



(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 I877099 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 21 日

(21)申請案號：107121942

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 26 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P1/16 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/06/26 美國

62/524,967

2017/06/27 世界智慧財產權組織

PCT/CN2017/090397

(71)申請人：英屬開曼群島商百濟神州有限公司(開曼群島) BEIGENE, LTD. (KY)

開曼群島

(72)發明人：汪 來 WANG, LAI (US) ; 李 康 LI, KANG (US) ; 戚秦州 QI, QINZHOU (CN) ;

胡 輝仙 HOU, JEANNIE (US) ; 吳 忠 WU, ZHONG (US)

(74)代理人：卓俊傑

(56)參考文獻：

TW 201536808A

TW 201538525A

期刊 Masatoshi Kudo, Immune Checkpoint Inhibition in Hepatocellular Carcinoma: Basics and Ongoing Clinical Trials. Oncology. 92 Suppl 1: doi: 10.1159/000451016. 2017; Epub 2017 Feb 2. 50-62.

期刊 Sean P Arlauckas et al., In vivo imaging reveals a tumor-associated macrophage-mediated resistance pathway in anti-PD-1 therapy. Science Translational Medicine. 9(389): doi: 10.1126/scitranslmed.aal3604. 2017 May 10; eaal3604.

審查人員：林佳慧

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：8 共 155 頁

(54)名稱

抗PD-1抗體或其抗原結合片段在製備治療用於患有肝細胞癌(HCC)之藥物的用途

(57)摘要

本文公開的是用於在受試者中對肝細胞癌進行預防、延遲其進展或治療的方法，其包括向有此需要的受試者投予治療有效量的抗PD-1抗體，其為特異性結合人PD-1的抗體或其抗原結合片段。

Disclosed herein is method for the prevention, delay of progression or treatment of hepatocellular carcinoma in a subject, comprising administering to the subject in need thereof a therapeutically effective amount of an anti-PD-1 antibody, which is an antibody or a fragment antigen binding thereof, specifically binding to human PD-1.



I877099

【發明摘要】

【中文發明名稱】抗PD-1抗體或其抗原結合片段在製備治療用於患有肝細胞癌(HCC)之藥物的用途

【英文發明名稱】USE OF ANTI-PD-1 ANTIBODY OR ANTIGEN-BINDING FRAGMENT THEREOF IN PREPARATION OF MEDICINE FOR TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)

【中文】本文公開的是用於在受試者中對肝細胞癌進行預防、延遲其進展或治療的方法，其包括向有此需要的受試者投予治療有效量的抗PD-1抗體，其為特異性結合人PD-1的抗體或其抗原結合片段。

【英文】Disclosed herein is method for the prevention, delay of progression or treatment of hepatocellular carcinoma in a subject, comprising administering to the subject in need thereof a therapeutically effective amount of an anti-PD-1 antibody, which is an antibody or a fragment antigen binding thereof, specifically binding to human PD-1.

【指定代表圖】無。

【代表圖之符號簡單說明】無。

【特徵化學式】無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】抗PD-1抗體或其抗原結合片段在製備治療用於患有肝細胞癌(HCC)之藥物的用途

【英文發明名稱】USE OF ANTI-PD-1 ANTIBODY OR ANTIGEN-BINDING FRAGMENT THEREOF IN PREPARATION OF MEDICINE FOR TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)

【技術領域】

【0001】 本文公開的是用於患有肝細胞癌(HCC)的患者的免疫治療的方法，其包括向所述受試者投予抗 PD-1 抗體，其經特異性工程改造以最小化巨噬細胞上的 FcγR 結合來消除抗體依賴性吞噬作用。

[對相關申請的交叉引用]

【0002】 本申請要求美國臨時專利申請號 62/524,967 和國際專利申請號 PCT/CN2017/090397 的優先權的權益，將其中每一篇的公開內容通過提述以其整體由此併入用於所有目的。

【先前技術】

【0003】 肝細胞癌 (HCC) 是世界上最常見的癌症之一，並且由於其惡性，是全球癌症相關死亡率的第三大原因。HCC 形成與患有慢性肝炎的患者中，或者是由於慢性乙型或丙型肝炎病毒感染，或

者是由於攝入黃麴黴毒素後的炎症，或者是過量飲酒。

【0004】 大多數 HCC 患者首先被診斷患有晚期疾病或存在有肝功能差的患者，從而阻止了潛在的治癒性治療的使用。患有晚期疾病的患者的治療選擇僅限於化療栓塞或全身治療，其中包括索拉非尼（sorafenib），這是唯一獲得批准的一線治療，療效適中且毒性相當大 [Samonakis DN, Kouroumalis EA. Systemic treatment for hepatocellular carcinoma: Still unmet expectations. World J Hepatol. 2017;9(2):80 – 90.]。儘管這些方法已經產生改善的臨床結果，但對於患有晚期疾病患者，HCC 患者中的存活率仍然不到一年，並且患者在潛在的治癒性手術和消融後仍然存在疾病復發的高風險。由於肝功能障礙，這些患者通常不能很好地耐受有毒化學療法，因此新型免疫療法有望用於晚期 HCC。抗免疫檢查點抑制受體，程序性細胞死亡-1 (PD-1) 的單克隆抗體已經展現了跨多種惡性腫瘤的抗腫瘤活性 [Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012;366(26):2443 – 2454.]，包括 HCC [El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet. 2017;389(10088):2492 – 2502]。然而，據報道，Nivolumab 的 HBV 感染組的響應率相對較低 (7%) [M. Kudo, Immune Checkpoint Blockade in Hepatocellular Carcinoma: 2017 Update, Liver Cancer

2017; 6:1-12]。到目前為止，HBV 感染的 HCC 與預後不良有關。因此，需要一種新的用於晚期 HCC 的，特別是對感染的 HCC 具有高響應率的免疫療法。

【發明內容】

【0005】 本文公開的是用於患有肝細胞癌(HCC)的患者的免疫治療的方法，其包括向所述患者投予治療有效量的抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段。在一些實施方案中，所述抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段經特異性工程改造以最小化巨噬細胞上的 $Fc\gamma R$ 結合來消除抗體依賴性吞噬作用。

【0006】 在一個實施方案中，HCC 是晚期 HCC 和/或轉移性 HCC。在其他實施方案中，晚期 HCC 是 HBV 感染的 HCC，或 HCV 感染的 HCC，或 HBV/HCV 共感染的 HCC。優選地，晚期 HCC 是晚期 HBV 感染的 HCC，轉移性 HBV 感染的 HCC，HCV 感染的 HCC 或轉移性 HCV 感染的 HCC。

【0007】 在一些實施方案中，抗 PD-1 抗體是 **WO2015/035606A1** 或美國專利號 8,735,553 中公開的抗體，其全部內容通過提述併入本文。**WO2015/035606A1** 和美國專利號 8,735,553 中公開的抗體特異性結合程序性死亡-1 (PD-1) 並抑制免疫細胞中 PD-1 介導的細胞信號傳導和活性。在一些實施方案中，抗體結合其配體(程序性死亡-配體 1，PD-L1) 結合所需的一組氨基酸殘基。特別地，抗 PD-1 抗體是人源化單克隆抗體，其包含重鏈可變區 (Vh) 和輕鏈

111-09-30

可變區 (Vk) (分別包含 SEQ ID No 24 和 SEQ ID No 26) 和 IgG4 重鏈效應子或恆定結構域 (包含 SEQ ID NO: 88), 以下稱為 **Mab-1**, 其特異性結合 PD-1。在一些實施方案中, 抗體結合 PD-1 殘基, 包括 K45 和 I93; 或, I93, L95 和 P97, 並抑制免疫細胞中 PD-1 介導的細胞信號傳導和活性, 該抗體與其配體結合所需的一組氨基酸殘基結合。

【0008】 已經證明本文公開的免疫治療的方法可預防 HCC、延遲 HCC 進展、減輕 HCC 並因此治療 HCC, 或甚至晚期 HCC, 特別是感染的晚期 HCC, 並且本文公開的抗 PD-1 抗體的毒性概況 (profile) 證明了不良事件 (AE) 通常嚴重程度低, 可控制且可逆。因此, 本公開提供了相對於其他 PD-1 抗體在 HCC 中具有卓越效果的 PD-1 抗體。

【0009】 本申請的發明人已經發現, 在患有晚期 HCC 的預治療的患者中, 使用 **Mab-1** 的治療通常是良好耐受的。初步安全性概況和抗腫瘤活性支持 **Mab-1** 在患有晚期 HCC 的患者中 (特別是在患有感染性 HCC, 包括 HBV 感染的 HCC、HCV 感染的 HCC 和 HBV/HCV 共感染的 HCC 的患者中) 的持續開發。

【圖式簡單說明】

【0010】

圖 1 顯示了本申請中使用的抗 PD-1 抗體的 T 細胞清除的潛在機制, 即缺乏或降低的 Fc γ R 結合防止巨噬細胞介導的 T 細胞

清除。

- 圖 2 顯示了 1a/1b 期研究的研究設計的示意圖。
- 圖 3 顯示 1a/1b 期研究中肝炎病毒感染狀態的腫瘤大小的最佳變化。
- 圖 4 顯示了 1a/1b 期研究中的治療持續時間和響應。
- 圖 5 顯示了在 1a/1b 期研究中具有部分響應的三名患者的基線和最近的 CT 評估。
- 圖 6 顯示 1a/1b 期研究中腫瘤負荷隨時間的變化。
- 圖 7 顯示 1a/1b 期研究中甲胎蛋白（AFP）從基線的變化。
- 圖 8 顯示了 3 期研究的研究設計。

【實施方式】

【0011】 縮寫

【0012】 在本文公開的詳細描述和實施例中，將使用表 1 中提供的以下縮寫：

【0013】 表 1. 縮寫

AE	不良事件
BID	一天兩次
CDR	互補決定區
DPBS	杜伯科磷酸緩衝鹽水
IgG	免疫球蛋白 G
i.p.	腹膜內或腹膜內地
i.v.	靜脈內或靜脈內地
IFN- γ	干擾素- γ
mAb	單克隆抗體
MTD	最大耐受劑量
NK	自然殺傷

PD-1	程序性死亡蛋白，Pdcd-1或CD279
PDX	源自患者的異種移植物
p.o.	“通過口”或“經口”
QW	每週一次
Q2W	每兩週一次
Q3W	每三週一次
Q4W	每四周一次
TILs	腫瘤浸潤淋巴細胞
Vh	重鏈可變區
Vk	輕鏈可變區

【0014】 定義

【0015】 除非在本文件的其他地方具體限定，否則本文使用的所有其他技術和科學術語具有本發明所屬領域的普通技術人員通常理解的含義。

【0016】 如本文（包括所附專利申請範圍）所使用的，除非上下文另有明確規定，否則諸如“一”、“一個”和“該”的單數形式的詞語包括其對應的複數形式。

【0017】 本文的術語“**抗體**”以最廣泛的意義使用，並且具體涵蓋抗體（包括全長單克隆抗體）和抗體片段，只要它們識別 PD-1。抗體分子通常是單特異性的，但也可以描述為不同特異性的（idiospecific）、異種特異性的或多特異性的。抗體分子通過特異性結合位點與抗原上的特異性抗原決定簇或表位結合。“抗體片段”或“抗原結合片段”包含全長抗體的一部分，通常是其抗原結合區或可變區。抗體片段的實例包括 Fab、Fab'、F(ab')₂ 和 Fv 片段；雙抗體(diabody)；線性抗體；單鏈抗體分子；和由抗體片段形成的多特異性抗體。

【0018】 本文中的術語“單克隆抗體”或“**mAb**”或“**Mab**”意指基本上同質的抗體的群體，即群體中包含的抗體分子在氨基酸序列上是相同的，除了少量出現的可能的天然發生的突變。相反，常規(多克隆)抗體製劑通常包括在其可變結構域(特別是其 CDR，其通常對不同表位為特異性的)中具有不同氨基酸序列的多種不同抗體。修飾語“單克隆”表示抗體的特徵是從基本上同質的抗體群體獲得的，並且不應解釋為需要通過任何特定方法產生抗體。單克隆抗體(**mAb**)可通過本領域技術人員已知的方法獲得。參見，例如，*Kohler et al (1975)*; *U.S. Pat. No. 4,376,110*; *Ausubel et al (1987- 1999)*; *Harlow et al (1988)*; 和 *Colligan et al (1993)*。本文公開的 **mAb** 可以是任何免疫球蛋白類，包括 IgG、IgM、IgD、IgE、IgA 及其任何亞類。產生 **mAb** 的雜交瘤可以在體外或體內培養。在體內產生中可以獲得高效價的 **mAb**，其中將來自單個雜交瘤的細胞腹膜內注射到小鼠中，諸如原始誘導的 Balb/c 小鼠，以產生含有高濃度所需 **mAb** 的腹水。可以使用本領域技術人員熟知的柱層析方法從這樣的腹水，或從培養上清液中純化同種型 IgM 或 IgG 的 Mab。

【0019】 通常，鹼性抗體結構單元包含四聚體。每個四聚體包括兩對相同的多肽鏈，每對具有一條“輕鏈”(約 25kDa)和一條“重鏈”(約 50-70kDa)。每條鏈的氨基末端部分包括主要負責抗原識別的約 100 至 110 或更多氨基酸的可變區。重鏈的羧基末端部分可以定義為主要負責效應子功能的恆定區。通常，人輕鏈被分類為

