10之治療一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與靶向CCL5之治療一起投與。在一些實施例中，本文中描述之

抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與LFA-1或ICAM1促效劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與選擇素促效劑一起投與。

在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與B-Raf之抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與維羅非尼(vemurafenib) (亦稱為Zelboraf®)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與達拉菲尼(dabrafenib) (亦稱為Tafinlar®)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與恩拉菲尼(encorafenib) (LGX818)一起投與。

在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與EGFR抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與埃羅替尼(亦稱為Tarceva®)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與EGFR-T790M之抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與吉非替尼一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與阿法替尼(afatinib)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與西妥昔單抗(亦稱為Erbitux®)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與帕尼單抗(亦稱為Vectibix®)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與羅西替尼(rociletinib)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與AZD9291一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與MEK (諸如MEK1 (亦稱為MAP2K1)及/或MEK2 (亦稱為MAP2K2))之抑制劑一起投與。在一些

實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與考比替尼(cobimetinib) (亦稱為GDC-0973或XL-518)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與曲美替尼(trametinib) (亦稱為Mekinist®)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與畢尼替尼(binimetinib)一起投與。

在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與B-Raf之抑制劑(例如維羅非尼或達拉菲尼)及MEK (例如MEK1及/或MEK2)之抑制劑(例如考比替尼或曲美替尼)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與ERK (例如ERK1/2)之抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與GDC-0994一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與B-Raf之抑制劑、MEK之抑制劑及ERK1/2之抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與EGFR之抑制劑、MEK之抑制劑及ERK1/2之抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與一或多種MAP激酶路徑抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與CK127一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與K-Ras之抑制劑一起投與。

在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與c-Met之抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與奧那組單抗(onartuzumab) (亦稱為MetMAb)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與間變性淋巴瘤激酶(ALK)之抑制劑一起投

與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與AF802 (亦稱為CH5424802或艾樂替尼(alectinib))一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與克卓替尼(crizotinib)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與色瑞替尼(ceritinib)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)之抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與布帕昔布(buparlisib) (BKM-120)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與皮克立西(pictilisib) (亦稱為GDC-0941)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與布帕昔布(亦稱為BKM-120)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與哌立福新(亦稱為KRX-0401)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)之 δ -選擇性抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與艾德斯布(idelalisib) (亦稱為GS-1101或CAL-101)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與泰尼西布(taselisib) (亦稱為GDC-0032)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與BYL-719一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與Akt之抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與MK2206一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與GSK690693一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與伊巴替布(ipatasertib) (亦稱為GDC-0068)一

起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與mTOR之抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與西羅莫司(亦稱為雷帕黴素)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與坦羅莫司(亦稱為CCI-779或Torisel®)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與依維莫司(亦稱為RAD001)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與瑞達莫司(ridaforolimus) (亦稱為AP-23573、MK-8669或德佛利姆(deforolimus))一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與OSI-027一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與AZD8055一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與INK128一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與雙重PI3K/mTOR抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與XL765一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與GDC-0980一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與BEZ235 (亦稱為NVP-BEZ235)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與BGT226一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與GSK2126458一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與PF-04691502一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與PF-05212384 (亦稱為PKI-587)一起投與。

在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合

物可與選擇性降解雌激素受體之藥劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與GDC-0927一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與HER3之抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與多利戈單抗(duligotuzumab)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與LSD1之抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與MDM2之抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與BCL2之抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與維托拉斯(venetoclax)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與CHK1之抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與GDC-0575一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與活化豪豬信號傳導路徑之抑制劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與ERIVEDGE一起投與。

在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與放射療法一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與吉西他濱一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與白蛋白結合型-太平洋紫杉醇(ABRAXANE)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與曲妥珠單抗一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與TVEC一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與IL27一起投與。在一些實施例中，本文中描述之

抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與環磷醯胺一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與將T細胞募集至腫瘤之藥劑一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與利瑞路單抗(lirilumab)(IPH2102/BMS-986015)一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與艾德斯布一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與靶向CD3及CD20之抗體一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與REGN1979一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與靶向CD3及CD19之抗體一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與布林莫單抗(blinatumomab)一起投與。

在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與溶瘤病毒一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與卡鉑及白蛋白結合型-太平洋紫杉醇一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與卡鉑及太平洋紫杉醇一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與順鉑及培美曲塞一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與順鉑及吉西他濱一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與FOLFOX一起投與。在一些實施例中，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物可與FOLFIRI一起投與。

上文提及之此類組合療法包涵組合投與(其中兩種或兩種以上治療劑包括在同一或單獨調配物中)，及單獨投與，在此情況下，本文中描述之抗原結合多肽(例如抗體)或複合物之投與可在額外治療劑及/

或佐劑之投與之前、同時及/或之後出現。本發明之抗體或複合物亦可與放射療法組合使用。

本發明之抗體或複合物(及任何額外治療劑)可藉由任何適合之方式投與，包括非經腸、肺內、鼻內及視需要針對局部治療，病灶內投與。非經腸輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投與。視投與之短期或長期性而定，給藥可藉由任何適合之途徑(例如藉由注射，諸如靜脈內或皮下注射)。本文中涵蓋各種給藥時程，包括(但不限於)單次投藥或經各個時間點多次投藥、快速投藥及脈衝式輸注。

本發明之抗體或複合物以符合良好醫學實務之方式調配、給藥及投與。在此情形下考慮之因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症起因、藥劑遞送位點、投藥方法、投藥時程及醫學從業者已知之其他因素。抗體或複合物無需但視情況與一或多種當前用於預防或治療所述病症之藥劑一起調配。此類其他藥劑之有效量視存在於調配物中之抗體之量、病症或治療之類型及如上文所論述之其他因素而定。此等藥劑一般以與本文所描述相同之劑量且用如本文所描述之投與途徑使用，或以本文描述劑量之約1%至99%使用，或以任何劑量且憑經驗/臨床上確定為適當之任何途徑使用。

為了預防或治療疾病，本發明之抗體或複合物之合適劑量(當單獨或與一或多種其他額外治療劑組合使用時)將視待治療之疾病的類型、抗體之類型、疾病之嚴重性及進程、出於預防或治療目的投與抗體、先前療法、患者之臨床病史及對抗體之反應及主治醫師之判斷而定。一次性或歷經一系列治療向患者適當地投與抗體或複合物。視疾病之類型及嚴重性而定，約1 $\mu\text{g/kg}$ 至40 mg/kg 抗體或複合物可為向患者投與之初始候選劑量，無論例如藉由一或多種單獨投與或藉由連續

輸注。視上文所提及之因素而定，一種典型日劑量可在約1 $\mu\text{g/kg}$ 至100 mg/kg 或100 mg/kg 以上之範圍內。對於歷經數天或更長時間之重複投與，視病狀而定治療一般將持續至疾病症狀之所需抑制發生為止。此類劑量可間歇地投與，例如每週或每三週(例如以使得患者接受約二至約二十或例如約六劑抗體)。可投與初始較高起始劑量，隨後投與一或多個較低劑量。然而，其他給藥方案可為適用的。此療法之進程容易藉由習知技術及分析來監測。

Tie2促效劑之用途

在某些實施例中，本申請案提供治療或預防哺乳動物之疾病或病症之方法，其包含向該哺乳動物投與治療有效量之結合至Tie 2之促效劑抗原結合複合物。在某些實施例中，如本文所描述之Tie2促效劑可用於刺激血管生成，且可用於促進血管生成合乎需要之各種臨床情況中。此類適應症之非限制性實例包括再生組織之血管形成、缺血性四肢病、大腦缺血、血管發炎病狀(包括動脈硬化)、無血管壞死、刺激毛髮生長及勃起困難。在某些實施例中，如本文所描述之Tie2促效劑可用於降低血管滲透性，例如在洩漏血管之部位處。此類方法可用於各種臨床情況中，其非限制性實例包括中風、黃斑變性、黃斑水腫、淋巴水腫、血-視網膜障壁破壞、血腦障壁破壞(例如在化學治療期間)及腫瘤血管標準化，以促進藥物遞送及增加放射敏感性。在某些實施例中，如本文所描述之Tie2促效劑可用於抑制內皮細胞之細胞凋亡。此類方法可用於各種臨床情況中，其非限制性實例包括腎臟纖維化、中風、黃斑變性及糖尿病併發症(例如在腎臟、眼部、皮膚及/或四肢中)。在其他實施例中，如本文所描述之Tie2促效劑可用於刺激傷口癒合。

篩選分析

本文亦提供鑑定具有促效劑活性之多肽之方法。特定言之，當

以個別多肽(例如個別抗體、抗體片段、配位體等)形式表現時抗原結合多肽可不具有促效劑活性，然而當同一多肽在如本文所描述之多聚複合物的情況下呈現時，複合物可展示促效劑活性。因此，藉由篩選個別多肽之促效劑活性，可存在作為假陰性丟棄之多種候選物，例如當含於複合物中時具有充當促效劑之能力但當以分離形式呈現時不展示此類活性之多肽。因此，如本文所描述之抗原結合複合物可在候選多肽之初始篩選中使用以鑑定具有促效劑活性之彼等多肽。

因此，在某些實施例中，本申請案提供用於鑑定具有促效劑活性之抗原結合多肽(或抗原結合複合物)的新穎方法。方法包括提供複數種如本文所描述之抗原結合複合物，針對細胞表面受體篩選抗原結合複合物，及選擇對細胞表面受體具有促效劑活性之抗原結合複合物。在某些實施例中，抗原結合複合物可以胺基酸序列彼此不同之抗原結合複合物庫形式提供。此類庫為鑑定結合至細胞表面受體且對細胞表面受體具有促效劑活性之抗原結合複合物提供極其適用的資源。

在某些實施例中，適用於此類篩選分析之抗原結合複合物可為各抗原結合複合物包含單特異性二價抗體之六聚體的庫，其中給定複合物中之各抗體相同，且各六聚複合物含有結合至同一標靶之不同抗體，例如基本上為提高至給定細胞表面標靶的單特異性抗體之六聚複合物之庫。此類庫將適用於例如鑑定結合至細胞表面受體且促效該受體之抗體(或抗原結合複合物)。

在某些實施例中，適用於此類篩選分析之抗原結合複合物可為各抗原結合複合物包含二價抗體之六聚體的庫，其中各複合物包含結合至兩個不同標靶之至少兩種不同抗體，且各複合物含有結合至相同兩個標靶之不同抗體。舉例而言，此類庫可含有結合至細胞表面受體1之抗體之混合物及結合至細胞表面受體2之抗體之混合物。篩選此類型的庫將適用於例如鑑定將促效雜二聚細胞表面受體且可通知將促效

受體對之雙特異性抗體之產生的抗體組合。

在其他實施例中，本申請案提供增加抗原結合多肽之促效劑活性之方法。在某些實施例中，方法包含提供包含針對細胞表面受體之抗原結合區及Fc區的抗原結合多肽，且將修飾引入至Fc區中，其中修飾增強抗原結合多肽之複合物形成(包括例如六聚體形成)，且其中與複合物之個別次單位相比，複合物具有增加之對抗原結合多肽所結合之細胞表面受體的促效劑活性。

本文中描述之抗原結合複合物或抗原結合多肽可藉由此項技術中已知之各種分析針對其物理/化學特性及生物功能表征。舉例而言，如本文中所例示，六聚體形成可例如使用尺寸排外層析法(SEC)來分析以監測單體及多聚(例如六聚)複合物之不同滯留時間。

在一些實施例中，包含本發明之抗原結合多肽之組合物可包含呈單體及多聚(例如六聚)形式的抗原結合多肽。如本文所描述，某些經修飾抗原結合多肽可包含一定百分比之呈溶液之多聚物質(例如六聚體)。然而，如本文中所例示，某些經修飾抗原結合多肽可在不存在FcR介導之交聯的情況下促進強T細胞增殖(例如與對照(諸如無修飾之抗原結合多肽)相比，更強增殖反應)，儘管主要或僅形成呈溶液之單體物質。

在某些實施例中，抗原結合複合物或抗原結合多肽可藉由一系列分析表徵，包括(但不限於) N端定序、胺基酸分析、非變性尺寸排除高壓液相層析(HPLC)、質譜、離子交換層析法及番木瓜蛋白酶消化。

在某些實施例中，可分析抗原結合複合物或抗原結合多肽之生物活性，諸如抗原結合活性。抗原結合分析在此項技術中已知且可在本文中使用，包括例如使用諸如西方墨點之技術的任何直接或競爭性結合分析、放射免疫分析、ELISA (酶聯免疫吸附分析)、「夾層」免

疫分析、免疫沈澱分析、螢光免疫分析及蛋白質A免疫分析。

在其他實施例中，可分析本文中描述之抗原結合複合物或抗原結合多肽之促效劑活性。在某些實施例中，可藉由分析與當添加配位體時相比，當在細胞培養期間添加抗原結合複合物或多肽時視配位體而生長之細胞是否將以相同方式生長來確定本文中描述之抗原結合複合物或抗原結合多肽之促效劑活性。若細胞以相同或以類似方式生長，則抗原結合複合物或多肽經確定為具有促效劑活性。在某些實施例中，可藉由分析與當添加配位體時相比，當在細胞培養期間添加抗原結合複合物或多肽時，具有固有配位體依賴性活性(不限於生長)之細胞株是否顯示相同反應來確定本文中描述之抗原結合複合物或抗原結合多肽之促效劑活性。若細胞株顯示與對配位體之反應相同或類似的反應，則抗原結合複合物或多肽經確定為具有促效劑活性。

在某些實施例中，能夠轉導上述細胞生長信號之細胞表現對細胞表面上之配位體起反應的受體。當配位體(或促效劑抗原結合複合物或多肽)結合至受體時此等細胞轉導細胞生長信號。在某些實施例中，適用於篩選促效劑活性之細胞在配位體結合至細胞上之細胞表面受體後激增或轉導信號。在其他實施例中，當細胞表面受體為不將信號轉導至細胞中之受體時，則藉由融合非轉導受體之細胞外結構域(例如配位體結合結構域)至轉導信號之受體之細胞內結構域而製得的嵌合受體將信號轉導至細胞中。適用於藉由與配位體結合受體融合來構築嵌合受體之受體包括轉導信號之任何受體，包括例如G-CSF受體、mpl、neu、GM-CSF受體、EPO受體、c-Kit及FLT-3受體。用於表現此類受體之細胞包括例如BaF3、NFS60、FDCP-1、FDCP-2、CTLL-2、DA-1及KT-3。

在某些實施例中，促效劑活性指由在細胞中誘導特異性反應(諸如藉由傳輸信號至細胞中誘導某一生理活性之改變)之配位體(或抗原

結合複合物或多肽)結合所引起之任何活性。此類生理活性包括例如生長活性、生長誘導之活性、存活活性、分化活性、分化誘導之活性、轉錄活性、膜輸送活性、結合活性、蛋白水解活性、磷酸化/去磷酸化活性、氧化-還原活性、轉移活性、核分解活性、脫水活性、細胞死亡誘導之活性及細胞凋亡誘導之活性。

本文中描述之促效劑活性可藉由熟習此項技術者已知之方法確定。舉例而言，促效劑活性可藉由使用細胞生長作為指示物之方法來評估。更確切而言，將促效劑活性待確定之抗原結合複合物或多肽添加至顯示促效劑依賴性生長之細胞中，且培養細胞。隨後，添加視活細胞計數而定在特定波長下顯示顯色反應之試劑(諸如WST-8)，且量測吸光度。可使用量測之吸光度作為指示物確定促效劑活性。

在某些實施例中，使用可在曝露於配位體(或抗原結合複合物或多肽)後監測細胞中之定量及/或定性變化之指示物確定促效劑活性。舉例而言，有可能使用無細胞分析指示物、基於細胞之分析指示物、基於組織之分析指示物及活體內分析指示物。可在無細胞分析中使用之指示物包括酶促反應、蛋白質、DNA或RNA之定量及/或定性變化。此類酶促反應包括例如胺基酸轉移、糖轉移、脫水、脫氫及基質裂解。或者，可在無細胞分析中使用蛋白質磷酸化、去磷酸化、二聚、多聚、水解及解離；DNA或RNA擴增、裂解及延伸作為指示物。舉例而言，可使用信號轉導路徑下游之蛋白質磷酸化作為偵測指示物。可在基於細胞之分析中使用細胞表型之變化，例如產物之定量及/或定性變化、生長活性之變化、細胞數目之變化、形態變化或細胞特性之變化作為指示物。產物包括例如分泌蛋白質、表面抗原、細胞內蛋白質及mRNA。形態變化包括例如枝晶形成及/或枝晶數目之變化、細胞平度之變化、細胞伸長/軸向比率之變化、細胞尺寸之變化、細胞內結構之變化、細胞群體之異質性/均質性及細胞密度之變

化。此類形態變化可在顯微鏡下觀測。用作指示物之細胞特性包括錨定依賴性、細胞因子依賴性反應、激素依賴性、抗性、細胞活動性、細胞移動活性、脈衝活性及細胞內物質之變化。細胞活動性包括細胞浸潤活性及細胞移動活性。細胞內物質之變化包括例如酶活性、mRNA含量、細胞內信號傳導分子(諸如 Ca^{2+} 及cAMP)之含量及細胞內蛋白質含量之變化。當使用細胞膜受體時，藉由受體刺激誘導之細胞增殖活性之變化可用作指示物。在基於組織之分析中使用之指示物包括適合個體組織之功能變化。在活體內分析中，其為組織重量之變化、血液系統之變化(例如血細胞計數、蛋白質含量或酶活性之變化)、電解質含量之變化及循環系統之變化(例如血壓或心跳速率之變化)。

用於量測此類偵測指示物之任何適合之方法可與本文所描述之方法結合使用。舉例而言，可使用吸光度、發光、顯色、螢光、放射能、螢光偏振、表面電漿子共振信號、時差式螢光、質量、吸光光譜、光散射及螢光共振能量轉移。此等量測方法為熟習此項技術者已知且可視目的而定適當選擇。舉例而言，吸光光譜可藉由使用習知光度計、板讀取器等獲得；發光可用光度計等量測；及螢光可用螢光計等量測。質量可經質譜儀測定。視放射的類型而定放射能可用諸如 γ 計數器之裝置測定。螢光偏振可用BEACON (TaKaRa)量測。表面電漿子共振信號可用BIAcore獲得。時差式螢光、螢光共振能量轉移等可用ARVO等量測。此外，亦可使用流式細胞儀來量測。有可能使用以上方法中之一者來量測兩種或兩種以上不同類型之偵測指示物。亦可藉由同時及/或連續使用兩種或兩種以上量測方法檢查較大數目之偵測指示物。舉例而言，可同時用螢光計量測螢光及螢光共振能量轉移。

OX40分析

如上文所描述，本發明之某些態樣係關於針對細胞表面受體之促效劑活性。如熟習此項技術者將認識到，用於確定針對細胞表面受體之促效劑活性的特定分析可視特定細胞表面受體而定。以下提供與確定OX40活性相關之例示性分析。基於此導引及此項技術中之常識，熟習此項技術者可適合地鑑定用於本文中描述之其他細胞表面受體的分析。

在一個態樣中，提供用於鑑定結合至OX40的具有生物活性之促效劑抗原結合複合物的分析。生物活性可包括例如結合OX40 (例如結合人類及/或獼猴OX40)、增加OX40介導之信號轉導(例如增加NFkB介導之轉錄)、耗盡表現人類OX40之細胞(例如T細胞)、耗盡藉由ADCC及/或吞噬作用表現人類OX40之細胞、增強T效應細胞功能(例如CD4+效應T細胞) (例如藉由增加效應T細胞增殖及/或增加藉由效應T細胞之細胞激素產生(例如 γ 干擾素))、增強記憶T細胞功能(例如CD4+記憶T細胞) (例如藉由增加記憶T細胞增殖及/或增加藉由記憶T細胞(例如 γ 干擾素)之細胞激素產生)或抑制調節T細胞功能(例如藉由降低Treg對效應T細胞功能(例如CD4+效應T細胞功能之遏制))。在某些實施例中，結合至OX40之促效劑抗原結合複合物在不存在與人類效應細胞之結合的情況下具有所列生物活性中之一或多者。在某些實施例中，結合至OX40之促效劑抗原結合複合物具有所列生物活性中之一或多者且結合至人類效應細胞。亦提供在活體內及/或活體外具有此類生物活性之抗體。

在某些實施例中，測試本發明之抗體之此類生物活性。

可使用此項技術中已知之方法分析T細胞共刺激且本文中揭示例示性方法。舉例而言，可自周邊白血球(例如使用菲科爾(Ficoll)梯度離心自人類全血分離)獲得T細胞(例如記憶或效應T細胞)。可使用此項技術中已知之方法自PBMC分離記憶T細胞(例如CD4+記憶T細胞)或

效應T細胞(例如CD4+ Teff細胞)。舉例而言，可使用Miltenyi CD4+記憶T細胞分離試劑盒或Miltenyi原始CD4+ T細胞分離試劑盒。將經分離T細胞在抗原呈現細胞(例如表現CD32及CD80之照射L細胞)存在下培養，且藉由添加抗CD3抗體在結合至OX40之促效劑抗原結合複合物存在或不存在下活化。可使用此項技術中熟知之方法量測結合至OX40抗體之促效劑抗原結合複合物對T細胞增殖之影響。舉例而言，可使用細胞效價Glo試劑盒(Promega)，且在多標記讀取器(Perkin Elmer)上讀取結果。結合至OX40之促效劑抗原結合複合物對T細胞功能之影響亦可藉由分析由T細胞產生之細胞因子來確定。在一個實施例中，干擾素 γ 藉由CD4+ T細胞之產生例如藉由量測細胞培養上清液中之干擾素 γ 確定。量測干擾素 γ 之方法在此項技術中熟知。

可使用此項技術中已知之方法分析Treg細胞功能且本文中揭示例示性方法。在一個實例中，分析Treg遏制效應T細胞增殖之能力。T細胞使用此項技術中已知之方法自人類全血分離(例如分離記憶T細胞或原始T細胞)。純化CD4+原始T細胞經標記(例如用CFSE)且純化Treg細胞用不同試劑標記。將經照射抗原呈現細胞(例如表現CD32及CD80之L細胞)與經標記之純化原始CD4+ T細胞及純化Treg共培養。使用抗CD3抗體活化共培養物且在結合至OX40之促效劑抗原結合複合物存在或不存在下測試。在適合時間(例如6天共培養)之後，藉由染料稀釋在降低之標籤染色(例如降低之CFSE標籤染色)中使用FACS分析跟蹤CD4+原始T細胞增殖之水準。

可使用此項技術中熟知之方法分析OX40信號傳導且本文中揭示例示性方法。在一個實施例中，產生表現人類OX40及包含融合至報導基因(例如 β 螢光素酶)之NF κ B啟動子的報導基因的轉殖基因細胞。將結合至OX40之促效劑抗原結合複合物添加至細胞中產生增加之NF κ B轉錄，其使用針對報導基因之分析偵測。

可例如藉由使用單核細胞衍生之巨噬細胞或U937細胞(具有成熟巨噬細胞之形態及特徵的人類組織細胞淋巴瘤細胞株)分析吞噬作用。在結合至OX40之促效劑抗原結合複合物存在或不存在下將OX40表現細胞添加至單核細胞衍生之巨噬細胞或U937細胞中。在培養細胞適合時間段之後，藉由檢查對於1)巨噬細胞或U937細胞及2) OX40表現細胞之標記物雙重染色之細胞之百分比，且將此除以顯示OX40表現細胞之標記物(例如GFP)的細胞之總數來確定吞噬作用之百分比。可藉由流動式細胞測量術完成分析。在另一實施例中，可藉由螢光顯微鏡分析完成分析。

用於以上活體外分析中的任一者中之細胞包括天然表現OX40或已經工程改造以表現OX40之細胞或細胞株。此類細胞包括天然表現OX40之活化T細胞、Treg細胞及活化記憶T細胞。此類細胞亦包括表現OX40之細胞株及通常不表現OX40但已經編碼OX40之核酸轉染的細胞株。本文中提供之用於以上活體外分析中的任一者中之例示性細胞株包括表現人類OX40之轉殖基因BT474細胞(人類乳癌細胞株)。

