



(21)申請案號：109133431 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 09 月 25 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01) A61K39/395 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/09/27 美國 62/906,876
2020/07/28 美國 63/057,508

(71)申請人：英商葛蘭素史密斯克藍智慧財產發展有限公司 (英國) GLAXOSMITHKLINE
INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (GB)
英國

(72)發明人：德根哈爾德特 炎 Y DEGENHARDT, YAN Y. (US)；關 鈞 GUAN, JUN
(US)；漢斯 肯尼斯 威廉 HANCE, KENNETH WILLIAM (US)；摩利 彼得
喬瑟夫 MORLEY, PETER JOSEPH (GB)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
WO 2019030377A1

審查人員：陳婷好

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：28 共 269 頁

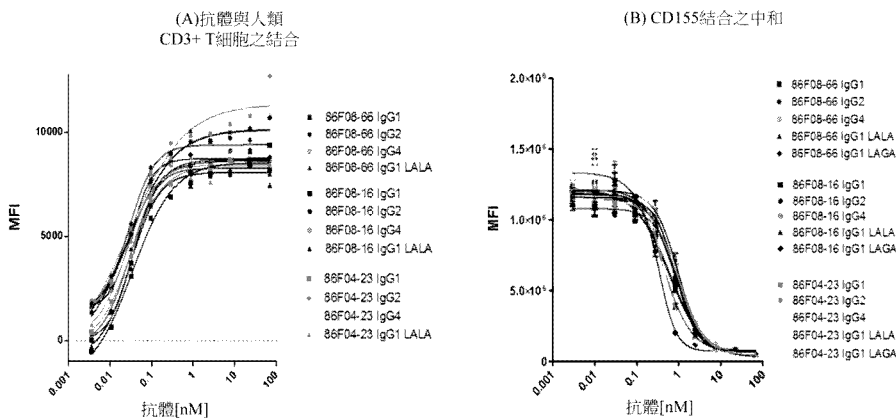
(54)名稱
抗原結合蛋白

(57)摘要

本發明係關於用於治療 CD96 介導之疾病之組合物及相關方法。

The present disclosure relates to compositions for treating CD96 mediated diseases, and related methods.

指定代表圖：



【圖1】



I865617

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗原結合蛋白

【英文發明名稱】

ANTIGEN BINDING PROTEINS

【中文】

本發明係關於用於治療CD96介導之疾病之組合物及相關方法。

【英文】

The present disclosure relates to compositions for treating CD96 mediated diseases, and related methods.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗原結合蛋白

【英文發明名稱】

ANTIGEN BINDING PROTEINS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於與CD96且特定言之人類CD96特異性結合之抗原結合蛋白及其片段。本發明亦關於用該等抗原結合片段治療疾病或病症之方法、包含該等抗原結合片段之醫藥組合物及製造方法。本發明之其他實施例將自以下描述顯而易見。

【先前技術】

【0002】 CD96/TACTILE (「T細胞活化增加之晚期表現」)為免疫球蛋白超家族中之細胞表面受體，其主要表現於T細胞、自然殺手(natural killer；NK)細胞及自然殺手T(natural killer T；NKT)細胞上。CD96屬於受體家族，其包括已知與結合蛋白及結合蛋白樣配位體相互作用之CD226及TIGIT (「具有Ig域及ITIM域之T細胞免疫受體」)。CD155/NECL5 (「結合蛋白樣蛋白5」)為所有三個受體(CD96、TIGIT及CD226)之主要配位體。TIGIT以高於CD226(119 nM)之親和力(3.15 nM)與CD155結合，且CD96結合為中間物(37.6 nM) (Martinet L.及Smyth M.J. Nat Rev Immunol. 2015年4月; 15(4): 243-54)。除CD155以外，TIGIT與CD226兩者亦以大大降低之親和力結合另一配位體CD112。近來，發現亦與CD112結合之新受體CD112R (Zhu Y.等人 J Exp Med. 2016年2月8日; 213(2): 167-76)。

【0003】 在此軸線中之受體中，CD226 (DNAM-1)為NK細胞之主要活化受體中之一者。CD226已報導強化針對癌細胞之NK細胞細胞毒性，且對腫瘤免疫監視至關重要(Lakshmikanth T.等人 J Clin Invest. 2009; 119(5): 1251-63；Chan C.J.等人 J Immunol. 2010; 184(2): 902-11；Gilfillan S.等人 J Exp Med. 2008; 205(13): 2965-73；Iguchi-Manaka A.等人 J Exp Med. 2008; 205(13): 2959-64)。相反，CD96 (Chan C.J.等人 Nat Immunol. 2014; 15(5): 431-8)及TIGIT (Lozano E.等人 J Immunol. 2012; 188(8): 3869-75)兩者均已知經由NK及/或T細胞功能之抑制而減弱免疫反應。TIGIT表現與T細胞耗竭(Lozano E.等人 2012；Kurtulus S.等人 J Clin Invest. 2015; 125(11): 4053-62)及NK細胞耗竭(Zhang Q.等人 Nat Immunol. 2018; 19(7): 723-32)相關，且若干抗TIGIT抗體處於臨床發展中。

【0004】 總體而言，相對於CD96對CD226及TIGIT存在顯著更多的文獻及機理理解。CD226不具有如在其他免疫活化受體中之典型ITAM模體。在配位體結合及受體二聚之後，其經由一系列磷酸化事件傳導正信號傳導，該等磷酸化事件包括PKC及Vav1蛋白。TIGIT之細胞質尾區含有ITT模體及經典抑制性ITIM模體。在CD155結合之後，發生ITT模體之酪胺酸磷酸化，且在涉及SHIP1之下游轉導免疫抑制信號傳導。相比之下，尚未闡明CD96之信號傳導。已知CD96之細胞質尾區中存在潛在抑制性ITIM模體，以及存在於多種免疫活化受體(例如ICOS及CD28)中之潛在活化YXXM模體(Georgiev H.等人 Front Immunol. 2018; 9: 1072)。

【0005】 儘管CD96在25年前發現(Wang P.L.等人 J Immunol. 1992; 148(8): 2600-8)，幾乎不知道關於CD96之功能，而非其為與CD226及

TIGIT共有配位體CD155之免疫球蛋白家族之成員的事實(Fuchs A.等人 J Immunol. 2004; 172(7): 3994-8)。後續出版物將CD96與大部分以CD96作為白血病幹細胞(leukemia stem cell; LSC)標記為中心之癌症關聯。指示CD96作為潛在免疫腫瘤學目標之第一論文係由Mark Smyth教授之實驗室在2014年公佈；CD96展示與CD226競爭NK細胞中之CD155結合，且CD96在由LPS活化之後之小鼠中不利地調節包括IFN γ (γ)之促炎性細胞介素之產生(Chan C.J.等人2014)。CD96基因剔除小鼠以及抗CD96抗體處理之小鼠對MCA誘發之肉瘤形成不太敏感(同上)。在相同研究中，CD226或CD155阻斷導致更糟結果，且假定此歸因於CD155:CD226活性路徑之損失(同上)。

【0006】隨後，已公佈支持抑制CD96進行癌症治療之其他活體內研究(參見例如Blake S.J.等人 Cancer Discov. 2016; 6(4): 446-59；Brooks J. 等人 2018; 78(2): 475-88；Harjunpää H. 等人 Oncoimmunology. 2018; 7(7): e1445949)。因此，需要靶向CD96之經改良之抗原結合蛋白及其片段以用於治療疾病。此類組合物及相關方法提供於本發明中。

【發明內容】

【0007】在第一態樣中，本發明提供CD96結合蛋白。在第二態樣中，本發明亦提供編碼CD96結合蛋白之核酸構築體。在第三態樣中，本發明提供包含根據第二態樣之核酸的表現載體。在第四態樣中，本發明提供一種重組宿主細胞，其包含前述態樣中所描述之核酸或表現載體。在第五態樣中，本發明進一步提供產生CD96結合蛋白之方法，該等方法包含在適用於表現該一或多種核酸序列或一或多種載體之條件下培養如前述態

樣中所描述之宿主細胞，由此產生包含CD96結合蛋白之多肽。本發明之第六態樣為藉由前述態樣中所描述之產生方法產生之CD96結合蛋白。在第七態樣中，本發明亦提供醫藥組合物，其包含前述態樣中之任一者中所描述之CD96結合蛋白及醫藥學上可接受之賦形劑。本發明之另一態樣為一種治療有需要之個體之疾病的方法，其包含向該個體投與治療有效量之CD96結合蛋白或向該個體投與如前述態樣中之任一者中所描述之醫藥組合物。本發明之另一態樣為前述態樣中所描述之治療方法，其進一步包含個體是否表現CD96。本發明之另一態樣為如前述態樣中之任一者中所描述之CD96結合蛋白或醫藥組合物，其用於療法中或用於治療疾病。

【0008】 當結合附圖閱讀時將更好地理解本發明之較佳實施例之以下詳細描述。出於說明本發明之目的，在圖式中展示當前較佳之實施例。然而應理解，本發明不限於圖式中所展示之實施例之精確配置及手段。

【圖式簡單說明】

【0009】

圖1展示CD96結合蛋白與人類CD3⁺ T細胞之結合(A)，及CD96結合蛋白防止CD155與表現人類CD96之CHO細胞之結合的能力(B)。

圖2展示CD96結合蛋白與人類(a)、食蟹獼猴(b)或小鼠(c) CD96結合之溶液平衡滴定(solution equilibrium titration；SET)資料。

圖3展示CD96結合蛋白與經人類或食蟹獼猴CD96同功異型物短暫轉染之HEK細胞之結合。

圖4展示CD96結合蛋白(相對於同型對照)與初級人類T細胞(總CD3⁺ T細胞相對於CD4⁺或CD8⁺亞群)之結合。

圖5展示CD96結合蛋白與經活化之初級食蟹獼猴T細胞之結合。

圖6展示在使用成像式細胞測量術與人類PBMC結合之後在CD8⁺ T細胞中使用成像式細胞測量術之CD96內化；CD8⁺ T細胞之代表性細胞影像(灰色=CD8染色，白色=CD96結合蛋白-PE染色)

圖7展示當與初級人類T細胞中之膜CD96預複合時，CD96結合蛋白防止CD155:Fc與該等T細胞之結合。

圖8展示已藉由CD96結合蛋白與人類T細胞預結合之CD155:Fc之位移。

圖9展示人類Fc γ 報導分析資料，表明CD96結合蛋白與初級人類T細胞上之CD96之結合並不經由Fc γ 受體誘導交聯及/或信號傳導。

圖10展示CD4⁺及CD8⁺ T細胞中之人類ADCC目標細胞殺死分析資料；在CD96結合蛋白存在下在CD4⁺及CD8⁺ T細胞中未觀測到細胞死亡增加之證據。

圖11展示CD4⁺ T細胞中之人類CDC目標細胞殺死分析；未自CD96結合蛋白觀測到誘導之補體依賴性細胞毒性之證據。

圖12展示在混合PBMC-MLR分析中CD96結合蛋白(自CHO或HEK細胞表現)之IFN γ 釋放之EC50資料。

圖13展示在具有或不具有CD4⁺ (A)或CD8⁺ (B) T細胞之情況下，混合PBMC-MLR分析中CD96結合蛋白(自HEK細胞表現)對IFN γ 產生之活性。

圖14展示CD96結合蛋白對混合PBMC-MLR分析中之IFN γ 及顆粒酶B之分泌的影響。

圖15展示在第3天在混合PBMC-MLR分析中，在CD96結合蛋白及對照物存在下，IFN γ ⁺細胞在不同細胞群中之出現率。

圖16展示在混合PBMC-MLR分析中用CD96結合蛋白及對照物處理後，CD96⁺細胞在CD4⁺、CD8⁺及NK細胞群中之出現率。

圖17展示在混合PBMC-MLR分析中用CD96結合蛋白及對照物處理後，CD96在CD4⁺、CD8⁺及NK細胞群中之表現量。

圖18展示在混合PBMC-MLR分析中呈現CD96結合蛋白對CD226⁺單一陽性相對於CD226⁺CD96⁺雙陽性NK細胞之比率的影響的FAC表徵。

圖19展示在混合PBMC-MLR分析中呈現CD96結合蛋白對NK細胞總群中IFN γ ⁺GrzB⁺雙陽性細胞之影響的FAC表徵。

圖20展示在人類PBMC分析中培養盤結合之CD155-Fc對IFN γ 產生之抑制作用。

圖21顯展示CD96結合蛋白在腎癌TIL功能分析中之活性，單獨或與抗PD1或抗TIGIT抗體組合。

圖22展示CD96結合蛋白於NK細胞依賴性B16F10黑素瘤肺定殖模型中之生物發光成像研究資料，展示在注射B16F10 RFluc黑素瘤細胞後大約15分鐘獲取之代表性生物發光影像。

圖23展示在不耗乏之情況下，小鼠在B16F10細胞注射後第14天之肺生物發光信號；其中CD4、CD8或NK細胞耗乏。

圖24展示在第14天及第20天活體內生物發光肺信號，其展現各種組中CD96結合蛋白(相對於對照)對肺癌轉移之影響。

圖25展示在第20天(研究結束)經CD96結合蛋白處理之CD4⁺/CD8⁺耗乏之小鼠肺相對於對照之影像。

圖26展示如藉由MSD評估，在抗TIGIT mAb存在下，在CD96結合蛋白或同型對照存在下，CD155塗佈之PBMC分析中之IFN γ 產生。

圖27顯展示如藉由MSD評估，在抗TIGIT mAb存在下，在CD96結合蛋白或同型對照存在下，CD155塗佈之PBMC分析中之TNF α 產生。

圖28展示如藉由MSD評估，在抗TIGIT mAb存在或不存在下，在CD96結合蛋白或同型對照存在下3天，CD155塗佈之PBMC分析中之IFN γ 產生。

【實施方式】

【0010】 本發明提供CD96結合蛋白、編碼該等蛋白質之核酸及相關主題。

【0011】 除非上下文另外明確指示，否則如本文及申請專利範圍中所用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。因此，舉例而言，提及「一肽鏈」為指一或多個肽鏈且包括熟習此項技術者已知之其等效物。

【0012】 如本文及申請專利範圍中所用，術語「包含」涵蓋「包括」或「組成」，例如「包含」X之組合物可僅僅由X組成或可包括其他某物，例如X+Y。

【0013】 術語「基本上由……組成」將特徵之範疇限制在指定材料或步驟及並不實質上影響所主張之特徵之一或多個基本特性的彼等材料或步驟。

【0014】 術語「由……組成」不包括一或多種任何額外組分之存在。

【0015】 除非另外規定，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域之一般熟習此項技術者通常所理解相同之含義。儘管可使用與本文所描述之組合物及方法類似或等效的任何組合物及方法來實

踐或測試本發明之方法，但本文描述例示性組合物及方法。亦可組合本文所描述之本發明之態樣及實施例中之任一者。舉例而言，本文所揭示之任何附屬項或獨立請求項之主題可倍增合併(例如，基於其取決於之獨立請求項，來自各附屬請求項之一或多個敘述可合併成單一請求項)。

【0016】 本文所提供之範圍包括所描述之特定範圍內之所有值及特定範圍之端點附近的值。本發明之圖式及表格亦描述範圍及離散值，其可構成本文所揭示之方法中之任一者之要素。

【0017】 本文所描述之濃度係在環境溫度及壓力下測定。舉例而言，此可為在室溫下或在製程流之特定部分內之溫度及壓力。較佳地，在25℃及1巴壓力之標準狀態下測定濃度。

【0018】 術語「約」意謂任何特定量測值之平均值之兩個標準差內之值。

【0019】 「親和力」為一個分子與另一分子之結合強度。抗原結合蛋白與其目標之結合親和力可藉由平衡方法(例如酶聯結免疫吸附劑分析法(enzyme-linked immunosorbent assay ; ELISA)或放射免疫分析(RIA))或動力學(例如BIACORE™分析)測定。

【0020】 如本文所用，術語「抗原」係指由抗原結合蛋白選擇性識別之大分子結構。抗原包括(但不限於)蛋白質(具有或不具有多醣)或包含一或多個T細胞抗原決定基之蛋白質組合物。如本文中所考慮，目標結合域，即抗原結合蛋白可識別醣蛋白之糖側鏈而非特定胺基酸序列或大分子。因此，糖部分或硫酸化糖部分充當抗原。

【0021】 如本文所用，術語「抗原結合蛋白」係指經分離之蛋白質、抗體、抗體片段(例如Fab等)及其他抗體衍生之蛋白質構築體，諸如

包含能夠與CD96結合之域(例如域抗體等)的彼等蛋白質構築體。此類替代抗體形式包括三功能抗體、四功能抗體、微型抗體(miniantibody)及微型抗體(minibody)。亦包括其中可將根據本發明之任何分子之一或多個CDR配置於適合的非免疫球蛋白蛋白質骨架或架構上之替代性骨架，諸如親和抗體、SpA骨架、LDL受體類別A域、高親和性多聚體(參見例如美國專利申請公開案第2005/0053973號、第2005/0089932號、第2005/0164301號)或EGF域。ABP亦包括此類抗體或其他分子之抗原結合片段。此外，ABP可包含本發明之VH區，該VH區當與適當輕鏈配對時格式化成全長抗體、(Fab')₂片段、Fab片段、雙特異性或雙互補位分子或其等效物(諸如scFV、雙功能抗體、三功能抗體或四功能抗體、Tandab等)。ABP可包含抗體，其為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4；或IgM；IgA、IgE或IgD或其經修飾之變異體。可相應地選擇抗體重鏈之恆定域。輕鏈恆定域可為κ或λ恆定域。ABP亦可為WO86/01533中所描述之類型之嵌合抗體，其包含抗原結合區及非免疫球蛋白區。本發明之抗原結合蛋白可以含有抗體及賦形劑之凍乾粉末形式提供，該等賦形劑可用醫藥學上可接受之載劑(例如無菌水)復原。此經復原之醫藥組合物可隨後皮下或靜脈內(例如藉由進一步稀釋)投與。本發明之抗原結合蛋白亦可以含有抗體、賦形劑及醫藥學上可接受之載劑之液體調配物形式提供。此液體醫藥組合物可隨後經皮下或靜脈內(例如藉由進一步稀釋)投與。術語「ABP」、「抗原結合蛋白」及「結合蛋白」在本文中可互換地使用。如本文所用，術語「肽」、「多肽」及「蛋白質」可互換地使用，且係指由肽鍵共價連接之胺基酸殘基構成之化合物。蛋白質或肽必須含有至少兩個胺基酸，且不限制可構成蛋白質或肽之序列之胺基酸的最大數目。多肽包括包含藉由肽鍵彼此接合

之兩個或更多個胺基酸之任何肽或蛋白質。如本文所用，該術語係指短鏈(其在此項技術中通常亦稱為例如肽、寡肽及寡聚物)及長鏈(其在此項技術中一般稱為蛋白質，其存在多種類型)。「多肽」包括例如生物活性片段、實質上同源多肽、寡肽、均二聚體、雜二聚體、多肽變異體、經修飾之多肽、衍生物、類似物、融合蛋白以及其他物質。多肽包括天然肽、重組肽、合成肽或其組合。

【0022】 如本文所用，術語「抗體變異體」意謂藉助於至少一個胺基酸修飾(例如藉由具有不同胺基酸側鏈)；在至少一個重鏈、輕鏈或此等之組合中之轉譯後修飾或其他修飾而不同於親本抗體之抗體，其導致相對於親本抗體之結構變化(例如不同胺基酸側鏈、不同轉譯後修飾或其他修飾)。結構變化可直接藉由此項技術中熟知之多種方法(諸如LC-MS、直接定序)直接測定或經由諸如等電聚焦及其類似方法間接測定。此類方法為一般熟習此項技術者所熟知的。

【0023】 如本文所用，術語「抗原決定基」係指與特定結合域接觸之抗原部分。抗原決定基可為線性或構形/非連續的。構形或非連續抗原決定基包含由其他序列隔開之胺基酸殘基，亦即在抗原之一級序列中不呈連續序列形式。儘管殘基可來自肽鏈之不同區，但其在抗原之三維結構中極為接近。在多聚抗原之情況下，構形或非連續抗原決定基可包括來自不同肽鏈之殘基。包含於抗原決定基內之特定殘基可經由電腦建模程式或經由三維結構來確定，該等三維結構經由此項技術中已知之方法(諸如X射線結晶)獲得。如本文所考慮，術語抗原決定基包括對可由抗原結合蛋白或域(諸如糖基化蛋白之糖部分)識別之多肽的轉譯後修飾。

【0024】 如本文所用，術語「經分離的」意謂自天然狀態改變或移

除。舉例而言，天然存在於活的動物中之核酸或肽並非「經分離的」，但自其天然狀態之共存物質部分或完全隔開之相同核酸或肽為「經分離的」。經分離之核酸或蛋白質可以實質上純化形式存在，或可存在於諸如宿主細胞之非原生環境中。

【0025】 CD96 (分化叢集96)，亦稱為觸感，為表現於T細胞及NK細胞上之受體，與CD226 (DNAM01)共有序列相似性，且為屬於免疫球蛋白超家族之1型跨膜醣蛋白。

【0026】 人類CD96具有3種同功異型物：兩個膜(V1；V2)及可溶形式。較長V1同功異型物為MW為65,634 Da之585胺基酸蛋白。較短同功異型物V2 (569 aa)之MW為63,888 Da。V2藉由具有第二域之Ig摺疊之短缺失而不同於V1。據報導，CD96之第一域含有CD155結合所需之一或多個抗原決定基，而第二域調節結合之量值/強度。CD96V2與CD155之結合比CD96V1與CD155之結合強得多，且除急性骨髓白血病AML (細胞)之外亦為主要表現形式。關於CD96之可溶形式(sCD96)幾乎不知道。已報導在健康供體血液(1-3 ng/ml)中偵測到sCD96，在B型肝炎病毒(HBV) HBV/肝硬化患者中偵測到較高含量。

【0027】 基於正常人類組織之mRNA分析，在造血細胞中觀測到CD96之最高表現(偵測CD96之V1及V2兩者之探針)。亦在含有大量淋巴細胞之組織(諸如脾、肺、甲狀腺及小腸)中觀測到CD96表現。在造血細胞中，CD96在T細胞及NK細胞中為最豐富的，在一些B細胞中具有較低表現。類似於CD96，TIGIT及CD226在造血細胞中最豐富，且在T細胞及NK細胞兩者中表現。CD226亦於習知DC細胞中表現。配位體CD155展示人類正常組織中之廣泛表現模式且亦於DC細胞及巨噬細胞(抗原呈現細

胞)中表現。CD155不在T細胞或NK細胞中表現。

【0028】 抗原結合蛋白-目標抗原相互作用之結合親和力(KD)可為1 mM或更小、100 nM或更小、10 nM或更小、2 nM或更小或1 nM或更小。替代地，KD可在5 nM與10 nM之間；或在1 nM與2 nM之間。KD可在1 pM與500 pM之間；或在500 pM與1 nM之間。舉例而言，某些適用的此類變異體具有至少約40 nM或至少約35 nM或至少約30 nM，例如約10 pM至約30 nM之結合親和力(KD)。

【0029】 抗原結合蛋白之結合親和力係藉由締合常數(Ka)及解離常數(Kd) ($KD=Kd/Ka$)確定。結合親和力可藉由BIAcore™量測，例如藉由將測試抗體捕捉至蛋白A塗佈之感測器表面上且使目標抗原在此表面上流動。替代地，結合親和力可藉由FORTEBIO量測，例如藉由將測試抗體受體捕捉至蛋白A塗佈之針且使目標抗原在此表面上流動。替代地，結合親和力(KD)可藉由使用MSD-SET分析(MSD溶液平衡滴定)量測，例如其中將測試抗體滴定至標準物結合MSD培養盤上且使用MSD SECTOR IMAGER偵測。MSD-SET確定溶液相、抗體之平衡親和力。此已知方法依賴於在滴定之一系列抗體濃度中偵測平衡狀態下之游離抗原。

【0030】 Kd可為 1×10^{-3} Ms⁻¹或更小、 1×10^{-4} Ms⁻¹或更小，或 1×10^{-5} Ms⁻¹或更小。Kd可在 1×10^{-5} Ms⁻¹與 1×10^{-4} Ms⁻¹之間；或在 1×10^{-4} Ms⁻¹與 1×10^{-3} Ms⁻¹之間。緩慢Kd可導致抗原結合蛋白-目標抗原複合物之緩慢解離及目標抗原之改良之中和。

【0031】 如本文所用，術語「特異性抗原結合活性」意謂如例如藉由表面電漿子共振(Surface Plasmon Resonance；SPR)所量測之抗原結合活性。CD96特異性結合活性可藉由SPR使用BIAcore™儀器測定，例如

在結合模式中進行。其為結合活性除以樣品中之總蛋白含量。

【0032】 本文所用之術語「VH」及「VL」分別係指抗原結合蛋白之重鏈可變區及輕鏈可變區。

【0033】 「CDR」定義為抗原結合蛋白之互補決定區胺基酸序列。此等為免疫球蛋白重鏈及輕鏈之高變區。在免疫球蛋白之可變部分中存在三個重鏈及三個輕鏈CDR (或CDR區)。因此，如本文所用，「CDR」係指所有三個重鏈CDR、所有三個輕鏈CDR、所有重鏈及輕鏈CDR或至少一個CDR，且其中至少一個CDR為CDRH3。構架區遵循此等CDR區中之每一者。可接受之重鏈可變區及輕鏈可變區構架1、構架2及構架3區由一般熟習此項技術者容易地識別。可接受之重鏈恆定區(包括鉸鏈區)及輕鏈恆定區同樣由一般熟習此項技術者容易地識別。可接受之抗體同型類似地由一般熟習此項技術者容易地識別。

【0034】 在本說明書通篇中，可變域序列及全長抗體序列中之胺基酸殘基根據Kabat編號規約編號。類似地，本說明書中所用之術語「CDR」、「CDRL1」、「CDRL2」、「CDRL3」、「CDRH1」、「CDRH2」、「CDRH3」遵循Kabat編號規約。

【0035】 熟習此項技術者將清楚，存在可變域序列及全長抗體序列中之胺基酸殘基之替代編號規約。亦存在CDR序列之替代編號規約，例如根據Chothia編號規約所陳述之彼等編號規約。抗體之結構及蛋白質摺疊可意謂認為其他殘基係CDR序列之一部分且技術人員將如此理解。

【0036】 可供技術人員使用之CDR序列之其他編號規約包括「AbM」(University of Bath)及「contact」(University College London)方法。可確定使用Kabat、Chothia、AbM及contact方法中之至少兩者之

最小重疊區以提供「最小結合單元」。最小結合單元可為CDR之子部分。

【0037】 下表1表示使用各CDR或結合單元之各編號規約之一種定義。Kabat編號方案用於表1中以對可變域胺基酸序列進行編號。應注意，某些CDR定義可視所使用之個別公開案而變化。

表1

	Kabat CDR	Chothia CDR	AbM CDR	Contact CDR	最小結合單元
H1	31-35/35A/35B	26-32/33/34	26-35/35A/35B	30-35/35A/35B	31-32
H2	50-65	52-56	50-58	47-58	52-56
H3	95-102	95-102	95-102	93-101	95-101
L1	24-34	24-34	24-34	30-36	30-34
L2	50-56	50-56	50-56	46-55	50-55
L3	89-97	89-97	89-97	89-96	89-96

【0038】 本發明之一個實施例為CD96結合蛋白，其包含：(a) (i) CDR中之任一者或組合，該等CDR係選自SEQ ID NO: 2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90及94之CDRH1、CDRH2、CDRH3，及/或選自SEQ ID NO: 1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、65、69、73、77、81、85、89及93之CDRL1、CDRL2、CRDL3；或(ii) (i)之CDR變異體，其中該變異體具有1、2或3個胺基酸修飾；或(b) VH區，其包含與SEQ ID NO: 2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90或94之序列至少80%一致(或至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5 %一致)之序列；及/或VL區，其包含與SEQ ID NO: 1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、65、69、73、77、81、85、89或93之序列至少80%一致之序列。

【0039】 在另一實施例中，CD96結合蛋白包含：(a) (i) CDR中之

任一者或組合，該等CDR係選自SEQ ID NO: 2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90及94之CDRH1、CDRH2、CDRH3，及/或選自SEQ ID NO: 1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、65、69、73、77、81、85、89及93之CDRL1、CDRL2、CDRL3；或(ii) (i)之CDR變異體，其中該變異體具有1、2或3個胺基酸修飾；或(b) VH區，其包含SEQ ID NO: 2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90或94之序列；及/或VL區，其包含與SEQ ID NO: 1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、45、49、53、57、61、65、69、73、77、81、85、89或93之序列至少80%一致(或至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5 %一致)之序列。

【0040】 本發明之另一實施例為描述於前述態樣中之CD96結合蛋白，其包含選自SEQ ID NO: 105-125之CDRH1；選自SEQ ID NO: 126-146之CDRH2；及/或選自SEQ ID NO: 147-150之CDRH3；選自SEQ ID NO: 97-98之CDRL1；選自SEQ ID NO: 99-100之CDRL2；及/或選自SEQ ID NO: 101-104之CDRL3。

【0041】 本發明之另一實施例為描述於前述態樣中之任一者中之CD96結合蛋白，其中結合蛋白包含與SEQ ID NO: 147、148、149或150 100%一致之CDRH3。

【0042】 本發明之另一實施例為描述於前述態樣中之任一者中之CD96結合蛋白，其包含與SEQ ID NO: 105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、

122、123、124或125 100%一致之CDRH1；與SEQ ID NO: 126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145或146 100%一致之CDRH2；及/或與SEQ ID NO: 147、148、149或150 100%一致之CDRH3；與SEQ ID NO: 97或98 100%一致之CDRL1；與SEQ ID NO: 99或100 100%一致之CDRL2；及/或與SEQ ID NO: 101、102、103或104 100%一致之CDRL3。

【0043】 本發明之另一實施例為描述於前述態樣中之任一者中之CD96結合蛋白，其中所有6個CDR存在於結合蛋白中。

【0044】 本發明之另一實施例為描述於前述態樣中之任一者中之CD96結合蛋白，其包含SEQ ID NO: 115之CDRH1；SEQ ID NO: 145之CDRH2；及SEQ ID NO: 147之CDRH3；及/或SEQ ID NO: 97之CDRL1；SEQ ID NO: 99之CDRL2；及SEQ ID NO: 101之CDRL3。

【0045】 本發明之另一實施例為描述於前述態樣中之任一者中之CD96結合蛋白，其中結合蛋白包含：與SEQ ID NO: 86 75%一致之VH區；及/或與SEQ ID NO: 85 75%一致之VL區(或與此等序列至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%一致)。本發明之另一態樣為描述於前述態樣中之任一者中之CD96結合蛋白，其中結合蛋白包含：與SEQ ID NO: 86 100%一致之VH區；及/或與SEQ ID NO: 85 100%一致之VL區。

【0046】 在本發明之一個實施例中，本發明提供一種CD96結合蛋白，其包含如本文所描述之CDR中之任一者(單獨或以所描述之組合形式)且亦包含可與Fc γ 受體結合及/或可促進IFN γ 釋放之Fc區。此類Fc區可為

野生型IgG1Fc。

【0047】 在本發明之一個實施例中，本發明提供一種CD96結合蛋白，其包含如本文所描述之VH區中之任一者(單獨或以所描述之組合形式)且亦包含可與Fc γ 受體結合及/或可促進IFN γ 釋放之Fc區。此類Fc區可為野生型IgG1Fc。

【0048】 在本發明之一個實施例中，本發明提供一種CD96結合蛋白，其包含如本文所描述之VL區中之任一者(單獨或以所描述之組合形式)且亦包含可與Fc γ 受體結合及/或可促進IFN γ 釋放之Fc區。此類Fc區可為野生型IgG1Fc。

【0049】 本發明之另一實施例為如前述態樣中之任一者中所描述之CD96結合蛋白，其為抗體，其中結合蛋白包含：與SEQ ID NO: 165 75%一致(或至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%一致)之(完整)重鏈；及/或與SEQ ID NO: 166 75%一致(或至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5 %一致)之(完整)輕鏈。

【0050】 本發明之另一態樣為描述於前述態樣中之任一者中之CD96結合蛋白，其中結合蛋白包含：與SEQ ID NO: 86 100%一致之VH區；及/或與SEQ ID NO: 85 100%一致之VL區。

【0051】 本發明之另一態樣為描述於前述態樣中之任一者中之CD96結合蛋白，其為抗體，且其中結合蛋白包含：與SEQ ID NO: 165之胺基酸序列100%一致之(完整)重鏈；及/或與SEQ ID NO: 166 (CDR在SEQ ID NO 165及166中為加下劃線的)之胺基酸序列100%一致之(完整)輕鏈；或其為與CD96結合之抗體且其中重鏈由SEQ ID NO: 167之核酸序

列編碼及/或輕鏈由SEQ ID NO: 168之核酸序列編碼。

【0052】 本發明之另一態樣為描述於前述態樣中之任一者中之CD96結合蛋白，其為抗體，且其中結合蛋白包含：與SEQ ID NO: 170之胺基酸序列100%一致之(完整)重鏈；及/或與SEQ ID NO: 169 (CDR為加下劃線的)之胺基酸序列100%一致之(完整)輕鏈或其為與CD96結合之抗體，且其中重鏈由SEQ ID NO: 172之核酸序列編碼及/或輕鏈由SEQ ID NO: 171之核酸序列編碼。

【0053】 本發明之另一態樣為描述於前述態樣中之任一者中之CD96結合蛋白，其為抗體，且其中結合蛋白包含：與SEQ ID NO: 174之胺基酸序列100%一致之(完整)重鏈；及/或與SEQ ID NO: 173 (CDR為加下劃線的)之胺基酸序列100%一致之(完整)輕鏈或其為與CD96結合之抗體，且其中重鏈由SEQ ID NO: 176之核酸序列編碼及/或輕鏈由SEQ ID NO: 175之核酸序列編碼。

【0054】 本發明包括與本文所描述之胺基酸序列中之任一者100%一致之結合蛋白，且亦包括本文所描述之胺基酸序列之變異體的蛋白質，例如與本文中之序列至少75%一致或至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%一致之序列。

【0055】 本發明亦包括編碼本發明之結合蛋白之核酸，包括與本文所描述之核酸序列中之任一者100%一致之核酸且亦包括本文所描述之序列之變異體的核酸，例如與本文中之序列至少75%一致或至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%一致之序列。

【0056】 具有本申請案中所提供之胺基酸序列之CDR及可變區對

CD96之結合親和力等於或優於CD155之結合親和力，及/或為可防止或取代CD155與CD96結合之可變區(可用於測定此之結合分析之實例在本文實例1及2中闡述)。本文所描述之序列之適用變異體為其中可變區對CD96之結合親和力等於或優於CD155之結合親和力，或可防止或取代CD155與CD96結合之變異體(可用於測定此結合分析之實例在本文實例1及2中闡明)。舉例而言，當例如藉由如本文中詳述之MSD-SET分析測定結合親和力時，某些適用的此類變異體具有至少約40 nM或至少約35 nM或至少約30 nM，例如約10 pM至約30 nM之結合親和力(KD)。

【0057】 根據本發明之適用的CD96結合蛋白(諸如抗體)可包含此類可變區且亦包含如本文所描述之Fc區，其中該Fc區可與Fc γ 受體結合及/或可促進IFN γ 釋放。根據本發明之此類Fc區為野生型IgG1Fc或其功能變異體(例如Fc失能變異體，該區可與Fc γ 受體結合及/或可促進IFN γ 釋放)。因此，本發明之CDR及/或可變區中之任一者可與本發明之Fc區(例如野生型IgG1Fc或其功能變異體)組合。

【0058】 本發明之另一實施例為描述於前述態樣中之任一者中之CD96結合蛋白，其中結合蛋白包含合成多肽、人類化序列或嵌合序列。

【0059】 如本文所用，術語「保守序列修飾」旨在指不顯著影響或改變含有胺基酸序列之抗體或抗體片段之結合特徵的胺基酸修飾。此類保守修飾包括胺基酸取代、添加及缺失。修飾可藉由此項技術中已知之標準技術(諸如定點突變誘發及PCR介導之突變誘發)引入本發明之抗體或抗體片段中。保守胺基酸取代為胺基酸殘基經具有類似側鏈之胺基酸殘基置換之取代。此項技術中已限定具有類似側鏈之胺基酸殘基家族。此等家族包括具有鹼性側鏈(例如離胺酸、精胺酸、組胺酸)、酸性側鏈(例如天冬胺

酸、麩胺酸)、不帶電極性側鏈(例如甘胺酸、天冬醯胺、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸、色胺酸)、非極性側鏈(例如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸)、 β 分支鏈側鏈(例如蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸)及芳族側鏈(例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)之胺基酸。

【0060】術語「域」係指摺疊蛋白質結構，其保持其三級結構而獨立於蛋白質之其餘部分。一般而言，域負責蛋白質之離散功能特性，且在許多情況下，在蛋白質及/或域之剩餘部分無功能缺失之情況下，可將域添加、移除或轉移至其他蛋白質。

【0061】術語「核酸」或「聚核苷酸」係指去氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA)及其呈單股或雙股形式之聚合物。除非明確限制，否則該術語涵蓋含有天然核苷酸之已知類似物的核酸，該等已知類似物具有與參考核酸類似的結合特性且以與天然存在之核苷酸類似的方式代謝。除非另外指示，否則特定核酸序列亦隱含地涵蓋其經保守修飾之變異體(例如，簡併密碼子取代)、對偶基因、直系同源物、SNP及互補序列以及明確指示之序列。特定言之，簡併密碼子取代可藉由產生一或多個(或所有)所選擇之密碼子之第三位置經混合鹼基及/或脫氧肌苷殘基取代之序列實現(Batzer等人, *Nucleic Acid Res.* 19:5081 (1991)；Ohtsuka等人, *J. Biol. Chem.* 260:2605-2608 (1985)；及Rossolini等人, *Mol. Cell. Probes* 8:91-98 (1994))。

【0062】本發明之一個實施例為編碼描述於前述實施例中之任一者中之CD96結合蛋白的核酸序列。

【0063】本發明之另一實施例為描述於前述實施例中之核酸序列，

其中該序列包含編碼重鏈之SEQ ID NO 4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84、88、92或96；及/或編碼輕鏈之SEQ ID NO: 3、7、11、15、19、23、27、31、35、39、43、47、51、55、59、63、67、71、75、79、83、87、91或95。本發明之另一實施例為包含描述於前述實施例中之任一者中之核酸的表現載體。

【0064】 本文所描述之組合物可藉由多種習知技術產生。舉例而言，組合物可在重組表現系統中表現且自重組表現系統純化。在一個實施例中，組合物係藉由在適用於表現描述於前述實施例中之任一者中之CD96結合蛋白之條件下培養宿主細胞之方法產生，其中該組合物經表現且視情況經純化，並且視情況調配於醫藥組合物內。

【0065】 可使用多種不同表現系統及純化方案以產生組合物。一般而言，宿主細胞經編碼抗體之重組表現載體轉型。可採用廣泛範圍之宿主細胞，包括哺乳動物來源之真核細胞株(例如CHO、Perc6、HEK293、HeLa、NS0)。適合的宿主細胞包括哺乳動物細胞，諸如CHO(例如CHOK1及CHO-DG44)。

【0066】 宿主細胞可為經分離之宿主細胞。宿主細胞通常不為多細胞生物體(例如植物或動物)之一部分。宿主細胞可為非人類宿主細胞。

【0067】 適用於真核或哺乳動物細胞宿主之適當選殖及表現載體及選殖方法為此項技術中已知的。

【0068】 細胞可在促進抗體表現之條件下培養。舉例而言，生產用生物反應器用於培養細胞。生產用生物反應器體積可為：(i)約20,000公升、約10,000公升；約5,000公升；約2,000公升；約1,000公升；或約500

公升；或(ii)在500公升與20,000公升之間；在500公升與10,000公升之間；在500公升於5,000公升之間；在1,000公升與10,000公升之間或在2,000公升與10,000公升之間。舉例而言，細胞可在約6.75至pH 7.00之pH下在生產用生物反應器中培養。替代地，細胞可在生產用生物反應器中培養約12至約18天。替代地，細胞可在約6.75至pH 7.00之pH下在生產用生物反應器中培養約12至約18天。此培養步驟可幫助控制去醯胺抗體變異體之含量，例如減少去醯胺抗體變異體之含量。

【0069】組合物可藉由習知蛋白質純化程序回收及純化。舉例而言，可直接自培養基收集組合物。細胞培養基之收集可經由澄清，例如藉由離心及/或深度過濾進行。隨後純化回收之組合物以確保足夠純度。

【0070】本發明之另一實施例為重組宿主細胞，其包含描述於前述實施例中之任一者中之核酸序列或表現載體。本發明之另一實施例為用於產生CD96結合蛋白之方法，其包含在適用於表現該一或多個核酸序列或一或多個載體之條件下培養如前述實施例中所描述之宿主細胞，由此產生包含CD96結合蛋白之多肽。本發明之另一實施例為藉由前述實施例中所描述之產生方法產生之CD96結合蛋白。本發明之另一實施例在經工程改造以表現描述於前述實施例中之任一者中之CD96結合蛋白的細胞株中。

