



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I617579 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：103131444

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 09 月 11 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/09/12

歐洲專利局

13184120.7

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：賀廷 法蘭克 HERTING, FRANK (DE)；霍夫司 莎賓 HOVES, SABINE (DE)；

萊斯 卡羅拉 RIES, CAROLA (DE)；華沙 凱薩琳娜 WARTHA, KATHARINA

(DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201032822

TW 201129381

審查人員：施雅儀

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：5 共 167 頁

(54)名稱

抗人類 C S F - 1 R 抗體及抗人類 P D - L 1 抗體之組合療法

COMBINATION THERAPY OF ANTIBODIES AGAINST HUMAN CSF-1R AND ANTIBODIES
AGAINST HUMAN PD-L1

(57)摘要

本發明係關於結合人類 CSF-1R 之特異性抗體與結合人類 PD-L1 之特異性抗體之組合療法。

The present invention relates to the combination therapy of specific antibodies which bind human CSF-1R with specific antibodies which bind human PD-L1.

指定代表圖：

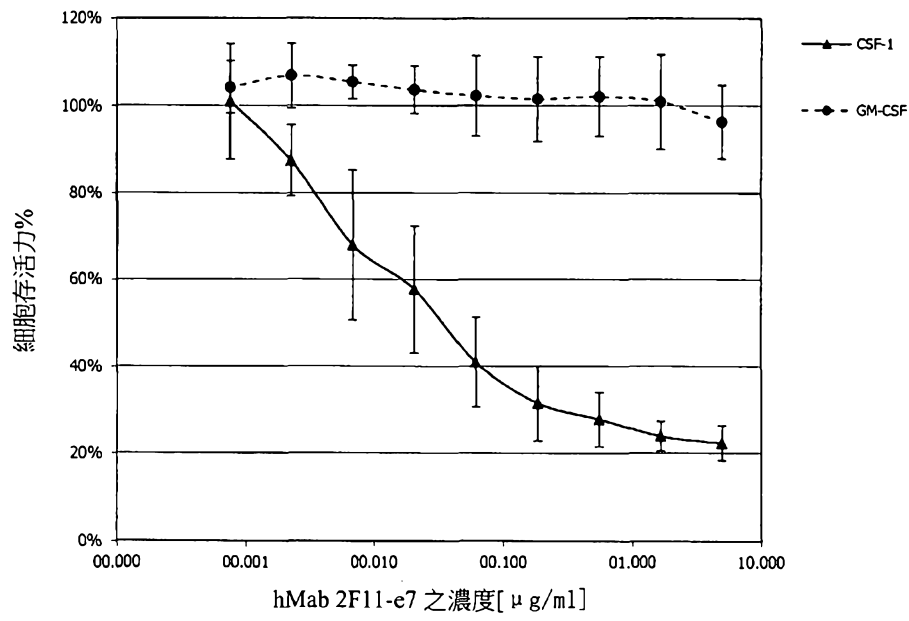


圖 1a

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】

抗人類CSF-1R抗體及抗人類PD-L1抗體之組合療法

COMBINATION THERAPY OF ANTIBODIES AGAINST HUMAN
CSF-1R AND ANTIBODIES AGAINST HUMAN PD-L1

本發明係關於結合人類CSF-1R之特異性抗體與結合人類PD-L1之特異性抗體之組合療法。

【先前技術】

CSF-1R及CSF-1R抗體

自1986年已得知人類CSF-1受體(CSF-1R；菌落刺激因子1受體；同義詞：M-CSF受體；巨噬細胞菌落刺激因子1受體、Fms原致癌基因、c-fms、SEQIDNO: 62) (Coussens, L.等人，Nature 320 (1986) 277-280)。CSF-1R係生長因子且係由c-fms原致癌基因編碼(評論於(例如) Roth, P.及Stanley, E.R., Curr. Top. Microbiol. Immunol. 181 (1992) 141-167中)。

CSF-1R係CSF-1 (菌落刺激因子1，亦稱為M-CSF、巨噬細胞菌落刺激因子)之受體且調介此細胞激素之生物效應(Sherr, C.J.等人，Cell 41 (1985) 665-676)。菌落刺激因子-1受體(CSF-1R) (亦稱為c-fms)之選殖首次闡述於Roussel, M.F.等人，Nature 325 (1987) 549-552中。在彼出版物中，顯示CSF-1R具有依賴於蛋白質之C-末端尾部之變化(包括抑制性酪胺酸969磷酸化之損失，其結合Cbl且由此調節受體下調)的轉變潛力(Lee, P.S.等人，Embo J. 18 (1999) 3616-3628)。最近，鑑別出CSF-1R之第二配體(稱為介白素-34) (IL-34) (Lin, H.等人，Science

320 (2008) 807-811)。

目前，已知兩個結合至CSF-1R之細胞外結構域之CSF-1R配體。第一者係CSF-1 (菌落刺激因子1，亦稱為M-CSF、巨噬細胞；SEQ ID NO: 86)且發現在細胞外係作為二硫鍵連接之同源二聚體(Stanley, E.R.等人，*Journal of Cellular Biochemistry* 21 (1983) 151-159；Stanley, E.R.等人，*Stem Cells* 12 增刊1 (1995) 15-24)。第二者係IL-34 (人類IL-34；SEQ ID NO: 87) (Hume, D. A. 等人，*Blood* 119 (2012) 1810-1820)。CSF-1R信號傳導之主要生物效應係造血前驅細胞至巨噬細胞譜系(包括破骨細胞)之分化、增殖、遷移及存活。CSF-1R之活化係由其CSF-1R配體CSF-1 (M-CSF)及IL-34介導。CSF-1 (M-CSF)結合至CSF-1R誘導同源二聚體之形成及激酶藉由酪胺酸磷酸化之活化(Li, W.等人，*EMBO Journal*. 10 (1991) 277-288；Stanley, E.R.等人，*Mol. Reprod. Dev.* 46 (1997) 4-10)。

生物活性同源二聚體CSF-1在CSF-1受體之細胞外結構域(CSF-1R-ECD)之子結構域D1至D3內結合至CSF-1R。CSF-1R-ECD包含五個免疫球蛋白樣子結構域(指定為D1至D5)。細胞外結構域(CSF-1R-ECD)之子結構域D4至D5不涉及CSF-1結合(Wang, Z.等人，*Molecular and Cellular Biology* 13 (1993) 5348-5359)。子結構域D4涉及二聚體化(Yeung, Y-G.等人，*Molecular & Cellular Proteomics* 2 (2003) 1143-1155；Pixley, F. J.等人，*Trends Cell Biol.* 14 (2004) 628-638)。

其他信號傳導係由分別連接至PI3K/AKT及Ras/MAPK途徑之PI3K之p85亞單位及Grb2調介。該兩個重要信號傳導途徑可調節增殖、存活及細胞凋亡。結合CSF-1R之磷酸化細胞內結構域的其他信號傳導分子包括STAT1、STAT3、PLCy及Cbl (Bourette, R.P.及Rohrschneider, L.R., *Growth Factors* 17 (2000) 155-166)。

CSF-1R信號傳導在免疫反應、骨重建及生殖系統中具有生理作

用。CSF-1 (Pollard, J.W., *Mol. Reprod. Dev.* 46 (1997) 54-61)或CSF-1R (Dai, X.M.等人, *Blood* 99 (2002) 111-120)敲除之動物已顯示具有與CSF-1R在各別細胞類型中之作用一致的骨質硬化、造血、組織巨噬細胞及生殖表型。

Sherr, C.J.等人, *Blood* 73 (1989) 1786-1793涉及抑制CSF-1活性之一些抗CSF-1R之抗體。Ashmun, R.A.等人, *Blood* 73 (1989) 827-837涉及CSF-1R抗體。Lenda, D.等人, *Journal of Immunology* 170 (2003) 3254-3262涉及在CSF-1缺乏小鼠中降低之巨噬細胞募集、增殖及活化在腎發炎期間導致降低之腎小管細胞凋亡。Kitaura, H.等人, *Journal of Dental Research* 87 (2008) 396-400涉及抑制正畸牙齒移動之抗CSF-1抗體。WO 2001/030381提及包括反義核苷酸及抗體之CSF-1活性抑制劑, 然而其僅揭示CSF-1反義核苷酸。WO 2004/045532係關於藉由CSF-1拮抗劑(僅揭示抗CSF-1-抗體作為拮抗劑)預防及治療轉移癌之轉移及骨損失。WO 2005/046657係關於藉由抗CSF-1-抗體治療發炎性腸病。US 2002/0141994係關於菌落刺激因子之抑制劑。WO 2006/096489係關於藉由抗CSF-1-抗體治療類風濕性關節炎。WO 2009/026303及WO 2009/112245係關於在細胞外結構域(CSF-1R-ECD)之前三個子結構域(D1至D3)內結合至CSF-1R之某些抗CSF-1R抗體。WO2011/123381(A1)係關於抗CSF-1R之抗體。WO2011/070024係關於在二聚體化結構域(D4至D5)內結合至CSF-1R之某些抗CSF-1R抗體。

PD-L1及PD-L1抗體

兩種不同信號共刺激T細胞或向T細胞提供兩種不同信號係藉由抗原呈遞細胞(APC)對靜息T淋巴球進行淋巴球活化之廣泛接受模型。Lafferty等人, *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 53: 27-42 (1975)。

此模型進一步提供自身與非自身之辨別及免疫耐受性。Bretscher等人, *Science* 169: 1042-1049 (1970); Bretscher, P.A., *P.N.A.S. USA*

96: 185-190 (1999)；Jenkins等人，*J. Exp. Med.* **165**: 302-319 (1987)。主要信號或抗原特異性信號係在識別主要組織相容性複合物(MHC)之背景下呈遞之外來抗原肽後經由T細胞受體(TCR)轉導。第二或共刺激信號係藉由抗原呈遞細胞(APC)上表現之共刺激分子遞送至T細胞，且誘導T細胞以促進純系擴增、細胞激素分泌及效應子功能。Lenschow等人，*Ann. Rev. Immunol.* **14**:233 (1996)。在不存在共刺激時，T細胞可變得對抗原刺激不反應，不發動有效免疫反應，且可進一步導致耗盡或對外來抗原之耐受性。

該簡單雙信號模型可過度簡單，此乃因TCR信號之強度實際上對T細胞活化及分化具有定量影響。Viola等人，*Science* **273**: 104-106 (1996)；Sloan-Lancaster, *Nature* **363**: 156-159 (1993)。此外，若TCR信號強度足夠高，T細胞活化甚至可在不存在共刺激信號之情形下發生。更重要的是，T細胞接收正性及負性次要共刺激信號二者。對該等正性及負性信號之調節對於使宿主之保護性免疫反應最大化同時維持免疫耐受性並防止自體免疫至關重要。

負性次要信號似乎為誘導T細胞耐受性所需，而正性信號促進T細胞活化。儘管該簡單的雙信號模型仍提供天然淋巴球之有效解釋，但宿主之免疫反應係動態過程，且共刺激信號亦可提供至抗原暴露之T細胞。

共刺激之機制在治療上引人關注，此乃因共刺激信號之操縱已顯示提供增強或終止基於細胞之免疫反應之手段。最近已發現，T細胞功能失調或無反應性與抑制性受體程式化死亡1多肽(PD-1)之經誘導及持續表現同時發生。因此，靶向PD-1之治療劑及經由與PD-1相互作用而發信號之其他分子(例如程式化死亡配體1 (PD-L1)及程式化死亡配體2 (PD-L2))係感興趣之領域。已建議將PD-L1信號傳導之抑制作為增強T細胞免疫性用於治療癌症(例如，腫瘤免疫性)及感染(包

括急性及慢性(例如，持久性)感染)之手段。然而，由於針對此途徑之最佳治療劑尚未商業化，因此仍存在重大未滿足醫療需求。抗PD-L1之抗體闡述於(例如) WO 2010/077634中。

【發明內容】

本發明包含結合至人類CSF-1R之抗體與結合至人類PD-L1之抗體的組合療法，其用於治療癌症、用於預防或治療轉移、用於治療發炎性疾病、用於治療骨損失、用於治療免疫相關疾病(例如腫瘤免疫性)或延遲其進展或用於刺激免疫反應或功能(例如T細胞活性)。

本發明進一步包含結合至人類CSF-1R之抗體用於製造醫藥之用途，該藥劑用於治療癌症、用於治療發炎性疾病、用於治療骨損失、用於治療免疫相關疾病(例如腫瘤免疫性)或延遲其進展或用於刺激免疫反應或功能(例如T細胞活性)，其中該抗體與結合至人類PD-L1之抗體組合投與。

結合至人類CSF-1R且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

a) SEQ ID NO:23之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:24之輕鏈可變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:31之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:32之輕鏈可變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:39之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:40之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:47之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:48之輕鏈可變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:55之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:56之輕鏈可變結構域VL；

且結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

a) SEQ ID NO:89之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:92之輕鏈可

變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:93之輕鏈可變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:94之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:95之輕鏈可變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:96之輕鏈可變結構域VL，或

f) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:97之輕鏈可變結構域VL，或

g) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:98之輕鏈可變結構域VL，或

h) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:99之輕鏈可變結構域VL，或

i) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:100之輕鏈可變結構域VL，或

j) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:101之輕鏈可變結構域VL，或

k) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:102之輕鏈可變結構域VL，或

l) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:103之輕鏈可變結構域VL，或

m) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:104之輕鏈可變結構域VL，或

n) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:105之輕鏈

可變結構域VL，或

o) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:106之輕鏈可變結構域VL，或

p) SEQ ID NO:91之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:107之輕鏈可變結構域VL。

在一個實施例中，抗體用於治療癌症。

在一個實施例中，抗體用於預防或治療轉移。

在一個實施例中，抗體用於治療骨損失。

在一個實施例中，抗體用於治療發炎性疾病。

在一個實施例中，抗體用於治療免疫相關疾病(例如腫瘤免疫性)或延遲其進展。

在一個實施例中，抗體用於刺激免疫反應或功能，例如T細胞活性。

本發明進一步包含結合至人類CSF-1R之抗體，其中該抗體與結合至人類PD-L1之抗體組合投與用於

i) 抑制CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性之表現CSF-1R之腫瘤細胞的細胞增殖；

ii) 抑制具有CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性之表現CSF-1R之巨噬細胞浸潤之腫瘤的細胞增殖；

iii) 抑制(CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性)表現CSF-1R之單核細胞及巨噬細胞之細胞存活；及/或

iv) 抑制(CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性)表現CSF-1R之單核細胞細胞分化為巨噬細胞；

其中該抗體與結合至人類PD-L1之抗體組合投與；

其中結合至人類CSF-1R且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

a) SEQ ID NO:23之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:24之輕鏈可變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:31之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:32之輕鏈可變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:39之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:40之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:47之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:48之輕鏈可變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:55之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:56之輕鏈可變結構域VL；

且結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

a) SEQ ID NO:89之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:92之輕鏈可變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:93之輕鏈可變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:94之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:95之輕鏈可變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:96之輕鏈可變結構域VL，或

f) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:97之輕鏈可變結構域VL，或

g) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:98之輕鏈可變結構域VL，或

h) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:99之輕鏈可

變結構域VL，或

i) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:100之輕鏈可變結構域VL，或

j) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:101之輕鏈可變結構域VL，或

k) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:102之輕鏈可變結構域VL，或

l) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:103之輕鏈可變結構域VL，或

m) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:104之輕鏈可變結構域VL，或

n) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:105之輕鏈可變結構域VL，或

o) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:106之輕鏈可變結構域VL，或

p) SEQ ID NO:91之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:107之輕鏈可變結構域VL。

本發明進一步包含結合至人類CSF-1R之抗體，其用於治療具有表現CSF-1R之腫瘤或具有表現CSF-1R之巨噬細胞浸潤之腫瘤的患者，其中該腫瘤之特徵在於CSF-1R配體增加且其中該抗CSF-1R抗體與結合至人類PD-L1之抗體組合投與，

其中結合至人類CSF-1R且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

a) SEQ ID NO:23之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:24之輕鏈可變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:31之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:32之輕鏈可

變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:39之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:40之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:47之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:48之輕鏈可變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:55之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:56之輕鏈可變結構域VL；

且結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

a) SEQ ID NO:89之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:92之輕鏈可變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:93之輕鏈可變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:94之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:95之輕鏈可變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:96之輕鏈可變結構域VL，或

f) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:97之輕鏈可變結構域VL，或

g) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:98之輕鏈可變結構域VL，或

h) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:99之輕鏈可變結構域VL，或

i) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:100之輕鏈可變結構域VL，或

j) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:101之輕鏈可變結構域VL，或

k) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:102之輕鏈可變結構域VL，或

l) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:103之輕鏈可變結構域VL，或

m) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:104之輕鏈可變結構域VL，或

n) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:105之輕鏈可變結構域VL，或

o) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:106之輕鏈可變結構域VL，或

p) SEQ ID NO:91之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:107之輕鏈可變結構域VL。

在一個實施例中，抗體係人類IgG1亞類別或人類IgG4亞類別。

本發明進一步包含：

A) 一種方法，其用於以下：

i) 抑制CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性之表現CSF-1R之腫瘤細胞的細胞增殖；

ii) 抑制具有CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性之表現CSF-1R之巨噬細胞浸潤之腫瘤的細胞增殖；

iii) 抑制(CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性)表現CSF-1R之單核細胞及巨噬細胞之細胞存活；及/或

iv) 抑制(CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性)表現CSF-1R之單核細胞細胞分化為巨噬細胞；

其中結合至人類CSF-1R之抗體，與結合至人類PD-L1之抗體組合

投與，

或

B) 一種治療具有表現CSF-1R之腫瘤或具有表現CSF-1R之巨噬細胞浸潤之腫瘤的患者的方法，其中該腫瘤之特徵在於CSF-1R配體增加且其中結合至人類CSF-1R之抗體與結合至人類PD-L1之抗體組合投與，

其中結合至人類CSF-1R且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

a) SEQ ID NO:23之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:24之輕鏈可變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:31之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:32之輕鏈可變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:39之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:40之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:47之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:48之輕鏈可變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:55之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:56之輕鏈可變結構域VL；

且結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

a) SEQ ID NO:89之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:92之輕鏈可變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:93之輕鏈可變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:94之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:95之輕鏈可

變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:96之輕鏈可變結構域VL，或

f) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:97之輕鏈可變結構域VL，或

g) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:98之輕鏈可變結構域VL，或

h) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:99之輕鏈可變結構域VL，或

i) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:100之輕鏈可變結構域VL，或

j) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:101之輕鏈可變結構域VL，或

k) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:102之輕鏈可變結構域VL，或

l) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:103之輕鏈可變結構域VL，或

m) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:104之輕鏈可變結構域VL，或

n) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:105之輕鏈可變結構域VL，或

o) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:106之輕鏈可變結構域VL，或

p) SEQ ID NO:91之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:107之輕鏈可變結構域VL。

本文所用之術語「非配體依賴性」係指藉助細胞外ECD之非配體

依賴性信號傳導(且不包括細胞內激酶結構域中由活化點突變介導之非配體依賴性信號傳導)。在一個實施例中，此上下文中之CSF-1R配體係指選自人類CSF-1 (SEQ ID No: 86)及人類IL-34 (SEQ ID No: 87)之CSF-1R配體；在一個實施例中，CSF-1R配體係人類CSF-1 (SEQ ID No: 86)；在一個實施例中，CSF-1R配體係人類IL-34 (SEQ ID No: 87)。

本發明包含具有表現CSF-1R之腫瘤或具有表現CSF-1R之巨噬細胞浸潤之腫瘤的患者的組合治療，其中該腫瘤之特徵在於CSF-1R配體之增加(在一個實施例中，CSF-1R配體係選自人類CSF-1 (SEQ ID No: 86)及人類IL-34 (SEQ ID No: 87)；在一個實施例中，CSF-1R配體係人類CSF-1 (SEQ ID No: 86)；在一個實施例中，CSF-1R配體係人類IL-34 (SEQ ID No: 87)) (可在血清、尿液或腫瘤活體組織切片中檢測)，其中本文所述結合至人類CSF-1R之抗體與本文所述之抗PD-L1抗體組合投與。術語「CSF-1R配體增加」係指人類CSF-1R配體(在一個實施例中，CSF-1R配體係選自人類CSF-1 (SEQ ID No: 86)及人類IL-34 (SEQ ID No: 87)；在一個實施例中，CSF-1R配體係人類CSF-1 (SEQ ID No: 86)；在一個實施例中，CSF-1R配體係人類IL-34 (SEQ ID No: 87))在治療之前過表現(與正常組織相比)或人類CSF-1R配體由利用抗CSF-1R抗體治療誘導之過表現(且與治療前之表現量相比)。在某些實施例中，術語「增加」或「高於」係指與參考試樣之CSF-1R配體量相比，藉由本文所述之方法所量測之CSF-1R配體量高於參考量或總體增加5%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、100%或以上之量。在某些實施例中，術語增加係指CSF-1R配體量增加，其中增加係比(例如)自參考試樣測定之CSF-1R配體量高至少約1.5、1.75、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、50、60、70、75、80、90或100倍。在

一個較佳實施例中，術語增加之量係指處於或高於參考量之值。

本文所述抗體之組合療法對需要CSF-1R靶向療法之患者顯示益處。本發明之特異性抗CSF-1R抗體顯示有效之抗非配體依賴性及配體依賴性增殖之抗增殖活性且特別地可尤其與本文所述之特異性抗PD-L1抗體組合用於治療癌症及轉移。

【圖式簡單說明】

圖1a-b 1a：人類單核細胞與GM-CSF或CSF-1 (100 ng/ml配體)共培養分化成巨噬細胞。分化6天之後，添加hMab 2F11-e7。在CTG生存力分析(CellTiterGlo® Promega)中在第7天抗體治療時量測細胞生存力。細胞生存力%之計算：來自經處理細胞之RLU信號除以來自無抗體之情況下未經處理對照之RLU信號，(n =4)。

