

發明專利分割說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96137876

※申請日期：94.7.15

原申請案號：**94124112**

※IPC 分類：

A61K 39/395
A61K 31/337
A61K 45/06
A61P 35/00

一、發明名稱：(中文/英文)

用於非血液性惡性腫瘤的組合式治療(二)

COMBINATION TREATMENT FOR NON-HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

輝瑞產品公司/PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中文/英文)

伍德 大衛 J./WOOD, DAVID JOHN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國康乃狄格州格羅頓市東方角路/Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA

國籍：(中文/英文)

美國/USA

三、發明人：(共 4 人)

姓名：(中文/英文)

1. 古貝托 安東尼歐/GUALBERTO, ANTONIO

2. 柯漢 布魯斯 D./COHEN, BRUCE DAVID

3. 梅爾文 凱莉 L./MELVIN, CARRIE LYNN

4. 羅伯特 瑪莉 L./ROBERTS, MARIA LUISA

國籍：(中文/英文)

1. 西班牙/Spain

2.-4. 美國/USA

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國； 2004,07,16； 60/588,721

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明背景

本發明關於一種供治療非血液性惡性腫瘤之方法，其包含聯合投予抗-類胰島素生長因子I受器(IGF-1R)抗體與其他治療劑，如：化學治療劑及荷爾蒙療法。

【先前技術】

類胰島素生長因子(IGF)訊息傳遞系統在許多組織的生長及發育扮演重要的角色且調控整體生長。類胰島素生長因子(IGF)係一7.5kD多肽以高濃度循環於血液中且在大部份組織中可偵測到。IGF-1刺激細胞分化及細胞增生，以及係大部份哺乳動物細胞類型持續增生所需。這些細胞類型包括，尤其是：人類二倍體纖維母細胞、上皮細胞、平滑肌細胞、T淋巴細胞、神經細胞、骨髓系細胞、軟骨細胞、造骨母細胞以及骨髓幹細胞。

導致受IGF-1刺激的細胞增生或細胞分化之傳導路徑的第一步係IGF-1或IGF-2(或超越生理性濃度的胰島素)結合至IGF-1受器。該IGF-1受器(IGF-1R)係由兩種類型的次單元構成：一 α 次單元(一130-135kD蛋白質係全為細胞外的且功能為配位子(ligand)結合)以及一 β 次單元(一95kD穿膜蛋白質，具有穿膜與細胞質組域)。IGF結合蛋白質(IGFBPs)，至少部份地藉由競爭性結合IGFs及防止IGFs與IGF-1R聯合，而具有生長抑制作用。IGF-1、IGF-2、IGF-1R與IGFBPs影響許多生理性及病理性過程，諸如：發育、生長及代謝

調節。

該IGF-1R係初始地被合成為一單鏈前驅受器多肽，其受下述處理：糖化、蛋白質水解性切解以及共價鍵結，而組成一成熟的包含二個 α 次單元與二個 β 次單元之460kD四異員體。該等 β 次單元持有受配位子活化的酪胺酸激酶活性。此活性涉入調控配位子作用之訊息傳遞路徑，含括： β 次單元之自體磷酸化及IGF-1R受質之磷酸化。

關於IGF-1及/或IGF-1R在活體內與活體外腫瘤細胞的維持之角色有相當多的證據。IGF-1R的位準下列癌症中係提升：肺癌(Kaiser et al., *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 119: 665-668, 1993; Moody et al., *Life Sciences* 52: 1161-1173, 1993; Macauley et al., *Cancer Res.*, 50: 2511-2517, 1990)、乳癌(Pollack et al., *Cancer Lett.* 38: 223-230, 1987; Foekens et al., *Cancer Res.* 49:7002-7009, 1989; Cullen et al., *Cancer Res.* 49:7002-7009, 1990; Arteaga et al., *J. Clin. Invest.* 84: 1418-1423, 1989)、前列腺癌及大腸癌(Remaole-Bennet et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 75:609-616, 1992; Guo et al., *Gastroenterol.* 102: 1101-1108, 1992)。此外，IGF-1顯現為人類神經膠質瘤的自體分泌 (autocrine) 刺激劑 (Sandberg-Nordqvist et al., *Cancer Res.* 53: 2475-2478, 1993)，而IGF-1刺激過度表現IGF-R的纖維肉瘤之生長 (Butler et al., *Cancer Res.* 58:3021-27, 1998)。此外，相較於具有“低正常”範圍IGF-1之個體，有“高正常”位準IGF-1之個體具有增加的一般癌症危險性 (Rosen et al., *Trends*

Endocrinol. Metab. 10: 136-41, 1999)。有關IGF-1/IGF-1受器交互作用在多種人類腫瘤扮演之角色，參見Macaulay, *Br. J. Cancer*, 65:311-320,1992。

目前有許多類型的抗贅生劑被使用。多烯紫杉醇 (docetaxel)，係一組稱為“紫杉醇(taxane)”的藥物之一者，其係得自紫杉樹的樹幹及針葉，係第一個呈現比多路賓 (doxorubin)顯著更高的反應速率之抗癌藥劑，多路賓係一活性很高的藥劑且廣泛地被用於轉移性乳癌的第一線治療之化學療法中。多烯紫杉醇也是第一個化療藥物以單獨藥劑即展現令晚期乳癌患者有增加的存活，相較於普遍使用於此類族群之絲裂霉素 C(mitomycin C)與長春鹼 (vinblastine)的組合方案。長春鹼與多烯紫杉醇之組合中疾病惡化的時間與治療失效的時間之中位數係顯著地較長於長春鹼與絲裂霉素C之組合者，且長春鹼與多烯紫杉醇之組合中一年存活率係顯著地更高。有關多烯紫杉醇於其他的人類惡性腫瘤，諸如：卵巢癌、肺癌、頭頸部癌、胃癌及胰臟癌，有希望的結果也被記載。

太平洋紫杉醇 (paclitaxel)，也是一種“紫杉醇 (taxane)”，結合至微管且防止該等分子組合解體，藉此抑制有絲分裂(細胞分裂)。紡錘體靜止使得細胞無法分裂成子細胞。太平洋紫杉醇係最有效於對抗卵巢癌與晚期乳癌。

荷爾蒙療法可以是非常有效於降低女性之荷爾蒙受器陽性的乳癌再發危險性。它莫西芬(Tamoxifen)係一荷爾蒙療法最長施行約--30年。其阻斷了雌激素對乳癌細胞的作

用，防止該等細胞生長。它莫西芬可減少停經後婦女40-50%之再發率，以及停經前婦女30-50%之再發率。其也降低未受波及的乳房中發展新的乳癌之危險性，以及可延緩晚期疾病之惡化。

5 近年來，芳香酶(aromatase)抑制劑已被使用為荷爾蒙療法。此類型療法只建議用於停經後婦女之荷爾蒙受器陽性的乳癌。其運作係藉由阻斷肌肉或脂肪組織中雌激素製造，此係停經後之女性主要的雌激素來源，停經後卵巢停止製造顯著量的雌激素。

10 在美國，前列腺癌係最普遍也是男性第二大癌症死因。約10%的初始前列腺癌病例呈現轉移疾病。然而，其餘者，儘管經外科手術、射線或藥物治療，轉移也會發展，這些轉移者最終會變成荷爾蒙療法頑抗型。化學療法使用於荷爾蒙頑抗型(非雄性素依賴型)進行性前列腺癌(HRPC)

15 中已歷經分析為效果不良且高毒性。更新的含有多烯紫杉醇之方案已顯示存活效益優於先前緩和性方案。儘管此一正面趨勢，經多烯紫杉醇與潑尼松(prednisone)治療的HRPC患者其存活中位數係僅18.9個月；清楚地，需要更有效的方案供治療HRPC患者。

20 雖然某些現今可獲得的抗癌治療之成功、完整的反應係不常見，且這些治療頑抗型之患者族群仍然廣大。因此，新方案之發展，特別是能擴增或加強其他抗贅生劑的抗癌活性者係需要的。

鑒於IGF-1與IGF-1R在癌症或其他增生疾患(當IGF-1

及/或IGF-1R過度表現)此類疾病之角色，針對IGF-1R的抗體已被製造，其等阻斷IGF-1或IGF-2與IGF-1R之結合。此等抗體係描述於，例如，國際專利申請號WO 02/053596，在2002年7月11號公開；國際專利申請號WO 05/016967與
5 WO 05/016970，都在2005年2月24號公開；國際專利申請號WO 03/106621，在2003年12月24號公開；國際專利申請號WO 04/083248，在2004年9月30號公開；國際專利申請號WO 03/100008，在2003年12月4號公開；國際專利申請號WO 04/087756，在2004年10月14號公開；國際專利申請號
10 WO 05/005635，在2005年1月26號公開。因為其等阻斷腫瘤細胞存活路徑之能力，所以可望使用此等抗IGF-1R抗體來治療病患之癌症，特別是非血液性惡性腫瘤，以獲得改善的臨床效益，相對於單獨的標準癌症治療方案。

【發明內容】

15 發明概要

本發明係關於一種用以治療一晚期非血液性惡性腫瘤患者之方法，該患者係需要此治療，該方法包含一步驟：投予該患者一治療有效量的抗IGF-1R抗體。

更特定地，本發明係關於一方法，其包含如下步驟：

20 投予該患者一專一地結合至IGF-1R之抗體以及至少一治療有效量的藥劑，該藥劑係選自以下所構成之組群：一烷化劑、一葉酸拮抗劑、一嘧啶拮抗劑、一胞毒性抗生素、一鉑化合物、一紫杉醇(taxane)、一長春花鹼(vinca alkaloid)、一拓撲異構酶抑制劑、一EGFR抑制劑以及一荷爾蒙療法藥

劑。較佳地，該抗體係專一地結合至人類IGF-1R。

本發明的一個較佳具體例中，該抗IGF-R抗體具有下述性質：(a)對於人類IGF-1R的結合親和力係 K_d 為 8×10^{-9} 或更少，以及(b)對人類IGF-1R與IGF-1之間的結合抑制為 IC_{50} 少於100 nM。

本發明的另一個較佳具體例中，該抗IGF-1R抗體包含：(a)一重鏈係包含一抗體之CDR-1、CDR-2與CDR-3的胺基酸序列，該抗體係選自以下所構成之組群：2.12.1、2.13.2、2.14.3、4.9.2、4.17.3及6.1.1，以及(b)一輕鏈係包含一抗體之CDR-1、CDR-2與CDR-3的胺基酸序列，該抗體係選自以下所構成之組群：2.12.1、2.13.2、2.14.3、4.9.2、4.17.3及6.1.1 或(c)多個序列係來自一選自以下所構成之組群：2.12.1、2.13.2、2.14.3、4.9.2、4.17.3及6.1.1之抗體的CDR序列且具有變化，該等序列係選自於守恆性變化之組群，其中該守恆性變化係選自於下述之組群：非極性殘基被其他非極性殘基取代、極性帶電性殘基被其他極性非帶電性殘基取代、極性帶電性殘基被其他極性帶電性殘基取代，以及結構上相似的殘基之取代；以及非守恆性取代，其中該非守恆性取代係選自於下述之組群：以極性帶電性殘基取代極性非帶電性殘基以及以非極性殘基取代極性殘基、添加及刪減。

本發明也關於一種用於治療一非血液性惡性腫瘤之藥學組成物，包含：(a)一治療有效量的專一地結合至IGF-1R之抗體，(b)至少一治療有效量的藥劑，該藥劑係選自以下

所構成之組群：一烷化劑、一葉酸拮抗劑、一嘧啶拮抗劑、一胞毒性抗生素、一鉑化合物、一紫杉醇(taxane)、一長春花鹼(vinca alkaloid)、一拓撲異構酶抑制劑、一EGFR抑制劑以及一荷爾蒙療法藥劑，以及(c)一藥學上可接受的載劑。

5 圖式簡單說明

第1A-1C圖顯示來自六種人類抗IGF-1R抗體的輕鏈可變區域之核苷酸序列相互比對以及與生殖細胞序列之比對。第1A圖顯示抗體2.12.1 (序列辨識編號：1)、抗體2.13.2 (序列辨識編號：5)、抗體2.14.3 (序列辨識編號：9)以及抗體4.9.2 (序列辨識編號：13)的輕鏈可變區域(VL)之核苷酸序列相互比對以及與生殖細胞V κ A30序列(序列辨識編號：39)之比對。第1B圖顯示抗體4.17.3 (序列辨識編號：17) VL之核苷酸序列與生殖細胞V κ O12序列(序列辨識編號：41)之比對。第1C圖顯示抗體6.1.1 (序列辨識編號：21) VL之核苷酸序列與生殖細胞V κ A27序列(序列辨識編號：37)之比對。該等比對亦顯示各個抗體之VL的CDR區域。第1A-1C圖的一致性序列(consensus sequence)係分別地顯示於序列辨識編號：53-55。

第2A-2D圖顯示來自六種人類抗IGF-1R抗體的重鏈可變區域之核苷酸序列相互比對以及與生殖細胞序列之比對。第2A圖顯示抗體2.12.1 (序列辨識編號：3)的重鏈可變區域(VH)之核苷酸序列與生殖細胞VH DP-35序列(序列辨識編號：29)之比對。第2B圖顯示抗體2.14.3 (序列辨識編號：11) VH之核苷酸序列與生殖細胞VIV-4/4.35序列(序列

辨識編號：43)之比對。第2C-1與2C-2圖顯示抗體2.13.2 (序列辨識編號：7)、抗體4.9.2 (序列辨識編號：15)及抗體6.1.1 (序列辨識編號：23) VH之核苷酸序列與生殖細胞VH DP-47序列(序列辨識編號：31)之比對。第2D圖顯示抗體4.17.3 (序列辨識編號：19) VH之核苷酸序列與生殖細胞VH DP-71序列(序列辨識編號：35)之比對。該等比對亦顯示各個抗體的CDR區域。第2A-2D圖的一致性序列係分別地顯示於序列辨識編號：56-59。

第3A圖顯示2.13.2與2.12.1的重鏈與輕鏈之不同的區域之突變數目，相較於生殖細胞序列。第3A-D圖顯示抗體2.13.2與2.12.1的重鏈與輕鏈之序列與衍生該等抗體之生殖細胞序列之比對。第3B圖顯示抗體2.13.2的重鏈胺基酸序列(序列辨識編號：45)與生殖細胞DP-47(3-23)/D6-19/JH6的胺基酸序列(序列辨識編號：46)之比對。第3C圖顯示抗體2.13.2的輕鏈胺基酸序列(序列辨識編號：47)與生殖細胞A30/Jk2的胺基酸序列(序列辨識編號：48)之比對。第3D圖顯示抗體2.12.1的重鏈胺基酸序列(序列辨識編號：49)與生殖細胞DP-35(3-11)/D3-3/JH6的胺基酸序列(序列辨識編號：50)之比對。第3E圖顯示抗體2.12.1的輕鏈胺基酸序列(序列辨識編號：51)與生殖細胞A30/Jk1的胺基酸序列(序列辨識編號：52)之比對。關於第3B-E圖，該等訊息序列係斜體者，該等CDR係劃底線者，該等不變區域係粗體者，該等架構(FR)突變係以正號(+)在該胺基酸殘基上方標出，以及該等CDR突變係以星號在該胺基酸殘基上方標出。

第4圖顯示抗IGF-1R抗體2.13.2及4.9.2減少3T3-IGF-1R腫瘤中之IGF-1R磷酸化作用的信號。

第5圖顯示抗IGF-1R抗體2.13.2抑制3T3-IGF-1R腫瘤於活體內之生長。

5 【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

本發明關於非血液性惡性腫瘤之治療，包括：乳癌、肺癌、腦癌、皮膚癌、卵巢癌、前列腺癌、頭頸部癌、大腸直腸癌、胃癌、膀胱癌、腎癌、食道癌及胰臟癌，以及
10 兒童的固態性腫瘤。早期與晚期(轉移性)癌症之治療都在本發明範疇內。較佳具體例中，本發明方法係使用於治療乳癌、前列腺癌及非小細胞肺癌(NSCLC)。