【0071】查詢核酸序列與主題核酸序列之間的「百分比一致性」為「一致性」值(表示為百分比)，當在進行成對BLASTN對比後主題核酸序列具有與查詢核酸序列之100%查詢覆蓋度時，該「一致性」值藉由BLASTN演算法計算。查詢核酸序列與主題核酸序列之間的此類成對BLASTN比對係藉由使用適用於National Center for Biotechnology Institute網站(其中低複雜度區之過濾器關閉)之BLASTN演算法之預設設

置執行。重要的是，查詢核酸序列可由在本文中之一或多個申請專利範圍內識別之核酸序列描述。

【0072】 查詢胺基酸序列與主體胺基酸序列之間的「百分比一致性」為「一致性」值(表示為百分比)，當在進行成對BLASTP比對後主題胺基酸序列具有與查詢胺基酸序列之100%查詢覆蓋率時，該「一致性」值藉由BLASTP演算法計算。查詢胺基酸序列與主題胺基酸序列之間的此類成對BLASTP比對係藉由使用適用於National Center for Biotechnology Institute網站(其中低複雜度區之過濾器關閉)之BLASTP演算法之預設設置執行。重要的是，查詢胺基酸序列可由在本文中之一或多個申請專利範圍內識別之胺基酸序列描述。

【0073】 查詢序列可與主題序列100%一致，或其相比於主題序列可包括至多整數數目個胺基酸或核苷酸變化，使得%一致性小於100%。舉例而言，查詢序列與主題序列至少為50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致。此類變化包括至少一個胺基酸缺失、取代(包括保守性及非保守性取代)或插入，且其中該等變化可出現在查詢序列之胺基末端或羧基末端位置或彼等末端位置之間之任何地方，其單獨穿插於查詢序列內之胺基酸或核苷酸中間或查詢序列內之一或多個連續基團內。

【0074】 如本文所用之「序列一致性」為兩個或更多個胺基酸序列或兩個或更多個核酸序列之間的相關性程度，如藉由比較序列所測定。序列比較及序列一致性測定可使用數學演算法實現；熟習此項技術者應瞭解可用於比對兩個序列且測定其之間的一致性百分比的電腦程式。熟習此項技術者將瞭解，不同演算法可產生稍微不同的結果。

【0075】如本文相對於抗體所用，術語「特異性結合」及其文法變化形式意謂識別特異性抗原且與特異性抗原結合，但基本上不識別或結合樣品中之其他分子的抗體或抗體片段。舉例而言，與來自一種物種之抗原特異性結合之抗體亦可與來自一或多種物種之抗原結合。然而，此類跨物種反應性自身並不改變抗體特異性分類。在另一個實例中，與抗原特異性結合之抗體亦可與抗原之不同等位基因形式結合。然而，此類交叉反應性自身並不改變抗體特異性分類。在一些情況下，可參考抗體、蛋白質或肽與第二化學物質之相互作用使用術語「特異性結合 (specific binding/specifically binding)」來意謂相互作用視化學物質上特定結構(例如抗原決定子或抗原決定基)之存在而定；舉例而言，抗體識別且與特定蛋白質結構結合而非與一般蛋白質結合。若抗體對抗原決定基「A」具有特異性，則在含有標記「A」及抗體之反應物中，含有抗原決定基A (或游離未經標記之A)之分子的存在將減少與抗體結合之標記A的量。

【0076】如本文所用之術語「醫藥組合物」意謂著適用於投與患者之組合物。

【0077】本文所描述之醫藥組合物可包含如本文所描述之CD96結合蛋白之純化製劑。

【0078】舉例而言，醫藥製劑可包含如本文所描述之CD96結合與醫藥學上可接受之載劑組合的純化製劑。

【0079】典型地，此類醫藥組合物包含醫藥學上可接受之載劑，如已知且由可接受之醫藥實踐所調用。此類載劑之實例包括視情況用適合的緩衝液緩衝至5至8範圍內之pH的滅菌載劑，諸如生理鹽水、林格氏溶液或右旋糖溶液。

【0080】醫藥組合物可藉由注射或輸注(例如靜脈內、腹膜內、皮內、皮下、肌肉內或門靜脈內)投與。此類組合物適合地不含可見粒狀物質。醫藥組合物可包含介於1 mg至10 g之間的抗原結合蛋白，例如介於5 mg與1 g之間的抗原結合蛋白。替代地，組合物可包含介於5 mg與500 mg之間的抗原結合蛋白，例如介於5 mg與50 mg之間。

【0081】用於製備此類醫藥組合物之方法為熟習此項技術者熟知的。醫藥組合物可包含1 mg至10 g之間的呈單位劑型之抗原結合蛋白，視情況連同使用說明書。醫藥組合物可經凍乾(冷凍乾燥)以用於復原，隨後根據熟習此項技術者熟知或顯而易知的方法投與。在抗體具有IgG1同型之情況下，可向醫藥組合物中添加銅之螯合劑，諸如檸檬酸鹽(例如檸檬酸鈉)或EDTA或組胺酸以降低此同型之抗體之銅介導之降解的程度。醫藥組合物亦可包含增溶劑(諸如精胺酸)、界面活性劑/抗凝集劑(諸如聚山梨醇酯80)及惰性氣體(諸如氮氣)以替換小瓶頂部空間氧氣。

【0082】在本發明之一個實施例中，醫藥組合物包含如前述實施例中之任一者中所描述之CD96結合蛋白及醫藥學上可接受之賦形劑。本發明之另一實施例為包含治療有效量之如前述實施例中之任一者中所描述之CD96結合蛋白的醫藥組合物。

【0083】如本文所用，術語「抗腫瘤作用」係指可藉由腫瘤生長速率降低、腫瘤體積減小、腫瘤細胞數目減少、癌轉移數目減少、預期壽命增加或與癌病狀相關之各種生理學症狀改善體現的生物作用。「抗腫瘤作用」亦可藉由本發明之肽、聚核苷酸、細胞及抗體阻止腫瘤之首次出現的能力來體現。

【0084】如本文所用，術語「癌症」、「贅瘤」及「腫瘤」可互換地

使用，且在單數或複數形式下，係指經歷使其對於宿主生物體為病理的惡性轉化的細胞。在特定實施例中，可由經考慮之組合物及方法靶向之細胞的說明性實例包括(但不限於)以下癌症：滑膜肉瘤、非小細胞肺癌(non-small-cell lung carcinoma；NSCLC)、黏液樣圓細胞脂肪肉瘤(myxoid round cell liposarcoma；MRCLS)及多發性骨髓瘤(multiple myeloma；MM)。原發癌細胞可藉由公認技術，尤其組織學檢查容易地區別於非癌細胞。如本文所用，癌細胞之定義不僅包括原發癌細胞，而且包括來源於癌細胞祖先之任何細胞。此包括轉移癌細胞及來源於癌細胞之活體外培養物及細胞株。當提及通常表現為實體腫瘤之一種類型的癌症時，「臨床上可偵測」腫瘤為例如藉由諸如電腦斷層攝影(computed tomography；CT)掃描、磁共振成像(magnetic resonance imaging；MRI)、X射線超音波或物理檢驗觸診基於腫瘤塊可偵測及/或由於可獲自患者之樣品中之一或多個癌症特異性抗原之表現而可偵測的腫瘤。腫瘤可為造血性(或血液科或血液學或血液相關)癌症，舉例而言，來源於血球或免疫細胞之癌症，其可稱為「液體腫瘤」。基於血液腫瘤之臨床病狀之特定實例包括白血病，諸如慢性骨髓細胞性白血病、急性骨髓細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病及急性淋巴球性白血病；漿細胞惡性病，諸如多發性骨髓瘤、MGUS及瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)；淋巴瘤，諸如非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤；及其類似者。

【0085】 癌症可為其中呈現異常數目之母細胞或非所要細胞增殖或診斷為血液癌(包括淋巴惡性病及骨髓惡性病兩者)的任何癌症。骨髓惡性病包括(但不限於)：急性骨髓(或骨髓細胞性或骨髓性或骨髓母細胞性)白

血病(未分化或分化型)、急性前髓(或前髓細胞性或前髓性或前髓母細胞性)白血病、急性骨髓單核細胞性(或骨髓單核母細胞性)白血病、急性單核細胞性(或單核母細胞性)白血病、紅白血病及巨核細胞性(或巨核母細胞性)白血病。此等白血病可一起被稱為急性骨髓(或骨髓細胞性或骨髓性)白血病(AML)。骨髓惡性病亦包括骨髓增生病(MPD)，其包括(但不限於)：慢性骨髓性(或骨髓)白血病(CML)、慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)、原發性血小板增多症(或血小板增多)及真性紅細胞增多症(polcythemia vera；PCV)。骨髓惡性病亦包括骨髓發育不良(或骨髓發育不良症候群或MDS)，其可稱為頑抗性貧血(refractory anemia；RA)、母細胞過多引發之頑抗性貧血(refractory anemia with excess blasts；RAEB)及轉化中之母細胞過多引發之頑抗性貧血(refractory anemia with excess blasts in transformation；RAEBT)；以及含或不含原因不明性骨髓細胞化生(agnogenic myeloid metaplasia)之骨髓纖維化(MFS)。

【0086】造血癌症亦包括淋巴惡性病，其可影響淋巴結、脾、骨髓、末梢血液及/或結外部位。淋巴癌症包括B細胞惡性病，其包括(但不限於)B細胞非霍奇金氏淋巴瘤(B-NHL)。B-NHL可為惰性(或低級)、中間級(或侵襲性)或高級(極具侵襲性)的。惰性B細胞淋巴瘤包括濾泡性淋巴瘤(follicular lymphoma；FL)；較小淋巴球性淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma；SLL)；包括結MZL、結外MZL、脾MZL及脾MZL與絨毛狀淋巴細胞之邊緣區淋巴瘤(marginal zone lymphoma；MZL)；淋巴漿細胞淋巴瘤(lymphoplasmacytic lymphoma；LPL)；及黏膜相關之淋巴組織(MALT或結外邊緣區)淋巴瘤。中間級B-NHL包括含或不含白血病介入之套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma；MCL)、彌漫性大細胞淋巴瘤

(diffuse large cell lymphoma ; DLBCL)、濾泡大細胞(或3級或3B級)淋巴瘤及原發性縱隔淋巴瘤(primary mediastinal lymphoma ; PML)。高級B-NHL包括伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma ; BL)、伯基特樣淋巴瘤、小無裂細胞淋巴瘤(small non-cleaved cell lymphoma ; SNCCL)及淋巴母細胞淋巴瘤。其他B-NHL包括免疫母細胞淋巴瘤(或免疫細胞瘤)、原發性滲出性淋巴瘤、HIV相關(或AIDS相關)之淋巴瘤、及移植後淋巴增生病(post-transplant lymphoproliferative disorder ; PTLD)或淋巴瘤。B細胞惡性病亦包括(但不限於)：慢性淋巴球性白血病(慢性淋巴球性白血病(CLL)、前淋巴球性白血病(PLL)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(WM)、毛細胞白血病(HCL)、大顆粒淋巴細胞(LGL)白血病、急性淋巴(或淋巴球性或淋巴母細胞性)白血病及卡斯爾曼疾病(Castleman's disease)。NHL亦可包括T細胞非霍奇金氏淋巴瘤(T-NHL)，其包括(但不限於)：非特指型(not otherwise specified ; NOS)T細胞非霍奇金氏淋巴瘤、外周T細胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma ; PTCL)、多形性大細胞淋巴瘤(ALCL)、血管免疫母細胞淋巴病症(AILD)、鼻型自然殺手(NK)細胞/T細胞淋巴瘤、 γ/δ 淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、蕁樣黴菌病及塞紮萊症候群(Sezary syndrome)。

【0087】 造血癌症亦包括霍奇金氏淋巴瘤(或疾病)，包括典型霍奇金氏淋巴瘤、結節硬化性型霍奇金氏淋巴瘤、混合細胞型霍奇金氏淋巴瘤、淋巴細胞主導型(LP)霍奇金氏淋巴瘤、結節LP霍奇金氏淋巴瘤及淋巴細胞缺乏型霍奇金氏淋巴瘤。造血癌症亦包括漿細胞疾病或癌症，諸如包括和緩性MM之多發性骨髓瘤(MM)、意義不明(或未知或不明確)單株球蛋白症(MGUS)、漿細胞瘤(骨、髓外)、淋巴漿細胞淋巴瘤(LPL)、瓦爾登

斯特倫巨球蛋白血症、漿細胞白血病及原發性澱粉樣變性(AL)。造血癌症亦可包括額外造血細胞之其他癌症，該等造血細胞包括多形核白血球(或嗜中性白血球)、嗜鹼性球、嗜酸性球、樹突狀細胞、血小板、紅血球及自然殺手細胞。包括本文中稱為「造血細胞組織」之造血細胞之組織包括骨髓；末梢血液；胸腺；及周邊淋巴組織，諸如脾、淋巴結、與黏膜相關之淋巴組織(諸如與腸道相關之淋巴組織)、扁桃體、派伊爾氏淋巴集結(Peyer's patches)及闌尾，以及與其他黏膜相關之淋巴組織，例如支氣管內膜。

【0088】 在一個實施例中，可藉由本發明之結合蛋白治療之癌症可包括實體腫瘤(例如復發性、轉移性或實體腫瘤)。此類實體腫瘤之實例包括卵巢、肺(例如NSCLC)、胃、膀胱、結腸直腸、肝(例如HCC)、腎(例如RCC)及頭頸部鱗狀細胞癌(head and neck squamous cell carcinoma；HNSCC)。

【0089】 如本文所用之術語「治療性」意謂治療及/或預防。藉由抑制、緩解或根除疾病病況來獲得治療作用。

【0090】 如本文所用之「治療有效量」或「有效量」意謂提供治療效益或預防效益，或將引起研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師正探尋之組織、系統或個體之生物學或醫學反應的量。治療有效量及治療方案通常憑經驗確定且可視諸如患者之年齡、體重及健康狀況及待治療之疾病或病症之因素而定。此類因素在主治醫師之見識內。

【0091】 如本文所用之術語「治療」及其文法變化形式意謂治療性療法。參考特定病狀，治療意謂：(1)改善或防止病狀之生物學表現中之一或多者的病狀；(2)干擾(a)產生病狀或引起病狀之生物學級聯中之一或

多個點或(b)病狀之生物學表現中之一或多者；(3)減輕症狀中之一或多者、與病狀或其治療相關之作用或副作用；(4)減緩病狀或病狀之生物學表現中之一或多者的進展；及/或(5)藉由持續被視為在緩和時段內表現不另經處理的緩和狀態的時段消除或減少病狀之生物學表現中之一或多者的不可偵測含量來治癒該病狀或病狀之生物學表現中之一或多者。熟習此項技術者應理解被視為特定疾病或病狀緩和之持續時間。籍此亦考慮預防性療法。熟習此項技術者應瞭解，「防止」不為絕對術語。在醫學中，「防止」應理解為係指藥物之預防性投與以基本上減輕病狀之可能性或嚴重程度或其生物學表現，或延遲此類病狀之發病或其生物學表現。舉例而言，當認為個體處於患上癌症之高風險下，諸如當個體具有深厚的癌症家族病史時或當個體已暴露於致癌物時，預防性療法係適當的。

【0092】術語「個體(individual/subject)」及「患者」在本文中可互換地使用。在一個實施例中，個體為哺乳動物，諸如靈長類動物，例如狨猴或猴，或人類。在另一實施例中，個體為人類。

【0093】向個體投與之抗原結合蛋白之劑量通常在個體體重之1 $\mu\text{g/kg}$ 至150 mg/kg 之間、在0.1 mg/kg 與100 mg/kg 之間、在0.5 mg/kg 與50 mg/kg 之間、在1 mg/kg 與25 mg/kg 之間、在約0.3 mg/kg 與約3 mg/kg 之間或在1 mg/kg 與10 mg/kg 之間。舉例而言，劑量可為10 mg/kg 、30 mg/kg 或60 mg/kg 。劑量亦可為10 mg/kg 至110 mg/mg 、15 mg/kg 至25 mg/kg 或15 mg/kg 至100 mg/kg 。抗原結合蛋白可例如非經腸、皮下、靜脈內或肌肉內投與。亦可在每個個體基礎上投與劑量，諸如約20 mg/個體 至約750 mg/個體 、約75 mg/個體 至約750 mg/個體 、約20 mg/個體 至約200 mg/個體 。劑量可為具有此等劑量範圍之任何離散子範圍。舉例而

言，劑量亦可在每個個體基礎上皮下投與，諸如約100 mg/個體(例如每四週一次)或300 mg/個體(或可皮下投與之其他劑量，限制條件為達成如同靜脈內投與大約相同或類似生物可用性-例如100 mg/個體之三劑以達成300 mg/個體之皮下投與總劑量)。

【0094】 本文所提供之任何類型之範圍包括所描述之特定範圍內之所有值及特定範圍之端點附近的值。

【0095】 必要時，本發明之抗體或抗原結合蛋白之有效日劑量(例如，作為醫藥組合物)可以兩劑、三劑、四劑、五劑、六劑或更多劑在一天內以適當間隔分開投與，視情況以單位劑型投與。

【0096】 劑量之投與可藉由經2小時至24小時，諸如2小時至12小時或2小時至6小時之時段緩慢連續輸注。此類投與可導致副作用減少。

【0097】 劑量之投與可視需要重複一或多次，例如每天三次、每天一次、每2天一次、一週一次、每14天一次、每月一次、每3個月一次、每4個月一次、每6個月一次或每12個月一次。抗原結合蛋白可藉由維持療法投與，例如一週一次持續6個月或更長時間之時段。抗原結合蛋白可藉由間歇性療法投與，例如持續3至6個月之時段且隨後不投與持續3至6個月，接著在循環中再次投與抗原結合蛋白持續3至6個月等。

【0098】 舉例而言，劑量可在每日投與以多次劑量形式皮下投與，每14天或每28天投與一次。在一個實施例中，組合物之劑量為每4週一次(28天) 100 mg。

【0099】 抗原結合蛋白可以使療法靶向特定部位之方式向個體投與。

【0100】 本發明之方法中之CD96結合蛋白可與一或多種其他治療

活性劑(諸如抗體、小分子抑制劑)組合使用或共投與，或與細胞療法組合使用。如本文所用之術語「共投與」意謂如本文所描述之CD96結合蛋白及已知適用於治療癌症(包括化學療法及輻射治療)之一或多種其他活性劑同時投與或分開依序投與之任何方式。如本文所用，術語一或多種其他活性劑包括已知當向需要治療癌症之患者投與時或當向需要治療癌症之患者投與時展現有利特性的任何化合物或治療劑。較佳地，若不同時投與，則化合物在彼此極接近之時間投與。此外，化合物是否以相同劑型投與並不重要，例如一種化合物可藉由注射投與且另一化合物可經口投與。

【0101】 典型地，相對於所治療之敏感腫瘤具有活性之任何抗贅生劑可在本發明中之癌症之治療中共投與。此類藥劑之實例可見於V.T. Devita, T.S. Lawrence及S.A. Rosenberg (編者), 第10版(2014年12月5日), Lippincott Williams & Wilkins Publishers 之 Cancer Principles and Practice of Oncology中。基於藥物及所涉及癌症之特殊特徵，一般熟習此項技術者將能夠辨別適用的藥劑之組合。適用於本發明之典型抗贅生劑包括(但不限於)：抗微管或抗有絲分裂劑；鉑配位錯合物；烷基化劑；抗生素劑；拓撲異構酶I抑制劑；拓撲異構酶II抑制劑；抗代謝物；激素及激素類似物；信號轉導路徑抑制劑；非受體酪胺酸激酶血管生成抑制劑；免疫治療劑；促凋亡劑；細胞週期信號傳導抑制劑；蛋白酶體抑制劑；熱休克蛋白抑制劑；癌症代謝抑制劑；及癌症基因療法劑。

【0102】 與本發明所揭示之CD96結合蛋白組合使用或共投與之一或多種其他活性成分之實例為抗贅生劑。抗贅生劑之實例包括(但不限於)：化學治療劑；免疫調節劑；免疫調節因子；及免疫刺激佐劑。

【0103】 本發明之CD96結合蛋白亦可與抗TIGIT抗體組合使用。此

類組合可進一步增強CD155/CD226活化。與抗TIGIT抗體之組合可用於治療實體腫瘤，諸如腎腫瘤，例如腎細胞癌(RCC)。此類抗TIGIT抗體之實例為替拉格魯單抗(tiragolumab)。

【0104】 抗微管或抗有絲分裂劑為在細胞週期之M或有絲分裂期期間對腫瘤細胞之微管具有活性之階段特異性藥劑。抗微管劑之實例包括(但不限於)雙萜及長春花生物鹼。

【0105】 鉑配位錯合物為非階段特異性抗癌劑，其與DNA相互作用。鉑錯合物進入腫瘤細胞，經歷水合作用，且與DNA形成股內及股間交聯，導致對腫瘤之有害生物作用。鉑配位錯合物之實例包括(但不限於)順鉑及卡鉑(carboplatin)。

【0106】 烷基化劑為非階段特異性抗癌劑及強親電子劑。典型地，烷基化劑藉由烷基化經由DNA分子之親核部分(諸如磷酸根、胺基、硫氫基、羥基、羧基及咪唑基)與DNA形成共價鍵。此類烷基化干擾核酸功能，導致細胞死亡。烷基化劑之實例包括(但不限於)：氮芥，諸如環磷醯胺、美法侖(melphalan)及苯丁酸氮芥(chlorambucil)；磺酸烷基酯，諸如白消安(busulfan)；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)；及三氮烯，諸如達卡巴嗪(dacarbazine)。

【0107】 抗生素抗贅生劑為非階段特異性藥劑，其與DNA結合或穿插。此作用干擾核酸之正常功能，導致細胞死亡。抗生素抗贅生劑之實例包括(但不限於)：放射菌素，諸如放線菌素D (dactinomycin)；蒽環黴素(anthracyclin)，諸如道諾黴素(daunorubicin)及小紅莓(doxorubicin)；以及博來黴素(bleomycin)。

【0108】 拓撲異構酶I抑制劑包括(但不限於)喜樹鹼。喜樹鹼之細胞

毒性活性被認為與其拓樸異構酶I抑制活性相關。

【0109】 拓樸異構酶II抑制劑包括(但不限於)表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)。表鬼臼毒素為來源於風茄植物之階段特異性抗贅生劑。表鬼臼毒素典型地在細胞週期之S及G2期中藉由與拓樸異構酶II及DNA形成三元錯合物而引起DNA股斷裂來影響細胞。股斷裂累積且隨之細胞死亡。表鬼臼毒素之實例包括但不限於依託泊苷(etoposide)及替尼泊甙(teniposide)。

【0110】 抗代謝物贅生劑為藉由抑制DNA合成或藉由抑制嘌呤或嘧啶鹼合成且由此限制DNA合成來作用於細胞週期之S期(DNA合成)的階段特異性抗贅生劑。因此，S期不繼續進行且隨之細胞死亡。抗代謝物抗贅生劑之實例包括(但不限於)：氟尿嘧啶(flourouracil)、甲胺喋呤、阿糖胞苷、巯基嘌呤、硫鳥嘌呤及吉西他濱(gemcitabine)。

【0111】 激素及激素類似物為治療其中一或多種激素與癌症之生長及/或生長缺乏之間存在關係的癌症的適用化合物。適用於癌症治療之激素及激素類似物之實例包括(但不限於)：腎上腺皮質類固醇，諸如普賴松及普賴蘇穩(prednisolone)；胺甾精及其他芳香酶抑制劑，諸如阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、維拉唑(vorazole)及依西美坦(exemestane)；孕酮，諸如乙酸甲地孕酮；雌激素、雄激素及抗雄激素，諸如氟他胺、尼魯胺(nilutamide)、比卡魯胺、乙酸環丙孕酮及5 α -還原酶，諸如非那雄安及度他雄胺；抗雌激素，諸如他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷諾昔酚(raloxifene)、曲洛昔芬(droloxifene)、艾多昔芬(iodoxyfene)，以及選擇性雌激素受體調節劑(SERMS)；及促性腺激素-釋放激素(GnRH)及其類似物(其刺激黃體生成激素(LH)及/或激濾

泡素(FSH)之釋放)、LHRH促效劑及諸如戈舍瑞林乙酸酯及亮丙瑞林(leuprolide)之拮抗劑。

【0112】 信號轉導路徑抑制劑為阻斷或抑制引起細胞內變化之化學過程的彼等抑制劑。如本文所用，此變化為細胞增殖或分化。適用於本發明之信號轉導抑制劑包括受體酪胺酸激酶、非受體酪胺酸激酶、SH2/SH3域阻斷劑、絲胺酸/蘇胺酸激酶、磷脂酰肌醇-3激酶、肌醇信號傳導及Ras致癌基因之抑制劑。

【0113】 若干蛋白質酪胺酸激酶催化各種蛋白質中參與細胞生長調節之特異性酪胺酸基之磷酸化。此類蛋白質酪胺酸激酶可大體上分類為受體或非受體激酶。

【0114】 受體酪胺酸激酶為具有細胞外配位體結合域、跨膜域及酪胺酸激酶域的跨膜蛋白。受體酪胺酸激酶參與細胞生長調節且一般稱為生長因子受體。已展示例如藉由過度表現或突變之許多此等激酶之不當或不受控活化(亦即異常激酶生長因子受體活性)引起不受控細胞生長。因此，此類激酶之異常活性與惡性組織生長有關。因此，此類激酶之抑制劑可提供癌症治療方法。生長因子受體包括例如表皮生長因子受體(epidermal growth factor receptor ; EGFr)、血小板衍生生長因子受體(platelet derived growth factor receptor ; PDGFr)、erbB2、erbB4、血管內皮生長因子受體(vascular endothelial growth factor receptor ; VEGFr)、具有免疫球蛋白樣及表皮生長因子同源域之酪胺酸激酶(TIE-2)、胰島素生長因子-I (IGFI)受體、巨噬細胞群落刺激因子(cfms)、BTK、ckit、cmet、纖維母細胞生長因子(FGF)受體、Trk受體(TrkA、TrkB及TrkC)、ephrin (eph)受體及RET原致癌基因。若干生長受體抑制劑處於研發中且包括配

位體拮抗劑、抗體、酪胺酸激酶抑制劑及反義寡核苷酸。抑制生長因子受體功能之生長因子受體及藥劑描述於例如 Kath J.C., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10(6):803-818 (2000) ; Shawver L.K.等人, *Drug Discov. Today*, 2(2): 50-63 (1997) ; 以及 Lofts, F. J.及 Gullick W.J., 「Growth factor receptors as targets.」 in *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy*, Kerr D.J.及 Workman P. (編者), (1994年6月27日), CRC Press 中。生長因子受體抑制劑之非限制性實例包括帕唑帕尼(pazopanib)及索拉非尼(sorafenib)。

【0115】並非生長因子受體激酶之酪胺酸激酶稱為非受體酪胺酸激酶。為抗癌藥之目標或潛在目標之適用於本發明之非受體酪胺酸激酶包括 cSrc、Lck、Fyn、Yes、Jak、cAbl、FAK (局部黏著斑激酶)、布魯東氏酪胺酸激酶(Brutons tyrosine kinase)及 Bcr-Abl。抑制非受體酪胺酸激酶功能之此類非受體激酶及藥劑描述於 Sinha S.及 Corey S.J., *J. Hematother. Stem Cell Res.*, 8(5): 465-480 (2004) 以及 Bolen, J.B., Brugge, J.S., *Annu. Rev. Immunol.*, 15: 371-404 (1997) 中。

【0116】SH2/SH3域阻斷劑為破壞多種酶或轉接蛋白(包括PI3-K p85次單元、Src家族激酶、轉接分子(Shc、Crk、Nck、Grb2)及Ras-GAP)中之SH2或SH3域結合的藥劑。作為抗癌藥之目標的SH2/SH3域論述於 Smithgall T.E., *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, 34(3): 125-32 (1995) 中。

【0117】絲胺酸/蘇胺酸激酶之抑制劑包括(但不限於)：MAP激酶級聯阻斷劑，其包括Raf激酶(rafk)、促分裂原或細胞外調節激酶(MEK)及細胞外調節激酶(ERK)之阻斷劑；蛋白激酶C家族成員阻斷劑，包括PKC

(α 、 β 、 γ 、 ε 、 μ 、 λ 、 ι 、 ζ)之阻斷劑；IkB激酶(IKKa、IKKb)；PKB家族激酶；AKT激酶家庭成員；TGF β 受體激酶；以及哺乳動物雷帕黴素目標(mTOR)抑制劑，包括(但不限於)雷帕黴素(FK506)及雷帕黴素類似物、RAD001或依維莫司(everolimus) (AFINITOR®)、CCI-779或坦羅莫司(temsirolimus)、AP23573、AZD8055、WYE-354、WYE-600、WYE-687及Pp121。絲胺酸/蘇胺酸激酶之抑制劑之實例包括(但不限於)：曲美替尼(trametinib)、達拉非尼(dabrafenib)及Akt抑制劑阿弗替布(afuresertib)及N-{(1S)-2-胺基-1-[(3,4-二氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-呋喃甲醯胺。

【0118】 包括PI3-激酶、ATM、DNA-PK及Ku之阻斷劑的磷脂醯肌醇3-激酶家族成員之抑制劑亦適用於本發明。此類激酶論述於Abraham R.T., Curr. Opin. Immunol., 8(3): 412-418 (1996)；Canman C.E.及Lim D.S., Oncogene, 17(25): 3301-3308 (1998)；Jackson S.P., Int. J. Biochem. Cell Biol., 29(7): 935-938 (1997)；以及Zhong H.等人, Cancer Res., 60(6): 1541-1545 (2000)中。

【0119】 諸如磷脂酶C阻斷劑及肌醇類似物之肌醇信號傳導抑制劑亦適用於本發明。此類信號抑制劑描述於Powis G.及Kozikowski A., 「Inhibitors of Myo-Inositol Signaling.」 in New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, Kerr D.J.及Workman P. (編者), (1994年6月27日), CRC Press中。

【0120】 另一組信號轉導路徑抑制劑為Ras致癌基因之抑制劑。此類抑制劑包括法尼基轉移酶(farnesyltransferase)、香葉基-香葉基轉移酶(geranyl-geranyl transferase)及CAAX蛋白酶以及反義寡核苷酸、核糖核

酸酶及其他免疫療法之抑制劑。此類抑制劑已展示阻斷含有野生型突變ras之細胞中之ras活化，從而充當抗增生劑。Ras致癌基因抑制論述於Scharovsky O.G.等人, J. Biomed. Sci., 7(4): 292-298 (2000)；Ashby M.N., Curr. Opin. Lipidol., 9(2): 99-102 (1998)；以及Bennett C.F.及Cowser L.M., Biochem. Biophys. Acta., 1489(1): 19-30 (1999)中。

【0121】對於受體激酶配位體結合之拮抗劑亦可充當信號轉導抑制劑。此組信號轉導路徑抑制劑包括對於受體酪胺酸激酶之細胞外配位體結合域使用人類化抗體或其他拮抗劑。對於受體激酶配位體結合之抗體或其他拮抗劑之實例包括（但不限於）：西妥昔單抗(cetuximab) (ERBITUX®)、曲妥珠單抗(trastuzumab) (HERCEPTIN®)；曲妥珠單抗恩他新(KADCYLA®)；帕妥珠單抗(pertuzumab) (PERJETA®)；ErbB抑制劑，包括拉帕替尼(lapatinib)、埃羅替尼(erlotinib)及吉非替尼(gefitinib)；以及2C3 VEGFR2特異性抗體（參見Brekken R.A.等人, Cancer Res., 60(18): 5117-5124 (2000)）。

【0122】非受體激酶血管生成抑制劑亦可用於本發明。血管生成相關VEGFR及TIE2之抑制劑在上文關於信號轉導抑制劑加以論述（兩種受體均為受體酪胺酸激酶）。一般而言，血管生成與erbB2/EGFR信號傳導有關，此係因為erbB2及EGFR之抑制劑已展示抑制血管生成，主要為VEGF表現。因此，非受體酪胺酸激酶抑制劑可與本發明之EGFR/erbB2抑制劑組合使用。舉例而言，並不識別VEGFR（受體酪胺酸激酶）但結合至配位體之抗VEGF抗體；將抑制血管生成之小分子整合素抑制劑($\alpha\beta3$)；內皮生長抑素及血管生長抑素(非RTK)亦可證實與所揭示之化合物組合適用。（參見Bruns C.J.等人, Cancer Res., 60(11): 2926-2935 (2000)；Schreiber

A.B. 等人, *Science*, 232(4755): 1250-1253 (1986) ; Yen L. 等人, *Oncogene*, 19(31): 3460-3469 (2000))。

【0123】 免疫治療方案中所用之藥劑亦可適用於與本發明組合。存在多種免疫策略以產生針對erbB2或EGFR之免疫反應。此等策略一般在腫瘤疫苗接種之範圍內。免疫方法之功效可經由使用小分子抑制劑之erbB2/EGFR信號傳導路徑之組合抑制而極大地增強。針對erbB2/EGFR之免疫/腫瘤疫苗方法之論述見於Reilly R.T.等人, *Cancer Res.*, 60(13): 3569-3576 (2000) ; 以及Chen Y.等人, *Cancer Res.*, 58(9): 1965-1971 (1998)中。

【0124】 用於促凋亡方案(例如Bcl-2反義寡核苷酸)中之藥劑亦可用於本發明之組合中。蛋白質之Bcl-2家族成員阻斷細胞凋亡。Bcl-2之上調因此與化學抗性相關。研究已展示表皮生長因子(EGF)刺激Bcl-2家族之抗細胞凋亡成員(亦即Mcl-1)。因此, 設計成下調腫瘤中Bcl-2之表現的策略已展現臨床益處。使用Bcl-2之反義寡核苷酸策略的此類促凋亡策略論述於Waters J.S.等人, *J. Clin. Oncol.*, 18(9): 1812-1823 (2000) ; 以及Kitada S.等人, *Antisense Res. Dev.*, 4(2): 71-79 (1994)中。

【0125】 細胞週期信號傳導抑制劑抑制參與細胞週期控制之分子。被稱作週期素依賴性激酶(cyclin dependent kinase ; CDK)之蛋白激酶之家族及其與稱為週期素之蛋白質家族的相互作用控制真核細胞週期進展。不同週期素/CDK錯合物之配位活化及不活化為細胞週期正常進展所必需的。若干細胞週期信號傳導抑制劑處於研發中。舉例而言, 包括CDK2、CDK4及CDK6之週期素依賴性激酶及用於其之抑制劑的實例描述於例如Rosania G.R.及Chang Y.T., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10(2): 215-230

(2000)中。此外，已將p21WAF1/CIP1描述為週期素依賴性激酶(Cdk)之強效及普遍抑制劑(Ball K.L., Prog. Cell Cycle Res., 3: 125-134 (1997))。已知誘導p21WAF1/CIP1表現之化合物已牽涉細胞增殖抑制且具有腫瘤抑制活性(Richon V.M.等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97(18): 10014-10019 (2000))，且包括為細胞週期信號傳導抑制劑。組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑牽涉p21WAF1/CIP1之轉錄活化(Vigushin D.M.及 Coombes R.C., Anticancer Drugs, 13(1): 1-13 (2002))，且為適用於本文組合之適合的細胞週期信號傳導抑制劑。此類HDAC抑制劑之實例包括(但不限於)：伏立諾他(vorinostat)、羅米地辛(romidepsin)、帕比司他(panobinostat)、丙戊酸及莫西替司他(mocetinostat)。

【0126】 蛋白酶體抑制劑為阻斷蛋白酶體作用之藥物、分解蛋白質之細胞複合物，如p53蛋白。若干蛋白酶體抑制劑為市售的或正在研究以用於治療癌症。適用於本文中之組合之蛋白酶體抑制劑包括(但不限於)：硼替佐米(bortezomib)、二硫龍(disulfiram)、表沒食子兒茶素沒食子酸酯、鹽孢菌醯胺A及卡非佐米(carfilzomib)。

【0127】 70千道爾頓熱休克蛋白(Hsp70)及90千道爾頓熱休克蛋白(Hsp90)為廣泛表現之熱休克蛋白家族。Hsp70及Hsp90過度表現某些癌症類型。在癌症治療中研究若干Hsp70及Hsp90抑制劑。用於本文之組合中之Hsp70及Hsp90抑制劑之實例包括(但不限於)坦螺旋黴素(tanespimycin)及根赤殼菌素(radicicol)。

【0128】 許多腫瘤細胞展示與正常組織之代謝明顯不同的代謝。舉例而言，糖酵解，即將葡萄糖轉化為丙酮酸酯之代謝過程之速率增加，且所產生之丙酮酸酯還原成乳酸酯，而非經由三羧酸(TCA)循環在粒線體中

進一步氧化。此作用通常甚至可見於好氧條件下且稱為瓦爾堡效應 (Warburg Effect)。

【0129】 乳酸去氫酶A (LDH-A)，即肌肉細胞中所表現之乳酸去氫酶之同功異型物，藉由進行丙酮酸酯還原成乳酸酯來在腫瘤細胞代謝中起關鍵作用，該乳酸酯可隨後自細胞輸出。酶已展示在許多腫瘤類型中上調。瓦爾堡效應中所描述之葡萄糖代謝改變對於癌細胞之生長及增殖為至關重要的，且使用RNA-i阻斷LDH-A之基因表現已表明使得異種移植模型中之細胞增殖及腫瘤生長降低(Tennant D.A.等人, Nat. Rev. Cancer, 10(4): 267-277 (2010)；Fantin V.R.等人, Cancer Cell, 9(6): 425-434 (2006))。

【0130】 已在癌症前驅體病變中發現高含量之脂肪酸合成酶(FAS)。FAS之藥理學抑制影響參與癌症發展及維持兩者之關鍵致癌基因之表現。Alli P.M.等人, Oncogene, 24(1): 39-46 (2005)。

【0131】 癌症代謝之抑制劑，包括LDH-A抑制劑及脂肪酸生物合成抑制劑(或FAS抑制劑)，適用於在本文之組合中。

【0132】 癌症基因療法涉及使用病毒或非病毒基因遞送載體選擇性轉移重組DNA/RNA以出於治療目的修改癌症調用。癌症基因療法之實例包括(但不限於)自殺及溶瘤基因療法，以及授受性T細胞療法。

【0133】 如本文所用，「免疫調節劑」係指影響免疫系統之包括單株抗體的任何物質。本發明之CD96結合蛋白可視為免疫調節劑。免疫調節劑可用作用於治療癌症之抗贅生劑。舉例而言，免疫調節劑包括(但不限於)對於CTLA-4之抗體或其他拮抗劑，諸如伊匹單抗(YERVOY®)及PD-1，諸如多斯利單抗(dostarlimab)、納武單抗(OPDIVO®)、帕博利珠

單抗(KEYTRUDA®)及測米匹單抗(cemiplimab) (LIBTAYO®)。其他免疫調節劑包括(但不限於)：對於PD-L1、OX-40、LAG3、TIM-3、41BB及GITR之抗體或其他拮抗劑。

【0134】如本文所用，「PD-1拮抗劑」意謂阻斷癌細胞上表現之PD-L1與免疫細胞(T細胞、B細胞或NKT細胞)上表現之PD-1的結合，且較佳亦阻斷癌細胞上表現之PD-L2與免疫細胞表現之PD-1的結合之任何化合物或生物分子。對於PD-1及其配位體之替代名稱或同義詞包括：對於PD-1之PDCD1、PD1、CD279及SLEB2；對於PD-L1之PDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274及B7-H；以及對於PD-L2之PDCD1L2、PDL2、B7-DC、Btdc及CD273。人類PD-1胺基酸序列可見於NCBI基因座編號：NP_005009中。人類PD-L1及PD-L2胺基酸序列分別可見於NCBI基因座編號：NP_054862及NP_079515中。

【0135】適用於本發明之態樣中之任一者的PD-1拮抗劑包括單株抗體(mAb)或其抗原結合片段，其與PD-1或PD-L1特異性結合，且較佳與人類PD-1或人類PD-L1特異性結合。mAb可為人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體，且可包括人類恆定區。在一些實施例中，人類恆定區係選自由IgG1、IgG2、IgG3及IgG4恆定區組成之群，且在較佳實施例中，人類恆定區為IgG1或IgG4恆定區。在一些實施例中，抗原結合片段係選自由Fab、Fab'-SH、F(ab')₂、scFv及Fv片段組成之群。

【0136】與人類PD-1結合且適用於本發明之各種態樣及實施例中之mAb之實例描述於美國專利第8,552,154號；美國專利第8,354,509號；美國專利第8,168,757號；美國專利第8,008,449號；美國專利第7,521,051號；美國專利第7,488,802號；WO2004072286；WO2004056875；以及

