I870011

(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 I870011 B**

**(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 01 月 11 日**

(21)申請案號：112134184 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 08 月 23 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *C12N15/13 (2006.01)*
*C12N15/63 (2006.01)* *C12N5/10 (2006.01)*
*A61K39/395 (2006.01)* *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/08/25 美國 62/550,173
2017/10/31 美國 62/579,774
2017/12/19 美國 62/607,810
2018/04/12 美國 62/656,789

(71)申請人：美商戊瑞治療有限公司 (美國) FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：卡普蘭 查爾斯 KAPLAN, CHARLES (US)；豪瑟 德里克 HOUSER, DERRICK (US)；博爾赫斯 路易斯 BORGES, LUIS (US)；布拉帝許 葛洛莉雅 BRATTICH, GLORIA (US)；貝洛維 大衛 BELLOVIN, DAVID (US)；坎普 費利西亞 KEMP, FELICIA (US)；格杜希 馬吉德 GHODDUSI, MAJID (AU)；尼爾森 內爾斯 NIELSON, NELS P. (US)；米勒 凱西 MILLER, KATHY (US)；史密特 邁可 SCHMIDT, MAIKE (DE)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：
WO 2014100483A1

審查人員：張維纓

申請專利範圍項數：41 項 圖式數：15 共 422 頁

(54)名稱

# Ｂ７－Ｈ４抗體及其使用方法

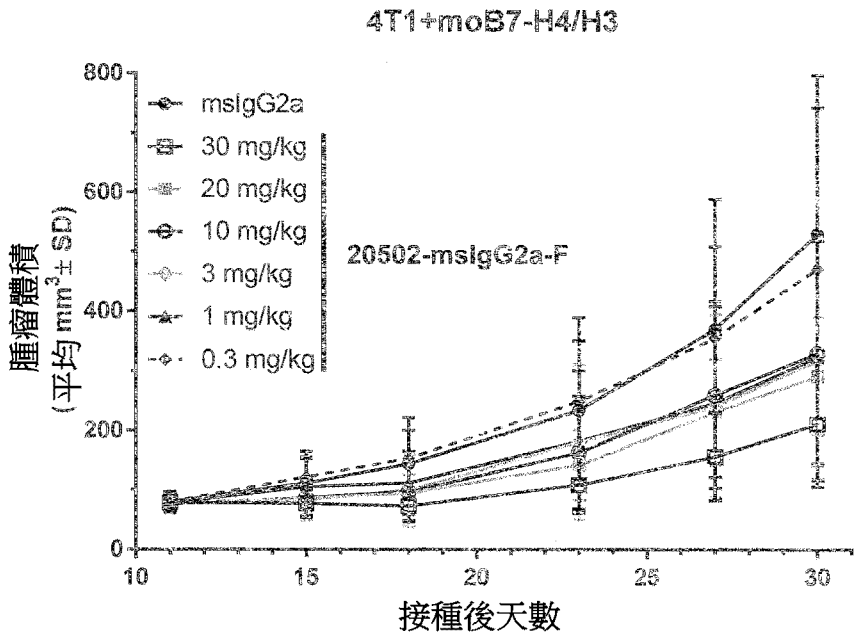
(57)摘要

本發明提供特異性結合至人類 B7-H4(且視情況結合至食蟹獼猴、小鼠及/或大鼠 B7-H4)的抗體及其抗原結合片段，以及包含此類抗體或其抗原結合片段之組成物。在一個特定態樣中，該等特異性結合至人類 B7-H4 之抗體或其抗原結合片段增加 T 細胞增殖，增加干擾素-γ 產生及/或經由 ADCC 活性耗盡 B7-H4 表現細胞。本發明亦提供藉由投與特異性結合至人類 B7-H4 之抗體或其抗原結合片段來治療病症，諸如癌症的方法。

The present disclosure provides antibodies and antigen-binding fragments thereof that specifically bind to human B7-H4 (and optionally cynomolgus monkey, mouse, and/or rat B7-H4) and compositions comprising such antibodies or antigen-binding fragments thereof. In a specific aspect, the antibodies or antigen-binding fragments thereof that specifically bind to human B7-H4 increase T cell proliferation, increase interferon-gamma production, and/or deplete B7-H4 expressing cells via ADCC activity. The present disclosure also provides methods for treating disorders, such as cancer, by administering an antibody or antigen-binding fragment thereof that specifically binds to human B7-H4.

指定代表圖：

圖 14A


4T1+moB7-H4/H3
800
600
400
200
0
10
15
20
25
30
mslgG2a
30 mg/kg
20 mg/kg
10 mg/kg
3 mg/kg
1 mg/kg
0.3 mg/kg
20502-mslgG2a-F
腫瘤體積
(平均 mm3 ± SD)
接種後天數

專利案號：112134184

I870011

公告本

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】

Ｂ７－Ｈ４抗體及其使用方法

【英文發明名稱】

B7-H4 ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本發明提供特異性結合至人類B7-H4(且視情況結合至食蟹獼猴、小鼠及/或大鼠B7-H4)的抗體及其抗原結合片段，以及包含此類抗體或其抗原結合片段之組成物。在一個特定態樣中，該等特異性結合至人類B7-H4之抗體或其抗原結合片段增加T細胞增殖，增加干擾素-γ產生及/或經由ADCC活性耗盡B7-H4表現細胞。本發明亦提供藉由投與特異性結合至人類B7-H4之抗體或其抗原結合片段來治療病症，諸如癌症的方法。

【英文】

The present disclosure provides antibodies and antigen-binding fragments thereof that specifically bind to human B7-H4 (and optionally cynomolgus monkey, mouse, and/or rat B7-H4) and compositions comprising such antibodies or antigen-binding fragments thereof. In a specific aspect, the antibodies or antigen-binding fragments thereof that specifically bind to human B7-H4 increase T cell proliferation, increase interferon-gamma production, and/or deplete B7-H4 expressing cells via ADCC activity. The present disclosure also provides methods for treating disorders, such as cancer, by administering an antibody or antigen-binding fragment thereof that specifically binds to human B7-H4.

