



(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 I689517 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：105120111

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 05 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07K16/00 (2006.01)

A61L27/22 (2006.01)

(30)優先權：2010/05/14 美國

61/334,986

(71)申請人：安美基公司 (美國) AMGEN INC. (US)

美國

(72)發明人：歐斯朗 提摩西 大衛 OSSLUND, TIMOTHY DAVID (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 02/30463A2

WO 2006/119062A2

He F et al. High-throughput dynamic light scattering method for measuring viscosity of concentrated protein solutions. Anal Biochem. 2010 Apr 1;399(1):141-3.

審查人員：莊智惠

申請專利範圍項數：25 項 圖式數：0 共 259 頁

(54)名稱

高濃度抗體製劑

(57)摘要

本發明公開了高濃度抗體製劑及其使用方法。

Discloses herein are high concentration antibody formulations and methods of use.

I689517

發明摘要

※ 申請案號：105120111(由100116950分割)

※ 申請日：100年5月13日 ※IPC 分類：**C07K 16/00** (2006.01)
A61L 27/22 (2006.01)

【發明名稱】

高濃度抗體製劑

HIGH CONCENTRATION ANTIBODY FORMULATIONS

【中文】

本發明公開了高濃度抗體製劑及其使用方法。

【英文】

Discloses herein are high concentration antibody formulations and methods of use.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：（無）

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

高濃度抗體製劑

HIGH CONCENTRATION ANTIBODY FORMULATIONS

[相關申請的交叉引用]

本申請要求2010年5月14日提交的美國臨時申請號61/334,986的優先權，該臨時申請所公開的內容整體併入本文。

【技術領域】

本發明係關於高濃度抗體製劑及其使用方法。

【先前技術】

高度濃縮的液態抗體製劑可用於以較小的體積遞送劑量。然而，高度濃縮蛋白製劑面臨幾個難題。一個難題是由於顆粒的形成而引起的不穩定性。另一個問題是由於抗體的大分子性質而產生的多個分子間相互作用引起的粘度的增加。高粘度製劑難以製備、吸入注射器中和注射。在操作粘性製劑中使用的力導致過度發泡，可引起活性生物製劑的變性和失活。

美國專利號6,875,432和美國專利申請公開號2006/0182740、2007/0172479、2008/0160014公開了抗體製劑及其製備方法。這些出版物均沒有公開本文所指的抗體。

【發明內容】

本發明基於加入低濃度，例如5-10 mM乙酸鈣降低了含有高濃度所選硬化蛋白(sclerostin)抗體的製劑的有效粘度這一發現。相比之下，相同濃度的乙酸鈣不顯著降低其他抗體製劑的粘度。一方面，所

述製劑是無菌的，並且當為液體或複製液體(reconstituted liquid)形式時其包含(a)濃度至少為70 mg/mL的抗硬化蛋白抗體，其中所述抗體包含選自由以下組成的組的一組6個CDR：SEQ ID NO: 1-5 (Ab-A和Ab-1 CDR)、15-20 (Ab-B CDR)、25-30 (Ab-C CDR)、35-40 (Ab-D CDR)、45-50 (Ab-2 CDR)、55-60 (Ab-3和Ab-15 CDR)、73-78 (Ab-4和Ab-5 CDR)、91-96 (Ab-6 CDR)、101-106 (Ab-7 CDR)、111-116 (Ab-8 CDR)、121-126 (Ab-9 CDR)、131-136 (Ab-10 CDR)、141-146 (Ab-11和Ab-16 CDR)、159-164 (Ab-12 CDR)、169-174 (Ab-13和Ab-14 CDR)、187-192 (Ab-17和Ab-18 CDR)、201-206 (Ab-19、Ab-20和Ab-23 CDR)、225-229 (Ab-21和Ab-22 CDR)或239-244 (Ab-24 CDR)；和(b)濃度為約1 mM-約20 mM或約5mM-約10 mM的鈣鹽，其中所述製劑的絕對粘度為約10 cp或更低。本文所描述的絕對粘度是利用匹配樣品杯的溫度受25℃恒溫的迴圈水浴控制且具有CPE-40轉子的Brookfield LV-DVII錐板式粘度計測定的。

在一些實施方式中，所述鈣鹽選自由乙酸鈣、碳酸鈣和氯化鈣組成的組。在一個實施方式中，所述鈣鹽是乙酸鈣。或者，在一些實施方式中，所述鈣鹽以與缺乏所述鈣鹽的相同抗體製劑相比將所述抗體製劑的粘度降低至少10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%或更多的濃度存在。

在相關方面，所述製劑是無菌的，並且當為液體或複製液體形式時其包含(a)濃度為約70 mg/mL-約200 mg/mL的抗硬化蛋白抗體，其中所述抗體包含選自由以下組成的組的6個CDR的組：1-5 (Ab-A和

Ab-1 CDR)、15-20 (Ab-B CDR)、25-30 (Ab-C CDR)、35-40 (Ab-D CDR)、45-50 (Ab-2 CDR)、55-60 (Ab-3和Ab-15 CDR)、73-78 (Ab-4和Ab-5 CDR)、91-96 (Ab-6 CDR)、101-106 (Ab-7 CDR)、111-116 (Ab-8 CDR)、121-126 (Ab-9 CDR)、131-136 (Ab-10 CDR)、141-146 (Ab-11和Ab-16 CDR)、159-164 (Ab-12 CDR)、169-174 (Ab-13和Ab-14 CDR)、187-192 (Ab-17和Ab-18 CDR)、201-206 (Ab-19、Ab-20和Ab-23 CDR)、225-229 (Ab-21和Ab-22 CDR)或239-244 (Ab-24 CDR)；和(b)濃度為約5 mM-約15 mM或約5 mM-約10 mM的乙酸鈣，其中所述製劑的絕對粘度為約10 cP或更低。或者，在一些實施方式中，所述乙酸鈣以與缺乏所述乙酸鈣的相同抗體製劑相比將所述抗體製劑的粘度降低至少10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%或更多的濃度存在。

本發明還提供了降低蛋白製劑的粘度的方法，所述方法包括向抗硬化蛋白免疫球蛋白製劑加入濃度為約1 mM-約20 mM的乙酸鈣，其中所述製劑包含濃度為約70 mg/mL-約200 mg/mL的免疫球蛋白，其中與沒有乙酸鈣的抗體製劑的粘度相比，具有乙酸鈣的所述製劑的粘度降低。

另一方面，所述製劑是無菌的並且絕對粘度為約10 cp或更低，其包含(a)濃度為至少70 mg/mL-約200 mg/mL的Ab-5；(b)濃度為約1mM-約20 mM的乙酸鈣；和(c)多元醇，例如蔗糖，例如量為約1% w/v-約12% w/v。在某些實施方式中，所述多元醇的量為約4%-10%。在一些實施方式中，所述免疫球蛋白包含SEQ ID NO: 86 (Ab-5重鏈可

變區)和/或SEQ ID NO: 84 (Ab-5輕鏈可變區)的氨基酸序列。

在另一個方面，所述製劑是無菌的並且絕對粘度為約10 cP或更低，且包含(a)濃度為至少70 mg/mL-約200 mg/mL的Ab-5；(b)濃度為約1mM-約20 mM的乙酸鈣；和(c)多元醇，例如蔗糖，例如量為約4% w/v-約6% w/v。

在前述任一方面，在一些實施方式中，所述製劑進一步包含(c)乙酸緩衝液(acetate buffer)，例如乙酸鈉，濃度為約5 mM-約15 mM或約5 mM-約10 mM。在一些實施方式中，乙酸根的總濃度為約10 mM-約50 mM或約20 mM-約40 mM。

在不同方面，所述製劑是無菌的，並且當為液體或複製液體形式時其包含(a)濃度為約70 mg/mL-約200 mg/mL的抗硬化蛋白抗體，其中所述抗體包含選自由以下組成的組的一組6個CDR：SEQ ID NO: 1-5 (Ab-A和Ab-1 CDR)、15-20 (Ab-B CDR)、25-30 (Ab-C CDR)、35-40 (Ab-D CDR)、45-50 (Ab-2 CDR)、55-60 (Ab-3和Ab-15 CDR)、73-78 (Ab-4和Ab-5 CDR)、91-96 (Ab-6 CDR)、101-106 (Ab-7 CDR)、111-116 (Ab-8 CDR)、121-126 (Ab-9 CDR)、131-136 (Ab-10 CDR)、141-146 (Ab-11和Ab-16 CDR)、159-164 (Ab-12 CDR)、169-174 (Ab-13和Ab-14 CDR)、187-192 (Ab-17和Ab-18 CDR)、201-206 (Ab-19、Ab-20和Ab-23 CDR)、225-229 (Ab-21和Ab-22 CDR)或239-244 (Ab-24 CDR)；和(b)乙酸根濃度為約10 mM-約50 mM或乙酸根濃度為約20mM-約40 mM的乙酸鹽和/或乙酸緩衝液，其中所述製劑的絕對粘度為約10 cp或更低。在一些實施方式中，所述乙酸鹽和/或緩衝液包含乙酸鈣和/或乙酸鈉。或者，在一些實施方式中，所述乙酸鹽和/或緩衝液以與缺乏所述乙酸鹽和/或緩衝液的相同抗體製劑相比將所述抗體製劑的粘度降低至少10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、

27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%或更多的濃度存在。

在前述任一方面，在一些實施方式中，溶液中離子(陽離子和陰離子)的總濃度為約20 mM-約70 mM或約30 mM-約60 mM。在任一這些實施方式中，總的容量滲透濃度(osmolarity)小於約400 mOsm/L或350 mOsm/L，並且優選接近等張的，例如250-350 mOsm/L。在一些實施方式中，所述製劑為低張的。例如，在此實施方式中，所述製劑的容量滲透濃度小於約250 mOsm/L。在其他實施方式中，所述製劑是高張的。因此，在此實施方式中，所述製劑的總容量滲透濃度大於約350 mOsm/L。

在本文所述的任一製劑中，在一些實施方式中，所述製劑中的抗硬化蛋白抗體可以包含任一抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-19、Ab-21、Ab-2或Ab-24的成熟的重鏈和/或輕鏈可變區。因此，在具體實施方式中，所述抗體包含SEQ ID NO: 14 (Ab-1重鏈可變區)和/或SEQ ID NO: 12 (Ab-1輕鏈可變區)；或SEQ ID NO: 68 (Ab-15 重鏈可變區)、和/或SEQ ID NO: 66 (Ab-15輕鏈可變區)；或SEQ ID NO: 86 (Ab-5 重鏈可變區)、和/或SEQ ID NO: 84 (Ab-5輕鏈可變區)；或SEQ ID NO: 154 (Ab-16重鏈可變區)和/或SEQ ID NO: 152 (Ab-16輕鏈可變區)；或SEQ ID NO: 182 (Ab-14重鏈可變區)和/或SEQ ID NO: 180 (Ab-14輕鏈可變區)；或SEQ ID NO: 208 (Ab-19重鏈可變區)和/或SEQ ID NO: 207 (Ab-19輕鏈可變區)；或SEQ ID NO: 216 (Ab-20 重鏈可變區)和/或SEQ ID NO: 214 (Ab-20輕鏈可變區)；或SEQ ID NO: 220 (Ab-23重鏈可變區)和/或SEQ

ID NO: 218 (Ab-23輕鏈可變區)；或SEQ ID NO: 238 (Ab-22重鏈可變區)和/或SEQ ID NO: 236 (Ab-22輕鏈可變區)的氨基酸序列。在一些實施方式中，所述抗體包含任一抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-15、Ab-16、Ab-19、Ab-23或Ab-24的成熟的重鏈和/或輕鏈。如本文所述的，在一些實施方式中，所述抗體包含通過在哺乳動物宿主細胞中表達編碼任一抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-15、Ab-16、Ab-19、Ab-23或Ab-24的重鏈和/或輕鏈或者可選地為重鏈和/或輕鏈可變區的cDNA而可獲得的氨基酸序列。

在本文所述的任一製劑中，在一些實施方式中，所述抗硬化蛋白抗體包含Ab-4或Ab-5；Ab-13或Ab-14；或Ab-19、Ab-20或Ab-23中任一個的CDR或成熟的重鏈和輕鏈可變區，或者成熟的重鏈和輕鏈。在本文所述的任一製劑中，在一些實施方式中，所述抗體以 10^{-7} 或更低的 K_D (數值越小表示的結合親和力越高)與SEQ ID NO: 1的硬化蛋白結合。

在本文所述的任一製劑中，在一些實施方式中，所述製劑中的抗體的濃度為至少120 mg/mL或者至少140 mg/mL。在本文所述的任一製劑中，在一些實施方式中，所述製劑的絕對粘度為約8 cP或更小或約6 cP或更小。在可選的實施方式中，所述製劑中抗體的濃度為約70 mg/mL-約130 mg/mL，其中所述製劑的絕對粘度為約10 cP或更低。

在一些實施方式中，本文所述的任一製劑進一步包含多元醇，例如蔗糖，例如量為約4% w/v-約6% w/v。在一些實施方式中，所述製劑包含約9%的蔗糖。在一些實施方式中，本文所述的任一製劑均任選包含其他藥學上可接受的賦形劑，例如鹽、緩衝劑、氨基酸、穩

定劑、多元醇、其他張力劑(tonicity agent)、表面活性劑、填充劑、冷凍保護劑(cryoprotectant)、凍幹保護劑(lyoprotectant)、抗氧化劑、金屬離子、螯合劑和/或防腐劑。在一些實施方式中，所述製劑具有小於0.05重量%的表面活性劑。

在本文所述的任一製劑中，在一些實施方式中，所述製劑的pH為約4.5-約6或約5-約6或約5-約5.5。在一些實施方式中，所述製劑的pH為5.2。

本文還描述了利用本文所述的製劑治療與骨密度減少相關的任何病症的方法，所述病症包括但不限於軟骨發育不全、鎖骨顛骨發育不全、內生軟骨瘤、纖維發育不良、戈謝病、低血磷性佝僂病、馬凡氏綜合征、遺傳性多發性外生性骨疣病、神經纖維瘤、成骨不全病、骨硬化病、脆弱性骨硬化、硬化損害、假關節病、化膿性骨髓炎、牙周病、抗癲癇藥引起的骨丟失、原發性或繼發性甲狀旁腺功能亢進、家族性甲狀旁腺功能亢進綜合征、失重誘導的骨丟失、男性骨質疏鬆、絕經後骨丟失、骨關節炎、腎性骨病、滲透性骨病、口腔骨丟失、下頷骨壞死、青少年佩奇病、肢骨紋狀肥大、代謝骨病、肥大細胞增生病、鐮刀細胞貧血/病、與器官移植相關的骨丟失、與腎臟移植相關的骨丟失、系統性紅斑狼瘡、強直性脊柱炎、癲癇、青少年型關節炎、地中海貧血、粘多糖貯積病、法布裏病、特納綜合征、唐氏綜合征、克萊裏菲爾特綜合征、麻風病、Perthe氏病、青少年特發性脊柱側彎、嬰兒發作性多系統炎性病、溫徹斯特綜合征、門克斯病、威爾森氏病、缺血性骨病(例如累-卡-佩三氏病或區域性遷移性骨質疏鬆)、貧血狀態、由類固醇引起的病況、糖皮質激素誘導的骨丟失、肝素誘導的骨丟失、骨髓病症、壞血病、營養不良、鈣缺乏、骨質疏鬆症、骨量減少症、酒精中毒、慢性肝病、絕經後狀態、慢性炎性病況、類風濕性關節炎、炎症性腸病、潰瘍性結腸炎、炎症性結腸炎、

克羅恩病、月經稀發、無月經、懷孕、糖尿病、甲狀腺機能亢進、甲狀腺病症、副甲狀腺病症、庫興氏病、肢端肥大症、性腺機能減退、廢用或停用、反射性交感神經萎縮綜合征、區域性骨質疏鬆症、骨軟化、與關節置換相關的骨丟失、與HIV相關的骨丟失、與生長激素缺失相關的骨丟失、與囊腫性纖維化相關的骨丟失、與化學治療相關的骨丟失、腫瘤誘導的骨丟失、與癌症相關的骨丟失、激素剝奪性骨丟失(hormone ablative bone loss)、多發性骨髓瘤、藥物誘導的骨丟失、神經性厭食症、與疾病相關的面部骨丟失、與疾病相關的顱骨丟失、與疾病相關的下頷骨丟失、與疾病相關的頭蓋骨丟失、與衰老相關的骨丟失、與衰老相關的面部骨丟失、與衰老相關的顱骨丟失、與衰老相關的下頷骨丟失、與衰老相關的頭蓋骨丟失或與太空旅行相關的骨丟失。

在一些實施方式中，本文所述的製劑可用於改善整形外科處置(orthopedic procedure)，牙科處置(dental procedure)，移植手術，關節置換，骨移植，骨整容手術和骨修復，例如骨折癒合、骨不連癒合、延遲連接癒合和面部重建的結果。在所述處置、置換、移植、手術或修復之前、過程中和/或之後，可以給予一種或多種製劑。

此類方法可以包括給予治療有效量的製劑，例如有效改善骨密度的量，並且可以進一步包括給予第二治療劑。

本文還公開了小瓶、試劑盒或容器，例如預填充的注射器或注射裝置，其包括本文所述的製劑並任選包括標籤，所述標籤包含使用獲得約0.5-20 mg/kg患者體重或0.5-10 mg/kg患者體重所必需的適當體積或量的所述製劑的說明書。

應當理解，雖然本說明書的多種實施方式都出現了“包含”、“包括”詞語，但在多種情況下，相關實施方式也可以使用“由.....組成”或“基本由.....組成”詞語表示。應該注意，術語“一”或“一個(種)”是

指一個或多個，例如“一個(種)免疫球蛋白分子”理解為表示一個(種)或多個(種)免疫球蛋白分子。因此，術語“一”或“一個(種)”、“一個(種)或多個(種)”以及“至少一個(種)”在本文中可互換使用。

還應當理解，當描述數值範圍時，所表述的特徵可以為所述範圍內的單個數值。例如，pH為約pH 4至約pH 6可以為，但不限於pH 4、4.2、4.6、5.1、5.5等，以及在此數值之間的任何數值。此外，“pH為約pH 4至約pH 6”不應解釋為表示所討論的製劑的pH在貯存中在pH4至pH6的範圍內變化2個pH單位，而表示可以取該範圍內的數值作為所述溶液的pH，並且pH經緩衝保持在約該pH。在一些實施方式中，當使用術語“約”時，其表示所引用的數值加或減所引數值的5%、10%、15%或更多。所指的實際變化可以根據情況確定。

在本文所述的任一範圍內，所述範圍的端值包括在該範圍內。然而，本說明書還包括下限端值和/或上限端值被排除在外的同一範圍。根據包括附圖和詳細的說明書在內的本申請整體，本發明的另外的性質和變體對本領域技術人員來說是顯而易見，並且所有此性質都為本發明的方面。同樣，本文所述的本發明的性質可以與也旨在作為本發明方面的另外的實施方式組合，而不論是否上文中具體提及性質的組合作為本發明方面或實施方式。此外，僅在本文中描述為對本發明至關重要的此類限制才應被認為是如此；沒有在本文中描述為至關重要的缺乏限制的本發明的變體也為本發明的方面。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本文描述的是包含含有降低粘度的鈣鹽和/或乙酸鹽或緩衝液的高濃度抗體的製劑，使用這些製劑的方法，以及包含這些製劑的容器或試劑盒。

