I877170

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I877170 B

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 03 月 21 日

(21)申請案號：109119536 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 06 月 10 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *G01N33/68 (2006.01)*
A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2019/06/11 美國 62/860,207
2019/06/28 美國 62/868,850
2019/07/15 美國 62/874,475
2019/12/12 美國 62/947,503
2020/01/15 美國 62/961,591

(71)申請人：美商阿列克特有限責任公司 (美國) ALECTOR LLC (US)
美國

(72)發明人：保羅 羅伯特 PAUL, ROBERT (DE)；華德 麥可 F WARD, MICHAEL F. (US)；龍華 LONG,HUA (US)；盧曉平 LU,SHIAO-PING (US)；席地可 歐瑪瑞茲萬 SIDDIQUI, OMER RIZWAN (CA)；洛森泰爾 阿儂 ROSENTHAL, ARNON (US)；芮恩 賀芙 RHINN, HERVE (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
CN 107708733A

審查人員：張維纓

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：11 共 332 頁

(54)名稱

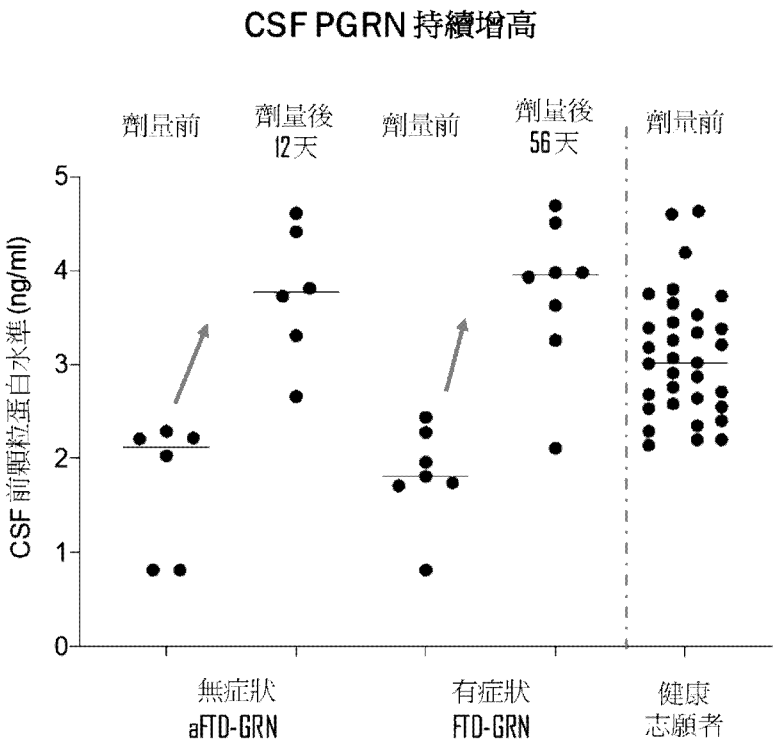
抗揀選蛋白抗體之使用方法

(57)摘要

本發明概言之係關於包括例如單株、嵌合、親和力成熟、人類化抗體、抗體片段等之抗體之組合物的用途，該等抗體特異性結合例如人類揀選蛋白或哺乳動物揀選蛋白之揀選蛋白內之一或多個抗原決定基且在治療有需要之個體之疾病或損傷及/或延遲有需要之個體之疾病或損傷之進展方面具有改良及/或增強之功能特徵。

The present disclosure is generally directed to the use of compositions that include antibodies,e.g., monoclonal, chimeric, affinity-matured, humanized antibodies, antibody fragments,etc., that specifically bind one or more epitopes within a Sortilin protein,e.g., human Sortilin or mammalian Sortilin, and have improved and/or enhanced functional characteristics, in treating and/or delaying progression of a disease or injury in an individual in need thereof.

指定代表圖：


CSF PGRN 持續增高
劑量前
劑量後
12天
劑量前
劑量後
56天
劑量前
CSF 前顆粒蛋白水準 (ng/ml)
0
1
2
3
4
5
無症狀
aFTD-GRN
有症狀
FTD-GRN
健康
志願者

【圖 8】

公告本

I877170

【發明摘要】

【中文發明名稱】抗揀選蛋白抗體之使用方法

【英文發明名稱】METHODS OF USE OF ANTI-SORTILIN ANTIBODIES

【中文】

本發明概言之係關於包括例如單株、嵌合、親和力成熟、人類化抗體、抗體片段等之抗體之組合物的用途，該等抗體特異性結合例如人類揀選蛋白或哺乳動物揀選蛋白之揀選蛋白內之一或多個抗原決定基且在治療有需要之個體之疾病或損傷及/或延遲有需要之個體之疾病或損傷之進展方面具有改良及/或增強之功能特徵。

【英文】

The present disclosure is generally directed to the use of compositions that include antibodies, *e.g.*, monoclonal, chimeric, affinity-matured, humanized antibodies, antibody fragments, *etc.*, that specifically bind one or more epitopes within a Sortilin protein, *e.g.*, human Sortilin or mammalian Sortilin, and have improved and/or enhanced functional characteristics, in treating and/or delaying progression of a disease or injury in an individual in need thereof.

【指定代表圖】圖 8

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

修正日期:113年10月24日

【發明說明書】

【中文發明名稱】抗揀選蛋白抗體之使用方法

【英文發明名稱】METHODS OF USE OF ANTI-SORTILIN ANTIBODIES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於抗揀選蛋白抗體之治療用途。

【先前技術】

【0002】 揀選蛋白為 I 型跨膜蛋白，其既充當若干配位體之受體，又在自高爾基體反面網狀結構(TGN)選擇貨物至晚期胞內體及溶酶體以供降解之揀選中起作用。揀選蛋白結合分泌蛋白前顆粒蛋白(PGRN)並靶向其以進行溶酶體降解，從而負調節 PGRN 之細胞外水準(Hu, F 等人. (2010)*Neuron 68*, 654-667)。據此，在活體內小鼠模型及活體外人類細胞二者中，缺乏揀選蛋白顯著增加血漿 PGRN 水準(Carrasquillo, M.M 等人, (2010) *Am J Hum Genet 87*, 890-897；Lee, W.C 等人, (2014) *Hum Mol Genet*23, 1467-1478)。此外，揀選蛋白之多態性顯示與人類 PGRN 血清水準密切相關(Carrasquillo MM 等人, (2010), *Am J Hum Genet*. 10; 87(6):890-7)。

【0003】 前顆粒蛋白(PGRN)為分泌之生長因子樣營養抗炎蛋白，其亦起作為飲食誘導性肥胖及胰島素抗性所涉及之脂肪細胞素的作用(Nguyen DA 等人, (2013).*Trends in Endocrinology and Metabolism*, *24*, 597- 606)。前顆粒蛋白缺乏症佔額顳型癡呆(FTD) (一種早發性神經退化性疾病)之所有可遺傳形式之約 25%。PGRN 中具有異型接合功能喪失突變之患者中該蛋白質之細胞外水準降低約 50% ，並且其必定將罹患 FTD，使得 PGRN 成為該疾病之致病基因(Baker, M 等人, (2006) *Nature* 442, 916-919；Carecchio M 等人, (2011) *J Alzheimers Dis* 27, 781-790；Cruts, M 等人, (2008) *Trends Genet* 24, 186-194；Galimberti, D 等人, (2010)

J Alzheimers Dis 19, 171-177)。另外，在阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)患者中已鑑定出 PGRN 突變等位基因(Seelaar, H 等人, (2011). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 82, 476-486)。重要的是，PGRN 在若干疾病模型中起保護作用，PGRN 水準增加加速自局部缺血之行為恢復(Tao, J 等人, (2012) *Brain Res 1436*, 130-136；Egashira, Y.等人, (2013) *J Neuroinflammation* 10, 105)，抑制帕金森氏病(Parkinson's disease)模型中之運動缺陷(Van Kampen, J.M 等人. (2014). *PLoS One* 9, e97032)，減輕肌萎縮性側索硬化模型中之病狀(Laird, A.S 等人, (2010)。*PLoS One 5*, e13368.)及關節炎(Tang, W 等人, (2011).*Science 332*, 478-484)，並預防阿茲海默氏病模型中之記憶缺陷(Minami, S.S 等人, (2014).*Nat Med* 20, 1157-1164)。

【0004】 揀選蛋白經由其與諸如前顆粒蛋白之蛋白質的各種相互作用，揀選蛋白及其多個配位體已顯示牽涉於多種疾病、病症及疾患，諸如額顳型癡呆(FTD)、肌萎縮性側索硬化(ALS)、肌萎縮性側索硬化-額顳型癡呆表型、阿茲海默氏病、帕金森氏病、抑鬱症、神經精神異常、血管性癡呆、癲癇發作、視網膜營養不良、年齡相關黃斑退化、青光眼、創傷性腦損傷、衰老、癲癇發作、創傷癒合、中風、關節炎及動脈粥樣硬化性血管疾病。

【0005】 靶向揀選蛋白之新穎治療性抗體為一種治療與揀選蛋白活性相關之疾病的解決方案。全身投與之單株抗體通常展現雙相藥物動力學特徵，首先相對快速地分佈，隨後較緩慢地消除(Ovacik, M 及 Lin, L, (2018) *Clin Transl Sci 11*, 540-552)。全身投與之抗體之循環通常局限於血管系統及間質空間(Ovacik, M 及 Lin, L, (2018) *Clin Transl Sci 11*, 540-552)。此乃因其大小、極性、再循環及清除動力學以及通常相對較長之半衰期，半衰期在人類中通常為 11 至 30 天(Ovacik, M 及 Lin, L, (2018) *Clin Transl Sci 11*, 540-552)。

【0006】 投與單株抗體對治療用途提出了挑戰。單株抗體之口服生物利用度有限，因此其通常經靜脈內、皮下或肌肉內投與(Ovacik, M 及 Lin, L, (2018) *Clin Transl Sci 11*, 540-552)。在此等選擇中，皮下投與最為便利，乃因其可在家中且通常由患者本人進行，但靜脈內投與會帶來更高全身暴露。遞送至腦脊髓液(CSF)需要高全身劑量。因而，當治療需要影響 CSF 時，通常需要靜脈內投與，此乃因皮下投與不能遞送足夠高之劑量。

【0007】 然而，對於患有神經退化性疾病(諸如 FTD 及 ALS)之患者，靜脈內投與尤其具有挑戰性。此等疾病長時間影響患者，因而需要在多年過程中定期治療。由於靜脈內投與無法在家中進行，故必須定期將患者送至輸注中心，此對於患者及照顧者皆為負擔。最後，此等疾病之記憶喪失、情緒波動、攻擊性及其他行為症狀使得難以達成患者順應性。

【0008】 因此，需要特異性結合揀選蛋白並阻斷揀選蛋白與其配位體(諸如前顆粒蛋白)結合，或者以其他方式調節配位體之有效濃度，以治療一或多種與揀選蛋白活性相關之疾病、病症及疾患的治療性抗體。此外，由於投與模式及給藥模式之限制，另需要鑑定以正確劑量治療患者及以易於達成患者順應性之方式投與該劑量的方法。本文中引用之所有參考文獻，包括專利、專利申請案及公開案，皆以引用之方式整體併入本文中。

【發明內容】

【0009】 本發明概言之係關於使用組合物之方法，該等組合物包括特異性結合人類揀選蛋白之抗體，例如單株抗體、嵌合抗體、人類化抗體、抗體片段等。

【0010】 在某些態樣中，本文中提供在個體中治療疾病或損傷及/或延遲疾病或損傷進展之方法，該方法包括每四週一次或更頻繁地以至少約 30 mg/kg 之劑量經靜脈內向該個體投與抗揀選蛋白抗體，其中該抗體包含：(i)重鏈可變區，

該重鏈可變區包括包含胺基酸序列 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1)之 HVR-H1、包含胺基酸序列 TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2)之 HVR-H2、包含胺基酸序列 ARQGSIQQGYYGMDV (SEQ ID NO: 5)之 HVR-H3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包括包含胺基酸序列 RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8)之 HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRAS (SEQ ID NO: 29)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32)之 HVR-L3；(ii)重鏈可變區，該重鏈可變區包括包含胺基酸序列 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1)之 HVR-H1、包含胺基酸序列 TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2)之 HVR-H2、包含胺基酸序列 ARQGSIQQGYYGMDV (SEQ ID NO: 5)之 HVR-H3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包括包含胺基酸序列 RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8)之 HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRVS (SEQ ID NO: 30)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 MQQQETPLT (SEQ ID NO: 33)之 HVR-L3；(iii)重鏈可變區，該重鏈可變區包括包含胺基酸序列 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1)之 HVR-H1、包含胺基酸序列 TIYHSGSTYYNPSLES (SEQ ID NO: 3)之 HVR-H2、包含胺基酸序列 ARQGSIQQGYYGMDV (SEQ ID NO: 5)之 HVR-H3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包括包含胺基酸序列 RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8)之 HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRAS (SEQ ID NO: 29)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32)之 HVR-L3；(iv)重鏈可變區，該重鏈可變區包括包含胺基酸序列 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1)之 HVR-H1、包含胺基酸序列 TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2)之 HVR-H2、 包含胺基酸序列 ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6)之 HVR-H3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包括包含胺基酸序列 RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8)之 HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRAS (SEQ ID NO: 29)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列

MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32)之 HVR-L3；(v)重鏈可變區，該重鏈可變區包括包含胺基酸序列 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1)之 HVR-H1、包含胺基酸序列 TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2)之 HVR-H2、包含胺基酸序列 ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6)之 HVR-H3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包括包含胺基酸序列 RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO: 9)之 HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRAS (SEQ ID NO: 29)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32)之 HVR-L3；(vi)重鏈可變區，該重鏈可變區包括包含胺基酸序列 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1)之 HVR-H1、包含胺基酸序列 TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2)之 HVR-H2、包含胺基酸序列 ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6)之 HVR-H3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包括包含胺基酸序列 RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8)之 HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRAS (SEQ ID NO: 29)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 MQQQETPLT (SEQ ID NO: 33)之 HVR-L3；(vii)重鏈可變區，該重鏈可變區包括包含胺基酸序列 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1)之 HVR-H1、包含胺基酸序列 TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2)之 HVR-H2、包含胺基酸序列 ARQGSIQQGYYGMDV (SEQ ID NO: 5)之 HVR-H3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包括包含胺基酸序列 RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 26)之 HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRAS (SEQ ID NO: 29)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 MQQQETPLT (SEQ ID NO: 33)之 HVR-L3；或(viii)重鏈可變區，該重鏈可變區包括包含胺基酸序列 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1)之 HVR-H1、包含胺基酸序列 TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2)之 HVR-H2、包含胺基酸序列 ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6)之 HVR-H3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包括包含胺基酸序列 RSSQGLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 27)之

HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRAS (SEQ ID NO: 29)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32)之 HVR-L3。

【0011】 在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包括包含胺基酸序列 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1)之 HVR-H1、包含胺基酸序列 TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2)之 HVR- H2 及包含胺基酸序列 ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6)之 HVR-H3；且該輕鏈可變區包括包含胺基酸序列 RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8)之 HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRAS (SEQ ID NO: 29)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32)之 HVR-L3。

【0012】 在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包括包含胺基酸序列 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1)之 HVR-H1、包含胺基酸序列 TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2)之 HVR- H2 及包含胺基酸序列 ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6)之 HVR-H3；且該輕鏈可變區包括包含胺基酸序列 RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 9)之 HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRAS (SEQ ID NO: 29)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 MQQQEAPLT(SEQ ID NO: 32)之 HVR-L3。

【0013】 在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0014】 在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0015】 在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0016】 在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 55 之胺

基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0017】 在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0018】 在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0019】 在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 77 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0020】 在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0021】 在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0022】 在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 80 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0023】 在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0024】 在一些實施例中，該抗體為 IgG1 同型，且 Fc 區在位置 L234A、L235A 及 P331S 處包含胺基酸取代，其中殘基位置之編號根據 EU 編號。

【0025】 在一些實施例中，該劑量為至少約 35 mg/kg、至少約 40 mg/kg、至少約 45 mg/kg、至少約 50 mg/kg、至少約 55 mg/kg 或至少約 60 mg/kg. 在一些實施例中，該劑量在約 30 mg/kg 與約 60 mg/kg 之間。在一些實施例中，該劑量為約 60 mg/kg。

【0026】 在一些實施例中，每兩週一次投與該抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每三週一次投與該抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每四週一次投與該抗揀選蛋白抗體。

【0027】 在一些實施例中，每四週一次以約 60 mg/kg 之劑量投與該抗揀選蛋白抗體。

【0028】 在一些實施例中，該疾病或損傷係選自由以下組成之群：額顳型癡呆、進行性核上神經麻痺症、阿茲海默氏病、血管性癡呆、癲癇發作、視網膜營養不良、肌萎縮性側索硬化、創傷性腦損傷、脊髓損傷、癡呆、中風、帕金森氏病、急性瀰漫性腦脊髓炎、視網膜變性、年齡相關黃斑退化、青光眼、多發性硬化症、敗血性休克、細菌感染、關節炎及骨關節炎。在一些實施例中，該疾病或損傷為額顳型癡呆。在一些實施例中，該疾病或損傷為肌萎縮性側索硬化。

【0029】 在一些實施例中，該個體就 *GRN* 中之突變而言為異型接合的。在一些實施例中，*GRN* 中之突變為功能喪失突變。在一些實施例中，該個體就 *C9orf72* 六核苷酸重複擴增而言為異型接合的。在一些實施例中，該個體顯示額顳型癡呆之症狀。在一些實施例中，該個體不顯示額顳型癡呆之症狀。

【0030】 在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體血漿中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體血漿中之 PGRN 蛋白水準高出至少一倍。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體血漿中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體血漿中之 PGRN 蛋白水準高出至少兩倍。在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約五天時，存在個體血漿中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約 42 天時，存在個體血漿中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在投與抗揀

選蛋白抗體之後約 56 天時，存在個體血漿中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約四十天時，投與抗揀選蛋白抗體之後個體血漿中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體血漿中之 PGRN 蛋白水準高出至少 0.25 倍。

【0031】 在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體血漿中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體血漿中之 PGRN 蛋白水準高出至少兩倍、三倍或四倍。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約五天時，存在個體血漿中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約 28 天、35 天、42 天、49 天或 56 天時，存在個體血漿中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。

【0032】 在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準高出至少 0.8 倍。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準高出至少一倍。在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約十二天時，存在個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約 24 天時，存在個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約 56 天時，存在個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約 42 天時，投與抗揀選蛋白抗體之後個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準高出至少 0.2 倍。

【0033】 在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準

高出至少兩倍。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約十二天時，存在個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約 24 天時，存在個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約 28、35、42、49 或 56 天時，存在個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約 28 天、35 天、42 天、49 天或 56 天時，存在個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。

【0034】 在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準與投與抗揀選蛋白抗體之前個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準相比降低至少 50%。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準與投與抗揀選蛋白抗體之前個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準相比降低至少 70%。在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約十二天或更久時，存在個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準降低。在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約十七天或更久時，存在個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準降低。在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約四十天或更久時，存在個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準降低。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約十二天或更久時，存在個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準降低。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約十七天或更久時，存在個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準降低。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約四十天或更久時，存在個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準降低。

【0035】 在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體在血漿中之半衰期為約 5 天。在

一些實施例中，抗揀選蛋白抗體在血漿中之半衰期為約 8 天。

【0036】 在一些實施例中，治療個體持續長達至多 48 週之治療時段。在一些實施例中，治療個體持續長達 48 週之治療時段。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體之投與在治療時段之第一天及此後每四週進行。在一些實施例中，在治療時段期間投與抗揀選蛋白抗體總計 13 次。

【0037】 在一些實施例中，該疾病或損傷為額顳型癡呆(FTD)，且血漿神經絲輕鏈(NfL)水準降低至少 10%。在一些實施例中，該疾病或損傷為額顳型癡呆(FTD)，且投與抗揀選蛋白抗體之後的血漿神經絲輕鏈(NfL)水準與投與抗揀選蛋白抗體之前的血漿神經絲輕鏈(NfL)水準相比降低至少 10%。

【0038】 在一些實施例中，個體 CSF 中之 CTSB 蛋白水準與投與抗揀選蛋白抗體之前個體 CSF 中之 CTSB 蛋白水準相比增加至少約 20%。在一些實施例中，個體 CSF 中之 SPP1 蛋白水準與投與抗揀選蛋白抗體之前個體 CSF 中之 SPP1 蛋白水準相比增加至少約 10%。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體 CSF 中之 CTSB 蛋白水準與投與抗揀選蛋白抗體之前個體 CSF 中之 CTSB 蛋白水準相比增加至少約 20%。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體 CSF 中之 SPP1 蛋白水準與投與抗揀選蛋白抗體之前個體 CSF 中之 SPP1 蛋白水準相比降低至少約 10%。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體 CSF 中之 N-乙醯葡萄糖胺激酶(NAGK)之蛋白質水準與投與抗揀選蛋白抗體之前個體 CSF 中之 NAGK 之蛋白質水準相比有所增加。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體 CSF 中之一或多種發炎蛋白質之蛋白質水準與投與抗揀選蛋白抗體之前個體 CSF 中之一或多種發炎蛋白質之蛋白質水準相比有所降低，其中該一或多種發炎蛋白質係選自由以下組成之群：14-3-3 蛋白 ε (YWHAE)、同種異體移植發炎因子 1 (AIF1)、群落刺激因子 1 (CSF1)、殼糖酶 1 (CHIT1)、淋巴

細胞抗原 86 (LY86)及 CD86。

【0039】 在另一態樣中，本文中提供一種監測正投與抗揀選蛋白抗體之個體之治療的方法，該方法包括在該個體接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體前後量測來自該個體之樣品中之一或多種蛋白質的水準，其中該一或多種蛋白質為 CTSB 及/或 SPP1。在一些實施例中，該監測正投與抗揀選蛋白抗體之個體之治療的方法進一步包括基於該樣品中之一或多種蛋白質之水準來評估該抗揀選蛋白抗體在該個體中之活性的步驟。在一些實施例中，該樣品來自個體之腦脊髓液或個體之血液。在一些實施例中，該樣品來自個體之腦脊髓液。

【0040】 在另一態樣中，本文中提供一種監測正投與抗揀選蛋白抗體之個體之治療的方法，該方法包括在該個體接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體前後量測來自該個體之樣品中之一或多種蛋白質的水準，其中該一或多種蛋白質係選自由以下組成之群：CTSB、SPP1、NAGK、YWHAE、AIF1、CSF1、CHIT1、LY86 及 CD86。在一些實施例中，該方法進一步包括基於該樣品中之一或多種蛋白質之水準來評定該抗揀選蛋白抗體在該個體中之活性。在一些實施例中，該樣品來自個體之腦脊髓液。在一些實施例中，若個體已接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之後腦脊髓液中之 CTSB 水準與個體接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之前腦脊髓液中之 CTSB 水準相比有所增加，則確定該抗揀選蛋白抗體在該個體中具活性。在一些實施例中，若個體已接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之後腦脊髓液中之 CTSB 水準與個體接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之前腦脊髓液中之 CTSB 水準相比增加至少約 20%，則確定該抗揀選蛋白抗體在該個體中具活性。在一些實施例中，若個體已接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之後腦脊髓液中之 SPP1 水準與個體接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之前腦脊髓液中之 SPP1 水準相比有所降低，則確定該抗揀選蛋白抗體在

該個體中具活性。在一些實施例中，若個體已接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之後腦脊髓液中之 SPP1 水準與個體接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之前腦脊髓液中之 SPP1 水準相比降低至少約 10%，則確定該抗揀選蛋白抗體在該個體中具活性。在一些實施例中，若個體已接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之後腦脊髓液中之 NAGK 水準與個體接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之前腦脊髓液中之 NAGK 水準相比有所增加，則確定該抗揀選蛋白抗體在該個體中具活性。在一些實施例中，若個體已接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之後腦脊髓液中之一或多種發炎蛋白質水準與個體接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之前腦脊髓液中之一或多種發炎蛋白質水準相比有所降低，則確定該抗揀選蛋白抗體在該個體中具活性，其中該一或多種發炎蛋白質係選自由以下組成之群：14-3-3 蛋白 ε (YWHAE)、同種異體移植發炎因子 1 (AIF1)、群落刺激因子 1 (CSF1)、殼糖酶 1 (CHIT1)、淋巴細胞抗原 86 (LY86)及 CD86。在一些實施例中，該樣品來自個體之血液。

【圖式簡單說明】

【0041】

圖 1A 至圖 1C 提供投與單劑量抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 之非人類靈長類動物之藥物動力學及藥效學研究。**圖 1A** 提供用規定抗揀選蛋白抗體劑量治療之後指定時間(小時)的外周白血球中之 SORT1 水準，呈相對於基線之百分比的形式。SORT1 表現在所有測試抗揀選蛋白抗體劑量下皆降低。較高抗體劑量(60 mg/kg、200 mg/kg)與較低抗揀選蛋白抗體劑量(5mg/kg、20 mg/kg)相比引起 SORT1 水準更早且更長期降低。**圖 1B** 提供用規定抗揀選蛋白抗體劑量治療之後指定時間(小時)的血漿中之 PGRN 水準相對於基線之百分比。PGRN 水準以時間及劑量依賴性方式增加。特定言之，對於所有測試抗揀選蛋白抗體劑

量，在 $C_{最大}$下血漿 PGRN 水準為基線水準之增加 3 至 4 倍，且在較高抗體劑量下較長時期保持升高。**圖 1C** 提供用規定抗揀選蛋白抗體劑量治療之後指定時間(小時)的 CSF 中之 PGRN 水準相對於基線之百分比。在投與 20 mg/kg、60 mg/kg 或 200 mg/kg 之動物中，CSF PGRN 水準為基線增加之 2 至 3 倍。如在血漿 PGRN 水準(**圖 1B**)下所觀測，在較高抗體劑量組中，CSF PGRN 水準保持隨時間升高。對於**圖 1A 至圖 1C**，n=3 隻动物/剂量。

圖 2A 至圖 2C 提供投與重複劑量之抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 之非人類靈長類動物之藥物動力學及藥效學研究。對動物(2 隻雄性及 2 隻雌性)投與抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS，劑量為 60 mg/kg，每週一次，持續四週。給藥發生之日期以垂直虛線表示。**圖 2A** 提供所指示之時間(天)的外周白血球(WBC)中之 SORT1 濃度之平均值(+/-標準偏差)，呈相對於基線之百分比的形式。貫穿研究持續時間，外周白血球中之 SORT1 水準保持降低。**圖 2B** 提供所指示之時間(天)的血漿中之 PGRN 濃度之平均值(+/-標準偏差)，呈相對於基線之百分比(正規化)的形式。在峰值水準下，血漿 PGRN 水準為基線之增加 5 至 6 倍。在第四次及最後一次投與抗揀選蛋白抗體後觀測到血漿 PGRN 降低；然而，血漿 PGRN 水準保持為基線之 2 倍。**圖 2C** 提供所指示之時間(天)的 CSF 中之 PGRN 濃度之平均值(+/-標準偏差)，呈相對於基線之百分比(正規化)的形式。CSF PGRN 水準為基線之增加 3 至 4 倍(**圖 2C**)。

圖 3A 至圖 3C 顯示抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 對白血球中之 SORT1 水準及血漿 PGRN 水準的影響。在**圖 3A** 中，虛線表示用規定劑量之抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 治療之 5 個健康志願者群組中在所指示時間之外周白血球(wbc)上之 SORT1 表現水準相對於基線之變化百分比；實線表示用規定劑量之抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 治療之 5 個健康志願

者群組中在所指示時間之血漿(PL) PGRN 水準相對於基線之變化百分比。對人類受試者投與抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 導致外周白血球上之 SORT1 表現水準降低及血漿 PGRN 水準增加。投與抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 之人類受試者中在所指示時間(劑量後天數)對外周白血球上之 SORT1 水準的進一步分析提供於**圖 3B** 中。投與抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 之人類受試者中在所指示時間(劑量後天數)對 PGRN 水準相對於基線之進一步分析提供於**圖 3C** 中。水平虛線指示為基線之增加 2 倍。

圖 4A 至圖 4C 顯示抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 對 CSF 中之 PGRN 水準的影響。CSF PGRN 水準之藥效學資料獲自以 0mg/kg (安慰劑)、15 mg/kg、30 mg/kg 或 60 mg/kg 給藥之健康志願者群組。在剂量前，隨後在抗體投與後約 30 小時、12 天、24 天及 42 天收集 CSF 樣品。如**圖 4A** 中所示，所有群組在 30 小時及 12 天皆觀測到 CSF PGRN 水準之統計上顯著之增加(與在基線下觀測之 PGRN 水準相比)。另外，投與 60 mg/kg 抗體使得 CSF PGRN 水準增加，在單次 IV 劑量之抗揀選蛋白抗體之后持續至少 24 天。**圖 4B** 顯示以 0 mg/kg (安慰劑)、15 mg/kg (「群組 3」)、30 mg/kg (「群組 4」)或 60 mg/kg (「群組 5」)給藥之健康志願者中在研究第 13 天(給藥後 12 天)之 CSF PGRN 水準相對於基線之變化百分比。星号指示统计显著性。(****：P<0.0001，針對多重度進行調節。)**圖 4C** 顯示以 60 mg/kg 給藥之健康志願者(「群組 5」與「群組 6」組合)中在所指示之給藥後天數之 CSF PGRN 水準相對於基線之變化百分比。

圖 5A 至图 5C 顯示抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 對 aFTD-GRN 及 FTD-GRN 受试者之血漿及 CSF 中之 PGRN 水準的影響。**圖 5A** 提供一個 aFTD-GRN 受試者及三個 FTD-GRN 受試者中在所指示之給藥後天數的血漿 PGRN 水準之平均變化百分比。**圖 5B** 提供一個 aFTD-GRN 受試者(研究第 13 天)

及三個 FTD-GRN 受試者(研究第 57 天)中之 CSF PGRN 水準相對於基線之平均變化百分比。**圖 5C** 提供劑量前及研究第 57 天來自正常健康志願者及來自三個 FTD-GRN 患者之 CSF 中之 PGRN 濃度(ng/mL)。

圖 6 提供實例 3 中所描述之 2 期研究之示意性描繪。CSF=腦脊髓液；*GRN*=顆粒蛋白；IV=靜脈內；MRI=磁共振成像；PD=藥效學；PET=正電子发射斷層攝影術；q4w=每 4 週一次；TSPO=易位蛋白。

圖 7 顯示在投與抗體之後的所指示時間抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 對 aFTD-GRN 及 FTD-GRN 受試者之血漿中之 PGRN 濃度(ng/mL)的影響，如實例 5 中所描述。SD=單劑量；MD=多劑量。水平線指示健康志願者(HV)及 FTD 患者血漿中之 PGRN 之中位基線濃度。

圖 8 顯示在投與抗體之後的所指示時間抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 對 aFTD-GRN(无症状)及 FTD-GRN (有症状)受試者之 CSF 中之 PGRN 濃度(ng/mL)的影響。提供健康志願者(HV)之 CSF 中的 PGRN 濃度。一個有症狀受試者在基線時無可報告之 CSF PGRN 結果。

圖 9 顯示抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 對 FTD-GRN 患者中之 CSF 蛋白印記的影響(藉由對>1000 種蛋白质進行 SOMASCAN 分析)，如實例 5 中所描述。Y 軸提供 FTD-GRN 患者及健康志願者中各蛋白質水準之比率的 Z 評分。X 軸提供投與抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 之後 57 天時及基線時(投與抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 之前) FTD-GRN 患者中各蛋白質水準之比率的 Z 評分。在 FTD-GRN 患者中上調且在投與抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 之後正規化的蛋白質示於散佈圖之左上象限中。在 FTD-GRN 患者中下調且在投與抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 之後得以恢復的蛋白質示於散佈圖之右下象限中。

圖 10A 至圖 10B 顯示 FTD-GRN 患者之 NfL 血漿水準。在**圖 10A** 中，使用 SIMOA Nf-Light Advantage 分析法藉由 Quinterix 量測 NfL 血漿水準。在**圖 10A** 中，五個患者中之每一者的各個時間點之 NfL 血漿水準指示為與基線水準的比率。**圖 10B** 顯示**圖 10A** 之資料之幾何平均值。

圖 11A 至圖 11B 顯示抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 對在 FTD 患者中上調之生物標記物 SPP1 及在 FTD 患者中下調之生物標記物 CTSB 的影響。**圖 11A** 顯示生物標記物 SPP1 在 FTD 患者中相對於健康志願者上調，且用 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 治療 FTD 患者使 SPP1 降至更接近正常水準。相反，**圖 11B** 顯示生物標記物 CTSB 在 FTD 患者中相對於健康志願者下調，且用 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 治療 FTD 患者使 CTSB 水準增至更接近正常水準。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0042】 本申請案主張 2019 年 6 月 11 日申請之美國臨時申請案 62/860,207、2019 年 6 月 28 日申請之美國臨時申請案 62/868,850、2019 年 7 月 15 日申請之美國臨時申請案 62/874,475、2019 年 12 月 12 日申請之美國臨時申請案 62/947,503 及 2020 年 1 月 15 日申請之美國臨時申請案 62/961,591 的權益，各案係以引用之方式整體併入本文中。

以 ASCII 文本檔案形式提交序列表

【0043】 以下呈 ASCII 文本档案形式提交之内容係以引用之方式整體并入本文中：序列表之电脑可读形式(CRF) (档案名：735022003041SEQLIST.TXT，记录日期：2020 年 6 月 9 日，大小：135 KB)。

定義

【0044】 如本文中所使用，術語「*預防*」包括針對個體中之特定疾病、病症

或疾患的發生或複發提供預防。個體可能傾向於易受特定疾病、病症或疾患影響，或者有罹患此種疾病、病症或疾患之風險，但尚未診斷出患有該疾病、病症或疾患。

【0045】 如本文中所使用，處於罹患特定疾病、病症或疾患之「*風險下*」的個體可能具有或可能不具有可偵測之疾病或疾病症狀，並且在本文中所描述之治療方法之前可能顯示或可能未顯示可偵測之疾病或疾病症狀。如此項技术中已知，「處於風險下」表示個體存在一或多個風險因素，其為與罹患特定疾病、病症或疾患相關之可量測參數。存在一或多個此等風險因素之個體罹患特定疾病、病症或疾患的可能性高於不存在一或多個此等風險因素之個體。

【0046】 如本文中所使用，術語「*治療*」係指設計用於在臨床病理學過程中改變所治療之個體的自然病程的臨床干預。理想治療效果包括對特定疾病、病症或疾患降低進展速率、改善或減輕病理狀態以及緩解或改良預後。舉例而言，若與特定疾病、病症或疾患相關之一或多種症狀得以緩解或消除，則個體被成功地「治療」。

【0047】 「*有效量*」係指在必需之劑量及時間段下對達成期望治療或預防結果有效的最少量。有效量可在一或多次投與中提供。本文中之有效量可根據諸如個體之疾病狀態、年齡、性別及體重以及治療在個體中引發期望反應之能力之因素而變化。有效量亦為治療有益作用勝過治療之任何毒性或不利效應的量。對於預防性用途，有益或期望結果包括諸如消除或降低疾病(包括疾病之生物化學、組織學及/或行為學症狀、其並發症及疾病發展過程中呈現之中間病理學表型)之風險、減輕其嚴重程度或延遲其發作之結果。對於治療性用途，有益或期望結果包括諸如減輕由疾病引起之一或多種症狀、提高罹患疾病者之生活品質、降低治療疾病所需之其他藥物之劑量、增强另一藥物之效果(諸如經由靶

向)、延遲疾病之進展及/或延長存活等臨床結果。藥物、化合物或醫藥組合物之有效量為足以直接或間接地實現預防性或治療性治療的量。如在臨床情形下應理解，藥物、化合物或醫藥組合物之有效量在聯合另一藥物、化合物或醫藥組合物之情況下可能或可能不達成。因而，在投與一或多種治療劑之情形下可考慮「有效量」，且若連同一或多種其他劑一起可達成或達成理想結果，則可考慮給與有效量之單一劑。

【0048】 如本文中所使用，與另一化合物或組合物「*聯合*」投與包括同時投與及/或在不同的時間投與。聯合投與亦涵蓋呈共調配物形式投與或呈單獨組合物形式投與，包括以不同的給藥頻率或間隔及使用相同的投與途徑或不同的投與途徑。

【0049】 出於治療、預防或降低風險之目的，「*個體*」係指歸類為哺乳動物之任何動物，包括人類、家畜及農場動物，以及動物園動物、競技動物或寵物，諸如狗、馬、兔、牛、豬、倉鼠、沙鼠、小鼠、雪貂、大鼠、貓及其類似動物。較佳地，個體為人類。

【0050】 除非另外指示，否則術語「揀選蛋白」或「揀選蛋白多肽」在本文中可互換使用，在本文中係指來自任何哺乳動物來源，包括靈長類動物(例如人類及食蟹猴)及囓齒動物(例如小鼠及大鼠)之任何天然揀選蛋白。在一些實施例中，該術語涵蓋野生型序列及天然存在之變異序列，例如剪接變異體或等位基因變異體。在一些實施例中，該術語涵蓋「全長」未處理之揀選蛋白以及由在細胞中處理而產生之任何形式之揀選蛋白。在一些實施例中，揀選蛋白為人類揀選蛋白。在一些實施例中，例示性人類揀選蛋白之胺基酸序列為 SEQ ID NO: 81。

【0051】 術語「抗揀選蛋白抗體」、「結合揀選蛋白之抗體」及「特異性結

合揀選蛋白之抗體」係指能夠以足夠親和力結合揀選蛋白，使得該抗體可作為診斷及/或治療劑用於靶向揀選蛋白之抗體。在一個實施例中，抗揀選蛋白抗體與無關非揀選蛋白多肽之結合程度低於抗體與揀選蛋白之結合的約 10%，如例如藉由放射免疫分析(RIA)所量測。在某些實施例中，結合揀選蛋白之抗體之解離常數(KD)為<1 μM、<100 nM、<10 nM、<1 nM、<0.1 nM、<0.01 nM 或<0.001 nM (例如 10-8 M 或更小，例如 10-8 M 至 10-13 M，例如 10-9 M 至 10-13 M)。在某些實施例中，抗揀選蛋白抗體結合至在來自不同物種之揀選蛋白中保守的揀選蛋白抗原決定基。

【0052】 術語「*免疫球蛋白*」(Ig)與「*抗體*」在本文中可互換使用。術語「抗體」在本文中以最广泛意义使用且特定言之，涵蓋單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體) (包括由至少兩個完整抗體形成者)及抗體片段，只要該等抗體片段展現期望生物活性即可。

【0053】 「*天然抗體*」通常為由兩個一致輕(「L」)鏈及兩個一致重(「H」)鏈組成之約 150,000 道爾頓之異四聚糖蛋白。各輕鏈由一個共價二硫鍵連接至重鏈，而二硫鍵聯數目因不同的免疫球蛋白同型之重鏈而各異。各重鏈及輕鏈亦具有規則間隔之鏈內二硫橋。各重鏈具有處於一端之可變域(V_H)及繼其之後的衆多恒定域。各輕鏈具有處於一端之可變域(V_L)及處於其另一端之恒定域；輕鏈之恒定域與重鏈之第一恒定域對準，且輕鏈可變域與重鏈之可變域對準。據信特定胺基酸殘基可在輕鏈與重鏈可變域之間形成界面。

【0054】 關於不同類別之抗體之結構及特性，參見例如 *Basic and Clinical Immunology*, 第 8 版, Daniel P. Stites, Abba I. Terr 及 Tristram G.Parslow (編), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, 第 71 頁及第 6 章。

【0055】 來自任何脊椎動物物種之輕鏈皆可基於其恆定域之胺基酸序列而分

配至稱為卡帕(「κ」)及拉目達(「λ」)之兩種明顯不同的類型之一。視免疫球蛋白之重鏈(CH)恒定域之胺基酸序列而定，免疫球蛋白可分配至不同的類別或同型。有五類免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，其重鏈分別表示為阿爾法(「α」)、德爾塔(「δ」)、艾普西隆(「ε」)、伽馬(「γ」)及繆(「μ」)。γ 及 α 類別基於 CH 序列及功能中之相對較小差異而進一步分成子类(同型)，例如，人類表現以下子类：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 及 IgA2。不同類別之免疫球蛋白之次單元結構及三維構型為衆所周知的，且一般描述於例如 Abbas 等人, Cellular and Molecular Immunology, 第 4 版(W.B. Saunders Co., 2000)中。

【0056】 諸如本發明抗揀選蛋白抗體之抗體之「*可變區*」或「*可變域*」係指抗體重鏈或輕鏈之胺基末端域。重鏈及輕鏈之可變域分別可稱為「V_H」及「V_L」。此等域一般為抗體之最可變部分(相對於相同類別之其他抗體)且含有抗原結合位點。

【0057】 術語「*可變*」係指可變域之某些片段在抗體，諸如本發明之抗揀選蛋白抗體間在序列方面差異很大。可變域介導抗原結合且定義特定抗體對其特定抗原之特異性。然而，可變性並非均勻分佈在可變域之整個跨度內。相反，其集中在輕鏈及重鏈可變域中稱為高變區(HVR)之三個區段中。可變域之更高度保守部分稱為構架區(FR)。天然重鏈及輕鏈之可變域各自包含四個 FR 區，主要採用 β 褶板構型，由三個 HVR 連接，由此形成連接 β 褶板結構且在一些情況下形成該 β 褶板結構之一部分的環。各鏈中之 HVR 由 FR 區緊密保持在一起，且與另一鏈中之 HVR 一起促進抗體之抗原結合位點之形成(參見 Kabat 等人, *Sequences of Immunological Interest*, 第五版, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991))。恆定域不直接參與抗體與抗原結合，而是展現各種效應功能，諸如抗體參與抗體依賴性細胞毒性。

【0058】 「*分離之*」抗體(諸如本發明之抗揀選蛋白抗體)為自其產生環境(例如，天然或重組)之組分鑑定、分離及/或回收者。較佳地，分離之多肽不與來自其產生環境之所有其他污染組分締合。來自其產生環境之污染組分(諸如由重組轉染細胞產生之組分)為通常會干擾抗體之研究、診斷或治療用途的物質，且可包括酶、激素及其他蛋白質或非蛋白質溶質。在較佳實施例中，多肽將純化至：(1)超過 95 重量%且在一些實施例中超過 99 重量%之抗體，如藉由例如罗氏方法(Lowry method)所測定；(2)足以獲得 N 末端或內部胺基酸序列之至少 15 個殘基的程度，藉由使用旋杯式定序儀所測定；或(3)均質，如藉由在非還原或還原條件下使用考馬斯藍(Coomassie blue)或較佳銀染色進行 SDS-PAGE 所測定。分離之抗體包括重組 T 細胞內之 原位抗體，乃因抗體天然環境之至少一種組分將不存在。然而，通常將藉由至少一個純化步驟來製備分離之多肽或抗體。

【0059】 如本文中所使用，術語「*單株抗體*」係指獲自實質上均質之抗體群體的抗體，諸如本發明之單株抗揀選蛋白抗體，*亦即*，構成該群體之個別抗體除了可微量存在之可能天然存在之突變 及/或 轉譯後修飾(例如異構化、醯胺化等)以外為一致的。單株抗體為高度特異的，針對單一抗原位點。與通常包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑相反，各單株抗體針對抗原上之單一決定子。除其特異性以外，單株抗體之優勢在於其係藉由雜交瘤培養合成，未受其他免疫球蛋白污染。修飾語「單株」指示抗體之特徵為獲自實質上均質之抗體群體，而不應被視為需要藉由任何特定方法來產生抗體。舉例而言，根據本發明使用之單株抗體可藉由多種技術製造，包括但不限於以下方法中之一或多種：用 DNA、病毒樣粒子、多肽及/或細胞中之一或多者使動物(包括但不限於大鼠、小鼠、兔、豚鼠、倉鼠及/或雞)免疫之方法、雜交瘤方法、B 細胞選殖方法、重組 DNA 方法及在具有部分或全部人類免疫球蛋白基因座或編

碼人類免疫球蛋白序列之基因的動物中產生人類或人類樣抗體的技術。

【0060】 術語「*全長抗體*」、「*完整抗體*」或「*整*抗體」可互換用於指與抗體片段相反，呈其實質上完整形式之抗體，諸如本發明之抗揀選蛋白抗體。特定言之，整抗體包括具有包括 Fc 區之重鏈及輕鏈的抗體。恆定域可為天然序列恆定域(例如，人類天然序列恆定域)或其胺基酸序列變異體。在一些情況下，完整抗體可具有一或多種效應功能。

【0061】 「*抗體片段*」包含完整抗體之一部分，較佳為完整抗體之抗原結合及/或可變區。抗體片段之實例包括 Fab、Fab'、$F(ab')_2$ 及 Fv 片段；雙功能抗體；線性抗體(參見美國專利 5,641,870，實例 2；Zapata 等人，*Protein Eng.* 8(10):1057-1062 (1995))；由抗體片段形成之單鏈抗體分子及多特異性抗體。

【0062】 抗體(諸如本發明之抗揀選蛋白抗體)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；及其餘「*Fc*」片段，此名稱體現容易結晶之能力。Fab 片段由整個 L 鏈以及 H 鏈之可變區域(V_H)及一個重鏈之第一恒定域(C_H1)組成。各 Fab 片段就抗原結合而言為單價的，亦即，其具有單一抗原結合位點。對抗體進行胃蛋白酶處理產生單一大 $F(ab')_2$ 片段，其大致對應於具有不同抗原結合活性之兩個二硫鍵連接之 Fab 片段且仍能够使抗原交聯。Fab'片段與 Fab 片段的不同之處為在 C_H1 域之羧基末端具有數個額外殘基，包括來自抗體鉸鏈區之一或多個半胱胺酸。Fab'-SH 為本文中用於恆定域之半胱胺酸殘基携帶游離硫醇基的 Fab'的名稱。$F(ab')_2$ 抗體片段最初產生 為成對 Fab'片段，在其之間具有鉸鏈半胱胺酸。抗體片段之其他化學偶合亦為已知的。

【0063】 Fc 片段包含由二硫鍵保持在一起之兩個 H 鏈的羧基末端部分。抗體之效應功能由 Fc 區中之序列決定，該區域亦可被在某些類型細胞上所發現之 Fc 受體(FcR)識別。

【0064】 「*Fv*」為含有完整抗原識別及結合位點之最小抗體片段。此片段由一個重鏈可變區域與一個輕鏈可變區域緊密非共價締合之二聚體組成。自此兩個域之折疊發出六個高變環(H 鏈及 L 鏈各 3 個環)，其貢獻胺基酸殘基以供抗原結合且賦予抗體以抗原結合特異性。然而，即使單一可變域(或僅包含三個抗原特異性 HVR 之半 Fv)亦能夠識別並結合抗原，但親和力低於完整結合位點。

【0065】 「*單鏈 Fv*」亦縮寫為「*sFv*」或「*scFv*」，其為包含連接至單一多肽鏈中之 VH 及 VL 抗體域的抗體片段。較佳地，sFv 多肽進一步包含介於 V_H與 V_L域之間的多肽連接子，其使得該 sFv 能夠形成抗原結合所需之結構。關於 sFv 之綜述，參見 Pluckthun, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, 第 113 卷, Rosenburg 及 Moore 編, Springer-Verlag, New York, 第 269-315 頁(1994)。

【0066】 抗體(諸如本發明之抗揀選蛋白抗體)之「*功能片段*」包含完整抗體之一部分，一般包括完整抗體之抗原結合或可變區或者抗體之保留或具有改良之 FcR 結合能力的 F 區。抗體片段之實例包括線性抗體、單鏈抗體分子及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0067】 術語「*雙功能抗體*」係指藉由以下方式製備之小抗體片段：在 V_H與 V_L域之間用短連接子(約 5 至 10 個殘基)構建 sFv 片段(參見前一段)以便達成可變域之鏈間而非鏈內配對，從而產生二價片段，亦即，具有兩個抗原結合位點之片段。雙特異性雙功能抗體為兩個「交叉」sFv 片段之異源二聚體，其中該兩個抗體之 V_H及 V_L域存在於不同的多肽鏈上。

【0068】 如本文中所使用，「嵌合抗體」係指其中重鏈及/或輕鏈之一部分與來源於特定物種或者屬於特定抗體類別或子類之抗體中之相應序列一致或同源，而該(等)鏈之其餘部分與來源於另一物種或者屬於另一抗體類別或子類之抗體以及該等抗體之片段中之相應序列一致或同源，只要其展現期望生物活性即

可。本文中之相關嵌合抗體包括 PRIMATIZED®抗體，其中該抗體之抗原結合區來源於藉由例如用相關抗原使獼猴免疫而產生之抗體。如本文中所使用，「人類化抗體」為「嵌合抗體」之子集。

【0069】 非人類(例如鼠類)抗體之「*人類化*」形式(諸如本發明之抗揀選蛋白抗體之人類化形式)為包含來自非人類 HVR 之胺基酸殘基及來自人類 FR 之胺基酸殘基的嵌合抗體。在某些實施方案中，人類化抗體將包含實質上所有至少一個且典型地兩個可變域，其中所有或實質上所有 HVR (*例如*，CDR)對應於非人類抗體之彼等 HVR，且所有或實質上所有 FR 對應於人類抗體之彼等 FR。人類化抗體視情況可包含來源於人類抗體之抗體恒定區的至少一部分。抗體(例如，非人類抗體)之「人類化形式」係指已進行人類化之抗體。

【0070】 「*人類抗體*」為胺基酸順序對應於由人類產生及/或使用如本文中所揭示之用於製造人類抗體之技術中之任一種製造之抗體(諸如本發明之抗揀選蛋白抗體)之胺基酸順序的抗體。此人類抗體定義明確排除包含非人類抗原結合殘基之人類化抗體。人類抗體可使用此項技術中已知的多種技術，包括噬菌體展示庫及基於酵母之平臺技術來產生。人类抗体可藉由向经修饰以响应於抗原攻击而产生该等抗体但内源基因座已失能之转殖基因动物(*例如*免疫異种移植小鼠)投与抗原来制备以及经由人类 B 细胞杂交瘤技术來产生。

【0071】 術語「*高變區*」、「*HVR*」或「*HV*」在用於本文中時係指抗體可變域中(諸如本發明之抗揀選蛋白抗體之抗體可變域)序列具高變性及/或形成結構確定之環的區域。一般而言，抗體包含六個 HVR；三個在 V_H 中(H1、H2、H3)，且三個在 V_L 中(L1、L2、L3)。在天然抗體中，H3 及 L3 呈現該六個 HVR 之最大多樣性，且特定言之，據信 H3 在賦予抗體精細特異性方面發揮獨特作用。僅由重鏈組成之天然存在之駱駝抗體在不存在輕鏈之情況下具有功能而且穩定。

【0072】 本文中使用且涵蓋許多 HVR 描繪。在一些實施例中，HVR 可為基於序列可變性之 Kabat 互補性決定區(CDR)且最常用(Kabat 等人, *同上*)。在一些實施例中，HVR 可為 Chothia CDR。而 Chothia 係指結構環之位置(Chothia 及 Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))。在一些實施例中，HVR 可為 AbM HVR。AbM HVR 表示 Kabat CDR 與 Chothia 結構環之間的折衷，且由 Oxford Molecular 之 AbM 抗體模型化軟體使用。在一些實施例中，HVR 可為「接觸」HVR。「接觸」HVR 基於對可用複雜晶體結構的分析。以下注明此等 HVR 中之每一者的殘基。

環	Kabat	AbM	Chothia	接觸
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B(Kabat 編號)
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B(Chothia 編號)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

【0073】 HVR 可包含如下「延伸 HVR」：VL 中之 24-36 或 24-34(L1)、46-56 或 50-56 (L2)及 89-97 或 89-96 (L3)，以及 VH 中之 26-35 (H1)、50-65 或 49-65(較佳實施例) (H2)及 93-102、94-102 或 95-102 (H3)。對於此等延伸 HVR 定義中之每一者，可變域殘基係根據 Kabat 等人, *同上*進行編號。

【0074】 「*構架*」或「*FR*」殘基為除如本文中所定義之 HVR 殘基以外的彼等可變域殘基。

【0075】 如本文中所使用之「*受體人類構架*」為包含來源於人類免疫球蛋白構架或人類一致構架之 V_L 或 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受體人類構架可包含與其相同之胺基酸序列，或其可包含預先存在之胺基酸序列變化。在一些實施例中，預先存在之胺基酸變化之數目為 10 或更少、9 或更少、8 或更少、7 或更少、6 或更少、5 或更少、4 或更少、3 或更少或者 2 或更少。在預先存在之胺基酸變化存在於 VH 中時，較佳彼等變化僅出現在位置 71H、73H 及 78H 中之三者、二者或一者處；舉例而言，彼等位置上之胺基酸殘基可變為 71A、73T 及/或 78A。在一個實施例中，VL 受體人類構架在序列上與 V_L 人類免疫球蛋白構架序列或人類一致構架序列一致。

【0076】 「*人類一致構架*」為表示在選擇人類免疫球蛋白 V_L 或 V_H 構架序列時最常出現之胺基酸殘基的構架。一般而言，人類免疫球蛋白 V_L 或 V_H 序列來自可變域序列之子群。一般而言，序列之子群為如以下文獻中之子群：Kabat 等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第 5 版, Public HealthService, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)。實例包括，對於 V_L，子群可為如 Kabat 等人, *同上*中之子群 κI、κII、κIII 或 κIV。另外，對於 V_H，子群可為如 Kabat 等人, *同上*中之子群 I、子群 II 或子群 III。

【0077】 例如本發明之抗揀選蛋白抗體之規定位置上之「*胺基酸修飾*」係指規定殘基之取代或缺失，或者在規定殘基相鄰處插入至少一個胺基酸殘基。在規定殘基「相鄰」處插入意謂在距其一至兩個殘基內插入。插入可相對於規定殘基在 N 末端或 C 末端。本文中之較佳胺基酸修飾為取代。

【0078】 「*親和力成熟*」抗體(諸如本發明之抗揀選蛋白抗體)為在其一或多個 HVR 中具有一或多個變化從而使該抗體對抗原之親和力與不具有彼等變化之親本抗體相比有所改良的抗體。在一個實施例中，親和力成熟抗體對靶抗原具有奈莫耳或甚至皮莫耳親和力。可藉由此項技術中已知的程序來產生親和力成熟

抗體。舉例而言，Marks 等人, *Bio/Technology* 10:779-783 (1992)描述藉由 VH 及 VL 域改組來達成親和力成熟。HVR 及/或構架殘基之隨機誘變由例如以下文獻描述：Barbas 等人, *Proc Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813 (1994)；Schier 等人, *Gene* 169:147-155 (1995)；Yelton 等人, *J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995)；Jackson 等人, *J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995)；及 Hawkins 等人, *J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992)。

【0079】 如本文中所使用，術語「*特異性識別*」或「*特異性結合*」係指可量測且可再現之相互作用，諸如標靶與抗體(諸如本發明之抗揀選蛋白抗體)之間的吸引或結合，其決定在存在異源分子(包括生物分子)群體時標靶之存在。舉例而言，特異性或優先結合至標靶或抗原決定基之抗體(諸如本發明之抗揀選蛋白抗體)為以與其結合至其他標靶或該標靶之其他抗原決定基相比更大之親和力、親合力、更容易及/或以更久之持續時間結合此標靶或抗原決定基的抗體。藉由閱讀此定義亦應理解，舉例而言，特異性或優先結合至第一標靶之抗體(或部分)可能或可能不特異性或優先結合至第二標靶。因而，「*特異性結合*」或「*優先結合*」未必需要(但其可包括)排他性結合。特異性結合至標靶之抗體的締合常數可為至少約 10^3 M^{-1} 或 10^4 M^{-1}、有時為約 10^5 M^{-1} 或 10^6 M^{-1}、在其他情況下為約 10^6 M^{-1} 或 10^7 M^{-1}、約 10^8 M^{-1} 至 10^9 M^{-1} 或約 10^{10} M^{-1} 至 10^{11} M^{-1} 或更高。可使用多種免疫分析形式來選擇與特定蛋白質具特異性免疫反應性之抗體。舉例而言，固相 ELISA 免疫分析通常用於選擇與蛋白質具特異性免疫反應性之單株抗體。關於可用於測定特異性免疫反應性之免疫分析形式及條件的描述，參見例如 Harlow 及 Lane (1988) Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring HarborPublications, New York。

【0080】 如本文中所使用，揀選蛋白與第二蛋白質之間的「*相互作用*」涵蓋

但不限於蛋白質-蛋白質相互作用、物理相互作用、化學相互作用、結合、共價結合及離子結合。如本文中所使用，當抗體破壞、減少或完全消除兩種蛋白質之間的相互作用時，抗體在兩種蛋白質之間「抑制相互作用」。當抗體或其片段結合兩種蛋白質之一時，本發明的抗體或其片段在兩種蛋白質之間「抑制相互作用」。

【0081】 「*促效劑*」抗體或「*活化*」抗體為在抗體結合抗原之後誘導(例如增加)抗原之一或多種活性或功能的抗體，諸如本發明之促效劑抗揀選蛋白抗體。

【0082】 「*阻斷*」抗體、「*拮抗劑*」抗體或「*抑制*」抗體為在抗體結合抗原之後抑制或減少(例如降低)抗原與一或多種配位體之結合及/或在抗體結合抗原之後抑制或減少(例如降低)抗原之一或多種活性或功能的抗體，諸如本發明之抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，阻斷抗體、拮抗劑抗體或抑制抗體實質上或完全抑制抗原與一或多種配位體之結合及/或抗原之一或多種活性或功能。

【0083】 抗體「*效應功能*」係指可歸因於抗體 Fc 區(天然序列 Fc 區或胺基酸序列變異體 Fc 區)且隨抗體同型而變化之彼等生物活性。

【0084】 術語「*Fc 區*」在本文中用於定義免疫球蛋白重鏈之 C 末端區，包括天然序列 Fc 區及變異 Fc 區。儘管免疫球蛋白重鏈 Fc 區之邊界可能變化，但人類 IgG 重鏈 Fc 區通常定義為自位置 Cys226 處之胺基酸殘基或自 Pro230 延伸至其羧基末端。可移除 Fc 區之 C 末端離胺酸(殘基 447，根據 EU 編號系統)，例如，在抗體產生或純化期間進行或藉由對編碼抗體重鏈之核酸進行重組工程化來進行。因此，完整抗體之組成可包含移除所有 K447 殘基之抗體群體、未移除 K447 殘基之抗體群體及存在有 K447 殘基及無 K447 殘基之抗體的混合物的抗體群體。用於本發明抗體中之適合天然序列 Fc 區包括人類 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4。

【0085】 「*天然序列 Fc 區*」包含與自然界中所發現之 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*」包含因存在至少一個胺基酸修飾、較佳一或多個胺基酸取代而與天然序列 Fc 區之胺基酸序列不同的胺基酸序列。較佳地，變異 Fc 區與天然序列 Fc 區或與親本多肽之 Fc 區相比在天然序列 Fc 區中或在親本多肽之 Fc 區中具有至少一個胺基酸取代，例如約一至約十個胺基酸取代，且較佳約一至約五個胺基酸取代。本文中之變異 Fc 區較佳將與天然序列 Fc 區及/或與母體多肽 Fc 區具有至少約 80%同源性，且最佳與其具有至少約 90%同源性，更佳與其具有至少約 95%同源性。

【0087】 「*Fc 受體*」或「*FcR*」描述結合抗體 Fc 區之受體。較佳 FcR 為天然序列人類 FcR。此外，較佳 FcR 為結合 IgG 抗體之 FcR (γ 受體)且包括 FcγRI、FcγRII 及 FcγRIII 子類之受體，包括等位基因變異體及此等受體之交替剪接形式，FcγRII 受體包括 FcγRIIA (「活化受體」)及 FcγRIIB (「抑制受體」)，其具有主要在其胞質域中不同的類似胺基酸序列。活化受體 FcγRIIA 在其胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之活化基元(「ITAM」)。抑制受體 FcγRIIB 在其胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之抑制基元(「ITIM」)。在本文中，術語「FcR」涵蓋其他 FcR，包括有待將來鑑定之彼等 FcR。FcR 亦可增加抗體之血清半衰期。如本文中所使用，「*胺基酸序列一致性百分比(%)*」及「*同源性*」就肽、多肽或抗體序列而言係指在比對序列且在必要時引入空位以達成最大序列一致性百分比之後，候選序列中與特定肽或多肽序列中之胺基酸殘基一致之胺基酸殘基的百分比，且任何保守取代皆不視為序列一致性之一部分。出於確定胺基酸序列一致性百分比之目的而進行之比對可用熟習此項技術者能力範圍內的多種方

式，例如使用公開可利用之電腦軟體，諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 MEGALIGN™ (DNASTAR)軟體來達成。熟習此項技術者可確定適用於量測比對之參數，包括此項技術中已知的在所比較之序列的全長上達成最大程度之比對所需的任何演算法。

【0088】 「*分離之*」細胞為自在其產生環境中一般與其締合之至少一種污染細胞鑑定並分離之分子或細胞。在一些實施例中，分離之細胞不與產生環境相關之所有組分締合。分離之細胞呈不同於其在自然界中之發現形式或情形的形式。分離之細胞不同於天然存在於組織、器官或個體中之細胞。在一些實施例中，分離之細胞為本發明之宿主細胞。

【0089】 編碼抗體(諸如本發明之抗揀選蛋白抗體)之「*分離之*」核酸分子為自在其產生環境中一般與其締合之至少一種污染核酸分子鑑定並分離之核酸分子。較佳地，分離之核酸不與產生環境相關之所有組分締合。編碼本文中之多肽及抗體之分離之核酸分子呈不同於其在自然界中之發現形式或情形的形式。分離之核酸分子因此不同於細胞中天然存在之編碼本文中之多肽及抗體的核酸。

【0090】 如本文中所使用之術語「*載體*」意欲指能夠輸送其所連接之另一核酸的核酸分子。一種類型之載體為「質體」，其係指額外 DNA 區段可能連接至其中之環狀雙鏈 DNA 環。另一類型載體為噬菌體載體。另一類型之載體為病毒載體，其中額外 DNA 節段可連接至病毒基因體中。某些載體能夠在引入其之宿主細胞中自主複製(例如，具有細菌複製起點之細菌載體及附加型哺乳動物載體)。其他載體(例如非附加型哺乳動物載體)可在引入宿主細胞中後整合至宿主細胞之基因體中，從而與宿主基因體一起複製。此外，某些載體能夠指導與其可操作地連接之基因的表現。該等載體在本文中稱為「重組表現載體」或簡稱