【指定代表圖】第( 14A )圖。
【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】

B7-H4抗體及其使用方法

【英文發明名稱】

B7-H4 ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【0001】本發明係關於特異性結合至人類B7-H4之抗體、包含此類抗體之組成物以及產生及使用特異性結合至B7-H4之抗體的方法。

【先前技術】

【0002】B7-H4 (又稱為B7x、B7-S1及VTCN1)係與包括PD-L1在內之其他B7家族成員共有同源性的一種免疫調節分子。其係包含IgV及IgC胞外結構域之I型跨膜蛋白。儘管在蛋白質層面上，B7-H4在健康組織中之表現相對有限，但B7-H4在若干實體腫瘤，諸如乳房、卵巢及子宮內膜之婦科癌瘤中有表現。B7-H4在腫瘤中之表現量往往與不良預後相關。B7-H4之受體仍未知，但咸信其係在T細胞上表現。咸信B7-H4直接抑制T細胞活性。

【0003】已知B7-H4之表現及功能，本文中提供特異性結合至B7-H4之抗體及該等抗體調節B7-H4活性，包括在癌症治療中之用途。

【發明內容】

【0004】本文中提供一種特異性結合至人類B7-H4之經分離抗體或其抗原結合片段，其包含選自由以下組成之群的重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR) 1、VH CDR2、VH CDR3以及輕鏈可變區(VL) CDR1、CDR2及CDR3序列：對應地，SEQ ID NO:5-10；對應地，SEQ ID NO:15-20；對應地，SEQ ID NO:25-30；對應地，SEQ ID NO:35-40；對應地，SEQ ID NO:458-463；對應地，SEQ ID NO:45-50；對應地，SEQ ID NO:55-60；對應地，SEQ ID NO:65-70；對應地，SEQ ID NO:75-80；對應地，SEQ ID NO:85-90；對應地，SEQ ID NO:95-100；對應地，SEQ ID NO:105-110；對應地，SEQ ID NO:115-120；對應地，SEQ ID NO:125-130；對應地，SEQ ID NO:135-140；對應地，SEQ ID NO:145-150；對應地，SEQ ID NO:155-160；對應地，SEQ ID NO:165-170；對應地，SEQ ID NO:175-180；對應地，SEQ ID NO:185-190；及對應地，SEQ ID NO:195-200。

【0005】在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段包括含SEQ ID NO:11、21、31、41、464、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、191或201之胺基酸序列的VH。

【0006】在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段包括含SEQ ID NO:12、22、32、42、52、62、72、82、92、102、112、122、132、142、152、162、172、182、

192或202之胺基酸序列的VL。

【0007】在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含SEQ ID NO:11、21、31、41、464、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、191或201之胺基酸序列。

【0008】本文亦提供一種特異性結合至人類B7-H4之經分離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該輕鏈可變區包含SEQ ID NO:12、22、32、42、52、62、72、82、92、102、112、122、132、142、152、162、172、182、192或202之胺基酸序列。

【0009】本文亦提供一種特異性結合至人類B7-H4之經分離抗體或其抗原結合片段，其包括含以下胺基酸序列的重鏈可變區及輕鏈可變區：對應地，SEQ ID NO:11及12；對應地，SEQ ID NO:21及22；對應地，SEQ ID NO:31及32；對應地，SEQ ID NO:41及42；對應地，SEQ ID NO:464及42；對應地，SEQ ID NO:51及52；對應地，SEQ ID NO:61及62；對應地，SEQ ID NO:71及72；對應地，SEQ ID NO:81及82；對應地，SEQ ID NO:91及92；對應地，SEQ ID NO:101及102；對應地，SEQ ID NO:111及112；對應地，SEQ ID NO:121及122；對應地，SEQ ID NO:131及132；對應地，SEQ ID NO:141及142；對應地，SEQ ID NO:151及152；對應地，SEQ ID NO:161及162；對

應地，SEQ ID NO:171及172；對應地，SEQ ID NO:181及182；對應地，SEQ ID NO:191及192；或對應地，SEQ ID NO:201及202。

【0010】在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段進一步包含重鏈恆定區。在一個實施例中，該重鏈恆定區係選自由人類$IgG_1$、$IgG_2$、$IgG_3$、$IgG_4$、$IgA_1$及$IgA_2$重鏈恆定區組成之群。

【0011】在一個實施例中，該抗體或抗原結合片段進一步包含輕鏈恆定區。在一個實施例中，該輕鏈恆定區係選自由人類免疫球蛋白IgGκ及IgGλ輕鏈恆定區組成之群。

【0012】在一個實施例中，該抗體或抗原結合片段進一步包含重鏈恆定區及輕鏈恆定區，其中該重鏈恆定區係人類$IgG_1$重鏈恆定區且其中該輕鏈恆定區係人類IgGκ輕鏈恆定區。

【0013】在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段包括含SEQ ID NO:13、23、33、43、469、53、63、73、83、93、103、113、123、133、143、153、163、173、183、193或203之胺基酸序列的重鏈。

【0014】在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段包括含SEQ ID NO:14、24、34、44、54、64、74、84、94、104、114、124、134、144、154、164、174、184、194或204之胺基酸序列的輕鏈。

【0015】在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段包括含以下胺基酸序列之重鏈及輕鏈：對應地，SEQ ID

NO:13及14；對應地，SEQ ID NO:23及24；對應地，SEQ ID NO:33及34；對應地，SEQ ID NO:43及44；對應地，SEQ ID NO:469及44；對應地，SEQ ID NO:53及54；對應地，SEQ ID NO:63及64；對應地，SEQ ID NO:73及74；對應地，SEQ ID NO:83及84；對應地，SEQ ID NO:93及94；對應地，SEQ ID NO:103及104；對應地，SEQ ID NO:113及114；對應地，SEQ ID NO:123及124；對應地，SEQ ID NO:133及134；對應地，SEQ ID NO:143及144；對應地，SEQ ID NO:153及154；對應地，SEQ ID NO:163及164；對應地，SEQ ID NO:173及174；對應地，SEQ ID NO:183及184；對應地，SEQ ID NO:193及194；或對應地，SEQ ID NO:203及204。