I.製劑中的抗體

在一些實施方式中，所述製劑中的抗硬化蛋白抗體的濃度為至少約 70 mg/ml、約 71 mg/ml、約 72 mg/ml、約 73 mg/ml、約 74 mg/ml、約 75 mg/ml、約 76 mg/ml、約 77 mg/ml、約 78 mg/ml、約 79 mg/ml、約 80 mg/ml、約 81 mg/ml、約 82 mg/ml、約 83 mg/ml、約 84 mg/ml、約 85 mg/ml、約 86 mg/ml、約 87 mg/ml、約 88 mg/ml、約 89 mg/ml、約 90 mg/ml、約 91 mg/ml、約 92 mg/ml、約 93 mg/ml、約 94 mg/ml、約 95 mg/ml、約 96 mg/ml、約 97 mg/ml、約 98 mg/ml、約 99 mg/ml、約 100 mg/ml、約 101 mg/ml、約 102 mg/ml、約 103 mg/ml、約 104 mg/ml、約 105 mg/ml、約 106 mg/ml、約 107 mg/ml、約 108 mg/ml、約 109 mg/ml、約 110 mg/ml、約 111 mg/ml、約 112 mg/ml、約 113 mg/ml、約 114 mg/ml、約 115 mg/ml、約 116 mg/ml、約 117 mg/ml、約 118 mg/ml、約 119 mg/ml、約 120 mg/ml、約 121 mg/ml、約 122 mg/ml、約 123 mg/ml、約 124 mg/ml、約 125 mg/ml、約 126 mg/ml、約 127 mg/ml、約 128 mg/ml、約 129 mg/ml、約 130 mg/ml、約 131 mg/ml、約 132 mg/ml、約 132 mg/ml、約 133 mg/ml、約 134 mg/ml、約 135 mg/ml、約 136 mg/ml、約 137 mg/ml、約 138 mg/ml、約 139 mg/ml、約 140 mg/ml、約 141 mg/ml、約 142 mg/ml、約 143 mg/ml、約 144 mg/ml、約 145 mg/ml、約 146 mg/ml、約 147 mg/ml、約 148 mg/ml、約 149 mg/ml、約 150 mg/ml、約 151 mg/ml、約 152 mg/ml、約 153 mg/ml、約 154 mg/ml、約 155 mg/ml、約 156 mg/ml、約 157 mg/ml、約 158 mg/ml、約 159 mg/ml或約 160 mg/ml並且範圍可達例如約 300 mg/ml、約 290 mg/ml、約 280 mg/ml、約 270 mg/ml、約 260 mg/ml、約 250 mg/ml、約 240 mg/ml、約 230 mg/ml、約 220 mg/ml、約 210 mg/ml、約 200 mg/ml、約 190 mg/ml、約 180 mg/ml或約 170 mg/ml。還包括上述端值的組合為特徵的任一範圍，包括但不限於：

約70 mg/ml-約250 mg/ml、約70 mg/ml-約200 mg/ml、約70 mg/ml-約160 mg/ml、約100 mg/ml-約250 mg/ml、約100 mg/l-約200 mg/ml或約100 mg/ml-約180 mg/ml。

抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23和Ab-24之前描述在美國專利申請公開號2007/0110747中，包括序列表在內的該專利申請的公開內容通過引用整體併入本文。

本文描述的抗硬化蛋白抗體以 10^{-6} 或更低，或 10^{-7} 或更低，或 10^{-8} 或更低，或 10^{-9} 或更低(數值越低表示結合親和力越高)的 K_D 與SEQ ID NO: 1的硬化蛋白結合。可以通過本領域已知的任何方式測定親和力，所述方式包括通過Biacore技術。

在一些示例性實施方式中，所述抗體包含任一抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-15、Ab-16、Ab-19、Ab-23或Ab-24的重鏈和/或輕鏈。抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-19、Ab-23和Ab-24的包括恒定區的成熟全長輕鏈的氨基酸序列分別列於SEQ ID NO: 8、22、32、42、52、62、80、88、98、108、118、128、138、148、166、176、184、70、210、222和246。抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-15、Ab-16、Ab-19、Ab-23和Ab-24的包括恒定區的成熟全長重鏈的氨基酸序列列於SEQ ID NO:10、24、34、44、54、64、82、90、100、110、120、130、140、150、168、178、186、72、224和248。

編碼抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-15、Ab-16、Ab-19、Ab-23和Ab-24的包括恒定區的全長輕鏈的相應cDNA序列分別列於SEQ ID NO: 7、21、31、41、51、61、79、87、97、107、117、127、137、147、165、175、183、69、209、221和245。編碼抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-15、Ab-16、Ab-19、Ab-23和Ab-24的包括恒定區的全長重鏈的相應cDNA序列分別列於SEQ ID NO: 9、23、33、43、53、63、81、89、99、109、119、129、139、149、167、177、185、71、211、223和247。

在其他示例性實施方式中，所述抗體包括任一抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-19、Ab-21、Ab-23或Ab-24的重鏈和/或輕鏈可變區。例如，所述抗體包括SEQ ID NO:14 (Ab-1 重鏈可變區)和/或SEQ ID NO: 12 (Ab-1輕鏈可變區)；SEQ ID NO: 68 (Ab-15 重鏈可變區)和/或SEQ ID NO: 66 (Ab-15輕鏈可變區)；或SEQ ID NO: 86 (Ab-5 重鏈可變區)和/或SEQ ID NO: 84 (Ab-5輕鏈可變區)；或SEQ ID NO: 154 (Ab-16 重鏈可變區)和/或SEQ ID NO: 152 (Ab-16輕鏈可變區)；或SEQ ID NO: 182 (Ab-14 重鏈可變區)和/或SEQ ID NO: 180 (Ab-14輕鏈可變區)；或SEQ ID NO: 208 (Ab-19 重鏈可變區)和/或SEQ ID NO: 207 (Ab-19輕鏈可變區)；或SEQ ID NO: 216 (Ab-20 重鏈可變區)和/或SEQ ID NO: 214 (Ab-20輕鏈可變區)；或SEQ ID NO: 220 (Ab-23 重鏈可變區)和/或SEQ ID NO: 218 (Ab-23輕鏈可變區)；或SEQ ID NO: 238 (Ab-22 重鏈可變區)和/或SEQ ID NO: 236 (Ab-22輕鏈可變區)。

在一些實施方式中，所述抗體包括SEQ ID NO: 1-5 (Ab-A和Ab-1

CDR)或15-20 (Ab-B CDR)或25-30 (Ab-C CDR)或35-40 (Ab-D CDR)或45-50 (Ab-2 CDR)或55-60 (Ab-3和Ab-15 CDR)或73-78 (Ab-4和Ab-5 CDR)或91-96 (Ab-6 CDR)或101-106 (Ab-7 CDR)或111-116 (Ab-8 CDR)或121-126 (Ab-9 CDR)或131-136 (Ab-10 CDR)或141-146 (Ab-11和Ab-16 CDR)或159-164 (Ab-12 CDR)或169-174 (Ab-13和Ab-14 CDR)或187-192 (Ab-17和Ab-18 CDR)或201-206 (Ab-19、Ab-20和Ab-23 CDR)或225-229 (Ab-21和Ab-22 CDR)或239-244 (Ab-24 CDR)所列的CDR。

如本文所述的，在一些實施方式中，所述抗體包括可通過在哺乳動物宿主細胞中表達編碼任一抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-15、Ab-16、Ab-19、Ab-23或Ab-24的重鏈和/或輕鏈或可選地為重鏈和/或輕鏈可變區的cDNA而獲得的氨基酸序列。在本文描述的任一製劑中，在一些實施方式中，所述抗體為由兩個重鏈和兩個輕鏈組成的四聚體免疫球蛋白。

在一些實施方式中，所述抗體包括任一抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-15、Ab-16、Ab-19、Ab-23或Ab-24的CDR，並且包括包含分別與抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-15、Ab-16、Ab-19、Ab-23或Ab-24的重鏈和/或輕鏈具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重鏈和/或輕鏈。在一些實施方式中，所述抗體包括任一抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-15、Ab-16、Ab-19、Ab-23或Ab-24的CDR，並且包括包含分別與抗體Ab-A、Ab-B、

Ab-C、Ab-D、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-15、Ab-16、Ab-19、Ab-23或Ab-24的重鏈和/或輕鏈可變區具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的重鏈和/或輕鏈。

在一些實施方式中，所述抗體：

1)保留任一抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23或Ab-24的任一個、二個、三個、四個、五個或六個CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和/或CDRL3，任選在此CDR中包含一個或兩個突變，

2)保留任一抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23或Ab-24的所有CDRH1、CDRH2、CDRH3或重鏈可變區，任選地在此CDR中包含一個或兩個突變，

3)保留任一抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23或Ab-24的所有CDRL1、CDRL2、CDRL3或輕鏈可變區，任選地在此CDR中包含一個或兩個突變，

4)結合至例如通過X-射線結晶學測定的與抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23或Ab-24相同的硬化蛋白表位，或者由SEQ ID NO: 249的氨基酸86-111形成的環內的氨

基酸；和/或

5)與抗體Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23或Ab-24競爭與硬化蛋白的結合大於約75%、大於約80%、或大於約81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%或95%。

在一些實施方式中，所述抗體包括所有三個輕鏈CDR、成熟輕鏈可變區、所有三個重鏈CDR、成熟的重鏈可變區、所有六個CDR或成熟的輕鏈和成熟的重鏈可變區兩者。在一些示例性實施方式中，抗體的兩個輕鏈CDR可以與不同抗體的第三個CDR組合。或者，一個抗體的CDRL1可以與不同抗體的CDRL2以及再一抗體的CDRL3組合，尤其當所述CDR高度同源時。類似地，抗體的兩個重鏈CDR可以與不同抗體的第三個重鏈CDR組合；或者一個抗體的CDRH1可以與不同抗體的CDRH2以及再一抗體的CDRH3組合，尤其當所述CDR高度同源時。

術語“抗體”表示完整抗體或其結合片段。抗體可以包括完整的抗體分子(包括具有全長重鏈和/或輕鏈的多克隆抗體、單克隆抗體、嵌合抗體、人源化抗體或人抗體)，或者包括其抗原結合片段。抗體片段包括F(ab')₂、Fab、Fab'、Fv、Fc和Fd片段，並且可以加入到單結合域抗體、單鏈抗體、大抗體(maxibody)、微抗體(minibody)、內部抗體(intrabody)、雙抗體(diabody)、三抗體(triabody)、四抗體(tetrabody)、v-NAR和雙scFv (bis-scFv)中(參見，例如Hollinger and Hudson, Nature Biotechnology, 23(9):1126-1136 (2005))。

“分離的”抗體作為本文所定義的術語，是指已經得到鑒定的並且與其天然環境的組分分離的抗體，其天然環境的污染組分是可能幹擾

所述抗體的診斷或治療應用的物質，並且可以包括酶、激素和其他蛋白性質或非蛋白性質的溶劑。在某些實施方式中，所述抗體將被純化(1)至抗體高於95重量%，並且最優選高於99重量%，(2)至足以獲得N末端或中間氨基酸序列的至少15個殘基的程度，或(3)至使用考馬斯藍或優選銀染在還原或非還原條件下的SDS-PAGE具有均一性。由於抗體的天然環境的至少一種組分將不存在，分離的天然存在的抗體包括重組細胞內的原位抗體。然而，通常將通過至少一個純化步驟製備分離的抗體。

“免疫球蛋白”或“天然抗體”為四聚的糖蛋白。在天然存在的免疫球蛋白中，每一個四聚體由兩個相同多肽鏈對組成，每對具有一個“輕”鏈(約25 kDa)和一個“重”鏈(約50-70kDa)。每個鏈的氨基末端部分包含主要負責抗原識別的約100-110個或更多氨基酸的“可變”(“V”)區。每個鏈的羧基末端部分限定了主要負責效應子功能的恒定區。根據免疫球蛋白重鏈恒定結構域的氨基酸序列可以將其歸屬於不同的類型。將重鏈分為繆(μ)、德爾塔(Δ)、伽瑪(γ)、阿爾法(α)和艾蒲賽龍(ϵ)，並將抗體的同種型分別定義為IgM、IgD、IgG、IgA、和IgE。可以將其中一些進一步分為亞型或同種型，例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。不同的同種型具有不同的效應子功能，例如IgG1和IgG3同種型具有依賴於抗體的細胞毒性(ADCC)活性。人輕鏈分型為喀帕(κ)和攔姆達(λ)輕鏈。在輕鏈和重鏈中，可變區和恒定區通過約12或更多個氨基酸的“J”區連接，並且重鏈還包含約10個或更多個氨基酸的“D”區。一般參見Fundamental Immunology, Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))。

同種異型是抗體序列通常為恒定區內的變異，其可以具有免疫原性並且在人中由特定的等位元基因編碼。已經鑒定了5種人IGHC基因IGHG1、IGHG2、IGHG3、IGHA2和IGHE的同種異型，並且將其分

別命名為 G1m、G2m、G3m、A2m、和 Em 同種異型。已知至少 18 個 Gm 同種異型：nG1m(1)、nG1m(2)、G1m (1、2、3、17) 或 G1m (a、x、f、z)、G2m (23) 或 G2m (n)、G3m (5、6、10、11、13、14、15、16、21、24、26、27、28) 或 G3m (b1、c3、b5、b0、b3、b4、s、t、g1、c5、u、v、g5)。A2m 同種異型有兩種 A2m(1) 和 A2m(2)。

術語“高度可變”區是指互補決定區或 CDR 的氨基酸殘基(即輕鏈可變結構域的殘基 24-34 (L1)、50-56 (L2) 和 89-97 (L3) 以及重鏈可變結構域的殘基 31-35 (H1)、50-65 (H2) 和 95-102 (H3)，如 Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991) 所描述)。雖然比包含所有 CDR 的完整抗原結合位點的親和力低，不過甚至單個 CDR 都可以識別並結合抗原。

Chothia et al., *J. Mol. Biol.* 196: 901-917 (1987) 將高變“環”的殘基的可選定義描述為輕鏈可變結構域的殘基 26-32 (L1)、50-52 (L2) 和 91-96 (L3) 以及重鏈可變結構域的殘基 26-32 (H1)、3-55 (H2) 和 96-101 (H3)。

“框架”或 FR 殘基為除高變區殘基之外的那些可變區殘基。

“抗體片段”包含完整的免疫球蛋白，優選為完整抗體的抗原結合區或可變區的一部分，並且包括由抗體片段形成的多特异性(雙特异性、三特异性等)抗體。可以通過重組 DNA 技術或者通過完整抗體的酶促切割或化學切割產生免疫球蛋白的片段。

抗體片段的非限制性實例包括 Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv(可變區)、結構域抗體(dAb，包含 VH 結構域)(Ward et al., *Nature* 341:544-546, 1989)、互補決定區(CDR)片段、單鏈抗體(scFv，在單個多肽鏈上包含 VH 和 VL 結構域)(Bird et al., *Science* 242:423-426, 1988 和 Huston et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883, 1988，任選包含多肽連

接子；並且任選為多特異性的，Gruber et al., J. Immunol. 152: 5368 (1994))，單鏈抗體片段，雙抗體(與另一鏈的互補VL和VH配對的單個多肽鏈上的VH和VL結構域)(EP 404,097; WO 93/11161; 和Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993))，三抗體，四抗體，微抗體(通過肽連接子(無鉸鏈)或通過IgG鉸鏈與CH3融合的scFv)(Olafsen, et al., Protein Eng Des Sel. 2004 Apr;17(4):315-23)，線性抗體(串聯的Fd段(VH-CH1-VH-CH1)(Zapata et al., Protein Eng.,8(10):1057-1062 (1995))；整合的重組抗體(crAb，其可以與同一抗原上的兩個相鄰表位結合)(Neri et al., J Mol Biol. 246:367-73, 1995)，雙抗體(雙特異性Fab-scFv)或三抗體(三特異性Fab-(scFv)(2))(Schoonjans et al., J Immunol. 165:7050-57, 2000; Willems et al., J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 786:161-76, 2003)，還可以包含將所述抗體保持在細胞內或引導至細胞內的細胞信號序列的內部抗體(Biocca, et al., EMBO J. 9:101-108, 1990; Colby et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 101:17616-21, 2004)(Mhashilkar et al, EMBO J 14:1542-51, 1995; Wheeler et al., FASEB J. 17:1733-5, 2003)，透抗體(transbody)(包含與scFv融合的蛋白傳導域(PTD)的細胞滲透性抗體(Heng et al., Med Hypotheses. 64:1105-8, 2005)，納米抗體(nanobody)(重鏈的約15kDa的可變結構域)(Cortez-Retamozo et al., Cancer Research 64:2853-57, 2004)，小分子免疫藥物(SMIP)(WO03/041600，美國專利公開20030133939和美國專利公開20030118592)，抗原結合結構域免疫球蛋白融合蛋白，焦糖化抗體(camelized antibody)(其中VH與包含鉸鏈、CH1、CH2和CH3結構域的恒定區重組)(Desmyter et al., J. Biol. Chem. 276:26285-90, 2001; Ewert et al., Biochemistry 41:3628-36, 2002; 美國專利公號20050136049和20050037421)，包含VHH的抗體，重鏈抗體(HCAb，

具有結構H2L2的兩個重鏈的同型二聚體)，或其變體或衍生物，和至少包含足以賦予多肽特異性抗原結合的免疫球蛋白部分（例如CDR序列）的多肽，只要所述抗體保留了期望的生物活性。

當與抗體相關時，所使用的術語“變體”是指在可變區或與可變區相當的部分中包含至少一個氨基酸取代、缺失或插入的抗體的多肽序列，條件是所述變體保留了預期的結合親和力或生物活性。此外，本文所述的抗體在恒定區可具有氨基酸修飾以改變所述抗體的效應子功能，包括半衰期或清除、ADCC和/或CDC活性。此修飾可增強所述抗體的藥代動力學或增強在例如癌症治療中的有效性。參見，Shields et al., J. Biol. Chem., 276(9):6591-6604 (2001)，該文獻通過引用整體併入本文。在IgG1的情況下，對恒定區尤其是鉸鏈或CH2區的修飾可提高或降低效應子功能，包括ADCC和/或CDC活性。在其他實施方式中，IgG2恒定區經修飾以降低抗體-抗原的聚合體的形成。在IgG4的情況下，對恒定區尤其是鉸鏈區的修飾可降低半抗體(half-antibodies)的形成。

當所用的術語“修飾”與本文所述的抗體或多肽有關時，其包括但不限於一個或多個氨基酸變化(包括取代、插入或缺失)；不影響hepcidin-結合活性的化學修飾；通過與治療或診斷劑結合的共價修飾；標記物(例如利用放射性核素或多種酶)；共價聚合物結合，例如PEG化(利用聚乙二醇的衍生)和通過非天然氨基酸的化學合成的插入或取代。在一些實施方式中，本發明的經修飾的多肽(包括抗體)將保持本發明的未修飾分子的結合性質。

當與本發明的抗體或多肽有關時，使用的術語“衍生”是指通過結合至治療劑或診斷劑、標記物(例如利用放射性核素或多種酶)、共價聚合物結合例如PEG化(利用聚乙二醇衍生)和通過非天然氨基酸的化學合成的插入或取代而被共價修飾的抗體或多肽。在一些實施方式

中，本發明的衍生物將保持本發明的未衍生分子的結合性質。

製備雙特異性或其他多特異性抗體的方法是本領域已知的，並且包括化學交聯；利用亮氨酸拉鏈[Kostelny et al., J. Immunol. 148:1547-1553, 1992]；雙抗體技術[Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-48, 1993]；scFv二聚體[Gruber et al., J. Immunol. 152: 5368, 1994]；線性抗體[Zapata et al., Protein Eng. 8:1057-62, 1995]；和螯合重組抗體[Neri et al., J Mol Biol. 246:367-73, 1995]。

可以通過本領域已知的方法使蛋白和非蛋白試劑結合至所述抗體。結合方法包括直接連接、通過共價結合的连接物連接和特異性結合配對物(例如抗生物素蛋白-生物素)。此方法包括，例如Greenfield et al., Cancer Research 50, 6600-6607 (1990)描述的用於多柔比星的結合的方法，和Arnon et al., Adv. Exp. Med. Biol. 303, 79-90 (1991)以及Kiseleva et al., Mol. Biol. (USSR) 25, 508-514 (1991)描述的用於鈀化合物的結合方法。