目前有許多類型的化學治療藥劑被用來治療非血液性惡性腫瘤，其等係適用於本發明之組合式療法。例如，烷
15 化劑係一類會烷化DNA的藥物，限制DNA股之解捲(uncoiling)與複製。烷化劑包括：環磷醯胺(cyclophosphamide, CYTOXAN)、異環磷醯胺(ifosfamide, IFEX)、氮芥氫氯酸鹽(mechlorethamine hydrochloride, MUSTARGEN)、塞替派(thiotepa, THIOPLEX)、鏈脲佐菌素
20 (streptozotocin, ZANOSAR)、卡氮芥(carmustine, BICNU、GLIADEL WAFER)、羅氮芥(lomustine, CEENU)以及達卡巴嗪(dacarbazine, DTIC-DOME)。供用於本發明方法之一較佳的烷化劑係環磷醯胺。

葉酸拮抗劑結合至二氫葉酸還原酶(DHFR)且干擾嘧

啖(胸腺嘧啶)合成。甲胺喋呤(methotrexate, MATREX、FOLEX、TRESALL)、三甲曲沙(trimetrexate, NEUTREXIN)及培美曲唑(pemetrexed, ARIMTA)係葉酸拮抗劑,其等適用於本發明之方法中。除了DHFR,培美曲唑也抑制胸苷酸合成酶與甘胺醯胺核苷酸甲醯基轉移酶,另外兩個涉入胸腺嘧啶合成之葉酸依賴型酵素。

嘧啶拮抗劑抑制涉入嘧啶合成之酵素。當為嘧啶類似物,其等也藉由與正常核苷酸競爭被納入DNA分子而干擾DNA製造。適用於本發明方法之嘧啶拮抗劑包括:5-氟尿嘧啶(5-FU);卡西他汀(capecitabine, XELODA);5'-去氧-5-氟尿苷(5'-FDUR)的前驅藥,其係在活體內被酵素轉換成5-FU;雷替曲塞(raltitrexed, TOMUDEX);替加氟-尿嘧啶(tegafur-uracil, UFTORAL);以及吉西他汀(gemcitabine, GEMZAR)。

蒽環黴素(anthracycline)抗生素藉由嵌入DNA雙股間抑制DNA解捲而引發一細胞毒殺作用。蒽環黴素及蒽環黴素衍生物包括:多路賓(doxorubin)氫氯酸鹽(ADRIAMYCIN, RUBEX, DOXIL)、表路賓(epirubicin)氫氯酸鹽(ELLENC, PHARMORUBICIN)、達諾路賓(daunorubicin, CERUBIDINE, DAUNOXOME)、尼莫路賓(nemorubicin)、埃達路賓(idarubicin)氫氯酸鹽(IDAMYCIN PFS, ZAVEDOS)以及米托蒽醌(mitoxantrone, DHAD, NOVANTRONE)。供用於本發明方法之一較佳的蒽環黴素包括:多路賓及表路賓。

其他胞毒性抗生素係供用作為癌症化學治療劑且適用

於本發明。這些包括：放線菌素 D(actinomycin D, COSMEGEN)、普卡黴素(plicamycin, MITHRACIN)、絲裂霉素(mitomycin, MUTAMYCIN)，以及平陽黴素(bleomycin, BLENOXANE)。放線菌素 D 係特佳的。

5 鉑化合物藉由插入作用及嵌入 DNA 雙股間(抑制 DNA 之解捲)而發揮抗贅生物作用。有用於本發明方法中之鉑化合物包括：順鉑(cisplatin, PLATINOL)及卡鉑(carboplatin, PARAPLATIN)。

紫杉醇(taxane)促進微管之組合而抑制微管解體成微
10 小管，藉此阻斷有絲分裂時細胞破解紡錘體之能力。其等在作為單一藥劑療法以及與其他化療劑組合，已展現顯著對抗許多固態腫瘤的活性。本發明之組合式療法之一具體例包括：使用一或更多紫杉醇與 IGF-1R 抗體之組合。用以與 IGF-1R 抗體組合之適合的紫杉醇包括：多烯紫杉醇
15 (docetaxel, TAXOTERE) 及太平洋紫杉醇 (paclitaxel, TAXOL)。

長春花鹼(vinca alkaloid)，相似於紫杉醇，係“紡錘體毒藥”，作用在形成有絲分裂紡錘體之微管。其等藉由干擾微管之組合，防止紡錘體被形成因而抑制有絲分裂。長春
20 花鹼包括：長春地辛(vindesine, ELDISINE)、硫酸長春鹼(vinblastine sulfate, ONCOVIN) 以及酒石酸長春瑞濱(vinorelbine tartrate, NAVELBINE)。供用於本發明方法之一較佳的長春花鹼係長春瑞濱。

喜樹鹼(camptothecin)類似物透過抑制拓撲異構酶而作

用，拓樸異構酶係DNA複製與組裝的關鍵酵素。拓樸異構酶I的位準在腫瘤細胞係高於正常細胞。有用於本發明方法之喜樹鹼類似物包括：依立替康(irinotecan, CAMPTOSAR)以及妥迫替康(topotecan, HYCAMTIN)。依立替康係特佳的。

拓樸異構酶II之抑制劑干擾正常DNA分解、重組程序(就如拓樸異構酶I之抑制劑之作用)，且其等也干擾新複製的染色體之分離，導致染色體斷裂突變及可能的細胞死亡。前述討論的蔥環黴素(anthracycline)抗生素展現拓樸異構酶II抑制活性。鬼臼毒素(podophyllotoxin)衍生物，一種盾葉鬼臼的萃取物其係一種抗有絲分裂的糖苷，也是拓樸異構酶II抑制劑。用於本發明中之合適的鬼臼毒素衍生物包括：依托泊苷(etoposide, VEPESID)、磷酸依托泊苷(etoposide phosphate, ETOPOPHOS)，以及替尼泊苷(teniposide, VUMON)。依托泊苷係特佳的。

針對上皮生長因子受體(EGFR)酪胺酸激酶(TK)的抑制作用之化合物代表一相當新類型的抗贅生藥物，其等係有用於本發明方法。許多人類癌症表現EGFR家族的成員於細胞表面。當一配位子結合至EGFR，其抵阻一細胞反應之串聯，該細胞反應會導致細胞分裂增加與影響癌症發展與惡化之其他方面，包括：血管新生、轉移性擴散以及抑制細胞凋亡。EGFR-TK抑制劑可選擇性地以EGFR家族成員(EGFR (亦稱為HER1或ErbB-1)、HER2/neu (亦稱為ErbB-2)、HER3 (亦稱為ErbB-3)或HER4 (亦稱為ErbB-4))之

一者為目標，或以其等之兩者或以上為目標。適用於本發明之EGFR-TK抑制劑包括：吉非替尼(gefitinib, IRESSA)、埃羅替尼(erlotinib, TARCEVA)、曲妥珠單抗(trastuzumab, HERCEPTIN)、盤尼圖單抗(panitumumab, ABX-EGF; 5 Abgenix/Amgen)、拉帕替尼(lapatinib, GlaxoSmith-Kline)、CI-1033 (Pfizer)、GW2016(GlaxoSmithKline)、EKB-569 (Wyeth)、PKI-166(Novartis)、CP-724,714 (Pfizer)以及BIBX-1382 (Boeringer-Ingelheim)。其他的EGFR-TK抑制劑係描述於美國專利公開號US 2002-0169165A1，公開於2002 10 年11月14日。

本發明組合式療法的另一具體例包括：使用荷爾蒙療法與IGF-1R抗體之組合，於乳癌治療中特別是抗雌激素。某些荷爾蒙治療係與雌激素競爭乳房組織中的結合位置。這些包括檸檬酸它莫西芬(tamoxifen citrate, NOLVADEX) 15 以及氟維司群(fulvestrant, FASLODEX)。相似地，抗雄激素阻斷睪固酮受器且因此係有用於雄激素依賴型前列腺癌之治療。

其他荷爾蒙治療包括芳香酶(aromatase)抑制劑。這類的荷爾蒙劑使芳香酶失活，該酵素將雄激素轉換成雌激素。適用以與IGF-1R抗體組合使用之芳香酶抑制劑的實 20 例，包括：阿那曲錯(anastrozole, ARIMIDEX)、雷曲錯(letrozole, FEMARA)、依曼適達(exemestane, AROMASIN)以及法曲錯氫氯酸鹽(fadrozole hydrochloride)。用於本發明方法中之特佳的芳香酶抑制劑係依曼適達。

抗體與一額外治療劑之共同投予(組合式療法)涵蓋投予一包含該抗IGF-1R抗體與一或更多額外治療劑之藥學組成物，以及投予二或更多分開的藥學組成物，其中一者包含該抗IGF-1R抗體且其餘者包含該(等)額外的治療劑。並且，雖然共同投予或組合(聯合的)療法一般地意指，該抗體與額外的治療劑係在同一時間一起被投予，其亦涵蓋該治療之個別的組份被同時的、接續的或分開投藥。

本發明亦涵蓋在該第一及第二組份之外有其他治療劑之投予，同時地或接續地投與這些組份之一者或更多。此等治療劑包括：鎮痛劑、癌症疫苗、抗血管劑、抗增生劑及止吐劑。較佳的止吐劑包括：止敏吐(aprepitant)、昂丹司瓊氫氯酸鹽(ondansetron hydrochloride)、格拉司瓊氫氯酸鹽(granisetron hydrochloride)以及甲氧氯普胺(metoclopramide)。

各個投予之期間變異可從快速投予至連續灌注。結果是，對於本發明之目的，該組合不獨斷地受限於獲自組成份之物理關聯，也限於允許分開投予者，其係可被同時地或分開一段時間投予。依據本發明之組成物較佳的係可不經口投予。然而，這些組成物在定位的局部性療法中可被口服地或腹膜內地投予。

誠如熟習本項技藝者會認知，欲被使用與IGF-1R抗體組合的治療劑之選擇，以及其等之使用時效，將會部份地依欲治療之癌症的類型與分期而決定。例如，早期乳癌中(此時癌症為擴散至乳房之外)，一般地手術與放射線照射後

接著輔助性化學療法或輔助性荷爾蒙療法，於本發明方法中，其中任一者可被與IGF-1R抗體組合。對於早期乳癌之典型的輔助性化學療法包括：環磷醯胺(cyclophosphamide)、甲胺喋呤(methotrexate)與5-FU (“CMF”)；5-FU、多路賓(doxorubin)與環磷醯胺(“FAC”)；多烯紫杉醇(docetaxel)、多路賓與環磷醯胺(“TAC”)；多路賓與環磷醯胺(“AC”)；多路賓與環磷醯胺(“TAC”)隨後太平洋紫杉醇(paclitaxel)(“AC and T”)；以及5-FU、表路賓(epirubicin)與環磷醯胺(“FEC”)。它莫西芬(tamoxifen)係在此分期之較佳的荷爾蒙治療。

局部性晚期乳癌中，此時癌症僅擴散至鄰近的組織或淋巴結，該患者係先給予化學療法再作手術與放射線照射，隨後輔助性荷爾蒙療法。任擇地，手術/放射線照射係接著輔助性化學療法，之後輔助性荷爾蒙療法。IGF-1R抗體可被與化療劑或荷爾蒙治療劑一起投予，不管其等是在手術/放射線照射前或後使用。對於局部性晚期乳癌之典型的化學療法方案包括FAC、AC、FEC以及多路賓加上多烯紫杉醇(“AT”)。

轉移性乳癌係已自乳房起始處擴散至身體其他部位。化學療法可選擇地可與荷爾蒙療法一起進行。目前第一線荷爾蒙療法包括它莫西芬與阿那曲錯(anastrozole)。目前第一線化學療法方案包括：FAC、TAC、多路賓加上多烯紫杉醇、太平洋紫杉醇、卡西他汀(capecitabine)、長春瑞濱(vinorelbine)及曲妥珠單抗(trastuzumab)。第二線化學療法

治療包括：多烯紫杉醇單獨或與卡西他汀之組合。本發明之方法係適用於第一線療法與第二線療法。

在美國，太平洋紫杉醇與卡鉑(carboplatin)之組合已被接受作為無法開刀的第IIIB期(即，癌症已擴散至接近肺之結構、至縱膈腔中之淋巴結或胸腔另一側或下頸部之淋巴結)以及第IV期(即，癌症已擴散至身體的另一部份或至肺的另一葉)非小細胞肺癌(NSCLC)之第一線治療的標準照護。但是，在第IV期為主的族群之患者進行狀態0-1有效性研究，整體的反應率只有將近28%。在歐洲，NSCLC的第一線治療係吉西他汀(gemcitabine)與順鉑(cisplatin)。NSCLC的其他治療方案包括：太平洋紫杉醇單獨或加上順鉑或吉西他汀；多烯紫杉醇單獨或加上順鉑或吉西他汀；長春瑞濱單獨或加上吉西他汀；依立替康(irinotecan)單獨或加上吉西他汀；培美曲唑(pemetrexed)；以及吉非替尼(gefitinib)。

已知經由IGF-1R的訊息傳遞係細胞株的癌細胞生長力(tumorigenicity)所需且已顯示降低化學療法的細胞毒殺性，以及阻斷IGF-1R的活性增強現今療法的有效性且在動物模式中防止腫瘤之惡化。因此期待一IGF-1R的抑制劑，如本發明之該等抗體，當被組合給予時會減少腫瘤細胞存活且加強化學療法的療效。

當與細胞一起培養，完整的人類單株抗體，此等抗體係對IGF-1引發的受器自體磷酸化作用有高度專一性且係強力抑制劑，藉由受器內化(internalization)而引起IGF-1R向下調節作用。在ex vivo模式中使固態腫瘤中IGF-1R向下

調節之劑量(31.25-125 μg)對應於抗體濃度8-40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 在第1天以及2-20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 在第9天。腹膜內投予抗IGF-1R抗體至帶有腫瘤之無胸腺小鼠(該腫瘤係NIH-3T3細胞株經轉染IGF-1R而過度表現之)產生一劑量依賴型之腫瘤生長抑制作用。該致使50%生長抑制作用之IGF-1R抗體血清濃度係20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 在第1天，以及13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 在第9天。相似的抗腫瘤研究係延伸至人類腫瘤異種移植(xenograft)模式。作為單獨藥劑，抗IGF-1R抗體抑制一些異種移植模式之生長，包括：乳癌、肺癌及大腸直腸癌。

10 抗IGF-1R抗體與太平洋紫杉醇或卡鉑之組合已被測試於H460及EBC-1人類NSCLC腫瘤異種移植模式。相較於各單獨藥劑，抗IGF-1R抗體與這些藥劑之組合增加其等之腫瘤生長抑制作用。

15 除非在此有不同定義，有關本發明中所使用的科學、技術及醫學上用語應具有本項技術領域中具有通常技藝者所了解之意義。一般地，描述於此之細胞及組織培養、分子生物學、免疫學、微生物學、遺傳學以及蛋白質與核酸化學等技術相關術語係本項技藝中所詳知且普遍地使用

20 除非有不同指稱，以下的用語應被了解為具有以下意義：

一“抗體”指一完整的免疫球蛋白或一會與該完整抗體競爭特定結合之抗原結合部位。抗原結合部位可藉由重組DNA技術或藉由對完整抗體之酵素或化學切解而被產生。

其中，抗原結合部位包括：Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、dAb以及互補性決定區域(CDR)片段、單鏈抗體(scFv)、嵌合抗體、二聚體(diabodies)以及含有一免疫球蛋白的至少一部份之多肽，該部份係足以提供該多肽與抗原之專一性結合。

5 免疫球蛋白鏈具有一般性相同結構，相對地守恆的骨架區(FR)藉由三個高度可變區而被聯合，該三個高度可變區也稱為互補性決定區域或CDRs。來自各對中的兩條鏈之該等CDRs係藉由骨架區被排準，而能夠結合至一特定抗原決定基(epitope)。從N-端至C-端，氫鏈與重鏈皆包含以下組
10 域(domain)：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。各組域之胺基酸的分配係依據下述之定義：Kabat, *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 and 1991))，或 Chothia & Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987); Chothia
15 et al., *Nature* 342:878-883 (1989)。

