202321301

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202321301 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：111135407 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 11 月 01 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/24 (2006.01)* *C07K16/28 (2006.01)*
C12N15/13 (2006.01) *A61K39/395 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *C12N15/63 (2006.01)*
C12N15/64 (2006.01)

(30)優先權：2016/11/02 美國 62/416,602

(71)申請人：美商永斯醫療股份有限公司 (美國) JOUNCE THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：馬布里 喬治 羅伯特 三世 MABRY, GEORGE ROBERT, III (US)；沙辛史蓋史蒂芬 SAZINSKY, STEPHEN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：106 項 圖式數：5 共 386 頁

(54)名稱

PD-1 之抗體及其用途

(57)摘要

本文提供關於抗體之各種實施例。一些實施例包括結合 PD-1 之拮抗劑抗體。此類抗體可用於治療例如癌症之方法中。

Provided herein are various embodiments relating to antibodies. Some of the embodiments include antagonist antibodies that bind PD-1. Such antibodies can be used in methods to treat, for example, cancer.

20232[illegible]
202[illegible]
專利案號：111135407
原申請案號：106137769

【發明摘要】

【中文發明名稱】

PD-1之抗體及其用途

【英文發明名稱】

ANTIBODIES TO PD-1 AND USES THEREOF

【中文】

本文提供關於抗體之各種實施例。一些實施例包括結合PD-1之拮抗劑抗體。此類抗體可用於治療例如癌症之方法中。

【英文】

Provided herein are various embodiments relating to antibodies. Some of the embodiments include antagonist antibodies that bind PD-1. Such antibodies can be used in methods to treat, for example, cancer.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

PD-1之抗體及其用途

【英文發明名稱】

ANTIBODIES TO PD-1 AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 提供結合於程式化死亡-1蛋白(PD-1)之抗體。亦提供包含投與抗PD-1抗體之治療方法。

【先前技術】

【0002】 程式化死亡1 (PD-1)蛋白係CD28受體家族之抑制成員，該受體家族亦包括CD28、CTLA-4、ICOS及BTLA。PD-1在活化之B細胞、T細胞及脊髓細胞的表面上表現。PD-1含有膜近端免疫受體酪胺酸抑制基元(ITIM)及膜遠端基於酪胺酸之開關基元(ITSM)。雖然結構類似於CTLA-4，但PD-1缺乏對於B7-1及B7-2結合而言具有關鍵作用之MYPPY基元。另外，雖然CD28、ICOS及CTLA-4 (CD28家族之其他成員)均具有允許同二聚之不成對半胱胺酸殘基，但咸信PD-1呈單體存在，缺乏在其他CD28家族成員中作為特徵之不成對半胱胺酸殘基。PD-1受體具有兩個配位體PD-配位體-1 (PD-L1)及PD-L2。術語「PD-L1」係指亦稱CD274及B7H 1之PD-1受體配位體。PD-L1係一種290胺基酸蛋白質，其具有細胞外IgV樣結構域、細胞外IgC樣結構域、橫跨膜結構域及大約30個胺基酸之高度保守之胞內結構域。PD-L1在例如抗原呈遞細胞(例如樹突狀細胞、巨噬細胞及B細胞)以及造血及非造血細胞(例如血管內皮細胞、胰島及免疫赦免位點)之許多細胞上組成性表現。術語「PD-L2」係指亦稱

CD273及B7-DC之PD-1受體配位體。人類中PD-L2具有細胞外IgV樣結構域、細胞外IgC樣結構域、橫跨膜結構域及大約30個胺基酸之胞內結構域。PD-L2之表現比PD-L1更受限制，其表現實質上限制在造血細胞，包括巨噬細胞、樹突狀細胞、一些B細胞子集及骨髓衍生之肥大細胞。

【0003】 PD-1充當免疫檢查點且用於防止T細胞活化。PD-1拮抗劑活化免疫系統來攻擊腫瘤且已展示成功治療癌症，且在一些情況下，毒性小於其他化學治療劑治療。PD-1拮抗劑亦可與其他化學治療劑之方案組合使用。當前批准之PD-1拮抗劑包括抗PD-1抗體、Opdivo®及Keytruda®以及抗PD-L1抗體Tecentriq™。

【0004】 仍然需要額外的PD-1拮抗劑用於治療癌症以及其他疾病及病症。

【發明內容】

【0005】 提供結合程式化死亡1 (PD-1)之抗體，其中該等抗體結合人類PD-1及小鼠PD-1，且其中該等抗體阻斷PD-L1及/或PD-L2與PD-1之結合。

【0006】 在一些實施例中，提供一種結合於程式化死亡1 (PD-1)之分離抗體，其中該抗體結合於包含人類PD-1之胺基酸126至136之抗原決定基。在一些實施例中，胺基酸126至136係根據SEQ ID NO: 1編號。在一些實施例中，抗體以比抗體結合於選自I126A、L128A、A132L、I134A及E136A之一或多種PD-1變異體大至少10倍的親和力結合於SEQ ID NO: 382之人類PD-1。

【0007】 在一些實施例中，該抗體：

a) 以比抗體結合於PD-1變異體I126A ECD-Fc (SEQ ID NO: 389)大至少

10倍之親和力結合於SEQ ID NO: 401之人類PD-1 ECD-Fc；及/或

b) 以比抗體結合於PD-1變異體L128A ECD-Fc (SEQ ID NO: 390)大至少10倍之親和力結合於SEQ ID NO: 401之人類PD-1 ECD-Fc；及/或

c) 以比抗體結合於PD-1變異體A132L ECD-Fc (SEQ ID NO: 391)大至少10倍之親和力結合於SEQ ID NO: 401之人類PD-1 ECD-Fc；及/或

d) 以比抗體結合於PD-1變異體I134A ECD-Fc (SEQ ID NO: 392)大至少10倍之親和力結合於SEQ ID NO: 401之人類PD-1 ECD-Fc；及/或

e) 以比抗體結合於PD-1變異體E136A ECD-Fc (SEQ ID NO: 393)大至少10倍之親和力結合於SEQ ID NO: 401之人類PD-1 ECD-Fc。

【0008】 在一些實施例中，抗體結合於SEQ ID NO: 403之小鼠PD-1 ECD-Fc。在一些實施例中，抗體以比抗體結合於小鼠PD-1變異體H129P ECD-Fc (SEQ I NO: 394)大至少10倍之親和力結合於SEQ ID NO: 403之小鼠PD-1 ECD-Fc。在一些實施例中，抗體以比抗體結合於大鼠PD-1 ECD-Fc (SEQ ID NO: 405)大至少10倍之親和力結合於大鼠PD-1變異體P129H ECD-Fc (SEQ ID NO: 397)。

【0009】 在各種實施例中，親和力藉由生物膜層干涉技術來測定。

【0010】 在一些實施例中，抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之LCDR3。在一些實施例中，抗體包含與SEQ ID NO: 20之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之重鏈可變區(V_H)及與

SEQ ID NO: 24之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之輕鏈可變區(V_L)。在一些實施例中，抗體包含有包含SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之V_H及包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之V_L。

【0011】在一些實施例中，提供結合於程式化死亡1 (PD-1)之抗體，其中該抗體包含：

i) (a)包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之LCDR3；或

ii) (a)包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR3；或

iii) (a)包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之LCDR3；或

iv) (a)包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列之

HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 33之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 34之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列之LCDR3；或

v) (a)包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 38之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 39之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 43之胺基酸序列之LCDR3；或

vi) (a)包含選自SEQ ID NO: 45、53、61、69、77、85、93、101、109及117之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 46、54、62、70、78、86、94、102、110及118之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 47、55、63、71、79、87、95、103、111及119之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 49、57、65、73、81、89、97、105、113及121之胺基酸序列之LCDR1；(e) 包含選自SEQ ID NO: 50、58、66、74、82、90、98、106、114及122之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 51、59、67、75、83、91、99、107、115及123之胺基酸序列之LCDR3；或

vii) (a)包含選自SEQ ID NO: 125、133、141、149、157、165、173、181、189、197、205、213、221、229、237、245、253、261、269、277及285之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 126、134、142、150、158、166、174、182、190、198、206、214、222、230、238、246、254、262、270、278及286之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 127、135、143、151、159、167、175、183、191、

199、207、215、223、231、239、247、255、263、271、279及287之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 129、137、145、153、161、169、177、185、193、201、209、217、225、233、241、249、257、265、273、281及289之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 130、138、146、154、162、170、178、186、194、202、210、218、226、234、242、250、258、266、274、282及290之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 131、139、147、155、163、171、179、187、195、203、211、219、227、235、243、251、259、267、275、283及291之胺基酸序列之LCDR3；或

viii) (a)包含選自SEQ ID NO: 293、301、309及317之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 294、302、310及318之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 295、303、311及319之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 297、305、313及321之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 298、306、314及322之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 299、307、315及323之胺基酸序列之LCDR3。

【0012】 在一些實施例中，提供一種結合PD-1之抗體，其包含重鏈可變區(V_H)及輕鏈可變區(V_L)，其中：

i) V_H與SEQ ID NO: 4之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且V_L與SEQ ID NO: 8之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；或

ii) V_H與SEQ ID NO: 12之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且V_L與SEQ ID NO: 16之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；或

iii) V_H與SEQ ID NO: 20之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且V_L與SEQ ID NO: 24之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；或

iv) V_H與SEQ ID NO: 28之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且V_L與SEQ ID NO: 32之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；或

v) V_H與SEQ ID NO: 36之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且V_L與SEQ ID NO: 40之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；或

vi) V_H與選自SEQ ID NO: 44、52、60、68、76、84、92、100、108及116之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；且V_L與選自SEQ ID NO: 48、56、64、72、80、88、96、104、112及120之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；或

vii) V_H與選自SEQ ID NO: 124、132、140、148、156、164、172、180、188、196、204、212、220、228、236、244、252、260、268、276及284之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96%、97%、98%、99%或100%一致；且V_L與選自SEQ ID NO: 128、136、144、152、160、168、176、184、192、200、208、216、224、232、240、248、256、264、272、280及288之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；或

viii) V_H與選自SEQ ID NO: 292、300、308及316之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；且V_L與選自SEQ ID NO: 296、304、312及320之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致。

【0013】 在一些實施例中，提供一種結合PD-1之抗體，其包含重鏈可變區(V_H)及輕鏈可變區(V_L)，其中：

i) V_H包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列；或

ii) V_H包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列；或

iii) V_H包含SEQ ID NO: 20之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列；或

iv) V_H包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 32之胺基酸序列；或

v) V_H包含SEQ ID NO: 36之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 40之胺基酸序列；或

vi) V_H包含SEQ ID NO: 44之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 48之胺基

酸序列；或

vii) V_H包含SEQ ID NO: 52之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列；或

viii) V_H包含SEQ ID NO: 60之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列；或

ix) V_H包含SEQ ID NO: 68之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 72之胺基酸序列；或

x) V_H包含SEQ ID NO: 76之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 80之胺基酸序列；或

xi) V_H包含SEQ ID NO: 84之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列；或

xii) V_H包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 96之胺基酸序列；或

xiii) V_H包含SEQ ID NO: 100之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 104之胺基酸序列；或

xiv) V_H包含SEQ ID NO: 108之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 112之胺基酸序列；或

xv) V_H包含SEQ ID NO: 116之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 120之胺基酸序列；或

xvi) V_H包含SEQ ID NO: 124之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 128之胺基酸序列；或

xvii) V_H包含SEQ ID NO: 132之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 136之胺基酸序列；或

xviii) V_H包含SEQ ID NO: 140之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 144之胺基酸序列；或

xix) V_H包含SEQ ID NO: 148之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 152之胺基酸序列；或

xx) V_H包含SEQ ID NO: 156之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 160之胺基酸序列；或

xxi) V_H包含SEQ ID NO: 164之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 168之胺基酸序列；或

xxii) V_H包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 176之胺基酸序列；或

xxiii) V_H包含SEQ ID NO: 180之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 184之胺基酸序列；或

xxiv) V_H包含SEQ ID NO: 188之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 192之胺基酸序列；或

xxv) V_H包含SEQ ID NO: 196之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 200之胺基酸序列；或

xxvi) V_H包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 208之胺基酸序列；或

xxvii) V_H包含SEQ ID NO: 212之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 216之胺基酸序列；或

xxviii) V_H包含SEQ ID NO: 220之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 224之胺基酸序列；或

xxix) V_H包含SEQ ID NO: 228之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 232之

胺基酸序列；或

xxx) V_H包含SEQ ID NO: 236之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 240之胺基酸序列；或

xxxi) V_H包含SEQ ID NO: 244之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 248之胺基酸序列；或

xxxii) V_H包含SEQ ID NO: 252之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 256之胺基酸序列；或

xxxiii) V_H包含SEQ ID NO: 260之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 264之胺基酸序列；或

xxxiv) V_H包含SEQ ID NO: 268之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列；或

xxxv) V_H包含SEQ ID NO: 276之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列；或

xxxvi) V_H包含SEQ ID NO: 284之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 288之胺基酸序列；或

xxxvii) V_H包含SEQ ID NO: 292之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列；或

xxxviii) V_H包含SEQ ID NO: 300之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 304之胺基酸序列；或

xxxix) V_H包含SEQ ID NO: 308之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 312之胺基酸序列；或

xl) V_H包含SEQ ID NO: 316之胺基酸序列且V_L包含SEQ ID NO: 320之胺基酸序列。

【0014】 在一些實施例中，提供一種與本文提供之抗體競爭結合於人類PD-1的抗體，其中該抗體結合於人類PD-1及小鼠PD-1，且其中該抗體抑制人類PD-1與人類PD-L1之結合，抑制人類PD-1與人類PD-L2之結合，抑制小鼠PD-1與小鼠PD-L1之結合，且抑制小鼠PD-1與小鼠PD-L2之結合。

【0015】 在一些實施例中，本文提供之抗體以小於5 nM之親和力(K_D)結合於人類PD-1。在一些實施例中，本文提供之抗體以小於10 nM之親和力(K_D)結合於小鼠PD-1。在一些實施例中，使用生物膜層干涉技術測定親和力。

【0016】 在一些實施例中，本文提供之抗體為單株抗體。在一些實施例中，本文提供之抗體為人類抗體、嵌合抗體或人類化抗體。在一些實施例中，本文提供之抗體為選自Fab、Fab'、Fv、scFv或$(Fab')_2$片段之抗體片段。在一些實施例中，本文提供之抗體為全長抗體。在一些實施例中，本文提供之抗體為IgG1或IgG4抗體。

【0017】 在一些實施例中，本文提供之抗體結合人類PD-1。在一些實施例中，人類PD-1包含SEQ ID NO: 382之胺基酸序列。在一些實施例中，本文提供之抗體結合小鼠PD-1。在一些實施例中，小鼠PD-1包含SEQ ID NO: 383之胺基酸序列。在一些實施例中，本文提供之抗體結合食蟹獼猴PD-1。在一些實施例中，食蟹獼猴PD-1包含SEQ ID NO: 384之胺基酸序列。

【0018】 在一些實施例中，本文提供之抗體抑制PD-1與PD-L1之結合。在一些實施例中，本文提供之抗體抑制PD-1與PD-L2之結合。在一些實施例中，本文提供之抗體抑制PD-1與PD-L1之結合且抑制PD-1與PD-

L2之結合。

【0019】 在一些實施例中，本文提供之抗體投與哺乳動物增加選自IFNγ及IL-2之至少一種細胞介素之含量。在一些實施例中，本文提供之抗體使選自IFNγ及IL-2之至少一種細胞介素之含量增加至少2倍。在一些實施例中，在投與抗體之後1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時、18小時、20小時、22小時、24小時、36小時或48小時量測細胞介素之含量。在一些實施例中，至少一種細胞介素為IFNγ。在一些實施例中，至少一種細胞介素為IL-2。在一些實施例中，在投與抗體之後24小時量測趨化介素之含量。

【0020】 在一些實施例中，向哺乳動物投與本文提供之抗體增強哺乳動物中之免疫反應。在一些實施例中，向哺乳動物投與本文提供之抗體引起哺乳動物中之T細胞活化。在一些實施例中，向哺乳動物投與本文提供之抗體減小患有癌症之哺乳動物中的腫瘤尺寸。在一些實施例中，哺乳動物為人類。在一些實施例中，人類患有癌症。在一些實施例中，癌症係選自黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌(RCC)、胃癌、膀胱癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、卵巢癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、間皮瘤及三陰性乳癌(TNBC)。在一些實施例中，癌症係選自黑色素瘤、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、非小細胞肺癌(NSCLC)及三陰性乳癌(TNBC)。

【0021】 在一些實施例中，提供一種分離核酸，其編碼本文提供之抗體。在一些實施例中，提供一種載體，其包含該核酸。在一些實施例中，提供一種宿主細胞，其包含該載體。在一些實施例中，提供一種宿主細胞，其產生本文提供之抗體。在一些實施例中，提供一種製備抗PD-1

抗體之方法，其包括在適合於表現該抗體之條件下培養宿主細胞。在一些實施例中，該方法進一步包括回收由宿主細胞產生之抗體。

【0022】 在一些實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含本文提供之抗PD-1抗體及醫藥學上可接受之載劑。

【0023】 在一些實施例中，提供一種治療哺乳動物之癌症的方法，其包括投與有效量之本文提供之抗PD-1抗體或包含本文提供之抗PD-1抗體及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。在一些實施例中，癌症係選自黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌(RCC)、胃癌、膀胱癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、霍奇金氏淋巴瘤、卵巢癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、間皮瘤及三陰性乳癌(TNBC)。在一些實施例中，癌症係選自黑色素瘤、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、非小細胞肺癌(NSCLC)及三陰性乳癌(TNBC)。

【0024】 在一些實施例中，提供一種增強哺乳動物中之免疫反應之方法，其包括投與有效量之本文提供之抗PD-1抗體或包含本文提供之抗PD-1抗體及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

【0025】 在一些實施例中，提供一種增加哺乳動物中之T細胞活化之方法，其包括投與有效量之本文提供之抗PD-1抗體或包含本文提供之抗PD-1抗體及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

【0026】 在一些實施例中，提供一種減小患有癌症之哺乳動物中之腫瘤尺寸的方法，其包括投與有效量之本文提供之抗PD-1抗體或包含本文提供之抗PD-1抗體及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

【0027】 在本文提供之任何實施例中，哺乳動物可為人類。

【0028】 在一些實施例中，向哺乳動物投與至少一種額外治療劑。

在一些此類實施例中，額外治療劑與抗PD-1抗體同時或依序投與。在一些實施例中，額外治療劑係選自抗ICOS抗體及抗CTLA4抗體。在一些實施例中，額外治療劑為抗ICOS抗體。在一些實施例中，額外治療劑為癌症疫苗。在一些實施例中，癌症疫苗係選自DNA疫苗、工程改造之病毒疫苗、工程改造之腫瘤細胞疫苗及使用新抗原研發之癌症疫苗。

【0029】 在一些實施例中，提供本文提供之抗體的用途，其係用於製造治療癌症之藥劑。在一些實施例中，癌症係選自黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌(RCC)、胃癌、膀胱癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、霍奇金氏淋巴瘤、卵巢癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、間皮瘤及三陰性乳癌(TNBC)。在一些實施例中，癌症係選自黑色素瘤、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、非小細胞肺癌(NSCLC)及三陰性乳癌(TNBC)。在一些實施例中，藥劑與至少一種額外治療劑一起投與。在一些實施例中，額外治療劑係選自抗ICOS抗體及抗CTLA4抗體。在一些實施例中，額外治療劑為抗ICOS抗體。在一些實施例中，額外治療劑為癌症疫苗。在一些實施例中，癌症疫苗係選自DNA疫苗、工程改造之病毒疫苗、工程改造之腫瘤細胞疫苗及使用新抗原研發之癌症疫苗。

【0030】 在一些實施例中，本發明提供本文提供之抗體或包含本文提供之抗體及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物的用途，其係用於治療癌症。在一些實施例中，癌症係選自黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌(RCC)、胃癌、膀胱癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、霍奇金氏淋巴瘤、卵巢癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、間皮瘤及三陰性乳癌(TNBC)。在一些實施例中，癌症係選自黑色素瘤、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、非小細胞肺癌(NSCLC)及三陰性乳癌(TNBC)。

【0031】在一些實施例中，本發明提供本文提供之抗體或包含本文提供之抗體及醫藥學上可接受之載劑以及至少一種額外治療劑的醫藥組合物的用途，其係用於治療癌症。在一些實施例中，額外治療劑係選自抗ICOS抗體及抗CTLA4抗體。在一些實施例中，額外治療劑為抗ICOS抗體。在一些實施例中，額外治療劑為癌症疫苗。在一些實施例中，癌症疫苗係選自DNA疫苗、工程改造之病毒疫苗、工程改造之腫瘤細胞疫苗及使用新抗原研發之癌症疫苗。在一些實施例中，癌症係選自黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌(RCC)、胃癌、膀胱癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、霍奇金氏淋巴瘤、卵巢癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、間皮瘤及三陰性乳癌(TNBC)。在一些實施例中，癌症係選自黑色素瘤、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、非小細胞肺癌(NSCLC)及三陰性乳癌(TNBC)。

【0032】在一些實施例中，提供本文提供之抗體或包含本文提供之抗體及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物，其係用於治療癌症。在一些實施例中，癌症係選自黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌(RCC)、胃癌、膀胱癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、霍奇金氏淋巴瘤、卵巢癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、間皮瘤及三陰性乳癌(TNBC)。在一些實施例中，癌症係選自黑色素瘤、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、非小細胞肺癌(NSCLC)及三陰性乳癌(TNBC)。

【0033】在一些實施例中，提供一種增加哺乳動物中選自IFNγ及IL-2之至少一種細胞介素之含量的方法，其包括向哺乳動物投與本文提供之抗體。在一些實施例中，在投與抗體之後1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時、18小

時、20小時、22小時、24小時、36小時或48小時量測細胞介素之含量。在一些實施例中，至少一種細胞介素為IFNγ。在一些實施例中，至少一種細胞介素為IL-2。在一些實施例中，在投與抗體之後24小時量測細胞介素之含量。在一些實施例中，哺乳動物為人類。在一些實施例中，人類患有癌症。在一些實施例中，癌症係選自黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌(RCC)、胃癌、膀胱癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、霍奇金氏淋巴瘤、卵巢癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、間皮瘤及三陰性乳癌(TNBC)。在一些實施例中，癌症係選自黑色素瘤、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、非小細胞肺癌(NSCLC)及三陰性乳癌(TNBC)。

【0034】 在一些實施例中，在投與抗PD-1抗體之後免疫反應增強。在一些實施例中，在投與抗PD-1抗體之後T細胞活化增加。在一些實施例中，在投與抗PD-1抗體之後腫瘤尺寸減小。

【0035】 在一些實施例中，向哺乳動物投與至少一種額外治療劑。在一些實施例中，額外治療劑與抗PD-1抗體同時或依序投與。在一些實施例中，額外治療劑係選自抗ICOS抗體及抗CTLA4抗體。在一些實施例中，額外治療劑為抗ICOS抗體。在一些實施例中，額外治療劑為癌症疫苗。在一些實施例中，癌症疫苗係選自DNA疫苗、工程改造之病毒疫苗、工程改造之腫瘤細胞疫苗及使用新抗原研發之癌症疫苗。

【0036】 在一些實施例中，已確定來自哺乳動物之癌症樣品表現PD-1。在一些實施例中，藉由免疫組織化學(IHC)，樣品展示PD-1之1+、2+或3+染色。在一些實施例中，已確定樣品具有升高含量之PD-L1。在一些實施例中，使用IHC測定PD-L1含量。

【圖式簡單說明】

【0037】 **圖1**展示在用抗CD3及抗CD28抗體活化之小鼠脾細胞T細胞與抗PD-1抗體接觸之後的IFNγ濃度。小鼠IgG1及大鼠IgG2a用作對照物。RMP1-14用作陽性對照抗PD-1抗體。

【0038】 **圖2**展示在用葡萄球菌腸毒素B (SEB)活化之全血樣品中在與抗PD1抗體一起培育之後IL-2增加的EC_{50}。尼魯單抗(nivolumab，Nivo)及噴羅珠單抗(pembrolizumab，Pembro)用作對照抗PD1抗體。展示來自抗體12228 (28)、13406 (6)、13407 (7)、13408 (8)及13409 (9)的作用。

【0039】 **圖3A-3B**展示本文揭示之抗PD-1抗體阻斷小鼠配位體與小鼠PD-1結合之能力。在Forte-Bio儀器上的Octet分析用於評估抗體對小鼠PD-L1及小鼠PD-L2與小鼠PD-1之間的相互作用的作用。

【0040】 **圖4A-1、4A-2、4B-1、4B-2及4C**展示本文揭示之抗PD-1抗體阻斷人類配位體與人類PD-1之結合的能力。在Forte-Bio儀器上的Octet分析用於評估抗體對人類PD-L1及人類PD-L2與人類PD-1之間的相互作用的作用。

【0041】 **圖5**展示小鼠腫瘤模型中在投與本文揭示之抗PD-1抗體之後腫瘤尺寸之減小。C57BL6/J小鼠皮下注射MC38細胞於其側腹中。小鼠IgG1 (MOPC-21)及大鼠IgG2a (2A3)用作對照物。RMP1-14用作陽性對照抗PD1抗體。

【實施方式】

【0042】 本申請案主張於2016年11月2日申請之美國臨時申請案第62/416,602號之優先權益，該臨時申請案以全文引用之方式併入本文中

以達成任何目的。

【0043】 提供結合PD-1之抗體。亦提供能夠形成結合PD-1之抗體的抗體重鏈及輕鏈。另外，提供包含一或多個特定互補決定區(CDR)之抗體、重鏈及輕鏈。提供編碼PD-1抗體之多核苷酸。亦提供編碼抗體重鏈或輕鏈之多核苷酸。提供產生及/或純化PD-1抗體之方法。提供使用PD-1抗體之治療方法。此類方法包括(但不限於)治療癌症之方法。提供偵測PD-1之方法。此類方法包括鑑別可受益於抗PD-1抗體治療之個體、用抗PD-1抗體監測個體之治療及提高抗PD-1抗體在個體中之治療功效的方法。

【0044】 本文中使用的章節標題僅僅是出於組織之目的，且不應視為限制所述主題。

【0045】 本文中引用之所有參考文獻，包括專利申請案、專利公開案及Genbank寄存編號均以引用之方式併入本文中，如同各個別參考文獻特別且個別地指示以引用之方式整體併入一般。

【0046】 使用習知方法，本領域之技術人員一般更好地瞭解且通常採用本文中描述或提及之技術及程序，例如以下中描述之廣泛利用之方法：Sambrook等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual 第3版 (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY (F. M. Ausubel等人編, (2003))；系列METHODS IN ENZYMOLOGY (Academic Press, Inc.): PCR 2: A PRACTICAL APPROACH (M. J. MacPherson, B. D. Hames及G. R. Taylor編 (1995)), Harlow及Lane編 (1988) ANTIBODIES, A LABORATORY MANUAL, and ANIMAL CELL CULTURE (R. I.

Freshney編 (1987))；Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait編, 1984)；Methods in Molecular Biology, Humana Press ；Cell Biology: A Laboratory Notebook (J. E. Cellis編, 1998) Academic Press ；Animal Cell Culture (R. I. Freshney編, 1987)；Introduction to Cell and Tissue Culture (J. P. Mather及P. E. Roberts, 1998) Plenum Press ；Cell and Tissue Culture Laboratory Procedures (A. Doyle, J. B. Griffiths及D. G. Newell編, 1993-8) J. Wiley and Sons ；Handbook of Experimental Immunology (D. M. Weir及C. C. Blackwell編)；Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J. M. Miller及M. P. Calos編, 1987)；PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis等人編, 1994)；Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan等人編, 1991)；Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999)；Immunobiology (C. A. Janeway及P. Travers, 1997)；Antibodies (P. Finch, 1997)；Antibodies: A Practical Approach (D. Catty.編, IRL Press, 1988-1989)；Monoclonal Antibodies: A Practical Approach (P. Shepherd及C. Dean編, Oxford University Press, 2000)；Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow及D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999)；The Antibodies (M. Zanetti及J. D. Capra編, Harwood Academic Publishers, 1995)；以及Cancer: Principles and Practice of Oncology (V. T. DeVita等人編, J.B. Lippincott Company, 1993)；以及其最新版本。

I. 定義

【0047】 除非另外定義，否則與本發明結合使用之科學及技術術語將具有熟習此項技術者通常理解之含義。此外，除非上下文另外需要或明

確指示，否則單數術語將包括複數且複數術語將包括單數。對於多種來源或參考文獻之間的關於定義之任何矛盾，以本文提供之定義為準。

【0048】 應瞭解本文所述之本發明之實施例包括「由實施例組成」及/或「實質上由實施例組成」。如本文所用，除非另外指示，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個提及物。本文中術語「或」之使用不意謂替代物是互斥的。

【0049】 在本申請案中，除非明確闡述或熟習此項技術者所瞭解，否則「或」之使用意謂「及/或」。在多個附屬申請專利範圍之上下文中，「或」之使用重新提及超過一個前述獨立或附屬申請專利範圍。

【0050】 如熟習此項技術者所瞭解，本文中對「約」值或參數之提及包括(及描述)針對該值或參數本身之實施例。舉例而言，關於「約X」之描述包括「X」之描述。

【0051】 術語「核酸分子」、「核酸」及「多核苷酸」可互換使用，且係指核苷酸聚合物。此類核苷酸聚合物可含有天然及/或非天然核苷酸，且包括(但不限於) DNA、RNA及PNA。「核酸序列」係指包含核酸分子或多核苷酸之核苷酸線性序列。

【0052】 術語「多肽」及「蛋白質」可互換使用以指胺基酸殘基聚合物且不侷限於最小長度。此類胺基酸殘基聚合物可含有天然或非天然胺基酸殘基，且包括(但不限於)肽、寡肽、胺基酸殘基之二聚體、三聚體及多聚體。該定義涵蓋全長蛋白質與其片段兩者。該等術語亦包括多肽之表現後修飾，例如糖基化、唾液酸化、乙醯化、磷酸化及其類似修飾。此外，出於本發明之目的，「多肽」係指包括對天然序列之修飾，諸如缺失、添加及取代(一般本質上係保守的)的蛋白質，只要蛋白質維持所需活

性即可。此等修飾可為故意的，如經由定點誘變，或可為偶然的，諸如經由產生蛋白質之宿主突變或因PCR擴增而引起之誤差。

【0053】 如本文所用之「PD-1」及「程式化死亡1」係指由細胞中PD-1之表現及加工產生的任何天然PD-1。除非另外指示，否則該術語包括來自任何脊椎動物來源之PD-1，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹獼猴)及齧齒動物(例如小鼠及大鼠)。該術語亦包括天然存在之PD-1變異體，例如剪接變異體或對偶基因變異體。例示性人類PD-1前驅蛋白之胺基酸序列(具有信號序列，胺基酸1-20)展示於SEQ ID NO: 1中。例示性成熟人類PD-1之胺基酸序列展示於SEQ ID NO: 382中。例示性小鼠PD-1前驅蛋白之胺基酸序列(具有信號序列，胺基酸1-20)展示於SEQ ID NO: 2中。例示性成熟小鼠PD-1之胺基酸序列展示於SEQ ID NO: 383中。例示性食蟹獼猴PD-1前驅蛋白之胺基酸序列(具有信號序列，胺基酸1-20)展示於SEQ ID NO: 3中。例示性成熟食蟹獼猴PD-1之胺基酸序列展示於SEQ ID NO: 384中。

【0054】 術語「特異性結合」於抗原或抗原決定基為本領域中熟知之術語，且本領域中亦熟知確定此類特異性結合之方法。若一分子與特定細胞或物質的反應或締合比其與替代細胞或物質的反應或締合更頻繁、更迅速、持續時間更長及/或親和力更大，則稱其展現「特異性結合」或「優先結合」。若抗體以比其結合於其他物質更大之親和力、親合力、更容易及/或更長持續時間結合標靶，則其「特異性結合」或「優先結合」標靶。舉例而言，特異性或優先結合於PD-1抗原決定基之抗體為以比其結合於其他PD-1抗原決定基或非PD-1抗原決定基更大之親和力、親合力、更容易及/或更長持續時間結合此抗原決定基之抗體。藉由閱讀此定

義，亦瞭解舉例而言，特異性或優先結合於第一標靶之抗體(或部分或抗原決定基)可或可不特異性或優先結合於第二標靶。因而，「特異性結合」或「優先結合」不一定需要(不過其可包括)專一結合。一般但不一定，對結合之提及意謂優先結合。「特異性」係指結合蛋白選擇性結合抗原之能力。

【0055】 如本文所用，「實質上純」係指物質至少50%純(亦即不含污染物)，更佳至少90%純，更佳至少95%純，而更佳至少98%純，且最佳至少99%純。

【0056】 如本文所用，術語「抗原決定基」係指標靶分子(例如抗原，諸如蛋白質、核酸、碳水化合物或脂質)上抗原結合分子(例如抗體、抗體片段或含有抗體結合區之支架蛋白)結合之位點。抗原決定基經常包括分子之化學活性表面分組，諸如胺基酸、多肽或糖側鏈，且具有特定三維結構特性以及比電荷特徵。抗原決定基可由標靶分子之相鄰及/或並列非接觸殘基(例如胺基酸、核苷酸、糖、脂質部分)兩者形成。由相鄰殘基(例如胺基酸、核苷酸、糖、脂質部分)形成之抗原決定基通常在暴露於變性溶劑時保留，而由三級摺疊形成之抗原決定基通常在用變性溶劑處理後失去。抗原決定基可包括但不限於至少3個、至少5個或8-10個殘基(例如胺基酸或核苷酸)。在一些實例中，抗原決定基長度少於20個殘基(例如胺基酸或核苷酸)、少於15個殘基或少於12個殘基。若兩種抗體展現對抗原之競爭性結合，則其可結合抗原內之相同抗原決定基。在一些實施例中，抗原決定基可藉由距離抗原結合分子上CDR殘基之某一最小距離來鑑別。在一些實施例中，抗原決定基可藉由上述距離鑑別，且不限於抗體殘基與抗原殘基之間的鍵(例如氫鍵)中所涉及的彼等殘基。抗原決定基亦可藉由

多種掃描鑑別，例如丙胺酸或精胺酸掃描可指示可與抗原結合分子相互作用之一或多個殘基。除非明確表示，否則作為抗原決定基之一組殘基不排除來自特定抗體之抗原決定基部分的其他殘基。更確切些，此類組之存在表示抗原決定基之最小系列(或物質組)。因此，在一些實施例中，鑑別為抗原決定基之一組殘基表示抗原之最小相關抗原決定基，而非抗原上抗原決定基之殘基之唯一清單。

【0057】「非線性抗原決定基」或「構形抗原決定基」包含抗原蛋白質內對抗原決定基具有特異性之抗體所結合的非接觸多肽、胺基酸及/或糖。在一些實施例中，至少一個殘基將與抗原決定基之其他指示殘基不接觸；但是，該等殘基中之一或多個亦可與其他殘基相鄰。

【0058】「線性抗原決定基」包含抗原蛋白質內對抗原決定基具有特異性之抗體所結合的相鄰多肽、胺基酸及/或糖。注意在一些實施例中，並非線性抗原決定基內之每一個殘基均必須直接與抗體結合(或在鍵中涉及)。在一些實施例中，線性抗原決定基可來自於有效由線性抗原決定基之序列組成之肽的免疫作用，或來自於與蛋白質其餘部分相對分離(使得抗體可相互作用、至少主要)之蛋白質之結構部分，僅僅具有該序列部分。

【0059】本文中術語「抗體」以最廣泛意義使用且涵蓋多種抗體結構，包括但不限於單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性(諸如雙特異性T細胞銜接分子)及三特異性抗體)及抗體片段，只要抗體片段展現所需抗原結合活性即可。

【0060】術語抗體包括(但不限於)能夠結合於抗原之片段，諸如Fv、單鏈Fv (scFv)、Fab、Fab’、di-scFv、sdAb (單域抗體)及$(Fab')_2$

(包括化學連接之$F(ab')_2$)。抗體之木瓜蛋白酶消化產生兩個一致抗原結合片段，稱為「Fab」片段，各具有單個抗原結合位點；及殘餘「Fc」片段，其名稱反映其容易結晶之能力。胃蛋白酶處理產生$F(ab')_2$片段，該$F(ab')_2$片段具有兩個抗原結合位點且仍然能夠交聯抗原。術語抗體亦包括(但不限於)嵌合抗體、人類化抗體及諸如小鼠、人類、食蟹獼猴等多個物種之抗體。此外，對於本文提供之所有抗體構築體，亦涵蓋具有來自其他生物體之序列的變異體。因此，若揭示抗體之人類型式，則熟習此項技術者將瞭解如何將基於人類序列之抗體轉型成小鼠、大鼠、貓、犬、馬等序列。抗體片段亦包括單鏈scFv、串聯二scFv、雙功能抗體、串聯三sdcFv、微型抗體等之取向。抗體片段亦包括奈米抗體(sdAb，其為具有單個單體結構域，諸如一對重鏈可變域，且無輕鏈之抗體)。在一些實施例中，抗體片段可稱為特定物種(例如人類scFv或小鼠scFv)。此表示非CDR區之至少一部分之序列而非構築體之來源。

【0061】 術語「單株抗體」係指實質上均質之抗體群體之抗體，亦即構成該群體之個別抗體除可少量存在的天然存在之可能突變外均一致。單株抗體為高度特異性的，針對單個抗原位點。此外，與通常包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑相比，各單株抗體針對抗原上之單個決定子。因此，單株抗體之樣品可結合於抗原上之相同抗原決定基。修飾語「單株」指示如自實質上均質之抗體群體獲得的抗體特徵，且不應視為需要藉由任何特定方法產生抗體。舉例而言，單株抗體可藉由首先由Kohler及Milstein, 1975, Nature 256:495描述之雜交瘤法製備，或可藉由諸如美國專利第4,816,567號中描述之重組DNA方法製備。單株抗體亦可自使用例如McCafferty等人, 1990, Nature 348:552-554中描

述之技術產生的噬菌體文庫分離。

【0062】 術語「CDR」表示如由熟習此項技術者根據至少一種鑑別方式所定義的互補決定區。在一些實施例中，CDR可根據Chothia編號方案、Kabat編號方案、Kabat與Chothia之組合、AbM定義、接觸定義及/或Kabat、Chothia、AbM及/或接觸定義之組合中的任一者定義。例示性CDR (CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3)出現在L1之胺基酸殘基24-34、L2之胺基酸殘基50-56、L3之胺基酸殘基89-97、H1之胺基酸殘基31-35B、H2之胺基酸殘基50-65及H3之胺基酸殘基95-102。(Kabat等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991))。AbM定義可包括例如L1之胺基酸殘基24-34、L2之胺基酸殘基50-56、L3之胺基酸殘基89-97、H1之胺基酸殘基H26-H35B、H2之胺基酸殘基50-58及H3之胺基酸殘基95-102上的CDR (CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3)。接觸定義可包括例如L1之胺基酸殘基30-36、L2之胺基酸殘基46-55、L3之胺基酸殘基89-96、H1之胺基酸殘基30-35、H2之胺基酸殘基47-58及H3之胺基酸殘基93-101上的CDR (CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3)。Chothia定義可包括例如L1之胺基酸殘基24-34、L2之胺基酸殘基50-56、L3之胺基酸殘基89-97、H1之胺基酸殘基26-32……34、H2之胺基酸殘基52-56及H3之胺基酸殘基95-102上的CDR (CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3)。CDR亦可如任一或多個附圖中所示來提供。除V_H中之CDR1外，CDR一般包含形成高變環之胺基酸殘基。抗體內之多個CDR可藉由其適當數字及鏈類型表示為(包括不限於)：

a) CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；b) CDRL1、CDRL2、CDRL3、CDRH1、CDRH2及CDRH3；c) LCDR-1、LCDR-2、LCDR-3、HCDR-1、HCDR-2及HCDR-3；或d) LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2及HCDR3；等等。在本文中使用術語「CDR」亦涵蓋HVR或「高變區」，包括高變環。例示性高變環出現在胺基酸殘基26-32 (L1)、50-52 (L2)、91-96 (L3)、26-32 (H1)、53-55 (H2)及96-101 (H3)。(Chothia及Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))

【0063】 如本文所用之術語「重鏈可變區」係指包含至少三個重鏈CDR之區域。在一些實施例中，重鏈可變區包括三個CDR及至少FR2及FR3。在一些實施例中，重鏈可變區包括至少重鏈HCDR1、構架(FR) 2、HCDR2、FR3及HCDR3。在一些實施例中，重鏈可變區亦包含FR1之至少一部分及/或FR4之至少一部分。

【0064】 如本文所用之術語「重鏈恆定區」係指包含至少三個重鏈恆定域C_H1、C_H2及C_H3之區域。當然，除非另外表示，否則結構域內之非功能改變性缺失及改變涵蓋在術語「重鏈恆定區」範疇內。非限制性例示性重鏈恆定區包括γ、δ及α。非限制性例示性重鏈恆定區亦包括ε及μ。各重鏈恆定區對應於抗體同型。舉例而言，包含γ恆定區之抗體為IgG抗體，包含δ恆定區之抗體為IgD抗體，且包含α恆定區之抗體為IgA抗體。此外，包含μ恆定區之抗體為IgM抗體，且包含ε恆定區之抗體為IgE抗體。某些同型可進一步再分成子類。舉例而言，IgG抗體包括(但不限於) IgG1 (包含γ_1恆定區)、IgG2 (包含γ_2恆定區)、IgG3 (包含γ_3恆定區)及IgG4 (包含γ_4恆定區)抗體；IgA抗體包括(但不限於) IgA1 (包含α_1恆定區)及IgA2 (包含α_2恆定區)抗體；且IgM抗體包括(但不限於) IgM1及IgM2。

【0065】 如本文所用之術語「重鏈」係指至少包含重鏈可變區，有或無前導序列之多肽。在一些實施例中，重鏈包含重鏈恆定區之至少一部分。如本文所用之術語「全長重鏈」係指包含重鏈可變區及重鏈恆定區，有或無前導序列之多肽。