1b：人類單核細胞與GM-CSF (M1)或M-CSF (M2)一起7天分化成巨噬細胞。藉由間接螢光分析來分析表型-用經標記之抗CD163-PE、抗CD80-PE或抗HLA-DR/DQ/DP-Zenon-Alexa647染色。每一直方圖中之數量對應於平均比螢光強度(MRFI)；經所選抗體染色之細胞(空白直方圖)與相應同種型對照(陰性對照；灰色填充直方圖)之平均螢光強度(MFI)之間之計算比率(平均值± SD；n ≥ 5)。

圖2a-d 施加不同劑量之抗CSF-1R抗體hMab 2F11-e7之後食蟹獼猴(Cynomolgus monkey)中之CSF-1量。

圖3 在TAM之存在下，藉由活化CD3及CD28誘導之T細胞擴增受到阻抑：自MC38腫瘤分離TAM並以所指示比率與CFSE-標記之CD8+ T細胞在CD3/CD28刺激之存在下共培養。T細胞增殖係在3天之後使用CFSElow分裂細胞之珠粒量化來分析。兩個中之一個代表性實驗繪示為一式三份孔之平均值+ SEM。

圖4 <小鼠CSF1R>抗體/<PD-L1>抗體組合在MC38小鼠CRC活體內模型中之抗腫瘤效能(腫瘤體積> 700 mm³之進展的卡普蘭-邁耶

曲線(Kaplan-Meier Plot))。

圖5 <小鼠 CSF1R> 抗體 /<PD-L1> 抗體組合在皮下同源 CT26.WT結腸癌活體內模型中之抗腫瘤效能(腫瘤體積> 700 mm³之進展的卡普蘭-邁耶曲線)。

【實施方式】

許多腫瘤之特徵在於顯著免疫細胞浸潤，包括巨噬細胞。最初，認為免疫細胞係對抗腫瘤之防禦機制的一部分，但最近數據支援若干免疫細胞群體(包括巨噬細胞)實際上可促進腫瘤進展之想法。巨噬細胞之特徵在於其可塑性。視細胞激素微環境而定，巨噬細胞可展現所謂M1或M2亞型。M2巨噬細胞涉及腫瘤免疫性之阻抑。其亦在由腫瘤佔用以支援生長之組織修復功能(例如血管生成及組織重塑)中起到重要作用。與腫瘤促進M2巨噬細胞相比，M1巨噬細胞經由發炎性細胞激素之分泌及其參與抗原呈遞及吞噬作用展現抗腫瘤活性(Mantovani, A.等人，Curr. Opin. Immunol. 2 (2010) 231-237)。

藉由分泌各種細胞激素(例如菌落刺激因子1 (CSF-1)及IL-10)，腫瘤細胞能夠募集巨噬細胞並使其形成為M2亞型，而諸如顆粒球巨噬細胞菌落刺激因子(GM-CSF)、IFN- γ 程式巨噬細胞等細胞激素朝向M1亞型。使用免疫組織化學，可區分共表現CD68及CD163之巨噬細胞亞群體(其可能富含M2巨噬細胞)與顯示CD68+/MHC II+或CD68+/CD80+免疫表型之子集(可能包括M1巨噬細胞)。CD68及CD163陽性巨噬細胞之細胞形狀、大小及空間分佈與公開之M2巨噬細胞之腫瘤促進作用之假設一致，例如藉由其在腫瘤交叉基質中之優先位置及活躍腫瘤區域。相比之下，發現CD68+/MHC II+類巨噬細胞無處不在。其在吞噬作用中之假設作用由CD68+/MHC II+類群集靠近凋亡細胞及壞死腫瘤區域、但CD163-免疫表型不群集來反映。

不同巨噬細胞亞群體之亞型及標記表現與其功能狀態相關。M2

巨噬細胞可藉由以下支援腫瘤發生：

- a) 經由分泌血管生成因子(例如VEGF或bFGF)增強血管生成，
- b) 經由分泌基質金屬蛋白酶(MMP)、生長因子及引導腫瘤細胞至血液並設置轉移生境之遷移因子來支援轉移形成(Wyckoff, J.等人，Cancer Res. 67 (2007) 2649-2656)，
- c) 在藉由分泌免疫阻抑細胞激素(例如IL-4、IL-13、IL-1ra及IL-10)構建免疫阻抑環境中起作用，該等免疫阻抑細胞激素進而調節T調節細胞功能。相反地，CD4陽性T細胞在臨床前模型中顯示增強腫瘤促進巨噬細胞之活性(Mantovani, A.等人，Eur. J. Cancer 40 (2004) 1660-1667；DeNardo, D.等人，Cancer Cell 16 (2009) 91-102)。

因此，在若干類型之癌症(例如乳癌、卵巢癌、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma))中，M2亞型腫瘤相關巨噬細胞(TAM)之盛行率與差的預後相關聯(Bingle, L.等人，J. Pathol. 3 (2002) 254-265；Orre, M.及Rogers, P.A., Gynecol. Oncol. 1 (1999) 47-50；Steidl, C.等人，N. Engl. J. Med. 10 (2010) 875-885)。最近數據顯示腫瘤中CD163陽性巨噬細胞浸潤與腫瘤等級之相關性(Kawamura, K.等人，Pathol. Int. 59 (2009) 300-305)。自患者腫瘤分離之TAM具有耐受表型且對腫瘤細胞無細胞毒性(Mantovani, A.等人，Eur. J. Cancer 40 (2004) 1660-1667)。然而，AM在細胞毒性T細胞存在下之浸潤與非小細胞肺癌中經改良之存活相關且因此反映在此腫瘤類型中M1巨噬細胞浸潤更顯著(Kawai, O.等人，Cancer 6 (2008) 1387-1395)。

最近，包含高數量之巨噬細胞及CD4陽性T細胞、但低數量之細胞毒性CD8陽性T細胞之所謂免疫標籤顯示與乳癌患者中降低之總體存活(OS)相關且代表獨立預後因子(DeNardo, D.等人，Cancer Discovery 1 (2011) 54-67)。

與CSF-1在驅動M2巨噬細胞之促腫瘤發生功能中之作用一致，罕

見肉瘤或局部侵襲性結締組織腫瘤(例如色素絨毛結節性滑膜炎(PVNS)及腱鞘巨細胞瘤(TGCT))中之高CSF-1表現(部分地由於CSF-1基因之易位)導致表現CSF-1之受體菌落刺激因子1受體(CSF-1R)且形成大部分腫瘤團塊之單核細胞及巨噬細胞累積(West, R.B.等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 3 (2006) 690-695)。該等腫瘤隨後藉由基因表現輪廓用於界定CSF-1依賴性巨噬細胞標籤。在乳癌及平滑肌肉瘤患者重量中, 此CSF-1反應基因標籤預計差的預後(Espinosa, I.等人, *Am. J. Pathol.* 6 (2009) 2347-2356; Beck, A.等人, *Clin. Cancer Res.* 3 (2009) 778-787)。

CSF-1R屬受體酪胺酸激酶之III類子家族且係由c-fms原致癌基因編碼。結合CSF-1或IL-34誘使受體二聚體化, 隨後自磷酸化並活化下游信號傳導級聯。CSF-1R之活化調節單核細胞及巨噬細胞之存活、增殖及分化(Xiong, Y.等人, *J. Biol. Chem.* 286 (2011) 952-960)。

除衍生自相同造血前體且作為巨噬細胞之單核細胞譜系之細胞及破骨細胞以外, 亦發現CSF-1R/c-fms由若干人類上皮癌(例如卵巢癌及乳癌)表現且在平滑肌肉瘤及TGCT/PVNS中表現, 儘管與巨噬細胞相比表現量較低。就TGCT/PVNS而言, 在卵巢癌患者之血清以及腹水中升高含量之CSF-1 (CSF-1R之配體)與差的預後相關(Scholl, S.等人, *Br. J. Cancer* 62 (1994) 342-346; Price, F.等人, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 168 (1993) 520-527)。此外, CSF 1R之組成型活性突變體形式能夠轉變NIH3T3細胞, 此係致癌基因之一種性質(Chambers, S., *Future Oncol* 5 (2009) 1429-1440)。

臨床前模型提供CSF-1R作為腫瘤學靶標之驗證。阻斷CSF-1及CSF-1R活性造成TAM的募集降低。化學療法導致腫瘤細胞中CSF-1表現升高, 此導致增強TAM募集。在自發性轉基因乳癌模型中, CSF-1R與太平洋紫杉醇組合之阻斷使得CD8陽性細胞毒性T細胞活化, 此

導致降低之腫瘤生長及轉移負荷(DeNardo, D.等人, *Cancer Discovery* 1 (2011) 54-67)。

自1986年已得知人類CSF-1R (CSF-1受體；同義詞：M-CSF受體；巨噬細胞菌落刺激因子1受體、Fms原致癌基因、c-fms, SEQ ID NO: 22) (Coussens, L.等人, *Nature* 320 (1986) 277-280)。CSF-1R係生長因子且係由c-fms原致癌基因編碼(評論於(例如) Roth, P.及Stanley, E.R., *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 181 (1992) 141-167中)。

CSF-1R係CSF-1R配體CSF-1 (巨噬細胞菌落刺激因子，亦稱為M-CSF) (SEQ ID No.: 86)及IL-34 (SEQ ID No.: 87)之受體且調介該等細胞激素之生物效應(Sherr, C.J.等人, *Cell* 41 (1985) 665-676；Lin, H.等人, *Science* 320 (2008) 807-811)。菌落刺激因子-1受體(亦稱為c-fms)之選殖首次闡述於Roussel, M.F.等人, *Nature* 325 (1987) 549-552中。在彼出版物中，顯示CSF-1R具有依賴於蛋白質之C-末端尾部之變化(包括抑制性酪胺酸969磷酸化之損失，其結合Cbl且由此調節受體下調)的轉變潛力(Lee, P.S.等人, *Embo J.* 18 (1999) 3616-3628)。

CSF-1R係單鏈跨膜受體酪胺酸激酶(RTK)及含有RTK之免疫球蛋白(Ig)基序家族之成員，其特徵在於在受體之細胞外結構域(ECD)中5個重複Ig樣子結構域D1-D5 (Wang, Z.等人, *Molecular and Cellular Biology* 13 (1993) 5348-5359)。人類CSF-1R細胞外結構域(CSF-1R-ECD) (SEQ ID NO: 64)包含所有五個細胞外Ig樣子結構域D1-D5。人類CSF-1R片段delD4 (SEQ ID NO: 65)包含細胞外Ig樣子結構域D1-D3及D5，但缺少D4子結構域。人類CSF-1R片段D1-D3 (SEQ ID NO: 66)包含各別子結構域D1-D3。所示序列不含單一肽MGSGPGVLLLLLVATAWHGQ G (SEQ ID NO: 67)。人類CSF-1R片段D4-D3 (SEQ ID NO: 85)包含各別子結構域D4-D3。

目前，已知兩個結合至CSF-1R之細胞外結構域的CSF-1R配體。

第一者係CSF-1 (菌落刺激因子1，亦稱為M-CSF、巨噬細胞；人類CSF-1，SEQ ID NO: 86)且發現在細胞外係作為二硫鍵連接之同源二聚體(Stanley, E.R.等人，*Journal of Cellular Biochemistry* 21 (1983) 151-159；Stanley, E.R.等人，*Stem Cells* 12 增刊1 (1995) 15-24)。第二者係IL-34 (人類IL-34；SEQ ID NO: 87) (Hume, D. A. 等人，*Blood* 119 (2012) 1810-1820)。因此，在一個實施例中，術語「CSF-1R配體」係指人類CSF-1 (SEQ ID NO: 86)及/或人類IL-34 (SEQ ID NO: 87)。

對於試驗，通常使用人類CSF-1之活性149胺基酸(aa)片段(SEQ ID NO: 86之aa 33-181)。人類CSF-1之此活性149 aa片段(SEQ ID NO: 86之aa 33-181)包含於CSF-1之所有3種主要形式中且足以調介與CSF-1R之結合(Hume, D. A. 等人，*Blood* 119 (2012) 1810-1820)。

CSF-1R信號傳導之主要生物效應係造血前驅細胞至巨噬細胞譜系(包括破骨細胞)之分化、增殖、遷移及存活。CSF-1R之活化係由其CSF-1R配體CSF-1 (M-CSF)及IL-34介導。CSF-1 (M-CSF)結合至CSF-1R誘導同源二聚體之形成及激酶藉由酪胺酸磷酸化之活化(Li, W.等人，*EMBO Journal*. 10 (1991) 277-288；Stanley, E.R.等人，*Mol. Reprod. Dev.* 46 (1997) 4-10)。

細胞內蛋白質酪胺酸激酶結構域雜有獨特插入結構域，該獨特插入結構域亦存在於其他相關RTK III類家族成員(包括血小板衍生生長因子受體(PDGFR)、幹細胞生長因子受體(c-Kit)及fms樣細胞激素受體(FLT3))中。儘管此生長因子受體家族之中具有結構同源性，但其具有截然不同的組織特異性功能。

CSF-1R主要表現於單核細胞譜系之細胞上及女性生殖道及胎盤中。另外，已在皮膚中之朗格漢斯細胞(Langerhans cell) (平滑肌細胞之子集(Inaba, T.等人，*J. Biol. Chem.* 267 (1992) 5693-5699)、B細胞

(Baker, A.H.等人，Oncogene 8 (1993) 371-378)及小神經膠質(Sawada, M.等人，Brain Res. 509 (1990) 119-124)中報告CSF-1R之表現。已知具有突變體人類CSF-1R (SEQ ID NO: 23)之細胞獨立於配體刺激而增殖。

如本文所用，「結合至人類CSF-1R」或「特異性結合至人類CSF-1R」或「其結合至人類CSF-1R」或「抗CSF-1R抗體」係指以KD值為 1.0×10^{-8} mol/l或更低、在一個實施例中KD值為 1.0×10^{-9} mol/l或更低之結合親和力特異性結合至人類CSF-1R抗原之抗體。結合親和力係利用標準結合分析(例如表面電漿共振技術(BIAcore®, GE-Healthcare Uppsala, Sweden))來測定。因此，本文所用之「結合至人類CSF-1R之抗體」係指以KD 1.0×10^{-8} mol/l或更低(在一個實施例中， 1.0×10^{-8} mol/l至 1.0×10^{-13} mol/l)、在一個實施例中KD 1.0×10^{-9} mol/l或更低(在一個實施例中， 1.0×10^{-9} mol/l至 1.0×10^{-13} mol/l)之結合親和力特異性結合至人類CSF-1R抗原之抗體。

PD-1/PD-L1/PD-L2途徑：

調節T細胞活化之重要負性共刺激信號係由程式化死亡-1受體(PD-1)(CD279)及其配體結合配偶體PD-L1 (B7-H1, CD274; SEQ ID NO: 88)及PD-L2 (B7-DC, CD273)提供。PD-1之負性調節作用係由易於引起自體免疫性之PD-1剔除(Pdcd1-/-)揭示。Nishimura等人，Immunity 11: 141-51 (1999)；Nishimura等人，Science 291: 319-22 (2001)。PD-1涉及CD28及CTLA-4，但缺乏允許同源二聚體化之近膜端半胱胺酸。PD-1之細胞質結構域含有免疫受體基於酪胺酸之抑制基序(ITIM, V/IxYxxL/V)。PD-1僅結合至PD-L1及PD-L2。Freeman等人，J. Exp. Med. 192: 1-9 (2000)；Dong等人，Nature Med. 5: 1365-1369 (1999)；Latchman等人，Nature Immunol. 2: 261-268 (2001)；Tseng等人，J. Exp. Med. 193: 839-846 (2001)。

PD-1可表現於T細胞、B細胞、自然殺傷T細胞、經活化單核細胞及樹突狀細胞(DC)上。PD-1係由經活化人類CD4⁺及CD8⁺ T細胞、B細胞及骨髓細胞表現，但不由未經刺激之該等表現。此與CD28及CTLA-4之較嚴格表現形成對比。Nishimura等人，*Int. Immunol.* 8: 773-80 (1996)；Boettler等人，*J. Virol.* 80: 3532-40 (2006)。存在自經活化人類T細胞選殖之PD-1之至少4種變體，包括缺少以下之轉錄物：(i) 外顯子2、(ii) 外顯子3、(iii) 外顯子2及3或(iv) 外顯子2至4。Nielsen等人，*Cell. Immunol.* 235: 109-16 (2005)。除PD-1 Δ ex3以外，所有變體均以相似量作為全長PD-1在靜息外周血單核細胞(PBMC)中表現。當人類T細胞用抗CD3及抗CD28活化時，顯著誘導所有變體之表現。PD-1 Δ ex3變體缺乏跨膜結構域，且類似於在自體免疫性中起重要作用的可溶性CTLA-4。Ueda等人，*Nature* 423: 506-11 (2003)。此變體在患有類風濕性關節炎之患者的滑液及血清中富集。Wan等人，*J. Immunol.* 177: 8844-50 (2006)。

兩種PD-1配體之表現模式不同。PD-L1係組成型表現於小鼠T及B細胞、CD、巨噬細胞、間充質幹細胞及骨髓肥大細胞。Yamazaki等人，*J. Immunol.* 169: 5538-45 (2002)。PD-L1表現於寬範圍非造血細胞(例如，角膜、肺、血管上皮、肝非實質細胞、間充質幹細胞、胰島、胎盤融合細胞滋養層、角質細胞等) [Keir等人，*Annu. Rev. Immunol.* 26: 677-704 (2008)]上，且在活化之後上調許多細胞類型。I型及II型干擾素IFN上調PD-L1。Eppihimer等人，*Microcirculation* 9: 133-45 (2002)；Schreiner等人，*J. Neuroimmunol.* 155: 172-82 (2004)。當MyD88、TRAF6及MEK受到抑制時，PD-L1在細胞系中之表現降低。Liu等人，*Blood* 110: 296-304 (2007)。JAK2亦涉及PD-L1誘導。Lee等人，*FEBS Lett.* 580: 755-62 (2006)；Liu等人，*Blood* 110: 296-304 (2007)。磷酸酶及張力蛋白同源物(PTEN) (一種改質磷

脂酸肌醇3-激酶(PI3K)及Akt信號傳導之細胞磷酸酶)之喪失或抑制增加癌症中轉錄後PD-L1表現。Parsa等人，*Nat. Med.* 13: 84-88 (2007)。

PD-L2表現比PD-L1嚴格。PD-L2係誘導型表現於DC、巨噬細胞及骨髓肥大細胞上。PD-L2亦表現於大約一半至三分之二之靜息腹膜B1細胞上，但不表現於習用B2 B細胞上。Zhong等人，*Eur. J. Immunol.* 37: 2405-10 (2007)。PD-L2+ B1細胞結合磷脂醯膽鹼且對於針對細菌抗原之先天免疫反應可很重要。PD-L2由IFN- γ 之誘導部分地依賴於NF- κ B。Liang等人，*Eur. J. Immunol.* 33: 2706-16 (2003)。單核細胞及巨噬細胞上之PD-L2亦可由GM-CSF、IL-4及IFN- γ 誘導。Yamazaki等人，*J. Immunol.* 169: 5538-45 (2002)；Loke等人，*PNAS* 100:5336-41 (2003)。

PD-1信號傳導對細胞激素產生之影響通常比對細胞增殖之影響大，其中對IFN- γ 、TNF- α 及IL-2產生具有顯著影響。PD-1介導之抑制性信號傳導亦取決於TCR信號傳導之強度，其在低量之TCR刺激下遞送較大之抑制。此降低可藉由經由CD28之共刺激[Freeman等人，*J. Exp. Med.* 192: 1027-34 (2000)]或IL-2之存在[Carter等人，*Eur. J. Immunol.* 32: 634-43 (2002)]來克服。

越來越多的證據表明藉助PD-L1及PD-L2之信號傳導可係雙向的。換言之，除改良TCR或BCR信號傳導以外，信號傳導亦可遞送返回至表現PD-L1及PD-L2之細胞。儘管利用自患有瓦登斯特隆巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)之患者分離之天然人類抗PD-L2抗體處理樹突狀細胞並未發現上調MHC II或B7共刺激分子，但該等細胞產生更大量之促發炎性細胞激素、尤其TNF- α 及IL-6，且刺激T細胞增殖。Nguyen等人，*J. Exp. Med.* 196: 1393-98 (2002)。利用此抗體治療小鼠亦(1) 增強對經移植b16黑色素瘤之抗性且快速誘導

腫瘤特異性CTL。Radhakrishnan等人，*J. Immunol.* 170: 1830-38 (2003)；Radhakrishnan等人，*Cancer Res.* 64: 4965-72 (2004)；Heckman等人，*Eur. J. Immunol.* 37: 1827-35 (2007)；(2) 在過敏性氣喘之小鼠模型中阻斷氣道發炎性疾病之進展。Radhakrishnan等人，*J. Immunol.* 173: 1360-65 (2004)；Radhakrishnan等人，*J. Allergy Clin. Immunol.* 116: 668-74 (2005)。

逆向信號傳導至樹突狀細胞(「DC」)之其他證據來自與可溶性PD-1 (融合至Ig恆定區之PD-1 EC結構域-「s-PD-1」)一起培養之骨髓源性DC的研究。Kuipers等人，*Eur. J. Immunol.* 36: 2472-82 (2006)。藉助投與抗PD-1，此sPD-1以可逆轉方式抑制DC活化且增加IL-10產生。

另外，若干研究顯示PD-L1或PD-L2之受體獨立於PD-1。B7.1已鑑別為PD-L1之結合配偶體。Butte等人，*Immunity* 27: 111-22 (2007)。化學交聯研究表明PD-L1與B7.1可藉助其IgV樣結構域相互作用。B7.1:PD-L1相互作用可誘使抑制性信號進入T細胞。藉由B7.1鏈接CD4⁺ T細胞上之PD-L1或藉由PD-L1鏈接CD4⁺ T細胞上之B7.1遞送抑制性信號。缺乏CD28及CTLA-4之T細胞當由抗CD3加B7.1塗佈之珠粒刺激時顯示降低之增殖及細胞激素產生。在缺少B7.1之所有受體(即，CD28、CTLA-4及PD-L1)之T細胞中，T細胞增殖及細胞激素產生不再受抗CD3加B7.1塗佈珠粒之抑制。此指示B7.1特定地在不存在CD28及CTLA-4之情況下藉助PD-L1作用於T細胞。類似地，缺乏PD-1之T細胞當在抗CD3加B7.1塗佈之珠粒存在下刺激時顯示降低之增殖及細胞激素產生，此證實PD-L1鏈接對T細胞上之B7.1的抑制性效應。當T細胞缺乏PD-L1之所有已知受體(即，無PD-1及B7.1)時，T細胞增殖不再因抗CD3加PD-L1塗佈之珠粒而削弱。因此，PD-L1可藉助B7.1或PD-1對T細胞施加抑制性效應。