一“經單離的抗體”係一抗體其係：(1)未聯合有自然地相關的組份，包括其他天然地相關的抗體，該天然地相關的抗體在原始狀況下係相伴隨的；(2)不含有來自相同物種之其他蛋白質；(3)由來自一不同物種之細胞所表現者；或
20 (4)非自然存在者。經單離的抗體之實例包括：一抗IGF-1R抗體其係經使用IGF-1R作親和力純化之經單離的抗體、一抗IGF-1R抗體其係由一融合瘤或其他細胞在體外合成，以及一人類抗IGF-1R抗體其係來自一基因轉殖小鼠。

該“嵌合抗體”用語指一抗體其含有一或多個區域係來

自一抗體以及一或多個區域係來自另一抗體。一較佳的具體例中，一或多個CDRs係取自一人類抗IGF-1R抗體。一更佳的具體例中，所有的CDRs係取自一人類抗IGF-1R抗體。另一較佳的具體例中，該等來自一個以上的人類抗IGF-1R

5 抗體之CDRs係被混合且套合於一嵌合抗體中。進一步地，該等骨架區可取自該等相同的抗IGF-1R抗體之一者、來自一或多個不同的抗體(如：一人類抗體)或來自一擬人化抗體。

該“抗原決定基”用與包括任何能特定結合至一免疫球蛋白或T-細胞受器之蛋白質決定位。抗原性決定位通常由

10 分子之化學活性表面組群所構成，如：胺基酸或糖側鏈，且通常具有特殊的三維結構上特性以及特殊帶電特性。一抗體被稱為專一地結合至一抗原係當解離常數(dissociation constant) $\leq 1 \mu\text{M}$ ，較佳地 $\leq 100 \text{ nM}$ 以及最佳地 $\leq 10 \text{ nM}$ 。

15 當應用至多肽，該用語“實質上相同”意指兩個胜肽序列，當被最佳地排列，諸如藉由GAP或BESTFIT程式使用內定間隙比重，該兩個胜肽序列共同有至少75%或80%的序列相同性，較佳地至少90%或95%的序列相同性，甚至更佳地至少98%或99%的序列相同性。較佳地，那些不相同的殘

20 基位置係守恆性胺基酸取代。一“守恆性胺基酸取代”係一胺基酸殘基係由另一具有相似化學性質(如：電性或疏水性)的側鏈(R基)之殘基所取代。一般地，一守恆性胺基酸取代不會實質地改變一蛋白質的功能性質。若當兩個或更多胺基酸序列各別差異係守恆性取代，由於該取代的守恆性

質，該序列相同性百分比或相似程度可被向上調整。進行此調整之手段係詳知於具有本項技藝者。參見，例如，Pearson, *Methods Mol. Biol.* 24:307-31 (1994)。具有相似化學性質的側鏈之胺基酸組群之實例包括：1)脂肪性側鏈：甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸及異白胺酸；2)脂肪性-羥基側鏈：絲胺酸及羥丁胺酸；3)含醯胺基側鏈：天門冬醯胺酸及麩醯胺酸；4)芳基側鏈：苯丙胺酸、酪胺酸及色胺酸；5)鹼性側鏈：離胺酸、精胺酸及組胺酸；以及6)含硫側鏈：半胱胺酸及甲硫胺酸。守恆性胺基酸取代組群包括：

5 纈胺酸-白胺酸-異白胺酸、苯丙胺酸-酪胺酸、離胺酸-精胺酸、丙胺酸-纈胺酸、麩胺酸-天門冬胺酸以及麩醯胺酸-天門冬醯胺酸。

10

較佳的胺基酸取代係下述者：(1)減少蛋白質水解作用感受性、(2)減少氧化作用感受性、(3)改變結合親和力供形成蛋白質複合物(4)改變結合親和力以及(5)提供或修飾此等類似物的其他物化或功能性質。此等類似物可包括多種突變的序列而不是該自然產生的胜肽序列。例如，單獨或多重胺基酸取代(較佳地，守恆性胺基酸取代)可進行於該自然產生的序列中(較佳地，在該多肽形成分子間接觸的組域之外)。

15

20 一守恆性胺基酸取代應不實質地改變該母序列的結構特性(例如，一胺基酸之置換不傾向破壞發生在母序列之螺旋，或瓦解該母序列特有的其他類型二級結構)。

該片語“組合”涵蓋了治療時之個別組份同時、接續或分開給藥。例如，該抗體可被每三天投予一次，而該另外

的治療劑係被每天投予一次。在該另外的治療劑對該疾患治療之前或後續，該抗體可被投予。相似地，該抗IGF-1R抗體可在其他療法之前或後續被投予，該其他療法如：放射療法、化學療法、光動力療法、外科手術或其他免疫療法。

5 該片語“同步地”及“同時地”係可互換地使用且意指本發明的組合式療法之化合物係被投予於(1)同一時間，或(2)在一共同治療排程的過程間之不同時間點。該用語“接續地”使用於此意指第一組份被投予後，隨後第二組份被投予。抗IGF-1R抗體可以是該第一組份或第二組份。一組份被投予後，該第二組份可實質地在該第一組份之後馬上被投予，或者該第二組份可在該第一組份之後一有效期間內被投予；該有效期間係該第一組份投予後到發揮最大效益所需時間。

15 該用語“病患”包括哺乳類。一較佳具體例中，該哺乳類係人類。

該用語“治療(treating)”，使用於此，除非有不同指稱，意指回復、舒緩、抑制所指之疾患或病況之惡化或此疾患之一或更多症狀，或預防此等狀況。該用語“治療(treatment)”，使用於此，除非有不同指稱，指上述“治療(treating)”定義之治療動作。

人類抗體避免了某些相關於存有小鼠或大鼠可變及/或固定區域的抗體之問題。更佳的係完整的人類抗人類IGF-1R抗體。完整的人類抗人類IGF-1R抗體被認為會使內

在對小鼠或來自小鼠的單株抗體(Mabs)之免疫性或過敏性反應最小化，因此增加了該被投予的抗體之有效性與安全性。完整的人類抗體之使用被預期可提供實質利益給慢性與復發性人類疾病之治療，如發炎反應及癌症，其可能需要重復的抗體投予。另一具體例中，本發明提供一不結合補體之抗IGF-1R抗體。

本發明的另一態樣，該抗IGF-1R抗體以高親和力結合至IGF-1R。一具體例中，該抗IGF-1R抗體結合至IGF-1R之 K_d 為 1×10^{-8} M或更少。一更佳的具體例中，該抗體結合至IGF-1R之 K_d 為 1×10^{-9} M或更少。一甚至更佳的具體例中，該抗體結合至IGF-1R之 K_d 為 5×10^{-10} M或更少。另一較佳的具體例中，該抗體結合至IGF-1R之 K_d 為 1×10^{-10} M或更少。另一較佳的具體例中，該抗體結合至IGF-1R之 K_d 係實質上相同於選自下列抗體：2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3或6.1.1。另一較佳的具體例中，該抗體結合至IGF-1R之 K_d 係實質上相同於一抗體，該抗體包含一或多個CDRs係來自於選自下列之抗體：2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3或6.1.1。

本發明亦採用一抗IGF-1R抗體其結合之抗原或抗原決定基係與一人類抗IGF-1R抗體者相同。本發明也可採用一抗IGF-1R抗體係與一人類抗IGF-1R抗體交叉競爭者。一較佳具體例中，該人類抗IGF-1R抗體係2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3或6.1.1。另一較佳的具體例中，該人類抗IGF-1R抗體包含一或多個CDRs係來自於選自下列之抗

體：2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3或6.1.1。

本發明也可使用一包含由一人類 κ 基因編碼之可變序列之抗IGF-1R抗體來實行。較佳具體例中，該等可變序列係由V κ A27、A30或O12基因家族所編碼。一較佳的具體例中，該可變序列係由人類V κ A30基因家族所編碼。一更佳的具體例中，該輕鏈包含不多於十個胺基酸之取代生殖細胞V κ A27、A30或O12，較佳的不多於六個胺基酸之取代，更佳的不多於三個胺基酸之取代。一較佳的具體例中，該胺基酸取代係守恆性取代。

10 一較佳的具體例中，該抗IGF-1R抗體的VL，相對於該生殖細胞胺基酸序列，含有之胺基酸取代相同於抗體2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3或6.1.1的VL之任一者或多者。

15 另一較佳的具體例中，該輕鏈包含一胺基酸序列係相同於抗體2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3或6.1.1的VL之胺基酸序列。另一高度較佳的具體例中，該輕鏈包含相同於抗體2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3或6.1.1的VL之CDR區域之胺基酸序列。另一較佳的具體例中，該輕鏈包含至少一胺基酸序列係來自於抗體2.12.1、20 2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3或6.1.1的輕鏈之CDR區域。

本發明也可使用一包含人類重鏈或一衍生自人類重鏈序列之抗IGF-1R抗體或其部份來實行。一具體例中，該重鏈胺基酸序列係衍生自一人類V_H DP-35、DP-47、DP-70、

DP-71或VIV-4/4.35基因家族。一較佳的具體例中，該重鏈
胺基酸序列係衍生自一人類V_H DP-47基因家族。一更佳具
體例中，該重鏈胺基酸序列係包含不多於八個胺基酸之改
變自生殖細胞V_H DP-35、DP-47、DP-70、DP-71或
5 VIV-4/4.35，較佳的不多於六個胺基酸之改變，更佳的不多
於三個胺基酸之改變。

一較佳的具體例中，該抗IGF-1R抗體的V_H，相對於該
生殖細胞胺基酸序列，含有之胺基酸取代相同於抗體
2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3或6.1.1的V_H
10 之任一者或多者。另一具體例中，該胺基酸取代之位置係
相同於發生於抗體2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3
或6.1.1的V_H之任一者或多者的位置，但是守恆性的胺基酸
取代被進行而不是使用相同的胺基酸。

另一較佳的具體例中，該重鏈包含一胺基酸序列係相
15 同於抗體2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3或6.1.1
的V_H之胺基酸序列。另一高度較佳的具體例中，該重鏈包
含相同於抗體2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3
或6.1.1的V_L之CDR區域之胺基酸序列。另一較佳的具體例
中，該重鏈包含來自不同重鏈的CDRs之胺基酸序列。一更
20 佳的具體例中，該等來自不同重鏈之CDRs係獲自抗體
2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3或6.1.1。

另一具體例中，本發明採用一抗IGF-1R抗體其抑制
IGF-1與IGF-1R之結合或IGF-2與IGF-1R之結合。一較佳的
具體例中，該IGF-1R係人類的。該另一較佳的具體例中，

該抗IGF-1R抗體係一人類抗體。另一具體例中，該抗體或其部份抑制IGF-1與IGF-1R間之結合的 IC_{50} 不大於100 nM。一較佳具體例中，該 IC_{50} 不大於10 nM。一更佳具體例中，該 IC_{50} 不大於5 nM。該 IC_{50} 可藉由任何習知技藝之方法
5 被測量。典型地，一 IC_{50} 係可由ELISA或RIA測量。一較佳具體例中，該 IC_{50} 係由RIA測量。

另一具體例中，本發明採用一抗IGF-1R抗體其防止IGF-1R於IGF-1存在時之活化作用。本發明的另一態樣中，該抗體促使一經該抗體處理的細胞之IGF-1R向下調節。一
10 較佳具體例中，該抗體係選自抗體2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3或6.1.1，或包含該等抗體之重鏈、輕鏈或抗原結合區域者。

人類抗體可藉由以一IGF-1R抗原來使一包含某些或所有人類免疫球蛋白基因座的非人類動物起免疫反應而製
15 造。一較佳具體例中，該非人類動物係一XENOMOUSETM，其係一基因工程製造的小鼠品系，其包含大片段的人類免疫球蛋白基因座且係缺乏小鼠抗體之製造。參見，如：Green et al. Nature Genetics 7:13-21 (1994)及美國專利第
20 5,916,771號、第5,939,598號、第5,985,615號、第5,998,209號、第6,075,181號、第6,091,001號、第6,114,598號及第6,130,364號。亦參見，國際專利申請案WO 91/10741公告於1991年7月25日、WO 94/02602公告於1994年2月3日、WO 96/34096與WO/96/33735皆公告於1996年10月31日、WO 98/16654公告於1998年4月23日、WO 98/24893公告於1998

年6月11日、WO 98/50433公告於1998年11月12日、WO 99/45031公告於1999年9月10日、WO 99/53049公告於1999年10月21日、WO 00/09560公告於2000年2月24日、WO 00/037504公告於2000年6月29日。該XENOMOUSE™製造

5 一似成人的全人類抗體庫，且產生抗原專一性的人類單株抗體。第二代的XENOMOUSE™其透過導入百萬鹼基大小的含人類重鏈基座與κ輕鏈基座之生殖母細胞建構物YAC片段，而含有近80%的人類抗體庫。參見Mendez et al. *Nature Genetics* 15:146-156 (1997)、Green及Jakobovits *J. Exp. Med.* 188:483-495 (1998)。

10

該IGF-1R抗原可被與佐劑一起投予以刺激免疫反應。此等佐劑包括完全或不完全Freund's佐劑、RIBI (胞壁醯二肽)或ISCOM (免疫刺激性複合物)。此類佐劑藉由將該多肽含納在一區域沉積處而可保護該多肽不被快速分散，或者

15 其等可含有物質會促使宿主分泌巨噬細胞及免疫系統其他組份的化學趨性因子。

該編碼輕鏈可變區的核酸分子可衍生自該A30、A27或O12 Vκ基因。一較佳的具體例中，該輕鏈係衍生自A30 Vκ基因。一甚至更佳的具體例中，該編碼輕鏈可變區的核酸

20 分子含有不多於十個胺基酸之改變自該生殖細胞 A30 Vκ基因，較佳的不多於六個胺基酸之改變，更佳的不多於三個胺基酸之改變。

一具體例中，相較於該抗IGF-1R抗體突變之前，該突變的抗IGF-1R抗體含有不大於十個胺基酸之改變於VH或

VL區域。一較佳的具體例中，該突變的抗IGF-1R抗體含有不大於五個胺基酸之改變於VH或VL區域，更佳的不多於三個胺基酸之改變。另一較佳的具體例中，固定區域有不大於十五個胺基酸之改變，較佳的不大於十個胺基酸之改變，甚至更佳的不大於五個胺基酸之改變。

序列辨識編號：2、6、10、14、18及22提供六個抗IGF-1R κ 輕鏈的可變區之胺基酸序列。序列辨識編號：4、8、12、16、20及24提供六個抗IGF-1R重鏈的可變區之胺基酸序列。序列辨識編號：26描繪該IGF-1R抗體2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3及6.1.1的輕鏈固定區之胺基酸序列，以及序列辨識編號：25描繪編碼其之核酸序列。序列辨識編號：28描繪該IGF-1R抗體2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3及6.1.1的重鏈固定區之胺基酸序列，以及序列辨識編號：27描繪編碼其之核酸序列。序列辨識編號：30、32、34、36及44分別地提供該生殖細胞重鏈DP-35、DP-47、DP-70、DP-71及VIV-4的胺基酸序列。序列辨識編號：33提供該生殖細胞重鏈DP-70的核酸序列。序列辨識編號：38、40及42提供三個生殖細胞 κ 輕鏈的胺基酸序列，該六個抗IGF-1R κ 輕鏈係衍生自此。

該抗IGF-1R抗體可被納入一適用以投予至一個體之藥學組成物中。典型地，該藥學組成物包含一抗體以及一藥學上可接受的載劑。使用於此，“藥學上可接受的載劑”包括任何所有的溶劑、分散劑基質、塗覆物、抗細菌與抗真菌劑、等張性與延緩吸收劑，以及相似的生理上相容物。

藥學上可接受的載劑之實例，包括：水、食鹽水、磷酸鹽緩衝液、葡萄糖、甘油、乙醇以及相似者，及其等之組合。許多狀況中，含括等張劑於該組成物中係較佳的，該等張劑諸如：糖、多元醇(如，甘露糖醇、山梨糖醇)或氯化鈉。