【0066】 如本文所用之術語「輕鏈可變區」係指包含至少三個輕鏈CDR之區域。在一些實施例中，輕鏈可變區包括三個CDR及至少FR2及FR3。在一些實施例中，輕鏈可變區包括至少輕鏈LCDR1、構架(FR)2、LCDR2、FR3及LCDR3。舉例而言，輕鏈可變區可包含輕鏈CDR1、構架(FR)2、CDR2、FR3及CDR3。在一些實施例中，輕鏈可變區亦包含FR1之至少一部分及/或FR4之至少一部分。

【0067】 如本文所用之術語「輕鏈恆定區」係指包含輕鏈恆定域C_L之區域。非限制性例示性輕鏈恆定區包括λ及κ。當然，除非另外表示，否則結構域內之非功能改變性缺失及改變涵蓋在術語「輕鏈恆定區」範疇內。

【0068】 如本文所用之術語「輕鏈」係指至少包含輕鏈可變區，有或無前導序列之多肽。在一些實施例中，輕鏈包含輕鏈恆定區之至少一部分。如本文所用之術語「全長輕鏈」係指包含輕鏈可變區及輕鏈恆定區，有或無前導序列之多肽。

【0069】 出於本文中之目的，「接受體構架」為包含如以下定義，來源於人類免疫球蛋白構架或人類一致構架之輕鏈可變域(V_L)構架或重鏈可變域(V_H)構架之胺基酸序列的構架。來源於人類免疫球蛋白構架或人類一致構架之接受體人類構架可包含與其相同之胺基酸序列，或其可含有胺基酸序列改變。在一些實施例中，胺基酸改變數目為10個或更少、9個或

更少、8個或更少、7個或更少、6個或更少、5個或更少、4個或更少、3個或更少或者2個或更少。在一些實施例中，V_L接受體人類構架之序列與V_L人類免疫球蛋白構架序列或人類一致構架序列一致。

【0070】「親和力」係指分子(例如抗體)之單個結合位點與其結合搭配物(例如抗原)之間的非共價相互作用之總和的強度。分子X對其搭配物Y之親和力一般可由解離常數(K_D)表示。親和力可藉由本領域中已知之常見方法(諸如ELISA K_D、KinExA、生物膜層干涉技術(bio-layer interferometry，BLI)及/或表面電漿子共振裝置(諸如BIAcore®裝置)，包括本文所述之方法量測。

【0071】如本文所用之術語「K_D」係指抗體-抗原相互作用之平衡解離常數。

【0072】在一些實施例中，抗體之「K_D」、「K_d」、「Kd」或「Kd值」藉由使用表面電漿子共振分析，使用BIACORE®-2000或BIACORE®-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, N.J.)，在25℃下，利用固定抗原CM5晶片，在約10個反應單元(RU)下量測。簡言之，將羧甲基化右旋糖酐生物感測器晶片(CM5，BIACORE, Inc.)根據供應商之說明書用N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)及N-羥基丁二醯亞胺(NHS)活化。抗原用10 mM乙酸鈉pH 4.8稀釋至5 μg/ml (約0.2 μM)，接著以5微升/分鐘之流速注射，以實現大約10個反應單元(RU)偶合蛋白。注射抗原之後，注射1 M乙醇胺以阻斷未反應之基團。為進行動力學量測，將多肽，例如全長抗體之連續稀釋液在具有0.05% TWEEN-20™界面活性劑(PBST)之PBS中在25℃下以大約25微升/分鐘之流速注射。使用簡單一對一朗繆爾結合模型(BIACORE®評估軟體3.2版)，藉由同時擬

合締合及解離感應圖，來計算締合速率(k_{on})及離解速率(k_{off})。平衡解離常數(K_d)計算為比率k_{off}/k_{on}。參見例如Chen等人, *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999)。若藉由上述表面電漿子共振分析，締合速率超過10^6 $M^{-1}s^{-1}$，則締合速率可藉由使用螢光淬滅技術測定，該技術在25℃下20 nM PBS中之抗-抗原抗體，pH 7.2中在遞增濃度之抗原存在下量測之螢光發射強度之增加或減少(激發= 295 nm；發射= 340 nm，16 nm帶通)，如在分光計，諸如裝備截流之分光光度計(Aviv Instruments)或8000系列SLM-AMINCO™分光光度計(ThermoSpectronic)中，利用攪拌比色皿來量測。

【0073】 在一些實施例中，該兩個值(例如K_d值)之間的差實質上相同，例如小於約50%、小於約40%、小於約30%、小於約20%及/或小於約10%，隨參考/比較值而變。

【0074】 在一些實施例中，該兩個值(例如K_d值)之間的差實質上不同，例如超過約10%、超過約20%、超過約30%、超過約40%及/或超過約50%，隨參考/比較分子之值而變。

【0075】 「表面電漿子共振」表示藉由在生物感測器矩陣內，例如使用BIAcore™系統(BIAcore International AB, GE Healthcare公司, Uppsala, Sweden及Piscataway, N.J.)偵測蛋白質濃度之改變，允許分析即時生物特異性相互作用的光學現象。關於進一步描述，參見Jonsson等人(1993) *Ann. Biol. Clin.* 51:19-26。

【0076】 「生物膜層干涉技術」係指一種分析自生物感測器尖端上之固定蛋白質層及內反射層反射之光的干涉圖的光學分析技術。結合於生物感測器尖端之分子數目的變化引起干涉圖的變化，可即時量測。用於生物膜層干涉技術之非限制性例示性裝置為ForteBio Octet® RED96系統

(Pall Corporation)。參見例如Abdiche等人, 2008, *Anal. Biochem.* 377: 209-277。

【0077】 如本文所用之術語「k_{on}」係指抗體與抗原締合之速率常數。具體而言，使用IgG (二價)與單價PD-1抗原量測速率常數(k_{on}及k_{off})及平衡解離常數。「K_{on}」、「k_{on}」、「締合速率常數」或「ka」在本文中可互換使用。該值指示結合蛋白與其標靶抗原之結合速率，或抗體與抗原之間的複合物形成速率，如下等式所示：

抗體(「Ab」)+抗原(「Ag」)→Ab-Ag。

如本文所用之術語「k_{off}」係指抗體自抗體/抗原複合物解離之速率常數。k_{off}亦表示為「K_{off}」或「解離速率常數」。此值指示抗體自其標靶抗原之解離速率或Ab-Ag複合物隨時間推移分離成游離抗體及抗原，如下等式所示：

Ab+Ag←Ab-Ag。

【0078】 術語「生物活性」係指分子之任一或多種生物性質(無論如在活體內發現天然存在，還是藉由重組方式提供或啟動)。生物性質包括(但不限於)結合受體、誘發細胞增殖、抑制細胞生長、誘發其他細胞介素、誘發細胞凋亡及酶活性。在一些實施例中，PD-1蛋白之生物活性包括例如促進抗原特異性T細胞之細胞凋亡、減少調節性T (Treg)細胞之細胞凋亡、抑制T細胞活化、抑制T細胞增殖及促進T細胞無能或耗盡。

【0079】 「親和力成熟」抗體係指與不具有一或多個改變之親本抗體相比，在一或多個CDR中具有此類改變的抗體，此類改變改善抗原抗體之親和力。

【0080】 如本文所用之「嵌合抗體」係指其中重鏈及/或輕鏈之一部

分來源於特定來源或物種，而重鏈及/或輕鏈之其餘部分的至少一部分來源於不同來源或物種的抗體。在一些實施例中，嵌合抗體係指包含至少一個來自第一物種(諸如小鼠、大鼠、食蟹獼猴等)之可變區及至少一個來自第二物種(諸如人類、食蟹獼猴等)之恆定區的抗體。在一些實施例中，嵌合抗體包含至少一個小鼠可變區及至少一個人類恆定區。在一些實施例中，嵌合抗體包含至少一個食蟹獼猴可變區及至少一個人類恆定區。在一些實施例中，嵌合抗體之所有可變區來自第一物種且嵌合抗體之所有恆定區來自第二物種。嵌合構築體亦可為功能性片段，如上所述。

【0081】 如本文所用之「人類化抗體」係指其中非人類可變區之構架區中之至少一個胺基酸經來自人類可變區之對應胺基酸替換的抗體。在一些實施例中，人類化抗體包含至少一個人類恆定區或其片段。在一些實施例中，人類化抗體為抗體片段，諸如Fab、scFv、$(Fab')_2$等等。術語人類化亦表示作為嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白鏈或其片段(諸如Fv、Fab、Fab'、$F(ab')_2$或抗體之其他抗原結合子序列)的含有非人類免疫球蛋白之最小序列的非人類(例如鼠科)抗體之形式。人類化抗體可包括其中來自接受者之互補決定區(CDR)之殘基經來自諸如小鼠、大鼠或兔之具有所需特異性、親和力及能力之非人類物種的CDR之殘基(供體抗體)取代的人類免疫球蛋白(接受者抗體)。在一些情況下，人類免疫球蛋白之Fv構架區(FR)殘基經對應非人類殘基替代。此外，人類化抗體可包含既未在接受者抗體中發現，亦未在輸入CDR或構架序列中發現，且包括以進一步改善及優化抗體效能的殘基。一般而言，人類化抗體可實質上包含至少一個及通常兩個可變域的全部，其中全部或實質上全部CDR區對應於非人類免疫球蛋白之CDR區且全部或實質上全部FR區為人類免疫球蛋白一致序列之FR。在

一些實施例中，人類化抗體亦可包含至少一部分免疫球蛋白恆定區或結構域(Fc)，通常人類免疫球蛋白之恆定區或結構域。人類化抗體之其他形式具有一或多個相對於原始抗體改變之CDR (CDR L1、CDR L2、CDR L3、CDR H1、CDR H2及/或CDR H3)，亦稱為「來源於」來自原始抗體之一或多個CDR的一或多個CDR。如所瞭解，人類化序列可藉由其主要序列鑑別且不一定表示產生抗體之過程。

【0082】 如本文所用之「CDR移植抗體」係指其中第一(非人類)物種之一或多個互補決定區(CDR)移植至第二(人類)物種之構架區(FR)的人類化抗體。

【0083】 如本文所用之「人類抗體」涵蓋在人類中產生之抗體；在包含人類免疫球蛋白基因之非人類動物，諸如XenoMouse®小鼠中產生之抗體；及使用活體外方法，諸如噬菌體呈現選擇之抗體 (Vaughan等人, 1996, Nature Biotechnology, 14:309-314；Sheets等人, 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 95:6157-6162；Hoogenboom及Winter, 1991, J. Mol. Biol., 227:381；Marks等人, 1991, J. Mol. Biol., 222:581)，其中該抗體譜系係基於人類免疫球蛋白序列。術語「人類抗體」表示作為人類序列之序列種類。因此，該術語不表示產生該抗體之過程，而是相關序列之種類。

【0084】 「功能Fc區」具有天然序列Fc區之「效應功能」。例示性「效應功能」包括Fc受體結合；C1q結合；CDC；ADCC；吞噬作用；下調細胞表面受體(例如B細胞受體；BCR)等。此類效應功能一般需要Fc區與結合域(例如抗體可變域)組合且可使用多種分析評估。

【0085】 「天然序列Fc區」包含與在自然界中發現之Fc區之胺基酸

序列一致的胺基酸序列。天然序列人類Fc區包括天然序列人類IgG1 Fc區(非A及A異型)；天然序列人類IgG2 Fc區；天然序列人類IgG3 Fc區；及天然序列人類IgG4 Fc區；以及其天然存在之變異體。

【0086】「變異Fc區」包含與天然序列Fc區之不同之處在於至少一個胺基酸修飾的胺基酸序列。在一些實施例中，「變異Fc區」包含與天然序列Fc區之不同之處在於至少一個胺基酸修飾，然而保留天然序列Fc區之至少一個效應功能的胺基酸序列。在一些實施例中，與天然序列Fc區或親本多肽之Fc區相比，變異Fc區在天然序列Fc區中或親本多肽之Fc區中具有至少一個胺基酸取代，例如約一個至約十個胺基酸取代，且較佳約一個至約五個胺基酸取代。在一些實施例中，本文中之變異Fc區將具有與天然序列Fc區及/或親本多肽之Fc區至少約80%序列一致性、至少約90%序列一致性、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性。

【0087】「Fc受體」或「FcR」描述結合於抗體之Fc區之受體。在一些實施例中，FcγR為天然人類FcR。在一些實施例中，FcR為結合IgG抗體之受體(γ受體)，且包括FcγRI、FcγRII及FcγRIII子類之受體，包括彼等受體之對偶基因變異體及交替剪接形式。FcγRII受體包括FcγRIIA(「活化受體」)及 FcγRIIB (「抑制受體」)，該等受體具有主要不同在於胞質區段之類似胺基酸序列。活化受體FcγRIIA在其胞質區段中含有基於免疫受體酪胺酸之活化基元(ITAM)，抑制受體FcγRIIB在其胞質區段中含有基於免疫受體酪胺酸之抑制基元(ITIM)。(參見例如Daeron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997))。FcR在例如以下中評述：Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991)；Capel等人, *Immunomethods* 4:25-

34 (1994)；及de Haas等人, *J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41 (1995)。本文中術語「FcR」涵蓋其他FcR，包括待在將來鑑別之FcR。

【0088】 術語「Fc受體」或「FcR」亦包括新生受體FcRn，其負責將母體IgG轉移至胎兒(Guyer等人, *J. Immunol.* 117:587 (1976)及Kim等人, *J. Immunol.* 24:249 (1994))及調節免疫球蛋白之體內平衡。已知量測與FcRn之結合的方法(參見例如Ghetie及Ward., *Immunol. Today* 18(12):592-598 (1997)；Ghetie等人, *Nature Biotechnology*, 15(7):637-640 (1997)；Hinton等人, *J. Biol. Chem.* 279(8):6213-6216 (2004)；WO 2004/92219 (Hinton等人)。

【0089】 「效應功能」係指可歸因於抗體之Fc區的生物活性，其隨抗體同型而變。抗體效應功能之實例包括：Clq結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；下調細胞表面受體(例如B細胞受體)；及B細胞活化。

【0090】 「人類效應細胞」為表現一或多種FcR且執行效應功能之白血球。在一些實施例中，該等細胞表現至少FcγRIII且執行ADCC效應功能。介導ADCC之人類白血球之實例包括周圍血液單核細胞(PBMC)、自然殺手(NK)細胞、單核細胞、細胞毒性T細胞及嗜中性白血球。效應細胞可自天然來源，例如自血液分離。

【0091】 「抗體依賴性細胞介導之細胞毒性」或「ADCC」係指一種細胞毒性形式，其中結合至某些細胞毒性細胞(例如NK細胞、嗜中性白血球及巨噬細胞)上存在之Fc受體(FcR)的分泌Ig使此等細胞毒性效應細胞能夠特異性結合於載有抗原之靶細胞且隨後用細胞毒素殺死靶細胞。用於介導ADCC之初級細胞NK細胞僅僅表現FcγRIII，而單核細胞表現

FcγRI、FcγRII及 FcγRIII。造血細胞上之FcR表現概括在Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991)第464頁表3中。為評估相關分子之ADCC活性，可進行活體外ADCC分析法，諸如美國專利第5,500,362號或第5,821,337號或美國專利第6,737,056號(Presta)中所述之分析法。適用於此類分析法之效應細胞包括PBMC及NK細胞。或者或另外，相關分子之ADCC活性可在活體內評估，例如在動物模型，諸如Clynes等人 *Proc. Natl. Acad. Sci.(USA)* 95:652-656 (1998)中揭示之動物模型中評估。具有改變Fc區胺基酸序列(具有變異Fc區之多肽)及ADCC活性增加或減少的額外多肽變異體描述於例如美國專利第7,923,538號及美國專利第7,994,290號中。

【0092】「補體依賴性細胞毒性」或「CDC」係指在補體存在下靶細胞之溶解。經典補體途徑之活化由補體系統之第一組分(C1q)結合於與同源抗原結合之抗體(適當子類)開始。為評估補體活化，可執行CDC分析法，例如如Gazzano-Santoro等人, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)中所述。具有改變Fc區胺基酸序列(具有變異Fc區之多肽)及C1q結合能力增加或減少的多肽變異體描述於例如美國專利第6,194,551 B1號、美國專利第7,923,538號、美國專利第7,994,290號及WO 1999/51642中。亦參見例如Idusogie等人, *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)。

【0093】具有「改變」FcR結合親和力或ADCC活性之多肽變異體為與親本多肽或者包含天然序列Fc區之多肽相比，FcR結合活性及/或ADCC活性增強或減少之多肽變異體。「顯示與FcR結合增加」之多肽變異體以比親本多肽更佳之親和力結合至少一種FcR。「顯示與FcR結合減少」之多肽變異體以比親本多肽更低之親和力結合至少一種FcR。顯示與

FcR之結合減少的此類變異體可幾乎不與FcR結合，例如與天然序列IgG Fc區相比，0-20%與FcR結合。

【0094】「在人類效應細胞存在下比親本抗體更有效地介導抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)」的多肽變異體為當用於分析法中之多肽變異體及親本抗體之量實質上相同時在活體外或活體內更有效地介導ADCC的多肽變異體。一般而言，將使用如本文中揭示之活體外ADCC分析法鑑別此類變異體，但涵蓋用於例如在動物模型等中測定ADCC活性之其他分析法或方法。

【0095】如本文所用之術語「實質上類似」或「實質上相同」表示兩個或更多個數值之間足夠高程度之類似性，使得熟習此項技術者將認為兩個或更多個值之間的差異在藉由該值量測之生物學特徵之背景下幾乎沒有生物學及/或統計顯著性。在一些實施例中，兩個或更多個實質上類似值相差至多約5%、10%、15%、20%、25%或50%中之任一個。

【0096】如本文所用之片語「實質上不同」表示兩個或更多個數值之間足夠高程度之差異，使得熟習此項技術者將認為兩個或更多個值之間的差異在藉由該值量測之生物學特徵之背景下具有統計顯著性。在一些實施例中，兩個實質上不同數值相差超過10%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%或100%中之任一個。

【0097】如本文所用之片語「實質上減少」表示數值與參考數值之間足夠高程度之減少，使得熟習此項技術者將認為該兩個值之間的差異在藉由該等值量測之生物學特徵之背景下具有統計顯著性。在一些實施例中，與參考值相比，實質上減少數值減少超過約10%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%或100%中之任

一個。

【0098】 術語「前導序列」係指位於多肽之N端，促進多肽自哺乳動物細胞分泌的胺基酸殘基序列。前導序列可在多肽自哺乳動物細胞輸出後裂解，形成成熟蛋白質。前導序列可為天然或合成的，且其可與其附接之蛋白質異源或同源。

【0099】 「天然序列」多肽包含具有與在自然界中發現之多肽相同之胺基酸序列的多肽。因此，天然序列多肽可具有來自任何哺乳動物之天然存在之多肽的胺基酸序列。此類天然序列多肽可自自然界中分離或可藉由重組或合成方式產生。術語「天然序列」多肽特別涵蓋多肽之天然存在之截短或分泌形式(例如細胞外域序列)、天然存在之變異形式(例如交替剪接形式)及多肽之天然存在之對偶基因變異體。

【0100】 多肽「變異體」意謂在比對序列及必要時引入間隙以實現最大序列一致性百分比之後且不考慮任何保守性取代為序列一致性之一部分，與天然序列多肽具有至少約80%胺基酸序列一致性之生物活性多肽。此類變異體包括例如其中在多肽之N端或C端添加或缺失一或多個胺基酸殘基的多肽。在一些實施例中，變異體將具有至少約80%胺基酸序列一致性。在一些實施例中，變異體將具有至少約90%胺基酸序列一致性。在一些實施例中，變異體與天然序列多肽將具有至少約95%胺基酸序列一致性。

【0101】 如本文所用，相對於肽、多肽或抗體序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」及「同源性」定義為在比對序列及必要時引入間隙以實現最大序列一致性百分比之後且不考慮任何保守性取代作為序列一致性之一部分，候選序列中與特定肽或多肽序列中之胺基酸殘基一致的胺基酸

殘基之百分比。可根據本領域技能內之多種方式，使用公眾可獲得之電腦軟體，諸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或MEGALIGN™ (DNASTAR)軟體，實現比對，以確定胺基酸序列一致性百分比。本領域之技術人員可確定用於量測比對之適當參數，包括實現在比較之全長序列上最大比對所需之任何算法。

【0102】 胺基酸取代可包括但不限於多肽中之一個胺基酸經另一胺基酸置換。例示性取代展示於表1中。胺基酸取代可引入相關抗體中，且針對所需活性，例如保留/提高抗原結合、減少免疫原性或提高ADCC或CDC，篩選產物。

表1

原始殘基	例示性取代
Ala (A)	Val；Leu；Ile
Arg (R)	Lys；Gln；Asn
Asn (N)	Gln；His；Asp、Lys；Arg
Asp (D)	Glu；Asn
Cys (C)	Ser；Ala
Gln (Q)	Asn；Glu
Glu (E)	Asp；Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn；Gln；Lys；Arg
Ile (I)	Leu；Val；Met；Ala；Phe；正白胺酸
Leu (L)	正白胺酸；Ile；Val；Met；Ala；Phe
Lys (K)	Arg；Gln；Asn

Met (M)	Leu；Phe；Ile
Phe (F)	Trp；Leu；Val；Ile；Ala；Tyr
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Val；Ser
Trp (W)	Tyr；Phe
Tyr (Y)	Trp；Phe；Thr；Ser
Val (V)	Ile；Leu；Met；Phe；Ala；正白胺酸

【0103】 胺基酸可根據常見側鏈性質分組：

(1) 疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

(2) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

(3) 酸性：Asp、Glu；

(4) 鹼性：His、Lys、Arg；

(5) 影響鏈取向之殘基：Gly、Pro；

(6) 芳族：Trp、Tyr、Phe。

【0104】 非保守性取代將需要此等類別之一的成員換成另一類別。

【0105】 術語「載體」用於描述可經工程改造以含有選殖多核苷酸之多核苷酸或可在宿主細胞中繁殖之多核苷酸。載體可包括以下元件中之一或多個：複製起點、調節相關多肽之表現之一或多個調節序列(諸如啟動子及/或強化子)及/或一或多個可選擇標記物基因(諸如抗生素抗性基因及可用於比色分析之基因，例如β-半乳糖苷酶)。術語「表現載體」係指用於在宿主細胞中表現相關多肽之載體。

【0106】 「宿主細胞」係指可為或已成為載體或分離多核苷酸之接

受者的細胞。宿主細胞可為原核細胞或真核細胞。例示性真核細胞包括哺乳動物細胞，諸如靈長類動物或非靈長類動物細胞；真菌細胞，諸如酵母；植物細胞；及昆蟲細胞。非限制性例示性哺乳動物細胞包括(但不限於) NSO細胞、PER.C6®細胞(Crucell)及293及CHO細胞以及其衍生物，分別諸如293-6E及DG44細胞。宿主細胞包括單個宿主細胞之後代，且由於天然、偶然或故意突變，後代可無需與原始親本細胞完全一致(形態學或基因組DNA互補)。宿主細胞包括在活體內用本文提供之多核苷酸轉染的細胞。

【0107】 如本文所用之術語「分離」係指分子已與在自然界中通常發現伴隨其或產生其之至少一些組分分開。舉例而言，當多肽與產生其之細胞之至少一些組分分開時，稱其為「分離」。在表現之後細胞分泌多肽的情況下，將含有多肽之上清液自產生其之細胞物理分開視為「分離」多肽。類似地，當多核苷酸並非通常在自然界中發現之較大多核苷酸(諸如在DNA多核苷酸情況下基因組DNA或粒線體DNA)之一部分時或在與產生其之細胞之至少一些組分分開時，例如在RNA多核苷酸的情況下，多核苷酸稱為「分離」。因此，宿主細胞內之載體中所含之DNA多核苷酸可稱為「分離」。

【0108】 術語「個體」或「受試者」可在本文中互換使用，係指動物；例如哺乳動物。在一些實施例中，提供治療哺乳動物之方法，該等哺乳動物包括(但不限於)人類、齧齒動物、猿、貓科動物、犬科動物、馬科動物、牛類動物、豬科動物、綿羊、山羊、哺乳動物實驗動物、哺乳動物家畜、哺乳動物運動動物及哺乳動物寵物。在一些實例中，「個體」或「受試者」係指需要治療疾病或病症之個體或受試者。在一些實施例中，

接受治療之受試者可為患者，表示受試者已鑑別為患有治療相關病症或處於感染病症之足夠風險下。

【0109】 如本文所用之「疾病」或「病症」係指需要及/或意欲治療之病狀。

【0110】 如本文所用之「癌症」及「腫瘤」為可互換術語，係指動物中之任何異常細胞或組織生長或增殖。如本文所用，術語「癌症」及「腫瘤」涵蓋實體及血液/淋巴癌症且亦涵蓋惡性、癌前及良性生長，諸如發育異常。癌症之實例包括但不限於癌瘤、淋巴瘤、胚細胞瘤、肉瘤及白血病。此類癌症之更特定非限制性實例包括鱗狀細胞癌、小細胞肺癌、垂體癌、食道癌、星形細胞瘤、軟組織肉瘤、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺鱗狀癌、腹膜癌、肝細胞癌、胃腸癌、胰臟癌、神經膠質母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝癌、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌或子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌、腎癌、肝癌、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌、腦癌、子宮內膜癌、睪丸癌、膽管癌、膽囊癌、胃癌、黑色素瘤、間皮瘤及各種類型頭頸部癌。

【0111】 如本文所用，「治療」為一種用於獲得有益或所需臨床結果之方法。如本文所用，「治療」涵蓋針對包括人類之哺乳動物中的疾病，治療劑之任何投與或施加。出於本發明之目的，有益或所需臨床結果包括(但不限於)以下任一或多種：減輕一或多種症狀、降低疾病程度、預防或延遲疾病擴散(例如轉移，例如轉移至肺或淋巴結)、預防或延遲疾病復發、延遲或減緩疾病進展、改善疾病病況、抑制疾病或疾病進展、抑制或減緩疾病或其進展、阻止其發展及症狀緩解(無論部分還是整體)。「治療」亦涵蓋減少增生性疾病之病理性結果。本文提供之方法涵蓋任一或多

種此等治療態樣。根據上述，術語治療無需百分百除去病症之所有態樣。

【0112】「改善」意謂與未投與抗PD-1抗體相比，一或多種症狀減輕或好轉。「改善」亦包括症狀持續時間縮短或減少。

【0113】在癌症背景下，術語「治療」包括以下任一個或全部：抑制癌細胞生長、抑制癌細胞複製、減輕整個腫瘤負荷及改善與疾病有關之一或多種症狀。

【0114】術語「生物樣品」意謂一些來自活物或從前為活物的物質。此類物質包括(但不限於)血液(例如全血)、血漿、血清、尿、羊水、滑液、內皮細胞、白血球、單核細胞、其他細胞、器官、組織、骨髓、淋巴結及脾。

【0115】具有「升高含量之PD-1」或「表現升高含量之PD-1」或「PD-1^{高}」的樣品意謂PD-1之含量使得熟習此項技術者將斷定癌症可用抗PD-1療法，諸如本文提供之抗體治療。在一些實施例中，「升高含量之PD-1」為其中腫瘤樣品內1%細胞展示PD-1染色之含量。在一些實施例中，關於PD-1之「高含量」為1%或更多染色，例如腫瘤樣品內1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%細胞展示染色。在一些實施例中，PD-1含量可藉由顯色IHC或免疫螢光IHC(Aqua評分)量測。

【0116】「表現PD-1」或具有「PD-1陽性染色」或「PD-1陽性」之樣品意謂樣品中1%或更多細胞展示PD-1染色。在一些實施例中，PD-1陽性之樣品顯示至少弱、中度及/或強細胞染色(基於PD-1之膜表現)。具有中度或強PD-1細胞染色之樣品亦視為「PD-1^{高}」。

【0117】具有「低含量之PD-L1」或「表現低含量之PD-L1」或

「PD-L1^{低}」的樣品意謂PD-L1含量低於通常指示癌症用PD-1療法治療之閾值表現含量。在一些實施例中，「低含量之PD-L1」為其中腫瘤中少於5%細胞展示PD-L1膜染色之含量。在一些實施例中，關於PD-L1之「低含量」為腫瘤細胞少於5%染色，例如4%、3%、2%、1%或0%展示染色。在一些實施例中，PD-L1含量可藉由顯色IHC或免疫螢光IHC (Aqua評分)量測。未表現可偵測之PD-L1的樣品亦可稱為「表現低含量PD-L1」。因此，術語「低」內涵蓋不可偵測之PD-L1。

【0118】 具有「升高含量之PD-L1」或「表現升高含量之PD-L1」或「PD-L1^{高}」的樣品意謂PD-L1之含量使得熟習此項技術者將斷定癌症可用一種PD-1療法治療。在一些實施例中，「升高含量之PD-L1」為腫瘤中50%細胞或更多具有PD-L1膜染色，例如腫瘤之50%、60%、70%、80%、90%或100%細胞展示膜染色。在一些實施例中，PD-L1含量可藉由顯色IHC或免疫螢光IHC (AQUA評分)量測。

【0119】 「表現PD-L1」或具有「PD-L1陽性染色」或「PD-L1陽性」之樣品意謂樣品中1%或更多細胞具有PD-L1膜染色。在一些實施例中，PD-L1陽性之樣品顯示至少弱、中度及/或強細胞染色(基於PD-L1之膜表現)。

【0120】 「缺乏PD-L1表現」或具有「PD-L1陰性染色」或「PD-L1陰性」之樣品意謂藉由IHC，諸如顯色IHC或免疫螢光IHC (Aqua評分)，在樣品之細胞表面上未偵測到PD-L1表現。PD-L1陰性樣品亦被認為係「PD-L1^{低}」。

【0121】 在一些實施例中，可以採用任何測量PD-L1含量的方法。在一些實施例中，此可包括使用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx測試(Dako,

Inc., Carpinteria, CA)，該測試為經臨床證實且經FDA批准的用於評估NSCLC中之PD-L1表現之測試。PD-L1 IHC 22C3 pharmDx為一種定性免疫組織化學分析，其使用單株小鼠抗PD-L1抗體(純系22C3)，其可用於偵測福爾馬林固定之石蠟包埋(FFPE)之非小細胞肺癌(NSCLC)組織中的PD-L1蛋白質。分析可在Autostainer Link 48系統上進行並使用EnVision FLEX系統目測。PD-L1蛋白質表現使用腫瘤比例分數(TPS)來鑑定，腫瘤比例分數為展示部分或完整膜染色之活腫瘤細胞之百分比。在一些實施例中，若TPS≥1%活腫瘤細胞展現任何強度之膜染色，則認為試樣係PD-L1陽性。在一些實施例中，若TPS≥50%活腫瘤細胞展現任何強度之膜染色，則認為試樣係PD-L1^{高}。指示PD-L1 IHC 22C3 pharmDx有助於鑑別用KEYTRUDA®(喹羅珠單抗)治療之NSCLC患者。關於評分系統及對喹羅珠單抗之反應的額外細節描述於Garon等人(N Engl J Med 2015;372:2018-28)之論文中。

【0122】 術語「對照物」係指已知不含分析物(「陰性對照物」)或含有分析物(「陽性對照物」)之組合物。陽性對照物可包含已知濃度之分析物。「對照物」、「陽性對照物」及「校準物」在本文中可互換使用，係指包含已知濃度之分析物的組合物。「陽性對照物」可以用於確定分析效能特徵且為試劑(例如分析物)完整性之有用指示劑。

【0123】 「預定截止」及「預定水準」一般係指藉由相對於預定截止/水準，比較分析結果，用於評估診斷/預後/治療功效結果的分析截止值，其中預定截止/水準已與多種臨床參數(例如疾病嚴重程度、進展/無進展/好轉等)相聯或有關。雖然本發明可提供例示性預定水準，但熟知截止值可視免疫分析性質(例如採用之抗體等)而變化。本領域一般技術人員完

全能夠針對其他免疫分析來修改本文中的揭示內容，以基於本發明獲得彼等其他免疫分析之免疫分析特定截止值。雖然預定截止/含量的精確值可在分析之間變化，但如本文所述之相關性(若存在)一般可適用。

【0124】 術語「抑制(inhibition或inhibit)」係指任何表型特徵之減少或停止或該特徵之發生率、程度或可能性的降低或停止。「減少」或「抑制」係指與參考相比降低、減少或阻止活性、功能及/或量。在一些實施例中，「減少」或「抑制」意謂能夠引起整體減少20%或更大。在一些實施例中，「減少」或「抑制」意謂能夠引起整體減少50%或更大。在一些實施例中，「減少」或「抑制」意謂能夠引起整體減少75%、85%、90%、95%或更大。在一些實施例中，在一段時間內，相對於相同時段內的對照劑量(諸如安慰劑)，抑制或減少以上指示的量。如本文所用之「參考」係指用於達成比較目的之任何樣品、標準或含量。可自健康及/或未患病樣品獲得參考。在一些實例中，參考可自未處理樣品獲得。在一些實例中，參考自受試個體之未患病、未處理樣品獲得。在一些實例中，參考自一或多個並非受試者或患者之健康個體獲得。

【0125】 如本文所用，「延遲疾病發展」意謂延遲、阻礙、減緩、推遲、穩定、抑制及/或延緩疾病(諸如癌症)之發展。此延遲可具有變化之時間長度，視病史及/或治療之個體而定。如本領域的技術人員顯而易見，當個體未發展疾病時，足夠或顯著延遲實際上可涵蓋預防。舉例而言，可延遲晚期癌症，諸如轉移之發展。

【0126】 如本文所用之「預防」包括在可能易患疾病但尚未診斷患有疾病之受試者中相對於疾病之發生或復發進行預防。除非另作說明，否則術語「減少」、「抑制」或「預防」不表示或需要一直完全預防。

【0127】 如本文所用，「抑制」功能或活性係與除相關狀態或參數外之其他相同狀態相比，或替代地，與另一狀態相比，減少功能或活性。舉例而言，與不存在抗體下腫瘤之生長速率相比，抑制腫瘤生長之抗體減小腫瘤之生長速率。

【0128】 物質/分子、促效劑或拮抗劑之「治療有效量」可根據諸如個體之疾病病況、年齡、性別及體重以及物質/分子、促效劑或拮抗劑在個體中引起所需反應之能力的因素而變化。治療有效量亦為治療有益作用勝過物質/分子、促效劑或拮抗劑之任何有毒或不利影響的量。治療有效量可分一或多次投與來遞送。治療有效量係指在實現所需治療及/或預防結果必需的劑量及時段下有效的量。

【0129】 「預防有效量」係指在實現所需預防結果必需的劑量及時段下有效的量。通常但不一定，因為預防劑量在發病前或在疾病早期用於受試者，所以預防有效量將小於治療有效量。

【0130】 術語「醫藥調配物」及「醫藥組合物」係指為使活性成分之生物活性有效而呈此類形式且不含對調配物將投與之受試者具有不可接受之毒性的額外組分的製劑。此類調配物可無菌。

【0131】 「醫藥學上可接受之載劑」係指本領域中習知用於治療劑以一起構成用於投與受試者之醫藥組合物的無毒固體、半固體或液體填充劑、稀釋劑、囊封材料、調配助劑或載劑。醫藥學上可接受之載劑在所採用劑量及濃度下對接受者無毒性，且與調配物之其他成分相容。醫藥學上可接受之載劑適於所採用之調配物。

【0132】 「無菌」調配物係防腐的，或實質上不含活微生物及其孢子。

【0133】術語「IDO抑制劑」係指能夠抑制吲哚胺2,3-加雙氧酶(IDO)之活性，從而逆轉IDO介導之免疫抑制的藥劑。IDO抑制劑可抑制IDO1及/或IDO2 (INDOL1)。IDO抑制劑可為可逆或不可逆IDO抑制劑。「可逆IDO抑制劑」係可逆地抑制催化位點或者非催化位點之IDO酶活性的化合物，且「不可逆IDO抑制劑」係藉由與酶形成共價鍵而不可逆地抑制IDO酶活性的化合物。非限制性例示性IDO抑制劑包括碘西莫德(Indoximod)(New Link Genetics)、INCB024360 (Incyte Corp.)、1-甲基-D-色胺酸(New Link Genetics)及GDC-0919 (Genentech, Inc.)。

【0134】「嵌合抗原受體T細胞療法」或「CAR-T療法」係指包含經基因修飾以表現識別腫瘤細胞所表現之抗原之受體的T細胞的治療劑。抗原可為腫瘤特異性表現之抗原或癌細胞與健康組織表現之抗原。在一些實施例中，CAR-T療法為過繼性CAR-T療法，其中移出患者T細胞且進行修飾以表現嵌合抗原受體，接著返回患者。參見例如Dai等人, 2016, *J Natl Cancer Inst*, 108 (7): djv439, doi: 10.1093/jnci/djv439；Gill等人, 2015, *Blood Rev*, pii: S0268-960X(15)00080-6, doi: 10.1016/j.blre.2015.10.003；Gill等人, 2015, *Immunol Rev*, 263(1):68-89. doi: 10.1111/imr.12243。

【0135】與「一或多種其他治療劑組合」投與包括同時(併發)及以任何次序連續或先後投與。

【0136】術語「並行」在本文中用於指如下投與兩種或更多種治療劑，其中投與之至少一部分在時間上重疊或一種治療劑之投與在相對於另一治療劑之投與的短時間內。舉例而言，投與兩種或更多種治療劑，時間相隔至多約特定分鐘數。

【0137】 術語「依次」在本文中用於指兩種或更多種治療劑如下投與，其中一或多種藥劑之投與在停止一或多種其他藥劑投與之後繼續，或其中在投與一或多種其他藥劑前開始投與一或多種藥劑。舉例而言，投與兩種或更多種治療劑，時間相隔超過約特定分鐘數。

【0138】 如本文所用，「連同」係指除另一治療模態外之一種治療模態之投與。因而，「連同」係指一種治療模態在另一治療模態投與個體前、期間或之後投與。

【0139】 術語「包裝說明書」用於指照例包括在治療產品內之說明書，其含有有關適應症、用量、劑量、投與、組合療法、禁忌症及/或關於此類治療產品使用之警告的資訊。

【0140】 「製品」為包含至少一種試劑，例如用於治療疾病或病症(例如癌症)之藥劑或特異性偵測本文所述之生物標記物之探針的任何製造產品(例如包裝或容器)或套組。在一些實施例中，製造產品或套組呈用於進行本文所述之方法的單元推銷、分配或出售。

【0141】 術語「標記」及「可偵測標記」意謂附接於抗體或其分析物以使特定結合對之成員之間的反應(例如結合)可偵測之部分。特定結合對之標記成員稱為「可偵測標記」。因此，術語「標記結合蛋白」係指併有用於鑑別結合蛋白之標記的蛋白質。在一些實施例中，標記為可產生目測或儀器手段可偵測之信號的可偵測標記物，例如併入放射性標記之胺基酸或附接於可藉由標記抗生物素蛋白(例如含有可藉由光學或比色法偵測之螢光標記物或酶活性之抗生蛋白鏈菌素)偵測之生物素基部分之多肽。多肽標記之實例包括(但不限於)以下：放射性同位素或放射性核素(例如^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I、^{177}Lu、^{166}Ho或^{153}Sm)；發

色團、螢光標記(例如FITC、若丹明、鑭系元素磷光體)、酶標記(例如辣根過氧化物酶、螢光素酶、鹼性磷酸酶)；化學發光標記物；生物素基；由第二報導體識別之預定多肽抗原決定基(例如白胺酸拉鏈對序列、二級抗體之結合位點、金屬結合域、抗原決定基標籤)；及磁性劑，諸如釓螯合物。通常用於免疫分析之標記的代表性實例包括產生光之部分，例如吖錠(acridinium)化合物及產生螢光之部分，例如螢光素。關於此，部分本身可能無法可偵測地標記，但可在與另一部分反應後變成可偵測。

【0142】 術語「結合物」係指化學上連接於第二化學部分，諸如治療劑或細胞毒性劑的抗體。術語「劑」包括化合物、化合物混合物、生物大分子或由生物材料製成之提取物。在一些實施例中，治療劑或細胞毒性劑包括(但不限於)百日咳毒素、紫杉酚、細胞鬆弛素B、短桿菌素D、溴化乙錠、吐根鹼、絲裂黴素(mitomycin)、依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(tenoposide)、長春新鹼(vincristine)、長春花鹼(vinblastine)、秋水仙鹼(colchicin)、多柔比星(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、二羥炭疽菌素二酮、米托蒽醌(mitoxantrone)、光神黴素(mithramycin)、放線菌素D (actinomycin D)、1-去氫睾酮、糖皮質激素、普魯卡因(procaine)、四卡因(tetracaine)、利多卡因(lidocaine)、普潘奈(propranolol)及嘌呤黴素(puromycin)及其類似物或同系物。當用於免疫分析之背景下時，結合物抗體可為用作偵測抗體之可偵測標記抗體。

II. 抗PD-1抗體

【0143】 提供針對PD-1之新穎抗體。抗PD-1抗體包括(但不限於)人類化抗體、嵌合抗體、小鼠抗體、人類抗體及包含本文中論述之重鏈及/或輕鏈CDR之抗體。在一些實施例中，提供一種結合PD-1之分離抗體。

在一些實施例中，提供一種結合PD-1之單株抗體。在一些實施例中，抗PD-1抗體為拮抗劑抗PD-1抗體。在一些實施例中，本文提供之抗PD-1抗體抑制PD-1與PD-L1及/或PD-L2之結合。在一些實施例中，本文提供之抗PD-1抗體抑制PD-1與PD-L1之結合。在一些實施例中，本文提供之抗PD-1抗體抑制PD-1與PD-L1及PD-L2之結合。在一些實施例中，本文所述之抗PD-1抗體之投與增強受試者中之免疫反應及/或增加受試者中T細胞之活化。

【0144】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下之CDR：(a)包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之LCDR3。

【0145】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下之CDR：(a)包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR3。

【0146】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下之CDR：(a)包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 25之

胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之LCDR3。

【0147】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下之CDR：(a)包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 33之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 34之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列之LCDR3。

【0148】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下之CDR：(a)包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 38之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 39之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 43之胺基酸序列之LCDR3。