【0016】本文亦提供一種特異性結合至人類B7-H4之經分離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含選自由以下組成之群之抗體的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3：15461、20500、20501、20502、20502.1、22208、15462、22213、15465、20506、15483、20513、22216、15489、20516、15472、15503、15495、15478、15441及20496。在一個實施例中，該等CDR係Kabat定義之CDR、Chothia定義之CDR或AbM定義之CDR。

【0017】本文亦提供一種特異性結合至人類B7-H4之經分離抗體或其抗原結合片段，其包含對應地SEQ ID NO:458-463之重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR) 1、VH

CDR2、VH CDR3以及輕鏈可變區(VL) CDR1、CDR2及CDR3序列。在一個實施例中，(i)該抗體或其抗原結合片段包括含SEQ ID NO:464之胺基酸序列的可變重鏈區及含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的可變輕鏈區；或(ii)該抗體包括含SEQ ID NO:469之胺基酸序列的重鏈及含SEQ ID NO:44之胺基酸序列的輕鏈。

【0018】本文亦提供一種特異性結合至人類B7-H4之經分離抗體或其抗原結合片段，其包含對應地SEQ ID NO:35-40之重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR) 1、VH CDR2、VH CDR3以及輕鏈可變區(VL) CDR1、CDR2及CDR3序列。在一個實施例中，(i)該抗體或其抗原結合片段包括含SEQ ID NO:41之胺基酸序列的可變重鏈區及含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的可變輕鏈區；或(ii)該抗體包括含SEQ ID NO:43之胺基酸序列的重鏈及含SEQ ID NO:44之胺基酸序列的輕鏈。

【0019】本文亦提供一種特異性結合至人類B7-H4之經分離抗體或其抗原結合片段，其包含對應地SEQ ID NO:65-70之重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR) 1、VH CDR2、VH CDR3以及輕鏈可變區(VL) CDR1、CDR2及CDR3序列。在一個實施例中，(i)該抗體或其抗原結合片段包括含SEQ ID NO:71之胺基酸序列的可變重鏈區及含SEQ ID NO:72之胺基酸序列的可變輕鏈區；或(ii)其中該抗體包括含SEQ ID NO:73之胺基酸序列的重鏈及含SEQ ID NO:74之胺基酸序列的輕鏈。

【0020】本文亦提供一種與如技術方案第1項至第20項中任一項之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4之相同抗原決定基的經分離抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，如由SPR所測定，該抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4之同一抗原決定基。在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段係人類抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段係鼠類、人類化或嵌合抗體或其抗原結合片段。

【0021】在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段誘導T細胞增殖。在一個實施例中，該抗體或抗原結合片段使T細胞增殖相較於用對照抗體處理增加至少21%。在一個實施例中，該抗體或抗原結合片段使T細胞增殖相較於用對照抗體處理增加約5%至約35%。在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段誘導CD4+ T細胞增殖。在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段使CD4+ T細胞增殖相較於用對照抗體處理增加至少9%。在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段使CD4+ T細胞增殖相較於用對照抗體處理增加約5%至約15%。

在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段誘導CD8+ T細胞增殖。在一個實施例中，該抗體或抗原結合片段使CD8+ T細胞增殖相較於用對照抗體處理增加至少11%。在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段使CD8+ T細胞增殖相較於用對照抗體處理增加約5%至約15%。

【0022】在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段

誘導干擾素γ (IFNγ)產生。在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段能夠使IFNγ產量增加至少2倍、至少3倍、至少4倍及至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、約2倍至約10倍，或約3倍至約10倍。

【0023】在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段能夠在B7-H4表現細胞中誘導抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)。在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段誘導至少20%、至少30%、至少40%、約20%至約50%，或約30%至約50%之B7-H4表現細胞特異性水解。

【0024】在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段在鼠類CT26結腸直腸癌模型、鼠類乳癌4T1模型或黑素瘤細胞株B16-moB7-H4/H3模型中抑制腫瘤生長。在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段使腫瘤生長相較於用對照抗體處理減少至少25%、至少30%、至少40%、至少45%或至少50%。

【0025】在一個實施例中，T細胞增殖之誘導、CD4+ T細胞增殖之誘導、CD8+ T細胞增殖之誘導、IFNγ產生之誘導、ADCC活性及/或腫瘤生長之抑制係劑量依賴性的。

【0026】在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段結合至食蟹獼猴B7-H4。在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段結合至大鼠B7-H4。在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段結合至小鼠B7-H4。在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4、食蟹獼猴B7-H4、大鼠B7-H4及小鼠B7-H4。

【0027】在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4之IgV結構域。

【0028】在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段係無岩藻醣基化的。

【0029】在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段係全長抗體。在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段係抗原結合片段。在一個實施例中，該抗原結合片段包含Fab、Fab'、$F(ab')_2$、單鏈Fv (scFv)、二硫鍵連接之Fv、V-NAR結構域、IgNar、內抗體、IgGΔCH2、微型抗體、$F(ab')_3$、四功能抗體、三功能抗體、雙功能抗體、單結構域抗體、DVD-Ig、Fcab、$mAb^2$、$(scFv)_2$或scFv-Fc。

【0030】在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段進一步包含可偵測標記。

【0031】本文亦提供一種經分離聚核苷酸，其包含編碼本文所提供之抗體或其抗原結合片段之重鏈可變區或重鏈的核酸分子。在一個實施例中，該核酸分子編碼SEQ ID NO:11、21、31、41、464、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、191或201之VH，或SEQ ID NO:13、23、33、43、469、53、63、73、83、93、103、113、123、133、143、153、163、173、183、193或203之重鏈。在一個實施例中，該核酸分子包含SEQ ID NO:213、223、233、243、470、253、263、273、283、293、303、313、323、333、343、353、363、373、383、393或403之序列。在一個實施例中，該核酸分