- 5 少量的輔助物質可被含納，諸如：濕潤或乳化劑、保存劑或緩衝劑，其等會加強該抗體或抗體部份的保存時間或效力。

該等藥學組成物可以為各種形式。這些形式包括，例如，液體、半固態以及固態劑型，諸如：液體溶液(如，注射式或輸入式溶液)、分散液或懸浮液、錠片、藥丸、藥粉、脂質體及栓劑。該較佳的劑型係取決於所欲的投予及治療施用模式。典型的較佳組成物係注射式或輸入式溶液，諸如相似於供用於人類被動免疫作用之含其他抗體的組成物。一較佳的投予模式係非經口的(如：靜脈、皮下、腹腔、肌肉內或輸入投予)。一較佳的具體例中，該抗體係藉由靜脈注射或輸入投予。另一較佳的具體例中，該抗體係藉由肌肉內或皮下注射投予。如本項技藝人士所認知者，該投予路徑及/或模式係依所欲的結果而異。

治療性組成物典型地在製造及儲存時必須是無菌的且穩定的。該組成物可被配方成一溶液、微乳狀液、分散液、脂質體或其他適合高藥物濃度之有序的结构。無菌的注射式溶液可被製備，其將一所需量的抗IGF-1R抗體納入於一合適的溶劑，所需的，與上述一成份或其組合，隨後無菌過濾。一般地，分散液係藉由將該活性化合物納入一無菌

的含有基本分散基質之載劑以及上述所需的其他成份中而製備。在供用於製備無菌注射式溶液之無菌粉末的例子中，該較佳的製備方法係真空乾燥及冷凍乾燥，其會產生先前經無菌過濾的溶液中之活性成份與任何附加所需成份之粉末。一溶液的適切流體性可被維持，例如，藉由使用如卵磷脂之塗覆物，分散液中藉由維持所需的顆粒大小，以及藉由使用界面活性劑。注射式組成物之延長吸收可藉由將一延緩吸收劑(例如，單硬脂酸鹽類及明膠)納入該組成物中而實行。

10 某些具體例中，該活性化合物可被與一會保護該化合物對抗快速釋放之載劑一起製備，諸如一控制釋放的配方，包括：植入物、穿皮貼布及微膠囊化的傳遞系統。生物可降解的、生物相容的聚合物可被使用，諸如：乙烯-醋酸
15 (polyorthoesters)以及聚乳酸。許多用以製備此等配方之方法係獲准專利的或一般地為熟習本項技藝者所知。參見，如：持續且受控式藥物傳遞系統，J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

20 該藥學組成物可包括一“治療上有效量”或一“預防上有效量”的本發明抗體或抗體部份。一“治療上有效量”指一於劑型與所需期間上係有效以達成所欲治療結果之量。一“治療上有效量”的抗體或抗體部份可依據下列因素而異：個體的疾病狀態、年齡、性別以及體重，以及該抗體或抗體部份促使個體中一所欲反應之能力。一治療上有效量也

是表示該治療效益係勝過該抗體或抗體部份之任何毒性或有害的作用。一“預防上有效量”指於劑型與所需期間上係有效以達成所欲預防結果之量。典型地，因為一預防性劑量係使用於個體有疾病前或疾病早期，該治療上有效量將會少於治療上有效量。

給藥方案可被調整以提供最佳的所欲反應。例如，單一藥丸可被投予、數個分開的劑量可在一段時間內被投予或該劑量可因該治療狀況迫切性被依比例地減少或增加。包含該抗體或包含有該抗體及一或多個附加治療劑之組合療法之藥學組成物可被配方成用於單一或多個劑量。特別有利的是，配方成非經口的組成物於劑量單位型式以供容易地投予及劑量一致性。劑量單位型式於此係用以指物理上分離的單位而適於作為受治療的哺乳類個體之單位性劑量；各單位含有一預定量的經計算供產生所欲治療效果之活性化合物以及相關的所需藥學載劑。本發明的劑量單位型式之說明書指示係取決於(a)該活性化合物獨特的特性及所欲達成的特定治療或預防效果，以及(b)習知技藝中調配此活性化合物用於治療個體的敏感性之固有限制。一特別有用的配方係5 mg/ml抗IGF-1R抗體於一有20 mM檸檬酸鈉、pH 5.5、140 mM NaCl及0.2 mg/ml聚山梨糖醇酯80的緩衝液中。

該抗體，具有或沒有一附加藥劑，至少在該狀況係被治療、減輕或治癒的期間可被投予一次或多於一次。該抗體一般地只要腫瘤存在就會被投予，前提是該抗體使該腫

瘤或癌停止生長或減低其重量或體積。該抗體一般地將如前述作為一藥學組成物的一部分被投予。該抗體劑量一般地在0.025-100 mg/kg範圍內，較佳地0.05-50 mg/kg，更佳地0.05-20 mg/kg，以及甚至更佳地0.1-10 mg/kg。須注意的是劑量值可依預備減輕的狀況之類型或嚴重度而異。進一步被了解的是，對於任何特定個體，特定的給藥方案在整個期間內應依據該個體所需及給予或建議該組成物之投藥的人之專業判斷來調整，於此所載述之劑量範圍係例示性且不欲限制該請求的組成物之範圍或實施。

10 該抗體被投予可以是每天三次至每六個月一次。該投予可以依照以下時程：每天三次、每天二次、每天一次、每兩天一次、每三天一次、每週一次、每兩週一次、每個月一次、每兩個月一次、每三個月一次、每六個月一次。該抗體可被經由口、黏膜、頰內、鼻內、吸入、靜脈內、
15 皮下、肌肉內、非經口的、腫瘤內或局部路徑被投予。

該抗體可被投予在一遠離該腫瘤處的位置。該抗體也可經由一微幫浦被連續地投予。

某些具體例中，該抗體可以氣霧或可吸入型式被投予。乾燥的氣霧其為被細緻地分離之固體顆粒且未溶解或
20 懸浮於一液體中的形式，也有用於實施本發明。本發明的藥學配方可被以一氣霧噴劑的形式投予，例如使用描述於下述之噴霧器：美國專利第4,624,251號、第3,703,173號、第3,561,444號及第4,635,627號。該抗體的血清濃度可藉由任何習知技藝已知的方法被測量。該抗體也可被預防性地

投予以防止癌症或腫瘤發生。此可能是特別有用於具有“高正常” IGF-1位準的患者，因為這些患者已被顯示具有更高的發生普遍癌症的危險性。參見前述Rosen et al.。

被採用於本發明方法之抗體可被標記。此可藉由納入一可偵測的標誌而完成，如，納入一經輻射標記的胺基酸或附接一有生物素基團的多肽，該生物素基團可藉由一經標記的抗生物素(如：有一螢光標誌或酵素活性的鏈黴抗生物素，可藉由光學或比色方法被偵測)。某些狀況中，該標記或標誌也可以是治療性的。多種標記多肽以及糖蛋白的方法係習知技藝已知且可被使用。用於多肽的標記物之實例包括，但不限於：輻射標記物(如： ^3H 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I)、螢光標記物(如：FITC、玫瑰紅(rhodamine)、鐳螢光體(lanthanide phosphors))、酵素性標記(如：山葵過氧化酶、 β -半乳糖酶、蟲螢光酵素、鹼性去磷酸酶)、化學螢光、生物素基團、被一二級呈報者所辨認之預定的多肽抗原決定位(白胺酸拉鍊配對序列、二級抗體的結合處、金屬結合組域、抗原決定位標籤)。某些具體例中，標記物係藉由各種長度的分隔臂來附接用以減少可能的空間阻礙。

該等採用於本發明中的抗體較佳地係衍生自表現人類免疫球蛋白基因的細胞。使用基因轉殖小鼠來製造此等“人類”抗體係習知技藝已知。該方法之一者係描述於美國專利申請案第08/759,620號，1996年12月3日申請。亦參見Mendez et al. *Nature Genetics* 15:146-156 (1997);Green及

Jakobovits *J. Exp. Med.* 188:483-495(1998); 歐洲專利案：
EP 0463 151 (核准公告於1996年6月); 以及國際專利申請案
WO 94/02602，公開於1994年2月3日；WO 96/34096，公開
於1996年10月31日；以及WO 98/24893，公開於1998年6月
5 11日。

如上所提及，本發明涵蓋抗體片段之使用。抗體片段，
諸如：Fv、F(ab')₂以及Fab可藉由切解完整的蛋白質來製
備，如，藉由蛋白質分解酶或化學切解。任擇地，一係截
短基因係被設計。例如，一編碼該F(ab')₂片段的嵌合基因
10 可包括數個編碼H鏈之CH1組域及樞鈕區域(hinge region)
的DNA序列，接著一轉譯停止密碼而產生該截短分子。

一方案中，編碼該重鏈與輕鏈J區域之一致性序列可被
使用來設計寡核苷酸，供用作為引子來將有用的限制酶區
位導入該J區域，而用於後續將V區域區段連結至人類C區域
15 區段。C區域cDNA可藉由定點突變而被修飾以置放一限制
酶區位在該人類序列的類似位置。

供用以獲取本發明使用的抗體之表現載體包括：質
體、反轉錄病毒、黏接質體(cosmids)、YACs、自EBV衍生
的基因附體(episomes)，以及相似者。一便利的載體通常係
20 編碼一功能上完整的人類CH或CL免疫球蛋白序列，且經基
因工程納入適當的限制酶區位，使得任何VH或VL序列可被
容易地插入及表現。此等載體中，剪接(splicing)通常發生
在該經插入的J區域中之剪接供體(donor)區位以及在該人
類C區域前的剪接受體(acceptor)之間，且亦發生在該位於

人類CH表現子內的剪接區域。聚腺嘌呤化及轉譯終點發生在原始染色體區位之編碼區域下游。該產生的嵌合抗體可被連接至任何強的起動子(promoter)，包括：反轉錄酶的LTRs，如，SV-40早期起動子(Okayama et al. *Mol. Cell. Bio.* 5 3:280(1983))，勞氏肉瘤病毒LTR (Gorman et al. *Proc. Natl. Acad Sci* 79:6777(1982))，以及莫洛尼氏老鼠白血病毒LTR(Grosschedl et al. *Cell* 41:885 (1985));原始的Ig起動子。

被生產來用於本發明之抗體不需一開始就持有一特定所欲的同型(isotype)。而是，該等抗體在生產時可以是任何同型以及之後可使用傳統技術作同型轉換。這些包括直接重組技術(參見，如美國專利第4,816,397號)，以及細胞-細胞融合技術(參見，如美國專利第5,916,771號)。

如上所提及，本發明的抗體之作用功能(effector function)可被改變，藉由同型抗體轉換至IgG1、IgG2、15 IgG3、IgG4、IgD、IgA、IgE或IgM而用於多種治療用途。並且，可避免依賴補體之細胞殺害，例如，經由使用雙專一性、免疫毒素或輻射標記。

雙專一性抗體可被產生，雙專一性抗體包含：(i)兩個抗體：一者對IGF-1R有專一性以及另一者對另一分子有專一性(ii)單一抗體其具有一鏈對IGF-1R有專一性以及另第二鏈對另一分子有專一性，或(iii)一單鏈抗體其對IGF-1R與其他分子有專一性。此等雙專一性抗體可使用習知技術來製造，如：Franger et al. *Immunol. Methods* 4:72-81 (1994); Wright及Harris如前；及Traunrcker et al. *Int. J. Cancer*

(Suppl.) 7:51-52(1992)。

用於本發明之抗體也包括：“卡帕體(kappabodies)” (III et al. *Protein Eng.* 10:949-57 (1997))，“迷你體(minibodies)” (Martin et al. *EMBO J.* 13:5303-9(1994))，二聚體(diabodies)
 5 (Holliger et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 90:6444-6448 (1993))，以及“結新(janusins)”(Traunecker et al. *EMBO J.* 10:3655-3659 (1991)及Traunecker et al. *Int. J. Cancer Suppl.* 7:51-52 (1992))也可被製備。

所採用的該等抗體可藉由傳統技術被修飾來作用如免
 10 疫毒素。參見，如 Vitetta *Immunol. Today* 14:252 (1993)。亦參見，美國專利第5,194,594號。輻射標記的抗體也可使用已知技術被製備。參見，如 Junghans et al. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy* 655-686 (2nd edition, Chafner and Lomgo, eds., Lippincott Raven (1996))。亦參見，美國
 15 專利第4,681,581號、第4,735,210號、第5,101,827號、第5,102,990號(Re. 25,500)、第5,648,471號及第5,697,902號。

有用於實施本發明的特定抗體包括那些描述於國際專利申請案 WO 02/053596者，其進一步描述抗體2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2及4.17.3。誠如揭露於該公開的
 20 申請案，產生這些抗體的融合瘤係寄存在美國菌種中心(ATCC)，10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110-2209，於2000年12月12日，寄存編號如下：

融合瘤	寄存編號
2.12.1	PTA-2792

	2.13.2	PTA-2788
	2.14.3	PTA-2790
	3.1.1	PTA-2791
	4.9.2	PTA-2789
5	4.17.3	PTA-2793

這些抗體係完整的人類IgG2或IgG4重鏈具有人類κ輕鏈。本發明特定地關於具有這些抗體胺基酸序列之抗體之使用。

採用於本發明的抗體較佳地有非常高的親和力，典型地具有Kds為約 10^{-9} 至 10^{-11} M，當測量於固相或溶液相。

使用於本發明之抗體可被表現於非融合瘤細胞之細胞株。編碼該等特定抗體的cDNAs序列或基因選殖株可被用於轉型適合的哺乳類或非哺乳類宿主細胞。轉型作用可以是任何習知將多核苷酸導入一宿主細胞的方法，包括，例如將該多核苷酸包裝入一病毒(或一病毒載體)以及將該病毒(或一病毒載體)轉導入一宿主細胞，或藉由習知轉染方法，如例示於美國專利第4,399,216號、第4,912,040號、第4,740,461號及第4,459,455號。用以將異源性多核苷酸導入一哺乳類細胞之方法係習知技藝所詳知，包括，但不限於：

葡萄糖聚糖介導的轉染、磷酸鈣沉澱、聚凝胺介導的轉染、原生質體融合、電穿孔法、粒子轟擊法、封包多核苷酸於脂質體、胜肽接合物、樹枝狀聚合物以及將DNA直接微注射入核中。

可取得作為宿主供表現用之哺乳類細胞株係習知技藝

所詳知，包括許多可取自美國菌種中心(ATCC)之不死化的細胞株，包括，但不限於：中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、NSO₀、Hela細胞、幼倉鼠腎細胞(BHK)細胞、猴腎細胞(COS)以及人類肝細胞癌細胞(如：Hep G2)。非哺乳類細胞也可被採用，包括：細菌、酵母菌、昆蟲及植物細胞。該抗體CH2組域的定位突變來減少糖化作用係較佳的，其可防止非人類細胞糖化作用所導致之免疫原性、藥物動力性及/或作用功能的改變。麩醯胺酸合成酶之表現系統係討論於歐洲專利第0216846號、第0256055號、第0323997號以及歐洲專利申請案第89303964.4號的全部或相關部份。

使用於本發明之抗體也可被基因轉殖式地製造，經由一轉殖有感興趣的免疫球蛋白重鏈及輕鏈序列之哺乳類或植物，自此該抗體係以可回收的形式被製造。基因轉殖式抗體可被製造，且回收自山羊、牛或其他哺乳類的乳。參見，如美國專利第5,827,690號、第5,756,687號、第5,750,172號及第5,741,957號。

本發明的優點可參照隨後的實例進一步被瞭解。這些實例欲例示本發明的較佳具體例以及不欲限制申請專利範圍的有效範圍。

20 實例I：

抗IGF-1R抗體與多烯紫杉醇(docetaxel)之組合供治療晚期非血液性惡性腫瘤

晚期非血液性惡性腫瘤病患(可測量的疾病係由下述狀況所定義：至少一損害處其係可被精確地量得，該損害

處以傳統電腦斷層(CT)掃描係 $\geq 2 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$ 或以螺旋CT
掃描係 $\geq 1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$), 只在各循環的第1天經由靜脈(IV)
輸入1小時接受一標準劑量多烯紫杉醇(TAXOTERE)(達到
75 mg/m^2 , 使用實際體重來計算身體表面積(BSA))。該多
5 烯紫杉醇輸入完成之後, 如描述於此之抗IGF-1R抗體以5
mg/ml液體配方經靜脈注入投予, 劑量係0.1 mg/kg 至10
 mg/kg 之間。該治療方案在21天後被重複, 使用漸增的該抗
IGF-1R抗體的劑量, 且此後每21天重複直到疾病惡化或不
可接受的毒性發展, 最少2循環及最多17循環。該多烯紫杉
10 醇的預給藥方案包括在多烯紫杉醇投予之前一天, 開始口
服8 mg地塞米松(dexamethasone)每天二次共三天。預防性
的止吐劑可被適當提供。