III. 醫藥組合物

如本文所描述之抗原結合複合物及多肽可以與良好醫學實踐一致的方式調配、給藥及投與。在此情形下，考慮因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別個體之臨床病狀、病症起因、藥劑遞送位點、投與方法、投與時程及醫學從業者已知之其他因素。待投與之複合物或蛋白質之「治療有效量」將由此類考慮因素決定，且為預防、改善或治療特定病症(例如癌症、過敏或發炎性病症或自體免疫病症)所必需之最小量。在某些實施例中，本文中描述之複合物及蛋白質可視情況與一或多種目前用於預防或治療病症之藥劑一起調配。此類其他藥劑之有效量視存在於調配物中之複合物或蛋白質之量、病症或治療之類型及如上文所述之其他因素而定。

使用此項技術中已知之標準方法藉由混合具有所需純度之活性成分與視情況存在之生理上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑來製備治療調配物(Remington's Pharmaceutical Sciences (第20版), A. Gennaro 編, 2000, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA)。可接受之載劑包括鹽水，或緩衝液，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸；低分子量(小於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮，胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖醇，諸如甘露糖醇或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；及/或非離子界面活性劑，諸如TWEEN™、PLURONICS™或PEG。

在某些實施例中，調配物含有醫藥學上可接受之鹽，較佳氯化鈉，且較佳在約生理濃度下。視情況，本發明之調配物可含有醫藥學上可接受之防腐劑。在一些實施例中，防腐劑濃度在0.1至2.0% (通常v/v)範圍內。適合之防腐劑包括醫藥技術中已知之彼等防腐劑。苯甲醇、苯酚、間甲酚、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯為較佳防腐劑。視情況，本發明之調配物可包括呈0.005至0.02%之濃度的醫藥學上可接受之界面活性劑。

本文中之調配物亦可含有超過一種為所治療之特定適應症所必需之活性化合物，較佳為具有不會對彼此產生不利影響之互補活性的活性化合物。此類分子宜以對預期目的有效之量存在於組合中。

亦可將活性成分截留於例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合所製備的微膠囊(例如分別為羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊)中、截留於膠狀藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)中或截留於巨乳液中。此類技術

揭示於上文Remington's Pharmaceutical Sciences中。

可製備持續釋放型製劑。持續釋放型製劑之適合實例包括含有抗原結合複合物或抗原結合多肽之固態疏水性聚合物之半滲透基質，該等基質呈例如膜或微囊之成形物件形式。持續釋放基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如，聚(2-羥乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚乳酸交酯(美國專利第3,773,919號)、L-麩胺酸與 γ 乙基-L-麩胺酸酯之共聚物、不可降解之乙烯-乙酸乙烯酯、可降解之乳酸-乙醇酸共聚物(諸如LUPRON DEPOT™)(由乳酸-乙醇酸共聚物及乙酸亮丙瑞林組成之可注射微球體)及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。雖然諸如乙烯-乙酸乙烯酯及乳酸-乙醇酸之聚合物允許持續超過100天釋放分子，但某些水凝膠持續較短時間段釋放蛋白質。當囊封抗原結合複合物或抗原結合多肽長時間保持在體內時，其可由於在37°C下曝露於濕氣而變性或聚集，導致生物活性損失及免疫原性之可能的改變。可視相關機制而設計合理穩定化策略。舉例而言，若發現聚集機制為經由巯基-二硫化物互換而形成分子間S-S鍵，則穩定化可藉由改變巯基殘基、自酸性溶液凍乾、控制水分含量、使用適合添加劑及開發特定聚合基質組合物來達成。

本文中描述之複合物或多肽可根據已知方法向人類個體投與，該等已知方法諸如作為藥團靜脈內投與，或藉由連續輸注歷經一段時間，藉由肌肉內、腹膜內、腦脊髓內、皮下、關節內、滑膜內、鞘內、經口、局部或吸入途徑。若廣泛副作用或毒性與對由蛋白質識別之標靶分子之拮抗相關，則可尤其需要局部投與。離體策略亦可用於治療應用。離體策略涉及用編碼本發明之蛋白質或複合物之多核苷酸轉染或轉導自個體獲得之細胞。轉染或轉導細胞隨後返回至個體中。細胞可為各種類型中的任一者，包括(但不限於)造血細胞(例如骨髓細胞、巨噬細胞、單核細胞、樹突狀細胞、T細胞或B細胞)、纖維母細

胞、上皮細胞、內皮細胞、角質細胞或肌細胞。

IV. 製品

本發明之另一實施例為含有一或多種如本文所描述之抗原結合複合物或多肽及適用於治療或診斷病症(例如自體免疫疾病或癌症)之物質的製品。製品包含容器及容器上或容器隨附之標記或藥品說明書。適合的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器等。容器可由諸如玻璃或塑膠之多種材料形成。容器容納對於治療病狀有效之組合物且可具有無菌入口(例如容器可為靜脈內溶液袋或具有皮下注射針可刺穿之塞子的小瓶)。組合物中之至少一種活性劑為如本文所描述之抗原結合複合物或多肽。標籤或藥品說明書指示該組合物用於治療特定病狀。標籤或藥品說明書將進一步包含向個體投與抗原結合複合物或多肽組合物之說明書。亦涵蓋包含本文中描述之組合療法的製品及套組。

藥品說明書指市售治療產品封裝中通常所包括之含有關於適應症、使用、劑量、投與、禁忌之資訊及/或與此類治療產品之使用有關之警告的說明書。

另外，製品可進一步包含第二容器，其包含醫藥學上可接受之緩衝液，諸如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)及右旋糖溶液。其可進一步包括自商業及使用者觀點考慮之其他物質，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

前述書面描述被認為足以能夠使熟習此項技術者實施本發明。提供以下實例僅為達成說明之目的，且不意欲以任何方式限制本發明之範疇。實際上，除了本文所示及所述之修改之外，本發明之各種修改將由熟習此項技術者根據前文描述顯而易知，且屬於所附申請專利範圍之範疇內。

實例

實例1.變異六聚抗體之工程改造及表徵

在發現介導針對標靶受體之促效劑活性的抗體方面的興趣不斷增加。促效劑抗體以對於信號傳導而言多產的方式接合受體，實際上充當替代配位體。對於一些標靶，經由受體之二價接合，利用IgG之均二聚性質，抗體介導之促效作用可為可能的。然而一些受體系統需要多價交聯來引發活性，藉此受體一起拉入群集中以引發最佳信號傳導。對於此等受體，通常藉由抗體Fc與Fc受體之接合來允許活體內抗體交聯(威爾遜等人，2011, *Cancer Cell* 19:101-13；Kim及Ashkenazi, 2013, *J Exp Med* 210:1647-51；Stewart等人，2014 *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2:1-10)。

吾人探索抗體六聚合是否可1)促進抗體促效劑活性及2)在不存在效應子介導之交聯的情況下允許促效劑活性。最近研究表明Fc間相互作用介導天然人類IgG抗體之六聚合之傾向(Diebolder等人，2014, *Science* 343:1260-1263；Davies等人，2014, *Molecular Immunology* 62:46-53)，且工程改造變異體可促進六聚體形成(Diebolder等人，2014, *Science* 343:1260-1263；PCT/EP2012/063339)。在此研究中，描述促進在溶液中抗體六聚合之三取代變異體E345R/E430G/S440Y，其在本文中稱為RGY。

將RGY取代工程改造至抗OX40人類化抗體(hu1A7) (SEQ ID NO:56及57)之Fc區中。OX40為T細胞表面上之TNFRSF，且針對OX40之促效劑抗體已顯示以交聯依賴性方式提供與天然配位體OX40L類似之共刺激活性(Voo等人，2013, *J. Immunol*,191:3641-50)。亦將RGY取代工程改造至作為比較劑之抗Her2抗體曲妥珠單抗(本文中稱為hu4D5或4D5)之Fc區中。

使用標準分子生物學技術在pRK哺乳動物表現載體(Eaton等人，

1986, Biochemistry 25:8343-8347)中將RGY取代工程改造至抗OX40 hu1A7 IgG1及抗Her2曲妥珠單抗IgG1之重鏈中。將各抗體之pRK載體DNA編碼重鏈及輕鏈共轉染至HEK293細胞中以便表現，且使用蛋白質A親和層析自上清液純化所得蛋白質。純化抗體在分析型尺寸排阻管柱(SEC)上操作以表徵其表觀分子量。資料顯示於圖1中。而IgG標準物在滯留時間下在大致單體(約150 kDa)之管柱上操作，hu1A7及hu4D5之RGY變異版本展現單體(約150 kDa)與六聚(約900 kDa)物質之間的平衡，其中六聚體為主要群體。使用與多角度光散射(SEC-MALS)結合之尺寸排外層析法獲得變異抗體之尺寸之更精確量測值。圖2中顯示之資料確認存在六聚(865 kDa)物質及單體(157 kDa)抗體之較小群體。

構築一系列變異體以探索個別RGY取代對抗體六聚體形成之貢獻。使用標準分子生物學方法在hu4D5之Fc區中構築單取代及雙取代變異體。將pRK載體DNA編碼重鏈及輕鏈共轉染至HEK293細胞中以便表現，且使用蛋白質A親和層析自上清液純化所得蛋白質。純化抗體在分析型SEC上操作以表徵其表觀分子量。圖3中顯示之資料指示僅三取代變異體RGY (E345R/E430G/S440Y)引起明顯六聚體形成。所有單變異體R (E345R)、G (E430G)及Y (S440Y)以及雙變異體RG (E345R/E430G)、RY (E345R/S440Y)及GY (E430G/S440Y)產生僅具有抗體單體之滯留時間的層析峰。

實例2.工程改造具有減弱之效應子接合的變異六聚抗體

RGY變異體之先前表徵完全集中於六聚合在促進補體活性中之作用 (Diebolder 等人, 2014, Science 343:1260-1263 ; PCT/EP2012/063339)。相比之下，目前研究探索Fc工程改造六聚合增強抗體促效作用，或潛在地在不存在效應子介導之交聯的情況下允許受體促效作用活性之效用。Fc受體接合對活體內抗體交聯之依賴(通

常稱為「交聯依賴性活性」)可對於所需治療效果而言產生相反效果，因為Fc受體或補體接合可導致促效之相同靶細胞的效應子介導之耗盡。

已描述用於降低單株抗體之效應功能特性的各種突變策略 (Strohl, 2009, Curr Opin in Biotech 20:685-691)。兩種方法用於工程改造六聚抗體之效應減弱的版本首先，在去糖基化Fc區的情況下藉由組合RGY取代與移除Fc區之位置297處之保守N連接糖基化位點的取代N297G來構築RGY取代。第二種方法組合RGY取代與先前已顯示減少與Fc受體及補體之結合(參見例如美國公開案第2012/0251531號)之取代L234A、L235A及P329G (L234A/L235A/P329G三變異體稱為LALAPG)。在hu4D5及hu1A7兩者中使用突變誘發技術構築變異體，且如上文所描述表現及純化抗體。純化抗體在分析型SEC上操作以表徵其表觀分子量。hu4D5之資料顯示於圖4中且hu1A7之資料顯示於圖5中。出人意料地，儘管RGY/LALAPG變異體與僅RGY類似地六聚合，RGY/N297G變異體不六聚合。雖然不希望受理論束縛，但此等資料表明糖基化對於六聚體之形成為重要的。此結果與藉由在去糖基化人類IgG4 Fc之晶體結構中晶體填充觀測到的六聚配置相反(Davies等人, 2014, Molecular Immunology 62:46-53)。仍然，RGY/LALAPG組合變異體之結果首次展現效應減弱之六聚抗體之成功工程改造。

實例3. 六聚抗OX40抗體之促效劑活性

OX40為在經過抗原刺激之效應T (Teff)細胞及調節T (Treg)細胞(包括小鼠及人類腫瘤中之浸潤性細胞)上表現之TNFRSF成員共刺激分子。藉由促效劑抗體活化OX40已顯示藉由增強Teff活化及抑制Treg介導之遏制來促進抗腫瘤免疫性(Voo等人, 2013, J. Immunol, 191:3641-50)。OX40為TNFRSF成員，且已展現藉由抗OX40抗體之促效作用需要交聯且依賴於活體內與FcγR之相互作用。

測試變異抗OX40抗體之促效OX40受體之能力。自白血球層分選CD4+記憶T細胞(CD4+ CD45RO+)，且表現CD80 (B7-1)及CD32a (FcγRIIa)之L細胞用作替代抗原呈現細胞(APC)。將CD4+記憶T細胞與L細胞一起培育，用可溶抗CD3抗體(小鼠抗人類CD3純系SP34)刺激且增加作為對照之抗OX40抗體或抗Her2抗體之濃度。培養細胞7天，收集，且藉由細胞效價glow (Promega)分析T細胞增殖及藉由ELISA分析細胞因子釋放。

T細胞增殖資料顯示於圖6中。hu1A7抗OX40抗體之六聚RGY變異體提供相對於天然IgG1，T細胞共刺激之增強的水準。抗Her2抗體RGY或天然IgG1不顯示活性。藉由量測IL-13及L-5之釋放觀測到更顯著水準之T細胞活化增強(圖7)。

因為在此實驗中兩種抗OX40抗體具有未受損Fc受體接合，圖6及圖7中之資料指示六聚抗體可在存在FcγR介導之交聯(由L細胞上之FcγRIIa提供)下增強T細胞活化及增殖。在同一分析中測試經由LALAPG取代工程改造之效應減弱的抗體。圖8顯示關於此實驗之T細胞增殖及細胞因子釋放資料。與hu1A7天然IgG1相反，效應減弱之變異體(LALAPG)不提供T細胞增殖或細胞因子釋放之共刺激。此與展現交聯為抗OX40抗體之活性所必需的先前研究一致(Voo等人, 2013, J. Immunol, 191:3641-50)。驚人地，效應減弱之六聚hu1A7 (RGY LALAPG)介導有效共刺激活性，如藉由T細胞增殖及細胞因子釋放兩者監測。六聚RGY LALAPG之活性與僅六聚RGY相當或略微小於僅六聚RGY，且大於天然IgG1 hu1A7。此等結果展現針對高級寡聚結構工程改造抗OX40抗體可在不依賴藉由Fc受體接合之交聯的情況下允許OX40促效劑活性。因為RGY變異抗體似乎在單體與六聚物質之間平衡存在，吾人研究不同RGY變異體將彼此交換之可能性。將hu1A7_hIgG1 (RGY)、hu4D5_hIgG1 (RGY)及對照抗體以1:1比率混合

且在4℃下培育幾天。用1 ug/ml人類his-OX40抗原塗佈Ni-NTA HisSorb帶。在洗滌之後，添加不同濃度之混合抗體。在洗滌之後，添加1 ug/ml生物素標記之Her2-ECD，添加HRP-抗生蛋白鏈菌素，且用Envision板讀取器讀取培養板。結果(圖9)指示RGY抗體選擇性彼此交換以形成具有雙特異性之混合六聚體。預期此交換平衡可用於產生具有雙重或更多特異性之六聚複合物。舉例而言，可產生靶向兩種不同抗原或同一抗原內之兩個不同抗原決定基的混合六聚體。

實例4.六聚抗OX40抗體之活體內抗腫瘤活性

希望測試活體內六聚抗OX40抗體之活性，吾人首先測試血清是否將競爭RGY六聚抗體複合物。結果指示10 mg/ml重組IgG或人類牛血清不競爭RGY六聚複合物(資料未顯示)。吾人亦使用分析型SEC展現RGY變異體不六聚合小鼠IgG2a (資料未顯示)。吾人因此將RGY變異體工程改造至包含大鼠抗鼠OX40 (mOX40)可變區(在本文中稱為2D2)及天然或變異人類C κ 及人類IgG1 (hIgG1)恆定區之嵌合抗體中。分析型SEC資料確認所有RGY及RGY/LALAPG變異體形成呈溶液之六聚體(資料未顯示)。

在Balb/c小鼠中在同基因型EMT6/Luc乳癌模型中測試六聚變異抗體之抗腫瘤活性。將小鼠接種至具有10萬個EMT6/Luc細胞之第4乳房脂肪墊中100微升HBSS+基質膠(matrigel)中。使小鼠生長腫瘤直至其實現約150 mm³之平均腫瘤體積(在接種之後大約7天)。此時(第0天)，將小鼠招募至以下組中：1. 抗 gD_hIgG1；2. 抗 gD_hIgG1 (RGY)；3. 抗 gD_hIgG1 (RGY/LALAPG)；4. 抗 mOX40_hIgG1；5. 抗 mOX40_hIgG1 (RGY)；6. 抗 mOX40_hIgG1 (LALAPG)；7. 抗 mOX40_hIgG1 (RGY/LALAPG)。對於所有組n=10。抗gD結合至單純疱疹病毒之醣蛋白D且充當陰性對照。抗體在無菌PBS中稀釋且劑量體積為100 ul。所有組在第0天靜脈內給與單一10 mg/kg劑量。自5隻

小鼠/組/時間點在給藥後24小時及給藥後13天收集血液。在時間點之間交替使用雙眼。自另一5隻小鼠/組在給藥後6天收集血液。藉由眼眶放血(收集體積不超過100 μ l)在異氟醚誘導之麻醉下(吸入以實現)收集血液。自血液收集血清以用於PK分析。每週兩次收集量測值及體重。展示> 15%之體重減輕的動物每日稱重且若其損失> 20%體重，則安樂死。更頻繁(視嚴重性而定增加至每日)觀測顯示不良臨床問題之動物，且若近於死亡，則安樂死。若腫瘤體積超過3,000 mm^3 ，或3個月之後若腫瘤未形成，則將小鼠安樂死。每週1次量測此等剩餘腫瘤且稱重。對於在8週之後存在之任何較大或侵襲性生長腫瘤，每週兩次收集此等特定小鼠之量測值及體重。在整個研究中，每週兩次進行所有小鼠之臨床觀測。

抗體之藥物動力學使用標準ELISA用綿羊抗人類IgG抗體測試以捕捉及用山羊抗人類IgG-HRP測試以偵測。藥物動力學資料顯示於圖10中。結果展現與天然人類IgG1抗體相比，RGY及RGY/LALAPG變異體清除得快得多。

腫瘤體積資料顯示於圖11中。儘管其快速清除率，相對於其親本抗體，RGY變異抗體增強抗腫瘤活性。相對於天然hIgG1，hIgG1 (RGY)變異體增強腫瘤殺滅。此外，相對於不顯示抗腫瘤活性之hIgG1 (LALAPG)，hIgG1 (RGY/LALAPG)變異體提供一些抗腫瘤活性。此等結果展現六聚抗體可在Fc受體介導之交聯不存在的情況下促進OX40受體之促效劑活性。

實例5. 非溶液六聚體變異體

吾人假設活體內RGY變異體之快速清除率歸因於其尺寸且因此其行為類似於抗體免疫複合物。吾人探索RGY變異體之個別取代組分是否可提供更有利溶液特性又仍允許增強之及/或Fc非依賴性交聯。在如上文所描述之抗hOX40抗體hu1A7中在天然hIgG1及LALAPG

hIgG1的情況下構築及產生單取代及雙取代變異體。另外，亦在相對於hu1A7，靶向人類OX40上之單獨抗原決定基的不同抗體hu3C8中構築及產生變異體。Biacore資料(未顯示)展現此等抗體之結合親和力類似。hu1A7 KD = 0.5 nM，而hu3C8 KD = 1.4 nm。純化抗體在分析型SEC上操作以表徵其表觀分子量。圖12中顯示之資料確認hu4D5抗體之先前資料(圖3)，即僅三取代變異體RGY (E345R/E430G/S440Y)引起明顯六聚體形成。所有單變異體R (E345R)、G (E430G)及Y (S440Y)以及雙變異體RG (E345R/E430G)、RY (E345R/S440Y)及GY (E430G/S440Y)產生僅具有抗體單體之滯留時間的層析峰。對於hu3C8抗hOX40抗體觀測到類似結果(資料未顯示)。

在上文所描述之活體外人類初級T細胞分析中測試單變異及雙變異hIgG1 (LALAPG)抗體之T細胞活化活性。T細胞增殖資料顯示於圖13中。結果展現儘管僅形成呈溶液之單體物質，三種雙變異體(RG、RY及GY)及單一R變異體在FcR介導之交聯不存在的情況下促進強T細胞增殖。亦測試G及Y變異體但其不顯示活性增強(資料未顯示)。在hu1A7及hu3C8抗體的情況下觀測到FcR非依賴性活性，指示可用抗體靶向人類OX40上之至少兩個獨立抗原決定基以促進T細胞活化。此分析中之陰性對照抗體為抗Her2曲妥珠單抗hIgG1 (RGY/LALAPG)。

如上文所描述在Balb/c小鼠中在同基因型EMT6/Luc乳癌模型中測試變異抗體之抗腫瘤活性。組為：1. 抗 gD_hIgG1；2. 抗 mOX40_hIgG1 (LALAPG)；3. 抗 mOX40_hIgG1 (RG/LALAPG)；4. 抗 mOX40_hIgG1 (RY/LALAPG)；5. 抗 mOX40_hIgG1 (GY/LALAPG)；6. 抗 mOX40_hIgG1 (R/LALAPG)；7. 抗 mOX40_hIgG1 (RG)；8. 抗 mOX40_hIgG1 (RGY/LALAPG)。對於所有組n=10隻小鼠。所有組每兩週10 mg/kg給藥，在第1天靜脈內給藥且接著在其之後腹膜內給藥。抗體在無菌PBS中稀釋且劑量體積為100-200 uL/小鼠。自5隻小

鼠/組/時間點在第1次給藥後24小時及第1次給藥後14天(研究之第2天及第15天)收集血液。自血液收集血清以用於PK分析且如上文所描述獲得腫瘤量測值。

腫瘤體積資料顯示於圖14中。RY LALAPG及RG LALAPG變異體顯示一些抗腫瘤活性，而其他雙變異體及單變異體(GY LALAPG及R LALAPG)未顯示。值得注意的是，不包含LALAPG變異體且因此可仍接合Fc受體之RG之hIgG1版本顯示強活性。此等資料表明hIgG1 RY變異應具有甚至更大的抗腫瘤效能。總體而言，活體外及活體內資料一起指示對於在FcR介導之交聯不存在的情況下的增強之T細胞活化，溶液六聚體之形成不必需。不希望受理論束縛，一種假設為在接合標靶受體後充當呈溶液之單體IgG物質的單變異體及雙變異體形成六聚複合物。

實例6. 六聚抗體之交換及混合及雙抗原決定基六聚抗體之概念

上文(圖9)所描述之交換實驗表明混合六聚複合物可自兩種或兩種以上不同抗體產生。為了測試此對抗OX40促效劑活性之影響，單獨及以混合物形式測試h1A7及h3C8之RY LALAPG變異體的T細胞活化活性。圖15顯示來自此實驗之T細胞增殖及細胞因子釋放資料。結果顯示相對於僅任一抗體，混合h1A7/h3C8 RY LALAPG變異抗體增強活性。此等資料表明在OX40受體接合後形成混合六聚複合物，因此在FcR介導之交聯不存在的情況下提供多價促效作用及T細胞活化。本文中預期六聚變異體可工程改造至雙特異性抗體中以利用此抗原決定基協同作用。舉例而言，雙特異性抗體可經工程改造，如此項技術中已知(例如Spiess等人, Nature Biotechnology)，其中一個臂為h1A7且另一臂為包含RY、RG、RGY或其他六聚體促進變異體的h3C8。

實例7. 六聚體變異抗DR5抗體之促效劑活性

死亡受體5 (DR5)，亦稱為TNF相關細胞凋亡誘導配位體受體2 (TRAIL-R2)，為當由其配位體TNF相關細胞凋亡誘導配位體 (TNFSF10/TRAIL/APO-2L)結合及活化時轉導細胞凋亡信號之細胞表面受體。DR5為癌症療法之有前景的標靶，因為其經由獨立於p53之細胞外源性路徑引發細胞凋亡且相對於正常細胞對腫瘤細胞具有選擇性。DR5之抗體促效劑對FcR介導之交聯之依賴已明確(Wilson等人, 2011, Cancer Cell 19:101-13)。