子包含(i) SEQ ID NO:213、223、233、243、470、253、263、273、283、293、303、313、323、333、343、353、363、373、383、393或403之序列；及(ii) SEQ ID NO:408之序列。

【0032】本文亦提供一種經分離聚核苷酸，其包含編碼本文所提供之抗體或其抗原結合片段之輕鏈可變區或輕鏈的核酸分子。在一個實施例中，該核酸分子編碼SEQ ID NO:12、22、32、42、52、62、72、82、92、102、112、122、132、142、152、162、172、182、192或202之VL，或SEQ ID NO:14、24、34、44、54、64、74、84、94、104、114、124、134、144、154、164、174、184、194或204之輕鏈。在一個實施例中，該核酸分子包含SEQ ID NO:214、224、234、244、254、264、274、284、294、304、314、324、334、344、354、364、374、384、394或404之序列。在一個實施例中，該核酸分子包含(i) SEQ ID NO:214、224、234、244、254、264、274、284、294、304、314、324、334、344、354、364、374、384、394或404之序列；及(ii) SEQ ID NO:406之序列。

【0033】本文亦提供一種經分離聚核苷酸，其包含編碼本文所提供之抗體或抗原結合片段之重鏈可變區或重鏈及該抗體或其抗原結合片段之輕鏈可變區或輕鏈的核酸分子。

【0034】本文亦提供一種經分離載體，其包含本文所提供之聚核苷酸。

【0035】本文亦提供一種宿主細胞，其包含本文所提供之聚核苷酸、本文所提供之載體、包含一個本文所提供之聚核苷酸(例如包含可變重鏈或重鏈編碼核酸之聚核苷酸)的第一載體及包含另一本文所提供之聚核苷酸(例如包含可變輕鏈或輕鏈編碼核酸之聚核苷酸)的第二載體。在一個實施例中，該宿主細胞係選自由以下組成之群的細胞：大腸桿菌、假單胞菌(*Pseudomonas*)、桿菌(*Bacillus*)、鏈球菌(*Streptomyces*)、酵母、CHO、YB/20、NS0、PER-C6、HEK-293T、NIH-3T3、HeLa、BHK、Hep G2、SP2/0、R1.1、B-W、L-M、COS 1、COS 7、BSC1、BSC40、BMT10細胞、組織培養物中之植物細胞、昆蟲細胞及人類細胞。在一個實施例中，宿主細胞係CHO細胞。在一個實施例中，宿主細胞(例如哺乳動物宿主細胞，諸如CHO細胞)缺乏功能性α-1,6-岩藻醣基轉移酶基因(FUT8)。

【0036】本文亦提供一種產生結合至人類B7-H4之抗體或其抗原結合片段的方法(例如活體外方法)，該方法包括培養本文所提供之宿主細胞，由此表現核酸分子並產生抗體或其抗原結合片段。

【0037】本文亦提供一種特異性結合至人類B7-H4且由本文所提供之聚核苷酸編碼的經分離抗體或其抗原結合片段。

【0038】本文亦提供一種醫藥組成物，其包含本文所提供之抗體或其抗原結合片段、本文所提供之聚核苷酸、

本文所提供之載體或本文所提供之宿主細胞；及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0039】本文亦提供一種醫藥組成物，其包含(i)本文所提供之抗體或抗原結合片段及(ii)醫藥學上可接受之賦形劑，其中在該組成物中至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的抗體或其抗原結合片段係無岩藻醣基化的。

【0040】本文亦提供一種醫藥組成物，其包含(i)本文所提供之抗體或抗原結合片段及(ii)醫藥學上可接受之賦形劑，其中該組成物中至少95%之抗體或其抗原結合片段係無岩藻醣基化的。

【0041】本文亦提供一種醫藥組成物，其包含(i)特異性結合至人類B7-H4且包含對應地SEQ ID NO:458-463之重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR) 1、VH CDR2、VH CDR3及輕鏈可變區(VL) CDR1、CDR2及CDR3序列的抗體或其抗原結合片段；及(ii)醫藥學上可接受之賦形劑，其中該組成物中至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%之抗體或其抗原結合片段係無岩藻醣基化的。在一個實施例中，(i)該抗體或其抗原結合片段包括含SEQ ID NO:464之胺基酸序列的可變重鏈區及含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的可變輕鏈區；或(ii)該抗體包括含SEQ ID NO:469之胺基酸序列的重鏈及含SEQ ID NO:44之胺基酸序列的輕鏈。

【0042】本文亦提供一種醫藥組成物，其包含(i)特異

性結合至人類B7-H4且包含對應地SEQ ID NO:458-463之重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR) 1、VH CDR2、VH CDR3及輕鏈可變區(VL) CDR1、CDR2及CDR3序列的抗體或其抗原結合片段；及(ii)醫藥學上可接受之賦形劑，其中該組成物中至少95%之抗體或其抗原結合片段係無岩藻醣基化的。在一個實施例中，(i)該抗體或其抗原結合片段包括含SEQ ID NO:464之胺基酸序列的可變重鏈區及含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的可變輕鏈區；或(ii)該抗體包括含SEQ ID NO:469之胺基酸序列的重鏈及含SEQ ID NO:44之胺基酸序列的輕鏈。

【0043】本文亦提供一種醫藥組成物，其包含(i)特異性結合至人類B7-H4且包含對應地SEQ ID NO:35-40之重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR) 1、VH CDR2、VH CDR3及輕鏈可變區(VL) CDR1、CDR2及CDR3序列的抗體或其抗原結合片段；及(ii)醫藥學上可接受之賦形劑，其中該組成物中至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%之抗體或其抗原結合片段係無岩藻醣基化的。在一個實施例中，(i)該抗體或其抗原結合片段包括含SEQ ID NO:41之胺基酸序列的可變重鏈區及含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的可變輕鏈區；或(ii)該抗體包括含SEQ ID NO:43之胺基酸序列的重鏈及含SEQ ID NO:44之胺基酸序列的輕鏈。