B7.1與PD-L1之間之直接相互作用暗示目前對共刺激之理解係不完整的，且強調該等分子之表現對T細胞之重要性。PD-L1^{-/-} T細胞之研究指示T細胞上之PD-L1可下調T細胞細胞激素產生。Latchman等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101: 10691-96 (2004)。由於PD-L1及B7.1二者均表現於T細胞、B細胞、DC及巨噬細胞上，因此該等細胞類型上之B7.1與PD-L1之間可能存在間接相互作用。另外，非造血細胞上之PD-L1可與T細胞上之B7.1以及PD-1相互作用，此引起PD-L1是否涉及其調節的問題。B7.1:PD-L1相互作用之抑制性效應的一種可能解釋係T細胞PD-L1可使APC B7.1與CD28之相互作用受約束或與其分離。

因此，藉助PD-L1拮抗信號傳導(包括阻斷PD-L1與PD-1、B7.1或二者之相互作用，由此防止PD-L1將負性共刺激信號發送至T細胞及其他抗原呈遞細胞)可能增強響應於感染(例如，急性及慢性)之免疫性及腫瘤免疫性。另外，本發明之抗PD-L1抗體可與PD-1:PD-L1信號傳導之其他組份的拮抗劑(例如拮抗劑抗PD-1及抗PD-L2抗體)組合。

術語「人類PD-L1」係指人類蛋白質PD-L1 (SEQ ID NO: 88，通常PD-1信號傳導)。如本文所用，「結合至人類PD-L1」或「特異性結合至人類PD-L1」或「其結合至人類PD-L1」或「抗PD-L1抗體」係指以KD值為 1.0×10^{-8} mol/l或更低、在一個實施例中KD值為 1.0×10^{-9} mol/l或更低之結合親和力特異性結合至人類PD-L1抗原之抗體。結合親和力係利用標準結合分析(例如表面電漿共振技術(BIAcore®, GE-Healthcare Uppsala, Sweden))來測定。因此，本文所用之「結合至人類PD-L1之抗體」係指以KD 1.0×10^{-8} mol/l或更低(在一個實施例中， 1.0×10^{-8} mol/l至 1.0×10^{-13} mol/l)、在一個實施例中KD 1.0×10^{-9} mol/l或更低(在一個實施例中， 1.0×10^{-9} mol/l至 1.0×10^{-13} mol/l)之結合親和力特異性結合至人類PD-L1抗原之抗體。

在一個實施例中，結合至人類CSF-1R且用於本文所述組合療法中之抗體選自由以下組成之群：

hMab 2F11-c11、hMab 2F11-d8、hMab 2F11-e7、hMab 2F11-f12及hMab 2F11-g1。

該等抗體闡述於WO2011/070024中且特徵在於包含本文所述之以下VH及VL序列：

表1：

抗CSF-1R抗體	重鏈可變結構域VH之胺 基酸序列，SEQ ID NO:	輕鏈可變結構域VL之胺 基酸序列，SEQ ID NO:
hMab 2F11-c11	23	24
hMab 2F11-d8	31	32
hMab 2F11-e7	39	40
hMab 2F11-f12	47	48
hMab 2F11-g1	55	56

在一個實施例中，結合至人類PD-L1且用於本文所述組合療法中之抗體選自由以下組成之群：

243.55.S70、243.55.H1、243.55.H12、243.55.H37、243.55.H70、243.55.H89、243.55.S1、243.55.5、243.55.8、243.55.30、243.55.34、243.55.S37、243.55.49、243.55.51、243.55.62及243.55.84。

該等抗體闡述於WO 2010/77634中(序列顯示於WO 2010/77634之圖11中)且特徵在於包含本文所述之以下VH及VL序列：

表2：

抗PD-L1抗體	重鏈可變結構域VH之胺 基酸序列，SEQ ID NO：	輕鏈可變結構域VL之胺 基酸序列，SEQ ID NO：
243.55.S70	89	92
243.55.H1	90	93

抗PD-L1抗體	重鏈可變結構域VH之胺 基酸序列，SEQ ID NO：	輕鏈可變結構域VL之胺 基酸序列，SEQ ID NO：
243.55.H12	90	94
243.55.H37	90	95
243.55.H70	90	96
243.55.H89	90	97
243.55.S1	90	98
243.55.5	90	99
243.55.8	90	100
243.55.30	90	101
243.55.34	90	102
243.55.S37	90	103
243.55.49	90	104
243.55.51	90	105
243.55.62	90	106
243.55.84	91	107

在本發明之一個實施例中，結合至人類CSF-1R且用於本文所述組合療法中之抗體的特徵在於包含

a) SEQ ID NO:23之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:24之輕鏈可變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:31之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:32之輕鏈可變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:39之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:40之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:47之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:48之輕鏈可變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:55之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:56之輕鏈可變結構域VL；及

結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

a) SEQ ID NO:89之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:92之輕鏈可變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:93之輕鏈可變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:94之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:95之輕鏈可變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:96之輕鏈可變結構域VL，或

f) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:97之輕鏈可變結構域VL，或

g) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:98之輕鏈可變結構域VL，或

h) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:99之輕鏈可變結構域VL，或

i) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:100之輕鏈可變結構域VL，或

j) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:101之輕鏈可變結構域VL，或

k) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:102之輕鏈可變結構域VL，或

l) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:103之輕鏈可變結構域VL，或

m) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:104之輕鏈可變結構域VL，或

n) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:105之輕鏈可變結構域VL，或

o) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:106之輕鏈可變結構域VL，或

p) SEQ ID NO:91之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:107之輕鏈可變結構域VL。

在一個實施例中，結合至人類CSF-1R且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:23之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:24之輕鏈可變結構域VL。

在一個實施例中，結合至人類CSF-1R且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:31之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:32之輕鏈可變結構域VL。

在一個實施例中，結合至人類CSF-1R且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:39之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:40之輕鏈可變結構域VL。

在一個實施例中，結合至人類CSF-1R且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:47之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:48之輕鏈可變結構域VL。

在一個實施例中，結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:89之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:92之輕鏈可變結構域VL。

在一個實施例中，結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:93之輕鏈可變結構域VL。

在一個實施例中，結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:94之輕鏈可變結構域VL。

在一個實施例中，結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:95之輕鏈可變結構域VL。

在一個實施例中，結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:96之輕鏈可變結構域VL。

在一個實施例中，結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:97之輕鏈可變結構域VL。

在一個實施例中，結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:98之輕鏈可變結構域VL。

在一個實施例中，結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:99之輕鏈可變結構域VL。

在一個實施例中，結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:100之輕鏈可變結構域VL。

在一個實施例中，結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:101之輕鏈可變結構域VL。

在一個實施例中，結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:102之輕鏈可變結構域VL。

在一個實施例中，結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:103之輕鏈可變結構域VL。

在一個實施例中，結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:104之輕鏈可變結構域VL。

在一個實施例中，結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:105之輕鏈可變結構域VL。

在一個實施例中，結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:106之輕鏈可變結構域VL。

在一個實施例中，結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:91之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:107之輕鏈可變結構域VL。

在本發明之一個較佳實施例中，結合至人類CSF-1R且用於本文所述組合療法中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:39之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:40之輕鏈可變結構域VL，及

結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:89之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:92之輕鏈可變結構域VL。

術語「表位」表示能夠特異性結合至抗體之人類CSF-1R或PD-L1的蛋白質決定子。表位通常由分子之化學活性表面基團(例如胺基酸或糖側鏈)組成，且通常表位具有特定三維結構特徵以及特定電荷特徵。構象性及非構象性表位之區別在於在存在變性溶劑時與構象性表位之結合喪失，但不喪失與非構象性表位之結合。

本文所用之「可變結構域」(輕鏈可變結構域VL、重鏈可變結構域VH)表示直接涉及抗體至抗原之結合的每一對輕鏈及重鏈結構域。可變輕鏈及重鏈結構域具有相同的一般結構，且每一結構域包含四個序列廣泛保守且經由三個「超變區」(或互補決定區，CDR)連接之框架區(FR)。框架區採用 β -摺疊構象且CDR可形成連接 β -摺疊結構之環。每一鏈中之CDR藉由框架區保持其三維結構並與另一鏈中之CDR

一起形成抗原結合位點。抗體重鏈及輕鏈之CDR3區在本發明抗體之結合特異性/親和力方面起到特別重要之作用，且由此提供本發明之又一目的。

術語「抗體之抗原結合部分」在用於本文中時係指抗體之負責結合抗原的胺基酸殘基。抗體之抗原結合部分包含來自「互補決定區」或「CDR」之胺基酸殘基。「框架」或「FR」區係彼等除本文所定義超變區殘基以外之可變結構域區。因此，抗體之輕鏈及重鏈可變結構域自N-末端至C-末端包含結構域FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。具體而言，重鏈之CDR3係對抗原結合貢獻最大且界定抗體特性之區域。CDR及FR區係根據Kabat等人(Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))之標準定義及/或彼等來自「超變環」之殘基來確定。

本文所用之術語「核酸」或「核酸分子」意欲包括DNA分子及RNA分子。核酸分子可為單鏈或雙鏈DNA，但較佳為雙鏈DNA。

本申請案內所用之術語「胺基酸」表示天然存在之羧基 α -胺基酸群，其包含丙胺酸(三字母代碼：ala, 單字母代碼：A)、精胺酸(arg, R)、天冬醯胺(asn, N)、天冬胺酸(asp, D)、半胱胺酸(cys, C)、麩胺醯胺(gln, Q)、麩胺酸(glu, E)、甘胺酸(gly, G)、組胺酸(his, H)、異白胺酸(ile, I)、白胺酸(leu, L)、離胺酸(lys, K)、甲硫胺酸(met, M)、苯丙胺酸(phe, F)、脯胺酸(pro, P)、絲胺酸(ser, S)、蘇胺酸(thr, T)、色胺酸(trp, W)、酪胺酸(tyr, Y)及纈胺酸(val, V)。

抗體之「Fc部分」並不直接涉及抗體與抗原之結合，但展現各種效應物功能。「抗體之Fc部分」係熟習此項技術者所熟知且基於抗體之木瓜蛋白酶裂解定義之術語。視其重鏈恆定區之胺基酸序列而定，抗體或免疫球蛋白分為以下類別：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，

且該等中之若干可進一步分為亞類別(同種型)，例如IgG1、IgG2、IgG3、及IgG4、IgA1及IgA2。根據重鏈恆定區，不同類別之免疫球蛋白分別稱為 α 、 β 、 ϵ 、 γ 及 μ 。抗體之Fc部分基於補體活化、C1q結合及Fc受體結合而直接涉及ADCC (抗體依賴性細胞介導之細胞毒性)及CDC (補體依賴性細胞毒性)。補體活化(CDC)係藉由補體因子C1q結合至大多數IgG抗體亞類別之Fc部分起始。儘管抗體對補體系統之影響取決於某些條件，但結合至C1q係由Fc部分中之界定結合位點引起。該等結合位點在此項技術中已熟知且由(例如) Boackle, R.J.等人，*Nature* 282 (1979) 742-743；Lukas, T.J.等人，*J. Immunol.* 127 (1981) 2555-2560；Brunhouse, R.及Cebra, J.J., *Mol. Immunol.* 16 (1979) 907-917；Burton, D.R.等人，*Nature* 288 (1980) 338-344；Thommesen, J.E. 等人，*Mol. Immunol.* 37 (2000) 995-1004；Idusogie, E.E.等人，*J. Immunol.* 164 (2000) 4178-4184；Hezareh, M. 等人，*J. Virology* 75 (2001) 12161-12168；Morgan, A. 等人，*Immunology* 86 (1995) 319-324；EP 0 307 434闡述。該等結合位點係(例如) L234、L235、D270、N297、E318、K320、K322、P331及P329 (根據Kabat, E.A.之EU索引編號，參見下文)。亞類別IgG1、IgG2及IgG3之抗體通常顯示補體活化及C1q與C3結合，而IgG4不活化補體系統且不結合C1q及C3。

在一個實施例中，本發明之抗體包含源自人類起源之Fc部分且較佳人類恆定區之所有其他部分。如本文所用，術語「源自人類起源之Fc部分」表示以下Fc部分：亞類別IgG1、IgG2、IgG3或IgG4之人類抗體的Fc部分、較佳來自人類IgG1亞類別之Fc部分、來自人類IgG1亞類別之突變Fc部分(在一個實施例中，L234A + L235A上具有突變)、來自人類IgG4亞類別之Fc部分或來自人類IgG4亞類別之突變Fc部分(在一個實施例中，S228P上具有突變)。在一個較佳實施例中，

人類重鏈恆定區係SEQ ID NO: 58 (人類IgG1亞類別)，在另一較佳實施例中人類重鏈恆定區係SEQ ID NO: 59 (具有突變L234A及L235A之人類IgG1亞類別)，在另一較佳實施例中人類重鏈恆定區係SEQ ID NO: 60 (人類IgG4亞類別)，且在另一較佳實施例中人類重鏈恆定區係SEQ ID NO: 61 (具有突變S228P之人類IgG4亞類別)。在一個實施例中，該等抗體具有降低或最小的效應物功能。在一個實施例中，最小的效應物功能係由無效應物Fc突變引起。在一個實施例中，無效應物Fc突變係L234A/L235A或L234A/L235A/P329G或N297A或D265A/N297A。在一個實施例中，無效應物Fc突變係針對選自包含(由其組成)L234A/L235A、L234A/L235A/P329G、N297A及D265A/N297A之群之彼此獨立的抗體中的每一者選擇。

在一個實施例中，本文所述之抗體係人類IgG類別(即IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亞類別)。

在較佳實施例中，本文所述之抗體係人類IgG1亞類別或人類IgG4亞類別。在一個實施例中，本文所述者係人類IgG1亞類別。在一個實施例中，本文所述之抗體係人類IgG4亞類別。

在一個實施例中，本文所述之抗體的特徵在於恆定鏈係人類起源。該等恆定鏈在此項技術中已熟知且例如由Kabat, E.A.闡述(例如，參見Johnson, G.及Wu, T.T., *Nucleic Acids Res.* 28 (2000) 214-218)。舉例而言，有用的人類重鏈恆定區包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列。舉例而言，有用的人類輕鏈恆定區包含SEQ ID NO: 57之 κ -輕鏈恆定區的胺基酸序列。

本發明包含治療需要療法之患者的方法，其特徵在於向該患者投與治療有效量之本發明抗體。

本發明包含本發明抗體用於所述療法之用途。

本發明之一個較佳實施例係用於治療「CSF-1R介導之疾病」之

本發明CSF-1R抗體或用於製造用於治療「CSF-1R介導之疾病」之醫藥的本發明CSF-1R抗體，其可如下文所述：

存在3種CSF-1R信號傳導可能涉及腫瘤生長及轉移的獨特的機制。第一者係已在雌性生殖系統(乳房、卵巢、子宮內膜、子宮頸)中起源之腫瘤細胞中發現CSF-配體及受體之表現(Scholl, S.M.等人, *J. Natl. Cancer Inst.* 86 (1994) 120-126; Kacinski, B.M., *Mol. Reprod. Dev.* 46 (1997) 71-74; Ngan, H.Y.等人, *Eur. J. Cancer* 35 (1999) 1546-1550; Kirma, N.等人, *Cancer Res* 67 (2007) 1918-1926)且在乳癌患者中該表現與乳癌異種移植物生長以及差的預後相關聯。在一個研究中所測試之約10-20%的急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病及骨髓發育不良患者中在CSF-1R中看到兩個點突變，且發現一個突變破壞受體周轉(Ridge, S.A.等人, *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 87 (1990) 1377-1380)。然而，在後來之研究中未能確認突變之發生(Abu-Duhier, F.M.等人, *Br. J. Haematol.* 120 (2003) 464-470)。在肝細胞癌(Yang, D.H.等人, *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 3 (2004) 86-89)及原發性骨髓纖維化(Abu-Duhier, F.M.等人, *Br. J. Haematol.* 120 (2003) 464-470)之一些病例中亦發現突變。最近，在源自患有骨髓性單核細胞性白血病之患者的GDM-1細胞株中，鑑別出CSF-1R中之Y571D突變(Chase, A.等人, *Leukemia* 23 (2009) 358-364)。

由於M-CSF基因融合至膠原基因COL6A3且導致M-CSF過表現之易位，可出現色素絨毛結節性滑膜炎(PVNS)及腱鞘巨細胞瘤(TGCT)(West, R.B.等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103 (2006) 690-695)。提出景觀效應(landscape effect)為所得腫瘤團塊負責，該腫瘤團塊係由表現M-CSF之細胞所吸引之單核細胞組成。TGCT係較小的腫瘤，其可相對容易地自其通常發生之手指移除。PVNS由於其可在大的關節中復發而更具攻擊性，且不會那麼容易地以手術方式控制。

第二機制係基於阻斷骨中轉移位點處經由M-CSF/CSF-1R之信號傳導，其誘導破骨細胞生成、骨再吸收及溶骨性骨損傷。乳癌、多發性骨髓瘤及肺癌係已經發現轉移至骨並引起溶骨性骨疾病、從而導致骨骼併發症的癌症之實例。由腫瘤細胞及基質釋放之M-CSF與核因子 κ -B配體之受體活化劑RANKL合作誘導造血骨髓樣單核細胞祖先分化成成熟的破骨細胞。在此過程期間，M-CSF藉由將存活信號給予破骨細胞而充當容許因子(Tanaka, S.等人, *J. Clin. Invest.* 91 (1993) 257-263)。在破骨細胞分化及成熟期間利用抗CSF-1R抗體抑制CSF-1R活性可能阻止引起溶骨性疾病及轉移性疾病中相關之骨骼相關事件之破骨細胞的不平衡活性。然而乳癌、肺癌及多發性骨髓瘤通常導致溶骨性損傷，前列腺癌中之骨轉移最初具有成骨細胞出現，其中增加之骨形成活性導致「編織骨」，其不同於正常骨之典型薄片狀結構。在疾病進展期間，骨損傷展現顯著之溶骨性組份及高血清量之骨再吸收，且暗示抗再吸收療法可係有用的。二膦酸鹽顯示抑制溶骨性損傷之形成，且僅在患有激素難治性轉移性前列腺癌之男性中減少骨骼相關事件之數目，但在這點上，其對成骨細胞損傷之影響係有爭議的，且迄今為止二膦酸鹽在預防骨轉移或激素反應性前列腺癌中並無益處。抗再吸收劑於混合性溶骨性/成骨細胞性前列腺癌中之效果仍在臨床中研究(Choueiri, M.B.等人, *Cancer Metastasis Rev.* 25 (2006) 601-609; Vessella, R.L.及Corey, E., *Clin. Cancer Res.* 12 (20 Pt 2) (2006) 6285s-6290s)。

第三機制係基於最近的觀察結果，即於乳癌、前列腺癌、卵巢癌及宮頸癌之實體瘤中發現之腫瘤相關巨噬細胞(TAM)與差的預後相關聯(Bingle, L.等, *J. Pathol.* 196 (2002) 254-265; Pollard, J. W., *Nat. Rev. Cancer* 4 (2004) 71-78)。巨噬細胞藉由M-CSF及其他趨化因子募集至腫瘤。然後，巨噬細胞可以藉助分泌血管生成因子、蛋白酶及其

他生長因子及細胞激素促使腫瘤進展，且可以藉由抑制CSF-1R信號傳導而阻斷。最近，Zins等人(Zins, K.等人，Cancer Res. 67 (2007) 1038-1045)顯示腫瘤壞死因子 α (TNF α)、M-CSF或二者之組合的siRNA的表現在各別siRNA之腫瘤內注射後將使小鼠異種移植物模型中之腫瘤生長降低34%至50%之間。靶向由人類SW620細胞分泌之TNF α 的siRNA降低小鼠M-CSF量，且導致腫瘤中之巨噬細胞減少。另外，利用針對M-CSF之抗原結合片段處理MCF7腫瘤異種移植物導致40%腫瘤生長抑制，逆轉對化學治療劑之抗性，並在與化學治療劑組合給予時改良小鼠之存活(Paulus, P.等人，Cancer Res. 66 (2006) 4349-4356)。

TAM係慢性炎症與癌症之間新出現聯繫之唯一一個實例。炎症與癌症間之聯繫存在其他證據，因為許多慢性疾病與升高之癌症風險有關，癌症係在慢性炎症之位點處出現，在許多癌症中發現炎症之化學介體；刪除炎症之細胞或化學介體抑制實驗性癌症之形成，且抗發炎劑之長期使用降低一些癌症之風險。彼等幽門螺桿菌(*H. pylori*)誘導之胃炎(對於胃癌)、血吸蟲病(對於膀胱癌)、HHVX (對於卡波西氏(Kaposi)肉瘤)、子宮內膜異位(對於卵巢癌)及前列腺炎(對於前列腺癌)中之許多發炎性狀況與癌症存在聯繫(Balkwill, F.等人，Cancer Cell 7 (2005) 211-217)。巨噬細胞係慢性炎症中之關鍵細胞，且差別響應其微環境。存在兩種類型之在一系列功能性狀態中視為極端之巨噬細胞：M1巨噬細胞涉及1型反應。該等反應涉及藉由微生物產物活化及隨後殺死生成反應性氧中間體之病原微生物。極端之另一端係涉及2型反應之M2巨噬細胞，該等2型反應促進細胞增殖、調整炎症及適應性免疫，且促進組織重塑、血管生成及修復(Mantovani, A.等人，Trends Immunol. 25 (2004) 677-686)。導致確立之贅瘤形成的慢性炎症通常與M2巨噬細胞相關聯。介導炎症反應之關鍵細胞激素係