為「表現載體」。一般而言，在重組 DNA 技術中具有實用性之表現載體通常呈質體形式。在本說明書中，「質體」及「載體」可互換使用，因為質體為最常用之載體形式。

【0091】 如本文中可互換使用之「*多肽*」或「*核酸*」係指任何長度之核苷酸聚合物且包括 DNA 及 RNA。核苷酸可為去氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、經修飾之核苷酸或鹼基及/或其類似物，或者可藉由 DNA 或 RNA 聚合酶或藉由合成反應併入聚合物中之任何受質。

【0092】 「*宿主細胞*」包括可作為或已作為用於併入聚核苷酸插入物之載體之接受者的個別細胞或細胞培養物。宿主細胞包括單一宿主細胞之子代，且該子代由於天然、偶然或人為突變而未必與原始親本細胞完全一致(在形態方面或在基因體 DNA 補體方面)。宿主細胞包括經本發明之聚核苷酸活體內轉染之細胞。

【0093】 如本文中所使用之「載劑」包括在所採用之劑量及濃度下對暴露於其之細胞或哺乳動物無毒的醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑。

【0094】 如本文中所使用之術語「*約*」係指此技術領域中之技術人員容易獲知之各別值之通常誤差範圍。本文中提及「*約*」某一值或參數包括(且描述)針對該值或參數本身之實施例。

【0095】 如本文中及所附申请专利范围中所使用，除非上下文另外清楚指示，否則单数形式「一」及「该」包括复数個指示物。举例而言，對一「抗體」之提及係對一個抗體至許多抗體之提及，诸如莫耳量，且包括熟習此項技術者已知的其等效物，诸如此类。

【0096】 应理解，本文中所描述之本发明态样及实施例包括「包含」、「由……组成」及「基本上由……组成」态样及实施例。

概述

【0097】 本发明係關於藉由向個體投與抗揀選蛋白抗體来治療個體之疾病或損傷及/或延遲疾病或損傷進展之方法。可治療或延遲之疾病之非限制性實例包括額顳型癡呆(FTD)及肌萎縮性側索硬化(ALS)。如以下所描述，本發明之方法滿足此項技術中對鑑定以合適劑量治療患者及以易於達成患者順應性之方式投與該劑量之方法的需要。

【0098】 有利地，向非人類靈長類動物靜脈內投與單劑量或重複劑量之本發明抗揀選蛋白抗體(參見 例如**實例 1**)導致白血球上之 SORT1 蛋白以劑量依賴性方式降低以及血漿(例如，2 至 6 倍增加)及腦脊髓液(CSF) (例如，2 至 4 倍增加)中之 PGRN 蛋白水準增加。此外，儘管抗揀選蛋白抗體之半衰期相對較短(例如，至多 73.6 小時)，但出乎意料地，白血球上之 SORT1 蛋白減少以及血漿及 CSF 中之 PGRN 蛋白水準增加持續一段時間(例如，最後一個劑量之抗揀選蛋白抗體之後多達 14 天)。此外，有利地，暴露隨時間增加(例如，第 1 天對第 22 天)，表明抗揀選蛋白抗體累積。

【0099】 類似地，向健康人類靜脈內投與單劑量之本發明抗揀選蛋白抗體(參見例如**實例 2**)導致白血球上之 SORT1 蛋白以劑量依賴性方式降低(例如，50%或 70%降低)以及血漿(例如，1.29 至 2.14 倍增加)及 CSF (例如，0.57 至 1.13 倍增加)中之 PGRN 蛋白水準增加。此外，儘管抗揀選蛋白抗體之半衰期相對較短(例如，至多 190 小時)，但出乎意料地，白血球上之 SORT1 蛋白減少(例如，40 天或更久)以及血漿(例如，40 天至 42 天或更久)及 CSF (例如，至少 24 天)中之 PGRN 蛋白水準增加持續一段時間。

【0100】 患有神經退化性疾病(諸如 FTD 及 ALS)之患者受該等疾病影響較長時段，且因而需要在多年過程中定期治療。由於靜脈內投與治療劑無法在家中

進行，故必須將患者送至輸注中心，此對於患者及照顧者皆為負擔。最後，此等疾病之記憶喪失、情緒波動、攻擊性及其他行為症狀使得難以達成患者順應性。

【0101】 有利地，儘管本發明之抗揀選蛋白抗體展現相對較短之半衰期且因而可能不預期在治療上有用，但當根據本文中所提供之方法投與時，該抗體出乎意料地展現持久藥效學(PD)效果(例如，血漿及 CSF 中之 PGRN 水準增加，以及 WBC 上及 CSF 中之 SORT1 水準降低)。因而，本文中所提供之方法允許相對不頻繁地投與抗揀選蛋白抗體，此對於患有神經退化性疾病(諸如 FTD 及 ALS)之患者尤其有益。

【0102】 因此，在一些實施例中，本發明進一步係關於藉由每四週至少一次以至少約 30 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投與抗揀選蛋白抗體而在個體中治療 FTD (參見例如**實例 3**)或 ALS(參見例如**實例 4**)及/或 延遲其進展之方法。在一些實施例中，每四週一次以約 60 mg/kg 之劑量投與抗揀選蛋白抗體。

【0103】 本文中所引用之所有參考文獻，包括專利、專利申請案及公開案，皆以引用之方式整體併入本文中。

治療用途

【0104】 本發明提供在個體中治療疾病或損傷及/或延遲疾病或損傷進展之方法，該等方法包括向個體投與抗揀選蛋白抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包括：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO: 2-3 組成之群的胺基酸序列；HVR-H3，其包含選自由 SEQ ID NO: 5-6 組成之群的胺基酸序列；該輕鏈可變區包括：HVR-L1，其包含選自由 SEQ ID NO: 8-27 組成之群的胺基酸序列；HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO: 29-30 組成之群的胺基酸序列；及 HVR-L3，

其包含 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列。

【0105】 如本文中所揭示，本發明之抗揀選蛋白抗體可用於治療以下疾病及/或延遲其進展：額顳型癡呆、漸進性核上神經麻痺症、阿茲海默氏病、血管性癡呆、癲癇發作、視網膜營養不良、肌萎縮性側索硬化、創傷性腦損傷、脊髓損傷、癡呆、中風、帕金森氏病、邊緣系統為主年齡相關 TDP43 腦病變(LATE)、急性瀰漫性腦脊髓炎、視網膜變性、年齡相關黃斑退化、青光眼、多發性硬化症、敗血性休克、細菌感染、關節炎及骨關節炎。在一些實施例中，該疾病或損傷為額顳型癡呆或肌萎縮性側索硬化。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體可用於治療或減輕 TDP43 疾患，包括但不限於癡呆相關 TDP43 疾患、C9orf72 相關疾病、FTD、阿茲海默氏病、ALS、LATE 及帕金森氏病。

【0106】 在一些實施例中，本發明之方法包括抗揀選蛋白抗體，其包含兩種或更多種抗揀選蛋白抗體。

癡呆

【0107】 癡呆為呈現為先前未受損人士之整體認知能力嚴重喪失超出可因正常老化預期之程度的非特定症候群(亦即，一組體徵及症狀)。由於獨特的整體腦損傷，癡呆可為靜態的。替代地，癡呆可為漸進性的，由於身體損傷或疾病導致長期衰退。儘管癡呆在老年群體中更為常見，但其亦可在 65 歲之前發生。受癡呆影響之認知區域包括但不限於記憶、注意力跨度、語言及問題解決。一般而言，截至個體診斷出癡呆之前，症狀必須存在至少六個月。

【0108】 癡呆之例示性形式包括但不限於額顳型癡呆、阿茲海默氏病、血管性癡呆、語意癡呆及路易(Lewy)體癡呆。

【0109】 不希望受理論束縛，據信投與本發明之抗揀選蛋白抗體可治療癡呆及/或延遲其進展。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體可在患有癡呆之個體

中誘導一或多種前顆粒蛋白活性(例如對神經元之神經營養不良及/或存活活性及抗發炎活性)。

額顳型癡呆

【0110】 額顳型癡呆(FTD)為由腦額葉之漸進性惡化導致之疾患。隨時間流逝，該變性可進展至顳葉。FTD 在盛行率方面僅次於阿茲海默氏病(AD)，佔早老性癡呆病例之 20%。FTD 之臨床特徵包括記憶減退、行為異常、人格改變及語言障礙(Cruts, M.及 Van Broeckhoven, C., *Trends Genet.* 24:186-194 (2008)；Neary, D.等人, *Neurology* 51:1546-1554 (1998)；Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K.及 Hodges, J. R., *Neurology* 58:1615-1621 (2002))。

【0111】 很大一部分 FTD 病例以體染色體顯性方式遺傳，但即使在一個家族中，症狀亦可跨越自 FTD 伴隨行為失常至原發性漸進性失語症至皮質-基底神經節變性之範圍。如同大部分神經退化性疾病，FTD 之特徵可在於患病腦中之特定蛋白質聚集體之病理性存在。歷史上，对 FTD 之首次描述認識到神經原纖維纏結或匹克(Pick)體中存在高磷酸化 Tau 蛋白之神經內積聚。對若干家族中編碼 Tau 蛋白之基因中之突變的鑑定支持微管相關蛋白 Tau 之因果作用(Hutton, M.等人, *Nature* 393:702-705 (1998)。然而，大多數 FTD 腦未顯示高磷酸化 Tau 積聚，但確實展現對泛素(Ub)及 TAR DNA 結合蛋白(TDP43)之免疫反應性(Neumann, M.等人, *Arch. Neurol.* 64:1388-1394(2007))。涉及 Ub 之彼等 FTD 病例(FTD-U)大多數顯示在前顆粒蛋白基因中帶有突變。

【0112】 前顆粒蛋白突變導致單倍劑量不足，且已知存在於近 50%之家族性 FTD 病例中，從而使前顆粒蛋白突變成為 FTD 之主要遺傳促成因素。不希望受理論束縛，據信前顆粒蛋白突變之功能喪失異型接合特徵指示，在健康個體中，前顆粒蛋白表現在防止健康個體罹患 FTD 方面起劑量依賴性關鍵作用。因此，

藉由抑制揀選蛋白與前顆粒蛋白之間的相互作用來增加前顆粒蛋白之水準可治療 FTD 及/或延遲 FTD 之進展。

【0113】 在一些實施例中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體可治療 FTD 及/或延遲 FTD 之進展。在一些實施例中，在患有 FTD 之個體中，投與抗揀選蛋白抗體可调节一或多種揀選蛋白活性。

【0114】 在一些實施例中，治療 FTD 及/或延遲 FTD 進展由神經認知及/或功能測驗或評定(亦即，臨床結果評定)中相對於基線之變化決定。可用於評估治療 FTD 及/或延遲 FTD 進展之神經認知及功能測驗之非限制性實例包括額顳型癡呆臨床分級量表(FCRS)、額顳型癡呆分級量表(FRS)、臨床總體印象改良(CGI-I)評定、神經精神病學問卷(NPI)評定、色彩路徑描繪測驗(CTT)第 2 部分、可重複式成套神經心理學狀態評定(RBANS)、Delis-Kaplan 執行功能系統色彩文字干擾測驗、人際反應性指數、Winterlight 實驗室語言評定(WLA)及 Summerlight 實驗室語言評定(SLA)。在一些實施例中，治療 FTD 及/或延遲 FTD 進展由一項神經認知及/或功能測驗或評定中相對於基線之變化決定。在一些實施例中，治療 FTD 及/或延遲 FTD 進展由超過一項神經認知及/或功能測驗或評定(例如 2、3、4、5、6、7、8、9 或更多項神經認知及/或功能測驗或評定)中相對於基線之變化決定。

【0115】 在一些實施例中，治療 FTD 及/或延遲 FTD 進展由整體及/或區域腦容量、腦白質白斑容量、腦灌流、各向異性分數、平均擴散係數、軸向擴散係數及徑向擴散係數及/或功能腦活動相對於基線之變化決定。在某些實施例中，藉由動脈自旋標記 MRI 來量測腦灌流。在某些實施例中，藉由擴散張量成像來量測徑向擴散係數。在某些實施例中，藉由功能 MRI 來量測功能腦活動。

【0116】 在一些實施例中，治療 FTD 及/或延遲 FTD 進展由全血、血漿及 CSF 中神經變性標記物相對於基線之變化決定。神經變性標記物可包括但不限於神

經絲輕鏈[NfL]、Tau 及/或 pTau。神經絲輕鏈可藉由諸多方法，包括但不限於來自 Quanterix 及/或 Roche Diagnostics 之分析法進行量測。在一些實施例中，用本發明之抗揀選蛋白抗體治療使 NfL 水準降低至少 10%、12%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或 50%。在一些實施例中，治療 FTD 及/或延遲 FTD 進展由溶酶體功能標記物相對於基線之變化決定。溶酶體功能標記物可為但不限於組織蛋白酶，諸如組織蛋白酶 B (CTSB)。在一些實施例中，用本發明之抗揀選蛋白抗體治療使一或多種溶酶體標記物(諸如 CTSB)之水準與該一或多種溶酶體標記物(諸如 CTSB)之基線水準相比增加以下中之任一者：至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 100%或更多。在一些實施例中，用本發明之抗揀選蛋白抗體治療使 CTSB 之水準與 CTSB 之基線水準相比增加至少約 20%。溶酶體標記物之另一非限制性實例為 N-乙醯基葡萄糖胺激酶(NAGK)。在一些實施例中，用本發明之抗揀選蛋白抗體治療使 NAGK 之水準與 NAGK 之基線水準相比增加以下中之任一者：至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 100%或更多。

【0117】 在一些實施例中，治療 FTD 及/或延遲 FTD 進展由發炎標記物相對於基線之變化決定。在一些實施例中，用本發明之抗揀選蛋白抗體治療使一或多種發炎標記物(諸如 SPP1)之水準與該一或多種發炎標記物(諸如 SPP1)之基線水準相比降低以下中之任一者：至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 100%或更多。在一些實施例中，用本發明之抗揀選蛋白抗體治療使一或多種發炎標記物(諸如 SPP1)之水準與該一或多種發炎標記物(諸如 SPP1)之基線水準相比降低以下中之任一者：至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、

至少 70%、至少 80%、至少 90%或 100%。在一些實施例中，用本發明之抗揀選蛋白抗體治療使 SPP1 之水準與 SPP1 之基線水準相比降低至少約 10%。發炎標記物之其他實例包括但不限於 YWHAE (14-3-3 蛋白 ε)、同種異體移植發炎因子 1 (AIF1)、群落刺激因子 1 (CSF1)、殼糖酶 1 (CHIT1)、淋巴細胞抗原 86 (LY86)及 CD86。在一些實施例中，用本發明之抗揀選蛋白抗體治療使一或多種發炎標記物，諸如 YWHAE (14-3-3 蛋白 ε)、同種異體移植發炎因子 1 (AIF1)、群落刺激因子 1 (CSF1)、殼糖酶 1 (CHIT1)、淋巴細胞抗原 86 (LY86)或 CD86 之水準與該一或多種發炎標記物，諸如 YWHAE (14-3-3 蛋白 ε)、同種異體移植發炎因子 1 (AIF1)、群落刺激因子 1 (CSF1)、殼糖酶 1 (CHIT1)、淋巴細胞抗原 86 (LY86)或 CD86 之基線水準相比降低至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%或 100%。

【0118】 在一些實施例中，治療 FTD 及/或延遲 FTD 進展由微膠質細胞活性標記物相對於基線之變化決定。微膠質細胞活性標記物可為但不限於 YKL-40 及/或介白素-6。在一些實施例中，治療 FTD 及/或延遲 FTD 進展由外周細胞中之信使核糖核酸(mRNA)表現相對於基線之變化決定。在一些實施例中，治療 FTD 及/或延遲 FTD 進展由與 FTD 疾病生物學相關之分析物及/或對抗揀選蛋白抗體之反應相對於基線之變化決定。

【0119】 在一些实施例中，可量測獲自个体之样品，诸如全血、血漿及/或 CSF 样品中一或多種蛋白质(例如 YKL-40、IL-6、CTSB、SPP1、NAGK、YWHAE、AIF1、CSF1、CHIT1、LY86 或 CD86 中之一或多者)之水準。可用於量測獲自個體之樣品中之一或多種蛋白質(例如 YKL-40、IL-6、CTSB、SPP1、NAGK、YWHAE、AIF1、CSF1、CHIT1、LY86 或 CD86 中之一或多者)之水準的方法的非限制性實例包括 SOMASCAN 分析(參見例如 Candia 等人 (2017) Sci Rep 7,

14248)、西方墨點法(Western blot)、質譜、流式細胞術及酶聯免疫吸附 分析(ELISA)分析法。

【0120】 在一些實施例中，治療 FTD 及/或延遲 FTD 進展由神经發炎及/或微膠質細胞活化相對於基線之變化決定。神經發炎及/或微膠質細胞活化可藉由此項技術中之任何已知方法來量測。在某些實施例中，神經發炎及/或微膠質細胞活化可使用易位蛋白-正電子發射(TSPO-PET)成像進行量測。在某些实施例中，使用[^{18}F]PBR06 及/或[^{11}C]PBR28 PET 作為 TSPO-PET 成像中之放射性示蹤劑。在某些實施例中，使用[^{18}F]PBR06 作為 TSPO-PET 成像中之放射性示踪劑。在某些實施例中，使用[^{11}C]PBR28 PET 作為 TSPO-PET 成像中之放射性示踪劑。

【0121】 在一些實施例中，該個體就 *GRN* (*顆粒蛋白*基因)中之突變而言為異型接合的。在一些實施例中，*GRN* 中之突變為功能喪失突變。在一些實施例中，該個體就 *C9orf72* 六核苷酸重複擴增而言為異型接合的。在一些實施例中，該個體顯示 FTD 之症狀。在一些實施例中，該個體不顯示 FTD 之症狀。

【0122】 在一些實施例中，若個體滿足可能之行為變異型 FTD (bvFTD)或很可能之 bvFTD 或原發性漸進性失語症(PPA)之診斷標準，則該個體顯示 FTD 之症狀。在一些實施例中，個體具有診斷可能之 bvFTD 所需的一或多種行為/認知症狀(Rascovsky 等人, (2011) Brain 134(9):2456-2477)。在一些實施例中，個體具有不顯著影響日常生活之活動的輕度症狀(例如輕度認知障礙、輕度行為障礙)。在某些實施例中，個體患有 bvFTD 或 PPa 伴隨運動神經元疾病。在一些實施例中，該個體具有輕微嚴重度之 FTD，如由對額顳型癡呆臨床分級量表(FCRS)之語言領域以及行為、舉止及人格領域二者之臨床癡呆分級量表(CDR)總體評分為 1 或更低且盒評分為 1 或更低所定義。

阿茲海默氏病

【0123】 阿茲海默氏病(AD)為癡呆之最常見形式。該疾病不能治癒，隨其進展而惡化，且最終導致死亡。最通常在超過 65 歲之人士中診斷 AD。然而，不太盛行之早發性阿茲海默氏病可能更早發生。

【0124】 阿茲海默氏病之常見症狀包括行為症狀，諸如難以記住最近之事件；認知症狀、混亂、煩躁及攻擊性、情緒波動、語言困難以及長期記憶喪失。隨著疾病進展，身體功能喪失，最終導致死亡。阿茲海默氏病在完全顯現之前會發展未知且可變量之時間，並且其可在多年未確診之情況下進展。

【0125】 已顯示揀選蛋白结合至澱粉樣前體蛋白(APP)及 APP 處理酶 BACE1。不希望受理論束縛，據信此等相互作用牽涉於阿茲海默氏病中。因此且不希望受理論束縛，據信本發明之抗揀選蛋白抗體可用於在有需要之個體中抑制該等相互作用並預防阿茲海默氏病、降低阿茲海默氏病風險或治療阿茲海默氏病。

【0126】 在一些實施例中且不希望受理論束縛，據信本發明之抑制揀選蛋白與本發明之神經滋養素(例如前神經滋養素、前神經滋養素-3、前神經滋養素-4/5、原 NGF、前 BDNF、神經滋養素-3、神經滋養素-4/5、NGF、BDNF 等)、p75、澱粉樣前體蛋白(APP)及/或 Aβ 肽之間的相互作用或者抑制揀選蛋白之一或多種活性的抗揀選蛋白抗體可用於在有需要之個體中治療阿茲海默氏病及/或延遲阿茲海默氏病進展。

【0127】 在一些實施例中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體可治療阿茲海默氏病及/或延遲阿茲海默氏病之進展。在一些實施例中，在患有阿茲海默氏病之個體中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體可调节一或多種揀選蛋白活性。

血管性癡呆

【0128】 血管性癡呆(VaD)為記憶及其他認知功能輕微進展性惡化，據信此係

由於腦血管疾病(腦內血管疾病)引起。腦血管疾病為吾等腦(大腦)血管(血管系統)之漸進性變化。與年齡相關之最常見血管變化為膽固醇及其他物質在血管壁中積聚。此導致壁增厚及硬化以及血管變窄，由此可能導致血流減少或甚至完全停止流向由受影響動脈供應之腦區域。血管性癡呆患者通常呈現與阿茲海默氏病(AD)患者相似之症狀。然而，腦中之相關變化並非由於 AD 病變所致，而是由於腦中血流慢性減少，最終導致癡呆。VaD 被視為老年人中最常見的癡呆類型之一。VaD 之症狀包括記憶困難、組織及解決複雜問題困難、思維緩慢、分心或「心不在焉」、難以自記憶中檢索字組、情緒或行為變化(諸如抑鬱、易怒或冷漠)及幻覺或妄想。

【0129】 不希望受理論束縛，據信揀選蛋白之一或多種活性或者揀選蛋白與前顆粒蛋白、本發明之神經滋養素(例如，前神經滋養素、前神經滋養素-3、前神經滋養素-4/5、原 NGF、前 BDNF、神經滋養素-3、神經滋養素-4/5、NGF、BDNF 等)、神經降壓素、脂蛋白脂肪酶、載脂蛋白 AV 及/或受體相關蛋白之間的一或多種相互作用牽涉於血管性癡呆中。因此且不希望受理論束縛，據信本發明之抑制揀選蛋白與本發明之神經滋養素(例如前神經滋養素、前神經滋養素-3、前神經滋養素-4/5、原 NGF、前 BDNF、神經滋養素-3、神經滋養素-4/5、NGF、BDNF 等)、神經降壓素、p75、揀選蛋白前肽(Sort-pro)、澱粉樣前體蛋白(APP)、Aβ肽、脂蛋白脂肪酶(LpL)、載脂蛋白 AV (APOA5)、載脂蛋白 E(APOE)及/或受体相关蛋白(RAP)之間的相互作用或者抑制揀選蛋白之一或多種活性的抗揀選蛋白抗體可用於在有需要之個體中預防血管性癡呆、降低血管性癡呆風險或治療血管性癡呆。

【0130】 在一些實施例中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體可治療及/或延遲 VaD 之進展。在一些實施例中，在患有 VaD 之個體中，投與本發明之抗揀選蛋

白抗體可调节一或多種揀選蛋白活性。

癲癇發作、視網膜營養不良、創傷性腦損傷及脊髓損傷

【0131】 如本文中所使用，視網膜營養不良係指涉及視網膜退化之任何疾病或疾患。此種疾病或疾患可導致視力喪失或完全失明。

【0132】 如本文中所使用，癲癇發作亦包括癲癇性癲癇發作，並且係指腦中異常過度或同步神經元活動之短暫症狀。對外影響可能如同胡亂抖動運動般劇烈，或如同短暫喪失意識般輕微。癲癇發作可體現為精神狀態改變、強直或陣攣性運動、抽搐及多種其他精神症狀。

【0133】 創傷性腦損傷(TBI)亦可稱為顱內損傷。當外力對大腦造成創傷性損傷時，發生創傷性腦損傷。創傷性腦損傷可基於嚴重程度、機制(閉合性或穿透性頭部損傷)或其他特徵(例如發生在特定位置或廣泛區域)進行分類。

【0134】 脊髓損傷(SCI)包括由創傷而非疾病所致的任何脊髓損傷。視脊髓及神經根受損處而定，症狀可廣發變化，自疼痛至癱瘓至失禁。脊髓損傷描述為不同程度的「不完全」，其可自對患者無影響至「完全」損傷，後者意謂完全喪失功能。

【0135】 已證明前神經滋養素(例如前神經滋養素-4/5、神經滋養素-4/5、原NGF、前 BDNF 等)在癲癇發作、視網膜營養不良、創傷性腦損傷及脊髓損傷中起作用。

【0136】 因此且不希望受理論束縛，據信本發明之抑制揀選蛋白與本發明之神經滋養素(例如前神經滋養素、前神經滋養素-3、前神經滋養素-4/5、原 NGF、前 BDNF、神經滋養素-3、神經滋養素-4/5、NGF、BDNF 等)之間的相互作用或者抑制揀選蛋白之一或多種活性的抗揀選蛋白抗體可用於在有需要之個體中預防癲癇發作、視網膜營養不良、創傷性腦損傷及/或脊髓損傷、降低癲癇發作、

視網膜營養不良、創傷性腦損傷及/或脊髓損傷之風險或治療癲癇發作、視網膜營養不良、創傷性腦損傷及/或脊髓損傷。

【0137】 在一些實施例中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體可治療癲癇發作、視網膜營養不良、創傷性腦損傷及/或脊髓損傷及/或延遲癲癇發作、視網膜營養不良、創傷性腦損傷及/或脊髓損傷之進展。在一些實施例中，在患有癲癇發作、視網膜營養不良、創傷性腦損傷及/或脊髓損傷之個體中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體可调节一或多種揀選蛋白活性。

不希望之老化症狀

【0138】 如本文中所使用，不需要之老化症狀包括但不限於記憶喪失、行為變化、癡呆、阿茲海默氏病、視網膜變性、動脈粥樣硬化性血管疾病、聽力喪失及細胞分解。

【0139】 在一些實施例中且不希望受理論束縛，據信本發明之抑制揀選蛋白與顆粒蛋白、本發明之神經滋養素(例如前神經滋養素、前神經滋養素-3、前神經滋養素-4/5、原 NGF、前 BDNF、神經滋養素-3、神經滋養素-4/5、NGF、BDNF 等)、神經降壓素、p75、脂蛋白脂肪酶(LpL)、载脂蛋白 AV (APOA5)及/或受体相关蛋白(RAP)之間的相互作用或者抑制揀選蛋白之一或多種活性的抗揀選蛋白抗體可用於預防一或多種不需要之老化症狀、降低一或多種不需要之老化症狀之風險或治療一或多種不需要之老化症狀。

【0140】 在一些實施例中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體可治療一或多種不需要之老化症狀及/或延遲一或多種不需要之老化症狀之進展。在一些實施例中，在具有一或多種不需要之老化症狀之個體中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體可调节一或多種揀選蛋白活性。

肌萎縮性側索硬化症(ALS)

【0141】 如本文中所使用，肌萎縮性側索硬化症(ALS)或運動神經元疾病或路格裡克氏病(Lou Gehrig's disease)可互換使用，並且係指不同病因之虛弱性疾病，其特徵為快速漸進性虛弱、肌肉萎縮及束化、肌肉痙攣、難以說話(發音困難)、難以吞嚥(吞嚥困難)及難以呼吸(呼吸困難)。

【0142】 由於 *GRN* 基因中之異型接合性功能喪失突變所致之 PGRN 單倍劑量不足導致 CSF PGRN 水準降低，並且為罹患具有 TDP-43 病變之額顳型癡呆(FTD)的原因(Sleegers 等人, (2009) Ann Neurol 65:603；Smith 等人, (2012) Am J Hum Genet 90:1102)。TDP-43 亦鑑定為 ALS 中之主要病理蛋白，表明 ALS 與 FTD 之間具有相似性。

【0143】 舉例而言，已在偶發性及家族性 ALS 患者中鑑定超過二十種 TDP-43 顯性突變(Lagier-Tourenne 等人, (2009) Cell 136:1001)，且在約 95%之 ALS 病例中發現 TMP-43 陽性聚集物(Prasad 等人, (2019) Front Mol Neurosci 12:25)。此外，ALS 風險基因，諸如 MOBP、C9ORF72、MOBKL2B、NSF 及 FUS，亦可導致 FTD (Karch 等人, (2018) JAMA Neurol 75:860)。另外，PGRN 及 C9ORF72 突變皆與異常微膠質細胞活化有關，此看似為 FTD 及 ALS 之另一常見病理(Haukedal 等人, (2019) J Mol Biol 431:1818)。其他證據亦表明 ALS 及 FTD 為具有重疊遺傳學、神經病理學及臨床特徵之密切相關疾患(Weishaupt 等人, (2016) Trends Mol Med 22:769；McCauley 等人, (2018) Acta Neuropathol 137:715)。總而言之，此等結果表明兩種疾病皆可受益於共用治療，並且 PGRN 遺傳變異性充當 ALS 病程調節劑。

【0144】 此外，除了證明 PGRN 喪失在多種急性及慢性神經退化性疾病模型中有害以外(Boddaert 等人, (2018) Methods Mol Biol 1806:233)，已發現 PGRN 過度表現在許多 ALS 動物模型中具有保護作用(Laird 等人, (2010) PLoS One

5:e13368；Tauffenberger 等人, (2013) Hum Mol Genet 22:782；Beel 等人, (2018) Mol Neurodegener 13:55；Chang 等人, (2017) J Exp Med 214:2611)。另外，常見 GRN 變異體與 ALS 患者之發作年齡減小及發作後存活時間變短顯著相關(Sleegers 等人, (2008) Neurology 71:253)。

【0145】 總之，人類遺傳學及疾病模型之資料皆支持 PGRN 在減輕與 TDP-43 病理相關之 ALS 患者之病狀中的保護功能。

【0146】 在一些實施例中且不希望受理論束縛，據信本發明之抑制揀選蛋白與顆粒蛋白、本發明之神經滋養素(例如前神經滋養素、前神經滋養素-3、前神經滋養素-4/5、原 NGF、前 BDNF、神經滋養素-3、神經滋養素-4/5、NGF、BDNF 等)、神經降壓素、p75、脂蛋白脂肪酶(LpL)、載脂蛋白 AV (APOA5)及/或受体相关蛋白(RAP)之間的相互作用或者抑制揀選蛋白之一或多種活性的抗揀選蛋白抗體可用於預防或治療一或多種不需要之 ALS 症狀。

【0147】 在一些實施例中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體可治療 ALS 及/或延遲 ALS 之進展。在一些實施例中，在患有 ALS 之個體中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體可调节一或多種揀選蛋白活性。在一些實施例中，該個體就 *C9orf72* 六核苷酸重複擴增而言為異型接合的。

【0148】 在一些實施例中，治療 ALS 及/或延遲 ALS 進展由腦萎縮、腦連通性、腦游離水及/或腦發炎相對於基綫之變化決定。此項技術中已知的任何方法，包括但不限於 MRI，皆可用於量測腦萎縮、腦連接性、腦游離水及/或腦發炎。在某些實施例中，使用結構 MRI 量測腦萎縮。在某些實施例中，使用擴散張量成像(DTI)量測腦游離水及/或腦發炎。

【0149】 在一些實施例中，治療 ALS 及/或延遲 ALS 進展由前顆粒蛋白、神經退化標記物、膠質活化標記物及/或 TDP-43 病理標記物相對於基線之變化決

定。在某些實施例中，使用脂肪原免疫分析法量測前顆粒蛋白。在某些實施例中，神經退化標記物包括但不限於神經絲輕鏈。神經絲輕鏈可藉由此項技術中之任何已知方法，包括但不限於來自 Quanterix 及/或 Roche Diagnostics 之分析法進行量測。在某些實施例中，神經膠質活化標記物包括但不限於 YKL-40(CHI3L)、IL-6 及/或 GFAP。GFAP 可使用此項技術中之任何已知方法，包括但不限於來自 Roche Diagnostics 之分析法進行量測。

帕金森氏病

【0150】 帕金森氏病(可稱為特發性或原發性帕金森氏症、運動不足性僵硬症候群(HRS)或震顫麻痺症)為影響運動系統控制之神經退化性腦部病症。腦中產多巴胺細胞之漸進性死亡導致帕金森氏症之主要症狀。最通常在超過 50 歲之人士中診斷帕金森氏病。在大部分人中，帕金森氏病為特發性的(無已知病因)。然而，遺傳因素亦在該疾病中起作用。

【0151】 帕金森氏病之症狀包括但不限於手、臂、腿、下頜及面部震顫、四肢及軀幹肌強硬、運動緩慢(運動遲緩)、姿勢不穩、行走困難、神經精神病問題、語言或行為改變、抑鬱、焦慮、疼痛、精神病、癡呆、幻覺及睡眠問題。

【0152】 在一些實施例中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體可治療帕金森氏病及/或延遲帕金森氏病之進展。在一些實施例中，在患有帕金森氏病之個體中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體可誘導一或多種前顆粒蛋白活性。在一些實施例中，在患有帕金森氏病之個體中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體可调节一或多種揀選蛋白活性。

多發性硬化

【0153】 多發性硬化(MS)亦可稱為瀰漫性硬化或瀰漫性腦脊髓炎。MS 為發炎疾病，其中腦及脊髓之軸突周圍之脂肪髓鞘被破壞，從而導致脫髓鞘及瘢痕形

成以及諸多體徵及症狀。參見例如www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Multiple-Sclerosis-Hope-Through-Research。

【0154】 MS之症狀包括但不限於感覺改變，諸如靈敏性喪失或酸麻；刺痛或麻木，諸如感覺遲鈍及感覺異常；肌肉無力；陣攣；肌肉痙攣；移動困難；協調及平衡困難，諸如共濟失調；語言問題，諸如發音困難，或吞嚥問題(諸如吞嚥困難)；視覺問題，諸如眼球震顫、視神經炎(包括光幻視)及復視；疲勞；急性或慢性疼痛；以及膀胱及腸道困難；不同程度之認知障礙；抑鬱或情緒不穩之情緒症狀；乌特霍夫(Uhthoff)現象，其為由於暴露於比平常環境溫度高之溫度而使現存症狀惡化；以及萊爾米特(Lhermitte)體徵，其為當彎曲頸部時沿背部向下行進之電感覺。

【0155】 在一些實施例中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體可治療多發性硬化及/或延遲多發性硬化之進展。在一些實施例中，在患有多發性硬化之個體中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體可誘導一或多種前顆粒蛋白活性。在一些實施例中，在患有多發性硬化之個體中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體可调节一或多種揀選蛋白活性。

青光眼及黃斑退化

【0156】 青光眼描述但不限於特徵為視神經受損，從而導致視力喪失及失明的一組疾病。青光眼通常由角膜下前房中之液體壓力 (=眼內壓)升高引起。青光眼導致對視覺重要之視網膜神經節細胞連續喪失。年齡相關黃斑退化通常影響老年人，並且主要引起中央視場黃斑部之視力喪失。黃斑退化引起但不限於隱結、色素性改變、視物變形症、眼出血、萎縮、視覺敏銳度下降、視力模糊、中心盲點、色覺下降及對比敏感度降低。

【0157】 不希望受理論束縛，據信投與本發明之抗揀選蛋白抗體可治療青光眼及黃斑退化及/或延遲其進展。在一些實施例中，在患有青光眼及黃斑退化之個體中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體可誘導一或多種前顆粒蛋白活性。在一些實施例中，在患有青光眼或黃斑退化之個體中，投與抗揀選蛋白抗體可調節一或多種揀選蛋白活性。

顆粒蛋白突變

【0158】 在一些實施例中，該個體就 *GRN* (*顆粒蛋白*基因)中之突變而言為異型接合的。在一些實施例中，*GRN* 中之突變為功能喪失突變。

【0159】 在一些實施例中，藉由此項技術中之任何已知方法確定 *GRN* 中突變之存在。可用於確定 *GRN* 中突變之存在之方法的非限制性實例包括 DNA 定序、DNA 雜交、聚合酶鏈反應(PCR)、多套式 PCR、巢式 PCR、即時 PCR、定量 PCR、半定量 PCR、DNA 微陣列、多重連接依賴性探針擴增、單股構象多態性分析、變性梯度凝膠電泳、異源雙鏈體分析、南方印跡法(Southern blotting)、遺傳連鎖分析(例如使用短串聯重複序列及/或可變數目之串聯重複序列)、螢光原位雜交、比較基因體雜交、等位基因特異性擴增及/或限制酶消化方法(例如限制片段長度多態性分析) (Mahdieh 等人, Iran J Pediatr(2013) 23(4):375-388)。

【0160】 在一些實施例中，藉由 DNA 定序確定 *GRN* 中突變之存在(Chang 等人, (2010) Arch Neurol 67(2):161-170)。在一些實施例中，藉由 DNA 定序及基因型分型確定 *GRN* 中突變之存在(Chang 等人, (2010) Arch Neurol 67(2):161-170)。

【0161】 在一些實施例中，低血清前顆粒蛋白預示 *GRN* 中存在突變(Schofield 等人, (2010) J Alzheimers Dis 22(3):981-4)。可如以下「PGRN 水準」部分中所論述來測定 PGRN 水準。

C9orf72 突變

【0162】 在一些實施例中，該個體就 *C9orf72* 六核苷酸重複擴增而言為異型接合的。

【0163】 在一些實施例中，藉由此項技術中之任何已知方法確定 *C9orf72* 六核苷酸重复擴增之存在。可用於確定 *C9orf72* 六核苷酸重复擴增之存在之方法的非限制性實例包括 DNA 定序、长讀段 DNA 定序、DNA 雜交、聚合酶鏈反應(PCR)、多套式 PCR、巢式 PCR、即時 PCR、定量 PCR、半定量 PCR、DNA 微陣列、南方印跡法、多重連接依賴性探針擴增、單股構象多態性分析、變性梯度凝膠電泳、異源雙鏈體分析、遺傳連鎖分析(例如使用短串聯重複序列及/或可變數目之串聯重複序列)、螢光原位雜交、比較基因體雜交、等位基因特異性擴增及/或限制酶消化方法(例如限制片段長度多態性分析) (Mahdieh 等人, Iran J Pediatr (2013) 23(4):375-388)。

【0164】 在一些實施例中，藉由 DNA 定序來確定 *C9orf72* 六核苷酸重複擴增之存在(Ebbert 等人, Mol Neurodegener (2018) 13(1):46)。在一些實施例中，藉由長閱讀定序來確定 *C9orf72* 六核苷酸重複擴增之存在(Ebbert 等人, Mol Neurodegener (2018) 13(1):46)。在一些實施例中，使用 Pacific Biosciences 定序平台或 Oxford Nanopore Technologies 定序平台來確定 *C9orf72* 六核苷酸重複擴增之存在(Ebbert 等人, Mol Neurodegener (2018)13(1):46)。在一些實施例中，使用市售測驗來確定 *C9orc72* 六核苷酸重複擴增之存在。市售測驗之非限制性實例包括來自以下之測驗：GeneDx (可在網站 www.genedx.com/wp-content/uploads/2017/06/info_sheet_C9orf72.pdf 獲得)、Fulgent (可在網站 www.fulgentgenetics.com/repeatexpansion-c9orf72 獲得)、Prevention Genetics (可在網站 www.preventiongenetics..com/testInfo.php?sel = test&val = C9orf72+Gene+Hexanucleotide+Repeat+Expansion 獲得)及/或 AthenaDiagnostics (可在網站 www.athenadiagnostics.com/view-full-cat

alog/c/c9orf72-dna-test 獲得)。

醫藥劑量

【0165】 本文中所提供之抗體(及任何其他治療劑)可藉由任何適合之手段投與，包括非經腸、肺內、鼻內、病灶內投與、腦脊髓內、顱內、脊髓內、滑膜內、鞘內、經口、局部或吸入途徑。非經腸輸注包括肌肉內、以濃注形式或藉由在一段時間內連續輸注進行經靜脈內投與、動脈內、關節內、腹膜內或皮下投與。在一些實施例中，投與為靜脈內投與。在一些實施例中，投與為經皮下的。給藥可藉由任何適合之途徑進行，例如藉由注射，諸如靜脈內或皮下注射，部分地視投與為短暫的抑或長期的而定。本文中預期各種給藥方案，包括但不限於在各個時間點單次或多次投與、濃注投與及脈衝輸注。

【0166】 本文中所提供之抗體將以與良好醫學實踐一致之方式調配、給藥及投與。此情形下考慮之因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床疾患、病症之原因、劑之遞送部位、投與方法、投與排程及醫學從業者已知的其他因素。該抗體不必但視情況與當前用於預防或治療所論述之病症的一或多種劑一起調配。該等其他藥劑之有效量視調配物中所存在之抗體之量、病症或治療之類型及以上所論述之其他因素而定。此等一般以與本文中所描述相同之劑量及投與途徑，或本文中所描述之劑量之約 1%至 99%或以憑經驗/臨床上確定適當之任何劑量及任何途徑來使用。

【0167】 在已一或多次投與抗揀選蛋白抗體之個體中，可憑經驗確定特定抗揀選蛋白抗體之劑量。給與個體遞增劑量之抗揀選蛋白抗體。為了評定抗揀選蛋白抗體之效力，可監測本發明之任何疾病、病症或疾患之臨床症狀(*例如*額顳型癡呆、阿茲海默氏病、血管性癡呆、癲癇發作、視網膜營養不良、創傷性腦損傷、脊髓損傷、長期抑鬱、動脈粥樣硬化性血管疾病及自然老化之不期望症

狀)。

【0168】 就預防或治療疾病而言，本發明之抗體(當單獨或與一或多種其他額外治療劑組合使用時)之適當劑量將視欲治療之疾病之類型、抗體之類型、疾病之嚴重程度及病程、抗體之投與係出於預防目的抑或治療目的、先前療法、患者之臨床病史及對抗體之反應以及主治醫師之判斷而定。抗體一次性或在一系列治療中適當地投與患者。

【0169】 視疾病之類型及嚴重程度而定，約 1 μg/kg 至 15 mg/kg (例如 0.1 mg/kg 至 10 mg/kg)之抗體可為投與個體之初始候選劑量，無論是例如藉由一或多次分開投與，抑或是藉由連續輸注進行。一種典型每日劑量可能在約 1 μg/kg 至 100 mg/kg 或更大之範圍內，視以上所提及之因素而定。對於在若干天或更久時間內重複投與，視疾患而定，一般將持續治療直至出現對疾病症狀之期望抑制。抗體之一個例示性劑量將處於約 15 mg/kg 至約 70 mg/kg 之範圍內。因而，可向個體投與約 15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg 或 70 mg/kg (或其任何組合)之一或多個劑量。抗體之另一例示性劑量將處於約 30 mg/kg 至約 60 mg/kg 之範圍內。因而，可向個體投與約 30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg 或 60 mg/kg (或其任何組合)之一或多個劑量。

【0170】 在一些態樣中，本發明之方法包括以至少約 30 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，該劑量為至少約 35 mg/kg、至少約 40 mg/kg、至少約 45 mg/kg、至少約 50 mg/kg、至少約 55 mg/kg 或至少約 60 mg/kg。在一些實施例中，該劑量在約 30 mg/kg 與約 60 mg/kg 之間。在一些實施例中，該劑量為約 60 mg/kg。

【0171】 該等劑量可間歇性投與，例如，每週或每三週(例如，使得該個體接

受約二至約二十或例如約六個劑量之抗體)。在某些實施例中，給藥頻率為每天三次、每天兩次、每天一次、每隔一天一次、每週一次、每兩週一次、每四週一次、每五週一次、每六週一次、每七週一次、每八週一次、每九週一次、每十週一次或每月一次、每兩個月一次、每三個月一次或更久。在一些實施例中，約每月一次投與劑量。在一些實施例中，給藥頻率等於或大於 q2w (亦即，每兩週一次或頻率低於每兩週一次投与剂量)、等於或大於 q3w、等於或大於 q4w、等於或大於 q5w、等於或大於 q6w、等於或大於 q7w 或者等於或大於 q8w。

【0172】 在一些態樣中，本發明之方法包括每四週一次或更頻繁地以至少約 30 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每兩週一次以至少約 30 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每三週一次以至少約 30 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每四週一次以至少約 30 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。

【0173】 在一些態樣中，本發明之方法包括每四週一次或更頻繁地以至少約 35 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每兩週一次以至少約 35 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每三週一次以至少約 35 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每四週一次以至少約 35 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。

【0174】 在一些態樣中，本發明之方法包括每四週一次或更頻繁地以至少約 40 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每兩週一次以至少約 40 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每三週一次以至少約 40 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋

白抗體。在一些實施例中，每四週一次以至少約 40 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。

【0175】 在一些態樣中，本發明之方法包括每四週一次或更頻繁地以至少約 45 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每兩週一次以至少約 45 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每三週一次以至少約 45 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每四週一次以至少約 45 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。

【0176】 在一些態樣中，本發明之方法包括每四週一次或更頻繁地以至少約 50 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每兩週一次以至少約 50 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每三週一次以至少約 50 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每四週一次以至少約 50 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。

【0177】 在一些態樣中，本發明之方法包括每四週一次或更頻繁地以至少約 55 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每兩週一次以至少約 55 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每三週一次以至少約 55 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每四週一次以至少約 55 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。

【0178】 在一些實施例中，每四週一次或更頻繁地以約 60 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每兩週一次以約 60 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每三週一次以

約 60 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每四週一次以約 60 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。

【0179】 在一些態樣中，本發明之方法包括每四週一次或更頻繁地以至少 30 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每兩週一次以至少 30 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每三週一次以至少 30 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每四週一次以至少 30 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。

【0180】 在一些態樣中，本發明之方法包括每四週一次或更頻繁地以至少 35 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每兩週一次以至少 35 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每三週一次以至少 35 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每四週一次以至少 35 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。

【0181】 在一些態樣中，本發明之方法包括每四週一次或更頻繁地以至少 40 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每兩週一次以至少 40 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每三週一次以至少 40 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每四週一次以至少 40 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。

【0182】 在一些態樣中，本發明之方法包括每四週一次或更頻繁地以至少 45 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每兩週一次以至少 45 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例

中，每三週一次以至少 45 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每四週一次以至少 45 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。

【0183】 在一些態樣中，本發明之方法包括每四週一次或更頻繁地以至少 50 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每兩週一次以至少 50 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每三週一次以至少 50 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每四週一次以至少 50 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。

【0184】 在一些態樣中，本發明之方法包括每四週一次或更頻繁地以至少 55 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每兩週一次以至少 55 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每三週一次以至少 55 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每四週一次以至少 55 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。

【0185】 在一些實施例中，每四週一次或更頻繁地以 60 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每兩週一次以 60 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每三週一次以 60 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，每四週一次以 60 mg/kg 之劑量經靜脈內向個體投与抗揀選蛋白抗體。

【0186】 在某些實施例中，在約 60 分鐘內經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。

【0187】 在某些實施例中，在約 60 分鐘內以至少約 30 mg/kg 之劑量經靜脉內

向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在至少 60 分鐘內以至少約 30 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在約 60 分鐘內以至少約 35 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在至少 60 分鐘內以至少約 35 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在約 60 分鐘內以至少約 40 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在至少 60 分鐘內以至少約 40 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在約 60 分鐘內以至少約 45 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在至少 60 分鐘內以至少約 45 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在約 60 分鐘內以至少約 50 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在至少 60 分鐘內以至少約 50 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在約 60 分鐘內以至少約 55 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在至少 60 分鐘內以至少約 55 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在約 60 分鐘內以約 60 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在至少 60 分鐘內以約 60 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。

【0188】 在某些實施例中，在約 60 分鐘內以至少 30 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在至少 60 分鐘內以至少 30 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在約 60 分鐘內以至少 35 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在至少 60 分鐘內以至少 35 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在約 60 分鐘內以至少 40 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投

與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在至少 60 分鐘內以至少 40 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在約 60 分鐘內以至少 45 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在至少 60 分鐘內以至少 45 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在約 60 分鐘內以至少 50 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在至少 60 分鐘內以至少 50 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在約 60 分鐘內以至少 55 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在至少 60 分鐘內以至少 55 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在約 60 分鐘內以 60 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，在至少 60 分鐘內以 60 mg/kg 之劑量經靜脉內向個體投與抗揀選蛋白抗體。

【0189】 在某些實施例中，經靜脈內向個體投與至少 2 個劑量、至少 4 個劑量、至少 6 個劑量、至少 8 個劑量、至少 10 個劑量、至少 12 個劑量、至少 14 個劑量、至少 16 個劑量、至少 18 個劑量或至少 20 個劑量之抗揀選蛋白抗體。在某些實施例中，向個體投與總計 13 個劑量之抗揀選蛋白抗體。

【0190】 在一些實施例中，治療個體持續長達至多 24 週、至多 25 週、至多 26 週、至多 27 週、至多 28 週、至多 29 週、至多 30 週、至多 31 週、至多 32 週、至多 33 週、至多 34 週、至多 35 週、至多 36 週、至多 37 週、至多 38 週、至多 39 週、至多 40 週、至多 41 週、至多 42 週、至多 43 週、至多 44 週、至多 45 週、至多 46 週、至多 47 週或至多 48 週之治療時段。在一些實施例中，治療個體持續長達至多 48 週之治療時段。在一些實施例中，治療個體持續長達 48 週之治療時段。

【0191】 在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體在治療時段之第一天及此後每四週進行。

【0192】 在一些實施例中，在治療時段期間投與抗揀選蛋白抗體總計 13 次。

【0193】 可投與初始較高負載劑量，繼之投與一或多個較低劑量。然而，其他劑量方案可能有用。藉由習用技術及分析法容易地監測此療法之進展。

PGRN 水準

【0194】 在一些態樣中，本發明之方法包括經靜脈內向個體投與抗揀選蛋白抗體，其中投與抗揀選蛋白抗體之後個體血漿中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體血漿中之 PGRN 蛋白水準高。在一些實施例中，個體血漿中之 PGRN 蛋白水準增加 1 倍對應於個體血漿中之 PGRN 蛋白水準增加 100%。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體血漿中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體血漿中之 PGRN 蛋白水準高出至少 1 倍、高出至少 1.25 倍、高出至少 1.5 倍、高出至少 1.75 倍、高出至少 2 倍、高出至少 2.25 倍、高出至少 2.5 倍、高出至少 2.75 倍或高出至少 3 倍。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體血漿中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體血漿中之 PGRN 蛋白水準高出至少 1 倍。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體血漿中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體血漿中之 PGRN 蛋白水準高出至少 2 倍。

【0195】 在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體血漿中之 PGRN 蛋白水準增加 2 倍對應於個體血漿中之 PGRN 蛋白水準與投與抗揀選蛋白抗體之前個體血漿中之 PGRN 蛋白水準相比增加 100%。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體血漿中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體血漿中之 PGRN 蛋白水準高出至少兩倍、至少三倍或至少四倍。在一些實施例中，

投與抗揀選蛋白抗體之後個體血漿中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體血漿中之 PGRN 蛋白水準高出至少兩倍。

【0196】 在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約 5 天時、約 6 天時、約 7 天時、約 8 天時、約 9 天時、約 10 天時、約 11 天時或約 12 天時，存在個體血漿中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約五天時，存在個體血漿中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約 42 天時，存在個體血漿中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約 56 天時，存在個體血漿中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。

【0197】 在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約 5 天時、約 6 天時、約 7 天時、約 8 天時、約 9 天時、約 10 天時、約 11 天時或約 12 天時，存在個體血漿中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約 28 天、35 天、42 天、49 天或 56 天時，存在個體血漿中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約五天時，存在個體血漿中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約 28 天時，存在個體血漿中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約 35 天時，存在個體血漿中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約 42 天時，存在個體血漿中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約 49 天時，存在個體血漿中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約 56 天時，存在個體血漿中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。

【0198】 在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約四十天、約 41 天或約 42 天時，投與抗揀選蛋白抗體之後個體血漿中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體血漿中之 PGRN 蛋白水準高出至少 0.25 倍、高出至少 0.3 倍、高出至少 0.35 倍、高出至少 0.4 倍、高出至少 0.45 倍、高出至少 0.5 倍、高出至少 0.55 倍、高出至少 0.6 倍、高出至少 0.65 倍、高出至少 0.7 倍、高出至少 0.75 倍、高出至少 0.8 倍、高出至少 0.85 倍、高出至少 0.9 倍、高出至少 0.95 倍、高出至少 1 倍或高出至少 1.5 倍。在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約四十天時，投與抗揀選蛋白抗體之後個體血漿中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體血漿中之 PGRN 蛋白水準高出至少 0.25 倍。

【0199】 在一些實施例中，藉由在多個時間點抽取血液來測定個體血漿中之 PGRN 蛋白水準。在某些實施例中，藉由在投與抗揀選蛋白抗體之前 8、5、3、2、1 及/或 0 天及投與抗揀選蛋白抗體之後 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、18、30、42、43、57、85 及/或 113 天抽取血液來測定個體血漿中之 PGRN 蛋白水準。在某些實施例中，藉由在投與抗揀選蛋白抗體之前 8、5、3、2、1 及/或 0 天以及投與抗揀選蛋白抗體之後 1、2、3、6、8、13、30、43、57、85 及 113 天抽取血液來測定個體血漿中之 PGRN 蛋白水準。在某些實施例中，藉由在投與抗揀選蛋白抗體之第一劑量之前至多 6 週、至多 5 週、至多 4 週、至多 3 週、至多 2 週、至多 1 週、至多 7 天、至多 6 天、至多 5 天、至多 4 天、至多 3 天、至多 2 天、至多 1 天及/或 0 天、每一次投與抗揀選蛋白抗體之當天以及投與抗揀選蛋白抗體之第一劑量之後 10 週、20 週、30 週、40 週、50 週、60 週及/或 70 週抽取血液來測定個體血漿中之 PGRN 蛋白水準。在某些實施例中，藉由在投與抗揀選蛋白抗體之第一劑量之前至多 6 週、至多 5 週、至多 4 週、至多 3 週、至多 2 週、至多 1 週、至多 7 天、至多 6 天、至多 5 天、至多 4 天、至

多 3 天、至多 2 天、至多 1 天及/或 0 天、每一次投與抗揀選蛋白抗體之當天及投與抗揀選蛋白抗體之第一劑量之後 61 週抽取血液來測定個體血漿中之 PGRN 蛋白水準。

【0200】 在一些態樣中，本發明之方法包括經靜脈內向個體投與抗揀選蛋白抗體，其中投與抗揀選蛋白抗體之後個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準高。在一些實施例中，個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準增加 1 倍對應於個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準增加 100%。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準高出至少 0.8 倍、高出至少 0.85 倍、高出至少 0.9 倍、高出至少 0.95 倍、高出至少 1 倍、或高出至少 1.2 倍。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準高出至少 0.8 倍。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準高出至少 1 倍。

【0201】 在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約 1 天時、約 2 天時、約 3 天時、約 4 天時、約 5 天時、約 6 天時、約 7 天時、約 8 天時、約 9 天時、約 10 天時、約 11 天時、約 12 天時、約 13 天時、約 14 天時、約 15 天時、約 16 天時、約 17 天時、約 18 天時、約 19 天時、約 20 天時、約 21 天時、約 22 天時、約 23 天時、約 24 天時、約 25 天時、約 26 天時、約 27 天時、約 28 天時、約 29 天時、約 30 天時、約 31 天時、約 32 天時、約 33 天時、約 34 天時、約 35 天時、約 36 天時、約 37 天時、約 38 天時、約 39 天時、約 40 天時、約 41 天時或約 42 天時，存在個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些

實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約十二天時，存在個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約 24 天時，存在個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約 56 天時，存在個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。

【0202】 在一些實施例中，個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準增加兩倍對應於個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準增加 100%。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準高出至少 2 倍、高出至少 2.5 倍、高出至少 3 倍、高出至少 3.5 倍、高出至少 4 倍、高出至少 4.5 倍、高出至少 5 倍中之任一者。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準高出至少兩倍。

【0203】 在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約 1 天時、約 2 天時、約 3 天時、約 4 天時、約 5 天時、約 6 天時、約 7 天時、約 8 天時、約 9 天時、約 10 天時、約 11 天時、約 12 天時、約 13 天時、約 14 天時、約 15 天時、約 16 天時、約 17 天時、約 18 天時、約 19 天時、約 20 天時、約 21 天時、約 22 天時、約 23 天時、約 24 天時、約 25 天時、約 26 天時、約 27 天時、約 28 天時、約 29 天時、約 30 天時、約 31 天時、約 32 天時、約 33 天時、約 34 天時、約 35 天時、約 36 天時、約 37 天時、約 38 天時、約 39 天時、約 40 天時、約 41 天時或約 42 天時，存在個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約 28 天、35 天、42 天、49 天或 56 天中之任一天時，存在個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約十二天時，存在

個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約 24 天時，存在個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約 28 天時，存在個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約 35 天時，存在個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約 42 天時，存在個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約 49 天時，存在個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約 56 天時，存在個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加。

【0204】 在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約 1 天時、約 2 天時、約 3 天時、約 4 天時、約 5 天時、約 6 天時、約 7 天時、約 8 天時、約 9 天時、約 10 天時、約 11 天時、約 12 天時、約 13 天時、約 14 天時、約 15 天時、約 16 天時、約 17 天時、約 18 天時、約 19 天時、約 20 天時、約 21 天時、約 22 天時、約 23 天時、約 24 天時、約 25 天時、約 26 天時、約 27 天時、約 28 天時、約 29 天時、約 30 天時、約 31 天時、約 32 天時、約 33 天時、約 34 天時、約 35 天時、約 36 天時、約 37 天時、約 38 天時、約 39 天時、約 40 天時、約 41 天時或約 42 天時，投與抗揀選蛋白抗體之後個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準高出至少 0.2 倍。在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約 42 天時，投與抗揀選蛋白抗體之後個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準比投與抗揀選蛋白抗體之前個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準高出至少 0.2 倍。

【0205】 在一些實施例中，藉由在多個時間點进行腰椎穿刺來測定個體腦脊

髓液中之 PGRN 蛋白水準。在某些實施例中，藉由在投與抗揀選蛋白抗體之前 8、5、3、2、1 及/或 0 天以及投與抗揀選蛋白抗體之後 1 天、30 小時、2 天、12 天、24 天及/或 42 天進行腰椎穿刺來測定個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準。在某些實施例中，藉由在投與抗揀選蛋白抗體之第一劑量之前至多 6 週、至多 5 週、至多 4 週、至多 3 週、至多 2 週、至多 1 週、至多 7 天、至多 6 天、至多 5 天、至多 4 天、至多 3 天、至多 2 天、至多 1 天及/或 0 天以及投與抗揀選蛋白抗體之第一劑量之後至少 10 週、至少 15 週、至少 20 週、至少 25 週、至少 30 週、至少 40 週、至少 50 週及/或至少 60 週進行腰椎穿刺來測定個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準。在某些實施例中，藉由在投與抗揀選蛋白抗體之第一劑量之前至多 6 週、至多 5 週、至多 4 週、至多 3 週、至多 2 週、至多 1 週、至多 7 天、至多 6 天、至多 5 天、至多 4 天、至多 3 天、至多 2 天、至多 1 天及/或 0 天以及投與抗揀選蛋白抗體之第一劑量之後第 25 時段間及第 61 時段間進行腰椎穿刺來測定個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準。

【0206】 在一些實施例中，使用此項技術中已知的任何蛋白質定量方法來測定個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準。可用於對 PGRN 蛋白進行定量之方法的非限制性實例包括 SOMASCAN 分析法(參見例如 Candia 等人,(2017) Sci Rep 7, 14248)、西方墨點法、質譜法、流式細胞術及酶聯免疫吸附 分析法(ELISA)分析。在某些實施例中，使用 ELISA 分析法測定個體腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準。

SORT1 水準

【0207】 在一些態樣中，本發明之方法包括經靜脈內向個體投與抗揀選蛋白抗體，其中投與抗揀選蛋白抗體之後個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準與投與抗揀選蛋白抗體之前個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準相比有所降低。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體外周白血球上之 SORT1

蛋白表現水準與投與抗揀選蛋白抗體之前個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準相比降低至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%或至少 80%。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準與投與抗揀選蛋白抗體之前個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準相比降低至少 50%。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準與投與抗揀選蛋白抗體之前個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準相比降低至少 70%。

【0208】 在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約 10 天或更久、11 天或更久、12 天或更久、13 天或更久、14 天或更久、15 天或更久、16 天或更久、17 天或更久、18 天或更久、19 天或更久、20 天或更久、21 天或更久、22 天或更久、23 天或更久、24 天或更久、25 天或更久、26 天或更久、27 天或更久、28 天或更久、29 天或更久、30 天或更久、31 天或更久、32 天或更久、33 天或更久、34 天或更久、35 天或更久、36 天或更久、37 天或更久、38 天或更久、39 天或更久、40 天或更久、41 天或更久、42 天或更久、43 天或更久、44 天或更久或者 45 天或更久時存在個體外周白血球上之 SORT1 表現水準降低。在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約十二天或更久時，存在個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準降低。在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後十七天或更久時，存在個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準降低。在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約四十天或更久時，存在個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準降低。

【0209】 在一些實施例中，在投與抗揀選蛋白抗體之後約 10 天或更久、11 天或更久、12 天或更久、13 天或更久、14 天或更久、15 天或更久、16 天或更久、17 天或更久、18 天或更久、19 天或更久、20 天或更久、21 天或更久、22

天或更久、23 天或更久、24 天或更久、25 天或更久、26 天或更久、27 天或更久、28 天或更久、29 天或更久、30 天或更久、31 天或更久、32 天或更久、33 天或更久、34 天或更久、35 天或更久、36 天或更久、37 天或更久、38 天或更久、39 天或更久、40 天或更久、41 天或更久、42 天或更久、43 天或更久、44 天或更久或者 45 天或更久時存在個體外周白血球上之 SORT1 表現水準降低。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約十二天或更久時，存在個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準降低。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約十七天或更久時，存在個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準降低。在一些實施例中，在最後一次投與抗揀選蛋白抗體之後約四十天或更久時，存在個體外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準降低。