κ 和 λ 輕鏈。此外，人重鏈通常分類為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 或 μ ，並且分別將抗體的同種型定義為 IgA、IgD、IgE、IgG 和 IgM。在輕鏈和重鏈內，可變區和恆定區通過約 12 個或更多個氨基酸的“J”區連接，重鏈還包括約 10 個以上氨基酸的“D”區。

【0020】 每個輕鏈/重鏈 (Vk/Vh) 對的可變區形成抗體結合位點。因此，一般而言，完整抗體具有兩個結合位點。除了雙功能或雙特異性抗體外，一般而言兩個結合位點是相同的。

【0021】 一般地，重鏈和輕鏈的可變結構域包含三個高變區，也稱為“互補決定區 (CDR)”，其位於相對保守的框架區 (FR) 內。CDR 通常由框架區對齊，使得能夠結合特異性表位。一般而言，從 N 末端到 C 末端，輕鏈和重鏈可變結構域均包含 FR-1、CDR-1、FR-2、CDR-2、FR-3、CDR-3 和 FR-4。一般地，每個結構域的氨基酸分配符合免疫學感興趣的蛋白質序列的定義，*Kabat, et al. National Institutes of Health, Bethesda, Md. 5th ed., NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32: 1-75; Kabat, et al., (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616; Chothia, et al, (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917 或 Chothia, et al, (1989) Nature 342:878-883。*

【0022】 術語“高變區”是指抗體中負責抗原結合的氨基酸殘基。高變區包含來自“互補決定區”或“CDR”的氨基酸殘基(即，輕鏈可變結構域中的 CDR-L1、CDR-L2 和 CDR-L3 和重鏈可變結構域中的 CDR-H1、CDR-H2 和 CDR-H3)。在)。參見，*Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed.*

Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.
(通過序列定義抗體的 CDR 區);還參見 *Chothia and Lesk (1987)*
J. Mol. Biol. 196: 901-917 (通過結構定義抗體的 CDR 區)。術語
“框架”或“FR”殘基意指除了本文定義為 CDR 殘基的高變區
殘基之外的那些可變結構域殘基。

【0023】 除非另有說明，“**抗體片段**”或“**抗原結合片段**”意指
抗體的抗原結合片段，即保留與全長抗體結合的抗原特異性結合
的能力的抗體片段，例如保留一個或多個 CDR 區的片段。抗體結
合片段的實例包括但不限於 Fab、Fab'、F(ab')₂ 和 Fv 片段；雙
抗體；線性抗體；單鏈抗體分子，例如 sc-Fv；納米抗體和由抗體
片段形成的多特異性抗體。

【0024】 “**特異性地結合**”特定靶蛋白的抗體是表現出與其他蛋
白質相比優先結合該靶標的抗體，但該特異性不需要絕對結合特
異性。如果抗體的結合決定了樣品中靶蛋白的存在，例如，沒有產
生不希望的結果，諸如假陽性，則抗體被認為是對其預期靶標為
“特異性的”。可用于本發明的抗體或其結合片段會以比非靶蛋
白的親和力高 2 倍，優選至少 10 倍，更優選至少 20 倍，和最優
選至少 100 倍的親和力結合至靶蛋白。將本文的抗體稱作與包含
給定氨基酸序列（例如成熟人 PD-1 分子的氨基酸序列）的多肽特
異性結合，如果它與包含該序列的多肽結合但不與缺乏該序列的
蛋白質結合。

【0025】 本文中的術語“**人抗體**”意指僅包含人免疫球蛋白蛋白

質序列的抗體。如果在小鼠、小鼠細胞或源自小鼠細胞的雜交瘤中產生，人抗體可含有鼠碳水化合物鏈。類似地，“小鼠抗體”或“大鼠抗體”意指分別僅包含小鼠或大鼠免疫球蛋白序列的抗體。

【0026】術語“**人源化抗體**”意指含有來自非人（例如鼠）抗體以及人抗體的序列的抗體形式。這樣的抗體含有源自非人免疫球蛋白的最小序列。一般而言，人源化抗體會包含基本上全部的至少一個，通常為兩個可變結構域，其中所有或基本上所有高變環對應於非人免疫球蛋白和所有或基本上所有 FR 區的那些是人免疫球蛋白序列的那些。人源化抗體任選地還會包含至少一部分免疫球蛋白恆定區（Fc），通常是人免疫球蛋白的恆定區。當有必要區分人源化抗體與親本齧齒動物抗體時，將前綴“**hum**”，“**hu**”或“**h**”添加到抗體克隆名稱中。人源化形式的齧齒動物抗體會通常包含親本齧齒動物抗體的相同 CDR 序列，但是可包括某些氨基酸取代以增加親和力，增加人源化抗體的穩定性，或出於其他原因。

【0027】術語“**肝細胞癌（HCC）**”具有其在本領域中的一般含義，並且指在肝細胞中發展的癌症。一般而言，肝癌表示肝細胞癌。HCC 可能由過量飲酒（酒精性脂肪性肝炎）或黃麴黴毒素攝入後的炎症（非酒精性脂肪性肝炎，有時稱為 NASH）引起。HCC 可能由感染（諸如乙型肝炎病毒（有時稱為 HBV 感染的 HCC）或丙型肝炎病毒（有時稱為 HCV 感染的 HCC）或由 HBV 和 HCV 一起感染（有時稱為 HBV/HCV 共感染的 HCC）引起。在一些實施方案中，HCC 由慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎、黃麴黴毒素、酒

精中毒、肝臟的肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎、血色素沉著症、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏威爾遜氏病、2 型糖尿病、血友病等發展而來。在一些實施方案中，HCC 是早期 HCC、非轉移性 HCC、原發性 HCC、晚期 HCC、局部晚期 HCC、轉移性 HCC、緩解期 HCC 或復發性 HCC。

【0028】術語“治療 (treatment)”或“治療 (treating)”是獲得有益或所希望的臨床結果的方法，包括但不限於以下一種或多種：減輕由疾病引起的一種或多種症狀，減小疾病程度，穩定疾病（例如，預防或延遲疾病的惡化），預防或延遲疾病的傳播（例如，轉移），預防或延遲疾病的復發，延遲或減緩疾病的進展，改善疾病狀態，提供疾病的緩解（部分或全部），減少治療疾病所需的一種或多種其他藥物的劑量，延遲疾病的進展，提高生活質量，和/或延長生存期。因此，術語“治療”也包括 HCC 病理結果的減少。本文公開的方法涵蓋了這些治療方面中的任何一個或多個。

【0029】術語“患者”在本文中可與術語“受試者”等互換使用。在某些實施方案中，患者是人類患者。在特定實施方案中，患者是已被診斷患有 HCC，需要 HCC 的治療和/或處於 HCC 風險中的人類患者。

【0030】除非另有說明，術語“CDR”意指使用 Kabat 編號系統定義的免疫球蛋白可變區中的互補決定區。

【0031】抗 PD-1 抗體

【0032】如本文所公開的，抗 PD-1 抗體是抗體或其抗原結合片段，

其特異性地結合人 PD-1 。

【0033】 如本文所公開的，抗 PD-1 抗體是包含重鏈可變區（Vh）和輕鏈可變區（Vk）的抗體，所述重鏈可變區和輕鏈可變區含有表 2 中提供的互補決定區（CDR）：

【0034】 表 2. 本文提供的示例性抗體的 CDR

a) mu317	CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3 (分別為SEQ ID NO: 11、12、13);和 CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3 (分別為SEQ ID NO: 14、15、16);
b) mu326	CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3 (分別為SEQ ID NO: 17、18、19);和 CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3 (分別為SEQ ID NO: 20、21、22);
c) 317-4B6	CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3 (分別為SEQ ID NO: 31、32、33);和 CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3 (分別為SEQ ID NO: 34、35、36);
d) 326-4A3	CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3 (分別為SEQ ID NO: 37、38、39);和 CDR-L1、CDR--L2和CDR-L3 (分別為SEQ ID NO: 40、41、42);
e) 317-1H	CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3 (分別為SEQ ID NO: 11、59、13);和 CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3 (分別為SEQ ID NO: 14、15、16);
f) 317-4B2	CDR-HL、CDR-H2和CDR-H3 (分別為SEQ ID NO: 11、60、13);和 CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3 (分別為SEQ ID NO: 61、15、16);
g) 317-4B5	CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3 (分別為SEQ ID NO: 11、60、13);和 CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3 (分別為SEQ ID NO: 61、15、16);
h) 317-4B6	CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3 (分別為SEQ ID NO: 11、32、13);和

111-09-30

	CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3 (分別為SEQ ID NO: 61、15、16);
i) 326-1	CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3 (分別為SEQ ID NO: 17、62、19);和 CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3 (分別為SEQ ID NO: 20、21、22);
j) 326-3B1	CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3 (分別為SEQ ID NO: 17、62、19);和 CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3 (分別為SEQ ID NO: 20、21、22);
或 k) 326-3G1	CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3 (分別為SEQ ID NO: 17、62、19);和 CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3 (分別為SEQ ID NO: 20、21、22)。

【0035】 如本文所公開的，在一些實施方案中，抗 PD-1 抗體是包含重鏈可變區（Vh）和輕鏈可變區（Vk）的抗體，所述重鏈可變區和輕鏈可變區含有表 3 中提供的 CDR 的任何組合：

【0036】 表 3. 本文提供的示例性抗體的 CDR

(a)	CDR-H1 (SEQ ID NO 31)、CDR-H2 (SEQ ID NO 12、32、59 或60)和CDR-H3 (SEQ ID NO 33), CDR-L1 (SEQ ID NO 14、34或61)、CDR-L2 (SEQ ID NO 35) 和CDR-L3 (SEQ ID NO 36); 或
(b)	CDR-H1 (SEQ ID NO 37)、CDR-H2 (SEQ ID NO 18、38或62) 和CDR-H3 (SEQ ID NO 39), CDR-L1 (SEQ ID NO 40)、CDR-L2 (SEQ ID NO 41)和CDR-L3 (SEQ ID NO 42)。

【0037】 如本文所公開的，抗 PD-1 抗體是包含重鏈可變區（Vh）和輕鏈可變區（Vk）的抗體，所述重鏈可變區和輕鏈可變區包含選自表 4 中提供的序列的序列：

【0038】 表 4. 本文提供的示例性抗體的 Vh 和 Vk 序列

a) mu317 (分別為SEQ ID NO: 4和6);	p) 317-3H1 (分別為SEQ ID NO: 69和26);
b) mu326 (分別為SEQ ID NO: 8和10);	q) 317-311 (分別為SEQ ID NO: 70和26);
c) 317-4B6 (分別為SEQ ID NO: 24和26);	r) 317-4B 1 (分別為SEQ ID NO: 71和26);
d) 326-4A3 (分別為SEQ ID NO: 28和30);	s) 317-4B3 (分別為SEQ ID NO: 72和26);
e) 317-4B2 (分別為SEQ ID NO: 43和44);	t) 317-4B4 (分別為SEQ ID NO: 73和26);
f) 317-4B5 (分別為SEQ ID NO: 45和46);	u) 317-4A2 (分別為SEQ ID NO: 74和26);
g) 317-1 (分別為SEQ ID NO: 48和50);	v) 326-3 A 1 (分別為SEQ ID NO: 75和30);
h) 326-3B1 (分別為SEQ ID NO: 51和52);	w) 326-3C1 (分別為SEQ ID NO: 76和30);
i) 326-3GI (分別為SEQ ID NO: 53和54);	x) 326-3D1 (分別為SEQ ID NO: 77和30);
j) 326-1 (分別為SEQ ID NO: 56和58);	y) 326-3E1 (分別為SEQ ID NO: 78和30);
k) 317-3A1 (分別為SEQ ID NO: 64和26);	z) 326-3F1 (分別為SEQ ID NO: 79和30);
l) 317-3C1 (分別為SEQ ID NO: 65和26);	aa) 326-3B N55D (分別為SEQ ID

m) 317-3E1 (分別為 SEQ ID NO: 66和26);	NO: 80和30);
n) 317-3F1 (分別為 SEQ ID NO: 67和26);	ab) 326-4A1 (分別為 SEQ ID NO: 28和81); 或
o) 317-3G1 (分別為 SEQ ID NO: 68和26);	ac) 326-4A2 (分別為 SEQ ID NO: 28和82)。

【0039】 在一些實施方案中，本文提供的抗 PD-1 抗體包含重鏈效應子或恆定結構域，其包括減少與 Fc γ R 結合的氨基酸突變。抗體可以進一步包含效應子或恆定域中的一個或多個突變，其提供增強的穩定性。在一些實施方案中，抗體包含 IgG4 Fc 區。在一些實施方案中，抗體包含 IgG4 Fc 區，其包含一個或多個減少與 Fc γ R 結合的氨基酸突變。例如，在一些實施方案中，抗體包含 IgG4 Fc 區，其包含減少或消除與 Fc γ RI、Fc γ RIIA、Fc γ RIIB、Fc γ RIIIA 和/或 Fc γ RIIIB 結合的突變。