TNF α ，其名符其實的可在高劑量下刺激抗腫瘤免疫性及出血性壞死，且最近亦發現其由腫瘤細胞表現，且充當腫瘤啟動子(Zins, K.等人，Cancer Res. 67 (2007) 1038-1045；Balkwill, F., Cancer Metastasis Rev. 25 (2006) 409-416)。仍需要更好地瞭解巨噬細胞關於腫瘤之特定作用，包括潛在之空間及時間對其功能之依賴性及與特定腫瘤類型之相關性。

因此，本發明之一實施例係本文所述之CSF-1R抗體與本文所述之抗PD-L1抗體用於治療癌症。本文所用之術語「癌症」可為(例如)肺癌、非小細胞肺(NSCL)癌、枝氣管肺泡細胞肺癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭或頸癌、皮膚或眼內黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛區癌、胃癌(stomach cancer, gastric cancer)、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、陰戶癌、霍奇金氏病、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌症、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、膀胱癌、腎臟或輸尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、間皮瘤、肝細胞癌、膽道癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、脊髓軸腫瘤、腦幹膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、星形細胞瘤、神經鞘瘤、室管膜瘤、神經管胚細胞瘤、腦膜瘤、鱗狀細胞癌、垂體腺瘤、淋巴瘤、淋巴球性白血病，包括任一上述癌症之難治性形式或一或多種上述癌症之組合。在一個較佳實施例中，該癌症係乳癌、結腸直腸癌、黑色素瘤、頭頸癌、肺癌或前列腺癌。在一個較佳實施例中，該癌症係乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、肺癌或前列腺癌。在另一較佳實施例中，該癌症係乳癌、肺癌、結腸癌、卵巢癌、黑色素瘤、膀胱癌、腎癌、腎癌、肝癌、頭頸癌、結腸直腸癌、胰臟癌、胃癌、食管癌、間皮瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤。在一個較佳實施例中，該等癌症之特徵進一步在於CSF-1或CSF-1R表現或過表現。本發明之一個其他實施例係本發明之CSF-

1R抗體用於同時治療原發性腫瘤及新的轉移。因此，本發明之另一實施例係本發明之CSF-1R抗體用於治療齒根骨膜炎、組織細胞增生症X、骨質疏鬆症、佩吉特氏骨病(Paget's disease of bone, PDB)、由於癌症療法之骨損失、假體周圍骨質溶解、糖皮質激素誘導之骨質疏鬆症、類風濕性關節炎、銀屑病關節炎、骨關節炎、發炎性關節炎及炎症。

Rabello, D.等人，*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 347 (2006) 791-796已表明CSF1基因中之SNP展現與侵襲性牙周炎：即由於牙槽骨之再吸收引起牙損失之牙周組織發炎性疾病正相聯。

組織細胞增生症X (亦稱作朗格漢斯細胞組織細胞增生症，LCH) 係表現為在骨及骨外LCH損傷中分化成破骨細胞之朗格漢斯樹突細胞之增殖性疾病。朗格漢斯細胞係自循環單核細胞衍生。發現在血清及損傷中所量測之升高的M-CSF量與疾病嚴重性相關聯(da Costa, C.E.等人，*J. Exp. Med.* 201 (2005) 687-693)。疾病主要於兒科患者群體中發生，且在疾病變為全身性或復發性的時必須用化學療法治療。

骨質疏鬆症之病理生理學係由形成成骨細胞之損失及增加之破骨細胞依賴性骨再吸收介導。Cenci等人已描述支援性數據，其顯示抗M-CSF抗體注射在切除卵巢之小鼠中保護骨密度且抑制骨再吸收(Cenci, S.等人，*J. Clin. Invest.* 105 (2000) 1279-1287)。最近，鑑別出由於雌激素缺乏所致之絕經後骨損失間之潛在聯繫，且發現TNF α 生成T細胞之存在影響骨代謝(Roggia, C.等人，*Minerva Med.* 95 (2004) 125-132)。一種可能的機制可係TNF α 在活體內誘導M-CSF。藉由阻斷小鼠中TNF α 誘導之骨質溶解之針對M-CSF的抗體之效應證實M-CSF在TNF- α 誘導之破骨細胞生成中之重要作用，且由此成為發炎性關節炎之CSF-1R信號傳導潛在靶標之抑制劑(Kitaura, H.等人，*J. Clin. Invest.* 115 (2005) 3418-3427)。

佩吉特氏骨病(PDB)係骨質疏鬆後之第二最常見骨代謝病症，其中骨周轉增加之病灶性異常導致併發症(例如骨痛、畸形、病理性骨折及耳聾)。已鑑別出四種基因中之突變，其調節正常破骨細胞功能且可能使個體有PDB及相關病症的素因：TNFRSF11A (其編碼核因子(NF) κ B之受體活化劑(RANK)，即破骨細胞功能之至關重要的調節劑)中之插入突變、編碼護骨蛋白(RANK配體之誘餌受體)之TNFRSF11B的失活突變、sequestosome 1基因(SQSTM1)(其編碼NF κ B途徑中之重要支架蛋白)之突變及含有顯酪胺之蛋白質(VCP)基因中之突變。此基因編碼VCP，其在使NF κ B之抑制劑靶向蛋白酶體之降解中具有作用 (Daroszewska, A. 及 Ralston, S.H., Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 2 (2006) 270-277)。靶向CSF-1R抑制劑提供間接阻斷RANKL信號傳導失調節之機會，且為目前使用之二膦酸鹽添加額外治療選項。

癌症療法誘導之骨損失(尤其乳癌及前列腺癌患者中)係其中靶向性CSF-1R抑制劑可預防骨損失之其他適應症(Lester, J.E.等人，Br. J. Cancer 94 (2006) 30-35)。隨著早期乳癌之預後改善，佐劑療法之長期後果變得更加重要，此乃因一些療法、包括化學療法、輻射、芳香酶抑制劑和卵巢切除藉由降低骨礦物密度而影響骨代謝，導致骨質疏鬆症及相關之骨折的風險升高(Lester, J.E.等人，Br. J. Cancer 94 (2006) 30-35)。乳癌中之佐劑芳香酶抑制劑療法之等效方案係前列腺癌中之雄激素消融療法，其導致骨礦物密度損失，且顯著增加骨質疏鬆症相關之骨折的風險(Stoch, S.A.等人，J. Clin. Endocrinol. Metab. 86 (2001) 2787-2791)。

對CSF-1R信號傳導之靶向抑制在靶向細胞類型包括破骨細胞及巨噬細胞時在其他適應症中可能亦有益，例如治療響應於關節置換術(由於類風濕性關節炎)之特定併發症。由於假體周圍骨損失及隨後之

假體鬆弛所致之植入失敗係關節置換術之主要併發症，且需要重複手術，此對於個體患者及健康護理系統造成高社會經濟負擔。迄今為止，沒有用於預防或抑制假體周圍骨質溶解之批准藥物療法(Drees, P. 等人，*Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 3 (2007) 165-171)。

糖皮質素誘導之骨質疏鬆症(GIOP)係另一適應症，其中CSF-1R抑制劑可阻止由於彼等慢性阻塞性肺病、氣喘及類風濕性關節炎之各種病狀而給予之長期糖皮質類固醇使用後的骨損失(Guzman-Clark, J.R.等人，*Arthritis Rheum.* 57 (2007) 140-146；Feldstein, A.C.等人，*Osteoporos. Int.* 16 (2005) 2168-2174)。

類風濕性關節炎、銀屑病關節炎及炎性關節炎自身係CSF-1R信號傳導抑制劑之潛在適應症，此乃因其係由巨噬細胞組份及不同程度骨破壞組成(Ritchlin, C.T.等人，*J. Clin. Invest.* 111 (2003) 821-831)。骨關節炎及類風濕性關節炎係由巨噬細胞在結締組織中積累及巨噬細胞浸潤於滑液中(其至少部分地由M-CSF介導)引起之發炎性自身免疫性疾病。Campbell, I., K.等人，*J. Leukoc. Biol.* 68 (2000) 144-150表明人類關節組織細胞(軟骨細胞、成纖維細胞)在活體外生成M-CSF，且於患有類風濕性關節炎患者之滑液發現中，此表明其促成與疾病的發病機制相關之滑膜組織增殖及巨噬細胞浸潤。對CSF-1R信號傳導之抑制可能控制關節中巨噬細胞之數量，並減輕來自相關骨破壞之疼痛。為使不利影響最小化且為進一步瞭解CSF-1R信號傳導在該等適應症中之影響，一種方法係特異性抑制CSF-1R，而不靶向無數其他激酶(例如Raf激酶)。

最近的文獻報告將增加之循環M-CSF與慢性冠狀動脈疾病中之差的預後及動脈粥樣硬化進展聯繫起來(Saitoh, T.等人，*J. Am. Coll. Cardiol.* 35 (2000) 655-665；Ikonomidis, I.等人，*Eur. Heart. J.* 26 (2005) p. 1618-1624)；M-CSF藉由幫助形成表現CSF-1R且呈現初始斑

塊之泡沫細胞(具有經攝取之氧化LDL的巨噬細胞)影響動脈粥樣硬化過程(Murayama, T.等人, *Circulation* 99 (1999) 1740-1746)。

在活化之小神經膠質中發現M-CSF及CSF-1R之表現及信號傳導。小神經膠質(其係中樞神經系統的駐留巨噬細胞)可以藉由多種損傷(包括感染及創傷性損傷)活化。認為M-CSF係大腦中發炎性反應之關鍵調節劑, 且M-CSF量在HIV-1、腦炎、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease, AD)及腦腫瘤中升高。由於M-CSF/CSF-1R之自分泌信號傳導所致之小神經膠質細胞增生(microgliosis)導致誘導發炎性細胞激素及一氧化氮釋放, 如藉由(例如)使用實驗性神經元損傷模型所證明(Hao, A.J.等人, *Neuroscience* 112 (2002) 889-900; Murphy, G.M., Jr.等人, *J. Biol. Chem.* 273 (1998) 20967-20971)。發現具有升高的CSF-1R表現之小神經膠質在AD及在AD之澱粉樣前體蛋白V717F轉基因小鼠模型中圍繞斑塊(Murphy, G.M., Jr.等人, *Am. J. Pathol.* 157 (2000) 895-904)。另一方面, 與正常對照相比, 在腦中具有較少小神經膠質之op/op小鼠導致A- β 之原纖維沈積及神經元損失, 此表明小神經膠質在op/op小鼠中在AD缺乏之形成中確實具有神經保護性功能(Kaku, M.等人, *Brain Res. Brain Res. Protoc.* 12 (2003) 104-108)。

M-CSF及CSF-1R之表現及信號傳導與發炎性腸病(IBD)相關聯(WO 2005/046657)。術語「發炎性腸病」係指以胃腸道中多個位點之慢性炎症為特徵的嚴重、慢性腸道病症, 且特定包括潰瘍性結腸炎(UC)及克羅恩氏病(Crohn's disease)。

因此, 本發明之另一實施例係以上述胺基酸序列及胺基酸序列片段為特徵之CSF-1R抗體與以上述胺基酸序列及胺基酸序列片段為特徵之抗PD-L1抗體之組合, 其用於治療齒根骨膜炎、組織細胞增生症X、骨質疏鬆症、佩吉特氏骨病(PDB)、由於癌症療法之骨損失、假體周圍骨質溶解、糖皮質激素誘導之骨質疏鬆症、類風濕性關節

炎、銀屑病關節炎、骨關節炎、發炎性關節炎及炎症。

本發明包含組合療法，其利用結合至人類CSF-1R且以上述胺基酸序列及胺基酸序列片段為特徵之抗體以及以上述胺基酸序列及胺基酸序列片段為特徵之抗PD-L1抗體用於治療癌症。

本發明包含組合療法，其利用結合至人類CSF-1R且以上述胺基酸序列及胺基酸序列片段為特徵之抗體以及以上述胺基酸序列及胺基酸序列片段為特徵之抗PD-L1抗體用於治療骨損失。

本發明包含組合療法，其利用結合至人類CSF-1R且以上述胺基酸序列及胺基酸序列片段為特徵之抗體以及以上述胺基酸序列及胺基酸序列片段為特徵之抗PD-L1抗體用於預防或治療轉移。

本發明包含結合至人類CSF-1R且以上述胺基酸序列及胺基酸序列片段為特徵之抗體以及以上述胺基酸序列及胺基酸序列片段為特徵之抗PD-L1抗體之組合療法，其用於治療發炎性疾病。

本發明包含結合至人類CSF-1R且以上述胺基酸序列及胺基酸序列片段為特徵之抗體以及以上述胺基酸序列及胺基酸序列片段為特徵之抗PD-L1抗體之組合療法，其用於治療免疫相關疾病(例如腫瘤免疫性)或延遲其進展。

本發明包含結合至人類CSF-1R且以上述胺基酸序列及胺基酸序列片段為特徵之抗體以及以上述胺基酸序列及胺基酸序列片段為特徵之抗PD-L1抗體之組合療法，其用於刺激免疫反應或功能，例如T細胞活性。

本發明包含特徵在於包含結合至人類CSF-1R且以上述胺基酸序列及胺基酸序列片段為特徵之抗體的抗體的用途，其與抗PD-L1抗體用於組合治療癌症或另一選擇用於製造用於與本文所述之抗PD-L1抗體組合治療癌症之藥劑。

本發明包含特徵在於包含結合至人類CSF-1R且以上述胺基酸序

列及胺基酸序列片段為特徵之抗體的抗體的用途，其與抗PD-L1抗體用於組合治療骨損失或另一選擇用於製造用於與本文所述之抗PD-L1抗體組合治療骨損失之藥劑。

本發明包含特徵在於包含結合至人類CSF-1R且以上述胺基酸序列及胺基酸序列片段為特徵之抗體的抗體的用途，其與本文所述之抗PD-L1抗體組合用於預防或治療轉移或另一選擇用於製造用於與本文所述之抗PD-L1抗體組合預防或治療轉移之藥劑。

本發明包含特徵在於包含結合至人類CSF-1R且以上述胺基酸序列及胺基酸序列片段為特徵之抗體的抗體的用途，其與本文所述之抗PD-L1抗體用於組合治療發炎性疾病或另一選擇用於製造用於與本文所述之抗PD-L1抗體組合治療發炎性疾病之藥劑。

本發明包含特徵在於包含結合至人類CSF-1R且以上述胺基酸序列及胺基酸序列片段為特徵之抗體的抗體的用途，其與本文所述之抗PD-L1抗體用於組合治療免疫相關疾病(例如腫瘤免疫性)或延遲其進展 或另一選擇用於製造與本文所述之抗PD-L1抗體用於治療免疫相關疾病(例如腫瘤免疫性)或延遲其進展之藥劑。

本發明包含特徵在於包含結合至人類CSF-1R且以上述胺基酸序列及胺基酸序列片段為特徵之抗體的抗體的用途，其與本文所述之抗PD-L1抗體組合用於刺激免疫反應或功能(例如T細胞活性)或另一選擇用於製造與本文所述之抗PD-L1抗體組合用於刺激免疫反應或功能(例如T細胞活性)之藥劑。

在本發明之一個較佳實施例中，結合至人類CSF-1R且用於不同疾病之上述組合治療及醫療用途中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:39之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:40之輕鏈可變結構域VL，及

結合至人類PD-L1且用於該等組合治療中之抗體的特徵在於包含

SEQ ID NO:89之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:92之輕鏈可變結構域VL。

本文所述之抗體較佳藉由重組方式產生。該等方法在此項技術領域中廣泛熟知且包含於原核及真核細胞中表現蛋白質以及隨後分離抗體多肽且通常純化至醫藥上可接受之純度。就蛋白質表現而言，藉由標準方法將編碼輕鏈及重鏈或其片段之核酸插入表現載體中。在適宜原核或真核宿主細胞(例如CHO細胞、NS0細胞、SP2/0細胞、HEK293細胞、COS細胞、酵母或大腸桿菌(E.coli)細胞)中進行表現，且自該等細胞(上清液或裂解後細胞)回收抗體。

抗體之重組產生已為此項技術所熟知且闡述於(例如)以下綜述文章中：Makrides, S.C., *Protein Expr. Purif.* 17 (1999) 183-202；Geisse, S.等人，*Protein Expr. Purif.* 8 (1996) 271-282；Kaufman, R.J., *Mol. Biotechnol.* 16 (2000) 151-161；Werner, R.G., *Drug Res.* 48 (1998) 870-880。

該等抗體可存在於完整細胞、細胞裂解物中或以部分純化或實質上純淨形式存在。藉由標準技術實施純化以清除其他細胞組份或其他污染物，例如其他細胞核酸或蛋白質，該等標準技術包括鹼/SDS處理、CsCl分層萃取(banding)、管柱層析、瓊脂糖凝膠電泳及業內熟知之其他方法。參見Ausubel, F.等人編輯之*Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York (1987)。

在NS0細胞中之表現闡述於(例如)以下文獻中：Barnes, L.M.等人，*Cytotechnology* 32 (2000) 109-123；Barnes, L.M.等人，*Biotech. Bioeng.* 73 (2001) 261-270。瞬時表現闡述於(例如)Durocher, Y.等人，*Nucl. Acids.Res.* 30 (2002) E9。可變結構域之選殖闡述於以下文獻中：Orlandi, R.等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86 (1989) 3833-

3837 ; Carter, P.等人 , Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89 (1992) 4285-4289 ; Norderhaug, L.等人 , J. Immunol. Methods 204 (1997) 77-87 。
較佳瞬時表現系統(HEK 293)由Schlaeger, E.-J.及Christensen, K.闡述於 Cytotechnology 30 (1999) 71-83 中 且 由 Schlaeger, E.-J.闡述於 J. Immunol. Methods 194 (1996) 191-199 中 。

將本發明之重鏈及輕鏈可變結構域與啟動子、翻譯起始、恆定區、3'非翻譯區、聚腺苷酸化及轉錄終止之序列組合以形成表現載體構建體。可將重鏈及輕鏈表現構建體組合成單一載體，共轉染、連續轉染或單獨轉染至宿主細胞中，其隨後融合以形成表現兩條鏈之單一宿主細胞。

舉例而言，適用於原核生物之控制序列包括啟動子、視情況操縱子序列及核糖體結合位點。已知真核細胞利用啟動子、增強子及聚腺苷酸化信號。

當將核酸置於與另一核酸序列之功能關係中時，該核酸係「可操作地鏈接」。舉例而言，若前序列或分泌前導序列之DNA表現為參與多肽分泌之前蛋白，則其可操作地鏈接至該多肽之DNA上；若啟動子或增強子影響編碼序列之轉錄，則其可操作地鏈接至該序列；或若核糖體結合位點經定位以有助於翻譯，則其可操作地鏈接至編碼序列。通常，「可操作地鏈接」意指所鏈接DNA序列係鄰接序列，且在分泌前導序列情形下係鄰接序列且位於閱讀框內。然而，增強子無需鄰接。藉由在便利的限制位點處接合可完成鏈接。若不存在該等位點，則可根據習用實踐使用合成性寡核苷酸銜接子或鏈接體。

可藉由習用免疫球蛋白純化程序適當地將單株抗體與培養基，該等免疫球蛋白純化程序係(例如)蛋白質A-瓊脂糖凝膠、羧基磷灰石層析、凝膠電泳、透析或親和層析。編碼單株抗體之DNA及RNA使用習用程序容易地分離及測序。可使用雜交瘤細胞作為此DNA及RNA之

來源。一旦分離，即可將DNA插入表現載體中，然後將其轉染至原本不產生免疫球蛋白之宿主細胞(例如HEK 293細胞、CHO細胞或骨髓瘤細胞)中，以在宿主細胞中實現重組單株抗體之合成。

如本文所用，表述「細胞」、「細胞系」及「細胞培養物」可互換使用，且所有該等名稱皆包括子代。因此，詞語「轉化體」及「轉化細胞」包括原代個體細胞及源自其之培養物，而不考慮轉移次數。亦應瞭解，所有子代之DNA含量可能由於有意或無意突變而不精確地相同。包括最初轉化細胞中經篩選具有相同功能或生物活性之變體子代。

在另一態樣中，本發明提供組合物，例如醫藥組合物，其含有本發明之一種單株抗體或單株抗體之組合或其抗原結合部分，與醫藥上可接受之載劑調配在一起。

如本文所用，「醫藥上可接受之載劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、塗層、抗細菌及抗真菌劑、等滲劑及吸收/再吸收延遲劑及生理上相容之類似試劑。較佳地，該載劑適於注射或輸注。

本發明之組合物可藉由此項技術中熟知之多種方法投與。如熟習此項技術者應瞭解，投藥途徑及/或方式應視所期望結果而變化。

醫藥上可接受之載劑包括無菌水溶液或分散液及用於製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉劑。該等介質及試劑用於醫藥活性物質之應用已為業內所熟知。除水以外，載劑可為(例如)等滲緩衝鹽水溶液。

無論所選投與途徑如何，將可以適宜水合形式使用之本發明化合物及/或本發明醫藥組合物藉由熟悉此項技術者已知之習用方法調配成醫藥上可接受之劑型。

本發明醫藥組合物中之活性成份之實際劑量可變以便獲得有效達成特定患者之期望治療反應、組合物及投與方式、而對患者無毒

之活性成份的量(有效量)。所選劑量將取決於多種藥代動力學因素，該等因素包括所用本發明特定組合物、或其酯、鹽或醃胺之活性、投與途徑、投與時間、所用特定化合物之排泄速率、與所用特定組合物組合使用之其他藥物、化合物及/或物質、所治療患者之年齡、性別、體重、身體狀況、一般健康情況及先前病史及醫學技術中所熟知之類似因素。

術語「治療方法」或其等效詞在用於(例如)癌症時係指設計為可減少或清除患者中癌細胞之數量或可減輕癌症症狀之活動的程序或過程。癌症或另一增殖性病症之「治療方法」並不一定意指將實際上消除癌細胞或其他病症，將實際上減少細胞數量或病症，或將實際上減輕癌症或其他病症之症狀。通常，甚至在成功之可能性較低之情況下實施癌症治療方法，但考慮到患者之病史及估計之生存期望，認為該方法仍可引發總體有益之作用過程。