在一些實施方式中，由例如天然存在的抗體或Fab或scFv噬菌體展示文庫獲得本文所述的抗體和抗體片段。短語“人源化抗體”是指源自非人抗體序列，典型地為包括使所述序列更類似於人的修飾的齧齒動物單克隆抗體的抗體序列的抗體。或者，人源化抗體可以源自嵌合抗體。

抗體片段包括由V_H結構域組成的域抗體(dAb)片段(Ward et al., Nature 341:544-546, 1989)，“線性抗體”包括形成抗原結合區對的串聯Fd段對(V_H-C_{H1}-V_H-C_{H1})。線性抗體可以是雙特異性的或單特異性的(Zapata et al. Protein Eng. 8:1057-62 (1995))；由通過肽連接物(無鉸鏈)或通過IgG鉸鏈融合至CH3的scFv組成的“微抗體”在Olafsen, et al., Protein Eng Des Sel. 2004 Apr;17(4):315-23中有描述；“大抗體”是指共價連接至免疫球蛋白的Fc區的二價scFv，參見例如Fredericks et al,

Protein Engineering, Design & Selection, 17:95-106 (2004)和Powers et al., Journal of Immunological Methods, 251:123-135 (2001)；重鏈抗體，例如VH_H結構域或H₂L₂(指“重鏈抗體”或“HCAb”)；或者焦糖化V_{HH} (參見例如Reichman, et al., J Immunol Methods 1999, 231:25-38, Desmyter et al., J. Biol. Chem. 276:26285-90, 2001, Ewert et al., Biochemistry 41:3628-36, 2002)；納米抗體(Cortez-Retamozo et al., Cancer Research 64:2853-57, 2004)；內部抗體是經證明在細胞內表達的單鏈抗體且能夠控制細胞內蛋白的功能(Biocca, et al., EMBO J. 9:101-108, 1990; Colby et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 101:17616-21, 2004, Mhashilkar et al, EMBO J 14:1542-51, 1995, Wheeler et al. (FASEB J. 17:1733-5. 2003)；透抗體是能夠透過細胞的抗體，其中蛋白轉導結構域(PTD)融合至單鏈可變片段(scFv)抗體(Heng et al., (Med Hypotheses. 64:1105-8, 2005)；特異於靶蛋白的SMIP或結合結構域免疫球蛋白融合蛋白是包含融合至發揮抗體效應子功能所必需的免疫球蛋白結構域的抗原結合結構域的單鏈多肽。參見，例如WO03/041600、美國專利公開20030133939和美國專利公開20030118592。

II.鈣和乙酸鹽或緩衝液

已經發現向所選抗體的製劑中加入相對低濃度的乙酸鈣降低了所述製劑的粘度。本文使用的術語“粘度”是指“絕對粘度”。絕對粘度有時稱為動力粘度或簡單粘度(simple viscosity)，是運動粘度和流體密度的乘積：絕對粘度=運動粘度 x 密度。運動粘度的量綱為L²/T，其L為長度，T為時間。通常，運動粘度表示為厘斯(cSt)。運動粘度的SI單位為mm²/s，其為1 cSt。絕對粘度以厘泊(cP)為單位表示。絕對粘度的SI單位為毫帕斯卡-秒(mPa-s)，其中1 cP=1 mPa-s。

此粘度測定可以在向抗體製劑中加入粘度降低劑之後的數小時

(例如1-23小時)、數天(例如1-10天)、數周(例如1-5周)或數月(例如1-12月)或數年(例如1-2年、1-3年)進行。可以在貯存或給藥溫度，例如2-8°C或25°C(室溫)進行粘度測定。在一些實施方式中，所述液體或複製液體製劑在貯存和/或給藥溫度下的絕對粘度為15 cP或更低，或14、13、12、11、10、9、8、7、6、5或4 cP或更低。

在一些實施方式中，在加入鈣鹽和/或乙酸鹽(和/或緩衝劑)之前和之後測定所述蛋白製劑的粘度。測定粘度的方法是本領域熟知的，包括例如利用毛細管粘度計或或錐板式流變儀。可以使用任何方法，條件是使用相同的方法比較測試製劑和參比製劑。

可以通過向所述製劑中加入鈣鹽和/或乙酸鹽(和/或緩衝液)降低抗體製劑的粘度。與缺乏鈣鹽和/或乙酸鹽(和/或緩衝液)的相當抗體製劑的粘度相比，可以將抗體製劑的粘度降低約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%和約90%。

示例性鈣鹽包括，但不限於乙酸鈣、碳酸鈣和氯化鈣。在一些實施方式中，所述鈣鹽的濃度為至少0.5 mM、1 mM、2 mM、3 mM、4 mM、5 mM、6 mM、7 mM、8 mM、9 mM或10 mM。在一些實施方式中，所述鈣鹽的濃度不大於11 mM、12 mM、13 mM、14 mM、15 mM、16 mM、17 mM、18 mM、19 mM、20 mM、21 mM、22 mM、23 mM、24 mM或25 mM。本發明還包括以上述端值的組合為特點的任何範圍，包括但不限於0.5 mM-約10 mM、約5 mM-約10 mM或約5 mM-約15 mM。在一些實施方式中，與缺乏所述乙酸鹽和/或緩衝液的相同抗體製劑相比，鈣鹽以將抗體製劑的粘度降低至少30%、40%、50%、60% 或更多的濃度存在，或者以獲得10 cP或更低或9、8、7、6或5 cP或更低的粘度存在。在某些實施方式中，加入低

濃度的鈣鹽，從而不對蛋白製劑產生不利影響。例如，氯化鈣或氯化鎂的濃度為20 mM或更高時，蛋白可以在低的貯存溫度(例如2-8°C)形成凝膠。因此，通常選擇鈣鹽的濃度使在粘度降低的製劑的預期貯存溫度下粘度降低。

在本文所述的所有範圍中，所描述的陽離子、陰離子或鹽的濃度是在待給予的液體或複製液體製劑中的終濃度。在本文描述的任一範圍中，範圍的端值包括在所述範圍內。然而，說明書還包括下限端值和/或上限端值排除在外的同一範圍。

在一些實施方式中，除了鈣鹽外，本文所述的製劑進一步包括濃度為至少5 mM、6 mM、7 mM、8 mM、9 mM、10 mM或15 mM的乙酸緩衝液。在一些實施方式中，濃度不高於10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、30 mM、35 mM、40 mM、45 mM或50 mM。本發明涉及以上述端值的組合為特點的任一範圍，包括但不限於約5 mM-約15 mM或約5 mM-約10 mM。優選加入所述緩衝液的濃度將pH保持在約5-6或5-5.5或4.5-5.5。當製劑中的鈣鹽為乙酸鈣時，在一些實施方式中，乙酸根的總濃度為約10 mM-約50 mM或約20 mM-約40 mM。

在一些方面，所述製劑包含總濃度至少約10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、30 mM、35 mM、40 mM、45 mM或50 mM的乙酸根。在一些實施方式中，乙酸根的濃度不大於約30 mM、35 mM、40 mM、45 mM、50 mM、55 mM、60 mM、65 mM、70 mM、75 mM、80 mM、85 mM或90 mM。本發明還包括以上述端值的組合為特點的任何範圍，包括但不限於約10 mM-約50 mM、約20 mM-約50 mM、約20 mM-約40 mM、約30 mM-約50 mM、或約30 mM-約75 mM。在一些實施方式中，所述乙酸鹽或緩衝液包含乙酸鈣和/或乙酸鈉。或者，在一些實施方式中，乙酸鹽和/或緩衝液以與缺乏乙酸鹽和/或緩衝液的相同製劑相比將抗體製劑的粘度降低至少30%、40%、50%、

60%或更多的濃度存在，或者以達到10 cP或更低或9、8、7、6或5 cP或更低的粘度的濃度存在。作為非限制性實例，由於鈣陽離子的二價性質，包含10 mM乙酸鈣的溶液將具有20 mM的乙酸根陰離子和10 mM的鈣陽離子，而包含10 mM乙酸鈉的溶液將具有10 mM鈉陽離子和10 mM乙酸根陰離子。

在一些實施方式中，溶液中的離子(陽離子和陰離子)總濃度為至少10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、30 mM、35 mM、40 mM、45 mM、50 mM、55 mM、60 mM、65 mM、70 mM、75 mM、80 mM或85 mM。在一些實施方式中，離子總濃度不大於約30 mM、35 mM、40 mM、45 mM、50 mM、55 mM、60 mM、65 mM、70 mM、75 mM、80 mM、85 mM、90 mM、95 mM、100 mM、110 mM、120 mM、130 mM、140 mM、150 mM、160 mM、170 mM、180 mM、190 mM或200 mM。涉及以上述端值的組合為特點的任一範圍，包括但不限於約30 mM-約60 mM或約30 mM-約70 mM或約30 mM-約80 mM或約40 mM-約150 mM或約50 mM-約150 mM。作為非限制性實例，10 mM乙酸鈣溶液將具有30 mM的離子總濃度(10 mM陽離子和20 mM陰離子)。

在本文所述的任一製劑中，在一些實施方式中，總容量滲透濃度不高於500 mOsm/L、450 mOsm/L、400 mOsm/L或350 mOsm/L，並且優選接近等張，例如250-350 mOsm/L。

本領域已知的或本文描述的其他賦形劑可進一步包括在所述製劑中。

III.製劑中的賦形劑

通常通過腸胃外給藥蛋白製劑。當通過腸胃外給予時，其必須是無菌的。無菌稀釋劑包括藥學上可接受的(對給予人是安全且無毒的)且可用於製備諸如在凍幹後複製的製劑的液體製劑的液體。示例

性稀釋劑包括無菌水、注射用抑菌水(BWFI)、pH緩衝溶液(例如磷酸緩衝鹽溶液)、無菌鹽溶液、林格氏溶液或葡萄糖溶液。稀釋劑可以包括鹽和/或緩衝劑的水溶液。

由於賦形劑賦予或增強藥品的穩定性、遞送和可製造性，因此其為包含在製劑中的添加劑。無論其包含的原因，賦形劑為藥品的整體組分並由此需要是對患者安全且良好耐受的。對於蛋白藥物，賦形劑的選擇尤其重要，原因是其能夠影響所述藥物的功效和免疫原性。因此，需要開發具有提供合適的穩定性、安全性和可銷售性的適當選擇的賦形劑的蛋白製劑。

本文所述的賦形劑或通過其化學類型或其在製劑中的功能性作用而被組織。當對各賦形劑類型進行討論時，給出了穩定化方式的簡單描述。考慮到本文提供的教導和指導，本領域技術人員將容易地能夠改變賦形劑的量或範圍而不會使粘度提高至不期望的水準。可以選擇賦形劑以獲得終溶液的期望重量滲透濃度(osmolality) (即等張、低張或高張)，pH，期望穩定性，聚合或降解或沉澱抗性，在冷凍、凍幹或高溫條件下的保護，或其他性質。本領域已知多種類型的賦形劑。示例性賦形劑包括鹽、氨基酸、其他張度劑、表面活性劑、穩定劑、填充劑、冷凍保護劑、凍幹保護劑、抗氧化劑、金屬離子、螯合劑和/或防腐劑。

此外，當通過例如百分(%)w/v表示製劑中的某種賦形劑時，本領域技術人員將獲知還涉及該賦形劑的等價摩爾濃度。

A.緩衝劑

需要在預製劑研究過程的早期對最佳穩定性的pH範圍進行鑒定。已經證明諸如加速穩定性研究和量熱篩查研究(calorimetric screening study)的幾種方法均可用於該目的(Remmele R.L. Jr., et al., *Biochemistry*, 38(16): 5241-7 (1999))。一旦完成製劑，所述藥品在其

貨架期內必須製造並保持在預定的規格內。因此，幾乎總是採用緩衝劑以控制製劑的pH。

常規採用有機酸、磷酸鹽和Tris作為蛋白製劑中的緩衝劑(表1)。所述緩衝物質的緩衝能力在等於pKa的pH時最大並且隨pH遠離該值的增高或降低而降低。在其pKa的一個pH單位內顯示百分之九十的緩衝能力。緩衝能力還隨緩衝濃度的增加而成比例增加。

當選擇緩衝劑時需要考慮幾個因素。首先且最重要的是，需要根據其pKa和期望的製劑pH而確定緩衝物質及其濃度。同等重要的是保證該緩衝劑與蛋白藥物、其他製劑賦形劑相容，且不催化任何降解反應。最近，已經證明諸如檸檬酸根和琥珀酸根的多陰離子羧酸鹽緩衝液與蛋白的側鏈殘基形成共價加合物。需要考慮的第三個方面是對緩衝劑可能誘導的刺激和發炎的感知。例如，已知檸檬酸鹽在注射後引起刺激(Laursen T, et al., Basic Clin Pharmacol Toxicol., 98(2): 218-21 (2006))。通過SC或IM途徑給予的藥物的刺激和發炎的可能性較高，與通過IV途徑給藥(在此情況下製劑在給藥後快速稀釋進入血液)相比，通過SC或IM途徑藥物溶液在部位保持相對較長的時間。對於通過直接IV輸注給藥的製劑，需要監測緩衝劑(和任何其他製劑組分)的總量。例如，已經報導以磷酸鉀緩衝液形式給予的鉀離子能夠在患者體內誘導心血管作用(Hollander-Rodriguez JC, et al., Am. Fam. Physician., 73(2): 283-90 (2006))。

表1：通常使用的緩衝劑及其pK_a值

緩衝劑	pK _a	示例藥品
乙酸鹽	4.8	非格司亭注射液 (Neupogen)、 培非格司亭注射液(Neulasta)
琥珀酸鹽	pK _{a1} =4.8, pK _{a2} =5.5	幹擾素γ-1b (Actimmune)
檸檬酸鹽	pK _{a1} =3.1, pK _{a2} =4.8, pK _{a3} =6.4	阿達木單抗(Humira)
組氨酸 (咪唑)	6.0	索雷爾注射劑(Xolair)
磷酸鹽	pK _{a1} =2.15, pK _{a2} =7.2, pK _{a3} =12.3	恩利(Enbrel)(液體製劑)
Tris	8.1	莫拉司亭注射劑(Leukine)

選擇所述製劑中的緩衝系統以在生理上相容的並維持期望pH。

pH緩衝化合物的存在量可以是使適合將製劑的pH維持在預定水準的任何量。存在的pH緩衝劑，例如乙酸鹽的濃度可以為0.1 mM-1000 mM (1 M)。在一個實施方式中，pH緩衝劑為至少0.1、0.5、0.7、0.8 0.9、1.0、1.2、1.5、1.7、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、700或900 mM。在另一個實施方式中，pH緩衝劑的濃度為1、1.2、1.5、1.7、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50、60、70、80或90 mM至100 mM之間。在再一個實施方式中，pH緩衝劑的濃度在5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30或40 mM至50 mM之間。在再一個實施方式中，pH緩衝劑的濃度為10 mM。

本文所列的用於緩衝所述製劑的其他示例性pH緩衝劑包括，但

不限於甘氨酸、谷氨酸鹽、琥珀酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽和天冬氨酸鹽。還可以使用諸如組氨酸和谷氨酸的氨基酸作為緩衝劑。

B.穩定劑和填充劑

穩定劑包括可以作為冷凍保護劑、凍幹保護劑和玻璃形成劑的化合物類型。冷凍保護劑的作用是在冷凍過程中或者在低溫冷凍狀態中穩定蛋白質。凍幹保護劑通過在凍幹的脫水階段保持蛋白的天然樣構象性質而在凍幹的固體劑型形式中穩定蛋白質。已經根據其作為溫度函數的張弛性質將玻璃態性質分為“強硬的”或“易碎的”。重要的是，為了賦予穩定性，冷凍保護劑、凍幹保護劑和玻璃形成劑與蛋白保持在相同的相內。糖、聚合物和多元醇屬於該類並且尤其能夠承擔所有三種角色。

多元醇涵蓋包括糖(例如甘露糖醇、蔗糖、山梨糖醇)和其他多羥基醇(例如甘油和丙二醇)在內的一類賦形劑。聚合物聚乙二醇(PEG)包含在該類型中。通常使用多元醇作為液體和凍幹的腸胃外蛋白製劑兩者中的穩定化賦形劑和/或等張劑。多元醇可以保護蛋白免受物理和化學降解途徑。

示例性C3-C6多元醇包括丙二醇、甘油、蘇阿糖、蘇糖醇、赤蘚糖、赤藻糖醇、核糖、阿拉伯糖、阿拉伯醇、來蘇糖、麥芽糖醇、山梨糖醇、山梨糖、葡萄糖、甘露糖、甘露糖醇、左旋糖(levulose)、葡萄糖、麥芽糖、海藻糖、果糖(fructose)、木糖醇、肌醇、半乳糖、木糖、果糖、蔗糖和1,2,6-己三醇等。較高級的糖包括葡聚糖、丙二醇或聚乙二醇。還原糖，例如果糖、麥芽糖或半乳糖比非還原糖更易於氧化。糖醇的另外實例為葡萄糖醇、麥芽糖醇、乳糖醇或異麥芽酮糖。另外的示例性凍幹保護劑包括甘油和凝膠以及糖類蜜二糖、松三糖、棉籽糖、甘露三糖和水蘇糖。還原糖的實例包括葡萄糖、麥芽糖、乳糖、麥芽酮糖、異麥芽酮糖和乳酮糖。非還原糖的實例包括選

自糖醇和其他直鏈多元醇的多羥基化合物的非還原糖苷。單糖苷包括通過還原諸如乳糖、麥芽糖、乳酮糖和麥芽酮糖等的二糖獲得的化合物。

在一些實施方式中，本文所述的製劑還包括向所述製劑中加入的穩定劑(或穩定劑的組合)。術語“穩定劑”表示能夠防止含水態和固態中的聚集或其他物理降解以及化學降解(例如自我分解、脫鹽胺作用、氧化等)的賦形劑。藥物組合物中通常使用的穩定劑包括，但不限於蔗糖、海藻糖、甘露糖、麥芽糖、乳糖、葡萄糖、棉籽糖、纖維二糖、龍膽二糖、異麥芽糖、阿拉伯糖、葡糖胺、果糖、甘露糖醇、山梨糖醇、甘氨酸、精氨酸HCL、多羥基化合物，包括多糖，例如葡萄糖、澱粉、羥乙基澱粉、環糊精、N-甲基吡咯烷(N-methyl pyrrolidene)、纖維素和透明質酸、氯化鈉[Carpenter et al., Develop. Biol. Standard 74:225, (1991)]。在一個實施方式中，加入的穩定劑的濃度為約0%-約40% w/v。在另一個實施方式中，加入的穩定劑的濃度為至少0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30或40% w/v。在另一個實施方式中，加入的穩定劑濃度為約1、2、3、4、5、6、7、8、9%至約10% w/v。在再一個實施方式中，加入的穩定劑的濃度為約2%-約6% w/v。在再一個實施方式中，加入的穩定劑的濃度為約4% w/v。在再一個實施方式中，加入的穩定劑的濃度為約6% w/v。

如果需要，所述製劑還包括適合用於形成凍幹“餅”的適當量的填充劑和容量滲透濃度調節劑。填充劑可以為晶體(例如甘露糖醇、甘氨酸)或者無定形(例如蔗糖，諸如葡萄糖、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纖維素的聚合物)。其他示例性填充劑包括乳糖、山梨糖醇、海藻糖或木糖醇。在進一步的實施方式中，加入的填充劑的濃度為約0%至約10% w/v。在再一個實施方式中，加入的填充劑的濃度為至少0.2、

0.5、0.7、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0或9.5% w/v。在再一個實施方式中，填充劑的濃度為約1、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5%至5.0% w/v，以產生機械上和藥學上穩定的餅。