【0040】 在一些實施方案中，抗體包含在第 228 位(EU 編號系統)具有絲氨酸至脯氨酸突變的 IgG4 Fc 區。在一些實施方案中，該突變稱為 S228P 突變。在一些實施方案中，抗體包含在第 233、234、235、265、309 和 409 位 (EU 編號系統) 中的一個或多個處具有突變的 IgG4 Fc 區。例如，在一些實施方案中，抗體包含在 228 和至少一個其他位置具有突變的 IgG4 區，其中所述至少一個其他突變導致與一個或多個 Fc γ R 的結合降低。在進一步的實施方案中，抗體包含 IgG4 區，其在 228 位和至少 2 個、至少 3 個、至少 4 個、至少 5 個或至少 6 個另外的位置具有突變，其中一個或多個另外

的突變導致與一種或多種 Fc γ R 的結合降低。在一些實施方案中，抗體包含在 234 和 235 位具有突變的 IgG4 區。在一些實施方案中，抗體包含在 233、234 和 235 位具有突變的 IgG4 區。在一些實施方案中，抗體包含在 234、235 和 265 處具有突變的 IgG4 區。在一些實施方案中，抗體包含在 233、234、235 和 265 位具有突變的 IgG4 區。在一些實施方案中，抗體包含在 234、235、265 和 409 位具有突變的 IgG4 區。在一些實施方案中，抗體包含在 233、234、235、265 和 409 位具有突變的 IgG4 區。在一些實施方案中，抗體包含在 234、235、265、309 和 409 位具有突變的 IgG4 區。在一些實施方案中，抗體包含在第 233、234、235、265、309 和 409 位具有突變的 IgG4 區。第 234 位的突變可以是苯丙氨酸至纈氨酸的取代或苯丙氨酸至丙氨酸的取代。235 位的突變可以是亮氨酸至丙氨酸的取代。第 233 位的突變可以是谷氨酸至脯氨酸的取代。第 265 位的突變可以是天冬氨酸至纈氨酸取代或天冬氨酸至蘇氨酸的取代。第 309 位的突變可以是亮氨酸至纈氨酸的取代。第 409 位的突變可以是精氨酸至賴氨酸、蘇氨酸或甲硫氨酸的取代。示例性的 IgG4 Fc 區在下表 5 中提供。

【0041】 表 5. 示例性 IgG4 Fc 區序列

IgG4 變體 突變的位置	氨基酸序列	SE
		Q
		ID
		NO

111-09-30		
WT IgG4	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHLHQLDNLG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSFGSFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	107
228P	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPPCPC P CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHLHQLDNLG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSFGSFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	83
228P 233P	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPPCPC P CPAP P EFGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV	91

	HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	
228P 234V	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGP PCP PC PAPEVFGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	92
228P 235A	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGP PCP PC PAPEFAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	93

111-09-30		
228P 234V 235A	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGP PCP PC PAPE V AGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHLHQQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	94
228P 234A	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGP PCP PC PAPE A FGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHLHQQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	95
228P 234A 235A	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGP PCP PC PAPE A AGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV	96

	HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	
228P 233P 234V 235A	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPCCPPCPAPPVAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	84
228P 233P 234A 235A	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPCCP PCPAPPA AGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	97

111-09-30

228P	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP	98
234V	EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS	
235A	VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE	
265A	SKYGP PCP PCPAPE V A GGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVAVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	
228P	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP	99
234A	EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS	
235A	VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE	
265A	SKYGP PCP PCPAPE A A GGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVAVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	
228P	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP	85
233P	EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS	
234V	VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE	
235A	SKYGP PCP PCPAP P V A	
265A	SRTPEVTCVVVAVSQEDPEVQFNWYVDGVEV	

111-09-30		
	HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	
228P	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP	100
233P	EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS	
234A	VVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRVE	
235A	SKYGPSCP PCPAPPA AGGPSVFLFPPKPKDTLMI	
265A	SRTPEVTCVVVAVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	
228P	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP	101
265A	EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRVE SKYGPSCP PCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVAVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	

111-09-30		
228P 309V	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGP PCP PC PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTV V HQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDS GS S FFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SL SL LGK	102
228P 409K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGP PCP PC PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTV VL HQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDS GS S FFLYS KLT K LTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SL SL LGK	103
228P 309V 409K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGP PCP PC PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV	104

	HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVVHQQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	
228P 265A 309V 409K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPCCP PC PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVA V VSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVVHQQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	105
228P 233P 234V 235A 265T	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPCCP PC PAP PV AGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVA V VSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	86

228P	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP	87
233P	EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS	
234V	VVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE	
235A	SKYGPPCP PC PAP PV AGGPSVFLFPPKPKDTLMI	
265A	SRTPEVTCVVVAVSQEDPEVQFNWYVDGVEV	
409K	HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS K LTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	
228P	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP	88
233P	EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS	
234V	VVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE	
235A	SKYGPPCP PC PAP PV AGGPSVFLFPPKPKDTLMI	
265A	SRTPEVTCVVVAVSQEDPEVQFNWYVDGVEV	
309V	HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV V HQDWLNG	
409K	KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS K LTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	
228P	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP	106
233P	EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS	
234A	VVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE	
235A	SKYGPPCP PC PAP PA AGGPSVFLFPPKPKDTLMI	
265A	SRTPEVTCVVVAVSQEDPEVQFNWYVDGVEV	

309V	HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVVHQDWLNG	
409K	KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY	
	TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE	
	SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS	
	RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	

【0042】 如本文所公開的，抗 PD-1 抗體是包含含有 SEQ ID NO: 83-88 中任一個的 IgG4 重鏈效應子或恆定結構域的抗體。

【0043】 如在以上各方面中所公開的，抗 PD-1 抗體是含有包含上述結構域的 F(ab)或 F(ab)₂ 的抗體，其包括重鏈可變區（Vh），輕鏈可變區（Vk）和 IgG4 重鏈效應子或恆定結構域。

【0044】 如本文所公開的，抗 PD-1 抗體是包含重鏈可變區（Vh）和輕鏈可變區（Vk），和包含選自 SEQ ID NO: 83-88 和 91-106 的序列的 IgG4 重鏈效應子或恆定結構域的抗體，其中重鏈可變區（Vh）和輕鏈可變區（Vk）包含選自表 6 中提供的序列的序列：

【0045】 表 6. 示例性的 Vh 和 Vk 序列

a) mu317 (分別為SEQ ID NO: 4 和6);	p) 317-3H1 (分別為SEQ ID NO: 69和26);
b) mu326 (分別為SEQ ID NO: 8 和10);	q) 317-311 (分別為SEQ ID NO: 70 和26);
c) 317-4B6 (分別為SEQ ID NO: 24和26);	r) 317-4B 1 (分別為SEQ ID NO: 71和26);
d) 326-4A3 (分別為SEQ ID NO: 28和30);	s) 317-4B3 (分別為SEQ ID NO: 72 和26);
e) 317-4B2 (分別為SEQ ID NO: 29和26);	

111-09-30	
43和44); f) 317-4B5 (分別為SEQ ID NO: 45和46); g) 317-1 (分別為SEQ ID NO: 48和50); h) 326-3B1 (分別為SEQ ID NO: 51和52); i) 326-3GI (分別為SEQ ID NO: 53和54); j) 326-1 (分別為SEQ ID NO: 56和58); k) 317-3A1 (分別為SEQ ID NO: 64和26); l) 317-3C1 (分別為SEQ ID NO: 65和26); m) 317-3E1 (分別為SEQ ID NO: 66和26); n) 317-3F1 (分別為SEQ ID NO: 67和26); o) 317-3G1 (分別為SEQ ID NO: 68和26);	t) 317-4B4 (分別為SEQ ID NO: 73和26); u) 317-4A2 (分別為SEQ ID NO: 74和26); v) 326-3 A 1 (分別為SEQ ID NO: 75和30); w) 326-3C1 (分別為SEQ ID NO: 76和30); x) 326-3D1 (分別為SEQ ID NO: 77和30); y) 326-3E1 (分別為SEQ ID NO: 78和30); z) 326-3F1 (分別為SEQ ID NO: 79和30); aa) 326-3B N55D (分別為SEQ ID NO: 80和30); ab) 326-4A1 (分別為SEQ ID NO: 28和81);或 ac) 326-4A2 (分別為SEQ ID NO: 28和82)。

【0046】 如本文所公開的，在一些實施方案中，抗 PD-1 抗體是包含分別根據 SEQ ID NO: 11、32 和 13 的重鏈 CDR-H1、CDR-H2 和 CDR-H3；分別根據 SEQ ID NO: 61、15 和 16 的輕鏈 CDR-L1，CDR-L2 和 CDR-L3；和包含 SEQ ID NO: 88 的 IgG4 重鏈效應子

或恆定結構域的抗體。

【0047】 如本文所公開的，在一些實施方案中，抗 PD-1 抗體是包含重鏈可變區（Vh）和輕鏈可變區（Vk），以及包含 SEQ ID NO: 88 的 IgG4 重鏈效應子或恆定結構域的抗體，其中重鏈可變區（Vh）和輕鏈可變區（Vk）分別包含 SEQ ID NO: 24 和 SEQ ID NO: 26。

【0048】 如本文所公開的，在一些實施方案中，抗 PD-1 抗體是經獨特地工程改造的人源化 IgG4 單克隆抗體，具有針對 PD-1 的高親和力和結合特異性，經特異性地工程改造以最小化巨噬細胞上的 Fc γ R 結合以消除抗體依賴性吞噬作用，即一種 T 細胞清除的潛在機制。

【0049】 本文公開的抗 PD1 抗體及其抗體片段可根據 WO2015/035606A1 或美國專利號 8,735,553 的公開製備，其全部公開內容明確地通過提述併入本文。

【0050】 治療方法

【0051】 在本文公開的治療方法中，將一定劑量的抗 PD-1 抗體靜脈內投予於患有 HCC 的患者。在一些實施方案中，患有 HCC 的患者先前未用 PD-1 或 PD-L1 靶向治療治療。在一些實施方案中，患有 HCC 的患者先前用另一種治療劑（例如索拉非尼）治療。

【0052】 在一些實施方案中，本公開提供了在有此需要的受試者中治療 HCC 的方法，該方法包括向受試者投予抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段，其中所述抗體經工程改造以減少、最小化或消除巨噬細胞或其他抗原呈遞細胞上的 Fc γ R 結合。在一些實施方案中，

抗體包含本文提供的工程改造的 IgG4 區。例如，在一些實施方案中，抗體包含工程改造的 IgG4 區，其具有選自 SEQ ID NO: 83-88 和 91-106 的氨基酸序列。在一些實施方案中，抗體包含分別根據 SEQ ID NO: 11、32 和 13 的重鏈 CDR1、CDR2 和 CDR3 序列；分別根據 SEQ ID NO: 61、15 和 16 的輕鏈 CDR1、CDR2 和 CDR3 序列；以及已被工程改造為具有降低的 Fc γ R 的 IgG4 區域。在一些實施方案中，抗體包含分別根據 SEQ ID NO: 11、32 和 13 的重鏈 CDR1、CDR2 和 CDR3 序列；分別根據 SEQ ID NO: 61、15 和 16 的輕鏈 CDR1、CDR2 和 CDR3 序列；以及具有選自 SEQ ID NO: 83-88 和 91-106 的氨基酸序列的 IgG4 區。在一些實施方案中，抗體分別包含根據 SEQ ID NO: 24 和 26 的重鏈和輕鏈可變區序列，以及已經工程化以具有降低的 Fc γ R 的 IgG4 區。在一些實施方案中，抗體包含分別根據 SEQ ID NO: 24 和 26 的重鏈和輕鏈可變區序列，以及具有選自 SEQ ID NO: 83-88 和 91-106 的氨基酸序列的 IgG4 區。在一些實施方案中，抗 PD-1 抗體是 **Mab-1**。

【0053】 在一些實施方案中，本公開提供了本文提供的抗體，其用於治療患者中的 HCC。在一些實施方案中，本公開提供了本文提供的抗體，其用於 HCC 患者中的免疫治療。在一些實施方案中，本公開提供了本文提供的抗體，其用於製備用於治療 HCC 的藥物。在一些實施方案中，本公開提供了本文提供的抗體，其用於製備用於 HCC 患者中的免疫治療的藥物。

【0054】 在一些實施方案中，本公開提供了用於治療患者中的

HCC 的方法，其包括投予本文提供的抗體，其中相對於未接受所述抗體的患者，抗體的投予提供了以下改善：總存活率（OS）、客觀響應率（ORR）、完全響應率（CR）、部分緩解率（PR）、穩定疾病（SD）、無進展存活（PFS）、無病存活（DFS）、無事件存活（EFS）、反應持續時間（DoR）、進展時間（TTP）、疾病控制率（DCR）、臨床受益率（CBR）或它們的任何組合。在特定的實施方案中，抗體的投予提供了 OS 的改善。