在包含阿撲單抗(Apomab) (已進入臨床發展中之抗DR5抗體)之可變區之hIgG1的情況下構築RGY及RGY/LALAPG變異體(Camidge 2008, Expert Opin. Biol. Ther. 8(8))。將pRK載體DNA編碼重鏈及輕鏈共轉染至HEK293細胞中以便表現。表現RGY變異阿撲單抗抗體之細胞不良地生長且產生極少蛋白質。HEK293細胞表現DR5，且因此有可能六聚RGY抗體藉由促效DR5促進細胞凋亡。使用細胞計數器在轉染後量測細胞存活率。資料顯示於圖16中。結果確認相對於hIgG1對照，RGY及RGY/LALAPG變異抗體降低細胞存活率。

將單一及雙重RGY變異體另外構築至抗DR5阿撲單抗hIgG1抗體中。將DNA編碼重鏈及輕鏈共轉染至HEK293細胞中，且使用細胞效價glo (Promega)監測細胞增殖。藉由使用細胞效價glo監測細胞增殖來測試變異抗體降低HEK293細胞之存活率之能力。轉染後24小時之發光顯示於圖17中。結果展現所有變異體減少細胞增殖，RGY三變異體引發最大細胞凋亡，三種雙變異體GY、RY及RG介導略微較小活性，且三種單變異體R、G及Y顯示更適度活性水準，其中R為三者中最強之抗DR5促效劑。

DR5及OX40皆為TNFR超家族之成員。自圖17中之資料計算相對於未轉染細胞之摺疊細胞存活率且繪製為針對相同單一、雙重及三重RGY變異體，h1A7抗OX40抗體之摺疊T細胞活化之函數。結果顯示

於圖18中。抗DR5及抗OX40資料之相關性表明六聚體促進變異體的抗體介導之促效作用之可普遍適用機制。此等變異體之應用預期增強靶向TNFR超家族之其他成員(尤其包括GITR、CD27及CD137)之抗體之促效劑活性。

實例8. 其他六聚體促進變異體之工程改造

E345R、E430G及S440Y取代存在於抗體重鏈恆定CH2及CH3結構域之間的彎頭區處。一系列額外取代在此界面處工程改造以探索其他取代是否將促進六聚體形成及允許增強之及/或FcR非依賴性促效劑活性。此等取代列於上文表4中。在抗DR5阿撲單抗hIgG1抗體之重鏈中構築變異體。

在抗DR5阿撲單抗hIgG1的情況下針對抗增殖活性篩選變異體。使Expi293F細胞生長直至細胞密度為約 1.7×10^6 個細胞/毫升。將100 μ l Opti-MEM I減少血清培養基等分至24孔區塊中各單一孔中，隨後將1 μ g DNA/鏈等分至各變異體之單一孔中。製備使用2.7 μ l DNA-ExpiFectamine 293試劑及50 μ l Opti-MEM I減少血清培養基之主混合溶液以用於各轉染，隨後輕輕地混合且在室溫下培育5分鐘。在5分鐘之後，將稀ExpiFectamine 293試劑添加至稀DNA中。使混合物在室溫下培育20-30分鐘。將2 mL之293個細胞與DNA混合物一起添加至各孔中。用無菌可透氣密封物覆蓋區塊，且將樣品轉移至37°C培育箱。在轉染後22小時，獲取300 μ l經轉染細胞且與300 μ l Expi293表現培養基混合。用Vi-CELL XR細胞計數器(Coulter)量測細胞存活率。圖22A及22B顯示在轉染後48小時及22小時(分別)天然及變異阿撲單抗抗體之細胞存活率。

實例9. 六聚抗Tie2抗體之促效劑活性

Tie2為在血管形成(血管生成)中發揮重要作用之細胞表面受體。Tie2由已知為血管生成素(Ang1、Ang2、Ang3、Ang4)之蛋白質生長

因子結合。Ang1及Ang4充當Tie2之促效或活化配位體，而Ang2及Ang3充當競爭性拮抗劑。Ang1為多聚配位體，且已知Tie2之交聯為有效信號傳導及活化所需(Barton等人, 2006, Nat Struct & Mol Biol)。

藉由噬菌體呈現產生一系列抗Tie2單株抗體。將人類抗Tie2抗體中之一者次選殖至編碼人類天然IgG1及RGY IgG1之恆定區中。將各抗體之pRK載體DNA編碼重鏈及輕鏈共轉染至HEK293細胞中以便表現，且使用蛋白質A親和層析自上清液純化所得蛋白質。純化抗體在分析型尺寸排阻管柱(SEC)上操作以表徵其表觀分子量。資料顯示於圖19中。與來自含有其他人類可變區之抗體的結果一致，Tie2 RGY IgG1抗體形成六聚體。

藉由使用市售均質時差式螢光(HTRF)分析(Cisbio)在大鼠主動脈內皮細胞(RAEC)中量測AKT之磷酸化(pAKT)來測試Tie2 RGY IgG1抗體之促效劑活性。RGY抗Tie2之促效劑活性超過天然配位體Ang1 (圖20)，且相對於二價抗-Tie2抗體，RGY抗Tie2顯示強活性(圖21)。

實例10. 補體及Fc受體結合對六聚促效劑抗體活性之貢獻

為了進一步研究Fc變異抗體之增強之促效劑活性的機制，在hu1A7抗OX40抗體的情況下將取代K322A與RGY LALAPG變異體組合。K322A為消除與補體蛋白質C1q之結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)的取代。

變異體與人類C1q蛋白質之結合藉由ELISA結合分析(描述於Idusogie等人, 2000, J Immunol 164:4178-4184中)評估。高結合Costar 96孔培養板(Corning, NY)在4°C下用含不同濃度之抗OX40抗體之塗佈緩衝液(0.05 M碳酸鈉緩衝液, pH 9)塗佈隔夜。在各培育步驟之後用PBS/0.05%吐溫(Tween) 20, pH 7.4洗滌培養板，且在塗佈之後在室溫下進行培育。在塗佈之後，培養板用200 µl ELISA稀釋劑(0.1 M NaPO₄/0.1 M NaCl/0.1%明膠/0.05%吐溫 20/0.05% ProClin300)阻斷1

h，且用100 μ l含2 μ g/ml人類C1q (Abcam，ab96363)之ELISA稀釋劑培育2小時。隨後，添加100 μ l 1:1000稀釋度之含綿羊抗人類C1q過氧化酶結合抗體(Abcam ab46191)之ELISA稀釋劑且培育1小時。培養板用100 μ l TMB過氧化酶基質(KPL 50-65)顯色。藉由添加100 μ l 4.5 N H₂SO₄停止反應，且在450 nm下使用微板讀取器(Thermo Labsystems Multiskan Ascent)量測OD。使用抗人類IgG Fc過氧化酶結合抗體作為探針(Jackson ImmunoResearch)檢查各變異體對培養板之結合效率。ELISA資料(圖23)顯示相對於人類IgG1，RGY變異體提供增強之與人類C1q之結合，且展現LALAPG及LALAPG/K322A皆消除RGY六聚抗體與C1q之結合。

使用上文所描述之人類初級T細胞分析測試Fc變異抗OX40抗體在Fc受體阻斷抗體存在或不存在下活化T細胞之能力。在添加或不添加在1 μ g/mL之最終濃度下之抗Fc γ RIIa抗體(R&D Systems，目錄號AF1875)下如上文所描述進行T細胞分析。T細胞增殖資料顯示於圖24A及24B中。資料顯示雖然hu1A7抗OX40抗體之天然人類IgG1版本在不存在與L細胞上之Fc γ RIIa (CD32a)之Fc接合的情況下不具有活性，RGY及RY變異版本(RGY、RGY/LALAPG、RGY/LALAPG/K322A、RY及RY/LALAPG)均顯示強活性，其與Fc受體是否阻斷無關。與圖23中之C1q結合資料一起，結果展現RGY及RY變異體之促效劑活性不依賴於與輔助L細胞上之Fc受體或培養基中存在之C1q的Fc接合。

實例11.工程改造抗OX40促效劑抗體之進一步表徵

迄今使用之T細胞分析利用表現Fc γ RIIa (CD32a)及B7-1 (CD80)之輔助L細胞。測試在人類初級T細胞分析中抗OX40促效劑活性對B7-1之依賴性。顯示在表現Fc γ RIIa及B7-1兩者或僅表現Fc γ RIIa之L細胞存在下變異hu1A7 (圖25A及25B)及變異hu3C8 (圖26A及26B)之T細胞增

殖資料。資料展現雖然天然人類IgG1抗OX40抗體在B7-1共刺激不存在的情況下顯示邊緣T細胞活化，Fc變異抗體(RGY及RGY/LALAPG)顯示在不依賴T細胞上藉由B7配位體之CD28共活化的情況下之強T細胞活化。另外，資料亦展現在CD3刺激不存在的情況下RGY變異抗體不活化T細胞。在此分析中使用抗CD3抗體活化CD3，但更廣泛地，此等結果指示T細胞受體與裝載肽之MHC之接合將為T細胞藉由變異抗OX40抗體共活化之必要條件。

在Fc γ RIIa⁺ L細胞(缺乏B7-1表現)中測試一組三重(RGY)、雙重(RG及RY)及單一(R) Fc變異抗OX40抗體。圖27中顯示之資料展現所有Fc變異抗體在T細胞上CD28之B7-1接合不存在的情況下共刺激T細胞，無關於Fc變異體是否形成呈溶液之六聚體。

本文中所引用之所有專利及科學文獻之揭示內容以全文引用的方式明確併入本文中。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商建南德克公司
葛瑞格 拉薩
鐘 金
靜 朱
艷麗 楊
藍德爾 布里斯基
<120> 具有促效劑活性之抗原結合複合物及使用方法

<130> 146392033540

<140> 還未指定
<141> Concurrently Herewith

<150> US 62/387,485
<151> 2015-12-23

<150> US 62/207,315
<151> 2015-08-19

<150> US 62/144,237
<151> 2015-04-07

<160> 229

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 249
<212> PRT
<213> 智人

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

<400> 6
Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser
1 5

<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 7
Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 8
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 8
Asp Ala Tyr Met Ser
1 5

<210> 9
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 9
Glu Ser Tyr Met Ser
1 5

<210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 10
Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15
Glu

<210> 11
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 11
Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15
Glu

<210> 12
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 12
Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15
Glu

<210> 13
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 13
Asp Met Tyr Pro Asp Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15
Glu

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 14
Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Ser Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15
Glu

<210> 15
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 15
Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Ala
1 5

<210> 16
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 16
Ala Pro Arg Trp Tyr Ala Ser Val
1 5

<210> 17
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 17
Ala Pro Arg Trp Ala Phe Ser Val
1 5

<210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 18
Ala Pro Ala Trp Tyr Phe Ser Val
1 5

<210> 19
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 19
Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ala Val
1 5

<210> 20
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 20
Ala Pro Arg Ala Tyr Phe Ser Val
1 5

<210> 21
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 21

Ala Ala Arg Trp Tyr Phe Ser Val
1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 22

Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Ala Thr
1 5

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 23

Gln Gln Gly His Thr Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 24

Gln Gln Gly Ala Thr Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 25

Gln Gln Gly His Ala Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 26

Gln Gln Ala His Thr Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 27

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 27

Gln Gln Gly His Thr Leu Ala Pro Thr
1 5

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 28

Gln Ala Gly His Thr Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 29

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 29

Asn Tyr Leu Ile Glu
1 5

<210> 30

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 30

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

<210> 31

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 31

Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Ala Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 32

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 32

Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Gln Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 33

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 33

Asp Arg Leu Asp Tyr
1 5

<210> 34

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 34

Ala Arg Leu Asp Tyr
1 5

<210> 35

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 35

Asp Ala Leu Asp Tyr
1 5

<210> 36

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 36
Asp Arg Ala Asp Tyr
1 5

<210> 37
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 37
His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Ile Val
1 5 10

<210> 38
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 38
His Gly Thr Asn Leu Glu Asp
1 5

<210> 39
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 39
His Gly Thr Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 40
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 40
His Gly Thr Asn Leu Glu Glu
1 5

<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 41

His Gly Thr Asn Leu Glu Gln
1 5

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 42

Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 43

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 43

Ala His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 44

Val Ala Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 45

Val His Ala Ala Gln Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 46
Val His Tyr Ala Ala Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 47
Val His Tyr Ala Gln Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 48
Val His Tyr Ala Gln Phe Ala Tyr Thr
1 5

<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 49
Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Ala Thr
1 5

<210> 50
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 50
Asp Tyr Gly Val Leu
1 5

<210> 51
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 51
Met Ile Trp Ser Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile Ser

151051

<210> 52<211> 5<212> PRT<213> 人工序列<220><223> 合成構築體<400> 52Glu Glu Met Asp Tyr15

<210> 53<211> 11<212> PRT<213> 人工序列<220><223> 合成構築體<400> 53Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Phe Leu Asn1510

<210> 54<211> 7<212> PRT<213> 人工序列<220><223> 合成構築體<400> 54Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser15

<210> 55<211> 9<212> PRT<213> 人工序列<220><223> 合成構築體<400> 55Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr15

<210> 56<211> 117<212> PRT<213> 人工序列<220><223> 合成構築體<400> 56Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala151015Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser

[illegible]

<210> 57
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

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

<210>	58
<211>	117
<212>	PRT
<213>	人工序列

<223> 合成構築體

<400> 58
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 59
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

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

<210> 60
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

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

<210> 61
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 61
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

<210> 62
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 62
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 63
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

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

<210> 64
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 64

```

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

```

<210> 65

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 65

```

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

```

<210> 66

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 66

```

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

```


Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 85 90 95
 Val Thr Val Ser Ser 105 110
 115

<210> 67
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

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

<210> 68
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 68
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 69
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 69

```

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

```

<210> 70

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 70

```

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

```

<210> 71

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 71

```

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

```

<210> 72
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 72
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Ser
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 73
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 73
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 74
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 74
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30

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

<210> 75
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

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

<210> 76
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 76
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 77

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 77
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 78
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 78
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 79
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 79
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

```

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

```

<210> 80
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

```

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

```

<210> 81
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

```

<400> 81
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1      5      10      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
      20      25      30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
      35      40      45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
      50      55      60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65      70      75      80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro
      85      90      95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
      100      105

```

<210> 82
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 82

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

<210> 83

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 83

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

<210> 84

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 84

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

Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 85
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

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

<210> 86
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 86
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 87
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 87


```

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

```

<210> 88
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

```

<400> 88
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20     25     30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35     40     45
Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50     55     60
Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65     70     75     80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100    105    110
Val Thr Val Ser Ser
115

```

<210> 89
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

```

<400> 89
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1      5      10      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20     25     30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35     40     45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50     55     60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65     70     75     80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Ala Pro Pro
85     90     95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100    105

```

<210> 90
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

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

<210> 91
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 91
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Thr Leu Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 92
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 92
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

[illegible]

<210>	93
<211>	107
<212>	PRT
<213>	人工序列

<223> 合成構築體

<400> 93
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Ala Leu Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210>	94
<211>	117
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 94
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

$\langle 210 \rangle$	95
$\langle 211 \rangle$	107

<212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

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

<210> 96
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 96
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 97
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 97
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

<210> 98
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 98
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 99
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 99
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ala Gly His Thr Leu Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 100
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

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

<210> 101
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 101
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 102
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 102
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Ala Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

Val Thr Val Ser Ser
115

105

110

<210> 103
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 103
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 104
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 104
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Leu Ala Pro Arg Trp Ala Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 105
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 105
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

```

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

```

<210> 106
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

```

<400> 106
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20      25      30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35      40      45
Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50      55      60
Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65      70      75      80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Val Leu Ala Pro Ala Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100      105      110
Val Thr Val Ser Ser
115

```

<210> 107
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

```

<400> 107
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1      5      10      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20      25      30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35      40      45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50      55      60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65      70      75      80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro
85      90      95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100      105

```


<210> 108
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 108
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ala Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 109
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 109
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 110
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 110
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

<210> 111
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 111
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 112
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 112
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Leu Ala Ala Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 113
 <211> 107
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 113

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

<210> 114

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 114

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

<210> 115

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 115

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

65				70					75			80
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	His	Thr
				85					90			95
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys		
			100					105				

<210> 116
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 116												
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys
1				5					10			15
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe
			20					25				30
Tyr	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
			35				40					45
Gly	Asp	Met	Tyr	Pro	Asp	Asn	Gly	Asp	Ser	Ser	Tyr	Asn
	50					55					60	
Arg	Glu	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser
65					70				75			80
Leu	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
				85					90			95
Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp	Tyr	Phe	Ser	Val	Trp	Gly	Gln
			100					105				110
Val	Thr	Val	Ser	Ser								
			115									

<210> 117
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

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

<210> 118
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 118
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 119
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 119
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 120
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 120
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 121
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

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

<210> 122
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 122
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 123
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 123
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

```

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

```

<210> 124
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

```

<400> 124
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
      20      25      30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
      35      40      45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
      50      55      60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
      65      70      75      80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
      100      105      110
Ser Ser

```

<210> 125
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

```

<400> 125
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1      5      10      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
      20      25      30
Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
      35      40      45
Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
      50      55      60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
      65      70      75      80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
      85      90      95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
      100      105

```

<210> 126

<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 126
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 127
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 127
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45
Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 128
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 128
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe

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

<210> 129
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 129
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45
Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 130
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 130
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 131
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 131
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45
Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 132
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 132
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 133
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 133
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45
Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 134
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 134
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser

<210> 135
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 135
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
 35 40 45
 Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Ala Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 136
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 136

```

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

```

<210> 137
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

```

<400> 137
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1          5          10          15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
          20          25          30
Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
          35          40          45
Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50          55          60
Ser Gly Ser Gly Ala Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65          70          75          80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
          85          90          95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100          105

```

<210> 138
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

```

<400> 138
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
          20          25          30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
          35          40          45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
          50          55          60
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100          105          110
Ser Ser

```

<210> 139
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 139
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45
Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 140
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 140
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 141
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 141
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr

```

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

```

<210> 142
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

```

<400> 142
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
      20      25      30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
      35      40      45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
      50      55      60
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
      65      70      75      80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
      100      105      110
Ser Ser

```

<210> 143
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

```

<400> 143
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1      5      10      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
      20      25      30
Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Phe Lys Leu Leu Ile
      35      40      45
Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
      50      55      60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
      65      70      75      80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
      85      90      95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
      100      105

```

<210> 144
 <211> 114

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 144
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 145
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 145
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Leu Ile
35 40 45
Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 146
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 146
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

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

<210> 147
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 147
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45
Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 148
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 148
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 149
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 149

```

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

```

<210> 150

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 150

```

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

```

<210> 151

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 151

```

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

```

Thr Phe Gly Gln⁸⁵ Gly Thr Lys Val Glu⁹⁰ Ile Lys 95
100 105

<210> 152
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 152
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 153
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 153
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45
Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Ala Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 154
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 154
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

```

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

```

<210> 155
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

```

<400> 155
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1      5      10      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20      25      30
Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35      40      45
Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50      55      60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65      70      75      80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Ala Pro Tyr
85      90      95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100      105

```

<210> 156
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

```

<400> 156
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20      25      30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35      40      45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50      55      60
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65      70      75      80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100      105      110
Ser Ser

```

<210> 157
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 157
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
 35 40 45
 Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Ala Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 158
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 158
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser

<210> 159
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 159
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

<210> 160
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 160
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser

<210> 161
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 161
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
 35 40 45
 Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 162
 <211> 114
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 162

```

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

```

<210> 163

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 163

```

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

```

<210> 164

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 164

```

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

```

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

<210> 165
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 165
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45
Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 166
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 166
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30
Gly Val Leu Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile Trp Ser Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95
Arg Glu Glu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser

<210> 167
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 167

```

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

```

<210> 168

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 168

```

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

```

<210> 169

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 169

```

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

```


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

<210> 170
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 170
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30
Gly Val Leu Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Met Ile Trp Ser Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95
Arg Glu Glu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser

<210> 171
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 171
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Phe
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 172
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> VARIANT
<222> 1

<223> Xaa = D或E

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = S或A

<400> 172

Xaa Xaa Tyr Met Ser
1 5

<210> 173

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = N或S

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = A或G

<220>

<221> VARIANT

<222> 8

<223> Xaa = D或S

<220>

<221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa = A或S

<400> 173

Asp Met Tyr Pro Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15
Glu

<210> 174

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = Y或A

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = A或F

<220>

<221> VARIANT

<222> 7
<223> Xaa = S或A

<220>
<221> VARIANT
<222> 8
<223> Xaa = A或V

<400> 174
Ala Pro Arg Trp Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> VARIANT
<222> 2
<223> Xaa = A或Q

<220>
<221> VARIANT
<222> 3
<223> Xaa = A或G

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> Xaa = A或H

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa = A或T

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa = A或L

<220>
<221> VARIANT
<222> 7
<223> Xaa = A或P

<220>
<221> VARIANT
<222> 8
<223> Xaa = A或P

<400> 175
Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr
1 5

<210> 176
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa = T、A或Q

<400> 176

Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Xaa Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 177

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = S、E或Q

<400> 177

His Gly Thr Asn Leu Glu Xaa
1 5

<210> 178

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = V或A

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = H或A

<220>

<221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa = Y或A

<400> 178

Xaa Xaa Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr Xaa
1 5

<210> 179

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 179

```

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

```

<210> 180

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 180

```

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

```

<210> 181

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 181

```

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

```

100 105

<210> 182
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 182
Gln Val Gln Leu Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 183
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 183
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Glu Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 184
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 184
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

```

1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35
Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50
Arg Glu Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
80
Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100
Val Thr Val Ser Ser
115

```

<210> 185
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

```

<400> 185
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 Tyr
20
Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
80
Ala Lys Asp Arg Tyr Ser Gln Val His Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
100
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
315

```

325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 186
<211> 393
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 186
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ala Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
85 90 95
Tyr Asn His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ile
165 170 175
Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro
180 185 190
Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly
195 200 205
Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ala Gly Gln Ser Pro Gln
210 215 220
Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg
225 230 235 240
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg
245 250 255
Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn
260 265 270
His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
275 280 285
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
290 295 300
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro

305	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	310	Gln	Trp	Lys	Val	315	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	320	Gly
					325							330						335	
	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr			
			340						345						350				
	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His			
		355						360					365						
	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val			
		370					375					380							
	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										
385						390													

<210> 187
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 187	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
1					5					10				15		
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	His	Ser
			20						25					30		
	Asn	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Leu	Asp	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Ala	Gly	Gln	Ser
			35				40						45			
	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Gly	Ser	Asn	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Pro
		50				55					60					
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
65					70					75				80		
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr
				85					90					95		
	Tyr	Asn	His	Pro	Thr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100					105						110		
	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
		115						120					125			
	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
		130				135					140					
	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
145						150					155				160	
	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser
				165					170					175		
	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu
			180					185						190		
	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser
			195					200					205			
	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys					
		210					215									

<210> 188
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 188	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	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 Met
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 Tyr Asp Asn Val Met Gly Leu Tyr Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 189
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 189
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

```

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

```

<210> 190
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

```

<400> 190
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 Ser Thr Ile Asp 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 Glu Ser Gly Trp Tyr Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100       105       110
Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

```

<210> 191
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

```

<400> 191
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1         5         10        15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20        25        30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