【0044】本文亦提供一種醫藥組成物，其包含(i)特異性結合至人類B7-H4且包含對應地SEQ ID NO:35-40之重鏈

可變區(VH)互補決定區(CDR) 1、VH CDR2、VH CDR3及輕鏈可變區(VL) CDR1、CDR2及CDR3序列的抗體或其抗原結合片段；及(ii)醫藥學上可接受之賦形劑，其中該組成物中至少95%之抗體或其抗原結合片段係無岩藻醣基化的。在一個實施例中，(i)該抗體或其抗原結合片段包括含SEQ ID NO:41之胺基酸序列的可變重鏈區及含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的可變輕鏈區；或(ii)該抗體包括含SEQ ID NO:43之胺基酸序列的重鏈及含SEQ ID NO:44之胺基酸序列的輕鏈。

【0045】本文亦提供一種醫藥組成物，其包含(i)特異性結合至人類B7-H4且包含對應地SEQ ID NO:65-70之重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR) 1、VH CDR2、VH CDR3及輕鏈可變區(VL) CDR1、CDR2及CDR3序列的抗體或其抗原結合片段；及(ii)醫藥學上可接受之賦形劑，其中該組成物中至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%之抗體或其抗原結合片段係無岩藻醣基化的。在一個實施例中，(i)該抗體或其抗原結合片段包括含SEQ ID NO:71之胺基酸序列的可變重鏈區及含SEQ ID NO:72之胺基酸序列的可變輕鏈區；或(ii)其中該抗體包括含SEQ ID NO:73之胺基酸序列的重鏈及含SEQ ID NO:74之胺基酸序列的輕鏈。

【0046】本文亦提供一種醫藥組成物，其包含(i)特異性結合至人類B7-H4且包含對應地SEQ ID NO:65-70之重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR) 1、VH CDR2、VH CDR3及

輕鏈可變區(VL) CDR1、CDR2及CDR3序列的抗體或其抗原結合片段；及(ii)醫藥學上可接受之賦形劑，其中該組成物中至少95%之抗體或其抗原結合片段係無岩藻醣基化的。在一個實施例中，(i)該抗體或其抗原結合片段包括含SEQ ID NO:71之胺基酸序列的可變重鏈區及含SEQ ID NO:72之胺基酸序列的可變輕鏈區；或(ii)其中該抗體包括含SEQ ID NO:73之胺基酸序列的重鏈及含SEQ ID NO:74之胺基酸序列的輕鏈。

【0047】在一個實施例中，在該組成物中沒有偵測到岩藻醣基化。

【0048】本文亦提供一種用於誘導T細胞增殖之方法，其包括使T細胞與本文所提供之抗體或其抗原結合片段、本文所提供之聚核苷酸、本文所提供之載體、本文所提供之宿主細胞或本文所提供之醫藥組成物接觸。在一個實施例中，T細胞增殖減少至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%(例如相較於用對照抗體處理)。

【0049】本文亦提供一種用於誘導CD4+ T細胞增殖之方法，其包括使CD4+ T細胞與本文所提供之抗體或其抗原結合片段、本文所提供之聚核苷酸、本文所提供之載體、本文所提供之宿主細胞或本文所提供之醫藥組成物接觸。在一個實施例中，CD4+ T細胞增殖減少至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%(例如相較於用對照抗體處理)。

【0050】本文亦提供一種用於誘導CD8+ T細胞增殖之方法，其包括使CD8+ T細胞與本文所提供之抗體或其抗原結合片段、本文所提供之聚核苷酸、本文所提供之載體、本文所提供之宿主細胞或本文所提供之醫藥組成物接觸。在一個實施例中，CD8+ T細胞增殖減少至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%(例如相較於用對照抗體處理)。

【0051】本文亦提供一種用於誘導干擾素γ產生之方法，其包括使T細胞與本文所提供之抗體或其抗原結合片段、本文所提供之聚核苷酸、本文所提供之載體、本文所提供之宿主細胞或本文所提供之醫藥組成物接觸。在一個實施例中，干擾素γ產量增加至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%(例如相較於用對照抗體處理)。

【0052】本文亦提供一種用於殺滅表現B7-H4之細胞的方法，其包括使該細胞與本文所提供之抗體或其抗原結合片段、本文所提供之聚核苷酸、本文所提供之載體、本文所提供之宿主細胞或本文所提供之醫藥組成物接觸。

【0053】本文亦提供一種用於耗盡細胞群中之B7-H4表現細胞的方法，其包括使該細胞群與本文所提供之抗體或其抗原結合片段、本文所提供之聚核苷酸、本文所提供之載體、本文所提供之宿主細胞或本文所提供之醫藥組成物接觸。

【0054】在一個實施例中，該殺滅或耗盡係經由

ADCC發生。

【0055】在一個實施例中，該接觸係在活體外進行。在一個實施例中，該接觸係在受試者體內進行。

【0056】本文亦提供一種治療受試者之癌症的方法，該方法包括向受試者投與有效量的本文所提供之抗體或其抗原結合片段、本文所提供之聚核苷酸、本文所提供之載體、本文所提供之宿主細胞或本文所提供之醫藥組成物。在一個實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：乳癌，諸如三陰性乳癌或侵襲性導管癌；子宮內膜癌；卵巢癌；非小細胞肺癌；胰臟癌；甲狀腺癌；腎癌；及膀胱癌。在一個實施例中，該乳癌係三陰性乳癌或其中該非小細胞肺癌係鱗狀細胞癌。在一個實施例中，該非小細胞肺癌係腺癌。在一個實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：頭頸癌、小細胞肺癌、胃癌及黑素瘤。在一個實施例中，卵巢癌係漿液性腺癌。在一個實施例中，乳癌係導管腺癌。