【0055】 在一些實施方案中，OS 定義為從臨床試驗隨機化到任何原因死亡的時間。在一些實施方案中，ORR 定義為腫瘤尺寸減小預定量和達到最小時間段的患者的百分比。在一些實施方案中，CR 定義為所有癌症指征響應於治療而消失。在一些實施方案中，PR 定義為可檢測疾病（例如，腫瘤大小）的至少 30% 的減少。在一些實施方案中，SD 被定義為既沒有疾病的充分減少而有資格作為 PR，也沒有疾病的充分增加而有資格作為進行性疾病（例如，可檢測疾病的不到 25% 的增加至 30% 的減少（例如，腫瘤大小））。在一些實施方案中，TTP 定義為從隨機化到腫瘤進展的時間。在一些實施方案中，PFS 定義為從隨機化到腫瘤進展或到死亡發生的時間。在一些實施方案中，DFS 定義為從隨機化到腫瘤復發或任何原因死亡的時間。在一些實施方案中，EFS 定義為由於任何原因從隨機化到疾病進展、死亡或中斷治療的時間。在一些實施方案中，DoR 定義為從記錄腫瘤響應到疾病進展的時間段。在一些實施方案中，DCR 和 CBR 均定義為已達到完全響應、部分響應或穩

定疾病的患者的百分比。

【0056】 在一些實施方案中，RECIST v.1.1（實體瘤中的響應評估標準），一組公佈的規則，其定義治療期間或之後癌症患者中的疾病響應、進展或穩定性，其用於評估用本文提供的抗體治療的患者。

【0057】 在一些實施方案中，本公開提供了治療患有 HCC 的患者的方法，其包括向患者投予本文提供的抗體，其中所述方法實現至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%或更多的 ORR 和/或 CR 和/或 PR 和/或 DCR 和/或 CBR（或腫瘤患者的任何其他已知的基於比率的結果測量值）。

【0058】 在一些實施方案中，本公開提供了治療患者中的 HCC 的方法，其包括投予本文提供的抗體，其中所述抗體的投予相對於安慰劑治療或相對於另一種抗腫瘤或抗癌治療提供了統計學上顯著的治療效果。在一些實施方案中，統計學上顯著的效果包括治療功效與對毒性或耐受性參數的統計學顯著影響的組合。在一些實施方案中，統計學上顯著的效果進一步包含改善的 OS、ORR、CR、PR、SD、PFS、DFS、EFS、DoR、TTP、DCR、CBR 或它們的任何組合。在一些實施方案中，與索拉非尼相比，本文提供的方法提供統計學上顯著的效果。在一些實施方案中，本文提供的方法包括投予約 200 mg IV Q3W 的本文提供的抗體（例如，Mab-1），其中

與口服 BID 投予約 400 mg 索拉非尼相比，所述方法提供了統計學顯著的效果。在一些實施方案中，與另外的 PD-1 或 PD-L1 靶向治療相比，本文提供的方法提供了統計學上顯著的效果。術語“統計學上顯著的治療效果”等指導致受試者中的臨床或醫學改善的治療結果。“統計上顯著的”意指結果不可能偶然發生。統計顯著性可通過本領域已知的任何方法確定。常用的重要度量包括 p 值，如果零假設為真，則 p 值是觀察事件會發生的頻率或概率。如果獲得的 p 值小於顯著性水平，則否定零假設。在簡單的情況下，顯著性水平定義為 p 值為 0.05 或更小。

【0059】 在一些實施方案中，抗 PD-1 抗體以 0.5-10 mg/kg QW，或 Q2W，或 Q3W 或 Q4W 的劑量投予。在本文的一些實施方案中，抗 PD-1 抗體是 **Mab-1**，並且 **Mab-1** 以 0.5-10 mg/kg QW 或 Q2W 或 Q3W 的劑量投予。優選地，**Mab-1** 以 0.5-5 mg/kg Q2W，5-10 mg/kg Q2W 或 2-5 mg/kg Q3W 的劑量投予。最優選地，**Mab-1** 以 0.5 mg/kg Q2W，5 mg/kg Q2W，10 mg/kg Q2W，2 mg/kg Q3W 或 5 mg/kg Q3W 的劑量腸胃外投予。

【0060】 在一些實施方案中，本公開提供了用於治療 HCC 的方法，其包括以約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、約 175 mg、約 200 mg、約 225 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 325 mg、約 350 mg、約 375 mg、約 400 mg、約 425 mg、約 450 mg、約 475 mg 或約 500 mg 的劑量投予本文提供的抗 PD-1 抗體。在一些實施方案中，每天，每隔一天、每 3 天、每 4 天、每 5 天、每 6

天或每 7 天投予抗體。在一些實施方案中，每週、每 10 天、每 2 周、每 3 周、每 4 周、每 5 周、每 6 周、每 7 周或每 8 周投予抗體。在一些實施方案中，每月或每隔一個月投予抗體。在一些實施方案中，根據患者的臨床階段、實現的治療效果和其他患者特徵，將抗體一次或多次投予於受試者，和/或以增加或減少的抗體劑量投予。在特定實施方案中，將抗體投予於受試者 QW、Q2W、Q3W 或 Q4W。

【0061】 在一些實施方案中，醫藥組合物的投予途徑根據已知方法，例如，通過靜脈內、腹膜內、腦內（實質內）、腦室內、肌內、皮下、眼內、動脈內、門內或病灶內途徑注射；通過持續釋放系統或通過植入裝置。在某些實施方案中，所述組合物可以通過推注（bolus injection）或持續地通過輸注或通過植入裝置投予。

【0062】 在某些實施方案中，本公開提供了用於治療 HCC 的方法，其包括每 3 周（Q3W）以約 200 mg 的劑量靜脈內（IV）向有此需要的受試者投予本文提供的抗 PD-1 抗體。

【0063】 實施例

【0064】 實施例 1：在患有晚期肝細胞癌（HCC）患者中對 Mab-1 的 1A/1B 期研究

【0065】 研究設計-患者鑒別(patient differentiation)和招募

【0066】 研究設計的目的是通過選擇腫瘤來招募 HCC 患者用於推薦的 2 期劑量(RP2D)確定和初步鑒別（由 1A 期和 1B 期組成）。研究設計詳見圖 2。

【0067】 在 1A 期中，10 mg/kg Q2W 的 **Mab-1**（除非另有說明，臨床試驗中使用的抗體是 **Mab-1**）是最大投予劑量；未達到最大耐受劑量（MTD）。1B 期的所有患者均以 5 mg/kg IV 輸注 Q3W 接受了 **Mab-1**。射線照相評估每 9 周進行一次。這裡給出的結果包括用 5 mg/kg Q3W 治療的晚期 HCC 患者。最後，在臨床試驗中招募了 40 名 HCC 患者（n = 40）。

【0068】 **彙集的 HCC 人群亞組的關鍵合格性**

【0069】 招募沒有接受過在先 PD-1 或 PD-L1 治療的具有組織學或細胞學上確認的晚期/轉移性 HCC 的成年患者（年齡≥18 歲）。

【0070】 具體的納入標準包括巴塞羅那臨床肝癌(Barcelona Clinic Liver Cancer) C 期或 B 期，難治性/不適合局部區域治療，並且不適用於治癒性治療方法，以及 Child-Pugh A，無任何級別腦病。

【0071】 合格患者必須具有<200 IU/mL (~1000 cps/mL)的乙型肝炎病毒（HBV）病毒載量，並且具有活動性 HBV 感染的受試者在整個治療期間和治療後 6 個月需要進行抗 HBV 抑制≥3 個月。

【0072】 未經治療的患有活動性丙型肝炎病毒（HCV）感染的患者不允許進行研究。

【0073】 **患者處置**

【0074】 40 名患有晚期 HCC 的患者（其中大多數是 HBV 陽性的（n = 28/40））被招募進該研究中（表 7）。總共有 24 名患者在本分析時仍然進行治療。

【0075】 **表 7：患者人口統計學和疾病特徵**

111-09-30

		HCC 人群 (N=40)
中位數年齡，歲（最小，最大）		55.5 (28, 76)
性別	男性/女性	32/8
人種	亞洲人/白種人/其他	35/3/2
中位數治療持續時間，天（最小，最大）		64 (1, 471)
在先抗癌治療方案的中位數(最小，最大)		2 (0, 6)
在先抗癌治療方案， n*	0	2†
	1	16
	2	12
	≥3	10
感染狀態，n	HBV	28
	HCV	2
	HBV/HCV 共感染	6
	無感染	4
*只有 1 名患者未接受過索拉非尼（sorafenib naive）；†兩名患者均接受索拉非尼作為輔助治療。縮寫：HBV，乙型肝炎病毒；HCV，丙型肝炎病毒。		

【0076】 初步抗腫瘤活性

【0077】 在招募的 40 名晚期 HCC 患者中，總共 27 名患者可被評價，其中 25 名患者具有可測量的疾病，並且至少有 1 名可評價的基線後腫瘤評估；2 名在第 1 個預定腫瘤評估日期之前死亡。

【0078】 在以下的臨床試驗和結果中，所有患者以 5 mg/kg IV 輸注 Q3W 接受 **Mab-1**，每 9 周進行放射照相評估。在 27 名可評價

的†HCC 患者中：3 名患者實現了至少部分響應（PR），且 9 名患者實現了穩定疾病（SD）。包括部分響應（PR）和穩定疾病（SD）的初始疾病控制率（DCR）為 44%，如圖 3 所示，其顯示根據肝炎病毒感染狀態的腫瘤大小的最佳變化。

【0079】 用 Mab-1 治療的持續時間和患者的響應示於圖 4。它顯示出最大持續時間是 28 周。

【0080】 如上所述，發現三名患者實現至少部分響應，這通過圖 5 中具有部分響應的三名患者中的基線和最近的 CT 評估中得到證實。

【0081】 圖 6 還顯示出 HBV 感染的 HCC 患者中腫瘤負荷隨時間的變化是有希望的。

【0082】 圖 7 顯示出在 HCC 患者中通過放射照相證據的最佳總體響應，其中一名患者顯示出具有受控的、穩定的疾病超過 60 周。

【0083】 耐受性概況

【0084】 還研究了與本文公開的 Mab-1 的投予相關的不良事件（AE）。

【0085】 40 名 HCC 患者中有 21 名發生了與治療相關的 AE（表 8）。除了這些事件的其中之一外，所有事件均為≤2 級。最常見的事件是皮疹（n = 8）和瘙癢（n = 5）。

【0086】 表 8：與治療相關的不良事件

HCC 人群 (N=40)		
	所有等	等級 ≥3

111-09-30

	級	
任何與治療相關的 AE	21	1
皮疹	8	0
瘙癢	5	0
AST 增加	3	0
疲勞	2	0
甲狀腺功能減退	2	0
降低的食欲	2	0
急性肝炎*	1	1
ALT 增加	1	0
血液肌酸增加	1	0
血液肌酸酐增加	1	0
QT 延長	1	0
皮膚反應	1	0
惡寒	1	0
熱感	1	0
噁心	1	0
嘔吐	1	0
關節痛	1	0
蛋白尿	1	0
咳嗽	1	0
高血壓	1	0
數據呈現為 n。		
粗體 字體表示可能與免疫相關的事件。		
*急性肝炎是致命的（5 級）。		

【0087】 兩名患者由於任何治療中出現的 AE 而停止治療，其中之一被研究者認為是與治療相關的 5 級 AE。一名 49 歲的亞洲男性患有 HBV 和 HCC，廣泛轉移到腦、肝和肺，在第一且唯一一次 Mab-1 劑量後不久發展出進展的證據（意識障礙、腹痛和胸部 X 光的變化）。儘管用甲基強的松龍和恩替卡韋治療，患者在進入研究後約 5 周死亡。病毒血清學陰性；沒有進行屍檢。死因歸因於急性肝炎，並且受到快速疾病進展的混淆。

【0088】 這些結果證實，本文公開的抗體（**Mab-1**）是可耐受的；其毒性概況證實不良事件（AE）通常嚴重性低，可控且可逆。

【0089】 在該早期報道中，超過一半的患者仍在研究中（ $n = 24/40$ ）；中位數治療持續時間為 64 天（範圍：1-471 天）；與治療相關的 AE 引起的治療中斷率低（ $n = 1/40$ ）。該群組中報告的不良事件與研究中觀察到的總體安全性概況一致，並且通常嚴重性低，可控且可逆。大多數患者有潛在的病毒感染（HBV+， $n = 28$ ；HCV+/HBV+， $n = 6$ ；HCV+， $n = 2$ ）。在 3 名患者中觀察到符合“部分響應”（即，定義為腫瘤負荷的至少 30% 的減少）的定義的腫瘤減少；且 9 名患者實現了穩定疾病，其中的一些還具有顯著減少的 AFP。

【0090】 **實施例 2 在患有不能切除的肝細胞癌（HCC）的患者中對 Mab-1 的 2 期研究**

【0091】 **研究設計**

【0092】 設計 2 期研究以評價在先治療過的 HCC 患者中 **Mab-1** 的能效、安全性/耐受性和藥代動力學（PK）。安全性/耐受性評估會

包括監測不良事件（AE），包括與免疫相關的 AE。

【0093】 研究人群

【0094】 年齡 ≥ 18 歲的成年患者如果符合以下條件會被招募：（a）組織學上確認的 HCC；（b）患有巴塞羅那臨床肝癌（BCLC）C 期或 BCLC B 期，不適合局部區域治療或局部區域治療後復發，且不適合治癒性治療方法；（c）已針對無法切除的 HCC 接受過至少 1 線的全身治療；（d）具有如根據 RECIST v1.1 所定義的至少 1 個可測量的病變；（e）child-Pugh 得分 A；（f）東部合作腫瘤學組（Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG）表現狀態 ≤ 1 ；（g）足夠的器官功能。