術語「組合投與」或「共投與」、「共投與」、「組合療法」或「組合治療」係指投與本文所述之抗CSF-1R與本文所述之抗PD-L1抗體，例如作為單獨調配物/施加物(或作為一種單一調配物/施加物)。共投與可同時或以任一順序依序實施，其中較佳兩種(或所有)活性劑在一段時間內同時發揮其生物活性。該抗體及該其他藥劑係同時或依序共投與(例如靜脈內(i.v.)藉助連續輸注)。在依序共投與兩種治療劑時，在同一天分兩次投與劑量，或在第1天投與一種藥劑且在第2天至第7天、較佳在第2天至第4天共投與第二種藥劑。因此，在一個實施例中，術語「依序」意指在投與第一組份之劑量後7天內、較佳在投與第一組份之劑量後4天內；且術語「同時」意指在同一時間。就抗CSF-1R抗體及/或抗PD-L1抗體之維持劑量而言，術語「共投與」意指若治療週期適於兩種藥物(例如每週)，則可同時共投與維持劑量。或者，該其他藥劑係(例如)在(例如)每一第1天至第3天投與，

且該抗體係每週投與。或者，在一天或數天內依序共投與維持劑量。

不言而喻，抗體係以「治療有效量」(或簡言之「有效量」)投與給患者，治療有效量係各別化合物或組合將引起研究者、獸醫、醫師或其他臨床醫師所尋求之組織、系統、動物或人類之生物學或醫學反應之量。

共投與之量及共投與之時間將取決於所治療患者之類型(物種、性別、年齡、體重等)及狀況以及所治療疾病或病況之嚴重度。該抗CSF-1R抗體及其他藥劑適於一次或經一系列治療(例如)在同一天或在次日共投與給患者。

視疾病之類型及嚴重度而定，約0.1 mg /kg至50 mg/kg (例如0.1-20 mg/kg)之該抗CSF-1R抗體及/或抗PD-L1抗體係兩種藥物共投與給患者之初始候選劑量。本發明包含本發明之抗體用於治療罹患癌症、尤其結腸、肺或胰臟癌之患者的用途。

視疾病之類型及嚴重度而定，約0.1 mg /kg至50 mg/kg (例如0.1-20 mg/kg)之該抗CSF-1R抗體及/或抗PD-L1抗體係兩種藥物共投與給患者之初始候選劑量。本發明包含本發明之抗體用於治療罹患癌症、尤其結腸、肺或胰臟癌之患者的用途。

除抗CSF-1R抗體與抗PD-L1抗體之組合以外，亦可投與化學治療劑。

在一個實施例中，可與本文所述之抗CSF-1R抗體及本文所述之抗PD-L1抗體一起投與之該等額外化學治療劑包括(但不限於)抗腫瘤藥劑，包括烷基化試劑，包括：氮芥，例如甲基二氯乙基胺、環磷醯胺、異環磷醯胺、美法侖(melphalan)及苯丁酸氮芥；亞硝基脲，例如卡莫司汀(carmustine, BCNU)、洛莫司汀(lomustine, CCNU)及司莫司汀(semustine, methyl-CCNU)；Temodal(TM) (替莫唑胺(temozolamide))、伸乙亞胺/甲基三聚氰胺，例如三伸乙基三聚氰胺

(TEM)、三乙烯、三胺硫磷(噻替派(thiotepa))、六甲基三聚氰胺(HMM, 六甲蜜胺); 烷基磺酸酯, 例如白消安(busulfan); 三嗪, 例如達卡巴嗪(dacarbazine, DTIC); 抗代謝物, 包括葉酸類似物(例如胺甲喋呤(methotrexate)及三甲曲沙(trimetrexate))、嘧啶類似物(例如5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5FU)、氟去氧尿苷(fluorodeoxyuridine)、吉西他濱(gemcitabine)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(AraC, 阿糖胞苷)、5-氮雜胞苷、2,2'-二氟去氧胞苷、嘌呤類似物(例如6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、硫唑嘌呤、T-脫氧助間型酶素(T-deoxycofomycin)(噴司他汀(pentostatin))、赤式羥基壬基腺嘌呤(EHNA)、磷酸氟達拉濱(2-chlorodeoxyadenosine)及2-氯去氧腺苷(克拉屈濱(cladribine)、2-CdA); 天然產物, 包括抗有絲分裂藥(例如太平洋紫杉醇(paclitaxel))、長春花生物鹼(包括長春鹼(vinblastine, VLB)、長春新鹼(vincristine)及長春瑞濱(vinorelbine))、泰素帝(taxotere)、雌莫司汀(estramustine)及磷酸雌莫司汀; 表鬼臼酯素(pipodophylotoxin), 例如依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide); 抗生素(例如放線菌素(actinomycin) D、道諾黴素(daunomycin)(紅必黴素(rubidomycin))、多柔比星(doxorubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、伊達比星(idarubicin)、博來黴素(bleomycins)、普卡黴素(plicamycin)(光輝黴素(mithramycin))、絲裂黴素(mitomycin) C、及放線菌素; 酶, 例如L-天冬醯胺酶; 生物反應調節劑, 例如干擾素- α 、IL-2、G-CSF及GM-CSF; 各種各樣的試劑, 包括鉑配位錯合物(例如奧利沙鉑(oxaliplatin)、順鉑及卡鉑)、蒽二酮(例如米托蒽醌(mitoxantrone))、經取代脲(例如羥基脲)、甲基胍衍生物(包括N-甲基胍(MIH)及丙卡巴胍(procarbazine))、腎上腺皮質阻抑劑(例如米托坦(mitotane)(o,p-DDD)及胺魯米特(aminogluthimide); 激素及拮抗劑, 包括腎上腺皮質類固醇拮抗劑(例如強的松(prednisone)及等效物)、地塞米松及胺魯

米特；Gemzar(TM) (吉西他濱)、孕酮(例如經孕酮己酸酯、乙酸甲羥孕酮 (medroxyprogesterone acetate) 及乙酸甲地孕酮 (megestrol acetate))；雌激素，例如己烯雌酚(diethylstilbestrol)及乙炔雌二醇等效物；抗雌激素，例如泰莫西芬(tamoxifen)；雄激素，包括丙酸睪酮及氟羥甲基睪酮(fluxymesterone)/等效物；抗雄激素(例如氟他胺(flutamide)、促性腺激素釋放激素類似物及亮丙瑞林(leuprolide)；及非固醇抗雄激素，例如氟他胺。靶向表觀遺傳機制之療法包括(但不限於)組織蛋白脫乙酰酶抑制劑、脫甲基試劑(例如，Vidaza)且轉錄抑制釋放(ATRA)療法亦可與抗原結合蛋白組合。在一個實施例中，化學治療劑係選自由以下組成之群：紫杉烷(例如太平洋紫杉醇(Taxol)、多西他賽(Taxotere)、經修飾太平洋紫杉醇(例如，Abraxane及Opaxio)、多柔比星、舒尼替尼(sunitinib) (Sutent)、索拉非尼(sorafenib) (Nexavar)及其他多重激酶抑制劑、奧利沙鉑、順鉑及卡鉑、依託泊苷、吉西他濱及長春鹼。在一個實施例中，化學治療劑係選自由以下組成之群：紫杉烷(例如紫杉醇(太平洋紫杉醇))、多西他賽(Taxotere)、經修飾太平洋紫杉醇(例如Abraxane及Opaxio)。在一個實施例中，額外化學治療劑選自5-氟尿嘧啶(5-FU)、甲醯四氫葉酸、伊立替康或奧利沙鉑。在一個實施例中，化學治療劑係5-氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸及伊立替康(FOLFIRI)。在一個實施例中，化學治療劑係5-氟尿嘧啶及奧利沙鉑(FOLFOX)。

具有額外化學治療劑之組合療法之特定實例包括(例如)紫杉烷(例如，多西他賽或太平洋紫杉醇)或經修飾太平洋紫杉醇(例如，Abraxane 或 Opaxio)、多柔比星、卡培他濱及/或貝伐珠單抗(bevacizumab) (Avastin)用於治療乳癌之療法；利用卡鉑、奧利沙鉑、順鉑、太平洋紫杉醇、多柔比星(或經修飾多柔比星(Caelyx或Doxil))或托泊替康(Hycamtin)用於卵巢癌之療法、利用多重激酶抑制

劑、MKI (Sutent、Nexavar或706)及/或多柔比星用於治療腎癌之療法；利用奧利沙鉑、順鉑及/或輻照用於治療鱗狀細胞癌之療法；利用紫杉醇及/或卡鉑用於治療肺癌之療法。

因此，在一個實施例中，額外化學治療劑選自紫杉烷(多西他賽或太平洋紫杉醇或經修飾太平洋紫杉醇(Abraxane或Opaxio)、多柔比星、卡培他濱及/或貝伐珠單抗用於治療乳癌之群。

在一個實施例中，CSF-1R抗體/PD-L1抗體組合療法不投與化學治療劑。

本發明亦包含治療患有該疾病之患者的方法。

本發明進一步提供製造包含有效量之本發明抗體以及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物的方法及本發明抗體用於此一方法之用途。

本發明進一步提供有效量之本發明抗體較佳與醫藥上可接受之載劑一起用於製造醫藥藥劑之用途，該醫藥藥劑用於治療患有免疫疾病之患者。

本發明亦提供有效量之本發明抗體較佳與醫藥上可接受之載劑一起用於製造醫藥藥劑之用途，該醫藥藥劑用於治療患有癌症之患者。

提供以下實例、序列表及圖以幫助理解本發明，本發明之實際範圍陳述於隨附申請專利範圍中。應瞭解，可對所述程序作出多種修改而不偏離本發明之精神。

序列之說明

SEQ ID NO: 1	重鏈CDR3，Mab 2F11
SEQ ID NO: 2	重鏈CDR2，Mab 2F11
SEQ ID NO: 3	重鏈CDR1，Mab 2F11
SEQ ID NO: 4	輕鏈CDR3，Mab 2F11
SEQ ID NO: 5	輕鏈CDR2，Mab 2F11

SEQ ID NO: 6	輕鏈CDR1，Mab 2F11
SEQ ID NO: 7	重鏈可變結構域，Mab 2F11
SEQ ID NO: 8	輕鏈可變結構域，Mab 2F11
SEQ ID NO: 9	重鏈CDR3，Mab 2E10
SEQ ID NO: 10	重鏈CDR2，Mab 2E10
SEQ ID NO: 11	重鏈CDR1，Mab 2E10
SEQ ID NO: 12	輕鏈CDR3，Mab 2E10
SEQ ID NO: 13	輕鏈CDR2，Mab 2E10
SEQ ID NO: 14	輕鏈CDR1，Mab 2E10
SEQ ID NO: 15	重鏈可變結構域，Mab 2E10
SEQ ID NO: 16	輕鏈可變結構域，Mab 2E10
SEQ ID NO: 17	重鏈CDR3，hMab 2F11-c11
SEQ ID NO: 18	重鏈CDR2，hMab 2F11-c11
SEQ ID NO: 19	重鏈CDR1，hMab 2F11-c11
SEQ ID NO: 20	輕鏈CDR3，hMab 2F11-c11
SEQ ID NO: 21	輕鏈CDR2，hMab 2F11-c11
SEQ ID NO: 22	輕鏈CDR1，hMab 2F11-c11
SEQ ID NO: 23	重鏈可變結構域，hMab 2F11-c11
SEQ ID NO: 24	輕鏈可變結構域，hMab 2F11-c11
SEQ ID NO: 25	重鏈CDR3，hMab 2F11-d8
SEQ ID NO: 26	重鏈CDR2，hMab 2F11-d8
SEQ ID NO: 27	重鏈CDR1，hMab 2F11-d8
SEQ ID NO: 28	輕鏈CDR3，hMab 2F11-d8
SEQ ID NO: 29	輕鏈CDR2，hMab 2F11-d8
SEQ ID NO: 30	輕鏈CDR1，hMab 2F11-d8
SEQ ID NO: 31	重鏈可變結構域，hMab 2F11-d8

SEQ ID NO: 32	輕鏈可變結構域，hMab 2F11-d8
SEQ ID NO: 33	重鏈CDR3，hMab 2F11-e7
SEQ ID NO: 34	重鏈CDR2，hMab 2F11-e7
SEQ ID NO: 35	重鏈CDR1，hMab 2F11-e7
SEQ ID NO: 36	輕鏈CDR3，hMab 2F11-e7
SEQ ID NO: 37	輕鏈CDR2，hMab 2F11-e7
SEQ ID NO: 38	輕鏈CDR1，hMab 2F11-e7
SEQ ID NO: 39	重鏈可變結構域，hMab 2F11-e7
SEQ ID NO: 40	輕鏈可變結構域，hMab 2F11-e7
SEQ ID NO: 41	重鏈CDR3，hMab 2F11-f12
SEQ ID NO: 42	重鏈CDR2，hMab 2F11-f12
SEQ ID NO: 43	重鏈CDR1，hMab 2F11-f12
SEQ ID NO: 44	輕鏈CDR3，hMab 2F11-f12
SEQ ID NO: 45	輕鏈CDR2，hMab 2F11-f12
SEQ ID NO: 46	輕鏈CDR1，hMab 2F11-f12
SEQ ID NO: 47	重鏈可變結構域，hMab 2F11-f12
SEQ ID NO: 48	輕鏈可變結構域，hMab 2F11-f12
SEQ ID NO: 49	重鏈CDR3，hMab 2F11-g1
SEQ ID NO: 50	重鏈CDR2，hMab 2F11-g1
SEQ ID NO: 51	重鏈CDR1，hMab 2F11-g1
SEQ ID NO: 52	輕鏈CDR3，hMab 2F11-g1
SEQ ID NO: 53	輕鏈CDR2，hMab 2F11-g1
SEQ ID NO: 54	輕鏈CDR1，hMab 2F11-g1
SEQ ID NO: 55	重鏈可變結構域，hMab 2F11-g1
SEQ ID NO: 56	輕鏈可變結構域，hMab 2F11-g1
SEQ ID NO: 57	人類κ 輕鏈恆定區

SEQ ID NO: 58	源自IgG1之人類重鏈恆定區
SEQ ID NO: 59	源自在L234A及L235A上突變之IgG1之人類重鏈恆定區
SEQ ID NO: 60	源自IgG4之人類重鏈恆定區
SEQ ID NO: 61	源自IgG4之在S228P上突變之人類重鏈恆定區
SEQ ID NO: 62	人類野生型CSF-1R (wt CSF-1R) (包括信號序列)
SEQ ID NO: 63	人類突變體CSF-1R L301S Y969F (包括信號序列)
SEQ ID NO: 64	人類CSF-1R細胞外結構域(結構域D1-D5)
SEQ ID NO: 65	人類CSF-1R片段delD4
SEQ ID NO: 66	人類CSF-1R片段結構域D1-D3
SEQ ID NO: 67	單一肽
SEQ ID NO: 68	引子
SEQ ID NO: 69	重鏈CDR3, Mab 1G10
SEQ ID NO: 70	重鏈CDR2, Mab 1G10
SEQ ID NO: 71	重鏈CDR1, Mab 1G10
SEQ ID NO: 72	輕鏈CDR3, Mab 1G10
SEQ ID NO: 73	輕鏈CDR2, Mab 1G10
SEQ ID NO: 74	輕鏈CDR1, Mab 1G10
SEQ ID NO: 75	重鏈可變結構域, Mab 1G10
SEQ ID NO: 76	輕鏈可變結構域, Mab 1G10
SEQ ID NO: 77	重鏈CDR3, Mab 2H7
SEQ ID NO: 78	重鏈CDR2, Mab 2H7
SEQ ID NO: 79	重鏈CDR1, Mab 2H7

SEQ ID NO: 80	輕鏈CDR3，Mab 2H7
SEQ ID NO: 81	輕鏈CDR2，Mab 2H7
SEQ ID NO: 82	輕鏈CDR1，Mab 2H7
SEQ ID NO: 83	重鏈可變結構域，Mab 2H7
SEQ ID NO: 84	輕鏈可變結構域，Mab 2H7
SEQ ID NO: 85	人類CSF-1R片段結構域D4-D5
SEQ ID NO: 86	人類CSF-1 (包括信號序列)
SEQ ID NO: 87	人類IL-34 (包括信號序列)
SEQ ID NO: 88	人類PD-L1 (包括信號序列)
SEQ ID NO: 89	重鏈可變結構域VH變體1，抗PD-L1 243.55
SEQ ID NO: 90	重鏈可變結構域VH變體2，抗PD-L1 243.55
SEQ ID NO: 91	重鏈可變結構域VH變體3，抗PD-L1 243.55
SEQ ID NO: 92	輕鏈可變結構域VL變體1，抗PD-L1 243.55
SEQ ID NO: 93	輕鏈可變結構域VL變體2，抗PD-L1 243.55
SEQ ID NO: 94	輕鏈可變結構域VL變體3，抗PD-L1 243.55
SEQ ID NO: 95	輕鏈可變結構域VL變體4，抗PD-L1 243.55
SEQ ID NO: 96	輕鏈可變結構域VL變體5，抗PD-L1 243.55
SEQ ID NO: 97	輕鏈可變結構域VL變體6，抗PD-L1 243.55
SEQ ID NO: 98	輕鏈可變結構域VL變體7，抗PD-L1 243.55
SEQ ID NO: 99	輕鏈可變結構域VL變體8，抗PD-L1 243.55
SEQ ID NO: 100	輕鏈可變結構域VL變體9，抗PD-L1 243.55
SEQ ID NO: 101	輕鏈可變結構域VL變體10，抗PD-L1 243.55
SEQ ID NO: 102	輕鏈可變結構域VL變體11，抗PD-L1 243.55
SEQ ID NO: 103	輕鏈可變結構域VL變體12，抗PD-L1 243.55
SEQ ID NO: 104	輕鏈可變結構域VL變體13，抗PD-L1 243.55
SEQ ID NO: 105	輕鏈可變結構域VL變體14，抗PD-L1 243.55

SEQ ID NO: 106 輕鏈可變結構域VL變體15，抗PD-L1 243.55

SEQ ID NO: 107 輕鏈可變結構域VL變體16，抗PD-L1 243.55

在本發明之以下實施例中闡述：

1. A) 一種結合至人類CSF-1R之抗體，其中該抗體與結合至人類PD-L1之抗體組合投與用於治療癌症、用於預防或治療轉移、用於治療發炎性疾病、用於治療骨損失、用於治療免疫相關疾病(例如腫瘤免疫性)或延遲其進展、或用於刺激免疫反應或功能(例如T細胞活性)；或

B) 一種結合至人類CSF-1R之抗體用於製造藥劑之用途，該藥劑用於治療癌症、用於預防或治療轉移、用於治療發炎性疾病、用於治療骨損失、用於治療免疫相關疾病(例如腫瘤免疫性)或延遲其進展或用於刺激免疫反應或功能(例如T細胞活性)，其中該抗體與結合至人類PD-L1之抗體組合投與；

其中結合至人類CSF-1R且用於組合療法中之該抗體的特徵在於包含

a) SEQ ID NO:23之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:24之輕鏈可變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:31之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:32之輕鏈可變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:39之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:40之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:47之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:48之輕鏈可變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:55之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:56之輕鏈可變結構域VL；

且結合至人類PD-L1且用於組合療法中之該抗體的特徵在於包含

- a) SEQ ID NO:89之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:92之輕鏈可變結構域VL，或
- b) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:93之輕鏈可變結構域VL，或
- c) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:94之輕鏈可變結構域VL，或
- d) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:95之輕鏈可變結構域VL，或
- e) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:96之輕鏈可變結構域VL，或
- f) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:97之輕鏈可變結構域VL，或
- g) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:98之輕鏈可變結構域VL，或
- h) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:99之輕鏈可變結構域VL，或
- i) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:100之輕鏈可變結構域VL，或
- j) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:101之輕鏈可變結構域VL，或
- k) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:102之輕鏈可變結構域VL，或
- l) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:103之輕鏈可變結構域VL，或
- m) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:104之輕鏈可變結構域VL，或

n) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:105之輕鏈可變結構域VL，或

o) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:106之輕鏈可變結構域VL，或

p) SEQ ID NO:91之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:107之輕鏈可變結構域VL。

2.一種包含以下各項之組合之用途，

A) 一種結合至人類CSF-1R之抗體，包含

a) SEQ ID NO:23之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:24之輕鏈可變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:31之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:32之輕鏈可變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:39之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:40之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:47之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:48之輕鏈可變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:55之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:56之輕鏈可變結構域VL；

且

B) 結合至人類PD-L1之抗體，其包含

a) SEQ ID NO:89之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:92之輕鏈可變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:93之輕鏈可變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:94之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:95之輕鏈可變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:96之輕鏈可變結構域VL，或

f) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:97之輕鏈可變結構域VL，或

g) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:98之輕鏈可變結構域VL，或

h) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:99之輕鏈可變結構域VL，或

i) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:100之輕鏈可變結構域VL，或

j) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:101之輕鏈可變結構域VL，或

k) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:102之輕鏈可變結構域VL，或

l) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:103之輕鏈可變結構域VL，或

m) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:104之輕鏈可變結構域VL，或

n) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:105之輕鏈可變結構域VL，或

o) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:106之輕鏈可變結構域VL，或

p) SEQ ID NO:91之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:107之輕鏈可變結構域VL，

其用於製造藥劑，該藥劑用於治療癌症、用於預防或治療轉移、用於治療發炎性疾病、用於治療骨損失、用於治療免疫相關疾病(例如腫瘤免疫性)或延遲其進展或用於刺激免疫反應或功能(例如T細胞活性)，其中該抗體與結合至人類PD-L1之抗體組合投與。

3.如實施例1或2中任一項之抗體或用途，其用於用於治療癌症。

4.如實施例3之抗體或用途，其用於治療乳癌、肺癌、結腸癌、卵巢癌、黑色素瘤、膀胱癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、頭頸癌、結腸直腸癌、胰臟癌、胃癌、食管癌、間皮瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤。