C.表面活性劑

蛋白分子具有與使其易於在氣-液、瓶-液和液-液(矽油)介面吸收和變性的表面相互作用的高的傾向。已經觀察到這種降解途徑可逆地依賴於蛋白濃度並引起可溶和不溶蛋白聚集物的形成或蛋白通過吸收至表面而從溶液中消失。如在產品的運輸和處理過程中經歷的，除了容器表面吸收外，物理攪動使表面誘導的降解加劇。

表面活性劑通常用在蛋白製劑中，以防止表面誘導的降解。表面活性劑是具有外競爭(out-competing)蛋白介面位置的能力的兩性分子。表面活性劑分子的疏水部分佔據介面位置(即氣/液)，而分子的親水部分保持朝向填充溶劑的定向。以足夠的濃度(通常在去汙劑的臨界膠束濃度附近)，表面活性劑分子的表層提供防止蛋白分子在介面吸收。由此，使表面誘導的降解最小化。最常使用的表面活性劑是聚氧乙烯山梨糖醇酐(sorbitan polyethoxylates)的脂肪酸酯，即聚山梨醇酯20和聚山梨醇酯80 (例如，Avonex®, Neupogen®, Neulasta®)。兩者僅在賦予所述分子疏水性質的脂肪族鏈的長度方面有差異，分別為C-12和C18。因此，與聚山梨醇酯-20相比，聚山梨醇酯-80的表面活性更高且具有較低的膠束濃度。在幾種市售的液體產品例如Gonal-F ®, Norditropin ®和 Ovidrel ®中也已經使用表面活性劑洛沙姆188(poloxamer 188)。

去汙劑也可以影響蛋白的熱力學構象穩定性。在此，給定賦形劑的作用將是蛋白特異性的。例如，已經證明聚山梨醇酯降低一些蛋白的穩定性而提高其他蛋白的穩定性。可以從能夠參與與部分或全部

未折疊蛋白態特異結合的去汙劑分子的疏水尾的方面，使去汙劑對蛋白的去穩定作用合理化。這些類型的相互作用可引起構象平衡移向更擴大的蛋白態(即增加蛋白分子的疏水部分的接觸以補足聚山梨醇酯結合)。或者，如果蛋白的天然態顯示一些疏水表面，則與所述天然態結合的去汙劑可穩定該構象。

聚山梨醇酯的另一方面是其固有地易於氧化降解。通常，作為原料，其包含足量的過氧化物以引起蛋白殘基側鏈(尤其是蛋氨酸)的氧化。穩定劑的添加引起的氧化損害的可能性強調一點：應該在製劑中使用最低的有效賦形劑濃度。對於表面活性劑，用於給定蛋白的有效濃度將依賴於穩定機制。已經推定，如果表面活性劑的穩定機制與防止表面變性有關，則所述有效濃度將在去汙劑的臨界膠束濃度附近。相反，如果穩定機制與特定蛋白-去汙劑相互作用有關，則有效的表面活性劑濃度將與蛋白濃度以及相互作用的化學計量有關(Randolph T.W., et al., Pharm Biotechnol., 13:159-75 (2002))。

還可以以適當的量加入表面活性劑以防止冷凍和乾燥過程中的表面相關的聚集現象[Chang, B, J. Pharm. Sci. 85:1325, (1996)]。

示例性表面活性劑包括包括源自天然存在的氨基酸的表面活性劑在內的陰離子表面活性劑、陽離子表面活性劑、非離子表面活性劑、兩性離子表面活性劑和兩性表面活性劑。陰離子表面活性劑包括但不限於十二烷基硫酸鈉、二辛基硫代琥珀酸鈉和二辛基硫酸鈉、鵝去氧膽酸、N-月桂醯肌氨酸鈉鹽、十二烷基硫酸鋰、1-辛基磺酸鈉鹽、膽酸鈉水合物、去氧膽酸鈉和去氧甘膽酸鈉鹽。陽離子表面活性劑包括但不限於苯紮氯銨或苄索氯銨、氯化十六烷基吡啶一水合物和十六烷基三甲基溴化銨。兩性離子表面活性劑包括但不限於CHAPS、CHAPSO、SB3-10和SB3-12。非離子表面活性劑包括但不限於洋地黃皂苷、曲拉通X-100、曲拉通X-114、吐溫-20和吐溫-80。在

另一個實施方式中，表面活性劑包括聚桂醇400，硬脂酸聚乙二醇40，聚乙二醇(40)氫化蓖麻油10、40、50和60，單硬脂酸甘油酯，聚山梨醇酯40、60、65和80，大豆卵磷脂和其他磷脂例如DOPC、DMPG、DMPC和DOPG；脂肪酸蔗糖酯、甲基纖維素和羧甲基纖維素。

本文所述的製劑可以進一步包含這些表面活性劑(或單獨或作為不同比例的混合物)。在一個實施方式中，加入的所述表面活性劑的濃度為約0%-約5% w/v。在另一個實施方式中，加入的表面活性劑的濃度為至少0.001、0.002、0.005、0.007、0.01、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0或4.5% w/v。在另一個實施方式中，加入的表面活性劑的濃度為約0.001%-約0.5% w/v。在再一個實施方式中，加入的表面活性劑的濃度為約0.004、0.005、0.007、0.01、0.05或0.1% w/v-約0.2% w/v。在再一個實施方式中，加入的表面活性劑的濃度為約0.01%-約0.1% w/v。

在一些實施方式中，利用相對少或沒有表面活性劑，例如總的表面活性劑為0.1%或更低，或0.05%或更低，或0.01%或更低實現粘度降低。

D.氨基酸

已經發現氨基酸作為緩衝劑、填充劑、穩定劑和抗氧化劑在蛋白製劑具有多種應用。採用組氨酸和谷氨酸以分別將蛋白製劑緩衝在5.5–6.5和4.0–5.5的pH範圍內。組氨酸的咪唑基團的pKa=6.0，谷氨酸側鏈的羧基基團的pKa為4.3，這使它們適合在其各自的pH範圍內緩衝。谷氨酸存在多種製劑(例如Stemgen®)中。組氨酸通常存在於市售的蛋白製劑(例如Xolair®, Herceptin®, Recombinate®)中。這給已知在注射後刺激的緩衝劑檸檬酸鹽提供了良好的替代品。有趣的是，還報

導當以高濃度用在液體和凍幹呈遞物(presentation)中時，組氨酸具有穩定作用(Chen B, et al., Pharm Res., 20(12): 1952-60 (2003))。還觀察到組氨酸(達60 mM)降低該抗體的高濃度製劑的粘性。然而，在同一研究中，作者觀察到包含組氨酸的製劑中在抗體在不銹鋼容器中的凍融研究中的聚集和變色增加。作者將其歸結於由鋼容器腐蝕而浸出的鐵離子的作用。另一個使用組氨酸要注意的是其在金屬離子存在下經歷光氧化(Tomita M, et al., Biochemistry, 8(12): 5149-60 (1969))。在製劑中使用蛋氨酸作為抗氧化劑看起來是有前途的，已經觀察到其有效對抗多種氧化應激(Lam XM, et al., J Pharm Sci., 86(11): 1250-5 (1997))。

氨基酸甘氨酸、脯氨酸、絲氨酸和丙氨酸穩定蛋白。甘氨酸也是在凍幹製劑(例如Neumega®、Genotropin®、Humatrope®)中經常使用的填充劑。已經證明精氨酸是抑制聚集的有效試劑，並且已經用在液體和凍幹製劑(例如Activase®、Avonex®、Enbrel®液體)中。

E. 抗氧化劑

蛋白殘基的氧化由多種不同來源引起。除了添加特定的抗氧化劑外，防止氧化蛋白損傷包括仔細控制產品製造過程和貯存中的多個因素，例如大氣氧、溫度、光暴露和化學污染。最常使用的藥物抗氧化劑為還原劑、氧/自由基清除物或螯合劑。治療性蛋白製劑中的抗氧化劑必須為水溶性的且在產品的保質期內保持活性。還原劑和氧/自由基清除劑通過除去溶液中的活性氧物質而發揮作用。諸如EDTA的螯合劑通過結合促進形成自由基的痕量金屬污染物而起作用。例如，在酸性成纖維細胞生長因數的液體製劑中使用EDTA以抑制金屬離子催化的對半胱氨酸殘基的氧化。EDTA已經用在如Kineret®和Ontak®的市售產品中。

然而，抗氧化劑本身可誘導對蛋白的其他共價或物理變化。現

有文獻已經對一些此類情況進行了報導。還原劑(例如谷胱甘肽)可引起分子內二硫鍵的斷裂，其可導致二硫化物重排(shuffling)。已經證明，在存在過渡金屬離子時，抗壞血酸和EDTA促進多種蛋白和肽中的蛋氨酸氧化(Akers MJ, and Defelippis MR. Peptides and Proteins as Parenteral Solutions. 在 Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins. Sven Frokjaer, Lars Hovgaard, editors. Pharmaceutical Science. Taylor and Francis, UK (1999)中); Fransson J.R., J. Pharm. Sci. 86(9): 4046-1050 (1997); Yin J, et al., Pharm Res., 21(12): 2377-83 (2004))。已經報導硫代硫酸鈉降低rhuMab HER2中的光和溫度誘導的蛋氨酸氧化的水準；然而，在該研究中還報導了硫代硫酸鹽-蛋白加合物的形成(Lam XM, Yang JY, et al., J Pharm Sci. 86(11): 1250-5 (1997))。根據蛋白的具體應激和敏感性進行適當抗氧化劑的選擇。

F.金屬離子

通常，在蛋白製劑中不期望有過渡金屬離子，原因是其能夠在蛋白中催化物理和化學降解反應。然而，當金屬離子作為蛋白的輔因數和在蛋白懸浮液製劑中(在此其形成配位絡合物，例如鋅胰島素懸浮液)時，製劑中包含特定的金屬離子。最近，已經提出使用鎂離子(10–120 mM)抑制天冬氨酸向異天冬氨酸的異構化 (WO 2004/039337)。

金屬離子賦予蛋白穩定性或提高的活性的兩個實例是人去氧核糖核酸酶(rhDNase, Pulmozyme®)和因數VIII。在rhDNase的情況下， Ca^{+2} 離子(達100 mM)通過特定的結合位點提高酶的穩定性 (Chen B, et al., J Pharm Sci., 88(4): 477-82 (1999))。事實上，利用EGTA從溶液除去鈣離子引起脫醯胺作用和聚集的增加。然而，僅用離子 Ca^{+2} 時觀察到該作用；觀察到其他二價陽離子— Mg^{+2} 、 Mn^{+2} 和 Zn^{+2} 使rhDNase

去穩定化。在因數VIII中觀察到類似的作用。 Ca^{+2} 和 Sr^{+2} 離子穩定蛋白，而如 Mg^{+2} 、 Mn^{+2} 和 Zn^{+2} 、 Cu^{+2} 和 Fe^{+2} 的其他離子使酶去穩定化(Fatouros, A., et al., Int. J. Pharm., 155, 121-131 (1997))。在利用因數VIII的單獨研究中，觀察到在 Al^{+3} 離子存在下聚集速度顯著提高(Derrick TS, et al., J. Pharm. Sci., 93(10): 2549-57 (2004))。作者注意到例如緩衝鹽的其他賦形劑常常有 Al^{+3} 離子污染，並闡明在製劑化產品中需要使用適當量的賦形劑。

G.防腐劑

當開發涉及從同一容器抽取多於一次的多次使用的腸胃外製劑時，防腐劑是必需的。防腐劑的主要功能是抑制微生物生長並確保產品在其保質期或者在藥品的貨架期間是無菌的。通常使用的防腐劑包括苯酚，苯甲醇，間甲酚，對羥基苯甲酸烷基酯例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯、苯紮氯銨和苄索氯銨。具有抗微生物防腐活性的化合物的其他實例包括十八烷基二甲基苄基氯化銨、氯化六烷基季銨。其他類型的防腐劑包括芳香醇例如丁醇、苯酚、苯甲醇；兒茶酚(atechol)、間苯二酚，環己醇，3-戊醇。雖然防腐劑具有長的使用歷史，但包含防腐劑的蛋白製劑的開發可能仍具挑戰性。防腐劑對蛋白幾乎總是具有去穩定作用(聚集)，並且這已經成為制約其在多劑量蛋白製劑中使用的主要因素(Roy S, et al., J Pharm Sci., 94(2): 382-96 (2005))。

多次使用的注射筆呈遞(Multi-use injection pen presentation)包括防腐製劑(preserved formulation)。例如，目前可從市場獲得hGH的防腐製劑。Norditropin® (液體，Novo Nordisk)、Nutropin AQ® (液體，Genentech)和Genotropin(凍幹-雙腔藥筒，Pharmacia & Upjohn)包含苯酚，而Somatrop® (Eli Lilly)與間甲酚一起配製。

在防腐劑型的製劑開發過程中，需要考慮一些方面。必須對藥

品中的有效防腐劑濃度進行優化。這需要利用產生抗菌作用且不損害蛋白穩定性的濃度範圍測定劑型中的給定防腐劑。例如，利用差異掃描量熱儀(DSC)在白介素-1受體(I型)的液體製劑的開發中成功篩選了三種防腐劑。根據其在市售產品中通常使用的濃度下對穩定性的影響對防腐劑進行分級 (Remmele RL Jr., et al., Pharm Res., 15(2): 200-8 (1998))。

一些防腐劑可能引起注射部位反應，這是在選擇防腐劑時需要考慮的另一個因素。在集中於對Norditropin中的防腐劑和緩沖劑進行評價的臨床試驗中，觀察到與包含間甲酚的製劑相比，含有苯酚和苯甲醇的製劑的痛感較低(Kappelgaard A.M., Horm Res. 62 Suppl 3:98-103 (2004))。有趣的是，在通常使用的防腐劑中，苯甲醇具有麻醉性質(Minogue SC, and Sun DA., Anesth Analg., 100(3): 683-6 (2005))。

IV.試劑盒

本文另一方面描述的是包含本文所述的以便於其給藥於受試者的應用的方式包裝的一種或多種製劑的試劑盒。在一個實施方式中，此試劑盒包含本文所述的包裝在諸如封口瓶、容器、單次使用或多次使用瓶、預填注射器或預填注射裝置的容器中的製劑(例如包含本文所述的任一抗體的組合物)，任選具有粘貼於容器或包含在包裝中的描述所述方法實施中所述化合物或組合物的使用的標籤。一方面，所述化合物或組合物以單元劑型形式包裝。所述試劑盒可以進一步包含根據具體給藥途徑適合給予所述組合物的裝置。優選地，所述試劑盒包含描述本文所述的抗體或者本文所述的製劑的使用的標籤。

V.劑量

主治醫師將考慮影響藥物作用的各種因素，例如患者的年齡、病況、體重、性別和飲食，任何感染的嚴重度、給藥時間和其他臨床因素，確定用於治療本文所述病況的方法中涉及的給藥方案。在多個

方面，日給藥方案為0.1-50 mg抗體製劑/千克體重(計算蛋白單獨的品質而非化學修飾的品質)。在一些實施方式中，劑量為約0.5 mg/kg-20 mg/kg，或約0.5-10 mg/kg。

所述製劑通常通過腸胃外給藥，例如靜脈內、皮下、肌內、通過氣霧劑(肺內或吸入給藥)，或通過長期釋放庫。在一些實施方式中，所述製劑通過最初推注(bolus)隨後連續輸注而靜脈內給藥，以保持藥品的治療性迴圈水準。在其他實施方式中，所述製劑以一次劑量給藥。本領域技術人員將容易地對通過良好的醫學實踐和患者個體的臨床病況確定的有效劑量和給藥方案進行優化。給藥頻率將取決於試劑的藥代動力學參數和給藥途徑。本領域技術人員將根據給藥途徑和期望的劑量而確定最佳藥物製劑。參見，例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042) pages 1435-1712，蓋文獻通過引用併入本文。所述製劑可能影響所給予藥劑的物理狀態、穩定性、體內釋放速率和體內清除速率。根據給藥途徑，可以根據體重、體表面積或器官大小計算合適的劑量。本領域技術人員根據常規進一步細化確定用於涉及各上述製劑的治療的適當劑量所必需的計算，而無需過度試驗，尤其是在本文公開的劑量資訊和試驗以及在以上討論的人臨床試驗中觀察到的藥代動力學資料的基礎上。可以通過使用所建立的用於確定血液水準劑量並結合適當的劑量回應資料，確定適當的劑量。主治醫師將在考慮影響藥物作用的各種因素，例如藥物特異性活性，對患者的損傷的嚴重度和患者的響應性，患者的年齡、病況、體重、性別和飲食，任何感染的嚴重度、給藥時間和其他臨床因素，而確定最終的劑量方案。隨著研究的進行，將產生關於各種疾病和病況的適當劑量水準和治療持續期的進一步資訊。

VI.製劑的治療性應用

本文所述的製劑可用於治療或預防骨相關疾病，例如與異常成骨細胞或破骨細胞活性相關的骨相關疾病。在一些實施方式中，將所述製劑給藥於患有選自以下組成的組的骨相關疾病的受試者：軟骨發育不全、鎖骨顱骨發育不全、內生軟骨瘤、纖維發育不良、戈謝病、低血磷性佝僂病、馬凡氏綜合征、遺傳性多發性外生性骨疣病、神經纖維瘤、成骨不全病、骨硬化病、脆弱性骨硬化、硬化性病變 (sclerotic lesion)、假關節病、化膿性骨髓炎、牙周病、抗癲癇藥引起的骨丟失、原發性和繼發性甲狀旁腺功能亢進、家族性甲狀旁腺功能亢進綜合征、失重誘導的骨丟失、男性骨質疏鬆、絕經後骨丟失、骨關節炎、腎性骨病、滲透性骨病、口腔骨丟失、下頷骨壞死、青少年佩奇病、肢骨紋狀肥大、代謝骨病、肥大細胞增生病、鐮刀細胞貧血/病、與器官移植相關的骨丟失、與腎臟移植相關的骨丟失、系統性紅斑狼瘡、強直性脊柱炎、癲癇、青少年關節炎、地中海貧血、粘多糖貯積病、法布裏病、特納綜合征、唐氏綜合征、克萊裏菲爾特綜合征、麻風病、Perthe氏病、青少年特發性脊柱側彎、嬰兒發作性多系統炎性病、溫徹斯特綜合征、門克斯病、威爾森氏病、缺血性骨病 (例如累-卡-佩三氏病和區域性遷移性骨質疏鬆) 貧血狀態、由類固醇引起的病況、糖皮質激素誘導的骨丟失、肝素誘導的骨丟失、骨髓病症、壞血病、營養不良、鈣缺乏、骨質疏鬆症、骨量減少症、酒精中毒、慢性肝病、絕經後狀態、慢性炎性病況、類風濕性關節炎、炎症性腸病、潰瘍性結腸炎、炎症性結腸炎、克羅恩病、月經稀發、無月經、懷孕、糖尿病、甲狀腺機能亢進、甲狀腺病症、副甲狀腺病症、庫興氏病、肢端肥大症、性腺機能減退、廢用或停用、反射性交感神經萎縮綜合征、區域性骨質疏鬆症、骨軟化、與關節置換相關的骨丟失、與HIV相關的骨丟失、與生長激素喪失相關的骨丟失、與囊腫性纖維化相關的骨丟失、與化學治療相關的骨丟失、腫瘤誘導的骨丟失。

失、與癌症相關的骨丟失、激素剝奪性骨丟失、多發性骨髓瘤、藥物誘導的骨丟失、神經性厭食症、與疾病相關的面部骨丟失、與疾病相關的顱骨丟失、與疾病相關的下頷骨丟失、與疾病相關的頭蓋骨丟失、與衰老相關的骨丟失、與衰老相關的面部骨丟失、與衰老相關的顱骨丟失、與衰老相關的下頷骨丟失、與衰老相關的頭蓋骨丟失和與太空旅行相關的頭骨丟失。