【0095】 患者如果符合以下條件會被排除：（a）已知的纖維板層狀 HCC，肉瘤樣 HCC 或混合膽管癌和 HCC 組織學；（b）在先靶向 PD-1 或 PD-L1 的治療；（c）已知大腦或柔腦膜轉移；（d）涉及門靜脈或下腔靜脈主幹的腫瘤血栓；（e）在招募前 4 周內對肝臟進行的局部區域治療；（f）間質性肺病、非感染性肺炎或未受控制的全身性疾病的病史，包括糖尿病、高血壓、肺纖維化、急性肺病等；（g）在第一次研究藥物投予的 28 天或 5 個半衰期（以較短者為準）內接受過：任何化學療法、免疫療法（例如，白細胞介素、干擾素、胸腺素）或任何研究性治療；在第一次研究藥物投予後 14 天內接受過：索拉非尼，瑞戈非尼（regorafenib）或任何用於控制癌症的中草藥或中成藥；（h）活動性自身免疫性疾病或可能復發的自身免疫性疾病的病史；（i）在研究藥物投予前 14 天內，患有任

何需要用皮質類固醇（每日 > 10 mg 的潑尼松（prednisone）或等效物）或其他免疫抑制藥物進行全身治療的病況。

【0096】 治療

【0097】 會用 **Mab-1** 200mg IV Q3W 治療患者。

【0098】 實施例 3 在患有不可切除的肝細胞癌（HCC）的患者中比較 **Mab-1** 與索拉非尼作為一線治療的功効和安全性的 3 期研究

【0099】 研究設計

【0100】 設計 3 期研究以評價與索拉非尼相比作為晚期 HCC 的一線治療的 **Mab-1** 的功効和安全性（圖 8）。

【0101】 主要目的會是比较兩個治療組之間的總存活率（OS）。根據 RECIST v1.1 通過設盲的獨立審查委員會來評估的客觀響應率（ORR）是一個關鍵的次要目標。其他次要目標將包括 **Mab-1** 和索拉非尼在各種效力評估（無進展生存[PFS]、響應的持續時間[DoR]、進展時間[TTP]、疾病控制率[DCR]和臨床受益率[CBR]）、與健康相關的生活質量的衡量標準以及安全性和耐受性方面的比較。

【0102】 研究人群

【0103】 年齡≥18 的成年患者如果符合以下條件將被招募：（a）無法切除的、組織學證實的 HCC，（b）東部合作腫瘤學組（ECOG）評分≤1，Child-Pugh A 分類，（c）巴塞羅那臨床肝癌（BCLC）C 期疾病或 BCLC，B 期疾病，及不適合局部區域治療或在局部區域治療後已經進展，並且不適合治癒性治療方法，（d）未接受過在先的

全身治療。

【0104】 患者如果符合以下條件將被排除：(a) 已知的纖維板層狀 HCC、肉瘤樣 HCC 或混合膽管癌和 HCC 組織學，(b) 涉及門靜脈或下腔靜脈主幹的腫瘤血栓，(c) 在隨機化前 28 天內接受過肝臟的局部區域治療或任何在先免疫治療，或在隨機化後 14 天內接受過用於控制癌症的任何中草藥或成藥，(d) 2 級或更高級的肝性腦病（篩查時或以前的病史），(e) 篩查時的心包積液、無法控制的胸腔積液或臨床上顯著的腹水。

【0105】 治療

【0106】 患者會按 1:1 隨機分組以接受 **Mab-1** 200 mg IV Q3W 或索拉非尼 400 mg 每日兩次（BID）口服，其中隨機化通過大血管侵入的存在、肝外擴散的存在、ECOG 表現狀態、病因和地理來分層。會投予治療直至疾病進展、無法忍受的毒性或由於其他原因治療中止。

【0107】 研究評估和統計分析

【0108】 (a) 根據 RECIST v1.1，會在第 1 年每 9 周評價一次腫瘤響應，從第 2 年開始每 12 周評估一次腫瘤響應。

【0109】 (b) 會就 **Mab-1** 相對於索拉非尼評估主要療效終點 OS 的非劣效性。

【0110】 (c) 會就治療比較評價次要終點（諸如由設盲的獨立審查委員會評估的 ORR、PFS、DoR 和 TTP）。

【0111】 (d) 所有測試會以單側 $\alpha = 0.025$ （或 2 側 $\alpha = 0.05$ ）進

行。

【0112】（e）安全性和耐受性（次要終點）會通過監測不良事件（AE），包括與免疫相關的 AE，以及通過身體檢查、生命體征和心電圖來評估。

【0113】（f）歐洲癌症研究和治療組織生活質量癌症調查問卷 - 肝細胞癌 18 個問題（EORTC QLQ-HCC18）和歐洲癌症研究和治療組織生活質量問卷 - 核心 30 會用於使用混合模型評估在兩個治療組之間的與健康相關的生活質量。歐洲生活質量五維也會被總結。

【0114】應當將前述實施例和某些實施方案的描述作為示例說明，而不作為限制由專利請求範圍限定的本發明。如將容易理解的，在不脫離如專利請求範圍中所述的本發明的情況下，可以利用上述特徵的許多變化和組合。所有這樣的變化都意圖包括在本發明的範圍內。引用的所有參考文獻都通過提述以其整體併入本文。

【0115】應理解的是，如果本文提及任何現有技術出版物，這樣的參考文獻並不構成承認該出版物形成任何國家的本領域公知常識的一部分。

【0116】在以下和在本發明的前述描述中的專利請求範圍中，除非上下文由於明確的語言或必要的含義而另有要求，否則詞語“包含（**comprise**）”或諸如“包含（**comprises**）”或“包含（**comprising**）”的變體用於包括的意義，即指定所述特徵的存在但不排除在本發明的各種實施方案中存在或添加其他特徵。

【0117】 本文通過鑒定引用提及的所有出版物、專利、專利申請和公開的專利申請的公開內容均通過提述以其整體併入本文。

【符號說明】

【0118】 無。

序列表

<110> 百濟神州有限公司

<120> 抗PD-1抗體或其抗原結合片段在製備治療用於患有肝細胞癌(HCC)之藥物的用途

<130> F18W0404TW

<140> TW 107121942

<141> 2018-06-26

<150> PCT/CN2017/090397

<151> 2017-06-27

<150> US 62/524,967

<151> 2017-06-26

<160> 107

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 444

<212> DNA

<213> 智人

<400> 1

ccaggatggt tcttagactc cccagacagg ccctggaacc cccccacctt ctccccagcc 60

ctgctcgtgg tgaccgaagg ggacaacgcc acctcacct gcagcttctc caacacatcg 120

gagagcttcg tgctaaactg gtaccgcatg agccccagca accagacgga caagctggcc 180

gccttccccg aggaccgcag ccagcccggc caggactgcc gcttccgtgt cacacaactg 240

cccaacgggc gtgacttcca catgagcgtg gtcagggccc ggcgcaatga cagcggcacc 300

tacctctgtg gggccatctc cctggccccc aaggcgcaga tcaaagagag cctgcgggca 360

gagctcaggg tgacagagag aagggcagaa gtgcccacag cccaccccag cccctcacc 420

aggccagccg gccagttcca aacc 444

<210> 2

<211> 148

<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln Thr
145

<210> 3

<211> 354
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 3
caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcaaagaa cctgtccatc 60

acttgactg tctctgggtt ttcattaacc agctatggtg tacactggat tcgccagcct 120

ccaggaaagg gactggaatg gctgggagta atatgggccg gtggaagcac aaattataat 180

tcggctctca tgtccagact gagcatcagc aaagacaact ccaggagcca agttttctta 240

agaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccatgtact actgtgccag agcctatggt 300

aactactggt acatcgatgt ctggggcgca gggaccacgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 4
<211> 118
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 4

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

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

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

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60

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

Arg Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

35 40 45

Asn Tyr Ala Phe His Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
100 105

<210> 7
<211> 342
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 7
cagatccagt tgggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcttgcaagg cttctgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120

ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacaata ataatggaga gccaacatat 180

gctgaagagt tcaagggacg gtttgccttc tctttgaaa cctctgccag cactgcctat 240

ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc aagagatgtt 300

atggactatt ggggtcaagg aacctcagtc accgtctcct ca 342

<210> 8
<211> 114
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 8

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

1 5 10 15

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

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

Gly Trp Ile Asn Asn Asn Asn Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95

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

Ser Ser

<210> 9
<211> 330
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 9
gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
atatacctgca gagccagtga aagtgttgat aattatggct atagttttat gcactgggtac 120
cagcagaaac caggacagcc accccaactc ctcatctatc gtgcatccaa cctagaatct 180
gggatccctg ccaggttcag tggcagtgagg tctaggacag gcttcaccct caccattaat 240
cctgtggagg ctgatgatgt tgcaacctat tactgtcagc aaagtaaaga atatccgacg 300

ttcgggtggag gcaccaagct ggaagtcaaa 330

<210> 10
<211> 110
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 10

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

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

Gly Tyr Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Tyr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Val Lys
100 105 110

<210> 11
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 11

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His
1 5 10

<210> 12
<211> 16
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 12

Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met Ser
1 5 10 15

<210> 13
<211> 12
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 13

Ala Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val
1 5 10

<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 14

Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp Val Ala
1 5 10

<210> 15
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 15

Tyr Ala Phe His Arg Phe Thr
1 5

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 16

His Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 17
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 17

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn
1 5 10

<210> 18
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 18

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

Gly

<210> 19
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 19

Ala Arg Asp Val Met Asp Tyr
1 5

<210> 20
<211> 15
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 20

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Tyr Ser Phe Met His
1 5 10 15

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 21

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 22

Gln Gln Ser Lys Glu Tyr Pro Thr
1 5

<210> 23
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-4B6 cDNA-Vh

<400> 23

caggtgcagc tgcaggagtc gggaccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggtt ttcattaacc agctatggtg tacactggat ccggcagccc 120
ccaggggaagg gactggagtg gatcgggggtc atatacgccg atggaagcac aaattataat 180
ccctccctca agagtcgagt gaccatatca aaagacacct ccaagaacca ggtttcctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agcctatggt 300
aactactggt acatcgatgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 24
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-4B6 pro-Vh

<400> 24

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

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

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

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

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

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

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 25
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-4B6 cDNA-Vk

<400> 25
gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtcagcga gagtgtgagt aatgatgtag cttggtacca gcagaaacca 120
ggacagcctc ctaagctgct cattaactat gcatttcac gcttcactgg ggtccctgac 180
cgattcagtg gcagcgggta tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcaggct 240
gaagatgtgg cagtttatta ctgtcaccag gcttatagtt ctccgtacac gtttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 26
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-4B6 pro-Vk

<400> 26

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Ser Asn Asp

20 25 30

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

Asn Tyr Ala Phe His Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 27
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 326-4A3 cDNA-Vh

<400> 27
caggtgcagc tgggtgcagag cggcagcgag ctgaagaagc ccggcgccag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg ccagcggcta caccttcacc aactacggca tgaactgggt gagacaggcc 120
cccggccagg gcctgaagtg gatgggctgg atcaacaaca acaacgccga gcccacctac 180
gcccaggact tcagaggcag attcgtgttc agcctggaca ccagcgccag caccgcctac 240
ctgcagatca gcagcctgaa gaccgaggac accgccgtgt actactgcgc cagagacgtg 300
atggactact ggggccaggg caccctggtg accgtgagca gc 342

<210> 28

<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 326-4A3 pro-Vh

<400> 28

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Asn Asn Asn Ala Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Asp Phe
 50 55 60

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

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

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

Ser Ser

<210> 29
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 326-4A3 cDNA-Vk

<400> 29
gacattgtgc tgaccagtc tccagcctcc ttggccgtgt ctccaggaca gagggccacc 60
atcacctgca gagccagtga aagtgttgat aattatggct atagttttat gactgggat 120
cagcagaaac caggacaacc tcctaaactc ctgatttacc gtgcatccaa cctagaatct 180
gggggtcccag ccaggttcag cggcagtggg tctgggaccg atttcaccct cacaattaat 240
cctgtggaag ctgaggatac tgcaaattat tactgtcagc aaagtaaaga atatccgacg 300
ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa 330

<210> 30
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 326-4A3 pro-Vk

<400> 30
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

Gly Tyr Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Tyr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 31
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 31

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His
1 5 10

<210> 32
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-4B6 H-CDR2或CDR-H2

<400> 32

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

<210> 33
<211> 12
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 33

Ala Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val
1 5 10

<210> 34

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-4B6 L-CDR1或CDR-L1

<400> 34

Lys Ser Ser Glu Ser Val Ser Asn Asp Val Ala
1 5 10

<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 35

Tyr Ala Phe His Arg Phe Thr
1 5

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 36

His Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 37
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 37

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn
1 5 10

<210> 38
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 326-4A3 H-CDR2或CDR-H2

<400> 38

Trp Ile Asn Asn Asn Asn Ala Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Asp Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 39
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 39

Ala Arg Asp Val Met Asp Tyr
1 5

<210> 40
<211> 15
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 40

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Tyr Ser Phe Met His
1 5 10 15

<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 41

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 42
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 42

Gln Gln Ser Lys Glu Tyr Pro Thr
1 5

<210> 43
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-4B2 pro-Vh

<400> 43

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

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

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

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

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

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

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 44
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-4B2 pro-Vk