5.如實施例1或2中任一項之抗體或用途，其用於預防或治療轉移。

6.如實施例1或2中任一項之抗體或用途，其用於治療骨損失。

7.如實施例1或2中任一項之抗體或用途，其用於治療發炎性疾病。

8.如實施例1或2中任一項之抗體或用途，其用於治療免疫相關疾病(例如腫瘤免疫性)或延遲其進展。

9.如實施例1或2中任一項之抗體或用途，其用於刺激免疫反應或功能，例如T細胞活性。

10. A) 一種結合至人類CSF-1R之抗體，其中該抗體與結合至人類PD-L1之抗體組合投與用於以下

i) 抑制CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性之表現CSF-1R之腫瘤細胞的細胞增殖；

ii) 抑制具有CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性之表現CSF-1R之巨噬細胞浸潤之腫瘤的細胞增殖；

iii) 抑制(CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性)表現CSF-1R之單核細胞及巨噬細胞之細胞存活；及/或

iv) 抑制(CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性)表現CSF-1R之單核細胞細胞分化為巨噬細胞；

或

B) 一種結合至人類CSF-1R之抗體用於製造藥劑之用途，該藥劑用於

i) 抑制CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性之表現CSF-1R之腫瘤細胞的細胞增殖；

ii) 抑制具有CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性之表現CSF-1R之巨噬細胞浸潤之腫瘤的細胞增殖；

iii) 抑制(CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性)表現CSF-1R之單核細胞及巨噬細胞之細胞存活；及/或

iv) 抑制(CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性)表現CSF-1R之單核細胞細胞分化為巨噬細胞，

其中該抗體與結合至人類PD-L1之抗體組合投與；

其中結合至人類CSF-1R且用於組合療法中之該抗體的特徵在於包含

a) SEQ ID NO:23之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:24之輕鏈可變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:31之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:32之輕鏈可變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:39之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:40之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:47之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:48之輕鏈可變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:55之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:56之輕鏈可變結構域VL；

且結合至人類PD-L1且用於組合療法中之該抗體的特徵在於包含

a) SEQ ID NO:89之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:92之輕鏈可變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:93之輕鏈可變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:94之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:95之輕鏈可變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:96之輕鏈可變結構域VL，或

f) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:97之輕鏈可變結構域VL，或

g) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:98之輕鏈可變結構域VL，或

h) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:99之輕鏈可變結構域VL，或

i) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:100之輕鏈可變結構域VL，或

j) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:101之輕鏈可變結構域VL，或

k) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:102之輕鏈可變結構域VL，或

l) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:103之輕鏈可變結構域VL，或

m) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:104之輕鏈

可變結構域VL，或

n) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:105之輕鏈可變結構域VL，或

o) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:106之輕鏈可變結構域VL，或

p) SEQ ID NO:91之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:107之輕鏈可變結構域VL。

11. A)一種結合至人類CSF-1R之抗體，其用於治療具有表現CSF-1R之腫瘤或具有表現CSF-1R之巨噬細胞浸潤之腫瘤的患者，其中該腫瘤之特徵在於CSF-1R配體增加且其中該抗CSF-1R抗體與結合至人類PD-L1之抗體組合投與，

或

B) 一種結合至人類CSF-1R之抗體用於製造藥劑之用途，該藥劑用於治療具有表現CSF-1R之腫瘤或具有表現CSF-1R之巨噬細胞浸潤之腫瘤的患者，其中該腫瘤之特徵在於CSF-1R配體增加且其中該抗CSF-1R抗體與結合至人類PD-L1之抗體組合投與，

其中結合至人類CSF-1R且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

a) SEQ ID NO:23之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:24之輕鏈可變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:31之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:32之輕鏈可變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:39之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:40之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:47之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:48之輕鏈可變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:55之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:56之輕鏈可變結構域VL；

且結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

a) SEQ ID NO:89之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:92之輕鏈可變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:93之輕鏈可變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:94之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:95之輕鏈可變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:96之輕鏈可變結構域VL，或

f) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:97之輕鏈可變結構域VL，或

g) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:98之輕鏈可變結構域VL，或

h) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:99之輕鏈可變結構域VL，或

i) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:100之輕鏈可變結構域VL，或

j) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:101之輕鏈可變結構域VL，或

k) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:102之輕鏈可變結構域VL，或

l) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:103之輕鏈

可變結構域VL，或

m) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:104之輕鏈可變結構域VL，或

n) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:105之輕鏈可變結構域VL，或

o) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:106之輕鏈可變結構域VL，或

p) SEQ ID NO:91之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:107之輕鏈可變結構域VL。

12. 如前述實施例中任一項之抗體或用途，

其中結合至人類CSF-1R且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

c) SEQ ID NO:39之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:40之輕鏈可變結構域VL，或

且其中結合至人類PD-L1且用於組合療法中之抗體的特徵在於包含

a) SEQ ID NO:89之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:92之輕鏈可變結構域VL。

13. 如前述實施例中任一項之抗體或用途，其特徵在於該等抗體係人類IgG1亞類別或人類IgG4亞類別。

14. 如前述實施例中任一項之抗體或用途，其特徵在於該等抗體具有降低或最小的效應物功能。

15. 如前述實施例中任一項之抗體或用途，其中該最小效應物功能係由無效應物Fc突變引起。

16. 如前述實施例中任一項之抗體或用途，其中該無效應物Fc突變係 L234A/L235A 或 L234A/L235A/P329G 或 N297A 或

D265A/N297A。

17. A) 一種方法，其用於以下：

i) 抑制CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性之表現CSF-1R之腫瘤細胞的細胞增殖；

ii) 抑制具有CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性之表現CSF-1R之巨噬細胞浸潤之腫瘤的細胞增殖；

iii) 抑制(CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性)表現CSF-1R之單核細胞及巨噬細胞之細胞存活；及/或

iv) 抑制(CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性)表現CSF-1R之單核細胞細胞分化為巨噬細胞；

其中結合至人類CSF-1R之抗體，與結合至人類PD-L1之抗體組合投與，

或

B) 一種治療具有表現CSF-1R之腫瘤或具有表現CSF-1R之巨噬細胞浸潤之腫瘤的患者的方法，其中該腫瘤之特徵在於CSF-1R配體增加且其中結合至人類CSF-1R之抗體與結合至人類PD-L1之抗體組合投與，

其中結合至人類CSF-1R且用於組合療法中之該抗體的特徵在於包含

a) SEQ ID NO:23之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:24之輕鏈可變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:31之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:32之輕鏈可變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:39之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:40之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:47之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:48之輕鏈可

變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:55之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:56之輕鏈可變結構域VL；

且結合至人類PD-L1且用於組合療法中之該抗體的特徵在於包含

a) SEQ ID NO:89之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:92之輕鏈可變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:93之輕鏈可變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:94之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:95之輕鏈可變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:96之輕鏈可變結構域VL，或

f) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:97之輕鏈可變結構域VL，或

g) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:98之輕鏈可變結構域VL，或

h) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:99之輕鏈可變結構域VL，或

i) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:100之輕鏈可變結構域VL，或

j) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:101之輕鏈可變結構域VL，或

k) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:102之輕鏈可變結構域VL，或

l) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:103之輕鏈可變結構域VL，或

m) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:104之輕鏈可變結構域VL，或

n) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:105之輕鏈可變結構域VL，或

o) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:106之輕鏈可變結構域VL，或

p) SEQ ID NO:91之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:107之輕鏈可變結構域VL。

實例

實例1

抑制NIH3T3-CSF-1R重組細胞中CSF-1誘導之CSF-1R磷酸化

將用全長CSF-1R之表現載體逆轉錄病毒感染之 4.5×10^3 個NIH 3T3細胞在DMEM (PAA目錄編號E15-011)、2mM L-麩醯胺酸(Sigma，目錄編號G7513)、2 mM丙酮酸鈉、1×非必需胺基酸、10% FKS (PAA，目錄編號A15-649)及100 $\mu\text{g/ml}$ PenStrep (Sigma，目錄編號P4333 [10mg/ml])中培養，直至其達到融合。之後，將細胞用補充有亞硒酸鈉[5 ng/ml] (Sigma，目錄編號S9133)、運鐵蛋白[10 $\mu\text{g/ml}$] (Sigma，目錄編號T8158)、BSA [400 $\mu\text{g/ml}$] (Roche Diagnostics GmbH，目錄編號10735078)、4 mM L-麩醯胺酸(Sigma，目錄編號G7513)、2 mM丙酮酸鈉(Gibco，目錄編號11360)、1×非必需胺基酸(Gibco、目錄：11140-035)、2-巰基乙醇[0.05mM] (Merck，目錄編號M7522)、100 $\mu\text{g/ml}$ PenStrep (Sigma，目錄編號P4333)之無血清DMEM培養基(PAA目錄編號E15-011)洗滌並在30 μl 相同培養基中培育16小時以允許受體上調。將10 μl 經稀釋抗CSR-1R抗體添加至細胞中並持

續1.5 h。然後，將細胞用10 μ l 100 ng/ml hu CSF-1 (人類CSF-1之活性149 aa片段(SEQ ID NO: 86之aa 33-181); Biomol, DE, 目錄編號60530)刺激5 min。培育之後，移除上清液，細胞用80 μ l 冰冷PBS洗滌並添加50 μ l新製冰冷溶胞緩衝液(150 mM NaCl/ 20mM Tris pH 7.5 / 1mM EDTA/ 1mM EGTA/ 1% Triton X-100 /1 蛋白酶抑制劑錠劑(Roche Diagnostics GmbH目錄編號1 836 170)/10 ml 緩衝液/10 μ l/ml磷酸酶抑制劑混合物1 (Sigma目錄編號P-2850, 100x儲積液)/ 10 μ l/ml蛋白酶抑制劑1 (Sigma目錄編號P-5726, 100x儲積液) /10 μ l/ml 1 M NaF)。於冰上30分鐘之後，將板在板振盪器上劇烈振盪3分鐘且然後以2200 rpm (Heraeus Megafuge 10)離心10分鐘。

利用Elisa分析細胞溶胞產物中之經磷酸化及總CSF-1受體之存在。為檢測磷酸化受體，根據供應商說明書使用來自R&D Systems之套組(目錄編號DYC3268-2)。為檢測CSF-1R，藉由使用套組中所含之捕獲抗體將10 μ l溶胞產物固定於板上。之後，添加1:750稀釋之生物素化抗CSF-1R抗體BAF329 (R&D Systems)及1:1000稀釋之鏈黴親和素-HRP偶聯物。60分鐘之後，將板用新製ABTS[®]溶液顯影並檢測吸光度。數據計算為無抗體之陽性對照%且比率值所表現之磷酸化/總受體。陰性對照定義為未添加M-CSF-1。抗CSF-1R SC 2-4A5 (Santa Cruz Biotechnology, US, 亦參見 Sherr, C.J.等人, Blood 73 (1989) 1786-1793), 其抑制配體-受體相互作用，且用作參考對照。

表3：

抑制CSF-1受體磷酸化之計算IC₅₀值。

CSF-1R Mab	IC ₅₀ CSF-1R 磷酸化 [ng/ml]
Mab 2F11	219.4

Mab 2E10	752.0
Mab 2H7	703.4
Mab 1G10	56.6
SC-2-4A5	1006.6

實例2

在3D培養中用抗CSF-1R單株抗體處理之NIH3T3-CSF-1R重組細胞的生長抑制(CellTiterGlo-分析)

將用全長野生型CSF-1R之表現載體(SEQ ID NO: 62)或突變體CSF-1R L301S Y969F (SEQ ID NO: 63)逆轉錄病毒感染之NIH 3T3在補充有2mM L-麩醯胺酸、2mM丙酮酸鈉及非必需胺基酸及10%胎牛血清(Sigma, Taufkirchen, Germany)之DMEM高葡萄糖培養基(PAA, Pasching, Austria)於經poly-HEMA (聚(甲基丙烯酸2-羥基乙基酯))(Polysciences, Warrington, PA, USA))塗佈以防止黏著至塑膠表面之器皿上培養。將細胞接種於用5 ng/ml亞硒酸鈉、10mg/ml運鐵蛋白、400 µg/ml BSA及0.05 mM 2-巰基乙醇代替血清之培養基中。當用100ng/ml hu CSF-1 (人類CSF-1之活性149 aa片段(SEQ ID NO: 86之aa 33-181); Biomol, DE, 目錄編號60530)處理時, wtCSF-1R表現細胞形成三維生長(一種稱為錨固非依賴性之性質)之緻密球體。該等球體緊密類似於原位實體腫瘤之三維構造及組織。突變體CSF-1R重組細胞能夠獨立於CSF-1配體形成球體。研究本發明之抗CSF-1R抗體hMab 2F11-e7及抗CSF-1R抗體1.2.SM (WO 2009/026303中所述之配體取代CSF-1R抗體)、CXIIG6 (WO 2009/112245中所述之配體取代CSF-1R抗體)、山羊抗CSF-1R多株抗體ab10676 (abcam)及SC 2-4A5 (Santa Cruz Biotechnology, US-亦參見Sherr, C.J.等人, Blood 73 (1989) 1786-1793)及Mab R&D-Systems 3291。參考對照Mab R&D-Systems 3291顯示並未抑制突變體CSF-1R重組細胞增殖。

將球體培養物在不同濃度抗體之存在下培育3天以測定IC₃₀ (細胞生存力抑制30%之濃度)。最大濃度為20 µg/ml。CellTiterGlo分析藉由量測細胞之ATP含量用於檢測細胞生存力。

表4：

CSF-1R Mab	wtCSF-1R IC ₃₀ [µg/ml]	突變體CSF-1R IC ₃₀ [µg/ml]
hMab 2F11-e7	4.91	0.54
1.2.SM	1.19	> 20 µg/ml (在20 µg/ml下抑制-19%= 19%刺激)
CXIIG6	> 20 µg/ml (在20 µg/ml下抑制21%)	> 20 µg/ml (在20 µg/ml下抑制-36% = 36%刺激)
ab10676	14.15	> 20 µg/ml (在20 µg/ml下抑制0%)
SC 2-4A5	16.62	2.56

實例3

在利用抗CSF-1R單株抗體處理下抑制人類巨噬細胞分化 (CellTiterGlo-分析)

使用RosetteSep™人類單核細胞富集混合物(StemCell Tech.-目錄編號15028)將人類單核細胞自外周血分離。將經富集單核細胞群體於37°C及5% CO₂下於加濕氣氛中接種於96孔微量滴定板(2.5×10⁴個細胞/孔)中於補充有10% FCS (GIBCO - 目錄編號011-090014M)、4 mM L-麩醯胺酸(GIBCO - 目錄編號25030)及1× PenStrep (Roche目錄編號1074 440)之100 µl RPMI 1640 (Gibco -目錄編號31870)中。當將150 ng/ml huCSF-1添加於培養基時，可觀察到明確分化成黏著巨噬細胞。此分化可藉由添加抗CSF-1R抗體抑制。此外，單核細胞存活受到影響且可藉由CellTiterGlo (CTG)分析來分析。根據藉由抗體處理之單核細胞存活之濃度依賴性抑制，計算IC₅₀ (參見下表)。

表5：

CSF-1R Mab	IC ₅₀ [µg/ml]
Mab 2F11	0.08
Mab 2E10	0.06
Mab 2H7	0.03
Mab 1G10	0.06
SC 2-4A5	0.36

在單獨測試中，Mab 2 F11之系列人類化型式(例如hMab 2F11-c11、hMab 2F11-d8、hMab 2F11-e7、hMab 2F11-f12)顯示IC₅₀值為0.07µg/ml (hMab 2F11-c11)、0.07 µg/ml (hMab 2F11-d8)、0.04 µg/ml (hMab 2F11-e7)及0.09 µg/ml (hMab 2F11-f12)。

實例4

在利用抗CSF-1R單株抗體處理下抑制人類巨噬細胞分化(CellTiterGlo-分析)

使用RosetteSep™人類單核細胞富集混合物(StemCell Tech.-目錄編號15028)將人類單核細胞自外周血分離。將經富集單核細胞群體於37°C及5% CO₂下於加濕氣氛中接種於96孔微量滴定板(2.5×10⁴個細胞/孔)中於補充有10% FCS (GIBCO - 目錄編號011-090014M)、4 mM L-麩醯胺酸(GIBCO - 目錄編號25030)及1× PenStrep (Roche目錄編號1074 440)之100 µl RPMI 1640 (Gibco -目錄編號31870)中。當將150 ng/ml huCSF-1添加於培養基時，可觀察到明確分化成黏著巨噬細胞。此分化可藉由添加抗CSF-1R抗體抑制。此外，單核細胞存活受到影響且可藉由CellTiterGlo (CTG)分析來分析。根據藉由抗體處理之單核細胞存活之濃度依賴性抑制，計算IC₅₀。Mab 2 F11之人類化型式(例如hMab 2F11-c11、hMab 2F11-d8、hMab 2F11-e7、hMab 2F11-f12)顯示IC₅₀值為0.07µg/ml (hMab 2F11-c11)、0.07 µg/ml (hMab

2F11-d8)、0.04 $\mu\text{g/ml}$ (hMab 2F11-e7)及0.09 $\mu\text{g/ml}$ (hMab 2F11-f12)。

實例5

在利用抗CSF-1R單株抗體處理下抑制人類M1及M2巨噬細胞分化 (CellTiterGlo-分析)

使用RosetteSep™人類單核細胞富集混合物(StemCell Tech.-目錄編號15028)將人類單核細胞自外周血分離。將經富集單核細胞群體於37°C及5% CO₂下於加濕氣氛中接種於96孔微量滴定板(2.5×10⁴個細胞/孔)中於補充有10% FCS (GIBCO - 目錄編號011-090014M)、4 mM L-麩醯胺酸(GIBCO - 目錄編號25030)及1× PenStrep (Roche目錄編號1074 440)之100 μl RPMI 1640 (Gibco -目錄編號31870)中。當將100 ng/ml huCSF-1添加於培養基並持續6天時，可觀察到明確分化成具有細長形態之黏著M2巨噬細胞。當將100 ng/ml huGM-CSF添加於培養基並持續6天時，可觀察到明確分化成具有圓形形態之黏著M1巨噬細胞。此分化與某些標記物(例如M2巨噬細胞之CD163及M1巨噬細胞之CD80或高MHC II類)之表現相關聯，如藉由流式細胞術評價。將細胞用PBS洗滌，且若黏著，使用存於PBS中之5 mM EDTA溶液剝離(於37°C下20 min)。然後將細胞充分重新懸浮，用染色緩衝液(5% FCS於PBS中)洗滌並以300xg離心5 min。將沈澱物重新懸浮於1 ml染色緩衝液中並在Neubauer室中對細胞進行計數。將大約1×10⁵個細胞轉移於每一FACS試管中，以300xg離心5 min並重新懸浮於染色緩衝液。Fc γ 受體藉由與存於染色緩衝液中之1 μg 人類IgG/2.5×10⁴個細胞(JIR目錄編號009-000-003)在冰上一起培育20 min來阻斷。然後將細胞與1.5 μl 抗體/2.5×10⁴細胞混合用於CD80及CD163檢測，而MHC II類檢測使用5 μl 抗體/2.5×10⁴細胞：PE標記標記之小鼠抗人類CD163 (BD Bioscience目錄編號556018)、PE標記之小鼠抗人類CD80 (BD Bioscience目錄編號557227)及Alexa 647標記之小鼠抗人類MHC II類

(Dako-目錄編號 M0775)。藉由使用Zenon Alexa 647小鼠IgG標記套組(Invitrogen目錄編號Z25008)將Alexa 647標記偶聯至抗體。在冰上培育1小時之後，將細胞用染色緩衝液洗滌兩次，重新懸浮並在FACS Canto II下量測。

特徵在於表現CD163、缺少CD80及低MHC II表現之排他性M2巨噬細胞分化可藉由添加人類化抗CSF-1R抗體hMab 2F11-e7抑制。此外，M2而非M1巨噬細胞存活受到影響且可藉由CellTiterGlo (CTG)分析來分析。藉由抗體處理7天之巨噬細胞存活之濃度依賴性抑制繪示於圖1a中。藉由流式細胞術評價之M1及M2巨噬細胞標記物之表現顯示於圖1b中。

實例6

CSF-1含量在食蟹獼猴中在CSF-1R抑制期間增加

血清CSF-1含量提供抗人類CSF-1R二聚體化抑制劑hMab 2F11-e7之CSF-1R中和活性的藥效學標記物。每一劑量組(1及10 mg/kg)一隻雄性及一隻雌性食蟹獼猴靜脈內投與抗CSF1R抗體hMab 2F11-e7。在治療前1週(投與前)、投與後2、24、48、72、96、168小時及每週一次達再兩週收集用於分析CSF-1含量之血液試樣。CSF-1含量係使用市售ELISA套組(Quantikine®人類M-CSF)根據製造商說明書(R&D Systems, UK)測定。藉由與套組中提供之CSF-1標準曲線試樣相比較來測定猴子CSF-1含量。

投與hMab 2F11-e7誘使CSF-1急劇增加約1000倍，此取決於所投與持續48 hr (1 mg/kg)或15天(10 mg/kg)之劑量。因此，CSF-1R之二聚體化抑制劑提供與配體取代抗體相比不直接與急劇上調之配體競爭結合至受體之優點。(結果顯示於圖2中)

實例7

M2亞型腫瘤相關巨噬細胞(TAM)與T細胞之間之關係-抗CSF-R1抗體

與T細胞接合試劑組合之原理

為研究TAM與T細胞之間之功能關係，自MC38腫瘤分離TAM並將其與CD8⁺ T細胞共培養。

TAM阻抑分析

在酶消化之後使用兩步驟方案自MC38腫瘤之單細胞懸浮液富集TAM：將單細胞用CD11b-FITC (純系M1/70)染色並在MACS柱上藉由抗FITC珠粒(Miltenyi)正性富集。自柱移除之後，使用製造商所提供之釋放緩衝液方案剝離抗FITC珠粒。最後，藉由添加抗Ly6G及抗Ly6C正性選擇珠粒分離TAM以自TAM製品移除粒細胞及單核細胞。分析最終細胞純度且通常> 90%。隨後，將TAM在經抗CD3塗佈之U型底部板中以針對經CFSE標記之總CD3⁺ T細胞之所示比率進行滴定並添加可溶性抗CD28。自CFSE^{low}細胞使用空白Sphero珠粒如先前所述在3天培育之後測定細胞增殖(Hoves, S.等人，Monocyte-derived human macrophages mediate anergy in allogeneic T cells and induce regulatory T cells. J. Immunol. 177, 2691-2698 (2006))。在TAM之存在下，由CD3及CD28之活化誘導之T細胞擴展受到阻抑(參見圖3)。