【0057】在一個實施例中，該癌症係PD-1抑制劑反應不足及/或PD-L1抑制劑反應不足性癌症。在一個實施例中，該癌症低水準表現PD-L1。

【0058】在一個實施例中，受試者係人類。

【0059】本文亦提供一種用於偵測樣品中之B7-H4的方法，其包括使該樣品與本文所提供之抗體或其抗原結合片段接觸。在一個實施例中，該樣品係自人類受試者之癌症獲得。

【0060】本文亦提供一種套組，其包含本文所提供之

抗體或其抗原結合片段、本文所提供之聚核苷酸、本文所提供之載體、本文所提供之宿主細胞或本文所提供之醫藥組成物；及a)偵測試劑、b) B7-H4抗原、c)反映批准使用或銷售用於人類投藥之通知，或d)其組合。

【0061】本文亦提供一種經分離抗體或抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段抑制B7-H4之T細胞檢查點阻斷活性。在一個實施例中，該T細胞檢查點阻斷活性係由IL-2產量相對於對照細胞增加進行量測。

【0062】本文亦提供一種醫藥組成物，其包含(i)抗體或抗原結合片段，及(ii)醫藥學上可接受之賦形劑，其中該抗體或抗原結合片段抑制B7-H4之T細胞檢查點阻斷活性。在一個實施例中，該T細胞檢查點阻斷活性係由IL-2產量相對於對照細胞增加進行量測。

【圖式簡單說明】

【0063】**圖1A**顯示在多種腫瘤組織中B7-H4之表現。(參看實例1。)

【0064】**圖1B**顯示藉由IHC測定的各種腫瘤類型中B7-H4之流行率(prevalence)。(參看實例1。)

【0065】**圖2A**顯示B7-H4抗體與表現人類、食蟹獼猴或小鼠B7-H4之HEK293T細胞的結合。(參看實例6。)

【0066】**圖2B**顯示B7-H4抗體與SK-BR-3細胞及與表現小鼠、食蟹獼猴或大鼠B7-H4之HEK293T細胞的結合。(參看實例6。)

【0067】**圖3A**顯示B7-H4抗體對$CD4^+$、$CD8^+$或總T細胞增殖的影響。(參看實例7。)

【0068】**圖3B**顯示B7-H4抗體對干擾素-γ (IFNγ)產生之影響。(參看實例7。)

【0069】**圖3C**顯示B7-H4抗體對$CD4^+$、$CD8^+$或總T細胞增殖及對干擾素-γ (IFNγ)產生之影響。(參看實例7。)

【0070】**圖3D**顯示各種濃度之B7-H4抗體對干擾素-γ (IFNγ)產生之影響。(參看實例7。)

【0071】**圖4A-4D**顯示岩藻醣基化及無岩藻醣基化抗體與SK-BR-3細胞(圖4A)及與表現小鼠(圖4B)、食蟹獼猴(圖4C)或大鼠B7-H4(圖4D)之HEK293T細胞上B7-H4之結合。(參看實例9。)

【0072】**圖5A及5B**顯示無岩藻醣基化及岩藻醣基化B7-H4抗體(分別地)與人類Fcγ受體IIIa (FcγRIIIa) V158等位基因之結合。(參看實例10。)

【0073】**圖6A**顯示岩藻醣基化及無岩藻醣基化B7-H4抗體之T細胞檢查點阻斷活性。(參看實例11。)

【0074】**圖6B**顯示藉由IL-2產量所量測的無岩藻醣基化B7-H4抗體之T細胞檢查點配體活性與同型對照處理之細胞的比較。(參看實例11。)

【0075】**圖7**顯示岩藻醣基化及無岩藻醣基化B7-H4抗體針對B7-H4表現細胞株之ADCC活性。(參看實例12。)

【0076】**圖8**顯示岩藻醣基化及無岩藻醣基化B7-H4抗體針對具有各種B7-H4表現量之細胞的ADCC活性。(參看

實例13。)

【0077】**圖9A**顯示B7-H4抗體20502之活體內抗腫瘤功效。(參看實例14。)

【0078】**圖9B**顯示B7-H4抗體22213之活體內抗腫瘤功效。(參看實例14。)

【0079】**圖10**顯示B7-H4抗體20502之鼠類形式在植入4T1(乳癌)及B16(黑素瘤)細胞之小鼠中的活體內抗腫瘤功效。(參看實例14。)

【0080】**圖11**顯示無岩藻醣基化20502在MX-1人類乳癌異種移植模型中之活體內抗腫瘤功效。圖像顯示在MX-1異種移植腫瘤中之人類B7-H4表現(左圖)及在4T1腫瘤中之鼠類B7-H4表現(右圖)。(參看實例14。)

【0081】**圖12A-12C**顯示在與抗PD-1抗體同一天投與20502-msIgG2a-F的活體內抗腫瘤功效。(參看實例15。)*指示$p < 0.05$;且****指示$p < 0.0001$。

【0082】**圖13**顯示相較於用對照抗體處理(上圖),用無岩藻醣基化20502處理(下圖)引起NK細胞浸潤(左圖)、T細胞浸潤(中圖)及PD-L1上調(右圖)。(參看實例16。)

【0083】**圖14A**顯示,20502-msIgG2a-F抗體在4T1乳癌細胞中以劑量依賴性方式明顯減少腫瘤生長。(參看實例17。)

【0084】**圖14B**顯示,如在第30天藉由單因素方差分析(OneWay ANOVA)所評估,20502-msIgG2a-F抗體在30 mg/kg ($p = 0.0003$)、20 mg/kg ($p = 0.0103$)、10 mg/kg ($p =$

0.0419)、3 mg/kg ($p$ = 0.0277)及1 mg/kg ($p$ = 0.0333)下明顯抑制腫瘤生長。(參看實例17。)