【0149】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下之CDR：(a)包含選自SEQ ID NO: 45、53、61、69、77、85、93、101、109及117之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 46、54、62、70、78、86、94、102、110及118之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 47、55、63、71、79、87、95、103、111及119之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 49、57、65、73、81、89、97、105、113及121之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 50、58、66、74、82、90、98、106、114及122之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO:

51、59、67、75、83、91、99、107、115及123之胺基酸序列之LCDR3。

【0150】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下之CDR：(a)包含選自SEQ ID NO: 125、133、141、149、157、165、173、181、189、197、205、213、221、229、237、245、253、261、269、277及285之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 126、134、142、150、158、166、174、182、190、198、206、214、222、230、238、246、254、262、270、278及286之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 127、135、143、151、159、167、175、183、191、199、207、215、223、231、239、247、255、263、271、279及287之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 129、137、145、153、161、169、177、185、193、201、209、217、225、233、241、249、257、265、273、281及289之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 130、138、146、154、162、170、178、186、194、202、210、218、226、234、242、250、258、266、274、282及290之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 131、139、147、155、163、171、179、187、195、203、211、219、227、235、243、251、259、267、275、283及291之胺基酸序列之LCDR3。

【0151】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下之CDR：(a)包含選自SEQ ID NO: 285、237、245、253、261及269之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 286、238、246、254、262及270之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含

選自SEQ ID NO: 287、239、247、255、263及271之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 289、241、249、257、265及273之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 290、242、250、258、266及274之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 291、243、251、259、267及275之胺基酸序列之LCDR3。

【0152】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下之CDR：(a)包含選自SEQ ID NO: 189、197、205、213、221及229之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 190、198、206、214、222及230之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 191、199、207、215、223及231之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 193、201、209、217、225及233之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 194、202、210、218、226、及234之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 195、203、211、219、227及235之胺基酸序列之LCDR3。

【0153】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下之CDR：(a)包含選自SEQ ID NO: 277、125、133、141、149、157、165、173及181之胺基酸序列之HCR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 278、126、134、142、150、158、166、174及182之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 279、127、135、143、151、159、167、175及183之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 281、129、137、145、153、161、169、177及185之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 282、130、138、146、154、162、170、178及286之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自

SEQ ID NO: 283、131、139、147、155、163、171、179及187之胺基酸序列之LCDR3。

【0154】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下之CDR：(a)包含選自SEQ ID NO: 293、301、309及317之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 294、302、310及318之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 295、303、311及319之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 297、305、313及321之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 298、306、314及322之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 299、307、315及323之胺基酸序列之LCDR3。

【0155】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個包含重鏈可變區及重鏈恆定區至少一部分之重鏈及至少一個包含輕鏈可變區及輕鏈恆定區至少一部分之輕鏈。在一些實施例中，抗PD-1抗體包含兩個重鏈，其中各重鏈包含重鏈可變區及重鏈恆定區至少一部分；及兩個輕鏈，其中各輕鏈包含輕鏈可變區及輕鏈恆定區至少一部分。如本文所用，認為單鏈Fv (scFv)或包含例如包含所有六個CDR (三個重鏈CDR及三個輕鏈CDR)之單個多肽鏈的任何其他抗體具有重鏈及輕鏈。在一些實施例中，重鏈為包含三個重鏈CDR之抗PD-1抗體區。在一些實施例中，輕鏈為包含三個輕鏈CDR之抗PD-1抗體區。

【0156】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含六個包括以下的CDR：(a)包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之HCDR3；

(d)包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之LCDR3。

【0157】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含六個包括以下的CDR：(a)包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR3。

【0158】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含六個包括以下的CDR：(a)包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之LCDR3。

【0159】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含六個包括以下的CDR：(a)包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 33之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 34之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列之LCDR3。

【0160】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含六個包括以下的CDR：(a)包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 38

之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 39之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 43之胺基酸序列之LCDR3。

【0161】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含六個包括以下的CDR：(a)包含選自SEQ ID NO: 45、53、61、69、77、85、93、101、109及117之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 46、54、62、70、78、86、94、102、110及118之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 47、55、63、71、79、87、95、103、111及119之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 49、57、65、73、81、89、97、105、113及121之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 50、58、66、74、82、90、98、106、114及122之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 51、59、67、75、83、91、99、107、115及123之胺基酸序列之LCDR3。

【0162】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含六個包括以下的CDR：(a)包含選自SEQ ID NO: 125、133、141、149、157、165、173、181、189、197、205、213、221、229、237、245、253、261、269、277及285之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 126、134、142、150、158、166、174、182、190、198、206、214、222、230、238、246、254、262、270、278及286之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 127、135、143、151、159、167、175、183、191、199、207、215、223、231、239、247、255、263、271、279及287之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 129、137、145、153、161、

169、177、185、193、201、209、217、225、233、241、249、257、265、273、281及289之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 130、138、146、154、162、170、178、186、194、202、210、218、226、234、242、250、258、266、274、282及290之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 131、139、147、155、163、171、179、187、195、203、211、219、227、235、243、251、259、267、275、283及291之胺基酸序列之LCDR3。

【0163】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含六個包括以下的CDR：(a)包含選自SEQ ID NO: 285、237、245、253、261及269之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 286、238、246、254、262及270之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 287、239、247、255、263及271之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 289、241、249、257、265及273之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 290、242、250、258、266及274之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 291、243、251、259、267及275之胺基酸序列之LCDR3。

【0164】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含六個包括以下的CDR：(a)包含選自SEQ ID NO: 189、197、205、213、221及229之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 190、198、206、214、222及230之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 191、199、207、215、223及231之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 193、201、209、217、225及233之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 194、202、210、218、226、及234之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含

選自SEQ ID NO: 195、203、211、219、227及235之胺基酸序列之LCDR3。

【0165】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含六個包括以下的CDR：(a)包含選自SEQ ID NO: 277、125、133、141、149、157、165、173及181之胺基酸序列之HCR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 278、126、134、142、150、158、166、174及182之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 279、127、135、143、151、159、167、175及183之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 281、129、137、145、153、161、169、177及185之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 282、130、138、146、154、162、170、178及286之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 283、131、139、147、155、163、171、179及187之胺基酸序列之LCDR3。

【0166】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含六個包括以下的CDR：(a)包含選自SEQ ID NO: 293、301、309及317之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 294、302、310及318之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 295、303、311及319之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 297、305、313及321之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 298、306、314及322之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 299、307、315及323之胺基酸序列之LCDR3。

【0167】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含如上所述之六個CDR且結合PD-1。在一些實施例中，抗PD-1抗體包含如上所述之六個CDR，結合於PD-1且抑制PD-1與PD-L1及/或PD-L2之結合。在一些實施例中，抗

PD-1抗體包含如上所述之六個CDR，結合於PD-1且抑制PD-1與PD-L1之結合。在一些實施例中，抗PD-1抗體包含如上所述之六個CDR，結合於PD-1且抑制PD-1與PD-L1及PD-L2之結合。在一些實施例中，抗PD-1抗體包含如上所述之六個CDR，結合於PD-1且在抗體投與受試者後，增強受試者中之免疫反應，及/或增加受試者中T細胞之活化。

【0168】 在一些實施例中，提供與本文所述之抗PD-1抗體競爭結合於PD-1之抗PD-1抗體。在一些實施例中，可製備及/或使用與本文提供之任何抗體競爭結合的抗體。

【0169】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列：(a)包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之HCDR3。

【0170】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列：(a)包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列之HCDR3。

【0171】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列：(a)包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之HCDR3。

【0172】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列：(a)包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含

SEQ ID NO:31之胺基酸序列之HCDR3。

【0173】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列：(a)包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 38之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 39之胺基酸序列之HCDR3。

【0174】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列：(a)包含SEQ ID NO: 61之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列之HCDR2；以及(c)包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列之HCDR3。

【0175】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列：(a)包含選自SEQ ID NO: 45、53、61、69、77、85、93、101、109及117之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 46、54、62、70、78、86、94、102、110及118之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 47、55、63、71、79、87、95、103、111及119之胺基酸序列之HCDR3。

【0176】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列：(a)包含選自SEQ ID NO: 125、133、141、149、157、165、173、181、189、197、205、213、221、229、237、245、253、261、269、277及285之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 126、134、142、150、158、166、174、182、190、198、206、214、222、230、238、246、254、262、270、278及286之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 127、135、143、151、159、167、175、183、191、199、207、215、223、231、239、247、

255、263、271、279及287之胺基酸序列之HCDR3。

【0177】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列：(a)包含選自SEQ ID NO: 285、237、245、253、261及269之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 286、238、246、254、262及270之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 287、239、247、255、263及271之胺基酸序列之HCDR3。

【0178】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列：(a)包含選自SEQ ID NO: 189、197、205、213、221及229之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 190、198、206、214、222及230之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 191、199、207、215、223及231之胺基酸序列之HCDR3。

【0179】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列：(a)包含選自SEQ ID NO: 277、125、133、141、149、157、165、173及181之胺基酸序列之HCR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 278、126、134、142、150、158、166、174及182之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 279、127、135、143、151、159、167、175及183之胺基酸序列之HCDR3。

【0180】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列：(a)包含選自SEQ ID NO: 293、301、309及317之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 294、302、310及318之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 295、303、311及319之胺基酸序列之HCDR3。

【0181】 在一些實施例中，抗體包含至少一個、至少兩個或全部三

個選自以下之VL CDR序列：(a)包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之LCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之LCDR2；以及(c)包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之LCDR3。

【0182】在一些實施例中，抗體包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VL CDR序列：(a)包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之LCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之LCDR2；以及(c)包含SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR3。

【0183】在一些實施例中，抗體包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VL CDR序列：(a)包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之LCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之LCDR2；以及(c)包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之LCDR3。

【0184】在一些實施例中，抗體包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VL CDR序列：(a)包含SEQ ID NO: 33之胺基酸序列之LCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 34之胺基酸序列之LCDR2；以及(c)包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列之LCDR3。

【0185】在一些實施例中，抗體包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VL CDR序列：(a)包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列之LCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列之LCDR2；以及(c)包含SEQ ID NO: 43之胺基酸序列之LCDR3。

【0186】在一些實施例中，抗體包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VL CDR序列：(a)包含選自SEQ ID NO: 49、57、65、73、81、89、97、105、113及121之胺基酸序列之LCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 50、58、66、74、82、90、98、106、114及122之胺基酸序列之

LCDR2；以及(c)包含選自SEQ ID NO: 51、59、67、75、83、91、99、107、115及123之胺基酸序列之LCDR3。

【0187】在一些實施例中，抗體包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VL CDR序列：(a)包含選自SEQ ID NO: 129、137、145、153、161、169、177、185、193、201、209、217、225、233、241、249、257、265、273、281及289之胺基酸序列之LCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 130、138、146、154、162、170、178、186、194、202、210、218、226、234、242、250、258、266、274、282及290之胺基酸序列之LCDR2；以及(c)包含選自SEQ ID NO: 131、139、147、155、163、171、179、187、195、203、211、219、227、235、243、251、259、267、275、283及291之胺基酸序列之LCDR3。

【0188】在一些實施例中，抗體包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VL CDR序列：(a)包含選自SEQ ID NO: 289、241、249、257、265及273之胺基酸序列之LCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 290、242、250、258、266及274之胺基酸序列之LCDR2；以及(c)包含選自SEQ ID NO: 291、243、251、259、267及275之胺基酸序列之LCDR3。

【0189】在一些實施例中，抗體包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VL CDR序列：(a)包含選自SEQ ID NO: 193、201、209、217、225及233之胺基酸序列之LCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 194、202、210、218、226及234之胺基酸序列之LCDR2；以及(c)包含選自SEQ ID NO: 195、203、211、219、227及235之胺基酸序列之LCDR3。

【0190】在一些實施例中，抗體包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VL CDR序列：(a)包含選自SEQ ID NO: 281、129、137、

145、153、161、169、177及185之胺基酸序列之LCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 282、130、138、146、154、162、170、178及286之胺基酸序列之LCDR2；以及(c)包含選自SEQ ID NO: 283、131、139、147、155、163、171、179及187之胺基酸序列之LCDR3。

【0191】 在一些實施例中，抗體包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VL CDR序列：(a)包含選自SEQ ID NO: 297、305、313及321之胺基酸序列之LCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 298、306、314及322之胺基酸序列之LCDR2；以及(c)包含選自SEQ ID NO: 299、307、315及323之胺基酸序列之LCDR3。

【0192】 在一些實施例中，本文提供之六個CDR中之任一個可作為子部分與本文提供之任一其他CDR組合，構成構築體中總共六個CDR。因此，在一些實施例中，來自第一抗體之兩個CDR (例如HCDR1及HCDR2)可與來自第二抗體之四個CDR (HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3)組合。在一些實施例中，一或多個CDR中之兩個或更少殘基可置換以獲得其變異體。在一些實施例中，1、2、3、4、5或6個CDR中兩個或更少殘基可置換。

【0193】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含(I)包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列的VH結構域：(a)包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之HCDR3；以及(II)包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VL CDR序列的VL結構域：(d)包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之

LCDR3。

【0194】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含(I)包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列的VH結構域：(a)包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列之HCDR3；以及(II)包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VL CDR序列的VL結構域：(d)包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR3。

【0195】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含(I)包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列的VH結構域：(a)包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之HCDR3；以及(II)包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VL CDR序列的VL結構域：(d)包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之LCDR3。

【0196】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含(I)包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列的VH結構域：(a)包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列之HCDR3；以及(II)包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VL CDR序列的VL結構域：(d)包含SEQ ID NO: 33之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 34

之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列之LCDR3。

【0197】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含(I)包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列的VH結構域：(a)包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 38之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 39之胺基酸序列之HCDR3；以及(II)包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VL CDR序列的VL結構域：(d)包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 43之胺基酸序列之LCDR3。

【0198】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含(I)包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列的VH結構域：(a)包含選自SEQ ID NO: 45、53、61、69、77、85、93、101、109及117之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 46、54、62、70、78、86、94、102、110及118之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 47、55、63、71、79、87、95、103、111及119之胺基酸序列之HCDR3；以及(II)包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VL CDR序列的VL結構域：(d)包含選自SEQ ID NO: 49、57、65、73、81、89、97、105、113及121之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 50、58、66、74、82、90、98、106、114及122之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 51、59、67、75、83、91、99、107、115及123之胺基酸序列之LCDR3。

【0199】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含(I)包含至少一個、至少

兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列的VH結構域：(a)包含選自SEQ ID NO: 125、133、141、149、157、165、173、181、189、197、205、213、221、229、237、245、253、261、269、277及285之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 126、134、142、150、158、166、174、182、190、198、206、214、222、230、238、246、254、262、270、278及286之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 127、135、143、151、159、167、175、183、191、199、207、215、223、231、239、247、255、263、271、279及287之胺基酸序列之HCDR3；以及(II)包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VL CDR序列的VL結構域：(d)包含選自SEQ ID NO: 129、137、145、153、161、169、177、185、193、201、209、217、225、233、241、249、257、265、273、281及289之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 130、138、146、154、162、170、178、186、194、202、210、218、226、234、242、250、258、266、274、282及290之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 131、139、147、155、163、171、179、187、195、203、211、219、227、235、243、251、259、267、275、283及291之胺基酸序列之LCDR3。

【0200】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含(I)包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列的VH結構域：(a)包含選自SEQ ID NO: 285、237、245、253、261及269之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 286、238、246、254、262及270之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 287、239、247、255、263及271之胺基酸序列之HCDR3；以及(II)包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以

下之VL CDR序列的VL結構域：(d)包含選自SEQ ID NO: 289、241、249、257、265及273之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 290、242、250、258、266及274之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 291、243、251、259、267及275之胺基酸序列之LCDR3。

【0201】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含(I)包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列的VH結構域：(a)包含選自SEQ ID NO: 189、197、205、213、221及229之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 190、198、206、214、222及230之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 191、199、207、215、223及231之胺基酸序列之HCDR3；以及(II)包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VL CDR序列的VL結構域：(d)包含選自SEQ ID NO: 193、201、209、217、225及233之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 194、202、210、218、226及234之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 195、203、211、219、227及235之胺基酸序列之LCDR3。

【0202】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含(I)包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列的VH結構域：(a)包含選自SEQ ID NO: 277、125、133、141、149、157、165、173及181之胺基酸序列之HCR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 278、126、134、142、150、158、166、174及182之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 279、127、135、143、151、159、167、175及183之胺基酸序列之HCDR3；以及(II)包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VL CDR序列的

VL結構域：(d)包含選自SEQ ID NO: 281、129、137、145、153、161、169、177及185之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 282、130、138、146、154、162、170、178及286之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 283、131、139、147、155、163、171、179及187之胺基酸序列之LCDR3。

【0203】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含(I)包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VH CDR序列的VH結構域：(a)包含選自SEQ ID NO: 293、301、309及317之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 294、302、310及318之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 295、303、311及319之胺基酸序列之HCDR3；以及(II)包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之VL CDR序列的VL結構域：(d)包含選自SEQ ID NO: 297、305、313及321之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 298、306、314及322之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 299、307、315及323之胺基酸序列之LCDR3。

【0204】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含具有與SEQ ID NO:4、12、20、28、36、44、52、60、68、76、84、92、100、108、116、124、132、140、148、156、164、172、180、188、196、204、212、220、228、236、244、252、260、268、276、284、292、300、308或316之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的重鏈可變域(VH)序列。在一些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之VH序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗PD-1抗體保留結合PD-1之能力。在一些

實施例中，總共1至10個胺基酸在SEQ ID NO:4、12、20、28、36、44、52、60、68、76、84、92、100、108、116、124、132、140、148、156、164、172、180、188、196、204、212、220、228、236、244、252、260、268、276、284、292、300、308或316中取代、插入及/或缺失。在一些實施例中，取代、插入或缺失存在於CDR外之區域(亦即FR中)。視情況，抗PD-1抗體包含SEQ ID NO: 4、12、20、28、36、44、52、60、68、76、84、92、100、108、116、124、132、140、148、156、164、172、180、188、196、204、212、220、228、236、244、252、260、268、276、284、292、300、308或316中之VH序列，包括該序列之轉譯後修飾。

【0205】 在一些實施例中，VH包含：(a)包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之HCDR3。

【0206】 在一些實施例中，VH包含：(a)包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列之HCDR3。

【0207】 在一些實施例中，VH包含：(a)包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之HCDR3。

【0208】 在一些實施例中，VH包含：(a)包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列之HCDR3。

【0209】 在一些實施例中，VH包含：(a)包含SEQ ID NO: 37之胺

基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 38之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 39之胺基酸序列之HCDR3。

【0210】在一些實施例中，VH包含：(a)包含選自SEQ ID NO: 45、53、61、69、77、85、93、101、109及117之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 46、54、62、70、78、86、94、102、110及118之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 47、55、63、71、79、87、95、103、111及119之胺基酸序列之HCDR3。

【0211】在一些實施例中，VH包含：(a)包含選自SEQ ID NO: 125、133、141、149、157、165、173、181、189、197、205、213、221、229、237、245、253、261、269、277及285之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 126、134、142、150、158、166、174、182、190、198、206、214、222、230、238、246、254、262、270、278及286之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 127、135、143、151、159、167、175、183、191、199、207、215、223、231、239、247、255、263、271、279及287之胺基酸序列之HCDR3。

【0212】在一些實施例中，VH包含：(a)包含選自SEQ ID NO: 285、237、245、253、261及269之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 286、238、246、254、262及270之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 287、239、247、255、263及271之胺基酸序列之HCDR3。

【0213】在一些實施例中，VH包含：(a)包含選自SEQ ID NO: 189、197、205、213、221及229之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 190、198、206、214、222及230之胺基酸序列之HCDR2；

(c)包含選自SEQ ID NO: 191、199、207、215、223及231之胺基酸序列之HCDR3。

【0214】在一些實施例中，VH包含：(a)包含選自SEQ ID NO: 277、125、133、141、149、157、165、173及181之胺基酸序列之HCR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 278、126、134、142、150、158、166、174及182之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 279、127、135、143、151、159、167、175及183之胺基酸序列之HCDR3。

【0215】在一些實施例中，VH包含：(a)包含選自SEQ ID NO: 293、301、309及317之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 294、302、310及318之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 295、303、311及319之胺基酸序列之HCDR3。

【0216】在一些實施例中，提供一種抗PD-1抗體，其中抗體包含具有與SEQ ID NO:8、16、24、32、40、48、56、64、72、80、88、96、104、112、120、128、136、144、152、160、168、176、184、192、200、208、216、224、232、240、248、256、264、272、280、288、296、304、312或320之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之VL序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗PD-1抗體保留結合PD-1之能力。在一些實施例中，總共1至10個胺基酸在SEQ ID NO:8、16、24、32、40、48、56、64、72、80、88、96、104、112、120、128、136、144、152、160、168、176、184、192、200、208、216、224、232、

240、248、256、264、272、280、288、296、304、312或320中取代、插入及/或缺失。在一些實施例中，取代、插入或缺失存在於CDR外之區域(亦即FR中)。視情況，抗PD-1抗體包含SEQ ID NO:8、16、24、32、40、48、56、64、72、80、88、96、104、112、120、128、136、144、152、160、168、176、184、192、200、208、216、224、232、240、248、256、264、272、280、288、296、304、312或320中之VL序列，包括該序列之轉譯後修飾。

【0217】在一些實施例中，VL包含：(a)包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之LCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之LCDR2；以及(c)包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之LCDR3。

【0218】在一些實施例中，VL包含：(a)包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之LCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之LCDR2；以及(c)包含SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR3。

【0219】在一些實施例中，VL包含：(a)包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之LCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之LCDR2；以及(c)包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之LCDR3。

【0220】在一些實施例中，VL包含：(a)包含SEQ ID NO: 33之胺基酸序列之LCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 34之胺基酸序列之LCDR2；以及(c)包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列之LCDR3。

【0221】在一些實施例中，VL包含：(a)包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列之LCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列之LCDR2；以及(c)包含SEQ ID NO: 43之胺基酸序列之LCDR3。

【0222】在一些實施例中，VL包含：(a)包含選自SEQ ID NO:

49、57、65、73、81、89、97、105、113及121之胺基酸序列之LCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 50、58、66、74、82、90、98、106、114及122之胺基酸序列之LCDR2；以及(c)包含選自SEQ ID NO: 51、59、67、75、83、91、99、107、115及123之胺基酸序列之LCDR3。

【0223】在一些實施例中，VL包含：(a)包含選自SEQ ID NO: 129、137、145、153、161、169、177、185、193、201、209、217、225、233、241、249、257、265、273、281及289之胺基酸序列之LCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 130、138、146、154、162、170、178、186、194、202、210、218、226、234、242、250、258、266、274、282及290之胺基酸序列之LCDR2；以及(c)包含選自SEQ ID NO: 131、139、147、155、163、171、179、187、195、203、211、219、227、235、243、251、259、267、275、283及291之胺基酸序列之LCDR3。

【0224】在一些實施例中，VL包含：(a)包含選自SEQ ID NO: 289、241、249、257、265及273之胺基酸序列之LCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 290、242、250、258、266及274之胺基酸序列之LCDR2；以及(c)包含選自SEQ ID NO: 291、243、251、259、267及275之胺基酸序列之LCDR3。

【0225】在一些實施例中，VL包含：(a)包含選自SEQ ID NO: 193、201、209、217、225及233之胺基酸序列之LCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 194、202、210、218、226及234之胺基酸序列之LCDR2；以及(c)包含選自SEQ ID NO: 195、203、211、219、227及235之胺基酸

序列之LCDR3。

【0226】在一些實施例中，VL包含：(a)包含選自SEQ ID NO: 281、129、137、145、153、161、169、177及185之胺基酸序列之LCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 282、130、138、146、154、162、170、178及286之胺基酸序列之LCDR2；以及(c)包含選自SEQ ID NO: 283、131、139、147、155、163、171、179及187之胺基酸序列之LCDR3。

【0227】在一些實施例中，VL包含：(a)包含選自SEQ ID NO: 297、305、313及321之胺基酸序列之LCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 298、306、314及322之胺基酸序列之LCDR2；以及(c)包含選自SEQ ID NO: 299、307、315及323之胺基酸序列之LCDR3。

【0228】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含具有與SEQ ID NO:4、12、20、28、36、44、52、60、68、76、84、92、100、108、116、124、132、140、148、156、164、172、180、188、196、204、212、220、228、236、244、252、260、268、276、284、292、300、308或316之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的重鏈可變域(VH)序列及具有與SEQ ID NO:8、16、24、32、40、48、56、64、72、80、88、96、104、112、120、128、136、144、152、160、168、176、184、192、200、208、216、224、232、240、248、256、264、272、280、288、296、304、312或320之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的輕鏈可變域(VL)。在一些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96%、97%、98%或99%一致性之VH序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，且具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之VL序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗PD-1抗體保留結合PD-1之能力。在一些實施例中，總共1至10個胺基酸在SEQ ID NO:4、12、20、28、36、44、52、60、68、76、84、92、100、108、116、124、132、140、148、156、164、172、180、188、196、204、212、220、228、236、244、252、260、268、276、284、292、300、308或316中取代、插入及/或缺失。在一些實施例中，總共1至10個胺基酸在SEQ ID NO:8、16、24、32、40、48、56、64、72、80、88、96、104、112、120、128、136、144、152、160、168、176、184、192、200、208、216、224、232、240、248、256、264、272、280、288、296、304、312或320中取代、插入及/或缺失。在一些實施例中，取代、插入或缺失存在於CDR外之區域(亦即FR中)。視情況，抗PD-1抗體包含SEQ ID NO:4、12、20、28、36、44、52、60、68、76、84、92、100、108、116、124、132、140、148、156、164、172、180、188、196、204、212、220、228、236、244、252、260、268、276、284、292、300、308或316中之VH序列及SEQ ID NO:8、16、24、32、40、48、56、64、72、80、88、96、104、112、120、128、136、144、152、160、168、176、184、192、200、208、216、224、232、240、248、256、264、272、280、288、296、304、312或320之VL序列，包括一或兩個序列之轉譯後修飾。

【0229】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含：(a)包含SEQ ID NO:

5之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之LCDR3。

【0230】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含：(a)包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR3。

【0231】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含：(a)包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之LCDR3。

【0232】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含：(a)包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 33之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 34之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列之LCDR3。

【0233】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含：(a)包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 38之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 39之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列

之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 43之胺基酸序列之LCDR3。

【0234】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含：(a)包含選自SEQ ID NO: 45、53、61、69、77、85、93、101、109及117之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 46、54、62、70、78、86、94、102、110及118之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 47、55、63、71、79、87、95、103、111及119之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 49、57、65、73、81、89、97、105、113及121之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 50、58、66、74、82、90、98、106、114及122之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 51、59、67、75、83、91、99、107、115及123之胺基酸序列之LCDR3。

【0235】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含：(a)包含選自SEQ ID NO: 125、133、141、149、157、165、173、181、189、197、205、213、221、229、237、245、253、261、269、277及285之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 126、134、142、150、158、166、174、182、190、198、206、214、222、230、238、246、254、262、270、278及286之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 127、135、143、151、159、167、175、183、191、199、207、215、223、231、239、247、255、263、271、279及287之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 129、137、145、153、161、169、177、185、193、201、209、217、225、233、241、249、257、265、273、281及289之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 130、138、146、154、162、170、178、186、194、202、210、218、226、234、242、

250、258、266、274、282及290之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 131、139、147、155、163、171、179、187、195、203、211、219、227、235、243、251、259、267、275、283及291之胺基酸序列之LCDR3。

【0236】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含：(a)包含選自SEQ ID NO: 285、237、245、253、261及269之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 286、238、246、254、262及270之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 287、239、247、255、263及271之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 289、241、249、257、265及273之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 290、242、250、258、266及274之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 291、243、251、259、267及275之胺基酸序列之LCDR3。

【0237】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含：(a)包含選自SEQ ID NO: 189、197、205、213、221及229之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 190、198、206、214、222及230之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 191、199、207、215、223及231之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 193、201、209、217、225及233之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 194、202、210、218、226、及234之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 195、203、211、219、227及235之胺基酸序列之LCDR3。

【0238】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含：(a)包含選自SEQ ID NO: 277、125、133、141、149、157、165、173及181之胺基酸序列之HCR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 278、126、134、142、150、158、

166、174及182之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 279、127、135、143、151、159、167、175及183之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 281、129、137、145、153、161、169、177及185之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 282、130、138、146、154、162、170、178及286之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 283、131、139、147、155、163、171、179及187之胺基酸序列之LCDR3。

【0239】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含：(a)包含選自SEQ ID NO: 293、301、309及317之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 294、302、310及318之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 295、303、311及319之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 297、305、313及321之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 298、306、314及322之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 299、307、315及323之胺基酸序列之LCDR3。

【0240】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包含如本文提供之任一實施例中之VH及如本文提供之任一實施例中之VL。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO:4及SEQ ID NO:8中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 12及SEQ ID NO: 16中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 20及SEQ ID NO: 24中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 28及SEQ ID NO: 32中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 36及SEQ ID NO:

40中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 44及SEQ ID NO: 48中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 52及SEQ ID NO: 56中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 60及SEQ ID NO: 64中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 68及SEQ ID NO: 72中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 76及SEQ ID NO: 80中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 84及SEQ ID NO: 88中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 92及SEQ ID NO: 96中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 100及SEQ ID NO: 104中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 112中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 116及SEQ ID NO: 120中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 124及SEQ ID NO: 128中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 132及SEQ ID NO: 136中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 140及SEQ ID NO: 144中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 148及SEQ

ID NO: 152中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 156及SEQ ID NO: 160中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 164及SEQ ID NO: 168中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 172及SEQ ID NO: 176中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 180及SEQ ID NO: 184中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 188及SEQ ID NO: 192中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 196及SEQ ID NO: 200中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 204及SEQ ID NO: 208中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 212及SEQ ID NO: 216中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 220及SEQ ID NO: 224中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 228及SEQ ID NO: 232中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 236及SEQ ID NO: 240中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 244及SEQ ID NO: 248中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 252及SEQ ID NO: 256中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在

SEQ ID NO: 260及SEQ ID NO: 264中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 268及SEQ ID NO: 272中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 276及SEQ ID NO: 280中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 284及SEQ ID NO: 288中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 292及SEQ ID NO: 296中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 300及SEQ ID NO: 304中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 308及SEQ ID NO: 312中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 316及SEQ ID NO: 320中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。

【0241】 在一些實施例中，提供與本文提供之抗PD-1抗體競爭結合PD-1之抗體。在一些實施例中，抗體與本文提供之抗PD-1抗體競爭結合PD-1上之抗原決定基。

【0242】 在一些實施例中，競爭分析可用來鑑別與本文所述之抗PD-1抗體(諸如12228、13406、13407、13408及13409)競爭結合PD-1之單株抗體。競爭分析可用於確定兩種抗體是否藉由識別一致或空間重疊之抗原決定基而結合相同抗原決定基或一種抗體是否競爭性地抑制另一抗體與抗原之結合。在一些實施例中，此類競爭抗體結合於本文所述之抗體所結合的相同抗原決定基。例示性競爭分析包括(但不限於)常規分析，諸如Harlow及Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual 第14章(Cold

Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.)中提供之分析。用於定位抗體結合之抗原決定基的詳細例示性方法提供於Morris (1996)「Epitope Mapping Protocols」, Methods in Molecular Biology第66卷(Humana Press, Totowa, N.J.)中。在一些實施例中，若各阻斷另一方之結合達50%或更多，則稱兩種抗體結合於相同抗原決定基。在一些實施例中，與本文所述之抗PD-1抗體競爭之抗體為嵌合、人類化或人類抗體。在一些實施例中，提供與如本文所述之嵌合、人類化或人類抗PD-1抗體競爭之抗體。

【0243】 在一些實施例中，提供結合於本文提供之抗體結合之任一或多種抗原決定基的抗體。在一些實施例中，提供結合且重疊本發明抗體結合之抗原決定基的抗體。在一些實施例中，提供與本文提供之至少一種抗體競爭之抗體。在一些實施例中，提供與本文提供之至少兩種抗體競爭之抗體。在一些實施例中，提供與本文提供之至少三種抗體競爭之抗體。在一些實施例中，抗體結合於本文中之實例中描述之抗體重疊的抗原決定基。在一些實施例中，競爭抗體結合及/或阻礙整個抗原決定基。在一些實施例中，競爭抗體結合及/或阻礙抗原決定基一部分。在一些實施例中，競爭抗體之抗體結合部位結合於本文提供之抗體之至少一部分抗原決定基。在一些實施例中，競爭抗體之抗體結合部位結合標靶，且競爭抗體之結構之不同部分阻礙本文提供之抗體之至少一部分抗原決定基。

例示性嵌合抗體

【0244】 在一些實施例中，本文提供之抗體為嵌合抗體。某些嵌合抗體描述於例如美國專利第4,816,567號；及Morrison等人(1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984))中。在一個實例中，嵌合抗

體包含非人類可變區(例如來源於小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物，諸如猴)及人類恆定區。在另一實例中，嵌合抗體為「類別轉換」抗體，其中類別或子類自親本抗體改變。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

【0245】非限制性例示性嵌合抗體包括包含選自例如以下之抗體之重鏈及/或輕鏈可變區的嵌合抗體：抗體11606；抗體11613；抗體11645；抗體12191；抗體12195；抗體12220；抗體12228；抗體12535；抗體12536；抗體12541；抗體12543；抗體12544；抗體12545；抗體12549；抗體12550；抗體12553；抗體12554；抗體12562；抗體12563；抗體12564；抗體12565；抗體12571；抗體12572；抗體12576；抗體12583；抗體12584；抗體13396；抗體13398；抗體13399；抗體13401；抗體13402；抗體13403；抗體13404；抗體13405；抗體13406；抗體13407；抗體13408；抗體13409；抗體11624；及抗體12190，如本文所揭示。額外非限制性例示性嵌合抗體包括包含選自以下之抗體之重鏈CDR1、CDR2及CDR3及/或輕鏈CDR1、CDR2及CDR3的嵌合抗體：抗體11606；抗體11613；抗體11645；抗體12191；抗體12195；抗體12220；抗體12228；抗體12535；抗體12536；抗體12541；抗體12543；抗體12544；抗體12545；抗體12549；抗體12550；抗體12553；抗體12554；抗體12562；抗體12563；抗體12564；抗體12565；抗體12571；抗體12572；抗體12576；抗體12583；抗體12584；抗體13396；抗體13398；抗體13399；抗體13401；抗體13402；抗體13403；抗體13404；抗體13405；抗體13406；抗體13407；抗體13408；抗體13409；抗體11624；及抗體12190，如本文中揭示。在一些實施例中，嵌合抗PD-1抗體包含上述可變區且結合PD-1。在一些實施例中，嵌合抗PD-1抗體包含

上述可變區，結合PD-1且抑制PD-1與PD-L1及/或PD-L2之結合。在一些實施例中，抗PD-1抗體包含上述可變區，結合於PD-1且抑制PD-1與PD-L1之結合。在一些實施例中，抗PD-1抗體包含上述可變區，結合於PD-1且抑制PD-1與PD-L1及PD-L2之結合。在一些實施例中，抗PD-1抗體包含上述可變區，結合於PD-1且在抗體投與受試者後，增強受試者中之免疫反應，及/或增加受試者中T細胞之活化。在一些實施例中，投與本文所述之抗PD-1抗體刺激免疫細胞之活性，減少免疫細胞之下調，或增加受試者中之T細胞反應。

【0246】 在一些實施例中，嵌合抗PD-1抗體包含有包含與選自SEQ ID NO: 4、12、20、28、36、44、52、60、68、76、84、92、100、108、116、124、132、140、148、156、164、172、180、188、196、204、212、220、228、236、244、252、260、268、276、284、292、300、308或316之序列至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致之可變區序列的重鏈，其中抗體結合PD-1。在一些實施例中，嵌合抗PD-1抗體包含有包含與選自SEQ ID NO: 8、16、24、32、40、48、56、64、72、80、88、96、104、112、120、128、136、144、152、160、168、176、184、192、200、208、216、224、232、240、248、256、264、272、280、288、296、304、312或320之序列至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致之可變區序列的輕鏈，其中抗體結合PD-1。在一些實施例中，嵌合抗PD-1抗體包含有包含與選自SEQ ID NO: 4、12、20、28、36、44、52、60、68、76、84、92、100、108、116、124、132、

140、148、156、164、172、180、188、196、204、212、220、228、236、244、252、260、268、276、284、292、300、308或316之序列至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致之可變區序列的重鏈；及包含與選自SEQ ID NO: 8、16、24、32、40、48、56、64、72、80、88、96、104、112、120、128、136、144、152、160、168、176、184、192、200、208、216、224、232、240、248、256、264、272、280、288、296、304、312或320之序列至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致之可變區序列的輕鏈；其中抗體結合PD-1。

【0247】 例示性嵌合抗PD-1抗體亦包括與本文所述之抗體或其片段競爭結合PD-1之嵌合抗體。因此，在一些實施例中，提供與選自以下之抗體競爭結合PD-1之嵌合抗PD-1抗體：抗體11606；抗體11613；抗體11645；抗體12191；抗體12195；抗體12220；抗體12228；抗體12535；抗體12536；抗體12541；抗體12543；抗體12544；抗體12545；抗體12549；抗體12550；抗體12553；抗體12554；抗體12562；抗體12563；抗體12564；抗體12565；抗體12571；抗體12572；抗體12576；抗體12583；抗體12584；抗體13396；抗體13398；抗體13399；抗體13401；抗體13402；抗體13403；抗體13404；抗體13405；抗體13406；抗體13407；抗體13408；抗體13409；抗體11624；及抗體12190，或其片段。在一些實施例中，嵌合抗PD-1抗體與本文所述之抗體競爭結合於PD-1且抑制PD-1與PD-L1及/或PD-L2之結合。在一些實施例中，嵌合抗PD-1抗體與本文所述之抗體競爭結合於PD-1且抑制PD-1與PD-L1之結合。在

一些實施例中，嵌合抗PD-1抗體與本文所述之抗體競爭結合於PD-1且抑制PD-1與PD-L1及PD-L2之結合。在一些實施例中，嵌合抗PD-1抗體與本文所述之抗體競爭結合於PD-1且在抗體投與受試者後，增強受試者中之免疫反應，及/或增加受試者中T細胞之活化。

【0248】 在一些實施例中，本文所述之嵌合抗體包含一或多個人類恆定區。在一些實施例中，人類重鏈恆定區具有選自IgA、IgG及IgD之同型。在一些實施例中，人類輕鏈恆定區具有選自κ及λ之同型。在一些實施例中，本文所述之嵌合抗體包含人類IgG恆定區。在一些實施例中，本文所述之嵌合抗體包含人類IgG4重鏈恆定區。在一些實施例中，本文所述之嵌合抗體包含人類IgG4恆定區及人類κ輕鏈。

【0249】 如上所述，是否需要效應功能可視對抗體所意圖之特定治療方法而定。因此，在一些實施例中，當需要效應功能時，選擇包含人類IgG1重鏈恆定區或人類IgG3重鏈恆定區之嵌合抗PD-1抗體。在一些實施例中，當不需要效應功能時，選擇包含人類IgG4或IgG2重鏈恆定區之嵌合抗PD-1抗體。

例示性人類化抗體

【0250】 在一些實施例中，提供結合PD-1之人類化抗體。人類化抗體適用作治療分子，因為與可引起對抗體治療劑之免疫反應(諸如人類抗小鼠抗體(HAMA)反應)且降低治療劑之有效性的非人類抗體相比，人類化抗體減少或消除人類免疫反應。

【0251】 在一些實施例中，嵌合抗體為人類化抗體。通常，非人類抗體經人類化，以減少對人類之免疫原性，同時保留親本非人類抗體的特異性及親和力。一般而言，人類化抗體包含一或多個其中CDR（或其部

分)來源於非人類抗體且FR (或其部分)來源於人類抗體序列的可變域。人類化抗體視情況亦將包含人類恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人類化抗體中之一些FR殘基經來自非人類抗體(例如CDR殘基所來源於的抗體)之對應殘基取代，以例如恢復或提高抗體特異性或親和力。

【0252】 人類化抗體及其製備方法評述於例如Almagro及Fransson, (2008) Front. Biosci. 13: 1619-1633，且進一步描述於例如Riechmann等人, (1988) *Nature* 332:323-329；Queen等人, (1989) *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 86: 10029-10033；美國專利第5,821,337號、第7,527,791號、第6,982,321號及第7,087,409號；Kashmiri等人, (2005) *Methods* 36:25-34；Padlan, (1991) *Mol. Immunol.* 28:489-498 (描述「表面重塑」)；Dall'Acqua等人, (2005) *Methods* 36:43-60 (描述「FR改組」)；以及Osbourn等人, (2005) *Methods* 36:61-68及Klimka等人, (2000) *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (描述FR改組之「引導選擇」法)。

【0253】 可用於人類化之人類構架區包括但不限於：使用「最佳擬合」法選擇之構架區(參見例如Sims等人 (1993) *J. Immunol.* 151 :2296)；來源於具有輕鏈或重鏈可變區之特定子群的人類抗體之共同序列的特定構架區(參見例如Carter等人 (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285；及Presta等人 (1993) *J. Immunol*, 151:2623)；人類成熟(體細胞突變)構架區或人類生殖系構架區(參見例如Almagro及Fransson, (2008) *Front. Biosci.* 13:1619-1633)；及來源於篩選FR文庫之構架區(參見例如Baca等人, (1997) *J. Biol. Chem.* 272: 10678-10684及Rosok等人, (1996) *J. Biol. Chem.* 271 :22611-22618)。