```

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

<210> 192
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 192
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 Asp Gln Ser Thr Ala Asp Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 193
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 193
Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 194
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 194
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Asn Pro Tyr Tyr Asp Tyr Val Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 195
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 195
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 196
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 196
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 Glu Tyr Glu Phe Pro Ser His
20 25 30
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Val
35 40 45
Ala Ala Ile Asn Ser Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Met
50 55 60
Glu Arg 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 His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 197
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 197
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45
 Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95
 Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 198
 <211> 469
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 198
 Met Tyr Leu Gly Leu Asn Tyr Val Phe Ile Val Phe Leu Leu Asn Gly
 1 5 10 15
 Val Gln Ser Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
 20 25 30
 Pro Gly Gly Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45
 Ser Asp Ala Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Val Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn His Ala Thr Tyr
 65 70 75 80
 Tyr Ala Glu Ser Val Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
 85 90 95
 Lys Ser Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
 100 105 110
 Gly Ile Tyr Tyr Cys Thr Trp Gly Glu Val Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp
 115 120 125
 Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 130 135 140
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 145 150 155 160
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 165 170 175
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 180 185 190
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

```

      195      200      205
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Thr Cys Asn Val
      210      215      220
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
225      230      235
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
      245      250      255
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
      260      265      270
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
      275      280      285
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
      290      295      300
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305      310      315
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
      325      330      335
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
      340      345      350
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
      355      360      365
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
      370      375      380
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385      390      395
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
      405      410      415
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
      420      425      430
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
      435      440      445
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
      450      455      460
Leu Ser Pro Gly Lys
465

```

<210> 199
 <211> 233
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

```

<400> 199
Met Arg Pro Ser Ile Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Phe Trp Leu His
1      5      10      15
Gly Ala Gln Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
      20      25      30
Ala Ser Leu Gly Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Asp
      35      40      45
Ile Asn Lys Tyr Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro
      50      55      60
Arg Leu Leu Ile His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser
65      70      75      80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser
      85      90      95
Asn Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp
      100      105      110
Asn Leu Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr
      115      120      125
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
      130      135      140
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
      145      150      155      160
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly

```

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175
180 185 190
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
195 200 205
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
210 215 220
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 200
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 200
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 201
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 201
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 202
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 202

```

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

```

<210> 203

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 203

```

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

```

<210> 204

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 204

```

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

```

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

<210> 205
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 205
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 206
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 206
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Val Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 207
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 207

```

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

```

<210> 208
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

```

<400> 208
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20      25      30
Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35      40      45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50      55      60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65      70      75      80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100     105     110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

```

<210> 209
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

```

<400> 209
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Lys Asp Tyr
20      25      30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35      40      45
Gly Gly Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Asn Gln Asn Phe
50      55      60
Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65      70      75      80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Arg Met Gly Tyr His Gly Pro His Leu Asp Phe Asp Val Trp Gly

```

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser 110
115 100 105 120

<210> 210
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

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

<210> 211
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

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

<210> 212
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 212
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Lys Asp Tyr

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

<210> 213
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

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

<210> 214
 <211> 138
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

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

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 215
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 215
Met Arg Pro Ser Ile Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Phe Trp Leu His
1 5 10 15
Gly Ala Gln Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30
Ala Ser Leu Gly Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Asp
35 40 45
Ile Asn Lys Tyr Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro
50 55 60
Arg Leu Leu Ile His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser
65 70 75 80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser
85 90 95
Asn Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp
100 105 110
Asn Leu Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
115 120 125

<210> 216
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 216
Asp Met Tyr Pro Asp Ala Ala Ala Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15
Glu

<210> 217
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 217
Ala Pro Arg Trp Ala Ala Ala Ala
1 5

<210> 218
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 218
Gln Ala Ala Ala Ala Ala Ala Thr
1 5

<210> 219
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 219
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15
Gly Gly Pro

<210> 220
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 220
Gly Gly Gly Ser
1

<210> 221
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 221
Ser Gly Gly Gly
1

<210> 222
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 222
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 223
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 223
Ser Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 224
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 224
Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 225
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 225
Ser Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 226
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 226
Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 227
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 227
Ser Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 228
<211> 100
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> VARIANT

<222> (6)...(100)
<223> 可存在或不存在

<400> 228
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
50 55 60
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
85 90 95
Gly Gly Gly Ser
100

<210> 229
<211> 100
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> VARIANT
<222> (6)...(100)
<223> 可存在或不存在

<400> 229
Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
35 40 45
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
50 55 60
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
65 70 75 80
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
85 90 95
Gly Gly Gly Gly
100

申請專利範圍

1. 一種具有促效劑活性之包含六個次單位之六聚抗原結合複合物，其中各次單位包含至少一種抗原結合多肽，其包含至少一個針對細胞表面受體之抗原結合區及增強六聚體形成之經修飾Fc區，且其中該複合物對該複合物所結合之細胞表面受體具有促效劑活性。
2. 如請求項1之複合物，其中各抗原結合多肽結合至同一細胞表面受體。
3. 如請求項2之複合物，其中各抗原結合多肽結合至同一細胞表面受體上之同一抗原決定基。
4. 如請求項2之複合物，其中該複合物包含兩種或兩種以上結合至同一細胞表面受體上之不同抗原決定基的抗原結合多肽。
5. 如請求項1至4中任一項之複合物，其中該細胞表面受體為選自由以下組成之群的受體家族之成員：腫瘤壞死因子受體(TNFR)超家族及G-蛋白偶合受體(GPCR)超家族。
6. 如請求項1至5中任一項之複合物，其中該細胞表面受體係選自由OX40、CD137及Tie2組成之群。
7. 如請求項1至6中任一項之複合物，其中該抗原結合多肽包含抗體之抗原結合區。
8. 如請求項7之複合物，其中抗體之該抗原結合區係選自由Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、單鏈抗體分子(例如scFv)及抗體可變區組成之群。
9. 如請求項1至8中任一項之複合物，其中該經修飾Fc區為經修飾人類IgG1 Fc區。
10. 如請求項1至9中任一項之複合物，其中該Fc區進一步包含針對

減弱之C1q結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)的修飾。

11. 如請求項10之複合物，其中針對減弱之C1q結合及/或CDC之該修飾包含在人類IgG1之Fc區中之K322A胺基酸取代(EU編號)。
12. 如請求項7至11中任一項之複合物，其中該抗原結合區包含來自單特異性抗體、雙特異性抗體或多特異性抗體之抗原結合區。
13. 如請求項12之複合物，其中各抗原結合區來自結合至同一細胞表面受體之單特異性抗體。
14. 如請求項12之複合物，其中各抗原結合區來自結合至OX40之單特異性抗體。
15. 如請求項14之複合物，其中該複合物包含至少一個包含以下的次單位：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。
16. 如請求項15之複合物，其中該六個次單位中之每一者包含(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。
17. 如請求項14之複合物，其中該複合物包含至少一個包含以下的次單位：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-

- H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及/或
- (b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。
18. 如請求項17之複合物，其中該六個次單位中之每一者包含：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。
19. 如請求項13至15及17中任一項之複合物，其中該複合物包含結合至同一細胞表面受體上之不同抗原決定基的至少兩種單特異性抗體之混合物。
20. 如請求項19之複合物，其中該複合物包含：(a)至少第一次單位結合OX40之第一抗原決定基；及(b)至少第二次單位結合OX40之第二抗原決定基，其中OX40之該第一抗原決定基與OX40之該第二抗原決定基不同。
21. 如請求項20之複合物，其中該第一次單位包含：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3；及

其中該第二次單位包含：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ

ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

22. 如請求項7至12中任一項之複合物，其中該抗原結合區包含雙特異性抗體之兩個臂，且其中該雙特異性抗體之各臂結合至同一細胞表面受體上之不同抗原決定基。
23. 如請求項22之複合物，其中該雙特異性抗體包含(a)至少第一臂結合OX40之第一抗原決定基，及(b)至少第二臂結合OX40之第二抗原決定基，其中OX40之該第一抗原決定基與OX40之該第二抗原決定基不同。
24. 如請求項23之複合物，其中該第一臂包含：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3；及

其中該第二臂包含：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

25. 如請求項1至24中任一項之複合物，其中該經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

(i) P247A、P247C、P247D、P247F、P247G、P247H、P247I、P247K、P247L、P247M、P247N、P247R、P247S、P247T、P247V或P247W；

(ii) I253A、I253D、I253K、I253L、I253M、I253N、I253R、I253S、I253V、I253E、I253Q或I253T；

(iii) S254E、S254F、S254G、S254H、S254I、S254K、S254L、S254P、S254T、S254V或S254W；

(iv) H310A、H310G、H310F、H310K、H310L、H310P、H310R、H310T、H310V、H310W、H310N、H310Q或H310Y；

(v) Q311A、Q311C、Q311E、Q311G、Q311H、Q311F、Q311I、Q311K、Q311L、Q311N、Q311P、Q311R、Q311S、Q311T、Q311W或Q311Y；

(vi) E345A、E345C、E345D、E345G、E345H、E345F、E345I、E345K、E345L、E345M、E345N、E345P、E345Q、E345R、E345S、E345T、E345V、E345W或E345Y；

(vii) D/E356G、D/E356I、D/E356L、D/E356R、D/E356T或D/E356V；

(viii) T359G、T359N、T359P或T359R；

(ix) E382F、E382K、E382L、E382M、E382P、E382V、E382W、E382D、E382H、E382N、E382Q、E382S、E382T或E382Y；

(x) G385A、G385D、G385H、G385I、G385L、G385N、G385P、G385Q、G385R、G385S、G385T、G385V、G385E、G385K、G385W或G385Y；

(xi) Q386A、Q386C、Q386D、Q386E、Q386G、Q386H、Q386F、Q386I、Q386K、Q386L、Q386N、Q386P、Q386R、Q386S、Q386T、Q386V、Q386W或Q386Y；

(xii) E430A、E430C、E430D、E430F、E430G、E430H、E430I、E430K、E430L、E430M、E430N、E430P、E430Q、E430R、E430S、E430T、E430V、E430W或E430Y；

(xiii) H433R；

(xiv) N434D、N434E、N434G、N434K、N434R、N434S、N434V、N434W、N434H、N434Q、N434T或N434Y；

(xv) Y436I、Y436K、Y436L、Y436R、Y436S、Y436T、Y436V、Y436W、Y436A、Y436E、Y436F、Y436H、Y436M、Y436N或Y436Q；

(xvi) Q438C、Q438E、Q438I、Q438K、Q438L、Q438S、Q438T、Q438V、Q438W、Q438Y、Q438A、Q438G、Q438H、Q438N、Q438Q或Q438R；

(xvii) K439A、K439D、K439E、K439H、K439L、K439P、K439R、K439T、K439Y、K439Q或K439W；

(xviii) S440A、S440C、S440D、S440E、S440G、S440H、S440F、S440I、S440K、S440L、S440M、S440N、S440P、S440Q、S440R、S440T、S440V、S440W或S440Y；及

(xix) K447D、K447E、K447N、K447Q，或K447之缺失。

26. 如請求項25之複合物，其中該經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

(i) P247G；

(ii) I253L、I253N、I253V或I253Q；

(iii) S254L；

(iv) H310P、H310W或H310Q；

(v) Q311E、Q311L、Q311R或Q311W；

(vi) E345A、E345D、E345G、E345H、E345F、E345I、E345K、E345L、E345M、E345N、E345P、E345Q、E345R、E345S、E345T、E345V、E345W或E345Y；

(vii) D/E356R；

(viii) T359R；

(ix) E382K、E382L、E382V、E382D、E382Q或E382S；

(x) G385D、G385N、G385R、G385E或G385K；

(xi) Q386 K；

(xii) E430A、E430D、E430F、E430G、E430H、E430I、E430K、E430L、E430M、E430N、E430P、E430Q、E430R、E430S、E430T、E430V、E430W或E430Y；

(xiii) H433R；

(xiv) N434K、N434R、N434W、N434H或N434Q；

(xv) Y436I、Y436S、Y436T、Y436V、Y436N或Y436Q；

(xvi) Q438C、Q438L、Q438S、Q438T或Q438N；

(xvii) K439D、K439E、K439H、K439R或K439Q；

(xviii) S440D、S440E、S440Q、S440W或S440Y；及

(xix) K447D、K447E、K447N、K447Q，或K447之缺失。

27. 如請求項25之複合物，其中該經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

(i) P247D、P247F、P247G、P247K、P247R或P247S；

(ii) I253V；

(iii) S254G、S254I或S254L；

(iv) Q311I、Q311K、Q311L、Q311P或Q311W；

(v) E345A 、 E345C 、 E345F 、 E345I 、 E345K 、 E345L 、 E345M 、 E345N 、 E345P 、 E345S 、 E345T 、 E345V 、 E345W 或 E345Y ；

(vi) D/E356I 、 D/E356L 、 D/E356R 、 D/E356T 或 D/E356V ；

(vii) T359N ；

(viii) E382L 或 E382V ；

(ix) G385A 、 G385D 、 G385H 、 G385I 、 G385L 、 G385N 、 G385P 、 G385Q 、 G385R 、 G385S 、 G385T 、 G385V 、 G385E 、 G385K 、 G385W 或 G385Y ；

(x) Q386K ；

(xi) E430A 、 E430F 、 E430H 、 E430L 、 E430P 、 E430R 、 E430S 、 E430V 、 E430W 或 E430Y ；

(xii) N434W ；

(xiii) Y436I ； 及

(xiv) S440D 。

28. 如請求項25或26之複合物，其中該經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸取代：在人類IgG1之Fc區中之E345R、E430G及S440Y (EU編號)。

29. 如請求項28之複合物，其中該經修飾Fc區包含選自由以下組成之群的單一胺基酸取代：在人類IgG1之Fc區中之E345R、E430G及S440Y (EU編號)。

30. 如請求項28之複合物，其中該經修飾Fc區包含一組選自由以下組成之群的胺基酸取代：(a) E345R及E430G，(b) E345R及S440Y，(c) E430G及S440Y，其中該等取代在人類IgG1之Fc區中(EU編號)。

31. 如請求項28之複合物，其中該經修飾Fc區包含在人類IgG1之Fc

區中之胺基酸取代E345R、E430G及S440Y (EU編號)。

32. 如請求項1至31中任一項之複合物，其中該Fc區進一步包含用於減弱效應功能之修飾。
33. 如請求項32之複合物，其中用於減弱效應功能之該修飾包含在一或多個選自由以下組成之群的胺基酸殘基(EU編號)處的胺基酸取代：

- (a)在人類IgG1之Fc區中的297，
- (b)在人類IgG1之Fc區中的234及235，
- (c)在人類IgG1之Fc區中的234、235及329，
- (d)在人類IgG2之Fc區中的234及237，
- (e)在人類IgG4之Fc區中的235、237及318，
- (f)在人類IgG4之Fc區中的228及236，
- (g)在人類IgG2之Fc區中的268、309、330及331，
- (h)在人類IgG1之Fc區中的220、226、229及238，
- (i)在人類IgG1之Fc區中的226、229、233、234及235，
- (j)在人類IgG1之Fc區中的234、235及331，
- (k)在人類IgG1之Fc區中的226及230，及
- (l)在人類IgG1之Fc區中的267及328。

34. 如請求項32或33之複合物，其中用於減弱效應功能之該修飾包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸取代(EU編號)：

- (a)在人類IgG1之Fc區中的N297A，
- (b)在人類IgG1之Fc區中的L234A及L235A，
- (c)在人類IgG1之Fc區中的L234A、L235A及P329G，
- (d)在人類IgG2之Fc區中的V234A及G237A，
- (e)在人類IgG4之Fc區中的L235A、G237A及E318A，
- (f)在人類IgG4之Fc區中的S228P及L236E，

(g)在人類IgG2之Fc區中的118至260或在人類IgG4之Fc區中的261至447，

(h)在人類IgG2之Fc區中的H268Q、V309L、A330S及A331S，

(i)在人類IgG1之Fc區中的C220S、C226S、C229S及P238S，

(j)在人類IgG1之Fc區中的C226S、C229S、E233P、L234V及L235A，

(k)在人類IgG1之Fc區中的L234F、L235E及P331S，

(l)在人類IgG1之Fc區中的C226S及P230S，及

(m)在人類IgG1之Fc區中的S267E及L328F。

35. 如請求項32至34中任一項之複合物，其中用於減弱效應功能之該修飾不引起該Fc區之糖基化模式之改變。
36. 如請求項1至35中任一項之複合物，其中該複合物增強由該複合物所結合之細胞表面受體介導的信號轉導。
37. 一種抗原結合多肽，其包含針對細胞表面受體之抗原結合區及經修飾Fc區，其中該經修飾Fc區包含：(i)增強該抗原結合多肽之六聚體形成的修飾，及(ii)減弱效應功能之修飾。
38. 如請求項37之抗原結合多肽，其中該細胞表面受體為選自由以下組成之群的受體家族之成員：腫瘤壞死因子受體(TNFR)超家族及G蛋白偶合受體(GPCR)超家族。
39. 如請求項37或38之抗原結合多肽，其中該細胞表面受體係選自由OX40、CD137及Tie2組成之群。
40. 如請求項37至39中任一項之抗原結合多肽，其中該抗原結合多肽包含抗體之抗原結合區。
41. 如請求項40之抗原結合多肽，其中抗體之該抗原結合區係選自由Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、單鏈抗體分子(例如scFv)及抗體可變區組成之群。

42. 如請求項37至41中任一項之抗原結合多肽，其中該經修飾Fc區為經修飾人類IgG1 Fc區。
43. 如請求項37至42中任一項之抗原結合多肽，其中該Fc區進一步包含針對減弱之C1q結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)的修飾。
44. 如請求項43之抗原結合多肽，其中針對減弱之C1q結合及/或CDC之該修飾包含在人類IgG1之Fc區中的K322A胺基酸取代(EU編號)。
45. 如請求項40至44中任一項之抗原結合多肽，其中該抗原結合區包含來自單特異性抗體、雙特異性抗體或多特異性抗體之抗原結合區。
46. 如請求項45之抗原結合多肽，其中該抗原結合區結合至OX40。
47. 如請求項46之抗原結合多肽，其中該抗原結合區包含：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。
48. 如請求項46之抗原結合多肽，其中該抗原結合區包含：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

49. 如請求項45之抗原結合多肽，其中該抗原結合區包含雙特異性抗體之兩個臂，且其中該雙特異性抗體之各臂結合至同一細胞表面受體上之不同抗原決定基。
50. 如請求項49之抗原結合多肽，其中該雙特異性抗體包含：(a)至少第一臂結合OX40之第一抗原決定基，及(b)至少第二臂結合OX40之第二抗原決定基，其中OX40之該第一抗原決定基與OX40之該第二抗原決定基不同。
51. 如請求項50之抗原結合多肽，其中該第一臂包含：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3；及

其中該第二臂包含：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

52. 如請求項37至51中任一項之抗原結合多肽，其中該經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

(i) P247A、P247C、P247D、P247F、P247G、P247H、P247I、P247K、P247L、P247M、P247N、P247R、P247S、P247T、P247V或P247W；

(ii) I253A、I253D、I253K、I253L、I253M、I253N、I253R、

I253S、I253V、I253E、I253Q或I253T；

(iii) S254E、S254F、S254G、S254H、S254I、S254K、S254L、S254P、S254T、S254V或S254W；

(iv) H310A、H310G、H310F、H310K、H310L、H310P、H310R、H310T、H310V、H310W、H310N、H310Q或H310Y；

(v) Q311A、Q311C、Q311E、Q311G、Q311H、Q311F、Q311I、Q311K、Q311L、Q311N、Q311P、Q311R、Q311S、Q311T、Q311W或Q311Y；

(vi) E345A、E345C、E345D、E345G、E345H、E345F、E345I、E345K、E345L、E345M、E345N、E345P、E345Q、E345R、E345S、E345T、E345V、E345W或E345Y；

(vii) D/E356G、D/E356I、D/E356L、D/E356R、D/E356T或D/E356V；

(viii) T359G、T359N、T359P或T359R；

(ix) E382F、E382K、E382L、E382M、E382P、E382V、E382W、E382D、E382H、E382N、E382Q、E382S、E382T或E382Y；

(x) G385A、G385D、G385H、G385I、G385L、G385N、G385P、G385Q、G385R、G385S、G385T、G385V、G385E、G385K、G385W或G385Y；

(xi) Q386A、Q386C、Q386D、Q386E、Q386G、Q386H、Q386F、Q386I、Q386K、Q386L、Q386N、Q386P、Q386R、Q386S、Q386T、Q386V、Q386W或Q386Y；

(xii) E430A、E430C、E430D、E430F、E430G、E430H、E430I、E430K、E430L、E430M、E430N、E430P、E430Q、E430R、E430S、E430T、E430V、E430W或E430Y；

(xiii) H433R ;

(xiv) N434D 、 N434E 、 N434G 、 N434K 、 N434R 、 N434S 、 N434V 、 N434W 、 N434H 、 N434Q 、 N434T或N434Y ;

(xv) Y436I 、 Y436K 、 Y436L 、 Y436R 、 Y436S 、 Y436T 、 Y436V 、 Y436W 、 Y436A 、 Y436E 、 Y436F 、 Y436H 、 Y436M 、 Y436N或Y436Q ;

(xvi) Q438C 、 Q438E 、 Q438I 、 Q438K 、 Q438L 、 Q438S 、 Q438T 、 Q438V 、 Q438W 、 Q438Y 、 Q438A 、 Q438G 、 Q438H 、 Q438N 、 Q438Q或Q438R ;

(xvii) K439A 、 K439D 、 K439E 、 K439H 、 K439L 、 K439P 、 K439R 、 K439T 、 K439Y 、 K439Q或K439W ;

(xviii) S440A 、 S440C 、 S440D 、 S440E 、 S440G 、 S440H 、 S440F 、 S440I 、 S440K 、 S440L 、 S440M 、 S440N 、 S440P 、 S440Q 、 S440R 、 S440T 、 S440V 、 S440W或S440Y ; 及

(xix) K447D 、 K447E 、 K447N 、 K447Q , 或K447之缺失。

53. 如請求項52之抗原結合多肽，其中該經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

(i) P247G ;

(ii) I253L 、 I253N 、 I253V或I253Q ;

(iii) S254L ;

(iv) H310P 、 H310W或H310Q ;

(v) Q311E 、 Q311L 、 Q311R或Q311W ;

(vi) E345A 、 E345D 、 E345G 、 E345H 、 E345F 、 E345I 、 E345K 、 E345L 、 E345M 、 E345N 、 E345P 、 E345Q 、 E345R 、 E345S 、 E345T 、 E345V 、 E345W或E345Y ;

(vii) D/E356R ;

(viii) T359R ;

(ix) E382K 、 E382L 、 E382V 、 E382D 、 E382Q或E382S ;

(x) G385D 、 G385N 、 G385R 、 G385E或G385K ;

(xi) Q386 K ;

(xii) E430A 、 E430D 、 E430F 、 E430G 、 E430H 、 E430I 、
E430K 、 E430L 、 E430M 、 E430N 、 E430P 、 E430Q 、 E430R 、
E430S 、 E430T 、 E430V 、 E430W或E430Y ;

(xiii) H433R ;

(xiv) N434K 、 N434R 、 N434W 、 N434H或N434Q ;

(xv) Y436I 、 Y436S 、 Y436T 、 Y436V 、 Y436N或Y436Q ;

(xvi) Q438C 、 Q438L 、 Q438S 、 Q438T或Q438N ;

(xvii) K439D 、 K439E 、 K439H 、 K439R或K439Q ;

(xviii) S440D 、 S440E 、 S440Q 、 S440W或S440Y ; 及

(xix) K447D 、 K447E 、 K447N 、 K447Q , 或K447之缺失。

54. 如請求項52之抗原結合多肽，其中該經修飾Fc區包含一或多種
選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

(i) P247D 、 P247F 、 P247G 、 P247K 、 P247R或P247S ;

(ii) I253V ;

(iii) S254G 、 S254I或S254L ;

(iv) Q311I 、 Q311K 、 Q311L 、 Q311P或Q311W ;

(v) E345A 、 E345C 、 E345F 、 E345I 、 E345K 、 E345L 、
E345M 、 E345N 、 E345P 、 E345S 、 E345T 、 E345V 、 E345W或
E345Y ;

(vi) D/E356I 、 D/E356L 、 D/E356R 、 D/E356T或D/E356V ;

(vii) T359N ;

(viii) E382L或E382V ;