WO2004004771中。

【0137】適用於本發明之態樣及實施例中之任一者的其他PD-1拮抗劑包括與PD-1特異性結合，且較佳與人類PD-1特異性結合之免疫黏附素，例如含有融合至恆定區(諸如免疫球蛋白分子之Fc區)之PD-L1或PD-L2之細胞外或PD-1結合部分的融合蛋白。與PD-1特異性結合之免疫黏附素分子之實例描述於WO2010027827及WO2011066342中。適用作本發明之治療方法、藥劑及用途中之PD-1拮抗劑的特異性融合蛋白包括AMP-224 (亦稱為B7-DCIg)，其為PD-L2-FC融合蛋白且與人類PD-1結合。

【0138】納武單抗為人類化單株抗PD-1抗體，其可以OPDIVO®商購。納武單抗指示用於治療一些不可切除性或轉移性黑素瘤。納武單抗藉由其配位體PD-L1及PD-L2與PD-1 (Ig超家族跨膜蛋白)結合且阻斷PD-1之活化，導致針對腫瘤細胞或病原體之T細胞及細胞介導之免疫反應活化。活化PD-1經由抑制P13K/Akt路徑活化來負調節T細胞活化及效應功能。納武單抗之其他名稱包括：BMS-936558、MDX-1106及ONO-4538。納武單抗之胺基酸序列以及使用及製備方法揭示於美國專利第US 8,008,449號中。

【0139】帕博利珠單抗為人類化單株抗PD-1抗體，其可以KEYTRUDA®商購。帕博利珠單抗指示用於治療一些不可切除性或轉移性黑素瘤。帕博利珠單抗之胺基酸序列及使用方法揭示於美國專利第8,168,757號中。

【0140】在一個實施例中，PD-1拮抗劑包含以下CDR中之任一者或組合：

CDRH1：SYDMS (SEQ ID NO: 151)

CDRH2 : TISGGGSYTTYQDSVKG (SEQ ID NO: 152)

CDRH3 : PYYAMDY (SEQ ID NO: 153)

CDRL1 : KASQDVGTAVA (SEQ ID NO: 154)

CDRL2 : WASTLHT (SEQ ID NO: 155)

CDRL3 : QHYSSYPWT (SEQ ID NO: 156)

【0141】 在一個實施例中，PD-1拮抗劑包含重鏈可變區CDR1 (「CDRH1」)，其包含與SEQ ID NO: 151中所列之胺基酸序列具有一或兩個胺基酸變異之胺基酸序列(「CDR變異體」)。

【0142】 在一個實施例中，PD-1拮抗劑包含重鏈可變區CDR2 (「CDRH2」)，其包含與SEQ ID NO: 152中所列之胺基酸序列具有五個或更少，諸如四個或更少、三個或更少、兩個或更少或一個胺基酸變異之胺基酸序列(「CDR變異體」)。在另一實施例中，CDRH2包含與SEQ ID NO: 152中所列之胺基酸序列具有一或兩個胺基酸變異之胺基酸序列。

【0143】 在一個實施例中，PD-1拮抗劑包含重鏈可變區CDR3 (「CDRH3」)，其包含與SEQ ID NO: 153中所列之胺基酸序列具有一或兩個胺基酸變異之胺基酸序列(「CDR變異體」)。

【0144】 在一個實施例中，PD-1拮抗劑包含輕鏈可變區CDR1 (「CDRL1」)，其包含與SEQ ID NO: 154中所列之胺基酸序列具有三個或更少，諸如一或兩個胺基酸變異之胺基酸序列(「CDR變異體」)。

【0145】 在一個實施例中，PD-1拮抗劑包含輕鏈可變區CDR2 (「CDRL2」)，其包含與SEQ ID NO: 155中所列之胺基酸序列具有一或兩個胺基酸變異之胺基酸序列(「CDR變異體」)。

【0146】 在一個實施例中，PD-1拮抗劑包含輕鏈可變區CDR3

(「CDRL3」)，其包含與SEQ ID NO: 156中所列之胺基酸序列具有三個或更少，諸如一或兩個胺基酸變異之胺基酸序列(「CDR變異體」)。在一個特定實施例中，CDRL3包含與SEQ ID NO: 156中所列之胺基酸序列具有一個胺基酸變異之胺基酸序列。在另一實施例中，變異型CDRL3包含SEQ ID NO: 157中所列之胺基酸序列。

【0147】 在一個實施例中，PD-1拮抗劑包含CDRH1，其包含與SEQ ID NO: 151中所列之胺基酸序列具有多至一個胺基酸變異之胺基酸序列；CDRH2，其包含與SEQ ID NO: 152中所列之胺基酸序列具有多至五個胺基酸變異之胺基酸序列；CDRH3，其包含與SEQ ID NO: 153中所列之胺基酸序列具有多至一個胺基酸變異之胺基酸序列；CDRL1，其包含與SEQ ID NO: 154中所列之胺基酸序列具有多至三個胺基酸變異之胺基酸序列；CDRL2，其包含與SEQ ID NO: 155中所列之胺基酸序列具有多至一個胺基酸變異之胺基酸序列；及/或CDRL3，其包含與SEQ ID NO: 156中所列之胺基酸序列具有多至三個胺基酸變異之胺基酸序列。

【0148】 在本發明之一個實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO: 158中所列之胺基酸序列的重鏈可變區中之CDRH1 (SEQ ID NO: 151)、CDRH2 (SEQ ID NO: 151)及CDRH3 (SEQ ID NO: 153)。在一些實施例中，本發明之抗PD-1抗體包含與SEQ ID NO: 158具有至少90%序列一致性之重鏈可變區。適合地，本發明之PD-1拮抗劑可包含與SEQ ID NO: 158具有約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之重鏈可變區。

【0149】 PD-1拮抗劑重鏈(V_H)可變區：

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTTYQDSVKGRFTIS
RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYAMDYWGQGTTTVSS (SEQ ID NO:158)

【0150】 在一個實施例中，PD-1拮抗劑包含重鏈可變區(「V_H」)，其包含與SEQ ID NO: 158中所列之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列。在一個實施例中，V_H包含與SEQ ID NO: 158中所列之胺基酸序列具有至少一個胺基酸變異之胺基酸序列，諸如在1與5個之間，諸如在1與3個之間，尤其與SEQ ID NO: 158中所列之胺基酸序列具有至多2個胺基酸變異之胺基酸序列。

【0151】 在本發明之一個實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO: 159中所列之胺基酸序列的輕鏈可變區中之CDRL1 (SEQ ID NO: 154)、CDRL2 (SEQ ID NO: 155)及CDRL3 (SEQ ID NO: 156)。在一個實施例中，本發明之PD-1拮抗劑包含SEQ ID NO: 158之重鏈可變區及SEQ ID NO: 159之輕鏈可變區。

【0152】 在一些實施例中，本發明之PD-1拮抗劑包含與SEQ ID NO: 159中所列之胺基酸序列具有至少90%序列一致性之輕鏈可變區。適當地，本發明之PD-1拮抗劑可包含與SEQ ID NO: 159具有約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之輕鏈可變區。

【0153】 PD-1拮抗劑輕鏈(V_L)可變區：
DIQLTQSPSFLSAYVGDRVITICKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTLHTGVPSRFSGSGSGTEFT
LTISLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:159)

【0154】 在一個實施例中，PD-1拮抗劑包含輕鏈可變區(「V_L」)，其包含與SEQ ID NO: 159中所列之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之

胺基酸序列。在一個實施例中，V_L包含與SEQ ID NO: 159中所列之胺基酸序列具有至少一個胺基酸變異之胺基酸序列，諸如在1與5個之間，諸如在1與3個之間，尤其與SEQ ID NO: 159中所列之胺基酸序列具有至多2個胺基酸變異之胺基酸序列。

【0155】 在一個實施例中，PD-1拮抗劑包含V_H，其包含與SEQ ID NO: 158中所列之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列；及V_L，其包含與SEQ ID NO: 159中所列之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列。在一個實施例中，PD-1拮抗劑包含與SEQ ID NO: 158之胺基酸序列至少約90%一致之V_H及/或與SEQ ID NO: 159之胺基酸序列至少約90%一致之V_L。

【0156】 在一個實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO: 158中所列之胺基酸序列之V_H及具有SEQ ID NO: 159中所列之胺基酸序列之V_L。

【0157】 在一個實施例中，PD-1拮抗劑為單株抗體，其包含與SEQ ID NO: 160中所列之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之重鏈(HC)胺基酸序列。

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTTYQDSVKGRFTIS
RDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYVAMDYWGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV
ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:160)

【0158】 在一個實施例中，HC包含與SEQ ID NO: 160中所列之胺基酸序列具有至少一個胺基酸變異之胺基酸序列，諸如在1與10個之間，諸如在1與7個之間，尤其與SEQ ID NO: 160中所列之胺基酸序列具有至多6個胺基酸變異之胺基酸序列。在另一實施例中，HC包含SEQ ID NO: 160中所列之胺基酸序列之一個、兩個、三個、四個、五個、六個或七個胺基酸變異。

【0159】 在一個實施例中，HC鏈包含SEQ ID NO: 160之位置380及/或385處之變異。此等位置處之天冬醯胺殘基可例如藉由去醯胺化(將天冬醯胺(N)殘基轉化成天冬胺酸酯(D)殘基)來修飾。因此，在一個實施例中，HC包含SEQ ID NO: 162 (N380D)、SEQ ID NO: 163 (N385D)或SEQ ID NO: 164 (N380D及N385D)之胺基酸序列。

【0160】 在一個實施例中，PD-1拮抗劑為單株抗體，其包含與SEQ ID NO: 161中所列之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之輕鏈(LC)胺基酸序列。

DIQLTQSPSFLSAYVGDRVITITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTLHTGVPSRFSGSGSGTEFT
LTISLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO:161)

【0161】 在一個實施例中，LC包含與SEQ ID NO: 161中所列之胺基酸序列具有至少一個胺基酸變異之胺基酸序列，諸如在1與10個之間，諸如在1與5個之間，尤其與SEQ ID NO: 161中所列之胺基酸序列具有至多3個胺基酸變異之胺基酸序列。在另一實施例中，LC包含SEQ ID NO: 161中所列之胺基酸序列之一個、兩個或三個胺基酸變異。

【0162】 在一個實施例中，PD-1拮抗劑包含HC，其包含與SEQ ID

NO: 160中所列之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列；及LC，其包含與SEQ ID NO: 161中所列之胺基酸序列具有至少約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性之胺基酸序列。因此，抗體為具有重鏈與SEQ ID NO: 160之重鏈胺基酸序列至少約90%一致及/或具有輕鏈與SEQ ID NO: 161之輕鏈胺基酸序列至少約90%一致的抗體。

【0163】 在一個實施例中，PD-1拮抗劑包含與SEQ ID NO: 160之胺基酸序列至少約90%一致之重鏈胺基酸序列及/或與SEQ ID NO: 161之胺基酸序列至少約90%一致之輕鏈胺基酸序列。

【0164】 在一個實施例中，PD-1拮抗劑包含SEQ ID NO: 160之重鏈序列及SEQ ID NO: 161之輕鏈序列。在一個實施例中，抗體為包含SEQ ID NO: 160之重鏈序列及SEQ ID NO: 162之輕鏈序列的多斯利單抗。

【0165】 抗PD-L1抗體及其製備方法為此項技術中已知的。此類PD-L1抗體可為多株或單株及/或重組及/或人類化的。PD-L1抗體作為用於治療癌症之免疫調節劑而處於研發中。

【0166】 例示性PD-L1抗體揭示於美國專利第9,212,224號；美國專利第8,779,108號；美國專利第8,552,154號；美國專利第8,383,796號；美國專利第8,217,149號；美國專利公開案第20110280877號；WO2013079174；以及WO2013019906中。PD-L1之其他例示性抗體(亦稱為CD274或B7-H1)及使用方法揭示於美國專利第8,168,179號；美國專利第7,943,743號；美國專利第7,595,048號；WO2014055897；

WO2013019906；以及WO2010077634中。適用作本發明之治療方法、藥劑及用途中之PD-1拮抗劑的特異性抗人類PD-L1單株抗體包括MPDL3280A、BMS-936559、MEDI4736、MSB0010718C。

【0167】阿特珠單抗為可以TECENTRIQ®商購之完全人類化單株抗PD-L1抗體。阿特珠單抗指示用於治療一些局部晚期或轉移性尿道上皮癌。阿特珠單抗阻斷PD-L1與PD-1及CD80之相互作用。其他例示性PD-L1抗體包括阿維魯單抗(avelumab) (BAVENCIO®)、德瓦魯單抗(durvalumab) (IMFINZI®)。

【0168】CD134，亦稱為OX40，為受體之TNFR超家族之成員，其不同於CD28，未組成性表現於靜息原生T細胞上。OX40為輔助共刺激分子，在活化後24至72小時之後得以表現；其配位體OX40L亦不表現於靜息抗原呈現細胞上，但依循其活化。OX40之表現依賴於T細胞之完全活化；無CD28之情況下，OX40之表現延遲且表現量降低至四分之一。OX-40抗體、OX-40融合蛋白及其使用方法揭示於美國專利：第US 7,504,101號；第US 7,758,852號；第US 7,858,765號；第US 7,550,140號；第US 7,960,515；WO2012027328；WO2013028231中。

【0169】與本發明所揭示之CD96結合蛋白組合或共投與之一或多種其他活性成分(抗贅生劑)之額外實例為針對CD20、類視黃素或其他激酶抑制劑之抗體或其他拮抗劑。此類抗體或拮抗劑之實例包括(但不限於)：利妥昔單抗(RITUXAN®及MABTHERA®)、奧法木單抗(ofatumumab) (ARZERRA®)及貝沙羅汀(bexarotene) (TARGRETIN®)。

【0170】與本發明所揭示之CD96結合蛋白組合或共投與之一或多種其他活性成分(抗贅生劑)之額外實例為Toll樣受體4 (TLR4)拮抗劑，包

括(但不限於)胺基烷基葡萄糖磷酸酯(AGP)。

【0171】 已知AGP適用作用於刺激免疫動物中之細胞介素產生、活化巨噬細胞、促進先天性免疫反應及增強抗體產生之疫苗佐劑及免疫刺激劑。AGP為TLR4之合成配位體。AGP及其經由TLR4之免疫調節作用揭示於諸如WO 2006016997、WO 2001090129及/或美國專利第6,113,918號之專利公開案中，且已報導於文獻中。額外AGP衍生物揭示於美國專利第7,129,219號、美國專利第6,911,434號及美國專利第6,525,028號中。某些AGP充當TLR4促效劑，而其他AGP識別為TLR4拮抗劑。

【0172】 與本發明所揭示之CD96結合蛋白組合或共投與之一或多種其他活性成分(抗贅生劑)之其他非限制性實例為針對ICOS之抗體。

【0173】 具有促效活性之針對人類ICOS之鼠類抗體的CDR展示於PCT/EP2012/055735 (WO 2012131004)中。針對ICOS之抗體亦揭示於WO 2008137915、WO 2010056804、EP 1374902、EP1374901及EP1125585中。

【0174】 與本發明所揭示之CD96結合蛋白組合或共投與之一或多種其他活性成分(抗贅生劑)之額外實例為聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制劑。此類抑制劑之非限制性實例包括尼拉帕尼(niraparib)、奧拉帕尼(olaparib)、盧卡帕尼(rucaparib)及他拉唑帕尼(talazoparib)。

【0175】 與本發明所揭示之CD96結合蛋白組合或共投與之一或多種其他活性成分(抗贅生劑)之額外非限制性實例為STING調節化合物、CD39抑制劑以及A2a及A2a腺苷拮抗劑。

【0176】 可用於與CD96結合蛋白組合之選擇抗贅生劑或其藥學上可接受之鹽包括(但不限於)：阿巴瑞克(abarelix)、玻瑪西尼

(abemaciclib)、阿比特龍(abiraterone)、阿法替尼(afatinib)、阿柏西普(aflibercept)、阿多比欣(aldoxorubicin)、艾樂替尼(alectinib)、阿侖單抗(alemtuzumab)、三氧化二砷、天冬醯胺酶、阿西替尼(axitinib)、AZD-9291、貝利司他(belinostat)、苯達莫司汀(bendamustine)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、博納吐單抗(blinatumomab)、伯舒替尼(bosutinib)、本妥昔單抗維多汀、卡巴他賽(cabazitaxel)、卡博替尼(cabozantinib)、卡培他濱(capecitabine)、色瑞替尼(ceritinib)、氯法拉濱(clofarabine)、考比替尼(cobimetinib)、克唑替尼(crizotinib)、達雷木單抗(daratumumab)、達沙替尼(dasatinib)、地加瑞克(degarelix)、地諾單抗(denosumab)、地努圖希單抗(dinutuximab)、多西他賽(docetaxel)、埃羅妥珠單抗(elotuzumab)、恩替諾特(entinostat)、恩雜魯胺(enzalutamide)、表柔比星(epirubicin)、艾日布林(eribulin)、非格司亭(filgrastim)、氟馬替尼(flumatinib)、氟維司群(fulvestrant)、呋喹替尼(fruquintinib)、吉妥珠單抗奧佐米星、替伊莫單抗(ibritumomab)、依魯替尼(ibrutinib)、艾代拉里斯(idelalisib)、伊馬替尼(imatinib)、伊立替康(irinotecan)、伊沙匹隆(ixabepilone)、依薩佐米(ixazomib)、來那度胺(lenalidomide)、樂伐替尼(lenvatinib)、甲醯四氫葉酸、氮芥、萊西單抗(necitumumab)、奈拉濱(nelarabine)、奈妥吡坦(netupitant)、尼羅替尼(nilotinib)、奧比珠單抗(obinutuzumab)、奧拉帕尼(olaparib)、奧馬他辛(omacetaxine)、奧希替尼(osimertinib)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇、帕博西尼(palbociclib)、帕洛諾司瓊(palonosetron)、帕尼單抗(panitumumab)、派非格司亭、培干擾素 α -2b、培美曲塞(pemetrexed)、普樂沙福(plerixafor)、泊馬度胺(pomalidomide)、普納替尼(ponatinib)、普拉曲沙

(pralatrexate)、喹紮替尼(quizartinib)、鐳-223、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、瑞戈非尼(regorafenib)、羅拉吡坦(rolapitant)、盧卡帕尼(rucaparib)、西普亮塞-T、索尼得吉(sonidegib)、舒尼替尼(sunitinib)、塔里穆尼拉赫帕雷普韋克(talimogene laherparepvec)、替吡嘧啶(tipiracil)、拓朴替康(topotecan)、曲貝替定(trabectedin)、曲氟尿苷(trifluridine)、曲普瑞林(triptorelin)、尿苷、凡德他尼(vandetanib)、維拉帕尼(velaparib)、維羅非尼(vemurafenib)、維納妥拉(venetoclax)、長春新鹼、維莫德吉(vismodegib及唑來膦酸。

【0177】治療可為治療性、預防性或防治性的。個體將為有需要之個體。除將來可能罹患疾病之彼等個體以外，需要治療之彼等個體可包括已罹患特定醫學疾病之個體。

【0178】因此，本文所描述之本發明之方法、抗原結合蛋白及組合物必要時可用於預防性治療或防治性治療。在此情況下，本發明之方法、抗原結合蛋白及組合物可用於預防或延遲疾病之一或多個態樣或症狀之發作。個體可無症狀。個體可具有疾病之遺傳傾向。向此類個體投與預防有效量之抗原結合蛋白。預防有效量為預防或延遲本文所描述之疾病之一或多個態樣或症狀之發作的量。

【0179】本發明之方法、抗原結合蛋白及組合物不必影響完全治癒，或根除疾病之每一症狀或表現以構成可行的治療性治療。如此項技術中所公認，在治療方法中用作治療劑可降低給定疾病病況之嚴重程度，但無需消除疾病之每一表現之藥物視為適用治療劑。類似地，預防性投與的治療不必完全有效預防疾病發作以便構成可行的預防劑。簡單地降低疾病之影響(例如藉由減少其症狀之數目或嚴重程度，或藉由增加另一治療之

有效性，或藉由產生另一有益作用)，或降低個體將出現疾病(例如藉由延遲疾病發作)或惡化之可能性為足夠的。

【0180】 本發明之另一態樣為一種治療有需要之個體之疾病的方法，其包含向該個體投與治療有效量之CD96結合蛋白或向該個體投與如前述態樣中之任一者中所描述之醫藥組合物。本發明之另一態樣為前述態樣中所描述之治療方法，其進一步包含個體是否表現CD96。

【0181】 本發明之另一態樣為如前述態樣中之任一者中所描述之CD96結合蛋白或醫藥組合物，其用於療法中或用於治療疾病。

【0182】 本發明之另一態樣為如前述技術方案中之任一者中所描述之CD96結合蛋白或醫藥組合物之用途，其用於製造治療疾病之藥劑中。

【0183】 本發明之另一態樣為一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如前述態樣中之任一者中所描述之CD96結合蛋白。

【0184】 本發明之一個實施例為一種用於治療有需要之個體(諸如人類個體)之疾病的方法，其包含向該個體投與如前述實施例中之任一者中所描述之治療有效量之CD96結合蛋白，或向該個體投與如前述實施例中之任一者中所描述之醫藥組合物。

【0185】 本發明之一個實施例為一種用於治療有需要之個體之疾病的方法，其包含向該個體投與治療有效量之CD96結合或向該個體投與如前述實施例中之任一者中所描述之醫藥組合物。本發明之另一實施例為一種治療有需要之個體之疾病的方法，其進一步包含確定該個體是否表現CD96。本發明之另一實施例為如前述實施例之任一者中所描述之CD96結合蛋白或醫藥組合物用於療法中。本發明之另一實施例為如前述實施例中之任一者中所描述之CD96結合蛋白或醫藥組合物用於治療疾病。另一實

施例為如前述實施例中之任一者中所描述之CD96結合蛋白或醫藥組合物之用途，其用於製造治療疾病之藥劑中。本發明之另一實施例為一種用於治療疾病或療法之方法，其包含向該個體投與治療有效量之CD96結合或向該個體投與如前述實施例中之任一者中所描述之醫藥組合物，其中待治療之疾病為癌症。在另一態樣中，癌症為實體腫瘤(例如復發性、轉移性或晚期實體腫瘤)。癌症可為：肝癌(例如HCC)、卵巢癌、肺癌(諸如非小細胞肺癌(NSCLC))、腎癌(例如RCC)、結腸癌、胃癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)，或其可為白血病及/或任何B細胞惡性病。

【0186】

實例

實例1

CD96結合蛋白之生成

結合蛋白生成

使用生物素標記重組人類及食蟹獼猴CD96與細胞分選及基於FACS之選擇技術組合自原生真核庫分離對人類CD96具有特異性之完全人類抗體。將來自原生真核庫選擇之重鏈輸出相對於輕鏈庫進行混合，且進行進一步選擇以鑑別最佳輕鏈配對。

【0187】 進行親和力成熟以改良抗體親和力/效能。此涉及將抗體42Y073-86F08-1 (SEQ ID NO: 2之GAGYYGDKDPMDV)之CDRH3整合至具有CDRH1或CDRH2多樣性之製備前庫中。對此多樣化庫進行進一步選擇且鑑別及定序前導分子。前導分子之可變輕鏈及重鏈之胺基酸及核酸序列示於SEQ ID NO: 1-96中。CDR區之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 97-150中。

【0188】

Fc選擇

在選擇前導分子過程期間，結合蛋白評估為人類IgG1 WT分子，或評估為Fc失能人類IgG1分子。為了製備Fc失能分子，使位置234、235及237，尤其L234及L235或L235及G237處之胺基酸殘基突變成丙胺酸，由此產生 hIgG1 『 LALA 』（L234A/L235A）及 hIgG1 『 LAGA 』（L235A/G237A）Fc失能人類IgG1分子。此等結合蛋白展現CD96結合及中和CD155結合。選擇三種CD96結合蛋白，即42Y073-86F08-66（86F08-66）、42Y073-86F08-16（86F08-16）及42Y073-86F04-23（86F04-23）用於進一步評估。結合蛋白42Y073-86F08-66亦稱為GSK 6097608（單株抗體）。對於初級T細胞結合，用不同IgG變異體（人類IgG1、IgG2、IgG4PE或IgG1 Fc失能）評估此等三種CD96結合蛋白，以及CD155中和活性。如圖1中所指示，Fc之變化並不影響與表現CD96之細胞的結合，或與表現CD96之細胞結合的CD155之中和。

【0189】

實例2

CD96結合蛋白之表徵

與表現人類或食蟹獼猴CD96之CHO細胞之結合

在PBS中製備表現人類CD96v2或食蟹獼猴CD96v2之CHO細胞。食蟹獼猴CD96v2細胞用1 μ M紫色增殖染料(VPD450)染色。在預溫熱培養基(含有10%胎牛血清之RPMI)中稀釋細胞且在37°C下再培育10分鐘，隨後在400 g下離心5分鐘且在流動緩衝液(PBS + 0.5% BSA + 2 mM EDTA)中再懸浮至 1.5×10^6 /ml。將經染色之CHO-cyCD96及未染色之CHO-

huCD96細胞合併且在4℃下將其與測試抗CD96結合蛋白之稀釋液一起添加至384孔分析培養盤之孔中1小時。將細胞與抗IgG APC共軛抗體一起進一步培育，且藉由流式細胞測量術測定CHO-cyCD96及CHO-huCD96細胞中之每一者上之表面結合抗體的量。使用4參數邏輯模型擬合中值螢光強度(MFI)值以計算結合之EC50。資料概述於表2中。

【0190】

與表現人類CD96v2之CHO細胞結合之人類CD155的中和

在PBS中在U形底之96孔培養盤中製備CD96結合蛋白。添加表現人類CD96v2之CHO細胞且在室溫下培育30分鐘。在藉由離心洗滌細胞三次之後，在室溫下再添加人類CD155-Fc-AF647共軛物30分鐘。洗滌三次後，固定細胞且藉由流式細胞測量術分析CD155-Fc-AF647染色之含量。使用4參數邏輯模型擬合中值螢光強度(MFI)值以計算IC50值。資料概述於表2中。

【0191】

CD96結合蛋白與初級人類T細胞之結合。

使用Histopaque-1077之密度梯度離心自減白細胞過濾器分離人類PBMC。按照製造商說明書使用Pan T細胞分離套組(Miltenyi)分離CD3⁺T細胞。將測試CD96結合蛋白之連續稀釋液與人類T細胞一起在4℃下培育1小時。在緩衝液中洗滌三次之後，在4℃下添加抗人類IgG-APC共軛物1小時。洗滌三次後，固定細胞且藉由流式細胞測量術分析APC染色。使用4參數邏輯模型擬合中值螢光強度(MFI)值以計算結合之EC50。資料概述於表2中。

表2. 結合資料及藉由CD96結合蛋白中和與hCD96v2表現CHO細胞結合之

人類CD155

選殖	譜系	CHO-huCD96 EC50 (nM)	CHO-cyCD96 EC50 (nM)	中和IC50 (nM)	T細胞結合EC- 50 (nM)
42Y073-1A01-85	1A01	0.47	0.01	0.03	0.32
42Y073-1A01-97	1A01	0.77	0.02	0.03	ND
42Y073-1A01-100	1A01	0.02	0.04	0.06	0.01
42Y073-1A01-103	1A01	0.02	0.03	0.03	0.01
42Y073-1AG1-126	1A01	0.02	0.03	0.10	ND
42Y073-1A01-191	1A01	0.01	0.02	0.03	0.38
42Y073-86F04-3	86F04	0.04	0.04	0.31	0.09
42Y073-86F04-4	86F04	0.04	0.07	0.18	0.05
42Y073-86F04-5	86F04	0.05	0.07	0.38	0.05
42Y073-86F04-6	86F04	0.06	0.11	0.25	0.01
42YD73-36F04-18	86F04	0.07	0.11	0.59	0.01
42Y073-36F04-23	86F04	0.06	0.03	0.76	0.01
42Y073-S6F04-33	86F04	0.04	0.05	0.71	0.06
42YC73-86F04-88	86F04	0.05	0.16	0.21	0.06
42Y073-86F08-1	86F08	0.07	0.00	0.33	0.05
42Y073-86F08-3	86F08	0.04	0.08	0.28	0.05
42Y073-86F08-4	86F08	0.04	0.07	0.38	0.01
42Y073-36F08-8	86F08	0.17	0.03	0.93	0.04
42Y073-86F08-18	86F08	0.03	0.04	0.78	0.01
42Y073-86F08-17	86F08	0.10	0.03	0.52	0.01
42Y073-S6F08-22	86F08	0.03	0.09	0.41	0.18
42Y073-86F08-47	86F08	0.05	0.06	0.17	0.03
42Y073-86F08-68	86F08	0.05	0.02	1.55	0.01
42Y073-2B04-46	2804	1.06	0.04	0.40	ND

【0192】

用於進一步表徵之42Y073-86F08-66之選擇

為幫助選擇前導分子，評估抗CD96結合蛋白之生物物理學特性。亦即藉由電腦模擬分析預測免疫原性、去醯胺化、糖基化、氧化、天冬胺酸異構化，且在以下條件下評估聚集、片段化及化學降解特性：50 mM磷酸鈉，pH 7.5及50 mM乙酸鈉，pH 5.0，10 mg/ml或1 mg/ml，及未受應力及受應力(在40℃下持續2週熱應力)條件。抗CD96結合蛋白在HEK瞬時系統中表現且使用蛋白-A親和力及尺寸排阻層析法純化。如下評分抗CD96結合蛋白：

表3 - 樣品製備風險：

百分比回收率			
準則	低	潛能	高
透析後	>80%	80-70%	<70%
培育後	>98%	95-98%	<95%

表 4 - 藉由分析型尺寸排阻層析法 (analytical size exclusion chromatography；aSEC)之聚集及片段化風險：

特徵	低	潛能	高
總單體%	>95.0%	94-95%	<94%
總HMwS%	<5.0%	5.0-5.5%	>5.5%
總LMwS%	<2.5%	2.5-3%	>3%

表5 - 藉由動態光散射(dynamic light scattering；DLS)之聚集風險：

特徵	低	潛能	高
平均Rh* (nm)	4.5-7	7-8	>8
平均質量%	>98%	N/A	<98%

* Rh =流體力學半徑

【0193】

藉由BIAcore之抗原結合：

未受應力及受應力樣品之間的±10%內之抗原結合變化視為可接受範圍(低風險)。超出此範圍之分子可指示由於結合活性損失所致之潛在風險。

【0194】 資料概述於表6及7中。在表6中，鑑別序列中所預測之風險之位置(Kabat編號)。在表7中，以下縮寫用於所觀測之風險及觀測到其所處之條件：Agg=聚集；質量增加%=異源性增加；結合損失=大於所觀測之分析限值之結合損失；結合incr.=結合增加(指示聚集之可能傾向)；HMwS=高分子量物種；LMwS=低分子量物種；Rh=流體動力半徑(其中更大圓角指示可能的聚集)；PBS=磷酸鹽緩衝液生理鹽水；U=未受應力

的；S=受應力的；A=50 mM乙酸鈉，pH 5.0；以及P=50 mM磷酸鈉，pH 7.5。

【0195】 42Y073-86F08-66、42Y073-86F08-16及42Y073-86F04-23展現最小的開發可靠性及最小的電腦模擬風險。然而，選擇42Y073-86F08-66進行發展及進一步表徵，因為觀測到以下屬性：

- 如藉由分析型尺寸排阻層析法(aSEC)所測定，總高分子量物種(HMwS；<5%)、低分子量物種(LMwS；<2.5%)及單體(95%)之百分比之可接受水準；
- 如藉由動態光散射(DLS)所測定，尺寸分佈(在SEC峰2中>98%)及流體力學半徑(4.5 nm-7 nm)之預期值；
- 如藉由毛細管等電聚焦(cIEF)所測定，最小出人意料的未受應力與受應力之間的化學異源性變化；以及
- 對於抗原結合，藉由抗原結合分析測定<10%變化。

表6. CD96結合蛋白之電腦模擬生物物理學分析結果

	氧化	去醯胺化	異構化	其他
42Y073-86F04-3	電位 (H_cdr2:54)	低	低	低
42Y073-86F04-5	低	低	低	低
42Y073-86F04-18	電位 (H_cdr2:54)	低	低	低
42Y073-86F04-23	電位 (H_cdr2:54)	低	低	低
42Y073-86F04-33	低	低	低	低
42Y073-86F08-3	低	低	低	電位 (DP模體 H_cdr3:100C)
42Y073-86F08-4	低	低	低	電位 (DP模體 H_cdr3:100C)
42Y073-86F08-16	低	低	低	電位 (DP模體 H_cdr3:100C)

42Y073-86F08-22	低	低	低	電位 (DP 模 體 H_cdr3:100C)
42Y073-86F08-47	低	低	低	電位 (DP 模 體 H_cdr3:100C)
42Y073-2B04-46	低	低	電位 (H_cdr2:52)	低
42Y073-1A01-85	低	低	低	電位 (DP 模 體 H_cdr3:101)
42Y073-1A01-100	低	低	低	電位 (DP 模 體 H_cdr3:101)
42Y073-1A01-103	低	低	低	電位 (DP 模 體 H_cdr3:101)
42Y073-1A01-126	低	低	低	電位 (DP 模 體 H_cdr3:101)
42Y073-86F08-66	低 (H_cdr3:100E , H_fr2:48)	低	低	電位 (DP 模 體 H_cdr3:100C)
42Y073-86F08-16	低	低	低	電位 (DP 模 體 H_cdr3:100C)
42Y073-86F04-23	電位 (H_cdr2:54)	低	低	低

表7. CD96結合蛋白之其他生物物理學分析結果

	樣品製備	聚集及片段化 (aSEC)	聚集(DLS)	抗原結合	cIEF
42Y073-86F04-3	低	低	高 (在U、S、A 及P下之聚 集，以及在 U、S及P下之 質量增加%)	低	低
42Y073-86F04-5	低	低	電位 在U、S及P下 之聚集及質量 增加%)	低	低
42Y073-86F04-18	低	低	低	低	低
42Y073-86F04-23	低	低	低	低	低
42Y073-86F04-33	低	低	低	低	低

42Y073-86F08-3	低	低	低	電位 (在 S 及 A 下之 11%結合損失)	低
42Y073-86F08-4	低	高 (在 S 及 A 下之 HMwS)	低	高 (在 S 及 A 下之 37%結合損失)	低
42Y073-86F08-16	低	低	低	低 (在 S 及 P 下之 9.57%結合增加)	低
42Y073-86F08-22	低	高 (在 S 及 A 下之 HMwS)	低	高 (在 S 及 A 下之 41%結合損失)	低
42Y073-86F08-47	低	低	低	電位 (在 S 及 P 下之 34%結合增加)	低
42Y073-2B04-46	高 (PBS 中之 產率損失)	高 (在U、S及A下 之 HMwS 及 LMwS)	高 (在S、A下之 聚集及質量增 加%)	高 (在 S 及 A 下之 36%結合損失)	低
42Y073-1A01-85	低	低	低	低 (在 S 及 P 下之 9.99%結合損失)	低
42Y073-1A01-100	低	低	低	低	低
42Y073-1A01-103	低	低	低	低	低
42Y073-1A01-126	低	低	低	電位 (在 S 及 P 下之 13%結合損失)	低
42Y073-86F08-66	低	低	低	電位 (在 S 及 A 下之 12%結合損失)	低
42Y073-86F08-16	低	低	低	低 (在A下之結合 損失)	低
42Y073-86F04-23	電位 (在U及A下 之 74.3% 回 收率)	低 (在 S 下 之 LMwS)	低 (在U、S及P下 之Rh)	低	低

【0196】

CD96結合蛋白之抗原決定基分組

進行抗原決定基分組競爭分析以確定本文所呈現之抗CD96結合蛋白所結合之CD96的抗原決定基。簡言之，將HuCD96-His與第一CD96結合

蛋白一起在室溫下培育1小時，隨後量測藉由BLI在蛋白A感測器上捕捉之第二結合蛋白的結合。若觀測到第二CD96結合蛋白之結合，則認為兩種結合蛋白具有非競爭性且分配至不同抗原決定基組。若未可見第二CD96結合蛋白之結合，則認為兩種結合蛋白具有競爭性且分配至相同抗原決定基組。使用與第一及第二結合蛋白兩者相同的結合蛋白，對於各CD96結合蛋白均包括自分組對照。

【0197】 除42Y073-2B04-46以外，觀測到所有CD96結合蛋白之間的競爭，表明除42Y073-2B04-46以外，所有均結合CD96之類似抗原決定基。此資料表明，除42Y073-2B04-46以外，本文所呈現之所有CD96結合蛋白與CD96之相同抗原決定基或與空間上接近的抗原決定基結合，由此抑制其他CD96結合蛋白之結合(亦即其屬於相同抗原決定基組)。然而，42Y073-2B04-46不與本文所呈現之其他CD96結合蛋白競爭的發現表明此純系結合CD96之不同抗原決定基(且因此屬於不同抗原決定基組)。因此，與表2中所呈現之資料一起，應瞭解，藉由本文所呈現之CD96結合蛋白與表現hCD96v2之CHO細胞結合的人類CD155之結合及中和不限於與CD96之任何特定抗原決定基之結合。

【0198】

CD96結合蛋白與CD96同功異型物之進一步結合親和力研究

使用溶液平衡滴定(MSD-SET)分析測定42Y073-86F08-66(一種具有野生型Fc之完全人類IgG1抗體，其表現且自CHO細胞純化)對重組CD96之結合親和力。42Y073-86F08-66以20 pM之平均KD與重組人類CD96v2結合，且以278 pM之平均KD與重組食蟹獼猴CD96v2結合(圖2)。另外，證明42Y073-86F08-66以479 pM之平均KD與重組鼠類CD96v2結合。

【0199】 在表面電漿子共振(SPR)分析中，42Y073-86F08-66不與重組人類CD155、人類CD226、人類TIGIT或人類結合蛋白-1 (其為路徑中之同系物)結合。

【0200】

MSD-SET分析程序：

概述：使用MSD溶液平衡滴定(MSD-SET)分析以便測定此等抗體在25℃下對人類及小鼠CD96蛋白之親和力，因為解離速率過於緩慢而無法在此溫度下藉由BIAcore量測。MSD-SET確定溶液相、抗體之平衡親和力。該方法依賴於在滴定之一系列抗體濃度中偵測平衡狀態下之游離抗原。

【0201】

程序：

使用1.5 nM恆定濃度之生物素標記人類CD96蛋白及3 nM下之食蟹獼猴生物素標記CD96蛋白。對於人類CD96及食蟹獼猴CD96，抗體樣品在6 nm處之22點曲線上滴定1/5。滴定之抗體及CD96蛋白在室溫下培育24小時。24小時之後，在室溫下將5 nM抗體塗佈至標準結合MSD培養盤(Meso Scale Discovery，L15XA)上30分鐘。隨後在700 rpm震盪下用STARTING BLOCK阻斷緩衝液(Thermo Scientific，#37542)阻斷培養盤30分鐘，接著用洗滌緩衝液洗滌三次。將經培育溶液在700 rpm震盪下添加至MSD培養盤150秒，接著洗滌一次。藉由在培養盤上培育3分鐘，用SULFOTAG標記之抗生蛋白鏈菌素(Meso Scale Discovery，R32AD-1)偵測培養盤上所捕捉之抗原。培養盤用洗滌緩衝液洗滌三次且隨後在MSD SECTOR IMAGER儀器上使用具有界面活性劑(Meso Scale Discovery，

R92TC-1)之1×讀取緩衝液T讀取。使用GRAPHPAD PRISM軟體將游離抗原百分比繪製為所滴定之抗體的函數且擬合成二次等式。

【0202】

與過度表現CD96蛋白之HEK細胞結合之CD96結合蛋白

使用已經由此等不同同功異型物轉染之HEK細胞，藉由流式細胞測量術測定42Y073-86F08-66與細胞膜上之人類或食蟹獼猴CD96之已知同功異型物的結合(圖3)。儘管對所表現之同功異型物之最大結合反應及實驗之間的差異(最可能歸因於表現效率之變化)，但對此等CD96同功異型物，已證明如由42Y073-86F08-66之EC50所指示之相當的結合活性(表8)。綜合而言，此等資料表明42Y073-86F08-66能夠識別人類及食蟹獼猴中所呈現之CD96之所有膜形式。

表8. 42Y073-86F08-66針對與經CD96同功異型物短暫轉染之HEK細胞之結合的效能

	人類 CD96v1	人類 CD96v2	食蟹獼猴 CD96v1	食蟹獼猴 CD96v2	源自血液之食蟹 獼猴CD96v2
幾何平均值 EC50 (範圍) nM (n=3)	5.28 (3.13-8.89)	6.44 (4.72-8.78)	9.17 (6.83-12.3)	7.88 (5.54-11.21)	7.34 (5.27-10.23)