【0085】**圖15A**顯示，20502-msIgG2a-F抗體明顯減少表現B7-H4/H3之B16生長。(參看實例17。)

**圖15B**顯示，如在第23天藉由單因素方差分析所評估，20502-msIgG2a-F抗體在30 mg/kg ($p$ = 0.0085)、20 mg/kg ($p$ = 0.0041)、10 mg/kg ($p$ = 0.0017)及3 mg/kg ($p$ = 0.0420)下明顯抑制腫瘤生長。(參看實例17。)

【實施方式】

**相關申請案之交叉引用**

【0086】本申請要求2017年8月25日提交之美國臨時申請案第62/550,173號、2017年10月31日提交之美國臨時申請案第62/579,774號、2017年12月19日提交之美國臨時申請案第62/607,810號及2018年4月12日提交之美國臨時申請案第62/656,789號的權益，各案以全文引用的方式併入本文中。

【0087】本文提供特異性結合至B7-H4 (例如人類B7-H4)之抗體(例如單株抗體)及其抗原結合片段。該等B7-H4抗體及其抗原結合片段可以例如引起T細胞檢查點阻斷活性(例如，藉由干擾素γ (IFNγ)、CD4 T細胞增殖、CD8 T細胞增殖及/或總T細胞增殖增加所量測)及/或具有抗體依賴性細胞之細胞毒性(ADCC活性)。

【0088】本文亦提供編碼此類抗體及其抗原結合片段

的經分離核酸(聚核苷酸)，諸如互補DNA (cDNA)。進一步提供包含編碼此類抗體及其抗原結合片段之核酸(聚核苷酸)的載體(例如表現載體)及細胞(例如宿主細胞)。亦提供製備此類抗體及其抗原結合片段之方法。在其他態樣中，本文提供用於治療某些病況，諸如癌症之方法。亦提供相關組成物(例如醫藥組成物)、套組及偵測方法。

## 1.1 術語

【0089】如本文所使用，術語「B7-H4」係指哺乳動物B7-H4多肽，包括但不限於天然B7-H4多肽及B7-H4多肽之同功異型物。「B7-H4」涵蓋全長、未加工之B7-H4多肽以及由細胞內加工產生之B7-H4多肽形式。如本文所使用，術語「人類B7-H4」係指包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列的多肽。「B7-H4多肽」、「B7-H4核苷酸」或「B7-H4核酸」係指編碼B7-H4之聚核苷酸。

【0090】如本文所使用，術語「PD-1」係指哺乳動物PD-1多肽，包括但不限於天然PD-1多肽及PD-1多肽之同功異型物。PD-1又稱為計劃性死亡蛋白1或計劃性細胞死亡蛋白1。「PD-1」涵蓋全長、未加工之PD-1多肽以及由在細胞內加工得到的PD-1多肽形式。如本文所使用，術語「人類PD-1」係指包含SEQ ID NO:439之胺基酸序列的多肽：

【0091】PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG

QDCRFRVTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL (SEQ ID NO:439) (不含信號肽之成熟人類PD-1)。「PD-1聚核苷酸」、「PD-1核苷酸」或「PD-1核酸」係指編碼PD-1之聚核苷酸。

【0092】術語「抗體」意思指一種免疫球蛋白分子，其經由該免疫球蛋白分子之可變區內的至少一個抗原識別位點識別並特異性結合至靶，諸如蛋白質、多肽、肽、碳水化合物、聚核苷酸、脂質或前述各物之組合。如本文所使用，術語「抗體」涵蓋完整多株抗體、完整單株抗體、嵌合抗體、人類化抗體、人類抗體、包含抗體之融合蛋白，及任何其他經修飾之免疫球蛋白分子，只要該等抗體展現所需生物活性即可。抗體可以屬於五個主要類別之免疫球蛋白中之任一種：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，或其亞類(同型)(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)，基於其重鏈恆定結構域之屬性，分別稱為α、δ、ε、γ及μ。不同類別之免疫球蛋白具有不同且熟知之次單元結構及三維構造。抗體可以為裸抗體或偶聯至其他分子，諸如毒素、放射性同位素等。

【0093】術語「抗體片段」係指完整抗體之一部分。「抗原結合片段」、「抗原結合結構域」或「抗原結合

區」係指完整抗體中結合至抗原之一部分。抗原結合片段可以含有完整抗體之抗原決定區(例如互補決定區(CDR))。抗體之抗原結合片段的實例包括但不限於Fab、Fab'、F(ab')2及Fv片段、線性抗體及單鏈抗體。抗體之抗原結合片段可以來源於任何動物物種，諸如嚙齒動物(例如小鼠、大鼠或倉鼠)及人類，或可以為人工製造的。

【0094】術語「抗B7-H4抗體」、「B7-H4抗體」及「結合至B7-H4之抗體」係指這樣一種抗體，該抗體能夠以足夠親和力結合B7-H4以使得該抗體可用作靶向B7-H4之診斷劑及/或治療劑。如例如由放射免疫檢定(RIA)所量測，抗B7-H4抗體與不相關之非B7-H4蛋白質的結合程度可以比該抗體與B7-H4之結合低約10%。

【0095】術語「抗PD-1抗體」、「PD-1抗體」及「結合至PD-1之抗體」係指這樣一種抗體，該抗體能夠以足夠親和力結合PD-1以使得該抗體可用作靶向PD-1之診斷劑及/或治療劑。如例如由放射免疫檢定(RIA)所量測，抗PD-1抗體與不相關之非PD-1蛋白質之結合程度可以比該抗體與PD-1之結合低約10%。

【0096】「單株」抗體或其抗原結合片段係指參與單一抗原決定子或抗原決定基之高度特異性識別及結合的同質性抗體或抗原結合片段群。其與多株抗體形成對比，多株抗體典型地包括針對不同抗原決定子之不同抗體。術語「單株」抗體或其抗原結合片段涵蓋完整及全長單株抗體以及抗體片段(諸如Fab、Fab'、F(ab')2、Fv)、單鏈(scFv)