(ix) G385A、G385D、G385H、G385I、G385L、G385N、G385P、G385Q、G385R、G385S、G385T、G385V、G385E、G385K、G385W或G385Y；

(x) Q386K；

(xi) E430A、E430F、E430H、E430L、E430P、E430R、E430S、E430V、E430W或E430Y；

(xii) N434W；

(xiii) Y436I；及

(xiv) S440D。

55. 如請求項52或53之抗原結合多肽，其中該經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸取代：在人類IgG1之Fc區中之E345R、E430G及S440Y (EU編號)。

56. 如請求項55之抗原結合多肽，其中該經修飾Fc區包含選自由以下組成之群的單一胺基酸取代：在人類IgG1之Fc區中之E345R、E430G及S440Y (EU編號)。

57. 如請求項55之抗原結合多肽，其中該經修飾Fc區包含一組選自由以下組成之群的胺基酸取代：(a) E345R及E430G，(b) E345R及S440Y，(c) E430G及S440Y，其中該等取代在人類IgG1之Fc區中(EU編號)。

58. 如請求項55之抗原結合多肽，其中該經修飾Fc區包含在人類IgG1之Fc區中之胺基酸取代E345R、E430G及S440Y (EU編號)。

59. 如請求項37至58中任一項之抗原結合多肽，其中用於減弱效應功能之該修飾包含在一或多個選自由以下組成之群的胺基酸殘基(EU編號)處的胺基酸取代：

(a)在人類IgG1之Fc區中的297，

(b)在人類IgG1之Fc區中的234及235，

- (c)在人類IgG1之Fc區中的234、235及329，
- (d)在人類IgG2之Fc區中的234及237，
- (e)在人類IgG4之Fc區中的235、237及318，
- (f)在人類IgG4之Fc區中的228及236，
- (g)在人類IgG2之Fc區中的268、309、330及331，
- (h)在人類IgG1之Fc區中的220、226、229及238，
- (i)在人類IgG1之Fc區中的226、229、233、234及235，
- (j)在人類IgG1之Fc區中的234、235及331 (EU編號)，
- (k)在人類IgG1之Fc區中的226及230，及
- (l)在人類IgG1之Fc區中的267及328。

60. 如請求項59之抗原結合多肽，其中用於減弱效應功能之該修飾包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸取代(EU編號)：

- (a)在人類IgG1之Fc區中的N297A，
- (b)在人類IgG1之Fc區中的L234A及L235A，
- (c)在人類IgG1之Fc區中的L234A、L235A及P329G，
- (d)在人類IgG2之Fc區中的V234A及G237A，
- (e)在人類IgG4之Fc區中的L235A、G237A及E318A，
- (f)在人類IgG4之Fc區中的S228P及L236E，
- (g)在人類IgG2之Fc區中的118至260或在人類IgG4之Fc區中的261至447，
- (h)在人類IgG2之Fc區中的H268Q、V309L、A330S及A331S，
- (i)在人類IgG1之Fc區中的C220S、C226S、C229S及P238S，
- (j)在人類之Fc區中的C226S、C229S、E233P、L234V及L235A，
- (k)在人類IgG1之Fc區中的L234F、L235E及P331S，
- (l)在人類IgG1之Fc區中的C226S及P230S，及

(m)在人類IgG1之Fc區中的S267E及L328F。

61. 如請求項37至60中任一項之抗原結合多肽，其中用於減弱效應功能之該修飾不引起該Fc區之糖基化模式之改變。
62. 一種抗原結合多肽，其包含針對細胞表面受體之抗原結合區及經修飾Fc區，其中該經修飾Fc區包含在結合至該細胞表面受體後增強Fc結構域之間的分子間相互作用之修飾。
63. 如請求項62之抗原結合多肽，其中與不具有該Fc區修飾之相同抗原結合多肽相比，該多肽在結合至該細胞表面受體後增強受體促效作用。
64. 如請求項62或63之抗原結合多肽，其中該細胞表面受體為選自由以下組成之群的受體家族之成員：腫瘤壞死因子受體(TNFR)超家族及G蛋白偶合受體(GPCR)超家族。
65. 如請求項62至64中任一項之抗原結合多肽，其中該細胞表面受體係選自由OX40、CD137及Tie2組成之群。
66. 如請求項62至65中任一項之抗原結合多肽，其中該抗原結合多肽包含抗體之抗原結合區。
67. 如請求項66之抗原結合多肽，其中抗體之該抗原結合區係選自由Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、單鏈抗體分子(例如scFv)及抗體可變區組成之群。
68. 如請求項62至67中任一項之抗原結合多肽，其中該經修飾Fc區為經修飾人類IgG1 Fc區。
69. 如請求項62至68中任一項之抗原結合多肽，其中該Fc區進一步包含針對減弱之C1q結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)的修飾。
70. 如請求項69之抗原結合多肽，其中針對減弱之C1q結合及/或CDC之該修飾包含在人類IgG1之Fc區中的K322A胺基酸取代(EU編

號)。

71. 如請求項66至70中任一項之抗原結合多肽，其中該抗原結合區來自單特異性抗體、雙特異性抗體或多特異性抗體。
72. 如請求項71之抗原結合多肽，其中該抗原結合區結合至OX40。
73. 如請求項72之抗原結合多肽，其中該抗原結合區包含：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。
74. 如請求項72之抗原結合多肽，其中該抗原結合區包含：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。
75. 如請求項71之抗原結合多肽，其中該抗原結合區包含雙特異性抗體之兩個臂，且其中該雙特異性抗體之各臂結合至同一細胞表面受體上之不同抗原決定基。
76. 如請求項75之抗原結合多肽，其中該雙特異性抗體包含：(a)至少第一臂結合OX40之第一抗原決定基，及(b)至少第二臂結合OX40之第二抗原決定基，其中OX40之該第一抗原決定基與OX40之該第二抗原決定基不同。
77. 如請求項76之抗原結合多肽，其中該第一臂包含：(a) VH結構

域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3；及

其中該第二臂包含：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

78. 如請求項62至77中任一項之抗原結合多肽，其中該經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

(i) P247A、P247C、P247D、P247F、P247G、P247H、P247I、P247K、P247L、P247M、P247N、P247R、P247S、P247T、P247V或P247W；

(ii) I253A、I253D、I253K、I253L、I253M、I253N、I253R、I253S、I253V、I253E、I253Q或I253T；

(iii) S254E、S254F、S254G、S254H、S254I、S254K、S254L、S254P、S254T、S254V或S254W；

(iv) H310A、H310G、H310F、H310K、H310L、H310P、H310R、H310T、H310V、H310W、H310N、H310Q或H310Y；

(v) Q311A、Q311C、Q311E、Q311G、Q311H、Q311F、Q311I、Q311K、Q311L、Q311N、Q311P、Q311R、Q311S、Q311T、Q311W或Q311Y；

(vi) E345A 、 E345C 、 E345D 、 E345G 、 E345H 、 E345F 、 E345I 、 E345K 、 E345L 、 E345M 、 E345N 、 E345P 、 E345Q 、 E345R 、 E345S 、 E345T 、 E345V 、 E345W或E345Y ；

(vii) D/E356G 、 D/E356I 、 D/E356L 、 D/E356R 、 D/E356T或D/E356V ；

(viii) T359G 、 T359N 、 T359P或T359R ；

(ix) E382F 、 E382K 、 E382L 、 E382M 、 E382P 、 E382V 、 E382W 、 E382D 、 E382H 、 E382N 、 E382Q 、 E382S 、 E382T或E382Y ；

(x) G385A 、 G385D 、 G385H 、 G385I 、 G385L 、 G385N 、 G385P 、 G385Q 、 G385R 、 G385S 、 G385T 、 G385V 、 G385E 、 G385K 、 G385W或G385Y ；

(xi) Q386A 、 Q386C 、 Q386D 、 Q386E 、 Q386G 、 Q386H 、 Q386F 、 Q386I 、 Q386 K 、 Q386L 、 Q386N 、 Q386P 、 Q386R 、 Q386S 、 Q386T 、 Q386V 、 Q386W或Q386Y ；

(xii) E430A 、 E430C 、 E430D 、 E430F 、 E430G 、 E430H 、 E430I 、 E430K 、 E430L 、 E430M 、 E430N 、 E430P 、 E430Q 、 E430R 、 E430S 、 E430T 、 E430V 、 E430W或E430Y ；

(xiii) H433R ；

(xiv) N434D 、 N434E 、 N434G 、 N434K 、 N434R 、 N434S 、 N434V 、 N434W 、 N434H 、 N434Q 、 N434T或N434Y ；

(xv) Y436I 、 Y436K 、 Y436L 、 Y436R 、 Y436S 、 Y436T 、 Y436V 、 Y436W 、 Y436A 、 Y436E 、 Y436F 、 Y436H 、 Y436M 、 Y436N或Y436Q ；

(xvi) Q438C 、 Q438E 、 Q438I 、 Q438K 、 Q438L 、 Q438S 、 Q438T 、 Q438V 、 Q438W 、 Q438Y 、 Q438A 、 Q438G 、 Q438H 、

Q438N、Q438Q或Q438R；

(xvii) K439A、K439D、K439E、K439H、K439L、K439P、K439R、K439T、K439Y、K439Q或K439W；

(xviii) S440A、S440C、S440D、S440E、S440G、S440H、S440F、S440I、S440K、S440L、S440M、S440N、S440P、S440Q、S440R、S440T、S440V、S440W或S440Y；及

(xix) K447D、K447E、K447N、K447Q，或K447之缺失。

79. 如請求項78之抗原結合多肽，其中該經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

(i) P247G；

(ii) I253L、I253N、I253V或I253Q；

(iii) S254L；

(iv) H310P、H310W或H310Q；

(v) Q311E、Q311L、Q311R或Q311W；

(vi) E345A、E345D、E345G、E345H、E345F、E345I、E345K、E345L、E345M、E345N、E345P、E345Q、E345R、E345S、E345T、E345V、E345W或E345Y；

(vii) D/E356R；

(viii) T359R；

(ix) E382K、E382L、E382V、E382D、E382Q或E382S；

(x) G385D、G385N、G385R、G385E或G385K；

(xi) Q386 K；

(xii) E430A、E430D、E430F、E430G、E430H、E430I、E430K、E430L、E430M、E430N、E430P、E430Q、E430R、E430S、E430T、E430V、E430W或E430Y；

(xiii) H433R；

- (xiv) N434K、N434R、N434W、N434H或N434Q；
- (xv) Y436I、Y436S、Y436T、Y436V、Y436N或Y436Q；
- (xvi) Q438C、Q438L、Q438S、Q438T或Q438N；
- (xvii) K439D、K439E、K439H、K439R或K439Q；
- (xviii) S440D、S440E、S440Q、S440W或S440Y；及
- (xix) K447D、K447E、K447N、K447Q，或K447之缺失。

80. 如請求項78之抗原結合多肽，其中該經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

- (i) P247D、P247F、P247G、P247K、P247R或P247S；
- (ii) I253V；
- (iii) S254G、S254I或S254L；
- (iv) Q311I、Q311K、Q311L、Q311P或Q311W；
- (v) E345A、E345C、E345F、E345I、E345K、E345L、E345M、E345N、E345P、E345S、E345T、E345V、E345W或E345Y；
- (vi) D/E356I、D/E356L、D/E356R、D/E356T或D/E356V；
- (vii) T359N；
- (viii) E382L或E382V；
- (ix) G385A、G385D、G385H、G385I、G385L、G385N、G385P、G385Q、G385R、G385S、G385T、G385V、G385E、G385K、G385W或G385Y；
- (x) Q386K；
- (xi) E430A、E430F、E430H、E430L、E430P、E430R、E430S、E430V、E430W或E430Y；
- (xii) N434W；
- (xiii) Y436I；及

(xiv) S440D。

81. 如請求項78或79之抗原結合多肽，其中該經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸取代：在人類IgG1之Fc區中之E345R、E430G及S440Y (EU編號)。
82. 如請求項81之抗原結合多肽，其中該經修飾Fc區包含選自由以下組成之群的單一胺基酸取代：在人類IgG1之Fc區中之E345R、E430G及S440Y (EU編號)。
83. 如請求項81之抗原結合多肽，其中該經修飾Fc區包含一組選自由以下組成之群的胺基酸取代：(a) E345R及E430G，(b) E345R及S440Y，(c) E430G及S440Y，其中該等取代在人類IgG1之Fc區中(EU編號)。
84. 如請求項81之抗原結合多肽，其中該經修飾Fc區包含在人類IgG1之Fc區中之胺基酸取代E345R、E430G及S440Y (EU編號)。
85. 如請求項62至84中任一項之抗原結合多肽，其中該經修飾Fc區進一步包含減弱效應功能之修飾。
86. 如請求項85之抗原結合多肽，其中用於減弱效應功能之該修飾包含在一或多個選自由以下組成之群的胺基酸殘基(EU編號)處的胺基酸取代：
 - (a)在人類IgG1之Fc區中的297，
 - (b)在人類IgG1之Fc區中的234及235，
 - (c)在人類IgG1之Fc區中的234、235及329，
 - (d)在人類IgG2之Fc區中的234及237，
 - (e)在人類IgG4之Fc區中的235、237及318，
 - (f)在人類IgG4之Fc區中的228及236，
 - (g)在人類IgG2之Fc區中的268、309、330及331，
 - (h)在人類IgG1之Fc區中的220、226、229及238，

- (i)在人類IgG1之Fc區中的226、229、233、234及235，
- (j)在人類IgG1之Fc區中的234、235及331 (EU編號)，
- (k)在人類IgG1之Fc區中的226及230，及
- (l)在人類IgG1之Fc區中的267及328。

87. 如請求項85或86之抗原結合多肽，其中用於減弱效應功能之該修飾包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸取代(EU編號)：

- (a)在人類IgG1之Fc區中的N297A，
- (b)在人類IgG1之Fc區中的L234A及L235A，
- (c)在人類IgG1之Fc區中的L234A、L235A及P329G，
- (d)在人類IgG2之Fc區中的V234A及G237A，
- (e)在人類IgG4之Fc區中的L235A、G237A及E318A，
- (f)在人類IgG4之Fc區中的S228P及L236E，
- (g)在人類IgG2之Fc區中的118至260或在人類IgG4之Fc區中的261至447，
- (h)在人類IgG2之Fc區中的H268Q、V309L、A330S及A331S，
- (i)在人類IgG1之Fc區中的C220S、C226S、C229S及P238S，
- (j)在人類之Fc區中的C226S、C229S、E233P、L234V及L235A，
- (k)在人類IgG1之Fc區中的L234F、L235E及P331S，
- (l)在人類IgG1之Fc區中的C226S及P230S，及
- (m)在人類IgG1之Fc區中的S267E及L328F。

88. 如請求項85至87中任一項之抗原結合多肽，其中用於減弱效應功能之該修飾不引起該Fc區之糖基化模式之改變。

89. 一種六聚體，其包含六種如請求項37至88中任一項之抗原結合多肽。

90. 一種促效個體中之細胞表面受體之方法，其包含向該個體投與如請求項1至36中任一項之複合物、如請求項89之六聚體或如請求項37至88中任一項之抗原結合多肽。
91. 如請求項90之方法，其中該六聚體增強由該複合物、六聚體或抗原結合多肽所結合之細胞表面受體介導的信號轉導。
92. 一種增加抗原結合多肽之促效劑活性之方法，其包含：
 - (a)提供包含針對細胞表面受體之抗原結合區及Fc區的抗原結合多肽，及
 - (b)將修飾引入至該Fc區中，其中在結合至細胞表面受體後該修飾增強Fc結構域之間的分子間相互作用，且其中與不具有該Fc區修飾之相同抗原結合多肽相比，該抗原結合多肽具有增加之對該抗原結合多肽所結合之細胞表面受體的促效劑活性。
93. 一種增加抗原結合多肽之促效劑活性之方法，其包含：
 - (a)提供包含針對細胞表面受體之抗原結合區及Fc區的抗原結合多肽，及
 - (b)將修飾引入至該Fc區中，其中該修飾增強該抗原結合多肽之六聚體形成，且其中與該六聚體之個別次單位相比，該六聚體具有增加之對該抗原結合多肽所結合之細胞表面受體的促效劑活性。
94. 如請求項92或93之方法，其中該細胞表面受體為選自由以下組成之群的受體家族之成員：腫瘤壞死因子受體(TNFR)超家族及G蛋白偶合受體(GPCR)超家族。
95. 如請求項92至94中任一項之方法，其中該細胞表面受體係選自由OX40、CD137及Tie2組成之群。
96. 如請求項92至95中任一項之方法，其中該抗原結合多肽包含抗體之抗原結合區。

97. 如請求項96之方法，其中抗體之該抗原結合區係選自由Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、單鏈抗體分子(例如scFv)及抗體可變區組成之群。
98. 如請求項92至97中任一項之方法，其中該經修飾Fc區為經修飾人類IgG1 Fc區。
99. 如請求項92至98中任一項之方法，其中該Fc區進一步包含針對減弱之C1q結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)的修飾。
100. 如請求項99之方法，其中針對減弱之C1q結合及/或CDC之該修飾包含在人類IgG1之Fc區中之K322A胺基酸取代(EU編號)。
101. 如請求項96至100中任一項之方法，其中該抗原結合區包含來自單特異性抗體、雙特異性抗體或多特異性抗體之抗原結合區。
102. 如請求項96至101中任一項之方法，其中該抗原結合區結合至OX40。
103. 如請求項102之方法，其中該抗原結合區包含：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。
104. 如請求項102之方法，其中該抗原結合區包含：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之

胺基酸序列的HVR-L3。

105. 如請求項92至104中任一項之方法，其中該經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

(i) P247A、P247C、P247D、P247F、P247G、P247H、P247I、P247K、P247L、P247M、P247N、P247R、P247S、P247T、P247V或P247W；

(ii) I253A、I253D、I253K、I253L、I253M、I253N、I253R、I253S、I253V、I253E、I253Q或I253T；

(iii) S254E、S254F、S254G、S254H、S254I、S254K、S254L、S254P、S254T、S254V或S254W；

(iv) H310A、H310G、H310F、H310K、H310L、H310P、H310R、H310T、H310V、H310W、H310N、H310Q或H310Y；

(v) Q311A、Q311C、Q311E、Q311G、Q311H、Q311F、Q311I、Q311K、Q311L、Q311N、Q311P、Q311R、Q311S、Q311T、Q311W或Q311Y；

(vi) E345A、E345C、E345D、E345G、E345H、E345F、E345I、E345K、E345L、E345M、E345N、E345P、E345Q、E345R、E345S、E345T、E345V、E345W或E345Y；

(vii) D/E356G、D/E356I、D/E356L、D/E356R、D/E356T或D/E356V；

(viii) T359G、T359N、T359P或T359R；

(ix) E382F、E382K、E382L、E382M、E382P、E382V、E382W、E382D、E382H、E382N、E382Q、E382S、E382T或E382Y；

(x) G385A、G385D、G385H、G385I、G385L、G385N、G385P、G385Q、G385R、G385S、G385T、G385V、G385E、

G385K、G385W或G385Y；

(xi) Q386A、Q386C、Q386D、Q386E、Q386G、Q386H、Q386F、Q386I、Q386K、Q386L、Q386N、Q386P、Q386R、Q386S、Q386T、Q386V、Q386W或Q386Y；

(xii) E430A、E430C、E430D、E430F、E430G、E430H、E430I、E430K、E430L、E430M、E430N、E430P、E430Q、E430R、E430S、E430T、E430V、E430W或E430Y；

(xiii) H433R；

(xiv) N434D、N434E、N434G、N434K、N434R、N434S、N434V、N434W、N434H、N434Q、N434T或N434Y；

(xv) Y436I、Y436K、Y436L、Y436R、Y436S、Y436T、Y436V、Y436W、Y436A、Y436E、Y436F、Y436H、Y436M、Y436N或Y436Q；

(xvi) Q438C、Q438E、Q438I、Q438K、Q438L、Q438S、Q438T、Q438V、Q438W、Q438Y、Q438A、Q438G、Q438H、Q438N、Q438Q或Q438R；

(xvii) K439A、K439D、K439E、K439H、K439L、K439P、K439R、K439T、K439Y、K439Q或K439W；

(xviii) S440A、S440C、S440D、S440E、S440G、S440H、S440F、S440I、S440K、S440L、S440M、S440N、S440P、S440Q、S440R、S440T、S440V、S440W或S440Y；及

(xix) K447D、K447E、K447N、K447Q，或K447之缺失。

106. 如請求項105之方法，其中該經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

(i) P247G；

(ii) I253L、I253N、I253V或I253Q；

- (iii) S254L ;
- (iv) H310P、H310W或H310Q ;
- (v) Q311E、Q311L、Q311R或Q311W ;
- (vi) E345A、E345D、E345G、E345H、E345F、E345I、E345K、E345L、E345M、E345N、E345P、E345Q、E345R、E345S、E345T、E345V、E345W或E345Y ;
- (vii) D/E356R ;
- (viii) T359R ;
- (ix) E382K、E382L、E382V、E382D、E382Q或E382S ;
- (x) G385D、G385N、G385R、G385E或G385K ;
- (xi) Q386 K ;
- (xii) E430A、E430D、E430F、E430G、E430H、E430I、E430K、E430L、E430M、E430N、E430P、E430Q、E430R、E430S、E430T、E430V、E430W或E430Y ;
- (xiii) H433R ;
- (xiv) N434K、N434R、N434W、N434H或N434Q ;
- (xv) Y436I、Y436S、Y436T、Y436V、Y436N或Y436Q ;
- (xvi) Q438C、Q438L、Q438S、Q438T或Q438N ;
- (xvii) K439D、K439E、K439H、K439R或K439Q ;
- (xviii) S440D、S440E、S440Q、S440W或S440Y ; 及
- (xix) K447D、K447E、K447N、K447Q，或K447之缺失。

107. 如請求項105之方法，其中該經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

- (i) P247D、P247F、P247G、P247K、P247R或P247S ;
- (ii) I253V ;
- (iii) S254G、S254I或S254L ;

- (iv) Q311I、Q311K、Q311L、Q311P或Q311W；
- (v) E345A、E345C、E345F、E345I、E345K、E345L、E345M、E345N、E345P、E345S、E345T、E345V、E345W或E345Y；
- (vi) D/E356I、D/E356L、D/E356R、D/E356T或D/E356V；
- (vii) T359N；
- (viii) E382L或E382V；
- (ix) G385A、G385D、G385H、G385I、G385L、G385N、G385P、G385Q、G385R、G385S、G385T、G385V、G385E、G385K、G385W或G385Y；
- (x) Q386K；
- (xi) E430A、E430F、E430H、E430L、E430P、E430R、E430S、E430V、E430W或E430Y；
- (xii) N434W；
- (xiii) Y436I；及
- (xiv) S440D。

108. 如請求項105或106之方法，其中該經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸取代：在人類IgG1之Fc區中之E345R、E430G及S440Y (EU編號)。

109. 如請求項108之方法，其中該經修飾Fc區包含選自由以下組成之群的單一胺基酸取代：在人類IgG1之Fc區中之E345R、E430G及S440Y (EU編號)。

110. 如請求項108之方法，其中該經修飾Fc區包含一組選自由以下組成之群的胺基酸取代：(a) E345R及E430G，(b) E345R及S440Y，(c) E430G及S440Y，其中該等取代在人類IgG1之Fc區中(EU編號)。

111. 如請求項108之方法，其中該經修飾Fc區包含在人類IgG1之Fc區中之胺基酸取代E345R、E430G及S440Y (EU編號)。
112. 如請求項92至111中任一項之方法，其中該Fc區進一步包含用於減弱效應功能之修飾。
113. 如請求項112之方法，其中用於減弱效應功能之該修飾包含在一或多個選自由以下組成之群的胺基酸殘基(EU編號)處的胺基酸取代：
 - (a)在人類IgG1之Fc區中的297，
 - (b)在人類IgG1之Fc區中的234及235，
 - (c)在人類IgG1之Fc區中的234、235及329，
 - (d)在人類IgG2之Fc區中的234及237，
 - (e)在人類IgG4之Fc區中的235、237及318，
 - (f)在人類IgG4之Fc區中的228及236，
 - (g)在人類IgG2之Fc區中的268、309、330及331，
 - (h)在人類IgG1之Fc區中的220、226、229及238，
 - (i)在人類IgG1之Fc區中的226、229、233、234及235，
 - (j)在人類IgG1之Fc區中的234、235及331，
 - (k)在人類IgG1之Fc區中的226及230，及
 - (l)在人類IgG1之Fc區中的267及328。
114. 如請求項112或113之方法，其中用於減弱效應功能之該修飾包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸取代(EU編號)：
 - (a)在人類IgG1之Fc區中的N297A，
 - (b)在人類IgG1之Fc區中的L234A及L235A，
 - (c)在人類IgG1之Fc區中的L234A、L235A及P329G，
 - (d)在人類IgG2之Fc區中的V234A及G237A，
 - (e)在人類IgG4之Fc區中的L235A、G237A及E318A，