在一些實施方式中，本文所述的製劑可用於改善整形外科處置、牙科過程、移植手術、關節置換、骨移植、骨整容手術和骨修復，例如骨折癒合、骨不連癒合、延遲連接癒合和面部重建的結果。在所述處置、置換、移植、手術或修復之前、過程中和/或之後可以給予一種或多種組合物。

所述製劑不需要治癒患者的病症或完全保護免受骨相關病症的發作以獲得有益的生物學回應。可以預防性地使用所述製劑，意味著整體或部分地保護免於骨相關病症或其症狀。所述製劑還可以治療性地使用，以整體或部分地改善骨相關病症或其症狀，或者整體或部分地保護免於骨相關疾病或其症狀的進一步惡化。確實，本發明的材料和方法尤其可用於提高骨礦物質密度並在一段時期保持增加的骨礦物質密度。

本文所述的製劑的一次或多次使用可以在一段治療時期進行，例如約1個月-約12個月(例如，約2個月、約3個月、約4個月、約5個月、約6個月、約7個月、約8個月、約9個月、約10個月或約11個月)。在一些實施方式中，向受試者給予一次或多次製劑劑量以維持骨礦物質密度。本文使用的術語“維持骨礦物質密度”表示製劑起始劑量引起的骨礦物質密度的提高在約6月、約9月、約1年、約18月、約2年的時間內或在患者的存活期間不降低大於約1%-約5%。應該理解，患者可以要求用於提高骨密度和保持骨密度的可選的治療階段。

此外，根據對特定患者所選的治療方案，給予多個劑量的製劑或將給藥劑量間隔開可能是有利的。可以在1年或更短的一段時間(例如9個月或更短，6個月或更短，或3個月或更短)週期性地使用所述製劑。為此，可以以大約每7天、或2周、或3周、或1個月、或5周、或6周、或7周、或2月，或9周、或10周、或11周、或3月，或13周、或14周、或15周、或4月，或17周、或18周、或19周、或5月、或21周、或22周、或23周、或6月、或12月向人給予一次所述製劑。

VII.聯合治療

相對於單獨使用各製劑的治療相關劑量，提供聯合靶向同一病原體或生化通路的兩種或更多種試劑的病理學治療有時引起更高的功效並使副作用降低。在一些情況下，藥物組合的功效是相加的(組合的功效約等於各藥物單獨的作用之和)，但在其他情況下作用可能是協同的(組合的功效大於各藥物單獨的作用之和)。本文使用的術語“組合治療”表示兩個化合物可以以同時的方式遞送，例如同時發生，或者其中先給予一個化合物，隨後給予第二個藥劑，例如順次地。所期望的結果可能是一個或多個症狀的主觀緩解或者在劑量接受體內的客觀的可鑒定的改善。

在一些實施方式中，所述製劑與標準的用於治療骨礦物質密度降低的標準護理治療一起給藥。本文使用的術語“標準護理”是指通常被臨床醫生所接受的用於診斷出具有疾病類型的特定類型的患者的治療。在一些實施方式中，標準的護理治療選自由以下組成的組：抗骨吸收藥、骨形成劑、雌激素受體拮抗劑(包括但不限於雷洛西芬、巴多昔芬和拉索昔芬)和對破骨細胞具有刺激作用的藥。在一些實施方式中，所述抗骨吸收藥包括，但不限於雙膦酸鹽(包括但不限於阿侖膦酸鹽(alendronate)、利塞膦酸鹽(risedronate)、伊班膦酸鹽(ibandronate)和唑來膦酸鹽(zoledronate))，雌激素或雌激素類似物，

選擇性雌激素受體調節物(SERM)和鈣源，替勃龍(Tibolone,)、降鈣素、骨化三醇(calcitriol)和激素替代療法。在一些實施方式中，所述骨形成劑包括，但不限於副甲狀腺素(PTH)或其肽片段、PTH相關蛋白(PTHrp)、骨形態發生蛋白、成骨質(osteogenin)、NaF、PGE₂激動劑、斯他汀和RANK配體(RANKL)。在一些實施方式中，所述對破骨細胞具有刺激作用的藥物包括，但不限於維生素D或維生素D的衍生物或其類似物。

在一些實施方式中，當本文所述的標準護理治療劑的治療顯示不當時，向受試者給予所述製劑。

實施例

實施例1—乙酸鈣降低了硬化蛋白抗體製劑的有效粘度

利用2 L 10 mM Na(OAc)和9%蔗糖使10 ml所選擇的抗硬化蛋白抗體(75.7 mg/ml)在4°C 透析2小時。將所選擇的抗硬化蛋白抗體(75.7 mg/ml)濃縮至約160 mg/ml並利用水稀釋至約140 mg/ml和120 mg/ml。測定經稀釋的樣品的吸光度分別為120、142和157 mg/ml。

將10 µl 1.0M Ca(OAc)₂加入至1ml 120 mg/ml、140 mg/ml和160 mg/ml的樣品中。測定樣品的絕對粘度、pH和容量滲透濃度(參見表2)。利用匹配樣品杯的溫度受25°C 恒溫的迴圈水浴控制且具有CPE-40轉子的Brookfield LV-DVII錐板式粘度計測定的樣品(500µl)的絕對粘度。

表 2

樣品	粘度(cP)	pH	容量滲透濃度
120 mg/ml (對照)	18	5.3	375
120 mg/ml+10 mM Ca(OAc) ₂	8.4	5.4	398
142 mg/ml+10 mM Ca(OAc) ₂	17	5.4	450
157 mg/ml+10 mM Ca(OAc) ₂	36	5.4	610

結果表明，摻入到所選抗體的液體組合物中的10 mM $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ 將粘度降低約一半。針對各抗體Ab-4、Ab-5、Ab-13、Ab-14、Ab-19、Ab-20和Ab-23進行該試驗。

實施例2-製劑的調整

利用2 L 10 mM $\text{Na}(\text{OAc})$ 、6%蔗糖或4%蔗糖在4℃對10 ml所選的抗硬化蛋白抗體(75.7 mg/ml)進行2小時透析。然後利用Amicon將各蔗糖製劑濃縮至約140 mg/ml，然後利用水稀釋回目標濃度(即120 mg/ml、140 mg/ml和160 mg/ml)。測定稀釋樣品的吸收度值分別為124 mg/ml (4%蔗糖)、119.5 mg/ml (6%蔗糖)、137.5 mg/ml (4%蔗糖)和142 mg/ml (6%蔗糖)。

將10 μl 1.0M $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ 加入至1 ml樣品中。測定樣品的粘度、容量滲透濃度和pH(參見表3)。

表 3

樣品	mM	Mg/mL	pH	容量滲透濃度	粘度(cP)
120 mg/mL+10 mM CaOAc +4%蔗糖	10	124	5.285	214	6.2
120 mg/mL+10 mM CaOAc +6%蔗糖	10	119.5	5.25	282	5.7
140 mg/mL+10 mM CaOAc +4%蔗糖	10	137.5	5.303	231	9.5
140 mg/mL+10 mM CaOAc +6%蔗糖	10	142	5.307	294	11

按照以下重複所述測定：利用2 L 10 mM $\text{Na}(\text{OAc})$ 、6%蔗糖或4%蔗糖在4℃對10 ml所選的抗硬化蛋白抗體(75.7 mg/ml)進行2小時透析。然後利用Amicon濾器將各蔗糖製劑濃縮至約140 mg/ml，然後利用水稀釋回目標濃度(即70 mg/ml、100 mg/ml和120 mg/ml)。測定稀釋樣品的吸收度值分別為71 mg/ml (4%蔗糖)、68.2 mg/ml (6%蔗糖)、

99.4 mg/ml (4%蔗糖)、100.5 (6%蔗糖)、122 mg/ml (4%蔗糖)和113 mg/ml (6%蔗糖)。

測定pH、容量滲透濃度和粘度。參見表4。

表 4

樣品	mM	Mg/mL	pH	容量滲透濃度	粘度 (cP)
70 mg/mL+4%蔗糖	10	71	5.205	154	3.5
70 mg/mL+10 mM CaOAC+4%蔗糖	10	71	5.233	183	2.2
70 mg/mL 6%蔗糖	10	68.2	5.201	231	3.4
70 mg/mL+10 mM CaOAC+6%蔗糖	10	68.2	5.279	256	2.4
100 mg/mL+4%蔗糖	10	99.4	5.265	165	8.1
100 mg/mL+10 mM CaOAC+4%蔗糖	10	99.4	5.288	191	4.1
100 mg/mL+6%蔗糖	10	100.5	5.273	241	8.4
100 mg/mL+10 mM CaOAC+6%蔗糖	10	100.5	5.303	270	4.3
120 mg/mL+4%蔗糖	10	122	5.295	177	15.6
120 mg/mL+10 mM CaOAC+4%蔗糖	10	122	5.306	202	6.9
120 mg/mL+6%蔗糖	10	113	5.3	249	15.4
120 mg/mL+10 mM CaOAC+6%蔗糖	10	113	5.311	274	6.6

將Ca(OAc)₂緩衝液的pH降低至5.2，所有終製劑的pH在5.25和5.307之間。4%的蔗糖製劑低於等滲範圍(250-350 mOsm/kg)，但6%的蔗糖製劑接近等滲範圍的中間值。

為了進一步評價6%蔗糖和10 mM Ca(OAc)₂的粘度降低作用，進一步利用抗硬化蛋白抗體濃度達160 mg/ml重複上述試驗。

利用以下濃度按照上述製備樣品：120 mg/ml、140 mg/ml和160 mg/ml。向各樣品中加入pH 5.2的10 µl 1.0M Ca(OAc)₂。測定樣品的pH、容量滲透濃度和粘度。參見表5

表 5

樣品	mM	Mg/mL	pH	容量滲透濃度	粘度 (cP)
100 mg/mL+10 mM CaOAC+6%蔗糖	10	107	5.285	271	4.3
100 mg/mL+10 mM CaOAC+6%蔗糖	10	107	5.285	277	4.3
120 mg/mL+10 mM CaOAC+6%蔗糖	10	120	5.311	279	6.1
120 mg/mL+10 mM CaOAC+6%蔗糖	10	120	5.311	278	6
140 mg/mL+10 mM CaOAC+6%蔗糖	10	145	5.329	X	12
140 mg/mL+10 mM CaOAC+6%蔗糖	10	145	5.329	309	11.7
160 mg/mL+10 mM CaOAC+6%蔗糖	10	168.7	5.343	X	18.8
160 mg/mL+10 mM CaOAC+6%蔗糖	10	168.7	5.343	X	18.8

對各抗體 Ab-4、Ab-5、Ab-13、Ab-14、Ab-19、Ab-20和Ab-23進行上述試驗。

實施例3-乙酸鈣在其他高蛋白濃度製劑中的作用

以下實施例測定乙酸鈣是否降低含有高濃度非硬化蛋白抗體的蛋白製劑的粘度。

測定非-硬化蛋白抗體 #1-#5 的濃度分別為 131.6 mg/ml、94 mg/ml、113.2 mg/ml、50 mg/ml和106.3 mg/ml。本文使用的術語“非硬化蛋白抗體”表示非本文所述的硬化蛋白抗體的抗體。

將10 μl 1.0M Ca(OAc)₂加入至1 ml上述5種樣品中。測定容量滲透濃度、pH和粘度(參見表6)。

表 6

樣品	Mg/mL	粘度 (cP)
非-硬化蛋白抗體#1	94	6.8
非-硬化蛋白抗體#1+10 mM Ca(OAc) ₂	94	5.10
非-硬化蛋白抗體#2	135	9.8
非-硬化蛋白抗體#2+10 mM Ca(OAc) ₂	135	8.3
蛋白#1	50	3.3
蛋白#1+10 mM Ca(OAc) ₂	50	3.2
蛋白 #1	106.3	16.6
蛋白 #1+10 mM Ca(OAc) ₂	106.3	15.6

乙酸鈣沒有顯著降低所述任一抗體的粘度。

實施例4—非鈣鹽對高濃度抗硬化蛋白抗體製劑粘度的影響

進行以下試驗以測定非鈣鹽是否能夠降低抗硬化蛋白抗體製劑的粘度。

所選擇的抗硬化蛋白抗體(與以上實施例1-2相同)的濃度為~130 mg/mL。將10 μ l 1.0M (NH₄)₂SO₄或1.0M MgSO₄加入至1ml抗體樣品中。測定對照的粘度為30 cP。經測定MgSO₄顯著降低了樣品的粘度(MgSO₄+樣品=16 cP)。(NH₄)₂SO₄沒有顯著降低所述樣品的粘度。

實施例5—其他鈣鹽對高濃度抗硬化蛋白抗體製劑粘度的影響

進行以下試驗以測定非乙酸鈣的鈣鹽是否能夠降低抗硬化蛋白抗體製劑的粘度。

所選擇的抗硬化蛋白抗體(與以上實施例1-2相同)的濃度為~125 mg/mL。向1 ml抗體樣品中加入10 μ l 25 mM CaCl₂或25 mM MgCl₂。測定對照的粘度為18.5 cP。經測定CaCl₂和MgCl₂顯著降低了樣品的粘度(CaCl₂+樣品=9 cP，MgCl₂+樣品=8))。

實施例6-乙酸鈣對另一種抗硬化蛋白抗體的影響

進行以下試驗以測定乙酸鈣是否能夠降低含有不同於以上實施例1-2的抗硬化蛋白抗體的抗硬化蛋白抗體製劑的粘度。

將所選擇的抗硬化蛋白抗體濃縮至~131 mg/mL。將10 μ l 1.0M $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ 加入至1 ml抗體樣品中。測定對照的粘度為17.3 cP。經測定 $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ 略微降低了所述樣品的粘度(15.3 cP)。

在閱讀本發明提供的優選實施方式之後，本發明實踐中的各種修飾和變體對於本領域技術人員來說都是顯而易見的。因此，對本發明範圍的唯一限制將出現在所申請專利範圍書中。

在本說明書中提及的和/或列於申請資料表中的所有美國專利、美國專利申請公開、美國專利申請、外國專利、外國專利申請和非專利公開都通過引用整體併入本文。

由以上可以理解，雖然出於例示的目的而闡述了本發明的具體實施方式，但可以進行各種修飾而不背離本發明的精神和範圍。

【符號說明】

無

序 列 表

<110> 美商安美基公司

<120> 高濃度抗體製劑

<130> 31173/45219

<160> 248

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-A 和 Ab-1 LCDR1

<400> 1

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-A 和 Ab-1 LCDR2

<400> 2

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
1 5

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-A 和 Ab-1 LCDR3

<400> 3

Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala
1 5 10

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-A 和 Ab-1 HCDR1

<400> 4

Ser Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 5

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-1 和 Ab-2 HCDR2

<400> 5

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

<210> 6

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-A 和 Ab-1 HCDR3

<400> 6

Asn Trp Asn Leu
1

<210> 7
<211> 654
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 兔-小鼠嵌合體

<220>
<221> misc_feature
<223> Ab-A 輕鏈(無信號)

<400> 7	
gcgcaagtgc tgaccagac tccagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc	60
atcaattgcc agtccagtea gagtgtttat gataacaact ggtagcctg gtttcagcag	120
aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatt tatgatgcat ccgatctggc atctggggtc	180
ccatcgcggt tcagtggcag tggatctggg acacagtcca ctctcaccat cagcggcgtg	240
cagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caaggcgctt ataatgatgt tatttatgct	300
ttcggcggag ggaccgaggt ggtgggtcaaa cgtacggatg ctgcaccaac tgtatccatc	360
ttcccaccat ccagtgagca gttaacatct ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac	420
aaattctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat	480
ggcgtcctga acagtggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc	540
accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact	600
cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag	654

<210> 8
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 兔-小鼠嵌合體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Ab-A 輕鏈(無信號)

<400> 8

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

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

Asn Trp Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
35 40 45

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

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

Gln Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Ala Tyr Asn Asp
85 90 95

Val Ile Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
100 105 110

Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu
115 120 125

Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn
145 150 155 160

Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His
180 185 190

Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile
195 200 205

Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215

<210> 9
<211> 1302
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗體

<220>
<221> misc_feature
<223> Ab-A 重鏈(無信號)

<400> 9
cagtcgctgg aggagtcgagg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccctt gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cctcagtagt tattggatga actgggtccg ccaggctcca	120
ggggaggggc tggaatggat cggaaccatt gattctggtg gtaggacgga ctacgcgagc	180
tgggcaaaag gccgattcac catctccaga acctcgacta cgatggatct gaaaatgacc	240
agtctgacga ccggggacac ggcccgttat ttctgtgcca gaaattggaa ctigtggggc	300
caaggcacc ctcaccgt ctgagcgct ctacaaagg gccatctgt ctatccactg	360
gccctggat ctgtgcca aactaactcc atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc	420
tatttcctg agccagtac agtgacctgg aactctggat cctgtccag cggtgtgcac	480
acctcccag ctgtcctgca gtctgacctc tacactctga gcagctcagt gactgtccc	540
tccagcacct ggcccagcga gaccgtacc tgcaacgttg cccaccggc cagcagcacc	600
aaggtggaca agaaaattgt gcccagggat tgtgggtgta agccttgcac atgtacagtc	660
ccagaagtat catctgtctt catctcccc ccaaagccca aggatgtgct caccattact	720
ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggtg gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag	780
ttcagctggt ttgtagatga tgtggaggtg cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag	840
cagttcaaca gcactttccg ctgagtcagt gaacttcca tcatgcacca ggactggctc	900
aatggcaagg agttcaaag cagggtcaac agtgcagctt tcctgcccc catcgagaaa	960
accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag gtcacacagg tgtacacat tccacctccc	1020
aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt ctgacctgca tgataacaga cttcttcct	1080
gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat gggcagccag cggagaacta caagaacact	1140
cagcccatca tggacacaga tggctcttac ttctctaca gcaagctcaa tgtgcagaag	1200
agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac	1260
caccatactg agaagagcct ctcccactct cctggtaa at ga	1302

<210> 10
<211> 433
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Ab-A 重鏈(無信號)

<400> 10

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

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

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

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

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Met Asp Leu Lys Met Thr
65 70 75 80

Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Trp
85 90 95

Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
100 105 110

Lys Gly Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr

I689517

115	120	125
Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu		
130	135	140
Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His		
145	150	155
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser		
165	170	175
Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn		
180	185	190
Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro		
195	200	205
Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser		
210	215	220
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr		
225	230	235
Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp		
245	250	255
Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr		
260	265	270
Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser		
275	280	285
Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		

290	295	300	
Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys			
305	310	315	320
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr			
	325	330	335
Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr			
	340	345	350
Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln			
	355	360	365
Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met			
	370	375	380
Asn Thr Asn Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys			
385	390	395	400
Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu			
	405	410	415
Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly			
	420	425	430

Lys

<210> 11
<211> 390
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗體

<220>
<221> misc_feature
<223> Ab-1 輕鏈可變區(有信號)

<400> 11
atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgctc aagttctgac ccagagtcca agcagtctct ccgccagcgt aggcgatcgt 120

gtgactatta cctgtcaatc tagtcagagc gtgtatgata acaattggct ggcgtggtag 180

cagcaaaaac cgggcaaagc cccgaagctg ctcatctatg acgcgtccga tctggctagc 240

ggtgtgccaa gccgtttcag tggcagtggc agcgggtactg actttaccct cacaatttcg 300

tctctccagc cggaagattt cgccacttac tattgtcaag gtgcttacia cgatgtgatt 360

tatgccttcg gtcagggcac taaagtagaa 390

<210> 12
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Ab-1 輕鏈可變區(有信號)

<400> 12

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

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

202530

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

354045

Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

505560

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser

65707580

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

859095

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

100105110

Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys

115120125

Val Glu Ile Lys Arg

130

<210>13

<211>393

<212>DNA

<213>人工序列

<220>

<223>人源化抗體

<220>

<221>misc_feature

<223>Ab-1 重鏈可變區(有信號)