【0254】 例示性人類化抗PD-1抗體包括與本文所述之抗體或其片段

競爭結合PD-1之人類化抗體。因此，在一些實施例中，提供與選自以下之抗體或其片段競爭結合PD-1之人類化抗PD-1抗體：抗體11606；抗體11613；抗體11645；抗體12191；抗體12195；抗體12220；抗體12228；抗體12535；抗體12536；抗體12541；抗體12543；抗體12544；抗體12545；抗體12549；抗體12550；抗體12553；抗體12554；抗體12562；抗體12563；抗體12564；抗體12565；抗體12571；抗體12572；抗體12576；抗體12583；抗體12584；抗體13396；抗體13398；抗體13399；抗體13401；抗體13402；抗體13403；抗體13404；抗體13405；抗體13406；抗體13407；抗體13408；抗體13409；抗體11624；及抗體12190。在一些實施例中，人類化抗PD-1抗體與本文所述之抗體競爭結合於PD-1且抑制PD-1與PD-L1及/或PD-L2之結合。在一些實施例中，人類化抗PD-1抗體與本文所述之抗體競爭結合於PD-1且抑制PD-1與PD-L1之結合。在一些實施例中，人類化抗PD-1抗體與本文所述之抗體競爭結合於PD-1且抑制PD-1與PD-L1及PD-L2之結合。在一些實施例中，人類化抗PD-1抗體與本文所述之抗體競爭結合於PD-1且在抗體投與受試者後，增強受試者中之免疫反應，及/或增加受試者中T細胞之活化。

例示性人類抗體

【0255】在一些實施例中，本文提供之抗PD-1抗體為人類抗體。可使用本領域中已知之多種技術產生人類抗體。人類抗體一般描述於van Dijk及van de Winkel, (2001) *Curr. Opin. Pharmacol.* 5:368-374以及Lonberg, (2008) *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459中。在一些實施例中，人類抗體並非天然存在之抗體。在一些實施例中，人類抗體為單株抗體；因此，在一些實施例中，一組中之各人類抗體可結合於抗原上之相同

抗原決定基。

【0256】 人類抗體可藉由向經修飾以回應於抗原挑戰產生完整人類抗體或具有人類可變區之完整抗體的轉殖基因動物投與免疫原來製備。此類動物通常含有人類免疫球蛋白基因座全部或一部分，其置換內源性免疫球蛋白基因座或存在於染色體外或隨機整合至動物染色體中。在此類轉殖基因小鼠中，內源性免疫球蛋白基因座一般失活。關於自轉殖基因動物獲得人類抗體之方法的評述，參見Lonberg, (2005) *Nat. Biotech.* 23: 1117-1125。亦參見例如美國專利第6,075,181號及第6,150,584號，描述XENOMOUSE™技術；美國專利第5,770,429號，描述HUMAB®技術；美國專利第7,041,870號，描述K-M MOUSE®技術；及美國專利申請公開案第US 2007/0061900號，描述VELOCIMOUSE®技術)。來自藉由此類動物產生之完整抗體的人類可變區可例如藉由與不同人類恆定區組合而進一步修飾。

【0257】 人類抗體亦可藉由基於雜交瘤之方法製備。已描述人類骨髓瘤及小鼠-人類異源骨髓瘤細胞株用於產生人類單株抗體。(參見例如Kozbor (1984) *J. Immunol*, 133: 3001；Brodeur等人, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, 第51-63頁(Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)；及Boerner等人, (1991) *J. Immunol.*, 147:86)。經由人類B細胞雜交瘤技術產生之人類抗體亦描述於Li等人, (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562。額外方法包括例如美國專利第7,189,826號(描述自雜交瘤細胞株產生單株人類IgM抗體)及Ni, (2006) *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (描述人類-人類雜交瘤)中描述之方法。人類雜交瘤技術(三源雜交瘤(Trioma)技術)亦描述於

Vollmers及Brandlein, (2005) *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005)以及Vollmers及Brandlein, (2005) *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3): 185-191中。

【0258】 人類抗體亦可藉由分離選自來源於人類之噬菌體呈現文庫之Fv純系可變域序列產生。接著此類可變域序列可與所需人類恆定域組合。下文描述用於自抗體文庫選擇人類抗體之技術。

【0259】 抗體可藉由針對具有所需活性之抗體篩選組合文庫來分離。舉例而言，本領域中已知多種用於產生噬菌體呈現文庫及針對具有所需結合特徵之抗體篩選此類文庫的方法。此類方法評述於例如Hoogenboom等人, Methods in Molecular Biology 178: 1-37 (O'Brien等人編輯, Human Press, Totowa, NJ, 2001)且進一步描述於例如McCafferty等人, (1990) *Nature* 348:552-554；Clackson等人, (1991) *Nature* 352: 624-628；Marks等人, (1992) *J. Mol. Biol* 222: 581-597；Marks及Bradbury, *Methods in Molecular Biology* 248: 161-175 (Lo編輯, Human Press, Totowa, NJ, 2003)；Sidhu等人, (2004) *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310；Lee等人., (2004) *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093；*Fellouse*, (2004) P*roc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472；以及Lee等人, (2004) *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132及PCT公開案WO 99/10494。

【0260】 在某些噬菌體呈現方法中，V_H及V_L基因譜系分別藉由聚合酶鏈反應(PCR)選殖且在噬菌體文庫中隨機重組，接著可以針對抗原結合噬菌體進行篩選，如Winter等人, (1994) *Ann. Rev. Immunol.*, 12:433-455中所述。噬菌體通常呈現抗體片段，呈單鏈Fv (scFv)片段或呈Fab片段形

式。來自免疫接種來源之文庫提供對免疫原具有高親和力之抗體，無需構築雜交瘤。或者，可(例如自人類)選殖未處理譜系，以在無免疫作用下提供針對大量非自體抗原以及自體抗原之抗體的單一來源，如Griffiths等人, (1993) *EMBO J* 12:725-734所述。最終，亦可藉由自幹細胞選殖未重排之V-基因區段且使用含有隨機序列之PCR引子以編碼高變CDR3區及實現體外重排來合成未處理文庫，如Hoogenboom及Winter (1992), *J. Mol. Biol,* 227:381-388所述。描述人類抗體噬菌體文庫之專利公開案包括例如：美國專利第5,750,373號及美國專利公開案第2005/0079574號、第2005/0119455號、第2005/0266000號、第2007/0117126號、第2007/0160598號、第2007/0237764號、第2007/0292936號及第2009/0002360號。

【0261】在一些實施例中，人類抗PD-1抗體結合於具有SEQ ID NO: 1、2、3、382、383或384之序列的多肽。在一些實施例中，人類抗PD-1抗體結合於PD-1且抑制PD-1與PD-L1及/或PD-L2之結合。在一些實施例中，人類抗PD-1抗體結合於PD-1且抑制PD-1與PD-L1之結合。在一些實施例中，人類抗PD-1抗體結合於PD-1且抑制PD-1與PD-L1及PD-L2之結合。在一些實施例中，人類抗PD-1抗體結合於PD-1且在抗體投與受試者後，增強受試者中之免疫反應，及/或增加受試者中T細胞之活化。

【0262】例示性人類抗PD-1抗體亦包括與本文所述之人類抗體或其片段競爭結合PD-1之人類抗體。因此，在一些實施例中，提供與選自以下之抗體或其片段競爭結合PD-1之人類抗PD-1抗體：抗體11606；抗體11613；抗體11645；抗體12191；抗體12195；抗體12220；抗體12228；抗體12535；抗體12536；抗體12541；抗體12543；抗體12544；抗體

12545；抗體12549；抗體12550；抗體12553；抗體12554；抗體12562；抗體12563；抗體12564；抗體12565；抗體12571；抗體12572；抗體12576；抗體12583；抗體12584；抗體13396；抗體13398；抗體13399；抗體13401；抗體13402；抗體13403；抗體13404；抗體13405；抗體13406；抗體13407；抗體13408；抗體13409；抗體11624；及抗體12190。在一些實施例中，人類抗PD-1抗體與本文所述之抗體競爭結合於PD-1且抑制PD-1與PD-L1及/或PD-L2之結合。在一些實施例中，人類抗PD-1抗體與本文所述之抗體競爭結合於PD-1且抑制PD-1與PD-L1之結合。在一些實施例中，人類抗PD-1抗體與本文所述之抗體競爭結合於PD-1且抑制PD-1與PD-L1及PD-L2之結合。在一些實施例中，人類抗PD-1抗體與本文所述之抗體競爭結合於PD-1且在抗體投與受試者後，增強受試者中之免疫反應，及/或增加受試者中T細胞之活化。

【0263】 在一些實施例中，提供嵌合人類抗PD-1抗體，其中該抗體包含來自結合PD-1之人類抗體的可變區及來自不同人類抗體之恆定區。在一些實施例中，提供嵌合人類抗PD-1抗體，其中該抗體包含來自結合PD-1之人類抗體的CDR及來自不同人類抗體之構架。在一些實施例中，抗體並非天然存在之人類抗體。

【0264】 在一些實施例中，人類抗PD-1抗體包含一或多個人類恆定區。在一些實施例中，人類重鏈恆定區具有選自IgA、IgG及IgD之同型。在一些實施例中，人類輕鏈恆定區具有選自κ及λ之同型。在一些實施例中，本文所述之人類抗體包含人類IgG恆定區。在一些實施例中，本文所述之人類抗體包含人類IgG4重鏈恆定區。在一些實施例中，本文所述之人類抗體包含人類IgG4恆定區及人類κ輕鏈。

【0265】 在一些實施例中，當需要效應功能時，選擇包含人類IgG1重鏈恆定區或人類IgG3重鏈恆定區之人類抗PD-1抗體。在一些實施例中，當不需要效應功能時，選擇包含人類IgG4或IgG2重鏈恆定區之人類抗PD-1抗體。

【0266】 如本文中指示，術語「人類抗體」表示抗體構築體之可能序列之種類，而非抗體來源。

例示性抗體恆定區

【0267】 在一些實施例中，本文所述之抗體包含一或多個人類恆定區。在一些實施例中，人類重鏈恆定區具有選自IgA、IgG及IgD之同型。在一些實施例中，本文所述之抗體包含人類IgG恆定區。在一些實施例中，當需要效應功能時，選擇包含人類IgG1重鏈恆定區或人類IgG3重鏈恆定區之抗PD-1抗體。在一些實施例中，當不需要效應功能時，選擇包含人類IgG4或IgG2重鏈恆定區之抗PD-1抗體。在一些實施例中，人類輕鏈恆定區具有選自κ及λ之同型。在一些實施例中，本文所述之抗體包含人類IgG4重鏈恆定區。在一些實施例中，本文所述之抗體包含人類IgG4恆定區及人類κ輕鏈。

【0268】 在本說明書及申請專利範圍中，除非明確陳述或熟習此項技術者已知，否則免疫球蛋白重鏈中之殘基之編號係如以引用之方式明確併入本文中之Kabat等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)中的EU指數。「如Kabat中之EU指數」係指人類IgG1 EU抗體之殘基編號。

【0269】 如上所述，是否需要效應功能可視對抗體所意圖之特定治

療方法而定。因此，在一些實施例中，當需要效應功能時，選擇包含人類IgG1重鏈恆定區或人類IgG3重鏈恆定區之抗PD-1抗體。在一些實施例中，當不需要效應功能時，選擇包含人類IgG4或IgG2重鏈恆定區之抗PD-1抗體。

【0270】 在一些實施例中，抗體包含變異Fc區，該變異Fc區與野生型IgG或野生型抗體之Fc區相比具有至少一個胺基酸取代。在一些實施例中，變異Fc區在野生型抗體之Fc區中具有兩個或更多個胺基酸取代。在一些實施例中，變異Fc區在野生型抗體之Fc區中具有三個或更多個胺基酸取代。在一些實施例中，變異Fc區具有至少一個、兩個或三個或更多個本文所述之Fc區胺基酸取代。在一些實施例中，本文中之變異Fc區將具有與天然序列Fc區及/或親本多肽之Fc區至少約80%同源性。在一些實施例中，本文中之變異Fc區將具有與天然序列Fc區及/或親本多肽之Fc區至少約90%同源性。在一些實施例中，本文中之變異Fc區將具有與天然序列Fc區及/或親本多肽之Fc區至少約95%同源性。在一些實施例中，重鏈恆定區缺乏C端離胺酸(K)殘基。在一些此類實施例中，重鏈或重鏈恆定區可稱為「desK」。在一些實施例中，缺乏C端離胺酸之重鏈恆定區為IgG，諸如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。

【0271】 在一些實施例中，改變本文提供之抗體，以增加或降低抗體糖基化程度。抗體添加或缺失糖基化位點宜藉由改變胺基酸序列，以便創造或移除一或多個糖基化位點來實現。

【0272】 在抗體包含Fc區之情況下，所附接之碳水化合物可改變。藉由哺乳動物細胞產生之天然抗體通常包含分支雙觸角寡醣，其一般經N鍵附接至Fc區之CH2結構域之Asn297。參見例如Wright等人 *TIBTECH*

15:26-32 (1997)。寡醣可包括多種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙醯基葡糖胺(GlcNAc)、半乳糖及唾液酸以及在雙觸角寡醣結構之「莖幹」中附接於GlcNAc之岩藻糖。在一些實施例中，可對抗體中寡醣進行修飾以創造具有某些改善特性之抗體變異體。

【0273】 在一些實施例中，提供具有缺乏附接(直接或間接)至Fc區之岩藻糖之碳水化合物結構的抗體變異體。舉例而言，此類抗體中岩藻糖之量可為1%至80%、1%至65%、5%至65%或20%至40%。岩藻糖之量例如藉由以下來測定：如WO 2008/077546中所述，如藉由MALDI-TOF質譜分析法所量測，相對於附接於Asn 297之所有糖結構之和，計算Asn297處糖鏈內岩藻糖之平均量。Asn297係指位於Fc區中約位置297處的天冬醯胺殘基(Fc區殘基之EU編號)；但是，由於抗體中微小序列變化，Asn297亦可位於位置297上游或下游約±3個胺基酸，亦即介於位置294與300之間。此類岩藻糖基化變異體可具有改善之ADCC功能。參見例如美國專利公開案第US 2003/0157108號(Presta, L.)；第US 2004/0093621號(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。關於「去岩藻糖基化」或「缺乏岩藻糖」之抗體變異體的公開案之實例包括：US 2003/0157108；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；WO 2003/085119；WO 2003/084570；WO 2005/035586；WO 2005/035778；WO2005/053742；WO2002/031140；Okazaki 等人 *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki等人*Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)。能夠產生去岩藻糖基化之抗體之細胞株的實例包括蛋白質岩藻糖

基化不足之Lec13 CHO細胞(Ripka等人*Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)；美國專利申請案第US 2003/0157108 A1號, Presta, L；及WO 2004/056312 A1, Adams等人, 尤其實例11)及敲除細胞株，諸如α-1,6-岩藻糖基轉移酶基因FUT8敲除之CHO細胞(參見例如Yamane-Ohnuki等人*Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)；Kanda, Y.等人, *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006)；及WO2003/085107)。

【0274】 進一步提供具有等分寡醣之抗體變異體，例如其中附接於抗體之Fc區之雙觸角寡醣由GlcNAc等分。此類抗體變異體可具有減少之岩藻糖基化及/或改善之ADCC功能。此類抗體變異體之實例描述於例如WO 2003/011878 (Jean-Mairet等人)；美國專利第6,602,684號(Umana等人)；及US 2005/0123546 (Umana等人)。亦提供寡醣中之至少一個半乳糖殘基附接於Fc區的抗體變異體。此類抗體變異體可具有改善之CDC功能。此類抗體變異體描述於例如WO 1997/30087 (Patel等人)；WO 1998/58964 (Raju, S.)；及WO 1999/22764 (Raju, S.)。

【0275】 亦提供具有胺基端前導延伸之抗體變異體。舉例而言，胺基端前導序列之一或多個胺基酸殘基存在於抗體之任一或多個重鏈或輕鏈之胺基端。一例示性胺基端前導延伸包含三個胺基酸殘基VHS或由其組成，存在於抗體變異體之一或兩個輕鏈上。

【0276】 可例如在具有變異Fc區之多肽投與的轉殖基因小鼠、人類或非人類靈長類動物中分析人類FcRn高親和力結合多肽之活體內或血清半衰期。亦參見例如Petkova等人 *International Immunology* 18(12):1759-1769 (2006)。

【0277】 在一些實施例中，在人類效應細胞存在下抗體變異體比親

本抗體更有效地介導ADCC。在一些實施例中，當用於分析法中之多肽變異體及親本抗體之量實質上相同時，抗體變異體實質上更有效地在活體外介導ADCC。在一些實施例中，當用於分析法中之多肽變異體及親本抗體之量實質上相同時，抗體變異體實質上更有效地在活體內介導ADCC。一般而言，將使用如本文中揭示之活體外ADCC分析法鑑別此類變異體，但涵蓋用於例如在動物模型等中測定ADCC活性之其他分析法或方法。

例示性抗體結合物

【0278】 在一些實施例中，抗PD-1抗體結合於另一分子。在一些實施例中，另一分子可為可偵測標記物，諸如標記。在一些實施例中，另一分子可為治療性分子，諸如細胞毒性劑。在一些實施例中，標記及/或細胞毒性劑可結合於抗體。如本文所用，標記為促進抗體偵測及/或促進抗體結合之分子之偵測的部分。非限制性例示性標記包括(但不限於)放射性同位素、螢光基團、酶基團、化學發光基團、生物素、抗原決定基標籤、金屬結合標籤等。熟習此項技術者可根據特定應用選擇合適標記。

【0279】 如本文所用，細胞毒性劑為使一或多種細胞之增殖能力下降的部分。當細胞變得不太能增殖時，細胞之增殖能力下降，例如因為細胞經歷細胞凋亡或以其他方式死亡，細胞無法進行細胞週期及/或無法分裂，細胞分化等等。非限制性例示性細胞毒性劑包括(但不限於)放射性同位素、毒素及化學治療劑。熟習此項技術者可根據所欲應用選擇合適細胞毒性劑。在一些實施例中，細胞毒性劑為抗代謝物、烷基化劑、抗生素、生長因子、細胞介素、抗血管生成劑、抗有絲分裂劑、蒽環類抗生素、毒素或細胞凋亡劑中之至少一種。

【0280】 在一些實施例中，標記及/或細胞毒性劑在活體外使用化學

法結合於抗體。本領域中已知非限制性例示性結合化學法，且包括可自例如Thermo Scientific Life Science Research Produces (formerly Pierce; Rockford, Ill.)、Prozyme (Hayward, Calif.)、SACRI Antibody Services (Calgary, Canada)、AbD Serotec (Raleigh, N.C.)等可購得之服務、方法及/或試劑。在一些實施例中，當標記及/或細胞毒性劑為多肽時，標記及/或細胞毒性劑可自具有至少一個抗體鏈之相同表現載體表現以產生包含標記及/或細胞毒性劑與抗體鏈融合之多肽。熟習此項技術者可根據所欲應用選擇用於將標記及/或細胞毒性劑結合於抗體之合適方法。

【0281】 在一些實施例中，結合可為共價的。在一些實施例中，結合可為非共價的。在一些實施例中，結合可經由特定結合相互作用，例如經由二級抗體之結合。

例示性前導序列

【0282】 為大量表現及分泌一些分泌蛋白，可能需要來自異源蛋白之前導序列。在一些實施例中，採用異源前導序列可為有利的，因為當在分泌過程期間在ER中移除前導序列時，所得成熟多肽可仍然不變。異源前導序列之添加可用於表現及分泌一些蛋白。

【0283】 某些例示性前導序列之序列描述於例如新加坡國立大學生物化學系(the Department of Biochemistry, National University of Singapore)維持之線上前導序列資料庫中。參見Choo等人, *BMC Bioinformatics*, 6: 249 (2005)；及PCT公開案第WO 2006/081430號。

III. 抗體表現及產生

編碼抗PD-1抗體之核酸分子

【0284】 本文提供包含編碼抗PD-1抗體之一或多個鏈之多核苷酸的

核酸分子。在一些實施例中，核酸分子包含編碼抗PD-1抗體之重鏈或輕鏈之多核苷酸。在一些實施例中，核酸分子包含編碼抗PD-1抗體之重鏈之多核苷酸與編碼抗PD-1抗體之輕鏈之多核苷酸兩者。在一些實施例中，第一核酸分子包含編碼重鏈之第一多核苷酸且第二核酸分子包含編碼輕鏈之第二多核苷酸。

【0285】 在一些實施例中，重鏈及輕鏈自一種核酸分子表現，或自兩種分開核酸分子表現為兩種分開多肽。在一些實施例中，諸如當抗體為scFv時，單一多核苷酸編碼包含重鏈與輕鏈連接在一起之單一多肽。

【0286】 在一些實施例中，編碼抗PD-1抗體之重鏈或輕鏈的多核苷酸包含編碼至少一個本文提供之CDR之核苷酸序列。在一些實施例中，編碼抗PD-1抗體之重鏈或輕鏈的多核苷酸包含編碼至少3個本文提供之CDR之核苷酸序列。在一些實施例中，編碼抗PD-1抗體之重鏈或輕鏈的多核苷酸包含編碼至少6個本文提供之CDR之核苷酸序列。在一些實施例中，編碼抗PD-1抗體之重鏈或輕鏈之多核苷酸包含編碼前導序列之核苷酸序列，其在轉譯時，位於重鏈或輕鏈之N端。如以上討論，前導序列可為天然重鏈或輕鏈前導序列，或可為另一異源前導序列。

【0287】 在一些實施例中，核酸為編碼本文中之序列表中之抗體的任何胺基酸序列的核酸。在一些實施例中，核酸為與編碼本文中之序列表中之抗體的任何胺基酸序列的核酸至少80%一致，例如至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98或99%一致的核酸。在一些實施例中，核酸為與本文提供之任一或多種核酸序列雜交的核酸。在一些實施例中，雜交係在中度條件下。在一些實施例中，雜交係在高度嚴格條件下，諸如：至少約6X SSC及1% SDS，在65℃下，在約

42℃下用含約20% (v/v)甲醯胺之0.1X SSC進行第一次洗滌，歷時10分鐘，且隨後在65℃下用0.2 X SSC及0.1% SDS洗滌。

【0288】 核酸分子可使用本領域中習知之重組DNA技術構築。在一些實施例中，核酸分子為適合於在所選宿主細胞中表現之表現載體。

【0289】 提供包含編碼抗PD-1抗體重鏈及/或抗PD-1輕鏈之多核苷酸的載體。亦提供包含編碼抗PD-1抗體重鏈及/或抗PD-1輕鏈之多核苷酸的載體。此類載體包括(但不限於) DNA載體、噬菌體載體、病毒載體、反轉錄病毒載體等等。在一些實施例中，載體包含編碼重鏈之第一多核苷酸序列及編碼輕鏈之第二多核苷酸序列。在一些實施例中，重鏈及輕鏈自載體表現為兩種分開多肽。在一些實施例中，重鏈及輕鏈表現成單個多肽之一部分，諸如當抗體為scFv時。

【0290】 在一些實施例中，第一載體包含編碼重鏈之多核苷酸且第二載體包含編碼輕鏈之多核苷酸。在一些實施例中，第一載體及第二載體以類似量轉染至宿主細胞(諸如類似莫耳量或類似質量)。在一些實施例中，5:1與1:5之間的莫耳或質量比之第一載體與第二載體轉染至宿主細胞。在一些實施例中，使用編碼重鏈之載體及編碼輕鏈之載體1:1與1:5之間的質量比。在一些實施例中，使用編碼重鏈之載體及編碼輕鏈之載體1:2的質量比。

【0291】 在一些實施例中，選擇針對在CHO或CHO衍生細胞或NSO細胞中表現多肽而最佳化之載體。例示性此類載體描述於例如Running Deer等人, *Biotechnol. Prog.* 20:880-889 (2004)。

宿主細胞

【0292】 在一些實施例中，抗PD-1抗體重鏈及/或抗PD-1抗體輕鏈

可在諸如細菌細胞之原核細胞中表現；或在諸如真菌細胞(諸如酵母)、植物細胞、昆蟲細胞及哺乳動物細胞之真核細胞中表現。此類表現可例如根據本領域中已知之程序進行。可用於表現多肽之例示性真核細胞包括(但不限於) COS細胞，包括COS 7細胞；293細胞，包括293-6E細胞；CHO細胞，包括CHO-S、DG44. Lec13 CHO細胞及FUT8 CHO細胞；PER.C6®細胞(Crucell)；及NSO細胞。在一些實施例中，抗PD-1抗體重鏈及/或抗PD-1抗體輕鏈可在酵母中表現。參見例如美國公開案第US 2006/0270045 A1號。在一些實施例中，基於對抗PD-1抗體重鏈及/或抗PD-1抗體輕鏈進行所需轉譯後修飾的能力，選擇特定真核宿主細胞。舉例而言，在一些實施例中，CHO細胞產生唾液酸化比293細胞中產生之相同多肽程度高的多肽。

【0293】 一或多種核酸引入所需宿主細胞可藉由任何方法實現，方法包括但不限於磷酸鈣轉染、DEAE-右旋糖酐介導轉染、陽離子脂質介導轉染、電穿孔、轉導、感染等。非限制性例示性方法描述於例如Sambrook等人, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 第3版Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001)。核酸可根據任何合適方法，在所需宿主細胞中短暫或穩定轉染。

【0294】 亦提供包含本文所述之任何多核苷酸或載體的宿主細胞。在一些實施例中，提供包含抗PD-1抗體之宿主細胞。可使用能夠過度表現異源DNA之任何宿主細胞以分離編碼相關抗體、多肽或蛋白質之基因。哺乳動物宿主細胞之非限制性實例包括但不限於COS、海拉(HeLa)及CHO細胞。亦參見PCT公開案第WO 87/04462號。合適非哺乳動物宿主細胞包括原核生物(諸如大腸桿菌(*E. coli*)或枯草芽孢桿菌(*B. subtillis*))及

酵母(諸如釀酒酵母(*S. cerevisae*)、裂殖酵母(*S. pombe*)；或克魯維酵母(*K. lactis*))。

抗體純化

【0295】 抗PD-1抗體可藉由任何合適方法純化。此類方法包括(但不限於)使用親和力基質或疏水性相互作用層析法。合適親和力配位體包括ROR1 ECD及結合抗體恆定區之配位體。舉例而言，蛋白質A、蛋白質G、蛋白質A/G或抗體親和力層析管柱可用於結合恆定區及純化抗PD-1抗體。疏水性相互作用層析法，例如丁基或苯基管柱，亦可適合於純化一些多肽，諸如抗體。離子交換層析法(例如陰離子交換層析法及/或陽離子交換層析法)亦可適合於純化一些多肽，諸如抗體。混合模式層析法(例如逆相/陰離子交換、逆相/陽離子交換、親水性相互作用/陰離子交換、親水性相互作用/陽離子交換等)亦適合於純化一些多肽，諸如抗體。本領域中已知純化多肽之許多方法。

抗體之無細胞產生

【0296】 在一些實施例中，抗PD-1抗體在無細胞系統中產生。非限制性例示性無細胞系統描述於例如Sitaraman等人, *Methods Mol. Biol.* 498: 229-44 (2009)；Spirin, *Trends Biotechnol.* 22: 538-45 (2004)；Endo等人, *Biotechnol. Adv.* 21: 695-713 (2003)。

組合物

【0297】 在一些實施例中，提供藉由上述方法製備之抗體。在一些實施例中，抗體在宿主細胞中製備。在一些實施例中，抗體在無細胞系統中製備。在一些實施例中，抗體經純化。在一些實施例中，在宿主細胞或無細胞系統中製備之抗體為嵌合抗體。在一些實施例中，在宿主細胞或無

細胞系統中製備之抗體為人類化抗體。在一些實施例中，在宿主細胞或無細胞系統中製備之抗體為人類抗體。在一些實施例中，提供包含抗PD-1抗體之細胞培養基。在一些實施例中，提供包含抗PD-1抗體之宿主細胞培養液。

【0298】 在一些實施例中，提供包含藉由上述方法製備之抗體之組合物。在一些實施例中，組合物包含在宿主細胞中製備之抗體。在一些實施例中，組合物包含在無細胞系統中製備之抗體。在一些實施例中，組合物包含純化抗體。在一些實施例中，組合物包含在宿主細胞或無細胞系統中製備之嵌合抗體。在一些實施例中，組合物包含在宿主細胞或無細胞系統中製備之人類化抗體。在一些實施例中，組合物包含在宿主細胞或無細胞系統中製備之人類抗體。

【0299】 在一些實施例中，提供包含濃度超過約10 mg/mL、20 mg/mL、30 mg/mL、40 mg/mL、50 mg/mL、60 mg/mL、70 mg/mL、80 mg/mL、90 mg/mL、100 mg/mL、125 mg/mL、150 mg/mL、175 mg/mL、200 mg/mL、225 mg/mL或250 mg/mL中任一者之抗PD-1抗體的組合物。在一些實施例中，組合物包含在宿主細胞或無細胞系統中製備之嵌合抗體。在一些實施例中，組合物包含在宿主細胞或無細胞系統中製備之人類化抗體。在一些實施例中，組合物包含在宿主細胞或無細胞系統中製備之人類抗體。

IV. 治療性組合物及方法

使用抗PD-1抗體治療疾病之方法

【0300】 提供抗體及包含抗體之組合物用於治療人類或動物之方法中。亦提供包含投與抗PD-1抗體之治療疾病之方法。可用抗PD-1抗體治

療之非限制性例示性疾病包括(但不限於)癌症。

【0301】 在一些實施例中，提供一種治療癌症之方法，其中腫瘤樣品內之細胞表現PD-L1。在一些此類實施例中，可認為腫瘤為PD-L1陽性或表現PD-L1。PD-L1之表現可藉由IHC確定，例如如本文中論述。在一些實施例中，當藉由IHC，來自腫瘤之樣品展示PD-L1之1+、2+或3+染色時，認為腫瘤表現PD-L1。在一些實施例中，藉由IHC，來自腫瘤之樣品展示PD-L1之2+或3+染色。在一些實施例中，分析來自受試者之腫瘤樣品的PD-L1表現且若腫瘤樣品展示PD-L1表現，則選擇受試者用本文所述之抗體治療。在一些實施例中，若腫瘤樣品展示升高之PD-L1表現，則選擇受試者。

【0302】 在一些實施例中，若受試者腫瘤為$PD\text{-}L1^{高}$，則選擇受試者用本文提供之抗PD-1抗體治療。在一些實施例中，若受試者腫瘤為$PD\text{-}L1^{低}$，則選擇受試者用本文提供之抗PD-1抗體治療。在一些實施例中，若受試者腫瘤為$PD\text{-}1^{高}/PD\text{-}L1^{低}$，則選擇受試者用本文提供之抗PD-1抗體治療。在一些實施例中，若受試者腫瘤為$PD\text{-}1^{高}/PD\text{-}L1^{高}$，則選擇受試者用本文提供之抗PD-1抗體治療。

【0303】 抗PD-1抗體可按需要投與受試者。投與頻率藉由熟習此項技術者，諸如主治醫師，考慮所治療之病狀、治療之受試者之年齡、治療之病狀之嚴重程度、治療之受試者之整體健康狀態及其類似因素來確定。在一些實施例中，向受試者投與有效劑量之抗PD-1抗體一或多次。在一些實施例中，向受試者投與有效劑量之抗PD-1抗體一月一次、少於一月一次，諸如例如每兩月一次或每三個月一次。在一些實施例中，投與有效劑量之抗PD-1抗體少於一月一次，諸如例如每三週一次、每兩週一次或

每週一次。向受試者投與有效劑量之抗PD-1抗體至少一次。在一些實施例中，抗PD-1抗體之有效劑量可投與多次，包括歷經至少一個月、至少六個月或至少一年之時期。

【0304】 在一些實施例中，投與有效治療(包括預防)癌症之量的醫藥組合物。治療有效量通常取決於治療之受試者之體重、其身體或健康狀況、待治療之病狀的廣泛性或治療之受試者之年齡。一般而言，抗PD-1抗體可以每劑每公斤體重約10 μg至每公斤體重約100 mg範圍內之量投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體可以每劑每公斤體重約50 μg至每公斤體重約5 mg範圍內之量投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體可以每劑每公斤體重約100 μg至每公斤體重約10 mg範圍內之量投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體可以每劑每公斤體重約100 μg至每公斤體重約20 mg範圍內之量投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體可以每劑每公斤體重約0.5 mg至每公斤體重約20 mg範圍內之量投與。

【0305】 醫藥組合物以受試者中有效增強免疫反應及/或增加T細胞活化之量投與。

【0306】 治療有效量通常取決於治療之受試者之體重、其身體或健康狀況、待治療之病狀的廣泛性或治療之受試者之年齡。一般而言，抗PD-1抗體可以每劑每公斤體重約10 μg至每公斤體重約100 mg範圍內之量投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體可以每劑每公斤體重約50 μg至每公斤體重約5 mg範圍內之量投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體可以每劑每公斤體重約100 μg至每公斤體重約10 mg範圍內之量投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體可以每劑每公斤體重約100 μg至每公斤體重約20 mg範圍內之量投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體可以每劑每公斤體重約0.5

mg至每公斤體重約20 mg範圍內之量投與。

醫藥組合物

【0307】 在一些實施例中，包含抗PD-1抗體之組合物呈具有多種醫藥學上可接受之載劑的調配物提供(參見例如Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 第20版(2003)；Ansel等人, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第7版, Lippencott Williams and Wilkins (2004)；Kibbe等人, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第3版, Pharmaceutical Press (2000))。可利用包括媒劑、佐劑及稀釋劑之多種醫藥學上可接受之載劑。此外，亦可利用諸如pH調整及緩衝劑、張力調節劑、穩定劑、潤濕劑及其類似物之多種醫藥學上可接受之輔助物質。非限制性例示性載劑包括鹽水、緩衝鹽水、葡萄糖、水、丙三醇、乙醇及其組合。

【0308】 在一些實施例中，提供包含抗PD-1抗體之醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含嵌合抗體。在一些實施例中，醫藥組合物包含人類化抗體。在一些實施例中，醫藥組合物包含如本文所述之在宿主細胞或無細胞系統中製備之抗體。在一些實施例中，醫藥組合物包含醫藥學上可接受之載劑。

【0309】 在一些實施例中，投與有效治療(包括預防)癌症之量的醫藥組合物。治療有效量通常取決於治療之受試者之體重、其身體或健康狀況、待治療之病狀的廣泛性或治療之受試者之年齡。一般而言，抗PD-1抗體可以每劑每公斤體重約0.05 mg至每公斤體重約100 mg範圍內之量投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體可以每劑每公斤體重約10 μg至每公斤

體重約100 mg範圍內之量投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體可以每劑每公斤體重約50 μg至每公斤體重約5 mg範圍內之量投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體可以每劑每公斤體重約100 μg至每公斤體重約10 mg範圍內之量投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體可以每劑每公斤體重約100 μg至每公斤體重約20 mg範圍內之量投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體可以每劑每公斤體重約0.5 mg至每公斤體重約20 mg範圍內之量投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體可以每劑每公斤體重約0.5 mg至每公斤體重約10 mg範圍內之量投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體可以每劑每公斤體重約0.05 mg至每公斤體重約20 mg範圍內之量投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體可以每劑每公斤體重約0.05 mg至每公斤體重約10 mg範圍內之量投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體可以每公斤體重約5 mg/kg或更低，例如少於4、少於3、少於2或少於1 mg/kg抗體範圍內之量投與。

【0310】 在一些實施例中，抗PD-1抗體可以每劑每公斤體重約50 μg至每公斤體重約5 mg範圍內之量存在。舉例而言，在一些實施例中，20 kg人之劑量可在約1 mg至約100 mg範圍內。在一些實施例中，劑量可在2 mg至200 mg抗PD-1抗體範圍內。在一些實施例中，劑量可在10 mg至400 mg抗PD-1抗體範圍內。

投藥途徑

【0311】 在一些實施例中，抗PD-1抗體可在活體內藉由多種途徑投與，該等途徑包括(但不限於)靜脈內、動脈內、非經腸、腫瘤內、腹膜內或皮下。適當調配物及投藥途徑可根據所欲應用選擇。

組合療法

【0312】 抗PD-1抗體可單獨或與其他治療模式一起投與。其可在其他治療模式，例如外科手術、化學療法、放射療法或投與生物製劑，諸如另一治療抗體之前、實質上同時及/或之後提供。在一些實施例中，抗PD-1抗體連同另一抗癌劑一起投與。

【0313】 在一些實施例中，抗PD-1抗體與第二治療劑並行給與。舉例而言，投與兩種或更多種治療劑，時間相隔至多約60分鐘，諸如至多約30、15、10、5或1分鐘中之任一者。在一些實施例中，抗PD-1抗體與第二治療劑相繼投與。舉例而言，投與兩種或更多種治療劑，時間相隔超過約15分鐘，諸如約20、30、40、50或60分鐘、1天、2天、3天、1週、2週或1個月或更長時間中之任一者。

【0314】 在一些實施例中，抗PD-1抗體與用於治療之第二治療方法一起投與。因此，投與本文提供之抗體可與另一治療系統組合。

【0315】 在一些實施例中，本文提供之抗PD-1抗體與抗ICOS療法一起投與。在一些實施例中，本文提供之抗PD-1抗體與結合誘導型T細胞共刺激分子(ICOS)之抗體一起投與。在一些實施例中，本文提供之抗PD-1抗體與結合ICOS之分離抗體一起投與，其中抗ICOS抗體為CD4+ T細胞(諸如CD4+ T效應因子(Teff)細胞)之促效劑。在一些實施例中，結合ICOS之抗體為CD4+ T細胞(諸如CD4+ Teff細胞)之促效劑且耗盡T調節(Treg)細胞。在一些實施例中，結合ICOS之抗體耗盡Treg細胞，但不耗盡Teff細胞。在一些實施例中，結合ICOS之抗體誘發CD4+ T細胞上之pAKT信號傳導。在一些實施例中，結合ICOS之分離抗體誘發CD4+ T細胞上之pAKT信號傳導且耗盡Treg細胞。在一些實施例中，結合ICOS之分離抗體包含：

i) (a)包含SEQ ID NO: 326之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 327之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 328之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 329之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 330之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 331之胺基酸序列之LCDR3；或

ii) (a)包含SEQ ID NO: 334之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 335之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 336之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 337之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 338之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 339之胺基酸序列之LCDR3；或

iii) (a)包含SEQ ID NO: 342之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 343之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 344之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 345之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 346之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 347之胺基酸序列之LCDR3；或

iv) (a)包含SEQ ID NO: 350之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 351之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 352之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 353之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 354之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 355之胺基酸序列之LCDR3；或

v) (a)包含SEQ ID NO: 358之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 359之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 360之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 361之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ

ID NO: 362之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 363之胺基酸序列之LCDR3；或

vi) (a)包含SEQ ID NO: 366之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 367之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 368之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 369之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 370之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 371之胺基酸序列之LCDR3；或

vii) (a)包含SEQ ID NO: 374之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 375之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 376之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 377之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 378之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 379之胺基酸序列之LCDR3。

【0316】 在一些實施例中，提供結合於ICOS之抗體，其中抗體包含重鏈可變區(V_H)及輕鏈可變區(V_L)，其中：

i) V_H與SEQ ID NO: 324之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且V_L與SEQ ID NO: 325之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；或

ii) V_H與SEQ ID NO: 332之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且V_L與SEQ ID NO: 333之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；或

iii) V_H與SEQ ID NO: 340之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且V_L與SEQ ID NO: 341之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；或

iv) V_H與SEQ ID NO: 348之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且V_L與SEQ ID NO: 349之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；或

v) V_H與SEQ ID NO: 356之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且V_L與SEQ ID NO: 357之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；或

vi) V_H與SEQ ID NO: 364之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且V_L與SEQ ID NO: 365之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；或

vii) V_H與SEQ ID NO: 372之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且V_L與SEQ ID NO: 373之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致。

【0317】 一般而言，抗ICOS抗體可以每劑每公斤體重約10 μg至每公斤體重約100 mg範圍內之量投與。在一些實施例中，抗ICOS抗體可以每劑每公斤體重約50 μg至每公斤體重約5 mg範圍內之量投與。在一些實施例中，抗ICOS抗體可以每劑每公斤體重約100 μg至每公斤體重約10 mg

範圍內之量投與。在一些實施例中，抗ICOS抗體可以每劑每公斤體重約100 μg至每公斤體重約20 mg範圍內之量投與。在一些實施例中，抗ICOS抗體可以每劑每公斤體重約0.5 mg至每公斤體重約20 mg範圍內之量投與。

【0318】 在一些實施例中，本文提供之抗PD-1抗體與促效劑抗OX40抗體(諸如Medi6469，MedImmune；MOXR0916/RG7888，Roche)一起投與。在一些實施例中，本文提供之抗PD-1抗體與抗CTLA4抗體(諸如伊匹單抗(ipilimumab)、YERVOY®、BMS)一起投與。

【0319】 在一些實施例中，額外治療劑為化學治療劑。可與本文提供之抗PD-1抗體組合之例示性化學治療劑包括(但不限於)卡培他濱(capectiabine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、達卡巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomide)、環磷醯胺、多烯紫杉醇(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、表柔比星(epirubicin)、艾日布林(eribulin)、5-FU、吉西他濱(gemcitabine)、伊立替康(irinotecan)、伊沙匹隆(ixabepilone)、胺甲蝶呤(methotrexate)、米托蒽醌(mitoxantrone)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、nab-太平洋紫杉醇、ABRAXANE® (蛋白質結合太平洋紫杉醇))、培美曲塞(pemetrexed)、長春瑞濱(vinorelbine)及長春新鹼(vincristine)。在一些實施例中，本文提供之抗PD-1抗體與至少一種激酶抑制劑一起投與。非限制性例示性激酶抑制劑包括埃羅替尼(erlotinib)、阿法替尼(afatinib)、吉非替尼(gefitinib)、克唑替尼(crizotinib)、達拉非尼(dabrafenib)、曲美替尼(trametinib)、威羅菲尼(vemurafenib)及可比替尼(cobimetanib)。

【0320】 在一些實施例中，額外治療劑為IDO抑制劑。非限制性例示性IDO抑制劑描述於例如US 2016/0060237及US 2015/0352206中。非限制性例示性IDO抑制劑包括碘西莫德(New Link Genetics)、INCB024360 (Incyte Corp)、1-甲基-D-色胺酸(New Link Genetics)及GDC-0919 (Genentech)。

【0321】 在一些實施例中，本文提供之抗PD-1抗體與免疫改善藥物(IMiD)組合投與。非限制性例示性IMiD包括沙利度胺(thalidomide)、來那度胺(lenalidomide)及泊馬度胺(pomalidomide)。