【0203】

CD96結合蛋白對人類及食蟹獼猴T細胞上之原生CD96之結合親和力

為了證實42Y073-86F08-66與初級人類及猴細胞上所表現之原生CD96結合，藉由流式細胞測量術測定兩個物種中42Y073-86F08-66與CD3⁺ T細胞及亞群(CD4⁺或CD8⁺)之結合。42Y073-86F08-66 以高親和力與人類CD4⁺及CD8⁺ T細胞(EC50分別為47 pM及45 pM)結合(圖4及表9)。與過度表現CD96 (nM)之HEK細胞相比，42Y073-86F08-66具有高效能(pM)以與初級人類T細胞結合，此係由於在強組成型啟動子要素控制下，

與CD96同功異型物之短暫轉染之後的CD96表現相比，CD96在初代細胞上之相對低表現。

表9. 42Y073-86F08-66對於初級人類T細胞(總CD3⁺ T細胞對CD4⁺或CD8⁺亞群)之效能

	人類總CD3 ⁺ T細胞	人類CD4 ⁺ T細胞	人類CD8 ⁺ T細胞
幾何平均值EC50 (範圍) pM (n=6)	49.9 (39.6-62.6)	47.0 (37.7-58.5)	44.7 (31.6-63.3)

【0204】 為了證實42Y073-86F08-66與食蟹猴之CD96之結合，測定與初級猴T細胞之結合。基於42Y073-86F08-66與市售抗CD96抗體6F9之結合，發現食蟹獼猴T細胞與人類T細胞相比表現低得多的CD96含量。針對恆河猴T細胞進行類似觀測。為了穩固定量CD96目標接合，使用抗CD2/3/28珠粒活化經純化食蟹獼猴CD3⁺ T細胞17天以上調CD96表現。測定來自食蟹獼猴之3個不同活化T細胞樣品之42Y073-86F08-66結合，且在所有此等樣品中證實42Y073-86F08-66結合。儘管樣品中存在差異最大信號，但EC50極類似(平均值76.6 pM)，且在針對人類T細胞所觀測到之EC50的2倍內(49.9 pM) (圖5)。

【0205】

與人類T細胞及NK細胞結合後之CD96結合蛋白之內化

使用成像式細胞測量術在來自3個供體之人類PBMC培養物中測定結合後之42Y073-86F08-66之去向。在基線處，在來自所有3個供體之所有3個細胞群(CD4⁺ T細胞、CD8⁺ T細胞及NK細胞)中之細胞膜上觀測到經42Y073-86F08-66之高度點狀染色，且此染色模式保持貫穿45小時時程(圖6)。在所有三個所界定細胞群(CD4⁺、CD8⁺及NK細胞)中，42Y073-86F08-66-PE之內化係緩慢的，且在45小時時程內係不完全的。此等資料

表明，相對於靶向T細胞表面受體之其他抗體，42Y073-86F08-66內化係緩慢的。

【0206】

CD96結合蛋白抑制CD96配位體CD155與表現CD96之細胞的結合

在初級人類T細胞中，表明42Y073-86F08-66與膜CD96之預複合抑制後者與其配位體(重組人類CD155:Fc) (IC₅₀ 0.16 nM)結合(圖7)。

【0207】

藉由CD96結合蛋白之現有CD96:CD155相互作用之破壞

當CD155:Fc與初級人類T細胞預結合時，42Y073-86F08-66可以劑量依賴性方式競爭掉CD155 (IC₅₀ 1.93 nM) (圖8)，指示42Y073-86F08-66可取代CD96結合之CD155 (CD96之天然配位體)。

【0208】

CD96結合蛋白之Fc受體接合

由於42Y073-86F08-66為具有WT Fc之完全人類IgG1抗體，因此預期其與相關Fc受體結合。

【0209】 使用一組表現活化人類Fcγ受體報導子(FcγRI、FcγRIIa(R)、FcγRIIa(H)、FcγRIIIa(V)及FcγRIIIa(F))之重組細胞株(Promega)，吾人證實42Y073-86F08-66與初級人類T細胞上之CD96之結合不引起人類Fcγ受體之活化(圖9)。相比之下，對照抗CD52抗體(Campath)有效地引發所有所測試Fcγ受體表現之細胞的FcγR活化信號。

【0210】 重要的是藉由使用初級人類細胞之細胞殺死分析證實報導子分析之發現。在含有NK細胞之新製人類PBMC培養物中，在42Y073-86F08-66存在下，無CD4或CD8 T細胞之細胞死亡增加的證據(圖10)。在

相同實驗中，在抗CD52抗體存在下，CD4及CD8 T細胞兩者均有效耗乏(Campath)。

【0211】 補體活化之經典路徑之第一步驟係藉由補體組分C1q與細胞之結合介導，該等細胞用抗體來調理。使用SPR測定人類補體組分C1q與42Y073-86F08-66結合之親和力且該親和力比IgG1 WT同型對照物(KD 643.5 nM)更高(KD 94.4 nM)。使用初級人類T細胞作為目標來研究42Y073-86F08-66誘導補體依賴性細胞毒性(complement-dependent cytotoxicity；CDC)之潛能。

【0212】 在CDC分析中，採用人類血清作為補體來源，無證據表明42Y073-86F08-66耗乏CD4或CD8 T細胞，而對照抗CD52抗體有效介導兩個亞群之耗乏(圖11)。綜合而言，此等資料表明經42Y073-86F08-66裝飾之CD96表現之T細胞的ADCC或CDC介導之耗乏的風險不顯著。

【0213】

實例3

CD96結合蛋白之活體外功效及機制研究

42Y073-86F08-66在初級混合之人類PBMC-MLR分析中之活體外功效

在初級PBMC分析中在不添加CD155、抗CD3或抗TIGIT之情況下，測試自CHO細胞及自HEK細胞表現及純化之42Y073-86F08-66之作用。對於此分析，將來自8個不同人類供體之PBMC混合在一起且與溶液中之不同抗體一起添加至孔中。培育3天之後，藉由使用均質時間解析螢光(homogenous time resolved fluorescence；HTRF)偵測方法量測上清液中之IFN γ 。在此分析中，不需要抗CD3，因為PBMC藉由不同供體中之MHC失配而活化。兩種CD96結合蛋白(表現於CHO或HEK細胞中)之效能

類似(圖12)。兩者均呈現比Tecentriq (EC50 49 pM)更有效。在同一實驗之單獨重複中，對於42Y073-86F08-66 (HEK)、42Y073-86F08-66 (CHO)及Tecentriq，EC50分別為22 pM、10 pM及140 pM (圖12)。亦在3天結束時量測細胞活力，且僅Tecentriq展示細胞活力之一些降低。抗CD96 mAb或同型對照物中無一者降低細胞活力，與在ADCC分析中所觀測到之細胞耗乏一致。

【0214】 在混合人類PBMC-MLR分析中，CD4⁺ T細胞為42Y073-86F08-66誘導之IFN γ 的主要來源

【0215】 為了解決哪些細胞亞群造成PBMC分析中42Y073-86F08-66 (HEK)及42Y073-86F08-66 (CHO)處理後上清液中分泌之IFN γ 之觀測到的增加的問題，進行細胞耗乏研究。來自4個不同供體之PBMC分別耗乏CD4⁺ T細胞或CD8⁺ T細胞，隨後混合在一起以進行淋巴細胞活化及抗體處理。使用人類CD4或CD8微珠粒(Miltenyi)進行耗乏，且藉由流式細胞測量術驗證CD4⁺或CD8⁺ T細胞耗乏之純度。來自PBMC之CD4⁺細胞耗乏98.5-99.5 %，且來自PBMC之CD8⁺細胞耗乏97.2-100%。與未耗乏細胞相比，自具有T細胞耗乏之混合PBMC-MLR分析獲得之資料指示CD4⁺ T細胞而非CD8⁺ T細胞為引起在此分析中42Y073-86F08-66 (HEK)誘導IFN γ 之主要亞群(圖13)。

【0216】

流式細胞測量術研究以理解CD96結合蛋白之作用機制

為進一步理解抗CD96之作用機制，進行流式細胞測量術研究以研究細胞表面受體以及細胞內細胞介素在人類PBMC中之不同細胞群中之表現變化。使用相同混合PBMC-MLR分析系統。將來自8個供體之PBMC經由

MHC失配混合在一起以用於細胞活化。在添加抗CD96或同型對照抗體之後，將PBMC培育0天(基線)或3天，且隨後固定細胞且藉由流式細胞測量術定量各種標記。為了確認此實驗中42Y073-86F08-66之活性，亦在第3天之後藉由MSD及ELISA量測上清液中之分泌之IFN γ 及顆粒酶B。如之前所觀測到，42Y073-86F08-66增強IFN γ 及顆粒酶B釋放(圖14)。用抗TIGIT mAb純系1F4 (Roche, hIgG1-WT)未觀測到分泌之IFN γ 或顆粒酶B增加。

【0217】 為了理解哪些細胞群體有助於42Y073-86F08-66增加IFN γ ，藉由流式細胞測量術在不同細胞群中量測IFN γ 之細胞內染色。與第0天相比，即使在IgG1同型對照處理組中，在第3天存在明顯的IFN γ ⁺CD4⁺、CD8⁺及NK細胞亞群之表現(資料未示出)以及出現率之增加，表明藉由混合來自不同供體之PBMC進行淋巴細胞活化(圖15)。用42Y073-86F08-66處理進一步提高所有三個免疫亞群，即CD4⁺、CD8⁺及NK細胞中IFN γ ⁺細胞之出現率(圖15)。抗TIGIT抗體(純系1F4)僅增加NK細胞群體中IFN γ ⁺細胞之出現率。

【0218】 另外，與第0天相比，在第3天在細胞活化時在所有三個細胞群中CD96表現顯著增加，此為檢查點蛋白通常觀測到之概況。與匹配同型對照組相比，抗CD96抗體處理顯著降低所有3個亞群，即CD4⁺、CD8⁺及NK細胞中之CD96 MFI及CD96⁺細胞出現率。Fc失能之86F08-66-LAGA抗體處理亦引起CD96概況降低，但經42Y073-86F08-66處理之組中CD96表現降低更加顯著(圖16-17)。抗TIGIT ab純系1F4未展示作用。此呈現42Y073-86F08-66處理時CD96表現減少可歸因於抗CD96偵測抗體與治療性Ab之間的競爭，該競爭指示治療性抗體之受體佔有率，或其可

歸因於42Y073-86F08-66結合時CD96受體之內化。分析中所用之偵測抗體為市售Ab純系6F9 (BD Biosciences)。

【0219】 CD226為NK細胞中之主要活化受體中之一者，然而，其在T細胞中之作用亦未確立。為了更詳細地理解機制，吾人集中於表徵PBMC-MLR分析法中之NK細胞之CD226⁺群。在第3天在細胞活化後CD96表現之上調增加CD226⁺CD96⁺ NK細胞之出現率。與兩種同型對照(5.91%/46.4%=0.127)以及86F08-66 IgG1 LAGA Fc失能抗體(13.8%/47.2%=0.29)相比，在第3天經42Y073-86F08-66處理產生CD226⁺單一陽性相對於CD226⁺CD96⁺雙陽性NK細胞之較高比率(26.2%/25.2%=1)，潛在地經由CD96之目標佔用及/或內化(圖18)。由於CD226為軸線中之活化受體且CD96為相同軸線中之假定檢查點受體，因此CD226⁺單一陽性細胞可表示比CD226⁺CD96⁺雙陽性細胞更多的活化NK細胞。

【0220】 42Y073-86F08-66處理使得在第3天在42Y073-86F08-66處理後CD226⁺ NK細胞中之IFN γ ⁺細胞及GrzB⁺細胞之更高出現率。在Fc失能IgG1-LAGA前導抗體(86F08-66-LAGA)之情況下未觀測到作用。

【0221】 總體而言，與同型對照Ab或Fc失能IgG1-LAGA前導抗體(86F08-66-LAGA)相比，42Y073-86F08-66處理在第3天在總NK細胞中產生更多IFN γ ⁺GrzB⁺雙陽性細胞(圖19)。

【0222】

用於篩選CD96結合蛋白之CD155-PBMC分析

為測定培養盤結合之CD155-Fc對人類PBMC中之IFN γ 產生之抑制作用，將圓底96孔非TC培養盤(#351177)在4℃下塗佈有不同劑量之

rhCD155-Fc (Cat#9174-CD-050, R&D Systems)隔夜且在室溫下用含有5% BSA (cat#9576, Sigma)之AIM-V培養基(Cat#12055-091, Thermo Fisher)阻斷30分鐘。將在室溫下用CD96結合蛋白、抗TIGIT mAb (Cat#MAB7898, R&D Systems)或同型對照物預處理10分鐘之PBMC (Cat#70025, Stemcell Technologies)以 2×10^5 個細胞/孔添加至含有0.01 $\mu\text{g/mL}$ 抗CD3 mAb之AIM-V培養基中且培養3天。收集上清液且儲存在 -20°C 下以便藉由MSD或ELISA量測 $\text{IFN}\gamma$ 及顆粒酶B。培養盤結合之CD155-Fc對人類PBMC中之 $\text{IFN}\gamma$ 產生之抑制作用示於圖20中。CD96結合蛋白似乎減輕CD155-Fc介導之 $\text{IFN}\gamma$ 抑制(對比IgG1-WT同型對照抗體)(圖26)。進行額外分析,確定CD96結合蛋白減輕CD155-Fc介導之 $\text{TNF}\alpha$ 抑制之能力(在抗TIGIT mAb存在下)(圖27)。在抗TIGIT mAb存在及不存在下進行之其他分析表明CD96結合蛋白減輕CD155-Fc對 $\text{IFN}\gamma$ 產生之抑制的能力在抗TIGIT mAb存在及不存在下皆為明顯的(圖28)。

【0223】

人類腫瘤浸潤性淋巴細胞(TIL)分析中之CD96結合蛋白之活性

腫瘤微環境(TME)為免疫抑制性的,且腫瘤中發現之腫瘤浸潤性淋巴細胞(TIL)通常為免疫功能異常或『衰竭』。開發初級人類TIL分析以評估活體外42Y073-86F08-66之潛在治療效果。將新鮮的原發性切除腫瘤機械及酶促解離成含有腫瘤細胞及TIL之單細胞懸浮液。細胞懸浮液中之TIL用次佳劑量之可溶性抗CD3 (純系HIT3a)輕度活化且一式三份地接種至96孔超低附接圓底球狀體形成培養盤中。隨後將抗體添加至孔中,且6天後量測上清液中之 $\text{IFN}\gamma$ 。在此分析中,在3種濃度(10 $\mu\text{g/mL}$ 、2 $\mu\text{g/mL}$ 及0.5 $\mu\text{g/mL}$)下單獨或與抗PD-1 (克珠達/帕博利珠單抗) (10 $\mu\text{g/mL}$)或抗

TIGIT (100 $\mu\text{g/mL}$)組合評估42Y073-86F08-66。亦測試單獨抗PD-1作為誘導IFN γ 高於單獨抗CD3之陽性對照。亦包括適當的同型對照。

【0224】 在此分析中測試總共6個腫瘤(4個子宮內膜腫瘤及2個腎腫瘤)。對於4個子宮內膜腫瘤，抗PD-1以及抗CD3處理誘導等效IFN γ 含量作為單獨抗CD3，表明抗CD3刺激可能過高，且可能需要進一步的技術發展。在兩個腎腫瘤中之一者(樣品5001063)中，抗PD-1處理強化($p<0.05$ ，藉由單因子變異數分析)高於單獨抗CD3之IFN γ 產生。另外，抗PD-1 + 42Y073-86F08-66 (10 $\mu\text{g/mL}$)組合處理(藉由單因子變異數分析 $p<0.001$)將IFN γ 含量顯著增強至 7764 pg/mL，高於 10 $\mu\text{g/mL}$ 單獨 42Y073-86F08-66 (599 pg/ml)、單獨抗PD-1 (2692 pg/mL)或兩者之簡單累加作用(圖21)。對於第二腎腫瘤(樣品1002273)，抗PD-1處理未增強高於單獨抗CD3刺激之IFN γ 產生。此等腫瘤未針對PD-1軸表現或CD96-軸表現進行預篩選。廣泛認識到此等TIL分析之複雜性且已觀測到患者腫瘤中回應於抗PD-1處理之變化。鑒於未經篩選之患者中之抗PD-1 (克珠達)之整體反應率低於25%，此為並不出人意料的。

【0225】

實例4

活體內功效及機制研究

NK細胞依賴性B16F10黑素瘤肺定殖模型中之CD96結合蛋白之生物發光成像研究

NK細胞為先天性淋巴細胞家族之一部分且經由細胞毒活性及發炎性細胞介素釋放在控制早期腫瘤生長及癌轉移擴散中起重要作用。研究NK細胞依賴性抗癌活性之常用活體內模型為B16F10黑素瘤肺定殖模型。此

模型亦描述於CD96癌症相關之公開案(Blake S.J.等人, 2016)中。吾人決定使用相同模型來研究42Y073-86F08-66 (在HEK細胞中產生)活體內活性。為了以即時及以更定量方式量測控制肺癌轉移之抗CD96 mAb之功效，而非使用常規B16F10黑素瘤細胞，使用編碼紅色螢火蟲螢光素酶(RFluc)之B16F10細胞來使得來自肺之螢光素酶信號之活體內成像以表明腫瘤負荷。

【0226】 在尾部靜脈投與約500,000個B16F10 RFluc轉移性黑素瘤細胞之後，在第0天(注射細胞後約15分鐘)、第7天、第10天、第14天、第17天及第20天進行活體內生物發光成像。(自先前模型開發研究注射後15分鐘，初始細胞定殖發生在肺中)。給藥頻率為每週兩次(圖22)。在第20天活體內成像之後，收集小鼠以進行小鼠肺之活體外生物發光成像。

【0227】 為進一步評估特定免疫細胞類型(CD4⁺、CD8⁺及NK細胞)在此系統中之作用，使用現有抗體處理方法耗乏CD4⁺細胞、CD8⁺細胞、NK細胞或CD4⁺及CD8⁺細胞兩者。後續流式細胞測量術分析證實CD4⁺/CD8⁺耗乏組中NK細胞以及T細胞之耗乏。

【0228】 第14天之生物發光成像揭露NK細胞耗乏組之肺中顯著增加之信號(圖23)。當存在較低肺信號(p/s)時，存在較少癌轉移。實際上，20隻小鼠中之19隻推測歸因於過重肺腫瘤負荷而未存活至研究結束。此資料明確支持NK細胞作為主要負責在此模型中遏制肺癌轉移之關鍵作用。

【0229】 在NK耗乏小鼠仍存活時在第14天進行之活體內生物發光成像展示與同型對照處理相比，對於NK耗乏組，42Y073-86F08-66 (在HEK細胞中產生)處理顯著減少肺癌轉移(*P<0.05) (圖24，A)。對於未耗

乏組，亦觀測到趨勢，但在統計學上不顯著。在第20天，對於未號乏組，肺信號在42Y073-86F08-66處理組中降低，但在統計學上不顯著(ns)。與同型對照相比，對於T細胞耗乏組，42Y073-86F08-66顯著降低肺信號(**P<0.01) (圖24，B)。當存在較低肺信號(p/s)時，存在較少癌轉移。在第20天處死小鼠之後肺之數位照片證實42Y073-86F08-66之作用(圖25)。

【0230】

實例5

功效資料及機制概述

42Y073-86F08-66對T細胞之活性之證據

人類：CD96以可容易偵測之水準表現於PBMC中以及腫瘤微環境中之CD4及CD8 T細胞上。在TIL中，除NK細胞以外，CD96發現於CD8、CD4 Teff細胞以及Treg上。與其表現模式一致，流式細胞測量術分析展示42Y073-86F08-66處理在混合PBMC-MLR分析中增加IFN γ ⁺ CD4⁺及CD8⁺T細胞之百分比。耗乏研究展示當CD4 T細胞耗乏時，混合PBMC-MLR分析中42Y073-86F08-66釋放IFN γ 之嚴重損失。然而，在此特定分析中CD8耗乏並無極大影響。

【0231】 小鼠：在活體內環境中，對於B16F10肺著色分析，在腫瘤細胞注射後第14天在NK耗乏小鼠仍存活時，與同型對照相比，NK細胞耗乏時，42Y073-86F08-66處理仍展示肺癌轉移之統計學上顯著之降低，推測經由活化T細胞。

【0232】

NK細胞活性之證據

人類：CD96以可容易偵測之水準表現於PBMC中以及腫瘤微環境中

之NK細胞上。實際上，在TIL亞群中，最高水準之CD96表現發現於NK細胞上。CD226為NK細胞之主要活化受體中之一者，且CD96之強NK活性目標驗證資料亦報導於文獻中。在活體外環境中，在混合PBMC-MLR分析中，在42Y073-86F08-66處理後，使用流式細胞測量術之細胞內細胞介素染色研究展示增加的IFN γ ⁺GrzB⁺ NK細胞。

【0233】 小鼠：在活體內環境中，使用公認的高度NK細胞依賴性模型(B16F10肺定殖模型)，當CD4及CD8 T細胞兩者均耗乏時，42Y073-86F08-66能夠顯著遏制肺癌轉移，強有力地表明經由NK活性。

【0234】

實例6：抗CD96 mAb-非臨床毒理學研究

GSK6097608B（下文稱為GSK6097608且與42Y073-86F08-66相同）為靶向(CD)96分化叢集之單株抗體(mAb)，其經開發用於治療癌症。已在食蟹獼猴及BALB/c小鼠中進行抗CD96 mAb之靜脈內(IV)劑量範圍及4週可重複劑量毒性研究。另外，在猴中進行單劑PK及PD研究。已在人類血液樣品中進行活體外CRA及與多斯利單抗(抗PD-1 mAb)之組合CRA。使用具有追蹤確認結合分析之人類微陣列進行結合概況之評定。使用所選人類及食蟹獼猴組織進行初步免疫組織化學(IHC)研究。

【0235】 選擇BALB/c小鼠及食蟹獼猴作為非臨床物種，其中評估抗CD96 mAb之安全概況。認為猴係適當的非臨床物種，其中評估抗CD96 mAb之潛在毒性，因為抗CD96 mAb與對人類及猴CD96受體以類似親和力交叉反應。基於初始PK及功效研究結果，以及抗CD96 mAb與鼠類脾細胞之活體外結合及藉由用CD3/CD28預刺激且與抗CD96 mAb一起培育之鼠類脾細胞產生細胞介素，在BALB/c小鼠中進行其他非臨床安

全性研究。

【0236】 在至多100 mg/kg/週之4週劑量之後，抗CD96 mAb在猴毒理學研究中具有良好耐受性。CD96受體佔有率(RO)或CD8+ T細胞、CD4+ T細胞及NK細胞上之目標接合在整個所有研究中得以維持。觀測到低效價抗藥物抗體(ADA)之低發生率，其並不影響受體結合或全身性暴露。在包括初級及次級免疫組織之組織中不存在表現CD96之循環細胞之數目的變化且無病理組織學發現，表明表現CD96之效應細胞之片段可結晶(Fc)依賴性耗乏之風險較低。抗CD96 mAb在小鼠中以100 mg/kg/週耐受4週；然而，在第三每週劑量投與之後，由於ADA或循環免疫複合體，10 mg/kg/週之較低劑量引起免疫介導之全身性過敏反應。

【0237】 使用自5個雄性及5個雌性健康供體分離之PBMC進行活體外CRA評估單獨抗CD96 mAb、單獨多斯利單抗及抗CD96 mAb與多斯利單抗之組合。與培養基對照相比，在各抗體處理之大多數供體中，介白素(IL)-10 (免疫調節抗炎性細胞介素)存在最少量增加，且在單獨抗CD96 mAb及單獨多斯利單抗條件中之每一者中，1個供體之IL-6及/或腫瘤壞死因子 α (TNF- α)增加輕度至中度處理相關之增加。此等水準小於誘導泛細胞介素反應之抗CD3及抗CD28陽性對照。總體而言，不存在用組合處理之細胞介素反應之增強；然而，在抗CD96 mAb單獨條件中具有增加的IL-6及TNF- α 之1個供體亦對組合處理更加敏感。結果指示細胞介素釋放症候群(CRS)之整體低風險，但可能存在用於誘導細胞介素之個別參與者反應。

【0238】 基於相關不良發現之耐受性及缺乏，在兩隻猴(性別-平均第4週平均曲線下面積[AUC]0-168小時：580 mg·小時/mL [範圍：483

mg·小時/mL 至 647 mg·小時/mL] 及 C_{max} : 5.54 mg/mL [範圍 : 5.10 mg/mL 至 6.54 mg/mL]) 及小鼠(性別-平均第4週平均AUC₀₋₁₆₈小時 : 319 mg·小時/mL 及 C_{max}: 2.98 mg/mL) 中未觀測到之不良作用含量(NOAEI) 測定為 100 mg/kg/週(所測試之最高劑量)。

【0239】

實例7：首次在人類研究中將抗CD96 mAb作為單一療法及與多斯利單抗(亦稱為TSR-042)組合使用

GSK6097608B (下文稱為GSK6097608且與42Y073-86F08-66相同) 為靶向(CD)96 (抗CD96 mAb)分化叢集之單株抗體(mAb)，其經開發用於治療癌症。藉由相關受體CD155之CD96之接合充當『開關』或免疫檢查點以下調免疫反應。研發此CD96拮抗性抗體以阻斷CD96：CD155抑制軸線且增加T細胞及自然殺手(NK)細胞抗腫瘤活性。此人類第一次(FTIH)研究將評估作為單一療法及與多斯利單抗組合給出之GSK6097608之安全性、耐受性、藥物動力學(PK)、藥效學(PD)及初步臨床活性。多斯利單抗(亦稱為TSR-042)為免疫球蛋白(Ig) G4 (IgG4)同型之研究用人類化mAb；其對與計劃性細胞死亡蛋白1 (PD-1)結合具有高親和力，引起對與計劃性死亡配位體(PD-L)1及PD-L2之結合的抑制。基於在相同類別中所觀測到之其他抗體之抗腫瘤活性，預期多斯利單抗在廣泛範圍之癌症中展現臨床活性。

【0240】 基於支持路徑之間的分子相互作用及處理不同免疫群體之效用的證據，GSK6097608可不僅與PD-(L)1 (計劃性細胞死亡蛋白1及/或計劃性死亡配位體1)抑制協同作用，且亦有益於難以用基於T細胞之治療劑治療或已發展成對當前基於T細胞之治療劑具有抗性的患者。

【0241】*與抗PD-1組合之科學基本原理*

儘管阻斷多個腫瘤類型中之免疫檢查點路徑PD-(L)1及CTLA-4之治療益處，但大部分患者並不對使用檢查點抑制劑之單一療法起反應，且積極地探索藉由組合方法增加其活性之策略。將抗CD96 mAb (GSK6097608)與經設計以阻斷PD-(L)1路徑之藥劑(多斯利單抗，抗PD-1 mAb)組合之基本原理係基於支持路徑之間的分子相互作用、處理不同免疫群體之效用及介入策略之間的治療性互補的證據。

【0242】 在機制水準上，PD-1信號傳導已展示使CD226之細胞內域去磷酸化，減弱在CD96介導之CD155重定向之後共刺激之潛能。值得注意的是，CD96之表現在納武單抗(抗PD-1)處理後之黑素瘤腫瘤組織中上調，暗示CD96抑制軸作為PD-1阻斷之可能的自適應抗性機制。亦可在CD96阻斷下觀測到路徑組分之往復上調，因為GSK6097608介導之干擾素(IFN γ)誘導具有上調PD-L1表現之潛能。共同地，此等觀測結果表明CD96與PD-(L)1之共阻斷可為實現有效抗腫瘤免疫反應所必需的。

【0243】*使用多斯利單抗之臨床實驗*

當前將多斯利單抗研發作為用於患有復發性或晚期實體腫瘤，包括子宮內膜癌(小形隨體穩定及小形隨體不穩定性高[MSI-H]腫瘤)、非小細胞肺癌(NSCLC)及非子宮內膜MSI-H實體腫瘤及聚合酶 ϵ -突變癌之患者的單一療法。另外，將多斯利單抗研發作為與其他治療劑之組合療法用於患有晚期實體腫瘤(包括黑素瘤、NSCLC及結腸直腸癌)或晚期或轉移性癌症(包括內皮卵巢癌、三陰性乳癌及尿道上皮癌)之患者。

【0244】 截至2019年1月21日，存在使用多斯利單抗進行之4個進行中的1期研究、2個進行中的2期研究及1個進行中的3期研究。

【0245】 已在患有晚期癌症之已接受至少1劑多斯利單抗之627名參與者中評估多斯利單抗之安全性及耐受性。在FTIH研究4010-01-001 (GARNET)中用多斯利單抗單一療法治療之335名參與者中，至少93.7%報導1次治療引發之不良事件(TEAE)，其中疲乏、噁心及腹瀉為最常報導的事件。在36名參與者(10.7%)中報導研究干預相關之TEAE $\geq$ 級別3。除疲乏(6名參與者)、丙胺酸轉胺酶(ALT)增加(4名參與者)、貧血(4名參與者)、天冬胺酸轉胺酶(AST)增加(3名參與者)及脂肪酶增加(3名參與者)以外，研究干預相關之TEAE $\geq$ 級別3中之大部分各自出現於僅2名參與者中。在106名參與者中出現嚴重不良事件(SAE) (31.6%)；在此等參與者中之21個中，此等SAE認為係研究干預相關的。除肺炎(4名參與者)、呼吸困難(2名參與者)、發熱(2名參與者)及皮疹斑丘疹(2名參與者)以外，所有研究干預相關之SAE出現在各自1名參與者中。接受多斯利單抗單一療法治療之二十三名參與者(6.9%)經歷至少1個 $\geq$ 級別3之嚴重程度的免疫相關之不良事件(irAE)；對於23名參與者中之18名 $\geq$ 級別3 irAE，不良事件(AE)由研究人員評估為研究干預相關的。 $\geq$ 級別3 irAE之大部分報導各自 $\leq$ 2名參與者。報導 $>$ 2名參與者之irAE $\geq$ 級別3為AST增加(4名參與者)、ALT增加(4名參與者)、脂肪酶增加(4名參與者)及皮疹(3名參與者)。

【0246】 在用與其他治療劑組合之多斯利單抗治療之292名參與者中，94.5%報導至少1次TEAE，其中疲勞、噁心及呼吸困難為最常報導的事件。SAE出現於108名參與者(37.0%)中；在此等108名參與者中之20名中，SAE與研究干預相關。

【0247】 基於來自人類經驗之安全性資料及可獲得的非臨床藥理學及毒理學資訊，多斯利單抗已證實可接受之臨床及非臨床安全概況，其呈現與經批准之mAb PD-1抑制劑、帕博利珠單抗及納武單抗之安全性經驗一致。

【0248】 基於在相同類別中所觀測到之其他抗體之抗腫瘤活性，預期多斯利單抗在廣泛範圍之癌症中展現臨床活性。在2018年4月美國癌症研究協會年會上，呈遞來自患有MSI-H子宮內膜癌之15名參與者及患有NSCLC之24名參與者(具有至少1個腫瘤評估)的初步功效資料。反應藉由研究人員使用實體腫瘤中之免疫相關反應評估準則(irRECIST)來評估。在患有MSI-H子宮內膜癌之15名參與者中，整體反應率為47%且係由所有部分反應(PR)組成；20%具有穩定疾病(SD)且33%具有疾病進展。在患有NSCLC之24名參與者中，ORR為29%且係由所有PR組成；42%具有SD，且17%具有疾病進展。因此，來自多斯利單抗治療之患有NSCLC之參與者的初步功效資料呈現與其他PD-(L)1抑制劑(諸如帕博利珠單抗)在患有晚期及復發性癌症之參與者(ORR：19%)之報導功效相當[Herbst，2016]。

【0249】

目標及終點

此FTIH、開放標記、劑量遞增研究將評估GSK6097608作為單一療法(組A)或與多斯利單抗組合(組B)對患有局部晚期、復發性或轉移性實體腫瘤之參與者的安全性、耐受性、PK、PD及初步臨床活性；研究將用於界定建議2期劑量(RP2D)。

表10-研究概述：

目標	終點
----	----

目標	終點
主要	
·確定GSK6097608作為單一療法(組A)或與多斯利單抗組合(組B)向患有晚期或復發性實體腫瘤之參與者靜脈內投與之安全性、耐受性及RP2D	·DLT發生率 ·AE及SAE之發生率、持續時間及嚴重程度
次要	
·進一步表徵GSK6097608作為單一療法(組A)或與多斯利單抗組合(組B)向患有晚期或復發性實體腫瘤之參與者靜脈內投與之安全性及耐受性	·安全性評估(例如實驗室參數、生命體徵、心臟參數)之變化 ·劑量改變(例如劑量減少或延遲) ·歸因於AE之停藥
·評估GSK6097608作為單一療法(組A)或與多斯利單抗組合(組B)對患有晚期或復發性實體腫瘤之參與者之抗腫瘤活性	·基於RECIST 1.1準則之ORR
·評估GSK6097608作為單一療法(組A)及與多斯利單抗組合(組B)之免疫原性	·ADA對GSK6097608 (組A及組B)及多斯利單抗(組B)之發生率及效價
·表徵GSK6097608作為單一療法(組A)及與多斯利單抗組合(組B)之PK特性	·GSK6097608 (組A及B)：資料所允許的血漿濃度，PK參數，諸如Cmax、Cmin、AUC、t½ ·多斯利單抗(組B)：資料所允許的血漿濃度，PK參數，諸如Cmax、Cmin、AUC、t½
探索	
·進一步評估GSK6097608之臨床活性	·基於iRECIST準則之ORR ·基於RECIST 1.1及iRECIST之資料所允許之DCR、TTR、DoR及TTP
·評估GSK6097608在作為單一療法(組A)或與多斯利單抗組合(組B)投與時在血液及腫瘤中之PD作用	·血液及腫瘤生物標記之PD評估，該等生物標記可包括CD96軸、免疫細胞表型、基因表現(RNA)、基因體DNA、T細胞或B細胞受體序列、無細胞腫瘤核酸及免疫功能之各種量度
·評估GSK6097608對PD、臨床活性及安全性之暴露-反應關係	·PK、臨床活性、安全性終點及PD標記之參數之間的關係，其可包括 - o PK (資料所允許之血漿濃度，PK參數，諸如Cmax、Cmin、AUC、t½) - o PD生物標記(例如免疫細胞表型、免疫功能之量度) - o基於RECIST 1.1準則之ORR - o安全性(例如實驗室參數、AE及SAE)
·探索作為單一療法(組A)及與多斯利單抗組合(組B)之GSK6097608抗腫瘤活性與腫瘤及血液中之生物標記之間的關係	·抗腫瘤活性與基線生物標記之間的相關性，其可藉由IHC或轉錄(RNA)在腫瘤、可溶性血清生物標記及生殖系或腫瘤DNA特徵中包括CD96軸及其他免疫表型標記
·藥物遺傳學：研究生殖系DNA之基因變化與對療法之反應之間的關係	·可進行生殖系基因評估以： o反應，包括單獨或與任何伴隨醫藥組合之GSK6097608

目標	終點
	o 疾病易感性、嚴重程度、進展及相關病狀
· 探索腸道微生物群落組成及與治療反應之關係	· 對來自糞便樣品之微生物群落進行定序。 對該資料之進行分析以鑑別用於參與者富集之潛在選擇生物標記 · 在治療之前抗生素/益生菌使用與抗腫瘤活性之間的相關性

縮寫：ADA=抗藥物抗體；AE=不良事件；AUC=曲線下面積；Cmax=最大濃度；Cmin=最小濃度；DCR=疾病控制速率；DLT=劑量限制性毒性；DNA=去氧核糖核酸；DoR=反應持續時間；IHC=免疫組織化學；iRECIST=經改良之實體腫瘤之反應評估準則，基於免疫之治療劑之版本1.1；IV=靜脈內(ly)；ORR=整體反應率；PD=一或多種藥效動力學；PK=一或多種藥物動力學；RNA=核糖核酸；RECIST 1.1=實體腫瘤之反應評估準則，版本1.1；RP2D=建議2期劑量；SAE=嚴重不良事件；t½=半衰期；TTP進展之時間；TTR=反應之時間。

【0250】
總體設計

此為FTIH、開放標記、非隨機、多中心研究，其經設計以研究遞增劑量之GSK6097608作為單一療法(組A)或與多斯利單抗組合(組B)向患有局部晚期、復發性或轉移性實體腫瘤之參與者靜脈內投與之安全性、耐受性、PK、PD及初步臨床活性。

【0251】 在來自劑量遞增委員會(Dose Escalation Committee；DEC)之指導下，將每3週(Q3W)以遞增劑量靜脈內投與GSK6097608評估為單一療法(組A)。為進一步評估PK及PD，其他參與者將以RP2D參與以下腫瘤類型中之PK/PD組(至多15名參與者)：非小細胞肺癌(NSCLC)、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)或基於出現的非臨床及/或臨床資料定義之其他

腫瘤類型。其他參與者亦可以先前明確的劑量水準參與PK/PD組(每組至多15名參與者)以便劑量探索。此等其他參與者將有助於評估安全性及初步抗癌活性以及總體PK/PD資料概況。

【0252】 一旦已鑑別出可耐受且已基於PK資料進行適當藥物暴露之GSK6097608之劑量，可開始組合組(組B)中之參與。在組B中，用多斯利單抗之固定給藥方案評估GSK6097608之遞增劑量。為進一步評估PK及PD，其他參與者將以RP2D參與以下腫瘤類型中之PK/PD組(至多15名參與者)：NSCLC、HNSCC或基於出現的非臨床及/或臨床資料定義之其他腫瘤類型。除以RP2D處理之組以外，參與者亦可以先前明確的劑量水準參與PK/PD組(每組至多15名參與者)以便劑量探索。

【0253】 此等其他參與者將有助於評估安全性及初步抗癌活性以及總體PK/PD資料概況。

【0254】 在篩選時及在研究干預問診期間之疾病狀態評估將由研究人員根據實體腫瘤之反應評估準則版本1.1 (RECIST 1.1)及基於免疫治療劑之改良RECIST (iRECIST)來進行。歸因於疾病進展而中斷治療之決策將基於iRECIST；然而，一些二級及探索性抗癌活性分析將基於RECIST 1.1。掃描將集中收集及儲存以允許中央審查之選擇。

【0255】

分析

在各給藥組之後，將使用Neuenschwander連續重估方法(N-CRM)以導引單一療法及組合療法劑量遞增。劑量遞增決策將主要基於劑量限制性毒性(DLT)；然而，將考慮全部臨床安全性評估、PK及PD資料。將不測試正式統計學假設，且分析將為描述性的。

【0256】 此為2組開放標記干預研究。

【0257】

參與者之數目

大約100名參與者將登記以接受研究干預。欲登記之參與者之總數為估計的且將視充分表徵DLT概況及確定RP2D所需之數目而定。

【0258】

干預組及持續時間

在組A (單一療法)中，GSK6097608將在研究人員或適當合格的指定人員之醫療監督下經靜脈內投與參與者大約30分鐘。

【0259】 在組B (組合療法)中，首先靜脈內投與GSK6097608。隨後在GSK6097608輸注結束之後靜脈內投與多斯利單抗30分鐘。兩種研究干預將在研究人員或指定人員之醫療監督下投與。

【0260】 該研究包含3個時段：篩選(第一次給藥前多達28天評估)、治療(直至疾病進展、不可接受之毒性、死亡，或退出同意)，及治療中斷及追蹤(90天)。研究參與之總持續時間開始於簽署知情同意書(ICF)且繼續至最終方案界定之追蹤評估時段。研究參與之最大持續時間將視參與者之研究干預之持續時間而定，持續時間大約為多至2年。

【0261】

腫瘤成像及疾病評估

將根據實體腫瘤之反應評估準則版本1.1 (RECIST 1.1)來進行病變評估方法及時序、疾病評估、疾病進程及反應準則。RECIST 1.1將用於篩選時疾病負荷評估(目標及非目標病變確定)及作為腫瘤反應終點之主要量度。iRECIST將由研究人員用於評估腫瘤反應及進展且進行治療決策。

【0262】

序列表

Kabat所定義之CDR為加下劃線的。

【0263】 42Y073-86F08-1可變輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 1
DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

【0264】 42Y073-86F08-1可變重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 2
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTASY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPMDVWGQGTTVTV
SS

【0265】 42Y073-86F08-1可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 3
GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCAC
TTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0266】 42Y073-86F08-1可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 4
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGCAGCTACGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCATTTTCGGCAC
CGCCAGCTACGCCCAGAAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAAGTCTAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTA
TTGCGCCAGGGGCGCGCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCC
AGGGCACCAACCGTGACTGTGAGCAGC

【0267】 42Y073-86F04-3可變輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 5
DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIK

【0268】 42Y073-86F04-3可變重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 6
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSYNAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIMGTARY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLLGESGMDVWGQGTITVTVSS

【0269】 42Y073-86F04-3可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 7
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTCCAGCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCC
CACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0270】 42Y073-86F04-3可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 8
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGCTACAACGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCATTATGGGCAC
CGCCAGGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAAGTGCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTA
TTGCGCCAGGCTGCTGGGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCAACG
TGACTGTGAGCAGC