【0210】 在一些態樣中，本發明之方法包括經靜脈內向個體投與抗揀選蛋白抗體，其中投與抗揀選蛋白抗體之後個體腦脊髓液中之 SORT1 蛋白水準與投與抗揀選蛋白抗體之前個體腦脊髓液中之 SORT1 蛋白水準相比有所降低。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體腦脊髓液中之 SORT1 蛋白水準與投與抗揀選蛋白抗體之前個體腦脊髓液中之 SORT1 蛋白水準相比降低至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%或至少 90%。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體腦脊髓液中之 SORT1 蛋白水準與投與抗揀選蛋白抗體之前個體腦脊髓液中之 SORT1 蛋白水準相比降低至少 50%。在一些實施例中，投與抗揀選蛋白抗體之後個體腦脊髓液中之 SORT1 蛋白水準與投與抗揀選蛋白抗體之前個體腦脊髓液中之 SORT1 蛋白水準相比降低至少 70%。

【0211】 在一些實施例中，藉由在多個時間點抽取血液來測定個體外周白血球上之 SORT1 蛋白水準。在某些實施例中，藉由在投與抗揀選蛋白抗體之前 8、

5、3、2、1 及/或 0 天及投與抗揀選蛋白抗體之後 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、18、30、42、43、57、85 及/或 113 天抽取血液來測定個體外周白血球上之 SORT1 水準。在某些實施例中，藉由在投與抗揀選蛋白抗體之前 8、5、3、2、1 及/或 0 天及投與抗揀選蛋白抗體之後 1、2、3、6、8、9、13、18、30、43、57、85 及 113 天抽取血液來測定個體外周白血球上之 SORT1 水準。在某些實施例中，藉由在投與抗揀選蛋白抗體之第一劑量之前至多 6 週、至多 5 週、至多 4 週、至多 3 週、至多 2 週、至多 1 週、至多 7 天、至多 6 天、至多 5 天、至多 4 天、至多 3 天、至多 2 天、至多 1 天及/或 0 天、每一次投與抗揀選蛋白抗體之當天及投與抗揀選蛋白抗體之第一劑量之後 10 週、20 週、30 週、40 週、50 週、60 週及/或 70 週抽取血液來測定個體外周白血球上之 SORT1 蛋白水準。在某些實施例中，藉由在投與抗揀選蛋白抗體之第一劑量之前至多 6 週、至多 5 週、至多 4 週、至多 3 週、至多 2 週、至多 1 週、至多 7 天、至多 6 天、至多 5 天、至多 4 天、至多 3 天、至多 2 天、至多 1 天及/或 0 天、每一次投與抗揀選蛋白抗體之當天及投與抗揀選蛋白抗體之第一劑量之後第 61 時段間抽取血液來測定個體外周白血球上之 SORT1 蛋白水準。

【0212】 在一些實施例中，藉由在多個時間點进行腰椎穿刺來測定個體腦脊髓液中之 SORT1 蛋白水準。在某些實施例中，藉由在投與抗揀選蛋白抗體之前 8、5、3、2、1 及/或 0 天以及投與抗揀選蛋白抗體之後 1 天、30 小時、12 天、24 天及/或 42 天進行腰椎穿刺來測定個體腦脊髓液中之 SORT1 蛋白水準。在某些實施例中，藉由在投與抗揀選蛋白抗體之第一劑量之前至多 6 週、至多 5 週、至多 4 週、至多 3 週、至多 2 週、至多 1 週、至多 7 天、至多 6 天、至多 5 天、至多 4 天、至多 3 天、至多 2 天、至多 1 天及/或 0 天以及投與抗揀選蛋白抗體之第一劑量之後至少 10 週、至少 15 週、至少 20 週、至少 25 週、至少 30 週、

至少 40 週、至少 50 週及/或至少 60 週進行腰椎穿刺來測定個體腦脊髓液中之 SORT1 蛋白水準。在某些實施例中，藉由在投與抗揀選蛋白抗體之第一劑量之前至多 6 週、至多 5 週、至多 4 週、至多 3 週、至多 2 週、至多 1 週、至多 7 天、至多 6 天、至多 5 天、至多 4 天、至多 3 天、至多 2 天、至多 1 天及/或 0 天以及投與抗揀選蛋白抗體之第一劑量之後第 25 時段間及第 61 時段間進行腰椎穿刺來測定個體腦脊髓液中之 SORT1 蛋白水準。

【0213】 在一些實施例中，使用此項技術中已知的任何蛋白質定量方法來測定個體外周白血球上之 SORT1 蛋白水準或腦脊髓液中之可溶性 SORT1 蛋白水準。可用於對 SORT1 蛋白進行定量之方法的非限制性實例包括 SOMASCAN 分析法(參見例如 Candia 等人,(2017) Sci Rep 7, 14248)、西方墨點法、質譜法、流式細胞術及酶聯免疫吸附 分析法(ELISA)分析法。在某些實施例中，使用 ELISA 分析法測定個體外周白血球上或腦脊髓液中之 SORT1 蛋白水準。在某些實施例中，使用 ELISA 分析法，利用抗揀選蛋白抗體特異性抗遺傳抗體測定個體腦脊髓液中之 SORT1 蛋白水準。

抗揀選蛋白抗體之藥物動力學

【0214】 在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體在血漿中之半衰期為約 5 天、約 6 天、約 7 天、約 8 天或約 9 天。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體在血漿中之半衰期為約 5 天。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體在血漿中之半衰期為約 8 天。

診斷用途

【0215】 本發明之分離之抗體(例如，本文中所描述之抗揀選蛋白 抗體)亦具有診斷效用。本發明因此提供使用本發明之抗體或其功能片段用於診斷目的(諸如偵測個體或來源於個體之組織樣品中之揀選蛋白)之方法。

【0216】 在一些實施例中，個體為人類。在一些實施例中，個體為罹患本發

明之疾病、病症或損傷或處於罹患本發明之疾病、病症或損傷之風險下的人類患者。在一些實施例中，該等診斷方法包括偵測諸如活檢樣本、組織或細胞之生物樣品中之揀選蛋白。使本文中所描述之抗揀選蛋白抗體與生物樣品接觸，並偵測抗原結合之抗體。舉例而言，活組織檢查樣本可用本文中所描述之抗揀選蛋白抗體染色以偵測及/或對疾病相關細胞進行定量。該偵測方法可包括抗原結合之抗體的定量。生物樣品中之抗體偵測可藉由此項技術中已知的任何方法來進行，包括免疫螢光顯微鏡術、免疫細胞化學、免疫組織化學、ELISA、FACS分析、免疫沈澱或微正電子发射斷層攝影術。在某些實施例中，例如用 ^{18}F 對抗體進行放射性標記，隨後利用微正電子發射斷層攝影術分析進行偵測。亦可藉由非侵入性技術，諸如正電子发射斷層攝影術(PET)、X 射線電腦斷層攝影術、單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)、電腦斷層攝影術(CT)及電腦軸向斷層攝影術(CAT)對個體中之抗體結合進行定量。

【0217】 在其他實施例中，本發明之分離之抗體(例如本文中所描述之抗揀選蛋白抗體)可用於偵測及/或定量例如取自臨床前疾病模型(例如非人類疾病模型)之腦樣本中之微膠質細胞。因而，本發明之分離之抗體(例如本文中所描述之抗揀選蛋白抗體)可用於評估諸如額顳型癡呆、阿茲海默氏病、血管性癡呆、癲癇發作、視網膜營養不良、動脈粥樣硬化性血管疾病、那須-哈科拉病(Nasu-Hakola disease)或多發性硬化症之神經系統疾病或損傷之模型中在治療之後的治療反應，與對照相比較。

揀選蛋白抗體

【0218】 本發明之某些態樣係關於包含一或多種改良及/或增強之功能特徵的抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，相對於如 WO2016164637 中所描述之具有重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體 S-60，本發明之抗揀選蛋白抗體包

含一或多種改良及/或增強之功能特徵。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體對揀選蛋白(例如人類揀選蛋白)之親和力高於對照抗揀選蛋白抗體(例如，對應於 S-60 之包含重鏈可變區及輕鏈可變區之對照抗揀選蛋白抗體)對揀選蛋白之親和力。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體使揀選蛋白之細胞水準(例如細胞表面水準)降低更大程度，且半最大有效濃度(EC_{50})低於對照抗體(例如，對應於 S-60 之包含重鏈可變區及輕鏈可變區之對照抗揀選蛋白抗體)。在一些實施例中，相對於具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體，本發明之抗揀選蛋白抗體改良揀選蛋白細胞表面水準之最大降低程度。在一些實施例中，相對於具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體，本發明之抗揀選蛋白抗體增加細胞外前顆粒蛋白(PGRN)之分泌。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體在更大程度上阻斷 PGRN 與揀選蛋白之結合，且半最大有效濃度(EC_{50})低於對照抗體(例如，對應於 S-60 之包含重鏈可變區及輕鏈可變區之對照抗揀選蛋白抗體)。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體相對於具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體改良對 PGRN 與揀選蛋白結合之最大阻斷程度。

【0219】 本文中亦預期具有不同 Fc 變異體之抗揀選蛋白抗體，其相對於對應於S-60之包含重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體展現一或多種改良及/或增強之功能特徵，包括降低半最大有效濃度(EC_{50})以降低揀選蛋白之細胞表面水準、改良揀選蛋白之細胞表面水準之最大降低程度、增加 PGRN 之細胞外分泌、降低半最大有效濃度(EC_{50})以阻斷PGRN與揀選蛋白結合，以及改良對PGRN與揀選蛋白結合之最大阻斷程度。

【0220】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體為人類抗體、雙特異性抗體、單株抗體、多價抗體、結合抗體或嵌合抗體。

【0221】 在一較佳實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體為單株抗體。

抗揀選蛋白抗體重鏈及輕鏈可變區

A. 重鏈 HVR

【0222】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括重鏈可變區，其包含選自 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 (如**表 11 至表 13** 中所示)之一或多個(例如一或多個、兩個或更多個或者所有三個) HVR。在一些實施例中，重鏈可變區包含 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 (如**表 11 至表 13** 中所示)。

【0223】 在一些實施例中，HVR-H1 包含 YSISSGYYWG 之序列(SEQ ID NO: 1)。在一些實施例中，HVR-H2 包含根據式 I 之序列：TIYHSGSTYYNPSLX$_1$S (SEQ ID NO: 4)，其中 X$_1$ 為 K 或 E。在一些實施例中，HVR-H2 包含選自 SEQ ID NO: 2-3 之序列。在一些實施例中，HVR-H3 包含根據式 II 之序列：ARQGSIX$_1$QGYYGMDV (SEQ ID NO: 7)。在一些實施例中，HVR-H3 包含選自 SEQ ID NO: 5-6 之序列。

【0224】 在一些實施例中，HVR-H1 包含與 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列具有至少約 90%、至少約 91%、至少約 92%、至少約 93%、至少約 94%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，HVR-H1 包含含有取代(例如相對於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列之保守取代、插入或缺失)但保留結合至揀選蛋白之能力的胺基酸序列。在某些实施例中，SEQ ID NO: 1 之 HVR-H1 胺基酸序列中多達 1 個、多達 2 個、多達 3 個、多達 4 個或多達 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在一些實施例中，HVR-H2 包含與選自 SEQ ID NO: 2-3 之胺基酸序列具有至少約 90%、至少約 91%、至少約 92%、至少約 93%、至少約 94%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一些實

施例中，HVR-H2 包含含有取代(例如相對於选自 SEQ ID NO: 2-3 之胺基酸序列之保守取代、插入或缺失)但保留結合至揀選蛋白之能力的胺基酸序列。在某些实施例中，選自 SEQ ID NO: 2-3 之 HVR-H2 胺基酸序列中多達 1 個、多達 2 個、多達 3 個、多達 4 個或多達 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在一些實施例中，HVR-H3 包含與選自 SEQ ID NO: 5-6 之胺基酸序列具有至少約 90%、至少約 91%、至少約 92%、至少約 93%、至少約 94%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，HVR-H3 包含含有取代(例如相對於选自 SEQ ID NO: 5-6 之胺基酸序列之保守取代、插入或缺失)但保留結合至揀選蛋白之能力的胺基酸序列。在某些实施例中，選自 SEQ ID NO: 5-6 之 HVR-H3 胺基酸序列中多達 1 個、多達 2 個、多達 3 個、多達 4 個或多達 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。

【0225】 在一些實施例中，重鏈可變區包括包含 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1)之序列的 HVR-H1、包含根據式 I 之序列的 HVR-H2 及包含根據式 II 之序列的 HVR-H3。

【0226】 在一些實施例中，重鏈可變區包括包含 SEQ ID NO: 1 之序列的 HVR-H1、包含選自 SEQ ID NO: 2-3 之序列的 HVR-H2 及包含選自 SEQ ID NO: 5-6 之序列的 HVR-H3。

【0227】 在一些實施例中，重鏈可變區包含抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、

S-60-19、S-60-24 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 或其任何组合(如**表 11 至表 13** 中所示)。

【0228】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括重鏈可變區，其中該重鏈可變區包括以下一或多者：(a) HVR-H1，其包含與抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之 HVR-H1 胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含與抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之 HVR-H2 胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列；及(c) HVR-H3，其包含與抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3

[N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之 HVR-H3 胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0229】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含胺基酸序列 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1) 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2) 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6)之 HVR-H3。

B. 輕鏈 HVR

【0230】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包含輕鏈可變區，其包含選自 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 (如**表 14 至表 16** 中所示)之一或多個(例如一或多個、兩個或更多個或者所有三個) HVR。在一些實施例中，輕鏈可變區包含 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 (如**表 14 至表 16** 中所示)。

【0231】 在一些實施例中，HVR-L1 包含根據式 III 之序列：RSSQX_1LLX_2SX_3GYNYLD (SEQ ID NO: 28)，其中 X_1 為 S 或 G，X_2 為 R 或 H，且 X_3 為 N、T、S、G、R、D、H、K、Q、Y、E、W、F、I、V、A、M 或 L。在一些實施例中，HVR-L1 包含選自 SEQ ID NO: 8-27 之序列。在一些實施例中，HVR-L1 包含 RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO:8)、RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ IDNO:9)、RSSQS LLRSSGYNYLD (SEQ ID NO:10)、RSSQSLLRSGGYNYLD (SEQ ID NO:11)、RSSQSLLRSRG YNYLD (SEQ ID

NO:12)、RSSQSLLRSDGYNYLD (SEQ ID NO:13)、RSSQSLLRSHGYNYLD (SEQ ID NO:14)、RSSQSLLRSKGYNYLD (SEQ ID NO:15)、RSSQSLLRSQGYNYLD (SEQ ID NO:16)、RSSQSLLRSYGYNYLD (SEQ ID NO:17)、RSSQSLLRSEGYNYLD (SEQ ID NO:18)、RSSQSLLRSWGYNYLD (SEQ ID NO:19)、RSSQSLLRSFGYNYLD (SEQ ID NO:20)、RSSQSLLRSIGYNYLD (SEQ ID NO:21)、RSSQSLLRSVGYNYLD (SEQ ID NO:22)、RSSQSLLRSAGYNYLD (SEQ ID NO:23)、RSSQSLLRSMGYNYLD (SEQ ID NO:24)、RSSQSLLRSLGYNYLD(SEQ ID NO:25)、RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO:26)或 RSSQGLLRSNGYNYLD(SEQ ID NO:27)之序列。在一特定實施例中，HVR-L1 包括 RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO:8)之序列。在另一特定實施例中，HVR-L1 包括 RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO: 9)之序列(如**表 14** 中所示)。

【0232】 在一些實施例中，HVR-L2 包含根據式 IV 之序列：LGSNRX1S (SEQ ID NO:31)，其中 X1 為 A 或 V。在一些實施例中，HVR-L2 包含選自 SEQ ID NO: 29-30 之序列。

【0233】 在一些實施例中，HVR-L3 包含根據式 V 之序列：MQQQEX1PLT (SEQ ID NO:34)，其中 X1 為 A 或 T。在一些實施例中，HVR-L3 包含選自 SEQ ID NO: 32-33 之序列。

【0234】 在一些實施例中，HVR-L1 包含與選自 SEQ ID NO: 8-27 之胺基酸序列具有至少約 90%、至少約 91%、至少約 92%、至少約 93%、至少約 94%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，HVR-L1 包含含有取代(例如相對於选自 SEQ ID NO: 8-27 之胺基酸序列之保守取代、插入或缺失)但保留結合至揀選蛋白之能

力的胺基酸序列。在某些实施例中，選自 SEQ ID NO: 8-27 之 HVR-L1 胺基酸序列中多達 1 個、多達 2 個、多達 3 個、多達 4 個或多達 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在一些實施例中，HVR-L2 包含與選自 SEQ ID NO: 29-30 之胺基酸序列具有至少約 90%、至少約 91%、至少約 92%、至少約 93%、至少約 94%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，HVR-L2 包含含有取代(例如相對於选自 SEQ ID NO: 29-30 之胺基酸序列之保守取代、插入或缺失)但保留結合至揀選蛋白之能力的胺基酸序列。在某些实施例中，選自 SEQ ID NO: 29-30 之 HVR-L2 胺基酸序列中多達 1 個、多達 2 個、多達 3 個、多達 4 個或多達 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在一些實施例中，HVR-L3 包含與選自 SEQ ID NO: 32-33 之胺基酸序列具有至少約 90%、至少約 91%、至少約 92%、至少約 93%、至少約 94%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，HVR-L3 包含含有取代(例如相對於选自 SEQ ID NO: 32-33 之胺基酸序列之保守取代、插入或缺失)但保留結合至揀選蛋白之能力的胺基酸序列。在某些实施例中，選自 SEQ ID NO: 32-33 之 HVR-L3 胺基酸序列中多達 1 個、多達 2 個、多達 3 個、多達 4 個或多達 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。

【0235】 在一些實施例中，輕鏈可變區包括包含根據式 III 之序列的 HVR-L1、包含根據式 IV 之序列的 HVR-L2 及包含根據式 V 之序列的 HVR-L3。在一些實施例中，輕鏈可變區包括包含選自 SEQ ID NO: 8-27 之序列的 HVR-L1、包含選自 SEQ ID NO: 29-30 之序列的 HVR-L2 及包含選自 SEQ ID NO: 32-33 之序列的 HVR-L3。

【0236】 在一些實施例中，輕鏈可變區包含抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、

S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19、S-60-24 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 或其任何组合(如**表 14 至表 16** 中所示)。

【0237】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括輕鏈可變區，其中該輕鏈可變區包括以下一或多者：(a) HVR-L1，其包含與抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之 HVR-L1 胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含與抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、

S-60-19 或 S-60-24 之 HVR-L2 胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列；及(c) HVR-L3，其包含與抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之 HVR-L3 胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0238】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含胺基酸序列 RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8)之 HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRAS (SEQ ID NO: 29)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32)之 HVR-L3。

【0239】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含胺基酸序列 RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO: 9)之 HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRAS (SEQ ID NO: 29)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32)之 HVR-L3。

C. 重鏈 HVR 及輕鏈 HVR

【0240】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括重鏈可變區，其包含選自 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 (如**表 11 至表 13** 中所示)之一或多個(例如

一或多個、兩個或更多個或者所有三個) HVR；及輕鏈可變區，其包含選自 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 (如**表 14 至表 16** 中所示)之一或多個(例如一或多個、兩個或更多個或者所有三個) HVR。在一些實施例中，重鏈可變區包括 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 (如**表 11 至表 13** 中所示)，且輕鏈可變區包括 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 (如**表 14 至表 16** 中所示)。

【0241】 在一些實施例中，重鏈可變區包括包含 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1)之序列的 HVR-H1、包含根據式 I 之序列的 HVR-H2 及包含根據式 II 之序列的 HVR-H3，且輕鏈可變區包括包含根據式 III 之序列的 HVR-L1、包含根據式 IV 之序列的 HVR-L2 及包含根據式 V 之序列的 HVR-L3。在一些實施例中，重鏈可變區包括包含 SEQ ID NO: 1 之序列的 HVR-H1、包含選自 SEQ ID NO: 2-3 之序列的 HVR-H2 及包含選自 SEQ ID NO: 5-6 之序列的 HVR-H3，且輕鏈可變區包括包含選自 SEQ ID NO: 8-27 之序列的 HVR-L1、包含選自 SEQ ID NO: 29-30 之序列的 HVR-L2 及包含選自 SEQ ID NO: 32-33 之序列的 HVR-L3。

【0242】 在一些態樣中，重鏈可變區包括包含 SEQ ID NO: 1 之序列的 HVR-H1、包含選自 SEQ ID NO: 2-3 之序列的 HVR-H2 及包含選自 SEQ ID NO: 5-6 之序列的 HVR-H3，且輕鏈可變區包括包含選自 SEQ ID NO: 8-27 之序列的 HVR-L1、包含選自 SEQ ID NO: 29-30 之序列的 HVR-L2 及包含 SEQ ID NO: 32 之序列的 HVR-L3。

【0243】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包含重鏈可變區，其包含抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13

[N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 或其任何組合(如**表 11 至表 13** 中所示)；及輕鏈可變區，其包含抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 或其任何组合(如**表 14 至表 16** 中所示)。

【0244】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 之重鏈可變區及包含 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 之輕鏈可變區，其中該抗體包含抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之 HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3、HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 (如**表 11 至表 16** 中所示)。

【0245】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含以下一或多者：(a) HVR-H1，其包含與抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1

[N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之 HVR-H1 胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含與抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之 HVR-H2 胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列；及(c) HVR-H3，其包含與抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之 HVR-H3 胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列；

且其中該輕鏈可變區包含以下一或多者：(a) HVR-L1，其包含與抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之 HVR-L1 胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含與抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之 HVR-L2 胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列；及(c) HVR-L3，其包含與抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之 HVR-L3 胺基酸序

列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0246】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括：重鏈可變區，該重鏈可變區包括包含胺基酸序列 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1)之 HVR-H1、包含胺基酸序列 TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2)之 HVR- H2 及包含胺基酸序列 ARQGSIQQGYYGMDV (SEQ ID NO: 5)之 HVR-H3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包括包含胺基酸序列 RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8)之 HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRAS (SEQ ID NO: 29)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32)之 HVR-L3。

【0247】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括：重鏈可變區，該重鏈可變區包括包含胺基酸序列 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1)之 HVR-H1、包含胺基酸序列 TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2)之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 ARQGSIQQGYYGMDV (SEQ ID NO: 5)之 HVR-H3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包括包含胺基酸序列 RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8)之 HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRVS (SEQ ID NO: 30)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 MQQQETPLT (SEQ ID NO: 33)之 HVR-L3。

【0248】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括：重鏈可變區，該重鏈可變區包括包含胺基酸序列 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1)之 HVR-H1、包含胺基酸序列 TIYHSGSTYYNPSLES (SEQ ID NO: 3)之 HVR- H2 及包含胺基酸序列 ARQGSIQQGYYGMDV (SEQ ID NO: 5)之 HVR-H3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包括包含胺基酸序列 RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8)之 HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRAS (SEQ ID NO: 29)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32)之 HVR-L3。

【0249】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括：重鏈可變區，該重鏈可變區包括包含胺基酸序列 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1)之 HVR-H1、包含胺基酸序列 TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2)之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6)之 HVR-H3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包括包含胺基酸序列 RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8)之 HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRAS (SEQ ID NO: 29)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32)之 HVR-L3。

【0250】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括：重鏈可變區，該重鏈可變區包括包含胺基酸序列 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1)之 HVR-H1、包含胺基酸序列 TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2)之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6)之 HVR-H3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包括包含胺基酸序列 RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO: 9)之 HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRAS (SEQ ID NO: 29)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32)之 HVR-L3。

【0251】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括：重鏈可變區，該重鏈可變區包括包含胺基酸序列 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1)之 HVR-H1、包含胺基酸序列 TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2)之 HVR- H2 及包含胺基酸序列 ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6)之 HVR-H3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包括包含胺基酸序列 RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8)之 HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRAS (SEQ ID NO: 29)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 MQQQETPLT (SEQ ID NO: 33)之 HVR-L3。

【0252】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括：重鏈可變區，該重鏈可變區包括包含胺基酸序列 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1)之 HVR-H1、包

含胺基酸序列 TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2)之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 ARQGSIQQGYYGMDV (SEQ ID NO: 5)之 HVR-H3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包括包含胺基酸序列 RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 26)之 HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRAS (SEQ ID NO: 29)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 MQQQETPLT (SEQ ID NO: 33)之 HVR-L3。

【0253】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括：重鏈可變區，該重鏈可變區包括包含胺基酸序列 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1)之 HVR-H1、包含胺基酸序列 TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2)之 HVR- H2 及包含胺基酸序列 ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6)之 HVR-H3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包括包含胺基酸序列 RSSQGLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 27)之 HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRAS (SEQ ID NO: 29)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32)之 HVR-L3。

D. 重鏈可變區

【0254】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括重鏈可變區，其包含選自 SEQ ID NO: 54-56 之胺基酸序列。在一些實施例中，重鏈可變區包含與選自 SEQ ID NO: 54-56 之胺基酸序列具有至少約 90%、至少約 91%、至少約 92%、至少約 93%、至少約 94%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，重鏈可變區包含含有取代(例如相對於选自 SEQ ID NO: 54-56 之胺基酸序列之保守取代、插入或缺失)但保留結合至揀選蛋白之能力的胺基酸序列。在某些实施例中，選自 SEQ ID NO: 54-56 之重鏈可變區胺基酸序列中多達 1 個、多達 2 個、多達 3 個、多達 4 個、多達 5 個、多達 6 個、多達 7 個、多達 8 個、多達 9 個或多達 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。

【0255】 在一些實施例中，重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列。

【0256】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或-60-24 之重鏈可變區(如**表 25** 中所示)。

【0257】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括重鏈可變區，其包括包含胺基酸序列 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1)之 HVR-H1、包含胺基酸序列 TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2)之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6)之 HVR-H3。

E. 輕鏈可變區

【0258】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括輕鏈可變區，其包含選自 SEQ ID NO: 57-80 之胺基酸序列。在一些實施例中，輕鏈可變區包含與選自 SEQ ID NO: 57-80 之胺基酸序列具有至少約 90%、至少約 91%、至少約 92%、至少約 93%、至少約 94%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，輕鏈可變區包含含有取代(例如相對於选自 SEQ ID NO: 57-80 之胺基酸序列之保守取代、插入或缺失)但保留結合至揀選蛋白之能力的胺基酸序列。在某些实施例中，選自 SEQ ID NO: 57-80 之輕鏈可變區胺基酸序列中多達 1 個、多達 2 個、多達 3 個、多達 4 個、多達 5 個、多達 6 個、多達 7 個、多達 8 個、多達 9 個或多達 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。

【0259】 在一些實施例中，輕鏈可變區包括 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列。在一些實施例中，輕鏈可變區包括 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列。

【0260】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之輕鏈可變區(如**表 26** 中所示)。

【0261】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括輕鏈可變區，其包括包含胺基酸序列 RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8)之 HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRAS (SEQ ID NO: 29)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32)之 HVR-L3。

【0262】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括輕鏈可變區，其包括包含胺基酸序列 RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO: 9)之 HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRAS (SEQ ID NO: 29)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32)之 HVR-L3。

F. 重鏈可變區及輕鏈可變區

【0263】 在一些態樣中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括：重鏈可變區，其包含選自由 SEQ ID NO: 54-56 組成之群的胺基酸序列；及/或輕鏈可變區，其包含選自由 SEQ ID NO: 57-80 組成之群的胺基酸序列。在一些實施例中，重鏈可變區包含與選自 SEQ ID NO: 54-56 之胺基酸序列具有至少約 90%、至少約 91%、至少約 92%、至少約 93%、至少約 94%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、

至少約 98%、至少約 99%或 100%一致性之胺基酸序列，且輕鏈可變區包含與選自 SEQ ID NO: 57-80 之胺基酸序列具有至少約 90%、至少約 91%、至少約 92%、至少約 93%、至少約 94%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括：重鏈可變區，其包含含有取代(例如，相對於選自 SEQ ID NO: 54-56 之胺基酸序列之保守取代、插入或缺失)之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含含有取代(例如，相對於選自 SEQ ID NO: 57-80 之胺基酸序列之保守取代、插入或缺失)但保留結合至揀選蛋白之能力的胺基酸序列。在某些實施例中，選自 SEQ ID NO: 54-56 之重鏈可變區胺基酸序列中多達 1 個、多達 2 個、多達 3 個、多達 4 個、多達 5 個、多達 6 個、多達 7 個、多達 8 個、多達 9 個或多達 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失；且選自 SEQ ID NO: 57-80 之輕鏈可變區胺基酸序列中多達 1 個、多達 2 個、多達 3 個、多達 4 個、多達 5 個、多達 6 個、多達 7 個、多達 8 個、多達 9 個或多達 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。

【0264】 在一些態樣中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括：重鏈可變區，其包含選自由 SEQ ID NO: 54-56 組成之群的胺基酸序列；及/或輕鏈可變區，其包含選自由 SEQ ID NO: 57-58、60-78 及 80 組成之群的胺基酸序列。

【0265】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體結合至揀選蛋白，其中該抗體包括包含 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列的輕鏈可變區；包含 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列的輕鏈可變區；包含 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列的輕鏈可變區；包含 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列的輕鏈可變區；包含 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID

NO: 58 之胺基酸序列的輕鏈可變區；包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列的輕鏈可變區；包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 77 之胺基酸序列的輕鏈可變區；包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列的輕鏈可變區；包含 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列的輕鏈可變區；或包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 80 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0266】 在一個態樣中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括具有 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列的重鏈可變區及具有 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0267】 在一個態樣中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括具有 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列的重鏈可變區及具有 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0268】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之重鏈可變區(如**表 25** 中所示)，及抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17

[N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之輕鏈可變區(如**表 26** 中所示)。

【0269】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含選自 SEQ ID NO: 57 及 60 之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，該抗體包含 S-60-15 [N33 (wt)]之重鏈可變區(如**表 25** 中所示)及抗體 S-60-15 [N33 (wt)]之輕鏈可變區(如**表 26** 中所示)。在一些實施例中，該抗體包含 S-60-15.1 [N33T]之重鏈可變區(如**表 25** 中所示)及抗體 S-60-15.1 [N33T]之輕鏈可變區(如**表 26** 中所示)。

例示性抗揀選蛋白抗體

【0270】 在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為抗揀選蛋白單株抗體，其包含選自 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8[N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17[N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之抗體之重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為抗揀選蛋白單株抗體，其包含選自 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之抗體之重鏈及輕鏈。

(1) S-60-10

【0271】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域包含與抗體 S-60-10 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變域包含與抗體 S-60-10 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括重鏈可變域，其包含與抗體 S-60-10 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列，其中該重鏈可變域包括抗體 S-60-10 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括輕鏈可變域，其包含與抗體 S-60-10 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變域包括抗體 S-60-10 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包含與抗體 S-60-10 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性的重鏈可變域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗揀選蛋白抗體保留結合至揀選蛋白之能力。在某些實施例中，抗體 S-60-10 之重鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列中

已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，抗體 S-60-10 之重鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 5 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以外之區域中(亦即，在 FR 區中)。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 FR 區中。視情況，該抗揀選蛋白抗體包含抗體 S-60-10 或 SEQ ID NO: 54 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包含一、二或三個選自以下之 HVR：(a)抗體 S-60-10 之 HVR-H1 胺基酸序列；(b)抗體 S-60-10 之 HVR-H2 胺基酸序列；及(c)抗體 S-60-10 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括與抗體 S-60-10 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性的輕鏈可變域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗揀選蛋白抗體保留結合至揀選蛋白之能力。在某些實施例中，抗體 S-60-10 之輕鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，抗體 S-60-10 之輕鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 5 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以外之區域中(亦即，在 FR 區中)。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 FR 區中。視情況，該抗揀選蛋白抗體包含抗體 S-60-10 或 SEQ ID NO: 57 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包含一、二或三個選自以下之 HVR：(a)抗體 S-60-10 之 HVR-L1 胺基酸序列；(b)抗體 S-60-10 之 HVR-L2 胺基酸序列；及(c)抗體 S-60-10 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0272】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 86

或 SEQ ID NO: 87 之胺基酸序列的重鏈。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 86 或 SEQ ID NO: 87 之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列的輕鏈。

(2) S-60-11

【0273】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域包含與抗體 S-60-11 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變域包含與抗體 S-60-11 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括重鏈可變域，其包含與抗體 S-60-11 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列，其中該重鏈可變域包括抗體 S-60-11 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括輕鏈可變域，其包含與抗體 S-60-11 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變域包括抗體 S-60-11 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包含與抗體 S-60-11 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ

ID NO: 54 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性的重鏈可變域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗揀選蛋白抗體保留結合至揀選蛋白之能力。在某些實施例中，抗體 S-60-11 之重鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，抗體 S-60-11 之重鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 5 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以外之區域中(亦即，在 FR 區中)。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 FR 區中。視情況，該抗揀選蛋白抗體包含抗體 S-60-11 或 SEQ ID NO: 54 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包含一、二或三個選自以下之 HVR：(a)抗體 S-60-11 之 HVR-H1 胺基酸序列；(b)抗體 S-60-11 之 HVR-H2 胺基酸序列；及(c)抗體 S-60-11 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括與抗體 S-60-11 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性的輕鏈可變域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗揀選蛋白抗體保留結合至揀選蛋白之能力。在某些實施例中，抗體 S-60-11 之輕鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，抗體 S-60-11 之輕鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 5 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以外之區域中(亦即，在 FR 區中)。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 FR

區中。視情況，該抗揀選蛋白抗體包含抗體 S-60-11 或 SEQ ID NO: 58 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包含一、二或三個選自以下之 HVR：(a)抗體 S-60-11 之 HVR-L1 胺基酸序列；(b)抗體 S-60-11 之 HVR-L2 胺基酸序列；及(c)抗體 S-60-11 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0274】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 86 或 SEQ ID NO: 87 之胺基酸序列的重鏈。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 93 之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 86 或 SEQ ID NO: 87 之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 93 之胺基酸序列的輕鏈。

(3) S-60-12

【0275】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域包含與抗體 S-60-12 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變域包含與抗體 S-60-12 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括重鏈可變域，其包含與抗體 S-60-12 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列，其中該重鏈可變域包括抗體 S-60-12 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括輕鏈可變域，其包

含與抗體 S-60-12 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變域包括抗體 S-60-12 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包含與抗體 S-60-12 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性的重鏈可變域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗揀選蛋白抗體保留結合至揀選蛋白之能力。在某些實施例中，抗體 S-60-12 之重鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，抗體 S-60-12 之重鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 5 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以外之區域中(亦即，在 FR 區中)。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 FR 區中。視情況，該抗揀選蛋白抗體包含抗體 S-60-12 或 SEQ ID NO: 54 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包含一、二或三個選自以下之 HVR：(a)抗體 S-60-12 之 HVR-H1 胺基酸序列；(b)抗體 S-60-12 之 HVR-H2 胺基酸序列；及(c)抗體 S-60-12 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括與抗體 S-60-12 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性的輕鏈可變域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗揀選蛋白抗體保留結合至揀選蛋白之能力。在某些實施例

中，抗體 S-60-12 之輕鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，抗體 S-60-12 之輕鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 5 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以外之區域中(亦即，在 FR 區中)。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 FR 區中。視情況，該抗揀選蛋白抗體包含抗體 S-60-12 或 SEQ ID NO: 59 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包含一、二或三個選自以下之 HVR：(a)抗體 S-60-12 之 HVR-L1 胺基酸序列；(b)抗體 S-60-12 之 HVR-L2 胺基酸序列；及(c)抗體 S-60-12 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0276】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 86 或 SEQ ID NO: 87 之胺基酸序列的重鏈。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 94 之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 86 或 SEQ ID NO: 87 之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 94 之胺基酸序列的輕鏈。

(4) S-60-13

【0277】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域包含與抗體 S-60-13 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變域包含與抗體 S-60-13 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括

重鏈可變域,其包含與抗體 S-60-13 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列，其中該重鏈可變域包括抗體 S-60-13 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括輕鏈可變域，其包含與抗體 S-60-13 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變域包括抗體 S-60-13 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中,該抗揀選蛋白抗體包含與抗體 S-60-13 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性的重鏈可變域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗揀選蛋白抗體保留結合至揀選蛋白之能力。在某些實施例中，抗體 S-60-13 之重鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，抗體 S-60-13 之重鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 5 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以外之區域中(亦即，在 FR 區中)。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 FR 區中。視情況，該抗揀選蛋白抗體包含抗體 S-60-13 或 SEQ ID NO: 55 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包含一、二或三個選自以下之 HVR：(a)抗體 S-60-13 之 HVR-H1 胺基酸序列；(b)抗體 S-60-13 之 HVR-H2 胺基酸序列；及(c)抗體 S-60-13 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本發

明之抗揀選蛋白抗體包括與抗體 S-60-13 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性的輕鏈可變域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗揀選蛋白抗體保留結合至揀選蛋白之能力。在某些實施例中，抗體 S-60-13 之輕鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，抗體 S-60-13 之輕鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 5 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以外之區域中(亦即，在 FR 區中)。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 FR 區中。視情況，該抗揀選蛋白抗體包含抗體 S-60-13 或 SEQ ID NO: 57 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包含一、二或三個選自以下之 HVR：(a)抗體 S-60-13 之 HVR-L1 胺基酸序列；(b)抗體 S-60-13 之 HVR-L2 胺基酸序列；及(c)抗體 S-60-13 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0278】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 88 或 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的重鏈。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 88 或 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列的輕鏈。

(5) S-60-14

【0279】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域包含與抗體 S-60-14 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變域包含與抗體 S-60-14 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括重鏈可變域，其包含與抗體 S-60-14 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列，其中該重鏈可變域包括抗體 S-60-14 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括輕鏈可變域，其包含與抗體 S-60-14 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變域包括抗體 S-60-14 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包含與抗體 S-60-14 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性的重鏈可變域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗揀選蛋白抗體保留結合至揀選蛋白之能力。在某些實施例中，抗體 S-60-14 之重鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，抗體 S-60-14 之重鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 5 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以

外之區域中(亦即，在 FR 區中)。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 FR 區中。視情況，該抗揀選蛋白抗體包含抗體 S-60-14 或 SEQ ID NO: 55 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包含一、二或三個選自以下之 HVR：(a)抗體 S-60-14 之 HVR-H1 胺基酸序列；(b)抗體 S-60-14 之 HVR-H2 胺基酸序列；及(c)抗體 S-60-14 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括與抗體 S-60-14 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性的輕鏈可變域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗揀選蛋白抗體保留結合至揀選蛋白之能力。在某些實施例中，抗體 S-60-14 之輕鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，抗體 S-60-14 之輕鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 5 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以外之區域中(亦即，在 FR 區中)。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 FR 區中。視情況，該抗揀選蛋白抗體包含抗體 S-60-14 或 SEQ ID NO: 58 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包含一、二或三個選自以下之 HVR：(a)抗體 S-60-14 之 HVR-L1 胺基酸序列；(b)抗體 S-60-14 之 HVR-L2 胺基酸序列；及(c)抗體 S-60-14 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0280】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 88 或 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的重鏈。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 93 之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 88 或 SEQ ID NO: 89 之胺基酸序列的重鏈

及包含 SEQ ID NO: 93 之胺基酸序列的輕鏈。

(6) S-60-15

【0281】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域包含與抗體 S-60-15 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變域包含與抗體 S-60-15 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括重鏈可變域，其包含與抗體 S-60-15 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列，其中該重鏈可變域包括抗體 S-60-15 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括輕鏈可變域，其包含與抗體 S-60-15 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變域包括抗體 S-60-15 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包含與抗體 S-60-15 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性的重鏈可變域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺

失)，但包含該序列之抗揀選蛋白抗體保留結合至揀選蛋白之能力。在某些實施例中，抗體 S-60-15 之重鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，抗體 S-60-15 之重鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 5 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以外之區域中(亦即，在 FR 區中)。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 FR 區中。視情況，該抗揀選蛋白抗體包含抗體 S-60-15 或 SEQ ID NO: 56 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包含一、二或三個選自以下之 HVR：(a)抗體 S-60-15 之 HVR-H1 胺基酸序列；(b)抗體 S-60-15 之 HVR-H2 胺基酸序列；及(c)抗體 S-60-15 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括與抗體 S-60-15 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性的輕鏈可變域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗揀選蛋白抗體保留結合至揀選蛋白之能力。在某些實施例中，抗體 S-60-15 之輕鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，抗體 S-60-15 之輕鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 5 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以外之區域中(亦即，在 FR 區中)。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 FR 區中。視情況，該抗揀選蛋白抗體包含抗體 S-60-15 或 SEQ ID NO: 57 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包含一、二或三個選自以下之 HVR：(a)抗體 S-60-15 之 HVR-L1 胺基酸序列；(b)抗體 S-60-15 之 HVR-L2

胺基酸序列；及(c)抗體 S-60-15 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0282】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 90 或 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的重鏈。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 90 或 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列的輕鏈。

(7) S-60-15.1

【0283】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域包含與抗體 S-60-15.1 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變域包含與抗體 S-60-15.1 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括重鏈可變域，其包含與抗體 S-60-15.1 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列，其中該重鏈可變域包括抗體 S-60-15.1 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括輕鏈可變域，其包含與抗體 S-60-15.1 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列，其中該

輕鏈可變域包括抗體 S-60-15.1 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包含與抗體 S-60-15.1 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性的重鏈可變域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗揀選蛋白抗體保留結合至揀選蛋白之能力。在某些實施例中，抗體 S-60-15.1 之重鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，抗體 S-60-15.1 之重鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 5 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以外之區域中(亦即，在 FR 區中)。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 FR 區中。視情況，該抗揀選蛋白抗體包含抗體 S-60-15.1 或 SEQ ID NO: 56 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包含一、二或三個選自以下之 HVR：(a)抗體 S-60-15.1 之 HVR-H1 胺基酸序列；(b)抗體 S-60-15.1 之 HVR-H2 胺基酸序列；及(c)抗體 S-60-15.1 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括與抗體 S-60-15.1 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性的輕鏈可變域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗揀選蛋白抗體保留結合至揀選蛋白之能力。在某些實施例中，抗體 S-60-15.1 之輕鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，抗體 S-60-15.1 之輕鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 60 之胺基

酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 5 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以外之區域中(亦即，在 FR 區中)。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 FR 區中。視情況，該抗揀選蛋白抗體包含抗體 S-60-15.1 或 SEQ ID NO: 60 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包含一、二或三個選自以下之 HVR：(a)抗體 S-60-15.1 之 HVR-L1 胺基酸序列；(b)抗體 S-60-15.1 之 HVR-L2 胺基酸序列；及(c)抗體 S-60-15.1 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0284】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 90 或 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的重鏈。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 90 或 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列的輕鏈。

(8) S-60-16

【0285】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域包含與抗體 S-60-16 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變域包含與抗體 S-60-16 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 77 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括重鏈可變域，其包含與抗體 S-60-16 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列，其中該重鏈可變域包括抗體 S-60-16 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括輕鏈可變域，其包含與抗體 S-60-16 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 77 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變域包括抗體 S-60-16 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包含與抗體 S-60-16 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性的重鏈可變域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗揀選蛋白抗體保留結合至揀選蛋白之能力。在某些實施例中，抗體 S-60-16 之重鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，抗體 S-60-16 之重鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 5 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以外之區域中(亦即，在 FR 區中)。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 FR 區中。視情況，該抗揀選蛋白抗體包含抗體 S-60-16 或 SEQ ID NO: 56 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包含一、二或三個選自以下之 HVR：(a)抗體 S-60-16 之 HVR-H1 胺基酸序列；(b)抗體 S-60-16 之 HVR-H2 胺基酸序列；及(c)抗體 S-60-16 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括與抗體 S-60-16 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 77 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性的輕鏈可變域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗揀選蛋白抗體保留結合至揀選蛋白之能力。在某些實施例中，抗體 S-60-16 之輕鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 77 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，抗體 S-60-16 之輕鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 77 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 5 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以外之區域中(亦即，在 FR 區中)。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 FR 區中。視情況，該抗揀選蛋白抗體包含抗體 S-60-16 或 SEQ ID NO: 77 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包含一、二或三個選自以下之 HVR：(a)抗體 S-60-16 之 HVR-L1 胺基酸序列；(b)抗體 S-60-16 之 HVR-L2 胺基酸序列；及(c)抗體 S-60-16 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0286】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 90 或 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的重鏈。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 90 或 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列的輕鏈。

(9) S-60-18

【0287】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域包含與抗體 S-60-18 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變域包含與抗體 S-60-18 之輕鏈可變域胺基

酸序列或與 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括重鏈可變域，其包含與抗體 S-60-18 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列，其中該重鏈可變域包括抗體 S-60-18 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括輕鏈可變域，其包含與抗體 S-60-18 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變域包括抗體 S-60-18 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包含與抗體 S-60-18 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性的重鏈可變域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗揀選蛋白抗體保留結合至揀選蛋白之能力。在某些實施例中，抗體 S-60-18 之重鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，抗體 S-60-18 之重鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 5 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以外之區域中(亦即，在 FR 區中)。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 FR 區中。視情況，該抗揀選蛋白抗體包含抗體 S-60-18 或 SEQ ID NO: 56 之 VH 序

列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包含一、二或三個選自以下之 HVR：(a)抗體 S-60-18 之 HVR-H1 胺基酸序列；(b)抗體 S-60-18 之 HVR-H2 胺基酸序列；及(c)抗體 S-60-18 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括與抗體 S-60-18 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性的輕鏈可變域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗揀選蛋白抗體保留結合至揀選蛋白之能力。在某些實施例中，抗體 S-60-18 之輕鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，抗體 S-60-18 之輕鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 5 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以外之區域中(亦即，在 FR 區中)。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 FR 區中。視情況，該抗揀選蛋白抗體包含抗體 S-60-18 或 SEQ ID NO: 78 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包含一、二或三個選自以下之 HVR：(a)抗體 S-60-18 之 HVR-L1 胺基酸序列；(b)抗體 S-60-18 之 HVR-L2 胺基酸序列；及(c)抗體 S-60-18 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0288】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 90 或 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的重鏈。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 90 或 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列的輕鏈。

(10) S-60-19

【0289】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域包含與抗體 S-60-19 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變域包含與抗體 S-60-19 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括重鏈可變域，其包含與抗體 S-60-19 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列，其中該重鏈可變域包括抗體 S-60-19 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括輕鏈可變域，其包含與抗體 S-60-19 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變域包括抗體 S-60-19 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包含與抗體 S-60-19 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性的重鏈可變域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗揀選蛋白抗體保留結合至揀選蛋白之能力。在某些實施例中，抗體 S-60-19 之重鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列中

已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，抗體 S-60-19 之重鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 5 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以外之區域中(亦即，在 FR 區中)。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 FR 區中。視情況，該抗揀選蛋白抗體包含抗體 S-60-19 或 SEQ ID NO: 54 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包含一、二或三個選自以下之 HVR：(a)抗體 S-60-19 之 HVR-H1 胺基酸序列；(b)抗體 S-60-19 之 HVR-H2 胺基酸序列；及(c)抗體 S-60-19 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括與抗體 S-60-19 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性的輕鏈可變域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗揀選蛋白抗體保留結合至揀選蛋白之能力。在某些實施例中，抗體 S-60-19 之輕鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，抗體 S-60-19 之輕鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 5 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以外之區域中(亦即，在 FR 區中)。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 FR 區中。視情況，該抗揀選蛋白抗體包含抗體 S-60-19 或 SEQ ID NO: 79 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包含一、二或三個選自以下之 HVR：(a)抗體 S-60-19 之 HVR-L1 胺基酸序列；(b)抗體 S-60-19 之 HVR-L2 胺基酸序列；及(c)抗體 S-60-19 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0290】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 86

或 SEQ ID NO: 87 之胺基酸序列的重鏈。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 86 或 SEQ ID NO: 87 之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列的輕鏈。

(11) S-60-24

【0291】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域包含與抗體 S-60-24 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變域包含與抗體 S-60-24 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 80 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括重鏈可變域，其包含與抗體 S-60-24 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列，其中該重鏈可變域包括抗體 S-60-24 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括輕鏈可變域，其包含與抗體 S-60-24 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 80 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變域包括抗體 S-60-24 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體包含與抗體 S-60-24 之重鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ

ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性的重鏈可變域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗揀選蛋白抗體保留結合至揀選蛋白之能力。在某些實施例中，抗體 S-60-24 之重鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，抗體 S-60-24 之重鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 5 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以外之區域中(亦即，在 FR 區中)。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 FR 區中。視情況，該抗揀選蛋白抗體包含抗體 S-60-24 或 SEQ ID NO: 56 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包含一、二或三個選自以下之 HVR：(a)抗體 S-60-24 之 HVR-H1 胺基酸序列；(b)抗體 S-60-24 之 HVR-H2 胺基酸序列；及(c)抗體 S-60-24 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括與抗體 S-60-24 之輕鏈可變域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 80 之胺基酸序列具有至少 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%、至少 99%或 100%一致性的輕鏈可變域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗揀選蛋白抗體保留結合至揀選蛋白之能力。在某些實施例中，抗體 S-60-24 之輕鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 80 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，抗體 S-60-24 之輕鏈可變域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 80 之胺基酸序列中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 5 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以外之區域中(亦即，在 FR 區中)。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 FR

區中。視情況，該抗揀選蛋白抗體包含抗體 S-60-24 或 SEQ ID NO: 80 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包含一、二或三個選自以下之 HVR：(a)抗體 S-60-24 之 HVR-L1 胺基酸序列；(b)抗體 S-60-24 之 HVR-L2 胺基酸序列；及(c)抗體 S-60-24 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0292】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 90 或 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的重鏈。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含 SEQ ID NO: 90 或 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列的輕鏈。

【0293】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體與包含選自由 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 及 S-60-24 組成之群的抗體之重鏈可變域及輕鏈可變域的抗體結合基本上相同的揀選蛋白抗原決定基。

【0294】 在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為抗揀選蛋白單株抗體 S-60-10。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其與 S-60-10 結合基本相同之揀選蛋白抗原決定基。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-10 之重鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-10 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-10 之重鏈可變區及輕鏈可變區。

【0295】 在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為抗揀選蛋白單株抗體 S-60-11。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其與 S-60-11 結合基本相同之揀選蛋白抗原決定基。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-11 之重鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之

抗體，其包含單株抗體 S-60-11 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-11 之重鏈可變區及輕鏈可變區。

【0296】 在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為抗揀選蛋白單株抗體 S-60-12。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其與 S-60-12 結合基本相同之揀選蛋白抗原決定基。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-12 之重鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-12 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-12 之重鏈可變區及輕鏈可變區。

【0297】 在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為抗揀選蛋白單株抗體 S-60-13。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其與 S-60-13 結合基本相同之揀選蛋白抗原決定基。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-13 之重鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-13 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-13 之重鏈可變區及輕鏈可變區。

【0298】 在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為抗揀選蛋白單株抗體 S-60-14。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其與 S-60-14 結合基本相同之揀選蛋白抗原決定基。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-14 之重鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-14 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-14 之重鏈可變區及輕鏈可變區。

【0299】 在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為抗揀選蛋白單株抗體 S-60-15。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其與 S-60-15 結合基本相同之揀選蛋白抗原決定基。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包

含單株抗體 S-60-15 之重鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-15 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-15 之重鏈可變區及輕鏈可變區。

【0300】 在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為抗揀選蛋白單株抗體 S-60-15.1。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其與 S-60-15.1 結合基本上相同之揀選蛋白抗原決定基。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-15.1 之重鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-15.1 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-15.1 之重鏈可變區及輕鏈可變區。

【0301】 在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為抗揀選蛋白單株抗體 S-60-16。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其與 S-60-16 結合基本相同之揀選蛋白抗原決定基。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-16 之重鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-16 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-16 之重鏈可變區及輕鏈可變區。

【0302】 在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為抗揀選蛋白單株抗體 S-60-18。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其與 S-60-18 結合基本相同之揀選蛋白抗原決定基。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-18 之重鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-18 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-18 之重鏈可變區及輕鏈可變區。

【0303】 在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為抗揀選蛋白單株抗體 S-60-19。

在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其與 S-60-19 結合基本相同之揀選蛋白抗原決定基。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-19 之重鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-19 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-19 之重鏈可變區及輕鏈可變區。

【0304】 在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為抗揀選蛋白單株抗體 S-60-24。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其與 S-60-24 結合基本相同之揀選蛋白抗原決定基。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-24 之重鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-24 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體為分離之抗體，其包含單株抗體 S-60-24 之重鏈可變區及輕鏈可變區。

【0305】 在某些實施例中，抗揀選蛋白抗體為拮抗劑抗體。在某些實施例中，抗揀選蛋白抗體為促效劑抗體。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體屬於 IgG 類、IgM 類或 IgA 類。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體屬於 IgG 類且具有 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 同型。

【0306】 可藉由此項技術中已知的各種分析法來鑑定、篩檢及/或表徵其他抗揀選蛋白抗體(例如特異性結合至本發明之揀選蛋白之抗體)之物理/化學特性及/或生物活性。

【0307】 本發明之某些態樣係關於兩種或更多種抗揀選蛋白抗體之使用，與使用相應單一抗揀選蛋白抗體相比，該兩種或更多種抗揀選蛋白抗體在一起使用時展現加和或協同效應。

【0308】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體為結合至人類揀選蛋白之抗體片段。

【0309】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體為結合至一或多種人類蛋白質之抗體片段，該一或多種人類蛋白質係選自由人類揀選蛋白、人類揀選蛋白之天然存在之變異體及人類揀選蛋白之疾病變異體組成之群。

【0310】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體為抗體片段，其中該抗體片段為 Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')2、Fv 或 scFv 片段。

抗體構架

【0311】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括重鏈可變區，其包含選自 VH FR1、VH FR2、VH FR3 及 VH FR4 (如**表 17 至表 20** 中所示)之一或多個(例如一或多個、兩個或更多個、三個或更多個或者所有四個)構架區。在一些實施例中，VH FR1 包含 QVQLQESGPGLVKPSETLSL TCAVSG (SEQ ID NO: 35)之序列。在一些實施例中，VH FR2 包含 WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 36)之序列。在一些實施例中，VH FR3 包含根據式 VI 之序列：X_1VTISVDTSKNQFSLX_2LSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO: 39)，其中 X_1 為 Q 或 R，且 X_2 為 E 或 K。在一些實施例中，VH FR3 包含選自由 SEQ ID NO: 37-38 組成之群的序列。在一些實施例中，VH FR4 包含 WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 40)之序列。在一些實施例中，抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包括包含 SEQ ID NO: 35 之序列的 VH FR1、包含 SEQ ID NO: 36 之序列的 VH FR2、根據式 VI 之 VH FR3 及包含 SEQ ID NO: 40 之序列的 VH FR4。

【0312】 在一些實施例中，抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包括包含 SEQ ID NO: 35 之序列的 VH FR1、包含 SEQ ID NO: 36 之序列的 VH FR2、包含選自 SEQ ID NO: 37-38 之序列的 VH FR3 及包含 SEQ ID NO: 40 之序列的 VH FR4。

【0313】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包含包括抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、

S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之 VH FR1、VH FR2、VH FR3 及 VH FR4 (如**表 17 至表 20** 中所示)的重鏈可變區。

【0314】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括輕鏈可變區，其包含選自 VL FR1、VL FR2、VL FR3 及 VL FR4 (如**表 21 至表 24** 中所示)之一或多個(例如一或多個、兩個或更多個、三個或更多個或者所有四個)構架區。在一些實施例中，VL FR1 包含根據式 VII 之序列：DIVMTQSPLSLPVTPGX_1X_2ASISC (SEQ ID NO: 44)，其中 X_1 為 E 或 G，且 X_2 為 P 或 S。在一些實施例中，VL FR1 包含選自由 SEQ ID NO: 41-43 組成之群的序列。在一些實施例中，VL FR2 包含根據式 VIII 之序列：WYLQKPGQX_1PQLLIY (SEQ ID NO: 47)，其中 X_1 為 S 或 P。在一些實施例中，VL FR2 包含選自由 SEQ ID NO: 45-46 組成之群的序列。在一些實施例中，VL FR3 包含根據式 IX 之序列：GVPDRX_1SGSGSGTDFTLKISRX_2EAEDVGX_3YYC (SEQ ID NO: 52)，其中 X_1 為 F 或 L，X_2 為 A 或 V，且 X_3 為 V 或 A。在一些實施例中，VL FR3 包含選自由 SEQ ID NO: 48-51 組成之群的序列。在一些實施例中，VL FR4 包含 FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 53)之序列。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包括包含根據式 VII 之序列的 VL FR1、包含根據式 VIII 之序列的 VL FR2、包含根據式 IX 之序列的 VL FR3 及包含 SEQ ID NO: 53 之序列的 VL FR4。

【0315】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包括包含選自 SEQ ID NO: 41-43 之序列的 VL FR1、包含選自 SEQ ID

NO: 45-46 之序列的 VL FR2、包含選自 SEQ ID NO: 48-51 之序列的 VL FR3 及包含 SEQ ID NO: 53 之序列的 VL FR4。

【0316】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括包含抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之 VLFR1、VL FR2、VL FR3 及 VL FR4 (如**表 21 至表 24** 中所示)的輕鏈可變區。

【0317】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括：重鏈可變區，其包含選自 VH FR1、VH FR2、VH FR3 及 VH FR4 (如**表 17 至表 20** 中所示)之一或多個(例如一或多個、兩個或更多個、三個或更多個或者所有四個)構架區；及輕鏈可變區，其包含選自 VL FR1、VL FR2、VL FR3 及 VL FR4 (如**表 21 至表 24** 中所示)之一或多個(例如一或多個、兩個或更多個、三個或更多個或者所有四個)構架區。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括重鏈可變區，其包括

【0318】 包含 SEQ ID NO: 35 之序列的 VH FR1、包含 SEQ ID NO: 36 之序列的 VH FR2、根據式 VI 之 VH FR3 及包含 SEQ ID NO: 40 之序列的 VH FR4；及輕鏈可變區，其包括根據式 VII 之序列的 VL FR1、根據式 VIII 之序列的 VL FR2、根據式 IX 之序列的 VL FR3 及包含 SEQ ID: 53 之序列的 VL FR4。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括：重鏈可變區，其包括包含 SEQ ID NO: 35 之序列的 VH FR1、包含 SEQ ID NO: 36 之序列的 VH FR2、包含選自 SEQ ID NO:

37-38 之序列的 VH FR3 及包含 SEQ ID NO: 40 之序列的 VH FR4；及輕鏈可變區，其包括包含選自 SEQ ID NO: 41-43 之序列的 VL FR1、包含選自 SEQ ID NO: 45-46 之序列的 VL FR2、包含選自 SEQ ID NO: 48-51 之序列的 VL FR3 及包含 SEQ ID NO: 53 之序列的 VL FR4。

【0319】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體包括重鏈可變區，其包括抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2[N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之 VH FR1、VH FR2、VH FR3 及 VH FR4 (如**表 17 至表 20** 中所示)；及輕鏈可變區，其包括抗體 S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-13、S-60-14、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-19 或 S-60-24 之 VL FR1、VL FR2、VL FR3 及 VL FR4 (如**表 21 至表 24** 中所示)。

抗揀選蛋白抗體活性

【0320】 在該等抗揀選蛋白抗體中任一者之某些態樣中，本發明之抗揀選蛋白抗體可抑制揀選蛋白之一或多種活性，包括但不限於降低揀選蛋白之細胞水準(例如，揀選蛋白之細胞表面水準、揀選蛋白之細胞內水準及/或揀選蛋白之總

水準)；增加前顆粒蛋白水準(例如，前顆粒蛋白之細胞外水準及/或前顆粒蛋白之細胞水準)；以及抑制前顆粒蛋白與揀選蛋白之間的相互作用(例如結合)。如本文中所預期，本發明之抗揀選蛋白抗體可抑制揀選蛋白之其他活性，包括但不限於抑制與本發明之前神經滋養素(前神經滋養素-3、前神經滋養素-4/5、原NGF、前 BDNF 等)、本發明之神經滋養素(神經滋養素-3、神經滋養素-4/5、NGF、BDNF 等)、神經降壓素、p75、揀選蛋白前肽(Sort-pro)、澱粉樣前體蛋白(APP)、Aβ 肽、脂蛋白脂肪酶(LpL)、載脂蛋白 AV (APOA5)、載脂蛋白 E(APOE)及/或受體相關蛋白(RAP)中之一或多者的相互作用(例如結合)、減少 PCSK9 分泌、減少 β 澱粉樣肽之產生。

【0321】 在某些實施例中，本發明提供一種抗揀選蛋白抗體，其中(a)該抗揀選蛋白抗體增加前顆粒蛋白之細胞外水準、降低揀選蛋白之細胞水準、抑制揀選蛋白與前顆粒蛋白之間的相互作用或其任何組合；(b)該抗揀選蛋白抗體降低揀選蛋白之細胞表面水準、增加前顆粒蛋白之細胞外水準、抑制揀選蛋白與前顆粒蛋白之間的相互作用或其任何組合；(c)該抗揀選蛋白抗體降低揀選蛋白之細胞表面水準、降低揀選蛋白之細胞內水準、降低揀選蛋白之總水準或其任何組合；(d)該抗揀選蛋白抗體誘導揀選蛋白降解、揀選蛋白裂解、揀選蛋白內在化、揀選蛋白下調或其任何組合；(e)該抗揀選蛋白抗體降低揀選蛋白之細胞水準且抑制揀選蛋白與前顆粒蛋白之間的相互作用；(f)該抗揀選蛋白抗體降低揀選蛋白之細胞水準且增加前顆粒蛋白之細胞水準；及/或(g)該抗揀選蛋白抗體增加前顆粒蛋白之有效濃度。

【0322】 在某些實施例中，本發明提供一種抗揀選蛋白抗體，其中該抗揀選蛋白抗體降低揀選蛋白之細胞表面水準、增加前顆粒蛋白之細胞外水準、抑制揀選蛋白與前顆粒蛋白之間的相互作用或其任何組合。

【0323】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體(a)降低揀選蛋白之細胞表面水準，半最大有效濃度(EC_{50})低於 150 pM，如藉由流式細胞術所量測；(b)降低揀選蛋白之細胞表面水準，相對於對照物，在 1.25 nM IgG 下降低超過約 50%、在 0.63 nM IgG 下降低超過約 80%或在 150 nM IgG 下降低超過約 69%，如藉由流式細胞術所量測；增加前顆粒蛋白分泌，在 0.63 nM IgG 下相對於對照物增加超過約 1.13 倍或在 50 nM IgG 下相對於對照物增加超過約 1.22 倍，如藉由標準 ELISA 所量測；阻斷前顆粒蛋白與揀選蛋白之結合，半最大有效濃度(EC_{50})低於 0.325 nM，如藉由流式細胞術所量測；(e)阻斷前顆粒蛋白與揀選蛋白之結合，相對於對照物，在 50 nM IgG 下阻斷超過約 88%或在 150 nM IgG 下阻斷超過約 27.5%，如藉由流式細胞術所量測；或(f)其任何組合。