(f)在人類IgG4之Fc區中的S228P及L236E，

(g)在人類IgG2之Fc區中的118至260或在人類IgG4之Fc區中的261至447，

(h)在人類IgG2之Fc區中的H268Q、V309L、A330S及A331S，

(i)在人類IgG1之Fc區中的C220S、C226S、C229S及P238S，

(j)在人類IgG1之Fc區中的C226S、C229S、E233P、L234V及L235A，

(k)在人類IgG1之Fc區中的L234F、L235E及P331S，

(l)在人類IgG1之Fc區中的C226S及P230S，及

(m)在人類IgG1之Fc區中的S267E及L328F。

115. 如請求項112至114中任一項之方法，其中用於減弱效應功能之該修飾不引起該Fc區之糖基化模式之改變。

116. 如請求項93至115中任一項之方法，其中該六聚體增強由該六聚體所結合之細胞表面受體介導的信號轉導。

117. 一種鑑定對細胞表面受體具有促效劑活性之抗原結合多肽之方法，其包含：

(a)提供複數種抗原結合多肽，其中各抗原結合多肽包含至少一個抗原結合區及在結合至該細胞表面受體後增強Fc結構域之間的分子間相互作用的經修飾Fc區，

(b)針對細胞表面受體篩選該等抗原結合複合物，及

(c)選擇對該細胞表面受體具有促效劑活性之抗原結合複合物。

118. 一種鑑定對細胞表面受體具有促效劑活性之抗原結合多肽之方法，其包含：

(a)提供複數種六聚抗原結合複合物，其中各複合物包含六個次單位，各次單位包含抗原結合多肽，該抗原結合多肽包含至

少一個抗原結合區及增強六聚體形成之經修飾Fc區，

(b)針對細胞表面受體篩選該等抗原結合複合物，及

(c)選擇對該細胞表面受體具有促效劑活性之抗原結合複合物。

119. 如請求項117或118之方法，其中該Fc區進一步包含減弱效應功能之修飾。

120. 如請求項117至119中任一項之方法，其中該Fc區進一步包含針對減弱之C1q結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)的修飾。

121. 一種具有促效劑活性之包含六個次單位之六聚抗原結合複合物，其中各次單位包含至少一種抗原結合多肽，其包含至少一個針對細胞表面受體之抗原結合區及增強六聚體形成之經修飾Fc區，其中該經修飾Fc區進一步包含針對減弱之C1q結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)之修飾，且其中該複合物對該複合物所結合之細胞表面受體具有促效劑活性。

122. 如請求項121之複合物，其中各抗原結合多肽結合至同一細胞表面受體。

123. 如請求項122之複合物，其中各抗原結合多肽結合至同一細胞表面受體上之同一抗原決定基。

124. 如請求項122之複合物，其中該複合物包含兩種或兩種以上結合至同一細胞表面受體上之不同抗原決定基的抗原結合多肽。

125. 如請求項121至124中任一項之複合物，其中該細胞表面受體為選自由以下組成之群的受體家族之成員：腫瘤壞死因子受體(TNFR)超家族及G-蛋白偶合受體(GPCR)超家族。

126. 如請求項121至125中任一項之複合物，其中該細胞表面受體係選自由OX40、CD137及Tie2組成之群。

127. 如請求項121至126中任一項之複合物，其中該抗原結合多肽包

含抗體之抗原結合區。

128. 如請求項127之複合物，其中抗體之該抗原結合區係選自由Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、單鏈抗體分子(例如scFv)及抗體可變區組成之群。
129. 如請求項121至128中任一項之複合物，其中該經修飾Fc區為經修飾人類IgG1 Fc區。
130. 如請求項121至129中任一項之複合物，其中針對減弱之C1q結合及/或CDC之該修飾包含在人類IgG1之Fc區中之K322A胺基酸取代(EU編號)。
131. 如請求項127至130中任一項之複合物，其中該抗原結合區包含來自單特異性抗體、雙特異性抗體或多特異性抗體之抗原結合區。
132. 如請求項131之複合物，其中各抗原結合區來自結合至同一細胞表面受體之單特異性抗體。
133. 如請求項131之複合物，其中各抗原結合區來自結合至OX40之單特異性抗體。
134. 如請求項133之複合物，其中該複合物包含至少一個包含以下的次單位：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。
135. 如請求項134之複合物，其中該六個次單位中之每一者包含(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含

SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3。

136. 如請求項133之複合物，其中該複合物包含至少一個包含以下的次單位：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

137. 如請求項136之複合物，其中該六個次單位中之每一者包含：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

138. 如請求項132至134及136中任一項之複合物，其中該複合物包含結合至同一細胞表面受體上之不同抗原決定基的至少兩種單特异性抗體之混合物。

139. 如請求項138之複合物，其中該複合物包含：(a)至少第一次單位結合OX40之第一抗原決定基；及(b)至少第二次單位結合OX40之第二抗原決定基，其中OX40之該第一抗原決定基與OX40之該第二抗原決定基不同。

140. 如請求項139之複合物，其中該第一次單位包含：(a) VH結構

域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序列的HVR-L3；及

其中該第二次單位包含：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

141. 如請求項127至131中任一項之複合物，其中該抗原結合區包含雙特異性抗體之兩個臂，且其中該雙特異性抗體之各臂結合至同一細胞表面受體上之不同抗原決定基。
142. 如請求項141之複合物，其中該雙特異性抗體包含(a)至少第一臂結合OX40之第一抗原決定基，及(b)至少第二臂結合OX40之第二抗原決定基，其中OX40之該第一抗原決定基與OX40之該第二抗原決定基不同。
143. 如請求項142之複合物，其中該第一臂包含：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HVR-H2，(iii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:7之胺基酸序

列的HVR-L3；及

其中該第二臂包含：(a) VH結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列的HVR-H1，(ii)包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列的HVR-H2，及(iii)包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列的HVR-H3；及/或(b) VL結構域，其包含：(i)包含SEQ ID NO:37之胺基酸序列的HVR-L1，(ii)包含SEQ ID NO:38之胺基酸序列的HVR-L2，及(iii)包含選自SEQ ID NO:42之胺基酸序列的HVR-L3。

144. 如請求項121至143中任一項之複合物，其中該經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

(i) P247A、P247C、P247D、P247F、P247G、P247H、P247I、P247K、P247L、P247M、P247N、P247R、P247S、P247T、P247V或P247W；

(ii) I253A、I253D、I253K、I253L、I253M、I253N、I253R、I253S、I253V、I253E、I253Q或I253T；

(iii) S254E、S254F、S254G、S254H、S254I、S254K、S254L、S254P、S254T、S254V或S254W；

(iv) H310A、H310G、H310F、H310K、H310L、H310P、H310R、H310T、H310V、H310W、H310N、H310Q或H310Y；

(v) Q311A、Q311C、Q311E、Q311G、Q311H、Q311F、Q311I、Q311K、Q311L、Q311N、Q311P、Q311R、Q311S、Q311T、Q311W或Q311Y；

(vi) E345A、E345C、E345D、E345G、E345H、E345F、E345I、E345K、E345L、E345M、E345N、E345P、E345Q、E345R、E345S、E345T、E345V、E345W或E345Y；

(vii) D/E356G、D/E356I、D/E356L、D/E356R、D/E356T或D/E356V；

(viii) T359G、T359N、T359P或T359R；

(ix) E382F、E382K、E382L、E382M、E382P、E382V、E382W、E382D、E382H、E382N、E382Q、E382S、E382T或E382Y；

(x) G385A、G385D、G385H、G385I、G385L、G385N、G385P、G385Q、G385R、G385S、G385T、G385V、G385E、G385K、G385W或G385Y；

(xi) Q386A、Q386C、Q386D、Q386E、Q386G、Q386H、Q386F、Q386I、Q386K、Q386L、Q386N、Q386P、Q386R、Q386S、Q386T、Q386V、Q386W或Q386Y；

(xii) E430A、E430C、E430D、E430F、E430G、E430H、E430I、E430K、E430L、E430M、E430N、E430P、E430Q、E430R、E430S、E430T、E430V、E430W或E430Y；

(xiii) H433R；

(xiv) N434D、N434E、N434G、N434K、N434R、N434S、N434V、N434W、N434H、N434Q、N434T或N434Y；

(xv) Y436I、Y436K、Y436L、Y436R、Y436S、Y436T、Y436V、Y436W、Y436A、Y436E、Y436F、Y436H、Y436M、Y436N或Y436Q；

(xvi) Q438C、Q438E、Q438I、Q438K、Q438L、Q438S、Q438T、Q438V、Q438W、Q438Y、Q438A、Q438G、Q438H、Q438N、Q438Q或Q438R；

(xvii) K439A、K439D、K439E、K439H、K439L、K439P、K439R、K439T、K439Y、K439Q或K439W；

(xviii) S440A、S440C、S440D、S440E、S440G、S440H、S440F、S440I、S440K、S440L、S440M、S440N、S440P、

S440Q、S440R、S440T、S440V、S440W或S440Y；及

(xix) K447D、K447E、K447N、K447Q，或K447之缺失。

145. 如請求項144之複合物，其中該經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

(i) P247G；

(ii) I253L、I253N、I253V或I253Q；

(iii) S254L；

(iv) H310P、H310W或H310Q；

(v) Q311E、Q311L、Q311R或Q311W；

(vi) E345A、E345D、E345G、E345H、E345F、E345I、E345K、E345L、E345M、E345N、E345P、E345Q、E345R、E345S、E345T、E345V、E345W或E345Y；

(vii) D/E356R；

(viii) T359R；

(ix) E382K、E382L、E382V、E382D、E382Q或E382S；

(x) G385D、G385N、G385R、G385E或G385K；

(xi) Q386 K；

(xii) E430A、E430D、E430F、E430G、E430H、E430I、E430K、E430L、E430M、E430N、E430P、E430Q、E430R、E430S、E430T、E430V、E430W或E430Y；

(xiii) H433R；

(xiv) N434K、N434R、N434W、N434H或N434Q；

(xv) Y436I、Y436S、Y436T、Y436V、Y436N或Y436Q；

(xvi) Q438C、Q438L、Q438S、Q438T或Q438N；

(xvii) K439D、K439E、K439H、K439R或K439Q；

(xviii) S440D、S440E、S440Q、S440W或S440Y；及

(xix) K447D、K447E、K447N、K447Q，或K447之缺失。

146. 如請求項144之複合物，其中該經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸修飾：

(i) P247D、P247F、P247G、P247K、P247R或P247S；

(ii) I253V；

(iii) S254G、S254I或S254L；

(iv) Q311I、Q311K、Q311L、Q311P或Q311W；

(v) E345A、E345C、E345F、E345I、E345K、E345L、E345M、E345N、E345P、E345S、E345T、E345V、E345W或E345Y；

(vi) D/E356I、D/E356L、D/E356R、D/E356T或D/E356V；

(vii) T359N；

(viii) E382L或E382V；

(ix) G385A、G385D、G385H、G385I、G385L、G385N、G385P、G385Q、G385R、G385S、G385T、G385V、G385E、G385K、G385W或G385Y；

(x) Q386K；

(xi) E430A、E430F、E430H、E430L、E430P、E430R、E430S、E430V、E430W或E430Y；

(xii) N434W；

(xiii) Y436I；及

(xiv) S440D。

147. 如請求項144或145之複合物，其中該經修飾Fc區包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸取代：在人類IgG1之Fc區中之E345R、E430G及S440Y(EU編號)。

148. 如請求項147之複合物，其中該經修飾Fc區包含選自由以下組成

之群的單一胺基酸取代：在人類IgG1之Fc區中之E345R、E430G及S440Y (EU編號)。

149. 如請求項147之複合物，其中該經修飾Fc區包含一組選自由以下組成之群的胺基酸取代：(a) E345R及E430G，(b) E345R及S440Y，(c) E430G及S440Y，其中該等取代在人類IgG1之Fc區中(EU編號)。

150. 如請求項147之複合物，其中該經修飾Fc區包含在人類IgG1之Fc區中之胺基酸取代E345R、E430G及S440Y (EU編號)。

151. 如請求項121至150中任一項之複合物，其中該Fc區進一步包含用於減弱效應功能之修飾。

152. 如請求項151之複合物，其中用於減弱效應功能之該修飾包含在一或多個選自由以下組成之群的胺基酸殘基(EU編號)處的胺基酸取代：

- (a)在人類IgG1之Fc區中的297，
- (b)在人類IgG1之Fc區中的234及235，
- (c)在人類IgG1之Fc區中的234、235及329，
- (d)在人類IgG2之Fc區中的234及237，
- (e)在人類IgG4之Fc區中的235、237及318，
- (f)在人類IgG4之Fc區中的228及236，
- (g)在人類IgG2之Fc區中的268、309、330及331，
- (h)在人類IgG1之Fc區中的220、226、229及238，
- (i)在人類IgG1之Fc區中的226、229、233、234及235，
- (j)在人類IgG1之Fc區中的234、235及331，
- (k)在人類IgG1之Fc區中的226及230，及
- (l)在人類IgG1之Fc區中的267及328。

153. 如請求項151或152之複合物，其中用於減弱效應功能之該修飾

包含一或多種選自由以下組成之群的胺基酸取代(EU編號)：

- (a)在人類IgG1之Fc區中的N297A，
- (b)在人類IgG1之Fc區中的L234A及L235A，
- (c)在人類IgG1之Fc區中的L234A、L235A及P329G，
- (d)在人類IgG2之Fc區中的V234A及G237A，
- (e)在人類IgG4之Fc區中的L235A、G237A及E318A，
- (f)在人類IgG4之Fc區中的S228P及L236E，
- (g)在人類IgG2之Fc區中的118至260或在人類IgG4之Fc區中的261至447，
- (h)在人類IgG2之Fc區中的H268Q、V309L、A330S及A331S，
- (i)在人類IgG1之Fc區中的C220S、C226S、C229S及P238S，
- (j)在人類IgG1之Fc區中的C226S、C229S、E233P、L234V及L235A，
- (k)在人類IgG1之Fc區中的L234F、L235E及P331S，
- (l)在人類IgG1之Fc區中的C226S及P230S，及
- (m)在人類IgG1之Fc區中的S267E及L328F。

- 154. 如請求項151至153中任一項之複合物，其中用於減弱效應功能之該修飾不引起該Fc區之糖基化模式之改變。
- 155. 如請求項121至154中任一項之複合物，其中該複合物增強由該複合物所結合之細胞表面受體介導的信號轉導。
- 156. 一種核酸，其編碼如請求項1至36或121至155中任一項之複合物、如請求項89之六聚體或如請求項37至88中任一項之抗原結合多肽。
- 157. 一種載體，其包含如請求項156之核酸。
- 158. 如請求項157之載體，其中該載體為表現載體。
- 159. 一種宿主細胞，其包含如請求項157或158之載體。

160. 如請求項159之宿主細胞，其中該宿主細胞為原核細胞。
161. 如請求項159之宿主細胞，其中該宿主細胞為真核細胞。
162. 一種製造具有促效劑活性之抗原結合多肽之方法，其包含在適用於表現編碼如請求項1至36或121至155中任一項之複合物、如請求項89之六聚體或如請求項37至88中任一項之抗原結合多肽之核酸的條件下培養如請求項159至161中任一項之宿主細胞。
163. 如請求項162之方法，其進一步包含自該宿主細胞回收該複合物、六聚體或多肽。
164. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至36或121至155中任一項之複合物、如請求項89之六聚體或如請求項37至88中任一項之抗原結合多肽，及醫藥學上可接受之載劑。