【0271】 42Y073-86F04-4可變輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 9
DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIK

【0272】 42Y073-86F04-4可變重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 10
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFESEAIWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGRARY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLLGESGMDVWGQGTITVTVSS

【0273】 42Y073-86F04-4可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 11
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTCCAGCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCC
CACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0274】 42Y073-86F04-4可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 12

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCGAGAGCGAGGCCATCAGCTGGGTGA
GGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCATTTTCGGCA
GGGCCAGGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCA
CCAGCACCGCCTACATGGAAGTTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACT
ATTGCGCCAGGCTGCTGGGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACC
GTGACTGTGAGCAGC

【0275】 42Y073-86F04-5可變輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 13

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIK

【0276】 42Y073-86F04-5可變重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 14

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKASGGTFSSSHAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGRGKY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLGESGMDVWGQGTTTVTVSS

【0277】 42Y073-86F04-5可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 15

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTCCAGCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCC
CACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0278】 42Y073-86F04-5可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 16

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGCAGCCACGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCATTTTCGGCAG
GGGCAAGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAAGTTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTA
TTGCGCCAGGCTGCTGGGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCG
TGACTGTGAGCAGC

【0279】 42Y073-86F04-6可變輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 17

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
 SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIK

【0280】 42Y073-86F04-6可變重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 18

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSGHAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGRARY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLGESGMDVWGQGTTVTVSS

【0281】 42Y073-86F04-6可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 19

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
 ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
 AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
 TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
 GCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCC
 CACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0282】 42Y073-86F04-6可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 20

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
 GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGCGGCCACGCCATCAGCTGGGTGAG
 GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCATTTTCGGCAG
 GGCCAGGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
 CAGCACCGCCTACATGGAACCTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTA
 TTGCGCCAGGCTGCTGGGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCAACCG
 TGACTGTGAGCAGC

【0283】 42Y073-86F04-18可變輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 21

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
 SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIK

【0284】 42Y073-86F04-18可變重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 22

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSRAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIMGTARY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLGESGMDVWGQGTTVTVSS

【0285】 42Y073-86F04-18可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 23

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCC
CACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0286】 42Y073-86F04-18可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 24

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGCAGCAGGGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCATTATGGGCAC
CGCCAGGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAATCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTA
TTGCGCCAGGCTGCTGGGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCG
TGACTGTGAGCAGC

【0287】 42Y073-86F04-33可變輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 25

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQPYFSPPTFGGGTKVEIK

【0288】 42Y073-86F04-33可變重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 26

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGILPIFGRANY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLGESGMDVWGQGTTVTVSS

【0289】 42Y073-86F04-33可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 27

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCC
CACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0290】 42Y073-86F04-33可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 28
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGCAGCTACGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCCTGCCATTTTCGGCAG
GGCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAAGTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTA
TTGCGCCAGGCTGCTGGGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCG
TGAAGTGTGAGCAGC

【0291】 42Y073-86F04-88可變輕鏈氨基酸序列

SEQ ID NO: 29
DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSSISYLNWYQQKPKAPKLLIYAAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPYFSPPTFGGGTKVEIK

【0292】 42Y073-86F04-88可變重鏈氨基酸序列

SEQ ID NO: 30
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGRANY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLGESGMDVWGQGTTVTVSS

【0293】 42Y073-86F04-88可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 31
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCC
CACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0294】 42Y073-86F04-88可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 32
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGCAGCAGCGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCATTTTCGGCAG
GGCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAAGTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTA
TTGCGCCAGGCTGCTGGGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCG
TGAAGTGTGAGCAGC

【0295】 42Y073-86F08-3可變輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 33

DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQLHTITFGGGTKVEIK

【0296】 42Y073-86F08-3可變重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 34

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFVNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPALGTANY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPMQVWGQGTTVTV
SS

【0297】 42Y073-86F08-3可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 35

GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCAC
TTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0298】 42Y073-86F08-3可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 36

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCGTGAACTACGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGATGGGCGGCATCATCCCCGCCCTGGGCA
CCGCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCA
CCAGCACCGCCTACATGGAATCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACT
ATTGCGCCAGGGGCGCCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGC
CAGGGCACCAACCGTGACTGTGAGCAGC

【0299】 42Y073-86F08-4可變輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 37

DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQLHTITFGGGTKVEIK

【0300】 42Y073-86F08-4可變重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 38

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSEYAIHWVRQAPGQGLEWMGNIIPIFGTAGY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPM~~MDV~~WGQGT~~TV~~TV
SS

【0301】 42Y073-86F08-4可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 39
GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGTTTGTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCAC
TTTCGGCGGCGGCGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0302】 42Y073-86F08-4可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 40
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGCGAGTACGCCATCCACTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCAACATCATCCCCATTTTCGGCAC
CGCCGGCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAAGTCTAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTA
TTGCGCCAGGGGCGCCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCC
AGGGCACCAACCGTGACTGTGAGCAGC

【0303】 42Y073-86F08-8可變輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 41
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLHTITFGGGTKVEIK

【0304】 42Y073-86F08-8可變重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 42
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFWL~~Y~~AI~~S~~WVRQAPGQGLEWMGGII~~P~~QLGTAN
~~Y~~AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPM~~DV~~WGQGT~~TV~~TV
VSS

【0305】 42Y073-86F08-8可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 43

GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCAC
TTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0306】 42Y073-86F08-8可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 44
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCTGGCTGTACGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCAGCTGGGCA
CCGCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCA
CCAGCACCGCCTACATGGAAGTTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACT
ATTGCGCCAGGGGCGCCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGC
CAGGGCACCAACCGTGACTGTGAGCAGC

【0307】 42Y073-86F08-17可變輕鏈氨基酸序列

SEQ ID NO: 45
DIQLTQSPSSLASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

【0308】 42Y073-86F08-17可變重鏈氨基酸序列

SEQ ID NO: 46
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFREYAIWVRQAPGQGLEWMGGIIPVFGTANY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPMDVWGQGTTVTV
SS

【0309】 42Y073-86F08-17可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 47
GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCAC
TTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0310】 42Y073-86F08-17可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 48

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGGGAGTACGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCGTGTTCCGGCAC
CGCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAACCTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTA
TTGCGCCAGGGGCGCCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCC
AGGGCACCAACCGTGACTGTGAGCAGC

【0311】 42Y073-86F08-22可變輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 49
DIQLTQSPSSLASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

【0312】 42Y073-86F08-22可變重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 50
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDSYAMHWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTAW
YAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPMDVWGQGTTVT
VSS

【0313】 42Y073-86F08-22可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 51
GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGAGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTCCAGCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCAC
TTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0314】 42Y073-86F08-22可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 52
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCGACAGCTACGCCATGCACTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCATTTTCGGCAC
CGCCTGGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAACCTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTA
TTGCGCCAGGGGCGCCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCC
AGGGCACCAACCGTGACTGTGAGCAGC

【0315】 42Y073-86F08-47可變輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 53
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

【0316】 42Y073-86F08-47可變重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 54
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSQYAIHWVRQAPGQGLEWMGVIIPIFGKANY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPMDVWGQGTTVTV
SS

【0317】 42Y073-86F08-47可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 55
GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCAC
TTTCGGCGGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0318】 42Y073-86F08-47可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 56
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGCCAGTACGCCATCCACTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGTGATCATCCCCATTTTCGGCAA
GGCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAAGTCTAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTA
TTGCGCCAGGGGCGCGCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCC
AGGGCACCAACCGTGACTGTGAGCAGC

【0319】 42Y073-2B04-46可變輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 57
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARF
SGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQLDNWPITFGGGTKVEIK

【0320】 42Y073-2B04-46可變重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 58

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFRRYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDGWGSTNY
NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGSVDFWGSDDYYYYMDVWGKG
ATVTVSS

【0321】 42Y073-2B04-46可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 59
GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGCAACCCTGTCCCTGAGCCCCGGCGAAAGGGCC
ACTCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAGCTACCTCGCCTGGTACCAGCAG
AAGCCCCGGCCAGGCCCCCTAGGCTGCTGATCTACGACGCCAGCAAGAGGGCCACCGGC
ATTCCCGCCAGGTTGAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGC
AGCCTGGAGCCCCGAGGACTTCGCCGTCTACTACTGCCAGCAGCTGGACAACTGGCCC
ATCACCTTCGGGGGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG

【0322】 42Y073-2B04-46可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 60
CAGGTGCAGCTGCAGCAGTGGGGCGCCGACTGCTGAAGCCCAGCGAGACCCTGAG
CCTGACCTGCGCCGTGTACGGCGGGTCCTTCAGGAGGTACTACTGGAGCTGGATCAG
GCAGCCCCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGCGAGATCGACGGCTGGGGCAGCA
CCAACTACAACCCCAGCCTCAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAA
CCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTACTATTG
C
GCCAGGGGCGGCAGCGTGGACTTCTGGAGCGGCAGCGACTACTACTACTACATGGAC
GTGTGGGGCAAGGGCGCCACCGTCACCGTGAGCAGC

【0323】 42Y073-1A01-85可變輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 61
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQLSLYPRTFGGGTKVEIK

【0324】 42Y073-1A01-85可變重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 62
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYPMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGFTS
YAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARETAYTTKGNWFDPWGQGT
LTVSA

【0325】 42Y073-1A01-85可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 63

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCTGTACCCCCC
AGGACTTTCGGCGGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0326】 42Y073-1A01-85可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 64
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCCGGCGCCAGCGTGAA
GGTCAGCTGCAAGGCCTCCGGGTACACCTTCACCAGCTACCCCATGCACTGGGTGAG
GCAGGCCCCCGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCATCATCAACCCAGCGGAGGCTT
CACCAGCTACGCCCAGAAGTTCAGGGCAGGGTGACCATGACAAGGGACACCAGCAC
CAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTATTA
CTGCGCAAGGGAGACCGCCTACTACACCACCAAGGGCAACTGGTTCGACCCCTGGGG
CCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCC

【0327】 42Y073-1A01-97可變輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 65
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSLYPPRTFGGGTKVEIK

【0328】 42Y073-1A01-97可變重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 66
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRAAMHWVRQAPGQGLEWMGIINPAGGYTS
YAQKFQGRVTMTRDSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARETAYYTTKGNWFDPWGQGT
LTVSS

【0329】 42Y073-1A01-97可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 67
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCTGTACCCCCCA
GGACTTTCGGCGGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0330】 42Y073-1A01-97可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 68

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCGCCAGCGTGAA
GGTCAGCTGCAAGGCCTCCGGGTACACCTTCACCAGGGCCGCCATGCACTGGGTGAG
GCAGGCCCGCGGCCAGGGCCTCGAGTGATGGGCATCATCAACCCCGCCGAGGCT
ACACCAGCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACAAGGGACACCAGCA
CCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTATT
AC
TGCGCAAGGGAGACCGCCTACTACACCACCAAGGGCAACTGGTTCGACCCCTGGGGC
CAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCTCT

【0331】 42Y073-1A01-100可變輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 69
DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSLYPPRTFGGGTKVEIK

【0332】 42Y073-1A01-100可變重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 70
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYRMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGLTQ
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDAVYYCARETAYYTTKGNWFDPWGQGL
VTVSS

【0333】 42Y073-1A01-100可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 71
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGAGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCGCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCTGTACCCCCC
AGGACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0334】 42Y073-1A01-100可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 72
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCGCCAGCGTGAA
GGTCAGCTGCAAGGCCTCCGGGTACACCTTCACCACCTACAGGATGCACTGGGTGAG
GCAGGCCCGCGGCCAGGGCCTCGAGTGATGGGCATCATCAACCCCGAGCGGAGGCC
TGACCCAGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACAAGGGACACCAGCA
CCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTATT
AC
TGCGCAAGGGAGACCGCCTACTACACCACCAAGGGCAACTGGTTCGACCCCTGGGGC
CAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCTCT

【0335】 42Y073-1A01-103可變輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 73

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSLYPPRTFGGGTKVEIK

【0336】 42Y073-1A01-103可變重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 74

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTAYQMHWVRQAPGQGLEWMGIINPAGGWT
SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEISSLRSEDTAVYYCARETAYYTTKGNWFDPPWGQGT
LVTVSS

【0337】 42Y073-1A01-103可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 75

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCTGTACCCCCCA
GGACTTTCGGCGGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0338】 42Y073-1A01-103可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 76

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCGCCAGCGTGAA
GGTCAGCTGCAAGGCCTCCGGGTACACCTTACCGCCTACCAGATGCACTGGGTGAG
GCAGGCCCCCGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCATCATCAACCCCGCCGGAGGCT
GGACCAGCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACAAGGGACACCAGCA
CCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTATT
ACTGCGCAAGGGAGACCGCCTACTACACCACCAAGGGCAACTGGTTGACCCCTGGG
GCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCTCT

【0339】 42Y073-1A01-126可變輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 77

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSLYPPRTFGGGTKVEIK

【0340】 42Y073-1A01-126可變重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 78

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYNMHWVRQAPGQGLEWMGWINPAGGST
SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARETAYYTTKGNWFDPWGQGT
LVTVSA

【0341】 42Y073-1A01-126可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 79
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCTGTACCCCCCA
GGACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0342】 42Y073-1A01-126可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 80
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCGCCAGCGTGAA
GGTCAGCTGCAAGGCCTCCGGGTACACCTTCACCAGGTACAACATGCACTGGGTGAG
GCAGGCCCCCGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCTGGATCAACCCCGCCGGAGGCA
GCACCAGCTACGCCCAGAAGTTCAGGGCAGGGTGACCATGACAAGGGACACCAGCA
CCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTATT
ACTGCGCAAGGGAGACCGCCTACTACACCACCAAGGGCAACTGGTTCGACCCCTGGG
GCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCC

【0343】 42Y073-1A01-191可變輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 81
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSLYPPRTFGGGTKVEIK

【0344】 42Y073-1A01-191可變重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 82
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYRMHWVRQAPGQGLEWMGIINPQGGSTS
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARETAYYTTKGNWFDPWGQGT
LVTVSA

【0345】 42Y073-1A01-191可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 83

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
 ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
 AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
 TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
 GCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCTGTACCCCCCA
 GGACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0346】 42Y073-1A01-191可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 84

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCGCCAGCGTGAA
 GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGGTACACCTTCACCAAGTACAGGATGCACTGGGTGAG
 GCAGGCCCCCGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCATCATCAACCCCCAGGGAGGCA
 GCACCAGCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACAAGGGACACCAGCA
 CCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTATT
 AC
 TGCGCAAGGGAGACCGCCTACTACACCACCAAGGGCAACTGGTTCGACCCCTGGGGC
 CAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCC

【0347】 42Y073-86F08-66可變輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 85

DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAAASSLQSGVPSRF
 SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

【0348】 42Y073-86F08-66可變重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 86

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFVEYAIWVRQAPGQGLEWMGGIIPAFGTAQY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPMDVWGQGTTVTV
 SS

【0349】 42Y073-86F08-66可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 87

GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
 ACCATCACCTGCA
 GGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGG
 CCCCCAAGCTGCT
 GATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGG
 CAGCGGCACCGAC
 TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGC
 AGGTGCTGCACACCATCACTTTCGGCGGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0350】 42Y073-86F08-66可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 88

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGG
CCTCCGGCGGGACCTTCGTGGAGTACGCCATCAGCTGGGTGAGGCAGGCTCCCGGAC
AGGGCCTGGAGTG
GATGGGCGGCATCATCCCCGCCTTCGGCACCGCCCAGTACGCCCAGAAGTTCCAGGG
AAGGGTCACCATC
ACCGCCGACGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAACCTCAGCAGCCTGAGGAGCGAG
GACACCGCCGTGT
ACTATTGCGCCAGGGGAGCCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGG
GCCAGGGCACCAAC CGTGACTGTGAGCAGC

【0351】 42Y073-86F08-16可變輕鏈氨基酸序列

SEQ ID NO: 89

DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

【0352】 42Y073-86F08-16可變重鏈氨基酸序列

SEQ ID NO: 90

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNEYAISWVRQAPGQGLEWMGGIVPVFGTAK
YAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPMDVWGQGTTVT
VSS

【0353】 42Y073-86F08-16可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 91

GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTATGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCAC
TTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0354】 42Y073-86F08-16可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 92

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAACGAGTACGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCGTGCCCGTGTTGGGCA
CCGCCAAGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCA
CCAGCACCGCCTACATGGAAGTCTAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACT
ATTGCGCCAGGGGCGCCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGC
CAGGGCACCAACCGTGACTGTGAGCAGC

【0355】 42Y073-86F04-23可變輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 93
DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIK

【0356】 42Y073-86F04-23可變重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 94
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSGYPISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIMGTARY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLGESGMDVWGQGTTVTVSS

【0357】 42Y073-86F04-23可變輕鏈核酸序列

SEQ ID NO: 95
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCC
CACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【0358】 42Y073-86F04-23可變重鏈核酸序列

SEQ ID NO: 96
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGCGGCTACCCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCATTATGGGCAC
CGCCAGGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAAGTCTAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTA
TTGCGCCAGGCTGCTGGGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCAACCG
TGACTGTGAGCAGC

【0359】 CDRL1胺基酸序列1

SEQ ID NO: 97

RASQSISSYLN

【0360】 CDRL1胺基酸序列2

SEQ ID NO: 98

RASQSVSSYLA

【0361】 CDRL2胺基酸序列1

SEQ ID NO: 99

AASSLQS

【0362】 CDRL2胺基酸序列2

SEQ ID NO: 100

DASKRAT

【0363】 CDRL3胺基酸序列1

SEQ ID NO: 101

QQVLHTIT

【0364】 CDRL3胺基酸序列2

SEQ ID NO: 102

QQPYFSPPT

【0365】 CDRL3胺基酸序列3

SEQ ID NO: 103

QQLDNWPIT

【0366】 CDRL3胺基酸序列4

SEQ ID NO: 104

QQSLYPPRT

【0367】 CDRH1胺基酸序列1

SEQ ID NO: 105

SYAIS

【0368】 CDRH1胺基酸序列2

SEQ ID NO: 106

YNAIS

【0369】 CDRH1胺基酸序列3

SEQ ID NO: 107

SEAIS

【0370】 CDRH1胺基酸序列4

SEQ ID NO: 108

SHAIS

【0371】 CDRH1胺基酸序列5

SEQ ID NO: 109

GHAIS

【0372】 CDRH1胺基酸序列6

SEQ ID NO: 110

SRAIS

【0373】 CDRH1胺基酸序列7

SEQ ID NO: 111

SSAIS

【0374】 CDRH1胺基酸序列8

SEQ ID NO: 112

NYAIS

【0375】 CDRH1胺基酸序列9

SEQ ID NO: 113

EYAIH

【0376】 CDRH1胺基酸序列10

SEQ ID NO: 114

LYAIS

【0377】 CDRH1胺基酸序列11

SEQ ID NO: 115

EYAIS

【0378】 CDRH1胺基酸序列12

SEQ ID NO: 116

SYAMH

【0379】 CDRH1胺基酸序列13

SEQ ID NO: 117

QYAIH

【0380】 CDRH1胺基酸序列14

SEQ ID NO: 118

RYYWS

【0381】 CDRH1胺基酸序列15

SEQ ID NO: 119

SYPMH

【0382】 CDRH1胺基酸序列16

SEQ ID NO: 120

RAAMH

【0383】 CDRH1胺基酸序列17

SEQ ID NO: 121

TYRMH

【0384】 CDRH1胺基酸序列18

SEQ ID NO: 122

AYQMH

【0385】 CDRH1胺基酸序列19

SEQ ID NO: 123

RYNMH

【0386】 CDRH1胺基酸序列20

SEQ ID NO: 124

KYRMH

【0387】 CDRH1胺基酸序列21

SEQ ID NO: 125

GYPIS

【0388】 CDRH2胺基酸序列1

SEQ ID NO: 126

GIPIFGTASYAQKFQG

【0389】 CDRH2胺基酸序列2

SEQ ID NO: 127

GIIPIMGTARYAQKFQG

【0390】 CDRH2胺基酸序列3

SEQ ID NO: 128

GIIPIFGRARYAQKFQG

【0391】 CDRH2胺基酸序列4

SEQ ID NO: 129

GIIPIFGRGKYAQKFQG

【0392】 CDRH2胺基酸序列5

SEQ ID NO: 130

GILPIFGRANYAQKFQG

【0393】 CDRH2胺基酸序列6

SEQ ID NO: 131

GIIPIFGRANYAQKFQG

【0394】 CDRH2胺基酸序列7

SEQ ID NO: 132

GIIPALGTANYAQKFQG

【0395】 CDRH2胺基酸序列8

SEQ ID NO: 133

NIIPIFGTAGY AQKFQG

【0396】 CDRH2胺基酸序列9

SEQ ID NO: 134

GIIPQLGTANYAQKFQG

【0397】 CDRH2胺基酸序列10

SEQ ID NO: 135

GIIPVFGTANYAQKFQG

【0398】 CDRH2胺基酸序列11

SEQ ID NO: 136

GIPIFGTAWYAQKFQG

【0399】 CDRH2胺基酸序列12

SEQ ID NO: 137

VIIPIFGKANYAQKFQG

【0400】 CDRH2胺基酸序列13

SEQ ID NO: 138

EIDGWGSTNYPNPSLKS

【0401】 CDRH2胺基酸序列14

SEQ ID NO: 139

IINPSGGFTSYAQKFQG

【0402】 CDRH2胺基酸序列15

SEQ ID NO: 140

IINPAGGYTSYAQKFQG

【0403】 CDRH2胺基酸序列16

SEQ ID NO: 141

IINPSGGLTQYAQKFQG

【0404】 CDRH2胺基酸序列17

SEQ ID NO: 142

IINPAGGWTSYAQKFQG

【0405】 CDRH2胺基酸序列18

SEQ ID NO: 143

WINPAGGSTSYAQKFQG

【0406】 CDRH2胺基酸序列19

SEQ ID NO: 144

IINPQGGSTSYAQKFQG

【0407】 CDRH2胺基酸序列20

SEQ ID NO: 145

GIIPAFGTAQYAQKFQG

【0408】 CDRH2胺基酸序列21

SEQ ID NO: 146

GIVPVFGTAKYAQKFQG

【0409】 CDRH3胺基酸序列1

SEQ ID NO: 147

GAGYYGDKDPM DV

【0410】 CDRH3胺基酸序列2

SEQ ID NO: 148

LLGESGMDV

【0411】 CDRH3胺基酸序列3

SEQ ID NO: 149

GGSVDFWSGSDYYYYMDV

【0412】 CDRH3胺基酸序列4

SEQ ID NO: 150

ETAYYTTKGNWFDP

【0413】 PD-1拮抗劑CDRH1

SEQ ID NO: 151

SYDMS

【0414】 PD-1拮抗劑CDRH2

SEQ ID NO: 152

TISGGGSYTTYQDSVKG

【0415】 PD-1拮抗劑CDRH3

SEQ ID NO: 153

PYYAMDY

【0416】 PD-1拮抗劑CDRL1

SEQ ID NO: 154

KASQDVGTA

【0417】 PD-1拮抗劑CDRL2

SEQ ID NO: 155

WASTLHT

【0418】 PD-1拮抗劑CDRH3

SEQ ID NO: 156

QHYSSYPWT

【0419】 PD-1拮抗劑替代物CDRL3

SEQ ID NO: 157

QHYNYPWT

【0420】 PD-1拮抗劑重鏈可變區

SEQ ID NO: 158

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTY
YQDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYYAMDYWGQGTTVTVSS

【0421】 PD-1拮抗劑輕鏈可變區

SEQ ID NO: 159

DIQLTQSPSFLSAYVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTLHTGVPSR
FSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTKLEIK

【0422】 PD-1拮抗劑單株抗體重鏈

SEQ ID NO: 160

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTY
YQDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYAMDYWGQGTTVTVSSAST
KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

【0423】 PD-1拮抗劑單株抗體輕鏈

SEQ ID NO: 161

DIQLTQSPSFLSAYVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTLHTGVPSR
FSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVCLLNNFYPRQAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【0424】 具有N380D修飾之PD-1拮抗劑重鏈序列

SEQ NO: 162

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTY
YQDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYAMDYWGQGTTVTVSSAST
KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESDGGQENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

【0425】 具有N385D修飾之PD-1拮抗劑輕鏈序列

SEQ NO: 163

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTY
YQDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYAMDYWGQGTTVTVSSAST
KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEDNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

【0426】 具有N380D及N385D修飾之PD-1拮抗劑重鏈序列

SEQ NO: 164
EVQLLES^{GGGLVQPGGSLRL}SCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTY
YQDSVKGRFTISRDN^{SKNTLYLQMN}SLRAEDTAVYYCASPY^{YAMDYWGQG}TTVTVSSAST
KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT^{SVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS}
LSSVVTVPSSSLG^{TKYTCNV}DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP^{PCPAPEFLGGPSVFLFPP}
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDV^{SQEDPEVQFNWYVDG}VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK^{TISKAKGQPREPQVYTLPPS}QEEMTKNQVSLT
CLVKG^{FYP}PSDIAVEWESDGGPEDNYK^{TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS}
VMHEALHNHYTQKSLSL^{SLGK}

【0427】 42Y073-86F08-66全長重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 165
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV^{SCKASGGTFVEY}AI^{SWVRQAPGQGLEWMGGI}IPAFGTAQY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPMDVWGQGTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT^{SVWNSGALTSGVHTFPAVLQ}
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK^{KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL}
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK^{FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ}
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK^{TISKAKGQPREPQVYTLPPSR}
DELTKNQVSLTCLVKG^{FYP}PSDIAVEWESNGQPENNYK^{TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS}
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0428】 42Y073-86F08-66全長輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 166
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ^{SISSYL}NWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFGSGSGTDFTLTIS^{SLQPEDFATYYCQQLVHTIT}FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVCLLN^{NFYP}REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0429】 42Y073-86F08-66全長重鏈DNA序列

SEQ ID NO: 167
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCGTGGAGTACGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCGCCTTCGGCAC
CGCCCAGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGA^{ACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTA}
TTGCGCCAGGGGAGCCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCCA

GGGCACCACCGTGACTGTGAGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCT
GGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGA
AGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG
GCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCG
TGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCA
CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGAC
CCACACCTGCCCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCT
GTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGT
GTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGAC
GGCGTGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACC
TACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAG
TACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACC
ATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGC
AGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACC
CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACCTACAAGA
CCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGT
GGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGC
CCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

【0430】 42Y073-86F08-66全長輕鏈DNA序列

SEQ ID NO: 168

GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTCCAGCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCAC
TTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTT
CATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCT
GCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCT
GCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA
CAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTA
CGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCG
GGGCGAGTGC

【0431】 42Y073-86F08-16全長輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 169

DIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY
EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0432】 42Y073-86F08-16全長重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 170

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNEYAISWVRQAPGQGLEWMGGIVPVFGTAK
YAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPM~~MDV~~WGQGT~~TVT~~
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0433】 42Y073-86F08-16全長輕鏈DNA序列

SEQ ID NO: 171

GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCAC
TTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

CGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAG
AGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAG
GTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACC
GAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAG
GCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCC
AGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

【0434】 42Y073-86F08-16全長重鏈DNA序列

SEQ ID NO: 172

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCG
TGAAGGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAACGAGTACGCCATCAGCTGGG
TGAGGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCGTGCCCGTGTTCC
GGCACCGCCAAGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAG
AGCACCAGCACCGCCTACATGGAAGTCTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTG
TACTATTGCGCCAGGGGCGCCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGG
GGCCAGGGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC
GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGC
GGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACC
GTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTG
CAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTG
GGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
AGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCC
CCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCAAGCCTAAGGACACCC
TGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGG
ACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGA
CCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCG
TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGC
CCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCC
CCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTG
ACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAC
GGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGC
TTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGT
TCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAGAGCCTGAG
CCTGTCCCCTGGCAAG

【0435】 42Y073-86F04-23全長輕鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 173
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA
DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0436】 42Y073-86F04-23全長重鏈胺基酸序列

SEQ ID NO: 174

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSGYPISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIMGTARY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLGESGMDVWGQGTITVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0437】 42Y073-86F04-23全長輕鏈DNA序列

SEQ ID NO: 175
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGCGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATC
AGCAGCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCC
CCCCACTTTTCGGCGGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCA
GCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGG
TGTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA
TGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTC
CACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAA
GGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTT
CAACCGGGGCGAGTGC

【0438】 42Y073-86F04-23全長重鏈DNA序列

SEQ ID NO: 176
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGCGGCTACCCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCATTATGGGCAC
CGCCAGGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGC

ACCAGCACCGCCTACATGGAACCTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTAC
TATTGCGCCAGGCTGCTGGGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCAC
CGTGACTGTGAGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAG
CAGCAAGAGCACCGAGCGGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTT
CCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC
CTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGT
GCCCAGCAGCAGCCTGGGACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCAG
CAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTG
CCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTCTGTTCCCCC
CAAGCCTAAGGACACCCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTG
GATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG
GTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTG
GTGTCCGTGCTGACCGTGTGTCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTA
AGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGG
CCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAA
GAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGT
GGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCT
GGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGG
CAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

【0439】 用於實例中之CD155-fc胺基酸序列(呈粗體形式之序列為不具有前導序列之成熟CD155 ECD (細胞外域)，剩餘部分為人類IgG1 Fc區)

SEQ ID NO: 177
WPPPGTGDVVVQAPTQVPGLGDSVTLP CYLQVPNMEVTHVSQLTWARHGESGSMVAFHQ
TQGPSYSESKRLEFVAARLGAELRNASLRMFLRVEDEGNYTCLFVTFPQGSRSVDIWLRVLAKP
QNTAEVQKVQLTGEPVPMARCVSTGGRPPAQITWHS DLGGMPNTSQVPGFLSGTVTVTSLWI
LVPSSQVDGKNVTCKVEHESFEKPQLLTVNLTVYYPPEVSISGYDNNWYLGQNEATLTCDARS
NPEPTGYNWSTTMGPLPPFAVAQGAQLLIRPVDKPINTTLICNVTNALGARQAELTVQVKEGP
PSEHSGISRNSGENLYFQGD PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV
S
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0440】 CD155胺基酸序列(天然前導序列為加下劃線的且跨膜及細胞質部分呈粗體形式)

SEQ ID NO: 178

MARAMAAAWPLLLVALLVLSWPPPGTGDVVVQAPTQVPGFLGDSVTLPCYLQVPNMEVTH
VSQTLWARHGESGSMVAFHQQTQGPSYSESKRLEFVAARLGAELRNASLRMFGLRVEDEG
NYTCLFVTFPQGSRSVDIWLRVLAKPQNTAEVQKVQLTGEPVPMARCVSTGGRPPAQITW
HSDLGGMPNTSQVPGFLSGTIVTSLWILVPSSQVDGKNVTCKVEHESFEKPQLLTVNLTV
YYPPEVSISGYDNNWYLGQNEATLTCDARSNPEPTGYNWSTTMGPLPPFAVAQGAQLLIR
PVDKPINTTLICNVTNALGARQAELTVQVKEGPPSEHSGISRNAIIFLVLGILVFLILLGIGIYFY
WSKCSREVLWHCHLCPSSTEHASASANGHVSYSASVSRENSSSQDPQTEGTR

【0441】 人類IgG1 Fc區胺基酸序列

SEQ ID NO: 179

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0442】 人類IgG1 Fc區核酸序列

SEQ ID NO: 180

GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCA
CCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCG
TGACCGTGTCTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCG
TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCA
GCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT
GGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCC
TGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGA
CACCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCA
CGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAATGC
CAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCT
GACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAAC
AAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGA
GAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTG
TCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
AGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGAT
GGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGC
AACGTGTTGAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGA
GCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

【序列表】

<110> 英商葛蘭素史密斯克藍智慧財產發展有限公司
(GlaxoSmithKline Intellectual
Property Development Limited)

<120> 抗原結合蛋白

<150> US 63/057508
<151> 2020-07-28

<150> US 62/906876
<151> 2019-09-27

<160> 180

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-1可變輕鏈胺基酸序列

<400> 1

Asp Ile Gln Leu 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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

859095

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100105

<210> 2
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-1可變重鏈胺基酸序列

<400> 2

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
151015

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
202530

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
354045

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
505560

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65707580

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
859095

Ala Arg Gly Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Lys Asp Pro Met Asp Val Trp
100105110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115120

<210> 3

<211> 318
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-1可變輕鏈核酸序列

<400>	3	
gacatccagc	tgacctagag	ccctagcagc
ctgagcgcca	gcgtgggaga	cagggtgacc
		60
atcacctgca	gggccagcca	gtccatcagc
agctacctga	actggtacca	gcagaagccc
		120
ggcaaggccc	ccaagctgct	gatctacgcc
gcaagctcac	tgagagcgg	cgtgccctct
		180
aggtttagcg	gcagcggcag	cggcaccgac
ttcacctga	ccatcagcag	cctccagccc
		240
gaggacttcg	ccacctacta	ctgccagcag
gtgctgcaca	ccatcacttt	cggcggcggc
		300
accaaggtgg	agattaag	
		318

<210> 4
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-1可變重鏈核酸序列

<400>	4	
caggtgcagc	tggtgcagag	cggcgccgag
gtgaaaaagc	ccggcagcag	cgtgaagggtg
		60
agctgcaagg	cctccggcgg	gaccttcagc
agctacgcca	tcagctgggt	gaggcaggct
		120
cccggacagg	gcctggagtg	gatgggcggc
atcatcccca	tttctggcac	cgccagctac
		180
gcccagaagt	tccagggaag	ggtcaccatc
accgccgacg	agagcaccag	caccgcctac
		240
atggaactca	gcagcctgag	gagcgaggac
accgccgtgt	actattgcgc	caggggcgcc
		300
ggctactacg	gcgacaagga	ccccatggac
gtgtggggcc	agggcaccac	cgtgactgtg
		360
agcagc		
		366

<210> 5
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-3可變輕鏈胺基酸序列

<400> 5

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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 6
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-3可變重鏈胺基酸序列

<400> 6

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Met Gly Thr Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Leu Leu Gly Glu Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 7
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-3可變輕鏈核酸序列

<400> 7
gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag ccctacttca gccccccac tttcggcggc 300

ggcaccaagg tggagattaa g 321

<210> 8
<211> 354
<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-86F04-3可變重鏈核酸序列

<400> 8

caggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg

60

agctgcaagg cctccggcgg gaccttcagc tacaacgcca tcagctgggt gaggcaggct

120

cccggacagg gcctggagtg gatgggcggc atcatcccca ttatgggcac cgccaggtag

180

gcccagaagt tccagggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac

240

atggaactca gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc caggctgctg

300

ggcgagagcg gcatggacgt gtggggccag ggcaccaccg tgactgtgag cagc

354

<210> 9

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-86F04-4可變輕鏈胺基酸序列

<400> 9

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 Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

859095

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100105

<210> 10
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-4可變重鏈胺基酸序列

<400> 10

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
151015

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Glu Ser Glu
202530

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
354045

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Arg Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
505560

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65707580

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
859095

Ala Arg Leu Leu Gly Glu Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100105110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 11

<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-4可變輕鏈核酸序列

<400> 11
gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180

aggttttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag ccctacttca gccccccac tttcggcggc 300

ggcaccaagg tggagattaa g 321

<210> 12
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-4可變重鏈核酸序列

<400> 12
caggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60

agctgcaagg cctccggcgg gaccttcgag agcgaggcca tcagctgggt gaggcaggct 120

cccggacagg gcctggagtg gatgggcggc atcatcccca tttcggcag ggccaggtag 180

gcccagaagt tccaggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240

atggaactca gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc caggctgctg 300

ggcgagagcg gcatggacgt gtggggccag ggcaccaccg tgactgtgag cagc 354

<210> 13
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-5可變輕鏈胺基酸序列

<400> 13

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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 14

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-86F04-5可變重鏈胺基酸序列

<400> 14

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

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

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

35

40

45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Arg Gly Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Leu Leu Gly Glu Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 15
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-5可變輕鏈核酸序列

<400> 15
gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccacagcag cctccagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag ccctacttca gccccccac ttctggcggc 300

ggcaccaagg tggagattaa g 321

<210> 16
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-5可變重鏈核酸序列

<400> 16
caggtgcagc tggcgcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60

agctgcaagg cctccggcgg gaccttcagc agccacgcca tcagctgggt gaggcaggct 120

cccggaacagg gcctggagtg gatgggcggc atcatcccca ttttcggcag gggcaagtac 180

gcccagaagt tccaggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240

atggaactca gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc caggctgctg 300

ggcgagagcg gcatggacgt gtggggccag ggcaccaccg tgactgtgag cagc 354

<210> 17
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-6可變輕鏈胺基酸序列

<400> 17

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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 18
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-6可變重鏈胺基酸序列

<400> 18

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Arg Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Leu Leu Gly Glu Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 321
<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-86F04-6可變輕鏈核酸序列

<400> 19

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc	60
atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc	120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcaagcgg cgtgccctct	180
aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc	240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag ccctacttca gccccccac tttcggcggc	300
ggcaccaagg tggagattaa g	321

<210> 20

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-86F04-6可變重鏈核酸序列

<400> 20

caggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg	60
agctgcaagg cctccggcgg gaccttcagc ggccacgcca tcagctgggt gaggcaggct	120
cccggacagg gcctggagtg gatgggcggc atcatcccca ttttcggcag ggccaggtag	180
gcccagaagt tccaggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac	240
atggaactca gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc caggctgctg	300
ggcgagagcg gcatggacgt gtggggccag ggcaccaccg tgactgtgag cagc	354

<210> 21

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-86F04-18可變輕鏈胺基酸序列

<400> 21

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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 22
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-18可變重鏈胺基酸序列

<400> 22

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Met Gly Thr Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Leu Leu Gly Glu Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 23
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-18可變輕鏈核酸序列

<400> 23
gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgacagagcgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag ccctacttca gccccccac tttcggcggc 300

ggcaccaagg tggagattaa g 321

<210> 24
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-18可變重鏈核酸序列

<400> 24
caggtgcagc tgggtcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60

agctgcaagg cctccggcgg gaccttcagc agcagggcca tcagctgggt gaggcaggct 120

cccggaacagg gcctggagtg gatgggcggc atcatcccca ttatgggcac cgccagggtac 180

gcccagaagt tccagggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240

atggaactca gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc caggctgctg 300

ggcgagagcg gcatggacgt gtggggccag ggcaccaccg tgactgtgag cagc 354

<210> 25
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-33可變輕鏈胺基酸序列

<400> 25

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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 26
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-33可變重鏈胺基酸序列

<400> 26

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

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

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

Gly Gly Ile Leu Pro Ile Phe Gly Arg Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Leu Leu Gly Glu Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-33可變輕鏈核酸序列

<400> 27
gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gcagcggcag cygcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctccagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag ccctacttca gccccccac tttcggcggc 300

ggcaccaagg tggagattaa g 321

<210> 28
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-33可變重鏈核酸序列

<400> 28
caggtgcagc tggtgcagag cygcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60

agctgcaagg cctccggcgg gaccttcagc agctacgcca tcagctgggt gaggcaggct 120

cccggaacag gcctggagtg gatgggcggc atcctgcccc tttcggcag ggccaactac 180

gcccagaagt tccagggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240

atggaactca gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc caggctgctg 300

ggcgagagcg gcatggacgt gtggggccag ggcaccaccg tgactgtgag cagc 354

<210> 29
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-88可變輕鏈胺基酸序列

<400> 29

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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 30
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-88可變重鏈胺基酸序列

<400> 30

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

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

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

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

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

<210>	31	
<211>	321	
<212>	DNA	
<213>	人工	
<220>		
<223>	42Y073-86F04-88可變輕鏈核酸序列	
<400>	31	
gacatccaga	tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc	60
atcacctgca	gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc	120
ggcaaggccc	ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct	180
aggtttagcg	gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc	240
gaggacttcg	ccacctacta ctgccagcag cctacttca gccccccac tttcggcggc	300
ggcaccaagg	tgagagattaa g	321

<210>	32	
<211>	354	
<212>	DNA	
<213>	人工	
<220>		
<223>	42Y073-86F04-88可變重鏈核酸序列	
<400>	32	

cagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60

agctgcaagg cctccggcgg gaccttcagc agcagcgcca tcagctgggt gaggcaggct 120

cccggaacagg gcctggagtg gatgggcggc atcatcccca ttttcggcag ggccaactac 180

gcccagaagt tccaggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240

atggaactca gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc caggctgctg 300

ggcgagagcg gcatggacgt gtggggccag ggcaccaccg tgactgtgag cagc 354

<210> 33

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-86F08-3可變輕鏈胺基酸序列

<400> 33

Asp Ile Gln Leu 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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Leu His Thr Ile Thr
85 90 95

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

<210> 34
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-3可變重鏈胺基酸序列

<400> 34

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ala Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Lys Asp Pro Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 35
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-3可變輕鏈核酸序列