【0324】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體(a)降低揀選蛋白之細胞表面水準，半最大有效濃度(EC_{50})低於 681 pM，如藉由流式細胞術所量測；(b)降低揀選蛋白之細胞表面水準，相對於對照物，在 1.25 nM IgG 下降低超過約 40%、在 0.6 nM IgG 下降低超過約 29%或在 150 nM IgG 下降低超過約 62%，如藉由流式細胞術所量測；(c)增加前顆粒蛋白分泌，在 0.63 nM IgG 下相對於對照物增加超過約 1.11 倍或在 50 nM IgG 下相對於對照物增加超過約 1.75 倍，如藉由標準 ELISA 所量測；(d)阻斷前顆粒蛋白與揀選蛋白之結合，半最大有效濃度(EC_{50})低於 0.751 nM，如藉由流式細胞術所量測；(e)阻斷前顆粒蛋白與揀選蛋白之結合，相對於對照物，在 50 nM IgG 下阻斷超過約 90%或在 150 nM IgG 下阻斷超過約 95%，如藉由流式細胞術所量測；或(f)其任何組合。

降低揀選蛋白水準

【0325】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體結合至細胞表面上表現之本發明揀選蛋白，並且在結合至表面表現之揀選蛋白之後調節(例如誘導或抑

制)本發明之一或多種揀選蛋白活性。

【0326】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體在活體外降低揀選蛋白之細胞水準。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體可在活體內(例如，個體之腦及/或外周器官中)降低揀選蛋白之細胞水準。在一些實施例中，降低揀選蛋白之細胞水準包括降低揀選蛋白之細胞表面水準。如本文中所使用，若抗揀選蛋白抗體在飽和抗體濃度(例如 0.6 nM、0.63 nM、1.25 nM、50 nM 或 150 nM)下及/或相對於對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)誘導揀選蛋白之細胞表面水準降低，如藉由本文中所描述或此項技術中已知的任何基於細胞之活體外分析法或適合之活體內模型所量測，則其降低揀選蛋白之細胞表面水準。如本文中所預計，若抗揀選蛋白抗體在飽和抗體濃度下及/或相對於對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)誘導揀選蛋白之細胞內水準降低，如藉由本文中所描述或此項技術中已知的任何基於細胞之活體外分析法或適合之活體內模型所量測，則其降低揀選蛋白之細胞內水準。在一些實施例中，降低揀選蛋白之細胞水準包括降低揀選蛋白之總水準。如本文中所預計，若抗揀選蛋白抗體在飽和抗體濃度下及/或相對於對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)誘導揀選蛋白之總水準降低，如藉由本文中所描述或此項技術中已知的任何基於細胞之活體外分析法或適合之活體內模型所量測，則其降低揀選蛋白之總水準。

【0327】 如本文中所使用，揀選蛋白之水準可能係指編碼揀選蛋白之基因之表現水準；編碼揀選蛋白之一或多種轉錄物之表現水準；揀選蛋白之表現水準；及/或細胞內及/或細胞表面上存在之揀選蛋白之量。此項技術中已知的用於量測基因表現、轉錄、轉譯及/或蛋白質豐度或局部化之水準的任何方法皆可用於測

定揀選蛋白之水準。

【0328】 揀選蛋白之細胞水準可能係指但不限於揀選蛋白之細胞表面水準、揀選蛋白之細胞內水準及揀選蛋白之總水準。在一些實施例中，降低揀選蛋白之細胞水準包括降低揀選蛋白之細胞表面水準。在一些實施例中，本發明之降低揀選蛋白之細胞水準(例如，揀選蛋白之細胞表面水準)的抗揀選蛋白抗體具有一或多個以下特徵：(1)抑制或降低一或多種揀選蛋白活性；(2)能夠抑制或降低揀選蛋白與其配位體中之一或多者結合；(3)能夠降低揀選蛋白表現細胞中之揀選蛋白表現；(4)能夠相互作用、結合或識別揀選蛋白；(5)能夠與揀選蛋白特異性相互作用或結合；及(6)能夠治療、改善或預防本文中所描述或預計之疾病或病症之任何態樣。

【0329】 在一些實施例中，本發明之分離之抗揀選蛋白抗體诱导揀選蛋白下调。在一些實施例中，本發明之分離之抗揀選蛋白抗體诱导揀選蛋白裂解。在一些實施例中，本發明之分離之抗揀選蛋白抗體诱导揀選蛋白內在化。在一些實施例中，本發明之分離之抗揀選蛋白抗體诱导揀選蛋白脫落。在一些實施例中，本發明之分離之抗揀選蛋白抗體诱导揀選蛋白降解。在一些實施例中，本發明之分離之抗揀選蛋白抗體诱导揀選蛋白減敏。在一些實施例中，本發明之分離之抗揀選蛋白抗體充當配位體模擬物以瞬時活化揀選蛋白。在一些實施例中，本發明之分離之抗揀選蛋白抗體充當配位體模擬物並且瞬時活化揀選蛋白，隨後誘導揀選蛋白之細胞水準降低及/或抑制揀選蛋白與一或多種揀選蛋白配位體之間的相互作用(例如結合)。在一些實施例中，本發明之分離之抗揀選蛋白抗體充當配位體模擬物並且瞬時活化揀選蛋白，隨後誘導揀選蛋白降解。在一些實施例中，本發明之分離之抗揀選蛋白抗體充當配位體模擬物並且瞬時活化揀選蛋白，隨後誘導揀選蛋白裂解。在一些實施例中，本發明之分離之抗揀

選蛋白抗體充當配位體模擬物並且瞬時活化揀選蛋白，隨後誘導揀選蛋白內在化。在一些實施例中，本發明之分離之抗揀選蛋白抗體充當配位體模擬物並且瞬時活化揀選蛋白，隨後誘導揀選蛋白脫落。在一些實施例中，本發明之分離之抗揀選蛋白抗體充當配位體模擬物並且瞬時活化揀選蛋白，隨後誘導揀選蛋白表現下調。在一些實施例中，本發明之分離之抗揀選蛋白抗體充當配位體模擬物並且瞬時活化揀選蛋白，隨後誘導揀選蛋白減敏。

【0330】 在某些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體可藉由誘導揀選蛋白降解來降低揀選蛋白之細胞水準(例如，揀選蛋白之細胞表面水準、揀選蛋白之細胞內水準及/或揀選蛋白之總水準)。因此，在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體诱导揀選蛋白降解。

【0331】 本發明之抗揀選蛋白抗體可降低揀選蛋白之細胞水準(例如，細胞表面水準)，半最大有效濃度(EC_{50}) (例如，當活體外量測時)在皮莫耳範圍內。在某些實施例中，抗體之 EC_{50} 低於約 680.9 pM。在某些實施例中，抗體之 EC_{50} 為約 72.58 pM 至約 680.9 pM。在某些實施例中，抗體之 EC_{50} 為約 103.6 pM 至約 680.9 pM。在某些實施例中，抗體之 EC_{50} 低於約 600 pM、500 pM、400 pM、300 pM、200 pM、100 pM、50 pM、40 pM、30 pM、20 pM、10 pM、1 pM 或 0.5 pM。

【0332】 在一些實施例中，抗體之 EC_{50} 低於約或等於約 675 pM、650 pM、625 pM、600 pM、575 pM、550 pM、525 pM、500 pM、475 pM、450 pM、425 pM、400 pM、375 pM、350 pM、325 pM、300 pM、275 pM、250 pM、225 pM、200 pM、175 pM、150 pM、125 pM、100 pM、90 pM、80 pM、70 pM、60 pM、50 pM、40 pM、30 pM、20 pM、10 pM、9 pM、8 pM、7 pM、6 pM、5 pM、4 pM、3 pM、2 pM、1 pM 或 0.5 pM。

【0333】 在一些實施例中，抗體之 EC_{50} 低於約 680.9 pM。在一些實施例中，

抗體之 EC_{50} 高於約或等於約 0.1 pM、0.5 pM、1 pM、10 pM、20 pM、30 pM、40 pM、50 pM、60 pM、70 pM、80 pM、90 pM、100 pM、125 pM、150 pM、175 pM、200 pM、225 pM、250 pM、275 pM、300 pM、325 pM、350 pM、375 pM、400 pM、425 pM、450 pM、475 pM、500 pM、525 pM、550 pM、575 pM、600 pM、625 pM、650 pM、675 pM。亦即，抗體之 EC_{50} 可為上限為約 675 pM、650 nM、650 pM、625 pM、600 pM、575 pM、550 pM、525 pM、500 pM、475 pM、450 pM、425 pM、400 pM、375 pM、350 pM、325 pM、300 pM、275 pM、250 pM、225 pM、200 pM、175 pM、150 pM、125 pM、100 pM、90 pM、80 pM、70 pM、60 pM、50 pM、40 pM、30 pM、20 pM、10 pM、1 pM 或 0.5 pM 且獨立選擇之下限為約 0.1 pM、0.5 pM、1 pM、10 pM、20 pM、30 pM、40 pM、50 pM、60 pM、70 pM、80 pM、90 pM、100 pM、125 pM、150 pM、175 pM、200 pM、225 pM、250 pM、275 pM、300 pM、325 pM、350 pM、375 pM、400 pM、425 pM、450 pM、475 pM、500 pM、525 pM、550 pM、575 pM、600 pM、625 pM、650 pM 或 675 pM 之範圍中的任一個，其中下限小於上限。在一些實施例中，抗體之 EC_{50} 為約 1 pM、2 pM、3 pM、4 pM、5 pM、6 pM、7 pM、8 pM、9 pM、10 pM、15 pM、20 pM、25 pM、30 pM、35 pM、40 pM、45 pM、50 pM、55 pM、60 pM、65 pM、70 pM、75 pM、80 pM、85 pM、90 pM、95 pM、100 pM、105 pM、110 pM、115 pM、120 pM、125 pM、130 pM、135 pM、140 pM、145 pM、150 pM、155 pM、160 pM、165 pM、170 pM、175 pM、180 pM、185 pM、190 pM、195 pM 或 200 pM 中之任一者。

【0334】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體降低揀選蛋白之細胞表面水準，半最大有效濃度(EC_{50})低於 150 pM，如藉由流式細胞術所量測。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體之 EC_{50} 為約 103.6 pM。在一些實施例中，

本發明之抗揀選蛋白抗體之 EC_{50} 為約 72.58 pM。

【0335】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體降低揀選蛋白之細胞表面水準，在 1.25 nM IgG 下降低超過約 40%或在 0.63 nM IgG 下降低超過約 80%，如藉由流式細胞術所量測。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體降低揀選蛋白之細胞表面水準，在 1.25 nM IgG 下降低約 60.92%，如藉由流式細胞術所量測。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體降低揀選蛋白之細胞表面水準，在 150 nM IgG 下降低約 69.3%，如藉由流式細胞術所量測。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體降低揀選蛋白之細胞表面水準，在 150 nM IgG 下降低約 70.3%，如藉由流式細胞術所量測。

【0336】 量測抗體 EC_{50} 值之各種方法在此項技術中為已知的，包括例如藉由流式細胞術。在一些實施例中，使用經工程化以表現人類揀選蛋白之細胞在活體外量測 EC_{50}。在一些實施例中，在約 4°C之溫度下量測 EC_{50}。在一些實施例中，在約 25°C之溫度下量測 EC_{50}。在一些實施例中，在約 35°C之溫度下量測 EC_{50}。在一些實施例中，在約 37°C之溫度下量測 EC_{50}。在一些實施例中，使用單價抗體(例如，Fab)或呈單價形式之全長抗體測定 EC_{50}。在一些實施例中，使用含有顯示增強之 Fc 受體結合之恆定區的抗體來測定 EC_{50}。在一些實施例中，使用含有顯示降低之 Fc 受體結合之恆定區的抗體來測定 EC_{50}。

【0337】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體在降低揀選蛋白之細胞表面水準方面相對於對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)具有較高效力。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體降低揀選蛋白之細胞水準(例如細胞表面水準)，EC_{50} (例如，如在活體外所量測)低於對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體降低揀選蛋白之細胞水

準(例如，細胞表面水準)，EC_{50}比對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)之 EC_{50}低至少約 5%、至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%或至少約 99%。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體降低揀選蛋白之細胞水準(例如，細胞表面水準)，EC_{50}比對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)之 EC_{50}低至少約 1 倍、至少約 1.1 倍、至少約 1.5 倍、至少約 2 倍、至少約 3 倍、至少約 4 倍、至少約 5 倍、至少約 6 倍、至少約 7 倍、至少約 8 倍、至少約 9 倍、至少約 10 倍、至少約 12.5 倍、至少約 15 倍、至少約 17.5 倍、至少約 20 倍、至少約 22.5 倍、至少約 25 倍、至少約 27.5 倍、至少約 30 倍、至少約 50 倍或至少約 100 倍。

【0338】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體之 EC_{50}比對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)低至少 1.5 倍。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體之 EC_{50}比對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)低至少 1.1 倍。

【0339】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體(a)降低揀選蛋白之細胞表面水準，半最大有效濃度(EC_{50})低於 681 pM，如藉由流式細胞術所量測；(b)降低揀選蛋白之細胞表面水準，相對於對照物，在 1.25 nM IgG 下降低超過約 40%、在 0.6 nM IgG 下降低超過約 29%或在 150 nM IgG 下降低超過約 62%，如藉由流式細胞術所量測；(c)增加前顆粒蛋白分泌，在 0.63 nM IgG 下相對於對照物增加超過約 1.11 倍或在 50 nM IgG 下相對於對照物增加超過約 1.75 倍，如藉由標準 ELISA 所量測；(d)阻斷前顆粒蛋白與揀選蛋白之結合，半最大有效濃度

(EC_{50})低於 0.751 nM，如藉由流式細胞術所量測；(e)阻斷前顆粒蛋白與揀選蛋白之結合，相對於對照物，在 50 nM IgG 下阻斷超過約 90%或在 150 nM IgG 下阻斷超過約 95%，如藉由流式細胞術所量測；或(f)其任何組合。

增加前顆粒蛋白水準

【0340】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體在活體外增加前顆粒蛋白之細胞外水準。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體可在活體內(例如，個體之腦、血液及/或外周器官中)增加前顆粒蛋白之細胞水準。如本文中所使用，若抗揀選蛋白抗體在飽和抗體濃度(例如 0.6 nM、0.63 nM、1.25 nM、50 nM 或 150 nM)下及/或相對於對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)誘導前顆粒蛋白之細胞外水準增加，如藉由本文中所描述或此項技術中已知的任何活體外基於細胞之分析法或基於組織(諸如基於腦組織)之分析法所量測，則其增加前顆粒蛋白之細胞外水準。如本文中所預計，若抗揀選蛋白抗體在飽和抗體濃度(例如 0.6 nM、0.63 nM、1.25 nM、50 nM 或 150 nM)下及/或相對於對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)誘導前顆粒蛋白之細胞水準增加，如藉由本文中所描述或此項技術中已知的任何活體外基於細胞之分析法或基於組織(諸如基於腦組織)之分析法所量測，則其增加前顆粒蛋白之細胞水準。

【0341】 如本文中所使用，前顆粒蛋白之水準可能係指編碼前顆粒蛋白之基因之表現水準；編碼前顆粒蛋白之一或多種轉錄物之表現水準；前顆粒蛋白之表現水準；及/或自細胞分泌及/或存在於細胞內之前顆粒蛋白之量。此項技術中已知的用於量測基因表現、轉錄、轉譯、蛋白質豐度、蛋白質分泌及/或蛋白質局部化之水準的任何方法皆可用於測定前顆粒蛋白之水準。

【0342】 如本文中所使用，前顆粒蛋白水準可能係指但不限於前顆粒蛋白之

細胞外水準、前顆粒蛋白之細胞內水準及前顆粒蛋白之總水準。在一些實施例中，前顆粒蛋白水準增加包括前顆粒蛋白細胞外水準增加。

【0343】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體增加前顆粒蛋白分泌，在 0.63 nM IgG 下相對於對照物增加超過約 1.11 倍，如藉由標準 ELISA 所量測。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體增加前顆粒蛋白分泌，在 0.63 nM IgG 下相對於對照物增加約 1.42 倍，如藉由標準 ELISA 所量測。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體增加前顆粒蛋白分泌，在 50 nM IgG 下相對於對照物增加超過約 1.75 倍，如藉由標準 ELISA 所量測。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體增加前顆粒蛋白分泌，在 50 nM IgG 下相對於對照物增加約 1.97 倍，如藉由標準 ELISA 所量測。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體增加前顆粒蛋白分泌，在 50 nM IgG 下相對於對照物增加約 2.29 倍，如藉由標準 ELISA 所量測。

【0344】 量測前顆粒蛋白分泌之各種方法在此項技術中為已知的，包括例如藉由 ELISA。在一些實施例中，使用表現人類揀選蛋白之細胞在活體外量測 EC_{50}。在一些實施例中，使用單價抗體(例如，Fab)或呈單價形式之全長抗體測定前顆粒蛋白分泌。在一些實施例中，使用含有顯示增強之 Fc 受體結合之恆定區的抗體來測定前顆粒蛋白分泌。在一些實施例中，使用含有顯示降低之 Fc 受體結合之恆定區的抗體來測定前顆粒蛋白分泌。

【0345】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體在增加前顆粒蛋白之水準方面相對於對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)具有較高效力。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體增加前顆粒蛋白之水準(例如細胞外水準)，EC_{50} (例如，如在活體外所量測)低於對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)。

在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體相對於對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)使前顆粒蛋白之水準(例如，細胞外水準)增加至少約 5%、至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%或至少約 99%。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體相對於對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)使前顆粒蛋白之水準(例如，細胞外水準)增加約 1 倍、至少約 1.1 倍、至少約 1.5 倍、至少約 2 倍、至少約 3 倍、至少約 4 倍、至少約 5 倍、至少約 6 倍、至少約 7 倍、至少約 8 倍、至少約 9 倍、至少約 10 倍、至少約 12.5 倍、至少約 15 倍、至少約 17.5 倍、至少約 20 倍、至少約 22.5 倍、至少約 25 倍、至少約 27.5 倍、至少約 30 倍、至少約 50 倍或至少約 100 倍。

【0346】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體相對於對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)使前顆粒蛋白之水準增加約 1.1 倍。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體相對於對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)使前顆粒蛋白之水準增加約 1.3 倍。

【0347】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體增加前顆粒蛋白之有效濃度。前顆粒蛋白之有效濃度係指血漿或腦脊髓液中之前顆粒蛋白之濃度。在一些實施例中，前顆粒蛋白之有效濃度增加為超過 1.5 倍之增加。在一些實施例中，前顆粒蛋白之有效濃度增加持續 7 至 28 天。

降低揀選蛋白與前顆粒蛋白之間的相互作用

【0348】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體增加前顆粒蛋白水準及/

或降低揀選蛋白之細胞水準，同時阻斷(例如抑制)揀選蛋白與前顆粒蛋白之間的相互作用(例如結合)。因此，在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體阻斷揀選蛋白與前顆粒蛋白之間的相互作用(例如結合)。如本文中所使用，若在本文中所描述或此項技術中已知的任何活體外分析法或基於細胞之培养分析法中在飽和抗體濃度(例如 0.6 nM、0.63 nM、1.25 nM、50 nM 或 150 nM)下抗揀選蛋白抗體相對於對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)降低前顆粒蛋白與揀選蛋白之結合，則其阻斷揀選蛋白與前顆粒蛋白之間的相互作用(例如，結合)。

【0349】 本發明之抗揀選蛋白抗體可降低前顆粒蛋白與揀選蛋白之結合，半最大有效濃度(EC_{50}) (例如，當活體外量測時)在皮莫耳範圍內。在某些實施例中，抗體之 EC_{50} 低於約 2.2 nM。在某些實施例中，抗體之 EC_{50} 低於約 1.22 nM。在某些實施例中，抗體之 EC_{50} 低於約 751 pM。在某些實施例中，抗體之 EC_{50} 為約 325 pM 至約 751 nM。在某些實施例中，抗體之 EC_{50} 為約 405 pM 至約 751 nM。在某些實施例中，抗體之 EC_{50} 為約 588 pM 至約 751 nM。在某些實施例中，抗體之 EC_{50} 低於約 2.2 nM、2.1 nM、2.0 nM、1.9 nM、1.8 nM、1.7 nM、1.6 nM、1.5 nM、1.4 nM、1.3 nM、1.2 nM、1.1 nM、1.0 nM、900 pM、800 pM、700 pM、600 pM、500 pM、400 pM、300 pM、200 pM、100 pM、50 pM、40 pM、30 pM、20 pM、10 pM、1pM 或 0.5 pM。

【0350】 在一些實施例中，抗體降低前顆粒蛋白與揀選蛋白結合之 EC_{50} 低於約或等於約 2.2 nM、2.1 nM、2.0 nM、1.9 nM、1.8 nM、1.7 nM、1.6 nM、1.5 nM、1.4 nM、1.3 nM、1.2 nM、1.1 nM、1.0 nM、900 pM、800 pM、700 pM、600 pM、500 pM、475 pM、450 pM、425 pM、400 pM、375 pM、350 pM、325 pM、300 pM、275 pM、250 pM、225 pM、200 pM、175 pM、150 pM、125 pM、100 pM、

90 pM、80 pM、70 pM、60 pM、50 pM、40 pM、30 pM、20 pM、10 pM、9 pM、8 pM、7 pM、6 pM、5 pM、4 pM、3 pM、2 pM、1 pM 或 0.5 pM。

【0351】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體之 EC_{50} 為約 1.22 nM。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體之 EC_{50} 為約 588 pM。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體之 EC_{50} 為約 405 pM。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體之 EC_{50} 為約 325 pM。

【0352】 量測抗體 EC_{50} 值之各種方法在此項技術中為已知的，包括例如藉由流式細胞術。在一些實施例中，使用表現人類揀選蛋白之細胞在活體外量測降低前顆粒蛋白與揀選蛋白結合之 EC_{50}。在一些實施例中，在約 4°C之溫度下量測 EC_{50}。在一些實施例中，在約 25°C之溫度下量測 EC_{50}。在一些實施例中，在約 35°C之溫度下量測 EC_{50}。在一些實施例中，在約 37°C之溫度下量測 EC_{50}。在一些實施例中，使用單價抗體(例如，Fab)或呈單價形式之全長抗體測定降低前顆粒蛋白與揀選蛋白結合之 EC_{50}。在一些實施例中，使用含有顯示增強之 Fc 受體結合之恆定區的抗體來測定 EC_{50}。在一些實施例中，使用含有顯示降低之 Fc 受體結合之恆定區的抗體來測定降低前顆粒蛋白與揀選蛋白結合之 EC_{50}。

【0353】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體在降低前顆粒蛋白與揀選蛋白結合方面相對於對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)具有較高效力。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體降低前顆粒蛋白與揀選蛋白結合，EC_{50} (例如，如在活體外所量測)低於對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體降低前顆粒蛋白與揀選蛋白結合，EC_{50} 比對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)之 EC_{50} 低至少約 5%、至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約

25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%或至少約 99%。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體降低前顆粒蛋白與揀選蛋白結合，EC_{50}比對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)之 EC_{50}低至少約 1 倍、至少約 1.1 倍、至少約 1.5 倍、至少約 2 倍、至少約 3 倍、至少約 4 倍、至少約 5 倍、至少約 6 倍、至少約 7 倍、至少約 8 倍、至少約 9 倍、至少約 10 倍、至少約 12.5 倍、至少約 15 倍、至少約 17.5 倍、至少約 20 倍、至少約 22.5 倍、至少約 25 倍、至少約 27.5 倍、至少約 30 倍、至少約 50 倍或至少約 100 倍。

【0354】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體之 EC_{50}比對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)低至少 1.3 倍。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體之 EC_{50}比對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)低至少 1.8 倍。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體之 EC_{50}比對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)低至少 1.9 倍。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體之 EC_{50}比對照抗體(例如，具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體)低至少 2.3 倍。

【0355】 可使用本文中所描述或此項技術中已知的任何活體外基於細胞之分析法或適合之活體內模型來量測對揀選蛋白與一或多種揀選蛋白配位體之間的相互作用(例如，結合)的抑制或降低。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體藉由降低揀選蛋白表現(例如，藉由降低揀選蛋白之細胞表面水準)來抑制或降低揀選蛋白與一或多種揀選蛋白配位體之間的相互作用(例如，結合)。在一些實施例中，利用本文中所描述或此項技術中已知的任何活體外分析法或基於細胞

之培養分析法時，本發明之抗揀選蛋白抗體在飽和抗體濃度下將揀選蛋白與一或多種揀選蛋白配位體之間的相互作用(例如結合)抑制或降低至少 21%、至少 22%、至少 23%、至少 24%、至少 25%、至少 26%、至少 27%、至少 28%、至少 29%、至少 30%、至少 31%、至少 32%、至少 33%、至少 34%、至少 35%、至少 36%、至少 37%、至少 38%、至少 39%、至少 40%、至少 41%、至少 42%、至少 43%、至少 44%、至少 45%、至少 46%、至少 47%、至少 48%、至少 49%、至少 50%、至少 51%、至少 52%、至少 53%、至少 54%、至少 55%、至少 56%、至少 57%、至少 58%、至少 59%、至少 60%、至少 61%、至少 62%、至少 63%、至少 64%、至少 65%、至少 66%、至少 67%、至少 68%、至少 69%、至少 70%、至少 71%、至少 72%、至少 73%、至少 74%、至少 75%、至少 76%、至少 77%、至少 78%、至少 79%、至少 80%、至少 81%、至少 82%、至少 83%、至少 84%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、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%、至少 99%或更大程度。

【0356】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體阻斷前顆粒蛋白與揀選蛋白結合，在 50 nM IgG 下阻斷超過約 90%或在 150 nM IgG 下阻斷超過約 96%，如藉由流式細胞術所量測。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體阻斷前顆粒蛋白與揀選蛋白結合，在 50 nM IgG 下阻斷約 90.74%，如藉由流式細胞術所量測。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體阻斷前顆粒蛋白與揀選蛋白結合，在 150 nM IgG 下阻斷約 96.5%，如藉由流式細胞術所量測。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體阻斷前顆粒蛋白與揀選蛋白結合，在 150 nM IgG 下阻斷約 96.9%，如藉由流式細胞術所量測。

降低促發炎介質之表現

【0357】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體可在與細胞中表現之揀選蛋白結合之後降低促發炎介質之表現。

【0358】 如本文中所使用，促發炎介質為直接或間接(例如，藉由促發炎信號傳導途徑)參與誘導、活化、促進或以其他方式降低發炎反應之機制的蛋白質。可使用此項技術中已知的用於鑑定及表徵促發炎介質的任何方法。

【0359】 促發炎介質之實例包括但不限於細胞介素，諸如 I 型及 II 型干擾素、IL-6、IL12p70、IL12p40、IL-1β、TNF-α、IL-8、CRP、IL-20 家族成員、IL-33、LIF、OSM、CNTF、GM-CSF、IL-11、IL-12、IL-17、IL-18 及 CRP。促發炎介質之其他實例包括但不限於趨化介素，諸如 CXCL1、CCL2、CCL3、CCL4 及 CCL5。

【0360】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體可降低促發炎介質 IL-6、IL12p70、IL12p40、IL-1β、TNF-α、CXCL1、CCL2、CCL3、CCL4 及 CCL5 之功能性表現及/或分泌。在某些實施例中，促發炎介質之表現降低發生在巨噬細胞、樹突狀細胞、單核球、蝕骨細胞、皮膚朗格罕氏細胞(Langerhans cell)、枯氏細胞(Kupffer cell)、T 細胞及/或微膠質細胞。表現降低可包括但不限於基因表現降低、轉錄表現降低或蛋白質表現降低。可使用此項技術中已知的用於測定基因、轉錄物(例如 mRNA)及/或蛋白質表現的任何方法。舉例而言，可使用北方墨點分析來測定促發炎介質基因表現水準，可使用 RT-PCR 來測定促發炎介質轉錄水準，且可使用西方墨點分析來測定促發炎介質蛋白質水準。

【0361】 如本文中所使用，若促發炎介質在用揀選蛋白劑(諸如本發明之促效劑抗揀選蛋白抗體)治療之個體的一或多個細胞中的表現超過未經促效劑抗揀選蛋白抗體治療之相應個體之一或多個細胞中表現之相同促發炎介質水準，則其可具有降低之表現。在一些實施例中，與未經抗揀選蛋白抗體治療之相應個體

之一或多個細胞中之促發炎介質表現相比，本發明之抗揀選蛋白抗體可使個體之一或多個細胞中之促發炎介質表現例如降低至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 100%、至少 110%、至少 115%、至少 120%、至少 125%、至少 130%、至少 135%、至少 140%、至少 145%、至少 150%、至少 160%、至少 170%、至少 180%、至少 190%或至少 200%。在其他實施例中，與未經抗揀選蛋白抗體治療之相應個體之一或多個細胞中之促發炎介質表現相比，該抗揀選蛋白抗體可使個體之一或多個細胞中之促發炎介質表現例如降低至少 1.5 倍、至少 1.6 倍、至少 1.7 倍、至少 1.8 倍、至少 1.9 倍、至少 2.0 倍、至少 2.1 倍、至少 2.15 倍、至少 2.2 倍、至少 2.25 倍、至少 2.3 倍、至少 2.35 倍、至少 2.4 倍、至少 2.45 倍、至少 2.5 倍、至少 2.55 倍、至少 3.0 倍、至少 3.5 倍、至少 4.0 倍、至少 4.5 倍、至少 5.0 倍、至少 5.5 倍、至少 6.0 倍、至少 6.5 倍、至少 7.0 倍、至少 7.5 倍、至少 8.0 倍、至少 8.5 倍、至少 9.0 倍、至少 9.5 倍或至少 10 倍。

【0362】 在一些實施例中，根据以上實施例中任一者之抗揀選蛋白抗體皆可并入如以下第 1 部分至第 7 部分中所描述之任何特徵(单独或组合)。

(1) 抗揀選蛋白 抗體結合親和力

【0363】 在本文中所提供之抗體中任一者之一些實施例中，抗體之解離常數(Kd)為<1 μM、<100 nM、<10 nM、<1 nM、<0.1 nM、<0.01 nM 或<0.001 nM (例如 10^{-8} M 或更小，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M)。

【0364】 本發明之抗揀選蛋白抗體對靶抗原(例如人類揀選蛋白或哺乳動物揀選蛋白)可具有奈莫耳或甚至皮莫耳親和力。在某些實施例中，藉由解離常數 K_D 量測本發明之抗揀選蛋白抗體對靶抗原(例如人類揀選蛋白或哺乳動物揀選

蛋白)之結合親和力。可藉由任何分析技術測定解離常數，包括任何生物化學或生物物理學技術，諸如螢光活化細胞揀選(FACS)、流式細胞術、酶聯免疫吸附分析法(ELISA)、表面電漿子共振(SPR)、BioLayer 干涉術(參見例如 ForteBio 之 Octet System)、中尺度發現(參見例如 MSD-SET)、等溫滴定量熱術(ITC)、差示掃描量熱術(DSC)、圓二色性(CD)、停流分析及比色或螢光蛋白熔融分析；或細胞結合分析。在一些實施例中，在約 25°C之溫度下測定揀選蛋白之 K_D。在一些實施例中，可在 4°C或室溫下利用例如 FACS 或 BioLlayer 干涉術分析法量測解離常數(K_D)。

【0365】 在一些實施例中，在約 4°C之溫度下測定揀選蛋白之 K_D。在一些實施例中，使用單價抗體(例如，Fab)或呈單價形式之全長抗體測定 K_D。在一些實施例中，使用二價抗體及單體重組揀選蛋白測定 K_D。

【0366】 在某些實施例中，使用如本文中所描述之 FACS 量測本發明之抗揀選蛋白抗體對人類揀選蛋白、哺乳動物揀選蛋白或二者之 K_D。在某些實施例中，使用如本文中所描述之 BioLayer 干涉術量測本發明之抗揀選蛋白抗體對人類揀選蛋白、哺乳動物揀選蛋白或二者之 K_D。

【0367】 在一些實施例中，該抗揀選蛋白抗體對人類揀選蛋白之解離常數(K_D)比包括包含 SEQ ID NO: 56 之序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 79 之序列的輕鏈可變區的抗揀選蛋白抗體低多達 2.5 倍，其中 K_D 係藉由 FACS 測定。在一些實施例中，抗揀選蛋白抗體對人類揀選蛋白之解離常數(K_D)在約 1.10E-8 M 至約 4.68E-10 M 之範圍內，其中 K_D 係藉由 FACS 測定，或在約 270 至約 2910 pM 之範圍內，其中 K_D 係藉由 Bio-layer 干涉術測定。

【0368】 在某些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體對人類揀選蛋白、哺乳動物揀選蛋白或二者之 K_D 可為小於 100 nM、小於 90 nM、小於 80 nM、小於

70 nM、小於 60 nM、小於 50 nM、小於 40 nM、小於 30 nM、小於 20 nM、小於 10 nM、小於 9 nM、小於 8 nM、小於 7 nM、小於 6 nM、小於 5 nM、小於 4 nM、小於 3 nM、小於 2 nM、小於 1 nM、小於 0.5 nM、小於 0.1 nM、小於 0.09 nM、小於 0.08 nM、小於 0.07 nM、小於 0.06 nM、小於 0.05 nM、小於 0.04 nM、小於 0.03 nM、小於 0.02 nM、小於 0.01 nM、小於 0.009 nM、小於 0.008 nM、小於 0.007 nM、小於 0.006 nM、小於 0.005 nM、小於 0.004 nM、小於 0.003 nM、小於 0.002 nM、小於 0.001 nM 或小於 0.001 nM。

【0369】 抗揀選蛋白抗體對人類揀選蛋白、哺乳動物揀選蛋白或二者之解離常數(K_D)可為小於 10 nM、小於 9.5 nM、小於 9 nM、小於 8.5 nM、小於 8 nM、小於 7.5 nM、小於 7 nM、小於 6.9 nM、小於 6.8 nM、小於 6.7 nM、小於 6.6 nM、小於 6.5 nM、小於 6.4 nM、小於 6.3 nM、小於 6.2 nM、小於 6.1 nM、小於 6 nM、小於 5.5 nM、小於 5 nM、小於 4.5 nM、小於 4 nM、小於 3.5 nM、小於 3 nM、小於 2.5 nM、小於 2 nM、小於 1.5 nM、小於 1 nM、小於 0.95 nM、小於 0.9 nM、小於 0.89 nM、小於 0.88 nM、小於 0.87 nM、小於 0.86 nM、小於 0.85 nM、小於 0.84 nM、小於 0.83 nM、小於 0.82 nM、小於 0.81 nM、小於 0.8 nM、小於 0.75 nM、小於 0.7 nM、小於 0.65 nM、小於 0.64 nM、小於 0.63 nM、小於 0.62 nM、小於 0.61 nM、小於 0.6 nM、小於 0.55 nM、小於 0.5 nM、小於 0.45 nM、小於 0.4 nM、小於 0.35 nM、小於 0.3 nM、小於 0.29 nM、小於 0.28 nM、小於 0.27 nM、小於 0.26 nM、小於 0.25 nM、小於 0.24 nM、小於 0.23 nM、小於 0.22 nM、小於 0.21 nM、小於 0.2 nM、小於 0.15 nM、小於 0.1 nM、小於 0.09nM、小於 0.08 nM、小於 0.07 nM、小於 0.06 nM、小於 0.05 nM、小於 0.04 nM、小於 0.03 nM、小於 0.02 nM、小於 0.01 nM、小於 0.009 nM、小於 0.008 nM、小於 0.007 nM、小於 0.006 nM、小於 0.005 nM、小於 0.004 nM、小於 0.003 nM、

小於 0.002 nM 或小於 0.001 nM。

【0370】 在某些實施例中，抗體對揀選蛋白之解離常數(K_D)為約 0.560 nM 至約 1.63 nM，例如當藉由 FACS 測定 K_D時。在某些實施例中，抗體對揀選蛋白之解離常數(K_D)為約 0.270 nM 至約 2.910 nM，例如當藉由 BioLayer 干涉術測定 K_D 時。在一些實施例中，該抗體對人類揀選蛋白、小鼠揀選蛋白或二者之解離常數(K_D)在約 0.36 nM 至約 0.43 nM 或小於 1.02 nM 之範圍內。在一些實施例中，解離常數小於 1.02 nM。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體對人類揀選蛋白之解離常數為 0.560 nM 或更小。

【0371】 在一特定實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體對人類揀選蛋白之解離常數為約 0.560 nM。在一特定實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體對人類揀選蛋白之解離常數為約 0.423 nM。在一特定實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體對人類揀選蛋白之解離常數為約 0.365 nM。在一特定實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體對人類揀選蛋白之解離常數為約 0.344 nM。在一特定實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體對人類揀選蛋白之解離常數為約 0.298 nM。在一特定實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體對人類揀選蛋白之解離常數為約 0.270 nM。在另一特定實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體對人類揀選蛋白之解離常數為約 0.260 nM。

【0372】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體對揀選蛋白之解離常數(K_D)低於對照抗揀選蛋白抗體(例如，包含對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之對照抗揀選蛋白抗體)。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體對標靶(例如人類揀選蛋白)之 K_D比對照抗揀選蛋白抗體(例如，包含對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之對照抗揀選蛋白抗體)對標靶之 K_D低至少約 5%、至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至

少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%或至少約 99%。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體對標靶(例如人類揀選蛋白)之 K_D 比對照抗揀選蛋白抗體(例如，包含對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之對照抗揀選蛋白抗體)對標靶之 K_D 低至少約 1 倍、至少約 1.1 倍、至少約 1.5 倍、至少約 2 倍、至少約 3 倍、至少約 4 倍、至少約 5 倍、至少約 6 倍、至少約 7 倍、至少約 8 倍、至少約 9 倍、至少約 10 倍、至少約 12.5 倍、至少約 15 倍、至少約 17.5 倍、至少約 20 倍、至少約 22.5 倍、至少約 25 倍、至少約 27.5 倍、至少約 30 倍、至少約 50 倍、至少約 100 倍、至少約 200 倍、至少約 300 倍、至少約 400 倍、至少約 500 倍、至少約 600 倍、至少約 700 倍、至少約 800 倍、至少約 900 倍或至少約 1000 倍。

【0373】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體對人類揀選蛋白之 K_D 比具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體低至少 100 倍。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體對人類揀選蛋白之 K_D 比具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體低至少 50 倍。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體對人類揀選蛋白之 K_D 比具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體低至少 10 倍。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體對人類揀選蛋白之 K_D 比具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體低至少 5 倍。在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體對人類揀選蛋白之 K_D 比具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體低至少 2 倍。

【0374】 在一特定實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體對人類揀選蛋白之 K_D 比具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體低約 2.79 倍。

在另一特定實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體對人類揀選蛋白之 K_D比具有對應於 S-60 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗揀選蛋白抗體低約 2.05 倍。

(2) 抗體片段

【0375】 在本文中所提供之抗體中任一者之一些實施例中，抗體為抗體片段。抗體片段包括但不限於 Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、Fv 及 scFv 片段以及以下所描述之其他片段。關於某些抗體片段之綜述，參見 Hudson 等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。關於 scFv 片段之綜述，參見例如 WO 93/16185；以及美國專利第 5571894 號及第 5587458 號。關於包含救助受體結合抗原決定基殘基且具有增加之活体內半衰期的 Fab 及 $F(ab')_2$片段之論述，參見美國專利第 5869046 號。

【0376】 雙功能抗體為具有兩個可能為二價或雙特異性之抗原結合位點的抗體片段。參見例如 EP404097；WO 1993/01161；Hudson 等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。三功能抗體及四功能抗體亦描述於 Hudson 等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)中。單域抗體為包含抗體之全部或一部分重鏈可變域或者全部或一部分輕鏈可變域的抗體片段。在某些實施例中，單域抗體為人類單域抗體(參見例如美國專利第 6248516 號)。

【0377】 抗體片段可藉由各種技術來產生，包括但不限於完整抗體之蛋白水解消化以及由重組宿主細胞(例如大腸桿菌或噬菌體)產生，如本文中所描述。

【0378】 在一些實施例中，抗體片段與第二揀選蛋白抗體及/或與一或多種特異性結合致病蛋白之抗體組合使用，該致病蛋白係選自：澱粉樣蛋白 β 或其片段、Tau、IAPP、α-突觸核蛋白、TDP-43、FUS 蛋白、普里昂(prion)蛋白、PrPSc、亨廷頓蛋白(huntingtin)、降血鈣素、超氧化物歧化酶、共濟失調蛋白、路易體、心房利鈉因子、胰島澱粉樣多肽、胰島素、載脂蛋白 AI、血清澱粉樣蛋白 A、麥丁蛋白(medin)、催乳素、轉甲狀腺素蛋白、溶菌酶、β2 微球蛋白、凝溶膠蛋

白、角膜上皮素、胱抑素、免疫球蛋白輕鏈 AL、S-IBM 蛋白、重複相關非 ATG (RAN)轉譯產物、二肽重複(DPR)肽、甘胺酸-丙胺酸(GA)重複肽、甘胺酸-脯胺酸(GP)重複肽、甘胺酸-精胺酸(GR)重複肽、脯胺酸-丙胺酸(PA)重複肽、脯胺酸-精胺酸(PR)重複肽及其任何組合。

(3) 嵌合抗體及人類化抗體

【0379】 在本文中所提供之抗體中任一者之一些實施例中，抗體為嵌合抗體。某些嵌合抗體描述於例如美國專利第 4816567 號中。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、兔或諸如猴之非人類靈長類動物的可變區)及人類恒定區。在另一實例中，嵌合抗體為類別或子類相對於親本抗體之類別或子類已發生變化之「類別轉換」抗體。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

【0380】 在本文中所提供之抗體中任一者之一些實施例中，抗體為人類化抗體。典型地，非人類抗體經人類化以降低對人類之免疫原性，同時保留親本非人類抗體之特異性及親和力。在某些實施例中，人類化抗體在人類中實質上為非免疫原性的。在某些實施例中，人類化抗體對標靶之親和力與來自該人類化抗體所來源之另一物種的抗體實質上相同。參見例如美國專利第 5530101 號、第 5693761 號、第 5693762 號及第 5585089 號。在某些實施例中，鑑定可在不降低抗原結合域之天然親和力而降低其免疫原性之情況下加以修飾之抗體可變域胺基酸。參見例如美國專利第 5766886 號及第 5869619 號。一般而言，人類化抗體包含一或多個可變域，其中 HVR (或其部分)來源於非人類抗體，而 FR (或其部分)來源於人類抗體序列。人類化抗體視情況亦將包含人類恒定區之至少一部分。在一些實施例中，人類化抗體中之一些 FR 殘基經來自非人類抗體(例如，HVR 殘基所來源之抗體)之相應殘基取代，例如，以恢復或改良抗體特異性或親

和力。

【0381】 人類化抗體及其製造方法綜述於例如 Almagro 等人, *Front. Biosci.* 13:161 9-1633 (2008)中，且進一步描述於例如美國專利第 5821337 號、第 7527791 號、第 6982321 號及第 7087409 號中。可用於人類化之人類構架區包括但不限於：使用「最佳擬合」法選擇之構架區(參見例如 Sims 等人, *J. Immunol.* 151:2296 (1993))；來源於特定輕鏈或重鏈可變區子群之人類抗體之一致序列的構架區(參見例如 Carter 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:4285 (1992)；及 Presta 等人, *J. Immunol*. 151 :2623 (1993))；人類成熟(體細胞突變)構架區或人類生殖系構架區(參見例如 Almagro and Fransson *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008))；及來源於篩檢 FR 庫之構架區(參見例如 Baca 等人, *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997)；及 Rosok 等人, *J. Biol. Chem*. 271:22611-22618 (1996))。

(4) 人類抗體

【0382】 在本文中所提供之抗體中任一者之一些實施例中，抗體為人類抗體。人類抗體一般描述於 van Dijk 等人, *Curr. Opin. Pharmacol*.5:368-74 (2001) 及 Lonberg *Curr. Opin. Immunol*. 20:450-459 (2008)中。

【0383】 人類抗體可藉由向經修飾以響應於抗原攻擊而產生完整人類抗體或具有人類可變區之完整抗體的轉殖基因動物投與免疫原來製備。吾等可用人類 Ig 基因座大片段對缺乏小鼠抗體產生的小鼠品系進行工程化，預期該小鼠將產生人類抗體而不存在小鼠抗體。大人類 Ig 片段可保留大可變基因多樣性以及對抗體產生及表現之適當調控。藉由利用抗體多樣化及選擇以及對人類蛋白質缺乏免疫耐受性之小鼠機制，此等小鼠品系中再現之人類抗體譜系可產生針對任何相關抗原，包括人類抗原之高親和力完全人類抗體。使用雜交瘤技術，可產生並選擇具有期望特異性之抗原特異性人類 MAb。某些例示性方法描述於美國

專利第5545807號、EP 546073及EP 546073中。亦參見例如描述XENOMOUSE™技術之美國專利第6075181號及第6150584號；描述HUMAB®技術之美國專利第 5770429 號；描述 K-M MOUSE®技術之美國專利第 7041870 號；及描述VELOCIMOUSE®技術之美國專利申請公開案第US 2007/0061900號。可進一步修飾來自由該等動物產生之完整抗體的人類可變區，例如，藉由與不同的人類恒定區組合來進行。

【0384】 亦可藉由基於雜交瘤之方法來製備人類抗體。已描述用於產生人類單株抗體之人類骨髓瘤及小鼠-人類異源骨髓瘤細胞株。(參見例如 Kozbor *J. Immunol*. 133:3001(1984)及Boerner等人, *J. Immunol.* 147:86 (1991))。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, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)中。其他方法包括例如美國專利第7189826號(描述由雜交瘤細胞株產生單株人類 IgM 抗體)中所描述之彼等方法。人類雜交瘤技術(Trioma技術)亦描述於Vollmers等人, *Histology and Histopathology* 20(3) :927-937 (2005)及Vollmers等人, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 27(3):185-91 (2005)中。亦可藉由分離選自人類來源之噬菌體展示庫之Fv純系可變域序列來產生人類抗體。隨後可將該等可變域序列與期望之人類恒定域組合。以下描述用於自抗體庫選擇人類抗體之技術。

【0385】 在本文中所提供之抗體中任一者之一些實施例中，該抗體為藉由活體外方法及/或篩檢組合庫中具有期望之一或多種活性之抗體而分離之人類抗體。適合之實例包括但不限於噬菌體展示(CAT、Morphosys、Dyax、Biosite/Medarex、Xoma、Symphogen、Alexion(先前為Proliferon)、Affimed)核糖體展示(CAT)、基於酵母之平台(Adimab)及其类似方法。在某些噬菌體展示方法中，藉由聚合酶鏈反應(PCR)單獨選殖 VH 及 VL 基因譜系，並隨機重組在噬菌

體庫中，隨後可篩檢抗原結合噬菌體，如 Winter 等人, *Ann. Rev. Immunol.* 12: 433-455 (1994)中所描述。舉例而言，此項技術中已知用於產生噬菌體展示庫及篩檢該等庫中具有期望結合特徵之抗體的各種方法。亦參見 Sidhu 等人, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310, 2004；Lee 等人, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093, 2004；Fellouse 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34):12467-12472 (2004)；及 Lee 等人, *J. Immunol. Methods* 284(-2):1 19-132 (2004)。噬菌體典型地將抗體片段展示為單鏈 Fv (scFv)片段或 Fab 片段。來自於免疫來源之庫提供針對免疫原之高親和力抗體而無需構築雜交瘤。替代地，可选殖(例如，自人类)原初谱系以便在不进行任何免疫之情况下提供針對眾多種非自体亦及自体抗原之单一抗体来源，如 Griffiths 等人, *EMBO J.* 12: 725-734 (1993)所描述。最後，亦可藉由自幹細胞選殖未重排之 V 基因區段且使用包含隨機序列之 PCR 引子編碼高變 HVR3 區以實現活體外重排來合成製備原初庫，如 Hoogenboom 等人, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388, 1992 所描述。描述人類抗體噬菌體庫之專利公開案包括例如：美國專利第 5750373 號及美國專利公開案第 2007/0292936 號及第 2009/0002360 號。在本文中自人類抗體庫分離之抗體被視為人類抗體或人類抗體片段。

(5) 包括 Fc 區之恆定區

【0386】 在本文中所提供之抗體中任一者之一些實施例中，抗體包含 Fc。在一些實施例中，Fc 為人類 IgG1、IgG2、IgG3 及/或 IgG4 同型。在一些實施例中，抗體屬於 IgG 類、IgM 類或 IgA 類。

【0387】 在本文中所提供之抗體中任一者之一些實施例中，抗體具有 IgG2 同型。在一些實施例中，抗體含有人類 IgG2 恆定區。在一些實施例中，人類 IgG2 恆定區包括 Fc 區。在一些實施例中，抗體誘導一或多種揀選蛋白活性或與結合至 Fc 受體無關。在一些實施例中，抗體結合抑制性 Fc 受體。在某些實施例中，

抑制性 Fc 受體為抑制性 Fc-γ 受體 IIB (FcγIIB)。

【0388】 在本文中所提供之抗體中任一者之一些實施例中，抗體具有 IgG1 同型。在一些實施例中，抗體含有小鼠 IgG1 恆定區。在一些實施例中，抗體含有人類 IgG1 恆定區。在一些實施例中，人類 IgG1 恆定區包括 Fc 區。在一些實施例中，抗體結合抑制性 Fc 受體。在某些實施例中，抑制性 Fc 受體為抑制性 Fc-γ 受體 IIB (FcγIIB)。

【0389】 在本文中所提供之抗體中任一者之一些實施例中，抗體具有 IgG4 同型。在一些實施例中，抗體含有人類 IgG4 恆定區。在一些實施例中，人類 IgG4 恆定區包括 Fc 區。在一些實施例中，抗體結合抑制性 Fc 受體。在某些實施例中，抑制性 Fc 受體為抑制性 Fc-γ 受體 IIB (FcγIIB)。

【0390】 在本文中所提供之抗體中任一者之一些實施例中，抗體具有混合 IgG2/4 同型。在一些實施例中，抗體包括包含人類 IgG2 之胺基酸 118 至 260 (根據 EU 編號)及人類 IgG4 之胺基酸 261-447 (根據 EU 編號)的胺基酸序列(WO 1997/11971；WO 2007/106585)。

【0391】 在一些實施例中，Fc 區與包括不包含胺基酸取代之 Fc 區的相應抗體相比增加簇集而不活化補體。在一些實施例中，抗體誘導該抗體特異性結合之標靶的一或多種活性。在一些實施例中，抗體結合至揀選蛋白。

【0392】 亦可能期望修飾本發明之抗揀選蛋白抗體以改變抗體之效應功能及/或增加血清半衰期。舉例而言，恆定區上之 Fc 受體結合位點可經修飾或突變，以移除或降低與某些 Fc 受體(諸如 FcγRI、FcγRII 及/或 FcγRIII)之結合親和力，從而降低抗體依賴性細胞介導之細胞毒性。在一些實施例中，藉由移除抗體之 Fc 區(例如，在 IgG 之 CH2 域中)之 N-糖基化來削弱效應功能。在一些實施例中，藉由如以下文獻中所描述修飾諸如人類 IgG 之 233-236、297 及/或 327-331 之区

域來削弱效應功能：WO 99/58572 及 Armour 等人, *Molecular Immunology* 40: 585-593 (2003)；及 Reddy 等人, *J. Immunology* 164:1925-1933(2000)。在其他實施例中，亦可能需要修飾本發明之抗揀選蛋白抗體以改變效應功能，從而增加對含 ITIM 之 FcgRIIb (CD32b)之發現選擇性，以增加揀選蛋白抗體在相鄰細胞上之簇集而不活化體液反應，包括抗體依賴性細胞介導之細胞毒性及抗體依賴性細胞吞噬作用。

【0393】 舉例而言，為了增加抗體之血清半衰期，吾等可如美國專利 5739277 中所描述將救助受體結合抗原決定基併入抗體(尤其抗體片段)中。如本文中所使用，術語「*救助受體結合抗原決定基*」係指 IgG 分子(例如 IgG_1、IgG_2、IgG_3 或 IgG_4)之 Fc 區中負責增加 IgG 分子之活體內血清半衰期的抗原決定基。其他胺基酸序列修飾。

(6) 多特異性抗體

【0394】 多特異性抗體為對至少兩個不同的抗原決定基，包括相同或另一多肽(例如，一或多種本發明之揀選蛋白多肽)上之彼等抗原決定基具有結合特異性的抗體。在一些實施例中，多特異性抗體可為雙特異性抗體。在一些實施例中，多特異性抗體可為三特異性抗體。在一些實施例中，多特異性抗體可為四特異性抗體。該等抗體可來源於全長抗體或抗體片段(例如，$F(ab')_2$ 雙特異性抗體)。在一些實施例中，多特異性抗體包括結合至揀選蛋白上之第一位點的第一抗原結合區，並且包括結合至揀選蛋白上之第二位點的第二抗原結合區。在一些實施例中，多特異性抗體包括結合至揀選蛋白之第一抗原結合區及結合至第二多肽之第二抗原結合區。

【0395】 本文中提供多特異性抗體，其包括：結合至揀選蛋白之第一抗原結合區，其中該第一抗原結合區包括本文中所描述之抗体的六個 HVR；及結合至

第二多肽之第二抗原結合區。在一些實施例中，第一抗原結合區包括本文中所描述之抗體之 V_H 或 V_L。

【0396】 在多特異性抗體中任一者之一些實施例中，第二多肽為：a)促進轉運越過血腦屏障之抗原；(b)促進轉運越過血腦屏障之抗原，其係選自轉鐵蛋白受體(TR)、胰島素受體(HIR)、胰島素樣生長因子受體(IGFR)、低密度脂蛋白受體相關蛋白 1 及 2 (LPR-1 及 LPR-2)、白喉毒素受體、CRM197、美洲駝單域抗體、TMEM 30(A)、蛋白質轉導域、TAT、Syn-B、滲透肽、聚精胺酸肽、血管肽及 ANG1005；(c)致病蛋白，其係選自澱粉樣蛋白 β、寡聚澱粉樣蛋白 β、澱粉樣蛋白 β 斑塊、澱粉樣前體蛋白或其片段、Tau、IAPP、α-突觸核蛋白、TDP-43、FUS 蛋白、C9orf72 (染色體 9 開放閱讀框 72)、c9RAN 蛋白、普里昂蛋白、PrPSc、亨廷頓蛋白、降血鈣素、超氧化物歧化酶、共濟失調蛋白、共濟失調蛋白 1、共濟失調蛋白 2、共濟失調蛋白 3、共濟失調蛋白 7、共濟失調蛋白 8、共濟失調蛋白 10、路易體、心房利鈉因子、胰島澱粉樣多肽、胰島素、載脂蛋白 AI、血清澱粉樣蛋白 A、麥丁蛋白、催乳素、轉甲狀腺素蛋白、溶菌酶、β2 微球蛋白、凝溶膠蛋白、角膜上皮素、胱抑素、免疫球蛋白輕鏈 AL、S-IBM 蛋白、重複相關非 ATG (RAN)轉譯產物、二肽重複(DPR)肽、甘胺酸-丙胺酸(GA)重複肽、甘胺酸-脯胺酸(GP)重複肽、甘胺酸-精胺酸(GR)重複肽、脯胺酸-丙胺酸(PA)重複肽、泛素及脯胺酸-精胺酸(PR)重複肽；(d)免疫細胞上表現之配位體及/或蛋白質，其中該等配位體及/或蛋白质係選自 CD40、OX40、ICOS、CD28、CD137/4-1BB、CD27、GITR、PD-L1、CTLA-4、PD-L2、PD-1、B7-H3、B7-H4、HVEM、BTLA、KIR、GAL9、TIM3、A2AR、LAG-3 及磷脂醯絲胺酸；及/或(e)表現於一或多種腫瘤細胞上之蛋白質、脂質、多糖或糖脂及其任何組合。

【0397】 此項技術中已知眾多抗原促進轉運越過血腦屏障(參見例如

Gabathuler R. *Neurobiol. Dis.* 37:48-57 (2010))。該等第二抗原包括但不限於轉鐵蛋白受體(TR)、胰島素受體(HIR)、胰島素樣生長因子受體(IGFR)、低密度脂蛋白受體相關蛋白 1 及 2(LPR-1 及 LPR-2)、白喉毒素受體(包括 CRM197 (白喉毒素之無毒突變體))、美洲駝單域抗體(諸如 TMEM 30(A)(翻轉酶))、蛋白質轉導域(諸如 TAT、Syn-B 或滲透肽)、聚精胺酸或總體帶正電肽、血管肽(諸如 ANG1005)(參見例如 Gabathuler, 2010)以及血腦屏障內皮細胞上富集之其他細胞表面蛋白質(參見例如 Daneman 等人, *PLoS One* 5(10):e13741 (2010))。

【0398】 多價抗體可識別揀選蛋白抗原以及但不限於其他抗原 Aβ 肽抗原或 α 突觸核蛋白抗原或 Tau 蛋白抗原或 TDP-43 蛋白抗原或普里昂蛋白抗原或亨廷頓蛋白抗原或 RAN 轉譯產物抗原(包括由甘胺酸-丙胺酸(GA)、甘胺酸-脯胺酸(GP)、甘胺酸-精胺酸(GR)、脯胺酸-丙胺酸(PA)或脯胺酸-精胺酸(PR)構成之二肽重複(DPR 肽))、胰島素受體、胰島素樣生長因子受體。轉鐵蛋白受體或有助於抗體轉移越過血腦屏障之任何其他抗原。在一些實施例中，第二多肽為轉鐵蛋白。在一些實施例中，第二多肽為 Tau。在一些實施例中，第二多肽為 Aβ。在一些實施例中，第二多肽為 TREM2。在一些實施例中，第二多肽為 α-突觸核蛋白。

【0399】 多價抗體含有至少一個多肽鏈(且較佳兩個多肽鏈)，其中該或該等多肽鏈包括兩個或更多個可變域。舉例而言，該或該等多肽鏈可包含 VD1-$(X1)_n$-VD2-$(X2)_n$-Fc，其中 VD1 為第一可變域，VD2 為第二可變域，Fc 為 Fc 區之一個多肽鏈，X1 及 X2 表示胺基酸或多肽，且 n 為 0 或 1。類似地，該或該等多肽鏈可包含 V_H-C_H1-撓性連接子-V_H-C_H1-Fc 區鏈；或 V_H-C_H1-V_H-C_H1-Fc 區鏈。本文中之多價抗體較佳進一步包含至少兩個(且較佳四個)輕鏈可變域多肽。本文中之多價抗體可例如包含約二至約八個輕鏈可變域多肽。此處涵蓋之

輕鏈可變域多肽包含輕鏈可變域，且視情況進一步包含 CL 域。

【0400】 用於製造多特異性抗體之技術包括但不限於重組共表現具有不同特异性之兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈配對(參見 Milstein 及 Cuello, *Nature* 305: 537 (1983))、WO93/08829 及 Traunecker 等人, *EMBO J.* 10:3655 (1991))及「杵臼結構」工程化(參見例如美國專利第 5731168 號)。亦參見 WO 2013/026833 (CrossMab)。多特異性抗體亦可藉由以下技術製造：用於製造抗體 Fc-異二聚分子之工程化靜電轉向效應(WO 2009/089004A1)；使兩個或更多個抗體交聯(參見例如美國專利第 4676980 號)；使用白胺酸；使用製造雙特異性抗體片段之「雙功能抗體」技術(參見例如 Hollinger 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448 (1993))；及使用單鏈 Fv (scFv)二聚体(參見例如 Gruber 等人, *J. Immunol.* 152:5368 (1994))；及製備三特異性抗體，如例如 Tutt 等人, *J. Immunol.* 147: 60 (1991)中所描述。

【0401】 本文中亦包括具有三個或更多個功能抗原結合位點之工程化抗體，包括「章魚抗體」(參見例如 US 2006/0025576)。本文中之抗體亦包括「雙重作用 FAb」或「DAF」，其包含結合至多個揀選蛋白之抗原結合位點(參見例如 US 2008/0069820)。

(7) 具有改良穩定性之抗體

【0402】 亦涵蓋本發明之抗揀選蛋白抗體或其抗體片段之胺基酸序列修飾以便改良製造、儲存及*活體內*投與期間之穩定性。舉例而言，可能期望藉由多種途徑(包括但不限於氧化及脫醯胺化)減少本發明之抗體或抗體片段之降解。藉由將適當核苷酸變化引入至編碼抗體或抗體片段之核酸中或者藉由肽合成來製備抗體或抗體片段之胺基酸序列變異體。該等修飾包括例如抗體胺基酸序列內殘基之缺失及/或插入及/或取代。可對缺失、插入及取代進行任何組合以得到最終構築體，條件為最終構築體具有期望特徵(亦即，降低對降解之易感性)。

【0403】 在一些實施例中，本發明之抗揀選蛋白抗體之 HVR-L1 區中之天冬醯胺酸(N33)位點可能易於藉助於脫醯胺化進行降解。在某些實施例中，S-60-15 之 HVR-L1 區(SEQ ID NO: 8)中之天冬醯胺酸(N33)位點可能易於脫醯胺化。在脫醯胺化後，S-60-15 之 HVR-L1 區中之天冬醯胺酸(N33)位點引起 Asn 變成 Asp/IsoAsp。在某些實施例中，S-60-15 之 HVR-L1 區中之天冬醯胺酸(N33)位點可經取代以防止或減少脫醯胺化。S-60-15 之在 HVR-L1 區之天冬醯胺酸(N33)位點中具有胺基酸取代之非限制性例示性胺基酸序列變異體包括 S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]或 S-60-15.17 [N33L]。

(8) 抗體變異體

【0404】 在本文中所提供之抗體中任一者之一些實施例中，涵蓋抗體之胺基酸序列變異體。舉例而言，可能期望改良抗體之結合親和力及/或其他生物特性。

(i) 取代、插入及缺失變異體

【0405】 在本文中所提供之抗體中任一者之一些實施例中，提供具有一或多個胺基酸取代之抗體變異體。藉由將適當之修飾引入至編碼抗體之核苷酸序列中或藉由肽合成來製備抗體之胺基酸序列變异體。該等修飾包括例如抗體胺基酸序列內殘基之缺失及/或插入及/或取代。