<400> 13
atggagactg ggctgcgctg gcttcctctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccactgtgag 60

gtgcagctgt tggagtctgg aggcgggctt gtccagcctg gagggagcct gcgtctctct 120

tgtgcagcaa gcggcttcag cttatcctct tactggatga attgggtgcg gcaggcacct 180

gggaagggcc tggagtgggt gggcaccatt gattccggag gccgtacaga ctacgcgtct 240

tgggcaaagg gccgtttcac cattccccgc gacaactcca aaaataccat gtacctccag 300

atgaactctc tccgcgcaga ggacacagca cgttattact gtgcacgcaa ctggaatctg 360

tggggtcaag gtactcttgt aacagtctcg agc 393

<210> 14
<211> 131
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗體

<400> 14

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Asn Trp Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser
130

<210> 15
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-B LCDR1

<400> 15

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Val Asp
1 5 10

<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-B LCDR2

<400> 16

Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe
1 5

<210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR3

<400> 17

Gln Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 18
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-B HCDR1

<400> 18

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly
1 5

<210> 19
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-B HCDR2

<400> 19

His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210>	20
<211>	14
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> Ab-B HCDR3

<400>	20
-------	----

Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210>	21
<211>	642
<212>	DNA
<213>	小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<223> Ab-B 輕鏈(無信號)

<400> 21

caaattgttc tcaccagtc tccaacaatc gtgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

ctaatctgca gtgccagttc aagtgtgaagt ttctgggact gggtccagca gaagccaggc 120

acttctccca aacgctggat ttacagaaca tccaacctgg gttttggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggcgg gtggatctgg gacctctcac tctctcaca tcagccgaat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcaaagg agtacttacc caccacggt cggtgctggg 300

accaagctgg aactgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360

agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420

aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480

agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg

accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600

acttcacca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642

<210> 22
<211> 213
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Ab-B 輕鏈(無信號)

<400> 22

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

Glu Lys Val Thr Leu Ile Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Val
20 25 30

Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser His Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
100 105 110

Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
130 135 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
145 150 155 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
180 185 190

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 23
<211> 1350
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<223> Ab-B 重鏈(無信號)

<400> 23
caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtcgt 60

acttgttctt tctctgggtt ttactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120

cacccatcag ggaagaatct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgtcaagcgc 180

tataaccag tcctgaagag ccgactgact atctccaagg atacctcaa cagccaggta	240
ttctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaata	300
gaggactttg attacgacga ggagtattat gctatggact actgggggtca aggaacctca	360
gtcatcgtct cctcagccaa aacgacaccc ccatctgtct atccactggc ccctggatct	420
gctgccccaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta ttccctgag	480
ccagtacag tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac ctccccagct	540
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtccctc cagcacctgg	600
cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccgggcca gcagcaccaa ggtggacaag	660
aaaattgtgc ccagggaftg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca	720
tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag	780
gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt	840
gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc	900
actttccgct cagtcagtga acttcccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag	960
ttcaaatgca gggtaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa	1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacagggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg	1080
gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttcctga agacattact	1140
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg	1200
gacacagatg gctcttactt cgtctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag	1260
gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag	1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaatga	1350

<210> 24
<211> 449

<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Ab-B 重鏈(無信號)

<400> 24

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg His Pro Ser Gly Lys Asn Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val
50 55 60

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

Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr Tyr Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ile Val Ser Ser Ala Lys Thr
115 120 125

Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
130 135 140

Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu			
145	150	155	160
Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His			
	165	170	175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser			
	180	185	190
Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn			
	195	200	205
Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro			
	210	215	220
Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser			
	225	230	235
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr			
	245	250	255
Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp			
	260	265	270
Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr			
	275	280	285
Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser			
	290	295	300
Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
	305	310	315
			320

Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
370 375 380

Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
385 390 395 400

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
405 410 415

Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
420 425 430

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

- <210> 25
- <211> 15
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>

<223> Ab-C LCDR1

<400> 25

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn
1 5 10 15

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-C LCDR2

<400> 26

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 27

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-C LCDR3

<400> 27

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr
1 5

<210> 28

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-C HCDR1

<400> 28

Asp Cys Tyr Met Asn
1 5

<210> 29

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-C HCDR2

<400> 29

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

Gly

<210> 30

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-C HCDR3

<400> 30

Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp Asp Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 31

<211> 657

<212> DNA

<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<223> Ab-C 輕鏈(無信號)

<400> 31
gacattgtgc tgaccaate tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc 60

atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttatat gaactggtag 120

cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatcaa tctagaatct 180

gggatcccag ccaggtttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatgc tgtaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgtgcacc aactgtatcc 360

atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420

aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480

aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540

agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600

actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 657

<210> 32
<211> 218
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Ab-C 輕鏈(無信號)

<400> 32

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

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

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
115 120 125

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
145 150 155 160

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
180 185 190

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
195 200 205

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215

<210> 33
<211> 1350
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<223> Ab-C 重鏈(無信號)

<400> 33
gaggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctgggacttc agtgaagatg 60

tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactgctaca tgaactgggt gaagcagagc 120

catgggaaga gccttgaatg gattggagat attaatcctt tcaacggtgg tactacctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca acagcctgac atctgacgac tctgcagtct attactgtgc aagatcccat 300

tattacttcg atggtagagt cccttgggat gctatggact actgggggtca aggaacctca 360

gtcaccgtct cctcagccaa aacgacaccc ccatctgtct atccactggc ccctggatct 420

gctgccccaa ctaactccat ggtgacctg ggatgcctgg tcaagggcta ttccctgag 480

ccagtgcagc tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac ctcccagct 540

gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600

cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccgggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660

aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtcce agaagtatca 720

tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780

gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt 840

gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900

actttccgct cagtcagtga acttcccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960

ttcaaatgca ggggtcaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080

gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttcctga agacattact 1140

gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg 1200

gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260

gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320

aagagcctct cccactctcc tggtaaatga 1350

<210> 34
<211> 449
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Ab-C 重鏈(無信號)

<400> 34

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

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

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp Asp Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr
115 120 125

Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
130 135 140

Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
195 200 205

Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
210 215 220

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
405 410 415

Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
420 425 430

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 35
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-D LCDR1

<400> 35

Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn
1 5 10

<210> 36
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-D LCDR2

<400> 36

Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp
1 5

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-D LCDR3

<400> 37

Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 38
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-D HCDR1

<400> 38

Asp His Tyr Met Ser
1 5

<210> 39
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-D HCDR2

<400> 39

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

Gly

<210> 40
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-D HCDR3

<400> 40

Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 41
<211> 645
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 41
gatgtccaga tgattcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctttgggaga catagtcacc 60

atgacttgcc aggcaagtca gggcactagc attaatttaa actggtttca gcaaaaacca 120

gggaaggctc ctaagctcct gatctatggt tcaagcaact tggaagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtagata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctggaggat 240

gaagatctgg caacttatTT ctgtctacaa catagttatc tcccgTacac gtTcgagggg 300

gggaccaagc tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctTcccacca 360

tccagtgagc agttaacatc tggaggTgcc TcagTcgtgt gctTcttgaa caactTctac 420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa TggcgTcctg 480

aacagTtgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcag 540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 42
<211> 214
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 42

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

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

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

Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

I689517

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210>	43
<211>	1332
<212>	DNA
<213>	小家鼠

<400>	43	
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgacgc ctggggcttc agtgaagata		60
tcttgaagg ctctggata cacattcact gaccactaca tgagctgggt gaagcagagt		120
catggaaaaa gccttgagtg gattggagat attaatccct attctgggtga aactacctac		180
aaccagaagt tcaagggcac ggccacattg actgtagaca agtcttcag tatagcctac		240
atggagatec gcggcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatgat		300
tacgacgcct ctccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc		360
aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gcccttggat ctgctgccca aactaactcc		420
atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc tatttccctg agccagtgac agtgacctgg		480

aactctggat ccctgtccag cgggtgtgcac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc	540
tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc	600
tgcaacgttg cccacccggc cagcagcacc aaggtggaca agaaaattgt gcccagggat	660
tgtggttgta agccttgc atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc	720
ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttgtgta	780
gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggg ttgtagatga tgtggagggtg	840
cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt	900
gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaa atg cagggtcaac	960
agtccagctt tccctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag	1020
gctccacagg tgtacaccat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt	1080
ctgacctgca tgataacaga cttcttcctt gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat	1140
gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac	1200
ttcatctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc	1260
tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct	1320
cctggtaaat ga	1332

<210> 44
<211> 443
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 44

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

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

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

Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys
210 215 220

Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser
260 265 270

Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg
275 280 285

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

Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn
305 310 315 320

Ser Pro Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
325 330 335

Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu
340 345 350

Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe
355 360 365

Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala
370 375 380

I689517

Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr
385 390 395 400

Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly
405 410 415

Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His
420 425 430

Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440

<210>	45
<211>	11
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> Ab-2 LCDR1

<400> 45

Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210>	46
<211>	7
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> Ab-2 LCDR2

<400> 46

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-3 LCDR3

<400> 47

Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 48
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-2 HCDR1

<400> 48

Asp Tyr Phe Ile His
1 5

<210> 49
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-2 HCDR2

<400> 49

Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 50
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-2 HCDR3

<400> 50

Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 51
<211> 642
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<223> Ab-2 輕鏈(無信號)

<400> 51
caaattgttc tctcccagtc tccagcaatc ctgtctacat ctccagggga gaaggtcaca 60

atgacttgca gggccagctc aagtgtatat tacatgcact ggtaccagca gaagccagga 120

tcctccccc aaccctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctgttcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcaccagagt ggaggctgaa 240

gatgctgcca ctattactg ccagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360

agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420

aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480

agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540

accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600

acttcacca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642

<210> 52

<211> 213

<212> PRT

<213> 小家鼠

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Ab-2 輕鏈(無信號)

<400> 52

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Thr Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
100 105 110

Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
130 135 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
145 150 155 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
180 185 190

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 53
<211> 1338
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<223> Ab-2 重鏈(無信號)

<400> 53
gagggttcagg tgcagcagtc tgggccagaa cttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg 60

tcctgcacag cttctggctt caacattaaa gactacttta tacactgggt gaagcagagg	120
cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg ctgatactg aggatgggtga aagtgattat	180
gccccgaagt tccaggacaa ggccattatg acagcagaca catcatcaa cacagcctat	240
cttcagctca gaagcctgac atctgaggac actgccatct attattgtga gagagaggac	300
tacgatggta cctacacctt ttctcttac tggggccaag ggactctggt cactgtctct	360
gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccaactggccc ctggatctgc tgcccaaact	420
aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggtatt tcctgagcc agtgacagtg	480
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct	540
gacctctaca ctctgagcag ctcatgtact gtccctcca gcacctggcc cagcgagacc	600
gtcacctgca acgttgccca ccgggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc	660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcac	720
ttcccccaa agcccaagga tgtgtcacc attactctga ctctaaggt cacgtgtgtt	780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagtcca gctggtttgt agatgatgtg	840
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac ttccgctca	900
gtcagtgaac ttccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg	960
gtcaacagtg cagctttccc tgccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga	1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa	1080
gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag	1140
tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc	1200
tcctacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact	1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gacctctcc	1320
cactctcctg gtaaatga	1338

<210> 54
<211> 445
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Ab-2 重鏈(無信號)

<400> 54

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

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

Phe Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Lys Ala Ile Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

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

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
130 135 140

Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

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

Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
195 200 205

Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
210 215 220

Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
275 280 285

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

Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
305 310 315 320

Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
340 345 350

Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
355 360 365

Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
385 390 395 400

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
405 410 415

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
420 425 430

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 55
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-3 和 Ab-15 LCDR1

<400> 55

Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His
1 5 10

<210> 56

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-3 和 Ab-15 LCDR2

<400> 56

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 57

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-3 和 Ab-15 LCDR3

<400> 57

Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 58

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-3 和 Ab-15 HCDR1

<400> 58

Asp Phe Tyr Leu His
1 5

<210> 59

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-3 和 Ab-15 HCDR2

<400> 59

Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 60

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-3 和 Ab-15 HCDR3

<400> 60

Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 61

<211> 648

<212> DNA

<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<223> Ab-3 輕鏈

<400> 61
gaaattgtgc tcaccagtc tccagcactc atggctgcat ctccggggga gaagtcacc 60

atcacctgca gtgtcagttc aactataagt tccaaccact tgcactgggtt ccagcagaag 120

tcagacacct cccccaacc ctggatttat ggcacatcca acctggcttc tggagtcctt 180

gttcgcttca gtggcagtgg atctgggacc tcttattctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaggatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttaccact cagttcggc 300

gctgggacca agctggagct gagacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttcca 360

ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 420

taccctaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 480

ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccttc 540

acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 600

acatcaactt cacccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 648

<210> 62
<211> 215
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Ab-3 輕鏈(無信號)

<400> 62

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

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn
20 25 30

His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Asp Thr Ser Pro Lys Pro Trp
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

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

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg Arg Ala Asp Ala
100 105 110

Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser
115 120 125

Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp
130 135 140

Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val
145 150 155 160

Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser
180 185 190

Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215

<210> 63
<211> 1350
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<223> Ab-3 重鏈

<400> 63
gagggtcagc tgcagcagtc tggggctgaa cttgtgaggc caggggcctt agtcaagttg 60

tcctgcacag cttctgactt caacattaaa gactctatc tacactggat gaggcagcgg 120

cctgaacagg gcctggactg gattggaagg attgatcctg agaatgggtga tactttatat 180

gacccgaagt tccaggacaa ggccactctt acaacagaca catcctccaa cacagcctac 240

ctgcagctca gcggcctgac atctgagacc actgccgtct attactgttc tagagaggcg 300

gattatttcc acgatgggtac ctctactgg tacttcgatg tctggggcgc agggaccaca 360

atcacgtct cctcagccaa aacgacaccc ccactgtct atccactggc ccctggatct 420

gctgcccaaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta ttccctgag 480
.
ccagtgcag tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac ctccccagct 540
.
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtccctc cagcacctgg 600

cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660

aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720

tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780

gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt 840

gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900

actttccgct cagtcagtga acttcccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960

ttcaaatagca gggtaaacag tgcagcttcc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc caccctccaa ggagcagatg 1080

gccaaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttcctga agacattact 1140

gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg 1200

gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260

gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320

aagagcctct cccactctcc tggtaaatga 1350

<210> 64

<211> 449

<212> PRT

<213> 小家鼠

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Ab-3 重鏈(無信號)

<400> 64

Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Arg	Pro	Gly	Ala	.
1			5							10				15		.
																.
Leu	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Thr	Ala	Ser	Asp	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Phe	
			20						25					30		
Tyr	Leu	His	Trp	Met	Arg	Gln	Arg	Pro	Glu	Gln	Gly	Leu	Asp	Trp	Ile	
		35				40						45				

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

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

Ser Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
100 105 110

Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Ile Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr
115 120 125

Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
130 135 140

Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
195 200 205

Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
210 215 220

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

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
405 410 415

Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
420 425 430

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

- <210> 65
- <211> 324
- <212> DNA
- <213> 小家鼠

- <220>
- <221> misc_feature
- <223> Ab-15 輕鏈可變區

<400> 65
gacatccaga tgaccagtc tccatctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca 60

ataacatgca gcgtatcatc aactatatca tcaaatcatc ttcaitgggt ccaacagaaa 120

cccggaag cacctaaatc acttatatac ggcacatcaa atctcgcatc aggcgttcct 180
- tcaagatttt caggctctgg ctcaggcacc gactttactc ttacaatate ctccctcaa 240
- cccgaagact tcgcaacctt ttactgtcaa caatggctct catatccact cacatttggc 300

ggcggcacia aagtagaaat taaa 324

- <210> 66
- <211> 108

<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Ab-15 輕鏈可變區

<400> 66

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn
20 25 30

His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu
35 40 45

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

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

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

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

<210> 67
<211> 375
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<223> Ab-15 重鏈可變區

<400> 67
gaggtgcagc tggcgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tctgcaagg cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatggatga tactttatat 180

gacccgaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg 300

gattatttcc acgatggtag ctcctactgg tacttcgatg tctggggccg tggcaccctg 360

gtcaccgtct ctagt 375

<210> 68
<211> 125
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Ab-15 重鏈可變區

<400> 68

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
20 25 30
.

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

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
100 105 110

Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 69
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗體

<220>
<221> misc_feature
<223> Ab-15 輕鏈

<400> 69
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca 60

ataacatgca gcgtatcatc aactatatca tcaaateatc ttattgggtt ccaacagaaa 120

cccggaag cacctaaatc acttatatac ggcacatcaa atctcgcatc aggcgttcct 180

tcaagatttt caggctctgg ctcaggcacc gactttactc ttacaatate ctccctcaa 240

cccgaagact tcgcaaccta ttactgtcaa caatggctct catatccact cacatttggc 300

ggcggcacia aagtagaaat taaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccttg 540

acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacagggggag agtgt 645

<210> 70

<211> 215

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化抗體序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Ab-15 輕鏈

<400> 70

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn

20 25 30

His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

- 60 -

<220>
<223> 人源化抗體

<220>
<221> misc_feature
<223> Ab-15 重鏈

<400> 71	
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
tcctgcaagg ctctgactt caacattaaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatggatga tactttatat	180
gacccgaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac	240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg	300
gattatttcc acgatggtag ctctactgg tacttcgatg tctggggccg tggcaccctg	360
gtcaccgtct ctagtgcctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc gccctgctcc	420
aggagcacct ccgagagcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta ctccccgaa	480
ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgct ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccagct	540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac	600
ttcggcaccc agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac	660
aagacagttg agcgcaaatg ttgtgtcgag tgcccaccgt gcccagcacc acctgtggca	720
ggaccgtcag tcttctcttt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctccgggacc	780
cctgaggcca cgtgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac	840
tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccacggga ggagcagttc	900
aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcctc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc	960
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa ggccctccag ccccatcga gaaaaccatc	1020

tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta ccccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacacctccc 1200

atgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 72

<211> 451

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化抗體序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Ab-15 重鏈

<400> 72

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 73
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-4 和 Ab-5 LCDR1

<400> 73

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

<210> 74
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-4 和 Ab-5 LCDR2

<400> 74

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

<210> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-4 和 Ab-5 LCDR3

<400> 75

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 76
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-4 和 Ab-5 HCDR1

<400> 76

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 77
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-4 和 Ab-5 HCDR2

<400> 77

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

Gly

<210> 78
<211> 14

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR3

<400> 78

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 79
<211> 645
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<223> Ab-4 輕鏈

<400> 79

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc	60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca	120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca	180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa	240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg	300
gggaccaagc tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca	360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gttcttgaa caactctac	420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg	480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg	540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca	600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag	645

<210> 80
<211> 214
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Ab-4 輕鏈

<400> 80

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 81
<211> 1344
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<223> Ab-4 重鏈

<400> 81
gagggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg ctcttgata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120

caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc	300
tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc	360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc	420
caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg	480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg	540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc	600
gagaccgtca cctgcaacgt tggccacccg gccagcagca ccaagggtgga caagaaaatt	660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc	720
tteatcttec ccccaaagcc caaggatgtg ctaccattt ctctgactec taaggtcacg	780
tgtgttgagg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat	840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggagg agcagttcaa cagcactttc	900
cgctcagtca gtgaacttc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa	960
tgcagggtca acagtgcagc ttccctgcc cccatcgaga aaacctctc caaaaccaaa	1020
ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag	1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag	1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca	1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga	1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggccctgcaca accaccatac tgagaagagc	1320
ctctcccact ctcttggtaa atga	1344

<210> 82
<211> 447
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Ab-4 重鏈

<400> 82

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

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
115 120 125

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
130 135 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
195 200 205

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
210 215 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
245 250 255

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
340 345 350

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
355 360 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

- <210> 83
- <211> 321
- <212> DNA
- <213> 小家鼠

- <220>
- <221> misc_feature
- <223> Ab-5 輕鏈可變區

<400> 83
gacatccaga tgaccagtc tccatctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc 60

ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc120

ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tecttccgg cgttccatca180

cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttctc cctccaacca240

gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tcccatacac attcggcggc300

ggcacaaaag ttgaaattaa a321

<210> 84

<211> 107

<212> PRT

<213> 小家鼠

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Ab-5 輕鏈可變區

<400> 84

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

151051

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

202530

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

354045

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

505560

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

65707580

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

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

<210> 85
<211> 369
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<223> Ab-5 重鏈可變區

<400> 85
gagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgftaaagtt 60

tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg 120

ccaggacaag gattggaatg gatgggcgaa attaacccta atagtggagg agcaggctac 180

aatcaaaaat tcaaagggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat 240

atggaactgc gatcacttag aagecgacgat acagctgtat actattgcgc acgacttggg 300

tatgatgata tatatgatga ctggtatttc gatgtttggg gccagggaac aacagttacc 360

gtctctagt 369

<210> 86
<211> 123
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Ab-5 重鏈可變區

<400> 86

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

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

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

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

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

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

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

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

- <210> 87 .
- <211> 642 .
- <212> DNA .
- <213> 人工序列 .