<400> 35
gacatccagc tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gcagcggcag cygcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtgctgcaca ccatcacttt cggcggcggc 300

accaaggtgg agattaag 318

<210> 36
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-3可變重鏈核酸序列

<400> 36
cagggtgcagc tggtgcagag cygcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60

agctgcaagg cctccggcgg gaccttcgtg aactacgcca tcagctgggt gaggcaggct 120

cccgacagc gcctggagtg gatgggcggc atcatccccg ccctgggcac cgccaactac 180

gcccagaagt tccaggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240

atggaactca gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc caggggcgcc 300

ggctactacg gcgacaagga ccccatggac gtgtggggcc agggcaccac cgtgactgtg 360

agcagc 366

<210> 37
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-4可變輕鏈胺基酸序列

<400> 37

Asp Ile Gln Leu 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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Leu His Thr Ile Thr
85 90 95

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

<210> 38
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-4可變重鏈胺基酸序列

<400> 38

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

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

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

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

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

<210>	39	
<211>	318	
<212>	DNA	
<213>	人工	
<220>		
<223>	42Y073-86F08-4可變輕鏈核酸序列	
<400>	39	
gacatccagc tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc		60
atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc		120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct		180
aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc		240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtgctgcaca ccatcacttt cggcggcggc		300
accaaggtgg agattaag		318

<210>	40	
<211>	366	
<212>	DNA	
<213>	人工	
<220>		
<223>	42Y073-86F08-4可變重鏈核酸序列	
<400>	40	

caggtgcagc tggcgcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg

60

agctgcaagg cctccggcgg gaccttcagc gagtacgcca tccactgggt gaggcaggct

120

cccggaacagg gcctggagtg gatgggcaac atcatcccca ttttcggcac cgccggctac

180

gcccagaagt tccaggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac

240

atggaactca gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc caggggcgcc

300

ggctactacg gcgacaagga ccccatggac gtgtggggcc agggcaccac cgtgactgtg

360

agcagc

366

<210> 41

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-86F08-8可變輕鏈胺基酸序列

<400> 41

Asp Ile Gln Leu 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 Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 42
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-8可變重鏈胺基酸序列

<400> 42

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Gln Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Lys Asp Pro Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 43
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-8可變輕鏈核酸序列

<400> 43
gacatccagc tgacctagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtgctgcaca ccatcacttt cggcggcggc 300

accaaggtgg agattaag 318

<210> 44
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-8可變重鏈核酸序列

<400> 44
caggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60

agctgcaagg cctccggcgg gaccttctgg ctgtacgcca tcagctgggt gaggcaggct 120

cccggaacag gcctggagtg gatgggcggc atcatcccc agctgggcac cgccaactac 180

gcccagaagt tccagggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240

atggaactca gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc caggggcgcc 300

ggctactacg gcgacaagga ccccatggac gtgtggggcc agggcaccac cgtgactgtg 360

agcagc 366

<210> 45
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-17可變輕鏈胺基酸序列

<400> 45

Asp Ile Gln Leu 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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Leu His Thr Ile Thr
85 90 95

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

<210> 46
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-17可變重鏈胺基酸序列

<400> 46

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Lys Asp Pro Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 47
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-17可變輕鏈核酸序列

<400> 47
gacatccagc tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgagagcgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtgctgcaca ccatcacttt cggcggcggc 300

accaaggtgg agattaag 318

<210> 48
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-17可變重鏈核酸序列

<400> 48
caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60

agctgcaagg cctccggcgg gaccttcagg gagtacgcca tcagctgggt gaggcaggct 120

cccggaacagg gcctggagtg gatgggcggc atcatccccg tggtcggcac cgccaactac 180

gcccagaagt tccagggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240

atggaactca gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc caggggcgcc 300

ggctactacg gcgacaagga ccccatggac gtgtggggcc agggcaccac cgtgactgtg 360

agcagc 366

<210> 49
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-22可變輕鏈胺基酸序列

<400> 49

Asp Ile Gln Leu 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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Leu His Thr Ile Thr
85 90 95

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

<210> 50
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-22可變重鏈胺基酸序列

<400> 50

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 Asp Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Lys Asp Pro Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 51
<211> 318
<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-86F08-22可變輕鏈核酸序列

<400> 51

gacatccagc tgacctagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc	60
atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc	120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct	180
aggttttagc gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc	240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtgctgcaca ccatcacttt cggcggcggc	300
accaaggtgg agattaag	318

<210> 52

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-86F08-22可變重鏈核酸序列

<400> 52

caggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcgccag cgtgaagggtg	60
agctgcaagg cctccggcta caccttcgac agctacgcca tgcactgggt gaggcaggct	120
cccggacagg gcctggagtg gatgggcggc atcatcccca ttttcggcac cgcctggtac	180
gcccagaagt tccaggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac	240
atggaactca gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc caggggcggc	300
ggctactacg gcgacaagga ccccatggac gtgtggggcc agggcaccac cgtgactgtg	360
agcagc	366

<210> 53

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-86F08-47可變輕鏈胺基酸序列

<400> 53

Asp Ile Gln Leu 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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Leu His Thr Ile Thr
85 90 95

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

<210> 54

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-86F08-47可變重鏈胺基酸序列

<400> 54

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

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

Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35

40

45

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

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

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

Ala Arg Gly Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Lys Asp Pro Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 55
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-47可變輕鏈核酸序列

<400> 55
gacatccagc tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180

aggttttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccacagcag cctccagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtgctgcaca ccacacttt cggcggcggc 300

accaaggtgg agattaag 318

<210> 56
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-86F08-47可變重鏈核酸序列

<400> 56

caggtgcagc	tggtgcagag	cggcgccgag	gtgaaaaagc	ccggcagcag	cgtgaagggtg	60
agctgcaagg	cctccggcgg	gaccttcagc	cagtacgcca	tccactgggt	gaggcaggct	120
cccggaacagg	gcctggagtg	gatgggcgtg	atcatcccca	tttctggcaa	ggccaactac	180
gcccagaagt	tccaggaag	ggtcaccatc	accgccgacg	agagcaccag	caccgcctac	240
atggaactca	gcagcctgag	gagcgaggac	accgccgtgt	actattgcgc	caggggcgcc	300
ggctactacg	gcgacaagga	ccccatggac	gtgtggggcc	agggcaccac	cgtgactgtg	360
agcagc						366

<210> 57

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-2B04-46可變輕鏈胺基酸序列

<400> 57

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

859095

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100105

<210> 58
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-2B04-46可變重鏈胺基酸序列

<400> 58

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
151015

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Arg Arg Tyr
202530

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
354045

Gly Glu Ile Asp Gly Trp Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
505560

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65707580

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
859095

Arg Gly Gly Ser Val Asp Phe Trp Ser Gly Ser Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
100105110

Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Ala Thr Val Thr Val Ser Ser
115120125

<210> 59

<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-2B04-46可變輕鏈核酸序列

<400> 59
gagatcgtgc tgaccagag ccccgaacc ctgtccctga gccccggcga aagggccact 60

ctgagctgca gggccagcca gagcgtgagc agctacctcg cctggtacca gcagaagccc 120

ggccaggccc ctaggctgct gatctacgac gccagcaaga gggccaccgg cattccccgc 180

aggttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctggagccc 240

gaggacttcg ccgtctacta ctgccagcag ctggacaact ggcccatcac cttcgggggc 300

ggcaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 60
<211> 377
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-2B04-46可變重鏈核酸序列

<400> 60
caggtgcagc tgcagcagtg gggcgccgga ctgctgaagc ccagcgagac cctgagcctg 60

acctgcgccg tgtacggcgg gtccttcagg aggtactact ggagctggat caggcagccc 120

cccggaag gcctggagtg gatcggcgag atcgacggt ggggcagcac caactacaac 180

cccagcctca agagcagggt gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg 240

aagctgagca gcgtgaccgc cgccgacacc gccgtgtact attgcgccag gggcggcagc 300

gtggacttct ggagcggcag cgactactac tactacatgg acgtgtgggg caagggcgcc 360

accgtcaccg tgagcag 377

<210> 61
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-1A01-85可變輕鏈胺基酸序列

<400> 61

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 62
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-1A01-85可變重鏈胺基酸序列

<400> 62

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

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Phe Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Thr Ala Tyr Tyr Thr Thr Lys Gly Asn Trp Phe Asp Pro
100 105 110

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

<210> 63
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-1A01-85可變輕鏈核酸序列

<400> 63
gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcctgtacc cccccaggac tttcggcggc 300

ggcaccaagg tggagattaa g 321

<210> 64
<211> 369
<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-1A01-85可變重鏈核酸序列

<400> 64

caggtgcagc	tggtgcagag	cggcgccgaa	gtgaaaaagc	ccggcgccag	cgtgaaggtc	60
agctgcaagg	cctccgggta	caccttcacc	agctacccca	tgcactgggt	gaggcaggcc	120
cccggccagg	gcctcgagtg	gatgggcac	atcaacccca	gcggaggctt	caccagctac	180
gcccagaagt	tccagggcag	ggtgaccatg	acaagggaca	ccagcaccag	caccgtgtac	240
atggagctga	gcagcctgag	gagcgaggac	accgccgtgt	attactgcgc	aagggagacc	300
gcctactaca	ccaccaaggg	caactggttc	gacctctggg	gccagggcac	cctggtgacc	360
gtgagcgcc						369

<210> 65

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-1A01-97可變輕鏈胺基酸序列

<400> 65

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

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

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

<210> 66
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-1A01-97可變重鏈胺基酸序列

<400> 66

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 Arg Ala
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Thr Ala Tyr Tyr Thr Thr Lys Gly Asn Trp Phe Asp Pro
100 105 110

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

<210> 67
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-1A01-97可變輕鏈核酸序列

<400> 67
gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcaagcgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcctgtacc ccccaggac tttcggcggc 300

ggcaccaagg tggagattaa g 321

<210> 68
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-1A01-97可變重鏈核酸序列

<400> 68
cagggtgcagc tggtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcgccag cgtgaaggtc 60

agctgcaagg cctccgggta caccttcacc agggccgcca tgactgggt gaggcaggcc 120

cccggccagg gcctcgagtg gatgggcac atcaaccccg ccggaggcta caccagctac 180

gcccagaagt tccagggcag ggtgaccatg acaagggaca ccagcaccag caccgtgtac 240

atggagctga gcagcctgag gagcaggac accgccgtgt attactgcgc aagggagacc 300

gcctactaca ccaccaaggg caactggttc gaccctggg gccagggcac cctggtgacc 360

gtgagctct 369

<210> 69
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-1A01-100可變輕鏈胺基酸序列

<400> 69

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 70

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-1A01-100可變重鏈胺基酸序列

<400> 70

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 Thr Tyr

20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Glu Thr Ala Tyr Tyr Thr Thr Lys Gly Asn Trp Phe Asp Pro
100 105 110

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

<210> 71
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-1A01-100可變輕鏈核酸序列

<400> 71
gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct 180

aggttttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcctgtacc cccccaggac tttcggcggc 300

ggcaccaagg tggagattaa g 321

<210> 72

<211> 369
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-1A01-100可變重鏈核酸序列

<400> 72
caggtgcagc tggcgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcgccag cgtgaaggct 60

agctgcaagg cctccgggta caccttcacc acctacagga tgcactgggt gaggcaggcc 120

cccggccagg gcctcgagtg gatgggcac atcaacccca gcggaggcct gaccagtac 180

gcccagaagt tccagggcag ggtgaccatg acaagggaca ccagcaccag caccgtgtac 240

atggagctga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt attactgcgc aagggagacc 300

gcctactaca ccaccaaggg caactggttc gaccctggg gccagggcac cctggtgacc 360

gtgagctct 369

<210> 73
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-1A01-103可變輕鏈胺基酸序列

<400> 73

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Ala 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

I865617

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

65 70 75 80
 85 90 95

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

<210>	74
<211>	123
<212>	PRT
<213>	人工

<220>
<223> 42Y073-1A01-103可變重鏈胺基酸序列

<400> 74

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 Ala Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ala Gly Gly Trp Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Thr Ala Tyr Tyr Thr Thr Lys Gly Asn Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 75
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-1A01-103可變輕鏈核酸序列

<400> 75
gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcaagcgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcctgtacc cccccaggac tttcggcggc 300

ggcaccaagg tggagattaa g 321

<210> 76
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-1A01-103可變重鏈核酸序列

<400> 76
caggtgcagc tggtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcgccag cgtgaaggtc 60

agctgcaagg cctccgggta caccttcacc gcctaccaga tgcaactgggt gaggcaggcc 120

cccggccagg gcctcgagtg gatgggcac atcaaccccg ccggaggctg gaccagctac 180

gcccagaagt tccagggcag ggtgaccatg acaagggaca ccagcaccag caccgtgtac 240

atggagctga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt attactgcgc aaggagagacc 300

gcctactaca ccaccaaggg caactggttc gaccctggg gccagggcac cctggtgacc 360

gtgagctct 369

<210> 77

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-1A01-126可變輕鏈胺基酸序列

<400> 77

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 78
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-1A01-126可變重鏈胺基酸序列

<400> 78

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 Arg Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Pro Ala Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Thr Ala Tyr Tyr Thr Thr Lys Gly Asn Trp Phe Asp Pro
100 105 110

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

<210> 79
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-1A01-126可變輕鏈核酸序列

<400> 79
gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgacagagcgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcctgtacc ccccaggac ttctggcggc 300

ggcaccaagg tggagattaa g 321

<210> 80
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-1A01-126可變重鏈核酸序列

<400> 80
caggtgcagc tggtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcgccag cgtgaaggtc 60

agctgcaagg cctccgggta caccttcacc aggtacaaca tgcactgggt gaggcaggcc 120

cccggccagg gcctcgagtg gatgggctgg atcaaccccg ccggaggcag caccagctac 180

gcccagaagt tccagggcag ggtgaccatg acaagggaca ccagcaccag caccgtgtac 240

atggagctga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt attactgcgc aagggagacc 300

gcctactaca ccaccaaggg caactggttc gaccctggg gccagggcac cctggtgacc 360

gtgagcgcc 369

<210> 81
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-1A01-191可變輕鏈胺基酸序列

<400> 81

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 82
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-1A01-191可變重鏈胺基酸序列

<400> 82

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 Lys Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asn Pro Gln Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Thr Ala Tyr Tyr Thr Thr Lys Gly Asn Trp Phe Asp Pro
100 105 110

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

<210> 83
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-1A01-191可變輕鏈核酸序列

<400> 83
gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcaagcgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcctgtacc cccccaggac tttcggcggc 300

ggcaccaagg tggagattaa g 321

<210> 84
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-1A01-191可變重鏈核酸序列

<400> 84
cagggtgcagc tggtgcagag cggcgccgaa gtgaaaaagc ccggcgccag cgtgaaggtc 60

agctgcaagg cctccgggta caccttcacc aagtacagga tgactgggt gaggcaggcc 120

cccggccagg gcctcgagtg gatgggcac atcaaccccc agggaggcag caccagctac 180

gcccagaagt tccagggcag ggtgaccatg acaagggaca ccagcaccag caccgtgtac 240

atggagctga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt attactgcgc aagggagacc 300

gcctactaca ccaccaaggg caactggttc gaccctggg gccagggcac cctggtgacc 360

gtgagcgcc 369

<210> 85
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-66可變輕鏈胺基酸序列

<400> 85

Asp Ile Gln Leu 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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Leu His Thr Ile Thr
85 90 95

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

<210> 86
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-66可變重鏈胺基酸序列

<400> 86

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

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

<210> 87
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-66可變輕鏈核酸序列

<400> 87	
gacatccagc tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc	60
atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc	120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgacagcgcg cgtgccctct	180
aggttttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc	240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtgctgcaca ccatcacttt cggcggcggc	300

accaaggtgg agattaag 318

<210> 88
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-66可變重鏈核酸序列

<400> 88
caggtgcagc tggcgcagag cggcgcagag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg 60

agctgcaagg cctccggcgg gaccttcgtg gagtacgcca tcagctgggt gaggcaggct 120

cccgacagg gcctggagtg gatgggcggc atcatccccg ccttcggcac cggccagtac 180

gcccagaagt tccagggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240

atggaactca gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc caggggagcc 300

ggctactacg gcgacaagga ccccatggac gtgtggggcc agggcaccac cgtgactgtg 360

agcagc 366

<210> 89
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-16可變輕鏈胺基酸序列

<400> 89

Asp Ile Gln Leu 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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Ala 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

65707580

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

859095

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100105

<210> 90

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-86F08-16可變重鏈胺基酸序列

<400> 90

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

151015

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

202530

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

354045

Gly Gly Ile Val Pro Val Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ala Gln Lys Phe

505560

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

65707580

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

859095

Ala Arg Gly Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Lys Asp Pro Met Asp Val Trp

100

105

110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115120

<210> 91

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-86F08-16可變輕鏈核酸序列

<400> 91

gacatccagc tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc

60

atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc

120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcagagcgg cgtgccctct

180

aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc

240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtgctgcaca ccatcacttt cggcggcggc

300

accaaggtgg agattaag

318

<210> 92

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-86F08-16可變重鏈核酸序列

<400> 92

caggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaaggtg

60

agctgcaagg cctccggcgg gaccttcaac gagtacgcca tcagctgggt gaggcaggct

120

cccggacagg gcctggagtg gatgggcggc atcgtgcccg tgttcggcac cgccaagtac

180

gcccagaagt tccagggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac

240

atggaactca gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc caggggcgcc

300

ggctactacg gcgacaagga ccccatggac gtgtggggcc agggcaccac cgtgactgtg

360

agcagc

366

<210> 93

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-86F04-23可變輕鏈胺基酸序列

<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 Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 94

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-86F04-23可變重鏈胺基酸序列

<400> 94

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Met Gly Thr Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Leu Leu Gly Glu Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

- <210> 95
- <211> 321
- <212> DNA
- <213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-23可變輕鏈核酸序列

<400> 95	
gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc	60
atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc	120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgacagcgcg cgtgccctct	180
aggttttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc	240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag ccctacttca gccccccac tttcggcggc 300

ggcaccaagg tggagattaa g 321

<210> 96
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-23可變重鏈核酸序列

<400> 96
caggtgcagc tggcgcagag cggcgcgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60

agctgcaagg cctccggcgg gaccttcagc ggctacccca tcagctgggt gaggcaggct 120

cccggaacagg gcctggagtg gatgggcggc atcatcccca ttatgggcac cgccagggtac 180

gcccagaagt tccagggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240

atggaactca gcagcctgag gagcaggac accgccgtgt actattgcgc caggctgctg 300

ggcgagagcg gcatggacgt gtggggccag ggcaccaccg tgactgtgag cagc 354

<210> 97
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRL1胺基酸序列1

<400> 97

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 98
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRL1胺基酸序列2

<400> 98

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 99
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223>

CDRL2胺基酸序列1

<400> 99

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 100
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRL2胺基酸序列2

<400> 100

Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr
1 5

<210> 101
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRL3胺基酸序列1

<400> 101

Gln Gln Val Leu His Thr Ile Thr
1 5

<210> 102

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRL3胺基酸序列2

<400> 102

Gln Gln Pro Tyr Phe Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRL3胺基酸序列3

<400> 103

Gln Gln Leu Asp Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 104
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRL3胺基酸序列4

<400> 104

Gln Gln Ser Leu Tyr Pro Pro Arg Thr
1 5

<210> 105
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH1胺基酸序列1

<400> 105

Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 106
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH1胺基酸序列2

<400> 106

Tyr Asn Ala Ile Ser
1 5

<210> 107
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH1胺基酸序列3

<400> 107

Ser Glu Ala Ile Ser
1 5

<210> 108
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH1胺基酸序列4

<400> 108

Ser His Ala Ile Ser
1 5

<210> 109
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CDRH1胺基酸序列5

<400> 109

Gly His Ala Ile Ser
1 5

<210> 110

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CDRH1胺基酸序列6

<400> 110

Ser Arg Ala Ile Ser
1 5

<210> 111

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CDRH1胺基酸序列7

<400> 111

Ser Ser Ala Ile Ser
1 5

<210> 112

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CDRH1胺基酸序列8

<400> 112

Asn Tyr Ala Ile Ser

15

<210> 113
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH1氨基酸序列9

<400> 113

Glu Tyr Ala Ile His
15

<210> 114
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH1氨基酸序列10

<400> 114

Leu Tyr Ala Ile Ser
15

<210> 115
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH1氨基酸序列11

<400> 115

Glu Tyr Ala Ile Ser
15

<210> 116
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH1胺基酸序列12

<400> 116

Ser Tyr Ala Met His
1 5

<210> 117
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH1胺基酸序列13

<400> 117

Gln Tyr Ala Ile His
1 5

<210> 118
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH1胺基酸序列14

<400> 118

Arg Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 119
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH1胺基酸序列15

<400> 119

Ser Tyr Pro Met His
1 5

<210> 120
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH1胺基酸序列16

<400> 120

Arg Ala Ala Met His
1 5

<210> 121
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH1胺基酸序列17

<400> 121

Thr Tyr Arg Met His
1 5

<210> 122
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH1胺基酸序列18

<400> 122

Ala Tyr Gln Met His
1 5

<210> 123
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH1胺基酸序列19

<400> 123

Arg Tyr Asn Met His
1 5

<210> 124
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH1胺基酸序列20

<400> 124

Lys Tyr Arg Met His
1 5

<210> 125
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH1胺基酸序列21

<400> 125

Gly Tyr Pro Ile Ser
1 5

<210> 126
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH2胺基酸序列1

<400> 126

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

Gly

<210> 127
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH2胺基酸序列2

<400> 127

Gly Ile Ile Pro Ile Met Gly Thr Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 128
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH2胺基酸序列3

<400> 128

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Arg Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 129
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH2胺基酸序列4

<400> 129

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Arg Gly Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

151051

Gly

<210> 130
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH2氨基酸序列5

<400> 130

Gly Ile Leu Pro Ile Phe Gly Arg Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
151051

Gly

<210> 131
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH2氨基酸序列6

<400> 131

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Arg Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
151051

Gly

<210> 132
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH2氨基酸序列7

<400> 132

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

Gly

<210> 133
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH2胺基酸序列8

<400> 133

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

Gly

<210> 134
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH2胺基酸序列9

<400> 134

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

Gly

<210> 135
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CDRH2胺基酸序列10

<400> 135

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

Gly

<210> 136

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CDRH2胺基酸序列11

<400> 136

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

Gly

<210> 137

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CDRH2胺基酸序列12

<400> 137

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

Gly

<210> 138
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH2胺基酸序列13

<400> 138

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

<210> 139
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH2胺基酸序列14

<400> 139

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

Gly

<210> 140
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH2胺基酸序列15

<400> 140

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

Gly

<210> 141
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH2胺基酸序列16

<400> 141

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

Gly

<210> 142
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH2胺基酸序列17

<400> 142

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

Gly

<210> 143
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH2胺基酸序列18

<400> 143

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

Gly

<210> 144
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH2胺基酸序列19

<400> 144

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

Gly

<210> 145
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH2胺基酸序列20

<400> 145

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

Gly

<210> 146
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH2胺基酸序列21

<400> 146

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

Gly

<210> 147
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH3胺基酸序列1

<400> 147

Gly Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Lys Asp Pro Met Asp Val
1 5 10

<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH3胺基酸序列2

<400> 148

Leu Leu Gly Glu Ser Gly Met Asp Val
1 5

<210> 149
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH3胺基酸序列3

<400> 149

Gly Gly Ser Val Asp Phe Trp Ser Gly Ser Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Met
1 5 10 15

Asp Val

<210> 150
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDRH3胺基酸序列4

<400> 150

Glu Thr Ala Tyr Tyr Thr Thr Lys Gly Asn Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 151
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> PD-1拮抗劑CDRH1

<400> 151

Ser Tyr Asp Met Ser
1 5

<210> 152
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> PD-1拮抗劑CDRH2

<400> 152

Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 153
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> PD-1拮抗劑CDRH3

<400> 153

Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 154
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> PD-1拮抗劑CDRL1

<400> 154

Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 155
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> PD-1拮抗劑CDRL2

<400> 155

Trp Ala Ser Thr Leu His Thr
1 5

<210> 156
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> PD-1拮抗劑CDRH3

<400> 156

Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 157

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> PD-1拮抗劑替代物CDRL3

<400> 157

Gln His Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 158

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> PD-1拮抗劑重鏈可變域

<400> 158

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

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

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

Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 159
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> PD-1拮抗劑輕鏈可變域

<400> 159

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly 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 Trp Ala Ser Thr Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 160
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> PD-1拮抗劑單株抗體重鏈

<400> 160

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

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

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

Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	
				165					170					175		
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	
			180					185					190			
Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	
		195					200					205				
Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	
	210					215				220						
Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	
225					230					235					240	
Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	
				245					250					255		
Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	
		260						265					270			
Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	
	275						280					285				
Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	
	290					295					300					
Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	
305					310					315					320	
Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	
				325					330				335			
Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	
		340						345					350			
Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 161
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> PD-1拮抗劑單株抗體輕鏈

<400> 161

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly 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 Trp Ala Ser Thr Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

65

70

75

80

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

859095

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

100105110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115120125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130135140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145150155160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165170175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180185190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195200205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 162
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 具有N380D修飾之PD-1拮抗劑重鏈序列

<400> 162

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

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

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

405410415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420425430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435440

<210> 163
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 具有N385D修飾之PD-1拮抗劑輕鏈序列

<400> 163

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
151015

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
202530

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
354045

Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val
505560

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65707580

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
859095

Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100105110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115

120

125

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

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

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asp Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 164
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 具有N380D及N385D修飾之PD-1拮抗劑重鏈序列

<400> 164

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

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

Asp	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
	35						40					45				
Ser	Thr	Ile	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Gln	Asp	Ser	Val	
	50					55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
65					70					75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
			85						90					95		
Ala	Ser	Pro	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	
		100						105						110		
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	
		115					120					125				
Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	
	130					135					140					
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	
145					150					155					160	
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	
				165					170					175		
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	
			180					185					190			
Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	
		195					200					205				
Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	
	210					215					220					
Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	

I865617

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

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

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asp Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 165
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-66全長重鏈胺基酸序列

<400> 165

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ala Phe Gly Thr Ala Gln Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Lys Asp Pro Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
145					150					155					160
Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
			165					170					175		
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
		180						185					190		
Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
	195						200					205			
His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
210						215					220				
Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
225					230					235					240
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
			245					250						255	
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
		260						265					270		
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
	275						280					285			
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr
	290					295					300				
Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
305					310					315					320
Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
			325						330				335		
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

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

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 166
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-66全長輕鏈胺基酸序列

<400> 166

Asp Ile Gln Leu 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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

35

40

45

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Leu His Thr Ile Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 167
<211> 1356
<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-86F08-66全長重鏈DNA序列

<400> 167

caggtgcagc	tggtgcagag	cggcgagag	gtgaaaaagc	ccggcagcag	cgtgaagggtg	60
agctgcaagg	cctccggcgg	gaccttcgtg	gagtacgcca	tcagctgggt	gaggcaggct	120
cccggacagg	gcctggagtg	gatgggcggc	atcatccccg	ccttcggcac	cgcccagtac	180
gcccagaagt	tccagggaag	ggtcaccatc	accgccgacg	agagcaccag	caccgcctac	240
atggaactca	gcagcctgag	gagcgaggac	accgccgtgt	actattgcgc	caggggagcc	300
ggctactacg	gcgacaagga	ccccatggac	gtgtggggcc	agggcaccac	cgtgactgtg	360
agcagcgcca	gcaccaaggg	ccccagcgtg	ttccccctgg	ccccagcag	caagagcacc	420
agcggcggca	cagccgccct	gggctgcctg	gtgaaggact	acttccccga	gcccgtgacc	480
gtgtcctgga	acagcggagc	cctgaccagc	ggcgtgcaca	ccttccccgc	cgtgctgcag	540
agcagcggcc	tgtacagcct	gagcagcgtg	gtgaccgtgc	ccagcagcag	cctgggcacc	600
cagacctaca	tctgtaacgt	gaaccacaag	cccagcaaca	ccaagggtga	caagaagggtg	660
gagcccaaga	gctgtgacaa	gacccacacc	tgtccccctt	gccctgcccc	cgagctgctg	720
ggaggcccca	gcgtgttcct	gttccccccc	aagcctaagg	acacctgat	gatcagcaga	780
acccccgagg	tgacctgtgt	ggtgggtggat	gtgagccacg	aggaccctga	ggtgaagttc	840
aactgggtacg	tggacggcgt	ggagggtgcac	aatgccaaga	ccaagcccag	ggaggagcag	900
tacaacagca	cctaccgggt	ggtgtccgtg	ctgaccgtgc	tgcaccagga	ttggctgaac	960
ggcaaggagt	acaagtgtaa	ggtgtccaac	aaggccctgc	ctgcccctat	cgagaaaacc	1020
atcagcaagg	ccaaggggcca	gcccagagag	ccccaggtgt	acacctgcc	ccctagcaga	1080
gatgagctga	ccaagaacca	ggtgtccctg	acctgcctgg	tgaagggttt	ctacccagc	1140
gacatcgccg	tggagtggga	gagcaacggc	cagcccagag	acaactacaa	gaccaccccc	1200
cctgtgctgg	acagcgatgg	cagcttcttc	ctgtacagca	agctgaccgt	ggacaagagc	1260
agatggcagc	agggcaacgt	gttcagctgc	tccgtgatgc	acgaggccct	gcacaatcac	1320

tacaccaga agagcctgag cctgtccctt ggcaag 1356

<210> 168
<211> 639
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-66全長輕鏈DNA序列

<400> 168
gacatccagc tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgacagagcgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtgctgcaca ccatcacttt cggcggcggc 300

accaaggtgg agattaagcg tacggtggcc gccccagcg tgttcatctt cccccccagc 360

gatgagcagc tgaagagcgg caccgccagc gtggtgtgtc tgctgaacaa cttctacccc 420

cgggaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aatgccctgc agagcggcaa cagccaggag 480

agcgtgaccg agcaggacag caaggactcc acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg 540

agcaaggccg actacagaaa gcacaaggctg tacgcctgtg aggtgaccca ccagggcctg 600

tccagccccg tgaccaagag cttcaaccgg ggcgagtcg 639

<210> 169
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-16全長輕鏈胺基酸序列

<400> 169

Asp Ile Gln Leu 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 Ser Ile Ser Ser Tyr

202530

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
354045

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
505560

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65707580

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Leu His Thr Ile Thr
859095

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100105110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115120125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130135140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145150155160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165170175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180185190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195200205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 170
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-16全長重鏈胺基酸序列

<400> 170

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Ala Gly Tyr Tyr Gly Asp Lys Asp Pro Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	
				165					170					175		
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	
			180					185					190			
Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	
		195					200					205				
His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	
	210					215					220					
Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	
225					230				235						240	
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	
				245					250					255		
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
			260					265					270			
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
		275					280					285				
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	
		290				295					300					
Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
305					310				315						320	
Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	
				325					330					335		
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
			340					345					350			
Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	

355

360

365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

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

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 171
<211> 639
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F08-16全長輕鏈DNA序列

<400> 171
gacatccagc tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgacagagcgg cgtgccctct 180

aggttttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag gtgctgcaca ccatcacttt cggcggcggc 300

accaaggtgg agattaagcg tacggtggcc gccccagcg tgttcatctt cccccccagc 360

gatgagcagc tgaagagcgg caccgccagc gtggtgtgtc tgctgaacaa cttctacccc 420

cgggaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aatgccctgc agagcggcaa cagccaggag 480

agcgtgaccg agcaggacag caaggactcc acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg 540

agcaaggccg actacgagaa gcacaagggtg tacgcctgtg aggtgaccca ccagggcctg 600

tccagccccg tgaccaagag ctccaaccgg ggcgagtg 639

<210> 172

<211> 1356

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> 42Y073-86F08-16全長重鏈DNA序列

<400> 172

caggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60

agctgcaagg cctccggcgg gaccttcaac gagtacgcca tcagctgggt gaggcaggct 120

cccggacagg gcctggagtg gatgggcggc atcgtgcccc tgttcggcac cgccaagtac 180

gcccagaagt tccagggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240

atggaactca gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc caggggcgcc 300

ggctactacg gcgacaagga ccccatggac gtgtggggcc agggcaccac cgtgactgtg 360

agcagcgcca gcaccaaggg ccccagcgtg ttccccctgg ccccagcag caagagcacc 420

agcggcgga cagccgccct gggctgcctg gtgaaggact acttccccga gcccgtgacc 480

gtgtcctgga acagcggagc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttccccgc cgtgctgcag 540

agcagcgcc tgtacagcct gagcagcgtg gtgaccgtgc ccagcagcag cctgggcacc 600

cagacctaca tctgtaacgt gaaccacaag ccagcaaca ccaagggtga caagaagggtg 660

gagcccaaga gctgtgacaa gaccacacc tccccccct gccctgcccc cgagctgctg 720

ggaggcccca gcgtgttcct gtccccccc aagcctaagg acacctgat gatcagcaga 780

acccccgagg tgacctgtgt ggtggtggat gtgagccacg aggacctga ggtgaagttc 840

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aatgccaaga ccaagcccag ggaggagcag 900

tacaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ttggtgaac 960

ggcaaggagt acaagtgtaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgcccctat cgagaaaacc 1020
atcagcaagg ccaagggcca gcccagagag ccccaggtgt acacctgcc ccctagcaga 1080
gatgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgcctgg tgaagggtt ctacccagc 1140
gacatgccg tggagtggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200
cctgtgctgg acagcgatgg cagcttcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagagc 1260
agatggcagc agggcaacgt gttcagctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaatcac 1320
tacaccaga agagcctgag cctgtccctt ggcaag 1356

<210> 173
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-23全長輕鏈胺基酸序列

<400> 173

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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100105110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115120125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130135140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145150155160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165170175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180185190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195200205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 174
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-23全長重鏈胺基酸序列

<400> 174

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
151015

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Gly Tyr
202530

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

35

40

45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Met Gly Thr Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Leu Leu Gly Glu Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

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

435

440

445

<210> 175
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-23全長輕鏈DNA序列

<400> 175
gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gtccatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gcaagctcac tgcaagcgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctccagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag ccctacttca gccccccac tttcggcggc 300

ggcaccaagg tggagattaa gcgtacggtg gccgccccca gcgtgttcat cttccccccc 360

agcgtatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaatgccc tgcaagcgg caacagccag 480

gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc 642

<210> 176
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 42Y073-86F04-23全長重鏈DNA序列

<400> 176
cagggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtgaaaaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60

agctgcaagg cctccggcgg gaccttcagc ggctacccca tcagctgggt gaggcaggct 120

cccggaacag gcctggagtg gatgggcggc atcatcccca ttatgggcac cgccagggtac 180

gcccagaagt tccagggaag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac	240
atggaactca gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc caggctgctg	300
ggcgagagcg gcatggacgt gtggggccag ggcaccaccg tgactgtgag cagcgccagc	360
accaaggggc ccagcgtgtt ccccttgccc cccagcagca agagcaccag cggcggcaca	420
gccgccctgg gctgcctggt gaaggactac tccccgagc ccgtgaccgt gtcctggaac	480
agcggagccc tgaccagcgg cgtgcacacc tccccgccg tgctgcagag cagcggcctg	540
tacagcctga gcagcgtggt gaccgtgccc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc	600
tgtaacgtga accacaagcc cagcaacacc aagggtggaca agaagggtga gccaagagc	660
tgtgacaaga cccacacctg cccccctgc cctgccccg agctgctggg aggccccagc	720
gtgttctgt tccccccaa gcctaaggac accctgatga tcagcagaac ccccgagtg	780
acctgtgtgg tggtagatgt gagccacgag gacctgagg tgaagttaa ctggtacgtg	840
gacggcgtgg aggtgcacaa tgccaagacc aagcccaggg aggagcagta caacagcacc	900
taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggtgaacgg caaggagtac	960
aagtgttaagg tgtccaacaa ggccctgcct gccctatcg agaaaacct cagcaaggcc	1020
aaggggcagc ccagagagcc ccagggtgtac accctgcccc ctagcagaga tgagctgacc	1080
aagaaccagg tgtccctgac ctgcctggtg aagggtttct accccagcga catcgccgtg	1140
gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccccc tgtgctggac	1200
agcgatggca gcttcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagcag atggcagcag	1260
ggcaacgtgt tcagctgctc cgtgatgcac gaggccctgc acaatcacta caccagaag	1320
agcctgagcc tgtcccctgg caag	1344

- <210> 177
- <211> 564
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 用於實例中之CD155- fc胺基酸序列
- <400> 177

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

195

200

205

Glu Lys Pro Gln Leu Leu Thr Val Asn Leu Thr Val Tyr Tyr Pro Pro
210 215 220

Glu Val Ser Ile Ser Gly Tyr Asp Asn Asn Trp Tyr Leu Gly Gln Asn
225 230 235 240

Glu Ala Thr Leu Thr Cys Asp Ala Arg Ser Asn Pro Glu Pro Thr Gly
245 250 255

Tyr Asn Trp Ser Thr Thr Met Gly Pro Leu Pro Pro Phe Ala Val Ala
260 265 270

Gln Gly Ala Gln Leu Leu Ile Arg Pro Val Asp Lys Pro Ile Asn Thr
275 280 285

Thr Leu Ile Cys Asn Val Thr Asn Ala Leu Gly Ala Arg Gln Ala Glu
290 295 300

Leu Thr Val Gln Val Lys Glu Gly Pro Pro Ser Glu His Ser Gly Ile
305 310 315 320

Ser Arg Asn Ser Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Asp Pro Lys Ser
325 330 335

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
340 345 350

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
355 360 365

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
370 375 380

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
385 390 395 400

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
405 410 415

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
420 425 430

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
435 440 445

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
450 455 460

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
465 470 475 480

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
485 490 495

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
500 505 510

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
515 520 525

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
530 535 540

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
545 550 555 560

Ser Pro Gly Lys

<210> 178
<211> 417
<212> PRT
<213> 智人

<400> 178

Met Ala Arg Ala Met Ala Ala Ala Trp Pro Leu Leu Leu Val Ala Leu
1 5 10 15

Leu Val Leu Ser Trp Pro Pro Pro Gly Thr Gly Asp Val Val Val Gln
20 25 30

Ala Pro Thr Gln Val Pro Gly Phe Leu Gly Asp Ser Val Thr Leu Pro
35 40 45

Cys Tyr Leu Gln Val Pro Asn Met Glu Val Thr His Val Ser Gln Leu
50 55 60

Thr Trp Ala Arg His Gly Glu Ser Gly Ser Met Ala Val Phe His Gln
65 70 75 80

Thr Gln Gly Pro Ser Tyr Ser Glu Ser Lys Arg Leu Glu Phe Val Ala
85 90 95

Ala Arg Leu Gly Ala Glu Leu Arg Asn Ala Ser Leu Arg Met Phe Gly
100 105 110

Leu Arg Val Glu Asp Glu Gly Asn Tyr Thr Cys Leu Phe Val Thr Phe
115 120 125

Pro Gln Gly Ser Arg Ser Val Asp Ile Trp Leu Arg Val Leu Ala Lys
130 135 140

Pro Gln Asn Thr Ala Glu Val Gln Lys Val Gln Leu Thr Gly Glu Pro
145 150 155 160

Val Pro Met Ala Arg Cys Val Ser Thr Gly Gly Arg Pro Pro Ala Gln
165 170 175

Ile Thr Trp His Ser Asp Leu Gly Gly Met Pro Asn Thr Ser Gln Val
180 185 190

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

Val Ser Arg Glu Asn Ser Ser Ser Gln Asp Pro Gln Thr Glu Gly Thr
405 410 415

Arg

<210> 179
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 179

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> 180
<211> 990
<212> DNA
<213> 智人

<400> 180	
gccagcacca agggccccag cgtgttcccc ctggcccca gcagcaagag caccagcggc	60
ggcacagccg ccctgggctg cctgggtgaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc	120
tggaacagcg gagccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagcagc	180
ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgacc gtgccagca gcagcctggg caccagacc	240
tacatctgta acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagccc	300
aagagctgtg acaagacca cacctgcccc ccctgccctg ccccgagct gctgggaggc	360
cccagcgtgt tcctgttccc cccaagcct aaggacacc tgatgatcag cagaaccccc	420
gaggtgacct gtgtggtggt ggatgtgagc cagcaggacc ctgaggtgaa gttcaactgg	480
tacgtggacg gcgtggaggt gcacaatgcc aagaccaagc ccagggagga gcagtacaac	540
agcacctacc ggggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggattggct gaacggcaag	600
gagtacaagt gtaagggtgtc caacaaggcc ctgcctgccc ctatcgagaa aaccatcagc	660
aaggccaagg gccagcccag agagccccag gtgtacacc tgccccctag cagagatgag	720
ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgc ctgggtgaagg gcttctacc cagcgacatc	780
gccgtggagt gggagagcaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac cccccctgtg	840
ctggacagcg atggcagctt cttcctgtac agcaagctga ccgtggacaa gagcagatgg	900
cagcagggca acgtgttcag ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa tcactacacc	960
cagaagagcc tgagcctgtc ccctggcaag	990