表 1：胺基酸取代

原始殘基	例示性取代	較佳取代
Ala (A)	Val；Leu；Ile	Val
Arg (R)	Lys；Gln；Asn	Lys
Asn (N)	Gln；His；Asp；Lys；Arg	Gln

原始殘基	例示性取代	較佳取代
Asp (D)	Glu；Asn	Glu
Cys (C)	Ser；Ala	Ser
Gln (Q)	Asn；Glu	Asn
Glu (E)	Asp；Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn；Gln；Lys；Arg	Arg
Ile (I)	Leu；Val；Met；Ala；Phe；正白胺酸	Leu
Leu (L)	正白胺酸；Ile；Val；Met；Ala；Phe	Ile
Lys (K)	Arg；Gln；Asn	Arg
Met (M)	Leu；Phe；Ile	Leu
Phe (F)	Leu；Val；Ile；Ala；Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr；Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp；Phe；Thr；Ser	Phe
Val (V)	Ile；Leu；Met；Phe；Ala；正白胺酸	Leu

【0406】 藉由選擇在對維持以下之影響方面顯著不同的取代來實現對抗體生物特性之實質性改質：(a)取代區域中之多肽主鏈結構，例如呈褶板狀或螺旋狀構型；(b)靶位點處之分子電荷或疏水性；或(c)側鏈堆積(bulk of the side chain)。基於常見側鏈特性將天然存在之殘基分至各組：

(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；以及

(6) 芳族：Trp、Tyr、Phe。

【0407】 舉例而言，非保守取代可涉及以此等類別之一的成員交換另一類別之成員。該等經取代之殘基可引入至例如與非人類抗體同源之人類抗體之區域

中或分子之非同源區域中。

【0408】 根據某些實施例，在對本文中所描述之多肽或抗體進行改變時，可考慮胺基酸之親水性指數。已基於各胺基酸之疏水性及電荷特徵而給其分配親水性指數。其为：異白胺酸(+4.5)；纈胺酸(+4.2)；白胺酸(+3.8)；苯丙胺酸(+2.8)；半胱胺酸/胱胺酸(+2.5)；甲硫胺酸(+1.9)；丙胺酸(+1.8)；甘胺酸(-0.4)；蘇胺酸(-0.7)；絲胺酸(-0.8)；色胺酸(-0.9)；酪胺酸(-1.3)；脯胺酸(-1.6)；组胺酸(-3.2)；麩胺酸(-3.5)；麩醯胺酸(-3.5)；天冬胺酸(-3.5)；天冬醯胺酸(-3.5)；离胺酸(-3.9)；及精胺酸(-4.5)。

【0409】 此項技術中應理解親水性胺基酸指數在賦予蛋白質相互作用生物功能中之重要性。Kyte 等人, *J. Mol. Biol.*, 157:105-131 (1982)。已知某些胺基酸可取代為具有類似親水性指數或評分之其他胺基酸且仍保留類似生物活性。在基於親水性指數進行改變時，在某些實施例中，包括親水性指數在±2 內之胺基酸的取代。在某些實施例中，包括在±1 內之彼等取代，且在某些實施例中，包括在±0.5 內之彼等取代。

【0410】 此項技術中亦應理解，可基於親水性有效地進行類似胺基酸之取代，尤其在由此產生之生物學功能蛋白質或肽意欲用於免疫學實施例中時，如在本發明之情况下。在某些實施例中，蛋白質之最大局部平均親水性(如由其相鄰胺基酸之親水性決定)與其免疫原性及抗原性，亦即，與蛋白質之生物特性相關。

【0411】 以下親水性值已分配至此等胺基酸殘基：精胺酸(+3.0)；離胺酸(+3.0±1)；天冬胺酸(+3.0±1)；麩胺酸(+3.0±1)；絲胺酸(+0.3)；天冬醯胺酸(+0.2)；麩醯胺酸(+0.2)；甘胺酸(0)；蘇胺酸(-0.4)；脯胺酸(-0.5±1)；丙胺酸(-0.5)；組胺酸(-0.5)；半胱胺酸(-1.0)；甲硫胺酸(-1.3)；纈胺酸(-1.5)；白胺酸(-1.8)；異白胺

酸(-1.8)；酪胺酸(-2.3)；苯丙胺酸(-2.5)及色胺酸(-3.4)。在基於類似之親水性值進行改變時，在某些實施例中，包括親水性值在±2 內之胺基酸取代，在某些實施例中包括在±1 內之彼等取代，且在某些實施例中，包括在±0.5 內之彼等取代。亦可基於親水性自一級胺基酸序列鑑定抗原決定基。此等區域亦稱為「抗原決定基核心區」。

【0412】 在某些實施例中，取代、插入或缺失可發生在一或多個 HVR 內，只要該等變化不實質上降低抗體結合抗原之能力即可。舉例而言，可在 HVR 中進行不實質上降低結合親和力之保守變化(例如，如本文中所提供之保守取代)。該等變化可例如在 HVR 中之抗原接觸殘基外進行。在以上提供之變異 VH 及 VL 序列之某些實施例中，各 HVR 未改變，或者含有不超過一、二或三個胺基酸取代。

【0413】 胺基酸序列插入包括長度為一個殘基至包含一百個或更多個殘基之多肽的胺基及/或羧基末端融合物，以及單個或多個胺基酸殘基之序列內插入物。末端插入物之實例包括具有 N 末端甲硫胺醯殘基之抗體。抗體分子之其他插入變異體包括抗體 N 末端或 C 末端與酶(例如，對於 ADEPT)或使抗體之血清半衰期增加的多肽的融合物。

【0414】 一般亦可用絲胺酸取代任何不參與維持抗體之適當构型的半胱胺酸殘基，以改良分子之氧化穩定性及防止异常交聯。相反，可對抗體添加半胱胺酸鍵以改良其穩定性(尤其在抗體為諸如 Fv 片段之抗體片段時)。

(ii) 糖基化變異體

【0415】 在本文中所提供之抗體中任一者之一些實施例中，改變抗體以增加或降低抗體糖基化之程度。可藉由改變胺基酸序列以產生或移除一或多個糖基化位點而便利地實現在抗體中添加或缺失糖基化位點。

【0416】 抗體糖基化典型地為 N 連接或 O 連接的。N 連接的係指碳水化合物部分連接至天冬醯胺酸殘基之側鏈。三肽序列天冬醯胺酸-X-絲胺酸及天冬醯胺酸-X-蘇胺酸(其中 X 為除脯胺酸以外之任何胺基酸)為碳水化合物部分經酶連接至天冬醯胺側鏈之識別序列。因而，多肽中存在此等三肽序列中之任一者皆可產生潛在糖基化位點。O 連接之糖基化係指糖 N-乙醯基半乳糖胺、半乳糖或木糖之一連接至羥基胺基酸，最通常為絲胺酸或蘇胺酸，但亦可使用 5-羥基脯胺酸或 5-羥基離胺酸。

【0417】 可藉由改變胺基酸序列以使其含有以上所描述之三肽序列中之一或多者来實現向抗體添加糖基化位點(對於 N 連接之糖基化位點)。該變化亦可藉由在原始抗體之序列中添加或取代為一或多個絲胺酸或蘇胺酸殘基來進行(對於 O 連接之糖基化位點)。

【0418】 在抗體包含 Fc 區時，可改變與其連接之碳水化合物。由哺乳動物細胞產生之天然抗體典型地包含具支鏈雙觸角寡糖，其一般由 N 鍵聯連接至 Fc 區 CH2 域之 Asn297 (根據 Kabat 編號)。寡糖可包括各種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙醯葡萄糖胺(GlcNAc)、半乳糖及唾液酸，以及附接至雙觸角寡糖結構之「主幹」中之 GlcNAc 的岩藻糖。在一些實施例中，可對本發明抗體中之寡糖進行修飾，以產生具有某些改良之特性的抗體變异體。

【0419】 在一個實施例中，提供具有缺乏(直接或間接地)附接至 Fc 區之岩藻糖的碳水化合物結構的抗體變异體。參見例如美國專利公開案第 2003/0157108 號及第 2004/0093621 號。與「去岩藻糖基化」或「岩藻糖缺乏」抗體變異體有關之公開案的實例包括：US 2003/0157108；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；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抗體之細胞株之實例包括缺乏蛋白質岩藻糖基化之 Led 3 CHO 細胞(Ripka 等人, *Arch. Biochem. Biophys*. 249:533-545 (1986)；US 2003/0157108)及剔除细胞株，諸如 α-1,6-岩藻糖基转移酶基因 FUT8 剔除 CHO 细胞(参见例如 Yamane-Ohnuki 等人, *Biotech. Bioeng*. 87: 614 (2004)及 Kanda 等人, *Biotechnol. Bioeng*. 94(4):680-688 (2006))。

(iii) 經修飾之恆定區

【0420】 在本文中所提供之抗體中任一者之一些實施例中，抗體 Fc 為抗體 Fc 同型及/或修飾。在一些實施例中，抗體 Fc 同型及/或修飾能夠結合至 Fcγ 受體。

【0421】 在本文中所提供之抗體中任一者之一些實施例中，經修飾之抗體 Fc 為 IgG1 經修飾之 Fc。在一些實施例中，IgG1 經修飾之 Fc 包含一或多個修飾。舉例而言，在一些實施例中，IgG1 經修飾之 Fc 包含一或多個胺基酸取代(例如，相對於相同同型之野生型 Fc 區)。在一些實施例中，一或多個胺基酸取代係選自 N297A (Bolt S 等人, (1993) *Eur J Immunol* 23:403-411)、D265A (Shields 等人, (2001) *R. J. Biol. Chem.* 276, 6591–6604)、L234A、L235A (Hutchins 等人, (1995) *Proc Natl Acad Sci* USA, 92:11980-11984；Alegre 等人, (1994) *Transplantation* 57:1537-1543. 31；Xu 等人, (2000) *Cell Immunol*, 200:16-26)、G237A (Alegre 等人, (1994) *Transplantation* 57:1537-1543. 31；Xu 等人, (2000) *Cell Immunol*, 200:16-26)、C226S、C229S、E233P、L234V、L234F、L235E (McEarchern 等人, (2007) *Blood*,109:1185-1192)、P331S (Sazinsky 等人, (2008) *ProcNatl Acad Sci USA* 2008, 105:20167-20172)、S267E、L328F、A330L、M252Y、S254T 及/或 T256E，其中胺基酸位置根據 EU 編號規約。在本文中所提供之抗體中任一者之一些實施例中，該抗體為 IgG1 同型，且 Fc 區在位置 L234A、L235A 及 P331S 處包含胺基酸取代，其中殘基位置之編號根據 EU 編號。

【0422】 在 IgG1 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含 N297A 突變(根據 EU 編號)。在 IgG1 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含 D265A 及 N297A 突變(根據 EU 編號)。在 IgG1 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含 D270A 突變(根據 EU 編號)。在一些實施例中，IgG1 經修飾之 Fc 包含 L234A 及 L235A 突變(根據 EU 編號)。在 IgG1 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含 L234A 及 G237A 突變(根據 EU 編號)。在 IgG1 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含 L234A、L235A 及 G237A 突變(根據 EU 編號)。在 IgG1 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含 P238D、L328E、E233、G237D、H268D、P271G 及 A330R 突變(根據 EU 編號)中之一或多者(包括全部)。在 IgG1 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含 S267E/L328F 突變(根據 EU 編號)中之一或多者。在 IgG1 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含 P238D、L328E、E233D、G237D、H268D、P271G 及 A330R 突變(根據 EU 編號)。在 IgG1 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含 P238D、L328E、G237D、H268D、P271G 及 A330R 突變(根據 EU 編號)。在 IgG1 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含 P238D、S267E、L328E、E233D、G237D、H268D、P271G 及 A330R 突變(根據 EU 編號)。在 IgG1 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含 P238D、S267E、L328E、G237D、H268D、P271G 及 A330R 突變(根據 EU 編號)。在 IgG1 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含 C226S、C229S、E233P、L234V 及 L235A 突變(根據 EU 編號)。在 IgG1 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含 L234F、L235E 及 P331S 突變(根據 EU 編號)。在 IgG1 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含 S267E 及 L328F 突變(根據 EU 編號)。在 IgG1 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含 S267E 突變(根據 EU 編號)。在 IgG1 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含以

CH1 取代 IgG1 恆定重鏈 1 (CH1)及鉸鏈區以及以 κ 輕鏈取代 IgG2 鉸鏈區(根據 EU 編號，IgG2 之胺基酸 118-230)。

【0423】 在 IgG1 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包括兩個或更多個胺基酸取代，與具有不包括該兩個或更多個胺基酸取代之 Fc 區的相應抗體相比，該兩個或更多個胺基酸取代增加抗體簇集而不活化補體。因此，在 IgG1 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，IgG1 經修飾之 Fc 為包含 Fc 區之抗體，其中該抗體包含根據 EU 編號處於位置 E430G 處之胺基酸取代及處於選自以下之殘基位置的一或多個胺基酸取代：L234F、L235A、L235E、S267E、K322A、L328F、A330S、P331S 及其任何組合。在一些實施例中，IgG1 經修飾之 Fc 包含根據 EU 編號處於位置 E430G、L243A、L235A 及 P331S 處之胺基酸取代。在一些實施例中，IgG1 經修飾之 Fc 包含根據 EU 編號處於位置 E430G 及 P331S 處之胺基酸取代。在一些實施例中，IgG1 經修飾之 Fc 包含根據 EU 編號處於位置 E430G 及 K322A 處之胺基酸取代。在一些實施例中，IgG1 經修飾之 Fc 包含根據 EU 編號處於位置 E430G、A330S 及 P331S 處之胺基酸取代。在一些實施例中，IgG1 經修飾之 Fc 包含根據 EU 編號處於位置 E430G、K322A、A330S 及 P331S 處之胺基酸取代。在一些實施例中，IgG1 經修飾之 Fc 包含根據 EU 編號處於位置 E430G、K322A 及 A330S 處之胺基酸取代。在一些實施例中，IgG1 經修飾之 Fc 包含根據 EU 編號處於位置 E430G、K322A 及 P331S 處之胺基酸取代。

【0424】 在 IgG1 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，IgG1 經修飾之 Fc 可進一步包含本文中可與 A330L 突變(Lazar 等人, *Proc Natl Acad Sci USA*, 103:4005-4010 (2006))或者 L234F、L235E 及/或 P331S 突變中之一或多者(Sazinsky 等人, *Proc Natl Acad Sci USA*, 105:20167-20172 (2008))組合(根據 EU 編號規約)，以消除補體活化。在 IgG1 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，IgG1

經修飾之 Fc 可進一步包含 A330L、A330S、L234F、L235E 及/或 P331S 中之一或多者(根據 EU 編號)。在 IgG1 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，IgG1 經修飾之 Fc 可進一步包含一或多個突變以增强在人類血清中之抗體半衰期(例如，M252Y、S254T 及 T256E 突變(根據 EU 編號規約)中之一或多者(包括全部))。在 IgG1 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，IgG1 經修飾之 Fc 可進一步包含 E430G、E430S、E430F、E430T、E345K、E345Q、E345R、E345Y、S440Y 及/或 S440W 中之一或多者(根據 EU 編號)。

【0425】 本發明之其他態樣係關於具有經修飾之恆定區(亦即，Fc 區)的抗體。依賴於結合至 FcgR 受體來活化靶向性受體之抗體若經工程化以消除 FcgR 結合，則可能喪失其促效劑活性(參見例如 Wilson 等人, *Cancer Cell* 19:101-113 (2011)；Armour 等人, *Immunology* 40:585-593 (2003)；及 White 等人, *Cancer Cell* 27:138-148 (2015))。因而，認為當抗體具有來自人類 IgG2 同型之 Fc 域(CH1 及鉸鏈區)或能夠優先結合抑制性 FcgRIIB r 受體之另一類型 Fc 域或其變異形式時，具有正確抗原決定基特異性之本發明之抗揀選蛋白抗體可活化靶抗原而具有最小副作用。

【0426】 在本文中所提供之抗體中任一者之一些實施例中，經修飾之抗體 Fc 為 IgG2 經修飾之 Fc。在一些實施例中，IgG2 經修飾之 Fc 包含一或多個修飾。舉例而言，在一些實施例中，IgG2 經修飾之 Fc 包含一或多個胺基酸取代(例如，相對於相同同型之野生型 Fc 區)。在 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，一或多個胺基酸取代係選自 V234A (Alegre 等人, *Transplantation* 57:1537-1543 (1994)；Xu 等人, *Cell Immunol*, 200:16-26 (2000))；G237A(Cole 等人, *Transplantation*, 68:563-571 (1999))；H268Q、V309L、A330S、P331S(US 2007/0148167；Armour 等人, *Eur J Immunol* 29: 2613-2624 (1999)；Armour 等人,

The HaematologyJournal 1 (增刊 1):27(2000)；Armour 等人, *The Haematology Journal* 1 (增刊 1):27 (2000))、C219S 及/或 C220S (White 等人, *Cancer Cell* 27, 138-148 (2015))；S267E、L328F (Chu 等人, *Mol Immunol*, 45:3926-3933 (2008))；及 M252Y、S254T 及/或 T256E (根據 EU 編號規約)。在 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 V234A 及 G237A 處之胺基酸取代。在 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 C219S 或 C220S 處之胺基酸取代。在 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 A330S 及 P331S 處之胺基酸取代。在 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 S267E 及 L328F 處之胺基酸取代。

【0427】 在 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，該 Fc 包含 C127S 胺基酸取代(根據 EU 編號規約) (White 等人, (2015) *Cancer Cell* 27,138-148；Lightle 等人, *Protein Sci.* 19:753-762 (2010)；及 WO 2008/079246)。在 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，該抗體具有含包含 C214S 胺基酸取代(根據 EU 編號規約)之 κ 輕鏈恆定域的 IgG2 同型(White 等人, *Cancer Cell* 27:138-148 (2015)；Lightle 等人, *Protein Sci.* 19:753-762 (2010)；及 WO 2008/079246)。

【0428】 在 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含 C220S 胺基酸取代(根據 EU 編號規約)。在 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，該抗體具有含包含 C214S 胺基酸取代(根據 EU 編號規約)之 κ 輕鏈恆定域的 IgG2 同型。

【0429】 在 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 C219S 處之胺基酸取代。在 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，該抗體具有含包含 C214S 胺基酸取代(根據 EU 編號規約)之 κ 輕鏈恆定域

的 IgG2 同型。

【0430】 在 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包括 IgG2 同型重鏈恆定域 1 (CH1)及鉸鏈區(White 等人, *Cancer Cell* 27:138-148 (2015))。在 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之某些實施例中，IgG2 同型 CH1 及鉸鏈區包含 118-230 之胺基酸序列(根據 EU 編號)。在 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，抗體 Fc 區包含 S267E 胺基酸取代、L328F 胺基酸取代或二者，及/或 N297A 或 N297Q 胺基酸取代(根據 EU 編號規約)。

【0431】 在 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 進一步包含根據 EU 編號處於位置 E430G、E430S、E430F、E430T、E345K、E345Q、E345R、E345Y、S440Y 及/或 S440W 處之一或多個胺基酸取代。在 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 可進一步包含一或多個突變以增强在人類血清中之抗體半衰期(例如，根據 EU 編號規約，M252Y、S254T 及 T256E 突變中之一或多者(包括全部))。在 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 可進一步包含 A330S 及 P331S。

【0432】 在 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 為 IgG2/4 混合 Fc。在一些實施例中，IgG2/4 混合 Fc 包含 IgG2 aa 118 至 260 及 IgG4 aa 261 至 447。在任何 IgG2 經修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 H268Q、V309L、A330S 及 P331S 處之一或多個胺基酸取代。

【0433】 在 IgG1 及/或 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號選自 A330L、L234F、L235E 或 P331S 之一或多個其他胺基酸取代及其任何組合。

【0434】 在 IgG1 及/或 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之某些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於選自 C127S、L234A、L234F、L235A、L235E、S267E、K322A、

L328F、A330S、P331S、E345R、E430G、S440Y 及其任何組合之殘基位置上的一或多個胺基酸取代。在 IgG1 及/或 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 E430G、L243A、L235A 及 P331S 處之胺基酸取代。在 IgG1 及/或 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 E430G 及 P331S 處之胺基酸取代。在 IgG1 及/或 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 E430G 及 K322A 處之胺基酸取代。在 IgG1 及/或 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 E430G、A330S 及 P331S 處之胺基酸取代。在 IgG1 及/或 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 E430G、K322A、A330S 及 P331S 處之胺基酸取代。在 IgG1 及/或 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 E430G、K322A 及 A330S 處之胺基酸取代。在 IgG1 及/或 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 E430G、K322A 及 P331S 處之胺基酸取代。在 IgG1 及/或 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 S267E 及 L328F 處之胺基酸取代。在 IgG1 及/或 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 C127S 處之胺基酸取代。在 IgG1 及/或 IgG2 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 E345R、E430G 及 S440Y 處之胺基酸取代。

【0435】 在本文中所提供之抗體中任一者之一些實施例中，經修飾之抗體 Fc 為 IgG4 經修飾之 Fc。在一些實施例中，IgG4 經修飾之 Fc 包含一或多個修飾。舉例而言，在一些實施例中，IgG4 經修飾之 Fc 包含一或多個胺基酸取代(例如，相對於相同同型之野生型 Fc 區)。在 IgG4 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，一或多個胺基酸取代係選自 L235A、G237A、S229P、L236E (Reddy 等人,*J*

Immunol 164:1925-1933(2000))、S267E、E318A、L328F、M252Y、S254T 及/或 T256E (根據 EU 編號規約)。在 IgG4 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 可進一步包含 L235A、G237A 及 E318A (根據 EU 編號規約)。在 IgG4 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 可進一步包含 S228P 及 L235E (根據 EU 編號規約)。在 IgG4 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，IgG4 經修飾之 Fc 可進一步包含 S267E 及 L328F (根據 EU 編號規約)。

【0436】 在 IgG4 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，IgG4 經修飾之 Fc 包含可與 S228P 突變(根據 EU 編號規約) (Angal 等人, *Mol Immunol.* 30:105-108 (1993))及/或與(Peters 等人, *J Biol Chem.* 287(29):24525-33 (2012))中所描述之一或多個突變組合以增強抗體穩定。

【0437】 在 IgG4 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，IgG4 經修飾之 Fc 可進一步包含一或多個突變以增强在人類血清中之抗體半衰期(例如，M252Y、S254T 及 T256E 突變(根據 EU 編號規約)中之一或多者(包括全部))。

【0438】 在 IgG4 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含 L235E (根據 EU 編號)。在 IgG4 經修飾之 Fc 中任一者之某些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於選自 C127S、F234A、L235A、L235E、S267E、K322A、L328F、E345R、E430G、S440Y 及其任何組合之殘基位置上的一或多個胺基酸取代。在 IgG4 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 E430G、L243A、L235A 及 P331S 處之胺基酸取代。在 IgG4 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 E430G 及 P331S 處之胺基酸取代。在 IgG4 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 E430G 及 K322A 處之胺基酸取代。在 IgG4 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 E430 處之胺基酸取代。在 IgG4 經修飾之 Fc

中任一者之一些實施例中，Fc 區包含根據 EU 編號處於位置 E430G 及 K322A 處之胺基酸取代。在 IgG4 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 S267E 及 L328F 處之胺基酸取代。在 IgG4 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 C127S 處之胺基酸取代。在 IgG4 經修飾之 Fc 中任一者之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號處於位置 E345R、E430G 及 S440Y 處之胺基酸取代。

核酸、載體及宿主細胞

【0439】 可使用重組方法及組合物，例如，如美國專利第 4816567 號中所描述來產生本發明之抗揀選蛋白抗體。在一些實施例中，提供具有編碼本發明之抗揀選蛋白抗體中任一者之核苷酸序列的經分離之核酸。該等核酸可編碼包含抗揀選蛋白抗體之 V_L 的胺基酸序列及/或包含該抗體之 V_H 的胺基酸序列(例如，該抗體之輕鏈及/或重鏈)。在一些實施例中，提供包含該等核酸之一或多種載體(例如表現載體)。在一些實施例中，亦提供包含該等核酸之宿主細胞。在一些實施例中，宿主細胞包含(例如，經轉導而具有)：(1)載體，其包含編碼包含抗體之 V_L 之胺基酸序列及包含抗體之 V_H 之胺基酸序列的核酸，(2)第一載體，其包含編碼包含抗體之 V_L 之胺基酸序列的核酸，以及第二載體，其包含編碼包含抗體之 V_H 之胺基酸序列的核酸。在一些實施例中，宿主細胞為真核生物細胞，例如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或淋巴樣細胞(例如，Y0、NS0、Sp20 細胞)。本發明之宿主細胞亦包括但不限於分離之細胞、活體外培養之細胞及離體培養之細胞。

【0440】 提供製造本發明之抗揀選蛋白抗體的方法。在一些實施例中，該方法包括在適合表現抗體之條件下培養包含編碼抗揀選蛋白抗體之核酸的本發明之宿主細胞。在一些實施例中，隨後自宿主細胞(或宿主細胞培養基)回收抗體。

【0441】 為了重組產生本發明之抗揀選蛋白抗體，分離編碼抗揀選蛋白抗體

之核酸並且插入至一或多個載體中以便在宿主細胞中進一步選殖及/或表現。可容易地分離該核酸並使用習用程序(例如，藉由使用能够特异性結合至編碼該抗體之重鏈及輕鏈之基因的寡核苷酸探針)進行定序。

【0442】 本文中所描述之包含編碼本發明之抗揀選蛋白抗體中之任一者或其細胞表面表現片段或其多肽(包括抗體)的核酸序列的適合載體包括但不限於選殖載體及表現載體。適合之選殖載體可根據標準技術構築，或可選自此項技術中可利用之眾多選殖載體。儘管所選擇之選殖載體可根據意欲使用之宿主細胞而變化，但可用選殖載體一般具有自我複制能力，可能具有特定限制性內切核酸酶之單一標靶，及/或可能攜帶可用於選擇包含該載體之純系的標記物的基因。適合之實例包括質體及細菌病毒，例如 pUC18、pUC19、Bluescript (例如 pBS SK+)及其衍生物、mpl8、mpl9、pBR322、pMB9、ColE1、pCR1、RP4、噬菌體 DNA 及穿梭載體，諸如 pSA3 及 pAT28。此等及許多其他選殖載體可獲自商業供應商，諸如 BioRad、Strategene 及 Invitrogen。

【0443】 適用於選殖或表現抗體編碼載體之宿主細胞包括原核細胞或真核細胞。舉例而言，可在細菌中產生本發明之抗揀選蛋白抗體，尤其在不需要糖基化及 Fc 效應功能時。關於在細菌中表現抗體片段及多肽(例如，美國專利第 5648237 號、第 5789199 號及第 5840523 號。表現之後，可自細菌細胞糊中分離可溶性級分中之抗體，且可進一步純化。

【0444】 除原核生物以外，真核微生物(諸如絲狀真菌或酵母)亦為抗體編碼載體之適合選殖或表現宿主，包括糖基化途徑已「人類化」，從而產生具有部分或完全人類糖基化模式之抗體的真菌及酵母菌株(例如 Gerngross *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004)；及 Li 等人, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006))。

【0445】 適合表現糖基化抗體之宿主細胞亦可來源於多細胞生物體(無脊椎

動物及脊椎動物)。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已鑑定衆多可與昆蟲細胞聯合使用，尤其用於轉染草地貪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)細胞之桿狀病毒株。植物細胞培養物亦可用作宿主(例如，美國專利第 5959177 號、第 6040498 號、第 6420548 號、第 7125978 號及第 6417429 號，其描述用於在轉殖基因植物中產生抗體之 PLANTIBODIES™技術)。

【0446】 亦可使用脊椎動物細胞作為宿主。舉例而言，適於在懸浮液中生長之哺乳動物細胞株可能有用。可用哺乳動物宿主細胞株之其他實例為藉由 SV40 轉型之猴腎 CV1 細胞株(COS-7)；人胚腎細胞株(293 或 293 細胞，例如，如 Graham 等人, *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)中所描述)；幼倉鼠腎細胞(BHK)；小鼠足細胞(TM4 細胞，例如，如 Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)中所描述)；猴腎細胞(CV1)；非洲綠猴腎細胞(VERO-76)；人類子宮頸癌細胞(HELA)；犬腎細胞(MDCK)；布法羅大鼠肝細胞(BRL 3A)；人類肺細胞(W138)；人類肝臟細胞(Hep G2)；小鼠乳房腫瘤(MMT 060562)；TRI 細胞，例如，如 Mather 等人, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)中所描述；MRC 5 細胞；及 FS4 細胞。其他可用哺乳動物宿主細胞株包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，包括 DHFR-CHO 細胞(Urlaub 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))；及骨髓瘤細胞株，諸如 Y0、NS0 及 Sp2/0。關於適用於抗體產生之某些哺乳動物宿主細胞株之綜述，參見例如 Yazaki 及 Wu, *Methods in Molecular Biology, 第248卷* (B.K.C. Lo 編, Humana Press, Totowa, NJ), 第 255-268 頁(2003)。

生物標記物

【0447】 在一些實施例中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體使一或多種溶酶體標記物(諸如 CTSB)之水準(例如全血、血漿及/或 CSF 中)與該一或多種溶酶體標記物(諸如 CTSB)之基線水準(例如全血、血漿及/或 CSF 中)相比增加至少 10%、

至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 100%或更高中之任一者。在一些實施例中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體使 CTSB 之水準(例如全血、血漿及/或 CSF 中)與 CTSB 之基線水準(例如全血、血漿及/或 CSF 中)相比增加至少約 20%。溶酶體標記物之另一非限制性實例為 N-乙醯基葡萄糖胺激酶(NAGK)。在一些實施例中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體使 NAGK 之水準(例如全血、血漿及/或 CSF 中)與 NAGK 之基線水準(例如全血、血漿及/或 CSF 中)相比增加至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 100%或更高中之任一者。

【0448】 在一些實施例中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體使一或多種發炎標記物(諸如 SPP1)之水準(例如全血、血漿及/或 CSF 中)與該一或多種發炎標記物(諸如 SPP1)之基線水準(例如全血、血漿及/或 CSF 中)相比降低至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%或 100%中之任一者。在一些實施例中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體使 SPP1 之水準(例如全血、血漿及/或 CSF 中)與 SPP1 之基線水準(例如全血、血漿及/或 CSF 中)相比降低至少約 10%。發炎標記物之其他實例包括但不限於 YWHAE (14-3-3 蛋白 ε)、同種異體移植發炎因子 1 (AIF1)、群落刺激因子 1 (CSF1)、殼糖酶 1 (CHIT1)、淋巴細胞抗原 86 (LY86)及 CD86。在一些實施例中，投與本發明之抗揀選蛋白抗體使一或多種發炎標記物，諸如 YWHAE (14-3-3 蛋白 ε)、同種異體移植發炎因子 1 (AIF1)、群落刺激因子 1 (CSF1)、殼糖酶 1 (CHIT1)、淋巴細胞抗原 86 (LY86)或 CD86 之水準(例如全血、血漿及/或 CSF 中)與該一或多種發炎標記物，諸如 YWHAE (14-3-3 蛋白 ε)、同種異體移植發炎因子 1 (AIF1)、群落刺激因子 1 (CSF1)、殼糖酶 1 (CHIT1)、淋巴細胞抗原 86 (LY86)

或 CD86 之基線水準(例如全血、血漿及/或 CSF 中)相比降低至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%或 100%。

【0449】 本文亦提供監測正投與本發明之抗揀選蛋白抗體之個體之治療的方法。

【0450】 在一些實施例中，該等方法包括在該個體接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體前後量測來自該個體之樣品中之一或多種蛋白質的水準，其中該一或多種蛋白質為 CTSB 及/或 SPP1。在一些實施例中，該方法進一步包括基於該樣品中之一或多種蛋白質之水準來評定該抗揀選蛋白抗體在該個體中之活性的步驟。在一些實施例中，該樣品來自個體之腦脊髓液或個體之血液。在一些實施例中，該樣品來自個體之腦脊髓液。

【0451】 在一些實施例中，該等方法包括在該個體接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體前後量測來自該個體之樣品中之一或多種蛋白質的水準，其中該一或多種蛋白質係選自由 CTSB、SPP1、NAGK、YWHAE、AIF1、CSF1、CHIT1、LY86 及 CD86 組成之群。在一些實施例中，該方法進一步包括基於該樣品中之一或多種蛋白質之水準來評定該抗揀選蛋白抗體在該個體中之活性。在一些實施例中，該樣品來自個體之腦脊髓液。在一些實施例中，該樣品來自個體之血液。

【0452】 在一些實施例中，若個體已接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之後腦脊髓液中之 CTSB 水準與個體接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之前腦脊髓液中之 CTSB 水準相比有所增加(例如至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 100%或更高中之任一者)，則確定該抗揀選蛋白抗體在該個體中具活性。在一些實施

例中，若個體已接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之後腦脊髓液中之 CTSB 水準與個體接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之前腦脊髓液中之 CTSB 水準相比增加至少約 20%，則確定該抗揀選蛋白抗體在該個體中具活性。

【0453】 在一些實施例中，若個體已接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之後腦脊髓液中之 SPP1 水準與個體接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之前腦脊髓液中之 SPP1 水準相比有所降低(例如至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%或至少 100%中之任一者)，則確定該抗揀選蛋白抗體在該個體中具活性。在一些實施例中，若個體已接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之後腦脊髓液中之 SPP1 水準與個體接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之前腦脊髓液中之 SPP1 水準相比降低至少約 10%，則確定該抗揀選蛋白抗體在該個體中具活性。

【0454】 在一些實施例中，若個體已接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之後腦脊髓液中之 NAGK 水準與個體接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之前腦脊髓液中之 NAGK 水準相比有所增加(例如至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 100%或更高中之任一者)，則確定該抗揀選蛋白抗體在該個體中具活性。

【0455】 在一些實施例中，若個體已接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之後腦脊髓液中之一或多種發炎蛋白質水準與個體接受一或多個劑量之抗揀選蛋白抗體之前腦脊髓液中之一或多種發炎蛋白質水準相比有所降低(例如至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 100%或更高中之任一者)，則確定該抗揀選蛋白抗體在該個體中具活性，其中該一或多種發炎蛋白質係選自由以下組成之群：14-3-3 蛋白 ε (YWHAE)、同種異體移植發炎因子 1 (AIF1)、群落刺激因子 1 (CSF1)、

殼糖酶 1 (CHIT1)、淋巴細胞抗原 86 (LY86)及 CD86。

【0456】 在一些實施例中，該樣品來自個體之腦脊髓液。

【0457】 在一些實施例中，該樣品來自個體之血液。

【0458】 在一些实施例中，可量测獲自个体之样品，诸如全血、血漿及/或 CSF 样品中一或多種蛋白质(例如 CTSB、SPP1、NAGK、YWHAE、AIF1、CSF1、CHIT1、LY86 或 CD86 中之一或多者)之水準。可用於量測獲自個體之樣品中之一或多種蛋白質(例如 CTSB、SPP1、NAGK、YWHAE、AIF1、CSF1、CHIT1、LY86 或 CD86 中之一或多者)之水準的方法的非限制性實例包括 SOMASCAN 分析(參見例如 Candia 等人 (2017) Sci Rep 7, 14248)、西方墨點法、質譜、流式細胞術及酶聯免疫吸附分析(ELISA)分析法。

醫藥組合物

【0459】 本文中提供醫藥組合物及/或醫藥調配物，其包含本發明之抗揀選蛋白抗體及醫藥學上可接受之載劑。

【0460】 在一些實施例中，醫藥學上可接受之載劑較佳在所採用之劑量及濃度下對接受者無毒。本文中所描述之抗體可調配成呈固體、半固體、液體或氣體形式之製劑。該等調配物之實例包括但不限於錠劑、膠囊、粉末、顆粒、軟膏、溶液、栓劑、注射液、吸入劑、凝膠、微球及氣溶膠。視期望調配物而定，醫藥學上可接受之載劑可包括稀釋劑之醫藥學上可接受之無毒載劑，其為通常用於調配供動物或人類投與之醫藥組合物的媒劑。在某些實施例中，醫藥組合物可包含用於改變、維持或保持例如 pH、滲透壓、黏度、澄清度、色彩、等滲性、氣味、無菌性、穩定性、溶解或釋放速率、吸附或滲透的調配材料。

【0461】 在某些實施例中，醫藥學上可接受之載劑包括但不限於胺基酸(諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、精胺酸或離胺酸)；抗微生物劑；抗氧化劑(諸

如抗壞血酸、亞硫酸鈉或亞硫酸氫鈉)；緩衝液(諸如硼酸鹽、碳酸氫鹽、Tris-HCl、檸檬酸鹽、磷酸鹽或其他有機酸)；增積劑(諸如甘露醇或甘胺酸)；螯合劑(諸如乙二胺四乙酸(EDTA))；複合劑(諸如咖啡因、聚乙烯吡咯啶酮、β-環糊精或羥丙基-β-環糊精)；填充劑；單糖；二糖；及其他碳水化合物(諸如葡萄糖、甘露糖或糊精)；蛋白質(諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白)；著色劑、調味劑及稀釋劑；乳化劑；親水性聚合物(諸如聚乙烯吡咯啶酮)；低分子量多肽；成鹽相對離子(諸如鈉)；防腐劑(諸如羥基氯苯胺、苯甲酸、水楊酸、硫柳汞、苯乙醇、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、洛赫西定(chlorhexidine)、山梨酸或過氧化氫)；溶劑(諸如甘油、丙二醇或聚乙二醇)；糖醇(諸如甘露醇或山梨醇)；懸浮劑；表面活性劑或潤濕劑(諸如普洛尼克(pluronics)、PEG、脫水山梨醇酯、聚山梨醇酯(諸如聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 80)、曲拉通(triton)、緩血酸胺、卵磷脂、膽固醇、泰洛沙泊(tyloxapal))；穩定性增強劑(諸如蔗糖或山梨醇)；張力增強劑(諸如鹼金屬鹵化物，較佳為氯化鈉或氯化鉀、甘露醇山梨醇)；遞送媒劑；稀釋劑；賦形劑及/或醫藥佐劑。適合各種投與類型之調配物的其他實例可見於 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Pharmaceutical Press 第 22 版 (2013)。關於藥物遞送方法之簡要綜述，參見 Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990)。

【0462】 適合非經腸投與之調配物包括水性及非水性等張無菌注射溶液，其可包含抗氧化劑、緩衝劑、抑細菌劑及致使調配物與預定接受者之血液等張的溶質；以及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑、增溶劑、增稠劑、穩定劑及防腐劑。

【0463】 可使調配物最佳化以便在腦或中樞神經系統中滯留及穩定。當劑投與顱腔中時，希望該劑保留在腔中而非擴散或以其他方式越過血腦屏障。穩定

化技術包括交聯、多聚化或連接至諸如聚乙二醇、聚丙烯醯胺、中性蛋白質載體等基團，以達成分子量增加。

【0464】 用於增加滯留之其他策略包括將抗體，諸如本發明之抗揀選蛋白抗體包埋在生物可降解或生物溶蝕性植入物中。治療活性劑之釋放速率受經聚合物基質轉運之速率及植入物之生物降解控制。植入物可為粒子、薄片、貼片、斑塊、纖維、微膠囊及其类似物，且可具有與所選插入部位相容之任何大小或形狀。可採用之生物可降解聚合物組合物可為有機酯或醚，其在降解時產生生理學上可接受之降解產物，包括單體。酸酐、醯胺、原酸酯或其类似物可單獨或與其他單體組合使用。聚合物将為縮合聚合物。聚合物可為交聯或非交聯的。尤其相關的是羥基脂族羧酸之聚合物(均聚物或共聚物)以及多糖。相关聚酯包括D-乳酸、L-乳酸、外消旋乳酸、乙醇酸、聚己內酯及其組合之聚合物。相關多糖為海藻酸鈣及功能化纖維素，尤其羧甲基纖維素酯，其特徵為不溶於水，分子量為約 5 kD 至 500 kD 等。生物可降解水凝膠亦可用於本發明之植入物中。水凝膠典型地為共聚物材料，其特徵為能夠吸入液體。

套組/製品

【0465】 本文中提供包含本文中所描述之抗揀選蛋白抗體的製品(例如套組)。製品可包括一或多個包含本文中所描述之抗體的容器。容器可為任何適合之包裝，包括但不限於小瓶、瓶、廣口瓶、撓性包裝(例如密封麥拉(Mylar)或塑膠袋)及其类似物。容器可為單位劑量、大包裝(例如多劑量包裝)或亞單位劑量。

【0466】 在一些實施例中，套組可進一步包括第二劑。在一些實施例中，第二劑為醫藥學上可接受之緩沖劑或稀釋劑，包括但不限於諸如注射用抑菌水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液及右旋糖溶液。在一些實施例中，第二劑為醫藥活性劑。

【0467】 在該等製品中任一者之一些實施例中，製品進一步包括根據本發明方法使用之說明書。說明書一般包括關於預期治療之劑量、給藥方案及投與途徑的資訊。在一些實施例中，此等說明書包括根據本發明之任何方法投與本發明之分離之抗體(例如本文中所描述之抗揀選蛋白抗體)以預防選自以下之疾病、病症或損傷、降低選自以下之疾病、病症或損傷之風險或治療患有選自以下之疾病、病症或損傷的個體的描述：癡呆、額顳型癡呆、阿茲海默氏病、高歇氏病(gauche’s disease)、血管性癡呆、癲癇發作、視網膜營養不良、創傷性腦損傷、脊髓損傷、動脈粥樣硬化性血管疾病、自然老化之不期望症狀、肌萎縮性側索硬化(ALS)、長期抑鬱、帕金森氏病、亨廷頓氏病、Tau 蛋白病(Taupathy disease)、多發性硬化症、年齡相關黃斑退化、青光眼、退化性椎間盤疾病(DDD)、克雅氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、正常壓力腦積水、那須-哈科拉病、中風、急性創傷、慢性創傷、狼瘡、急性及慢性結腸炎、克罗恩氏病(Crohn's disease)、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、瘧疾、原發性震顫、中樞神經系統性狼瘡、白塞氏病(Behcet's disease)、混合性癡呆、路易體癡呆、多系統萎縮、夏伊-德雷格症候群(Shy-Drager syndrome)、進行性核上神經麻痺症、皮質基底神經節退化、急性瀰漫性腦脊髓炎、肉芽腫病、类肉瘤病、老化疾病、色素性視網膜炎、視網膜退化、呼吸道感染、敗血症、眼部感染、全身感染、狼瘡、關節炎及創傷癒合。在一些實施例中，該疾病、病症或損傷為額顳型癡呆。在一些實施例中，說明書包括抗揀選蛋白抗體及第二劑(例如第二医药活性劑)之使用說明書。

【0468】 藉由參考以下實例，將更充分地理解本發明。然而，其不應被視為限制本發明之範疇。貫穿本發明之所有引用文獻明確以引用之方式併入本文中。

實例

實例 1：非人類靈長類動物中之抗揀選蛋白抗體 PK 及 PD

【0469】 在此實例中，在非人類靈長類動物中測定靜脈內(IV)投與抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 之藥物動力學(PK)及藥效學(PD)。

材料及方法

單劑量藥物動力學及藥效學研究

【0470】 對於單劑量藥物動力學研究，在第 0 天藉由 5 mg/kg、20 mg/kg、60 mg/kg 或 200 mg/kg 之單次 IV 劑量對食蟹猴投與抗揀選蛋白抗體(n=3 隻動物/劑量)。此後在多個時間點自動物抽取血液及 CSF 以獲得血漿及腦脊髓液(CSF)中之抗揀選蛋白抗體濃度，此為抗揀選蛋白抗體藥物動力學之量度。亦測定白血球(WBC)上之前顆粒蛋白(PGRN)濃度及揀選蛋白(SORT1)水準，此為藥效學之量度。

【0471】 使用 ELISA 分析法，利用抗揀選蛋白抗體特異性抗獨特型抗體分析抗揀選蛋白抗體濃度。利用市售 ELISA 套組分析 PGRN 濃度。使用 ELISA 分析法分析白血球上之 SORT1 水準，並相對於蛋白質濃度進行正規化。

結果

【0472】 **表 2** 提供測試抗揀選蛋白抗體劑量中每一者之血漿平均 $C_{最大}$、平均 AUC 及 $t_{1/2}$。

表 2. 所指示之抗揀選蛋白抗體劑量之 $C_{最大}$、平均 AUC 及 $t_{1/2}$ (對於各劑量，n=3)。

抗體劑量	**平均 $C_{最大}$ (μg/ml)**	**平均 AUC (μg x h/ml)**	**t½小時**
5 mg/kg	156	2,870	4.7
20 mg/kg	697	26,500	13.3
60 mg/kg	2,570	118,000	42
200 mg/kg	7,910	366,000	73.6

【0473】 如**圖 1A** 中所示，在用所測試抗揀選蛋白抗體劑量中之任一者治療非人類靈長類動物之後，外周白血球中之 SORT1 表現水準降低。較高抗體劑量(60 mg/kg、200 mg/kg)與較低抗揀選蛋白抗體劑量(5 mg/kg、20 mg/kg)相比引起外

周白血球中之 SORT1 水準更早且更長期降低。

【0474】 投與抗揀選蛋白抗體之單次 IV 注射之非人類靈長類動物血漿中之 PGRN 水準以時間及劑量依賴性方式增加(**圖 1B**)。特定言之，對於所有測試抗揀選蛋白抗體劑量，$C_{最大}$下之血漿 PGRN 水準與基線水準相比增加 3 至 4 倍。在較高抗體劑量下，血漿 PGRN 水準保持升高較長時段。另外，血漿 PGRN 水準增加與外周白血球中之 SORT1 表現水準降低相關。

【0475】 投與抗揀選蛋白抗體之單次 IV 注射之非人類靈長類動物血漿中之 PGRN 水準亦增加。如**圖 1C** 中所示，投與 20 mg/kg、60 mg/kg 或 200 mg/kg 之動物中，CSF PGRN 水準比基線增加 2 至 3 倍。如在血漿 PGRN 水準下所觀測，在較高抗體劑量組中，CSF PGRN 水準保持隨時間升高。

【0476】 **表 3** 提供非人類靈長類動物中測試抗揀選蛋白抗體劑量中每一者之 CSF 平均 $C_{最大}$、平均 AUC 及 $t_{1/2}$。抗揀選蛋白抗體 CSF 濃度平均為血漿中所觀測之量的約 0.1%。

表 3. 非人類靈長類動物中之抗揀選蛋白抗體 CSF PK 參數及估計半衰期。

劑量水準	**$C_{最大}$ (μg/mL)**	**$AUC_{全部}$ (h*μg/mL)**	**CL (mL/h/kg)**	**$t_{1/2}$ 小時 (天)**
5 mg/kg	20	184	20692	32.3 (1.34)
20 mg/kg	2243	35717	745	23.8 (1)
60 mg/kg	6842	113573	623	38.3 (1.6)
200 mg/kg	4595	349187	1037	72.4 (3.02)

重複劑量藥物動力學及藥效學研究

【0477】 遵循重複劑量方案，在投與抗揀選蛋白抗體之非人類靈長類動物中進行進一步藥物動力學及藥效學研究。在此等研究中，對動物(2 隻雄性及 2 隻雌性)投與抗揀選蛋白抗體，劑量為 60 mg/kg，每週一次，持續四週。此後在各個時間點，測定外周白血球中之 SORT1 表現水準。另外，測定抗揀選蛋白抗體

之血漿及 CSF 水準。

【0478】 如**圖 2A** 中所示，貫穿研究持續時間，外周白血球中之 SORT1 水準保持降低。在峰值水準下，血漿 PGRN 水準比基線增加 5 至 6 倍(**圖 2B**)。在第四次及最後一次投與抗揀選蛋白抗體後觀測到血漿 PGRN 降低；然而，血漿 PGRN 水準保持比基線升高 2 倍。另外，CSF PGRN 水準比基線增加 3 至 4 倍(**圖 2C**)。

【0479】 藉由平均 C 最大及 AUC_{0-168} 評定之全身性抗揀選蛋白抗體暴露在第 1 天為 2100 μg/mL 及 114,000 μg/mL× h，且在第 22 天為 3020 μg/mL 及 174,000 μg/mL×h。此等結果顯示，第 22 天之暴露與第 1 天相比更高，表明一定程度之抗體積聚。

【0480】 此等動物中之 CSF 抗揀選蛋白抗體濃度在血漿觀測濃度之 0.03%至 0.12%之範圍內，與其他抗體在 CSF 中之分佈一致(Pestalozzi 等人, (2000) J Clin Oncol 18(11):2349-51；Petereit 等人, (2009) Mult Scler 15(2):189-92)。

實例 2：健康人類志願者中之抗揀選蛋白抗體 PK 及 PD

【0481】 在此實例中，研究經靜脈內投與抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 之人類的藥物動力學(PK)及藥效學(PD)。

材料及方法

【0482】 為了研究經靜脈內投與抗揀選蛋白抗體之人類的藥物動力學及藥效學，進行以下人類 1a 期臨床研究：

此等研究中包括 18 至 65 歲男性及女性健康志願者之六個群組且在約一小時內以 IV 輸注投與單劑量抗揀選蛋白抗體(或安慰劑對照)。各群組包括至少 8 個健康志願者受試者，其中對至少 6 個受試者投與抗揀選蛋白抗體且對至少 2 個受試者投與安慰劑對照物。六個群組中所使用之抗體劑量水準為 2 mg/kg、6 mg/kg、

15 mg/kg、30 mg/kg 及 60 mg/kg。在 60 mg/kg 下研究兩個單獨的群組以研究不同的劑量後時間點之腦脊髓液(CSF)效應，如以下所描述。

【0483】 在多個時間點自人類受試者抽取血液以獲得血漿中之抗揀選蛋白抗體濃度，並進行腰椎穿刺以收集 CSF，二者皆用於量測藥物動力學；以獲得白血球(WBC)上之 SORT1 表現水準，其為藥效學量度；以及以獲得 PGRN 濃度，其為藥效學量度。對於 CSF 量測，對投與 15 mg/kg 或更高抗體劑量之人類受試者進行腰椎穿刺。測定 CSF 樣品中之抗揀選蛋白抗體濃度(PK)及 PGRN 濃度(PD)。

【0484】 使用 ELISA 分析法，利用抗揀選蛋白抗體特異性抗獨特型抗體分析抗揀選蛋白抗體濃度。利用市售 ELISA 套組分析 PGRN 濃度，且使用 ELISA 分析法分析白血球上之 SORT1 水準，並相對於蛋白質濃度進行正規化。

【0485】 在所有健康志願者群組中，在研究第 1 天投與抗揀選蛋白抗體或安慰劑，並且在研究第 1、2、3、6、8、13、18、30、43、57、85 及 113 天自受試者獲取血液樣品以用於 PK 及 PD 測定。在研究第 1 天(劑量前)、第 2 天及第 13 天獲得三個群組(15 mg/kg、30 mg/kg、60 mg/kg 群組)之 CSF 樣品。在研究第 1 天(劑量前)、第 25 天及第 43 天自投與 60 mg/kg 之第二群組受試者獲得 CSF 樣品。

結果

【0486】 對總計五十個健康志願者投與單劑量抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS。

血漿中之藥物動力學

【0487】 **表 4** 中提供健康志願者中遞增劑量群組之血漿 PK 資料，包括所有群組之劑量後至少 30 天資料。投與健康志願者之抗揀選蛋白抗體顯示近似之與劑

量成比例之 $C_{最大}$ (亦即，在 2 mg/kg 下為 47.2 μg/mL；在 60 mg/kg 下為 1540 μg/mL)。結果亦顯示，抗揀選蛋白抗體之劑量水準自 2 mg/kg 增至 60 mg/kg 后，抗體之血漿清除率降低，血漿半衰期增加，且總血漿暴露(計算為 $AUC_{0-\infty}$)以非線性方式增加。值得注意的是，抗揀選蛋白抗體之血漿終末半衰期在所有測試劑量下皆較短，處於 2 mg/kg 剂量下之 29.6 小時(1.2 天)至 60 mg/kg 劑量下之 190 小時(7.9 天)之範圍內。

表 4. 作為單劑量投與之抗揀選蛋白抗體之血漿藥物動力學

(呈現各劑量水準之平均值)。

劑量水準	**$C_{最大}$ (μg/mL)**	**$AUC_{0-\infty}$ (h*μg/mL)**	**CL (L/h)**	**$t_{1/2}$ 小時 (天)**
2 mg/kg	47.2	2,700	0.0531	29.6 小時 (1.2 天)
6 mg/kg	140	13,200	0.0424	51.2 小時 (2.1 天)
15 mg/kg	412	52,400	0.0232	86.4 小時 (3.6 天)
30 mg/kg	830	135,000	0.0181	119 小時 (5 天)
60 mg/kg 編號 1	1540	307,000	0.0138	190 小時 (7.9 天)
C 最大=最大浓度；$AUC_{0-\infty}$=自时间 0 外推至无穷大之 AUC；CL=清除率；$t_{1/2}$：终末半衰期。				

【0488】 **表 4** 中之血漿 PK 結果之進一步分析提供于**表 5** 中。

表 5. 作為單劑量投與之抗揀選蛋白抗體之血漿藥物動力學之進一步分析

(呈現各劑量水準之平均值)。

劑量水準(n)	**$C_{最大}$ (μg/mL)**	**$AUC_{0-\infty}$ (h*μg/mL)**	**CL (mL/h)**	**$t_{1/2}$ (天)**
2 mg/kg (7)	46.8	2,640	51.5	1.2
6 mg/kg (6)	128	12,900	40.6	2.0
15 mg/kg (6)	409	52,100	23.0	3.5

30 mg/kg (6)	819	134,000	18.0	4.8
60 mg/kg (12)	1640	327,000	13.4	6.7
提供幾何平均值。				

【0489】 總而言之，此等結果表明，在所測試之劑量下，抗揀選蛋白抗體比類似類別之其他治療抗體更快速地清除，因而證明，出乎意料地，抗揀選蛋白抗體顯示此抗體之半衰期與類似類別之其他抗體相比較短(Ovacik, M 及 Lin, L, (2018) *Clin Transl Sci 11*, 540-552)。抗體之短半衰期表明其可能在治療上不可用。

CSF 中之藥物動力學

【0490】 以下**表 6** 中顯示收集 CSF 之三個單遞增劑量健康人類志願者群組之初步 CSF PK 資料。

【0491】 在 15 mg/kg 及 30 mg/kg 群組中，自劑量後 30 小時至劑量後 12 天，抗揀選蛋白抗體之 CSF 濃度皆顯示隨時間降低(**表 6**)。此等結果表明，在投與 15 mg/kg 或 30 mg/kg 抗體之健康志願者中，CSF 中之抗揀選蛋白抗體濃度在劑量後 12 天之前的時間達到峰值。相比之下，在 60 mg/kg 群組中，自劑量後 30 小時至劑量後 12 天，抗揀選蛋白抗體之 CSF 濃度增加(**表 6**)。

表 6. 作為單劑量投與之抗揀選蛋白抗體之 CSF 濃度(ng/mL)

(呈現各水準之平均值)。

劑量水準	**劑量前**	**劑量後 30 小時標稱時間 (μg/ml)**	**劑量後 12 天標稱時間 (μg/ml)**
15 mg/kg	0 (N/A)	42.4	35.6
30 mg/kg	0 (N/A)	264	214
60 mg/kg 編號 1	0 (N/A)	587	973

【0492】 另外，在劑量後 24 天及 42 天量測第二 60 mg/kg 健康志願者群組之抗體之 CSF 濃度，揭示在劑量後多達 42 天時 CSF 中存在抗揀選蛋白抗體(**表 7**)。

表 7. 作為單劑量投與之抗揀選蛋白抗體之 CSF 濃度(ng/mL) (呈現各水準之平均值)。

劑量水準	劑量前	劑量後 24 天標稱時間 (μg/ml)	劑量後 42 天標稱時間 (μg/ml)
60mg/kg 編號 2	0 (N/A)	243.0	37.8

【0493】 測定 15 mg/kg、30 mg/kg 及 60 mg/kg 劑量之抗揀選蛋白抗體之 CSF 濃度與血漿濃度之百分比比率，並且將結果提供于**表 8** 中。

【0494】 如**表 8** 中所示，劑量後 12 天時 CSF 中之抗揀選蛋白抗體濃度在 15 mg/kg 劑量下為血漿中所觀測之濃度的 0.09%，在 30 mg/kg 劑量下為血漿中所觀測之濃度的 0.12%，且在 60 mg/kg 劑量下為血漿中所觀測之濃度的 0.26%。此等結果指示，在增加之劑量下觀測到抗揀選蛋白抗體之更高中樞神經系統滲透性。

表 8. 作為單劑量投與之抗揀選蛋白抗體之 CSF 濃度與血漿濃度之百分比(呈現各水準之平均值)。

劑量水準	劑量後 30 小時標稱時間	劑量後 12 天標稱時間
15 mg/kg	0.01	0.09%
30 mg/kg	0.04%	0.12%
60 mg/kg 編號 1	0.05%	0.26%

【0495】 15 mg/kg、30mg/kg 及 60 mg/kg 劑量之抗揀選蛋白抗體之 CSF 濃度與血漿濃度百分比之進一步分析提供于**表 9** 中。

表 9. 作為單劑量投與之抗揀選蛋白抗體之 CSF 濃度與血漿濃度百分比之進一步分析(呈現各水準之平均值)。

劑量水準	第 2 天	第 13 天
15 mg/kg	0.01	0.07
30 mg/kg	0.04	0.12
60 mg/kg	0.05	0.27

【0496】 總而言之，此等結果表明抗揀選蛋白抗體以類似於其他 IgG 抗體之比例進入 CSF，從而顯示與其他治療單株抗體一致之 CSF PK 與血漿 PK %。

血液中之藥效學

【0497】 確定抗揀選蛋白抗體對外周白血球上之 SORT1 水準及對血漿 PGRN 濃度水準的影響。在此等研究中，測定 5 個健康志願者群組之 SORT1 及 PGRN 水準(2 mg/kg、6 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg 及 60 mg/kg)。

【0498】 如**圖 3A** 中(虛線)所示，向人類受試者投與抗揀選蛋白抗體導致外周白血球上之 SORT1 表現水準降低。

【0499】 舉例而言，投與 2 mg/kg 抗揀選蛋白抗體劑量之受試者顯示在抗體投與後 5-7 天時外周白血球上之 SORT1 表現水準出現最大程度之降低，較基線水準降低約 50%。投與 6 mg/kg、15 mg/kg、30 mg/kg 或 60 mg/kg 抗揀選蛋白抗體劑量之受試者顯示在抗體投與後 12-17 天時外周白血球上之 SORT1 表現水準出現最大程度之降低，較基綫水準降低約 70%。在抗揀選蛋白抗體之各增加劑量下進行抗體投與後，外周白血球上之 SORT1 表現水準降低持續較長時段。SORT1 表現水準之最長持續降低在 60 mg/kg 組中出現在抗體投與之後超過 40 天。

【0500】 對向人類受試者投與抗揀選蛋白抗體後外周白血球上之 SORT1 表現水準之進一步分析提供於**圖 3B** 中。

【0501】 另外，如**圖 3A** 中(實線)所示，向人類受試者投與抗揀選蛋白抗體導致血漿 PGRN 水準增加。

【0502】 舉例而言，在投與抗揀選蛋白抗體之單次 IV 劑量之所有人類受試者中皆觀測到血漿 PGRN 濃度增加。如**圖 3A** 中所示，在所有抗揀選蛋白抗體劑量下在受試者中皆觀測到血漿 PGRN 濃度水準增加。抗體投與後 5 至 12 天可見血漿 PGRN 之最大濃度。對於該 5 個群組中每一個，相對於基線水準變化百分比之最大增加與所匯集之安慰劑樣品相比在統計學上顯著；血漿 PGRN 濃度水準之增加在比基線高 1.29 至 2.14 倍(相對於基線增加 1 倍對應於相對於基線增加

100%)之範圍內。抗揀選蛋白抗體投與之後，血漿 PGRN 水準保持以劑量依賴性方式升高，持續時間愈來愈長。在 30 mg/kg 及 60 mg/kg 之抗揀選蛋白抗體劑量下，血漿 PGRN 水準增加之持續時間在 40 天至 42 天或更久之範圍內，表明所觀測之血漿 PGRN 水準增加在最高抗體劑量水準下更持久。

【0503】 對向人類受試者投與抗揀選蛋白抗體後血漿 PGRN 水準之進一步分析提供於**圖 3C** 中。

CSF 中之藥效學

【0504】 亦測定抗揀選蛋白抗體對 CSF 中之 PGRN 濃度水準的影響。CSF PGRN 濃度水準之藥效學資料係獲自以 15 mg/kg、30 mg/kg 或 60 mg/kg 給藥之 4 個健康志願者群組。對於該等群組中之三個(15 mg/kg、30 mg/kg 及 60 mg/kg)，在劑量前以及隨後在抗體投與之後約 30 小時(第 2 天)及 12 天(第 13 天)自人類受試者收集 CSF 樣品。在此三個群組中，六個受試者接受安慰劑，且在安慰劑投與後約 30 小時及 12 天自其獲得 CSF 樣品。第四群組之劑量為 60 mg/kg，且在劑量前以及在第 25 天及第 43 天自此等受試者獲得 CSF 樣品。此第四群組中之兩個受試者接受安慰劑，且在劑量前以及在第 25 天及第 43 天自其獲得 CSF 樣品。將此額外 60 mg/kg 群組添加至研究中以進一步評定抗揀選蛋白抗體對 CSF PGRN 濃度水準之影響的持續時間。

【0505】 如**圖 4A** 中所示，對於前三個群組，在所檢查之兩個剂量后时间点(30 小時及 12 天)皆可見 CSF PGRN 水準之統計上顯著之增加(與基線下時觀測之 PGRN 濃度水準相比)。抗揀選蛋白抗體投與後 12 天觀測到 CSF PGRN 水準之最大程度增加。在抗揀選蛋白抗體投與後 12 天時，CSF PGRN 濃度與基線相比在 15 mg/kg 剂量下增加 0.57 倍，在 30 mg/kg 劑量下增加 0.84 倍，而在 60 mg/kg 劑量下增加 1.13 倍(相對於基線增加 1 倍對應於相對於基線增加 100%)。**圖 4B** 中