劑量漸增使用一加速滴定設計, 利用了劑量倍增流程
且每劑量位準(世代)有3-6個受試者。在各個新世代中, 受
15 試者之間不需等待期間。直到該目前劑量位準的第一受試
者被觀察21天以及後續受試者已經被觀察14天, 後續世代
才會開始。

下列終點值係被測量: 安全性、耐受性、抗IGF-1R抗
體的藥物動力學(PK)參數、人類抗人類抗體反應(HAHA)、
20 反應率以及惡化時間、循環之腫瘤細胞(CTC)及循環之可溶
IGF-1R的數目。

實例II:

抗 IGF-1R 抗體與太平洋紫杉醇 (paclitaxel) 及卡鉑
(carboplatin)之組合供治療晚期非小細胞肺癌

此研究的第1部份，第IIIB期或IV期或復發(手術/放射線照射之後)、可量得的非小細胞肺癌(NSLC)患者，其未曾接受化學療法在此接受一標準劑量的太平洋紫杉醇(TAXOL)，200 mg/m²由IV輸入3小時。在接受太平洋紫杉醇之前，所有患者接受預防性的抗過敏/止吐藥劑。卡鉑(PARAPLATIN)係藉由IV輸入被投予15-30分鐘；該劑量係基於Calvert公式來計算在曲線下目標面積為6 mg/ml。該卡鉑輸入完成後，如描述於此之抗IGF-1R抗體以5 mg/ml液體配方經靜脈注入投予，劑量係0.05 mg/kg至10 mg/kg之間。

5

10 該治療方案在21天後被重複，使用漸增的該抗IGF-1R抗體的劑量，且此後每21天重複直到疾病惡化或不可接受的毒性發展，最少1循環及最多6循環。

劑量漸增使用一加速滴定設計，利用了劑量倍增流程且每劑量位準(世代)有3-6個受試者。在各個新世代中，受試者之間不需等待期間。直到該目前劑量位準的第一受試者被觀察21天以及後續受試者已經被觀察14天，後續世代才會開始。

15

當至少六位病患已被觀察21天(即，完成一循環)，該研究的隨機性第二部份會開始。

20 此研究的第2部份係一雙臂隨機性、非比較性研究，關於抗IGF-1R抗體與太平洋紫杉醇及卡鉑之組合(臂A)以及僅有太平洋紫杉醇及卡鉑(臂B)。在第2部份的第1天，雙臂中的病患都被給予相同劑量的太平洋紫杉醇及卡鉑，於相同的時間期，就如該第1部份。卡鉑投予之後，臂A的病患

也被給予如同該第1部份所給予之抗IGF-1R抗體劑量。該劑量係基於第1部份所展現的安全性及耐受性而決定。在21天後該治療係被重複，且此後每21天重複直到惡化或不可接受的毒性發生，最少2循環及最多6循環。

- 5 下列終點值係被測量：抗IGF-1R抗體的PK參數、HAHA、反應率以及惡化時間、CTC、循環之IGF-1、IGFBPs，以及循環之可溶IGF-1R。

實例III：

- 抗IGF-1R抗體與多烯紫杉醇(docetaxel)及表路賓(epirubicin)
10 之組合供治療轉移性乳癌

- 轉移性乳癌病患其具有至少一損害處係在二維上可被精確地量得，該損害處以傳統電腦斷層(CT)掃描係 $\geq 2 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$ 或以螺旋CT掃描係 $\geq 1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$ ，該病患係被單次輸入15分鐘給予表路賓 75 mg/m^2 。間隔一小時後，以單次
15 IV輸入投予多烯紫杉醇(TAXOTERE) 75 mg/m^2 ，隨後如描述於此之抗IGF-1R抗體以介於 0.05 mg/kg 至 10 mg/kg 之間的劑量經IV輸入投予。預防性的止吐劑可被適當提供。在21天後該治療係被重複，漸增該抗IGF-1R抗體的劑量，且此後每21天重複直到疾病惡化或不可接受的毒性發展，最少
20 2循環及最多6循環。

劑量漸增使用一加速滴定設計，利用了劑量倍增流程且每劑量位準(世代)有3-6個受試者。在各個新世代中，受試者之間不需等待期間。直到該目前劑量位準的第一受試者被觀察21天以及後續受試者已經被觀察14天，後續世代

才會開始。

下列終點值係被測量：PK參數、HAHA、反應率以及惡化時間。惡化時間及整體存活係被計算，採用Kaplan-Meier乘積極限法(Kaplan-Meier product limiting method)。

實例IV：

抗 IGF-1R 抗體與多烯紫杉醇(docetaxel)及潑尼松(prednisone)之組合供治療荷爾蒙頑抗型前列腺癌

受試者係前列腺轉移性腺癌的病患，其在至少一荷爾蒙治療(睪丸切除術、雌性素、LHRH療法等等)後，有睪固酮位準低於50 ng/dL、前列腺專一性抗原(PSA)高於20 ng/mL以及在3次相隔至少1週成功的測試中，相較於荷爾蒙療法中之最低值(nadir)，有一次PSA增加大於50%。該多烯紫杉醇的預給藥方案包括在多烯紫杉醇投予之前一天，開始口服8 mg地塞米松(dexamethasone)每天二次共三天。只在各循環的第1天經由IV輸入1小時接受75 mg/m²劑量多烯紫杉醇(TAXOTERE)(使用實際體重來計算身體表面積(BSA))。該多烯紫杉醇輸入完成之後，如描述於此之抗IGF-1R抗體以5 mg/ml液體配方經靜脈注入投予。自第1天開始，潑尼松(prednisone)每天被給予兩次口服5 mg劑量。預防性的止吐劑可被適當給予。該治療方案每21天(±3天)被重複，直到疾病惡化或不可接受的毒性發展，最多10循環。

下列終點值係被測量：PSA反應、族群之抗IGF-1R抗

體PK參數、HAHA、CTC及表現IGF-1R的CTCs之總數。

雖然前述發明為了清楚易懂之目的已藉由例示及實例描述某些細節，本項技藝中具有通常知識者基於本發明之教示將會容易地知道，在不悖離本案申請專利範圍的精神或範圍下，本發明可被進行某些改變及修飾。

序列表

<210> 1
<211> 291
<212> DNA
<213> 人類

<400> 1
tgcattctgta ggagacagag tcaccttcac ttgccgggca agtcaggaca ttagacgtga
60

tttaggctgg taccagcaga aaccagggaa agctcctaag cgcctgatct atgctgcatc
120

ccgtttacaa agtgggggtcc catcaagggt cagcggcagt ggatctggga cagaattcac
180

tctcacaatc agcagcctgc agcctgaaga ttttgcaact tattactgtc tacagcataa
240

taattatcct cggacgttcg gcccaaggac cgaggtggaa atcatacgaa c
291

<210> 2
<211> 136
<212> PRT
<213> 人類

<400> 2

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp
1 5 10 15

Ile Arg Arg Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
20 25 30

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 50 55 60

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

Asn Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val Glu Ile Ile Arg
 85 90 95

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 100 105 110

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 115 120 125

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 130 135

<210> 3
 <211> 352
 <212> DNA
 <213>

<400> 3
 gggaggcttg gtcaagcctg gaggtccctg agactctcct gtgcagcctc tggattcact
 60

ttcagtgact actatatgag ctggatccgc caggctccag ggaaggggct ggaatggggt
 120

tcatacatta gtagtagtgg tagtaccaga gactacgcag actctgtgaa gggccgattc
 180

accatctcca gggacaacgc caagaactca ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc
 240

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgtgaga gatggagtgg aaactacttt ttactactac
 300

tactacggtg tggacgtctg gggccaaggg accacgggtca ccgtctcctc ag
 352

<210> 4
 <211> 174
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 4

Gly Arg Leu Gly Gln Ala Trp Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
 1 5 10 15

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala
 20 25 30

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

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

Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
 65 70 75 80

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Gly Val Glu Thr Thr
 85 90 95

Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

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

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

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

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Cys Ala
 165 170

<210> 5
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 5
 gacatccaga tgaccagtt tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc
 60

atcaattgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgggatca gcagaaacca
 120

cctgtacagc ctctggattc acctttagca gctatgccat gaactgggtc cgccaggctc
120

caggggaaggg gctggagtgg gtctcagcta ttagtggtag tgggtgtacc acattctacg
180

cagactccgt gaagggccgg ttcaccatct ccagagacaa ttccaggacc acgctgtatc
240

tgcaaatgaa cagcctgaga gccgaggaca cggccgtata ttactgtgcg aaagatcttg
300

gctgggtccga ctcttactac tactactacg gtatggacgt ctggggccaa gggaccacgg
360

tcaccgtctc ctcag
375

<210> 8
<211> 124
<212> PRT
<213> 人類

<400> 8

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

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

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

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Lys Asp Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 9
 <211> 302
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 9
 tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga gtcacctca cttgccgggc aagtcaggac
 60

attagacgtg atttaggctg gtatcagcag aaaccagga aagtcctaa gcgcctgac
 120

tatgctgcat cccgtttaca aagtggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg
 180

acagaattca ctctcacaat cagcagcctg cagcctgaag attttgcaac ttattactgt
 240

ctacagcata ataattatcc tcggacgttc ggccaagga ccgaggtgga aatcatacga
 300

ac
 302

<210> 10
 <211> 100
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 10

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

Ala Ser Gln Asp Ile Arg Arg Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 20 25 30

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

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 50 55 60

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

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val
 85 90 95

Glu Ile Ile Arg
100

<210> 11
<211> 338
<212> DNA
<213> 人類

<400> 11
gggccagga ctggtgaagc ctcggagac cctgtccctc acctgcaactg tctctggtgg
60
ctccatcagt aattactact ggagctggat ccggcagccc gccgggaagg gactggagtg
120
gattgggcgt atctatacca gtgggagccc caactacaac cctccctca agagtcgagt
180
caccatgtca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg aagctgaact ctgtgaccgc
240
cgcggacacg gccgtgtatt actgtgcggt aacgattttt ggagtgggta ttatctttga
300
ctactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctccctcag
338

<210> 12
<211> 112
<212> PRT
<213> 人類

<400> 12

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

85

90

95

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

<210> 13
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 13
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc
 60

atcaattgcc gggcaagtca gggcattaga agtgatttag gctggtttca gcagaaacca
 120

gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccaaat tacacogtgg ggtcccatca
 180

aggttcagcg gcagtggtgc tgggacagaa ttcactctca caatcagccg cctgcagcct
 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctctcac tttcggcgga
 300

gggaccaagg tggagatcaa ac
 322

<210> 14
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 14

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Asp Leu Gly Tyr Gly Asp Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110

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

<210> 17
 <211> 279
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 17
 caggagacag agtcaccate acttgccggg caagtcagag cattagtacc tttttaaatt
 60

ggtatcagca gaaaccaggg aaagccccta aactcctgat ccagttgca tccagtttac
 120

aaggtgggggt cccatcaagg ttcagtggca gtggatctgg gacagatttc actctcacca
 180

tcagcagtct gcaacctgaa gattttgcaa ettactactg tcaacagagt tacaatgccc
 240

cactcacttt cggcggaggg accaaggtgg agatcaaac
 279

<210> 18
 <211> 92
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 18

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr
 1 5 10 15

Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 20 25 30

Ile His Val Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 35 40 45

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 50 55 60

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Ala Pro
 65 70 75 80

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 85 90

<210> 19
 <211> 341
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 19
 cccaggactg gtgaagcctt eggagaccct gtcctcacc tgcactgtct ctggtggctc
 60

catcagtagt tactactgga gttggatccg gcagccecceca ggggaaggac tggagtggat
 120

tgggtatatc tattacagtg ggagcaccaa ctacaacccc tccctcaaga gtcaggtcac
 180

catatcagta gacacgtcca agaaccagtt ctcctgaag ctgagttctg tgaccgctgc
 240

ggacacggcc gtgtattact gtgccaggac gtatagcagt tcgttctact actacggtat
 300

ggacgtctgg ggccaagga ccacggtcac cgtctctca g
 341

<210> 20
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 20

Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val
 1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro
 20 25 30

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser

35

40

45

Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp
50 55 60

Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala
65 70 75 80

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Tyr Ser Ser Ser Phe Tyr
85 90 95

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

Ser

<210> 21
<211> 274
<212> PRT
<213> 人類

<400> 21

Ala Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr
1 5 10 15

Gly Thr Ala Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Thr Cys Ala Gly Ala Gly
20 25 30

Thr Gly Thr Thr Cys Gly Cys Gly Gly Cys Ala Gly Gly Thr Ala Cys
35 40 45

Thr Thr Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Thr Ala Cys Cys Ala Gly Cys
50 55 60

Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Thr Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys
65 70 75 80

Thr Cys Cys Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Cys Thr Cys Ala Thr Cys
85 90 95

Thr Ala Thr Gly Gly Thr Gly Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Cys Ala
100 105 110

Gly Gly Gly Cys Cys Ala Cys Thr Gly Gly Cys Ala Thr Cys Cys Cys
 115 120 125

Ala Gly Ala Cys Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys
 130 135 140

Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Gly
 145 150 155 160

Ala Cys Thr Thr Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr
 165 170 175

Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Gly Cys Cys Thr
 180 185 190

Gly Ala Ala Gly Ala Thr Thr Thr Thr Gly Cys Ala Gly Thr Gly Thr
 195 200 205

Thr Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Thr Ala
 210 215 220

Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Asn
 225 230 235 240

Ala Cys Gly Thr Thr Cys Gly Gly Cys Cys Ala Ala Gly Gly Gly Ala
 245 250 255

Cys Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Ala Ala
 260 265 270

Ala Cys

- <210> 22
- <211> 91
- <212> PRT
- <213> 人類

<400> 22

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Gly Arg Tyr
 1 5 10 15

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

20

25

30

Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 35 40 45

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
 50 55 60

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 85 90

<210> 23
 <211> 367
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 23
 gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc
 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgccg tgagctgggt ccgccaggct
 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attactggga gtggtggtag tacatactac
 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgtat
 240

ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcca
 300

gggactacgg tgattatgag ttggttcgac ccttggggcc agggaaacct ggtcaccgtc
 360

tcctcag
 367

<210> 24
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 24

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Asp Pro Gly Thr Thr Val Ile Met Ser Trp Phe Asp Pro Trp
 100 105 110

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

<210> 25
 <211> 320
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 25
 gaactgtggc tgcaccatct gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg
 60

gaactgcttc tgttgtgtgc ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt
 120

ggaaggtgga taacgccttc caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gacgaggaca
 180

gcaaggacag cacctacagc ctgagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga
 240

aacacaaagt ctacgcttgc gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga
 300

gcttcaacag gggagagtgt
 320

<210> 26
 <211> 106
 <212> PRT

<213> 人類

<400> 26

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

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

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

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

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

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

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

<210> 27

<211> 978

<212> DNA

<213> 人類

<400> 27

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag
60

agcacagcgg ccttgggtg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg
120

tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctctca
180

ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caeccagacc
240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc
300

aaatggtgtg tcgagtgcc accgtgccc gaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc
360

cttttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc
420

gtgggtggtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc
480

gtggagggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt
540

gtggtcagcg tcttcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc
600

aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg
660

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac
720

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg
780

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac
840

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac
900

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc
960

tccctgtctc cgggtaaa
978

<210> 28
<211> 326
<212> PRT
<213> 人類

<400> 28

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

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

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

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

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

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

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

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

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

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

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

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290

295

300

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 29
 <211> 296
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 29
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttgggtcaagc ctggagggtc cctgagactc
 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccagget
 120

ccaggggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtac catatactac
 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat
 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga
 296