<400> 44

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

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

Asn Tyr Ala Phe His Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 45
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-4B5 pro-Vh

<400> 45

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

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

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

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

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

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

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 46
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-4B5 pro-Vk

<400> 46

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Ser Asn Asp
 20 25 30

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

Asn Tyr Ala Phe His Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

<210> 47
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-1 cDNA-Vh

<400> 47
caggtgcagc tgcaggagtc gggaccagga ctggtgaagc ctcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggtt ttattaacc agctatggtg tacactggat ccggcagccc 120
ccaggggaagg gactggagtg gctggggggtc atatgggccg gtggaagcac aaattataat 180
ccctccctca agagtcgact gaccatatca aaagacaact ccaagagcca ggtttcctg 240
aagatgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgagag agcctatggt 300
aactactggt acatcgatgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 48
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-1 pro-Vh

<400> 48

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

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

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

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 49
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-1 cDNA-Vk

<400> 49
gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca aggccagcca gagtgtgagt aatgatgtag cttggtacca gcagaaacca 120
ggacagcctc ctaagctgct cattaactat gcatttcac gcttcactgg ggtccctgac 180
cgattcagtg gcagcgggta tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcaggct 240
gaagatgtgg cagtttatta ctgtcaccag gcttatagtt ctccgtacac gtttggcggg 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 50
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-1 pro-Vk

<400> 50

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

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

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

Asn Tyr Ala Phe His Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 51
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 326-3B1 pro-Vh

<400> 51

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Asn Asn Asn Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Asp Phe
50 55 60

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

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

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

Ser Ser

<210> 52
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 326-3B1 pro-Vk

<400> 52

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

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

Gly Tyr Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Tyr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 53
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 326-3G1 pro-Vh

<400> 53

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Asn Asn Asn Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Asp Phe
 50 55 60

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

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

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

Ser Ser

<210> 54
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 326-3G1 pro-Vk

<400> 54

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

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

Gly Tyr Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Tyr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 55
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 326-1 cDNA-Vh

<400> 55
caggtgcagc tggtgcagag cggcagcgag ctgaagaagc ccggcgccag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg ccagcggcta caccttcacc aactacggca tgaactgggt gagacaggcc 120
cccggccagg gcctggagtg gatgggctgg atcaacaaca acaacggcga gcccacctac 180
gcccagggct tcagaggcag attcgtgttc agcctggaca ccagcgccag caccgcctac 240
ctgcagatca gcagcctgaa gaccgaggac accgccgtgt acttctgcgc cagagacgtg 300
atggactact ggggccaggg caccaccgtg accgtgagca gc 342

<210> 56
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 326-1 pro-Vh

<400> 56

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

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

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

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

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

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

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

Ser Ser

<210> 57
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 326-1 cDNA-Vk

<400> 57
gacattgtgc tgaccagtc tccagcctcc ttggccgtgt ctccaggaca gagggccacc 60

atcacctgca gagccagtga aagtgttgat aattatggct atagttttat gcactgggat 120

cagcagaaac caggacaacc tcctaaactc ctgatttacc gtgcatccaa cctagaatct 180

gggggccag ccagggtcag cggcagtgagg tctaggaccg atttcaccct cacaattaat 240

cctgtggaag ctaatgatac tgcaaattat tactgtcagc aaagtaaaga atatccgacg 300

ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa 330

<210> 58
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 326-1 pro-Vk

<400> 58

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

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

Gly Tyr Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

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

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

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

Glu Tyr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 59

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 317-1 H-CDR2或CDR-H2

<400> 59

Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 60
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-4B2 H-CDR2或CDR-H2

<400> 60

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

<210> 61
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-4B2 L-CDR1或CDR-L1

<400> 61

Lys Ser Ser Glu Ser Val Ser Asn Asp Val Ala
1 5 10

<210> 62
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 326-1 H-CDR2或CDR-H2

<400> 62

Trp Ile Asn Asn Asn Asn Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 63
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 326-3G1 H-CDR2或CDR-H2

<400> 63

Trp Ile Asn Asn Asn Asn Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Asp Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 64
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-3A1 pro-Vh

<400> 64

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

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

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

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

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

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

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 65
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-3C1 pro-Vh

<400> 65

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

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

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

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 66
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-3E1 pro-Vh

<400> 66

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

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

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

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 67
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-3F1 pro-Vh

<400> 67

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

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

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

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

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

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

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 68
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-3G1 pro-Vh

<400> 68

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

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

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

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

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

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

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 69
<211> 118

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-3H1 pro-Vh

<400> 69

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

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

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

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

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

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

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 70
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 317-3l1 pro-Vh

<400> 70

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

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

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

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

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

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

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 71
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-4B1 pro-Vh

<400> 71

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

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

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

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

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

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

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 72
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-4B3 pro-Vh

<400> 72

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

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

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

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

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

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

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 73
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-4B4 pro-Vh

<400> 73

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

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

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

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Pro Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 74
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 317-4A2 pro-Vk

<400> 74

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

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

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

Asn Tyr Ala Phe His Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 75
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 326-3A1 pro-Vh

<400> 75

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

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

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

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

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

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

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

Ser Ser

<210> 76
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 326-3C1 pro-Vh

<400> 76

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Asn Asn Asn Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Asp Phe
50 55 60

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

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

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

Ser Ser

<210> 77
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 326-3D1 pro-Vh

<400> 77

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

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

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

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

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

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

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

Ser Ser

<210> 78
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 326-3E1 pro-Vh

<400> 78

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Asn Asn Asn Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Asp Phe
 50 55 60

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

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

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

Ser Ser

<210> 79
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 326-3F1 pro-Vh

<400> 79

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

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

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

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

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

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

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

Ser Ser

<210> 80
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 326-3B N55D pro-Vh

<400> 80

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Asn Asn Asp Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Asp Phe
 50 55 60

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

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

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

Ser Ser

<210> 81

<211> 110

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 326-4A1 pro-Vk

<400> 81

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

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

Gly Tyr Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

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

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

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

Glu Tyr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

- <210> 82
- <211> 110
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 326-4A2 pro-Vk

<400> 82

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

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

Gly Tyr Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Tyr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 83
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hulG4mt1 pro

<400> 83

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 84
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hulG4mt2 pro

<400> 84

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 85
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hulG4mt6 pro

<400> 85

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 86
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hulgG4mt8 pro

<400> 86

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 87
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hulG4mt9 pro

<400> 87

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 88
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hulgG4mt10 pro

<400> 88

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 89
<211> 367
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> OS8 pro

<400> 89

Met Glu Arg His Trp Ile Phe Leu Leu Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser
145 150 155 160

Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
165 170 175

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser
180 185 190

Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
195 200 205

Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
210 215 220

Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
225 230 235 240

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu
245 250 255

Glu Ile Asn Ser Ser Val Val Pro Val Leu Gln Lys Val Asn Ser Thr
260 265 270

Thr Thr Lys Pro Val Leu Arg Thr Pro Ser Pro Val His Pro Thr Gly
275 280 285

Thr Ser Gln Pro Gln Arg Pro Glu Asp Cys Arg Pro Arg Gly Ser Val
290 295 300

Lys Gly Thr Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Ile Cys Val Ala Leu Leu Leu Ser Leu Ile Ile Thr Leu
325 330 335

Ile Cys Tyr His Arg Ser Arg Lys Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro
340 345 350

Leu Val Arg Gln Glu Gly Lys Pro Arg Pro Ser Glu Lys Ile Val
355 360 365

<210> 90
<211> 304

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> P3Z pro

<400> 90

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
195 200 205

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
210 215 220

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
225 230 235 240

Gln Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
245 250 255

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
260 265 270

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
275 280 285

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
290 295 300

<210> 91
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc區228P-233P

<400> 91

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Pro Glu Phe Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

- <210> 92
- <211> 327
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>

<223> IgG4 Fc區228P-234V

<400> 92

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Val Phe Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

- <210> 93
- <211> 327
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>

<223> IgG4 Fc區228P-235A

<400> 93

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

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

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 94
<211> 327

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc區228P-234V-235A

<400> 94

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

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

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 95
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc區228P-234A

<400> 95

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

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

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 96
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc區228P-234A-235A

<400> 96

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

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

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 97
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc區228P-233P-234A-235A

<400> 97

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 98
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc區228P-234V-235A-265A

<400> 98

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 99
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc區228P-234A-235A-265A

<400> 99

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

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

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 100
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc區228P-233P-234A-235A-265A

<400> 100

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 101
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc區228P-265A

<400> 101

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 102
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc區228P-309V

<400> 102

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 103
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc區228P-409K

<400> 103

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 104
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc區228P-309V-409K

<400> 104

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 105
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc區228P-265A-309V-409K

<400> 105

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 106
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG4 Fc區228P-233P-234A-235A-265A-309V-409K

<400> 106

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

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

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
 180 185 190

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

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

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

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 107
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人

<400> 107

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

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

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

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

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

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

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種抗PD-1抗體在製備治療肝細胞癌(HCC)之藥物的用途，其中所述藥物包括治療有效量的所述抗PD-1抗體，其中所述抗PD-1抗體含有為SEQ ID NO: 24的重鏈可變區(Vh)和為SEQ ID NO: 26的輕鏈可變區(Vk)以及包含SEQ ID NO: 88的IgG4重鏈恆定結構域，其中所述抗PD-1抗體以0.5-10 mg/kg的劑量每兩週一次或每三週一次投予。

【第2項】 如申請專利範圍第1項所述的用途，其中所述HCC是晚期HCC和/或轉移性HCC。

【第3項】 如申請專利範圍第1項所述的用途，其中所述HCC是一種與病毒感染有關的HCC。

【第4項】 如申請專利範圍第3項所述的用途，其中所述與病毒感染有關的HCC是HBV感染的HCC、HCV感染的HCC或HBV/HCV共感染的HCC。

【第5項】 如申請專利範圍第4項所述的用途，其中所述HCC是晚期HBV感染的HCC，轉移性HBV感染的HCC或轉移性HCV感染的HCC。

【第6項】 如申請專利範圍第5項所述的用途，其中所述HCC是晚期HBV感染的HCC或轉移性HBV感染的HCC。

【第7項】 如申請專利範圍第1項所述的用途，其中所述抗PD-1抗體以0.5 mg/kg 每兩週一次、5 mg/kg 每兩週一次、10 mg/kg 每兩

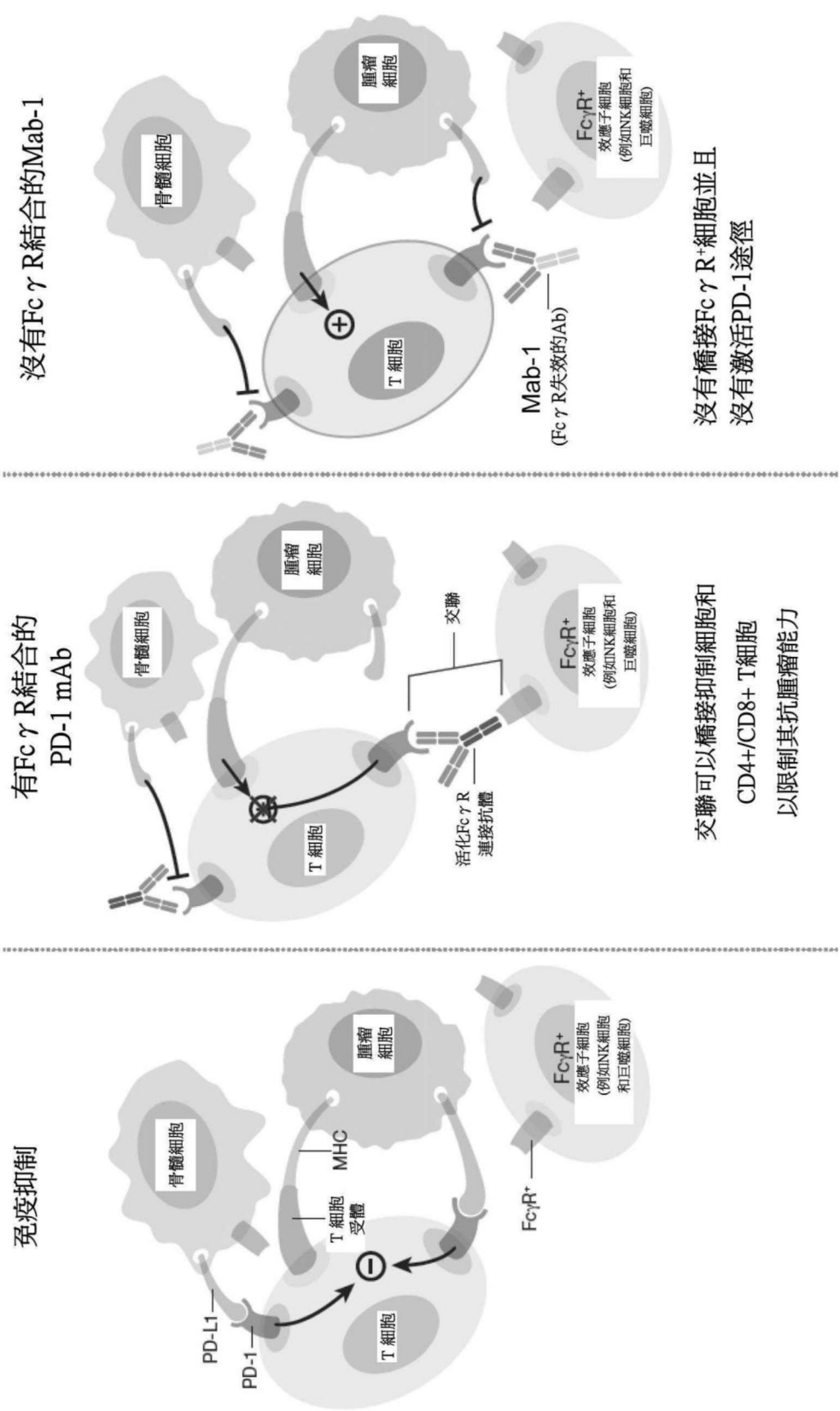
週一次、2 mg/kg 每三週一次或5 mg/kg 每三週一次的劑量腸胃外投予。