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種CD96結合蛋白，其包含以下6種CDR：

SEQ ID NO: 115之CDRH1；

SEQ ID NO: 145之CDRH2；

SEQ ID NO: 147之CDRH3；

SEQ ID NO: 97之CDRL1；

SEQ ID NO: 99之CDRL2；及

SEQ ID NO: 101之CDRL3。

【請求項2】

如請求項1之CD96結合蛋白，其中該結合蛋白包含：

與SEQ ID NO: 86 為90%一致之VH區；及

與SEQ ID NO: 85 為90%一致之VL區。

【請求項3】

如請求項1之CD96結合蛋白，其中該結合蛋白包含：

與SEQ ID NO: 86 為100%一致之VH區；及

與SEQ ID NO: 85 為100%一致之VL區。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之CD96結合蛋白，其中該結合蛋白包含合成多肽、人類化序列或嵌合序列。

【請求項5】

如請求項1至3中任一項之CD96結合蛋白，其為抗體。

【請求項6】

如請求項5之CD96結合蛋白，其中該抗體進一步包含人類野生型IgG1 Fc域。

【請求項7】

一種核酸序列，其編碼如請求項1至6中任一項之CD96結合蛋白。

【請求項8】

如請求項7之核酸序列，其中該核酸序列包含編碼VH區之SEQ ID NO: 87及編碼VL區之SEQ ID NO: 88。

【請求項9】

一種表現載體，其包含如請求項7或8之核酸序列。

【請求項10】

一種重組宿主細胞，其包含如請求項9之表現載體。

【請求項11】

一種用於產生C96結合蛋白之方法，該方法包含如請求項10之宿主細胞在適用於表現該核酸序列或載體之條件下培養，由此產生包含該CD96結合蛋白之多肽。

【請求項12】

一種細胞株，其經工程改造以表現如請求項1至6中任一項之CD96結合蛋白。

【請求項13】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至6中任一項之CD96結合蛋白及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項14】

一種如請求項1至6中任一項之CD96結合蛋白之用途，其係用於製備

治療癌症之藥物。

【請求項15】

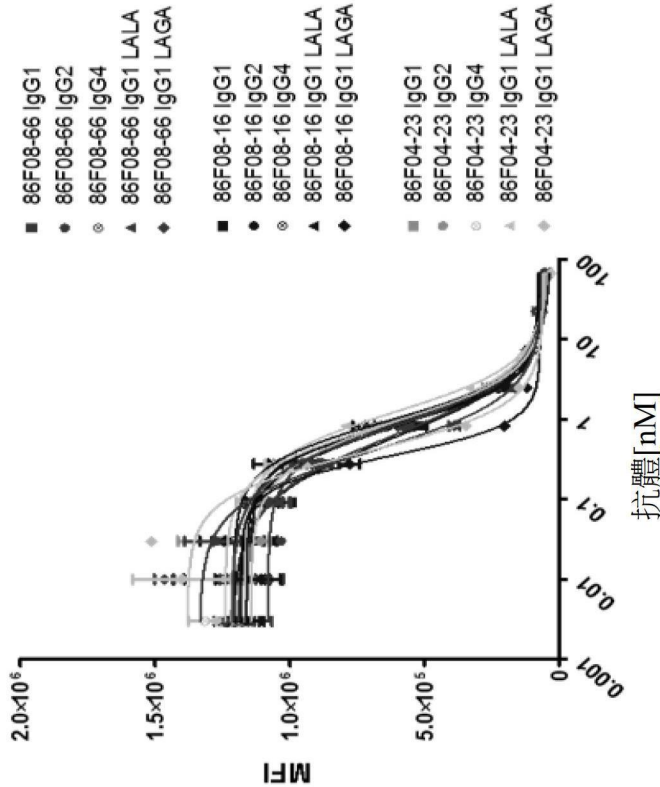
如請求項14之用途，其中該癌症為肝癌、卵巢癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、腎癌、結腸癌、膀胱癌、或頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)。

【請求項16】

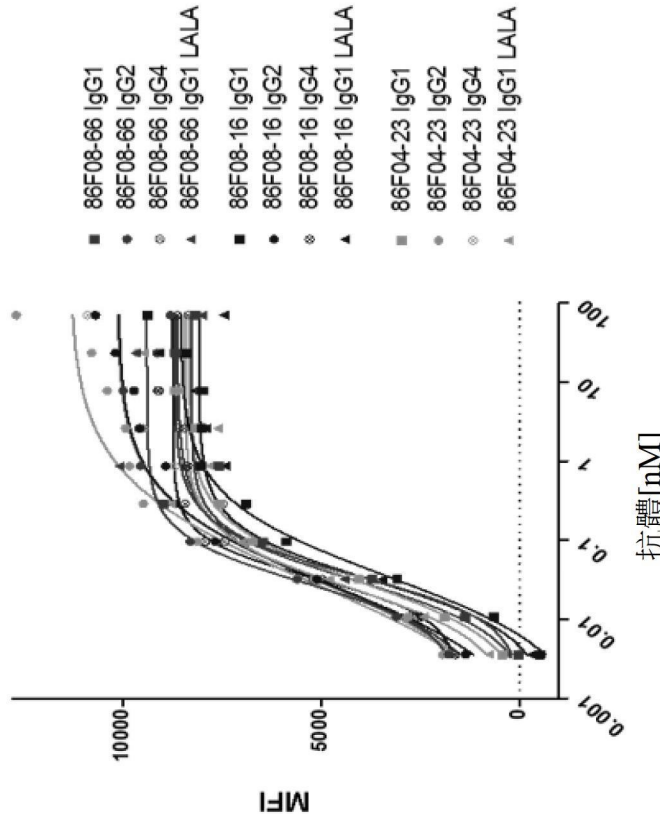
如請求項15之用途，其中該癌症為NSCLC。

【發明圖式】

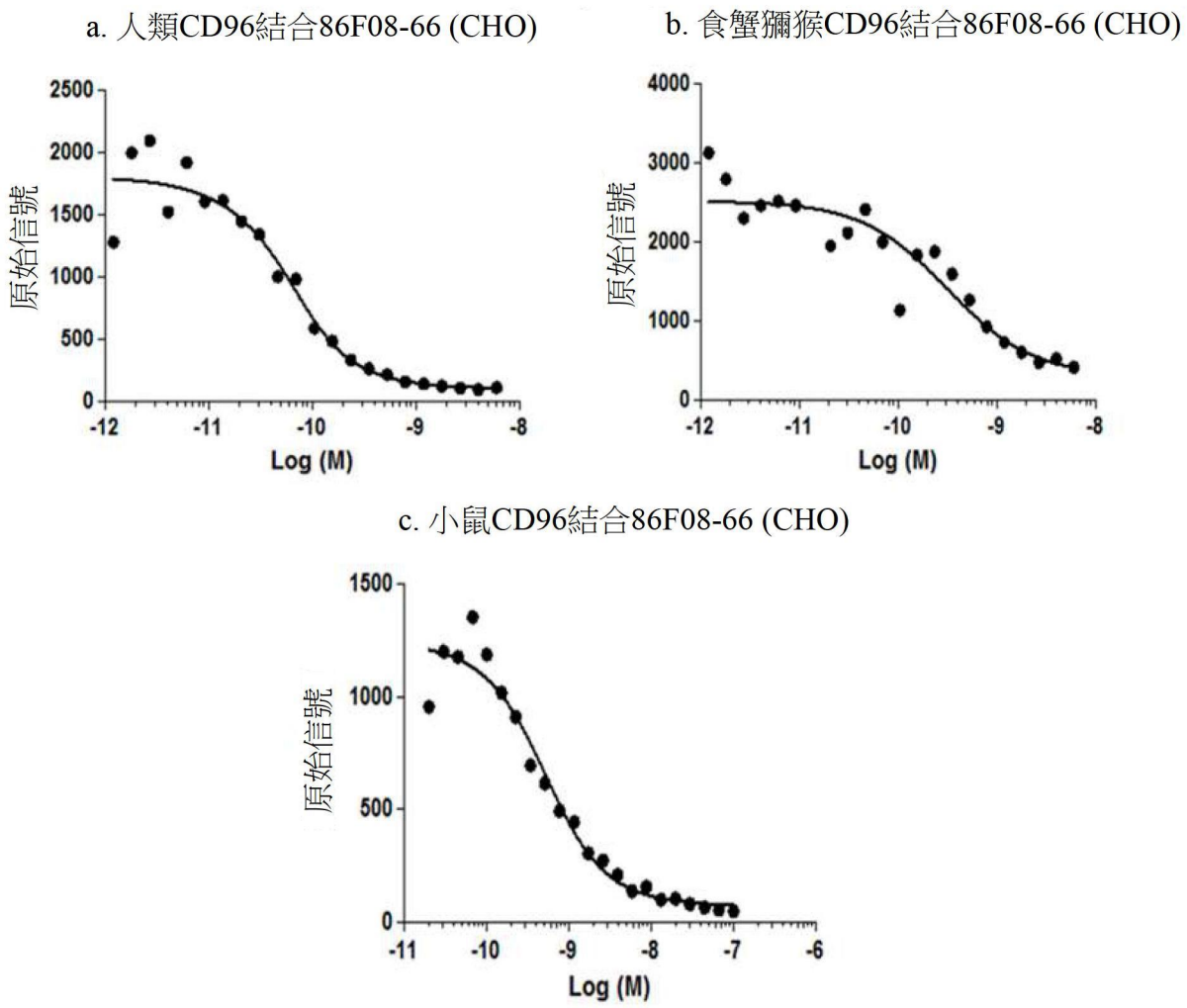
(B) CD155結合之中和



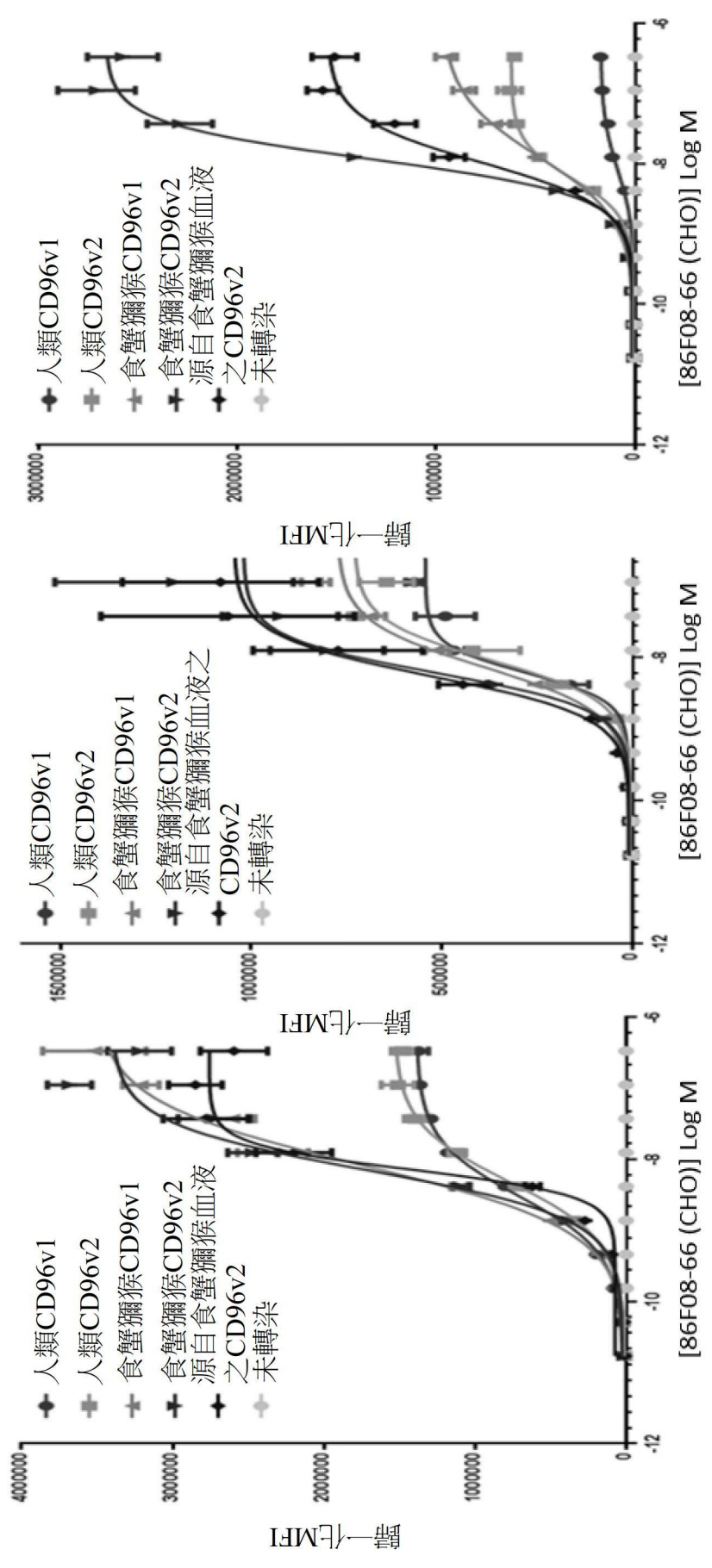
(A) 抗體與人類
CD3+ T細胞之結合



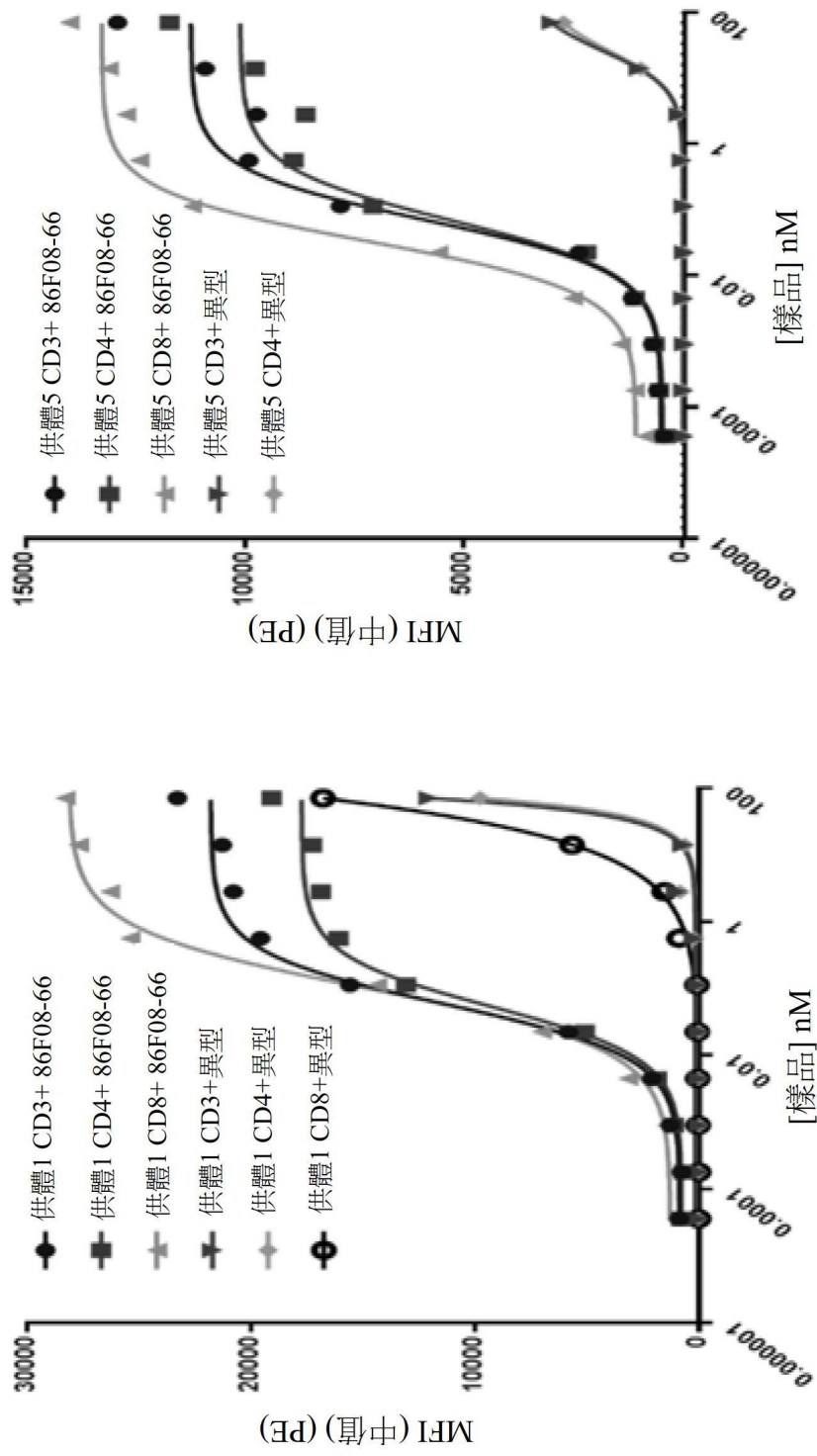
【圖1】



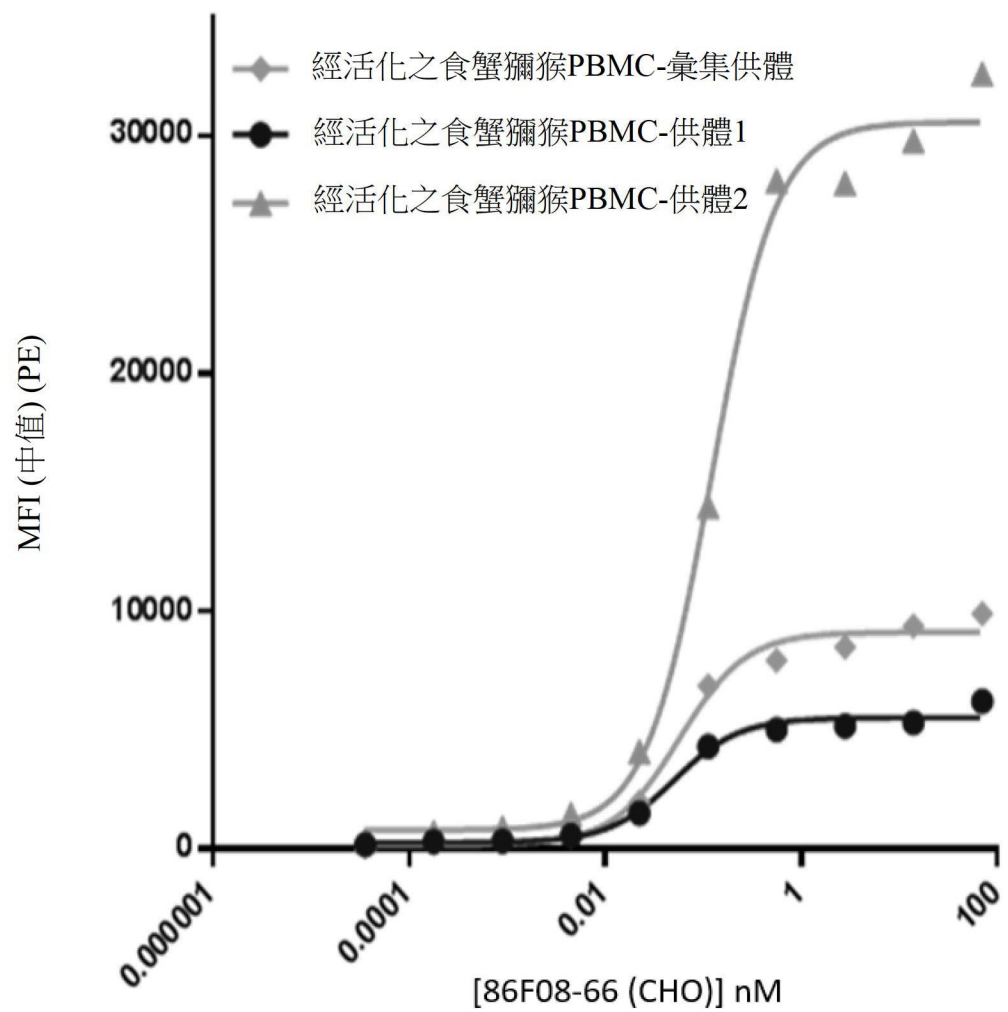
【圖2】



【圖3】



【圖4】



【圖5】

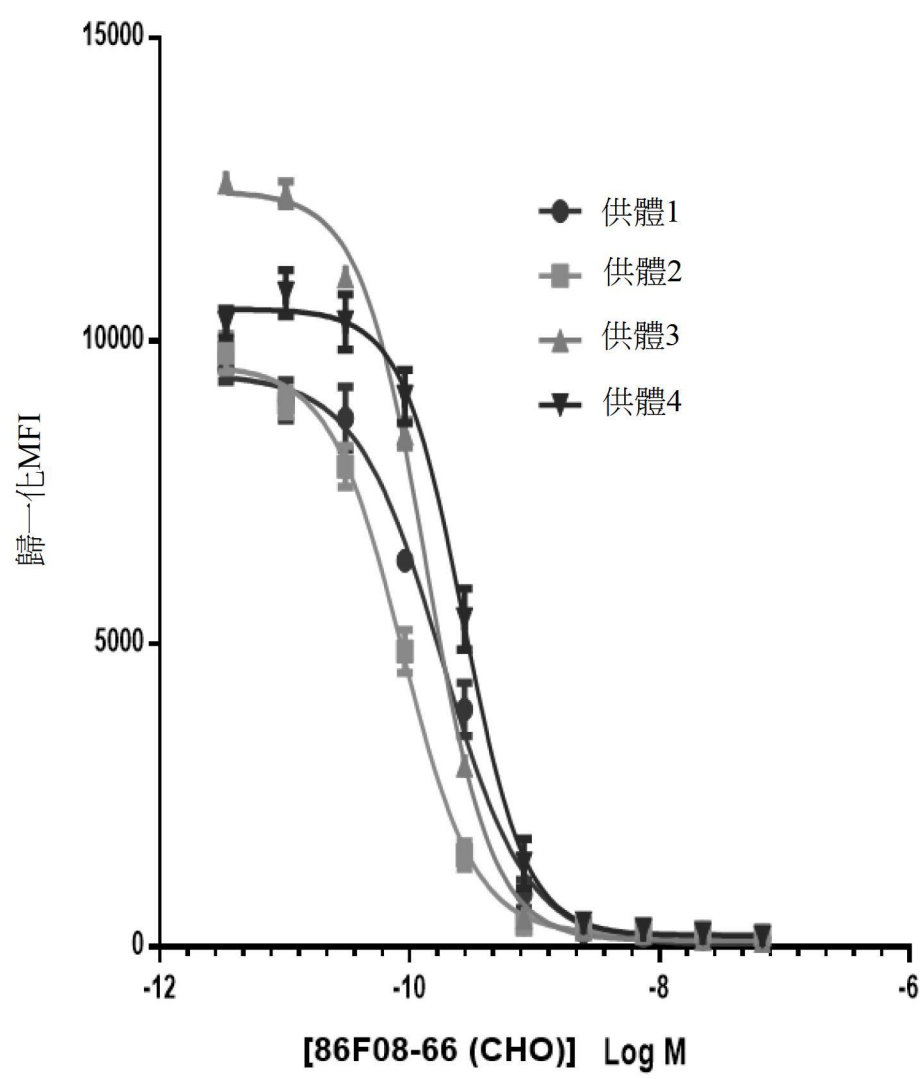
在0小時處將86F08-66 (CHO)染色於CD8 T細胞上



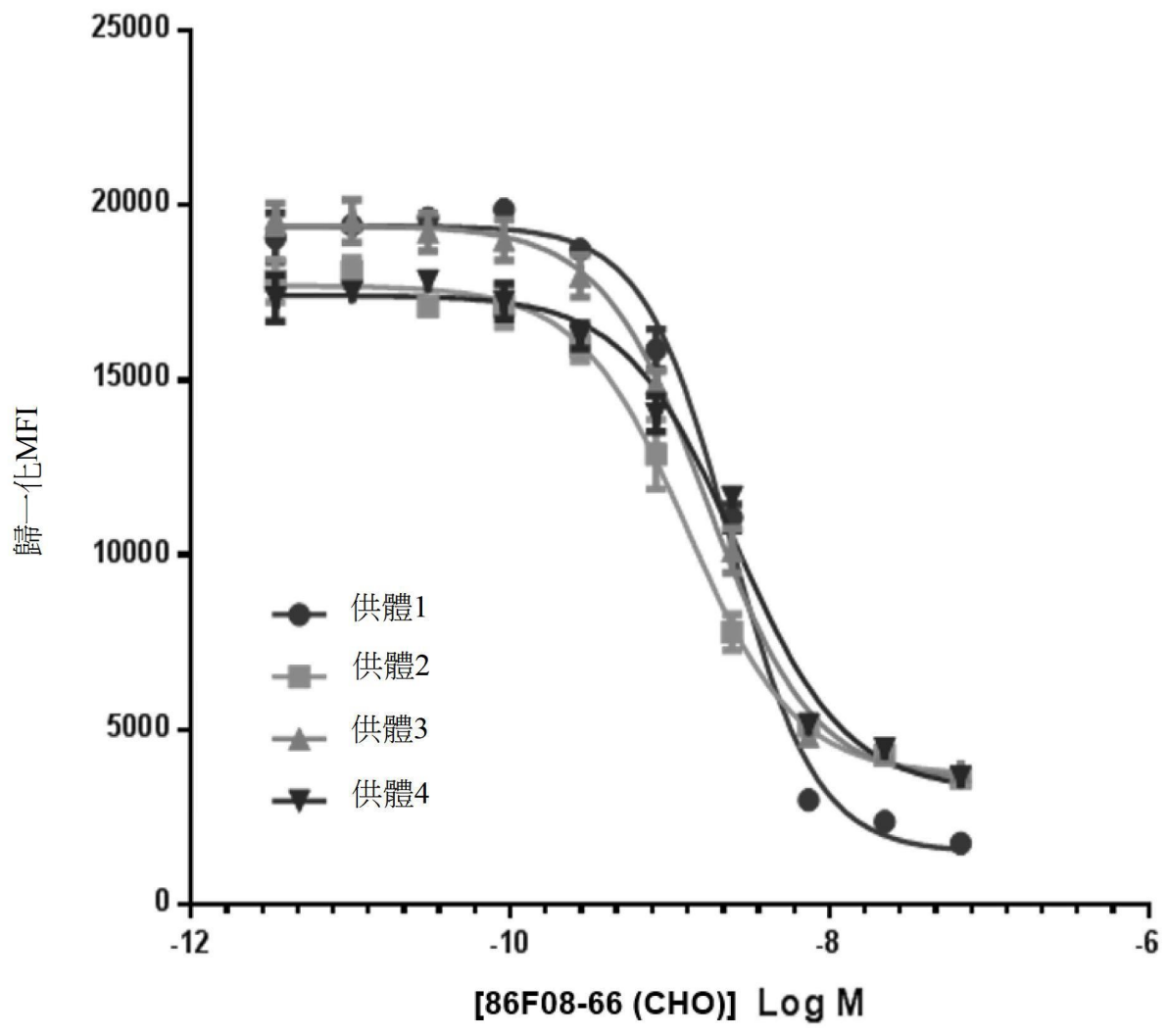
在45小時處將86F08-66 (CHO)染色於CD8 T細胞上



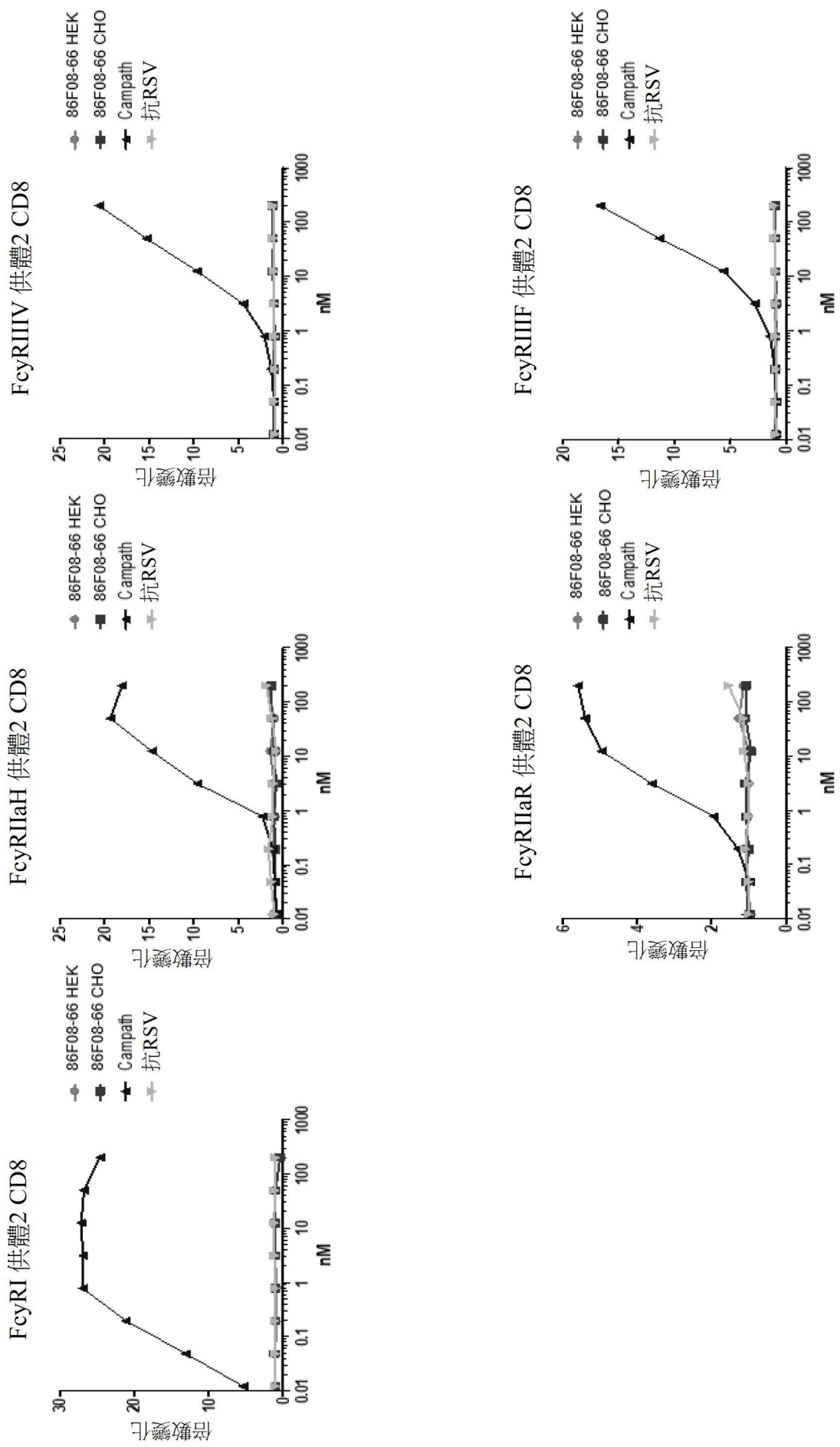
【圖6】



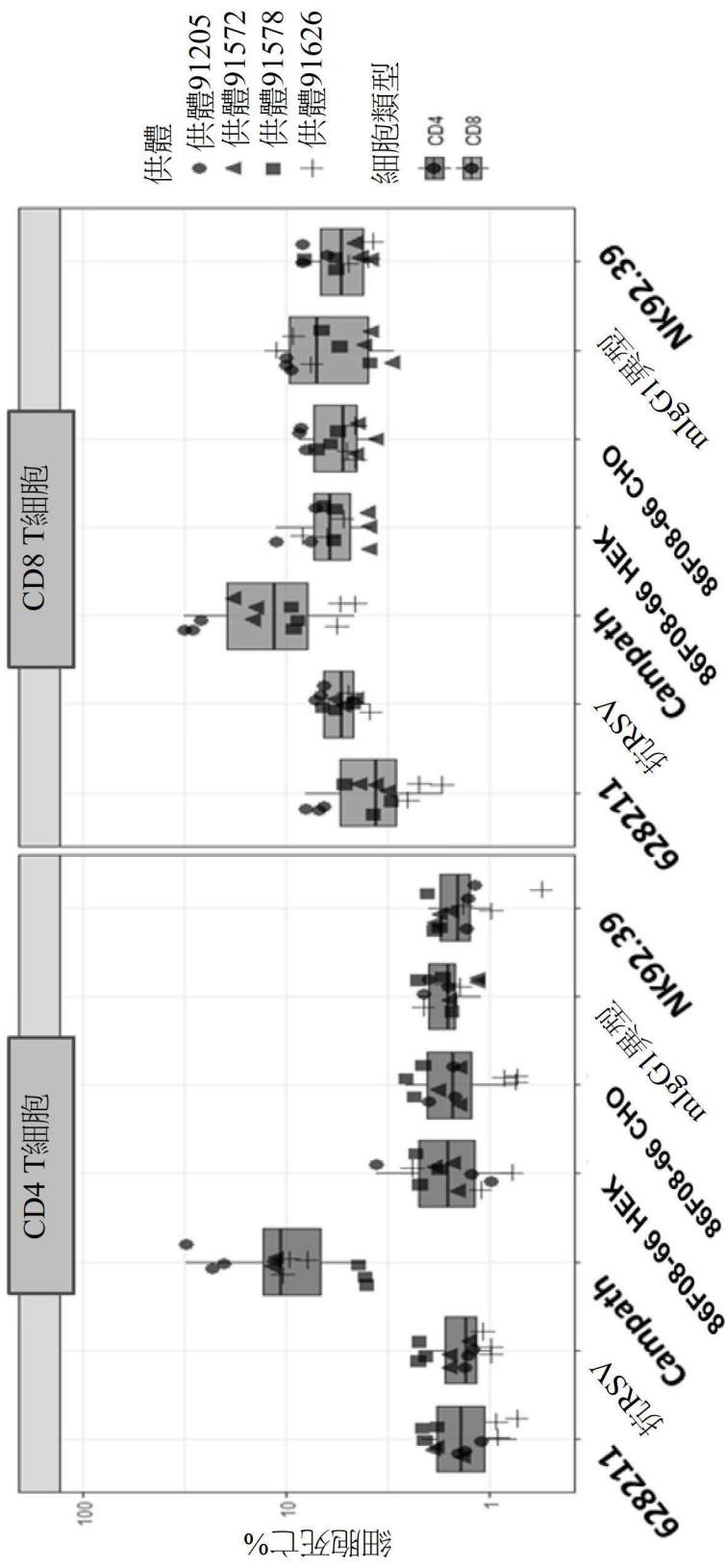
【圖7】



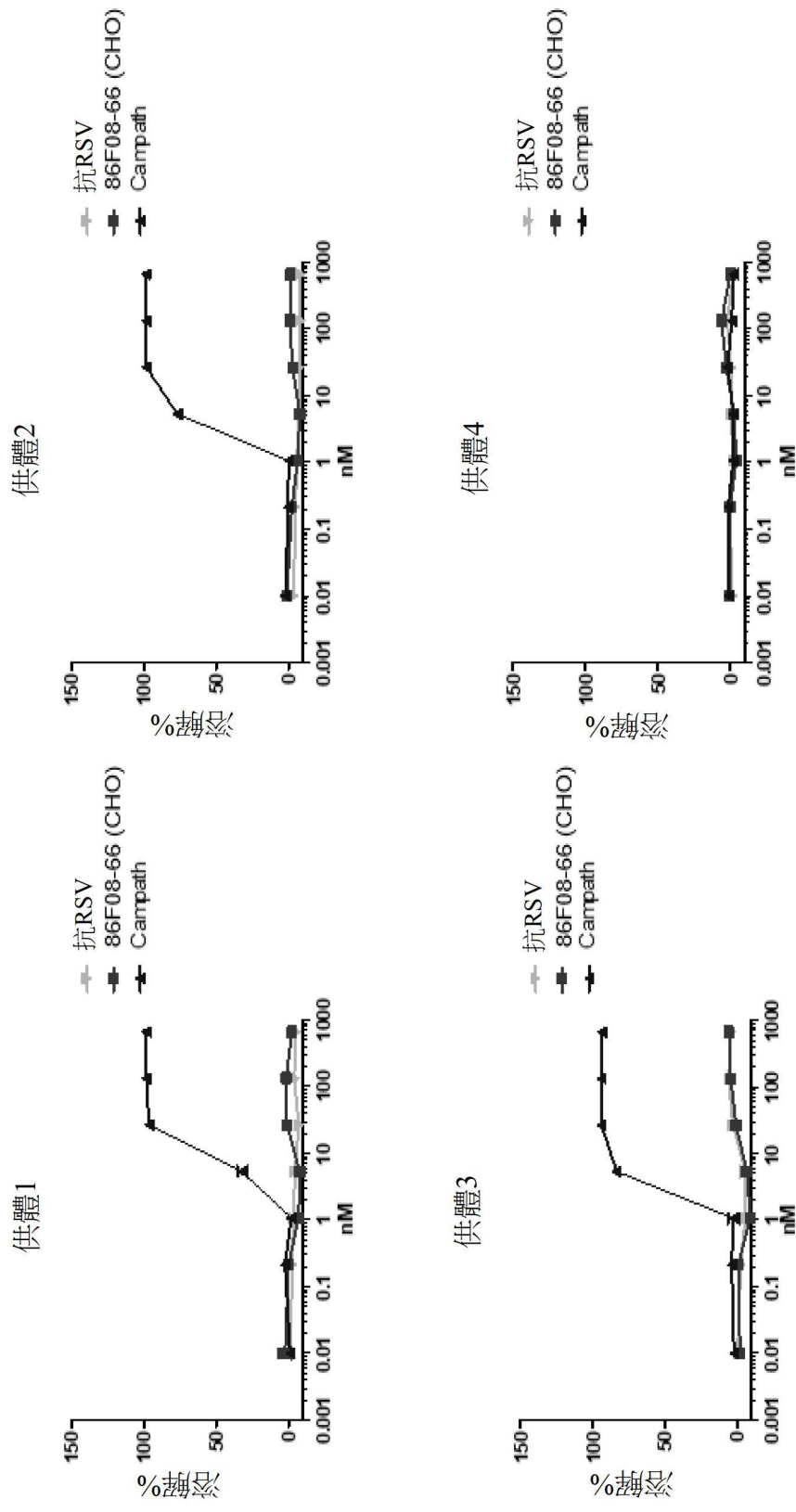
【圖8】



【圖9】



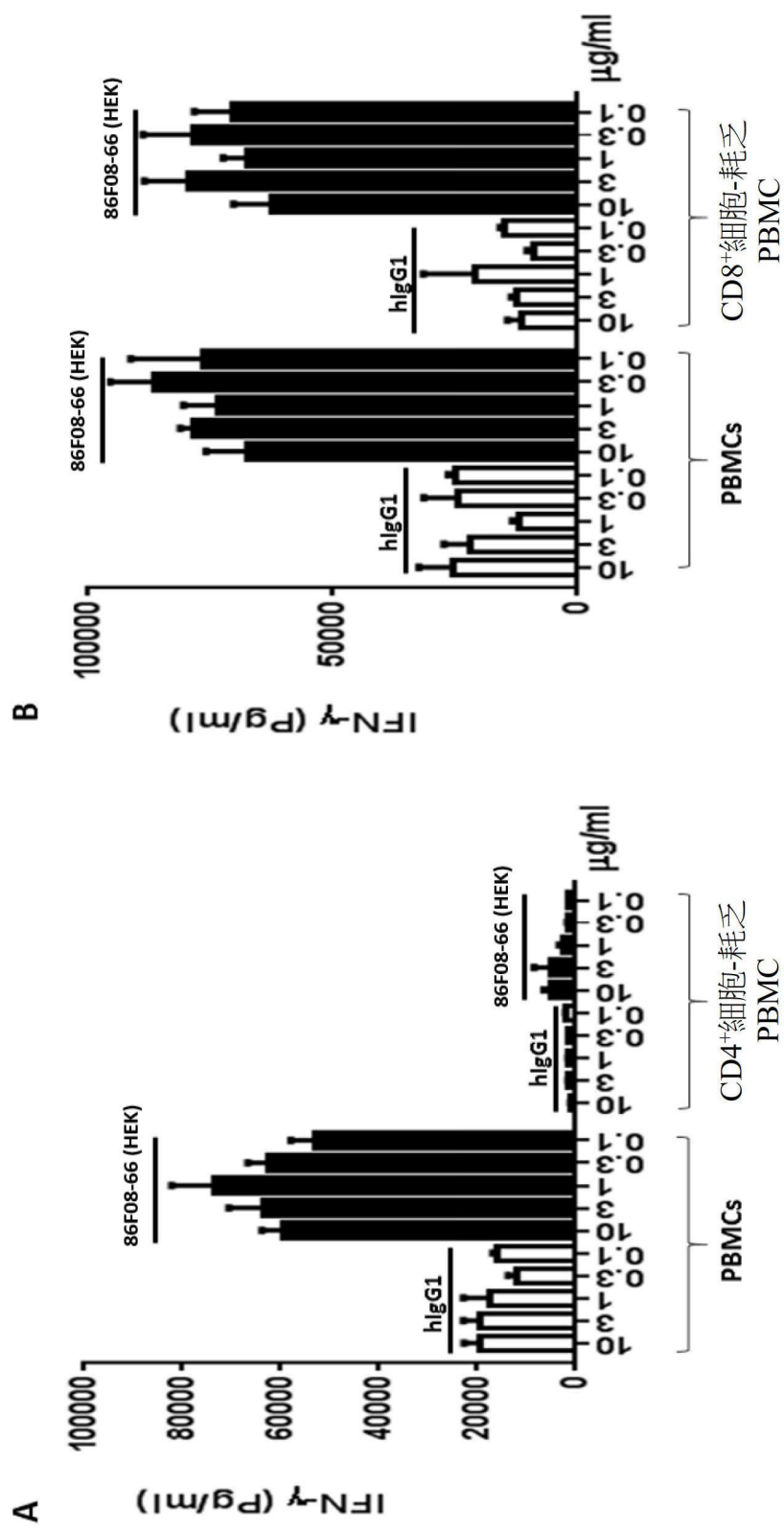
【圖10】



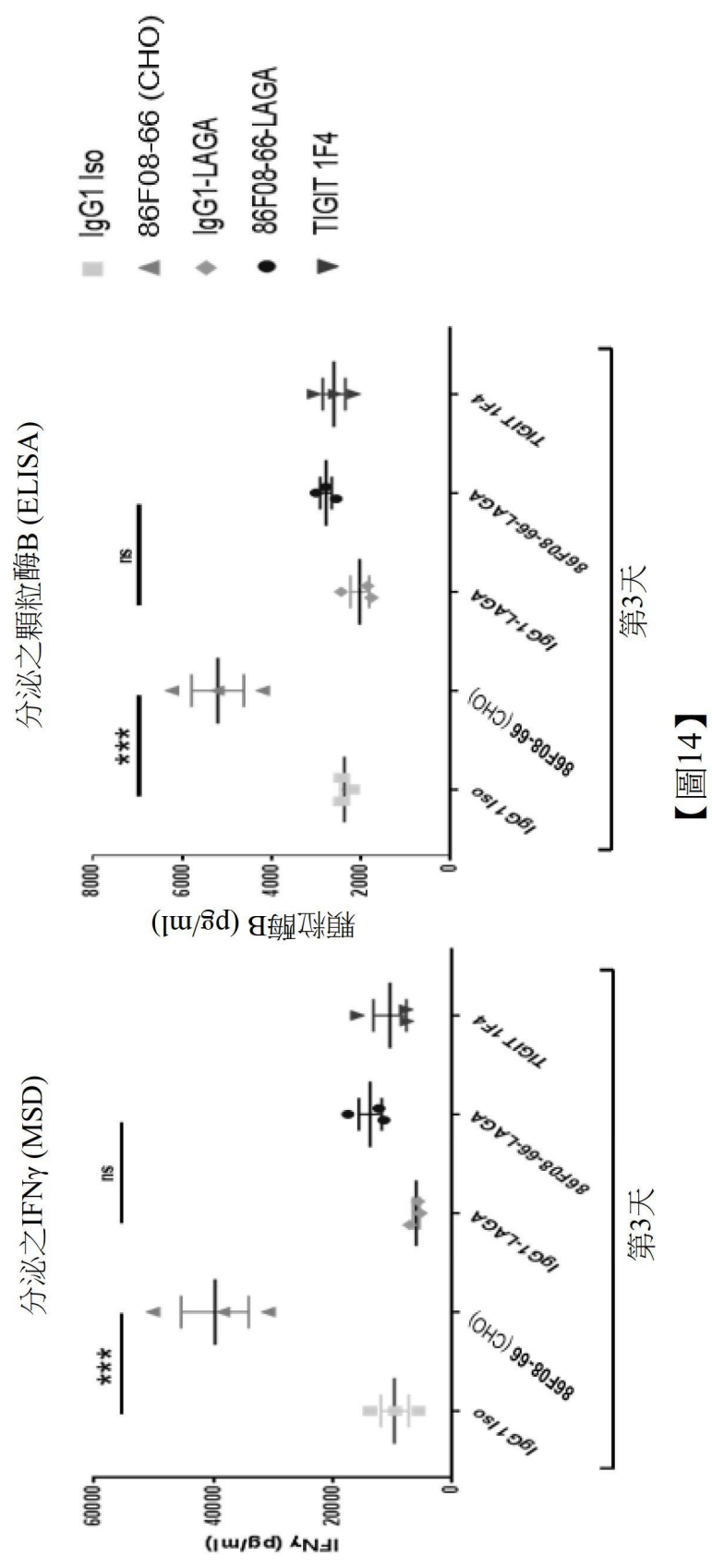
【圖11】

	實例1 EC50		實例2 EC50	
	μg/ml	pM	μg/ml	pM
42Y073-86F08-66 (CHO)	0.0027	18 pM	0.0033	22 pM
42Y073-86F08-66 (HEK)	0.0013	9 pM	0.0015	10 pM
Tecentriq	0.0073	49 pM	0.0210	140 pM