<210> 30
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 30

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

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

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

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

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

Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Ala Gly Cys Ala Cys Ala Thr Ala
 165 170 175

Cys Thr Ala Cys Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly
 180 185 190

Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Gly Gly Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala
 195 200 205

Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Cys Ala Ala Thr Thr Cys
 210 215 220

Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Thr Ala Thr
 225 230 235 240

Cys Thr Gly Cys Ala Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys
 245 250 255

Thr Gly Ala Gly Ala Gly Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys
 260 265 270

Gly Gly Cys Cys Gly Thr Ala Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr
 275 280 285

Gly Cys Gly Ala Ala Ala Gly Ala
 290 295

<210> 32
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 32

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

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

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

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

50

55

60

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

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

Ala Lys

<210> 33
 <211> 296
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 33
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctcgggggac cctgtccctc
 60

acctgcgctg tctctgggtg ctccatcagc agtagtaact ggtggagttg ggtccgccag
 120

ccccagggg aggggctgga gtggattggg gaaatctatc atagtgggag caccaactac
 180

aaccctccc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagttctcc
 240

ctgaagctga gctctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgc gagaga
 296

<210> 34
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 34

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50

55

60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 35
<211> 293
<212> DNA
<213> 人類

<400> 35
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc
60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc
120

ccaggaagg gactggagtg gattgggtat atctattaca gtgggagcac caactacaac
180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg
240

aagctgaget ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag aga
293

<210> 36
<211> 97
<212> PRT
<213> 人類

<400> 36

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

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

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

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50

55

60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg

<210> 37
<211> 290
<212> PRT
<213> 人類

<400> 37

Gly Ala Ala Ala Thr Thr Gly Thr Gly Thr Thr Gly Ala Cys Gly Cys
1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Cys Cys Cys Thr
20 25 30

Gly Thr Cys Thr Thr Thr Gly Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Thr Cys Thr
50 55 60

Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Thr Cys Ala
65 70 75 80

Gly Ala Gly Thr Gly Thr Thr Ala Gly Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys
85 90 95

Thr Ala Cys Thr Thr Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Thr Ala Cys Cys
100 105 110

Ala Gly Cys Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Thr Gly Gly Cys Cys Ala
115 120 125

Gly Gly Cys Thr Cys Cys Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Cys Thr Cys
130 135 140

Ala Thr Cys Thr Ala Thr Gly Gly Thr Gly Cys Ala Thr Cys Cys Ala
 145 150 155 160

Gly Cys Ala Gly Gly Gly Cys Cys Ala Cys Thr Gly Gly Cys Ala Thr
 165 170 175

Cys Cys Cys Ala Gly Ala Cys Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Thr
 180 185 190

Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala
 195 200 205

Cys Ala Gly Ala Cys Thr Thr Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys
 210 215 220

Cys Ala Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Gly
 225 230 235 240

Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly Ala Thr Thr Thr Thr Gly Cys Ala Gly
 245 250 255

Thr Gly Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala
 260 265 270

Gly Thr Ala Thr Gly Gly Thr Ala Gly Cys Thr Cys Ala Cys Cys Thr
 275 280 285

Cys Cys
 290

<210> 38
 <211> 96
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 38

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

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

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

35

40

45

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

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

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

<210> 39
 <211> 288
 <212> DNA
 <213> 人類

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (288)..(288)
 <223> n i s a , c , g , o r t

<400> 39
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc
 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca
 120

gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca
 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct
 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctccn
 288

<210> 40
 <211> 96
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 40

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

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

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

<210> 41
 <211> 288
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 41
 gacatccaga tgaccagtc tccatctctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc
 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca
 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca
 180

aggttcagtg gcagtgatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct
 240

gaagatttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccctctch
 288

<210> 42
 <211> 96
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 42

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 Tyr Ser Thr Pro Pro
 85 90 95

<210> 43
 <211> 293
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 43
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctcggagac cctgtcctc
 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc
 120

gccgggaagg gactggagtg gattgggcgt atctatacca gtgggagcac caactacaac
 180

ccctccctca agagtcgagt caccatgtca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg
 240

aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag aga
 293

<210> 44
 <211> 97
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 44

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

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

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

Gly Arg Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg

<210> 45
<211> 470
<212> PRT
<213> 人類

<400> 45

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr
115 120 125

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

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

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 405 410 415

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 435 440 445

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 46
 <211> 470
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 46

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
 1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
 20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
 65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
 85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
 115 120 125

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 145 150 155 160

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 165 170 175

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 180 185 190

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 195 200 205

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 210 215 220

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 225 230 235 240

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 245 250 255

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 305 310 315 320

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

325

330

335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 370 375 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 405 410 415

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 435 440 445

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 47
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 47

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Phe Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser
 20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60

Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu His Arg Gly Val
 65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
 85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
 100 105 110

His Asn Ser Tyr Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 48
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 48

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

<210> 49
 <211> 470
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 49

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly
 1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ala Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
 20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

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

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
 85 90 95

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Gly Val Glu Thr Thr Phe Tyr Tyr Tyr Tyr
 115 120 125

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 145 150 155 160

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 165 170 175

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 180 185 190

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 195 200 205

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 210 215 220

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 225 230 235 240

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 245 250 255

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 305 310 315 320

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 370 375 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 405 410 415

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

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 145 150 155 160

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 165 170 175

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 180 185 190

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 195 200 205

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly
 210 215 220

Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 225 230 235 240

Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
 245 250 255

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 260 265 270

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 275 280 285

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
 325 330 335

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350

Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
 355 360 365

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 370 375 380

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

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 405 410 415

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 420 425 430

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 435 440 445

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 450 455 460

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 51
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 51

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Phe Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Gln Asp Ile Arg Arg Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60

Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val
 65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
 85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
 100 105 110

His Asn Asn Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val Glu Ile
 115 120 125

Ile Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 52
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> 人類

<400> 52

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Phe Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60

Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
 65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
 85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
 100 105 110

His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 53
 <211> 326
 <212> DNA
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 人造序列之描述：一致性序列

<220> 多様特徴

<221>

<222> (289)..(289)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 53

gacatccaga tgacccagty tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc
60

wtcacttgcc gggcaagtca ggrcattaga mrtgatttag gctggtwtca gcagaaacca
120

gggaaagcyc ctaagcgct gatctatgct gcatccmrwt treammgwgg ggtcccatca
180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcmg cctgcagcct
240

gaagatthtg caacttatta ctgtytacar cataatarth aycckysns kthyggcsrr
300

gggaccrags tggaratcaw acgaac
326

<210> 54

<211> 322

<212> DNA

<213> 人造序列

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Consensus Sequence

<400> 54

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgyaggaga cagagtcacc
60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagy asctwtthaa attggtatca gcagaaacca
120

gggaaagccc ctaarctcct gatcyatgyt gcatccagtt ttraargtgg ggtcccatca
180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct
240

gaagatthtg caacttacta ctgtcaacag agttacartr ccccayyche tthcggcgga
300

gggaccaagg tggagatcaa ac
322

<210> 55

<211> 325

<212> DNA

<213> 人造序列

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Consensus Sequence

<220>

<221> 多樣特徵

<222> (291)..(291)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 55

gaaattgtgt tgacgcagtc tccagggacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc
60

ctctcctgya gggccagtca gagtgttmgc rgcagstact tagcctggta ccagcagaaa
120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcea gcagggccac tggcatccca
180

gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag
240

cctgaagatt ttgcagtggt ttactgtcag cagtatggta gytcacctcs nacgttcggc
300

caagggacca aggtggaaat caaac
325

<210> 56

<211> 376

<212> DNA

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之描述：一致性序列

<400> 56

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc
60

tectgtgcag cctctggatt cacyttcagt gactactaya tgagctggat ccgccaggct
120

ccaggggaagg ggctggartg ggtttcatac attagtagta gtggtagtac cakakactac
180

gcagactctg tgaagggccc attcaccate tccagggaca acgccaagaa ctcaactgtat
240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccctgt attactgtgy gagagatgga
300

gtggaaacta ctttttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg
360

gtcacccgtct cctcag
376

<210> 57
<211> 358
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造序列之描述：一致性序列

<220>
<221> 多樣特徵
<222> (337)..(337)
<223> n is a, c, g, or t

<400> 57
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc
60

acctgcactg tctctggtag ctccatcagt artfactact ggagctggat ccggcagccc
120

gccgggaagg gactggagtg gattgggcgt atctatacca gtgggagcmc caactacaac
180

ccctccctca agagtcgagt caccatgtca gtagacacgt ccaagaacea gttctccctg
240

aagctgarct ctgtgaccgc cggggacacg gccgtgtatt actgtgcggt aacgattttt
300

ggagtggtta ttatctttga ctactggggc cagrgancc cgggtcacogt ctctctcag
358

<210> 58
<211> 418
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造序列之描述：一致性序列

<400> 58
caggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc
60

tcctgtrcag cctctggatt cacctttagc agctatgccca tgarcctgggt ccgccaggct
120

ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagst atcastggka gtggtggtab yacatwctac
180

【圖式簡單說明】

第1A圖顯示抗體2.12.1 (序列辨識編號：1)、抗體2.13.2 (序列辨識編號：5)、抗體2.14.3 (序列辨識編號：9)以及抗體4.9.2 (序列辨識編號：13)的輕鏈可變區域(VL)之核苷酸序列相互比對以及與生殖細胞V κ A30序列(序列辨識編號：39)之比對。

第1B圖顯示抗體4.17.3 (序列辨識編號：17) VL之核苷酸序列與生殖細胞V κ O12序列(序列辨識編號：41)之比對。

第1C圖顯示抗體6.1.1 (序列辨識編號：21) VL之核苷酸序列與生殖細胞V κ A27序列(序列辨識編號：37)之比對。

第2A圖顯示抗體2.12.1 (序列辨識編號：3)的重鏈可變區域(VH)之核苷酸序列與生殖細胞VH DP-35序列(序列辨識編號：29)之比對。

第2B圖顯示抗體2.14.3 (序列辨識編號：11) VH之核苷酸序列與生殖細胞VIV-4/4.35序列(序列辨識編號：43)之比對。

第2C-1與2C-2圖顯示抗體2.13.2 (序列辨識編號：7)、抗體4.9.2 (序列辨識編號：15)及抗體6.1.1 (序列辨識編號：23) VH之核苷酸序列與生殖細胞VH DP-47序列(序列辨識編號：31)之比對。

第2D圖顯示抗體4.17.3 (序列辨識編號：19) VH之核苷酸序列與生殖細胞VH DP-71序列(序列辨識編號：35)之比對。

第3A圖顯示2.13.2與2.12.1的重鏈與輕鏈之不同的區

域之突變數目，相較於生殖細胞序列。

第3B圖顯示抗體2.13.2的重鏈胺基酸序列(序列辨識編號：45)與生殖細胞DP-47(3-23)/D6-19/JH6的胺基酸序列(序列辨識編號：46)之比對。

- 5 第3C圖顯示抗體2.13.2的輕鏈胺基酸序列(序列辨識編號：47)與生殖細胞A30/Jk2的胺基酸序列(序列辨識編號：48)之比對。

- 10 第3D圖顯示抗體2.12.1的重鏈胺基酸序列(序列辨識編號：49)與生殖細胞DP-35(3-11)/D3-3/JH6的胺基酸序列(序列辨識編號：50)之比對。

第3E圖顯示抗體2.12.1的輕鏈胺基酸序列(序列辨識編號：51)與生殖細胞A30/Jk1的胺基酸序列(序列辨識編號：52)之比對。

- 15 第4圖顯示抗IGF-1R抗體2.13.2及4.9.2減少3T3-IGF-1R腫瘤中之IGF-1R磷酸化作用的信號。

第5圖顯示抗IGF-1R抗體2.13.2抑制3T3-IGF-1R腫瘤於活體內之生長。

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

本發明關於一種供治療非血液性惡性腫瘤之方法，其包含聯合投予抗-類胰島素生長因子I受器(IGF-1R)抗體，特定地人類抗IGF-1R抗體，與至少一其他治療劑至一病患。本發明進一步關於包含這些抗體之藥學組成物以及使用此種藥學組成物用於治療之方法。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to a therapeutic method for the treatment of non-hematologic malignancies comprising administering anti-IGF-1R antibodies, particularly human anti-IGF-1R antibodies, to a patient, in conjunction with the administration of at least one other therapeutic agent. The invention further relates to pharmaceutical compositions comprising these antibodies and methods of using such composition thereof for treatment.

十、申請專利範圍：

1. 一種使用一治療有效量的專一地結合至IGF-1R的抗體及至少一治療有效量的藥劑之組合來製造一用於治療一需要此治療之非血液性惡性腫瘤患者的醫藥之用途，該藥劑係選自於下述所構成之組群：一烷化劑、一葉酸拮抗劑、一嘧啶拮抗劑、一胞毒性抗生素、一鉑化合物、一紫杉醇(taxane)、一長春花鹼(vinca alkaloid)、一拓撲異構酶抑制劑、一EGFR抑制劑以及一荷爾蒙療法藥劑。
5
2. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該藥劑係一種紫杉醇。
10
3. 如申請專利範圍第2項之用途，其中該紫杉醇係多烯紫杉醇(docetaxel)。
15
4. 如申請專利範圍第2項之用途，其中該紫杉醇係太平洋紫杉醇(paclitaxel)。
15
5. 如申請專利範圍第3或4項之用途，其中該抗體與該紫杉醇之組合係合併有一額外的治療劑，該額外的治療劑係選自於下述所構成之組群：卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、吉西他汀(gemcitabine)、卡西他汀(capecitabine)、表路賓(epirubicin)及潑尼松(prednisone)。
20
6. 如申請專利範圍第5項之用途，其中該額外的治療劑係卡鉑。
7. 如申請專利範圍第5項之用途，其中該額外的治療劑係表路賓。

8. 如申請專利範圍第5項之用途，其中該額外的治療劑係潑尼松。
9. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之用途，其中該非血液性惡性腫瘤係乳癌。
- 5 10. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之用途，其中該非血液性惡性腫瘤係肺癌。
11. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之用途，其中該非血液性惡性腫瘤係前列腺癌。
- 10 12. 一種用於治療非血液性惡性腫瘤之藥學組成物，該治療係依據申請專利範圍第1至11項之方法，該藥學組成物包含：
- 一治療有效量的抗體，該抗體係專一地結合IGF-1R；
- 至少一治療有效量的藥劑，該藥劑係選自於下述所
- 15 構成之組群：一烷化劑、一葉酸拮抗劑、一嘧啶拮抗劑、一胞毒性抗生素、一鉑化合物、一紫杉醇、一長春花鹼(vinca alkaloid)、一拓撲異構酶抑制劑、一EGFR抑制劑以及一荷爾蒙療法藥劑；以及
- 一藥學上可接受的載劑。
- 20 13. 如申請專利範圍第12項之藥學組成物，其中該抗體具有下述性質：
- 對於人類IGF-1R的結合親和力係 K_d 為 8×10^{-9} 或更少；以及
- 對人類IGF-1R與IGF-1之間的結合抑制作用為 IC_{50}

少於100 nM。

14. 如申請專利範圍第12或13項之藥學組成物，其中該抗體包含選自於下述所構成之組群之至少一者：

5 (a) 一重鏈包含一抗體之CDR-1、CDR-2與CDR-3的胺基酸序列，該抗體係選自以下所構成之組群：2.12.1、2.13.2、2.14.3、4.9.2、4.17.3及6.1.1；

(b) 一輕鏈包含一抗體之CDR-1、CDR-2與CDR-3的胺基酸序列，該抗體係選自以下所構成之組群：2.12.1、2.13.2、2.14.3、4.9.2、4.17.3及6.1.1；以及

10 (c) 多個序列係來自一選自於以下所構成之組群：2.12.1、2.13.2、2.14.3、4.9.2、4.17.3及6.1.1之抗體的CDR序列且具有變化，該等序列係選自於守恆性變化之組群，其中該守恆性變化係選自於下述之組群：非極性殘基被其他非極性殘基取代、極性帶電性殘基被其他極性非帶電性殘基取代、極性帶電性殘基被其他極性帶電性殘基取代，以及結構上相似的殘基之取代；以及非守恆性取代，其中該非守恆性取代係選自於下述之組群：以極性帶電性殘基取代極性非帶電性殘基以及以非極性殘基取代極性殘基、添加及刪減。