提供顯示 15 mg/kg、30 mg/kg 及 60 mg/kg 群組之 CSF PGRN 水準相對於基線之變化百分比的條形圖。

【0506】 如以上所陳述，在劑量前及在第 25 天及第 43 天(亦即，抗體投與之後 24 及 42 天)自第四組(60 mg/kg)之受試者獲得 CSF 樣品。在第 25 天及第 43 天分別觀測到 CSF PGRN 濃度水準與基線相比平均增加 0.83 倍及 0.23 倍。此等結果在**圖 4A** 中示為在 60 mg/kg 劑量及安慰劑下在第 25 天及第 43 天相對於基線之百分比變化。

【0507】 另外，自劑量前至劑量後 42 天分析獲自兩個 60 mg/kg 群組中之受試者之 CSF 樣品中的 PGRN 水準。此等結果在**圖 4C** 中示為相對於基線之百分比變化。

【0508】 此等結果顯示，抗揀選蛋白抗體投與增加人類中之 CSF PGRN 濃度水準，且 CSF PGRN 濃度水準增加在 60 mg/kg 之抗揀選蛋白抗體單次 IV 劑量之後持續至少 24 天。

【0509】 總之，儘管其具有短血漿半衰期，但投與 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 在人類中顯示有前景之藥效學作用，諸如降低白血球上之 SORT1 表現以及增加血漿中及 CSF 中之 PGRN 水準。出乎意料的是，此等治療作用在人類受試者中維持較長持續時間。因而，在人類中對抗體進行進一步研究。

安全性概述

【0510】 抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 在所有投與劑量下大體上為安全的且耐受性良好。未觀測到劑量限制性不利作用、藥物相關性嚴重不良事件(SAE)或劑量限制性毒性(DLT)。大部分治療期出現之不良事件(TEAE)為輕度或中度严重程度。不良事件中無明顯劑量依賴性趨勢。最常見之 TEAE 為腰椎穿刺后症候群(在 15 mg/kg 劑量水準下開始進行腰椎穿刺)、穿刺部位疼痛、

頭痛、貧血及嘔吐。**表 10** 顯示 1 期研究中觀測之不良事件。

表 10. 以所指示之劑量投與之抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 之安全性分析。

	安慰劑 n (%) [E]	**2 mg/kg n (%) [E]**	**6 mg/kg n (%) [E]**	**15 mg/kg n (%) [E]**	**30 mg/kg n (%) [E]**	**60 mg/kg n (%) [E]**
健康志願者暴露	12	7	6	6	6	13
任何 TEAE	8 (66.7) [18]	2 (28.6) [5]	5 (83.3) [9]	4 (66.7) [7]	5 (83.3) [16]	8 (61.5) [15]
任何治療相關 TEAE	1 (8.3) [1]	0	0	0	1 (16.7) [1]	0
TEAE 嚴重程度						
輕度(WHO 第 1 級)	0 [4]	0 [1]	2 (33.3) [4]	1 (16.7) [4]	0 [6]	3 (23.1) [4]
中度(WHO 第 2 級)	7 (58.3) [13]	2 (28.6) [4]	3 (50.0) [5]	3 (50.0) [3]	5 (83.3) [10]	4 (30.8) [10]
嚴重(WHO 第 3 級)	0	0	0	0	0	0
危及生命(WHO 第 4 級)	1 (8.3) [1]	0	0	0	0	1 (7.7) [1]
最常見 TEAE						
腰椎穿刺后症候群*	2 (16.7) [4]	0	0	1 (16.7) [1]	3 (50.0) [3]	3 (23.1) [3]
穿刺部位疼痛	2 (16.7) [2]	0	0	0	0	3 (23.1) [3]
頭痛	0	0	0	0	3 (50.0) [3]	1 (7.7) [1]
貧血	1 (8.3) [1]	0	0	1 (16.7) [1]	1 (16.7) [1]	0
嘔吐	0	1 (14.3) [1]	0	0	1 (16.7) [1]	1 (7.7) [1]

1b 期研究

【0511】 在進行中的開放標籤 1b 期研究中，對無症狀顆粒蛋白突變攜帶者(aFTD-GRN)投與抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 之單一劑量，60 mg/kg。在劑量前以及劑量後 12 天及 24 天(在研究第 1 天(劑量前)以及在研究第 13 天及第 25 天)對 CSF 進行取樣。對有症狀顆粒蛋白突變攜帶者(FTD-GRN)投

與抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 之三個劑量，30 mg/kg，q2w(每兩週)。在劑量前及劑量後 56 天(在研究第 1 天(劑量前)及在研究第 57 天)或最後一個劑量之後約 4 週對 CSF 進行取樣。研究過程中在若干時間點獲得血漿樣品以分析 PGRN 水準。此研究之目標為評定顆粒蛋白突變攜帶者及顆粒蛋白突變 FTD 患者之安全性及耐受性、藥物動力學及藥效學。此研究之探索目標包括分析生物標記物。

結果

研究受試者

【0512】 對三個 aFTD-GRN 受試者投與 60 mg/kg 之單一 IV 劑量之抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS。

【0513】 以 30 mg/kg、q2w(每兩週)對六個 FTD-GRN 患者投與抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 之三個 IV 劑量。

【0514】 抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 在 GRN 攜帶者中大體上為安全的且耐受性良好。

血漿 PGRN 水準

【0515】 **圖 5A** 中提供一個 aFTD-GRN 受試者及三個 FTD-GRN 患者在所指示之給藥後天數的血漿 PGRN 水準變化百分比。

CSF PGRN 水準

【0516】 **圖 5B** 中提供一個 aFTD-GRN 受試者(研究第 13 天)及三個 FTD-GRN 患者(研究第 57 天)之 CSF PGRN 水準之變化百分比。

【0517】 **圖 5C** 中提供劑量前及研究第 57 天來自正常健康志願者及來自三個 FTD-GRN 患者之 CSF 中之 PGRN 濃度(ng/mL)。

結論

【0518】 迄今為止，此進行中的 1b 期研究之結果顯示抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 直至最高劑量水準 60mg/kg 均大體上為安全的且耐受性良好。另外，結果顯示抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 引起 GRN 突變攜帶者之血漿及 CSF 二者中之 PGRN 水準的劑量依賴性持久增加(**圖 5A 至圖 5B**)。此外，抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 使 FTD-GRN 患者之 CSF 中之 PGRN 水準恢復至與正常健康志願者所展現之正常範圍相當的水準(**圖 5C**)。

實例 3：用於在導致額顳型癡呆之顆粒蛋白或 C9orf72 突變之異型接合攜帶者中評估抗揀選蛋白抗體之 2 期研究。

【0519】 此實例描述用於在導致額顳型癡呆(FTD)之顆粒蛋白或 *C9orf72* 突變之異型接合攜帶者中評估抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 之安全性、耐受性、藥物動力學及藥效學的 2 期多中心開放標籤研究。

研究目標

主要目標

【0520】 此研究之主要目標為評估在長達 48 週內在導致 FTD 之 *GRN* 突變的無症狀及有症狀攜帶者中以及在導致 FTD 之 *C9orf72* 突變之有症狀攜帶者中經靜脈內(IV)投與抗揀選蛋白抗體之安全性及耐受性。

次要目標

【0521】 此研究之次要目標為基于以下評估在長達 48 週內在導致 FTD 之 GRN 突變的無症狀及有症狀攜帶者中以及在導致 FTD 之 *C9orf72* 突變之有症狀攜帶者中 IV 投與抗揀選蛋白抗體的作用：

- 藥物動力學 (PK)。
- 藥效學(PD)生物標記物：

○ 縱向血漿及 CSF PGRN 濃度水準。

○ 縱向白血球(WBC)上 SORT1 水準及 CSF 中可溶性 SORT1 (sSORT1)水準。

探索目標

【0522】 此研究之探索目標為基于以下評定在長達 48 週內在導致 FTD 之 GRN 突變的無症狀及有症狀攜帶者中以及在導致 FTD 之 *C9orf72* 突變之有症狀攜帶者中 IV 投與抗揀選蛋白抗體的作用：

● PD 生物標記物：

○ 探索性神經退化、溶酶體功能及微膠質細胞活性生物標記物之縱向血液、血漿及 CSF 濃度水準。

○ 用於評估腦變化之磁共振成像(MRI)量度。

○ 腦微膠質細胞活化。

○ 探索性體液 PD 生物標記物、成像 PD 量度及臨床結果評定(COA)間的相關性。

【0523】 此研究之探索性臨床目標為藉由 COA 量測臨床進展。

研究參與者

【0524】 兩個群組中有約 32 個參與者入選此研究：

● *GRN* 群組(至多 24 個無症狀及有症狀參與者；特定言之，約 6 個無症狀參與者及約 18 個有症狀參與者)，包括：

○ 在健康志願者及異型接合 GRN 突變攜帶者中進行之先前抗揀選蛋白抗體 1 期研究(以下稱為「先前抗揀選蛋白抗體 1 期研究」)之無症狀及有症狀參與者。

○ 新有症狀 *GRN* 突變攜帶者。

● *C9orf72* 群組(至多 8 個有症狀患者)。

【0525】 參與者僅在其滿足所有入選準則及不滿足任何排除準則時得以分配

至研究治療。

入選準則

【0526】 各參與者滿足所有以下入選此研究之準則：

關鍵入選準則

【0527】 參與者類別 1：來自先前抗揀選蛋白抗體 1 期研究之有症狀 *GRN* 突變攜帶者：

- 患者截至第 57 天訪視時完成先前抗揀選蛋白抗體 1 期研究，且未經歷研究人員認為會妨礙安全參與此研究之不良事件(AE)。
  - 重新篩檢先前抗揀選蛋白抗體 1 期研究之所有患者，且滿足適用於此研究之所有入選/排除準則。
  - 患者滿足可能的行為變異性 FTD (bvFTD)或很可能的 bvFTD (Rascovsky 等人, (2011) Brain 134(9):2456-2477)或原發性漸進性失語症(PPA) (Gorno 等人, (2011) Neurology 76(11):1006-1014)之診斷準則。具有不明顯影響日常生活活動之輕度症狀(例如輕度認知障礙、輕度行為障礙)的患者、bvFTD 患者(若其具有診斷可能的 bvFTD 所需之 6 種行為/認知症狀中之 1 或多者) (Rascovsky 等人, (2011) Brain 134(9):2456-2477)。伴隨運動神經元疾病之 bvFTD 或 PPA 患者。

【0528】 參與者類別 2：來自先前抗揀選蛋白抗體 1 期研究之無症狀 *GRN* 突變攜帶者：

- 參與者截至第 43 天訪視時完成先前抗揀選蛋白抗體 1 期研究，且未經歷研究人員認為會妨礙安全參與此研究之不良事件(AE)。
  - 重新篩檢先前抗揀選蛋白抗體 1 期研究之所有參與者，且滿足適用於此研究之所有入選/排除準則。

【0529】 參與者類別 3：新的有症狀 *GRN* 突變攜帶者：

- 患者為導致 FTD-GRN 之功能喪失 *GRN* 突變的攜帶者，並且已知其突變狀態。
- 患者滿足可能的 bvFTD 或很可能的 bvFTD (Rascovsky 等人, (2011) Brain 134(9):2456-2477)或 PPA (Gorno 等人, (2011) Neurology 76(11):1006-1014)之診斷準則。具有不明顯影響日常生活活動之輕度症狀(例如輕度認知障礙、輕度行為障礙)的患者。bvFTD 患者(若其具有診斷可能 bvFTD 所需之 6 種行為/認知症狀中之 1 或多者) (Rascovsky 等人, (2011) Brain 134(9):2456-2477)。伴隨運動神經元疾病之 bvFTD 或 PPA 患者。
- 患者具有輕度严重程度，如以下所定義：
  - 臨床癡呆分級量表(CDR)總體評分為 1 或更低，及
  - 額顳型癡呆臨床分級量表(FCRS)之語言領域以及行為、舉止及人格領域之盒評分為 1 或更小。

【0530】 參與者類別 4：新的有症狀 *C9orf72* 突變攜帶者

- 患者是引起 FTD-*C9orf72* 的六核苷酸重複擴增 *C9orf72* 突變的攜帶者，並且知道其突變狀態。
- 患者滿足可能的 bvFTD 或很可能的 bvFTD (Rascovsky 等人, (2011) Brain 134(9):2456-2477)或 PPA (Gorno 等人, (2011) Neurology 76(11):1006-1014)之診斷準則。具有不明顯影響日常生活活動之輕度症狀(例如輕度認知障礙、輕度行為障礙)的患者。bvFTD 患者(若其具有診斷可能 bvFTD 所需之 6 種行為/認知症狀中之 1 或多者) (Rascovsky 等人, (2011) Brain 134(9):2456-2477)。伴隨運動神經元疾病之 bvFTD 或 PPA 患者。
- 患者具有輕度严重程度，如以下所定義：
  - CDR 總體評分為 1 或更低，且

○ FCRS 之語言領域以及行為、舉止及人格領域之盒評分為 1 或更低。

一般入選準則

【0531】 各參與者亦滿足所有以下入選此研究之準則：

● 參與者在篩檢時為 18 至 80 岁(包括端點)。

● 篩檢時，女性參與者未懷孕且不哺乳，並且以下條件中至少一者適用：

○ 參與者不為有生育潛能之女性(WOCBP)。

○ 參與者為 WOCBP 並且自篩檢直至隨訪之後 90 天使用可接受之避孕方法。

○ WOCBP 在篩檢時進行血清妊娠測驗。

● 男性參與者若未進行手術絕育則同意使用可接受之避孕措施，並且自第 1 天直至隨訪之後 90 天未捐贈精子。

● 基於自病史、體格檢查(PE)、實驗室測驗、心電圖(ECG)及生命體徵無臨床明顯發現，參與者身體健康狀況良好。

● 參與者願意並且能夠順應研究方案。

● 參與者可利用與患者具有頻繁且充分之接觸(例如，每週親自接觸≥10 小時)的人士(「研究夥伴」)，可提供關於參與者之認知及功能能力之準確資訊，同意在需要夥伴輸入 COA 完成之現場訪視時提供資訊，並簽署必需之同意書。

排除準則

【0532】 滿足以下準則中任一項之參與者皆自研究中排除：

● 參與者對嵌合、人類或人類化抗體或融合蛋白質具有已知嚴重過敏(allergic)、過敏(anaphylactic)或其他超敏反應史。

● 參與者在過去 2 年內有酒精或物質使用障礙史(根據 DSM-5，美國精神病學會，2013 年)。

○ 允許使用菸鹼。

- 參與者在第 1 天前的 30 天內已捐贈或失去超過 100 mL 血液。
- 參與者在篩檢前的 30 天內進行過輸血。
- 參與者在藥物投與前的 5 天內具有可能影響安全性評定之臨床明顯及/或急性疾病。
- 參與者在篩檢前的 30 天內進行過需要經口或 IV 抗生素之手術、住院治療或臨床明顯感染。
- 參與者在研究過程中進行干擾執行研究評定之能力的計劃程序或手術。
- 參與者具有既往癲癇發作史，兒童發熱性癲癇發作除外。
- 參與者由於免疫抑制藥物之持續作用而具有臨床明顯全身性免疫受損疾患。
- 參與者患有嚴重抑鬱症(除非在緩解中並且在入選時及整個研究期間接受治療)或者精神分裂症、精神分裂性情感障礙或雙極性病症史(不考慮當前或過去治療)。
- 參與者具有癌症史，除非：
  - 若臨床治愈。
  - 未主動用抗癌療法或放射療法治療，且在接下來之 3 年內可能不需要治療。
  - 被視為具有低復發可能性。
- 參與者具有臨床相關顱內腫瘤(例如，神經膠質瘤、大腦轉移)病史或存在。
- 參與者具有妨礙參與者安全參與并完成研究之任何臨床明顯醫學疾患或實驗室異常。
- 參與者對 B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎病毒抗體或人類免疫缺乏病毒 1 及人類免疫缺乏病毒 2 抗體或抗原呈陽性，或具有 CNS 螺旋體感染史(例如梅毒或回歸熱)。
- 參與者患有嚴重腎病，如篩檢肌酸酐清除率結果<30 mL/min(如由中心實驗

室使用 Cockcroft-Gault 公式計算得出)且在重新測驗時保持<30 mL/min 所指示。

- 參與者之肝功能受損，如藉由篩檢天冬胺酸轉胺酶(AST)或丙胺酸轉胺酶(ALT)之結果為≥2×正常值上限(ULN)或總膽紅素≥1.5×ULN 且在重新測驗時保持高於此等界限中之任一者；具臨床意義之其他合成功能異常所指示。
- 參與者在最近 2 年內患有不穩定或臨床明顯心血管疾病(例如，心肌梗塞、心絞痛、紐約心臟協會 III 類或以上之心臟衰竭)。
- 參與者患有不受控制之高血壓(例如，血壓(BP)一般>140 mm Hg 收縮壓或>90 mm Hg 舒張壓)。
- 參與者具有臨床明顯異常 ECG(包括完全左束枝傳導阻滯、二度或三度心臟傳導阻滯或先前心肌梗塞證據)病史或存在。
- 參與者之使用弗雷德里西亚(Fridericia)公式修正之 QT 間隔(QTcF)對於男性參與者為>450 ms 且對於女性參與者為>470 ms，如相隔 5 分鐘至少 2 次 ECG 所證明。
- 參與者具有室性心律不整病史或室性心律不整風險因素，諸如結構性心臟病(例如，嚴重左心室收縮功能障礙、左心室肥厚)、冠狀動脈心臟病(有症狀或藉由診斷測驗證實有局部缺血)、臨床明顯電解質異常(例如，低鉀血症、低鎂血症、低鈣血症)或者突發性原因不明性死亡或長期 QT 症候群家族史。
- 參與者具有腰椎穿刺禁忌症，包括凝血病、伴隨抗凝作用(諸如阿司匹林之血小板抑制劑除外)、血小板減少症或妨礙安全腰椎穿刺之其他因素。
- 參與者患有由於除 FTD 以外之疾患所致的癡呆或較輕症狀症候群(例如，輕度認知障礙、輕度行為障礙或輕度運動障礙)，包括但不限於阿茲海默氏病、帕金森氏病、路易體癡呆、亨廷頓病或血管性癡呆。
- 參與者具有可能影響認知功能之可能影響腦之臨床明顯血管疾病病史或存

在(例如，臨床明顯頸動脈或椎動脈狹窄或斑塊；主動脈瘤；顱內動脈瘤；大腦出血；動靜脈畸形)。

- 參與者在過去 2 年內具有有症狀大腦局部缺血病史或存在，或在最近 6 個月內具有與短暫性腦局部缺血性發作一致之急性事件的記錄病史。
- 參與者具有嚴重臨床明顯(持續神經缺陷或結構性腦損傷) CNS 創傷(例如腦挫傷)病史。
- 參與者具有可能進展、復發或變化至可能將參與者置於特殊風險下、使對參與者之臨床或精神狀態評定出現偏差、干擾參與者完成研究評定之能力或者需要機構或醫院照護等效物的程度的任何其他嚴重或不穩定疾病。
- 參與者不能耐受 MRI 程序或具有 MRI 禁忌症，包括但不限於存在起搏器、動脈瘤夾、人工心臟瓣膜、耳植入物，或者眼、皮膚或身體中存在 MRI 掃描禁忌之金屬異物；或者與 MRI 組合時會造成潛在危險之任何其他臨床病史或檢查發現。

藥物相關準則

【0533】 在如所指示之研究開始前預規定持续时间及整個研究參與時段期間，禁止以下藥物(在研究期間開始使用此等藥物之參與者退出研究治療)：

- 已知損害意識或認知之任何連續藥物使用，除非此等藥物在醫學監督機構許可下對治療醫學疾患為必需的。可允許間歇或短期使用(<1 週)此等藥物，但必須在任何認知或行為評定前停止 2 天或 5 個半衰期(以時間較長者為準)，但 Winterlight 實驗室語言評定(WLA)或 Summerlight 實驗室語言評定(SLA)除外。在任何認知或行為評定前 24 小時內禁止使用大麻鹼，但 WLA 或 SLA 除外。
- 任何在評估中之用於預防或推遲認知衰退之研究性主動免疫療法(疫苗)。
- 任何在評估中之用於預防或推遲篩檢後 1 年內認知衰退之被動免疫療法(免

疫球蛋白)或其他長效生物劑。參與以上論述之先前抗揀選蛋白抗體 1 期研究不適用此準則。

- 在此研究中藥物投與(第 1 天)前的 30 天內使用來自臨床試驗之藥物(不同於先前抗揀選蛋白抗體 1 期研究)；在第 1 天前的 30 天或 5 個半衰期內使用任何實驗性口服療法(以時間較長者為準)；在第 1 天前的 12 週或 5 個半衰期內使用任何生物療法(以時間較長者為準)；或在篩檢後 5 個半衰期或 3 個月內(以時間較長者為準)進行任何其他研究性治療。接受無半衰期之實驗性療法(如疫苗)的參與者在第 1 天前的至少 12 週完成該療法。
- 篩檢後 6 個月內之典型抗精神病藥或神經安定藥，但用於非精神病適應症(例如嘔吐)之短暫治療除外。
- 篩檢後 3 個月內使用抗凝藥(香豆素(coumadin)、類肝素(heparinoid)、阿哌沙班(apixaban))。
  - 允許抗血小板治療(例如，阿司匹林、雙嘧達莫(dipyridamol))。
- 全身免疫抑制療法或預計在研究期間需要。
  - 若在入選前穩定至少 3 個月並且血紅蛋白為>9 g/dL、白血球計數為>3000 個/mm^3、絕對嗜中性球計數為>1500 個/mm^3 且血小板計數為>100 000 個/mm^3，則允許使用普賴鬆≤10 mg/天或等效皮质类固醇。
- 篩檢後 3 個月內長期使用鴉片劑或類鴉片(包括長效類鴉片藥物)。
  - 疼痛時允許間歇性短期使用(<1 週)短效類鴉片藥物，但任何神經認知評定前的 2 天或 5 個半衰期(以時間較長者為準)內除外。
- 在篩檢后 1 個月內以及貫穿研究使用任何興奮劑藥物(安非他命(amphetamine)、派醋甲酯(methylphenidate)製劑或莫達非尼(modafinil))。
- 自篩檢前 3 個月長期使用巴比妥酸鹽類或催眠藥。

○ 睡眠或焦慮時允许許間歇性短期(<1 週)使用丁螺環酮或短效催眠药物，但任何神經認知評定前的 2 天或 5 個半衰期(以時間較長者為準)內除外。

研究設計

【0534】 此 2 期多中心開放標籤研究將在就導致 FTD 之功能喪失 *GRN* 突變而言為異型接合之無症狀攜帶者及有症狀患者中以及在具有導致 FTD 之 *C9orf72* 六核苷酸重複擴增突變之有症狀患者中評估抗揀選蛋白抗體之安全性、耐受性、PK、PD 及對 COA 之影響。

【0535】 如**圖 6** 中所示，該研究包括篩檢時段(第 1 天前的 6 週內)、治療時段(48 週)及隨訪時段(抗揀選蛋白抗體之最後一個劑量之後 12 週)，其中在第 61 週進行隨訪(研究完畢)。

研究治療及隨訪

【0536】 所有入選參與者皆用磁共振成像(MRI)、可選 TSPO-PET 成像、用於 PD 生物標記物量測之生物流體採樣、用於 CSF 收集之腰椎穿刺、安全性評定及若干 COA 進行基線評估。

【0537】 在第 1 天及此后每四週(q4w)對 *GRN* 群組及 *C9orf72* 群組中之患者(參見以上「研究參與者」部分)靜脈內投與 60 mg/kg 劑量之抗揀選蛋白抗體，總計 13 個劑量(48 週治療時段)，直至第 49 週(包括第 49 週)。在約 60 分鐘內 IV 投與抗揀選蛋白抗體。在 IV 輸注結束並完成訪視當天之所有排定活動之後至少 60 分鐘對參與者進行隨訪。製藥手冊中單獨提供給藥溶液製劑說明書。

【0538】 在篩檢期間、在基線評定之後每 12 週(亦即，在第 13 週、第 25 週及第 37 週)以及在第 61 週研究完成訪視(或提前終止訪視)時進行認知及功能測驗，包括參與者及研究夥伴。

【0539】 在篩檢過程中、在第 13 週、第 25 週以及在第 61 週研究完成訪視(或

提前終止訪視)時進行成像。在篩檢、第 25 週及第 61 週研究完成訪視時進行腰椎穿刺以進行 CSF 收集。

【0540】 要求參與者在 48 週治療時段結束之後及最後一個劑量之後 12 週(第 61 週)完成隨訪評定，但撤回研究參與同意書之參與者除外。若參與者由於 AE 而中止，則隨訪該事件直至其消退。另外，報告研究過程中任何時間發生之被視為與研究藥物或放射性示踪劑有關之嚴重 AE (SAE)，直至消退、參與者撤回同意書、失去隨訪或死亡(以適用者為準)為止。

【0541】 在治療及隨訪時段期間進行 MRI、可選 TSPO-PET 成像、用於 PD 生物標記物量測之生物流體採樣、用於 CSF 收集之腰椎穿刺及若干 COA 評估。

可選 TSPO-PET 成像評定

【0542】 進行用以評估腦微膠質細胞活化之可選探索性評定，如藉由 TSPO-PET 成像所量測，以評估接受抗揀選蛋白抗體 IV 給藥之後腦微膠質細胞活化之變化。僅在患者已顯示研究參與合格性(基於完成第 13 週之所有其他篩檢評定及第 61 週之研究完成訪視)之後，在接受抗揀選蛋白抗體給藥前進行基線 TSPO-PET 掃描。

研究藥物

【0543】 抗揀選蛋白抗體(研究藥物)呈以 50 mg/mL 濃度調配在含有處於 20 mM 組胺酸/組胺酸鹽酸鹽、7.5% (w/v)蔗糖及 0.02 (w/v)聚山梨醇酯 80 中之抗揀選蛋白抗體的水溶液(pH 5.5)中的液體溶液形式提供。

伴隨及先前療法

【0544】 在研究過程中，根據研究入選及排除準則，參與者繼續使用篩檢程序過程中確定可接受之處方藥。建議參與者不在不諮詢研究人員之情況下服用任何新的處方藥及非處方藥，除非緊急使用需要新藥物。

【0545】 研究期間根據研究人員之決定給予任何被認為參與者之健康所必需之伴隨藥物。

【0546】 根據研究入選及排除準則之要求終止任何限制性藥物；在研究過程中開始此等藥物之參與者將根據主辦方之醫學監督者之決定退出研究治療。

患者退出

【0547】 若研究藥物或研究治療不符合參與者之最大利益，則參與者可在任何時間中止研究藥物或研究治療。以下為研究藥物或研究治療中止之可能原因之清單：

- 參與者不順應方案。
- 參與者失去隨訪。
- 參與者撤回同意書。
- 參與者有研究人員認為需要退出研究治療之嚴重或不可耐受之 AE。
- 間發疾病之發生在研究人員看來在很大程度上影響對臨床狀態或安全性之評定。
- 使用不允許之伴隨藥物。
- 懷孕。
- 研究人員之決定。
- 死亡

【0548】 若參與者由於 AE 或 SAE 而中止，則隨訪該事件直至其消退。

【0549】 在與研究人員協商後替換退出研究之參與者。

研究評定

研究終點

主要安全性終點

【0550】 為了評定累積暴露量對抗揀選蛋白抗體安全性特徵之潛在影響，藉由劑量，諸如藉由使用所接受之實際劑量(相對於體重進行正規化)之三分位數來評估以下：

- AE 及 SAE 之發生率、特性及嚴重程度。
- 由於 AE 所致之治療中止及研究中止之發生率。
- 體格檢查異常。
- 神經檢查異常。
- 生命體徵隨時間相對於基線之變化。
- ECG 隨時間相對於基線之變化。
- 給藥後相對於基線之 MRI 異常。
- 臨床實驗室測驗隨時間相對於基線之變化。
- 希恩自殺傾向追蹤量表(Sheehan Suicidality Tracking Scale，Sheehan-STS)。
- 抗揀選蛋白抗體之 ADA 之發生率。

次要 PK 終點

【0551】 此研究之次要 PK 終點為：

- 規定時間點之抗揀選蛋白抗體之血清濃度。
- 抗揀選蛋白抗體 PK 參數。
- $C_{最大}$。
- $C_{谷}$。
- AUC_{ss}。

【0552】 此研究之次要 PD 生物標記物終點為：

- CSF 中之 PGRN 相對於基線的總體變化。
- 血漿中之 PGRN 相對於基線的總體變化。

- WBC 上之 SORT1 及 CSF 中之 sSORT1 相對於基線的總體變化。

【0553】 此研究之探索性 PD 生物標記物終點為：

- 血液、血漿及 CSF 中之探索性神經退化、溶酶體功能及微膠質細胞活性生物標記物相對於基線之總體變化。
- 總體及區域性腦 MRI 萎縮量測。
- 藉由 TSPO-PET 評定之神經發炎(僅針對同意參與可選成像評定之參與者)。
- 探索性體液生物標記物、成像量測及 COA 間的相關性。

【0554】 此研究之探索性臨床終點為：

- COA 中儀器評分相對於基線之總體變化。
- FTD 臨床分級量表(FCRS)。
- 額顳型癡呆分級量表(FRS)。
- 臨床醫師總體印象改良(CGI-I)。
- 神經精神病學問卷(NPI)。
- 色彩路徑描繪測驗(CTT)第 2 部分。
- 可重複式成套神經心理學狀態評定(RBANS)。
- Delis-Kaplan 執行功能系統(D-KEFS；僅色彩文字干擾)
- 人際反應性指數。
- Winterlight 及 Summerlight 實驗室語言評定(WLA 及 SLA；僅針對同意參加此等可選評定之參與者)。

分析群體

【0555】 入選群體：入選群體由簽署知情同意書並有資格參與研究之所有參與者組成。入選群體用於研究群體及 COA 匯總。

【0556】 安全性分析群體：安全性分析群體由接受至少 1 個劑量之抗揀選蛋

白抗體之所有參與者組成。安全性分析群體用於安全性匯總。

【0557】 PK 分析群體：PK 分析群體包括安全性群體中所進行之評定足以確定至少 1 個 PK 之所有參與者。PK 分析群體用於 PK 匯總。

【0558】 PD 分析群體：PD 分析群體包括安全性分析群體中進行基線及至少 1 次劑量後 PD 評定之所有參與者。PD 分析群體用於 PD 活性匯總。

【0559】 生物標記物群體：生物標記物群體由安全性群體中進行基線及針對至少 1 個 PD 生物標記物參數之至少 1 次劑量後量測的所有參與者組成。PD 生物標記物群體用於探索性 PD 生物標記物匯總。

【0560】 使用描述性統計量評定臨床上明顯之相關發現(例如，導致研究藥物中止之研究藥物相關 AE 或研究藥物相關 SAE)。

【0561】 除了安全性終點以外，藉由 *GRN* 突變攜帶者對比 *C9orf72* 突變攜帶者匯總以上說明之所有其他研究終點。

統計分析方法

【0562】 使用 SAS 軟體第 9.4 版或更高版本(SAS Institute Inc.，Cary，NorthCarolina，USA)執行統計分析。對於分類變數，呈現頻率及百分比。使用描述性統計量(參與者數目、平均值、標準偏差[SD]、中值、最小值、最大值及95%信賴區間[CI] (若適用)匯總連續變數。所有 CI 皆為兩側的並且使用 5%顯著性水準執行(使用 90% CI 及幾何平均值之 PK 參數除外)。

【0563】 若子型之大小為至少 2 個參與者，則所有匯總皆藉由基線時之參與者狀態及癡呆類型呈現(aFTD-*GRN* 對比 FTD-*GRN* bvFTD 對比 FTD-*GRN* PPA 對比 FTD-*C9orf72* bvFTD 對比 FTD-*C9orf72* PPA)。

【0564】 基線定義為首次研究藥物投與開始前的最後一次非漏失評定，包括重複及非排定量測。

參與者之人口統計資料、病史及基線特徵

【0565】 篩檢時記錄人口統計資訊。

【0566】 在研究藥物投與前，在篩檢時記錄所有相關病史(包括當前疾病史)、其他相關歷史以及關於潛在疾病之資訊。僅在篩檢有症狀參與者時完成診斷表徵表。對於在研究過程中變為有症狀之任何無症狀參與者，亦完成診斷表徵表；對於此等參與者，僅在其展現臨床症狀之初次訪視時完成診斷表徵表。

【0567】 人口統計資料(包括但不限於年齡、性別及種族)以及基線及背景特徵呈現於匯總表中。定性資料(例如病史、診斷表徵)匯總于列聯表中。使用定量描述性統計量匯總定量資料(例如年齡)。所有基因型資料皆呈現於匯總表中。

研究藥物及先前/伴隨藥物

【0568】 藉由所接受之劑量數及所接受之總劑量來匯總研究藥物投與資料。基於劑量中斷/中止計算總體治療順應性。

【0569】 使用 2019 年 3 月或以後之 WHO-DD 對先前及伴隨藥物進行編碼。所有先前及伴隨藥物資料皆藉由解剖學治療化學類別及通用名稱進行匯總。提供先前及伴隨藥物之單獨匯總。

安全性評定

【0570】 使用安全性分析群體提供所有安全性匯總。

【0571】 記錄不良事件，不考慮與研究藥物之關係、放射性示踪劑(^{18}F-PBR06 或 ^{11}C-PBR28)或 TSPO-PET 可選評定程序。根據 MedDRA 第 21.1 版或更高版本將 AE 編碼至系統器官類別及較佳項。依據系統器官類別、較佳項、參與者狀態及基線時癡呆類型報告以下 AE 匯總：

- 治療期出現之 AE (TEAE)。
- 治療相關 TEAE。

- 依據與研究藥物之關係之 TEAE。
- 依據嚴重程度之 TEAE。
- SAE。
- 導致研究藥物中止之 TEAE。
- 導致研究中止之 TEAE。

【0572】 對於安全性報告，由研究人員評估給藥後 MRI 中相對於基線之任何臨床明顯變化，並將其作為 AE 包括在內。未對藉由 MRI 鑑定之 AE 進行單獨分析。

體格及神經檢查

【0573】 進行全面神經檢查，包括對意識、方位感覺、顱神經、運動及感覺系統、協調及步態以及反射之評估。在各後續神經檢查時記錄相對於基線異常之變化及相對於先前神經檢查之變化。新的或惡化的異常在被視為臨床明顯時記錄為 AE。

【0574】 進行全面體格檢查(PE)，包括對頭、眼、耳、鼻及咽喉以及心血管、皮膚、肌肉骨胳、呼吸及胃腸系統之評估。在研究藥物投與前(若適用)或根據臨床指示，在所有其他規定時間點進行有限的症狀針對性檢查。記錄基線時觀測之異常，以及所有其他訪視時之新的或惡化的臨床明顯異常。在下一次排定訪視時隨訪新的異常 PE 發現。新的或惡化的異常在被視為臨床明顯時記錄為 AE。在篩檢時量測身高(cm)。

【0575】 體格及神經檢查之單獨變化表係藉由對發現進行分類解釋來產生並且由身體系統呈現。

【0576】 在參與者已呈仰臥位休息≥5 分鐘之後記錄仰臥收縮壓及舒張壓(BP)、脈搏、體溫及呼吸率。隨後量測體溫及呼吸率。記錄基線時觀測之異常，

及後續訪視時之新的或惡化的臨床明顯異常。新的或惡化的異常在被視為臨床明顯時記錄為 AE。在獲取生命體徵之相同訪視時收集體重(kg)。

【0577】 在各時間點使用描述性統計量匯總生命體徵及體重之實際值及相對於基線之變化。

【0578】 在患者處於仰臥位≥5 分鐘之後獲得一式三份 12 導程 ECG。基於臨床安全性分析所有 ECG (無需密集 QT 分析)。研究人員在審閱與參與者之疾病史、PE 及伴隨藥物有關之 ECG 報告之後確定 ECG 變化之臨床顯著性。

【0579】 在各時間點使用描述性統計量匯總定量 ECG 结果之實際值及相對於基線之變化。產生 ECG 之分類解釋之變化表。列出任何 3 級或更高等级 QTcF 延長。

臨床實驗室分析

【0580】 收集血液及尿液樣品以進行臨床安全性實驗室測驗(化學、凝固、血液學、尿液分析、血清學及妊娠測驗)。

【0581】 在各時間點使用描述性統計量匯總臨床實驗室測驗结果之實際值及相對於基線之變化。產生臨床實驗室測驗結果之變化表。

自殺追蹤量表

【0582】 希恩自殺傾向追蹤量表為設計用於評定及監測自殺傾向之核心現象隨時間變化之簡短量表。在研究人員進行評估並認為存在自殺意念或行為時記錄 AE。

【0583】 使用描述性統計量按時間點呈現 Sheehan-STS 總評分之匯總表。

免疫原性分析

【0584】 收集血清樣品以測定抗藥物抗體(ADA)。在具有輸注相關反應之體徵及症狀的參與者中收集其他 ADA 樣品。在相同時間點獲得相應其他 PK 樣品

及血漿樣品以進行細胞介素分析。

【0585】 按時間點匯總針對抗揀選蛋白抗體之 ADA 之免疫原性測驗結果。

藥物動力學及藥效學評定

樣品收集

【0586】 收集血清樣品以評定抗揀選蛋白抗體之血清濃度。自研究藥物投與當天未用於輸注之群組收集所有 PK 樣品。

【0587】 收集血液 PGRN 血漿樣品以評估 PGRN 水準。

【0588】 收集全血樣品以評估 WBC 上之 SORT1 水準以及評估其他分析物。

【0589】 評估腦脊髓液樣品之抗揀選蛋白抗體濃度。亦評估腦脊髓液樣品之 PGRN 及 sSORT1 水準。在研究藥物投與(若適用)前、篩檢時、第 25 週及研究完畢/提前終止時經由腰椎穿刺收集腦脊髓液樣品以評估 PK、PD 及探索性 PD 生物標記物量度。基於對探索性 PD 生物標記物之檢查對第 25 週腰椎穿刺進行調節。

【0590】 收集探索性全血、血漿及 CSF PD 生物標記物樣品以評估神經退化(亦即，神經絲鏈[Nfl]、tau、pTau)、溶酶體功能(亦即，細胞自溶酶)及微膠質細胞活性(亦即，YKL-40、介白素 6)、評估外周細胞中之信使核糖核酸(mRNA)表現，且有可能評估與疾病生物學及對抗揀選蛋白抗體之反應有關的其他相關分析物的水準。

次要藥物動力學終點分析

【0591】 使用 PK 分析群體提供所有 PK 匯總。

【0592】 藉由研究天數及突變攜帶者對個體及平均血清抗揀選蛋白抗體濃度-時間數據進行製表並作圖。適用時，藉由基於多個劑量之抗揀選蛋白抗體后所獲得之結果來評估最大觀測濃度(C 最大)、谷濃度(C 谷)及濃度-時間曲線下面積

(AUCss)，按研究天數及群組來匯總抗揀選蛋白抗體之血清 PK。

【0593】 使用抗揀選蛋白抗體之個體血清濃度對比實際時間數據，藉由標準非分室方法，使用 Phoenix® WinNonlin® (Certara USA Inc.，Princeton，NJ，USA) 第 6.4 版或更高版本來推導 PK 參數。個體 PK 參數提供於清單中。使用以下描述性統計量將 PK 參數匯總于表中：n、算術平均值、SD、變異係數(CV)、幾何平均值、幾何平均 CV、最小值、中值及最大值。僅包括 C 最大、C 谷及 AUCss 之幾何平均值及幾何平均值、90% CI 及 CV。

【0594】 在資料允許時，探索相關 PK 參數與人口統計資料、安全性(包括 QT 變化)及 PD 量度之潛在相關性。執行其他模型化(包括群體 PK 分析)以表徵此等相關性。

次要及探索性藥效學終點分析

【0595】 使用 PD 分析群體提供所有 PD 匯總。

【0596】 在基線及各規定時間點時藉由研究天數及突變攜帶者以及各 PD 終點相對於基線之變化百分比來描述并匯總 PD 終點。血漿及 CSF 樣品中所評估之藥效學終點包括但不限於 PGRN、SORT1、sSORT1 及 Nfl。

【0597】 將 PD 終點及其相對於基線之相應變化(亦即，相對於基線之變化百分比)的匯總統計資料按研究天數及群組製表。以圖解方式提供觀測值及相對於基線值之變化百分比的 PD 終點時程。另外，使用重複量測混合模型(MMRM)來匯總 PD 終點相對於基線之平均變化百分比(95% CI)。亦探索 PD 終點與臨床反應之間的關聯。

【0598】 藉由群體 PK/PD 模型，使用非線性混合效果建模將 PK-PD 關係建模。亦探索基線探索性 PD 生物標記物作為對抗揀選蛋白抗體之反應的潛在預測因子，包括基線血清或 CSF PGRN 水準及 PGRN 基因型分型。

探索性藥效學生物標記物終點分析

【0599】 使用生物標記物群體提供所有探索性 PD 生物標記物匯總。

【0600】 评估體液 PD 生物標記物水準、成像 PD 量測及臨床結果量測(COA)間的相關性。

磁共振成像(MRI)

【0601】 進行腦 MRI 掃描並集中檢查以評定安全性，以及評估整體及區域性腦容量、腦白質白斑體積、腦灌注(藉由動脈自旋標記 MRI 來量測)、各向異性分數、平均擴散率、軸向擴散率及徑向擴散率(藉由擴散張量成像來量測)及功能性腦活動(藉由功能性 MRI 來量測)。

【0602】 使用描述性統計量按訪視來匯總定量 MRI 參數之實際結果及相對於基線值之變化百分比。相對於基線值之平均變化百分比加或減 SD 亦提供于圖中。

易位蛋白正電子发射斷層攝影術(TSPO-PET)

【0603】 由於 *TSPO* 之多態性(rs6971)影響第 147 位之胺基酸，故該群體中約 10%展現 *TSPO* 放射性配位體與 *TSPO* 粒線體蛋白之低親和力結合。作為篩檢訪視之一部分且在前往成像地點前，若參與者同意並提供同意書，則對參與者進行預篩檢以進行可選 TSPO-PET 成像評定。在臨床地點收集可選血液樣品以便對 rs6971 *TSPO* 多態性進行基因型分型，從而確定其為高親和力結合劑(147 位之 Ala/Ala 胺基酸)、中等親和力結合劑(Ala/Thr)抑或為低親和力結合劑(Thr/Thr)。所有低親和力結合劑(Thr/Thr)個體皆不參與可選 TSPO-PET 成像評定。高親和力及中等親和力結合劑有資格參與可選 TSPO-PET 成像評定。

【0604】 可選 TSPO-PET 成像之參與者在抗揀選蛋白抗體給藥前以及第 13 週及研究完成訪視(第 61 週)時進行 TSPO-PET 成像。僅在參與者已顯示研究參與

合格性(基於完成所有篩檢評定)之後，在接受抗揀選蛋白抗體給藥前進行基線可選 TSPO-PET 成像。

【0605】 TSPO-PET 分析之總體目標為評估作為抗揀選蛋白抗體治療前後研究患者腦中之微膠質細胞活化之放射性示踪劑藥效學(PD)生物標記物的[^{11}C]PBR28 及[^{18}F]PBR06。

【0606】 另外，進行 TSPO-PET 分析以評估接受抗揀選蛋白抗體 IV 給藥之後腦微膠質細胞活化之變化。在 TSPO-PET 分析期間，針對基於解剖學之感興趣區域(ROI)之定義共同比對 MRI 以及[^{11}C]PBR28 及[^{18}F]PBR06 PET 影像，以便分析區域[^{11}C]PBR28 及[^{18}F]PBR06 結合/攝取。使用解剖模板定義 MRI 及 PET 掃描中之腦部子結構。

其他探索性藥效學生物標記物

【0607】 使用描述性統計量按訪視來匯總其他探索性 PD 生物標記物參數之實際結果及相對於基線值之變化。相對於基線值之平均變化加或減 SD 亦提供于圖中。

探索性臨床結果評定終點分析

【0608】 進行以下神經認知及功能測驗。在研究藥物投與前(若適用)及在任何壓力程序(例如血液收集、成像)前進行神經認知及功能測驗。

- 額顳型癡呆臨床分級量表(FCRS)。
- 額顳型癡呆分級量表(FRS)。
- 臨床總體印象改良(CGI-I)。
- 神經精神病學問卷(NPI)。
- 色彩路徑描繪測驗(CTT)第 2 部分。
- 可重複式成套神經心理學狀態評定(RBANS)。

- Delis-Kaplan 執行功能系統色彩文字干擾測驗。
- 人際反應性指數。
- Winterlight 實驗室語言評定(WLA)及 Summerlight 實驗室語言評定(SLA) (僅精通英語且同意並有資格參與可選評定之美國、英國及加拿大參與者)。

【0609】 所有臨床結果評定(COA)匯總皆使用入選群體提供。COA 分析之完整細節包括總評分及子量表評分。

【0610】 使用描述性統計量按訪視匯總 COA 總評分及/或子量表評分之實際值及相對於基線之變化。相對於基線值之平均變化加或減 SD 亦提供于圖中。

【0611】 使用 MMRM 方法評定 COA 終點。依變數為自基線評分至各基線後訪視評定之變化。固定效果包括參與者突變類型及癡呆類型，且時間點為重複量測。探索共變數，包括但不限於基線 PGRN 水準、性別及年齡。

藥物基因體學評定

【0612】 在篩檢時收集血液樣品以進行 DNA 提取，使得能夠經由全基因體定序進行分析，從而鑑定預示對研究藥物之反應、與進展至更嚴重疾病狀態相關、與產生 AE 之易感性相關或可增長疾病生物學知識及了解的常見及罕見基因變異體。

實例 4：在肌萎縮性側索硬化症(ALS)中評估抗揀選蛋白抗體之 2 期臨床研究。

【0613】 此實例描述用於評估抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 在 ALS 患者中之安全性、耐受性、藥物動力學及藥效學的 2 期研究。

研究目標

主要目標

【0614】 此研究之主要目標為確定用抗揀選蛋白抗體治療是否影響 ALS 之病理生理學並發揮臨床益處。

次要目標

【0615】 此研究之次要目標為：

- 評定抗揀選蛋白抗體在 ALS 患者中之安全性及耐受性。
- 評定抗揀選蛋白抗體在 ALS 患者中之藥物動力學及藥效學。

研究群體

【0616】 滿足以下準則中任一項之患者皆包括在此研究中：

- 展現 TDP-43 或另一 TDP-43 相關病狀累積之家族性或偶發性 ALS 患者。
- 攜帶 *TDP-43* 突變之家族性或偶發性 ALS 患者。
- 攜帶 *C9orf72* 六核苷酸重複擴增之家族性或偶發性 ALS 患者。

研究治療

【0617】 在第 1 天及此後每四週(q4w)以 60 mg/kg 之劑量對 ALS 患者經靜脈內投與抗揀選蛋白抗體。在約 60 分鐘內 IV 投與抗揀選蛋白抗體。製藥手冊中單獨提供給藥溶液製劑說明書。

研究評定

藥物動力學評定

【0618】 藉由使用免疫分析法量測白血球中之游離 SORT1 水準來評定血液中之標靶接合。

藥效學評定

【0619】 在血清及 CSF 中量測以下藥效學標記物：

- 前顆粒蛋白(Adipogen 免疫分析)。
- 神經退化標記物，例如，神經絲輕鏈(Quanterix 或 Roche Diagnostics)。
- 神經膠活化標記物，例如，YKL-40 (CHI3L)、IL-6、GFAP (Roche Diagnostics)。
- TDP-43 病理學標記物。

【0620】 另外，使用 MRI 研究評定抗揀選蛋白抗體對腦萎縮(結構性 MRI)、連接性及游離水/發炎(DTI)之影響。

實例 5：用於評估單一靜脈內劑量之抗揀選蛋白抗體在無症狀 GRN 突變攜帶者(aFTD-GRN)中及多個靜脈內劑量之抗揀選蛋白抗體在 FTD-GRN 患者中之影響的 1B 期研究。

【0621】 此實例提供實例 2 中所描述之 1b 期開放標籤研究之結果，其評估以 60 mg/kg 投與單一劑量之抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 的無症狀顆粒蛋白突變攜帶者(aFTD-GRN)，以及以 30 mg/kg、q2w(每兩週)投與三個劑量之抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 之有症狀顆粒蛋白突變攜帶者(FTD-GRN 患者)。

結果

安全性結果

【0622】 未觀測到嚴重不良事件(SAE)。所有不良事件皆為輕度的。未發生藥物或研究中止。

血漿 PGRN 水準

【0623】 如**圖 7** 中所示，投與抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 使 aFTD-GRN 攜帶者(圓形)及 FTD-GRN 患者(正方形)之血漿 PGRN 濃度增加。**圖 7** 中提供健康志願者(HV)及 FTD 患者之中值血漿 PGRN 濃度以供比較。在 FTD-GRN 患者中，PGRN 水準在整個研究過程中增加，達到比 FTD-GRN 患者中所觀測之中值基線水準高出多達 3 倍且達到與健康志願者相當之水準。此作用持續直至劑量後第 56 天(最後一個劑量之後約 4 週)。在 aFTD-GRN 攜帶者中觀測到類似結果，其中 PGRN 之峰值水準達到比中值基線水準高出多達 4 倍。

CSF PGRN 水準

【0624】 如**圖 8** 中所示，向 FTD-GRN 患者(有症狀)或 aFTD-GRN 攜帶者(無症狀)投與抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 之後，CSF 中之 PGRN 濃度增加。舉例而言，在向 FTD-GRN 患者投與抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T]LALAPS 之後 56 天時，CSF 中之中值 PGRN 濃度(ng/ml)比基線(劑量前) PGRN 水準高出約 2 倍。类似地，在向 aFTD-GRN 攜帶者投與抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T]LALAPS 之後 12 天，CSF 中之中值 PGRN 濃度比基線(劑量前) PGRN 水準高出約 2 倍。**圖 8** 中提供健康志願者(HV)之 PGRN 濃度以供比較。

FTD-GRN 患者中之疾病蛋白印記

【0625】 使用基於 SOMASCAN 適體之蛋白質體學分析法(參見例如 Candia 等人, (2017) Sci Rep 7, 14248)來產生 FTD-GRN 患者之 CSF 之蛋白質印記譜。在此分析中，在用 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 治療(第 57 天)前後分析 FTD-GRN 患者之 CSF 中超過 1,000 種蛋白質之相對豐度以鑑定相關生物標記物。**圖 9** 顯示使用四向恢復圖之結果，其中各資料點代表個別蛋白質。在最高水平線以上之所有資料點皆為 FTD 中上調之蛋白質。在最低水平線以下之所有資料點皆為 FTD 中下調之蛋白質。在由閉合箭頭指示之垂直線右側之所有資料點皆為被 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 上調之蛋白質。在由开放箭頭指示之垂直線左側之所有資料點皆為被 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 下調之蛋白質。因而，右下象限顯示 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 上調 FTD 中下調之蛋白質，而左上象限顯示 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 下調 FTD 中上調之蛋白質。因此，如此等象限中所指示，S-60-15.1 [N33T] LALAPS 抵消疾病狀態之蛋白質印記，且鑑於右上象限及左下象限中資料點(蛋白質)之量較低，此效果在統計上非常顯著。

【0626】 右下象限中被 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 上調之蛋白質包括 FTD 中下調之溶酶體蛋白質，包括顆粒蛋白及細胞自溶酶 B (CTSB)。左上象限中被

S-60-15.1 [N33T] LALAPS 下調之蛋白質包括 FTD 中上調之發炎蛋白質，諸如骨橋蛋白(SPP1)。因此，疾病蛋白質印記之逆轉與此等蛋白質在正常狀態下以其他方式發揮之功能一致。**圖 11A 至圖 11B** 詳細顯示用 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 治療(第 57 天)前後健康志願者及 FTD-GRN 患者之腦脊髓液(CSF)中之 CTSB 及 SPP1 蛋白水準。如**圖 11A** 顯示，SPP1 在未經治療之 FTD 患者(「FTD-治療前第 0 天」)中相對於健康志願者(「HV-第 0 天」)有所上調，且用 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 治療顯著降低 FTD 患者(「FTD-治療後第 57 天」)之 SPP1 水準。相反，如**圖 11B** 顯示，CTSB 在未經治療之 FTD 患者(「FTD-治療前第 0 天」)中相對於健康志願者(「HV-第 0 天」)有所下調，且用 S-60-15.1 [N33T]LALAPS 治療顯著增加 FTD 患者(「FTD-治療後第 57 天」)之 CTSB 水準。

【0627】 鑑定**圖 9** 中所示之四向恢復圖之左上象限中之其他蛋白質，且其包括以下發炎蛋白質：YWHAE (14-3-3 蛋白 ε)、同種異體移植發炎因子 1 (AIF1)、群落刺激因子 1 (CSF1)、殼糖酶 1(CHIT1)、淋巴細胞抗原 86 (LY86)及 CD86。此等結果顯示，FTD 中上調之某些發炎蛋白質在投與 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 後下調或正常化。

【0628】 **圖 9** 中所示之四向恢復圖之右下象限中之另一蛋白質鑑定為 N-乙醯基葡萄糖胺激酶(NAGK)。NAGK 為 FTD 中下調之溶酶體蛋白質。此等結果顯示，FTD 中下調之某些溶酶體蛋白質在投與 S-60-15.1 [N33T]LALAPS 後上調或正常化。

神經絲輕鏈(NfL)水準

【0629】 神經絲輕鏈(NfL)為神經退化性疾病(包括 FTD)之生物標記物。NfL 水準在 FTD-GRN 患者中與對照組相比升高五至七倍。(Meeter 等人, (2016) Ann. Clin. Transl. Neurol. 3(8):623-636)。相反，用在其他神經退化性病症中有效之藥

物治療約 6 個月之後，NfL 水準已顯示有所降低。(Kuhle 等人, (2019 年 3 月) Neurology 92 (10) e1007-e1015)；Olsson 等人, (2019) Journal of Neurology 266:2129-2136。) 因此，在用 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 治療之後，檢查 FTD-GRN 患者之血漿 NfL 水準。

【0630】 **圖 10A** 顯示可獲得血液樣品之五個患者直至第 85 天或第一劑量之后約三個月之初步資料。使用 SIMOA Nf-Light Advantage 分析法藉由 Quinterix 量測 NfL 血漿水準。在**圖 10A** 中，各個時間點之 NfL 血漿水準指示為與五個患者中之每一者的基線水準的比率。**圖 10B** 顯示**圖 10A** 之資料之幾何平均值，表明血漿 NfL 水準降低約 14%之初始趨勢。

結論

【0631】 此進行中的 1b 期研究之結果顯示抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T]LALAPS 直至最高劑量水準 60 mg/kg 均大體上為安全的且耐受性良好。另外，結果顯示抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 使 aFTD-GRN 突變攜帶者及 FTD-GRN 患者之血漿及 CSF 中之 PGRN 水準增加，從而使該等水準恢復至在健康志願者中所觀測之正常範圍內。此外，向 FTD-GRN 患者投與抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T]LALAPS 使得 CSF 中之蛋白質印記正常化。

表 11：抗 SORT1 抗體之重鏈 HVR H1 序列

Ab	HVR H1	SEQ ID NO:
S-60；S-60-10；S-60-11；S-60-12；S-60-13；S-60-14；S-60-15 [N33 (wt)]；S-60-15.1 [N33T]；S-60-15.2 [N33S]；S-60-15.3 [N33G]；S-60-15.4 [N33R]；S-60-15.5 [N33D]；S-60-15.6 [N33H]；S-60-15.7 [N33K]；S-60-15.8 [N33Q]；S-60-15.9 [N33Y]；S-60-15.10 [N33E]；S-60-15.11 [N33W]；S-60-15.12 [N33F]；S-60-15.13 [N33I]；S-60-15.14 [N33V]；S-60-15.15 [N33A]；S-60-15.16 [N33M]；S-60-15.17 [N33L]；	YSISSGYYWG	1

S-60-16；S-60-18；S-60-19；S-60-24		

表 12：抗 SORT1 抗體之重鏈 HVR H2 序列

Ab	HVR H2	SEQ ID NO:
S-60；S-60-10；S-60-11；S-60-12；S-60-15 [N33 (wt)]；S-60-15.1 [N33T]；S-60-15.2 [N33S]；S-60-15.3 [N33G]；S-60-15.4 [N33R]；S-60-15.5 [N33D]；S-60-15.6 [N33H]；S-60-15.7 [N33K]；S-60-15.8 [N33Q]；S-60-15.9 [N33Y]；S-60-15.10 [N33E]；S-60-15.11 [N33W]；S-60-15.12 [N33F]；S-60-15.13 [N33I]；S-60-15.14 [N33V]；S-60-15.15 [N33A]；S-60-15.16 [N33M]；S-60-15.17 [N33L]；S-60-16；S-60-18；S-60-19；S-60-24	TIYHSGSTYYNPSLKS	2
S-60-13；S-60-14	TIYHSGSTYYNPSLES	3
式 I	TIYHSGSTYYNPSLX$_1$S X$_1$ 為 K 或 E	4

表 13：抗 SORT1 抗體之重鏈 HVR H3 序列

Ab	HVR H3	SEQ ID NO:
S-60-10；S-60-11；S-60-12；S-60-13；S-60-14；S-60-19	ARQGSIQQGYYGMDV	5
S-60；S-60-15 [N33 (wt)]；S-60-15.1 [N33T]；S-60-15.2 [N33S]；S-60-15.3 [N33G]；S-60-15.4 [N33R]；S-60-15.5 [N33D]；S-60-15.6 [N33H]；S-60-15.7 [N33K]；S-60-15.8 [N33Q]；S-60-15.9 [N33Y]；S-60-15.10 [N33E]；S-60-15.11 [N33W]；S-60-15.12 [N33F]；S-60-15.13 [N33I]；S-60-15.14 [N33V]；S-60-15.15 [N33A]；S-60-15.16 [N33M]；S-60-15.17 [N33L]；S-60-16；S-60-18；S-60-24	ARQGSIKQGYYGMDV	6
式 II	ARQGSIX$_1$QGYYGMDV X$_1$ 為 Q 或 K	7

表 14：抗 SORT1 抗體之輕鏈 HVR L1 序列

Ab	HVR L1	SEQ ID NO:
S-60-10；S-60-11；S-60-12；S-60-13；S-60-14；	RSSQSLLRSNGYNYLD	8

S-60-15 [N33 (wt)]；S-60-16；S-60-18		
S-60-15.1 [N33T]	RSSQSLLRSTGYNYLD	9
S-60-15.2 [N33S]	RSSQSLLRSSGYNYLD	10
S-60-15.3 [N33G]	RSSQSLLRSGGYNYLD	11
S-60-15.4 [N33R]	RSSQSLLRSRGYNYLD	12
S-60-15.5 [N33D]	RSSQSLLRSDGYNYLD	13
S-60-15.6 [N33H]	RSSQSLLRSHGYNYLD	14
S-60-15.7 [N33K]	RSSQSLLRSKGYNYLD	15
S-60-15.8 [N33Q]	RSSQSLLRSQGYNYLD	16
S-60-15.9 [N33Y]	RSSQSLLRSYGYNYLD	17
S-60-15.10 [N33E]	RSSQSLLRSEGYNYLD	18
S-60-15.11 [N33W]	RSSQSLLRSWGYNYLD	19
S-60-15.12 [N33F]	RSSQSLLRSFGYNYLD	20
S-60-15.13 [N33I]	RSSQSLLRSIGYNYLD	21
S-60-15.14 [N33V]	RSSQSLLRSVGYNYLD	22
S-60-15.15 [N33A]	RSSQSLLRSAGYNYLD	23
S-60-15.16 [N33M]	RSSQSLLRSMGYNYLD	24
S-60-15.17 [N33L]	RSSQSLLRSLGYNYLD	25
S-60；S-60-19	RSSQSLLHSNGYNYLD	26
S-60-24	RSSQGLLRSNGYNYLD	27
式 III	RSSQX_1LLX_2SX_3GYNYLD X_1為 S 或 G X_2為 R 或 H X_3為 N、T、S、G、R、D、H、K、Q、Y、E、W、F、I、V、	28

	A、M或L	

表 15：抗 SORT1 抗體之輕鏈 HVR L2 序列

Ab	HVR L2	SEQ ID NO:
S-60；S-60-10；S-60-11；S-60-13；S-60-14；S-60-15 [N33 (wt)]；S-60-15.1 [N33T]；S-60-15.2 [N33S]；S-60-15.3 [N33G]；S-60-15.4 [N33R]；S-60-15.5 [N33D]；S-60-15.6 [N33H]；S-60-15.7 [N33K]；S-60-15.8 [N33Q]；S-60-15.9 [N33Y]；S-60-15.10 [N33E]；S-60-15.11 [N33W]；S-60-15.12 [N33F]；S-60-15.13 [N33I]；S-60-15.14 [N33V]；S-60-15.15 [N33A]；S-60-15.16 [N33M]；S-60-15.17 [N33L]；S-60-16；S-60-18；S-60-19；S-60-24	LGSNRAS	29
S-60-12	LGSNRVS	30
式 IV	LGSNRX_1S X_1為 A 或 V	31

表 16：抗 SORT1 抗體之輕鏈 HVR L3 序列

Ab	HVR L3	SEQ ID NO:
S-60-10；S-60-11；S-60-13；S-60-14；S-60-15 [N33 (wt)]；S-60-15.1 [N33T]；S-60-15.2 [N33S]；S-60-15.3 [N33G]；S-60-15.4 [N33R]；S-60-15.5 [N33D]；S-60-15.6 [N33H]；S-60-15.7 [N33K]；S-60-15.8 [N33Q]；S-60-15.9 [N33Y]；S-60-15.10 [N33E]；S-60-15.11 [N33W]；S-60-15.12 [N33F]；S-60-15.13 [N33I]；S-60-15.14 [N33V]；S-60-15.15 [N33A]；S-60-15.16 [N33M]；S-60-15.17 [N33L]；S-60-16；S-60-24	MQQQEAPLT	32
S-60；S-60-12；S-60-18；S-60-19	MQQQETPLT	33
式 V	MQQQEX_1PLT X_1為 A 或 T	34