圖式

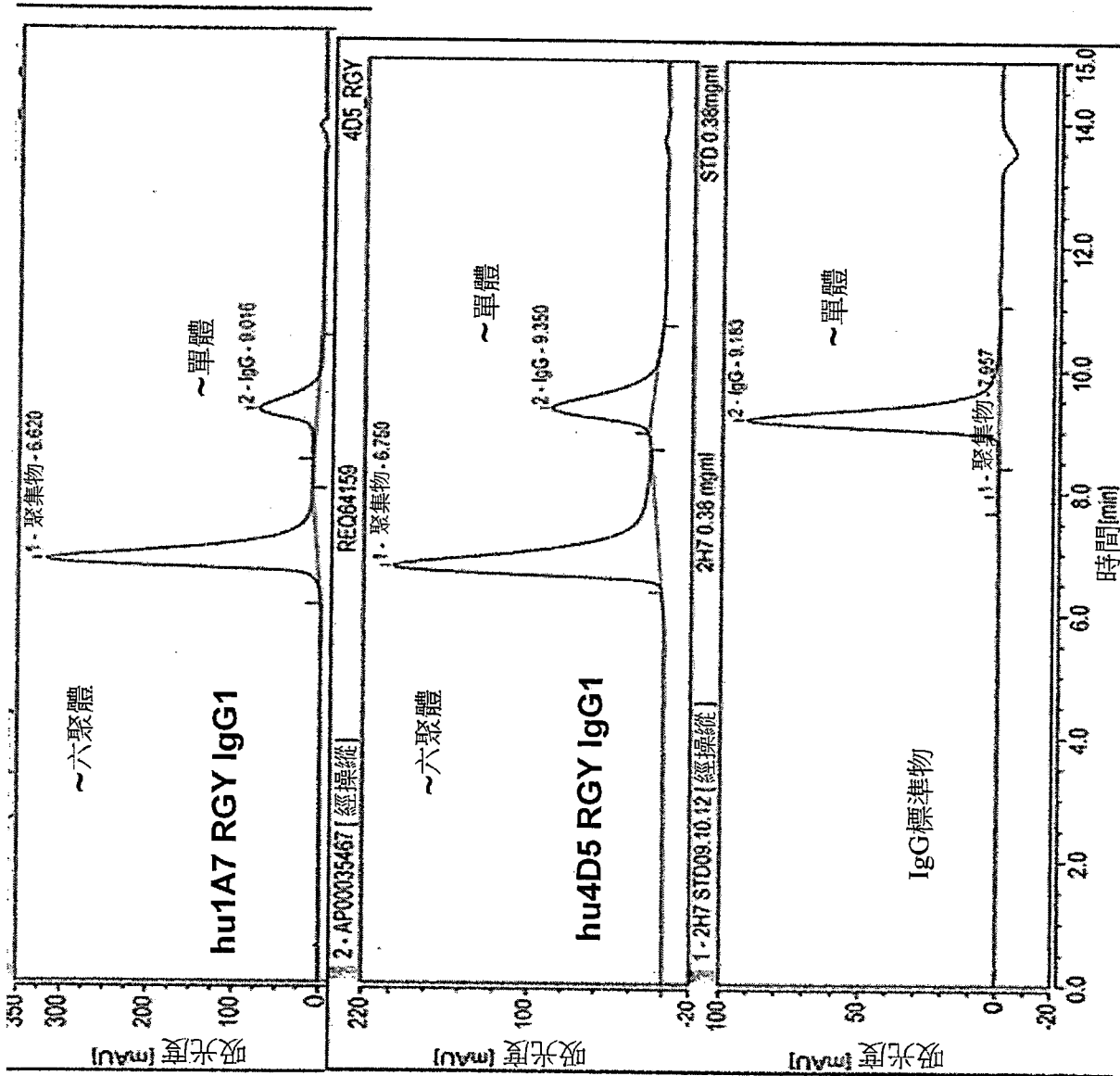


圖 1

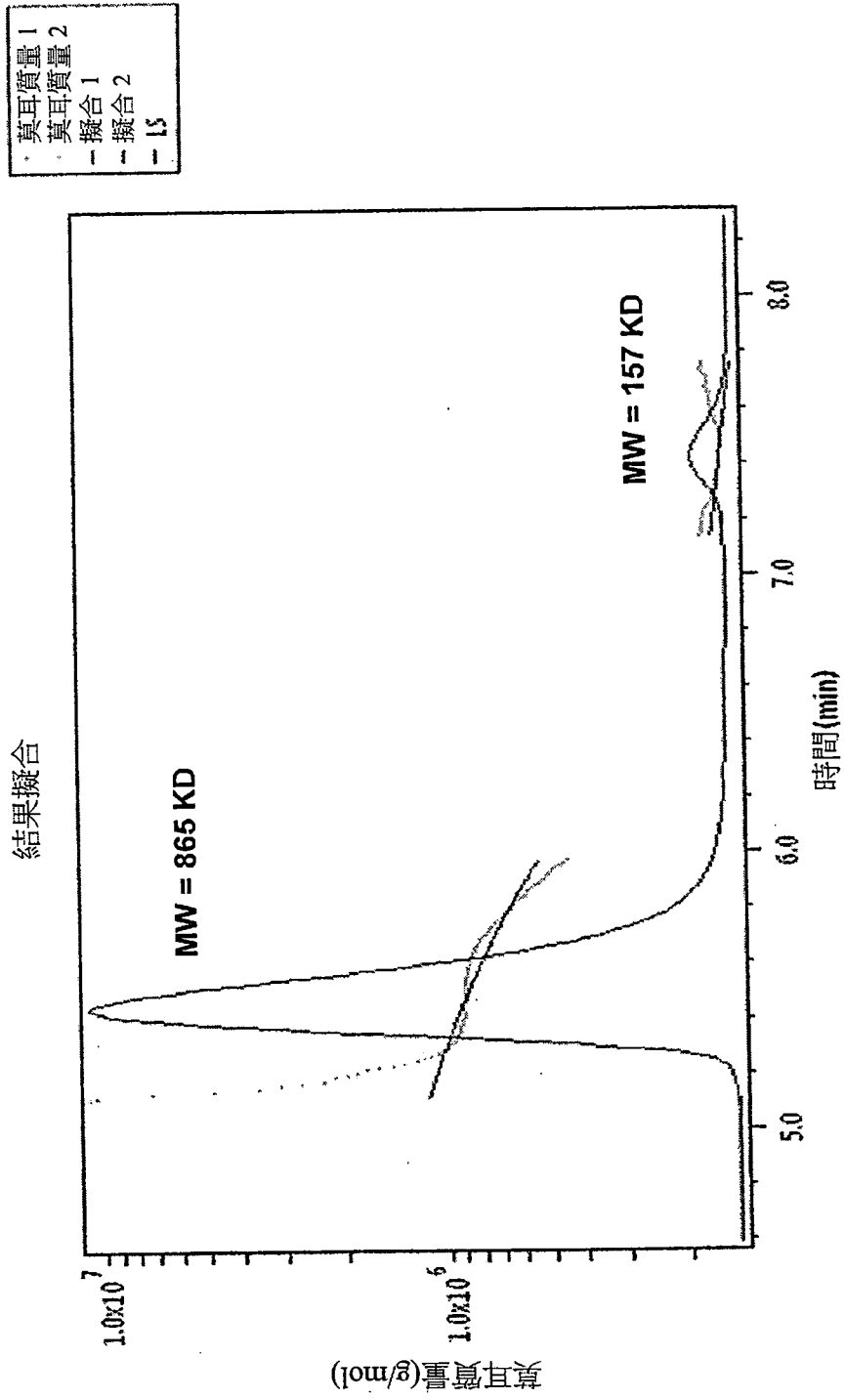


圖2

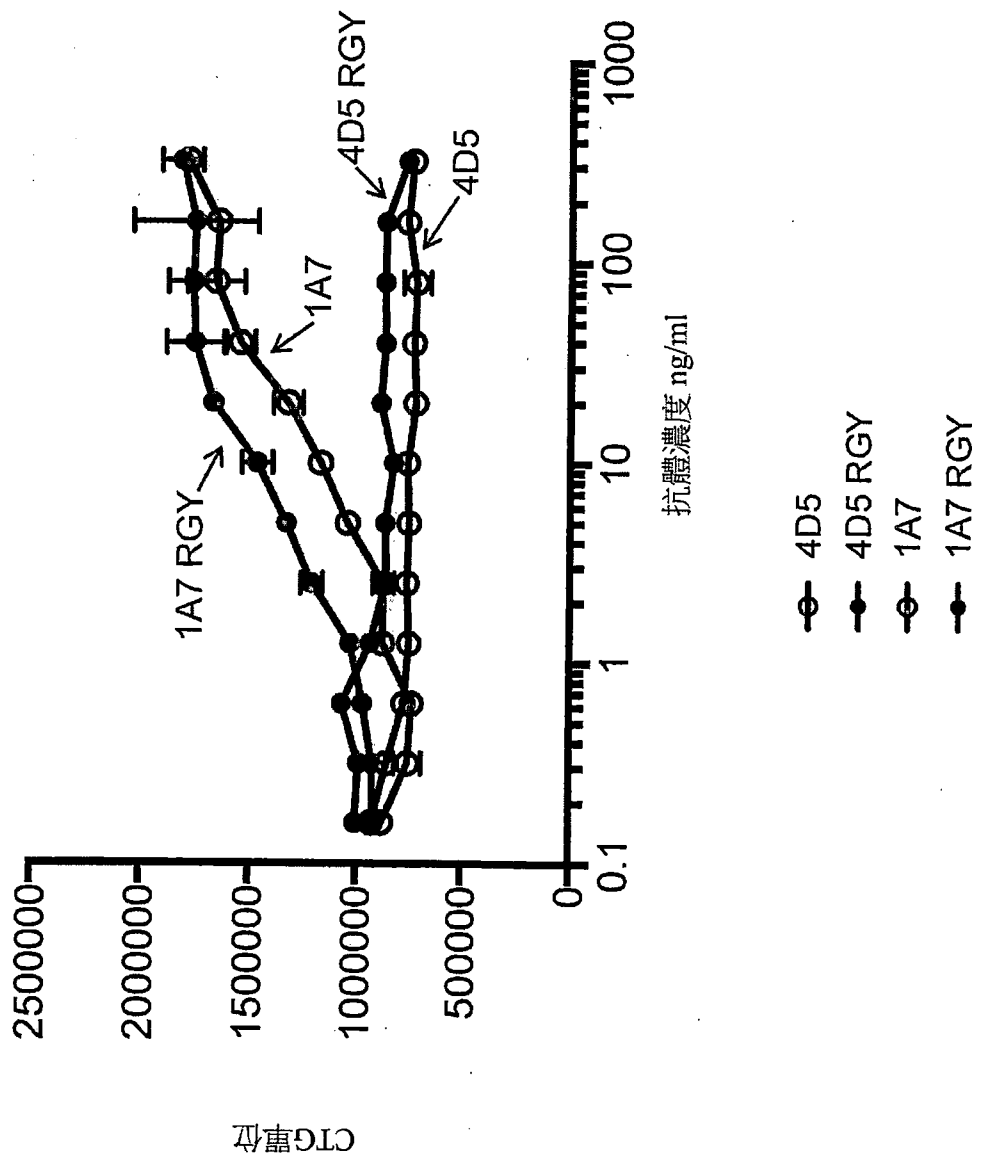


圖6

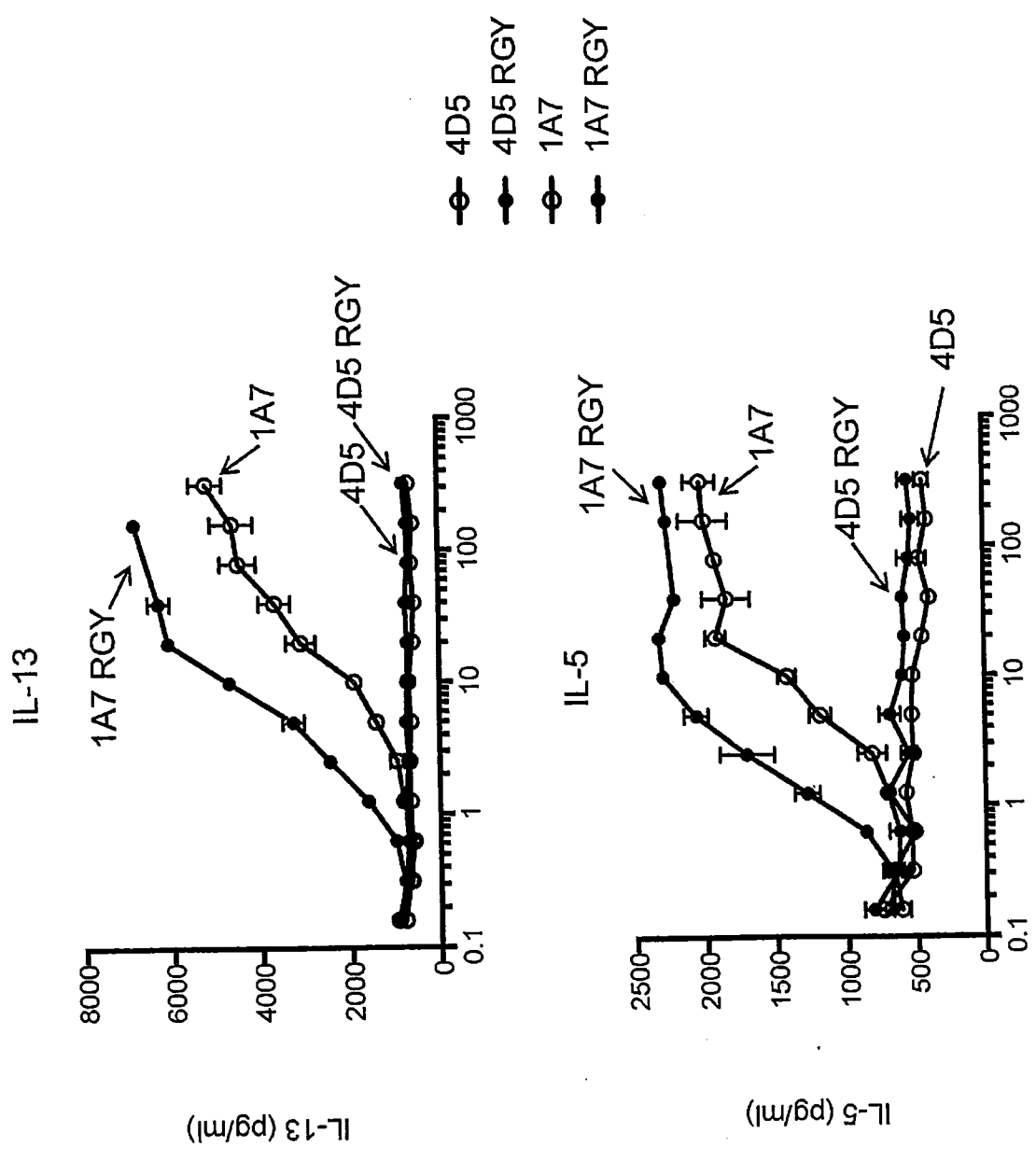


圖7

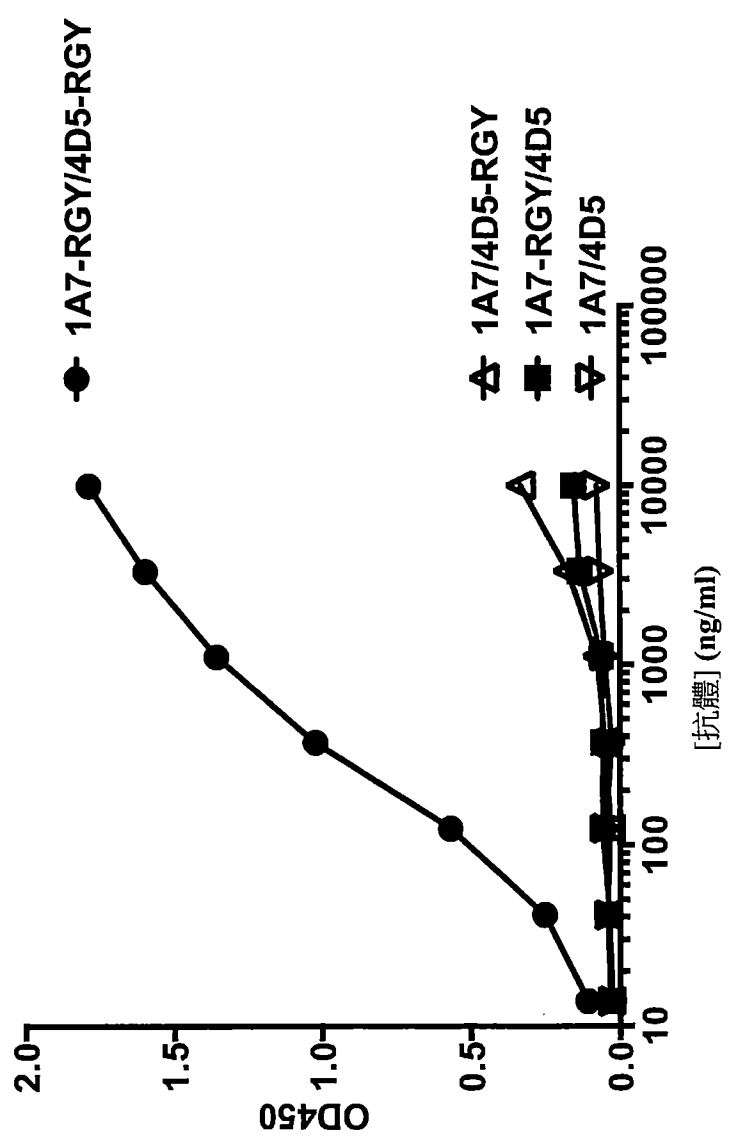


圖9

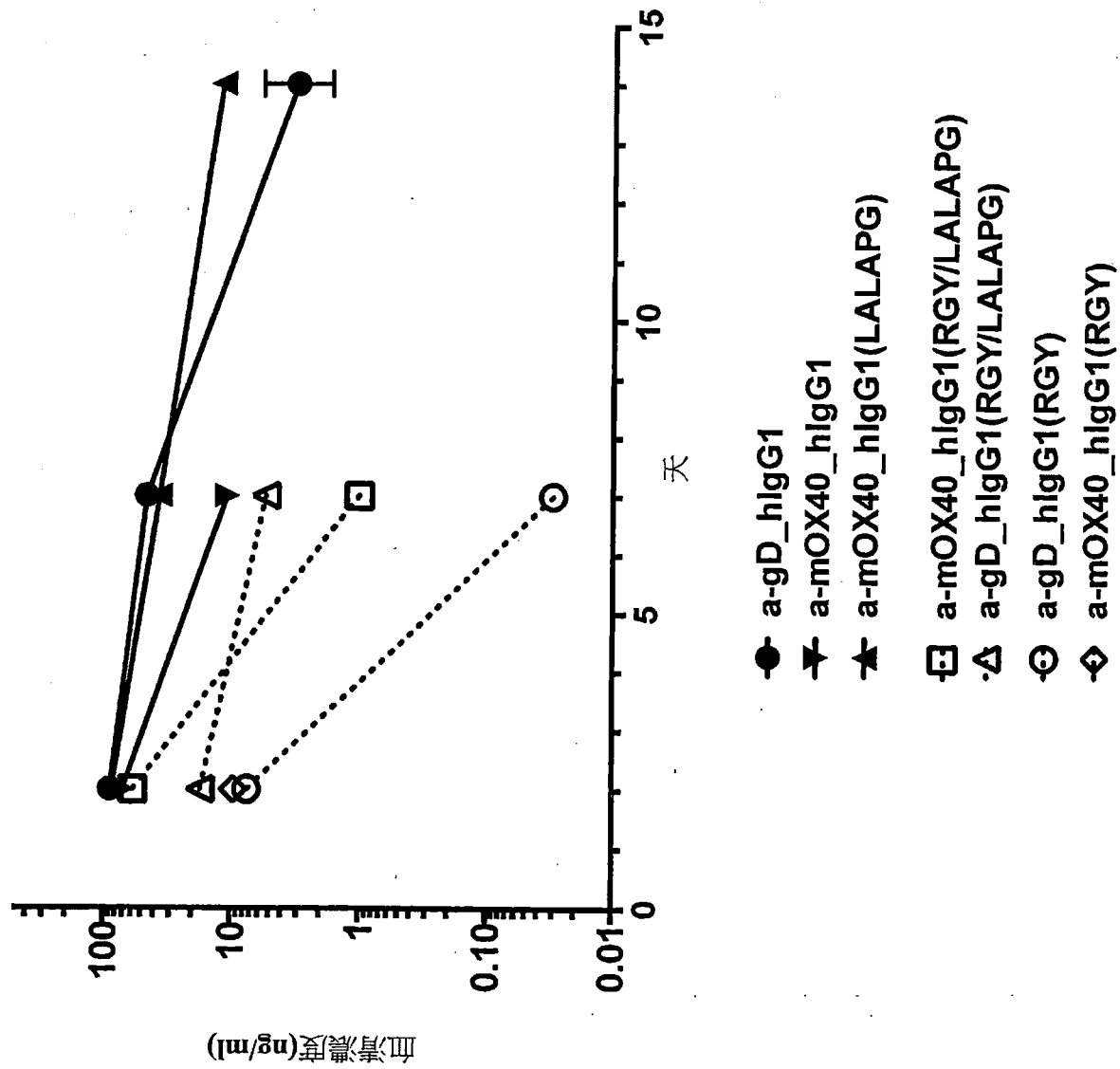


圖10

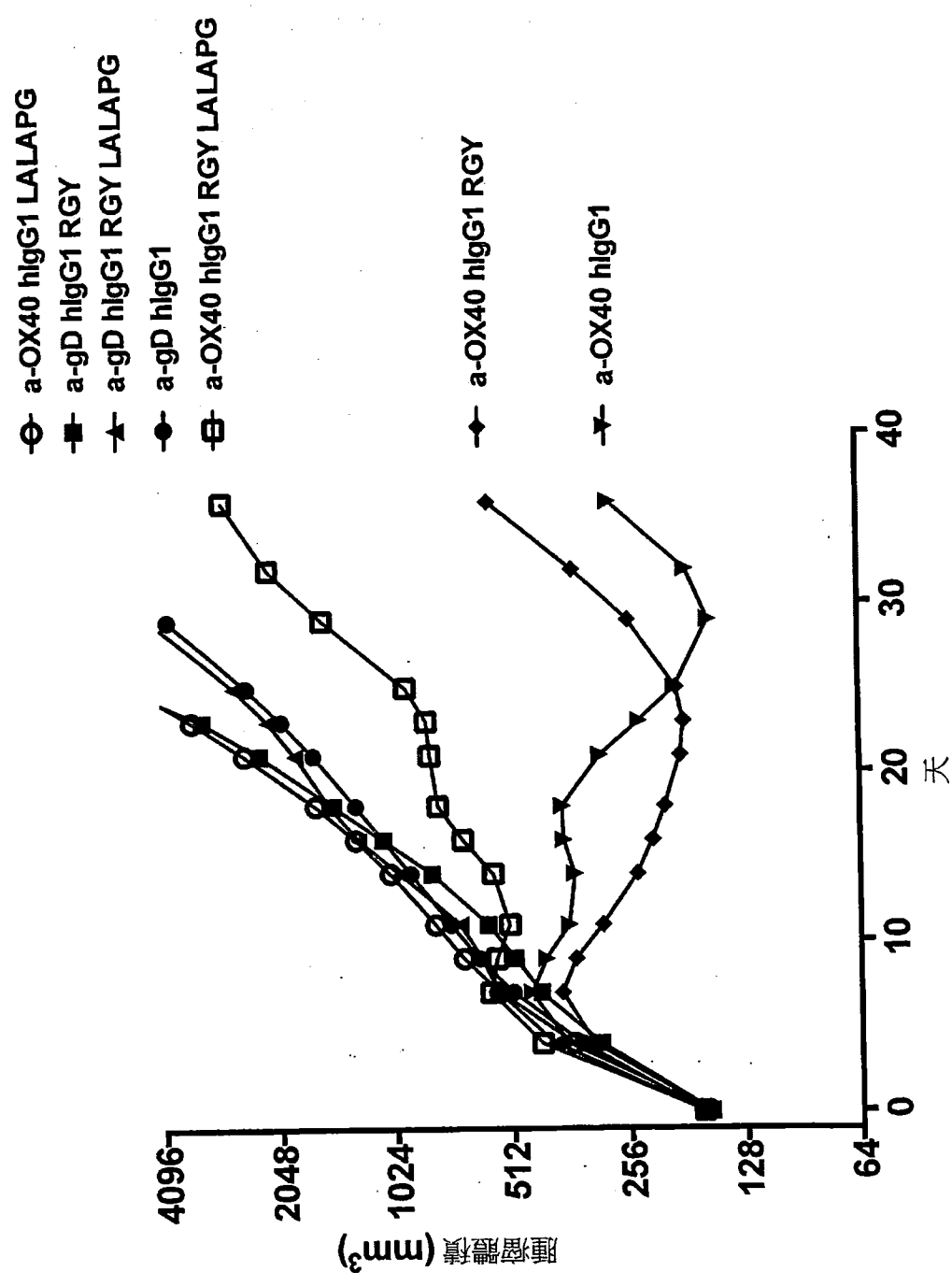


圖11

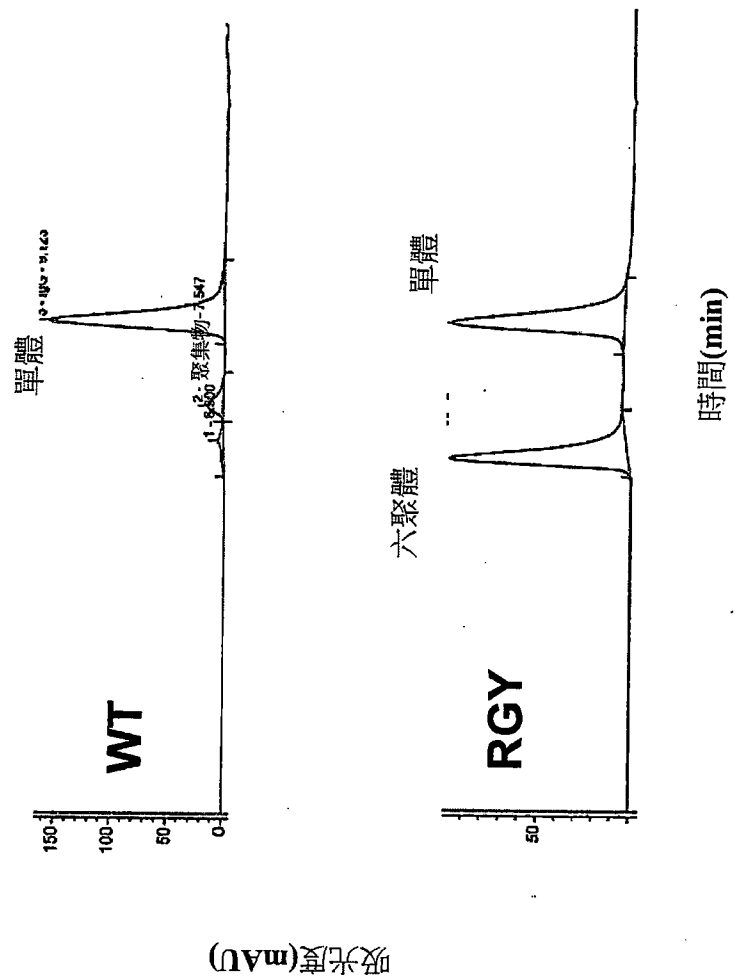


圖12

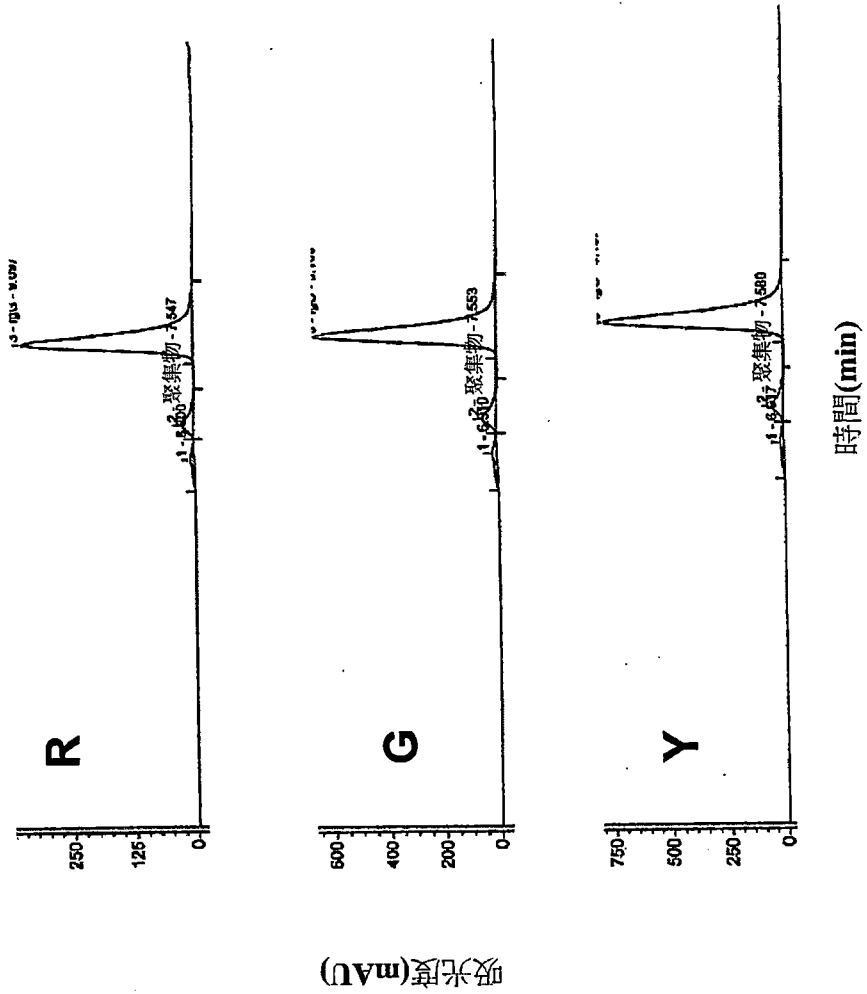


圖12(續)