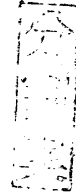
15 20 15. 如申請專利範圍第12至14項中任一項之藥學組成物，其中該抗體包含：一重鏈包含一抗體之CDR-1、CDR-2與CDR-3的胺基酸序列，以及一輕鏈包含一抗體之CDR-1、CDR-2與CDR-3的胺基酸序列，該抗體係選自以下所構成之組群：2.12.1、2.13.2、2.14.3、4.9.2、4.17.3

及6.1.1。

16. 如申請專利範圍第12至15項中任一項之藥學組成物，其中該抗體係選自於以下所構成之組群：一抗體包含一衍生自人類基因DP-47之重鏈胺基酸序列以及一衍生自人類基因A30之輕鏈胺基酸序列。

5

P6137P76



第 1A 圖

2.13.2K	GACATCCAGA	TGACCCAGTT	TCCATCCTCC	CTGTCTGCAT	CTGTAGGAGA	50
A30	GACATCCAGA	TGACCCAGTC	TCCATCCTCC	CTGTCTGCAT	CTGTAGGAGA	50
2.14.3k	-----	-----	----TCCTCC	CTGTCTGCAT	CTGTAGGAGA	26
2.12.1k	-----	-----	-----	----TGCAT	CTGTAGGAGA	15
4.9.2k	GACATCCAGA	TGACCCAGTC	TCCATCCTCC	CTGTCTGCAT	CTGTAGGAGA	50
一致性	GACATCCAGA	TGACCCAGTY	TCCATCCTCC	CTGTCTGCAT	CTGTAGGAGA	50

CDR1

2.13.2K	CAGAGTCACC	ATCACTTGCC	GGGCAAGTCA	GGGCATTAGA	AAATGATTTAG	100
A30	CAGAGTCACC	ATCACTTGCC	GGGCAAGTCA	GGGCATTAGA	AAATGATTTAG	100
2.14.3k	CAGAGTCACC	TTCACCTGCC	GGGCAAGTCA	GGACATTAGA	CGATGATTTAG	76
2.12.1k	CAGAGTCACC	TTCACCTGCC	GGGCAAGTCA	GGACATTAGA	CGATGATTTAG	65
4.9.2k	CAGAGTCACC	ATCACTTGCC	GGGCAAGTCA	GGGCATTAGA	AAATGATTTAG	100
一致性	CAGAGTCACC	WTCACCTGCC	GGGCAAGTCA	GGRCATTAGA	MRTGATTTAG	100

2.13.2K	GCTGGTATCA	GCAGAAACCA	GGGAAAGCCC	CTAAGCGCCT	GATCTATGCT	150
A30	GCTGGTATCA	GCAGAAACCA	GGGAAAGCCC	CTAAGCGCCT	GATCTATGCT	150
2.14.3k	GCTGGTATCA	GCAGAAACCA	GGGAAAGCCT	CTAAGCGCCT	GATCTATGCT	126
2.12.1k	GCTGGTATCA	GCAGAAACCA	GGGAAAGCCT	CTAAGCGCCT	GATCTATGCT	115
4.9.2k	GCTGGTATCA	GCAGAAACCA	GGGAAAGCCC	CTAAGCGCCT	GATCTATGCT	150
一致性	GCTGGTATCA	GCAGAAACCA	GGGAAAGCYC	CTAAGCGCCT	GATCTATGCT	150

CDR2

2.13.2K	GCATCCCGTT	TGCACAGAGG	GGTCCCATCA	AGGTTCAGCG	GCAGTGGATC	200
A30	GCATCCAGTT	TGCAAAGTGG	GGTCCCATCA	AGGTTCAGCG	GCAGTGGATC	200
2.14.3k	GCATCCCGTT	TACAAAGTGG	GGTCCCATCA	AGGTTCAGCG	GCAGTGGATC	176
2.12.1k	GCATCCCGTT	TACAAAGTGG	GGTCCCATCA	AGGTTCAGCG	GCAGTGGATC	165
4.9.2k	GCATCCAAAT	TACACCGTGG	GGTCCCATCA	AGGTTCAGCG	GCAGTGGATC	200
一致性	GCATCCMRWT	TRCAMMGWGG	GGTCCCATCA	AGGTTCAGCG	GCAGTGGATC	200

2.13.2K	TGGGACAGAA	TTCACTCTCA	CAATCAGCAG	CCTGCAGCCT	GAAGATTTTG	250
A30	TGGGACAGAA	TTCACTCTCA	CAATCAGCAG	CCTGCAGCCT	GAAGATTTTG	250
2.14.3k	TGGGACAGAA	TTCACTCTCA	CAATCAGCAG	CCTGCAGCCT	GAAGATTTTG	226
2.12.1k	TGGGACAGAA	TTCACTCTCA	CAATCAGCAG	CCTGCAGCCT	GAAGATTTTG	215
4.9.2k	TGGGACAGAA	TTCACTCTCA	CAATCAGCCG	CCTGCAGCCT	GAAGATTTTG	250
一致性	TGGGACAGAA	TTCACTCTCA	CAATCAGCMG	CCTGCAGCCT	GAAGATTTTG	250

CDR3

2.13.2K	CAACTTATTA	CTGTTTACAA	CATAATAGTT	ACCGTGCAG	TTTTGGCCAG	300
A30	CAACTTATTA	CTGTCTACAG	CATAATAGTT	ACCC-TCCN-	-----	288
2.14.3k	CAACTTATTA	CTGTCTACAG	CATAATAATT	ATCCTCGGAC	GTTTCGGCCAA	276
2.12.1k	CAACTTATTA	CTGTCTACAG	CATAATAATT	ATCCTCGGAC	GTTTCGGCCAA	265
4.9.2k	CAACTTATTA	CTGTCTACAG	CATAATAGTT	ACCGTGCAG	TTTTGGCCAG	300
一致性	CAACTTATTA	CTGTYTACAR	CATAATARTT	AYCCKYBSNS	KTTYGGCSRR	300

2.13.2K	GGGACCAAGC	TGGAGATCAA	AC----			322
A30	-----	-----	-----			288
2.14.3k	GGGACCAAGC	TGGAAATCAT	ACGAAC			302
2.12.1k	GGGACCAAGC	TGGAAATCAT	ACGAAC			291
4.9.2k	GGGACCAAGC	TGGAGATCAA	AC----			322
一致性	GGGACCRAVS	TGGARATCAW	ACGAAC			326

第 1B 圖

4.17.3K 012 一致性	<pre> ----- GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGTCAT CTGTAGGAGA GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGTCAT CTGYAGGAGA -----AGGAGA </pre>	7 50 50
4.17.3K 012 一致性	<pre> ----- CAGAGTCACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GAGCATTAGT CAGAGTCACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GAGCATTAGC CAGAGTCACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GAGCATTAGY ----- </pre>	57 100 100
4.17.3K 012 一致性	<pre> ----- ATTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAACTCCT GATC ATTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAAGCTCCT GATC ATTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAARCTCCT GATC ----- </pre>	107 150 150
4.17.3K 012 一致性	<pre> ----- GCATCCAGTT TACAAGGTGG GGTCCCATCA AGTTCAGTG GCAGTGGATC GCATCCAGTT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA AGTTCAGTG GCAGTGGATC GCATCCAGTT TRCAARGTGG GGTCCCATCA AGTTCAGTG GCAGTGGATC ----- </pre>	157 200 200
4.17.3K 012 一致性	<pre> ----- TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG ----- </pre>	207 250 250
4.17.3K 012 一致性	<pre> ----- CAACTTACTA CTGTCAACAG AGTTACAATG CAACTTACTA CTGTCAACAG AGTTACAAGTA CAACTTACTA CTGTCAACAG AGTTACARTR ----- </pre>	257 288 300
4.17.3K 012 一致性	<pre> ----- GGGACCAAGG TGGAGATCAA AC ----- GGGACCAAGG TGGAGATCAA AC ----- </pre>	279 288 322

第2A圖

2.12.1H	-----	GGGAGGC	TTGGTCAAGC	CTGGA	GGTC	26
DP35	CAGGTGCAGC	TGGTGGAGTC	TGGGGAGGC	TTGGTCAAGC	CTGGA	50
一致性	CAGGTGCAGC	TGGTGGAGTC	TGGGGAGGC	TTGGTCAAGC	CTGGA	50
2.12.1H						76
DP35	CCTGAGACTC	TCCTGTGCAG	CCTCTGGATT	CAC	TTTCAGT	100
一致性	CCTGAGACTC	TCCTGTGCAG	CCTCTGGATT	CAC	TTTCAGT	100
2.12.1H						126
DP35	TGAGCTGGAT	CCGCCAGGCT	CCAGGGAAGG	GGCTGGAA	ATG	150
一致性	TGAGCTGGAT	CCGCCAGGCT	CCAGGGAAGG	GGCTGGAA	ATG	150
2.12.1H						176
DP35	ATTAGTAGTA	GTGGTAGTAC	CAGAGACTAC	GCAGACTCTG	TGAAGGGCCG	200
一致性	ATTAGTAGTA	GTGGTAGTAC	CAGAGACTAC	GCAGACTCTG	TGAAGGGCCG	200
2.12.1H						226
DP35	ATTCACCATC	TCCAGGGACA	ACGCCAAGAA	CTCACTGTAT	CTGCAAAATGA	250
一致性	ATTCACCATC	TCCAGGGACA	ACGCCAAGAA	CTCACTGTAT	CTGCAAAATGA	250
2.12.1H						276
DP35	ACAGCCTGAG	AGCCGAGGAC	ACGGCCGGTGT	ATTACTGTGT	GAGAGATGGA	296
一致性	ACAGCCTGAG	AGCCGAGGAC	ACGGCCGGTGT	ATTACTGTGT	GAGAGATGGA	300
2.12.1H						326
DP35	GTGGAAACTA	CTTTTACTA	CTACTACTAC	GGTATGGACG	TCGGGGCCA	296
一致性	GTGGAAACTA	CTTTTACTA	CTACTACTAC	GGTATGGACG	TCGGGGCCA	350
2.12.1H						352
DP35	AGGGACCACG	GTCACCGTCT	CCTCAG			296
一致性	AGGGACCACG	GTCACCGTCT	CCTCAG			376

CDR1

CDR2

CDR3

第2B圖

PF2-2.14.3H.DNA	-----	GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGAGAC	30
VIV-4/4.35	CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC	GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGAGAC	50
一致性	CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC	GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGAGAC	50
		CDR1	
PF2-2.14.3H.DNA	CCTGTCCCTC ACCTGCACCTG TCTCTGGTGG CTCCATCAGT AATTACTACT		80
VIV-4/4.35	CCTGTCCCTC ACCTGCACCTG TCTCTGGTGG CTCCATCAGT AATTACTACT		100
一致性	CCTGTCCCTC ACCTGCACCTG TCTCTGGTGG CTCCATCAGT AATTACTACT		100
		CDR1	
PF2-2.14.3H.DNA	GGAGCTGGAT CCGGCAGCCC GCCGGGAAGG GACTGGAGTG GATTGGCCGT		130
VIV-4/4.35	GGAGCTGGAT CCGGCAGCCC GCCGGGAAGG GACTGGAGTG GATTGGCCGT		150
一致性	GGAGCTGGAT CCGGCAGCCC GCCGGGAAGG GACTGGAGTG GATTGGCCGT		150
		CDR2	
PF2-2.14.3H.DNA	ATCTATACCA GTGGGAGCC CAACTACAAC CCTTCCCTCA AGAGTCGAGT		180
VIV-4/4.35	ATCTATACCA GTGGGAGCC CAACTACAAC CCTTCCCTCA AGAGTCGAGT		200
一致性	ATCTATACCA GTGGGAGCC CAACTACAAC CCTTCCCTCA AGAGTCGAGT		200
		CDR2	
PF2-2.14.3H.DNA	CACCATGTCA GTAGACACCT CCAAGAACCA GTTCTCCCTG AAGCTGAACCT		230
VIV-4/4.35	CACCATGTCA GTAGACACCT CCAAGAACCA GTTCTCCCTG AAGCTGAACCT		250
一致性	CACCATGTCA GTAGACACCT CCAAGAACCA GTTCTCCCTG AAGCTGAACCT		250
		CDR3	
PF2-2.14.3H.DNA	CTGTGACCCG CGGGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCCGT AACGATTTT		280
VIV-4/4.35	CTGTGACCCG CGGGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCCGT AACGATTTT		288
一致性	CTGTGACCCG CGGGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCCGT AACGATTTT		300
		CDR3	
PF2-2.14.3H.DNA	GGAGTGGTTA TTATCTTTGA CTACTGGGGC CAGGGAACCC TGGTCACCGT		330
VIV-4/4.35	GGAGTGGTTA TTATCTTTGA CTACTGGGGC CAGGGAACCC TGGTCACCGT		294
一致性	GGAGTGGTTA TTATCTTTGA CTACTGGGGC CAGGGAACCC TGGTCACCGT		350
		CDR3	
PF2-2.14.3H.DNA	CTCCTCAG		338
VIV-4/4.35	CTCCTCAG		294
一致性	CTCCTCAG		358

第 2C-1 圖

6.1.1H	GAGGTGCAGC	TGTTGGAGTC	TGGGGGAGGC	TTGGTACAGC	CTGGGGGGGTC	50
4.9.2H	GAGGTGCAGC	TGTTGGAGTC	TGGGGGAGGC	TTGGTACAGC	CTGGGGGGGTC	50
DP47	GAGGTGCAGC	TGTTGGAGTC	TGGGGGAGGC	TTGGTACAGC	CTGGGGGGGTC	50
2.13.2H	GAGGTGCAGC	TGTTGGAGTC	TGGGGGAGGC	TTGGTACAGC	CTGGGGGGGTC	50
一致性	GAGGTGCAGC	TGTTGGAGTC	TGGGGGAGGC	TTGGTACAGC	CTGGGGGGGTC	50
CDR1						
6.1.1H	CCTGAGACTC	TCCTGTGCAG	CCTCTGGATT	CACCTTTAGC	AGCTATGCCA	100
4.9.2H	CCTGAGACTC	TCCTGTGCAG	CCTCTGGATT	CACCTTTAGC	AGCTATGCCA	100
DP47	CCTGAGACTC	TCCTGTGCAG	CCTCTGGATT	CACCTTTAGC	AGCTATGCCA	100
2.13.2H	CCTGAGACTC	TCCTGTGCAG	CCTCTGGATT	CACCTTTAGC	AGCTATGCCA	100
一致性	CCTGAGACTC	TCCTGTGCAG	CCTCTGGATT	CACCTTTAGC	AGCTATGCCA	100
CDR1						
6.1.1H	TGAGCTGGGT	CCGCCAGGCT	CCAGGGAAGG	GGCTGGAGTC	GGTCTCAGCT	150
4.9.2H	TGAGCTGGGT	CCGCCAGGCT	CCAGGGAAGG	GGCTGGAGTC	GGTCTCAGCT	150
DP47	TGAGCTGGGT	CCGCCAGGCT	CCAGGGAAGG	GGCTGGAGTC	GGTCTCAGCT	150
2.13.2H	TGAACTGGGT	CCGCCAGGCT	CCAGGGAAGG	GGCTGGAGTC	GGTCTCAGCT	150
一致性	TGARCTGGGT	CCGCCAGGCT	CCAGGGAAGG	GGCTGGAGTC	GGTCTCAGCT	150
CDR2						
6.1.1H	ATTACTGGGA	GTGGTGGTAG	TACATACTAC	GCAGACTCCG	TGAAGGGCCG	200
4.9.2H	ATTAGTGGTA	GTGGTGGTAT	CACATACTAC	GCAGACTCCG	TGAAGGGCCG	200
DP47	ATTAGTGGTA	GTGGTGGTAG	CACATACTAC	GCAGACTCCG	TGAAGGGCCG	200
2.13.2H	ATTAGTGGTA	GTGGTGGTAC	CACATICTAC	GCAGACTCCG	TGAAGGGCCG	200
一致性	ATTASTGGKA	GTGGTGGTAB	YACATWCTAC	GCAGACTCCG	TGAAGGGCCG	200
6.1.1H	G TTCACCATC	TCCAGAGACA	ATTCCAAGAA	CACGCTGTAT	CTGCAAATGA	250
4.9.2H	G TTCACCATC	TCCAGAGACA	ATTCCAAGAA	CACGCTGTAT	CTGCAAATGA	250
DP47	G TTCACCATC	TCCAGAGACA	ATTCCAAGAA	CACGCTGTAT	CTGCAAATGA	250
2.13.2H	G TTCACCATC	TCCAGAGACA	ATTCCAGGAC	CACGCTGTAT	CTGCAAATGA	250
一致性	G TTCACCATC	TCCAGAGACA	ATTCCARGAM	CACGCTGTAT	CTGCAAATGA	250
CDR3						
6.1.1H	ACAGCCTGAG	AGCCGAGGAC	ACGGCCGTAT	ATTACTGTGC	GAAAGATC--	298
4.9.2H	ACAGCCTGAG	AGCCGAGGAC	ACGGCCGTAT	ATTACTGTGC	GAAAGATGTG	300
DP47	ACAGCCTGAG	AGCCGAGGAC	ACGGCCGTAT	ATTACTGTGC	GAAAGA----	296
2.13.2H	ACAGCCTGAG	AGCCGAGGAC	ACGGCCGTAT	ATTACTGTGC	GAAAGATCTT	300
一致性	ACAGCCTGAG	AGCCGAGGAC	ACGGCCGTAT	ATTACTGTGC	GAAAGATCTK	300
CDR3-for 4.9.2 and 2.13.2						
6.1.1H	-----	-----	-----	-----	-----C	299
4.9.2H	GGCTACGGTG	ACTTTTACTA	CTACTACTAC	GGTATGGACG	TCTGGGGCCA	350
DP47	-----	-----	-----	-----	-----	296
2.13.2H	GGCTACGGTG	ACTTTTACTA	CTACTACTAC	GGTATGGACG	TCTGGGGCCA	350
一致性	GGCTACGGTG	ACTTTTACTA	CTACTACTAC	GGTATGGACG	TCTGGGGCCA	350
CDR3-for 6.1.1						
6.1.1H	AGGGACTACG	GTGATTATGA	GTTGGTTCGA	CCCCTGGGGC	CAGGGAACCC	349
4.9.2H	AGGGACTAC-	-----	-----	-----	-----	359
DP47	-----	-----	-----	-----	-----	296
2.13.2H	AGGGACTAC-	-----	-----	-----	-----	359
一致性	AGGGACYACG	GTGATTATGA	GTTGGTTCGA	CCCCTGGGGC	CAGGGAACCC	400