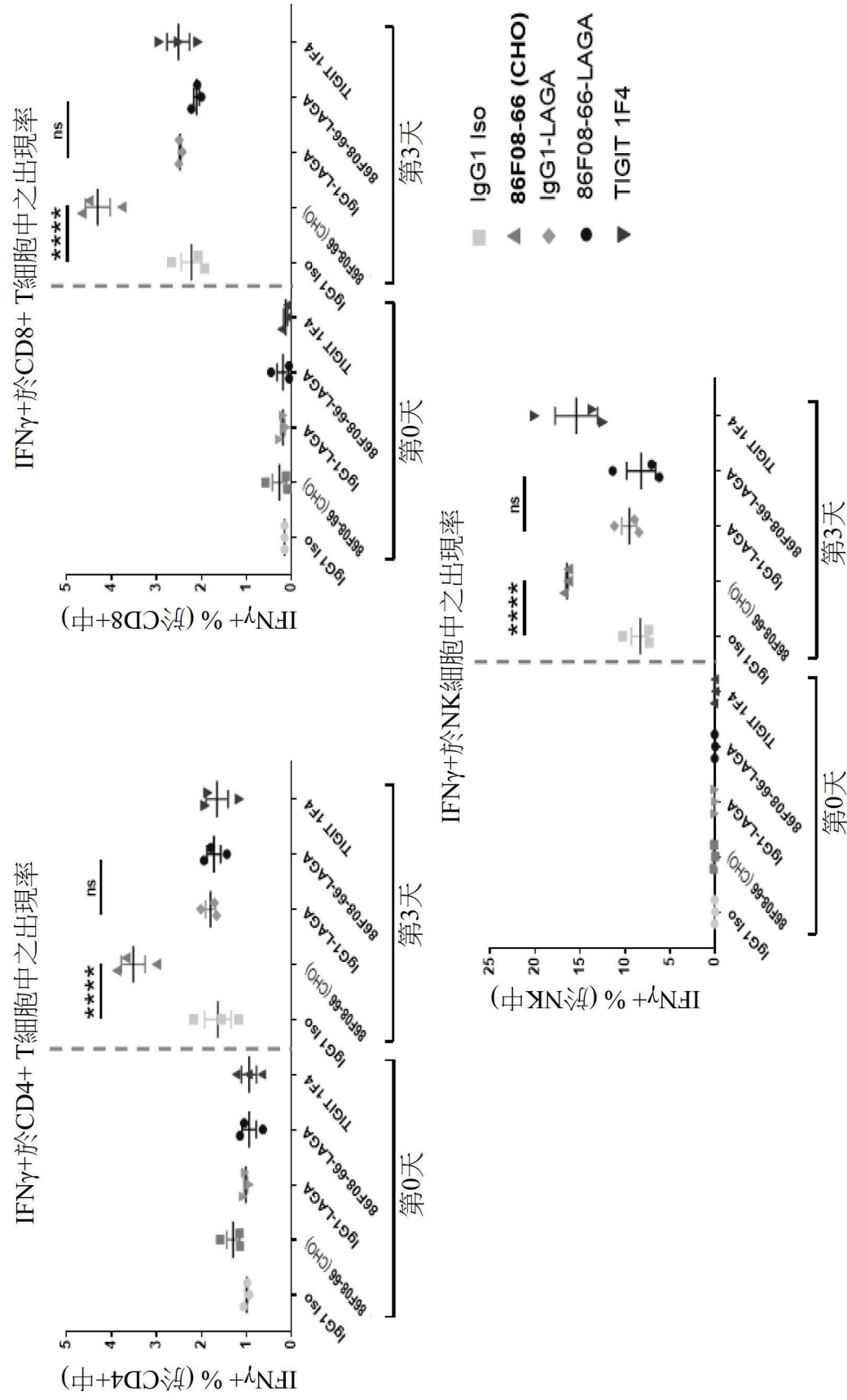
【圖12】



【圖13】



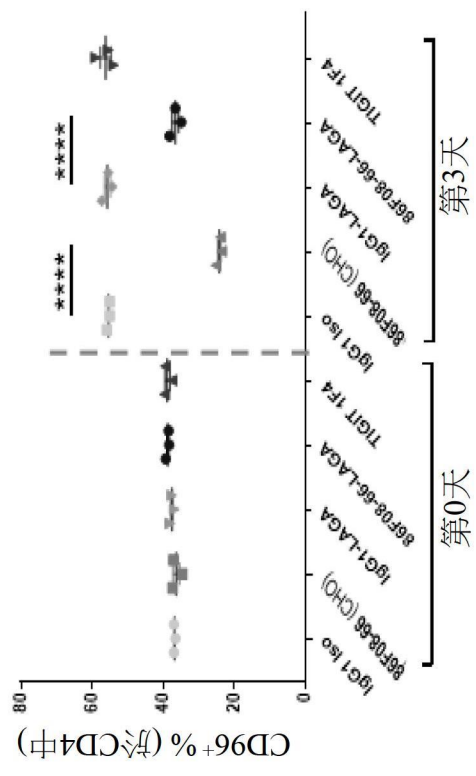
【圖 14】



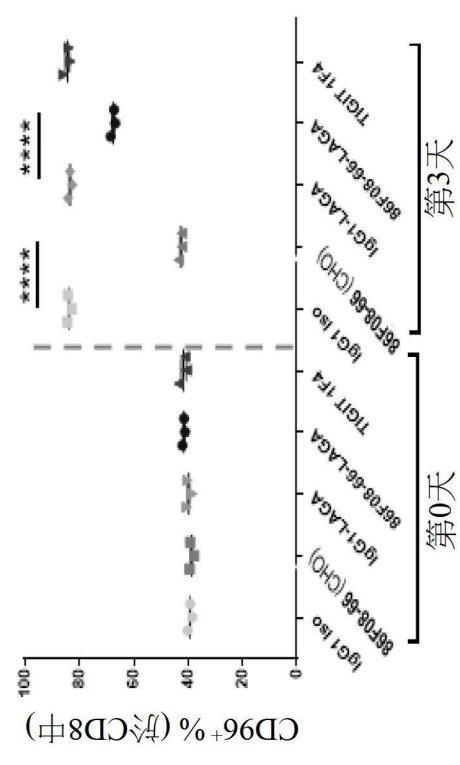
【圖15】

A

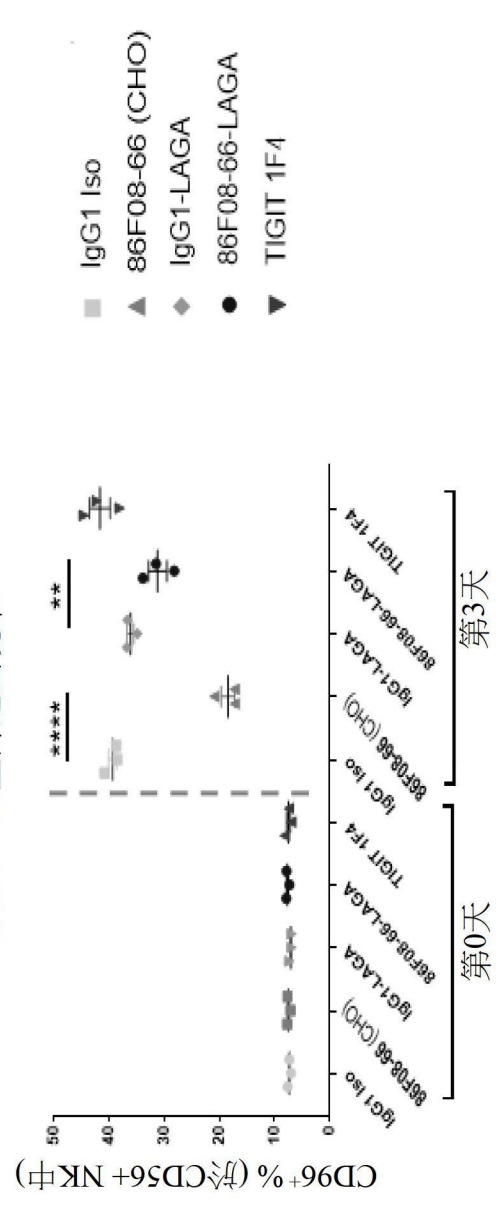
CD96+ CD4亞群之出現率



CD96+ CD8亞群之出現率

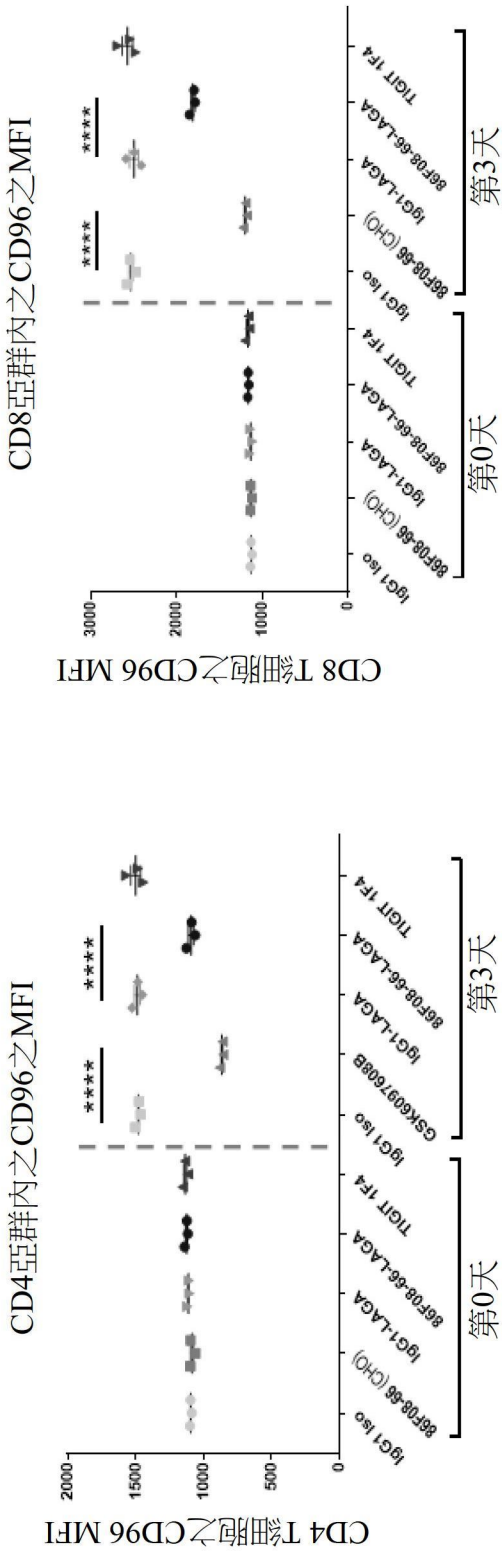


CD96+ NK亞群之出現率

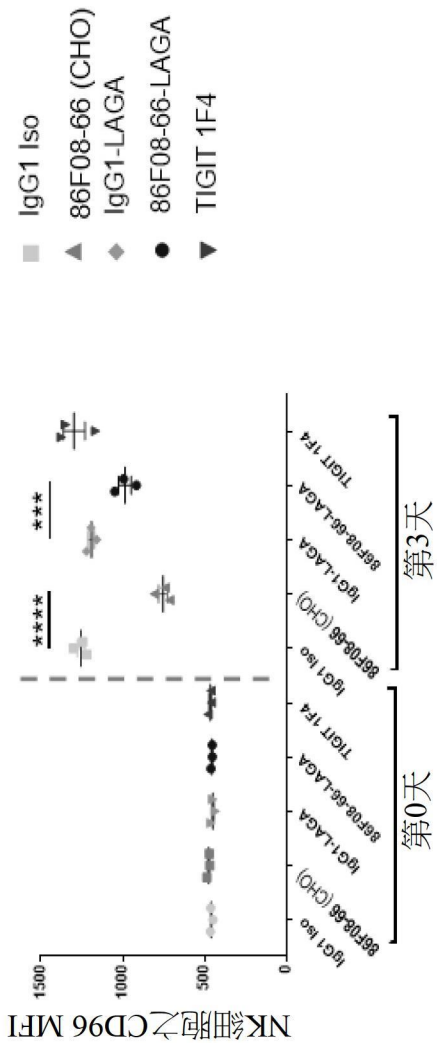


【圖16】

B

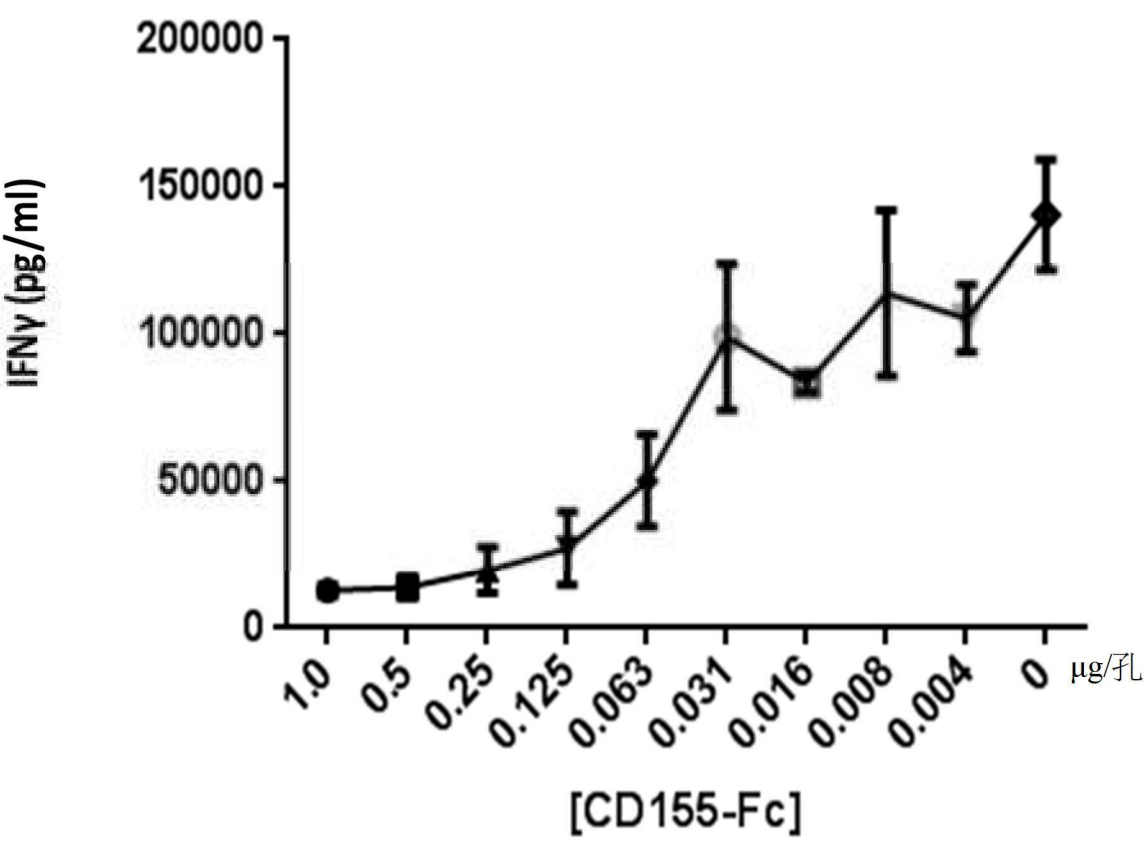


NK亞群內之CD96之MFI

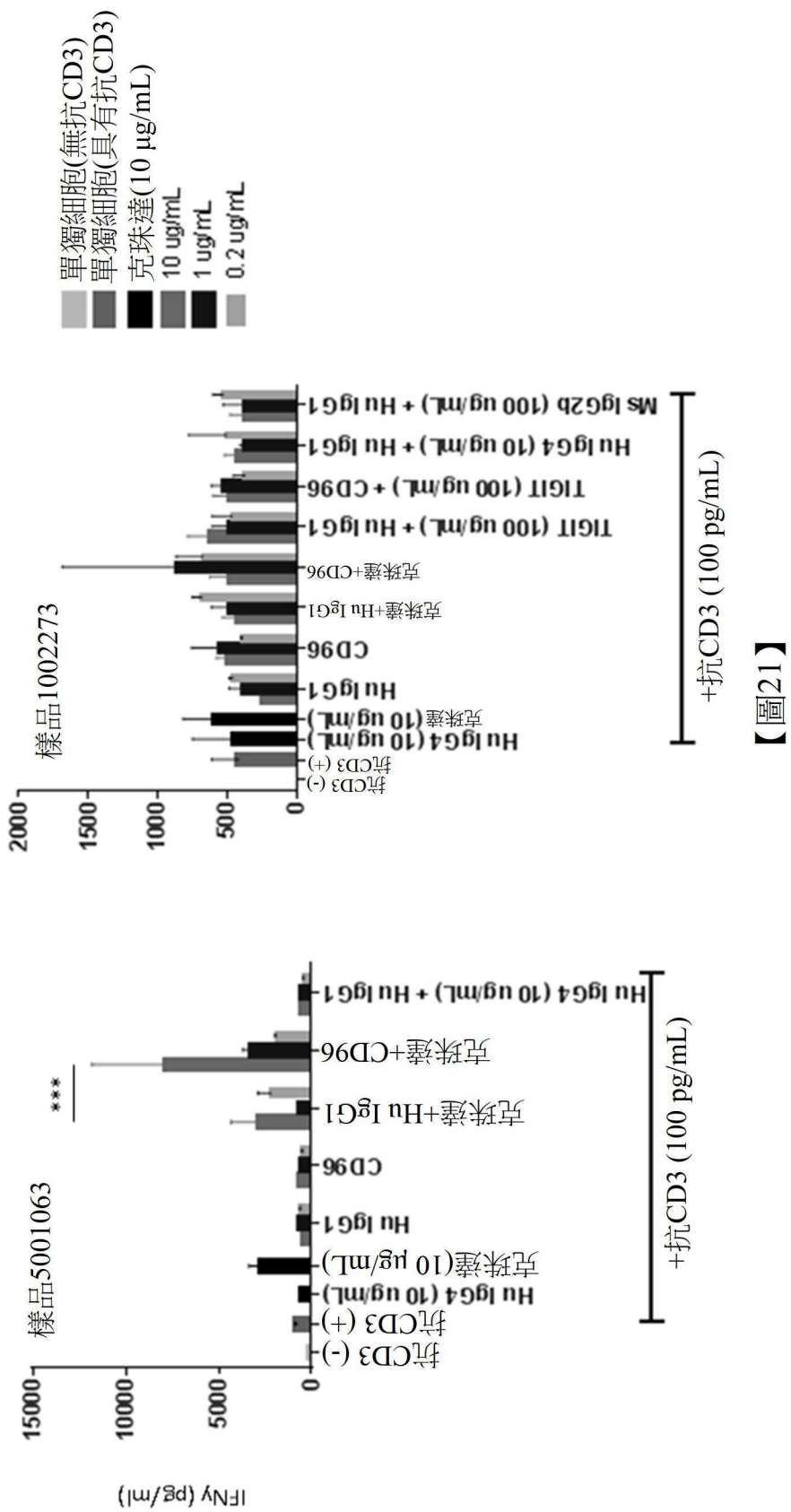


【圖17】



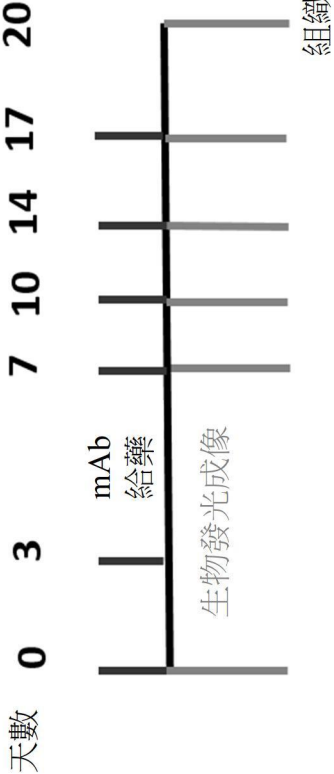


【圖20】

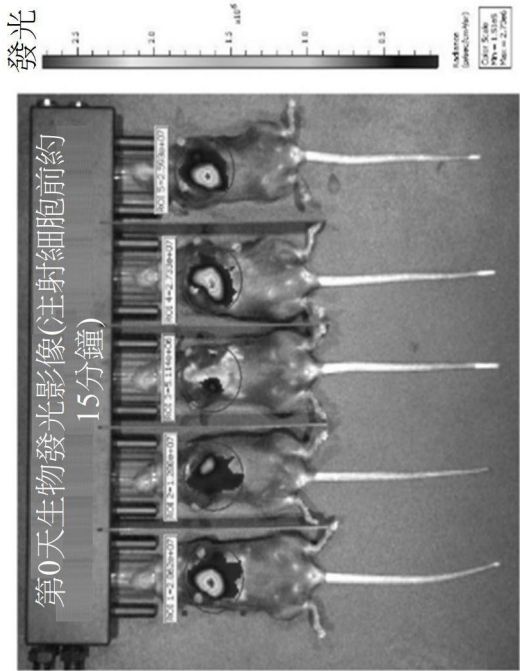


A

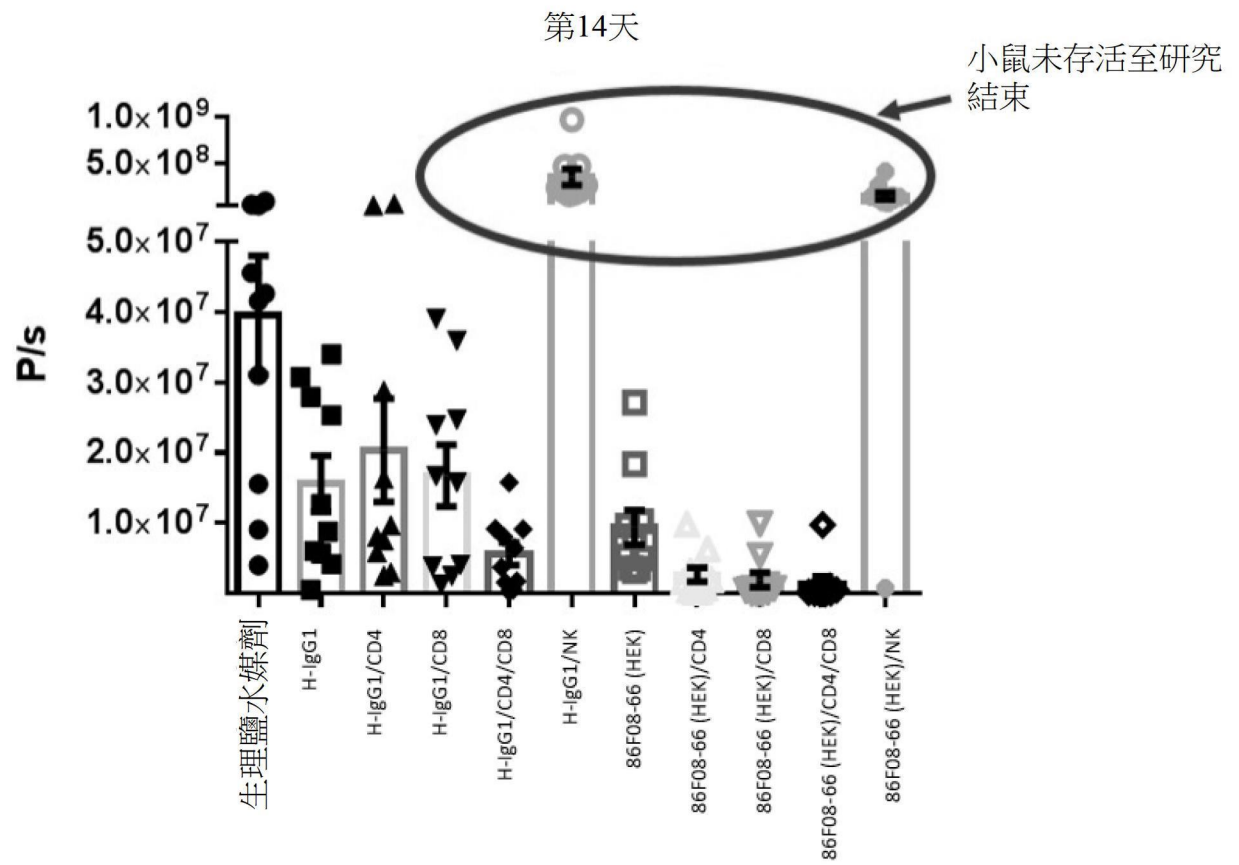
研究時間線



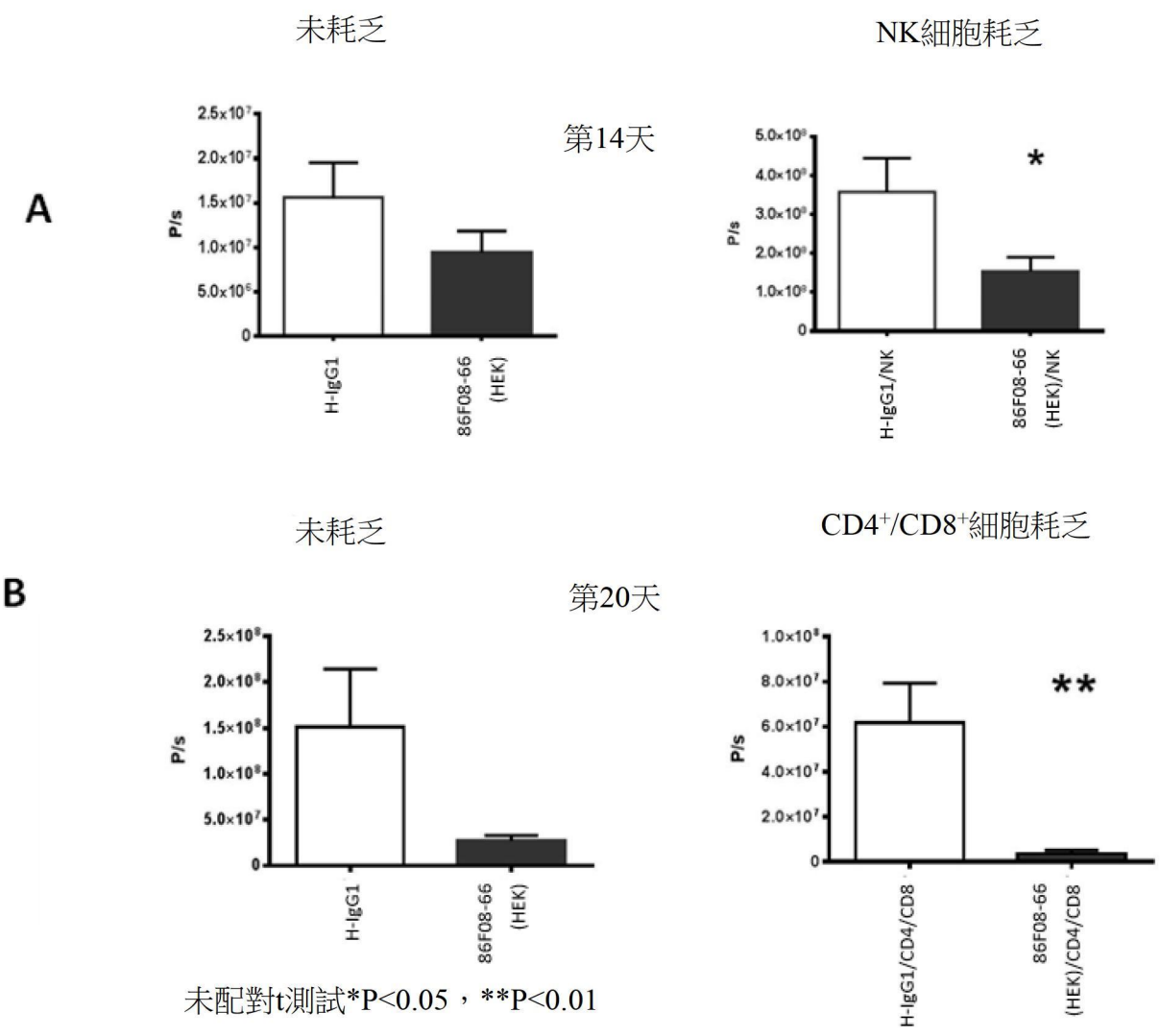
B



【圖22】



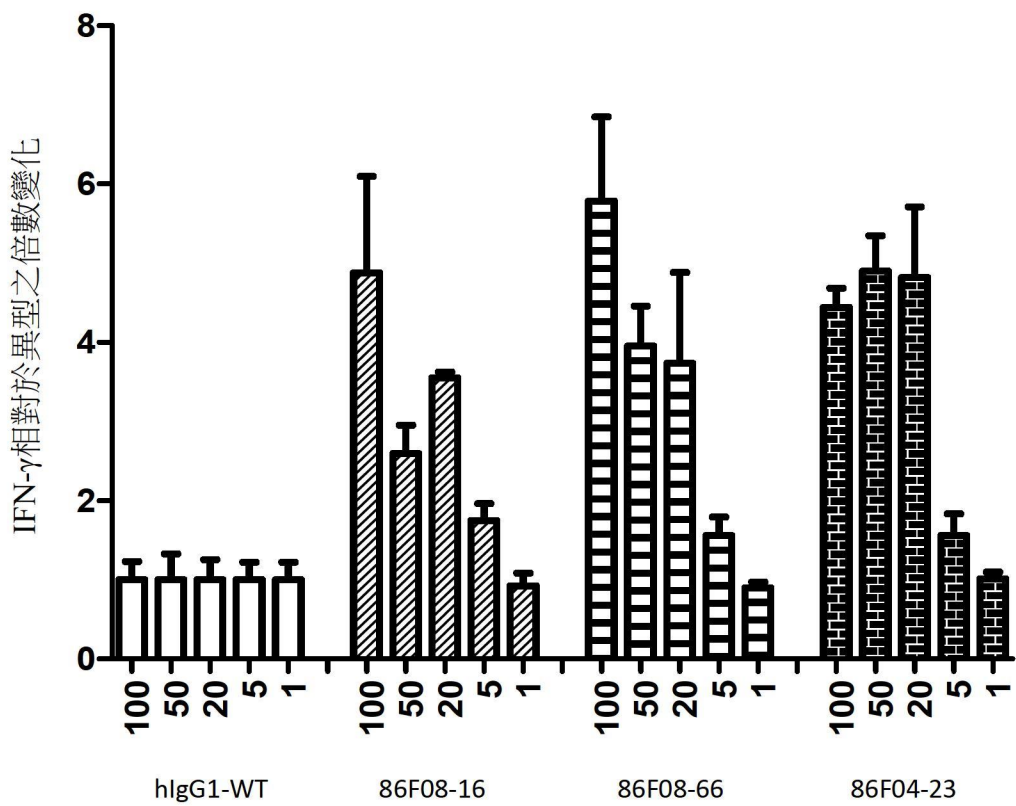
【圖23】



【圖24】

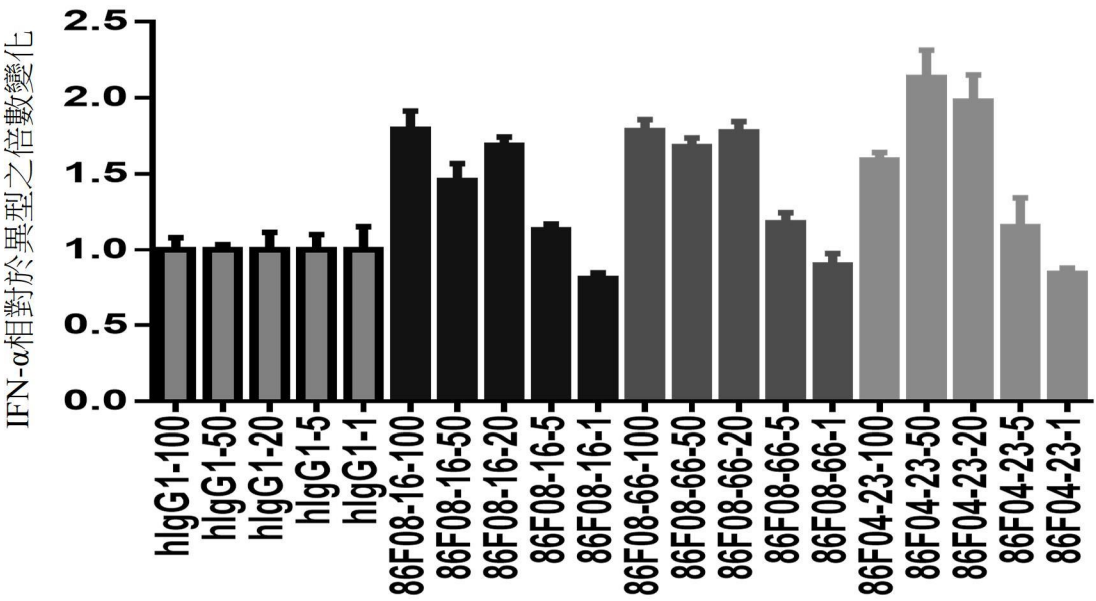


【圖25】

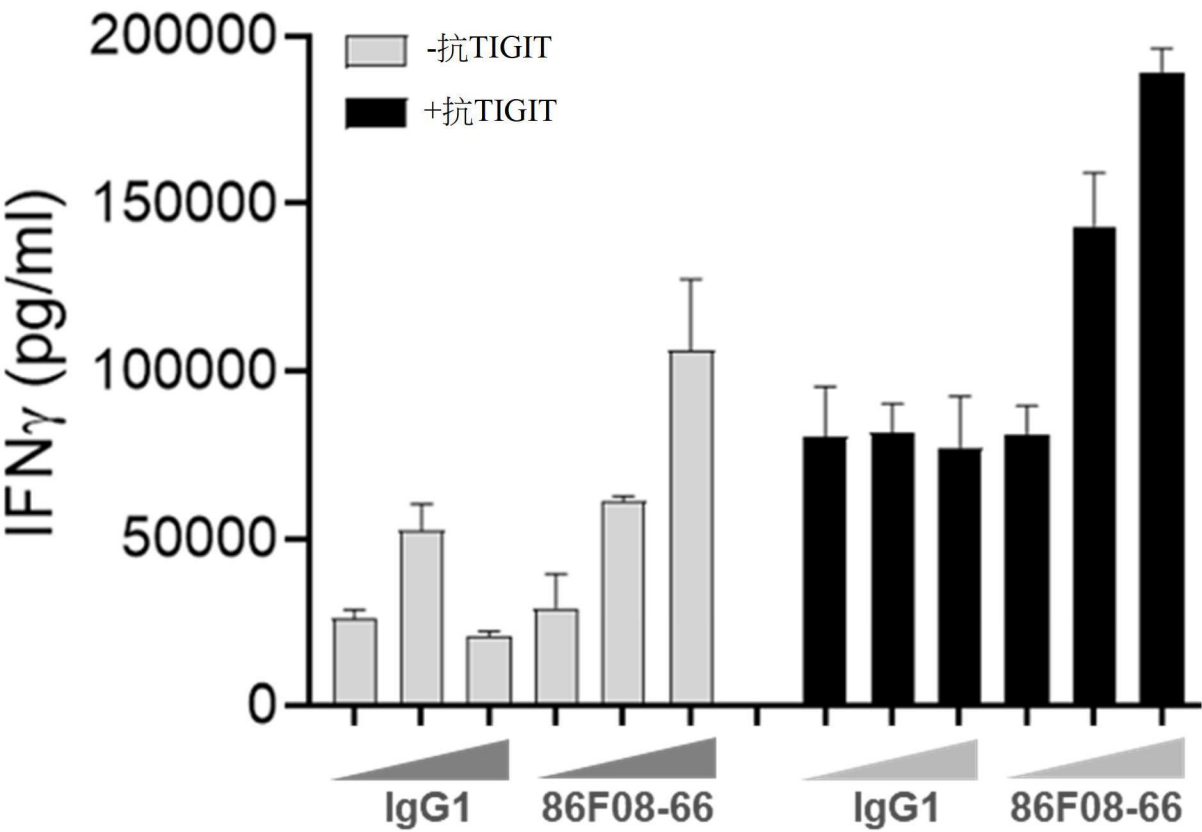


不同劑量(μg/ml)下之TIGIT mAb (100 μg/ml) +抗CD96抗體

【圖26】



【圖27】



【圖28】