【0322】 在一些實施例中，額外治療劑為癌症疫苗。癌症疫苗已作為抗原轉移及樹突狀細胞活化之潛在方法進行研究。詳言之，接種疫苗與免疫檢查或用於共刺激途徑之促效劑組合已經表明戰勝耐受性且產生增加之抗腫瘤反應。已測試一系列採用不同方法促進針對腫瘤之免疫反應的癌症疫苗(參見例如Emens LA, Expert Opin Emerg Drugs 13(2): 295-308 (2008))。已設計增強B細胞、T細胞或針對腫瘤之專門抗原呈遞細胞之反應的方法。癌症疫苗之例示性類型包括(但不限於)採用靶向不同腫瘤抗原之基於肽之疫苗，其可呈肽/蛋白質或呈基因工程改造之DNA載體、病毒、細菌或其類似物遞送；及例如用於研發針對定義不明確之標靶之癌症疫苗的細胞生物學方法，包括(但不限於)自患者來源之樹突狀細胞、自體腫瘤細胞或腫瘤細胞溶解產物、異源腫瘤細胞及其類似物研發的疫苗。

【0323】 因此，在某些實施例中，本文提供之抗PD-1抗體可與癌症疫苗組合使用。例示性癌症疫苗包括(但不限於)樹突狀細胞疫苗、溶瘤病毒、腫瘤細胞疫苗等等。在一些實施例中，此類疫苗加強抗腫瘤反應。可與本文提供之抗PD-1抗體組合使用之癌症疫苗的實例包括(但不限於)

MAGE3疫苗(例如用於黑色素瘤及膀胱癌)、MUC1疫苗(例如用於乳癌)、EGFRv3 (諸如瑞多派特(Rindopepimut)，例如用於腦癌，包括多形性神經膠質母細胞瘤)或ALVAC-CEA (例如用於CEA+癌症)。

【0324】 非限制性例示性癌症疫苗亦包括Sipuleucel-T，其來源於自體周圍血液單核細胞(PBMC)，包括抗原呈遞細胞(參見例如Kantoff PW等人, *N Engl J Med* 363:411-22 (2010))。在Sipuleucel-T產生中，患者之PBMC用PA2024離體活化，PA2024係前列腺酸性磷酸酶(前列腺抗原)與粒細胞-巨噬細胞群落刺激因子(免疫細胞活化劑)之重組融合蛋白。候選癌症疫苗之另一方法係產生針對在諸如黑色素瘤之腫瘤組織中突變之特定肽的免疫反應(參見例如Carreno BM等人, Science 348:6236 (2015))。在一些實施例中，此類突變肽可稱為新抗原。作為腫瘤疫苗中新抗原使用之非限制性實例，針對患有諸如黑色素瘤之癌症的個別患者，鑑別腫瘤中預測結合主要組織相容性複合物蛋白質HLA-A*02:01之新抗原。來自患者之樹突狀細胞離體成熟，接著與新抗原一起培育。接著向患者投與活化樹突狀細胞。在一些實施例中，投與癌症疫苗後，可偵測針對新抗原之穩固T細胞免疫性。

【0325】 在一些此類實施例中，使用新抗原研發癌症疫苗。在一些實施例中，癌症疫苗為DNA疫苗。在一些實施例中，癌症疫苗為包含癌症抗原之工程改造病毒，諸如PROSTVAC (瑞莫加維(rilimogene galvacirepvec)/瑞莫格維(rilimogene glafolivec))。在一些實施例中，癌症疫苗包含經工程改造之腫瘤細胞，諸如GVAX，其為粒細胞-巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)基因轉染之腫瘤細胞疫苗(參見例如Nemunaitis, 2005, *Expert Rev Vaccines*, 4: 259-74)。

【0326】 在一些實施例中，本文所述之抗PD-1抗體在癌症疫苗之前、同時及/或之後投與。在一些實施例中，使用新抗原研發之癌症疫苗與本文所述之抗PD-1抗體組合使用。在一些此類實施例中，組合用於治療具有高突變負荷之癌症，諸如黑色素瘤、肺癌、膀胱癌或結腸直腸癌。

【0327】 在一些實施例中，本文提供之抗PD-1抗體與嵌合抗原受體T細胞療法(CAR-T療法)組合投與。

診斷用途

【0328】 本文提供使用抗PD-1抗體、多肽及多核苷酸偵測、診斷及監測與抗PD-1抗體抗原決定基表現有關(相對於正常樣品增加或減少，及/或不相稱表現，諸如在通常缺乏抗原決定基表現之組織及/或細胞中表現)之疾病、病症或病狀的方法。本文提供確定患者是否將對抗PD-1抗體療法反應之方法。

【0329】 在一些實施例中，該方法包括使用抗PD-1抗體偵測患者是否具有表現PD-1之細胞。在一些實施例中，偵測方法包括使樣品與抗體、多肽或多核苷酸接觸且確定結合程度是否不同於參考或比較樣品(諸如對照物)之結合程度。在一些實施例中，該方法可用於確定本文所述之抗體或多肽是否為受試者之適當治療。

【0330】 在一些實施例中，細胞或細胞/組織溶解產物與抗PD-1抗體接觸且測定抗體與細胞之間的結合。當與相同組織類型之參考細胞相比測試細胞展示結合活性時，其可指示受試者將受益於抗PD-1抗體治療。在一些實施例中，測試細胞來自於人類組織。在一些實施例中，測試細胞來自於人類血液。

【0331】 可使用本領域中已知之用於偵測特異性抗體-抗原結合之多

種方法。可進行之例示性免疫分析法包括螢光偏振免疫分析法(FPIA)、螢光免疫分析法(FIA)、酶免疫分析法(EIA)、濁度抑制免疫分析法(NIA)、酶聯免疫吸附分析法(ELISA)及放射免疫分析法(RIA)。指示劑部分或標記基團可附接於本發明之抗體且選擇其以便滿足方法之各種用途的需要，經常由分析設備之可用性及相容免疫分析程序決定。適當標記包括不限於放射性核素(例如^{125}I、^{131}I、^{35}S、^{3}H或^{32}P)、酶(例如鹼性磷酸酶、辣根過氧化物酶、螢光素酶或β-半乳糖苷酶)、螢光部分或蛋白(例如螢光素、若丹明、藻紅蛋白、GFP或BFP)或發光部分(例如由Quantum Dot Corporation (Palo Alto, Calif.)供應之Qdot™奈米離子)。熟習此項技術者已知用於進行以上指示之多種免疫分析法的通用技術。

【0332】 為進行診斷，包括抗體之多肽可用可偵測部分標記，該可偵測部分包括但不限於本領域中已知之放射性同位素、螢光標記及多種酶-受質標記。本領域中已知標記結合於抗體之方法。

【0333】 在一些實施例中，抗PD-1抗體不必標記，且可使用結合於第一抗PD-1抗體之第二標記抗體偵測其存在。

【0334】 在一些實施例中，抗PD-1抗體可用於任何已知之分析法中，諸如競爭性結合分析、直接及間接夾心分析法及免疫沈澱分析法。Zola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, 第147-158頁(CRC Press, Inc. 1987)。

【0335】 抗PD-1抗體及多肽亦可用於活體內診斷分析，諸如活體內成像。一般而言，抗體或多肽用放射性核素(諸如^{111}In、^{99}Tc、^{14}C、^{131}I、^{125}I、^{3}H或任何其他放射性核素標記，包括本文中概述之彼等放射性核素標記)標記以便相關細胞或組織可使用免疫閃爍成像定位。

【0336】 使用本領域中熟知之技術，抗體亦可用作病理學中之染色劑。

【0337】 在一些實施例中，第一抗體用於診斷且第二抗體用作治療劑。在一些實施例中，第一及第二抗體不同。在一些實施例中，第一抗體來自非人類，而治療劑來自人類。在一些實施例中，第一及第二抗體可藉由結合於分開抗原決定基而同時結合於抗原。

套組/製品

【0338】 本文亦提供用於本文所述之任一方法中的套組、藥品、組合物及單位劑型。

【0339】 套組可包括一或多個包含抗PD-1抗體(或單位劑型及/或製品)之容器。在一些實施例中，提供單位劑量，其中單元劑量含有預定量之包含抗PD-1抗體之組合物，有或無一或多種額外藥劑。在一些實施例中，此類單位劑量供應於用於注射之一次性預充注射器。在一些實施例中，單位劑量中所含之組合物可包含鹽水、蔗糖或其類似物；緩衝液，諸如磷酸鹽或其類似物；及/或在穩定及有效pH值範圍內配製。在一些實施例中，組合物可呈凍乾粉末提供，其可在添加適當液體，例如無菌水後復原。在一些實施例中，組合物包含一或多種抑制蛋白質聚集之物質，包括(但不限於)蔗糖及精胺酸。在一些實施例中，組合物包含肝素及/或蛋白多糖。

【0340】 在一些實施例中，用於單位劑量之抗PD-1抗體之量可為本文提供之用於所述多種方法及/或組合物之任一量。

【0341】 在一些實施例中，套組進一步包含根據本文所述之任一方法治療癌症之使用說明書。套組可進一步包含選擇合適治療之個體的描

述。套組中提供之說明書通常為標籤或包裝說明書上之書面指導(例如包括在套組中之紙片)，但機器可讀說明書(例如磁性或光存儲盤上傳播之說明書)亦可接受。在一些實施例中，套組進一步包含另一治療劑。在一些實施例中，另一治療劑為例如如本文所述之抗ICOS抗體或抗CTLA4抗體。

【0342】 套組在合適包裝中。合適包裝包括(但不限於)小瓶、瓶子、罐、軟質包裝(例如密封Mylar或塑膠袋)及其類似物。套組可視情況提供諸如緩衝液之額外組分及說明性資訊。因此，本申請案亦提供包括小瓶(諸如密封小瓶)、瓶子、罐、軟質包裝及其類似物之製品。

實例

【0343】 以下論述之實例意欲僅僅例示本發明且不應視為以任何方式限制本發明。該等實例不意欲表示以下實驗均進行或進行唯一實驗。努力確保關於所用數字(例如數量、溫度等)的準確性，但應考慮一些實驗誤差及偏差。除非另外指示，否則份係重量份，分子量係重量平均分子量，溫度係攝氏度，且壓力係大氣壓或接近大氣壓。

實例1：抗PD-1抗體之產生

【0344】 如先前所述來設計、產生及擴展八個各約10^9種多樣性之自然人類合成酵母文庫(參見例如WO2009036379；WO2010105256；WO2012009568；Xu等人, Protein Eng Des Sel. 2013年10月;26(10):663-70)。對於前2輪選擇，實質上如所述，進行利用Miltenyi MAC系統的磁粒分選技術(Siegel等人, J Immunol Methods. 2004年3月;286(1-2):141-53)。簡言之，將酵母細胞(約10^{10}個細胞/文庫)與3 ml 10 nM生物素化人類PD-1-Fc融合抗原一起在室溫下在FACS洗滌緩衝液具有0.1% BSA之

PBS中培育15分鐘(使用EZ-Link磺酸基-NHS-生物素化套組，Thermo Scientific，目錄號21425)。在用50 ml冰冷洗滌緩衝液洗滌一次後，細胞球粒再懸浮於40 mL洗滌緩衝液中，且將500 μl抗生蛋白鏈菌素微珠粒(Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany, 目錄號130-048-101)添加至酵母且在4℃下培育15分鐘。接著，酵母成球粒，再懸浮於5 mL洗滌緩衝液中，且負載至MACS LS管柱(Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany, 目錄號130-042-401)。負載5 mL之後，將管柱用3 ml FACS洗滌緩衝液洗滌3次。接著從磁場移除管柱，且用5 mL生長培養基溶離酵母，接著生長隔夜。使用流式細胞計量術進行以下三輪分選。大約1×10^8個酵母成球粒，用洗滌緩衝液洗滌三次，且與200、100或10 nM生物素化人類PD-1或10 nM或1 nM生物素化人類PD-1-Fc融合抗原一起在室溫下培育10分鐘至2小時。培育時間隨抗原濃度而變。接著酵母洗滌兩次且在4℃下用1:100稀釋之山羊抗人類$F(ab')_2$ κ-FITC (Southern Biotech, Birmingham, Alabama, 目錄號2062-02)及1:500稀釋之抗生蛋白鏈菌素-Alexa Fluor 633 (Life Technologies, Grand Island, NY, 目錄號S21375)或1:50稀釋之Extravidin-藻紅蛋白(Sigma-Aldrich, St Louis, 目錄號E4011)二級試劑染色15分鐘。在用冰冷洗滌緩衝液洗滌兩次之後，細胞球粒再懸浮於0.4 mL洗滌緩衝液中且轉移至蓋有過濾器之分選管。使用FACS ARIA分選器(BD Biosciences)進行分選，且確定分選閘以僅僅選擇PD-1結合純系用於兩輪。視群體而定，第三輪為陰性類以減少試劑結合劑或進一步陽性富集。在最後一輪分選之後，將酵母塗鋪且挑選個別群落進行表徵。

【0345】 第5輪或第6輪結合群體用於輕鏈多樣化。提取重鏈質體且

轉化成輕鏈文庫，具有1×10^6種多樣性。如上所述進行選擇，其中一輪進行MACS分選，且三輪進行FACS分選，使用生物素化抗原之多種濃度。

親和力成熟

【0346】 利用CDRH1及CDRH2之多樣化，進行天然及輕鏈分批改組純系之結合最佳化。

【0347】 CDRH1及CDRH2選擇：來自選自輕鏈多樣化程序之純系(輕鏈分批改組純系)的CDRH3與CDRH1及CDRH2變異體重組成預先製備之文庫，多樣性為1×10^8，且使用PD-1抗原進行選擇，如上所述。藉由將生物素化抗原滴定至低於奈米莫耳濃度且與抗體呈遞酵母一起培育來施加親和壓力。

抗體產生及純化

【0348】 酵母純系生長至飽和，接著在30℃下在震盪下誘導48小時。誘導後，使酵母細胞成球粒且收穫上清液用於純化。使用蛋白質A管柱純化IgG且用pH 2.0乙酸溶離。藉由木瓜蛋白酶消化產生Fab片段且經KappaSelect (GE Healthcare LifeSciences, 目錄號17-5458-01)純化。

PD-1抗體之親和力量測

【0349】 藉由ForteBio或MSD-SET量測PD-1抗體之K_D，測定PD-1抗體之親和力。一般如先前描述，進行ForteBio親和力量測(Estep等人, MAbs. 2013年3月-4月;5(2):270-8)。簡言之，藉由將線上IgG負載至AHQ感測器上，進行ForteBio親和力量測。使感測器在分析緩衝液中離線平衡30分鐘，接著線上監測60秒，以確定基線。將負載IgG之感測器暴露於100 nM抗原5分鐘，後來轉移至分析緩衝液中5分鐘，以量測解離速率。使用1:1結合模型分析動力學。

【0350】 平衡親和力量測如先前所述進行(Estep等人, 2013)。在PBS + 0.1% 無IgG之BSA (PBSF)中進行溶液平衡滴定(Solution equilibrium titrations，SET)，抗原保持恆定在50 pM下，且與抗體之以10 nM開始之3至5倍連續稀釋液一起培育。在4℃下將抗體(PBS中20 nM)塗上標準結合MSD-ECL盤上隔夜，或在室溫下30分鐘。接著在震盪下在700 rpm下盤阻斷30分鐘，接著用洗滌緩衝液(PBSF + 0.05% Tween 20)洗滌三次。施加SET樣品且在700 rpm震盪下在盤上培育150秒，接著洗滌一次。捕捉在盤上之抗原藉由在盤上與PBSF中250 ng/mL磺酸基標籤標記之抗生蛋白鏈菌素一起培育3分鐘來偵測。盤用洗滌緩衝液洗滌三次，接著在MSD Sector成像器2400儀器上使用具有界面活性劑之1x讀取緩衝液T讀取。在Prism中游離抗原百分比作為滴定抗體之函數繪圖且與二次方程擬合以求得K_D。為提高通量，在整個MSD-SET實驗中，包括SET樣品製備，使用液體處置機器人。表1展示ForteBio親和力量測之結果。

表1

抗體	人類PD-1單價親和力(K_D)	小鼠PD-1單價親和力(K_D)
mAb 1 (12228)	49 nM	6.3 nM
mAb 2 (13405)	73 nM	7.2 nM
mAb 3 (13406)	3.2 nM	3.5 nM
mAb 4 (13407)	3.9 nM	3.2 nM
mAb 5 (13408)	1.2 nM	5.3 nM

實例2：針對抗PD-1抗體之小鼠活化脾細胞反應

【0351】 當來源於脾細胞之小鼠T細胞用抗CD3及抗CD28抗體活化時，其表現細胞表面分子且分泌可溶性分子干擾素-γ (IFNγ)。阻斷PD-1

抗體引起IFNγ之產生增加。獲得小鼠脾細胞且與可溶抗CD3及抗CD28抗體一起培育。在5天之後，其與自新鮮製備之脾細胞純化的同等數目之T細胞及不同濃度之抗PD-1抗體混合。陽性及陰性對照抗體RMP1-14、2A3及C1.18.4購自BioXCell。在24小時之後，收集上清液且藉由細胞介素珠粒陣列量測IFNγ濃度。本文揭示之抗PD-1抗體能夠以與參考抗體相似之方式增加IFNγ之產生。參見圖1。至少抗體12191、13396、13398、13399、12195、13406、13407、13408及13409顯著增加IFNγ表現。抗體13396、13399、12195、13406、13407及13408引起IFNγ表現最大程度增加。

實例3：人類活化周圍單核血細胞對抗PD-1抗體起反應

【0352】 已顯示用葡萄球菌腸毒素B (SEB)活化之全血樣品對使用抗PD-1抗體進行免疫檢查點阻斷起反應，藉由IL-2分泌之增加量測(參見例如EP2170959B1)。製備一系列濃度之抗PD-1抗體且添加至96孔盤之孔。來自四個供體之全血在完全RPMI中1:10稀釋，且添加至相同孔。盤在室溫下培育30分鐘，接著每孔添加50 µl濃度為40 µg/ml之SEB，最終濃度為10 µg/ml。將盤在37℃下培育4天且收集上清液以藉由細胞介素珠粒陣列(CBA)分析來量測分泌IL-2。本文揭示之抗PD-1抗體能夠增加IL-2自此等培養物之產生，至與參考抗PD-1抗體相同之程度。圖2展示在四個健康人類供體樣品中各測試抗體之此增加的EC_{50}。

實例4：抗體對小鼠PD-L1及小鼠PD-L2與小鼠PD-1之結合的阻斷

【0353】 PD-L1及PD-L2為PD-1之兩種天然配位體，且任一配位體與PD-1之相互作用可下調T細胞中之活化反應。諸如尼魯單抗及噴羅珠單抗之批准治療抗體已顯示阻斷此相互作用且下調人類T細胞反應，不過抗

體既不結合於小鼠PD-1，亦不阻斷小鼠PD-1與小鼠PD-L1或小鼠PD-L2之相互作用。在Forte-Bio儀器上的Octet分析用於評估本文揭示之抗PD-1抗體對小鼠PD-L1與小鼠PD-1之間及小鼠PD-L2與小鼠PD-1之間的相互作用的作用。抗體稀釋至10 μg/mL，包括同型對照抗體用於減去背景。小鼠PD-1-Fc融合物稀釋至所需濃度(例如100 nM)。用作阻斷試劑之可溶小鼠同型抗體稀釋至250 μg/mL。小鼠-PD-1塗佈至感測器上，接著人類Fc。添加抗PD-1抗體且最終量測小鼠PD-L1或小鼠PD-L2之結合。圖3展示測試之抗PD-1抗體能夠阻斷小鼠配位體與小鼠PD-1之結合。相比之下，噴羅珠單抗或尼魯單抗均未結合於小鼠PD-1或阻斷小鼠配位體與小鼠PD-1之結合。

實例5：抗體對人類PD-L1及人類PD-L2與人類PD-1之結合的阻斷

【0354】 PD-L1及PD-L2為PD-1之兩種天然配位體，且任一配位體與PD-1之相互作用可下調T細胞中之活化反應。諸如尼魯單抗及噴羅珠單抗之批准治療抗體已顯示阻斷此相互作用且下調人類T細胞反應。在Forte-Bio儀器上的Octet分析用於評估本文揭示之抗PD-1抗體對人類PD-L1與人類PD-1之間及人類PD-L2與人類PD-1之間的相互作用的作用。抗體稀釋至10 μg/mL，包括同型對照抗體用於減去背景。人類PD-1-Fc融合物稀釋至所需濃度(例如100 nM)。用作阻斷試劑之可溶人類Fc稀釋至250 μg/mL。人類-PD-1塗佈至感測器上，接著人類Fc。添加抗PD-1抗體且最終量測人類PD-L1或人類PD-L2之結合。圖4展示測試之抗PD-1抗體能夠阻斷兩種人類配位體與人類PD-1之結合，類似於噴羅珠單抗及尼魯單抗。

實例6：活體內腫瘤激發

【0355】 藉由將MC38細胞皮下注入C57BL6/J小鼠之側腹，檢查小鼠模型中抗PD-1抗體減少腫瘤生長之能力。小鼠隨機化至第11天平均腫瘤尺寸為大約100 mm^3之組，且腹膜內注射200 μg抗PD-1抗體13407。在第14天、第18天及第21天重複給藥。對照抗體小鼠IgG1 (MOPC-21)、大鼠IgG2a (2A3)及陽性對照大鼠抗小鼠PD-1 (RMP1-14)購自BioXcell。每週量測腫瘤尺寸兩次且實驗在24天之後終止。實驗結束時之腫瘤重量展示在圖5中且表明抗PD-1抗體13407減少小鼠中之腫瘤生長，程度與參考抗PD-1抗體類似。

實例7：抗體抗原決定基定位

【0356】 藉由Atum inc合成編碼多種PD-1變異體、PD-L1、PD-L2及抗體Fab片段之基因且進行密碼子最佳化。在所有基因之5'末端包括人類κ輕鏈信號序列(MGTPAQLLFLLLLWLPDTTG；SEQ ID NO: 400)。基因選殖至哺乳動物表現載體且在蛋白質表現前證實序列。

【0357】 在Expi293™表現系統(Thermo Fisher Scientific)中，利用製造商之關於培養基、轉染試劑、饋料及細胞之套組表現重組蛋白。根據製造商方案，細胞以1 μg/mL質體DNA與培養基比率使用Expifectamine™轉染。細胞在保持在37℃及5% CO_2下之培育箱中在搖瓶中培養。在5天之後，藉由在3000 rcf下離心15分鐘，接著使用0.2微米過濾器過濾來收穫培養物。

【0358】 收穫上清液進行親和力純化。蛋白質含有六組胺酸標籤或Fc標籤，該等標籤能夠進行Ni親和力純化或蛋白質A親和力純化。

【0359】 Ni親和力純化在HisTrap™ Excel IMAC管柱(GE Healthcare Life Sciences)上使用43 mM磷酸鈉、0.5 M氯化鈉pH 7.4作為

結合緩衝液進行。結合蛋白質用結合緩衝液洗滌，接著用含有20 mM咪唑之結合緩衝液洗滌。用含有90 mM、150 mM及250 mM咪唑之結合緩衝液進行溶離步驟。在HiTrap MabSelect Sure管柱(GE Healthcare Life Sciences)上使用PBS pH 7.4作為結合緩衝液進行蛋白質A親和力純化。使用pH 4.0、pH 3.5及pH 2.0之0.1 M檸檬酸鹽緩衝液進行溶離步驟以溶離結合蛋白。使用20% v/v比率用1M Tris pH 9.0中和所有酸性溶離級分。所有溶離部分均藉由SEC-HPLC分析以確定超過目標純度之級分(>90%單體)。對於未產生超過目標純度之級分的純化，使用Superdex200層析管柱進行製備型空間排阻層析，以實現目標純度。在冷凍前，純化蛋白質經緩衝液交換成最終緩衝液(20 mM組胺酸、150 mM NaCl pH 6.0，或20 mM HEPES、150 mM NaCl pH 7.5)，保持在距離靶蛋白之預測pI至少1個單位的pH值下。

【0360】 在ForteBio OctetRED96儀器上評估所有蛋白質相互作用。蛋白質在動力學緩衝液調配物(PBS + 0.1% BSA、0.02%吐溫20、0.05%疊氮化鈉)中稀釋，樣品體積為220微升/孔。配位體濃度標準化在10 μg/ml且分析物濃度在100 nM下。阻斷試劑以250 μg/ml之濃度採用。感測器平衡時間設定為60秒，且樣品負載時間確定為300秒。人類Fc阻斷時間設定為300秒。締合時間之分析設定為300秒，解離時間設定為600秒。

【0361】 對於此方法，相關抗體取向且捕捉在經抗人類(或抗小鼠)Fc抗體衍生化之生物感測器上。接著分析溶解下相關靶蛋白與抗體負載之感測器的結合。

【0362】 對於蛋白質含有類似物種Fc結構域之相互作用，包括額外阻斷步驟以將與捕捉抗體無關的靶蛋白與生物感測器之直接結合最小化。

【0363】 若對另一物種之PD-1變異體或PD-1的親和力與對野生型人類PD-1之親和力相比在大約5倍內，則證實結合事件，為Y (是)。減少超過10倍及不足100倍之親和力表示為減少。減少超過100倍之親和力表示為N (否)。未評估之相互作用列為ND (未測定)。

【0364】 人類PD-1之變異體作為具有C末端His_6標籤之細胞外域(ECD)-Fc融合物產生，且用於PD-1配位體以及尼魯單抗、噴羅珠單抗及13407之Fab片段之結合分析。結果展示於表2中。

表2：PD-1結合資料之概述

PD-1物種	**PD-1變異體(ECD-Fc融合物)**	**PD-L1 Fc融合物**	**PD-L2 Fc融合物**	**尼魯單抗 Fab**	**噴羅珠單抗 Fab**	**13407 Fab**
人類	**野生型**	Y	Y	Y	Y	Y
	D85G	*ND*	*ND*	Y	N	Y
	R86L	*ND*	*ND*	Y	Y	Y
	D85G/R86L	*ND*	*ND*	Y	N	Y
	N33-Q167	Y	Y	N	Y	Y
	K78A	N	N	Y	Y	Y
	I126A	N	Y	Y	Y	減少
	L128A	減少	Y	Y	Y	減少
	A132L	Y	Y	Y	Y	N
	I134A	N	Y	Y	Y	N
	E136A	N	Y	Y	Y	減少
小鼠	**野生型**	Y	Y	N	N	Y
	H129P	*ND*	*ND*	N	N	N
大鼠	**野生型**	*ND*	*ND*	N	N	N
	P129H	*ND*	*ND*	N	N	Y
犬	**野生型**	*ND*	*ND*	N	N	N

食蟹獼猴	**野生型**	Y	Y	Y	Y	Y

【0365】 針對與分子組之結合評估據報告影響噴羅珠單抗結合之胺基酸取代(Na等人, 2017, Cell Res., 27: 147-150)。在D85G取代下噴羅珠單抗取消與PD-1結合，而尼魯單抗及13407之結合未受影響。當針對N端截短之變異體N33-Q167評估時尼魯單抗與PD-1之結合亦減少。此等結果指示13407接觸之胺基酸顯著不同於噴羅珠單抗及尼魯單抗接觸之胺基酸。

【0366】 產生先前針對PD-L1及PD-L2配位體評估之額外變異體(Lázár-Molnár等人, 2008, PNAS, 105: 10483-10488)。尼魯單抗及噴羅珠單抗之結合實質上不受此等胺基酸取代影響，而13407之結合親和力在I126A、L128A及E136A取代下顯著減少，且在A132L及I134A取代下消除。該等資料揭露13407與PD-L1類似的結合特徵。

【0367】 亦針對與額外物種PD-1之結合，評估Fab片段組。噴羅珠單抗及尼魯單抗無法結合於小鼠、大鼠或犬PD-1。相比之下，13407結合於小鼠PD-1。意外地，儘管大鼠與小鼠PD-1之間存在高同源性，但13407無法結合於大鼠PD-1。產生其中殘基129替換為來自大鼠序列之對應殘基(H129P)的小鼠PD-1之變異體且發現13407取消結合。當互逆突變P129H引入大鼠序列時，13407結合於變異體。值得注意地，13407不結合之犬PD-1序列在此位置缺乏脯胺酸。

【0368】 概言之，13407結合與尼魯單抗及噴羅珠單抗結合之抗原決定基不同的PD-1之抗原決定基。

【0369】 在不脫離本發明之精神或基本特徵下本發明可藉由其他特定形式體現。因此，認為上述實施例在所有方面均為說明性，而非限制本

發明。因此本發明之範疇藉由隨附申請專利範圍指示，而非藉由以上描述指示，且因此意欲本文中涵蓋在申請專利範圍之同等物之含義及範圍內的所有改變。

序列表

SEQ ID NO	描述	序列
1	人類PD-1胺基酸序列；UniProtKB/Swiss-Prot：Q15116；2016年8月1日	MQIPQAPWPV VWAVLQLGWR PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTSESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRVTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGTYLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGSLVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVPCVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL
382	成熟人類PD-1胺基酸序列(無信號序列)	PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTSESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRVTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGTYLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGSLVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVPCVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL
401	人類PD-1細胞外域(ECD)-Fc-His_6	ldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqp gqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterraevptah pspsprpagqfqggsggDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGHHHHHH
385	人類PD-1 D85G ECD-Fc-His_6	dspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpeGrsqp gqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterraevptah pspsprpagqfqtlvggsggDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGHHHHHH
386	人類PD-1 R86L ECD-Fc-His_6	dspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedLsqp gqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterraevptah pspsprpagqfqtlvggsggDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE

		KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGHHHHHH
402	人類PD-1 D85G/R86L ECD-Fc-His$_6$	dspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpeGLsq pgqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterraevpta hpspsprpagqfqtlvggsggDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGHHHHHH
387	人類PD-1 N33-Q167 ECD-Fc-His$_6$	npptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqpgqdcrfrvt qlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterraevptahpspsprpag qfqggsggDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGHHHHHH
388	人類PD-1 K78A ECD- Fc-His$_6$	dspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdAlaafpedrsqp gqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterraevptah pspsprpagqfqtlvggsggDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGHHHHHH
389	人類PD-1 I126A ECD- Fc-His$_6$	dspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqp gqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaAslapkaqikeslraelrvterraevpta hpspsprpagqfqtlvggsggDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGHHHHHH
390	人類PD-1 L128A ECD- Fc-His$_6$	dspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqp gqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaisAapkaqikeslraelrvterraevpta hpspsprpagqfqtlvggsggDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGHHHHHH
391	人類PD-1 A132L ECD-	dspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqp gqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkLqikeslraelrvterraevptah

	Fc-His_6	pspsprpagqfqtlvggsggDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGHHHHHH
392	人類PD-1 I134A ECD-Fc-His_6	dspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqp gqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqAkeslraelrvterraevpta hpspsprpagqfqtlvggsggDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGHHHHHH
393	人類PD-1 E136A ECD-Fc-His_6	dttgdspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedr sqpgqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikAslraelrvterraev ptahpspsprpagqfqtlvggsggDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGHHHHHH
2	小鼠PD-1；UniProtKB/Swiss-Prot：Q02242；2016年8月1日	MWVRQVPWSF TWAVLQLSWQ SGWLLEVPNG PWRSLTFYPA WLTVSEGANA TFTCSLSNWS EDLMLNWNRL SPSNQTEKQA AFCNGLSQPV QDARFQIIQL PNRHDFHMNI LDTRRNDSGI YLCGAISLHP KAKIEESPGA ELVVTERILE TSTRYPSPSP KPEGRFQGMV IGIMSALVGI PVLLLLAWAL AVFCSTSMSE ARGAGSKDDT LKEEPSAAPV PSVAYEELDF QGREKTPELP TACVHTEYAT IVFTEGLGAS AMGRRGSADG LQGPRPPRHE DGHCSWPL
383	成熟小鼠PD-1胺基酸序列(無信號序列)	SGWLLEVPNG PWRSLTFYPA WLTVSEGANA TFTCSLSNWS EDLMLNWNRL SPSNQTEKQA AFCNGLSQPV QDARFQIIQL PNRHDFHMNI LDTRRNDSGI YLCGAISLHP KAKIEESPGA ELVVTERILE TSTRYPSPSP KPEGRFQGMV IGIMSALVGI PVLLLLAWAL AVFCSTSMSE ARGAGSKDDT LKEEPSAAPV PSVAYEELDF QGREKTPELP TACVHTEYAT IVFTEGLGAS AMGRRGSADG LQGPRPPRHE DGHCSWPL
403	小鼠PD-1 ECD-Fc-His_6	levpngpwrsltfypawltvseganatftcslsnwsedlmlnwnrlspsnqtekqaafcnglsq pvqdarfqiiqlpnrhdfhmnildtrrndsgiylcgaislhpkakieespgaelvvteriletstry pspspkpegrfqggsggDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGHHHHHH

394	小鼠H129P PD-1 ECD-Fc-His_6	levpngpwrsltfypawltvseganatftcslsnwsedlmlnwnrlspsnqtekqaafcnglsq pvqdarfqiiqlpnrhdfhmnildtrrndsgiylcgaislPpkakieespgaelvvteriletstry pspspkpegrfqggsggDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGHHHHHH
3	食蟹獼猴PD-1；UniProtKB/Swiss-Prot：B0LAJ3；2016年8月1日	MQIPQAPWPV VWAVLQLGWR PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRVTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL
384	成熟食蟹獼猴PD-1 (無信號序列)	PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRVTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL
404	食蟹獼猴PD-1 ECD-Fc-His_6	LESPDR PWNAPTFSPA LLLVTEGDNA TFTCSFSNAS ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRVTRL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT YLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAG QFQGGSGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGHHHHHH
395	大鼠PD-1；NCBI參考NP_001100397.1；2017年10月2日	MWVQQVPWSFTWAVLQLSWQSGWLLEVLNKPWRPLTFSPT WLTVSEGANATFTCSFSNWSEDLKLNWYRLSPSNQTEKQAAF CNGYSQPVRDARFQIVQLPNGHDFHMNILDARRNDSGIYLCG AISLPPKAQIKESPGAELVVTERILETPTRYPRPSPKPEGQFQGL VIVIMSVLVGIPVLLLLAWALAAFCSTGMSEAREAGRKEDPPK EAHAAAPVPSVAYEELDFQGREKTPEPAPCVHTEYATIVFTEG LDASAIGRRGSADGPQGPRPPRHEDGHCSWPL
396	成熟大鼠PD-1胺基酸序列(無信號序	LEVLNKPWRPLTFSPTWLTVSEGANATFTCSFSNWSEDLKLN WYRLSPSNQTEKQAAFCNGYSQPVRDARFQIVQLPNGHDFH MNILDARRNDSGIYLCGAISLPPKAQIKESPGAELVVTERILET

	列)	PTRYPRPSPKPEGQFQGLVIVIMSVLVGIPVLLLLAWALAAFCS TGMSEAREAGRKEDPPKEAHAAAPVPSVAYEELDFQGREKTP EPAPCVHTEYATIVFTEGLDASAIGRRGSADGPQGPRPPRHED GHCSWPL
405	大鼠PD-1 ECD-Fc-His_6	levlnkpwrpltfsptwltvseganatftcsfsnwsedlklnwyrlspsnqtekqaafcngysqp vrdarfqivqlpnghdfhmnildarrndsgiylcgaislppkaqikespgaelvvteriletptry prpspkpegqfqggsggDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGHHHHHH
397	大鼠P129H PD-1 ECD-Fc-His_6	levlnkpwrpltfsptwltvseganatftcsfsnwsedlklnwyrlspsnqtekqaafcngysqp vrdarfqivqlpnghdfhmnildarrndsgiylcgaislHpkaqikespgaelvvteriletptry prpspkpegqfqggsggDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGHHHHHH
398	犬PD-1胺基酸序列；NCBI參考NP_001301026.1	MGSRRGPWPLVWAVLQLGWWPGWLLDSPDRPWSPLTFSPA QLTVQEGENATFTCSLADIPDSFVLNWYRLSPRNQTDKLAAF QEDRIEPGRDRRFRVTRLPNGRDFHMSIVAARLNDSGIYLCGA IYLPPNTQINESPRAELSVTERTLEPPTQSPSPPPRLSGQLQGLVI GVTSVLVGVLLLLLLTWVLAAVFPRATRGACVCGSEDEPLKE GPDAAPVFTLDYGELDFQWREKTPEPPAPCAPEQTEYATIVFP GRPASPGRRASASSLQGAQPPSPEDGPGLWPP
399	成熟犬PD-1胺基酸序列(無信號序列)	LDSPDRPWSPLTFSPAQLTVQEGENATFTCSLADIPDSFVLNW YRLSPRNQTDKLAAFQEDRIEPGRDRRFRVTRLPNGRDFHMSI VAARLNDSGIYLCGAIYLPPNTQINESPRAELSVTERTLEPPTQ SPSPPPRLSGQLQGLVIGVTSVLVGVLLLLLLTWVLAAVFPRA TRGACVCGSEDEPLKEGPDAAPVFTLDYGELDFQWREKTPEP PAPCAPEQTEYATIVFPGRPASPGRRASASSLQGAQPPSPEDGP GLWPP
406	犬PD-1 ECD-Fc-His_6	LDSPDR PWSPLTFSPA QLTVQEGENATFTCSLADIP DSFVLNWYRL SPRNQTDKLA AFQEDRIEPG RDRRFRVTRL PNGRDFHMSI VAARLNDSGI YLCGAIYLPP NTQINESPRA ELSVTERTLE PPTQSPSPPP RLSGQLQGGSGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGHHHHHH
4	12228 VH序列	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYYMHWVRQA PGQGLEWMGI INPSGGSTSY

		AQKFQGRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARGG TYYDYTYWGQ GTLVTVSS
5	12228 HCDR1	YTFTSYYMH
6	12228 HCDR2	IINPSGGSTSYAQKFQG
7	12228 HCDR3	ARGGTYYDYTY
8	12228 VL序列	DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCRASQSIS SWLAWYQQKP GKAPKLLIYE ASSLESGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP DDFATYYCQQ YNSFPPTFGG GTKVEIK
9	12228 LCDR1	RASQSISSWLA
10	12228 LCDR2	EASSLES
11	12228 LCDR3	QQYNSFPPT
12	13406 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDQYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTAYAQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGTYYDYTYWGQ GTLVTVSS
13	13406 HCDR1	YTFDQYYMH
14	13406 HCDR2	IINPSGGSTAYAQKFQG
15	13406 HCDR3	ARGGTYYDYTY
16	13406 VL序列	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYY CQQYNSFPPTFGGGTKVEIK
17	13406 LCDR1	RASQSISSWLA
18	13406 LCDR2	EASSLES
19	13406 LCDR3	QQYNSFPPT
20	13407 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPSYYMHWVRQAP GQGL EWMGIINPEGGSTAYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDT AVYYCARGGTYYDYTYWGQGTLVTVSS
21	13407 HCDR1	YTFPSYYMH
22	13407 HCDR2	IINPEGGSTAYAQKFQG
23	13407 HCDR3	ARGGTYYDYTY
24	13407 VL序列	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKP GKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDF ATYYCQQYNSFPPTFGGGTKVEIK
25	13407	RASQSISSWLA

	LCDR1	
26	13407 LCDR2	EASSLES
27	13407 LCDR3	QQYNSFPPT
28	13408 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSDYYMHWVRQ APGQGLEWMGIINPSGGVTAYAQKFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCARGGTYYDYTYWGQGTLVTVSS
29	13408 HCDR1	YTFSDYYMH
30	13408 HCDR2	IINPSGGVTAYAQKFQG
31	13408 HCDR3	ARGGTYYDYTY
32	13408 VL序列	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQ QKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPDDFATYYCQQYNSFPPTFGGGTKVEIK
33	13408 LCDR1	RASQSISSWLA
34	13408 LCDR2	EASSLES
35	13408 LCDR3	QQYNSFPPT
36	13409 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFESYYMHWVRQ APGQGLEWMGIINPSGGVTAYAQKFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCARGGTYYDYTYWGQGTLVTVSS
37	13409 HCDR1	YTFESYYMH
38	13409 HCDR2	IINPSGGVTAYAQKFQG
39	13409 HCDR3	ARGGTYYDYTY
40	13409 VL序列	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQ QKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPDDFATYYCQQYNSFPPTFGGGTKVEIK
41	13409 LCDR1	RASQSISSWLA
42	13409 LCDR2	EASSLES
43	13409 LCDR3	QQYNSFPPT
44	13396 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQA PGQGLEWMGIINPDAGSTAYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYM ELSSLRSEDTAVYYCARDQGHYYGMGVWGQGTTVTVSS
45	13396 HCDR1	YTFTSYYMH
46	13396 HCDR2	IINPDAGSTAYAQKFQG
47	13396	ARDQGHYYGMGV

	HCDR3	
48	13396 VL序列	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQHNSYPPTFGGGTKVEIK
49	13396 LCDR1	RASQSISSWLA
50	13396 LCDR2	EASSLES
51	13396 LCDR3	QQHNSYPPT
52	13398 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGEYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSEGSTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQGHYYGMGVWGQGTTVTVSS
53	13398 HCDR1	YTFGEYYMH
54	13398 HCDR2	IINPSEGSTGYAQKFQG
55	13398 HCDR3	ARDQGHYYGMGV
56	13398 VL序列	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQHNSYPPTFGGGTKVEIK
57	13398 LCDR1	RASQSISSWLA
58	13398 LCDR2	EASSLES
59	13398 LCDR3	QQHNSYPPT
60	13399 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSDYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSAGSTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQGHYYGMGVWGQGTTVTVSS
61	13399 HCDR1	YTFSDYYMH
62	13399 HCDR2	IINPSAGSTGYAQKFQG
63	13399 HCDR3	ARDQGHYYGMGV
64	13399 VL序列	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQHNSYPPTFGGGTKVEIK
65	13399 LCDR1	RASQSISSWLA
66	13399	EASSLES