<220>
<223> 人源化抗體

<220>

<221> misc_feature
<223> Ab-5 輕鏈

<400> 87
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc 60

ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc 120

ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tectctccgg cgttccatca 180

cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttcctc cctccaacca 240

gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tccatacac attcggcggc 300

ggcacaaaag ttgaaattaa acgtacgggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 88
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Ab-5 輕鏈

<400> 88

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 89
<211> 1347
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗體

<220>
<221> misc_feature
<223> Ab-5 重鏈

<400> 89
gagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgttaaagtt 60

tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg 120

ccaggacaag gattggaatg gatgggcgaa attaacccta atagtggagg agcaggctac 180

aatcaaaaat tcaaagggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat 240

atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgcgc acgacttggg 300

tatgatgata tatatgatga ctggtatttc gatgtttggg gccagggaac aacagttacc 360

gtctctagtg cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcgccttg ctccaggagc 420

acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acgggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc 600

accagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca	660
gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgcccag caccacctgt ggcaggaccg	720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag	780
gtcacgtgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccccg aggtccagtt caactggtac	840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccac gggaggagca gttcaacagc	900
acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag	960
tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccagccccca tcagaaaaac catctccaaa	1020
accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg	1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc	1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tcccatgctg	1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag	1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag	1320
aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa	1347

<210> 90
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Ab-5 重鏈

<400> 90

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

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

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

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
210 215 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

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

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

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

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 91
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-6 LCDR1

<400> 91

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

<210> 92
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-6 LCDR2

<400> 92

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

<210> 93
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-6 LCDR3

<400> 93

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 94
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-6 HCDR1

<400> 94

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 95
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-6 HCDR2

<400> 95

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

Gly

<210> 96
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-6 HCDR3

<400> 96

Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 97
<211> 645
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<223> Ab-6 輕鏈

<400> 97
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actgggttca gcagaaacca 120

gatggaactc ttaaactcct gatcttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcgggggg 300

gggaccaagc tggaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 98

<211> 214

<212> PRT

<213> 小家鼠

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Ab-6 輕鏈

<400> 98

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Leu Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Phe Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 99
<211> 1344
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>		
<221> misc_feature		
<223> Ab-6 重鏈		
<400> 99		
gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60	
tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaaacagaac	120	
caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaaticta acagtgggtg tagtggctac	180	
aaccaaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcttcag cacagcctac	240	
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattggtc	300	
tacgatggca gctacgagga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc	360	
gtctctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc	420	
caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtaagg gctattccc tgagccagt	480	
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtc acacctccc agctgtcctg	540	
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc	600	
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt	660	
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc	720	
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg	780	
tgtgttgagg tagacatcag caaggatgat cccgagggtc agttcagctg gttttagat	840	
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggagg agcagttcaa cagcacttcc	900	-
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa	960	-
tgcagggtca acagtgcagc ttccctgcc cccatcgaga aaacctctc caaaaccaa	1020	
ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag	1080	
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag	1140	

tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctcccact ctcttggtaa atga 1344

<210> 100
<211> 447
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Ab-6 重鏈

<400> 100

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

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
115 120 125

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
130 135 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
195 200 205

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
210 215 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
245 250 255

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
340 345 350

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
355 360 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-7 LCDR1

<400> 101

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

<210> 102
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-7 LCDR2

<400> 102

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-7 LCDR3

<400> 103

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 104
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-7 HCDR1

<400> 104

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 105
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-7 HCDR2

<400> 105

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

Gly

<210> 106
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-7 HCDR3

<400> 106

Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 107
<211> 642
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<223> Ab-7 輕鏈

<400> 107
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atctgttgca gggcaagtca ggtcattacc aattatttat actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactt ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180

agggtcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 240

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca 360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

<210> 108
<211> 214
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE

<223> Ab-7 輕鏈

<400> 108

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

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

Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 109
<211> 1341
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<223> Ab-7 重鏈

<400> 109
gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg ctcttgata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac 120

caaggaaaga gcctagaatg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180

aaccagcagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag gacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300

tacgttggtg attacgagga ctggtacttc gatgtctggg gcgcaggggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420

caaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480

acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540

cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc	600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaagggtgga caagaaaatt	660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc	720
ttcattcttc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg	780
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat	840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc	900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa	960
tgcagggtca acagtgcagc ttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa	1020
ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag	1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag	1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca	1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga	1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctctgcaca accaccatac tgagaagagc	1320
ctctcccact ctcttggtaa a	1341

<210> 110
<211> 447
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Ab-7 重鏈

<400> 110

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

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

Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
115 120 125

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
130 135 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
195 200 205

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
210 215 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
245 250 255

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
340 345 350

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
355 360 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 111
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-8 LCDR1

<400> 111

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

<210> 112
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-8 LCDR2

<400> 112

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

<210> 113

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-8 LCDR3

<400> 113

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 114

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-8 HCDR1

<400> 114

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 115

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-8 HCDR2

<400> 115

I689517

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

Gly

<210>	116
<211>	14
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> Ab-8 HCDR3

<400> 116

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210>	117
<211>	645
<212>	DNA
<213>	小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<223> Ab-8 輕鏈

<400> 117

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc	60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca	120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca	180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa	240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttcggaggg	300
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca	360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 118
<211> 214
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Ab-8 輕鏈

<400> 118

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 119
<211> 1344
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature

<223> Ab-8 重鏈

<400> 119

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac	120
caaggaaaga ccctagactg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac	180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac	240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc	300
tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg ggcagggac cacggtcacc	360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc	420
caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg	480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg	540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc	600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt	660
gtgcccaggg attgtggttg taagcctgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgc	720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg	780
tgtgtgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat	840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc	900
cgctcagtea gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa	960
tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa	1020
ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag	1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag	1140
tggcagtgga atgggcagcc ageggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca	1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga	1260

aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320

ctctcccact ctcttggtaa atga 1344

<210> 120
<211> 447
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Ab-8 重鏈

<400> 120

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

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Asp Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
115 120 125

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
130 135 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
195 200 205

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
210 215 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
245 250 255

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
340 345 350

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
355 360 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 121
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-9 LCDR1

<400> 121

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

<210> 122
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-9 LCDR2

<400> 122

Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser
1 5

<210> 123
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-9 LCDR3

<400> 123

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 124
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-9 HCDR1

<400> 124

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 125
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-9 HCDR2

<400> 125

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

Gly

<210> 126
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-9 HCDR3

<400> 126

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 127
<211> 642

<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 127
gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc 60

atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 240

gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttctggaggg 300

gggaccaagg tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

<210> 128
<211> 214
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 128

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

.

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210>	129	
<211>	1350	
<212>	DNA	
<213>	小家鼠	
<400>	129	
	gaggteccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctgggacttc agtgaagatg	60
	tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagacc	120
	caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac	180
	aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac	240
	atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaaattgggc	300
	tacgatgata tctacgacga ctggtatttc gatgtctggg gcgcagggaac cacggtcacc	360
	gtctcctcag ccaaacaac agccccatcg gtctatccac tgccccctgt gtgtggagat	420
	acaactggct cctcggtgac tctaggatgc ctggtcaagg gttatttccc tgagccagtg	480
	acctgacct ggaactctgg atccctgtcc agtgatgtgc acaccttccc agctctcctg	540
	cagtctggcc tctacacct cagcagctca gtgactgtaa ccacctggcc cagccagacc	600
	atcacctgca atgtggccca cccggcaagc agcaccaaag tggacaagaa aattgagccc	660
	agagggctcc caacacataa accctgtcct ccatgccag ctctaacct cttgggtgga	720
	ccatccgtct tcatttccc tcaaagatc aaggatgtac tcatgatctc cctgagcccc	780
	atggtcacgt gtgtgggtgg ggatgtgagc gaggatgacc cagatgtcca tgcagctgg	840
	ttcgtgaaca acgtggaagt acacacagct cagacacaaa cccatagaga ggattacaac	900
	agtactatcc gggtggtcag tgccctcccc atccagcacc aggactggat gagtggcaag	960
	gagttcaaat gcaagggtcaa caacaaagcc ctcccagcgc ccatcgagag aaccatctca	1020
	aaacccaaag ggccagtaag agctccacag gtatatgtct tgcctccacc agaagaagag	1080

atgactaaga aacaggtcac tctgacctgc atgacacag acttcatgcc tgaagacatt1140

tacgtggagt ggaccaacaa cgggcaaaca gagctaaact acaagaacac tgaaccagtc1200

ctggactctg atggttctta cttcatttac agcaagctga gaggggaaaa gaagaactgg1260

gtggaaagaa atagctactc ctgttcagtg gtccacgagg gtctgcacaa tcaccacacg1320

actaagagct tctcccggac tccgggtaaa1350

<210>130

<211>450

<212>PRT

<213>小家鼠

<400>130

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Thr

151015

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

202530

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile

354045

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

505560

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr

65707580

.

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

859095

Ala Lys Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val

100105110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala			
115	120	125	
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser			
130	135	140	
Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val			
145	150	155	160
Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Asp Val His Thr Phe			
165	170	175	
Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr			
180	185	190	
Val Thr Thr Trp Pro Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro			
195	200	205	
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Ser Pro			
210	215	220	
Thr His Lys Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly			
225	230	235	240
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile			
245	250	255	
Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp			
260	265	270	
Asp Pro Asp Val His Val Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His			
275	280	285	

Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Ile Arg
290 295 300

Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys
305 310 315 320

Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu
355 360 365

Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp
370 375 380

Thr Asn Asn Gly Gln Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu
405 410 415

Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His
420 425 430

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 131
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-10 LCDR1

<400> 131

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

<210> 132
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-10 LCDR2

<400> 132

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

<210> 133
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-10 LCDR3

<400> 133

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 134
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-10 HCDR1

<400> 134

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 135
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-10 HCDR2

<400> 135

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

Gly

<210> 136
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-10 HCDR3

<400> 136

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

.
<210> 137
<211> 645
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 137
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 60

atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactt taaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 240

gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg 300

gggaccaaac tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctteccacta 360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcagc 540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

.
<210> 138
<211> 214
<212> PRT
<213> 小家鼠

.
<400> 138

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Leu Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 139
<211> 1344
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 139	
gagggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac	120
caaggaaaga ccctagaatg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac	180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtctccac cacagcctac	240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc	300
tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc	360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc	420
caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg	480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtc acaccttccc agctgtcctg	540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc	600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt	660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc	720
ttcatcttec ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggteacg	780
tgtgtgtg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat	840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa cccggggagg agcagttcaa cagcactttc	900
cgctcagtca gtgaacttc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa	960

tgcagggcca acagtgcagc ttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
 ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctcttggtaa atga 1344

<210> 140
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 140

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

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
115 120 125

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
130 135 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
195 200 205

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
210 215 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
245 250 255

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
340 345 350

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
355 360 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 141
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-11 和 Ab-16 LCDR1

<400> 141

Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His
1 5 10

<210> 142
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-11 和 Ab-16 LCDR2

<400> 142

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 143
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-11 和 Ab-16 LCDR3

<400> 143

Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 144
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-11 和 Ab-16 HCDR1

<400> 144

Asp Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 145
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-11 和 Ab-16 HCDR2

<400> 145

Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe Pro
1 5 10 15

Gly

<210> 146
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-11 和 Ab-16 HCDR3

<400> 146

Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 147
<211> 642
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 147

caaattgttc tctcccagtc tccagcattc ctgtctgtat ctccagggga taaggtcaca	60
atgacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtttcagca gaagccagga	120
tctccccca gatcctggat ttatgccaca tccaacctgg ctctggagt ccctggtcgc	180
ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacia tcagcagagt ggaggctgag	240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggtgctggg	300
accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc	360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacia cttctacccc	420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac	480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg	540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca	600
acttcaccca ttgtcaagag ctccaacagg aatgagtgtt ag	642

<210> 148
<211> 213
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 148

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

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

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Ser Trp Ile Tyr
35 40 45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
100 105 110

Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
130 135 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
145 150 155 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
180 185 190

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 149
<211> 1338
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 149	
gaagttcagc tgcaacagtc tggggcagac cttgtgcagc caggggcctc agtcaaggtg	60
tcctgcacag cttctggctt cgacattaag gactactata tacactggat gaaacagagg	120
cctgaccagg gcctggagtg gattggaagg gttgatcctg acaatgggtga gactgaattt	180
gccccgaagt tcccgggcaa ggccactttt acaacagaca catcctccaa cacagcctac	240
ctacaactca gaggcctgac atctgaggac actgccatct attactgttg gagagaagac	300
tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt cactgtctct	360
gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact	420
aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggtatt tcctgagcc agtgacagtg	480
acctggaact ctggatcct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct	540
gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtccccteca gcacctggcc cagcgagacc	600
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc	660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcac	720
ttcccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctctaaggt cacgtgtgtt	780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg	840
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac ttccgctca	900
gtcagtgaac ttccatcat gcaccaggac tggtcaatg gcaaggagtt caaatgcagg	960

gtcaacagtg cagcttccc tgcccccac gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020

ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080

gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttcctgaag acattactgt ggagtggcag 1140

tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200

tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1260

tteacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa ggcctctcc 1320

cactctctg gtaaatga 1338

<210> 150

<211> 445

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 150

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe

50 55 60

Pro Gly Lys Ala Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

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

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
130 135 140

Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

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

Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
195 200 205

Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
210 215 220

Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
275 280 285

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

Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
305 310 315 320

Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
340 345 350

Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
355 360 365

Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
385 390 395 400

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
405 410 415

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
420 425 430

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 151

<211> 318

<212> DNA

<213> 小家鼠

<400> 151

gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc60

atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg120

aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctgggggt cccatcaagg180

ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcacia tcagcagcct gcagcctgaa240

gattttgcaa cttattactg tcagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggcggaggg300

accaaggtgg agatcaaa318

<210> 152

<211> 106

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 152

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly15

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile30

30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr45

45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser60

60

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

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

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

<210>	153
<211>	363
<212>	DNA
<213>	小家鼠

<400> 153

gaggtgcagc tggcgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

ttctgcaagg ctctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagt gatacgaagg gttgatcctg acaatggtga gactgaattt 180

gccccgaagt tcccgggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300

tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt caccgtctct 360

agt

<210>	154
<211>	121
<212>	PRT
<213>	小家鼠

<400> 154

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 155
<211> 639
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗體序列

<400> 155
gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120

aaagcccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctgggggt cccatcaagg 180

ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcacia tcagcagcct gcagcctgaa 240

gatfttgcaa cttattactg tcagcagtg agtagtgacc cactcacgtt cggcggaggg 300
accaaggtgg agatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcattt cccgccatct 360
gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420
agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgcctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcacca tcagggcctg 600
agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 156
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗體序列

<400> 156

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

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

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

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

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 157
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化抗體序列

<400> 157

gaggtgcagc tggcgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
tcctgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatcggaagg gttgatcctg acaatgggtga gactgaattt	180
gccccgaagt tcccgggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac	240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac	300
tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt caccgtctct	360
agtgcccca ccaagggccc atcggcttc cccctggcgc cctgtccag gagcacctcc	420
gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg	480
tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc	540
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcacccag	600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag	660
cgcaaagtgt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc	720
ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg	780
tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac	840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc	900
cgtgtgggtc gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag	960
tgcaaggctc ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaa	1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag	1080
aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag	1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc	1200
gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 158

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化抗體序列

<400> 158

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

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

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

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

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
210 215 220

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

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

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

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

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

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

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 159
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-12 LCDR1

<400> 159

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

<210> 160

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-12 LCDR2

<400> 160

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 161

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-12 LCDR3

<400> 161

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 162

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-12 HCDR1

<400> 162

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 163

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-12 HCDR2

<400> 163

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

Gly

<210> 164

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-12 HCDR3

<400> 164

Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 165

<211> 645

<212> DNA

<213> 小家鼠

<400> 165
gatctccaga tgacacagac tacttcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaagctcct gatctttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa 240

gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca 360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 166
<211> 214
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 166

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 167
<211> 1344
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 167	
gaggtccagt tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcttgcagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac	120
caaggaaaga gcctagagtg gataggagag attaatccta acagtgggtg ttctggttac	180
aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac	240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc	300
tactatggtg actacgagga ctggtatttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc	360
gtctcctctg ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc	420
caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggccaagg gctatttccc tgagccagtg	480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtc acaccttccc agctgtcctg	540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc	600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaagggtga caagaaaatt	660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc	720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg	780
tgtgttgagg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat	840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc	900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa	960
tgcagggtca acagtgcagc ttccctgcc cccatcgaga aaacctctc caaaaccaaa	1020
ggcagaccga aggetccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag	1080
gataaagtc gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag	1140

tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca

1200

gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga

1260

aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc

1320

ctctcccact ctcttggtaa atga

1344

<210> 168

<211> 447

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 168

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
115 120 125

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
130 135 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
195 200 205

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
210 215 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
245 250 255

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
340 345 350

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
355 360 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 169
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-13 和 Ab-14 LCDR1

<400> 169

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

<210> 170
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-13 和 Ab-14 LCDR2

<400> 170

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 171
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-13 和 Ab-14 LCDR3

<400> 171

Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr
1 5

<210> 172
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-13 和 Ab-14 HCDR1

<400> 172

Asp Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 173

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-13 和 Ab-14 HCDR2

<400> 173

Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 174

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-13 和 Ab-14 HCDR3

<400> 174

Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp
1 5 10

<210> 175

<211> 645

<212> DNA

<213> 小家鼠

<400> 175
cagattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gggccagctc aagtgttaact tccagttact tgaactggta ccagcagaag 120

ccaggatctt cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc aggagtcca 180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tettactctc tcacaatcag cagtgtggag 240

gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtatgatt tttcccatc gacgttcggg 300

ggaggcacca agctggaaat caagcgggct gatgctgcac caactgtatc catcttcca 360

ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 420

taccctaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 480

ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcacctc 540

acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 600

acatcaactt cacccatcgt caagagcttc aacaggaatg agtgt 645

<210> 176
<211> 215
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 176

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
65 70 75 80

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

Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala
100 105 110

Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser
115 120 125

Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp
130 135 140

Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val
145 150 155 160

Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser
180 185 190

Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215

<210> 177
<211> 1335
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 177	
gagggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcctgtaagg cttctggata cacattcaact gactactaca tgaactgggt gaagcagagc	120
catggagaga gccttgagtg gattggagat attaatcctt acaacgatga tactacctac	180
aaccacaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctcaa cacagcctac	240
atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagagacg	300
gccgttatta ctacgaatgc tatggactac tggggticaag gaacctcagt caccgtctcc	360
tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact	420
aactccatgg tgacctggg atgcctggtc aagggtatt tcctgagcc agtgacagtg	480
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct	540
gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtcccccca gcacctggcc cagcgagacc	600
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc	660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcate tgtcttcate	720
ttccccccaa agcccaagga tgtgtcacc attactctga ctctaaggt cacgtgtgtt	780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagtcca gctggtttgt agatgatgtg	840
gagggtgcaca cagctcagac gcaacccccg gaggagcagt tcaacagcac tticcgtca	900
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg	960
gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga	1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa	1080
gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag	1140

tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc1200

tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact1260

ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa ggcctctcc1320

cactctcctg gtaaa1335

<210> 178

<211> 445

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 178

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

151015

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

202530

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Glu Ser Leu Glu Trp Ile

354045

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe

505560

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65707580

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

859095

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100105110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
115 120 125

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
130 135 140

Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

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

Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
195 200 205

Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
210 215 220

Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
275 280 285

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

Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
305 310 315 320

Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
340 345 350

Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
355 360 365

Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
385 390 395 400

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
405 410 415

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
420 425 430

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 179
<211> 324
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 179
gacatccagc tgacccagag cccagcttc cttccgcat ccgttggtga ccgagtaaca 60

atcacatgcc ggcctcadc ttcagttaca tcttcttadc ttaattggta tcaacaaaaa 120

ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcatc aggagtccc 180

tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatadc atcaactcaa 240

ccagaagact tcgccactta ttactgcca caatacgatt ttttccaag cacattcgga 300

ggaggtacaa aagtagaaat caag 324

<210> 180
<211> 108
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 180

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

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

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
.