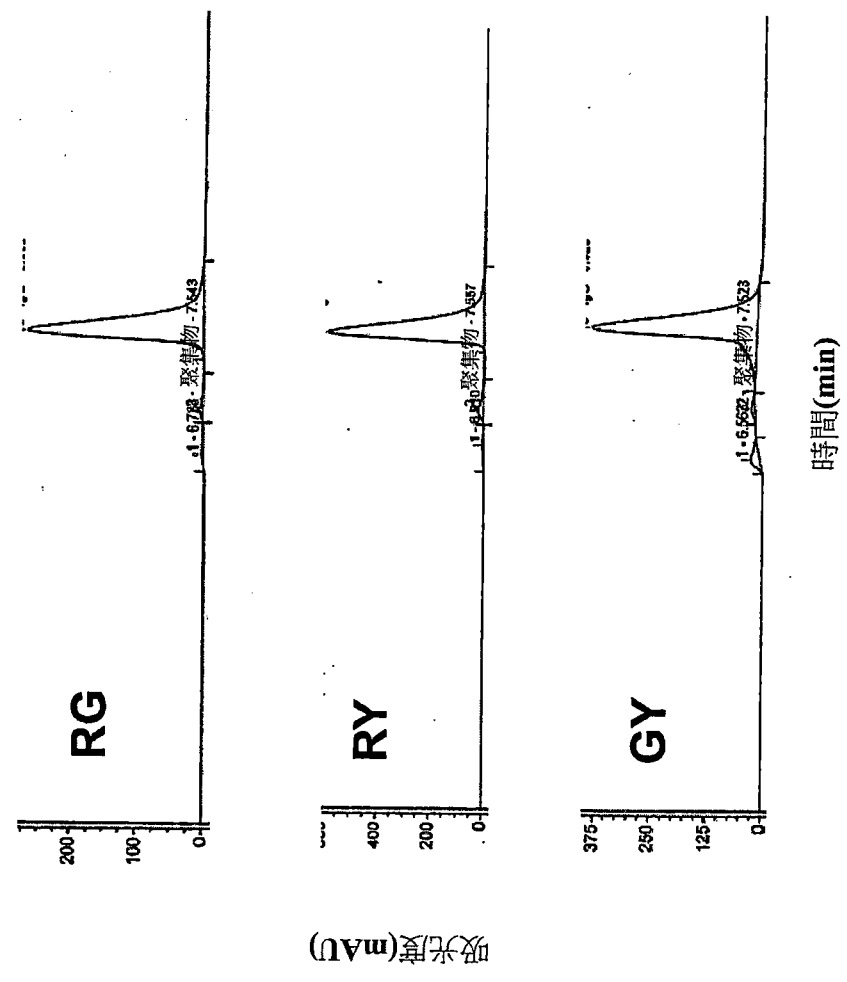


圖12(續)

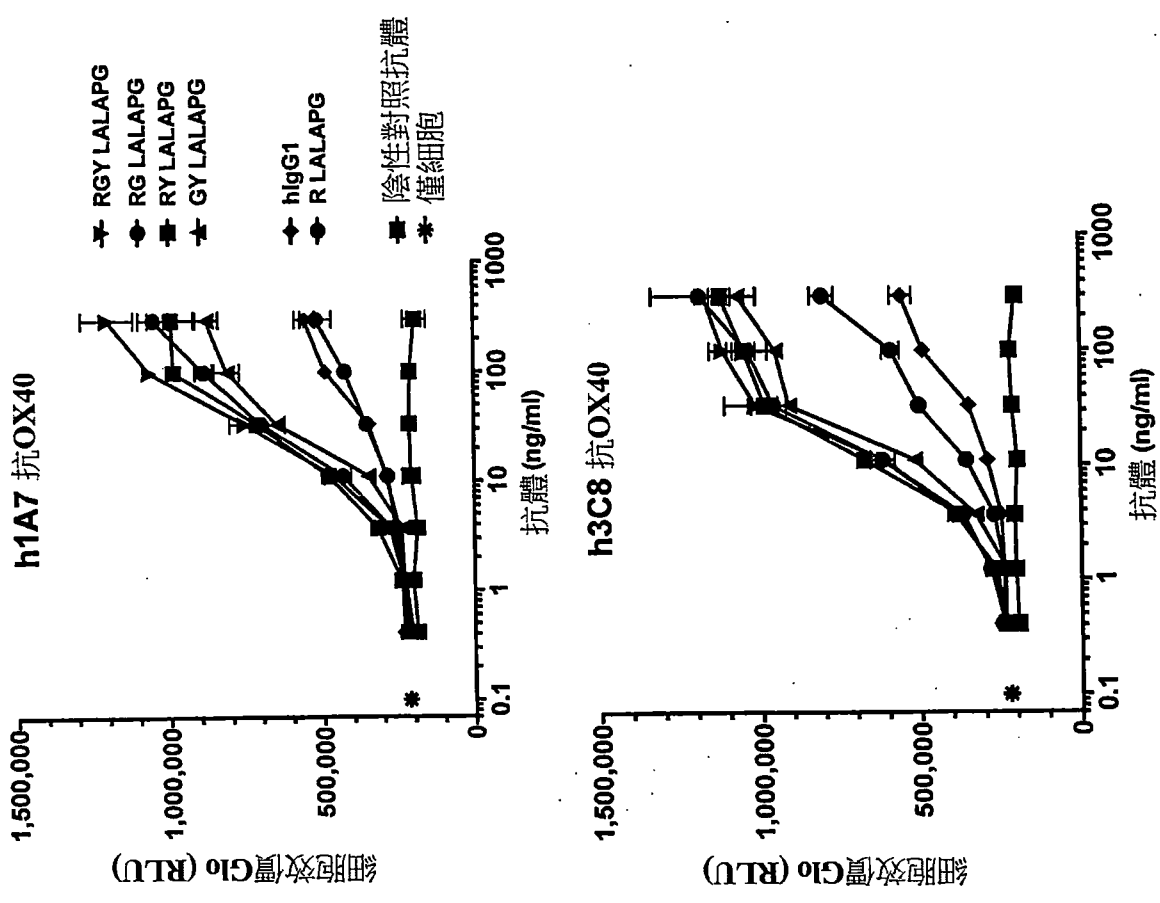


圖13

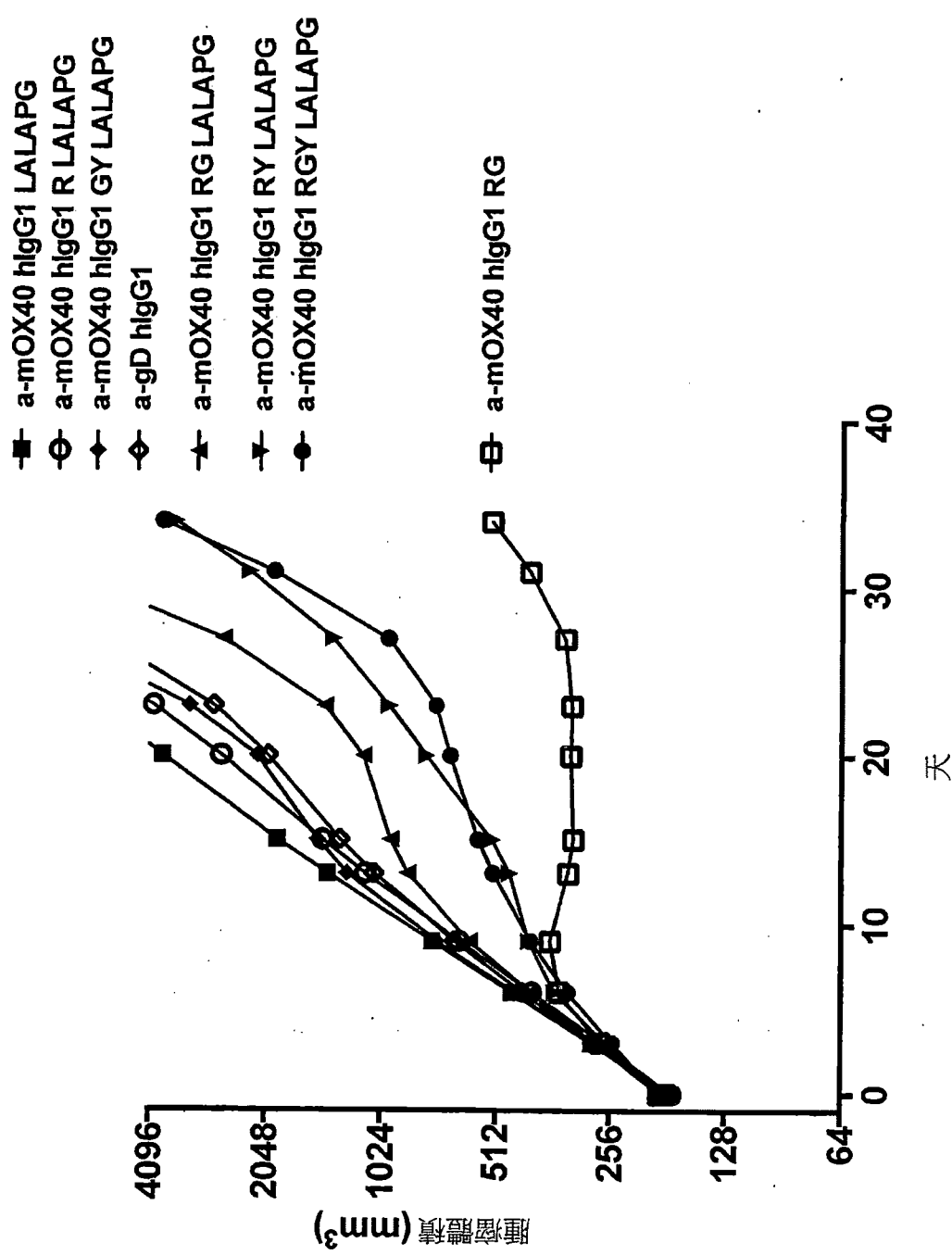


圖14

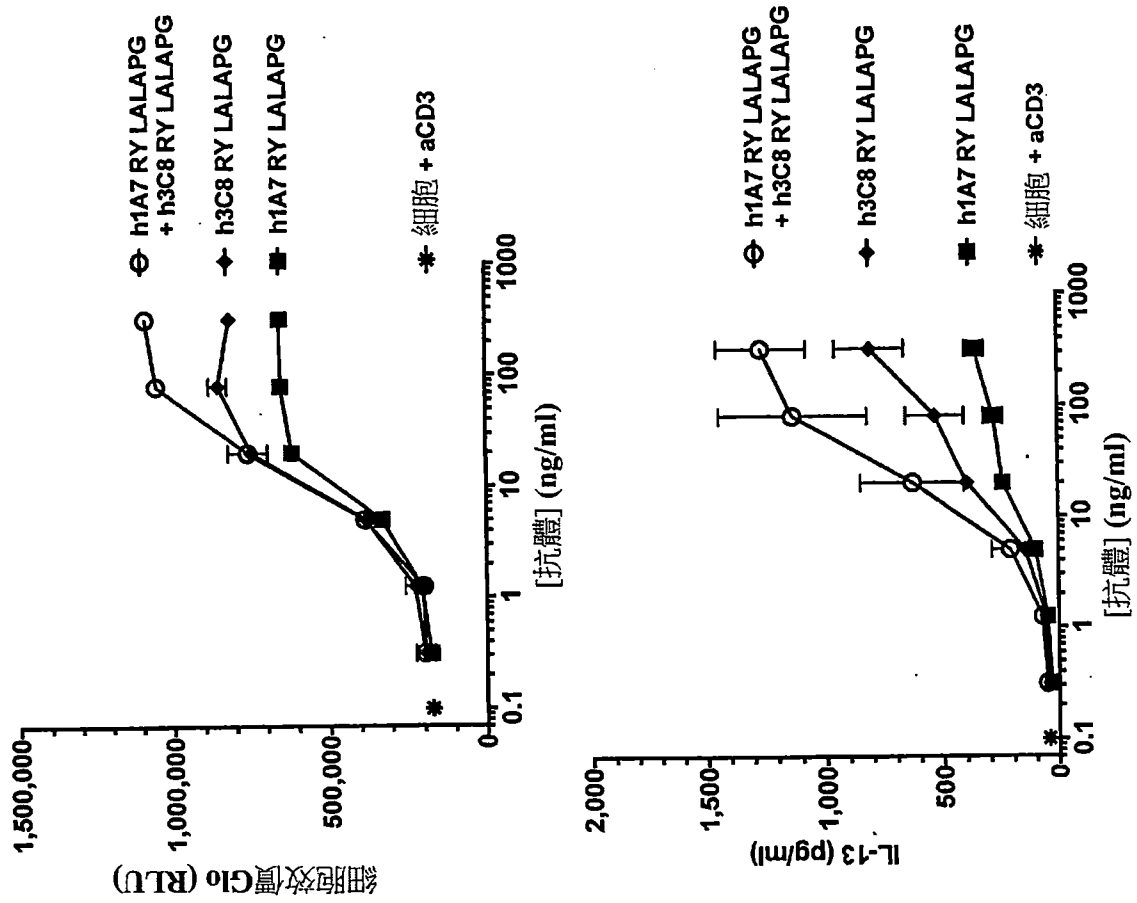


圖15

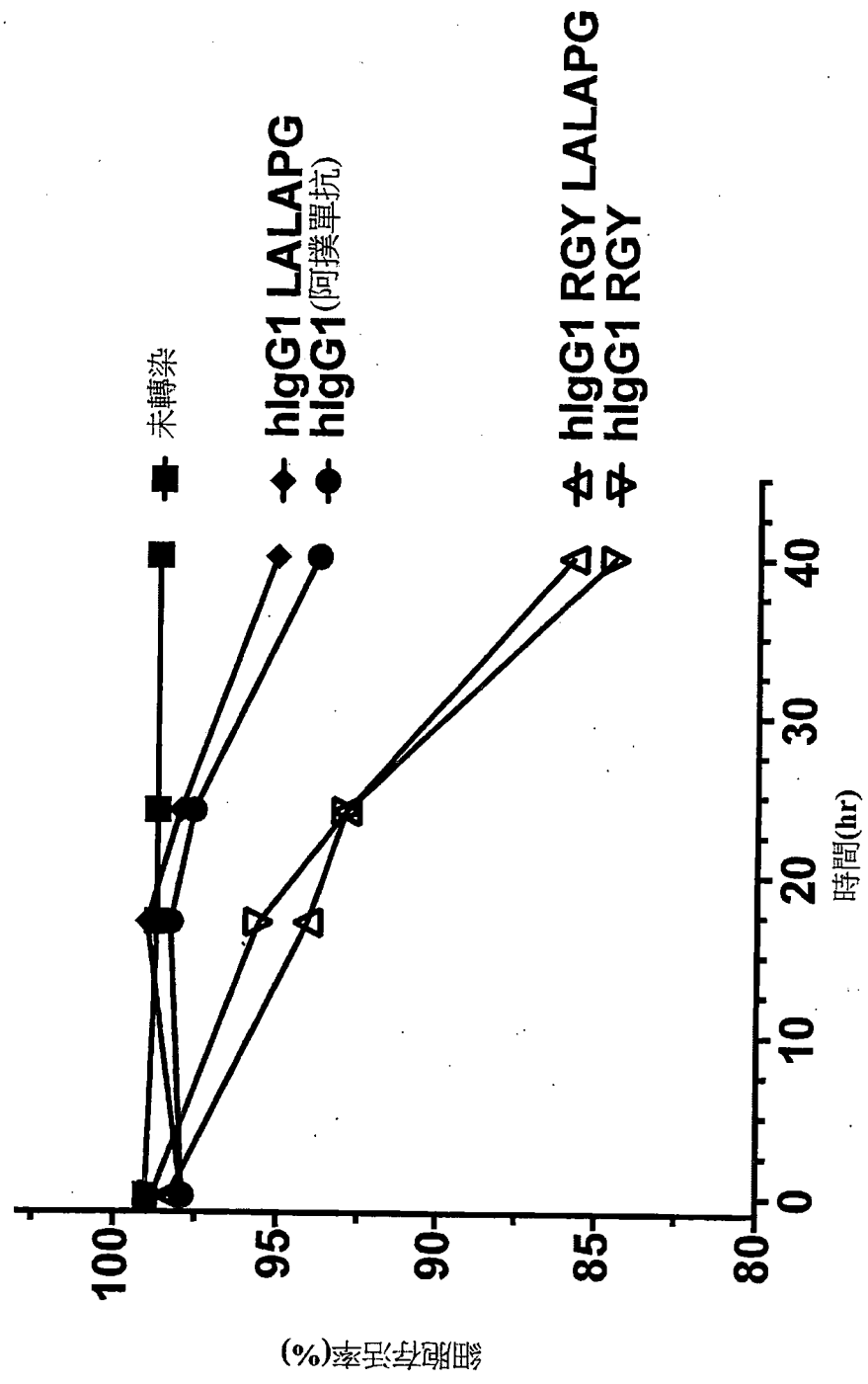


圖16

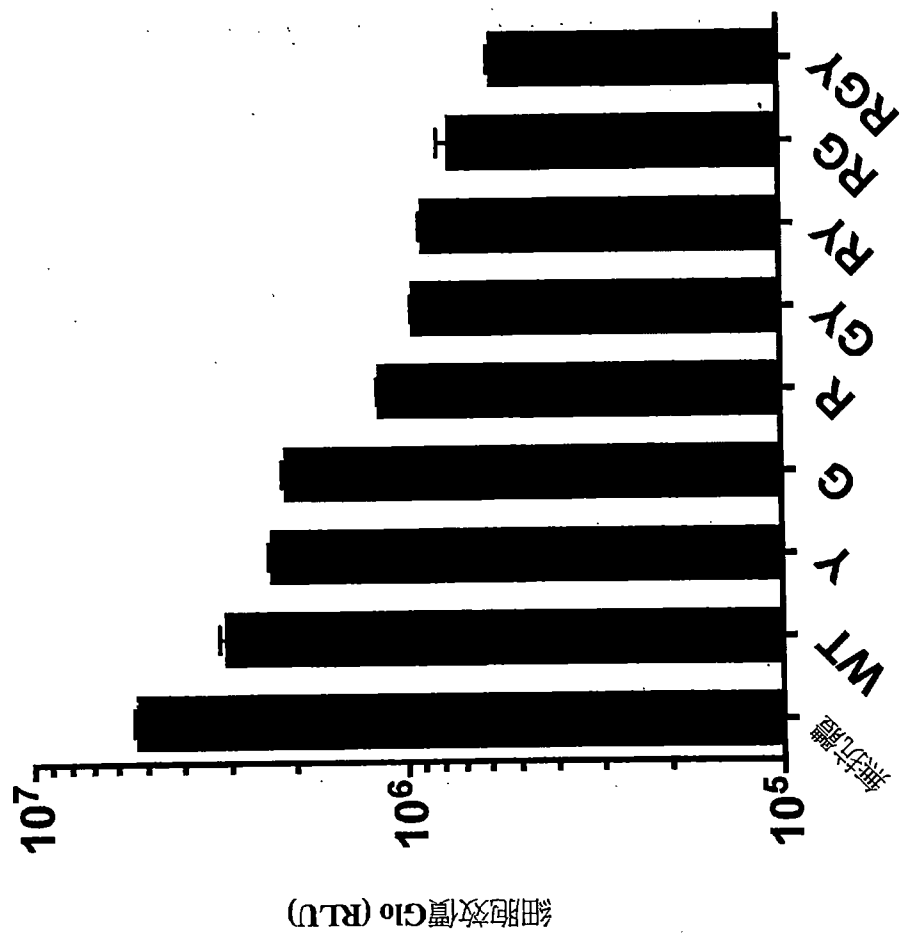


圖17

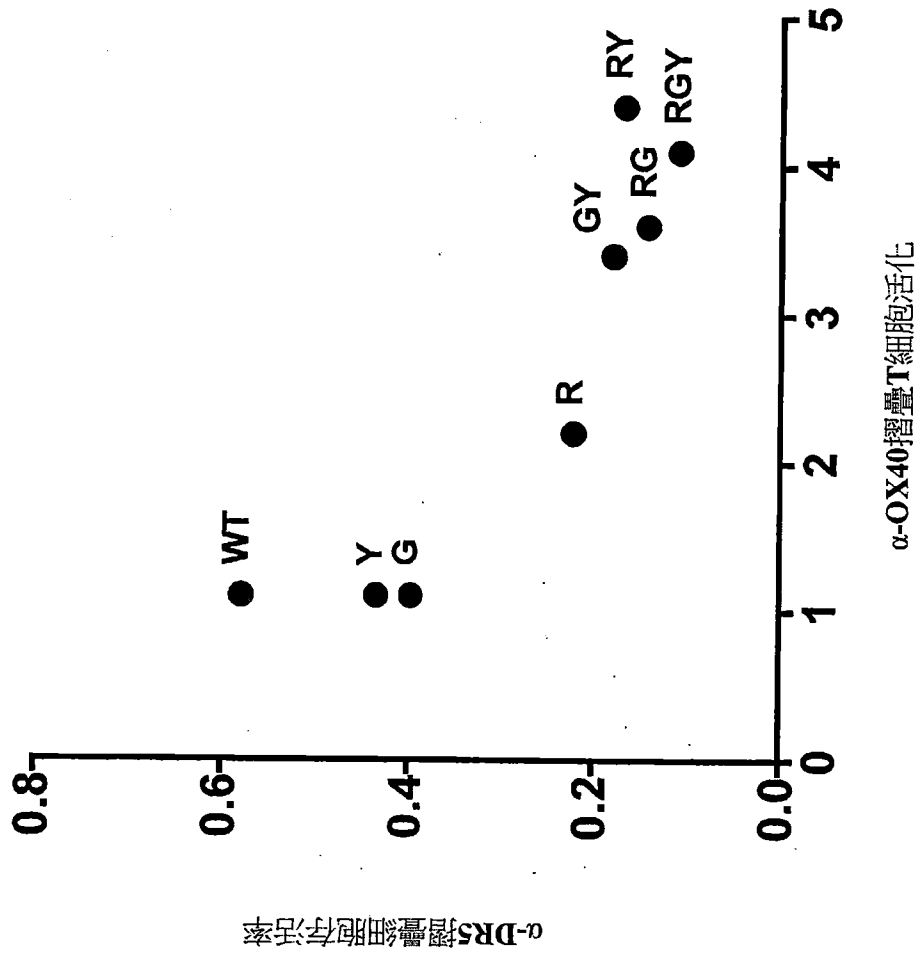


圖18

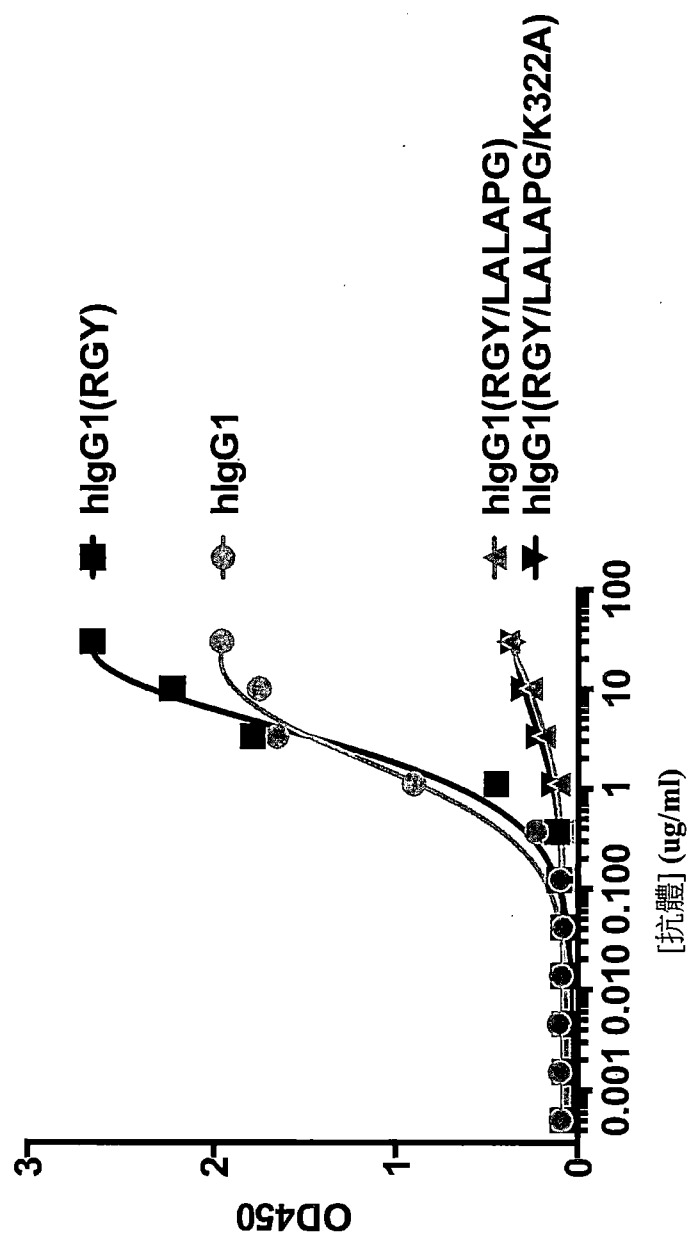


圖23