【第8項】 如申請專利範圍第1項所述的用途，其中所述抗PD-1抗體以約200 mg每三週一次的劑量腸胃外投予。

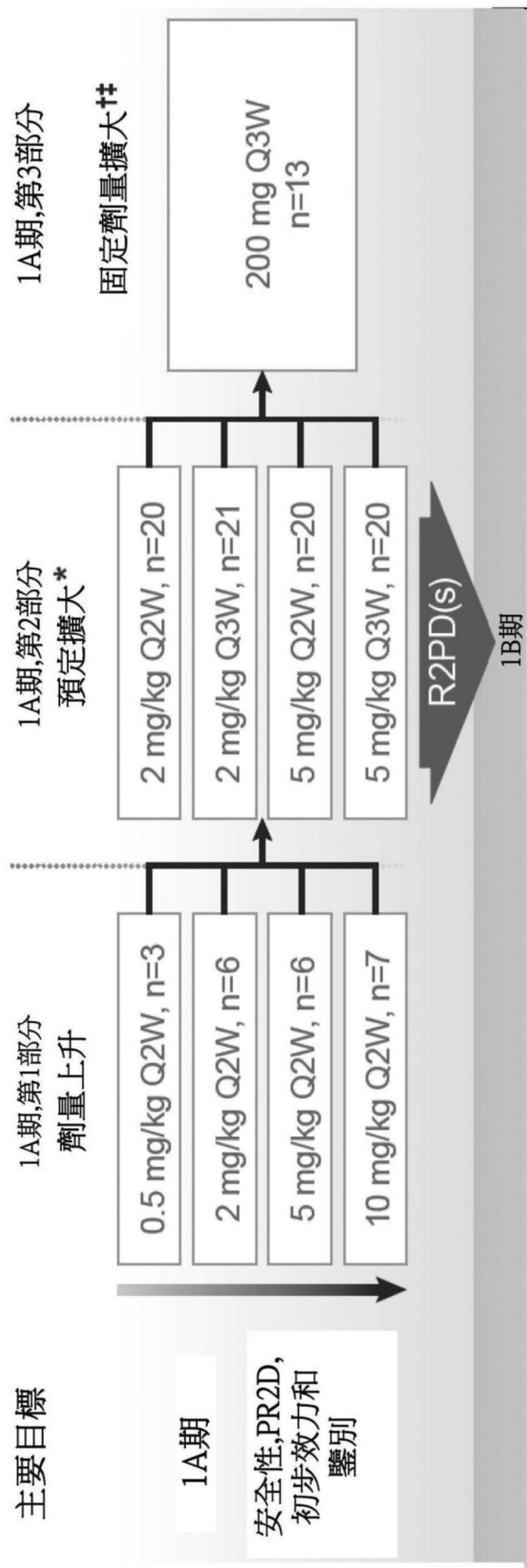
【第9項】 如申請專利範圍第3項所述的用途，其中患有所述與病毒感染有關的HCC的患者具有HBV病毒載量<200 IU/mL (~1000 cps/mL)。

【第10項】 如申請專利範圍第1項所述的用途，其中患有活動性HBV感染HCC的患者在抗PD-1治療期間和停止抗PD-1治療後6個月內投予HBV抑制藥物至少3個月。

【發明圖式】



【圖1】



HCC患者的1B期效力和安全性 (n = 40)

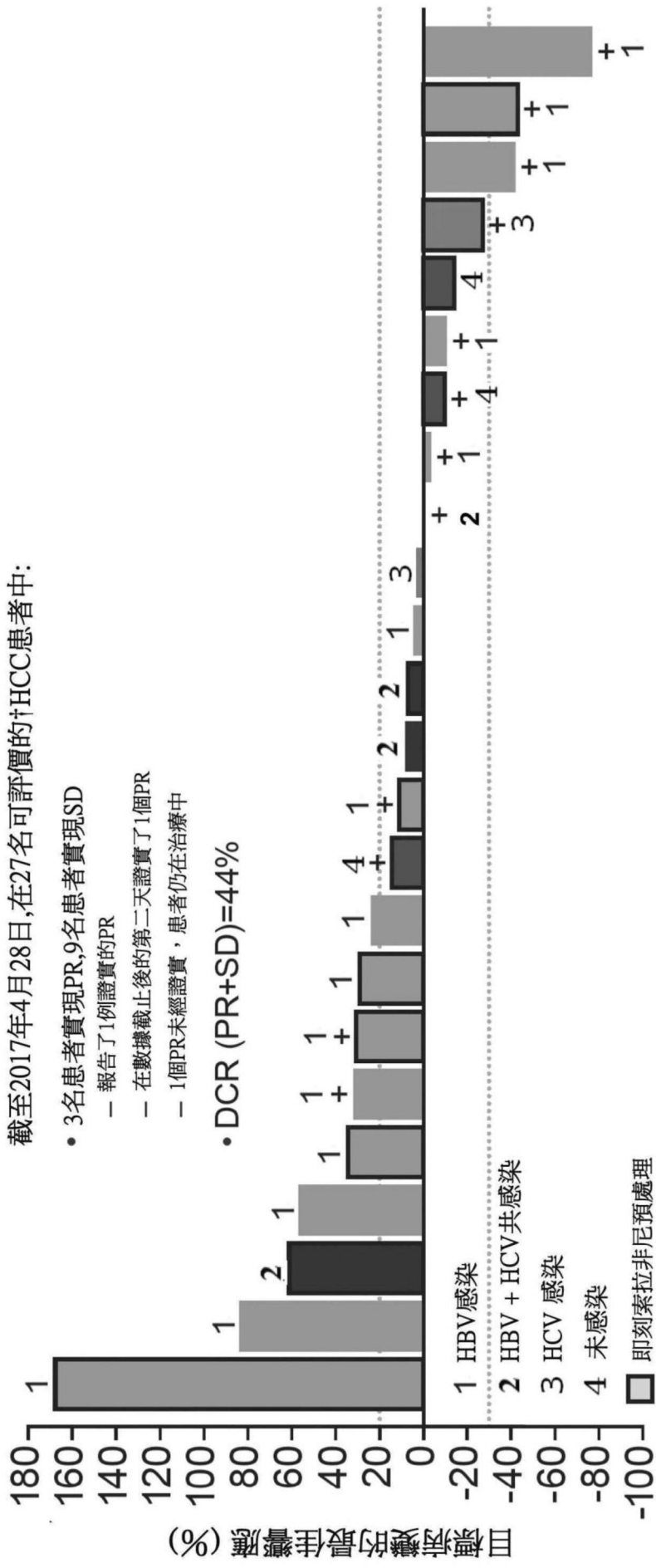
* 在選擇性腫瘤中進行RP2D測定和初步鑒別。

† 在不超過MTD暴露的固定劑量的選擇性腫瘤中。

‡ 與1B期並行進行。

縮寫:MTD,最大耐劑量; RP2D,推薦的2期劑量.

【圖2】

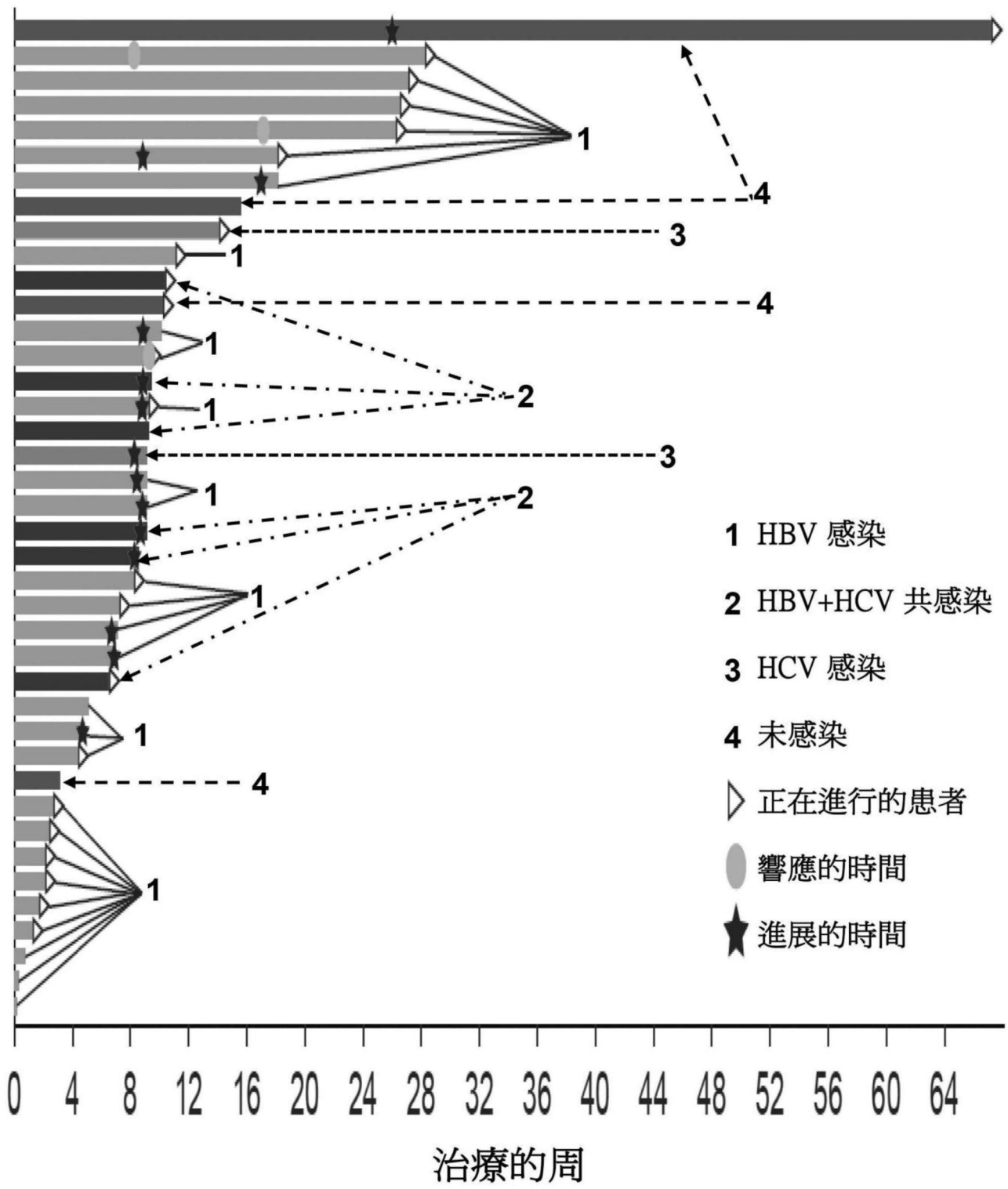


+ 表示患者仍在治療中.

* 包括25名可評估患者中的24名,至少有1次基線後評估; 1名患者沒有基線後靶病變測量; †可評價被定義為在招募進研究後至少進行過1次腫瘤評估或在初始腫瘤評估前進展或死亡的患者.