表 17：抗 SORT1 抗體之重鏈構架 1 序列

Ab	VH FR1	SEQ ID NO:
S-60-10；S-60-11；S-60-12；S-60-13；S-60-14；S-60-15 [N33 (wt)]；S-60-15.1 [N33T]；S-60-15.2 [N33S]；S-60-15.3 [N33G]；S-60-15.4 [N33R]；S-60-15.5 [N33D]；S-60-15.6 [N33H]；S-60-15.7 [N33K]；S-60-15.8 [N33Q]；S-60-15.9 [N33Y]；S-60-15.10 [N33E]；S-60-15.11 [N33W]；	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSG	35

S-60-15.12 [N33F]；S-60-15.13 [N33I]；S-60-15.14 [N33V]；S-60-15.15 [N33A]；S-60-15.16 [N33M]；S-60-15.17 [N33L]；S-60-16；S-60-18；S-60-19；S-60-24		

表 18：抗 SORT1 抗體之重鏈構架 2 序列

Ab	VH FR2	SEQ ID NO:
S-60-10；S-60-11；S-60-12；S-60-13；S-60-14；S-60-15 [N33 (wt)]；S-60-15.1 [N33T]；S-60-15.2 [N33S]；S-60-15.3 [N33G]；S-60-15.4 [N33R]；S-60-15.5 [N33D]；S-60-15.6 [N33H]；S-60-15.7 [N33K]；S-60-15.8 [N33Q]；S-60-15.9 [N33Y]；S-60-15.10 [N33E]；S-60-15.11 [N33W]；S-60-15.12 [N33F]；S-60-15.13 [N33I]；S-60-15.14 [N33V]；S-60-15.15 [N33A]；S-60-15.16 [N33M]；S-60-15.17 [N33L]；S-60-16；S-60-18；S-60-19；S-60-24	WIRQPPGKGLEWIG	36

表 19：抗 SORT1 抗體之重鏈構架 3 序列

Ab	VH FR3	SEQ ID NO:
S-60-10；S-60-11；S-60-12；S-60-19	QVTISVDTSKNQFSLELSSVTAADTAVYYC	37
S-60-13；S-60-14；S-60-15 [N33 (wt)]；S-60-15.1 [N33T]；S-60-15.2 [N33S]；S-60-15.3 [N33G]；S-60-15.4 [N33R]；S-60-15.5 [N33D]；S-60-15.6 [N33H]；S-60-15.7 [N33K]；S-60-15.8 [N33Q]；S-60-15.9 [N33Y]；S-60-15.10 [N33E]；S-60-15.11 [N33W]；S-60-15.12 [N33F]；S-60-15.13 [N33I]；S-60-15.14 [N33V]；S-60-15.15 [N33A]；S-60-15.16 [N33M]；S-60-15.17 [N33L]；S-60-16；S-60-18；S-60-24	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC	38
式 VI	X_1VTISVDTSKNQFSLX_2LSSVTAADTAVYYC X_1 為 Q 或 R X_2 為 E 或 K	39

表 20：抗 SORT1 抗體之重鏈構架 4 序列

Ab	VH FR4	SEQ ID NO:
S-60-10；S-60-11；S-60-12；S-60-13；S-60-14；S-60-15 [N33 (wt)]；S-60-15.1 [N33T]；S-60-15.2 [N33S]；S-60-15.3 [N33G]；S-60-15.4 [N33R]；S-60-15.5 [N33D]；S-60-15.6 [N33H]；S-60-15.7 [N33K]；S-60-15.8 [N33Q]；S-60-15.9 [N33Y]；S-60-15.10 [N33E]；S-60-15.11 [N33W]；S-60-15.12 [N33F]；S-60-15.13 [N33I]；S-60-15.14 [N33V]；S-60-15.15 [N33A]；S-60-15.16 [N33M]；S-60-15.17 [N33L]；S-60-16；S-60-18；S-60-19；S-60-24	WGQGTTVTVSS	40

表 21：抗 SORT1 抗體之輕鏈構架 1 序列

Ab	VL FR1	SEQ ID NO:
S-60-10；S-60-11；S-60-12；S-60-13；S-60-14；S-60-15 [N33 (wt)]；S-60-15.1 [N33T]；S-60-15.2 [N33S]；S-60-15.3 [N33G]；S-60-15.4 [N33R]；S-60-15.5 [N33D]；S-60-15.6 [N33H]；S-60-15.7 [N33K]；S-60-15.8 [N33Q]；S-60-15.9 [N33Y]；S-60-15.10 [N33E]；S-60-15.11 [N33W]；S-60-15.12 [N33F]；S-60-15.13 [N33I]；S-60-15.14 [N33V]；S-60-15.15 [N33A]；S-60-15.16 [N33M]；S-60-15.17 [N33L]；S-60-16；S-60-19	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	41
S-60-18	DIVMTQSPLSLPVTPGGPASISC	42
S-60-24	DIVMTQSPLSLPVTPGESASISC	43
式 VII	DIVMTQSPLSLPVTPGX_1X_2ASISC X_1 為 E 或 G X_2 為 P 或 S	44

表 22：抗 SORT1 抗體之輕鏈構架 2 序列

Ab	VL FR2	SEQ ID NO:
S-60-10；S-60-11；S-60-13；S-60-14；S-60-15 [N33 (wt)]；S-60-15.1 [N33T]；S-60-15.2 [N33S]；S-60-15.3 [N33G]；S-60-15.4 [N33R]；	WYLQKPGQSPQLLIY	45

S-60-15.5 [N33D]；S-60-15.6 [N33H]；S-60-15.7 [N33K]；S-60-15.8 [N33Q]；S-60-15.9 [N33Y]；S-60-15.10 [N33E]；S-60-15.11 [N33W]；S-60-15.12 [N33F]；S-60-15.13 [N33I]；S-60-15.14 [N33V]；S-60-15.15 [N33A]；S-60-15.16 [N33M]；S-60-15.17 [N33L]；S-60-16；S-60-18；S-60-19；S-60-24		
S-60-12	WYLQKPGQPPQLLIY	46
式 VIII	WYLQKPGQX_1PQLLIY X_1 為 S 或 P	47

表 23：抗 SORT1 抗體之輕鏈構架 3 序列

Ab	VL FR3	SEQ ID NO:
S-60-10；S-60-13；S-60-15 [N33 (wt)]；S-60-15.1 [N33T]；S-60-15.2 [N33S]；S-60-15.3 [N33G]；S-60-15.4 [N33R]；S-60-15.5 [N33D]；S-60-15.6 [N33H]；S-60-15.7 [N33K]；S-60-15.8 [N33Q]；S-60-15.9 [N33Y]；S-60-15.10 [N33E]；S-60-15.11 [N33W]；S-60-15.12 [N33F]；S-60-15.13 [N33I]；S-60-15.14 [N33V]；S-60-15.15 [N33A]；S-60-15.16 [N33M]；S-60-15.17 [N33L]	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRAEAEDVGVYYC	48
S-60-11；S-60-12；S-60-14；S-60-19；S-60-24	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	49
S-60-16	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGAYYC	50
S-60-18	GVPDRLSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	51
式 IX	GVPDRX_1SGSGSGTDFTLKISRX_2EAEDVGX_3YYC X_1 為 F 或 L X_2 為 A 或 V X_3 為 V 或 A	52

表 24：抗 SORT1 抗體之輕鏈構架 4 序列

Ab	VL FR4	SEQ ID NO:

S-60-10；S-60-11；S-60-12；S-60-13；S-60-14；S-60-15 [N33 (wt)]；S-60-15.1 [N33T]；S-60-15.2 [N33S]；S-60-15.3 [N33G]；S-60-15.4 [N33R]；S-60-15.5 [N33D]；S-60-15.6 [N33H]；S-60-15.7 [N33K]；S-60-15.8 [N33Q]；S-60-15.9 [N33Y]；S-60-15.10 [N33E]；S-60-15.11 [N33W]；S-60-15.12 [N33F]；S-60-15.13 [N33I]；S-60-15.14 [N33V]；S-60-15.15 [N33A]；S-60-15.16 [N33M]；S-60-15.17 [N33L]；S-60-16；S-60-18；S-60-19；S-60-24	FGGGTKVEIK	53

表 25：抗 SORT1 抗體之重鏈可變區序列

Ab	HCVR	SEQ ID NO:
S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-19	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLKSQVTISVDTSKNQFSLELSSVTAADTAVYYCARQGSIQQGYYGMDVWGQGTTVTVSS	54
S-30-13、S-60-14	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARQGSIQQGYYGMDVWGQGTTVTVSS	55
S-60、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-24	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARQGSIKQGYYGMDVWGQGTTVTVSS	56

表 26：抗 SORT1 抗體之輕鏈可變區序列

Ab	LCVR	SEQ ID NO:

S-60-10；S-60-13；S-60-15 [N33 (wt)]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLRSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	57
S-60-11；S-60-14	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLRSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	58
S-60-12	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLRSNGYNYLDWYLQKPGQPPQLLIY LGSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGG TKVEIK	59
S-60-15.1 [N33T]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLRSTGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	60
S-60-15.2 [N33S]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLRSSGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	61
S-60-15.3 [N33G]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLRSGGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	62
S-60-15.4 [N33R]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLRSRGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	63
S-60-15.5 [N33D]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLRSDGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	64
S-60-15.6 [N33H]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLRSHGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGG	65

	TKVEIK	
S-60-15.7 [N33K]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLRSKGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	66
S-60-15.8 [N33Q]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLRSQGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	67
S-60-15.9 [N33Y]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLRSYGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	68
S-60-15.10 [N33E]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLRSEGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	69
S-60-15.11 [N33W]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLRSWGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	70
S-60-15.12 [N33F]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLRSFGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	71
S-60-15.13 [N33I]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLRSIGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYL GSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR AEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGGT KVEIK	72
S-60-15.14 [N33V]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLRSVGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	73
S-60-15.15 [N33A]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLRSAGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY	74

	LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	
S-60-15.16 [N33M]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLRSMGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	75
S-60-15.17 [N33L]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLRSLGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	76
S-60-16	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLRSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGAYYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	77
S-60-18	DIVMTQSPLSLPVTPGGPASISCRSSQS LLRSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRLSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGG TKVEIK	78
S-60、S-60-19	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQS LLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGG TKVEIK	79
S-60-24	DIVMTQSPLSLPVTPGESASISCRSSQG LLRSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGG TKVEIK	80

表 27：揀選蛋白胺基酸序列

描述	序列	SEQ ID NO
人類揀選蛋白	10 20 30 40 50 MERPWGAADG LSRWPHGLGL LLLLQLLPPS TLSQDRLDAP PPPAAPLPRW 60 70 80 90 100 SGPIGVSWGL RAAAAGGAFP RGGRWRRSAP GEDEECGRVR DFVAKLANNT 110 120 130 140 150 HQHVFDDLRG SVSLSWVGDS TGVILVLTTF HVPLVIMTFG QSKLYRSEDY 160 170 180 190 200 GKNFKDITDL INNTFIRTEF GMAIGPENSG KVVLTAEVSG GSRGG**RI**F**R**S 210 220 230 240 250 SD**F**A**K**N**F**VQT DLPFHPLTQM MYSPQNSDYL LALSTENGLW VSKNFGGKWE 260 270 280 290 300 EIHKAVCLA**K** WGSDNTIFFT TYANGSCKAD LGALELWRTS DLGKSFKTIG 310 320 330 340 350 VKIYS**FG**LGG RFL**FA**SVMAD KDTT**RRI**HVS TDQGDTWSMA QLPSVGQEQ**F** 360 370 380 390 400 **YSI**LAANDDM VFMHVDEPGD TGFGTIFTSD DRGIVYSKSL DRHLYTTTGG 410 420 430 440 450 ETDFT**N**VTSL RGVYITSVLS EDNSIQTMIT FDQGGRWTHL RKPENSECDA 460 470 480 490 500 TAKNKNECSL HIHASYSISQ KLNVPMAPLS EPNAVGIVIA HGSVGDAISV 510 520 530 540 550 MVPDVYISDD GGYSWTKMLE GPHYYTILDS GGIIVAIEHS SRPINVIKFS 560 570 580 590 600 TDEGQCWQTY TFTRDPIYFT GLASEPGARS M**N**ISIWGFTE SFLTSQWVSY 610 620 630 640 650 TIDFKDILER NCEEKDYTIW LAHSTDPEDY EDGCILGYKE QFLRLRKSSV 660 670 680 690 700 CQNGRDYVVT KQPSICLCSL EDFLCDFGYY RPENDSKCVE QPELKGHDL**E** 710 720 730 740 750 FCLYGREEHL TTNGYRKIPG DKCQGGVNPV REVKDLKKKC TSNFLSPEKQ 760 770 780 790 800 NSKSNSVPII LAIVGLMLVT VVAGVLIVKK YVCGGRFLVH RYSVLQQHAE 810 820 830 ANGVDGVDAL DTASHTNKSG YHDDSDEDLL E	81
小鼠揀選蛋白	MERPRGAADG LLRWPLGLLL LLQLLPPAAV GQDRLDAPPP PAPPLLRWAG PVGVSWGLRA AAPGGPVPRA GRWRRGAPAE DQDCGRLPDF IAKLTNNTHQ HVFDDLSGSV SLSWVGDSTG VILVLTTFQV PLVIVSFGQS KLYRSEDYGK NFKDITNLIN NTFIRTEFGM AIGPENSGKV ILTAEVSGGS RGGRVFRSSD FAKNFVQTDL PFHPLTQMMY SPQNSDYLLA LSTENGLWVS KNFGEKWEEI HKAVCLAKWG PNNIIFFTTH VNGSCKADLG ALELWRTSDL GKTFKTIGVK IYSFGLGGRF LFASVMADKD TTRRIHVSTD QGDTWSMAQL PSVGQEQFYS ILAANEDMVF MHVDEPGDTG FGTIFTSDDR GIVYSKSLDR HLYTTTGGET DFTNVTSLRG VYITSTLSED NSIQSMITFD QGGRWEHLRK PENSKCDATA KNKNECSLHI HASYSISQKL NVPMAPLSEP NAVGIVIAHG SVGDAISVMV PDVYISDDGG YSWAKMLEGP HYYTILDSGG IIVAIEHSNR PINVIKFSTD	82

	EGQCWQSYVF TQEPIYFTGL ASEPGARSMN ISIWGFTESF ITRQWVSYTV DFKDILERNC EEDDYTTWLA HSTDPGDYKD GCILGYKEQF LRLRKSSVCQ NGRDYVVAKQ PSVCPCSLED FLCDFGYFRP ENASECVEQP ELKGHELEFC LYGKEEHLTT NGYRKIPGDK CQGGMNPARE VKDLKKKCTS NFLNPTKQNS KSNSVPIILA IVGLMLVTVV AGVLIVKKYV CGGRFLVHRY SVLQQHAEAD GVEALDSTSH AKSGYHDDSD EDLLE	
大鼠揀選蛋白	MERPRGAADG LLRWPLGLLL LLQLLPPAAV GQDRLDAPPP PAPPLLRWAG PVGVSWGLRA AAPGGPVPRA GRWRRGAPAE DQDCGRLPDF IAKLTNNTHQ HVFDDLSGSV SLSWVGDSTG VILVLTTFQV PLVIVSFGQS KLYRSEDYGK NFKDITNLIN NTFIRTEFGM AIGPENSGKV ILTAEVSGGS RGGRVFRSSD FAKNFVQTDL PFHPLTQMMY SPQNSDYLLA LSTENGLWVS KNFGEKWEEI HKAVCLAKWG PNNIIFFTTH VNGSCKADLG ALELWRTSDL GKTFKTIGVK IYSFGLGGRF LFASVMADKD TTRRIHVSTD QGDTWSMAQL PSVGQEQFYS ILAANDDMVF MHVDEPGDTG FGTIFTSDDR GIVYSKSLDR HLYTTTGGET DFTNVTSLRG VYITSTLSED NSIQSMITFD QGGRWEHLQK PENSKCDATA KNKNECSLHI HASYSISQKL NVPMAPLSEP NAVGIVIAHG SVGDAISVMV PDVYISDDGG YSWAKMLEGP HYYTILDSGG IIVAIEHSNR PINVIKFSTD EGQCWQSYVF SQEPVYFTGL ASEPGARSMN ISIWGFTESF LTRQWVSYTI DFKDILERNC EENDYTTWLA HSTDPGDYKD GCILGYKEQF LRLRKSSVCQ NGRDYVVAKQ PSICPCSLED FLCDFGYFRP ENASECVEQP ELKGHELEFC LYGKEEHLTT NGYRKIPGDR CQGGMNPARE VKDLKKKCTS NFLNPKKQNS KSSSVPIILA IVGLMLVTVV AGVLIVKKYV CGGRFLVHRY SVLQQHAEAD GVEALDTASH AKSGYHDDSD EDLLE	83

表 28：Fc 域胺基酸序列

描述	**序列**	**SEQ ID NO**
huIgG1 LALAP S Fc，具有 C 末端離胺酸	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	84
huIgG1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT	85

LALAPS Fc，無C末端離胺酸	SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	

表 29：全長重鏈胺基酸序列

描述	序列	SEQ ID NO
S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-19，具有具有 C 末端離胺酸之 Fc LALAPS	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLKSQVTISVDTSKNQFSLELSSVTAADTAVYYCARQGSIQQGYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	86
S-60-10、S-60-11、S-60-12、S-60-19，具有無 C 末端離胺酸之 Fc LALAPS	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLKSQVTISVDTSKNQFSLELSSVTAADTAVYYCARQGSIQQGYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	87
S-60-13、S-60-14，具有具有 C 末端離胺酸之 Fc LALAPS	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARQGSIQQGYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	88

S-60-13、S-60-14，具有無 C 末端離胺酸之 Fc LALAPS	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWG WIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLESRVTISVD TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARQGSIQQGYYG MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	89
S-60、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11 [N33W]、S-60-15.12 [N33F]、S-60-15.13 [N33I]、S-60-15.14 [N33V]、S-60-15.15 [N33A]、S-60-15.16 [N33M]、S-60-15.17 [N33L]、S-60-16、S-60-18、S-60-24，具有具有 C 末端離胺酸之 Fc LALAPS	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWG WIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARQGSIKQGYY GMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	90
S-60、S-60-15 [N33 (wt)]、S-60-15.1 [N33T]、S-60-15.2 [N33S]、S-60-15.3 [N33G]、S-60-15.4 [N33R]、S-60-15.5 [N33D]、S-60-15.6 [N33H]、S-60-15.7 [N33K]、S-60-15.8 [N33Q]、S-60-15.9 [N33Y]、S-60-15.10 [N33E]、S-60-15.11	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWG WIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARQGSIKQGYY GMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	91

[N33W]、S-60-15.12 **[N33F]、S-60-15.13** **[N33I]、S-60-15.14** **[N33V]、S-60-15.15** **[N33A]、S-60-15.16** **[N33M]、S-60-15.17** **[N33L]、S-60-16、** **S-60-18、S-60-24，具有無 C 末端離胺酸之 Fc LALAPS**		

表 30：全長輕鏈胺基酸序列

描述	序列	SEQ ID NO
S-60-10；S-60-13；S-60-15 [N33 (wt)]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	92
S-60-11；S-60-14	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	93
S-60-12	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSNGYNYLDWYL QKPGQPPQLLIYLGSNRVSGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQQQETPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK	94

	ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	
S-60-15.1 [N33T]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSTGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	95
S-60-15.2 [N33S]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSSGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	96
S-60-15.3 [N33G]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSGGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	97
S-60-15.4 [N33R]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSRGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK	98

	ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	
S-60-15.5 [N33D]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSDGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	99
S-60-15.6 [N33H]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSHGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	100
S-60-15.7 [N33K]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSKGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	101
S-60-15.8 [N33Q]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSQGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK	102

	ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	
S-60-15.9 [N33Y]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSYGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	103
S-60-15.10 [N33E]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSEGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	104
S-60-15.11 [N33W]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSWGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	105
S-60-15.12 [N33F]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSFGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK	106

	ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	
S-60-15.13 [N33I]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSIGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRAEAE DVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	107
S-60-15.14 [N33V]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSVGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	108
S-60-15.15 [N33A]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSAGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	109
S-60-15.16 [N33M]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSMGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK	110

	ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	
S-60-15.17 [N33L]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSLGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	111
S-60-16	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGAYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	112
S-60-18	DIVMTQSPLSLPVTPGGPASIS CRSSQSLLRSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRLSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQQQETPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	113
S-60、S-60-19	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLHSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQQQETPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK	114

	ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	
S-60-24	DIVMTQSPLSLPVTPGESASIS CRSSQGLLRSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQQQEAPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	115

【序列表】

<110> 美商阿列克特有限責任公司(Alector LLC)

<120> 抗揀選蛋白抗體之使用方法

<130> 73502-20030.41

<140> TW 109119536
<141> 2020-06-10

<150> US 62/961,591
<151> 2020-01-15

<150> US 62/947,503
<151> 2019-12-12

<150> US 62/874,475
<151> 2019-07-15

<150> US 62/868,850
<151> 2019-06-28

<150> US 62/860,207
<151> 2019-06-11

<160> 115

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 1
Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 2
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 2
Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 3
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 3
Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Glu Ser
1 5 10 15

<210> 4
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> 變異體
<222> 15
<223> Xaa = Lys或Glu

<400> 4
Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Xaa Ser
1 5 10 15

<210> 5
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 5
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Gln Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 6
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 6
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Lys Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 7
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> 變異體
<222> 7
<223> Xaa = Gln或Lys

<400> 7
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Xaa Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 8
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 8
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 9
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 9
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Thr Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 10
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 10
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Ser Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 11
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 11
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Gly Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 12
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 12
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Arg Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 13
<211> 16
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 13
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Asp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 14
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 14
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 15
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 15
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Lys Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 16
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 16
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Gln Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 17

<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 17
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Tyr Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 18
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 18
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Glu Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 19
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 19
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Trp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 20
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 20
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Phe Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 21
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 21
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 22
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 22
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Val Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 23
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 23
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Ala Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 24
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 24
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Met Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 25
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 25
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Leu Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 26
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 26
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 27
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 27
Arg Ser Ser Gln Gly Leu Leu Arg Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 28
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> 變異體
<222> 5
<223> Xaa = Ser或Gly

<220>
<221> 變異體
<222> 8
<223> Xaa = Arg或His

<220>
<221> 變異體
<222> 10
<223> Xaa = Asn、Thr、Ser、Gly、Arg、Asp、His、Lys、Gln、Tyr、Glu、
Trp、Phe、Ile、Val、Ala、Met或Leu

<400> 28
Arg Ser Ser Gln Xaa Leu Leu Xaa Ser Xaa Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 29
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 30
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 30
Leu Gly Ser Asn Arg Val Ser
1 5

<210> 31
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> 變異體
<222> 6
<223> Xaa = Ala或Val

<400> 31
Leu Gly Ser Asn Arg Xaa Ser
1 5

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 32
Met Gln Gln Gln Glu Ala Pro Leu Thr
1 5

<210> 33
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 33
Met Gln Gln Gln Glu Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<220>

<221> 變異體
<222> 6
<223> Xaa = Ala或Thr

<400> 34
Met Gln Gln Gln Glu Xaa Pro Leu Thr
1 5

<210> 35
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 35
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
20 25

<210> 36
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 36
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 37
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 37
Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Glu
1 5 10 15
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 38
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 38
Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 39
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> 變異體
<222> 1
<223> Xaa = Gln或Arg

<220>
<221> 變異體
<222> 16
<223> Xaa = Glu或Lys

<400> 39
Xaa Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Xaa
1 5 10 15
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 40
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 40
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 41
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 41
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 42
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 42
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 43
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 43
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 44
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> 變異體
<222> 17
<223> Xaa = Glu或Gly

<220>
<221> 變異體
<222> 18
<223> Xaa = Pro或Ser

<400> 44
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Xaa Xaa Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 45
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 45
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 46
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 46
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 47
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> 變異體
<222> 9
<223> Xaa = Ser或Pro

<400> 47
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Xaa Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 48
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 48
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Lys Ile Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 49
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 49
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 50

<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 50
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ala Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 51
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 51
Gly Val Pro Asp Arg Leu Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 52
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> 變異體
<222> 6
<223> Xaa = Phe或Leu

<220>
<221> 變異體
<222> 22
<223> Xaa = Ala或Val

<220>
<221> 變異體
<222> 29

<223> Xaa = Val或Ala

<400> 52
Gly Val Pro Asp Arg Xaa Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Lys Ile Ser Arg Xaa Glu Ala Glu Asp Val Gly Xaa Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 53
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 53
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 54
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 54
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Gln Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 55

<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 55
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Glu Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Gln Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 56
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 56
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Lys Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 57
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 57
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 58
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 58
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 59
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 59
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Val Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 60
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 60
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Thr Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 61
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 61
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Ser Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 62
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 62
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Gly Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 63
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 63
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Arg Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 64
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 64
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Asp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 65
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 65
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 66
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 66
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Lys Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 67
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 67
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Gln Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 68
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 68
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Tyr Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 69
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 69
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Glu Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 70
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 70
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Trp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 71
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 71
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Phe Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 72
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 72
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 73
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 73
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Val Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 74
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 74
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Ala Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 75
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 75
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Met Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 76
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 76
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Leu Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 77
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 77
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ala Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 78
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 78
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Leu Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 79
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 79
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 80
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 80
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Gly Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 81
<211> 831
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 81
Met Glu Arg Pro Trp Gly Ala Ala Asp Gly Leu Ser Arg Trp Pro His
1 5 10 15
Gly Leu Gly Leu Leu Leu Leu Leu Gln Leu Leu Pro Pro Ser Thr Leu
20 25 30
Ser Gln Asp Arg Leu Asp Ala Pro Pro Pro Pro Ala Ala Pro Leu Pro
35 40 45
Arg Trp Ser Gly Pro Ile Gly Val Ser Trp Gly Leu Arg Ala Ala Ala
50 55 60
Ala Gly Gly Ala Phe Pro Arg Gly Gly Arg Trp Arg Arg Ser Ala Pro
65 70 75 80
Gly Glu Asp Glu Glu Cys Gly Arg Val Arg Asp Phe Val Ala Lys Leu
85 90 95
Ala Asn Asn Thr His Gln His Val Phe Asp Asp Leu Arg Gly Ser Val
100 105 110
Ser Leu Ser Trp Val Gly Asp Ser Thr Gly Val Ile Leu Val Leu Thr
115 120 125
Thr Phe His Val Pro Leu Val Ile Met Thr Phe Gly Gln Ser Lys Leu
130 135 140
Tyr Arg Ser Glu Asp Tyr Gly Lys Asn Phe Lys Asp Ile Thr Asp Leu
145 150 155 160
Ile Asn Asn Thr Phe Ile Arg Thr Glu Phe Gly Met Ala Ile Gly Pro
165 170 175
Glu Asn Ser Gly Lys Val Val Leu Thr Ala Glu Val Ser Gly Gly Ser
180 185 190
Arg Gly Gly Arg Ile Phe Arg Ser Ser Asp Phe Ala Lys Asn Phe Val
195 200 205
Gln Thr Asp Leu Pro Phe His Pro Leu Thr Gln Met Met Tyr Ser Pro
210 215 220
Gln Asn Ser Asp Tyr Leu Leu Ala Leu Ser Thr Glu Asn Gly Leu Trp
225 230 235 240
Val Ser Lys Asn Phe Gly Gly Lys Trp Glu Glu Ile His Lys Ala Val
245 250 255
Cys Leu Ala Lys Trp Gly Ser Asp Asn Thr Ile Phe Phe Thr Thr Tyr
260 265 270
Ala Asn Gly Ser Cys Lys Ala Asp Leu Gly Ala Leu Glu Leu Trp Arg
275 280 285
Thr Ser Asp Leu Gly Lys Ser Phe Lys Thr Ile Gly Val Lys Ile Tyr
290 295 300
Ser Phe Gly Leu Gly Gly Arg Phe Leu Phe Ala Ser Val Met Ala Asp
305 310 315 320
Lys Asp Thr Thr Arg Arg Ile His Val Ser Thr Asp Gln Gly Asp Thr

325 330 335
Trp Ser Met Ala Gln Leu Pro Ser Val Gly Gln Glu Gln Phe Tyr Ser
340 345 350
Ile Leu Ala Ala Asn Asp Asp Met Val Phe Met His Val Asp Glu Pro
355 360 365
Gly Asp Thr Gly Phe Gly Thr Ile Phe Thr Ser Asp Asp Arg Gly Ile
370 375 380
Val Tyr Ser Lys Ser Leu Asp Arg His Leu Tyr Thr Thr Thr Gly Gly
385 390 395 400
Glu Thr Asp Phe Thr Asn Val Thr Ser Leu Arg Gly Val Tyr Ile Thr
405 410 415
Ser Val Leu Ser Glu Asp Asn Ser Ile Gln Thr Met Ile Thr Phe Asp
420 425 430
Gln Gly Gly Arg Trp Thr His Leu Arg Lys Pro Glu Asn Ser Glu Cys
435 440 445
Asp Ala Thr Ala Lys Asn Lys Asn Glu Cys Ser Leu His Ile His Ala
450 455 460
Ser Tyr Ser Ile Ser Gln Lys Leu Asn Val Pro Met Ala Pro Leu Ser
465 470 475 480
Glu Pro Asn Ala Val Gly Ile Val Ile Ala His Gly Ser Val Gly Asp
485 490 495
Ala Ile Ser Val Met Val Pro Asp Val Tyr Ile Ser Asp Asp Gly Gly
500 505 510
Tyr Ser Trp Thr Lys Met Leu Glu Gly Pro His Tyr Tyr Thr Ile Leu
515 520 525
Asp Ser Gly Gly Ile Ile Val Ala Ile Glu His Ser Ser Arg Pro Ile
530 535 540
Asn Val Ile Lys Phe Ser Thr Asp Glu Gly Gln Cys Trp Gln Thr Tyr
545 550 555 560
Thr Phe Thr Arg Asp Pro Ile Tyr Phe Thr Gly Leu Ala Ser Glu Pro
565 570 575
Gly Ala Arg Ser Met Asn Ile Ser Ile Trp Gly Phe Thr Glu Ser Phe
580 585 590
Leu Thr Ser Gln Trp Val Ser Tyr Thr Ile Asp Phe Lys Asp Ile Leu
595 600 605
Glu Arg Asn Cys Glu Glu Lys Asp Tyr Thr Ile Trp Leu Ala His Ser
610 615 620
Thr Asp Pro Glu Asp Tyr Glu Asp Gly Cys Ile Leu Gly Tyr Lys Glu
625 630 635 640
Gln Phe Leu Arg Leu Arg Lys Ser Ser Val Cys Gln Asn Gly Arg Asp
645 650 655
Tyr Val Val Thr Lys Gln Pro Ser Ile Cys Leu Cys Ser Leu Glu Asp
660 665 670
Phe Leu Cys Asp Phe Gly Tyr Tyr Arg Pro Glu Asn Asp Ser Lys Cys
675 680 685
Val Glu Gln Pro Glu Leu Lys Gly His Asp Leu Glu Phe Cys Leu Tyr
690 695 700
Gly Arg Glu Glu His Leu Thr Thr Asn Gly Tyr Arg Lys Ile Pro Gly
705 710 715 720
Asp Lys Cys Gln Gly Gly Val Asn Pro Val Arg Glu Val Lys Asp Leu

725 730 735
Lys Lys Lys Cys Thr Ser Asn Phe Leu Ser Pro Glu Lys Gln Asn Ser
740 745 750
Lys Ser Asn Ser Val Pro Ile Ile Leu Ala Ile Val Gly Leu Met Leu
755 760 765
Val Thr Val Val Ala Gly Val Leu Ile Val Lys Lys Tyr Val Cys Gly
770 775 780
Gly Arg Phe Leu Val His Arg Tyr Ser Val Leu Gln Gln His Ala Glu
785 790 795 800
Ala Asn Gly Val Asp Gly Val Asp Ala Leu Asp Thr Ala Ser His Thr
805 810 815
Asn Lys Ser Gly Tyr His Asp Asp Ser Asp Glu Asp Leu Leu Glu
820 825 830

<210> 82
<211> 825
<212> PRT
<213> 小鼠(Mus musculus)

<400> 82
Met Glu Arg Pro Arg Gly Ala Ala Asp Gly Leu Leu Arg Trp Pro Leu
1 5 10 15
Gly Leu Leu Leu Leu Leu Gln Leu Leu Pro Pro Ala Ala Val Gly Gln
20 25 30
Asp Arg Leu Asp Ala Pro Pro Pro Pro Ala Pro Pro Leu Leu Arg Trp
35 40 45
Ala Gly Pro Val Gly Val Ser Trp Gly Leu Arg Ala Ala Ala Pro Gly
50 55 60
Gly Pro Val Pro Arg Ala Gly Arg Trp Arg Arg Gly Ala Pro Ala Glu
65 70 75 80
Asp Gln Asp Cys Gly Arg Leu Pro Asp Phe Ile Ala Lys Leu Thr Asn
85 90 95
Asn Thr His Gln His Val Phe Asp Asp Leu Ser Gly Ser Val Ser Leu
100 105 110
Ser Trp Val Gly Asp Ser Thr Gly Val Ile Leu Val Leu Thr Thr Phe
115 120 125
Gln Val Pro Leu Val Ile Val Ser Phe Gly Gln Ser Lys Leu Tyr Arg
130 135 140
Ser Glu Asp Tyr Gly Lys Asn Phe Lys Asp Ile Thr Asn Leu Ile Asn
145 150 155 160
Asn Thr Phe Ile Arg Thr Glu Phe Gly Met Ala Ile Gly Pro Glu Asn
165 170 175
Ser Gly Lys Val Ile Leu Thr Ala Glu Val Ser Gly Gly Ser Arg Gly
180 185 190
Gly Arg Val Phe Arg Ser Ser Asp Phe Ala Lys Asn Phe Val Gln Thr
195 200 205
Asp Leu Pro Phe His Pro Leu Thr Gln Met Met Tyr Ser Pro Gln Asn
210 215 220
Ser Asp Tyr Leu Leu Ala Leu Ser Thr Glu Asn Gly Leu Trp Val Ser

225 230 235 240
Lys Asn Phe Gly Glu Lys Trp Glu Glu Ile His Lys Ala Val Cys Leu
245 250 255
Ala Lys Trp Gly Pro Asn Asn Ile Ile Phe Phe Thr Thr His Val Asn
260 265 270
Gly Ser Cys Lys Ala Asp Leu Gly Ala Leu Glu Leu Trp Arg Thr Ser
275 280 285
Asp Leu Gly Lys Thr Phe Lys Thr Ile Gly Val Lys Ile Tyr Ser Phe
290 295 300
Gly Leu Gly Gly Arg Phe Leu Phe Ala Ser Val Met Ala Asp Lys Asp
305 310 315 320
Thr Thr Arg Arg Ile His Val Ser Thr Asp Gln Gly Asp Thr Trp Ser
325 330 335
Met Ala Gln Leu Pro Ser Val Gly Gln Glu Gln Phe Tyr Ser Ile Leu
340 345 350
Ala Ala Asn Glu Asp Met Val Phe Met His Val Asp Glu Pro Gly Asp
355 360 365
Thr Gly Phe Gly Thr Ile Phe Thr Ser Asp Asp Arg Gly Ile Val Tyr
370 375 380
Ser Lys Ser Leu Asp Arg His Leu Tyr Thr Thr Thr Gly Gly Glu Thr
385 390 395 400
Asp Phe Thr Asn Val Thr Ser Leu Arg Gly Val Tyr Ile Thr Ser Thr
405 410 415
Leu Ser Glu Asp Asn Ser Ile Gln Ser Met Ile Thr Phe Asp Gln Gly
420 425 430
Gly Arg Trp Glu His Leu Arg Lys Pro Glu Asn Ser Lys Cys Asp Ala
435 440 445
Thr Ala Lys Asn Lys Asn Glu Cys Ser Leu His Ile His Ala Ser Tyr
450 455 460
Ser Ile Ser Gln Lys Leu Asn Val Pro Met Ala Pro Leu Ser Glu Pro
465 470 475 480
Asn Ala Val Gly Ile Val Ile Ala His Gly Ser Val Gly Asp Ala Ile
485 490 495
Ser Val Met Val Pro Asp Val Tyr Ile Ser Asp Asp Gly Gly Tyr Ser
500 505 510
Trp Ala Lys Met Leu Glu Gly Pro His Tyr Tyr Thr Ile Leu Asp Ser
515 520 525
Gly Gly Ile Ile Val Ala Ile Glu His Ser Asn Arg Pro Ile Asn Val
530 535 540
Ile Lys Phe Ser Thr Asp Glu Gly Gln Cys Trp Gln Ser Tyr Val Phe
545 550 555 560
Thr Gln Glu Pro Ile Tyr Phe Thr Gly Leu Ala Ser Glu Pro Gly Ala
565 570 575
Arg Ser Met Asn Ile Ser Ile Trp Gly Phe Thr Glu Ser Phe Ile Thr
580 585 590
Arg Gln Trp Val Ser Tyr Thr Val Asp Phe Lys Asp Ile Leu Glu Arg
595 600 605
Asn Cys Glu Glu Asp Asp Tyr Thr Thr Trp Leu Ala His Ser Thr Asp
610 615 620
Pro Gly Asp Tyr Lys Asp Gly Cys Ile Leu Gly Tyr Lys Glu Gln Phe

625 630 635 640
Leu Arg Leu Arg Lys Ser Ser Val Cys Gln Asn Gly Arg Asp Tyr Val
645 650 655
Val Ala Lys Gln Pro Ser Val Cys Pro Cys Ser Leu Glu Asp Phe Leu
660 665 670
Cys Asp Phe Gly Tyr Phe Arg Pro Glu Asn Ala Ser Glu Cys Val Glu
675 680 685
Gln Pro Glu Leu Lys Gly His Glu Leu Glu Phe Cys Leu Tyr Gly Lys
690 695 700
Glu Glu His Leu Thr Thr Asn Gly Tyr Arg Lys Ile Pro Gly Asp Lys
705 710 715 720
Cys Gln Gly Gly Met Asn Pro Ala Arg Glu Val Lys Asp Leu Lys Lys
725 730 735
Lys Cys Thr Ser Asn Phe Leu Asn Pro Thr Lys Gln Asn Ser Lys Ser
740 745 750
Asn Ser Val Pro Ile Ile Leu Ala Ile Val Gly Leu Met Leu Val Thr
755 760 765
Val Val Ala Gly Val Leu Ile Val Lys Lys Tyr Val Cys Gly Gly Arg
770 775 780
Phe Leu Val His Arg Tyr Ser Val Leu Gln Gln His Ala Glu Ala Asp
785 790 795 800
Gly Val Glu Ala Leu Asp Ser Thr Ser His Ala Lys Ser Gly Tyr His
805 810 815
Asp Asp Ser Asp Glu Asp Leu Leu Glu
820 825

<210> 83
<211> 825
<212> PRT
<213> 褐鼠(Rattus norvegicus)

<400> 83
Met Glu Arg Pro Arg Gly Ala Ala Asp Gly Leu Leu Arg Trp Pro Leu
1 5 10 15
Gly Leu Leu Leu Leu Leu Gln Leu Leu Pro Pro Ala Ala Val Gly Gln
20 25 30
Asp Arg Leu Asp Ala Pro Pro Pro Pro Ala Pro Pro Leu Leu Arg Trp
35 40 45
Ala Gly Pro Val Gly Val Ser Trp Gly Leu Arg Ala Ala Ala Pro Gly
50 55 60
Gly Pro Val Pro Arg Ala Gly Arg Trp Arg Arg Gly Ala Pro Ala Glu
65 70 75 80
Asp Gln Asp Cys Gly Arg Leu Pro Asp Phe Ile Ala Lys Leu Thr Asn
85 90 95
Asn Thr His Gln His Val Phe Asp Asp Leu Ser Gly Ser Val Ser Leu
100 105 110
Ser Trp Val Gly Asp Ser Thr Gly Val Ile Leu Val Leu Thr Thr Phe
115 120 125
Gln Val Pro Leu Val Ile Val Ser Phe Gly Gln Ser Lys Leu Tyr Arg

130 135 140
Ser Glu Asp Tyr Gly Lys Asn Phe Lys Asp Ile Thr Asn Leu Ile Asn
145 150 155 160
Asn Thr Phe Ile Arg Thr Glu Phe Gly Met Ala Ile Gly Pro Glu Asn
165 170 175
Ser Gly Lys Val Ile Leu Thr Ala Glu Val Ser Gly Gly Ser Arg Gly
180 185 190
Gly Arg Val Phe Arg Ser Ser Asp Phe Ala Lys Asn Phe Val Gln Thr
195 200 205
Asp Leu Pro Phe His Pro Leu Thr Gln Met Met Tyr Ser Pro Gln Asn
210 215 220
Ser Asp Tyr Leu Leu Ala Leu Ser Thr Glu Asn Gly Leu Trp Val Ser
225 230 235 240
Lys Asn Phe Gly Glu Lys Trp Glu Glu Ile His Lys Ala Val Cys Leu
245 250 255
Ala Lys Trp Gly Pro Asn Asn Ile Ile Phe Phe Thr Thr His Val Asn
260 265 270
Gly Ser Cys Lys Ala Asp Leu Gly Ala Leu Glu Leu Trp Arg Thr Ser
275 280 285
Asp Leu Gly Lys Thr Phe Lys Thr Ile Gly Val Lys Ile Tyr Ser Phe
290 295 300
Gly Leu Gly Gly Arg Phe Leu Phe Ala Ser Val Met Ala Asp Lys Asp
305 310 315 320
Thr Thr Arg Arg Ile His Val Ser Thr Asp Gln Gly Asp Thr Trp Ser
325 330 335
Met Ala Gln Leu Pro Ser Val Gly Gln Glu Gln Phe Tyr Ser Ile Leu
340 345 350
Ala Ala Asn Asp Asp Met Val Phe Met His Val Asp Glu Pro Gly Asp
355 360 365
Thr Gly Phe Gly Thr Ile Phe Thr Ser Asp Asp Arg Gly Ile Val Tyr
370 375 380
Ser Lys Ser Leu Asp Arg His Leu Tyr Thr Thr Thr Gly Gly Glu Thr
385 390 395 400
Asp Phe Thr Asn Val Thr Ser Leu Arg Gly Val Tyr Ile Thr Ser Thr
405 410 415
Leu Ser Glu Asp Asn Ser Ile Gln Ser Met Ile Thr Phe Asp Gln Gly
420 425 430
Gly Arg Trp Glu His Leu Gln Lys Pro Glu Asn Ser Lys Cys Asp Ala
435 440 445
Thr Ala Lys Asn Lys Asn Glu Cys Ser Leu His Ile His Ala Ser Tyr
450 455 460
Ser Ile Ser Gln Lys Leu Asn Val Pro Met Ala Pro Leu Ser Glu Pro
465 470 475 480
Asn Ala Val Gly Ile Val Ile Ala His Gly Ser Val Gly Asp Ala Ile
485 490 495
Ser Val Met Val Pro Asp Val Tyr Ile Ser Asp Asp Gly Gly Tyr Ser
500 505 510
Trp Ala Lys Met Leu Glu Gly Pro His Tyr Tyr Thr Ile Leu Asp Ser
515 520 525
Gly Gly Ile Ile Val Ala Ile Glu His Ser Asn Arg Pro Ile Asn Val

530 535 540
Ile Lys Phe Ser Thr Asp Glu Gly Gln Cys Trp Gln Ser Tyr Val Phe
545 550 555 560
Ser Gln Glu Pro Val Tyr Phe Thr Gly Leu Ala Ser Glu Pro Gly Ala
565 570 575
Arg Ser Met Asn Ile Ser Ile Trp Gly Phe Thr Glu Ser Phe Leu Thr
580 585 590
Arg Gln Trp Val Ser Tyr Thr Ile Asp Phe Lys Asp Ile Leu Glu Arg
595 600 605
Asn Cys Glu Glu Asn Asp Tyr Thr Thr Trp Leu Ala His Ser Thr Asp
610 615 620
Pro Gly Asp Tyr Lys Asp Gly Cys Ile Leu Gly Tyr Lys Glu Gln Phe
625 630 635 640
Leu Arg Leu Arg Lys Ser Ser Val Cys Gln Asn Gly Arg Asp Tyr Val
645 650 655
Val Ala Lys Gln Pro Ser Ile Cys Pro Cys Ser Leu Glu Asp Phe Leu
660 665 670
Cys Asp Phe Gly Tyr Phe Arg Pro Glu Asn Ala Ser Glu Cys Val Glu
675 680 685
Gln Pro Glu Leu Lys Gly His Glu Leu Glu Phe Cys Leu Tyr Gly Lys
690 695 700
Glu Glu His Leu Thr Thr Asn Gly Tyr Arg Lys Ile Pro Gly Asp Arg
705 710 715 720
Cys Gln Gly Gly Met Asn Pro Ala Arg Glu Val Lys Asp Leu Lys Lys
725 730 735
Lys Cys Thr Ser Asn Phe Leu Asn Pro Lys Lys Gln Asn Ser Lys Ser
740 745 750
Ser Ser Val Pro Ile Ile Leu Ala Ile Val Gly Leu Met Leu Val Thr
755 760 765
Val Val Ala Gly Val Leu Ile Val Lys Lys Tyr Val Cys Gly Gly Arg
770 775 780
Phe Leu Val His Arg Tyr Ser Val Leu Gln Gln His Ala Glu Ala Asp
785 790 795 800
Gly Val Glu Ala Leu Asp Thr Ala Ser His Ala Lys Ser Gly Tyr His
805 810 815
Asp Asp Ser Asp Glu Asp Leu Leu Glu
820 825

<210> 84
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 84
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 85
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 85
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 86
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 86
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Gln Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser
325 330 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Ser Pro Gly Lys
450

<210> 87
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 87
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Gln Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

210 215 220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser
325 330 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Ser Pro Gly
450

<210> 88
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 88
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Glu Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Gln Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser
325 330 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Ser Pro Gly Lys
450

<210> 89
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 89
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Glu Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Gln Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser
325 330 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Ser Pro Gly
450

<210> 90
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 90
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Lys Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser
325 330 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Ser Pro Gly Lys
450

<210> 91
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 91
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Lys Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser
325 330 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Ser Pro Gly
450

<210> 92
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 92
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 93
<211> 219

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 93
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 94
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 94
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30

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

<210> 95
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 95
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Thr Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 96
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 96
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Ser Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 97
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 97
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Gly Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 98
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 98
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Arg Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 99
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 99
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Asp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

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

<210> 100
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 100
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 101
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 101
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Lys Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 102

<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 102
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Gln Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 103
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 103
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser

20 25 30
Tyr Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 104
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 104
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Glu Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 105
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 105
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Trp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 106
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 106
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Phe Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 107
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構築體

<400> 107
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 108
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 108
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Val Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

<210> 109
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 109
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Ala Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 110
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 110
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Met Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 111
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 111
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Leu Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 112
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 112
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ala Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 113
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 113
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Leu Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 114
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 114
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 115
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 115
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Gly Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

修正日期:113年10月24日

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一種抗揀選蛋白(sortilin)抗體用於製備在人類中治療神經退化性疾病及/或延遲神經退化性疾病之進展的藥物之用途，其中該抗揀選蛋白抗體係每四週一次或更頻繁地以至少 30 mg/kg 之劑量靜脈內投與，以及其中該抗體包括：

重鏈可變區，該重鏈可變區包括：包含胺基酸序列 YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1)之高變區(HVR)-H1、包含胺基酸序列 TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2)之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6)之 HVR-H3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包括：包含胺基酸序列 RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO: 9)之 HVR-L1、包含胺基酸序列 LGSNRAS (SEQ ID NO: 29)之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32)之 HVR-L3。

【請求項 2】　如請求項 1 之用途，其中該劑量為：

(a) 至少 35 mg/kg、至少 40 mg/kg、至少 45 mg/kg、至少 50 mg/kg、至少 55 mg/kg 或至少 60 mg/kg；

(b) 在 30 mg/kg 與 60 mg/kg 之間；或

(c) 60 mg/kg。

【請求項 3】　如請求項 1 或 2 之用途，其中該抗揀選蛋白抗體係每兩週一次、每三週一次或每四週一次投與。

【請求項 4】　如請求項 1 之用途，其中該抗揀選蛋白抗體係每四週一次以 60 mg/kg 之劑量投與。

【請求項 5】　如請求項 1、2 或 4 之用途，其中該抗體包括：

包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列的重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 60 之

胺基酸序列的輕鏈可變區。

【請求項 6】 如請求項 1 之用途，其中該抗體為 IgG1 同型且 Fc 區包含處於位置 L234A、L235A 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置之編號係根據 EU 編號。

【請求項 7】 如請求項 1 之用途，其中該神經退化性疾病係選自由以下組成之群：額顳型痴呆、漸進性核上性麻痹、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、血管性痴呆、癲癇發作、視網膜營養不良、肌萎縮性側索硬化、創傷性腦損傷、脊髓損傷、痴呆、中風、帕金森氏病(Parkinson's disease)、急性瀰漫性腦脊髓炎、視網膜變性、年齡相關黃斑退化、青光眼及多發性硬化症。

【請求項 8】 如請求項 7 之用途，其中該神經退化性疾病為額顳型痴呆或肌萎縮性側索硬化。

【請求項 9】 如請求項 1 之用途，其中該抗揀選蛋白抗體在血漿中之半衰期為 5 天或 8 天。

【請求項 10】 如請求項 1、2 或 4 之用途，其中該抗體包括包含 SEQ ID NO: 90 或 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列的輕鏈。

【請求項 11】 如請求項 1、2 或 4 之用途，其中：

(a) 該人類就 *GRN* 中之突變而言為異型接合的(heterozygous)；或

(b) 該人類就 *C9orf72* 六核苷酸重複擴增而言為異型接合的。

【請求項 12】 如請求項 11 之用途，其中(a) *GRN* 中之該突變為功能喪失突變；或其中(b) 其中該人類顯示額顳型痴呆之症狀，或其中該人類未顯示額顳型痴呆之症狀。

【請求項 13】 如請求項 1、2 或 4 之用途，其中：

(a) 相較於投與該抗揀選蛋白抗體之前該人類之血漿中之 PGRN 蛋白水準，投與該抗揀選蛋白抗體之後該人類之血漿中之 PGRN 蛋白水準提高至少兩倍、三倍或四倍；

(b) 相較於投與該抗揀選蛋白抗體之前該人類之腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準，投與該抗揀選蛋白抗體之後該人類之腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準提高至少兩倍；及/或

(c) 相較於投與該抗揀選蛋白抗體之前該人類之外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準，投與該抗揀選蛋白抗體之後該人類之外周白血球上之 SORT1 蛋白表現水準降低至少 50%或至少 70%。

【請求項 14】 如請求項 13 之用途，其中：

(a) 在最後一次投與該抗揀選蛋白抗體之後五天時、及/或在最後一次投與該抗揀選蛋白抗體之後 28 天、35 天、42 天、49 天或 56 天時，存在該人類之血漿中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加；

(b) 在最後一次投與該抗揀選蛋白抗體之後十二天時、在最後一次投與該抗揀選蛋白抗體之後 24 天時、及/或在最後一次投與該抗揀選蛋白抗體之後 28 天、35 天、42 天、49 天或 56 天時，存在該人類之腦脊髓液中之 PGRN 蛋白水準之倍數增加；或

(c) 在最後一次投與該抗揀選蛋白抗體之後十二天或更久時、在最後一次投與該抗揀選蛋白抗體之後十七天或更久時、在最後一次投與該抗揀選蛋白抗體之後四十天或更久時，存在該人類之外周白血球上之 SORT1 表現水準降低。

【請求項 15】 如請求項 1、2 或 4 之用途，其中治療該人類持續長達至多 48 週之治療時段、或持續長達 48 週之治療時段。

【請求項 16】 如請求項 15 之用途，其中投與該抗揀選蛋白抗體在該治療時段之第一天及此後每四週進行，或其中在該治療時段期間投與該抗揀選蛋白抗體總計 13 次。

【請求項 17】 如請求項 1、2 或 4 之用途，其中該神經退化性疾病為額顳型痴呆(FTD)，且其中投與該抗揀選蛋白抗體之後的血漿神經絲輕鏈(NfL)水準與投與該抗揀選蛋白抗體之前的血漿神經絲輕鏈(NfL)水準相比降低至少 10%。

【請求項 18】 如請求項 1、2 或 4 之用途，其中：

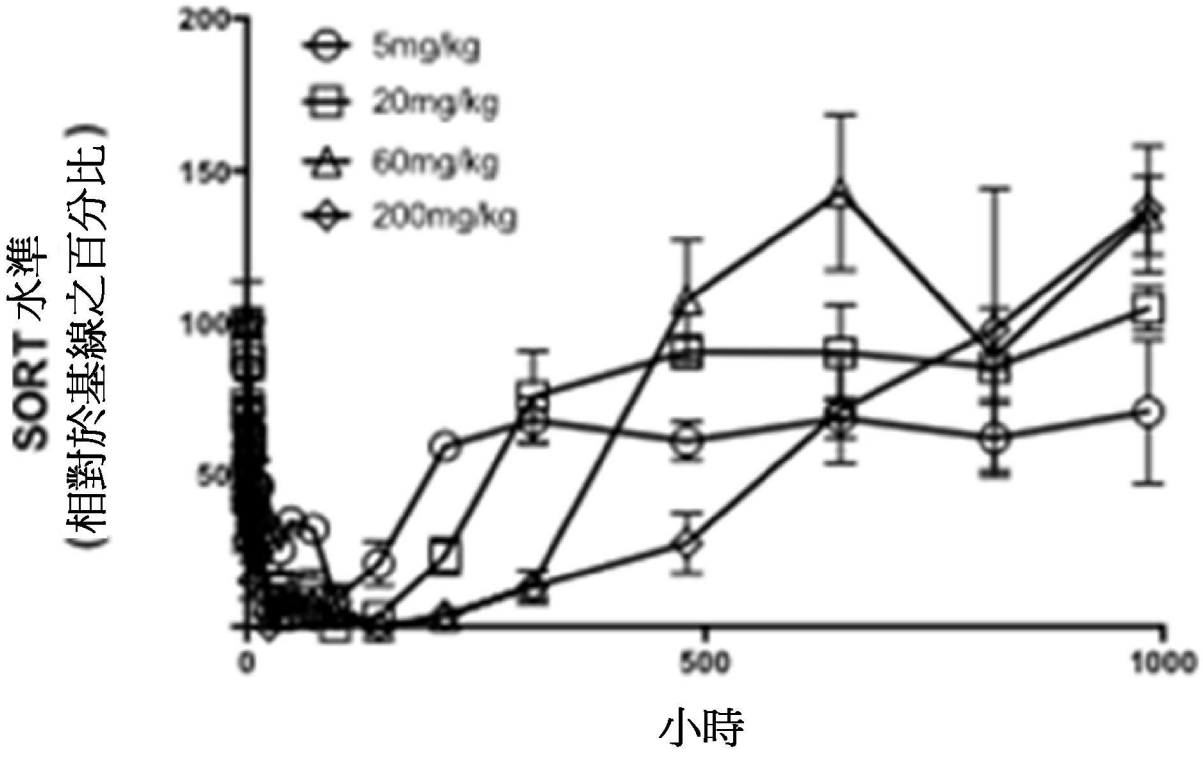
(a) 投與該抗揀選蛋白抗體之後該人類之 CSF 中之 CTSB 蛋白水準與投與該抗揀選蛋白抗體之前該人類之 CSF 中之 CTSB 蛋白水準相比增加至少 20%；

(b) 相較於投與該抗揀選蛋白抗體之前該人類之 CSF 中之 SPP1 蛋白水準，投與該抗揀選蛋白抗體之後該人類之 CSF 中之 SPP1 蛋白水準降低至少 10%；

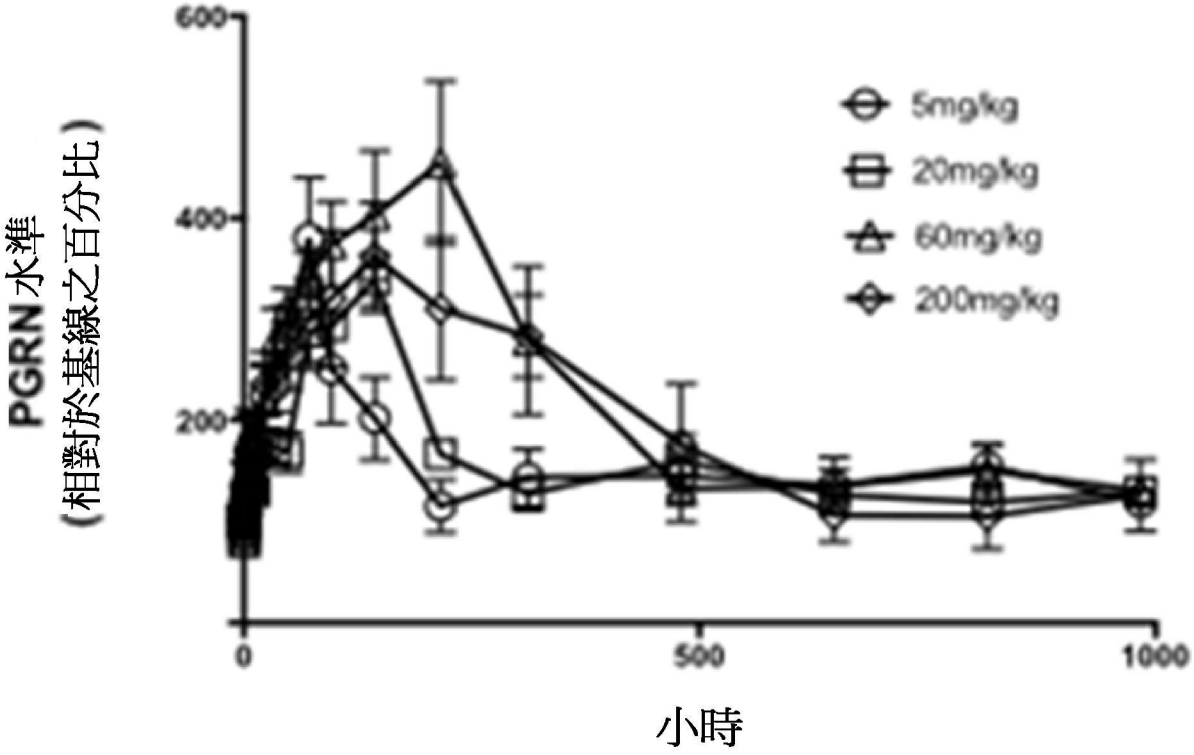
(c) 相較於投與該抗揀選蛋白抗體之前該人類之 CSF 中之 NAGK 之蛋白質水準，投與該抗揀選蛋白抗體之後該人類之 CSF 中之 N-乙醯基葡萄糖胺激酶(NAGK)之蛋白質水準增加；及/或

(d) 相較於投與該抗揀選蛋白抗體之前該人類之 CSF 中之該一或多種發炎蛋白質之蛋白質水準，投與該抗揀選蛋白抗體之後該人類之 CSF 中之一或多種發炎蛋白質之蛋白質水準降低，其中該一或多種發炎蛋白質係選自由以下組成之群：14-3-3 蛋白 ε (YWHAE)、同種異體移植發炎因子 1 (AIF1)、群落刺激因子 1 (CSF1)、殼糖酶 1 (CHIT1)、淋巴細胞抗原 86 (LY86)及 CD86。