實例8

在皮下同源MC38結腸癌模型中在利用抗CSF-1R單株抗體與PD-L1抗體組合處理下之腫瘤生長抑制

將鼠類結腸直腸癌細胞系MC38之細胞(自City of Hope, California, USA之Beckman Research Institute獲得)在補充有10% FCS及2 mM L-麩醯胺酸之杜貝克改良鷹氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium) (DMEM, PAN Biotech)中在37°C下在水飽和氣氛中在5% CO₂中培養。在接種當天，利用PBS自培養瓶收穫MC38腫瘤細胞並轉移至培養基中，離心，洗滌一次並重新懸浮於PBS中。對於細胞注入，將最終效價調整至 1×10^7 個細胞/ml。隨後，將100 μ l此懸浮液

(1×10^6 個細胞)皮下接種於 7-9 週齡雌性 C57BL/6N 小鼠 (自 Charles River, Sulzfeld, Germany 獲得) 中。在腫瘤已確立並達到 100 mm^3 之平均大小之後開始利用對照抗體 (MOPC-21 ; Bio X Cell, West Lebanon)、抗鼠類 CSF-1R mAb <小鼠 CSF1R> 抗體以 30 mg/kg i.p. 之每週一次劑量單獨或與小鼠交叉反應抗 PD-L1 抗體 (10 mg/kg i.p. , 6x q3d) 組合進行治療。每週兩次量測腫瘤體積並平行監測動物重量。

在第一實驗中，利用 <小鼠 CSF1R> 抗體之單一療法與對照抗體處理相比時並未抑制原發性腫瘤生長 (TGI: 0%, TCR: 1.07 CI: 0.80-1.43, $> 700 \text{ mm}^3$ 之進展中值時間: 21 天)。抗 PD-L1 單一療法對 MC38 原發性腫瘤生長有效應 (TGI: 83%, TCR: 0.27 CI: 0.09-0.49, $> 700 \text{ mm}^3$ 之進展中值時間: 32 天)。將 <小鼠 CSF1R> 抗體添加至抗 PD-L1 療法中與抗 PD-L1 治療單獨相比導致稍微改良抗腫瘤效能 (TGI: 83%, TCR: 0.28 CI: 0.09-0.51, $> 700 \text{ mm}^3$ 之進展中值時間: 37 天) (參見下表)。

表 6 :

<小鼠抗 CSF1R> 抗體 / <抗 PD-L1> 抗體組合在 MC38 小鼠 CRC 活體內模型中之抗腫瘤效能

群組	TGI (21天)	TCR (12天)	95% CI對 群組1	TV > 700 mm ³ 之進展中 值時間
對照(小鼠IgG1)	-	-	-	21
<小鼠CSF1R>	0%	1.07	(1.43- 0.80)	21
<抗PD-L1>	83%	0.27	(0.49- 0.09)	32
<小鼠CSF1R> / <抗PD-L1>	83%	0.28	(0.51- 0.09)	37

對於對照(小鼠IgG1)處理之動物而言， $> 700 \text{ mm}^3$ 之進展中值時



間為21天。利用<小鼠CSF1R>抗體之單一療法與對照抗體處理相比時並未抑制原發性腫瘤生長(> 700 mm³之進展中值時間：21天)。抗PD-L1單一療法對MC38原發性腫瘤生長有效應(> 700 mm³之進展中值時間：32天)。將<小鼠CSF1R>抗體添加至抗PD-L1療法中與抗PD-L1治療單獨相比導致稍微改良抗腫瘤效能(> 700 mm³之進展中值時間：37天)(參見下表及圖4)。

表7：

<小鼠抗CSF1R>抗體 / <抗PD-L1>抗體組合在MC38小鼠CRC活體內模型中之抗腫瘤效能(> 700 mm³之進展中值時間)

群組	TV > 700 mm ³ 之進展中值時間
對照(小鼠IgG1)	21
<小鼠CSF1R>	21
<抗PD-L1>	32
<小鼠CSF1R> / <抗PD-L1>	37

在類似試驗、但在不同腫瘤大小下起始處理中(例如當腫瘤達到體積高於及低於100 mm³時起始處理(評估不同群組)且在亦使用表2中所述之抗PD-L1抗體中之其他試驗中，在皮下同源MC38結腸癌模型中評估利用抗CSF-1R單株抗體與抗PD-L1抗體組合處理之腫瘤生長抑制。

實例9

在皮下同源CT26.WT結腸癌模型中在利用抗CSF-1R單株抗體與PD-L1抗體組合處理下之腫瘤生長抑制

將鼠類結腸直腸癌細胞系CT26.WT 腫瘤細胞(自ATCC獲得)在補充有10% FCS及2 mM L-麩醯胺酸之杜貝克改良鷹氏培養基(DMEM, PAN Biotech)中在37℃下在水飽和氣氛中在5% CO₂中培養。在接種

當天，利用PBS自培養瓶收穫CT26.WT腫瘤細胞並轉移至培養基中，離心，洗滌一次並重新懸浮於PBS中。對於細胞注入，將最終效價調整至 1×10^7 個細胞/ml。隨後，將100 μ l此懸浮液(1×10^6 個細胞)皮下接種於11-13週齡雌性Balb/c小鼠(自Charles River, Sulzfeld, Germany獲得)中。在腫瘤已確立並達到150 mm³之平均大小之後開始利用對照抗體(MOPC-21; Bio X Cell, West Lebanon)、抗鼠類CSF-1R mAb <小鼠CSF1R>抗體以30 mg/kg i.p.之每週一次劑量單獨或與小鼠交叉反應抗PD-L1抗體(10 mg/kg i.p., 6x q3d)組合進行治療。儘管單一療法群組中之治療係在腫瘤細胞接種後第9天開始，但組合群組中之治療係連續的(第9天：開始利用抗鼠類CSF-1R mAb治療；第11天：開始利用抗PD-L1抗體治療)。每週兩次量測腫瘤體積並平行監測動物重量。結果顯示於圖中。

對於IgG對照治療群組 ≥ 700 mm³之進展中值時間為17天，對於<小鼠抗CSF1R>抗體單一療法群組為16天，對於<抗PD-L1>抗體單一療法群組為18天且對於<小鼠抗CSF1R>/<抗PD-L1>抗體組合群組為18天。

儘管在對照或單一療法群組中之所有動物由於漸進性腫瘤負荷均需要終止，但<小鼠抗CSF1R>/<抗PD-L1>抗體組合群組之一只動物經歷腫瘤縮小且在腫瘤接種後保持無腫瘤直至第79天研究終止時。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

<120> 抗人類 CSF-1R 抗體及抗人類 PD-L1 抗體之組合療法

<130> 31740 WO

<150> EP 13184120.7

<151> 2013-09-12

<160> 107

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 1

Asp Gln Arg Leu Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 2

Val Ile Trp Thr Asp Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Pro Phe Met Ser
1 5 10 15

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 3

Thr Tyr Asp Ile Ser
1 5

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 4

Gly Gln Ser Phe Ser Tyr Pro Thr
1 5

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 5

Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 6

Lys Ala Ser Glu Asp Val Asn Thr Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 7
<211> 116
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 7

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Thr Asp Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Pro Phe Met
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Arg Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Arg Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val

85

90

95

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 8
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 8

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Gln Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Gly Gly Ser Thr Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

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

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

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 9

Asp Pro Arg Leu Tyr Phe Asp
1 5

<210> 10
<211> 16
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 10

Val Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Gly Phe Met Ser
1 5 10 15

<210> 11
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 11

Ser Phe Asp Ile Ser
1 5

<210> 12
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 12

Gly Gln Thr Phe Ser Tyr Pro Thr
1 5

<210> 13
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 13

Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 14

Lys Ala Ser Glu Asp Val Val Thr Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 15
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 15

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Ser Ser Leu Asp Ser Phe
 20 25 30

Asp Ile Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45

Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Gly Phe Met
 50 55 60

Ser Arg Leu Arg Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Leu Leu
 65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val
 85 90 95

Arg Asp Pro Arg Leu Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 16
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 16

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

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

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

<210> 17
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈 CDR3 , hMab 2F11-c11

<400> 17

Asp Gln Arg Leu Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 18
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈 CDR2 , hMab 2F11-c11

<400> 18

Val Ile Trp Thr Asp Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Pro Phe Met Ser
1 5 10 15

<210> 19
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>



<223> 重鏈 CDR1 , hMab 2F11-c11

<400> 19

Thr Tyr Asp Ile Ser
1 5

<210> 20

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 輕鏈 CDR3 , hMab 2F11-c11

<400> 20

Gly Gln Ser Phe Ser Tyr Pro Thr
1 5

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 輕鏈 CDR2 , hMab 2F11-c11

<400> 21

Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 輕鏈 CDR1 , hMab 2F11-c11

<400> 22

Arg Ala Ser Glu Asp Val Asn Thr Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 23

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重鏈可變結構域，hMab 2F11-c11

<400> 23

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 Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Trp Thr Asp Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Pro Phe Met
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Thr Lys Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
65 70 75 80

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

Arg Asp Gln Arg Leu Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 24

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 輕鏈可變結構域，hMab 2F11-c11

<400> 24

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 Glu Asp Val Asn Thr Tyr
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr 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 Gly Gln Ser Phe Ser Tyr Pro Thr
85 90 95

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

<210> 25
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈 CDR3 , hMab 2F11-d8

<400> 25

Asp Gln Arg Leu Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 26
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈 CDR2 , hMab 2F11-d8

<400> 26

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

<210> 27
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈 CDR1 , hMab 2F11-d8

<400> 27

Thr Tyr Asp Ile Ser
1 5

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 輕鏈 CDR3 , hMab 2F11-d8

<400> 28

Gly Gln Ser Phe Ser Tyr Pro Thr
1 5

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 輕鏈 CDR2 , hMab 2F11-d8

<400> 29

Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 30

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 輕鏈 CDR1 , hMab 2F11-d8

<400> 30

Lys Ala Ser Glu Asp Val Asn Thr Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 31

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重鏈可變結構域，hMab 2F11-d8

<400> 31

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 Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Arg Asp Gln Arg Leu Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 32

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 輕鏈可變結構域，hMab 2F11-d8

<400> 32

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 Glu Asp Val Asn Thr Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr 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 Gly Gln Ser Phe Ser Tyr Pro Thr
85 90 95

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

<210> 33
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈 CDR3 , hMab 2F11-e7

<400> 33

Asp Gln Arg Leu Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 34
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈 CDR2 , hMab 2F11-e7

<400> 34

Val Ile Trp Thr Asp Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln Gly
1 5 10 15

<210> 35
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈 CDR1 , hMab 2F11-e7

<400> 35

Ser Tyr Asp Ile Ser
1 5

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 輕鏈 CDR3 , hMab 2F11-e7

<400> 36

Gln Gln Ser Phe Ser Tyr Pro Thr
1 5

<210> 37

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 輕鏈 CDR2 , hMab 2F11-e7

<400> 37

Ala Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 38

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 輕鏈 CDR1 , hMab 2F11-e7

<400> 38

Arg Ala Ser Glu Asp Val Asn Thr Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 39

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重鏈可變結構域 , hMab 2F11-e7

<400> 39

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

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

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

Gly Val Ile Trp Thr Asp Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
50 55 60

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

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

Arg Asp Gln Arg Leu Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 40

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 輕鏈可變結構域，hMab 2F11-e7

<400> 40

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 Glu Asp Val Asn Thr Tyr
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Tyr 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 Ser Phe Ser Tyr Pro Thr
85 90 95

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

<210> 41
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈 CDR3 , hMab 2F11-f12

<400> 41

Asp Gln Arg Leu Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 42
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈 CDR2 , hMab 2F11-f12

<400> 42

Val Ile Trp Thr Asp Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Pro Phe Met Ser
1 5 10 15

<210> 43
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈 CDR1 , hMab 2F11-f12

<400> 43

Thr Tyr Asp Ile Ser
1 5

<210> 44
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈 CDR3 , hMab 2F11-fl2

<400> 44

Gly Gln Ser Phe Ser Tyr Pro Thr
1 5

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈 CDR2 , hMab 2F11-fl2

<400> 45

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 46
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈 CDR1 , hMab 2F11-fl2

<400> 46

Arg Ala Ser Glu Asp Val Asn Thr Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 47
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈可變結構域 , hMab 2F11-fl2

<400> 47

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 Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Trp Thr Asp Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Pro Phe Met
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Thr Lys Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
65 70 75 80

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

Arg Asp Gln Arg Leu Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 48

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 輕鏈可變結構域，hMab 2F11-f12

<400> 48

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 Glu Asp Val Asn Thr Tyr
20 25 30

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

Tyr Gly 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 Gly Gln Ser Phe Ser Tyr Pro Thr
85 90 95

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

<210> 49
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈 CDR3 , hMab 2F11-g1
<400> 49

Asp Gln Arg Leu Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 50
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈 CDR2 , hMab 2F11-g1
<400> 50

Val Ile Trp Thr Asp Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 51
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈 CDR1 , hMab 2F11-g1
<400> 51

Thr Tyr Asp Ile Ser
1 5

<210> 52
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈 CDR3 , hMab 2F11-g1

<400> 52

Gly Gln Ser Phe Ser Tyr Pro Thr
1 5

<210> 53
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈 CDR2 , hMab 2F11-g1

<400> 53

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 54
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈 CDR1 , hMab 2F11-g1

<400> 54

Arg Ala Ser Glu Asp Val Asn Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 55
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈可變結構域 , hMab 2F11-g1

<400> 55

Gln Val Gln Leu Gln 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 Thr Tyr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Thr Asp Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
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 Ala
85 90 95

Arg Asp Gln Arg Leu Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 56
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈可變結構域，hMab 2F11-g1

<400> 56

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

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

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

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

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

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

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

<210> 57
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 57

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 58
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 58

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 59
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 源自在 L234A 及 L235A 上突變之 IgG1 的人類重鏈恒定區

<400> 59

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

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

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

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

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 60
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人

<400> 60

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

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

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

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

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

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 61
<211> 327

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 源自在 S228P 上突變之 IgG4 的人類重鏈恒定區

<400> 61

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

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

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

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

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

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 62
<211> 972
<212> PRT
<213> 智人

<400> 62

Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Val Ala Thr Ala Trp His
1 5 10 15

Gly Gln Gly Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val
20 25 30

Lys Pro Gly Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val
35 40 45

Glu Trp Asp Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly
 50 55 60

Ser Ser Ser Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly
 65 70 75 80

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

Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala
 100 105 110

Gln Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu
 115 120 125

Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg
 130 135 140

Gly Arg Pro Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His
 145 150 155 160

Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln
 165 170 175

Cys Ser Ala Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg
 180 185 190

Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val
 195 200 205

Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys
 210 215 220

Ser Ala Ser Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn
 225 230 235 240

Asn Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg
 245 250 255

Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His

260	265	270
Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val	Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser	
275	280	285
Thr Ser Met Phe Phe Arg Val	Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser	
290	295	300
Ser Glu Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr	Val Gly Glu Gly Leu Asn	
305	310	315
Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly	Leu Gln Gly Phe Asn Trp	
325	330	335
Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro	Lys Leu Ala	
340	345	350
Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe	Thr Leu Ser Leu	
355	360	365
Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser	Phe Leu Ala Arg	
370	375	380
Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr		
385	390	395
Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr		
405	410	415
Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu		
420	425	430
Gln Cys Ser Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln		
435	440	445
Val Trp Asp Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His		
450	455	460
Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn		
465	470	475
		480

Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp
 485 490 495

Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Thr His Pro Pro Asp Glu
 500 505 510

Phe Leu Phe Thr Pro Val Val Val Ala Cys Met Ser Ile Met Ala Leu
 515 520 525

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Tyr Lys Tyr Lys Gln Lys Pro
 530 535 540

Lys Tyr Gln Val Arg Trp Lys Ile Ile Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser
 545 550 555 560

Tyr Thr Phe Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu
 565 570 575

Phe Pro Arg Asn Asn Leu Gln Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala
 580 585 590

Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala Phe Gly Leu Gly Lys Glu Asp
 595 600 605

Ala Val Leu Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ser Thr Ala His Ala
 610 615 620

Asp Glu Lys Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Ser His Leu
 625 630 635 640

Gly Gln His Glu Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr His Gly
 645 650 655

Gly Pro Val Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu
 660 665 670

Asn Phe Leu Arg Arg Lys Ala Glu Ala Met Leu Gly Pro Ser Leu Ser
 675 680 685

Pro Gly Gln Asp Pro Glu Gly Gly Val Asp Tyr Lys Asn Ile His Leu
 690 695 700

Glu Lys Lys Tyr Val Arg Arg Asp Ser Gly Phe Ser Ser Gln Gly Val
 705 710 715 720
 Asp Thr Tyr Val Glu Met Arg Pro Val Ser Thr Ser Ser Asn Asp Ser
 725 730 735
 Phe Ser Glu Gln Asp Leu Asp Lys Glu Asp Gly Arg Pro Leu Glu Leu
 740 745 750
 Arg Asp Leu Leu His Phe Ser Ser Gln Val Ala Gln Gly Met Ala Phe
 755 760 765
 Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Val Ala Ala Arg Asn Val
 770 775 780
 Leu Leu Thr Asn Gly His Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala
 785 790 795 800
 Arg Asp Ile Met Asn Asp Ser Asn Tyr Ile Val Lys Gly Asn Ala Arg
 805 810 815
 Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asp Cys Val Tyr
 820 825 830
 Thr Val Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile
 835 840 845
 Phe Ser Leu Gly Leu Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Leu Val Asn Ser Lys
 850 855 860
 Phe Tyr Lys Leu Val Lys Asp Gly Tyr Gln Met Ala Gln Pro Ala Phe
 865 870 875 880
 Ala Pro Lys Asn Ile Tyr Ser Ile Met Gln Ala Cys Trp Ala Leu Glu
 885 890 895
 Pro Thr His Arg Pro Thr Phe Gln Gln Ile Cys Ser Phe Leu Gln Glu
 900 905 910
 Gln Ala Gln Glu Asp Arg Arg Glu Arg Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser
 915 920 925

Ser Ser Arg Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu
930 935 940

Glu Ser Ser Ser Glu His Leu Thr Cys Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala
945 950 955 960

Gln Pro Leu Leu Gln Pro Asn Asn Tyr Gln Phe Cys
965 970

<210> 63
<211> 972
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 突變體 CSF-1R L301S Y969F

<400> 63

Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Leu Val Ala Thr Ala Trp His
1 5 10 15

Gly Gln Gly Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val
20 25 30

Lys Pro Gly Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val
35 40 45

Glu Trp Asp Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly
50 55 60

Ser Ser Ser Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly
65 70 75 80

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

Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala
100 105 110

Gln Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu
115 120 125

Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg
 130 135 140

Gly Arg Pro Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His
 145 150 155 160

Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln
 165 170 175

Cys Ser Ala Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg
 180 185 190

Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val
 195 200 205

Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys
 210 215 220

Ser Ala Ser Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn
 225 230 235 240

Asn Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg
 245 250 255

Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His
 260 265 270

Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser
 275 280 285

Thr Ser Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Ser Asn Leu Ser
 290 295 300

Ser Glu Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn
 305 310 315 320

Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp
 325 330 335

Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala
 340 345 350

Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu
 355 360 365
 Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg
 370 375 380
 Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr
 385 390 395 400
 Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr
 405 410 415
 Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu
 420 425 430
 Gln Cys Ser Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln
 435 440 445
 Val Trp Asp Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His
 450 455 460
 Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn
 465 470 475 480
 Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp
 485 490 495
 Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Thr His Pro Pro Asp Glu
 500 505 510
 Phe Leu Phe Thr Pro Val Val Val Ala Cys Met Ser Ile Met Ala Leu
 515 520 525
 Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Tyr Lys Tyr Lys Gln Lys Pro
 530 535 540
 Lys Tyr Gln Val Arg Trp Lys Ile Ile Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser
 545 550 555 560
 Tyr Thr Phe Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu

565										570										575													
Phe	Pro	Arg	Asn	Asn	Leu	Gln	Phe	Gly	Lys	Thr	Leu	Gly	Ala	Gly	Ala	Phe	Gly	Lys	Thr	Leu	Gly	Ala	Gly	Ala	Phe	Gly	Lys	Thr	Leu	Gly	Ala	Gly	Ala
			580					585					590																				
Phe	Gly	Lys	Val	Val	Glu	Ala	Thr	Ala	Phe	Gly	Leu	Gly	Lys	Glu	Asp	Phe	Gly	Lys	Thr	Leu	Gly	Ala	Gly	Ala	Phe	Gly	Lys	Thr	Leu	Gly	Ala	Gly	Ala
		595					600																										
Ala	Val	Leu	Lys	Val	Ala	Val	Lys	Met	Leu	Lys	Ser	Thr	Ala	His	Ala	Ala	Val	Leu	Lys	Val	Ala	Val	Lys	Met	Leu	Lys	Ser	Thr	Ala	His	Ala		
	610					615																											
Asp	Glu	Lys	Glu	Ala	Leu	Met	Ser	Glu	Leu	Lys	Ile	Met	Ser	His	Leu	Asp	Glu	Lys	Glu	Ala	Leu	Met	Ser	Glu	Leu	Lys	Ile	Met	Ser	His	Leu		
625					630										640	625					630												
Gly	Gln	His	Glu	Asn	Ile	Val	Asn	Leu	Leu	Gly	Ala	Cys	Thr	His	Gly	Gly	Gln	His	Glu	Asn	Ile	Val	Asn	Leu	Leu	Gly	Ala	Cys	Thr	His	Gly		
				645																													
Gly	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Thr	Glu	Tyr	Cys	Cys	Tyr	Gly	Asp	Leu	Leu	Gly	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Thr	Glu	Tyr	Cys	Cys	Tyr	Gly	Asp	Leu	Leu		
			660					665																									
Asn	Phe	Leu	Arg	Arg	Lys	Ala	Glu	Ala	Met	Leu	Gly	Pro	Ser	Leu	Ser	Asn	Phe	Leu	Arg	Arg	Lys	Ala	Glu	Ala	Met	Leu	Gly	Pro	Ser	Leu	Ser		
		675					680																										
Pro	Gly	Gln	Asp	Pro	Glu	Gly	Gly	Val	Asp	Tyr	Lys	Asn	Ile	His	Leu	Pro	Gly	Gln	Asp	Pro	Glu	Gly	Gly	Val	Asp	Tyr	Lys	Asn	Ile	His	Leu		
	690					695																											
Glu	Lys	Lys	Tyr	Val	Arg	Arg	Asp	Ser	Gly	Phe	Ser	Ser	Gln	Gly	Val	Glu	Lys	Lys	Tyr	Val	Arg	Arg	Asp	Ser	Gly	Phe	Ser	Ser	Gln	Gly	Val		
705					710					715					720	705					710					715							
Asp	Thr	Tyr	Val	Glu	Met	Arg	Pro	Val	Ser	Thr	Ser	Ser	Asn	Asp	Ser	Asp	Thr	Tyr	Val	Glu	Met	Arg	Pro	Val	Ser	Thr	Ser	Ser	Asn	Asp	Ser		
				725					730					735																			
Phe	Ser	Glu	Gln	Asp	Leu	Asp	Lys	Glu	Asp	Gly	Arg	Pro	Leu	Glu	Leu	Phe	Ser	Glu	Gln	Asp	Leu	Asp	Lys	Glu	Asp	Gly	Arg	Pro	Leu	Glu	Leu		
			740					745																									
Arg	Asp	Leu	Leu	His	Phe	Ser	Ser	Gln																									