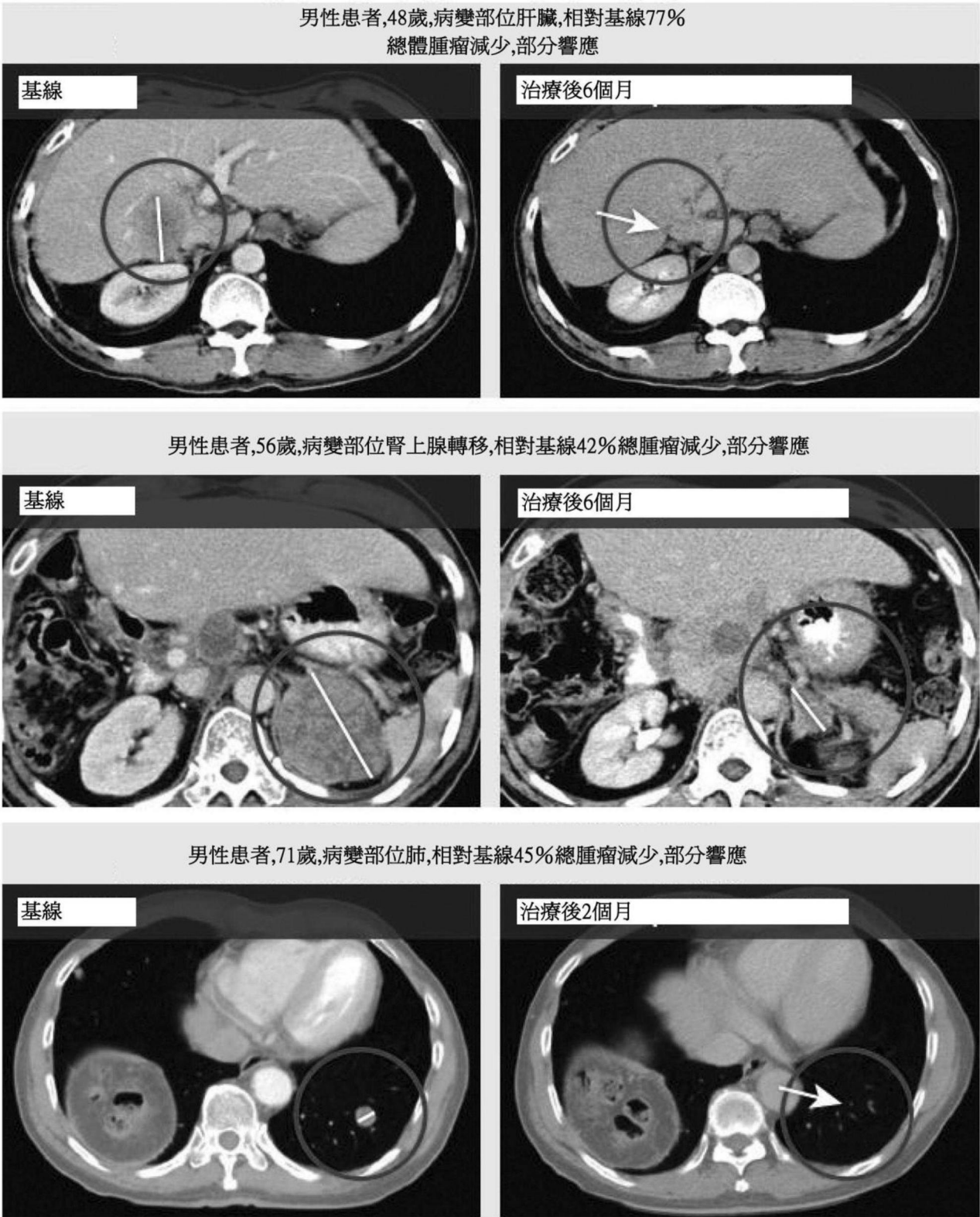
縮寫:DCR,疾病控制率; PR,部分響應; SD,穩定疾病.

【圖3】

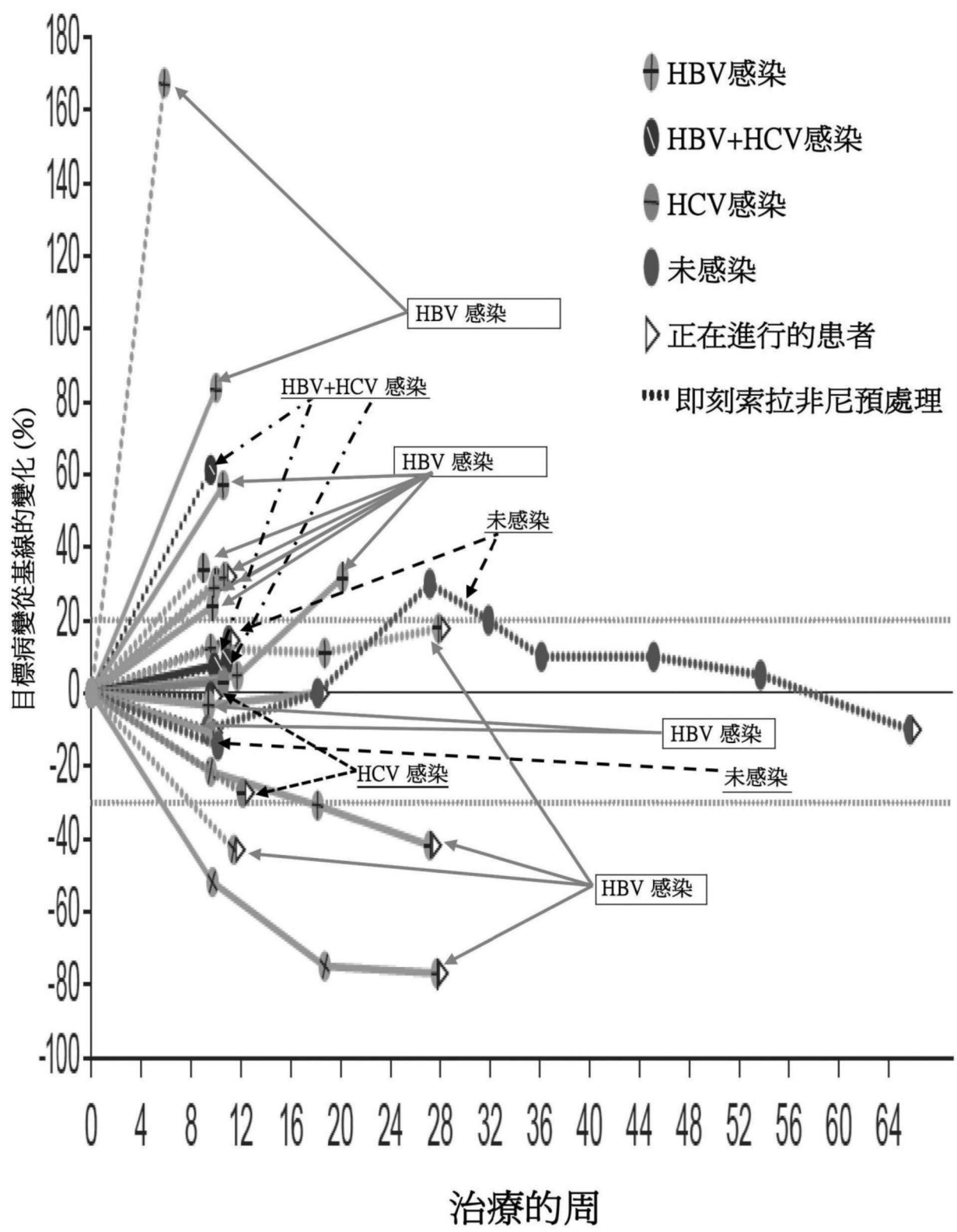


每條線代表一個患者.

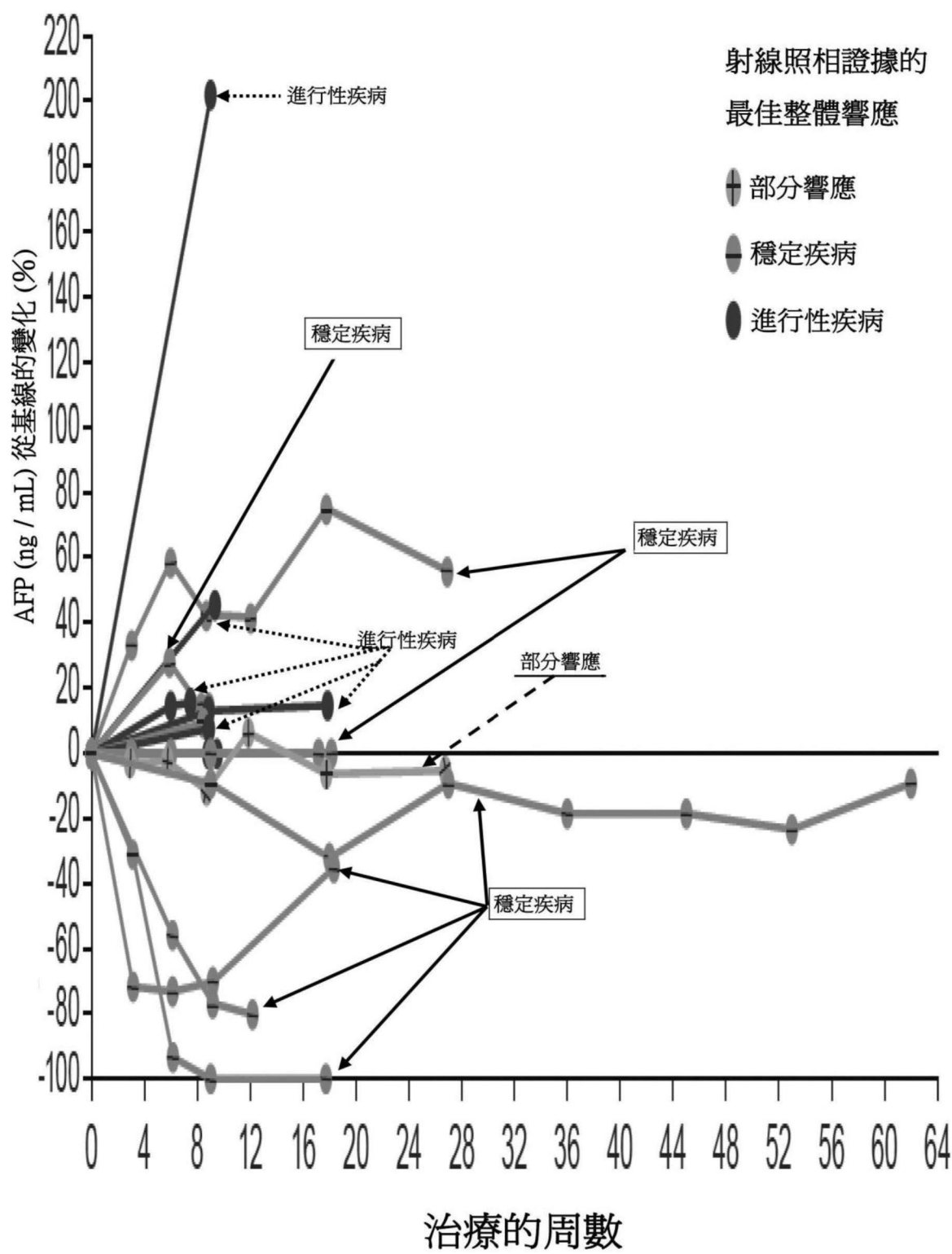
【圖4】



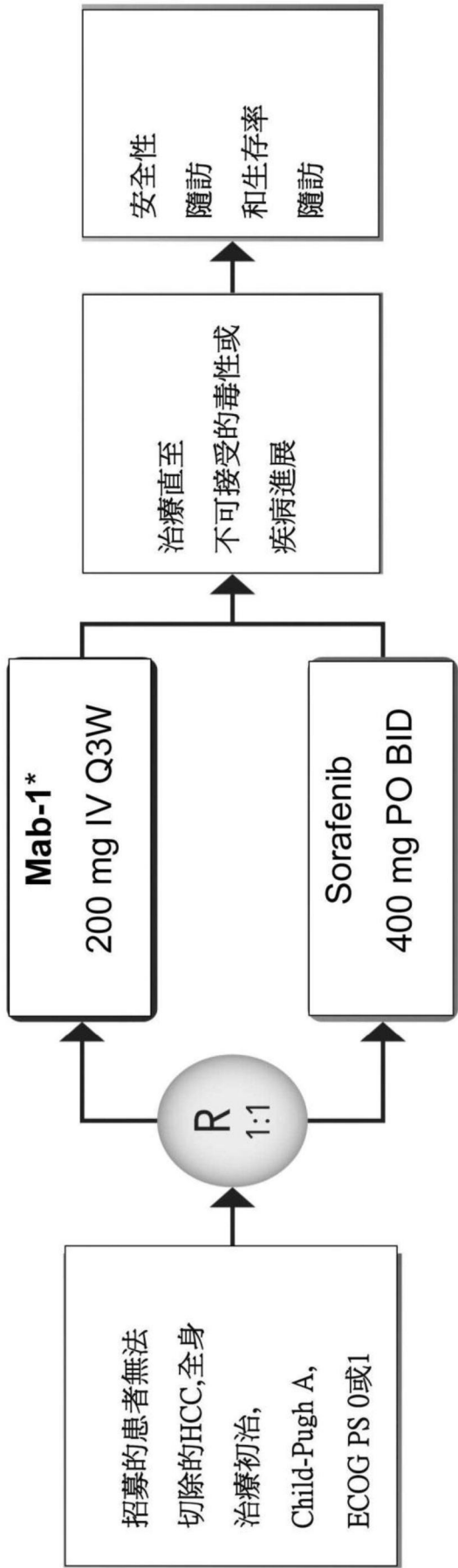
【圖5】



【圖6】



【圖7】



隨機化分層:大血管侵入 (存在與不存在); 肝外擴散 (存在與不存在); ECOG PS (0與1); 病因學 (HCV與其他[包括HBV]); 地理學 (亞洲與日本與世界其他地區) .t

* 初始輸注 (第1週期,第1天) 會在60分鐘內施用; 如果良好耐受,可以在30分鐘內進行後續輸注.輸注mab-1後,患者會在第1週期和第2週期監測2小時,並在第3週期之後監測 ≥ 30分鐘.t

† 如果懷疑有假性進展或者有合理意見認為患者可以從治療中獲益,那麼在兩個治療組中都會允許超出初始研究者評估的疾病進展的治療.

縮寫: BID,每日兩次; ECOG PS,東部合作腫瘤組的表現狀態; HVB,乙型肝炎病毒; HCC,肝細胞癌; HCV,丙型肝炎病毒; IV,靜脈內; PO,口服; Q3W,每3週一次; R隨機化

【圖8】