	LCDR2	
67	13399 LCDR3	QQHNSYPPT
68	13401 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNSYYMSWVRQAPGQGLEWMGIIDPSKGSTAYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHEYGMDVWGQGTTVTVSS
69	13401 HCDR1	YTFNSYYMS
70	13401 HCDR2	IIDPSKGSTAYAQKFQG
71	13401 HCDR3	ARHEYGMDV
72	13401 VL序列	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSFPPTFGGGTKVEIK
73	13401 LCDR1	RASQSISSWLA
74	13401 LCDR2	EASSLES
75	13401 LCDR3	QQYNSFPPT
76	13402 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMSWVRQAPGQGLEWMGMINPEGGSTAYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHEYGMDVWGQGTTVTVSS
77	13402 HCDR1	YTFTHYYMS
78	13402 HCDR2	MINPEGGSTAYAQKFQG
79	13402 HCDR3	ARHEYGMDV
80	13402 VL序列	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSFPPTFGGGTKVEIK
81	13402 LCDR1	RASQSISSWLA
82	13402 LCDR2	EASSLES
83	13402 LCDR3	QQYNSFPPT
84	13403 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDSYYMSWVRQAPGQGLEWMGMINPSVGSTAYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHEYGMDVWGQGTTVTVSS

85	13403 HCDR1	YTFDSYYMS
86	13403 HCDR2	MINPSVGSTAYAQKFQG
87	13403 HCDR3	ARHEYGMDV
88	13403 VL序列	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSFPPTFGGGTKVEIK
89	13403 LCDR1	RASQSISSWLA
90	13403 LCDR2	EASSLES
91	13403 LCDR3	QQYNSFPPT
92	13404 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFASYAMSWVRQAPGQGLEWMGIIFPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHEYGMDVWGQGTTVTVSS
93	13404 HCDR1	YTFASYAMS
94	13404 HCDR2	IIFPGGGSTSYAQKFQG
95	13404 HCDR3	ARHEYGMDV
96	13404 VL序列	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSFPPTFGGGTKVEIK
97	13404 LCDR1	RASQSISSWLA
98	13404 LCDR2	EASSLES
99	13404 LCDR3	QQYNSFPPT
100	13405 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFASYYMGWVRQAPGQGLEWMGIINPAGGSTAYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHEYGMDVWGQGTTVTVSS
101	13405 HCDR1	YTFASYYMG
102	13405 HCDR2	IINPAGGSTAYAQKFQG
103	13405 HCDR3	ARHEYGMDV

104	13405 VL序列	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSFPPTFGGGTKVEIK
105	13405 LCDR1	RASQSISSWLA
106	13405 LCDR2	EASSLES
107	13405 LCDR3	QQYNSFPPT
108	12191 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQGHYYGMGVWGQGTTVTVSS
109	12191 HCDR1	YTFTSYYMH
110	12191 HCDR2	IINPGGGSTSYAQKFQG
111	12191 HCDR3	ARDQGHYYGMGV
112	12191 VL序列	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQHNSYPPTFGGGTKVEIK
113	12191 LCDR1	RASQSISSWLA
114	12191 LCDR2	EASSLES
115	12191 LCDR3	QQHNSYPPT
116	12195 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMSWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHEYGMDVWGQGTTVTVSS
117	12195 HCDR1	YTFTSYYMS
118	12195 HCDR2	IINPSGGSTSYAQKFQG
119	12195 HCDR3	ARHEYGMDV
120	12195 VL序列	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSFPPTFGGGTKVEIK
121	12195 LCDR1	RASQSISSWLA
122	12195 LCDR2	EASSLES
123	12195 LCDR3	QQYNSFPPT

124	12535 VH序列	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVYYGMPYWGQGTLVTVSS
125	12535 HCDR1	FTFSHYLMS
126	12535 HCDR2	AISGSGKSTYYADSVKG
127	12535 HCDR3	AKVYYGMPY
128	12535 VL序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASDVPWTFGGGTKVEIK
129	12535 LCDR1	RASQGIDSWLA
130	12535 LCDR2	AASSLQS
131	12535 LCDR3	QQASDVPWT
132	12536 VH序列	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYLMSWVRQAPGKGLEWVSAIGGSGASTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVYYGMPYWGQGTLVTVSS
133	12536 HCDR1	FTFSQYLMS
134	12536 HCDR2	AIGGSGASTYYADSVKG
135	12536 HCDR3	AKVYYGMPY
136	12536 VL序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASDVPWTFGGGTKVEIK
137	12536 LCDR1	RASQGIDSWLA
138	12536 LCDR2	AASSLQS
139	12536 LCDR3	QQASDVPWT
140	12541 VH序列	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYMMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGRDTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVYYGMPYWGQGTLVTVSS
141	12541 HCDR1	FTFRSYMMS
142	12541 HCDR2	AISGSGRDTYYADSVKG

143	12541 HCDR3	AKVYYGMPY
144	12541 VL序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQASDVPWTFGGGTKVEIK
145	12541 LCDR1	RASQGIDSWLA
146	12541 LCDR2	AASSLQS
147	12541 LCDR3	QQASDVPWT
148	12543 VH序列	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYMMSWVRQAP GKGLEWVSGISGSGGETYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKVYYGMPYWGQGTLVTVSS
149	12543 HCDR1	FTFSQYMMS
150	12543 HCDR2	GISGSGGETYYADSVKG
151	12543 HCDR3	AKVYYGMPY
152	12543 VL序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQASDVPWTFGGGTKVEIK
153	12543 LCDR1	RASQGIDSWLA
154	12543 LCDR2	AASSLQS
155	12543 LCDR3	QQASDVPWT
156	12544 VH序列	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYLMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGSSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKVYYGMPYWGQGTLVTVSS
157	12544 HCDR1	FTFSSYLMS
158	12544 HCDR2	AISGSGSSTYYADSVKG
159	12544 HCDR3	AKVYYGMPY
160	12544 VL序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQASDVPWTFGGGTKVEIK
161	12544 LCDR1	RASQGIDSWLA
162	12544	AASSLQS

	LCDR2	
163	12544 LCDR3	QQASDVPWT
164	12545 VH序列	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKVYYGMPYWGQGTLVTVSS
165	12545 HCDR1	FTFSHYLMS
166	12545 HCDR2	AISGSGGQTYYADSVKG
167	12545 HCDR3	AKVYYGMPY
168	12545 VL序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQASDVPWTFGGGTKVEIK
169	12545 LCDR1	RASQGIDSWLA
170	12545 LCDR2	AASSLQS
171	12545 LCDR3	QQASDVPWT
172	12549 VH序列	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYSMSWVRQAPG KGLEWVSAISGGGGQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKVYYGMPYWGQGTLVTVSS
173	12549 HCDR1	FTFSQYSMS
174	12549 HCDR2	AISGGGGQTYYADSVKG
175	12549 HCDR3	AKVYYGMPY
176	12549 VL序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQASDVPWTFGGGTKVEIK
177	12549 LCDR1	RASQGIDSWLA
178	12549 LCDR2	AASSLQS
179	12549 LCDR3	QQASDVPWT
180	12550 VH序列	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSLYAMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKVYYGMPYWGQGTLVTVSS

181	12550 HCDR1	FTFSLYAMS
182	12550 HCDR2	AISGSGGQTYYADSVKG
183	12550 HCDR3	AKVYYGMPY
184	12550 VL序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQASDVPWTFGGGTKVEIK
185	12550 LCDR1	RASQGIDSWLA
186	12550 LCDR2	AASSLQS
187	12550 LCDR3	QQASDVPWT
188	12553 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFGEYAISWVRQAP GQGLEWMGLIIPIFGTAQYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARGASDGETGRLDLWGRGTLVTVSS
189	12553 HCDR1	GTFGEYAIS
190	12553 HCDR2	LIIPIFGTAQYAQKFQG
191	12553 HCDR3	ARGASDGETGRLDL
192	12553 VL序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQSYSLPFTFGGGTKVEIK
193	12553 LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
194	12553 LCDR2	WASTRES
195	12553 LCDR3	QQSYSLPFT
196	12554 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGLIIPAFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARGASDGETGRLDLWGRGTLVTVSS
197	12554 HCDR1	GTFSSYAIS
198	12554 HCDR2	LIIPAFGTANYAQKFQG
199	12554 HCDR3	ARGASDGETGRLDL
200	12554 VL序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQSYSLPFTFGGGTKVEIK

201	12554 LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
202	12554 LCDR2	WASTRES
203	12554 LCDR3	QQSYSLPFT
204	12562 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGVIIPIFGEANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARGASDGETGRLDLWGRGTLVTVSS
205	12562 HCDR1	GTFSSYAIS
206	12562 HCDR2	VIIPIFGEANYAQKFQG
207	12562 HCDR3	ARGASDGETGRLDL
208	12562 VL序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQSYSLPFTFGGGTKVEIK
209	12562 LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
210	12562 LCDR2	WASTRES
211	12562 LCDR3	QQSYSLPFT
212	12563 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFGSYAISWVRQAPG QGLEWMGVIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARGASDGETGRLDLWGRGTLVTVSS
213	12563 HCDR1	GTFGSYAIS
214	12563 HCDR2	VIIPIFGTANYAQKFQG
215	12563 HCDR3	ARGASDGETGRLDL
216	12563 VL序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQSYSLPFTFGGGTKVEIK
217	12563 LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
218	12563 LCDR2	WASTRES
219	12563 LCDR3	QQSYSLPFT

220	12564 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSQYAISWVRQAPG QGLEWMGVIIPSFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARGASDGETGRLDLWGRGTLVTVSS
221	12564 HCDR1	GTFSQYAIS
222	12564 HCDR2	VIIPSFGTANYAQKFQG
223	12564 HCDR3	ARGASDGETGRLDL
224	12564 VL序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQSYSLPFTFGGGTKVEIK
225	12564 LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
226	12564 LCDR2	WASTRES
227	12564 LCDR3	QQSYSLPFT
228	12565 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFGEYAISWVRQAP GQGLEWMGLIIPIFGTAQYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARGASDGETGRLDLWGRGTLVTVSS
229	12565 HCDR1	GTFGEYAIS
230	12565 HCDR2	LIIPIFGTAQYAQKFQG
231	12565 HCDR3	ARGASDGETGRLDL
232	12565 VL序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQSYSLPFTFGGGTKVEIK
233	12565 LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
234	12565 LCDR2	WASTRES
235	12565 LCDR3	QQSYSLPFT
236	12571 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFGSSAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPLFGTAAYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARDGPGYSSSWYLDVWGQGTMVTVSS
237	12571 HCDR1	GTFGSSAIS
238	12571 HCDR2	GIIPLFGTAAYAQKFQG
239	12571 HCDR3	ARDGPGYSSSWYLDV

240	12571 VL序列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC QQGYALPITFGGGTKVEIK
241	12571 LCDR1	RASQSVSSYLA
242	12571 LCDR2	DASNRAT
243	12571 LCDR3	QQGYALPIT
244	12572 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSEYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGTAVYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARDGPGYSSSWYLDVWGQGTMVTVSS
245	12572 HCDR1	GTFSEYAIS
246	12572 HCDR2	GIIPIFGTAVYAQKFQG
247	12572 HCDR3	ARDGPGYSSSWYLDV
248	12572 VL序列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC QQGYALPITFGGGTKVEIK
249	12572 LCDR1	RASQSVSSYLA
250	12572 LCDR2	DASNRAT
251	12572 LCDR3	QQGYALPIT
252	12576 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGTAVYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARDGPGYSSSWYLDVWGQGTMVTVSS
253	12576 HCDR1	GTFSSYAIS
254	12576 HCDR2	GIIPIFGTAVYAQKFQG
255	12576 HCDR3	ARDGPGYSSSWYLDV
256	12576 VL序列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC QQGYALPITFGGGTKVEIK
257	12576 LCDR1	RASQSVSSYLA
258	12576 LCDR2	DASNRAT
259	12576	QQGYALPIT

	LCDR3	
260	12583 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSVISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGTATYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARDGPGYSSSWYLDVWGQGTMVTVSS
261	12583 HCDR1	GTFSSSVIS
262	12583 HCDR2	GIIPIFGTATYAQKFQG
263	12583 HCDR3	ARDGPGYSSSWYLDV
264	12583 VL序列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC QQGYALPITFGGGTKVEIK
265	12583 LCDR1	RASQSVSSYLA
266	12583 LCDR2	DASNRAT
267	12583 LCDR3	QQGYALPIT
268	12584 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFDSYVISWVRQAP GQGLEWMGGIIPGFGVANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARDGPGYSSSWYLDVWGQGTMVTVSS
269	12584 HCDR1	GTFDSYVIS
270	12584 HCDR2	GIIPGFGVANYAQKFQG
271	12584 HCDR3	ARDGPGYSSSWYLDV
272	12584 VL序列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC QQGYALPITFGGGTKVEIK
273	12584 LCDR1	RASQSVSSYLA
274	12584 LCDR2	DASNRAT
275	12584 LCDR3	QQGYALPIT
276	11613 VH序列	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKVYYGMPYWGQGTLVTVSS
277	11613 HCDR1	FTFSSYAMS
278	11613 HCDR2	AISGSGGSTYYADSVKG
279	11613 HCDR3	AKVYYGMPY

280	11613 VL序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASDVPWTFGGGTKVEIK
281	11613 LCDR1	RASQGIDSWLA
282	11613 LCDR2	AASSLQS
283	11613 LCDR3	QQASDVPWT
284	11645 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTASYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGPGYSSSWYLDVWGQGTMVTVSS
285	11645 HCDR1	GTFSSYAIS
286	11645 HCDR2	GIIPIFGTASYAQKFQG
287	11645 HCDR3	ARDGPGYSSSWYLDV
288	11645 VL序列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQGYALPITFGGGTKVEIK
289	11645 LCDR1	RASQSVSSYLA
290	11645 LCDR2	DASNRAT
291	11645 LCDR3	QQGYALPIT
292	11606 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARAGGYSYSWGGSNIWGQGTMVTVSS
293	11606 HCDR1	YTFTSYYMH
294	11606 HCDR2	IINPSGGSTSYAQKFQG
295	11606 HCDR3	ARAGGYSYSWGGSNI
296	11606 VL序列	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDGSFPYTFGGGTKVEIK
297	11606 LCDR1	RASQSISSWLA
298	11606 LCDR2	KASSLES
299	11606 LCDR3	QQDGSFPYT

300	12220 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDPRYTTLTGSYYYGMDVWGQGTTVTVSS
301	12220 HCDR1	YTFTSYYMH
302	12220 HCDR2	IINPGGGSTSYAQKFQG
303	12220 HCDR3	ARDPRYTTLTGSYYYGMDV
304	12220 VL序列	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQDISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAVNFPPITFGGGTKVEIK
305	12220 LCDR1	RASQDISSWLA
306	12220 LCDR2	AASSLQS
307	12220 LCDR3	QQAVNFPPIT
308	11624 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTKYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAREASWLPGSLDVWGKGTTVTVSS
309	11624 HCDR1	YTFTGYYMH
310	11624 HCDR2	WINPNSGGTKYAQKFQG
311	11624 HCDR3	AREASWLPGSLDV
312	11624 VL序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYDNFPITFGGGTKVEIK
313	11624 LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
314	11624 LCDR2	WASTRES
315	11624 LCDR3	QQYDNFPIT
316	12190 VH序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDPRYTTLTGSYYYGMDVWGQGTTVTVSS
317	12190 HCDR1	YTFTSYYMH

318	12190 HCDR2	IINPGGGSTSYAQKFQG
319	12190 HCDR3	ARDPRYTTLTGSYYYGMDV
320	12190 VL序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSANTPPWTFGGGTKVEIK
321	12190 LCDR1	RASQSISSYLN
322	12190 LCDR2	AASSLQS
323	12190 LCDR3	QQSANTPPWT
324	37A10重鏈可變區	E V Q L V E S G G G L V K P G G S L K L S C A A S G F T F S D Y W M D W V R Q A P G K G L E W V G N I D E D G S I T E Y S P F V K G R F T I S R D N V K N T L Y L Q M N S V K S E D T A T Y Y C T R W G R F G F D S W G Q G T L V T V S S
325	37A10輕鏈可變區	D I V M T Q S P S S L A V S A G D R V T I N C K S S Q S L L S G S F N Y L T W Y Q Q K T G Q A P K L L I F Y A S T R H T G V P D R F M G S G S G T D F T L T I N S F Q T E D L G D Y Y C H H H Y N A P P T F G P G T K L E L R
326	37A10 VH CDR1	G F T F S D Y W M D
327	37A10 VH CDR2	N I D E D G S I T E Y S P F V K G
328	37A10 VH CDR3	W G R F G F D S
329	37A10 VL CDR1	K S S Q S L L S G S F N Y L T
330	37A10 VL CDR2	Y A S T R H T
331	37A10 VL CDR3	H H H Y N A P P T
332	37A10S713 重鏈可變區	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYWMDWVRQA PGKGLVWVSN IDEDGSITEY SPFVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTRWG RFGFDSWGQG TLVTVSS
333	37A10S713 輕鏈可變區	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSLL SGSFNYLTWY QQKPGQPPKL LIFYASTRHT GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCHHHYNAPP TFGPGTKVDI K
334	37A10S713 VH CDR1	GFTFSDYWMD
335	37A10S713 VH CDR2	NIDEDGSITEYSPFVKG
336	37A10S713 VH CDR3	WGRFGFDS
337	37A10S713 VL CDR1	KSSQSLLSGSFNYLT

338	37A10S713 VL CDR2	YASTRHT
339	37A10S713 VL CDR3	HHHYNAPPT
340	37A10S714 重鏈可變區	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYWMDWVRQA PGKGLVWVSN IDEDGSITEY SPFVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTRWG RFGFDSWGQG TLVTVSS
341	37A10S714 輕鏈可變區	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSLL SGSFNYLTWY QQKPGQPPKL LIFYASTRET GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCHHHYNAPP TFGPGTKVDI K
342	37A10S714 VH CDR1	GFTFSDYWMD
343	37A10S714 VH CDR2	NIDEDGSITEYSPFVKG
344	37A10S714 VH CDR3	WGRFGFDS
345	37A10S714 VL CDR1	KSSQSLLSGSFNYLT
346	37A10S714 VL CDR2	YASTRET
347	37A10S714 VL CDR3	HHHYNAPPT
348	37A10S715 重鏈可變區	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYWMDWVRQA PGKGLVWVSN IDEDGSITEY SPFVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTRWG RFGFDSWGQG TLVTVSS
349	37A10S715 輕鏈可變區	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSLL SGSFNYLTWY QQKPGQPPKL LIFYASTRQT GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCHHHYNAPP TFGPGTKVDI K
350	37A10S715 VH CDR1	GFTFSDYWMD
351	37A10S715 VH CDR2	NIDEDGSITEYSPFVKG
352	37A10S715 VH CDR3	WGRFGFDS
353	37A10S715 VL CDR1	KSSQSLLSGSFNYLT
354	37A10S715 VL CDR2	YASTRQT
355	37A10S715 VL CDR3	HHHYNAPPT
356	37A10S716 重鏈可變區	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYWMDWVRQA PGKGLVWVSN IDESGSITEY SPFVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTRWG RFGFDSWGQG TLVTVSS
357	37A10S716 輕鏈可變區	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSLL SGSFNYLTWY QQKPGQPPKL LIFYASTRHT GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCHHHYNAPP TFGPGTKVDI K
358	37A10S716 VH CDR1	GFTFSDYWMD
359	37A10S716 VH CDR2	NIDESGSITEYSPFVKG

360	37A10S716 VH CDR3	WGRFGFDS
361	37A10S716 VL CDR1	KSSQSLLSGSFNYLT
362	37A10S716 VL CDR2	YASTRHT
363	37A10S716 VL CDR3	HHHYNAPPT
364	37A10S717 重鏈可變區	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYWMDWVRQA PGKGLVWVSN IDESGSITEY SPFVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTRWG RFGFDSWGQG TLVTVSS
365	37A10S717 輕鏈可變區	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSLL SGSFNYLTWY QQKPGQPPKL LIFYASTRET GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCHHHYNAPP TFGPGTKVDI K
366	37A10S717 VH CDR1	GFTFSDYWMD
367	37A10S717 VH CDR2	NIDESGSITEYSPFVKG
368	37A10S717 VH CDR3	WGRFGFDS
369	37A10S717 VL CDR1	KSSQSLLSGSFNYLT
370	37A10S717 VL CDR2	YASTRET
371	37A10S717 VL CDR3	HHHYNAPPT
372	37A10S718 重鏈可變區	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYWMDWVRQA PGKGLVWVSN IDESGSITEY SPFVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTRWG RFGFDSWGQG TLVTVSS
373	37A10S718 輕鏈可變區	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSLL SGSFNYLTWY QQKPGQPPKL LIFYASTRQT GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCHHHYNAPP TFGPGTKVDI K
374	37A10S718 VH CDR1	GFTFSDYWMD
375	37A10S718 VH CDR2	NIDESGSITEYSPFVKG
376	37A10S718 VH CDR3	WGRFGFDS
377	37A10S718 VL CDR1	KSSQSLLSGSFNYLT
378	37A10S718 VL CDR2	YASTRQT
379	37A10S718 VL CDR3	HHHYNAPPT
380	37A10S713 人類IgG1重鏈	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYWMDWVRQA PGKGLVWVSN IDEDGSITEY SPFVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTRWG RFGFDSWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD

		GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK
381	37A10S713 人類κ輕鏈	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSLL SGSFNYLTWY QQKPGQPPKL LIFYASTRHT GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCHHHYNAPP TFGPGTKVDI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC

【序列表】

<110> 美商永斯醫療股份有限公司(JOUNCE THERAPEUTICS, INC.)

<120> PD-1 之抗體及其用途

<130> TW 106137769

<150> US 62/416,602
<151> 2016-11-02

<160> 406

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1
<211> 288
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

```
Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln
1               5                  10                  15


Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp
            20                  25                  30


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


Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val
    50                  55                  60


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


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


Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg
            100                 105                 110
```

```
Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val
    130                 135                 140

Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro
145                 150                 155                 160

Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly
                165                 170                 175

Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys
            180                 185                 190

Ser Arg Ala Ala Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro
        195                 200                 205

Leu Lys Glu Asp Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly
    210                 215                 220

Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro
225                 230                 235                 240

Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly
                245                 250                 255

Met Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg
            260                 265                 270

Ser Ala Gln Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
        275                 280                 285
```

<210> 2
<211> 288
<212> PRT
<213> 小鼠
<400> 2

```
Met Trp Val Arg Gln Val Pro Trp Ser Phe Thr Trp Ala Val Leu Gln
1               5                  10                  15

Leu Ser Trp Gln Ser Gly Trp Leu Leu Glu Val Pro Asn Gly Pro Trp
            20                  25                  30

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

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Leu Ser Asn Trp Ser Glu Asp Leu Met
    50                  55                  60

Leu Asn Trp Asn Arg Leu Ser Pro Ser Asn Gln Thr Glu Lys Gln Ala
65                  70                  75                  80

Ala Phe Cys Asn Gly Leu Ser Gln Pro Val Gln Asp Ala Arg Phe Gln
                85                  90                  95

Ile Ile Gln Leu Pro Asn Arg His Asp Phe His Met Asn Ile Leu Asp
            100                 105                 110

Thr Arg Arg Asn Asp Ser Gly Ile Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu
        115                 120                 125

His Pro Lys Ala Lys Ile Glu Glu Ser Pro Gly Ala Glu Leu Val Val
    130                 135                 140

Thr Glu Arg Ile Leu Glu Thr Ser Thr Arg Tyr Pro Ser Pro Ser Pro
145                 150                 155                 160

Lys Pro Glu Gly Arg Phe Gln Gly Met Val Ile Gly Ile Met Ser Ala
                165                 170                 175

Leu Val Gly Ile Pro Val Leu Leu Leu Leu Ala Trp Ala Leu Ala Val
            180                 185                 190

Phe Cys Ser Thr Ser Met Ser Glu Ala Arg Gly Ala Gly Ser Lys Asp
```

195 200 205

Asp Thr Leu Lys Glu Glu Pro Ser Ala Ala Pro Val Pro Ser Val Ala
210 215 220

Tyr Glu Glu Leu Asp Phe Gln Gly Arg Glu Lys Thr Pro Glu Leu Pro
225 230 235 240

Thr Ala Cys Val His Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Thr Glu Gly
245 250 255

Leu Gly Ala Ser Ala Met Gly Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Leu Gln
260 265 270

Gly Pro Arg Pro Pro Arg His Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
275 280 285

<210> 3
<211> 288
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 3

Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln
1 5 10 15

Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp
20 25 30

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

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val
50 55 60

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

```
Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg
                85                  90                  95

Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg
            100                 105                 110

Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val
    130                 135                 140

Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro
145                 150                 155                 160

Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly
                165                 170                 175

Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys
            180                 185                 190

Ser Arg Ala Ala Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro
        195                 200                 205

Leu Lys Glu Asp Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly
    210                 215                 220

Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro
225                 230                 235                 240

Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly
                245                 250                 255

Met Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg
            260                 265                 270

Ser Ala Gln Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
        275                 280                 285
```

<210> 4
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

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

Tyr 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 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 Gly Gly Thr Tyr Tyr Asp Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 6
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

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

Gly

<210> 7
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7

Ala Arg Gly Gly Thr Tyr Tyr Asp Tyr Thr Tyr
1 5 10

<210> 8
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu 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

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

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

<210> 9
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 10
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 11

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 12
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 12

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 Gln Tyr
20 25 30

Tyr 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 Ser Thr Ala 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 Gly Gly Thr Tyr Tyr Asp Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 13

Tyr Thr Phe Asp Gln Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 14

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

Gly

<210> 15
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 15

Ala Arg Gly Gly Thr Tyr Tyr Asp Tyr Thr Tyr
1 5 10

<210> 16
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 16

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu 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

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

85 90 95

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

<210> 17
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 17

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 18
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 18

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 19
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 20
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 20

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 Pro Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asn Pro Glu Gly Gly Ser Thr Ala 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 Gly Gly Thr Tyr Tyr Asp Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 21

Tyr Thr Phe Pro Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 22
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 22

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

Gly

<210> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 23

Ala Arg Gly Gly Thr Tyr Tyr Asp Tyr Thr Tyr
1 5 10

<210> 24
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 24

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu 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

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

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

<210> 25
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 25

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 26

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 27

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 28
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 28

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 Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr 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 Val Thr Ala 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 Gly Gly Thr Tyr Tyr Asp Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 29
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 29

Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 30
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 30

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

Gly

<210> 31

<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 31

Ala Arg Gly Gly Thr Tyr Tyr Asp Tyr Thr Tyr
1 5 10

<210> 32
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 32

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu 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

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

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

<210> 33
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 33

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 34
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 34

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 35
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 35

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 36
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 36

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 Glu Ser Tyr
20 25 30

Tyr 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 Val Thr Ala 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 Gly Gly Thr Tyr Tyr Asp Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 37

Tyr Thr Phe Glu Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 38
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 38

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

Gly

<210> 39
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 39

Ala Arg Gly Gly Thr Tyr Tyr Asp Tyr Thr Tyr
1 5 10

<210> 40
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 40

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu 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

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

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

<210> 41
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 41

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 42
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 42

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 43

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 44
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 44

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

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

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

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 45

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 46
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 46

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

Gly

<210> 47
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 47

Ala Arg Asp Gln Gly His Tyr Tyr Gly Met Gly Val
1 5 10

<210> 48
<211> 107

<212> PRT
<213> 智人

<400> 48

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu 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

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

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

<210> 49
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 49

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 50
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 50

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 51
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 51

Gln Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 52
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 52

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 Gly Glu Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Glu Gly Ser Thr Gly 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 Asp Gln Gly His Tyr Tyr Gly Met Gly Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 53
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 53

Tyr Thr Phe Gly Glu Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 54
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 54

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

Gly

<210> 55
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 55

Ala Arg Asp Gln Gly His Tyr Tyr Gly Met Gly Val
1 5 10

<210> 56
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 56

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu 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

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

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

<210> 57
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 57

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 58
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 58

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 59

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 59

Gln Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 60
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 60

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 Ser Asp Tyr
20 25 30

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

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

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 61

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 61

Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 62
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 62

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

Gly

<210> 63
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 63

Ala Arg Asp Gln Gly His Tyr Tyr Gly Met Gly Val
1 5 10

<210> 64
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 64

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu 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

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

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

<210> 65
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 65

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 66

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 67
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 67

Gln Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 68
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 68

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 Asn Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asp Pro Ser Lys Gly Ser Thr Ala 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 His Glu Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 69
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 69

Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 70
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 70

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

Gly

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 71

Ala Arg His Glu Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 72
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 72

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu 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

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

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

<210> 73
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 73

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 74
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 74

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 75

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 76
<211> 116

<212> PRT
<213> 智人

<400> 76

```
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 His Tyr
            20                  25                  30


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


Gly Met Ile Asn Pro Glu Gly Gly Ser Thr Ala 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 His Glu Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
            100                 105                 110


Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 77

```
Tyr Thr Phe Thr His Tyr Tyr Met Ser
1               5
```

<210> 78
<211> 17

<212> PRT
<213> 智人

<400> 78

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

Gly

<210> 79
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 79

Ala Arg His Glu Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 80
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 80

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu 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

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

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

<210> 81
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 81

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 82
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 82

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 83

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 84
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 84

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

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

Gly Met Ile Asn Pro Ser Val Gly Ser Thr Ala 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 His Glu Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 85
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 85

Tyr Thr Phe Asp Ser Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 86
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 86

Met Ile Asn Pro Ser Val Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 87

Ala Arg His Glu Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 88
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 88

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu 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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 89
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 89

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 90
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 90

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 91
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 91

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 92
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 92

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 Ala Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Phe Pro Gly 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 His Glu Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 93
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 93

Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 94
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 94

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

Gly

<210> 95
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 95

Ala Arg His Glu Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 96
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 96

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu 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

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

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

<210> 97
<211> 11
<212> PRT

<213> 智人

<400> 97

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 98
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 98

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 99
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 99

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 100
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 100

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 Ala Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ala Gly Gly Ser Thr Ala 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 His Glu Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 101
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 101

Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr Tyr Met Gly
1 5

<210> 102
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 102

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

Gly

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 103

Ala Arg His Glu Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 104
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 104

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu 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

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

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

<210> 105
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 105

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 106
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 106

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 107

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 108
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 108

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

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

Gly Ile Ile Asn Pro Gly 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 Asp Gln Gly His Tyr Tyr Gly Met Gly Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 109

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 110
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 110

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

Gly

<210> 111
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 111

Ala Arg Asp Gln Gly His Tyr Tyr Gly Met Gly Val
1 5 10

<210> 112
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 112

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu 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

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

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

<210> 113
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 113

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 114
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 114

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 115

Gln Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 116
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 116

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

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ser 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 His Glu Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 117

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 118
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 118

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

Gly

<210> 119
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 119

Ala Arg His Glu Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 120
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 120

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
            20                  25                  30

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

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu 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

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

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

<210> 121
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 121

```
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1               5                   10
```

<210> 122
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 122

```
Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1               5
```

<210> 123
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 123

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 124
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 124

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 His Tyr
20 25 30

Leu 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 Lys 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 Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 125
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 125

Phe Thr Phe Ser His Tyr Leu Met Ser
1 5

<210> 126
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 126

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

Gly

<210> 127
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 127

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr
1 5

<210> 128
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 128

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp

20 25 30

Leu Ala 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 Ala Ser Asp Val Pro Trp
85 90 95

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

<210> 129
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 129

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 130
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 130

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 131
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 131

Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 132
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 132

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 Gln Tyr
20 25 30

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 133
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 133

Phe Thr Phe Ser Gln Tyr Leu Met Ser
1 5

<210> 134
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 134

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

Gly

<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 135

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr
1 5

<210> 136
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 136

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

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

Leu Ala 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 Ala Ser Asp Val Pro Trp
85 90 95

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

<210> 137
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 137

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 138
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 138

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 139
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 139

Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 140
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 140

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 Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 141
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 141

Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Met Met Ser
1 5

<210> 142
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 142

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

Gly

<210> 143
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 143

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr
1 5

<210> 144
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 144

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

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

Leu Ala 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 Ala Ser Asp Val Pro Trp
85 90 95

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

<210> 145
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 145

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 146
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 146

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 147
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 147

Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 148
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 148

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 Gln Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Glu 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 Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 149
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 149

Phe Thr Phe Ser Gln Tyr Met Met Ser
1 5

<210> 150
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 150

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

Gly

<210> 151
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 151

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr
1 5

<210> 152
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 152

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

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

Leu Ala 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 Ala Ser Asp Val Pro Trp
85 90 95

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

<210> 153
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 153

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 154
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 154

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 155
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 155

Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 156
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 156

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 157
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 157

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Leu Met Ser
1 5

<210> 158
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 158

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

Gly

<210> 159
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 159

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr
1 5

<210> 160
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 160

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

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

Leu Ala 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 Ala Ser Asp Val Pro Trp
85 90 95

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

<210> 161

<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 161

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 162
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 162

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 163
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 163

Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 164
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<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 His Tyr
20 25 30

Leu 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 Gln 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 Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 165
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 165

Phe Thr Phe Ser His Tyr Leu Met Ser
1 5

<210> 166
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 166

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

Gly

<210> 167
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 167

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr
1 5

<210> 168
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 168

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

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

Leu Ala 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 Ala Ser Asp Val Pro Trp
85 90 95

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

<210> 169
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 169

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 170
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 170

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 171
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 171

Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 172
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 172

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 Gln Tyr
20 25 30

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 173
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 173

Phe Thr Phe Ser Gln Tyr Ser Met Ser
1 5

<210> 174
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 174

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

Gly

<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 175

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr
1 5

<210> 176
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 176

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

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

Leu Ala 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 Ala Ser Asp Val Pro Trp
85 90 95

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

<210> 177
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 177

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 178
<211> 7

<212> PRT
<213> 智人

<400> 178

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 179
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 179

Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 180
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 180

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 Leu 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 Gln 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 Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 181
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 181

Phe Thr Phe Ser Leu Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 182
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 182

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

Gly

<210> 183
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 183

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr
1 5

<210> 184
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 184

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

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

Leu Ala 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 Ala Ser Asp Val Pro Trp
85 90 95

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

<210> 185
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 185

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 186
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 186

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 187
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 187

Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 188
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 188

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 Gly 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 Leu Ile Ile Pro Ile 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 Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 189
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 189

Gly Thr Phe Gly Glu Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 190
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 190

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

Gly

<210> 191
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 191

Ala Arg Gly Ala Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 192
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 192

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

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

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 193
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 193

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 194
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 194

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 195

Gln Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 196
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 196

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 Leu Ile Ile Pro Ala 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 Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 197
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 197

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 198
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 198

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

Gly

<210> 199
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 199

Ala Arg Gly Ala Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 200
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 200

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

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

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 201
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 201

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 202
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 202

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 203
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 203

Gln Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 204
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 204

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 Val Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu 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 Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu Trp Gly

100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 205
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 205

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 206
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 206

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

Gly

<210> 207
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 207

Ala Arg Gly Ala Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 208
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 208

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

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

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 209
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 209

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 210
<211> 7

<212> PRT
<213> 智人

<400> 210

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 211
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 211

Gln Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 212
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 212

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Gly 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 Val Ile Ile Pro Ile 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 Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 213
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 213

Gly Thr Phe Gly Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 214
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 214

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

Gly

<210> 215
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 215

Ala Arg Gly Ala Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 216
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 216

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

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

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 217
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 217

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 218
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 218

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 219
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 219

Gln Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 220
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 220

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

Gly Val Ile Ile Pro Ser 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 Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 221
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 221

Gly Thr Phe Ser Gln Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 222
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 222

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

Gly

<210> 223
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 223

Ala Arg Gly Ala Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 224
<211> 113

<212> PRT
<213> 智人

<400> 224

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

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

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 225
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 225

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 226
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 226

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 227
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 227

Gln Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 228
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 228

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 Gly 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 Leu Ile Ile Pro Ile 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 Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 229
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 229

Gly Thr Phe Gly Glu Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 230
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 230

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

Gly

<210> 231
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 231

Ala Arg Gly Ala Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 232
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 232

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

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

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 233
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 233

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 234
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 234

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 235
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 235

Gln Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 236
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 236

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

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

<210> 237
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 237

Gly Thr Phe Gly Ser Ser Ala Ile Ser
1 5

<210> 238
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 238

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

Gly

<210> 239
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 239

Ala Arg Asp Gly Pro Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 240
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 240

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

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

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

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

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

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

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

<210> 241
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 241

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

<210> 242
<211> 7

<212> PRT
<213> 智人

<400> 242

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 243
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 243

Gln Gln Gly Tyr Ala Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 244
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 244

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

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

<210> 245
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 245

Gly Thr Phe Ser Glu Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 246
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 246

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

Gly

<210> 247
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 247

Ala Arg Asp Gly Pro Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 248
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 248

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

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

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

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

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

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

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

<210> 249
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 249

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

<210> 250
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 250

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 251
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 251

Gln Gln Gly Tyr Ala Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 252
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 252

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

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 253
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 253

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 254
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 254

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

Gly

<210> 255
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 255

Ala Arg Asp Gly Pro Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 256
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 256

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

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

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

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

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

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

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

<210> 257
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 257

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

<210> 258
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 258

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 259
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 259

Gln Gln Gly Tyr Ala Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 260
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 260

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

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

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

<210> 261
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 261

Gly Thr Phe Ser Ser Ser Val Ile Ser
1 5

<210> 262
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 262

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

Gly

<210> 263
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 263

Ala Arg Asp Gly Pro Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 264
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 264

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

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

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

35 40 45

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

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

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

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

<210> 265
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 265

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

<210> 266
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 266

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 267
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 267

Gln Gln Gly Tyr Ala Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 268
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 268

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 Gly Thr Phe Asp Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

<210> 269
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 269

Gly Thr Phe Asp Ser Tyr Val Ile Ser
1 5

<210> 270
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 270

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

Gly

<210> 271
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 271

Ala Arg Asp Gly Pro Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 272
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 272

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

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

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

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

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

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

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

<210> 273
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 273

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

<210> 274
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 274

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 275
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 275

Gln Gln Gly Tyr Ala Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 276
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 276

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 Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 277
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 277

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 278
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 278

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

Gly

<210> 279
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 279

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr
1 5

<210> 280
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 280

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

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

Leu Ala 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 Ala Ser Asp Val Pro Trp

85 90 95

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

<210> 281
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 281

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 282
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 282

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 283
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 283

Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 284
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 284

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

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

<210> 285
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 285

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 286
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 286

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

Gly

<210> 287
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 287

Ala Arg Asp Gly Pro Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 288
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 288

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

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

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

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

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

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

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

<210> 289
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 289

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

<210> 290
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 290

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 291
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 291

Gln Gln Gly Tyr Ala Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 292
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 292

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

Tyr 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 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 Ala Gly Gly Tyr Ser Tyr Ser Trp Gly Gly Ser Asn Ile Trp
100 105 110

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

<210> 293
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 293

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 294
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 294

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

Gly

<210> 295

<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 295

Ala Arg Ala Gly Gly Tyr Ser Tyr Ser Trp Gly Gly Ser Asn Ile
1 5 10 15

<210> 296
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 296

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu 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

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

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

<210> 297
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 297

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 298
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 298

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 299
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 299

Gln Gln Asp Gly Ser Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 300
<211> 126
<212> PRT
<213> 智人

<400> 300

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

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

Gly Ile Ile Asn Pro Gly 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 Asp Pro Arg Tyr Thr Thr Leu Thr Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

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

<210> 301
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 301

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 302
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 302

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

Gly

<210> 303
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<400> 303

Ala Arg Asp Pro Arg Tyr Thr Thr Leu Thr Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 304
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 304

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

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

Leu Ala 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 Ala Val Asn Phe Pro Pro
85 90 95

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

<210> 305
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 305

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 306
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 306

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 307
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 307

Gln Gln Ala Val Asn Phe Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 308
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 308

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 Gly Tyr
20 25 30

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

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

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

65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ala Ser Trp Leu Pro Gly Ser Leu Asp Val Trp Gly Lys
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 309
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 309

Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 310
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 310

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

Gly

<210> 311
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 311

Ala Arg Glu Ala Ser Trp Leu Pro Gly Ser Leu Asp Val
1 5 10

<210> 312
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 312

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

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

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Asp Asn Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 313
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 313

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 314
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 314

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 315
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 315

Gln Gln Tyr Asp Asn Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 316
<211> 126
<212> PRT
<213> 智人

<400> 316

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

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

Gly Ile Ile Asn Pro Gly 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 Asp Pro Arg Tyr Thr Thr Leu Thr Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

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

<210> 317
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 317

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 318
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 318

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

Gly

<210> 319
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<400> 319

Ala Arg Asp Pro Arg Tyr Thr Thr Leu Thr Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 320
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 320

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 Ala Asn Thr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 321
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 321

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

<210> 322
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 322

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 323
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 323

Gln Gln Ser Ala Asn Thr Pro Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 324
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 324

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

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

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

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

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

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

Thr Arg Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 325
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 325

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

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

Ser Phe Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Gln Ala Pro
35 40 45

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

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

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

Asn Ala Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg
100 105 110

<210> 326
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 326

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Asp
1 5 10

<210> 327
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 327

Asn Ile Asp Glu Asp Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 328
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 328

Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser
1 5

<210> 329
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 329

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

<210> 330
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 330

Tyr Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 331
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 331

His His His Tyr Asn Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 332
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人類化抗體

<400> 332

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

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

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

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

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

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

Thr Arg Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 333
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 333

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly
20 25 30

Ser Phe Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His His His Tyr
85 90 95

Asn Ala Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 334
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 334

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Asp
1 5 10

<210> 335
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 335

Asn Ile Asp Glu Asp Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 336
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 336

Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser
1 5

<210> 337
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 337

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

<210> 338
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 338

Tyr Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 339
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 339

His His His Tyr Asn Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 340
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 340

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

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

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

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

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

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

Thr Arg Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 341
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 341

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly
20 25 30

Ser Phe Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His His His Tyr
85 90 95

Asn Ala Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 342
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 342

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Asp
1 5 10

<210> 343
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 343

Asn Ile Asp Glu Asp Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 344
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 344

Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser
1 5

<210> 345
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 345

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

<210> 346
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 346

Tyr Ala Ser Thr Arg Glu Thr
1 5

<210> 347
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 347

His His His Tyr Asn Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 348
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 348

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

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

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

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

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

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

Thr Arg Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 349
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 349

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly
20 25 30

Ser Phe Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His His His Tyr
85 90 95

Asn Ala Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 350
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 350

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Asp
1 5 10

<210> 351
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 351

Asn Ile Asp Glu Asp Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 352
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 352

Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser
1 5

<210> 353
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 353

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

<210> 354
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 354

Tyr Ala Ser Thr Arg Gln Thr
1 5

<210> 355
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 355

His His His Tyr Asn Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 356
<211> 117

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 356

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

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

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

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

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

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

Thr Arg Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 357
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 357

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly
20 25 30

Ser Phe Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His His His Tyr
85 90 95

Asn Ala Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 358
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 358

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Asp
1 5 10

<210> 359
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 359

Asn Ile Asp Glu Ser Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 360
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 360

Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser
1 5

<210> 361
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 361

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

<210> 362
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 362

Tyr Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 363
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 363

His His His Tyr Asn Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 364
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 364

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

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

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

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

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

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

Thr Arg Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 365
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 365

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly
20 25 30

Ser Phe Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His His His Tyr
85 90 95

Asn Ala Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 366
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 366

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Asp
1 5 10

<210> 367
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 367

Asn Ile Asp Glu Ser Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 368
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 368

Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser
1 5

<210> 369
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 369

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

<210> 370
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 370

Tyr Ala Ser Thr Arg Glu Thr
1 5

<210> 371
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 371

His His His Tyr Asn Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 372
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 372

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

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

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

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

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

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

Thr Arg Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 373
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 373

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly
20 25 30

Ser Phe Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His His His Tyr
85 90 95

Asn Ala Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 374
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 374

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Asp
1 5 10

<210> 375
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 375

Asn Ile Asp Glu Ser Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 376
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 376

Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser
1 5

<210> 377
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 377

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

<210> 378
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 378

Tyr Ala Ser Thr Arg Gln Thr
1 5

<210> 379
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 379

His His His Tyr Asn Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 380
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 380

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

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

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

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

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

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

Thr Arg Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

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

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

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

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

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

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

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

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

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 381
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體

<400> 381

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly
20 25 30

Ser Phe Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His His His Tyr
85 90 95

Asn Ala Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 382
<211> 268
<212> PRT
<213> 智人

<400> 382

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys Ser Arg Ala Ala
165 170 175

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

Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly Glu Leu Asp Phe
195 200 205

Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro Cys Val Pro Glu

210 215 220

Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly Met Gly Thr Ser
225 230 235 240

Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg Ser Ala Gln Pro
245 250 255

Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
260 265

<210> 383
<211> 268
<212> PRT
<213> 小鼠
<400> 383

Ser Gly Trp Leu Leu Glu Val Pro Asn Gly Pro Trp Arg Ser Leu Thr
1 5 10 15

Phe Tyr Pro Ala Trp Leu Thr Val Ser Glu Gly Ala Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Leu Ser Asn Trp Ser Glu Asp Leu Met Leu Asn Trp Asn
35 40 45

Arg Leu Ser Pro Ser Asn Gln Thr Glu Lys Gln Ala Ala Phe Cys Asn
50 55 60

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

Pro Asn Arg His Asp Phe His Met Asn Ile Leu Asp Thr Arg Arg Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Ile Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu His Pro Lys Ala
100 105 110

Lys Ile Glu Glu Ser Pro Gly Ala Glu Leu Val Val Thr Glu Arg Ile

115 120 125

Leu Glu Thr Ser Thr Arg Tyr Pro Ser Pro Ser Pro Lys Pro Glu Gly
130 135 140

Arg Phe Gln Gly Met Val Ile Gly Ile Met Ser Ala Leu Val Gly Ile
145 150 155 160

Pro Val Leu Leu Leu Leu Ala Trp Ala Leu Ala Val Phe Cys Ser Thr
165 170 175

Ser Met Ser Glu Ala Arg Gly Ala Gly Ser Lys Asp Asp Thr Leu Lys
180 185 190

Glu Glu Pro Ser Ala Ala Pro Val Pro Ser Val Ala Tyr Glu Glu Leu
195 200 205

Asp Phe Gln Gly Arg Glu Lys Thr Pro Glu Leu Pro Thr Ala Cys Val
210 215 220

His Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Thr Glu Gly Leu Gly Ala Ser
225 230 235 240

Ala Met Gly Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Leu Gln Gly Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Arg His Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
260 265

<210> 384
<211> 268
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 384

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys Ser Arg Ala Ala
165 170 175

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

Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly Glu Leu Asp Phe
195 200 205

Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro Cys Val Pro Glu
210 215 220

Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly Met Gly Thr Ser
225 230 235 240

Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg Ser Ala Gln Pro
245 250 255

Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
260 265

<210> 385
<211> 386
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類PD-1 D85G ECD-Fc-His6

<400> 385

Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu
1 5 10 15

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

Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser
35 40 45

Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Gly Arg Ser Gln Pro
50 55 60

Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp
65 70 75 80

Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr
85 90 95

Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser
100 105 110