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

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

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

<210> 181
<211> 363
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 181
gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggt 60

agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120

cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac 180

aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcac aaccgcctat 240

atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300

gccgttatta ctactaacgc tatggattac tgggggtcaag gaaccactgt taccgtctct 360

agt 363

<210> 182
<211> 121
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 182

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 183
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗體序列

<400> 183
gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggt 60

agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120

cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaacccctt ataacgacga cactacatac 180

aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcac aaccgcctat 240

atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300

gccgttatta ctactaacgc tatggattac tggggteaag gaaccactgt taccgtctct 360

agt 363

<210> 184
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗體序列

<400> 184

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 185
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗體序列

<400> 185
gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggt 60

agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120

cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac 180

aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcac aaccgcctat 240

atggaacitt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300

gccgttatta ctactaacgc tatggattac tgggggtcaag gaaccactgt taccgtctct 360

agtgctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc	420
gagagcacag eggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg	480
tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc	540
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcacccag	600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag	660
cgcaaatggt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc	720
ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg	780
tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac	840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc	900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag	960
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa	1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag	1080
aaccaggtea gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag	1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc	1200
gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1320
ctctccctgt ctccgggtaa a	1341

- <210> 186
- <211> 447
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 人源化抗體序列

<400> 186

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

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

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

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

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 187
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-17 和 Ab-18 LCDR1

<400> 187

Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His
1 5 10

<210> 188
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-17 和 Ab-18 LCDR2

<400> 188

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 189
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR3

<400> 189

Gln Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr
1 5

<210> 190
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-17 和 Ab-18 HCDR1

<400> 190

Asp Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 191
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> Ab-17 和 Ab-18 HCDR2

<400> 191

Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 192

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 192

Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr
1 5 10

<210> 193

<211> 390

<212> DNA

<213> 小家鼠

<400> 193

atggattttc aggtgcagat tttcagcttc atgctaata ggtcacagt catattgtcc	60
agtgagaaaa ttgtgctcac ccagctccca gcaactatgg ctgcatctcc aggggagaag	120
gtcaccaatc cctgcagtgt cagctcgagt ataagttcca gcaacttaca ctggtcccag	180
cagaagtcag gaacctcccc caaactctgg atttatggca catccaacct tgcttctgga	240
gtccctgttc gcttcagtgg cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc	300
atggaggctg aagatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggactactac gtatacgttc	360

ggatcgggga ccaagctgga gctgaaacgt

390

<210> 194

<211> 130

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 194

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Met Leu Ile Ser Val Thr

1 5 10 15

Val Ile Leu Ser Ser Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu

20 25 30

Met Ala Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His Trp Ser Gln Gln Lys Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu

85 90 95

Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln

100 105 110

Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu

115 120 125

Lys Arg

130

<210> 195
<211> 423
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 195
atgggatgga actggatcat cttcttctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag 60

gtgcagttgc ggcagtctgg ggcagacctt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc 120

tgcacagctt ctggcttcaa cattaaagac tactatatac actgggtgaa gcagaggcct 180

gaacagggcc tggagtggat tggaaggatt gatcctgata atggtgaaag tacatatgtc 240

ccgaagtcc agggcaaggc cactataaca gcagacacat catccaacac agcctaccta 300

caactcagaa gctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgggag agaggggctc 360

gactatggtg actactatgc tgtggactac tggggccaag gaacctcgt cacagtctcg 420

agc 423

<210> 196
<211> 141
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 196

Met Gly Trp Asn Trp Ile Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
1 5 10 15

Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Arg Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Lys
20 25 30

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

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

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

Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile
100 105 110

Tyr Tyr Cys Gly Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val
115 120 125

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

<210> 197
<211> 390
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗體序列

<400> 197
atggatatgc gcgtgccggc gcagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gccgggcgcg 60

cgctgcgata ttcagctgac ccagagcccg agctttctga gcgcgagcgt gggcgatcgc 120

gtgaccatta cctgcagcgt gagcagcagc attagcagca gcaacctgca ttggtatcag 180

cagaaaccgg gcaaagcgcc gaaactgctg atttatggca ccagcaacct ggcgagcggc 240

gtgccgagcc gctttagcgg cagcgggcagc ggcaccgaat ttaccctgac cattagcagc 300

ctgcagccgg aagattttgc gacctattat tgccagcagt ggaccaccac ctatacttt 360

.

ggccagggca ccaaactgga aattaaacgt

390

<210> 198

<211> 130

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化抗體序列

<400> 198

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

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe

20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu

85 90 95

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

100 105 110

Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

115 120 125

Lys Arg
130

<210> 199
<211> 423
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗體序列

<400> 199
atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120

tgcaaagcga gcggctttaa cattaaagat tattatatc attgggtgcg ccaggcgccg 180

ggccagggcc tggaatggat gggccgcatt gatccggata acggcgaaag cacctatgtg 240

ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300

gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cgaaggcctg 360

gattatggcg attattatgc ggtggattat tggggccagg gcaccctggg gaccgtctcg 420

agc 423

<210> 200
<211> 141
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗體序列

<400> 200

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

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

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
35 40 45

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

Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val
65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
85 90 95

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val
115 120 125

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

<210> 201
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-19, Ab-20 和 Ab-23 LCDR1

<400> 201

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

<210>	202
<211>	7
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> Ab-19, Ab-20 和 Ab-23 LCDR2

<400> 202

Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser
1 5

<210>	203
<211>	8
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> Ab-19, Ab-20 和 Ab-23 LCDR3

<400> 203

Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
1 5

<210>	204
<211>	5
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> Ab-19, Ab-20 和 Ab-23 HCDR1

<400> 204

Asp Tyr Ile Met His
1 5

<210> 205
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-19, Ab-20 和 Ab-23 HCDR2

<400> 205

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 206
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-19, Ab-20 和 Ab-23 HCDR3

<400> 206

Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 207
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 207

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
85 90 95

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

<210> 208
<211> 120
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 208

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

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 209
<211> 381
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 209
atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcaac 120

atcagctgca gggcaagtca ggacattagc agttatttaa actggtatca gcagaaacca 180

gatggaactg ttaaactcct gatctactcc acatcaagat taaactcagg agtcccatca 240

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ctattagcaa cctggcacia 300

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag gatattaagc atccgacgtt cgggtggaggc 360

accaagttgg agctgaaacg t 381

<210> 210
<211> 127
<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 210

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
20 25 30

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

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
85 90 95

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

Lys His Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
115 120 125

<210> 211

<211> 417

<212> DNA

<213> 小家鼠

<400> 211

atggaatgga tctggaatatt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag 60

gtccagctgc agcagctctgg acctgagctg gtaaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120

tgcaaggctt ctgggttcac attcactgac tacattatgc actgggtgaa gcagaagcct 180

gggcagggcc ttgagtggat tggatatatt aatccttaca atgatgatac tgaatacaat 240

gagaagttca aaggcaaggc cacactgact tcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300

gatctcagca gtctgacctc tgagggtctc gcggtctatt actgtgcaag atcgatttat 360

tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc 417

<210> 212

<211> 139

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 212

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

Val His Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn
65 70 75 80

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 213
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗體序列

<400> 213
atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gtttcaagg taccagatgt 60

gatatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 120

atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 180

gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca 240

cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 300

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggtaaggc 360

accaaggtgg agatcaaacg t 381

<210> 214
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗體序列

<400> 214

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
1 5 10 15

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

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

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

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

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

<210> 215

<211> 417

<212> DNA

<213> 小家鼠

<400> 215

atggaatgga tctggatatt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcggt gaaggtctcc 120

tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggccct 180

ggtaagggc ttgagtggat gggctatatc aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240

gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300

gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360

tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc 417

<210> 216

<211> 139

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化抗體序列

<400> 216

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

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

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn
65 70 75 80

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 217
<211> 318
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 217
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccggt tgaatagtgg ggtcccatca 180

cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacggt cggtaaggc 300

accaaggtgg agatcaaa 318

<210> 218
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 218

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr

	20		25		30										
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
	35							40					45		
Tyr	Ser	Thr	Ser	Arg	Leu	Asn	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50						55						60		
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65						70					75			80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Asp	Ile	Lys	His	Pro	Thr
				85						90				95	
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys						
			100					105							

<210> 219
<211> 360
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 219
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120

cctggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac 180

aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt 300

tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaaggga ctctggtcac cgtctctagt 360

<210> 220
<211> 120

<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 220

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

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 221
<211> 639
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 221
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca 180

cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggtaaggc 300

accaaggtgg agatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360

gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgetgaataa cttctatccc 420

agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aagccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540

agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcacca tcagggcctg 600

agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 222

<211> 213

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 222

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

<213> 小家鼠

<400> 223

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg cttctggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc	120
cctggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac	180
aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt	300
tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaaggga ctctggtcac cgtctctagt	360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcggcct gctccaggag cacctccgag	420
agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg	480
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttc cagctgtcct acagtctca	540
ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc	600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc	660
aaatgttgtg tcgagtgcgc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc	720
ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggacctctga ggtcacgtgc	780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc	840
gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagcca cgggaggagc agtcaacag cacgttcgt	900
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc	960
aaggtctcca acaaaggcct ccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaagg	1020
cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac	1080
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatgc cgtggagtgg	1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac	1200
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac	1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320

tccctgtctc egggtaaa 1338

<210> 224
<211> 446
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 224

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

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

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

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

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

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

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

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val
210 215 220

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

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

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
290 295 300

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

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

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

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

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

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 225
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-21 和 Ab-22 LCDR1

<400> 225

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

<210> 226
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-21 和 Ab-22 LCDR2

<400> 226

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 227
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-21 和 Ab-22 LCDR3

<400> 227

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 228
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-21 和 Ab-22 HCDR1

<400> 228

Asp Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 229
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-21 和 Ab-22 HCDR2

<400> 229

Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 230
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ab-21 和 Ab-22 HCDR3

<400> 230

Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr
1 5 10

<210> 231
<211> 381
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 231
atgaagtcac agaccagggt cttgtatac atgttgctgt gggtgtctgg tgttgaagga 60

gacattgtga tgaccagtc tcacaaatc atgtccacgt cagtaggaga cagggtcacc 120

atcacctgca aggccagtea ggatgtcttt actgctgtag cctggtatca acagaaacca 180

ggacaatctc ctaaactact gatttactgg gcatccaccc ggcacactgg agtcctgat 240

cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccattagcaa tgtgcagtct 300

gaagacttgg cagattattt ctgtcaacaa tatagcagct atcctctcac gttcggtgct 360

gggaccaagt tggagctgaa a 381

<210> 232

<211> 128

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 232

Met Lys Ser Gln Thr Gln Val Phe Val Tyr Met Leu Leu Trp Leu Ser

1 5 10 15

Gly Val Glu Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser

20 25 30

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

35 40 45

Val Phe Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp

65 70 75 80

Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

85 90 95

Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser
100 105 110

Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
115 120 125

<210> 233
<211> 411
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 233
atgggatgga actggatcat cttcttctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag 60

gttcagctgc agcagtctgg ggctgagctt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc 120

tgcaaagctt ctggcttcaa tattaaagac tactatatgc actgggtgaa gcagaggcct 180

gaacagggcc tggagtggat tggaaggatt gacctgaga atggtgatat tatatatgac 240

ccgaagtcc agggcaaggc cagtataaca acagacacat cctccaacac agcctacctg 300

cagctcagca gcctgacgtc tgaggacact gccgtctatt actgtgctta cgatgctggt 360

gaccccgcc tggttactta ctggggccaa gggactctgg tcaccgtctc g 411

<210> 234
<211> 138
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 234

Met Gly Trp Asn Trp Ile Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
1 5 10 15

Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
20 25 30

Pro Gly Ala Leu Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
35 40 45

Lys Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp
65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Ser Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95

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

Tyr Tyr Cys Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 235
<211> 324
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 235
gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60

attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtggatatca gcagaaaccg 120

ggcaaagcgc cgaaactgct gatttattgg gcgagcaccg gccataccgg cgtgccgagt 180

cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240

gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc 300

ggcaccaaag tggaaattaa acgt

324

<210> 236

<211> 108

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 236

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala

30

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

45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

60

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

80

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

95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

105

<210> 237

<211> 357

<212> DNA

<213> 小家鼠

<400> 237
gaagtgcagc tggcgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cgagcggcct taacattaaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg 120

ccgggccagg gcctggaatg gatcggccgc attgatccgg aaaacggcga tattatttat 180

gatccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240

atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gtatgatgcg 300

ggcgatccgg cgtgggttac ctattggggc cagggcaccc tggtgaccgt ctcgagc 357

<210> 238
<211> 119
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 238

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 239
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 239

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

<210> 240
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 240

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 241
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 241

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr
1 5

<210> 242

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 242

Thr Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 243

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 243

Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 244

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 244

Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr
1 5

<210> 245
<211> 657
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 245
gacattgtgt tgacccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60

atgcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta ctagtatat gaattggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatttatg ctgcatccaa tctagaatct 180

gagatcccag ccaggtttag tggcactggg tctgggacag acttcacct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc 300

acgttcggag gggggaccaa gttggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360

atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420

aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480

aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540

agcacctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600

actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 657

<210> 246
<211> 218
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 246

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
180 185 190

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
195 200 205

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215

<210> 247
<211> 442
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 247

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

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

Gly Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe
50 55 60

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

Met His Leu Ser Gly Pro Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn
145 150 155 160

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

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

Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro
210 215 220

Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
245 250 255

Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
260 265 270

Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
275 280 285

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met
290 295 300

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

Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
325 330 335

Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln
340 345 350

Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
355 360 365

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

Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
385 390 395 400

Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
405 410 415

Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
420 425 430

Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 248
<211> 1329
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 248	
cagggtccaac tacagcagcc tgggactgag ctggtgaggc ctggaacttc agtgaagttg	60
tcctgtaagg cttctggcta catcttcacc acctactgga tgaactgggt gaaacagagg	120
cctggacaag gccttgagtg gattggcatg attcatcctt ccgcaagtga aattaggttg	180
gatcagaaat tcaaggacaa ggccacattg actcttgaca aatcctccag cacagcctat	240
atgcacctca gcgccccgac atctgtggat tctgcggtct attactgtgc aagatcaggg	300
gaatgggggt ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctcagccaaa	360
acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccaaac taactccatg	420
gtgaccctgg gatgcctggc caagggctat ttccctgagc cagtgcagc gacctggaac	480
tctggatecc tgccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tctgcagtc tgacctctac	540
actctgagca gctcagtgac tgtccctcc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc	600
aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt	660
ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttccccca	720
aagcccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac	780
atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac	840
acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttcgcctc agtcagtga	900
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt	960
gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaggcag accgaaggct	1020
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg	1080
acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg	1140

cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc	1200
atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc	1260
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct	1320
ggtaaatga	1329

申請專利範圍

1. 一種無菌液體製劑，其絕對粘度為10 cp或更低，且包含：(a)濃度為70 mg/mL至200 mg/mL的抗硬化蛋白免疫球蛋白；(b)濃度為1 mM至20 mM的乙酸鈣；及(c)含量為4% w/v-6% w/v之多元醇；其中該免疫球蛋白包含SEQ ID NO:86及SEQ ID NO:84之胺基酸序列。
2. 如申請專利範圍第1項的製劑，其中所述製劑包含乙酸根總濃度為10 mM至90 mM之間。
3. 如申請專利範圍第3項的製劑，其中所述製劑包含乙酸根總濃度為30 mM至90 mM之間或30 mM至75 mM之間。
4. 如申請專利範圍第1-3項中任一項的製劑，其中鈣鹽濃度為至少5 mM且不大於15 mM，及乙酸根濃度為至少50 mM。
5. 如申請專利範圍第1-3項中任一項的製劑，其總容量滲透濃度小於350 mOsm/L。
6. 如申請專利範圍第1-3項中任一項的製劑，其中所述免疫球蛋白以70-120 mg/mL的濃度存在。
7. 如申請專利範圍第1-3項中任一項的製劑，其中所述免疫球蛋白以140 mg/mL的濃度存在。
8. 如申請專利範圍第1-3項中任一項的製劑，其中所述免疫球蛋白以90 mg/mL的濃度存在。
9. 如申請專利範圍第1-3項中任一項的製劑，其中所述製劑的絕對粘度為8 cP或更低。
10. 如申請專利範圍第9項的製劑，其中所述製劑的絕對粘度為6 cP或更低。
11. 如申請專利範圍第1項的製劑，其中所述多元醇為蔗糖。

12. 如申請專利範圍第1-3項中任一項的製劑，其中所述製劑的pH為4.5-6。
13. 如申請專利範圍第12項的製劑，其中所述製劑的pH為5-5.5。
14. 一種無菌液體製劑，其絕對粘度為10 cp或更低，且包含：(a)濃度為70 mg/mL-200 mg/mL的具有SEQ ID NO:90之重鏈及SEQ ID NO:88之輕鏈的免疫球蛋白；(b)濃度為1mM-20 mM的乙酸鈣；和(c)量為4% w/v-6% w/v的多元醇。
15. 如申請專利範圍第14項的製劑，其中所述製劑包含乙酸根總濃度為30 mM至90 mM之間或30 mM至75 mM之間。
16. 如申請專利範圍第14或15項的製劑，其中鈣鹽濃度為至少5 mM且不大於15 mM，及乙酸根濃度為至少50 mM。
17. 如申請專利範圍第14項的製劑，其中所述多元醇為蔗糖。
18. 如申請專利範圍第14或15項的製劑，包含濃度為90 mg/mL的免疫球蛋白。
19. 如申請專利範圍第14或15項的製劑，進一步包含表面活性劑。
20. 如申請專利範圍第19項的製劑，其中所述表面活性劑的濃度為0.004% w/v至0.2% w/v。
21. 如申請專利範圍第20項的製劑，其中所述表面活性劑為聚山梨醇酯20。
22. 一種如申請專利範圍第1-21項中任一項的製劑的用途，其係用於製備改善整形外科處置，牙科處置，移植手術，關節置換，骨移植，骨整容手術或骨修復的結果的醫藥品。
23. 如申請專利範圍第22項的用途，其中所述骨修復為骨折癒合、骨不連癒合、延遲連接癒合和面部重建。
24. 如申請專利範圍第22或23項的用途，其中所述醫藥品包含濃度

為90 mg/mL的免疫球蛋白。

25. 一種如申請專利範圍第1-21項中任一項的製劑的用途，其係用於製備治療骨質疏鬆症或骨量減少症的醫藥品。