第 2C-2 圖

6.1.1H	TGGTCACCGT CTCCTCAG	367
4.9.2H	-GGTCACCGT CTCCTCAG	376
DP47	-----	296
2.13.2H	-GGTCACCGT CTCCTCAG	376
一致性	TGGTCACCGT CTCCTCAG	418

第 2D 圖

4.17.3H	-----	CCAGGA CTGGTGAAGC CTTCCGAGAC	27
DP71	CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGG	CCAGGA CTGGTGAAGC CTTCCGAGAC	50
一致性	CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGG	CCAGGA CTGGTGAAGC CTTCCGAGAC	50
		CDR1	
4.17.3H	CCTGTCCCTC ACCTGCACTG TCTCTGGTGG CTCCATCAGT AGTTACTACT	77	
DP71	CCTGTCCCTC ACCTGCACTG TCTCTGGTGG CTCCATCAGT AGTTACTACT	100	
一致性	CCTGTCCCTC ACCTGCACTG TCTCTGGTGG CTCCATCAGT AGTTACTACT	100	
		CDR1	
4.17.3H	GGAGTTGGAT CCGGCAGCCC CCAGGGAAGG GACTGGAGTG GATTGGGTAT	127	
DP71	GGAGTTGGAT CCGGCAGCCC CCAGGGAAGG GACTGGAGTG GATTGGGTAT	150	
一致性	GGAGTTGGAT CCGGCAGCCC CCAGGGAAGG GACTGGAGTG GATTGGGTAT	150	
		CDR2	
4.17.3H	ATCTATTACA GTGGGAGCAC CAACTACAAC CCCTCCCTCA AGAGTCGAGT	177	
DP71	ATCTATTACA GTGGGAGCAC CAACTACAAC CCCTCCCTCA AGAGTCGAGT	200	
一致性	ATCTATTACA GTGGGAGCAC CAACTACAAC CCCTCCCTCA AGAGTCGAGT	200	
4.17.3H	CACCATATCA GTAGACACGT CCAAGAACCA GTTCTCCCTG AAGCTGAGCT	227	
DP71	CACCATATCA GTAGACACGT CCAAGAACCA GTTCTCCCTG AAGCTGAGCT	250	
一致性	CACCATATCA GTAGACACGT CCAAGAACCA GTTCTCCCTG AAGCTGAGCT	250	
		CDR3	
4.17.3H	CTGTGACCGC TGCGGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCCAG GACGTATAGC	277	
DP71	CTGTGACCGC TGCGGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCCAG GA-----	289	
一致性	CTGTGACCGC TGCGGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCCAG GACGTATAGC	300	
4.17.3H	AGTTCGTTCT ACTACTACGG TATGGACGTC TGGGGCCAAG GGACCACGGT	327	
DP71	-----	-----GA-----	293
一致性	AGTTCGTTCT ACTACTACGG TATGGACGTC TGGGGCCAAG GGACCACGGT	350	
4.17.3H	CACCGTCTCC TCAG	341	
DP71	-----	293	
一致性	CACCGTCTCC TCAG	364	

第3A圖

選殖株	C區域突變	FR突變	CDR突變	Cys之改變	糖化之改變
2.13.2 重	0	3	8	0	0
2.13.2 輕	0	1	4	1 (CDR3)	0
2.12.2 重	0	2	8	0	0
2.12.2 輕	0	3	5	0	0

第3B圖

PF2 2.13.2 重鏈 (DP-47 (3-23)/D6-19/JH6)

MEFGLSWLFL VAILKGVQCE VQLLZSGGGL VQPGGSLRLS CTASGFTFSS YAMNWRQAP GKGLEWVSAI SGGGTFFYA DSVKGRFTIS RDNSRTTLYL⁺⁺
 MEFGLSWLFL VAILKGVQCE VQLLZSGGGL VQPGGSLRLS CAASGFTFSS YAMNWRQAP GKGLEWVSAI SGGGTFFYA DSVKGRFTIS RDNSRTTLYL⁺⁺
 QMNSLRAEDT AVYICAK--D LGWSDSYYY YGMDVWGQGT TTVSSASTK GPSVFPPLAPC SRSTSESTAA LGCLVKDYFP EPVIVSWNSG ALTSGVHTFP
 QMNSLRAEDT AVYICAKGYS SGW--YYYY YGMDVWGQGT TTVSSASTK GPSVFPPLAPC SRSTSESTAA LGCLVKDYFP EPVIVSWNSG ALTSGVHTFP
 AVLQSSGLYS LSSVTVVPSS NFGTQTYTCN VDHKPSNTKV DKTVERKCCV ECPPCPAPPV AGPSVFLFPP KPKDITLMISR TPEVTCVVD VSHEDPEVQF
 AVLQSSGLYS LSSVTVVPSS NFGTQTYTCN VDHKPSNTKV DKTVERKCCV ECPPCPAPPV AGPSVFLFPP KPKDITLMISR TPEVTCVVD VSHEDPEVQF
 NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ FNSTFRVSV LTVVHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPAPIEKT ISKTKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS
 NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ FNSTFRVSV LTVVHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPAPIEKT ISKTKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS
 DIAVEWESNG QPENNYKTFP PMLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK
 DIAVEWESNG QPENNYKTFP PMLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK

第3C圖

PF2 2.13.2 LC (A30/Jk2)

+
 MDMRVAQ⁺LL GILLLLWFFGA RCDIQMTQFF SLSASVGD⁺R VTIITCRASQ⁺ IRNDLGWYQ⁺Q KPGKAPKRLI YAASRLHRGV PSRFGSGSGG TEFTLTISSL
 DMRVPAQ⁺LLL GILLLLWFFGA RCDIQMTQSP SLSASVGD⁺R VTIITCRASQ⁺ IRNDLGWYQ⁺Q KPGKAPKRLI YAASSLQSGV PSRFGSGSGG TEFTLTISSL
 **
 QPEDFATYYC LQHNSYPCSF GQGTKLEIKR T⁺VAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASV⁺VCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYLSLSS
 QPEDFATYYC LQHNSYPYTF GQGTKLEIKR T⁺VAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASV⁺VCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYLSLSS
 LTLSKADY⁺EK HKVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC
 LTLSKADY⁺EK HKVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC

第3D圖

PF2 2.12.1 重鍵 (DP-35-(3-11)/D3-3/JH6)

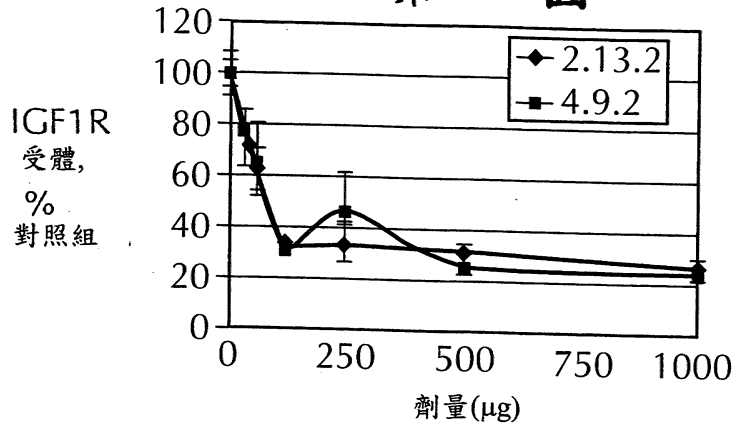
+
 MEFGLSWF⁺LV VAIKGVQCQ AQLVESGGGL VKPGGSLR⁺LS CAASGFTFSD YMSWIRQAP GKGLEWVSYI SSSGSTRDYA DSVKGRFTIS RDNAKNSLYL
 MEFGLSWF⁺LV VAIKGVQCQ VQLVESGGGL VKPGGSLR⁺LS CAASGFTFSD YMSWIRQAP GKGLEWVSYI SSSGSTIYYA DSVKGRFTIS RDNAKNSLYL
 + * * * * *
 QMNSLRAEDT AVYICVR--D GVEFTF-Y⁺Y YGMDVWGQ⁺ T⁺TVTSSAST KGPSVFFLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF
 QMNSLRAEDT AVYICARVLR GVEFTFY⁺Y YGMDVWGQ⁺ T⁺TVTSSAST KGPSVFFLAP CSRSTSESTA ALOCLVKDYF PEPVTVSWNS CALTSGVHTF
 PAVLQSSGLY SLS⁺SVTVPS SNFGTQTYTC NVDHKPSNTK VDKTIVERKCC VECPPCPAPP VAGPSVFLFP PKPKDITL⁺MIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVQ
 PAVLQSSGLY SLS⁺SVTVPS SNFGTQTYTC NVDHKPSNTK VDKTIVERKCC VECPPCPAPP VAGPSVFLFP PKPKDITL⁺MIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVQ
 PNWYVDGVEV HNAKTPREE QFNSTFRWVS V⁺LITVHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPAPIEK TISKTKGQPRE PQVY⁺TILPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYF
 PNWYVDGVEV HNAKTPREE QFNSTFRWVS V⁺LITVHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPAPIEK TISKTKGQPRE PQVY⁺TILPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYF
 SDIAVEWESN GQPENNYKTT P⁺PMLDSDGSF FLYSKLITVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLSP GK
 SDIAVEWESN GQPENNYKTT P⁺PMLDSDGSF FLYSKLITVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLSP GK

第 3 E 圖

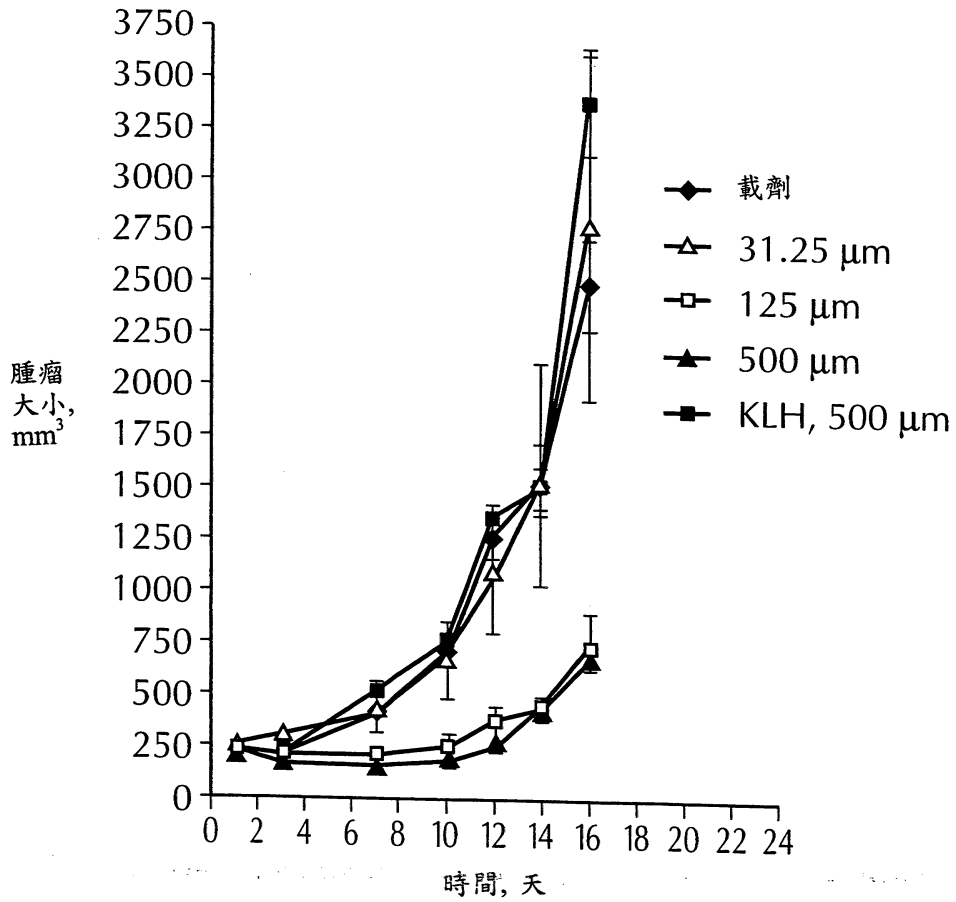
PF2.12.1 輕鏈 (A30/JK1)

MDMRVPAQLL	GLLLLWFPGA	RCDIQMTQSP	SSLSASVGD	VFTICRASQD	IRRDIGWYQQ	KPGKAPKRLI	YAASRLQSGV	PSRFSGSGSG	TEFTLLTISSL
MDMRVPAQLL	GLLLLWFPGA	RCDIQMTQSP	SSLSASVGD	VFTICRASQD	IRRDIGWYQQ	KPGKAPKRLI	YAASRLQSGV	PSRFSGSGSG	TEFTLLTISSL
QPEDFATYYC	LQHNYPRTF	GQTEVEIIR	TVAAPSVFIF	PPSDEQLKSG	TASVVCLLNN	FYPREAKVQW	KVDNALQSGN	SQESVTEQDS	KDSTYLSLST
QPEDFATYYC	LQHNYPRTF	GQTEVEIIR	TVAAPSVFIF	PPSDEQLKSG	TASVVCLLNN	FYPREAKVQW	KVDNALQSGN	SQESVTEQDS	KDSTYLSLST
LTLKADYEK	HKVYACEVTH	QGLSSPVTKS	FNRGEC						
LTLKADYEK	HKVYACEVTH	QGLSSPVTKS	FNRGEC						

第 4 圖



第 5 圖



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (5) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：(無)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)