```
Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr
        115                 120                 125

Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu
    130                 135                 140

Val Gly Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
145                 150                 155                 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
                165                 170                 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            180                 185                 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        195                 200                 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    210                 215                 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225                 230                 235                 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                245                 250                 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            260                 265                 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        275                 280                 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    290                 295                 300
```

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His
370 375 380

His His
385

<210> 386
<211> 386
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類PD-1 R86L ECD-Fc-His6

<400> 386

Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu
1 5 10 15

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

Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser
35 40 45

Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Leu Ser Gln Pro
50 55 60

Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp
65 70 75 80

Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr
85 90 95

Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser
100 105 110

Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr
115 120 125

Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu
130 135 140

Val Gly Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His
370 375 380

His His
385

<210> 387
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類PD-1 N33-Q167 ECD-Fc-His6

<400> 387

Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp
1 5 10 15

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala
35 40 45

Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg
50 55 60

Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg
65 70 75 80

Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu
85 90 95

Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val
100 105 110

Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro
115 120 125

Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Gly Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His
130 135 140

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
165 170 175

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
180 185 190

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
195 200 205

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
210 215 220

```
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
225                 230                 235                 240

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                245                 250                 255

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            260                 265                 270

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        275                 280                 285

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    290                 295                 300

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
305                 310                 315                 320

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                325                 330                 335

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            340                 345                 350

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly
        355                 360                 365

Ser Gly His His His His His His
    370                 375
```

<210> 388
<211> 386
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類PD-1 K78A ECD-Fc-His6

<400> 388

```
Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu
1               5                  10                  15

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

Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser
        35                  40                  45

Asn Gln Thr Asp Ala Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro
    50                  55                  60

Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp
65                  70                  75                  80

Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr
                85                  90                  95

Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser
            100                 105                 110

Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr
        115                 120                 125

Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu
    130                 135                 140

Val Gly Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
145                 150                 155                 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
                165                 170                 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            180                 185                 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        195                 200                 205
```

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His
370 375 380

His His
385

<210> 389
<211> 386
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類PD-1 I126A ECD-Fc-His6

<400> 389

Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu
1 5 10 15

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

Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser
35 40 45

Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro
50 55 60

Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp
65 70 75 80

Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr
85 90 95

Leu Cys Gly Ala Ala Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser
100 105 110

Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr
115 120 125

Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu
130 135 140

Val Gly Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His
370 375 380

His His
385

<210> 390
<211> 386
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類PD-1 L128A ECD-Fc-His6

<400> 390

Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu
1 5 10 15

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

Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser
35 40 45

Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro
50 55 60

Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp
65 70 75 80

Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr
85 90 95

Leu Cys Gly Ala Ile Ser Ala Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser
100 105 110

Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr
115 120 125

Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu
130 135 140

Val Gly Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His
370 375 380

His His
385

<210> 391
<211> 386
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類PD-1 A132L ECD-Fc-His6

<400> 391

Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu
1 5 10 15

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

Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser
35 40 45

Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro
50 55 60

Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp
65 70 75 80

Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr
85 90 95

Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Leu Gln Ile Lys Glu Ser
100 105 110

Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr
115 120 125

Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu
130 135 140

Val Gly Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His
370 375 380

His His
385

<210> 392
<211> 386
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類PD-1 I134A ECD-Fc-His6

<400> 392

Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu
1 5 10 15

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

Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser
35 40 45

```
Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro
    50                  55                  60

Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp
65                  70                  75                  80

Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr
                85                  90                  95

Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ala Lys Glu Ser
            100                 105                 110

Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr
        115                 120                 125

Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu
    130                 135                 140

Val Gly Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
145                 150                 155                 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
                165                 170                 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            180                 185                 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        195                 200                 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    210                 215                 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225                 230                 235                 240
```

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His
370 375 380

His His
385

<210> 393
<211> 390
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類PD-1 E136A ECD-Fc-His6

<400> 393

```
Asp Thr Thr Gly Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe
1               5                  10                  15

Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr
            20                  25                  30

Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg
        35                  40                  45

Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp
    50                  55                  60

Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro
65                  70                  75                  80

Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp
                85                  90                  95

Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln
            100                 105                 110

Ile Lys Ala Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala
        115                 120                 125

Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln
    130                 135                 140

Phe Gln Thr Leu Val Gly Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
145                 150                 155                 160

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
                165                 170                 175

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
            180                 185                 190

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
        195                 200                 205
```

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
210 215 220

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

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
245 250 255

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
260 265 270

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
275 280 285

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
290 295 300

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
305 310 315 320

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
325 330 335

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
340 345 350

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
355 360 365

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly
370 375 380

His His His His His His
385 390

<210> 394
<211> 384
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠H129P PD-1 ECD-Fc-His6

<400> 394

Leu Glu Val Pro Asn Gly Pro Trp Arg Ser Leu Thr Phe Tyr Pro Ala
1 5 10 15

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

Ser Asn Trp Ser Glu Asp Leu Met Leu Asn Trp Asn Arg Leu Ser Pro
35 40 45

Ser Asn Gln Thr Glu Lys Gln Ala Ala Phe Cys Asn Gly Leu Ser Gln
50 55 60

Pro Val Gln Asp Ala Arg Phe Gln Ile Ile Gln Leu Pro Asn Arg His
65 70 75 80

Asp Phe His Met Asn Ile Leu Asp Thr Arg Arg Asn Asp Ser Gly Ile
85 90 95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Pro Pro Lys Ala Lys Ile Glu Glu
100 105 110

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

Thr Arg Tyr Pro Ser Pro Ser Pro Lys Pro Glu Gly Arg Phe Gln Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
145 150 155 160

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
165 170 175

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
180 185 190

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
195 200 205

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
210 215 220

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
225 230 235 240

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
245 250 255

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
260 265 270

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
275 280 285

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
290 295 300

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
305 310 315 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
325 330 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
340 345 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
355 360 365

```
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His His His
    370                 375                 380
```

<210> 395
<211> 287
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 395

```
Met Trp Val Gln Gln Val Pro Trp Ser Phe Thr Trp Ala Val Leu Gln
1               5                   10                  15

Leu Ser Trp Gln Ser Gly Trp Leu Leu Glu Val Leu Asn Lys Pro Trp
            20                  25                  30

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

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Trp Ser Glu Asp Leu Lys
    50                  55                  60

Leu Asn Trp Tyr Arg Leu Ser Pro Ser Asn Gln Thr Glu Lys Gln Ala
65                  70                  75                  80

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

Ile Val Gln Leu Pro Asn Gly His Asp Phe His Met Asn Ile Leu Asp
            100                 105                 110

Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Ile Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu
        115                 120                 125

Pro Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Pro Gly Ala Glu Leu Val Val
    130                 135                 140

Thr Glu Arg Ile Leu Glu Thr Pro Thr Arg Tyr Pro Arg Pro Ser Pro
```

145 150 155 160

Lys Pro Glu Gly Gln Phe Gln Gly Leu Val Ile Val Ile Met Ser Val
165 170 175

Leu Val Gly Ile Pro Val Leu Leu Leu Leu Ala Trp Ala Leu Ala Ala
180 185 190

Phe Cys Ser Thr Gly Met Ser Glu Ala Arg Glu Ala Gly Arg Lys Glu
195 200 205

Asp Pro Pro Lys Glu Ala His Ala Ala Ala Pro Val Pro Ser Val Ala
210 215 220

Tyr Glu Glu Leu Asp Phe Gln Gly Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Ala
225 230 235 240

Pro Cys Val His Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Thr Glu Gly Leu
245 250 255

Asp Ala Ser Ala Ile Gly Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Gln Gly
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Arg His Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
275 280 285

<210> 396
<211> 263
<212> PRT
<213> 溝鼠

<400> 396

Leu Glu Val Leu Asn Lys Pro Trp Arg Pro Leu Thr Phe Ser Pro Thr
1 5 10 15

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

Ser Asn Trp Ser Glu Asp Leu Lys Leu Asn Trp Tyr Arg Leu Ser Pro
35 40 45

Ser Asn Gln Thr Glu Lys Gln Ala Ala Phe Cys Asn Gly Tyr Ser Gln
50 55 60

Pro Val Arg Asp Ala Arg Phe Gln Ile Val Gln Leu Pro Asn Gly His
65 70 75 80

Asp Phe His Met Asn Ile Leu Asp Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Ile
85 90 95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Pro Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu
100 105 110

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

Thr Arg Tyr Pro Arg Pro Ser Pro Lys Pro Glu Gly Gln Phe Gln Gly
130 135 140

Leu Val Ile Val Ile Met Ser Val Leu Val Gly Ile Pro Val Leu Leu
145 150 155 160

Leu Leu Ala Trp Ala Leu Ala Ala Phe Cys Ser Thr Gly Met Ser Glu
165 170 175

Ala Arg Glu Ala Gly Arg Lys Glu Asp Pro Pro Lys Glu Ala His Ala
180 185 190

Ala Ala Pro Val Pro Ser Val Ala Tyr Glu Glu Leu Asp Phe Gln Gly
195 200 205

Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Ala Pro Cys Val His Thr Glu Tyr Ala
210 215 220

Thr Ile Val Phe Thr Glu Gly Leu Asp Ala Ser Ala Ile Gly Arg Arg
225 230 235 240

Gly Ser Ala Asp Gly Pro Gln Gly Pro Arg Pro Pro Arg His Glu Asp
245 250 255

Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
260

<210> 397
<211> 384
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 大鼠P129H PD-1 ECD-Fc-His6

<400> 397

Leu Glu Val Leu Asn Lys Pro Trp Arg Pro Leu Thr Phe Ser Pro Thr
1 5 10 15

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

Ser Asn Trp Ser Glu Asp Leu Lys Leu Asn Trp Tyr Arg Leu Ser Pro
35 40 45

Ser Asn Gln Thr Glu Lys Gln Ala Ala Phe Cys Asn Gly Tyr Ser Gln
50 55 60

Pro Val Arg Asp Ala Arg Phe Gln Ile Val Gln Leu Pro Asn Gly His
65 70 75 80

Asp Phe His Met Asn Ile Leu Asp Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Ile
85 90 95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu His Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu
100 105 110

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

Thr Arg Tyr Pro Arg Pro Ser Pro Lys Pro Glu Gly Gln Phe Gln Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
145 150 155 160

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
165 170 175

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
180 185 190

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
195 200 205

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
210 215 220

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
225 230 235 240

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
245 250 255

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
260 265 270

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
275 280 285

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
290 295 300

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
305 310 315 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
325 330 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
340 345 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
355 360 365

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His His His
370 375 380

<210> 398
<211> 288
<212> PRT
<213> 家犬

<400> 398

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

Leu Gly Trp Trp Pro Gly Trp Leu Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp
20 25 30

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

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Leu Ala Asp Ile Pro Asp Ser Phe Val
50 55 60

Leu Asn Trp Tyr Arg Leu Ser Pro Arg Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala
65 70 75 80

Ala Phe Gln Glu Asp Arg Ile Glu Pro Gly Arg Asp Arg Arg Phe Arg
85 90 95

Val Thr Arg Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Ile Val Ala
100 105 110

Ala Arg Leu Asn Asp Ser Gly Ile Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Tyr Leu
115 120 125

Pro Pro Asn Thr Gln Ile Asn Glu Ser Pro Arg Ala Glu Leu Ser Val
130 135 140

Thr Glu Arg Thr Leu Glu Pro Pro Thr Gln Ser Pro Ser Pro Pro Pro
145 150 155 160

Arg Leu Ser Gly Gln Leu Gln Gly Leu Val Ile Gly Val Thr Ser Val
165 170 175

Leu Val Gly Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu Thr Trp Val Leu Ala Ala
180 185 190

Val Phe Pro Arg Ala Thr Arg Gly Ala Cys Val Cys Gly Ser Glu Asp
195 200 205

Glu Pro Leu Lys Glu Gly Pro Asp Ala Ala Pro Val Phe Thr Leu Asp
210 215 220

Tyr Gly Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro
225 230 235 240

Ala Pro Cys Ala Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro
245 250 255

Gly Arg Pro Ala Ser Pro Gly Arg Arg Ala Ser Ala Ser Ser Leu Gln
260 265 270

Gly Ala Gln Pro Pro Ser Pro Glu Asp Gly Pro Gly Leu Trp Pro Pro
275 280 285

<210> 399
<211> 264
<212> PRT
<213> 家犬

<400> 399

Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Ser Pro Leu Thr Phe Ser Pro Ala
1 5 10 15

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

Ala Asp Ile Pro Asp Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Leu Ser Pro
35 40 45

Arg Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Gln Glu Asp Arg Ile Glu
50 55 60

Pro Gly Arg Asp Arg Arg Phe Arg Val Thr Arg Leu Pro Asn Gly Arg
65 70 75 80

Asp Phe His Met Ser Ile Val Ala Ala Arg Leu Asn Asp Ser Gly Ile
85 90 95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Tyr Leu Pro Pro Asn Thr Gln Ile Asn Glu
100 105 110

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

Thr Gln Ser Pro Ser Pro Pro Pro Arg Leu Ser Gly Gln Leu Gln Gly
130 135 140

Leu Val Ile Gly Val Thr Ser Val Leu Val Gly Val Leu Leu Leu Leu
145 150 155 160

Leu Leu Thr Trp Val Leu Ala Ala Val Phe Pro Arg Ala Thr Arg Gly
165 170 175

Ala Cys Val Cys Gly Ser Glu Asp Glu Pro Leu Lys Glu Gly Pro Asp
180 185 190

Ala Ala Pro Val Phe Thr Leu Asp Tyr Gly Glu Leu Asp Phe Gln Trp
195 200 205

Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Ala Pro Cys Ala Pro Glu Gln Thr
210 215 220

Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Gly Arg Pro Ala Ser Pro Gly Arg
225 230 235 240

Arg Ala Ser Ala Ser Ser Leu Gln Gly Ala Gln Pro Pro Ser Pro Glu
245 250 255

Asp Gly Pro Gly Leu Trp Pro Pro
260

<210> 400
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 400

Met Gly Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly
20

<210> 401
<211> 384
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類PD-1細胞外域(ECD)-Fc-His6

<400> 401

Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala
1 5 10 15

Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe

20 25 30

Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro
35 40 45

Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln
50 55 60

Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg
65 70 75 80

Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr
85 90 95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu
100 105 110

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

Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
145 150 155 160

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
165 170 175

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
180 185 190

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
195 200 205

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
210 215 220

```
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
225                 230                 235                 240

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
                245                 250                 255

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
            260                 265                 270

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
        275                 280                 285

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
    290                 295                 300

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
                325                 330                 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
            340                 345                 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
        355                 360                 365