Leu Leu Thr Asn Gly His Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala
785 790 795 800

Arg Asp Ile Met Asn Asp Ser Asn Tyr Ile Val Lys Gly Asn Ala Arg
805 810 815

Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asp Cys Val Tyr
820 825 830

Thr Val Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile
835 840 845

Phe Ser Leu Gly Leu Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Leu Val Asn Ser Lys
850 855 860

Phe Tyr Lys Leu Val Lys Asp Gly Tyr Gln Met Ala Gln Pro Ala Phe
865 870 875 880

Ala Pro Lys Asn Ile Tyr Ser Ile Met Gln Ala Cys Trp Ala Leu Glu
885 890 895

Pro Thr His Arg Pro Thr Phe Gln Gln Ile Cys Ser Phe Leu Gln Glu
900 905 910

Gln Ala Gln Glu Asp Arg Arg Glu Arg Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser
915 920 925

Ser Ser Arg Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu
930 935 940

Glu Ser Ser Ser Glu His Leu Thr Cys Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala
945 950 955 960

Gln Pro Leu Leu Gln Pro Asn Asn Phe Gln Phe Cys
965 970

<210> 64
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類 CSF-1R 胞外結構域

<400> 64

Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val Lys Pro Gly
1 5 10 15

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

Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser
35 40 45

Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly Thr Tyr Arg
50 55 60

Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His Leu
65 70 75 80

Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala Gln Glu Val
85 90 95

Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp
100 105 110

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

Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr
130 135 140

Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala
145 150 155 160

Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val
165 170 175

Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu
180 185 190

Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser
195 200 205

Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys
 210 215 220

Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys
 225 230 235 240

Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn
 245 250 255

Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met
 260 265 270

Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln
 275 280 285

Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val
 290 295 300

Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu
 305 310 315 320

Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr
 325 330 335

Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu
 340 345 350

Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly
 355 360 365

Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu
 370 375 380

Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys
 385 390 395 400

Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser
 405 410 415

Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp
 420 425 430

Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr
435 440 445

Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr
450 455 460

Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile
465 470 475 480

Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Thr His Pro Pro Asp Glu
485 490

<210> 65
<211> 388
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類 CSF-1R 片段 delD4

<400> 65

Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val Lys Pro Gly
1 5 10 15

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

Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser
35 40 45

Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly Thr Tyr Arg
50 55 60

Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His Leu
65 70 75 80

Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala Gln Glu Val
85 90 95

Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp
100 105 110

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

Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr
130 135 140

Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala
145 150 155 160

Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val
165 170 175

Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu
180 185 190

Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser
195 200 205

Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys
210 215 220

Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys
225 230 235 240

Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn
245 250 255

Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met
260 265 270

Phe Phe Arg Tyr Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn
275 280 285

Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn
290 295 300

Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala
305 310 315 320

Gln Val Leu Gln Val Trp Asp Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln
325 330 335

Glu Pro Phe His Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr
340 345 350

Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly
355 360 365

Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Thr His
370 375 380

Pro Pro Asp Glu
385

<210> 66
<211> 292
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類 CSF-1R 片段 D1-D3

<400> 66

Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val Lys Pro Gly
1 5 10 15

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

Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser
35 40 45

Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly Thr Tyr Arg
50 55 60

Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His Leu
65 70 75 80

Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala Gln Glu Val
85 90 95

Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp
100 105 110

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

Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr
130 135 140

Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala
145 150 155 160

Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val
165 170 175

Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu
180 185 190

Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser
195 200 205

Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys
210 215 220

Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys
225 230 235 240

Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn
245 250 255

Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met
260 265 270

Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln
275 280 285

Asn Leu Ile Gln
290

<210> 67

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 信號肽

<400> 67

Met Gly Ser Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Val Ala Thr Ala
1 5 10 15

Trp His Gly Gln Gly
20

<210> 68

<211> 36

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引子

<400> 68

cacctccatg ttcttccggt accccccaga ggtaag

36

<210> 69

<211> 8

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 69

Asp Leu Arg Leu Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 70

<211> 16

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 70

Val Ile Trp Ser Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Pro Phe Met Ser
1 5 10 15

<210> 71

<211> 10

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 71

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Asp Ile Ser
1 5 10

<210> 72
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 72

Gly Gln Ser Phe Thr Tyr Pro Thr
 1 5

<210> 73
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 73

Gly Ser Ser Asn Arg Tyr Thr
 1 5

<210> 74
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 74

Lys Ala Ser Glu Asp Val Gly Thr Tyr Val Ser
 1 5 10

<210> 75
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 75

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
 20 25 30

Asp Ile Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Pro Phe Met
 50 55 60

Ser Arg Leu Arg Ile Ser Lys Asp Asp Ser Arg Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Val Asn Arg Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val
85 90 95

Arg Asp Leu Arg Leu Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 76
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 76

Lys Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

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

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

<210> 77
<211> 8

<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 77

Asp Pro Arg Leu Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 78
<211> 16
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 78

Val Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Gly Phe Met Ser
1 5 10 15

<210> 79
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 79

Gly Ser Ser Leu Asp Ser Phe Asp Ile Ser
1 5 10

<210> 80
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 80

Gly Gln Thr Phe Ser Tyr Pro Thr
1 5

<210> 81
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 81

Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 82
<211> 11

<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 82

Lys Ala Ser Glu Asp Val Val Thr Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 83
<211> 116
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 83

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Ser Ser Leu Asp Ser Phe
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Gly Phe Met
50 55 60

Ser Arg Leu Arg Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Ser Ser Leu Gln Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val
85 90 95

Arg Asp Pro Arg Leu Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 84
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 84

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Ile Gln Ala
65 70 75 80

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

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

<210> 85
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類 CSF-1R 片段結構域 D4-D5

<400> 85

Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln Asn Leu Ile
1 5 10 15

Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val Met Val Glu
20 25 30

Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu Gly Pro Phe
35 40 45

Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr Thr Lys Asp
50 55 60

Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu Lys Pro Ser

65 70 75 80

Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly Gly Trp Arg
85 90 95

Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu Val Ser Val
100 105 110

Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys Ala Ala Ser
115 120 125

Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser Gly His Thr
130 135 140

Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp Asp Pro Tyr
145 150 155 160

Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr Val Gln Ser
165 170 175

Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr Glu Cys Arg
180 185 190

Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile Pro Ile Ser
195 200 205

Ala Gly Ala His Thr His Pro Pro Asp Glu
210 215

<210> 86
<211> 554
<212> PRT
<213> 智人

<400> 86

Met Thr Ala Pro Gly Ala Ala Gly Arg Cys Pro Pro Thr Thr Trp Leu
1 5 10

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

Glu Glu Val Ser Glu Tyr Cys Ser His Met Ile Gly Ser Gly His Leu

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

Thr Cys Gln Ser Phe Glu Pro Pro Glu Thr Pro Val Val Lys Asp Ser
 260 265 270

Thr Ile Gly Gly Ser Pro Gln Pro Arg Pro Ser Val Gly Ala Phe Asn
 275 280 285

Pro Gly Met Glu Asp Ile Leu Asp Ser Ala Met Gly Thr Asn Trp Val
 290 295 300

Pro Glu Glu Ala Ser Gly Glu Ala Ser Glu Ile Pro Val Pro Gln Gly
 305 310 315 320

Thr Glu Leu Ser Pro Ser Arg Pro Gly Gly Gly Ser Met Gln Thr Glu
 325 330 335

Pro Ala Arg Pro Ser Asn Phe Leu Ser Ala Ser Ser Pro Leu Pro Ala
 340 345 350

Ser Ala Lys Gly Gln Gln Pro Ala Asp Val Thr Gly Thr Ala Leu Pro
 355 360 365

Arg Val Gly Pro Val Arg Pro Thr Gly Gln Asp Trp Asn His Thr Pro
 370 375 380

Gln Lys Thr Asp His Pro Ser Ala Leu Leu Arg Asp Pro Pro Glu Pro
 385 390 395 400

Gly Ser Pro Arg Ile Ser Ser Leu Arg Pro Gln Gly Leu Ser Asn Pro
 405 410 415

Ser Thr Leu Ser Ala Gln Pro Gln Leu Ser Arg Ser His Ser Ser Gly
 420 425 430

Ser Val Leu Pro Leu Gly Glu Leu Glu Gly Arg Arg Ser Thr Arg Asp
 435 440 445

Arg Arg Ser Pro Ala Glu Pro Glu Gly Gly Pro Ala Ser Glu Gly Ala
 450 455 460

Ala Arg Pro Leu Pro Arg Phe Asn Ser Val Pro Leu Thr Asp Thr Gly
 465 470 475 480

His Glu Arg Gln Ser Glu Gly Ser Phe Ser Pro Gln Leu Gln Glu Ser
485 490 495

Val Phe His Leu Leu Val Pro Ser Val Ile Leu Val Leu Leu Ala Val
500 505 510

Gly Gly Leu Leu Phe Tyr Arg Trp Arg Arg Arg Ser His Gln Glu Pro
515 520 525

Gln Arg Ala Asp Ser Pro Leu Glu Gln Pro Glu Gly Ser Pro Leu Thr
530 535 540

Gln Asp Asp Arg Gln Val Glu Leu Pro Val
545 550

<210> 87
<211> 242
<212> PRT
<213> 智人

<400> 87

Met Pro Arg Gly Phe Thr Trp Leu Arg Tyr Leu Gly Ile Phe Leu Gly
1 5 10 15

Val Ala Leu Gly Asn Glu Pro Leu Glu Met Trp Pro Leu Thr Gln Asn
20 25 30

Glu Glu Cys Thr Val Thr Gly Phe Leu Arg Asp Lys Leu Gln Tyr Arg
35 40 45

Ser Arg Leu Gln Tyr Met Lys His Tyr Phe Pro Ile Asn Tyr Lys Ile
50 55 60

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

Gln Arg Ala Gln Val Ser Glu Arg Glu Leu Arg Tyr Leu Trp Val Leu
85 90 95

Val Ser Leu Ser Ala Thr Glu Ser Val Gln Asp Val Leu Leu Glu Gly
100 105 110

His Pro Ser Trp Lys Tyr Leu Gln Glu Val Glu Thr Leu Leu Leu Asn
115 120 125

Val Gln Gln Gly Leu Thr Asp Val Glu Val Ser Pro Lys Val Glu Ser
130 135 140

Val Leu Ser Leu Leu Asn Ala Pro Gly Pro Asn Leu Lys Leu Val Arg
145 150 155 160

Pro Lys Ala Leu Leu Asp Asn Cys Phe Arg Val Met Glu Leu Leu Tyr
165 170 175

Cys Ser Cys Cys Lys Gln Ser Ser Val Leu Asn Trp Gln Asp Cys Glu
180 185 190

Val Pro Ser Pro Gln Ser Cys Ser Pro Glu Pro Ser Leu Gln Tyr Ala
195 200 205

Ala Thr Gln Leu Tyr Pro Pro Pro Pro Trp Ser Pro Ser Ser Pro Pro
210 215 220

His Ser Thr Gly Ser Val Arg Pro Val Arg Ala Gln Gly Glu Gly Leu
225 230 235 240

Leu Pro

<210> 88
<211> 290
<212> PRT
<213> 智人

<400> 88

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
35 40 45



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

Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu
275 280 285

Glu Thr
290

<210> 89
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列係合成的

<400> 89

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

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

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

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala 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 Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 90
<211> 118
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 序列係合成的

<400> 90

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

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

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

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala 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 Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 91

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 序列係合成的

<400> 91

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 Gly Ser
20 25 30

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

Ala Trp Ile Leu Pro Tyr Gly Gly Ser Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala 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 Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 92
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列係合成的

<400> 92

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 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 Phe Leu Tyr 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 Leu Tyr His Pro Ala
85 90 95

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

<210> 93
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列係合成的

<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 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 Phe Leu Tyr 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 Tyr Asn Val Pro Trp
85 90 95

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

<210> 94
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列係合成的

<400> 94

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 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 Phe Leu Tyr 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 Tyr Ala Pro Pro Trp
85 90 95

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

- <210> 95
- <211> 108
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 序列係合成的

<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 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 Phe Leu Tyr 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 Tyr Thr Val Pro Trp
85 90 95

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

<210> 96
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列係合成的

<400> 96

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 Val Ile Asn Thr Phe
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala 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 Tyr Thr Val Pro Arg
85 90 95

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

<210> 97
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 序列係合成的

<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 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 Phe Leu Tyr 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 Tyr Gly Val Pro Arg
85 90 95

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

<210> 98

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 序列係合成的

<400> 98

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 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 Phe Leu Tyr 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 Leu Phe Thr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 99
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列係合成的
<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 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 Phe Leu Tyr 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 Phe Ile Thr Pro Thr
85 90 95

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

<210> 100
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列係合成的

<400> 100

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 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 Phe Leu Tyr 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 Tyr Tyr Thr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 101
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列係合成的

<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 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 Phe Leu Tyr 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 Phe Phe Tyr Thr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 102
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列係合成的

<400> 102

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 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 Phe Leu Tyr 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 Ser Leu Phe Thr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 103
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列係合成的

<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 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 Phe Leu Tyr 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 Ser Leu Tyr Thr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 104
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列係合成的

<400> 104

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 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 Phe Leu Tyr 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 Ser Trp Tyr His Pro Pro
85 90 95

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

<210> 105
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列係合成的

<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 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 Phe Leu Tyr 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 Phe Tyr Ile Pro Pro
85 90 95

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

<210> 106
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列係合成的

<400> 106

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 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 Phe Leu Tyr 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 Trp Tyr Thr Pro Thr
85 90 95

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

<210> 107
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 序列係合成的

<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 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 Phe Leu Tyr 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 Ser Tyr Phe Ile Pro Pro
85 90 95

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

發明摘要

※ 申請案號：103131444

※ 申請日：103/09/11

※IPC 分類：C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

抗人類CSF-1R抗體及抗人類PD-L1抗體之組合療法

COMBINATION THERAPY OF ANTIBODIES AGAINST HUMAN
CSF-1R AND ANTIBODIES AGAINST HUMAN PD-L1

【中文】

本發明係關於結合人類CSF-1R之特異性抗體與結合人類PD-L1之特異性抗體之組合療法。

【英文】

The present invention relates to the combination therapy of specific antibodies which bind human CSF-1R with specific antibodies which bind human PD-L1.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1a）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

申請專利範圍

1. 一種抗人類CSF-1R抗體與抗人類PD-L1抗體之組合的用途，其係用於製備治療癌症、預防或治療轉移、治療發炎性疾病、治療骨損失、治療免疫相關疾病或延遲其進展或刺激免疫反應或功能之藥物，

其中該抗人類CSF-1R抗體的特徵在於包含

- a) SEQ ID NO:23之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:24之輕鏈可變結構域VL，或
- b) SEQ ID NO:31之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:32之輕鏈可變結構域VL，或
- c) SEQ ID NO:39之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:40之輕鏈可變結構域VL，或
- d) SEQ ID NO:47之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:48之輕鏈可變結構域VL，或
- e) SEQ ID NO:55之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:56之輕鏈可變結構域VL；

且該抗人類PD-L1抗體的特徵在於包含

- a) SEQ ID NO:89之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:92之輕鏈可變結構域VL，或
- b) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:93之輕鏈可變結構域VL，或
- c) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:94之輕鏈可變結構域VL，或
- d) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:95之輕鏈可變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:96之輕鏈可變結構域VL，或

f) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:97之輕鏈可變結構域VL，或

g) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:98之輕鏈可變結構域VL，或

h) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:99之輕鏈可變結構域VL，或

i) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:100之輕鏈可變結構域VL，或

j) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:101之輕鏈可變結構域VL，或

k) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:102之輕鏈可變結構域VL，或

l) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:103之輕鏈可變結構域VL，或

m) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:104之輕鏈可變結構域VL，或

n) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:105之輕鏈可變結構域VL，或

o) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:106之輕鏈可變結構域VL，或

p) SEQ ID NO:91之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:107之輕鏈可變結構域VL。

2. 如請求項1之用途，其中該免疫相關疾病係腫瘤免疫性且該免疫反應或功能係T細胞活性。

3. 如請求項1之用途，其中該藥物係用於治療癌症。
4. 如請求項3之用途，其中該藥物係用於治療乳癌、肺癌、結腸癌、卵巢癌、黑色素瘤、膀胱癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、頭頸癌、結腸直腸癌、胰臟癌、胃癌、食管癌、間皮瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤。
5. 如請求項1之用途，其中該藥物係用於預防或治療轉移。
6. 如請求項1之用途，其中該藥物係用於治療骨損失。
7. 如請求項1之用途，其中該藥物係用於治療發炎性疾病。
8. 如請求項1之用途，其中該藥物係用於治療免疫相關疾病或延遲其進展。
9. 如請求項1之用途，其中該藥物係用於刺激免疫反應或功能。
10. 一種抗人類CSF-1R抗體與抗人類PD-L1抗體之組合的用途，其係用於製備

i) 抑制CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性之表現CSF-1R之腫瘤細胞的細胞增殖；

ii) 抑制具有CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性之表現CSF-1R之巨噬細胞浸潤之腫瘤的細胞增殖；

iii) 抑制CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性表現CSF-1R之單核細胞及巨噬細胞之細胞存活；及/或

iv) 抑制CSF-1R配體依賴性及/或非CSF-1R配體依賴性表現CSF-1R之單核細胞細胞分化為巨噬細胞之藥物，

其中該抗人類CSF-1R抗體的特徵在於包含

a) SEQ ID NO:23之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:24之輕鏈可變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:31之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:32之輕鏈可變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:39之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:40之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:47之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:48之輕鏈可變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:55之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:56之輕鏈可變結構域VL；

且該抗人類PD-L1抗體的特徵在於包含

a) SEQ ID NO:89之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:92之輕鏈可變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:93之輕鏈可變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:94之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:95之輕鏈可變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:96之輕鏈可變結構域VL，或

f) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:97之輕鏈可變結構域VL，或

g) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:98之輕鏈可變結構域VL，或

h) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:99之輕鏈可變結構域VL，或

i) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:100之輕鏈可變結構域VL，或

j) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:101之

輕鏈可變結構域VL，或

k) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:102之輕鏈可變結構域VL，或

l) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:103之輕鏈可變結構域VL，或

m) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:104之輕鏈可變結構域VL，或

n) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:105之輕鏈可變結構域VL，或

o) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:106之輕鏈可變結構域VL，或

p) SEQ ID NO:91之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:107之輕鏈可變結構域VL。

11. 一種抗人類CSF-1R抗體與抗人類PD-L1抗體之組合的用途，其係用於製備治療具有表現CSF-1R之腫瘤或具有表現CSF-1R之巨噬細胞浸潤之腫瘤的患者之藥物，其中該腫瘤之特徵在於CSF-1R配體增加，

其中該抗人類CSF-1R抗體的特徵在於包含

a) SEQ ID NO:23之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:24之輕鏈可變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:31之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:32之輕鏈可變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:39之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:40之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:47之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:48之輕鏈可變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:55之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:56之輕鏈可變結構域VL；

且該抗人類PD-L1抗體的特徵在於包含

a) SEQ ID NO:89之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:92之輕鏈可變結構域VL，或

b) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:93之輕鏈可變結構域VL，或

c) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:94之輕鏈可變結構域VL，或

d) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:95之輕鏈可變結構域VL，或

e) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:96之輕鏈可變結構域VL，或

f) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:97之輕鏈可變結構域VL，或

g) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:98之輕鏈可變結構域VL，或

h) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:99之輕鏈可變結構域VL，或

i) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:100之輕鏈可變結構域VL，或

j) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:101之輕鏈可變結構域VL，或

k) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:102之輕鏈可變結構域VL，或

l) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:103之

輕鏈可變結構域VL，或

m) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:104之輕鏈可變結構域VL，或

n) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:105之輕鏈可變結構域VL，或

o) SEQ ID NO:90之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:106之輕鏈可變結構域VL，或

p) SEQ ID NO:91之重鏈可變結構域VH及SEQ ID NO:107之輕鏈可變結構域VL。

12. 如請求項1至11中任一項之用途，其中該等抗體係人類IgG1亞類別或人類IgG4亞類別。
13. 如請求項1至11中任一項之用途，其中該等抗體具有降低或最小的效應物功能。
14. 如請求項13之用途，其中該最小效應物功能係由無效應物Fc突變引起。
15. 如請求項14之用途，其中該無效應物Fc突變係L234A/L235A或L234A/L235A/P329G或N297A或D265A/N297A。