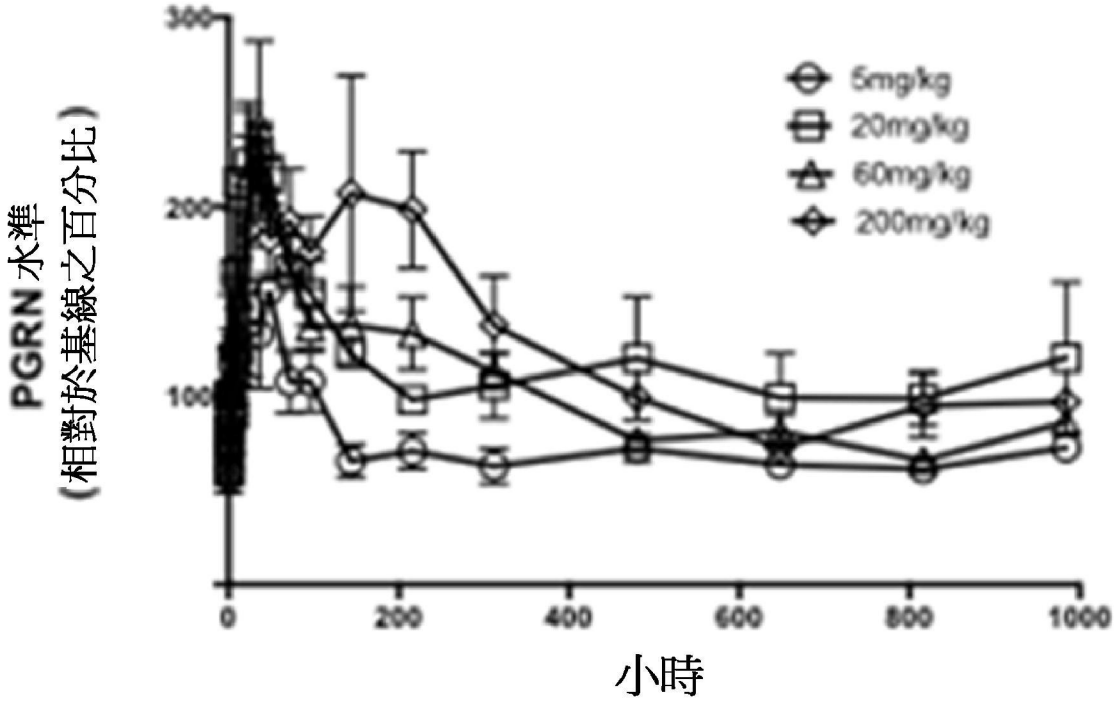
【發明圖式】


200
150
100
50
0
500
1000
5mg/kg
20mg/kg
60mg/kg
200mg/kg
SORT 水準
(相對於基線之百分比)
小時

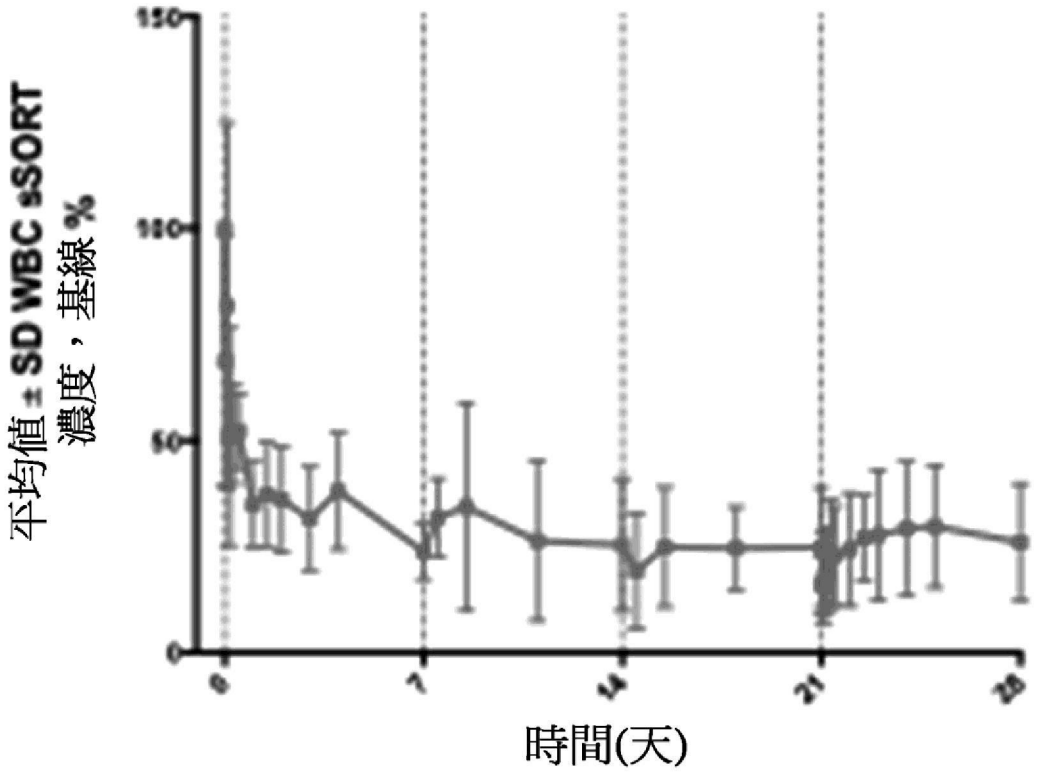
【圖 1A】


600
400
200
PGRN 水準
(相對於基線之百分比)
5mg/kg
20mg/kg
60mg/kg
200mg/kg
0
500
1000
小時

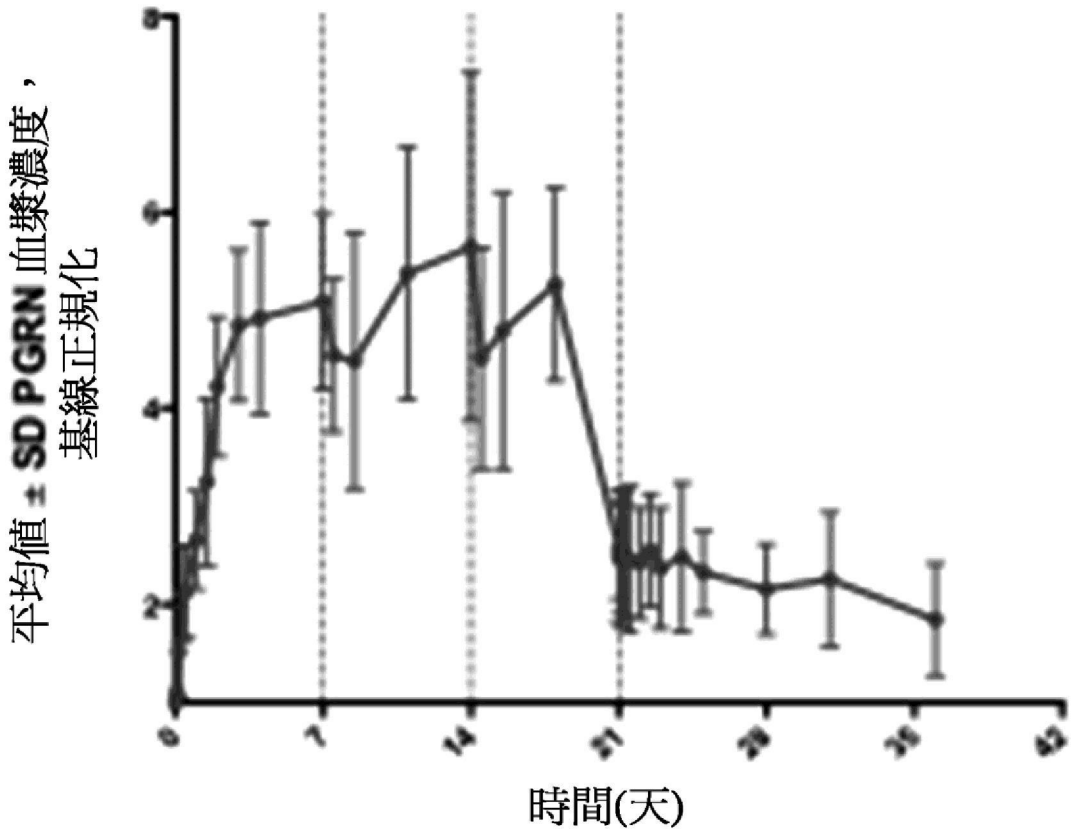
【圖 1B】


PGRN 水準
(相對於基線之百分比)
300
200
100
0
200
400
600
800
1000
小時
5mg/kg
20mg/kg
60mg/kg
200mg/kg

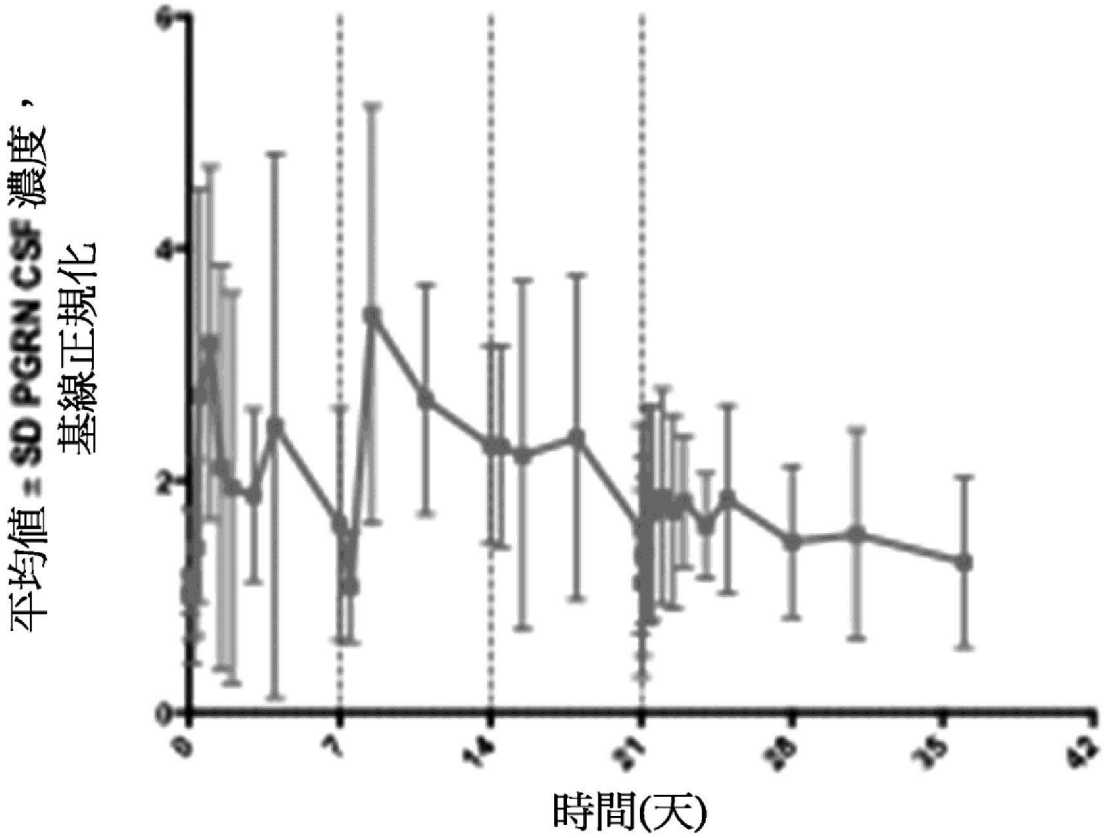
【圖 1C】



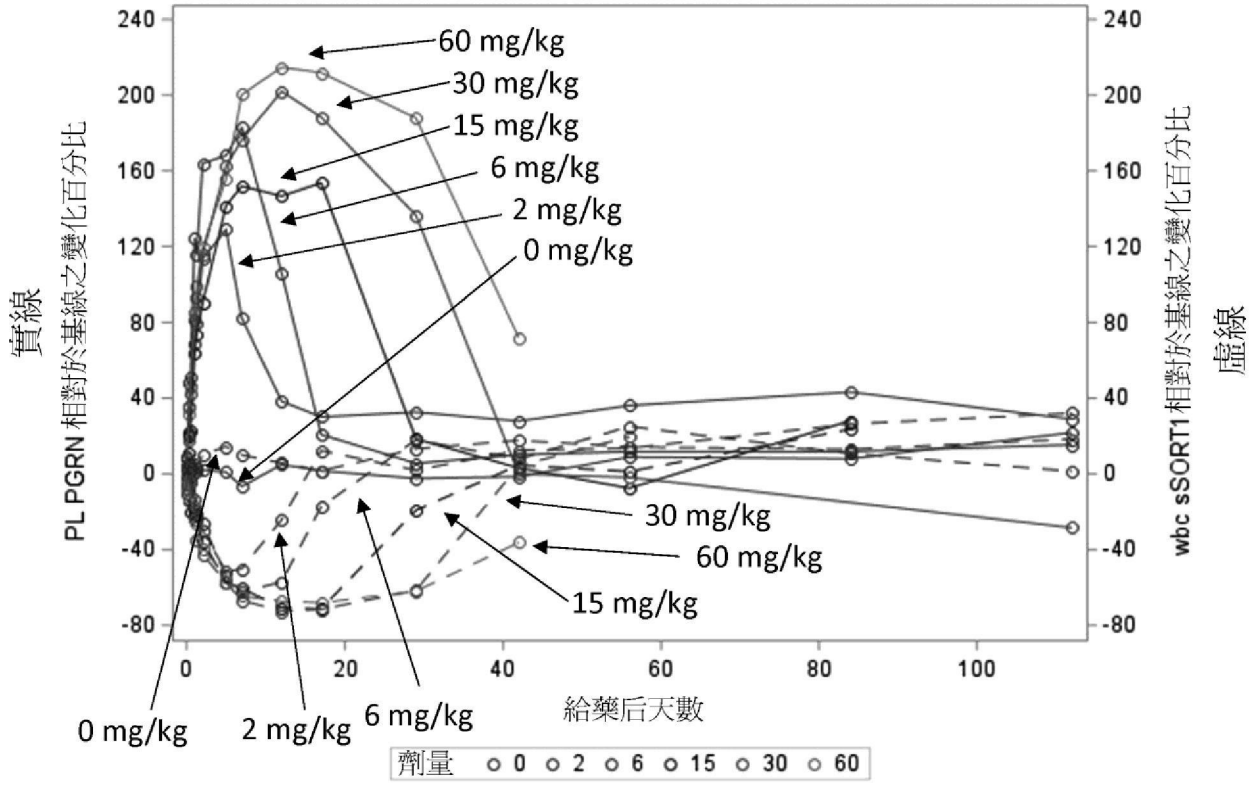
【圖 2A】



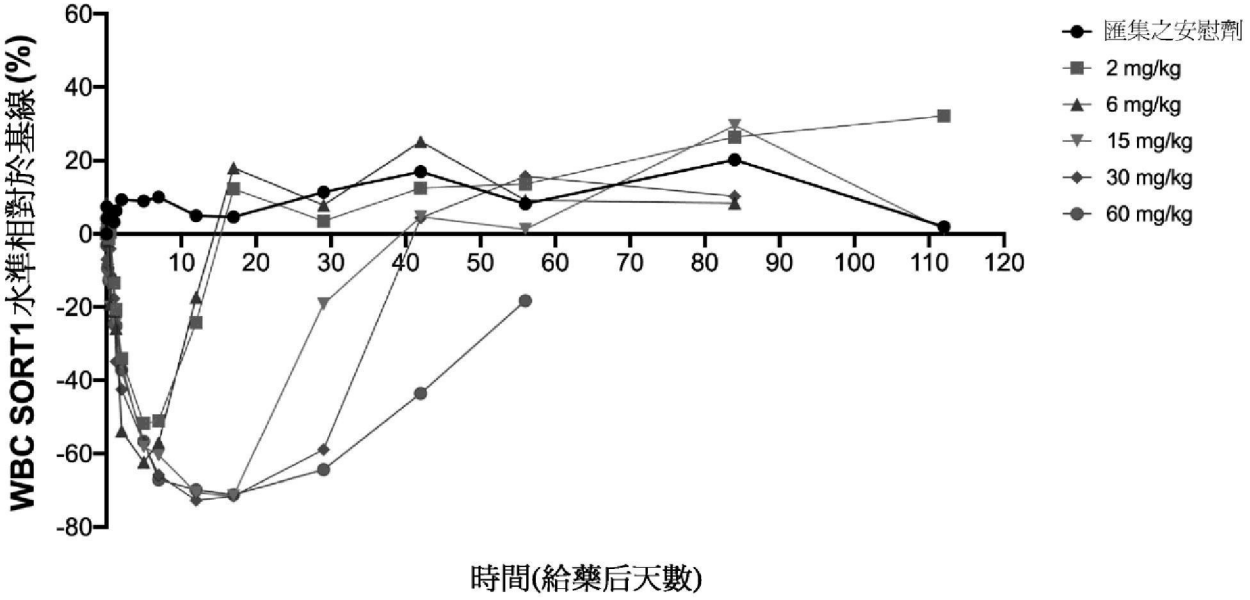
【圖 2B】



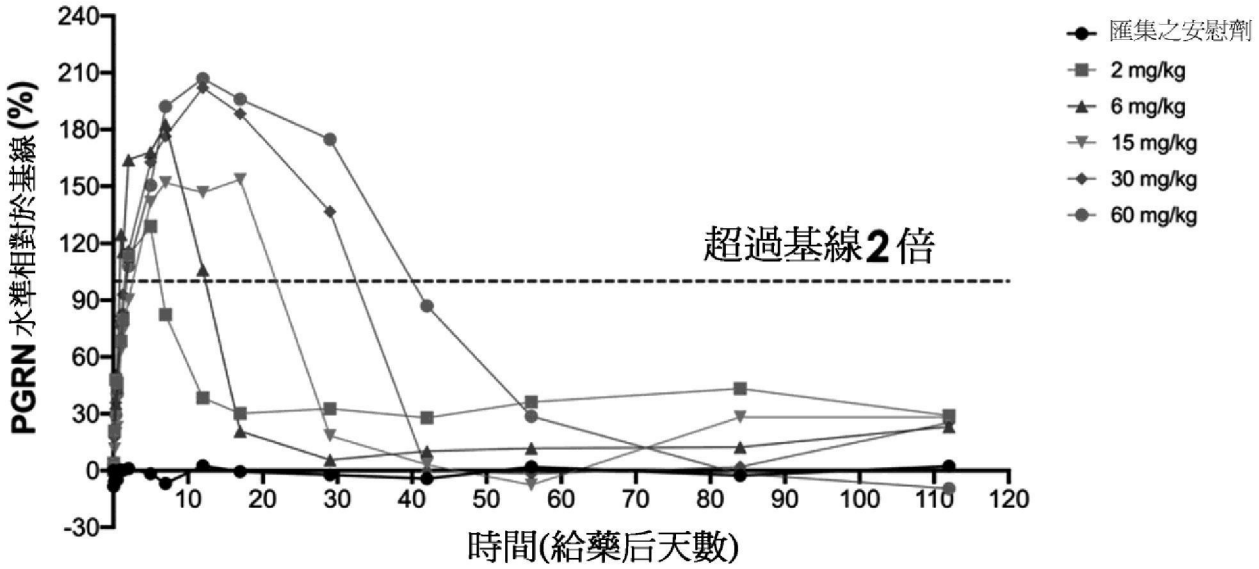
【圖 2C】


實線
PL PGRN 相對於基線之變化百分比
虛線
wbc sSORT1 相對於基線之變化百分比
60 mg/kg
30 mg/kg
15 mg/kg
6 mg/kg
2 mg/kg
0 mg/kg
30 mg/kg
60 mg/kg
15 mg/kg
0 mg/kg
2 mg/kg
6 mg/kg
給藥后天數
劑量 0 2 6 15 30 60

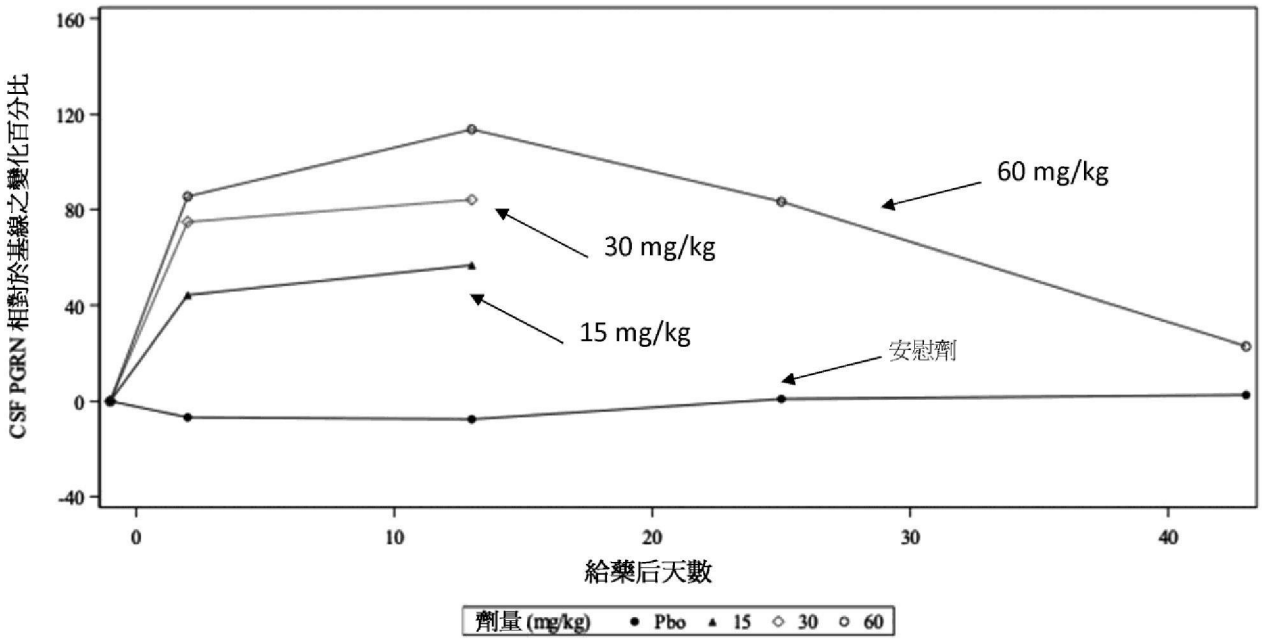
【圖 3A】


WBC SORT1 水準相對於基線 (%)
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
時間(給藥后天數)
匯集之安慰劑
2 mg/kg
6 mg/kg
15 mg/kg
30 mg/kg
60 mg/kg

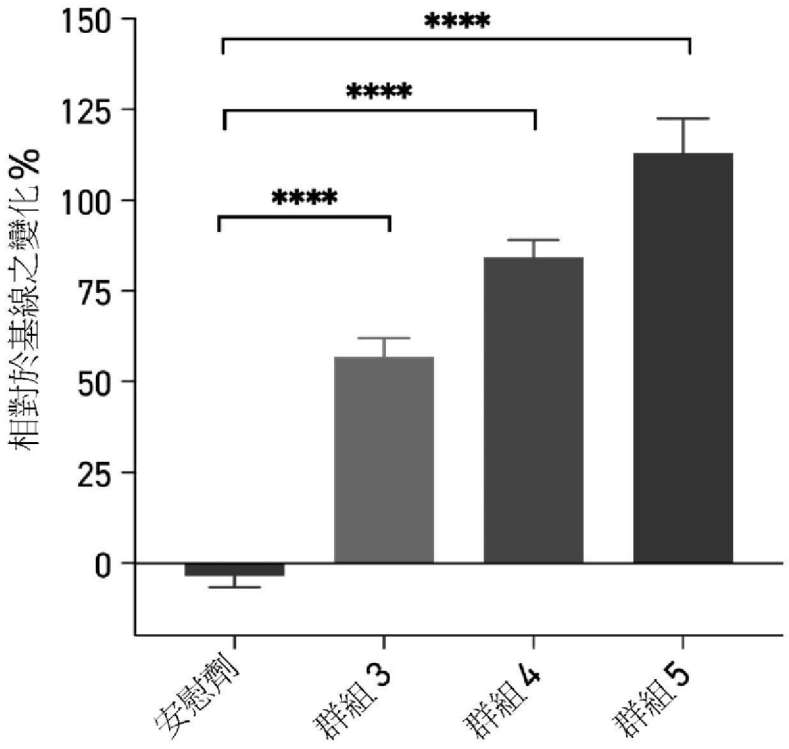
【圖 3B】


PGRN 水準相對於基線 (%)
240
210
180
150
120
90
60
30
0
-30
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
時間(給藥后天數)
超過基線2倍
匯集之安慰劑
2 mg/kg
6 mg/kg
15 mg/kg
30 mg/kg
60 mg/kg

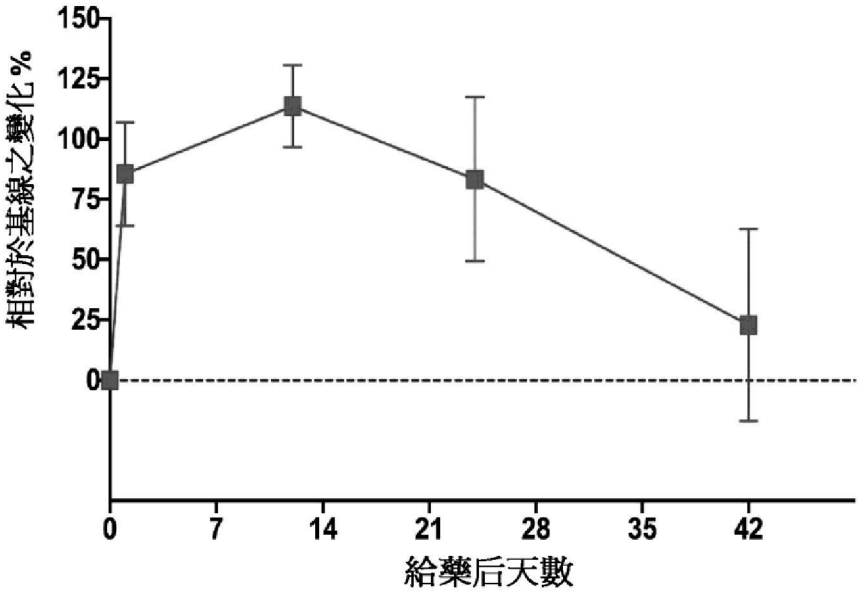
【圖 3C】


160
120
80
40
0
-40
CSF PGRN 相對於基線之變化百分比
0
10
20
30
40
給藥后天數
60 mg/kg
30 mg/kg
15 mg/kg
安慰劑
劑量 (mg/kg) • Pbo ▲ 15 ◇ 30 ○ 60

【圖 4A】

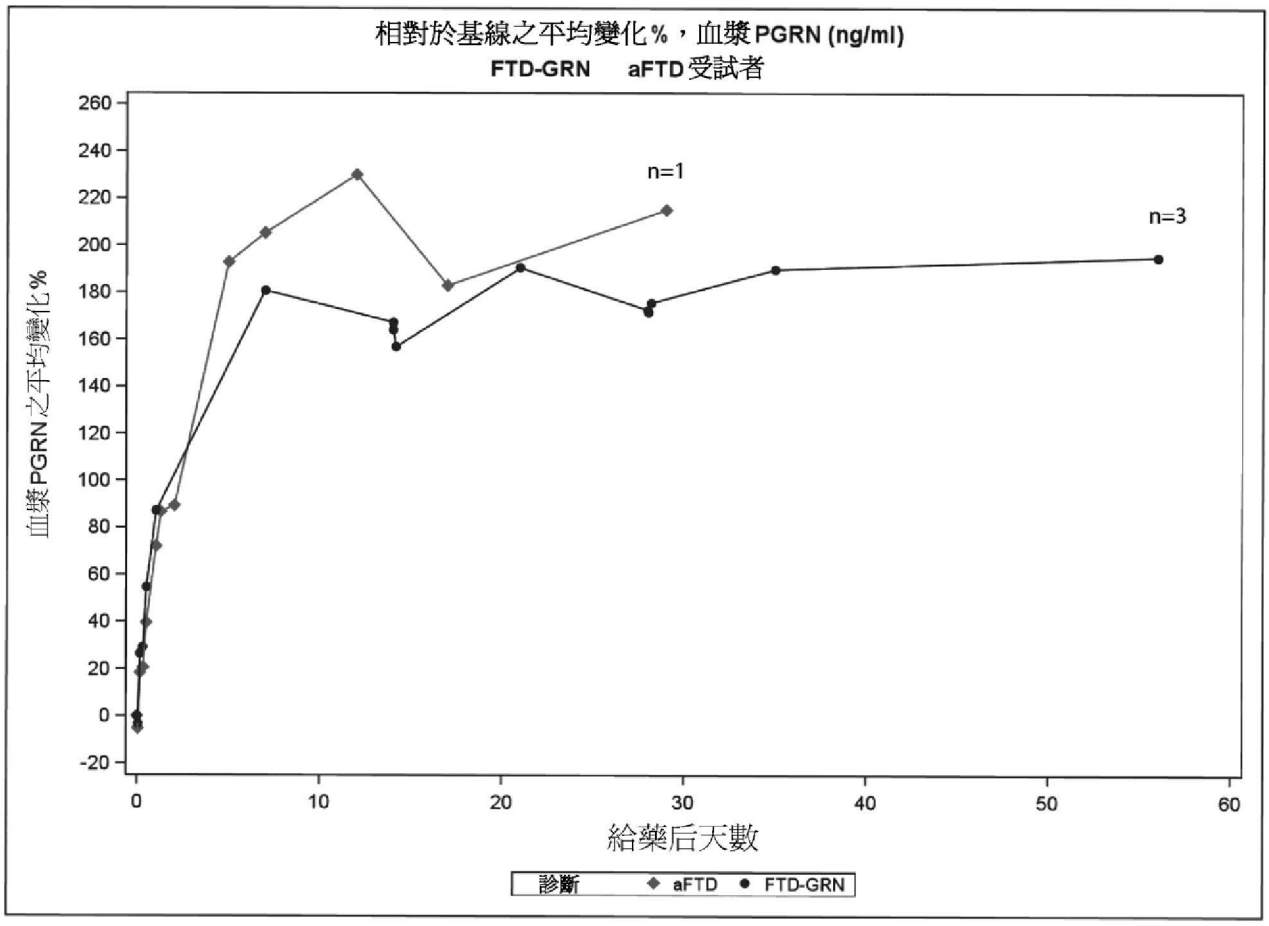


【圖 4B】

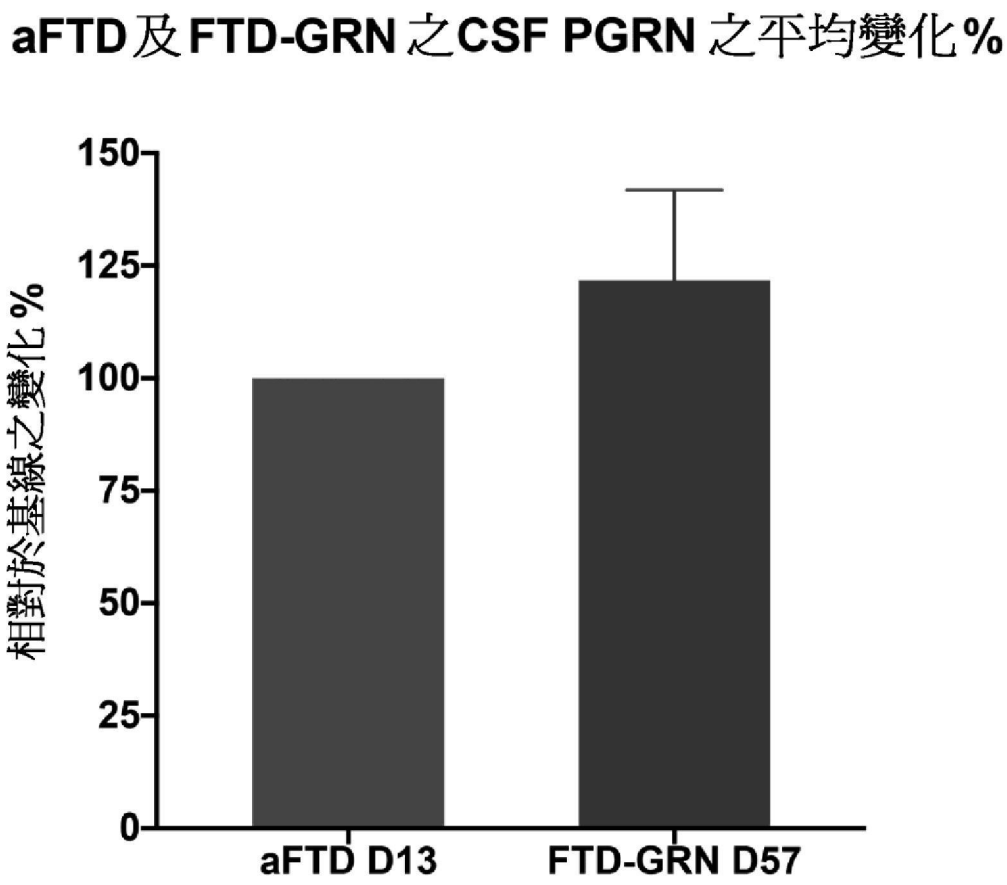


群組 5 (60 mg/kg)及群組 6 (60 mg/kg)組合之資料

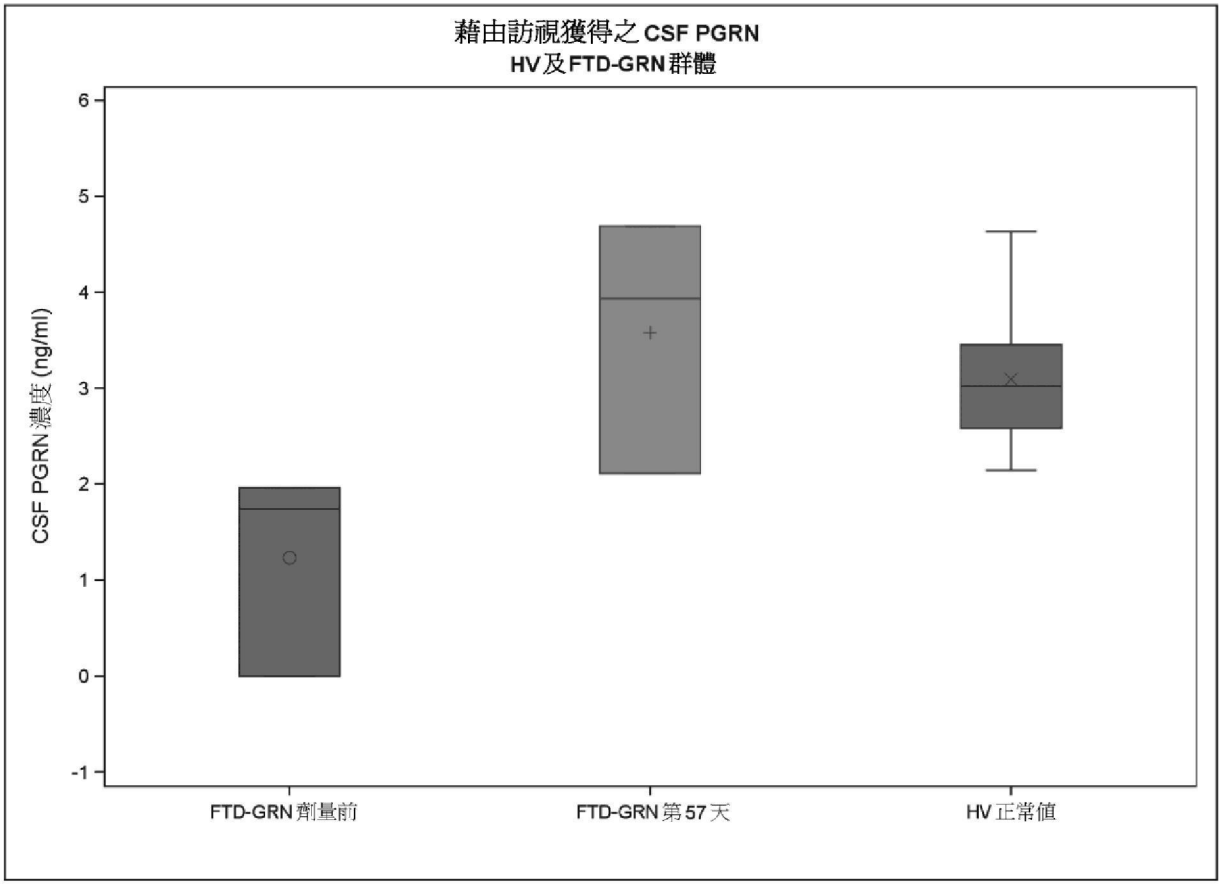
【圖 4C】


相對於基線之平均變化%，血漿PGRN (ng/ml)
FTD-GRN aFTD受試者
血漿PGRN之平均變化%
260
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
0
10
20
30
40
50
60
給藥后天數
n=1
n=3
診斷
aFTD
FTD-GRN

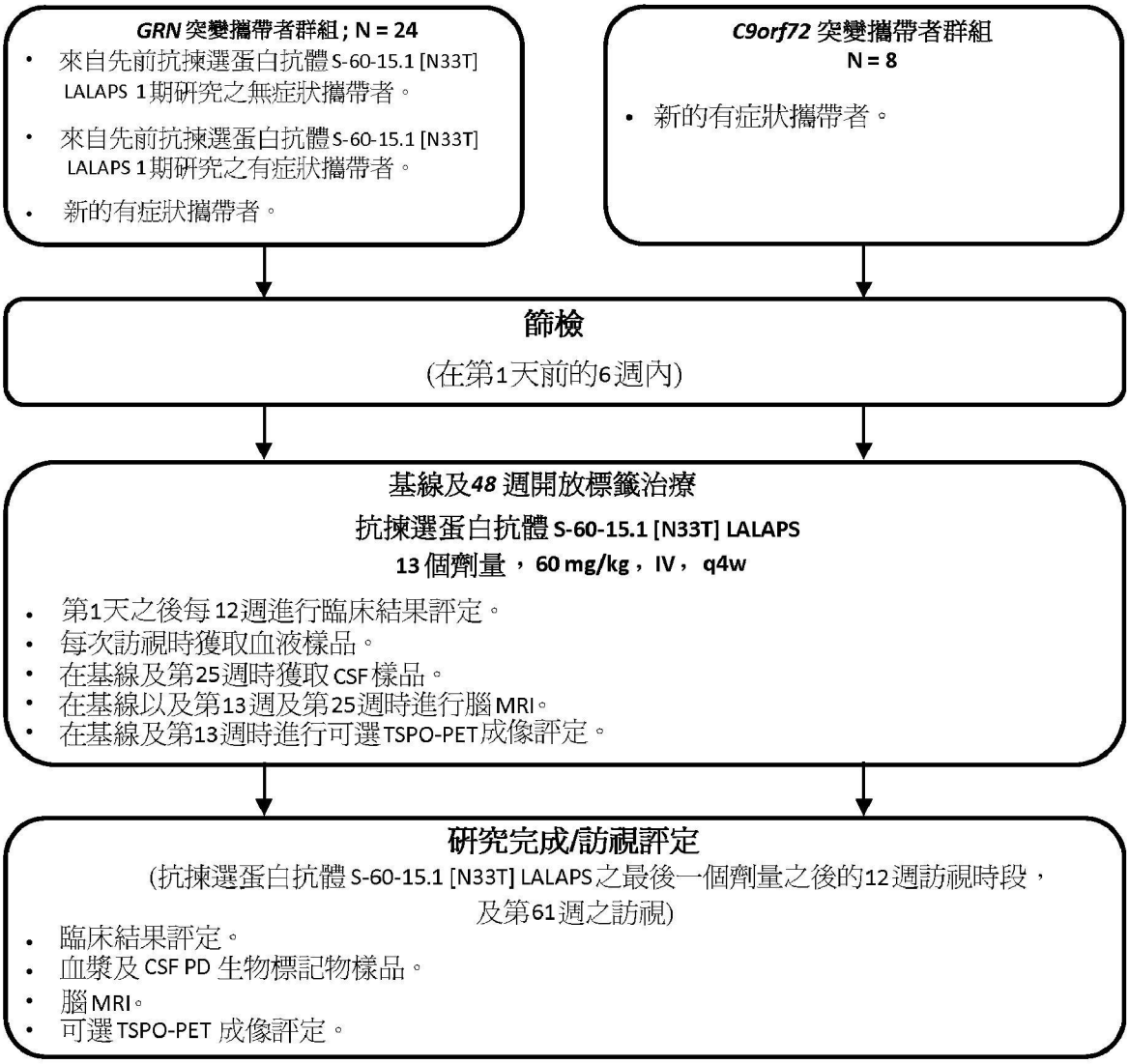
【圖 5A】


aFTD及FTD-GRN之CSF PGRN之平均變化%
相對於基線之變化%
150
125
100
75
50
25
0
aFTD D13
FTD-GRN D57

【圖 5B】

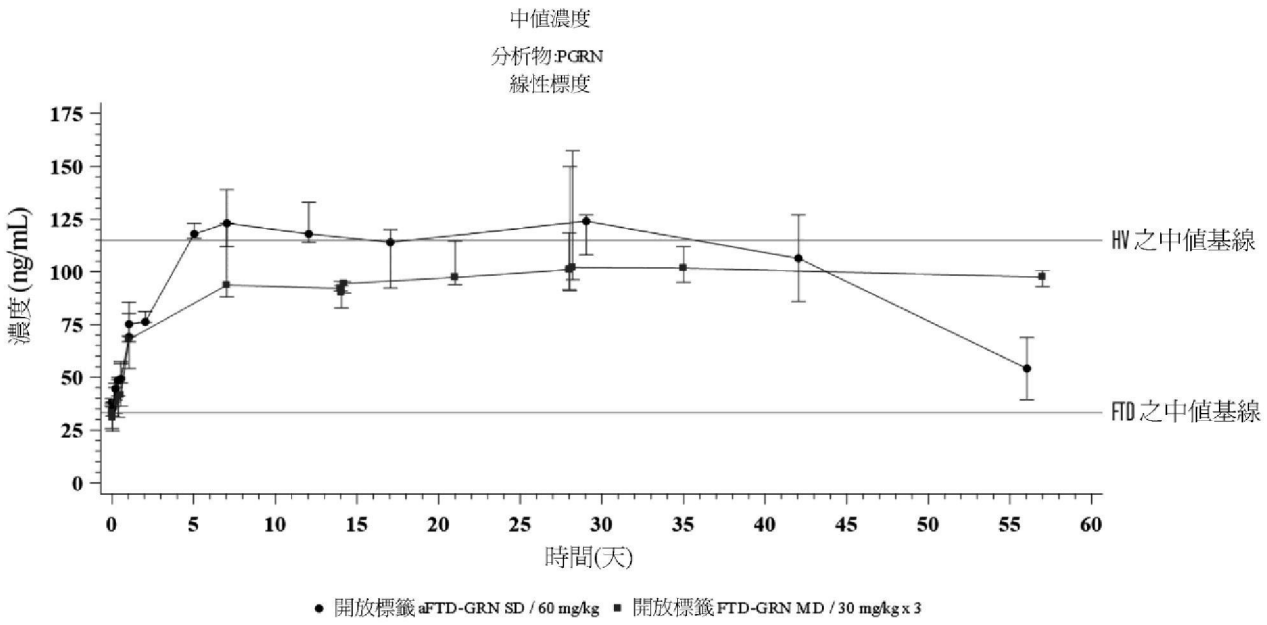

藉由訪視獲得之 CSF PGRN
HV及FTD-GRN群體
CSF PGRN濃度 (ng/ml)
6
5
4
3
2
1
0
-1
FTD-GRN劑量前
FTD-GRN第57天
HV正常值

【圖 5C】

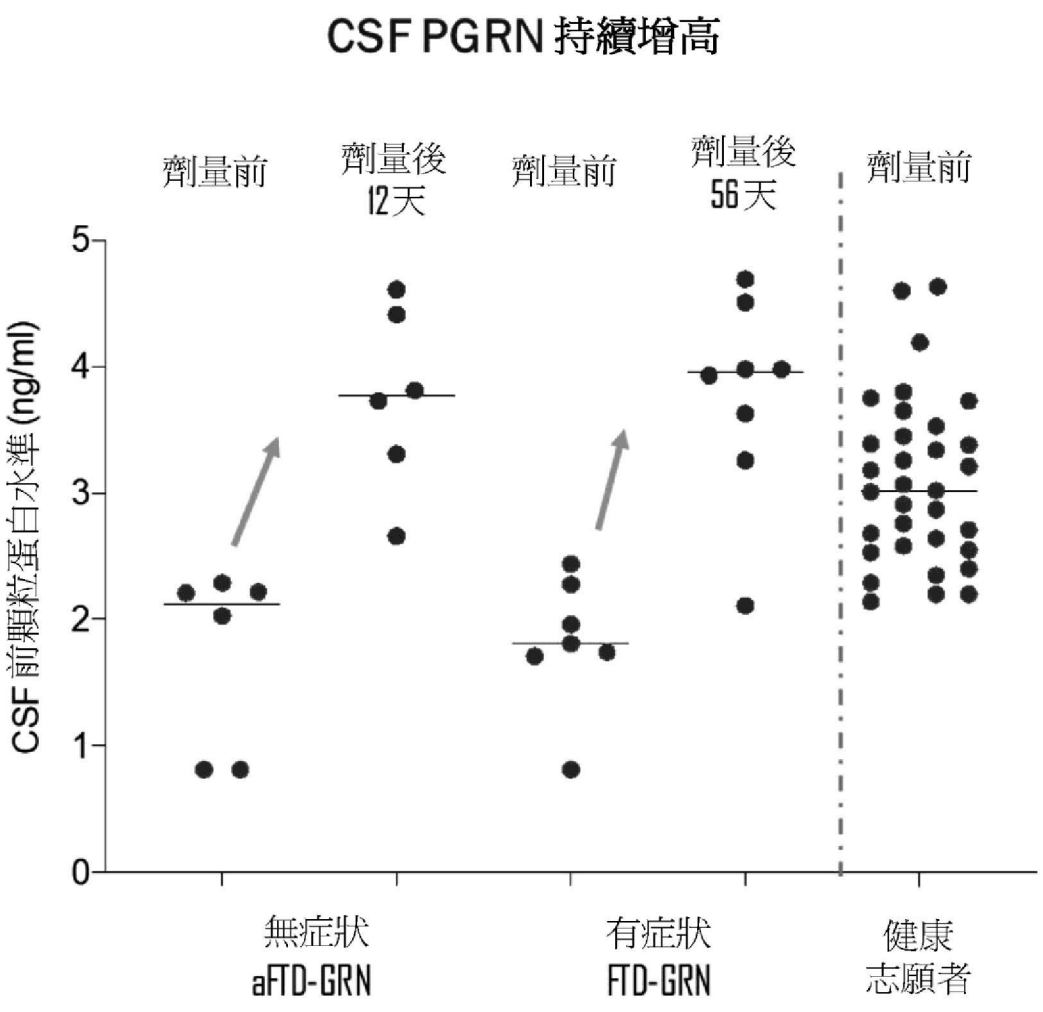

GRN 突變攜帶者群組；N = 24
• 來自先前抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 1期研究之無症狀攜帶者。
• 來自先前抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 1期研究之有症狀攜帶者。
• 新的有症狀攜帶者。
C9orf72 突變攜帶者群組
N = 8
• 新的有症狀攜帶者。
篩檢
(在第1天前的6週內)
基線及*48* 週開放標籤治療
抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS
13 個劑量，60 mg/kg，IV，q4w
• 第1天之後每 12週進行臨床結果評定。
• 每次訪視時獲取血液樣品。
• 在基線及第25週時獲取 CSF 樣品。
• 在基線以及第13週及第25週時進行腦 MRI。
• 在基線及第13週時進行可選 TSPO-PET 成像評定。
研究完成/訪視評定
(抗揀選蛋白抗體 S-60-15.1 [N33T] LALAPS 之最後一個劑量之後的12週訪視時段，及第61週之訪視)
• 臨床結果評定。
• 血漿及 CSF PD 生物標記物樣品。
• 腦 MRI。
• 可選 TSPO-PET 成像評定。

【圖 6】

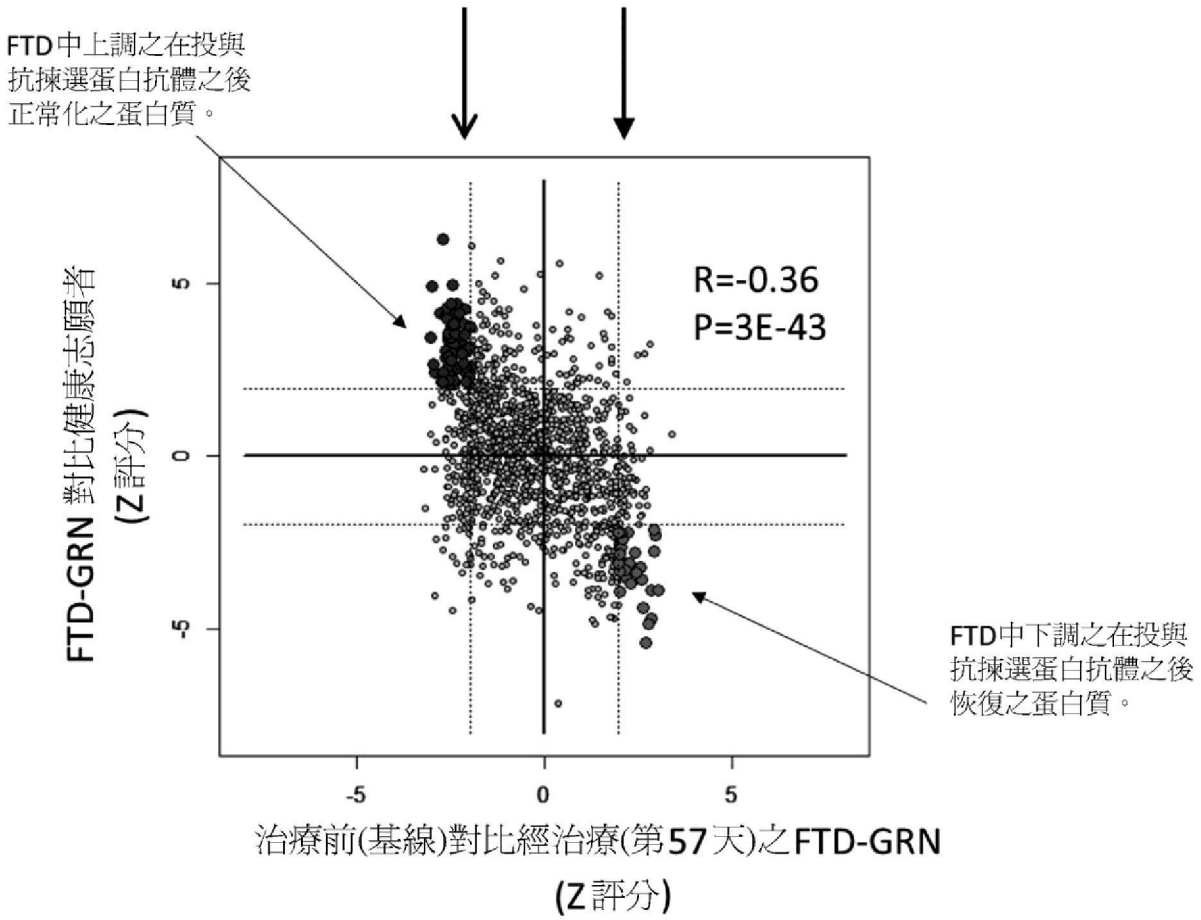
aFTD-GRN (n=5) 及 FTD-GRN 患者 (n=8) 之血漿 PGRN 水準之中值濃度



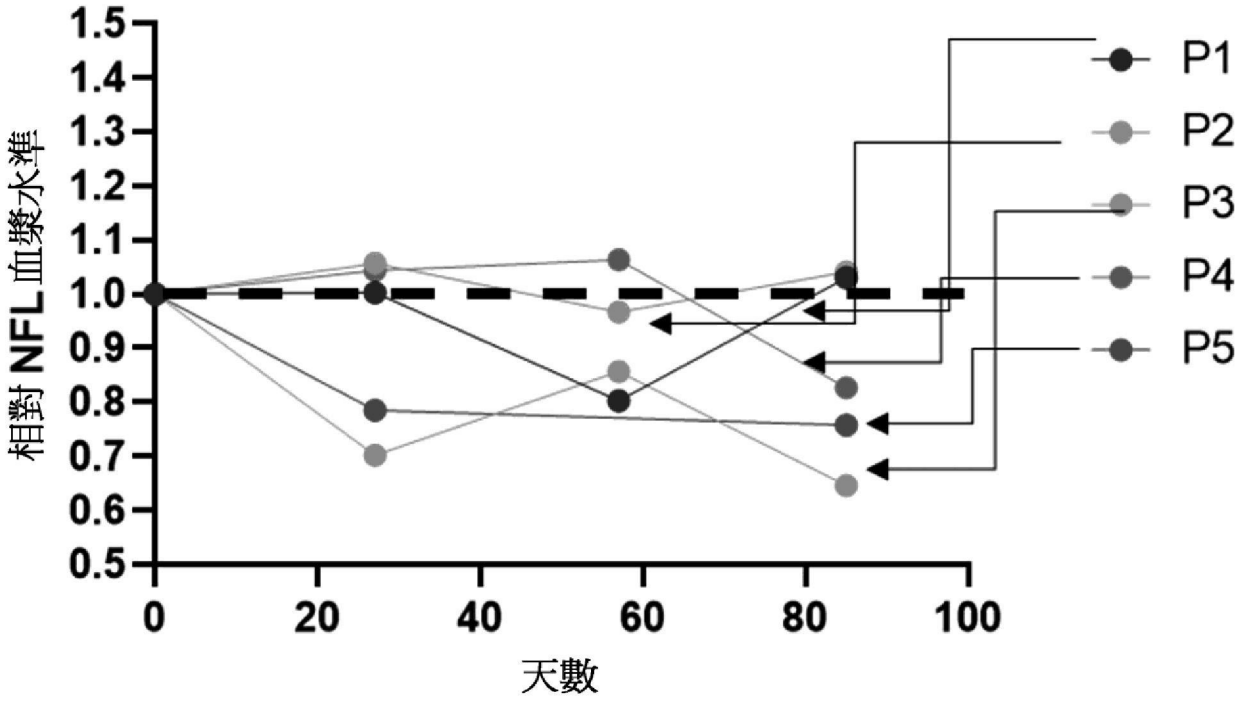
【圖 7】


CSF PGRN 持續增高
劑量前
劑量後
12天
劑量前
劑量後
56天
劑量前
CSF 前顆粒蛋白水準 (ng/ml)
5
4
3
2
1
0
無症狀
aFTD-GRN
有症狀
FTD-GRN
健康
志願者

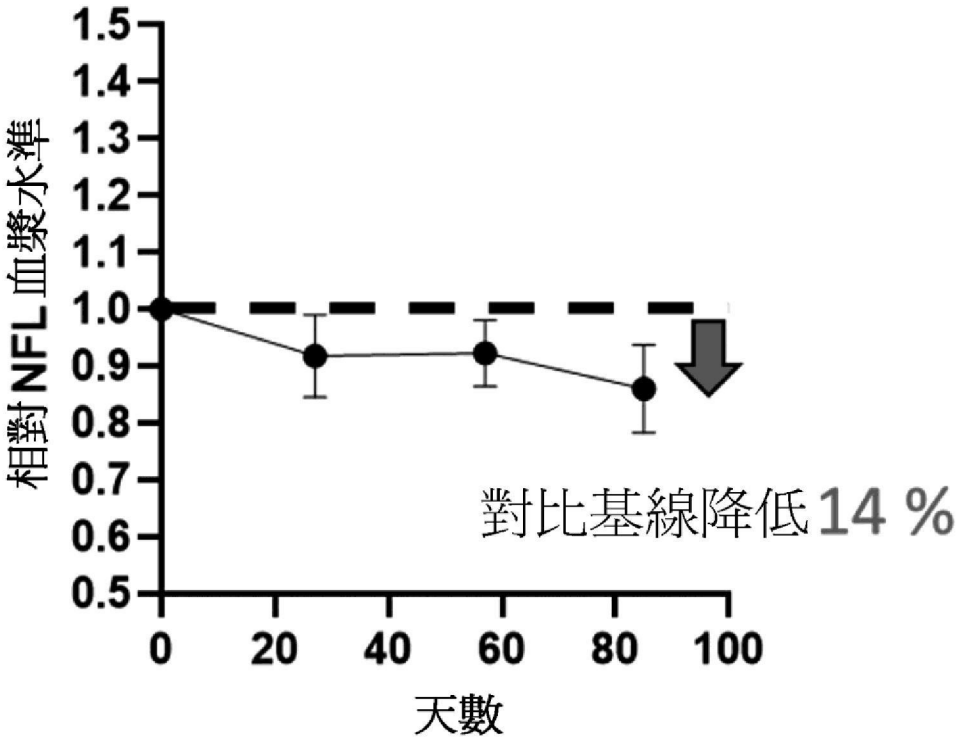
【圖 8】


FTD中上調之在投與
抗揀選蛋白抗體之後
正常化之蛋白質。
R=-0.36
P=3E-43
FTD-GRN 對比健康志願者
(Z評分)
5
0
-5
-5
0
5
FTD中下調之在投與
抗揀選蛋白抗體之後
恢復之蛋白質。
治療前(基線)對比經治療(第57天)之FTD-GRN
(Z評分)

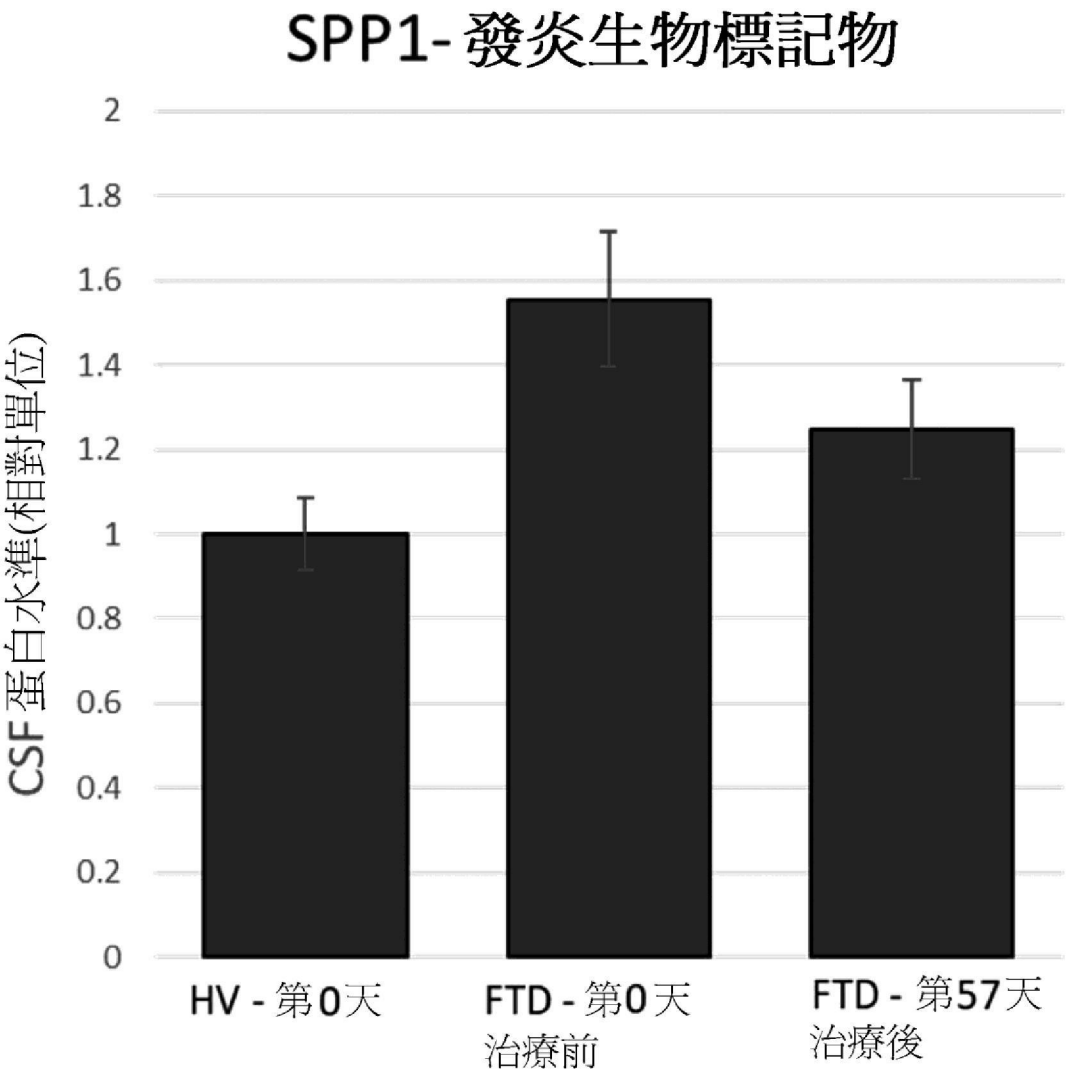
【圖 9】


1.5
1.4
1.3
1.2
1.1
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
相對 NFL 血漿水準
0
20
40
60
80
100
天數
P1
P2
P3
P4
P5

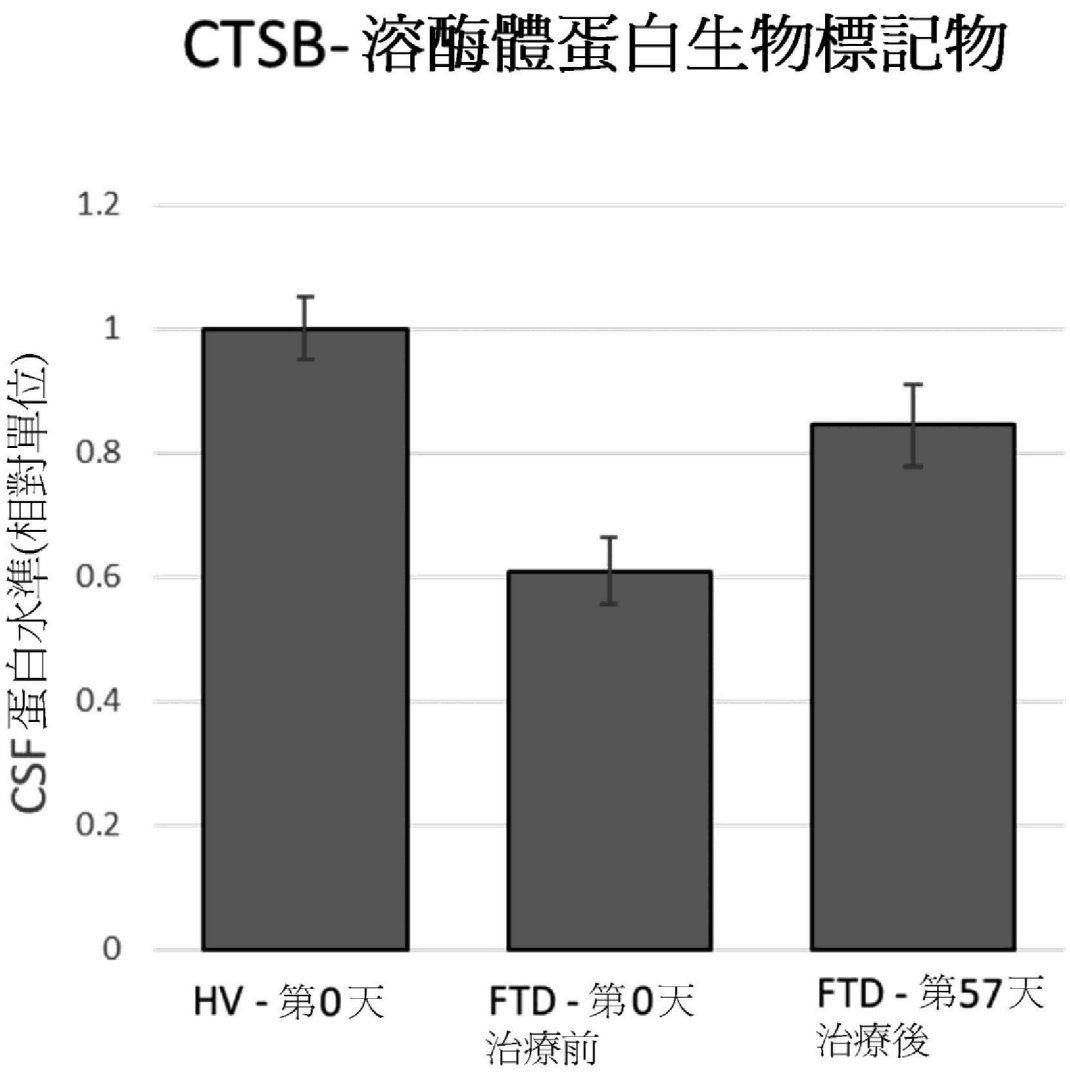
【圖 10A】


相對NFL血漿水準
1.5
1.4
1.3
1.2
1.1
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0
20
40
60
80
100
天數
對比基線降低14 %

【圖 10B】


SPP1-發炎生物標記物
CSF 蛋白水準(相對單位)
2
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
HV - 第0天
FTD - 第0天
治療前
FTD - 第57天
治療後

【圖 11A】


CTSB-溶酶體蛋白生物標記物
CSF 蛋白水準(相對單位)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
HV - 第0天
FTD - 第0天
治療前
FTD - 第57天
治療後

【圖 11B】