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His His His
    370                 375                 380
```

<210> 402
<211> 386
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類PD-1 D85G/R86L ECD-Fc-His6

<400> 402

Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu
1 5 10 15

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

Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser
35 40 45

Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Gln Pro
50 55 60

Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp
65 70 75 80

Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr
85 90 95

Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser
100 105 110

Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr
115 120 125

Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu
130 135 140

Val Gly Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His
370 375 380

His His
385

<210> 403
<211> 384
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠PD-1 ECD-Fc-His6

<400> 403

Leu Glu Val Pro Asn Gly Pro Trp Arg Ser Leu Thr Phe Tyr Pro Ala
1 5 10 15

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

Ser Asn Trp Ser Glu Asp Leu Met Leu Asn Trp Asn Arg Leu Ser Pro
35 40 45

Ser Asn Gln Thr Glu Lys Gln Ala Ala Phe Cys Asn Gly Leu Ser Gln
50 55 60

Pro Val Gln Asp Ala Arg Phe Gln Ile Ile Gln Leu Pro Asn Arg His
65 70 75 80

Asp Phe His Met Asn Ile Leu Asp Thr Arg Arg Asn Asp Ser Gly Ile
85 90 95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu His Pro Lys Ala Lys Ile Glu Glu
100 105 110

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

Thr Arg Tyr Pro Ser Pro Ser Pro Lys Pro Glu Gly Arg Phe Gln Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
145 150 155 160

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
165 170 175

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
180 185 190

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
195 200 205

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
210 215 220

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
225 230 235 240

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
245 250 255

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
260 265 270

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
275 280 285

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
290 295 300

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
305 310 315 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
325 330 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
340 345 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

355 360 365

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His His His
370 375 380

<210> 404
<211> 384
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 食蟹獼猴PD-1 ECD-Fc-His6

<400> 404

Leu Glu Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Ala Pro Thr Phe Ser Pro Ala
1 5 10 15

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

Ser Asn Ala Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro
35 40 45

Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln
50 55 60

Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Arg Leu Pro Asn Gly Arg
65 70 75 80

Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr
85 90 95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu
100 105 110

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

Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
145 150 155 160

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
165 170 175

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
180 185 190

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
195 200 205

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
210 215 220

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
225 230 235 240

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
245 250 255

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
260 265 270

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
275 280 285

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
290 295 300

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
305 310 315 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
325 330 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
340 345 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
355 360 365

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His His His
370 375 380

<210> 405
<211> 384
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 大鼠PD-1 ECD-Fc-His6

<400> 405

Leu Glu Val Leu Asn Lys Pro Trp Arg Pro Leu Thr Phe Ser Pro Thr
1 5 10 15

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

Ser Asn Trp Ser Glu Asp Leu Lys Leu Asn Trp Tyr Arg Leu Ser Pro
35 40 45

Ser Asn Gln Thr Glu Lys Gln Ala Ala Phe Cys Asn Gly Tyr Ser Gln
50 55 60

Pro Val Arg Asp Ala Arg Phe Gln Ile Val Gln Leu Pro Asn Gly His
65 70 75 80

Asp Phe His Met Asn Ile Leu Asp Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Ile
85 90 95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Pro Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu
100 105 110

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

Thr Arg Tyr Pro Arg Pro Ser Pro Lys Pro Glu Gly Gln Phe Gln Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
145 150 155 160

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
165 170 175

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
180 185 190

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
195 200 205

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
210 215 220

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
225 230 235 240

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
245 250 255

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
260 265 270

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
275 280 285

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
290 295 300

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

305 310 315 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
325 330 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
340 345 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
355 360 365

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His His His
370 375 380

<210> 406
<211> 384
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 犬PD-1 ECD-Fc-His6

<400> 406

Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Ser Pro Leu Thr Phe Ser Pro Ala
1 5 10 15

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

Ala Asp Ile Pro Asp Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Leu Ser Pro
35 40 45

Arg Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Gln Glu Asp Arg Ile Glu
50 55 60

Pro Gly Arg Asp Arg Arg Phe Arg Val Thr Arg Leu Pro Asn Gly Arg
65 70 75 80

Asp Phe His Met Ser Ile Val Ala Ala Arg Leu Asn Asp Ser Gly Ile

85 90 95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Tyr Leu Pro Pro Asn Thr Gln Ile Asn Glu
100 105 110

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

Thr Gln Ser Pro Ser Pro Pro Pro Arg Leu Ser Gly Gln Leu Gln Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
145 150 155 160

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
165 170 175

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
180 185 190

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
195 200 205

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
210 215 220

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
225 230 235 240

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
245 250 255

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
260 265 270

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
275 280 285

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
290 295 300

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
305 310 315 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
325 330 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
340 345 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
355 360 365

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His His His
370 375 380

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種結合於程式化死亡1 (PD-1)之分離抗體，其中該抗體結合於包含人類PD-1之胺基酸126至136之抗原決定基，其中胺基酸126至136係根據SEQ ID NO: 1編號。

【請求項2】

如請求項1之抗體，其中該抗體以比該抗體結合於選自I126A、L128A、A132L、I134A及E136A之一或多種PD-1變異體大至少10倍的親和力結合於SEQ ID NO: 382之人類PD-1。

【請求項3】

如請求項1或2之抗體，其中該抗體：

a) 以比該抗體結合於PD-1變異體I126AECD-Fc (SEQ ID NO: 389)大至少10倍之親和力結合於SEQ ID NO: 401之人類PD-1 ECD-Fc；及/或

b) 以比該抗體結合於PD-1變異體L128AECD-Fc (SEQ ID NO: 390)大至少10倍之親和力結合於SEQ ID NO: 401之人類PD-1 ECD-Fc；及/或

c) 以比該抗體結合於PD-1變異體A132L ECD-Fc (SEQ ID NO: 391)大至少10倍之親和力結合於SEQ ID NO: 401之人類PD-1 ECD-Fc；及/或

d) 以比該抗體結合於PD-1變異體I134A ECD-Fc (SEQ ID NO: 392)大至少10倍之親和力結合於SEQ ID NO: 401之人類PD-1 ECD-Fc；及/或

e) 以比該抗體結合於PD-1變異體E136A ECD-Fc (SEQ ID NO: 393)大至少10倍之親和力結合於SEQ ID NO: 401之人類PD-1 ECD-Fc。

【請求項4】

如前述請求項中任一項之抗體，其中該抗體結合於SEQ ID NO: 403之小鼠PD-1 ECD-Fc。

【請求項5】

如請求項4之抗體，其中該抗體以比該抗體結合於小鼠PD-1變異體H129P ECD-Fc (SEQ I NO: 394)大至少10倍之親和力結合於SEQ ID NO: 403之小鼠PD-1 ECD-Fc。

【請求項6】

如前述請求項中任一項之抗體，其中該抗體以比該抗體結合於大鼠PD-1 ECD-Fc (SEQ ID NO: 405)大至少10倍之親和力結合於大鼠PD-1變異體P129H ECD-Fc (SEQ ID NO: 397)。

【請求項7】

如請求項2至6中任一項之抗體，其中親和力藉由生物膜層干涉技術來測定。

【請求項8】

如前述請求項中任一項之抗體，其中該抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之LCDR3。

【請求項9】

如前述請求項中任一項之抗體，其中該抗體包含與SEQ ID NO: 20之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之重鏈可變區(V_H)及與SEQ ID NO: 24之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致之輕鏈可變區(V_L)。

【請求項10】

如前述請求項中任一項之抗體，其包含有包含SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之V_H及包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之V_L。

【請求項11】

一種結合於程式化死亡1 (PD-1)之抗體，其中該抗體包含：

i) (a)包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之LCDR3；或

ii) (a)包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR3；或

iii) (a)包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 23之胺基

酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之LCDR3；或

iv) (a)包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 33之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 34之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列之LCDR3；或

v) (a)包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含SEQ ID NO: 38之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含SEQ ID NO: 39之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含SEQ ID NO: 43之胺基酸序列之LCDR3；或

vi) (a)包含選自SEQ ID NO: 45、53、61、69、77、85、93、101、109及117之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 46、54、62、70、78、86、94、102、110及118之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 47、55、63、71、79、87、95、103、111及119之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 49、57、65、73、81、89、97、105、113及121之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 50、58、66、74、82、90、98、106、114及122之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 51、59、67、75、83、91、99、107、115及123之胺基酸序列之LCDR3；或

vii) (a)包含選自SEQ ID NO: 125、133、141、149、157、165、

173、181、189、197、205、213、221、229、237、245、253、261、269、277及285之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 126、134、142、150、158、166、174、182、190、198、206、214、222、230、238、246、254、262、270、278及286之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 127、135、143、151、159、167、175、183、191、199、207、215、223、231、239、247、255、263、271、279及287之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 129、137、145、153、161、169、177、185、193、201、209、217、225、233、241、249、257、265、273、281及289之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 130、138、146、154、162、170、178、186、194、202、210、218、226、234、242、250、258、266、274、282及290之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 131、139、147、155、163、171、179、187、195、203、211、219、227、235、243、251、259、267、275、283及291之胺基酸序列之LCDR3；或

viii) (a)包含選自SEQ ID NO: 293、301、309及317之胺基酸序列之HCDR1；(b)包含選自SEQ ID NO: 294、302、310及318之胺基酸序列之HCDR2；(c)包含選自SEQ ID NO: 295、303、311及319之胺基酸序列之HCDR3；(d)包含選自SEQ ID NO: 297、305、313及321之胺基酸序列之LCDR1；(e)包含選自SEQ ID NO: 298、306、314及322之胺基酸序列之LCDR2；以及(f)包含選自SEQ ID NO: 299、307、315及323之胺基酸序列之LCDR3。

【請求項12】

如請求項11之抗體，其包含重鏈可變區(V_H)及輕鏈可變區(V_L)，其中：

i) 該V_H與SEQ ID NO: 4之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且該V_L與SEQ ID NO: 8之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；或

ii) 該V_H與SEQ ID NO: 12之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且該V_L與SEQ ID NO: 16之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；或

iii) 該V_H與SEQ ID NO: 20之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且該V_L與SEQ ID NO: 24之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；或

iv) 該V_H與SEQ ID NO: 28之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且該V_L與SEQ ID NO: 32之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；或

v) 該V_H與SEQ ID NO: 36之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且該V_L與SEQ ID NO: 40之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；或

vi) 該V_H與選自SEQ ID NO: 44、52、60、68、76、84、92、100、

108及116之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；且該V_L與選自SEQ ID NO: 48、56、64、72、80、88、96、104、112及120之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；或

vii) 該V_H與選自SEQ ID NO: 124、132、140、148、156、164、172、180、188、196、204、212、220、228、236、244、252、260、268、276及284之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；且該V_L與選自SEQ ID NO: 128、136、144、152、160、168、176、184、192、200、208、216、224、232、240、248、256、264、272、280及288之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；或

viii) 該V_H與選自SEQ ID NO: 292、300、308及316之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致；且該V_L與選自SEQ ID NO: 296、304、312及320之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致。

【請求項13】

如請求項11或12之抗體，其包含重鏈可變區(V_H)及輕鏈可變區(V_L)，其中：

i) 該V_H包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列；或

ii) 該V_H包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列；或

iii) 該V_H包含SEQ ID NO: 20之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列；或

iv) 該V_H包含SEQ ID NO: 28之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 32之胺基酸序列；或

v) 該V_H包含SEQ ID NO: 36之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 40之胺基酸序列；或

vi) 該V_H包含SEQ ID NO: 44之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 48之胺基酸序列；或

vii) 該V_H包含SEQ ID NO: 52之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列；或

viii) 該V_H包含SEQ ID NO: 60之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列；或

ix) 該V_H包含SEQ ID NO: 68之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 72之胺基酸序列；或

x) 該V_H包含SEQ ID NO: 76之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 80之胺基酸序列；或

xi) 該V_H包含SEQ ID NO: 84之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 88之胺基酸序列；或

xii) 該V_H包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 96之胺基酸序列；或

xiii) 該V_H包含SEQ ID NO: 100之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID

NO: 104之胺基酸序列；或

xiv) 該V_H包含SEQ ID NO: 108之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 112之胺基酸序列；或

xv) 該V_H包含SEQ ID NO: 116之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 120之胺基酸序列；或

xvi) 該V_H包含SEQ ID NO: 124之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 128之胺基酸序列；或

xvii) 該V_H包含SEQ ID NO: 132之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 136之胺基酸序列；或

xviii) 該V_H包含SEQ ID NO: 140之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 144之胺基酸序列；或

xix) 該V_H包含SEQ ID NO: 148之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 152之胺基酸序列；或

xx) 該V_H包含SEQ ID NO: 156之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 160之胺基酸序列；或

xxi) 該V_H包含SEQ ID NO: 164之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 168之胺基酸序列；或

xxii) 該V_H包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 176之胺基酸序列；或

xxiii) 該V_H包含SEQ ID NO: 180之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 184之胺基酸序列；或

xxiv) 該V_H包含SEQ ID NO: 188之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 192之胺基酸序列；或

xxv) 該V_H包含SEQ ID NO: 196之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 200之胺基酸序列；或

xxvi) 該V_H包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 208之胺基酸序列；或

xxvii) 該V_H包含SEQ ID NO: 212之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 216之胺基酸序列；或

xxviii) 該V_H包含SEQ ID NO: 220之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 224之胺基酸序列；或

xxix) 該V_H包含SEQ ID NO: 228之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 232之胺基酸序列；或

xxx) 該V_H包含SEQ ID NO: 236之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 240之胺基酸序列；或

xxxi) 該V_H包含SEQ ID NO: 244之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 248之胺基酸序列；或

xxxii) 該V_H包含SEQ ID NO: 252之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 256之胺基酸序列；或

xxxiii) 該V_H包含SEQ ID NO: 260之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 264之胺基酸序列；或

xxxiv) 該V_H包含SEQ ID NO: 268之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列；或

xxxv) 該V_H包含SEQ ID NO: 276之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列；或

xxxvi) 該V_H包含SEQ ID NO: 284之胺基酸序列且該V_L包含SEQ

ID NO: 288之胺基酸序列；或

xxxvii) 該V_H包含SEQ ID NO: 292之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列；或

xxxviii) 該V_H包含SEQ ID NO: 300之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 304之胺基酸序列；或

xxxix) 該V_H包含SEQ ID NO: 308之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 312之胺基酸序列；或

xl) 該V_H包含SEQ ID NO: 316之胺基酸序列且該V_L包含SEQ ID NO: 320之胺基酸序列。

【請求項14】

一種與如前述請求項中任一項之抗體競爭結合於人類PD-1的抗體，其中該抗體結合於人類PD-1及小鼠PD-1，且其中該抗體抑制人類PD-1與人類PD-L1之結合，抑制人類PD-1與人類PD-L2之結合，抑制小鼠PD-1與小鼠PD-L1之結合，且抑制小鼠PD-1與小鼠PD-L2之結合。

【請求項15】

如前述請求項中任一項之抗體，其中該抗體以小於5 nM之親和力(K_D)結合於人類PD-1。

【請求項16】

如前述請求項中任一項之抗體，其中該抗體以小於10 nM之親和力(K_D)結合於小鼠PD-1。

【請求項17】

如請求項15或16之抗體，其中使用生物膜層干涉技術測定親和力。

【請求項18】

如前述請求項中任一項之抗體，其中該抗體為單株抗體。

【請求項19】

如前述請求項中任一項之抗體，其中該抗體為人類抗體、嵌合抗體或人類化抗體。

【請求項20】

如前述請求項中任一項之抗體，其中該抗體為選自Fab、Fab’、Fv、scFv或$(Fab')_2$片段之抗體片段。

【請求項21】

如前述請求項中任一項之抗體，其中該抗體為全長抗體。

【請求項22】

如前述請求項中任一項之抗體，其中該抗體結合人類PD-1。

【請求項23】

如請求項22之抗體，其中人類PD-1包含SEQ ID NO: 382之胺基酸序列。

【請求項24】

如前述請求項中任一項之抗體，其中該抗體結合小鼠PD-1。

【請求項25】

如請求項24之抗體，其中小鼠PD-1包含SEQ ID NO: 383之胺基酸序列。

【請求項26】

如前述請求項中任一項之抗體，其中該抗體結合食蟹獼猴PD-1。

【請求項27】

如請求項26之抗體，其中食蟹獼猴PD-1包含SEQ ID NO: 384之胺基

酸序列。

【請求項28】

如前述請求項中任一項之抗體，其中該抗體抑制PD-1與PD-L1之結合。

【請求項29】

如前述請求項中任一項之抗體，其中該抗體抑制PD-1與PD-L2之結合。

【請求項30】

如前述請求項中任一項之抗體，其中該抗體抑制PD-1與PD-L1之結合且抑制PD-1與PD-L2之結合。

【請求項31】

如前述請求項中任一項之抗體，其中向哺乳動物投與該抗體增加選自IFNγ及IL-2之至少一種細胞介素之含量。

【請求項32】

如請求項31之抗體，其中該抗體使選自IFNγ及IL-2之至少一種細胞介素之含量增加至少2倍。

【請求項33】

如請求項32之抗體，其中在投與該抗體之後1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時、18小時、20小時、22小時、24小時、36小時或48小時量測該細胞介素之含量。

【請求項34】

如請求項31至33中任一項之抗體，其中至少一種細胞介素為IFNγ。

【請求項35】

如請求項31至34中任一項之抗體，其中至少一種細胞介素為IL-2。

【請求項36】

如請求項31至35中任一項之抗體，其中在投與該抗體之後24小時量測趨化介素之含量。

【請求項37】

如前述請求項中任一項之抗體，其中向哺乳動物投與該抗體增強該哺乳動物中之免疫反應。

【請求項38】

如前述請求項中任一項之抗體，其中向哺乳動物投與該抗體引起該哺乳動物中之T細胞活化。

【請求項39】

如前述請求項中任一項之抗體，其中向哺乳動物投與該抗體減小患有癌症之哺乳動物中的腫瘤尺寸。

【請求項40】

如請求項31至39中任一項之抗體，其中該哺乳動物為人類。

【請求項41】

如請求項40之抗體，其中該人類患有癌症。

【請求項42】

如請求項41之抗體，其中該癌症係選自黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌(RCC)、胃癌、膀胱癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、霍奇金氏淋巴瘤、卵巢癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、間皮瘤及三陰性乳癌(TNBC)。

【請求項43】

如請求項42之抗體，其中該癌症係選自黑色素瘤、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、非小細胞肺癌(NSCLC)及三陰性乳癌(TNBC)。

【請求項44】

一種分離核酸，其編碼如前述請求項中任一項之抗體。

【請求項45】

一種載體，其包含如請求項44之核酸。

【請求項46】

一種宿主細胞，其包含如請求項45之載體。

【請求項47】

一種宿主細胞，其產生如請求項1至43中任一項之抗體。

【請求項48】

一種製備抗PD-1抗體之方法，其包括在適合於表現該抗體之條件下培養如請求項47之宿主細胞。

【請求項49】

如請求項48之方法，其進一步包括回收由該宿主細胞產生之該抗體。

【請求項50】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至43中任一項之抗PD-1抗體及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項51】

一種治療哺乳動物之癌症的方法，其包括投與有效量之如請求項1至43中任一項之抗PD-1抗體或如請求項50之醫藥組合物。

【請求項52】

如請求項51項之方法，其中該癌症係選自黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌(RCC)、胃癌、膀胱癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、霍奇金氏淋巴瘤、卵巢癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、間皮瘤及三陰性乳癌(TNBC)。

【請求項53】

如請求項52之方法，其中該癌症係選自黑色素瘤、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、非小細胞肺癌(NSCLC)及三陰性乳癌(TNBC)。

【請求項54】

一種增強哺乳動物中之免疫反應之方法，其包括投與有效量之如請求項1至43中任一項之抗PD-1抗體或如請求項50之醫藥組合物。

【請求項55】

一種增加哺乳動物中之T細胞活化之方法，其包括投與有效量之如請求項1至43中任一項之抗PD-1抗體或如請求項50之醫藥組合物。

【請求項56】

一種減小患有癌症之哺乳動物中之腫瘤尺寸的方法，其包括投與有效量之如請求項1至43中任一項之抗PD-1抗體或如請求項50之醫藥組合物。

【請求項57】

如請求項51至56中任一項之方法，其中該哺乳動物為人類。

【請求項58】

如請求項51至57中任一項之方法，其中向該哺乳動物投與至少一種額外治療劑。

【請求項59】

如請求項58之方法，其中該額外治療劑與該抗PD-1抗體同時或依序

投與。

【請求項60】

如請求項58或59之方法，其中該額外治療劑係選自抗ICOS抗體及抗CTLA4抗體。

【請求項61】

如請求項60之方法，其中該額外治療劑為抗ICOS抗體。

【請求項62】

如請求項58或59之方法，其中該額外治療劑為癌症疫苗。

【請求項63】

如請求項62之方法，其中該癌症疫苗係選自DNA疫苗、工程改造之病毒疫苗、工程改造之腫瘤細胞疫苗及使用新抗原研發之癌症疫苗。

【請求項64】

一種如請求項1至43中任一項之抗體的用途，其係用於製造治療癌症之藥劑。

【請求項65】

如請求項64之用途，其中該癌症係選自黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌(RCC)、胃癌、膀胱癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、霍奇金氏淋巴瘤、卵巢癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、間皮瘤及三陰性乳癌(TNBC)。

【請求項66】

如請求項65之用途，其中該癌症係選自黑色素瘤、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、非小細胞肺癌(NSCLC)及三陰性乳癌(TNBC)。

【請求項67】

如請求項64至66中任一項之用途，其中該藥劑與至少一種額外治療劑一起投與。

【請求項68】

如請求項67之用途，其中該額外治療劑係選自抗ICOS抗體及抗CTLA4抗體。

【請求項69】

如請求項68之用途，其中該額外治療劑為抗ICOS抗體。

【請求項70】

如請求項67之用途，其中該額外治療劑為癌症疫苗。

【請求項71】

如請求項70之用途，其中該癌症疫苗係選自DNA疫苗、工程改造之病毒疫苗、工程改造之腫瘤細胞疫苗及使用新抗原研發之癌症疫苗。

【請求項72】

一種如請求項1至43中任一項之抗體或如請求項50項之醫藥組合物的用途，其係用於治療癌症。

【請求項73】

如請求項72之用途，其中該癌症係選自黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌(RCC)、胃癌、膀胱癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、霍奇金氏淋巴瘤、卵巢癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、間皮瘤及三陰性乳癌(TNBC)。

【請求項74】

如請求項73之用途，其中該癌症係選自黑色素瘤、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、非小細胞肺癌(NSCLC)及三陰性乳癌(TNBC)。

【請求項75】

一種如請求項1至43中任一項之抗體或如請求項50之醫藥組合物及至少一種額外治療劑的用途，其係用於治療癌症。

【請求項76】

如請求項75之用途，其中該額外治療劑係選自抗ICOS抗體及抗CTLA4抗體。

【請求項77】

如請求項76之用途，其中該額外治療劑為抗ICOS抗體。

【請求項78】

如請求項75之用途，其中該額外治療劑為癌症疫苗。

【請求項79】

如請求項78之用途，其中該癌症疫苗係選自DNA疫苗、工程改造之病毒疫苗、工程改造之腫瘤細胞疫苗及使用新抗原研發之癌症疫苗。

【請求項80】

如請求項75至79中任一項之用途，其中該癌症係選自黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌(RCC)、胃癌、膀胱癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、霍奇金氏淋巴瘤、卵巢癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、間皮瘤及三陰性乳癌(TNBC)。

【請求項81】

如請求項80之用途，其中該癌症係選自黑色素瘤、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、非小細胞肺癌(NSCLC)及三陰性乳癌(TNBC)。

【請求項82】

如請求項1至43中任一項之抗體或如請求項50之醫藥組合物，其係用

於治療癌症。

【請求項83】

如請求項82之抗體，其中該癌症係選自黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌(RCC)、胃癌、膀胱癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、霍奇金氏淋巴瘤、卵巢癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、間皮瘤及三陰性乳癌(TNBC)。

【請求項84】

如請求項83之抗體，其中該癌症係選自黑色素瘤、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、非小細胞肺癌(NSCLC)及三陰性乳癌(TNBC)。

【請求項85】

一種增加哺乳動物中選自IFNγ及IL-2之至少一種細胞介素之含量的方法，其包括向該哺乳動物投與如請求項1至43中任一項之抗體。

【請求項86】

如請求項85之方法，其中在投與該抗體之後1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時、18小時、20小時、22小時、24小時、36小時或48小時量測該細胞介素之含量。

【請求項87】

如請求項85或86之方法，其中至少一種細胞介素為IFNγ。

【請求項88】

如請求項85至87中任一項之方法，其中至少一種細胞介素為IL-2。

【請求項89】

如請求項85至88中任一項之方法，其中在投與該抗體之後24小時量

測該細胞介素之含量。

【請求項90】

如請求項85至89中任一項之方法，其中該哺乳動物為人類。

【請求項91】

如請求項90之方法，其中該人類患有癌症。

【請求項92】

如請求項91之方法，其中該癌症係選自黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌(RCC)、胃癌、膀胱癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、霍奇金氏淋巴瘤、卵巢癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、間皮瘤及三陰性乳癌(TNBC)。

【請求項93】

如請求項92之方法，其中該癌症係選自黑色素瘤、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、非小細胞肺癌(NSCLC)及三陰性乳癌(TNBC)。

【請求項94】

如請求項85至93中任一項之方法，其中在投與該抗PD-1抗體之後免疫反應增強。

【請求項95】

如請求項85至94中任一項之方法，其中在投與該抗PD-1抗體之後T細胞活化增加。

【請求項96】

如請求項85至95中任一項之方法，其中在投與該抗PD-1抗體之後腫瘤尺寸減小。

【請求項97】

如請求項85至96中任一項之方法，其中向該哺乳動物投與至少一種額外治療劑。

【請求項98】

如請求項97之方法，其中該額外治療劑與該抗PD-1抗體同時或依序投與。

【請求項99】

如請求項97或98中任一項之方法，其中該額外治療劑係選自抗ICOS抗體及抗CTLA4抗體。

【請求項100】

如請求項99之方法，其中該額外治療劑為抗ICOS抗體。

【請求項101】

如請求項97或98之方法，其中該額外治療劑為癌症疫苗。

【請求項102】

如請求項101之方法，其中該癌症疫苗係選自DNA疫苗、工程改造之病毒疫苗、工程改造之腫瘤細胞疫苗及使用新抗原研發之癌症疫苗。

【請求項103】

如請求項51至81中任一項之方法或用途，其中已確定該癌症之樣品表現PD-1。

【請求項104】

如請求項103之方法，其中藉由免疫組織化學(IHC)，該樣品展示PD-1之1+、2+或3+染色。

【請求項105】

如請求項51至81、103或104中任一項之方法，其中已確定該樣品具

有升高含量之PD-L1。

【請求項106】

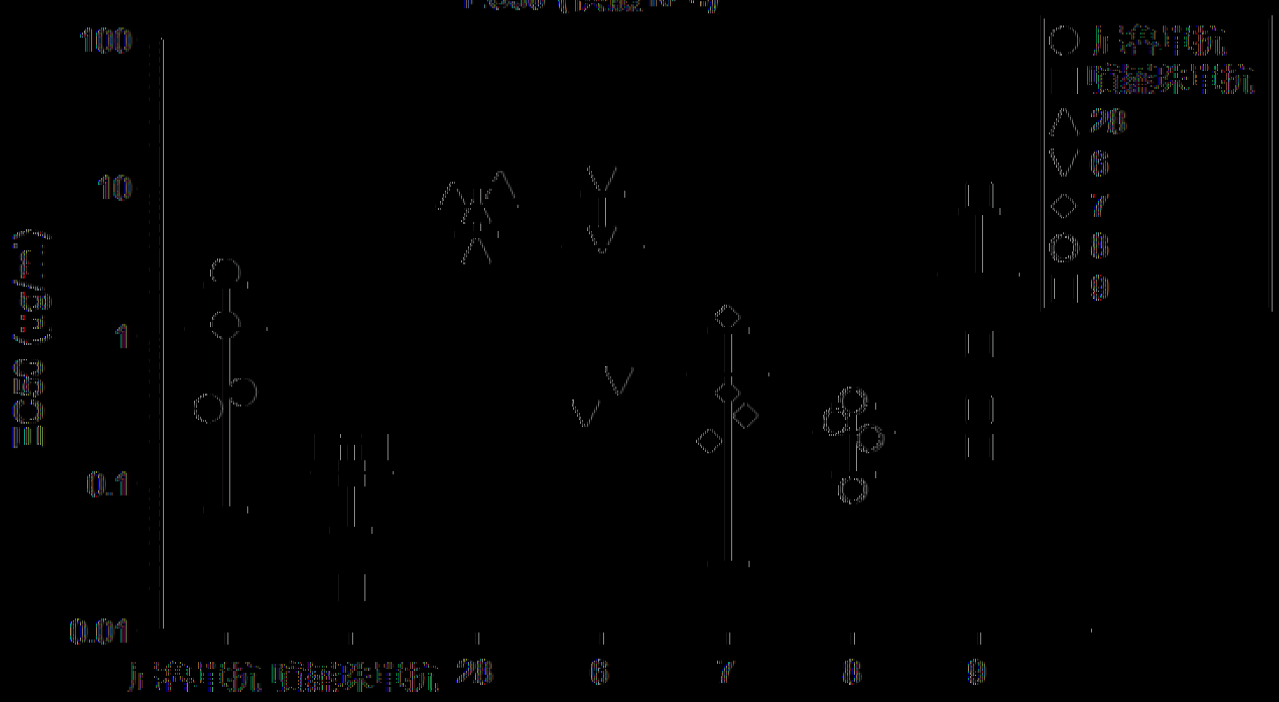
如請求項105之方法，其中使用IHC測定PD-L1含量。

2023/2/1301

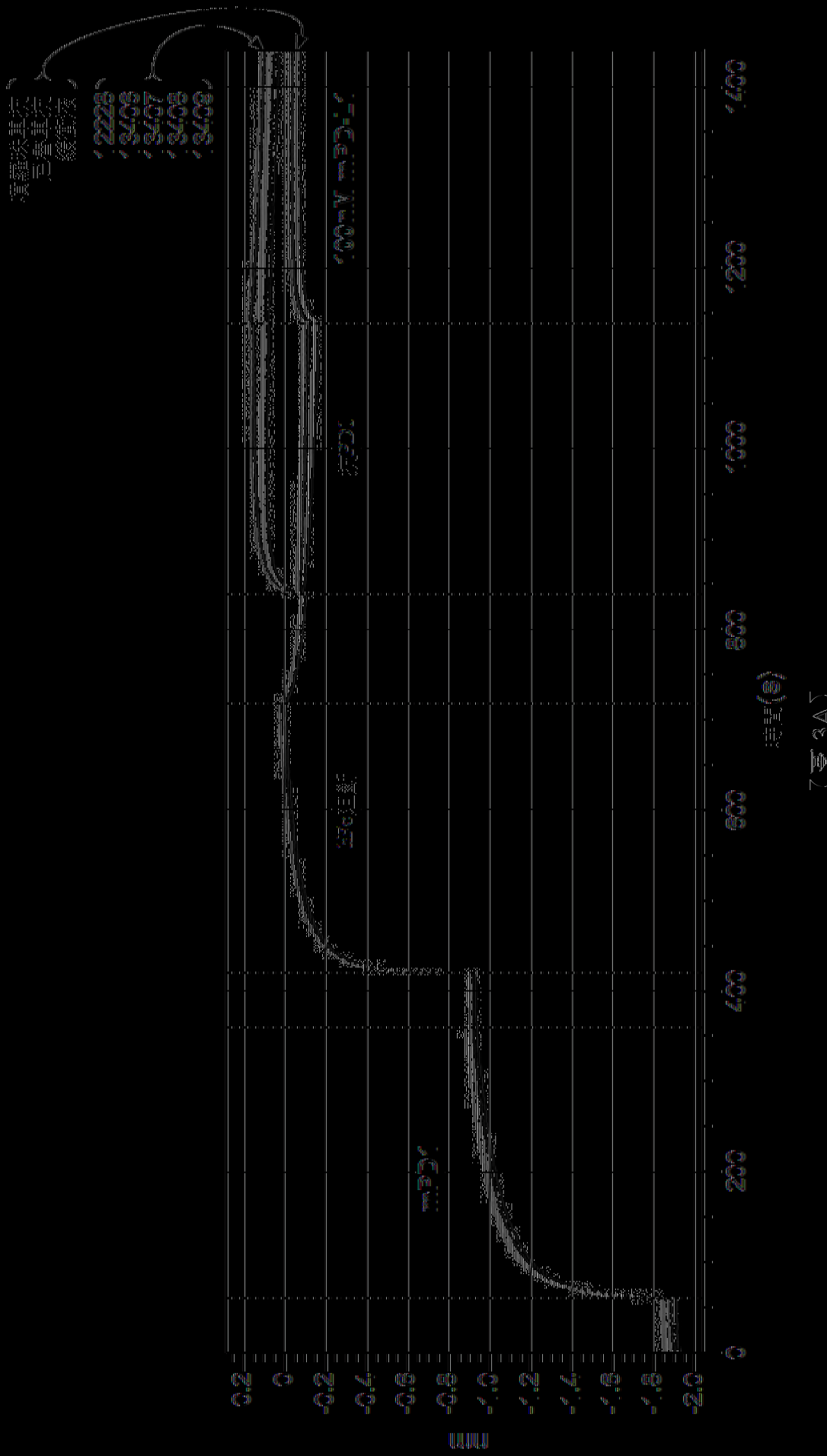
1(發明圖式)

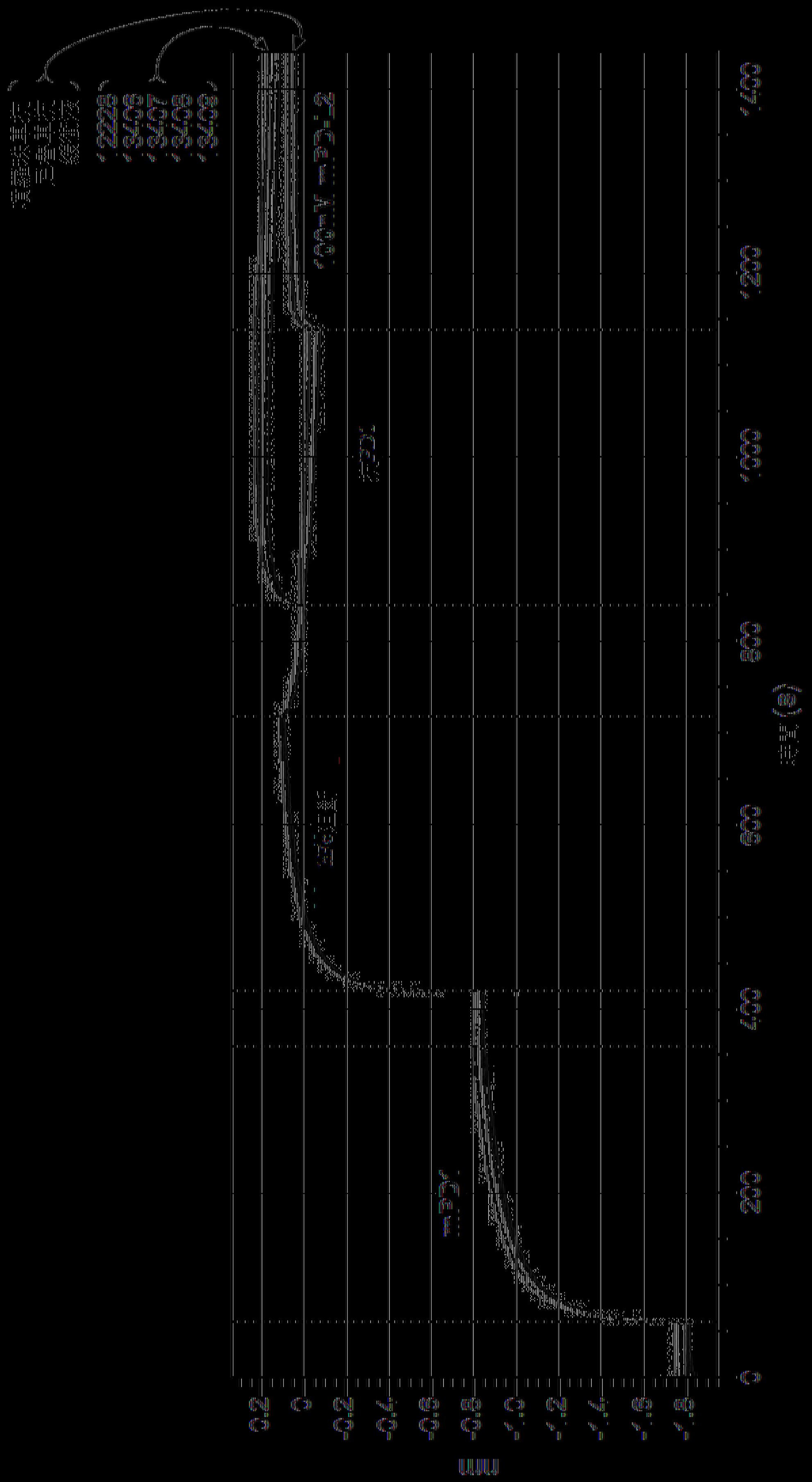
C250610DA.pdf

TTTT3540/ 表單編號 A0101


IC50 (供試N=4)
100
10
1
0.1
0.01
IC50 (μg/mL)
ルゲリ抗
唾液耐抗
20
6
7
8
9
ルゲリ抗 唾液耐抗 20 6 7 8 9

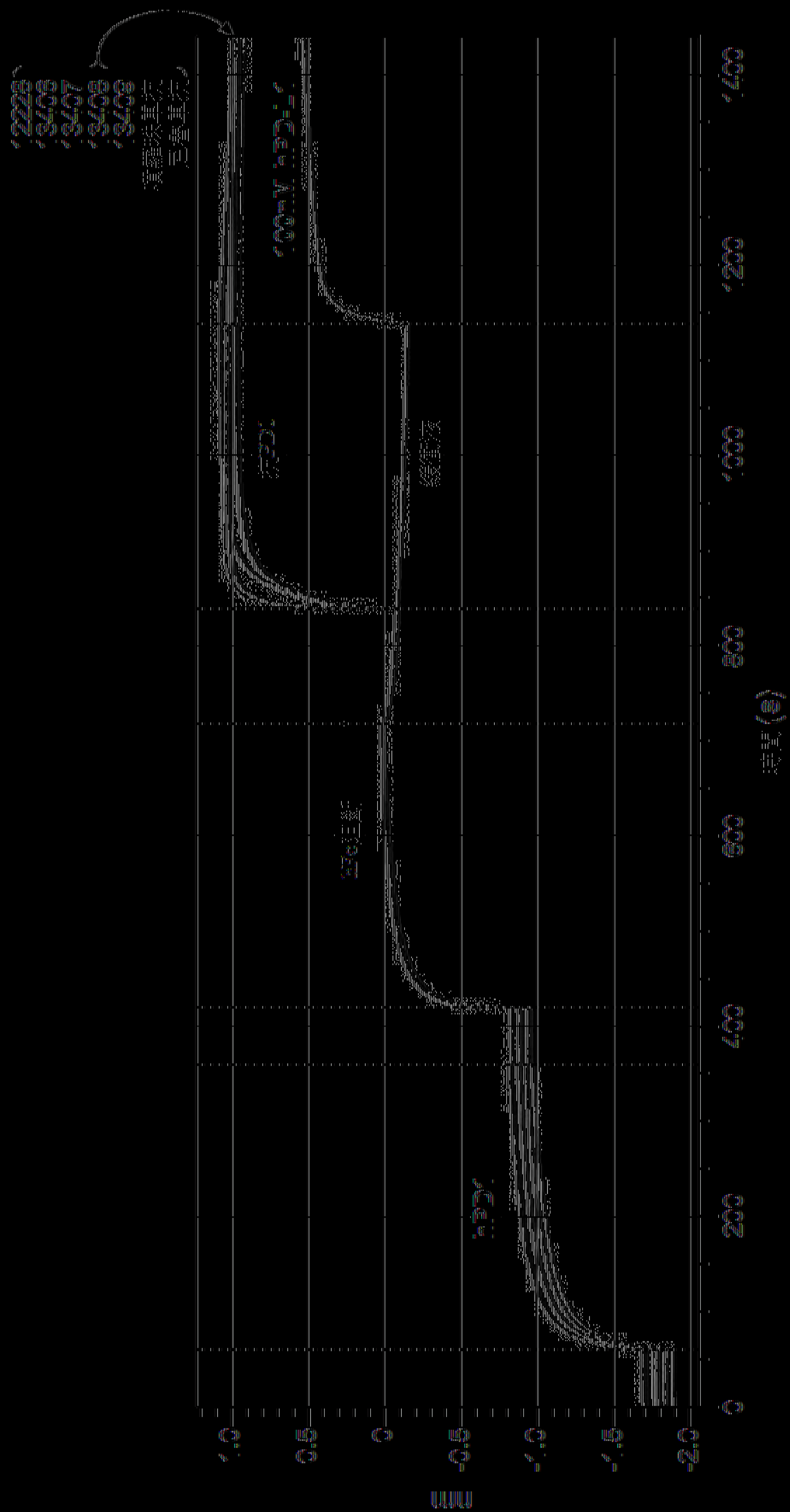
(図2)


圖式

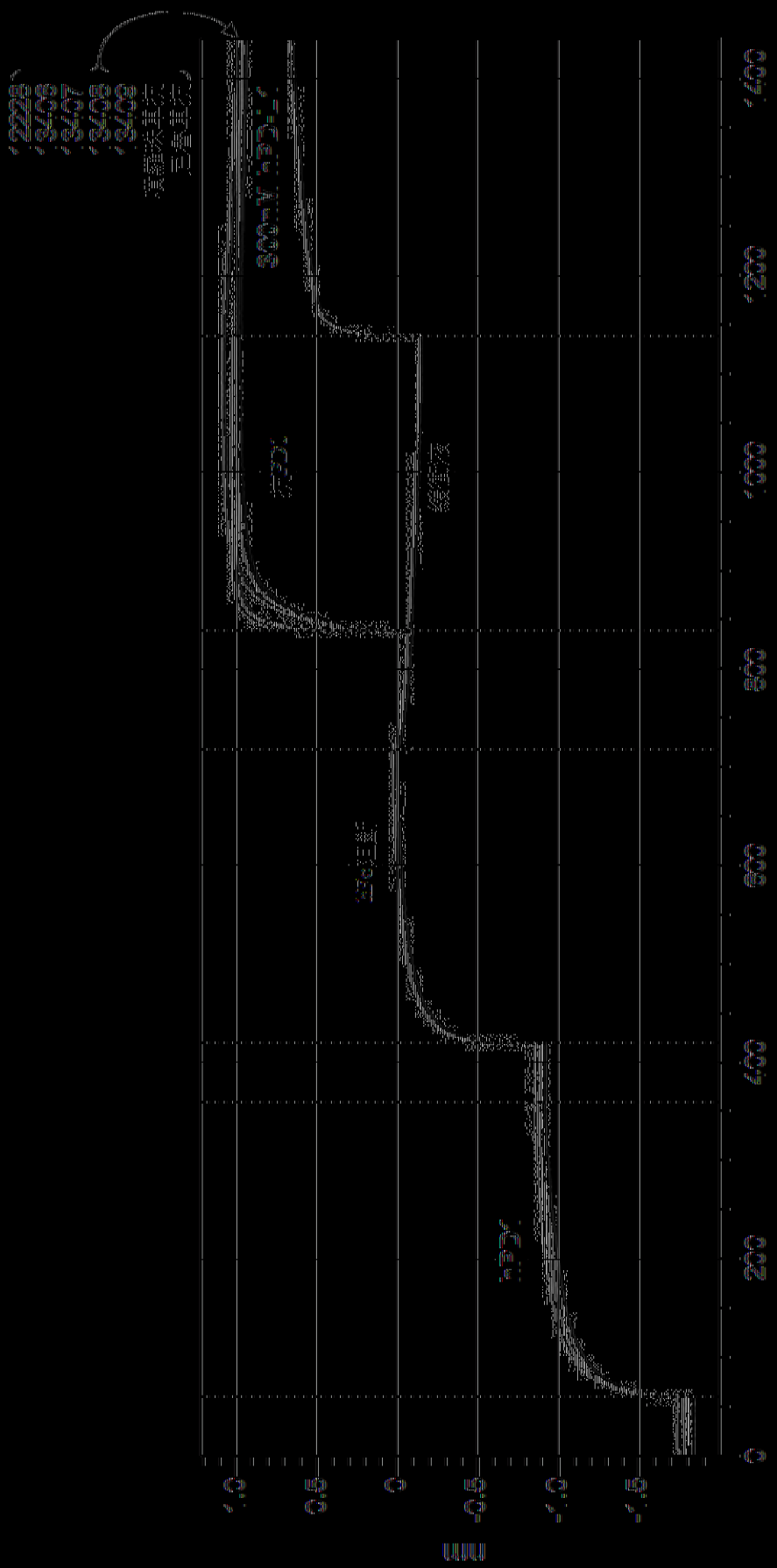


【圖 3B】

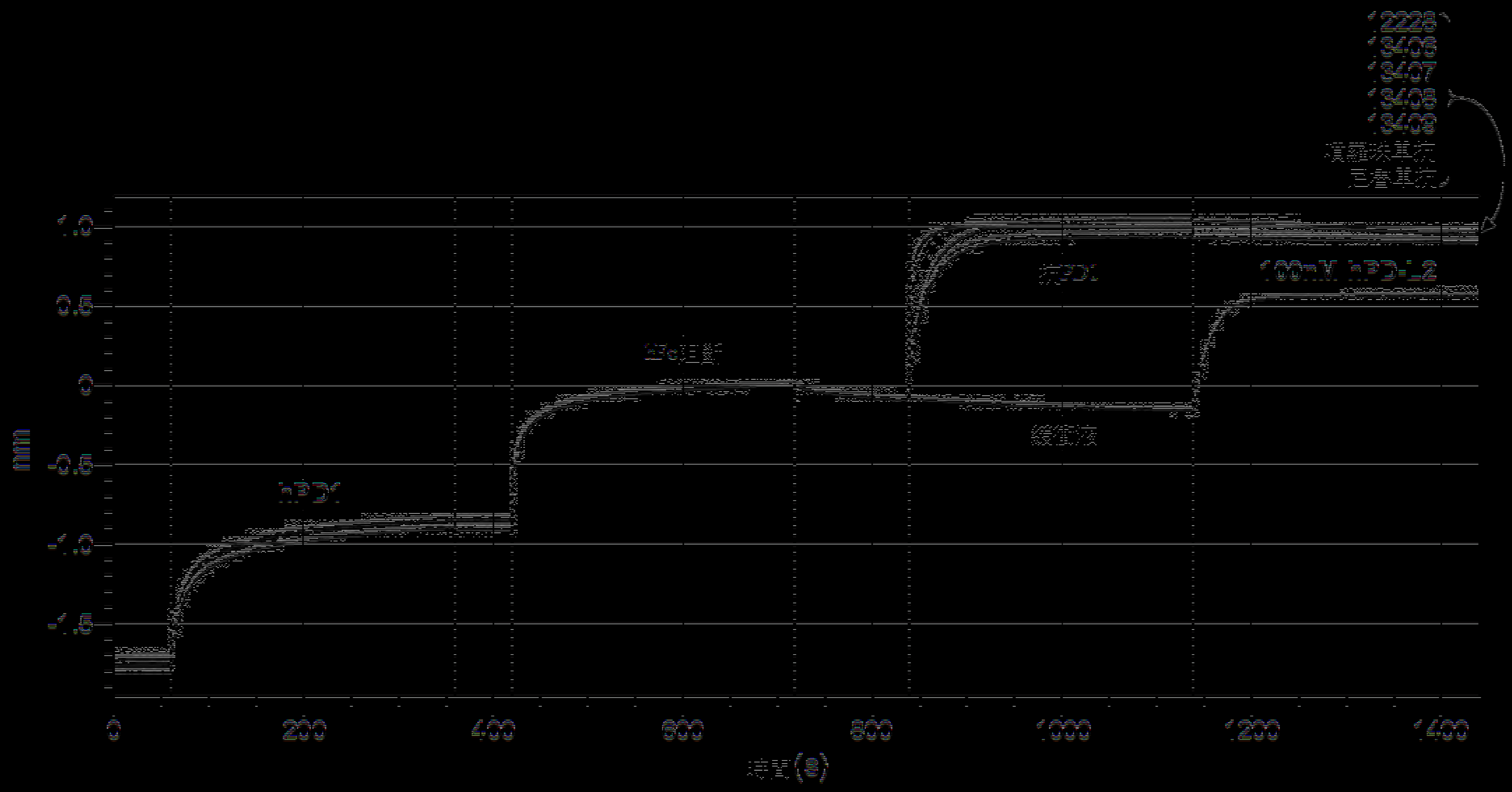
C2S0610DA.pdf
111135407 表單編號 A0101


12228
13406
13407
13408
13409
hPD1
Fc 捕獲
hPD1
100nM hPD-L1
緩衝液
nm
時間(s)

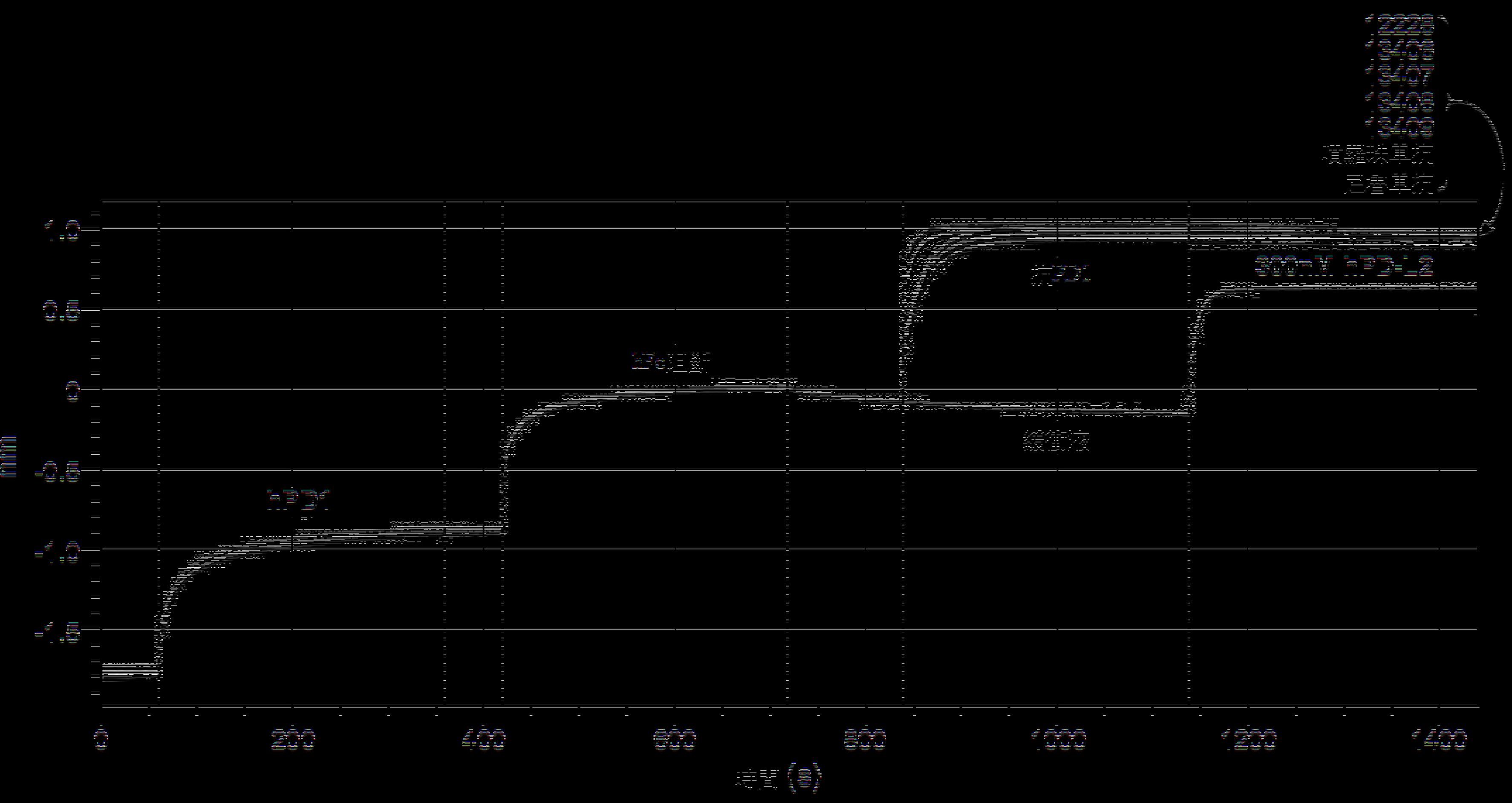
【圖4A-1】



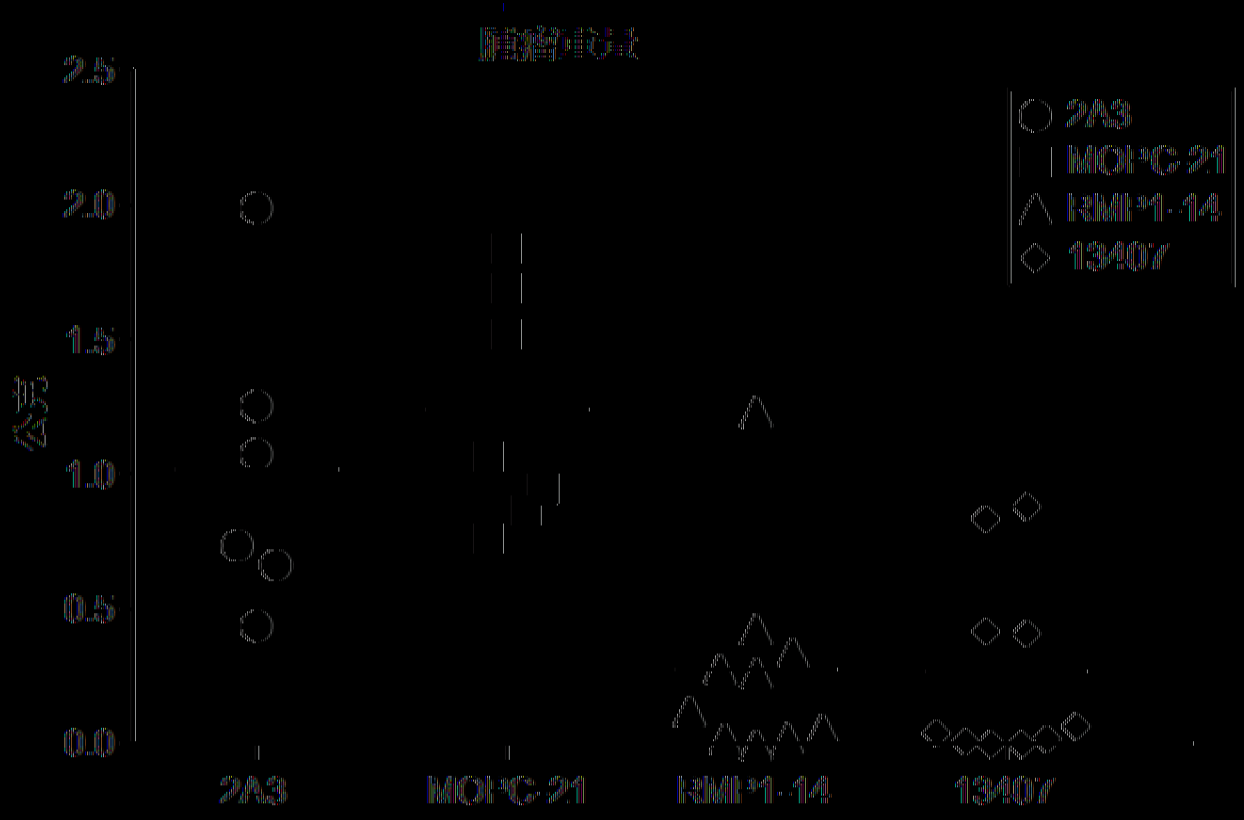
【図4A-2】


12228
13406
13407
13408
13409
hPD1
抗PD1
緩衝液
100nM hPD-L2
nm
1.0
0.5
0
-0.5
-1.0
-1.5
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
時間(s)

【圖 43-1】


nm
1.0
0.5
0
-0.5
-1.0
-1.5
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
時間 (s)
hPD1
hFc阻斷
抗PD1
緩衝液
300nM hPD-L2
12228
13406
13407
13408

【圖 43-2】


菌體吸光度
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
2A3
MOR-C21
RMP1-14
1340?
2A3
MOR-C21
RMP1-14
1340?

(圖 5)

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種結合於程式化死亡1 (PD-1)之抗體，其中該抗體包含：

(a) 重鏈可變區(V_H)，其包含：包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之HCDR1；包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之HCDR2；以及包含SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之HCDR3；且其中該V_H包含與SEQ ID NO: 20至少95%一致之胺基酸序列；以及

(b) 輕鏈可變區(V_L)，其包含：包含SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之LCDR1；包含SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之LCDR2；以及包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列之LCDR3；且其中該V_L包含與SEQ ID NO: 24至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項2】

如請求項1之抗體，其中該V_H包含SEQ ID NO: 20之胺基酸序列。

【請求項3】

如請求項1之抗體，其中該V_L包含SEQ ID NO: 24之胺基酸序列。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之抗體，其中該抗體以小於5 nM之親和力(K_D)結合於人類PD-1。

【請求項5】

如請求項1至3中任一項之抗體，其中該抗體以小於10 nM之親和力(K_D)結合於小鼠PD-1。

【請求項6】

如請求項5之抗體，其中使用生物膜層干涉技術測定親和力。

【請求項7】

如請求項1至3中任一項之抗體，其中該抗體為單株抗體。

【請求項8】

如請求項1至3中任一項之抗體，其中該抗體為人類抗體或嵌合抗體。

【請求項9】

如請求項1至3中任一項之抗體，其中該抗體為選自Fab、Fab’、Fv、scFv或$(Fab')_2$片段之抗體片段。

【請求項10】

如請求項1至3中任一項之抗體，其中該抗體為全長抗體。

【請求項11】

如請求項1至3中任一項之抗體，其中該抗體結合人類PD-1。

【請求項12】

如請求項11之抗體，其中人類PD-1包含SEQ ID NO: 382之胺基酸序列。

【請求項13】

如請求項1至3中任一項之抗體，其中該抗體結合小鼠PD-1。

【請求項14】

如請求項13之抗體，其中小鼠PD-1包含SEQ ID NO: 383之胺基酸序列。

【請求項15】

如請求項1至3中任一項之抗體，其中該抗體結合食蟹獼猴PD-1。

【請求項16】

如請求項15項之抗體，其中食蟹獼猴PD-1包含SEQ ID NO: 384之胺

基酸序列。

【請求項17】

如請求項1至3中任一項之抗體，其中該抗體抑制PD-1與PD-L1之結合。

【請求項18】

如請求項1至3中任一項之抗體，其中該抗體抑制PD-1與PD-L2之結合。

【請求項19】

如請求項1至3中任一項之抗體，其中該抗體抑制PD-1與PD-L1之結合且抑制PD-1與PD-L2之結合。

【請求項20】

如請求項1至3中任一項之抗體，其中向哺乳動物投與該抗體增加選自IFNγ及IL-2之至少一種細胞介素之含量。

【請求項21】

如請求項20之抗體，其中該抗體使選自IFNγ及IL-2之至少一種細胞介素之含量增加至少2倍。

【請求項22】

如請求項21之抗體，其中在投與該抗體之後1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時、18小時、20小時、22小時、24小時、36小時或48小時量測該細胞介素之含量。

【請求項23】

如請求項20之抗體，其中至少一種細胞介素為IFNγ。

【請求項24】

如請求項20之抗體，其中至少一種細胞介素為IL-2。

【請求項25】

如請求項20之抗體，其中在投與該抗體之後24小時量測趨化介素之含量。

【請求項26】

如請求項1至3中任一項之抗體，其中向哺乳動物投與該抗體增強該哺乳動物中之免疫反應。

【請求項27】

如請求項1至3中任一項之抗體，其中向哺乳動物投與該抗體引起該哺乳動物中之T細胞活化。

【請求項28】

如請求項1至3中任一項之抗體，其中向哺乳動物投與該抗體減小患有癌症之哺乳動物中的腫瘤尺寸。

【請求項29】

如請求項20之抗體，其中該哺乳動物為人類。

【請求項30】

如請求項29之抗體，其中該人類患有癌症。

【請求項31】

如請求項30之抗體，其中該癌症係選自黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌(RCC)、胃癌、膀胱癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、霍奇金氏淋巴瘤、卵巢癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、間皮瘤及三陰性乳癌(TNBC)。

【請求項32】

如請求項31之抗體，其中該癌症係選自黑色素瘤、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、非小細胞肺癌(NSCLC)及三陰性乳癌(TNBC)。

【請求項33】

一種分離核酸，其編碼如請求項1至32中任一項之抗體。

【請求項34】

一種載體，其包含如請求項33之核酸。

【請求項35】

一種宿主細胞，其包含如請求項34之載體。

【請求項36】

一種宿主細胞，其產生如請求項1至32中任一項之抗體。

【請求項37】

一種製備抗PD-1抗體之方法，其包括在適合於表現該抗體之條件下培養如請求項36之宿主細胞。

【請求項38】

如請求項37之方法，其進一步包括回收由該宿主細胞產生之該抗體。

【請求項39】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至32中任一項之抗體及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項40】

一種如請求項1至32中任一項之抗體或如請求項39之醫藥組合物用於製備藥劑之用途，其中該藥劑用於增強哺乳動物中之免疫反應。

【請求項41】

一種如請求項1至32中任一項之抗體或如請求項39之醫藥組合物用於製備藥劑之用途，其中該藥劑係用於增加哺乳動物中之T細胞活化。

【請求項42】

一種如請求項1至32中任一項之抗體或如請求項39之醫藥組合物用於製備藥劑之用途，其中該藥劑係用於減小患有癌症之哺乳動物中之腫瘤尺寸。

【請求項43】

一種如請求項1至32中任一項之抗體的用途，其係用於製造治療癌症之藥劑。

【請求項44】

如請求項43之用途，其中該癌症係選自黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌(RCC)、胃癌、膀胱癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、霍奇金氏淋巴瘤、卵巢癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、間皮瘤及三陰性乳癌(TNBC)。

【請求項45】

如請求項44之用途，其中該癌症係選自黑色素瘤、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、非小細胞肺癌(NSCLC)及三陰性乳癌(TNBC)。

【請求項46】

如請求項43之用途，其中該藥劑與至少一種額外治療劑一起投與。

【請求項47】

如請求項46之用途，其中該額外治療劑係選自抗ICOS抗體及抗CTLA4抗體。

【請求項48】

如請求項47之用途，其中該額外治療劑為抗ICOS抗體。

【請求項49】

如請求項46之用途，其中該額外治療劑為癌症疫苗。

【請求項50】

如請求項49之用途，其中該癌症疫苗係選自DNA疫苗、工程改造之病毒疫苗、工程改造之腫瘤細胞疫苗及使用新抗原研發之癌症疫苗。

【請求項51】

一種如請求項1至32中任一項之抗體用於製備藥劑之用途，其中該藥劑用於增加哺乳動物中選自IFNγ及IL-2之至少一種細胞介素之含量。

【請求項52】

如請求項51之用途，其中至少一種細胞介素為IFNγ。

【請求項53】

如請求項51之用途，其中至少一種細胞介素為IL-2。

【請求項54】

如請求項51之用途，其中該哺乳動物為人類。

【請求項55】

如請求項54之用途，其中該人類患有癌症。

【請求項56】

如請求項55之用途，其中該癌症係選自黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌(RCC)、胃癌、膀胱癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、霍奇金氏淋巴瘤、卵巢癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、間皮瘤及三陰性乳癌(TNBC)。

【請求項57】

如請求項56之用途，其中該癌症係選自黑色素瘤、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、非小細胞肺癌(NSCLC)及三陰性乳癌(TNBC)。

【請求項58】

如請求項51之用途，其中該藥劑用於與至少一種額外治療劑一起投與。

【請求項59】

如請求項58之用途，其中該額外治療劑係選自抗ICOS抗體及抗CTLA4抗體。

【請求項60】

如請求項59之用途，其中該額外治療劑為抗ICOS抗體。

【請求項61】

如請求項59之用途，其中該額外治療劑為癌症疫苗。

【請求項62】

如請求項61之用途，其中該癌症疫苗係選自DNA疫苗、工程改造之病毒疫苗、工程改造之腫瘤細胞疫苗及使用新抗原研發之癌症疫苗。

【請求項63】

如請求項43之用途，其中已確定該癌症之樣品表現PD-1。

【請求項64】

如請求項63之用途，其中藉由免疫組織化學(IHC)，該樣品展示PD-1之1+、2+或3+染色。

【請求項65】

如請求項63之用途，其中已確定該樣品具有升高含量之PD-L1。

【請求項66】

如請求項65之用途，其中PD-L1含量係使用IHC測定。