突變體、包含抗體部分之融合蛋白及包含抗原識別位點之任何其他經修飾之免疫球蛋白分子。此外，「單株」抗體或其抗原結合片段係指以多種方式，包括但不限於融合瘤、噬菌體選擇、重組表現及轉殖基因動物製備的該等抗體及其抗原結合片段。

【0097】如本文所使用，術語「可變區」或「可變結構域」可互換使用且係此項技術中常用的。可變區典型地係指抗體之一部分，一般為輕鏈或重鏈之一部分，典型地為成熟重鏈中之大致胺基末端110至120個胺基酸或110至125個胺基酸及成熟輕鏈中約90至115個胺基酸，其序列隨抗體而明顯不同且用於特定抗體對其特定抗原之結合及特異性。序列變異集中在稱為互補決定區(CDR)之區域，而可變結構域中高度保守之區域稱為構架區(FR)。不希望受任何特定機制或理論束縛，咸信輕鏈及重鏈之CDR主要負責抗體與抗原之相互作用及特異性。在某些實施例中，可變區係人類可變區。在某些實施例中，可變區包含嚙齒動物或鼠類CDR及人類構架區(FR)。在特定實施例中，可變區係靈長類動物(例如非人類靈長類動物)可變區。在某些實施例中，可變區包含嚙齒動物或鼠類CDR及靈長類動物(例如非人類靈長類動物)構架區(FR)。

【0098】術語「VL」與「VL結構域」可互換使用，指抗體之輕鏈可變區。

【0099】術語「VH」與「VH結構域」可互換使用，指抗體之重鏈可變區。

【0100】術語「Kabat編號」及類似術語係此項技術中公認的且係指對抗體或其抗原結合片段之重鏈及輕鏈可變區中的胺基酸殘基編號之系統。在某些態樣中，CDR可以根據Kabat編號系統測定(參見例如，Kabat EA及Wu TT (1971) Ann NY Acad Sci 190: 382-391及Kabat EA等人, (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH出版號91-3242)。使用Kabat編號系統，在抗體重鏈分子內之CDR典型地存在於胺基酸位置31至35，其視情況可以在35位後包括一個或兩個額外胺基酸(在Kabat編號方案中稱為35A及35B)(CDR1)；胺基酸位置50至65 (CDR2)；及胺基酸位置95至102 (CDR3)。使用Kabat編號系統，在抗體輕鏈分子內之CDR典型地存在於胺基酸位置24至34 (CDR1)、胺基酸位置50至56 (CDR2)及胺基酸位置89至97 (CDR3)。在一個特定實施例中，本文所描述之抗體的CDR係根據Kabat編號方案確定。

【0101】而Chothia係指結構環的位置(Chothia及Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))。當使用Kabat編號規則編號時，Chothia CDR-H1環之末端取決於環長度而在H32與H34之間變化(此係因為Kabat編號方案在H35A及H35B處有插入；若不存在35A及35B，則該環在32處結束；若僅存在35A，則該環在33處結束；若同時存在35A及35B，則該環在34處結束)。AbM高變區表示Kabat CDR與Chothia結構環之間的折中，且由Oxford Molecular之AbM抗體建模

軟體使用。

| 環 | Kabat | AbM | Chothia |
|---|---|---|---|
| L1 | L24-L34 | L24-L34 | L24-L34 |
| L2 | L50-L56 | L50-L56 | L50-L56 |
| L3 | L89-L97 | L89-L97 | L89-L97 |
| H1 | H31-H35B | H26-H35B | H26-H32..34 |
| | | （Kabat編號） | |
| H1 | H31-H35 | H26-H35 | H26-H32 |
| | | （Chothia編號） | |
| H2 | H50-H65 | H50-H58 | H52-H56 |
| H3 | H95-H102 | H95-H102 | H95-H102 |

【0102】如本文所使用，術語「恆定區」或「恆定結構域」可互換使用且具有其在此項技術中常用之含義。恆定區係不直接參與抗體與抗原之結合但能展現各種效應功能，諸如與Fc受體相互作用之抗體部分，例如輕鏈及/或重鏈之羧基末端部分。相對於免疫球蛋白可變結構域，免疫球蛋白分子之恆定區一般具有較為保守之胺基酸序列。在某些態樣中，抗體或抗原結合片段包含足以實現抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)的恆定區或其部分。

【0103】如本文所使用，在提及抗體時使用的術語「重鏈」可以基於恆定結構域之胺基酸序列而指任何截然不同之類型，例如α、δ、ε、γ及μ，由此分別得到IgA、IgD、IgE、IgG及IgM抗體類別，包括IgG之亞類，例如$IgG_1$、$IgG_2$、$IgG_3$及$IgG_4$。重鏈胺基酸序列係此項技術中熟知的。在具體實施例中，重鏈係人類重鏈。

【0104】如本文所使用，在提及抗體時使用的術語「輕鏈」可以基於恆定結構域之胺基酸序列而指任何截然不同的類型，例如κ或λ。輕鏈胺基酸序列係此項技術中熟知的。在具體實施例中，輕鏈係人類輕鏈。

【0105】術語「嵌合」抗體或其抗原結合片段係指胺基酸序列來源於兩個或兩個以上物種之抗體或其抗原結合片段。典型地，輕鏈及重鏈之可變區對應於來源於具有所需特異性、親和力及能力之一個哺乳動物物種(例如小鼠、大鼠、兔等)的抗體或其抗原結合片段之可變區，而恆定區與來源於另一物種(通常為人類)之抗體或其抗原結合片段中之序列同源以避免在該物種中引起免疫反應。

【0106】術語「人類化」抗體或其抗原結合片段係指非人類(例如鼠類)抗體之形式或抗原結合片段，其為特定免疫球蛋白鏈、嵌合免疫球蛋白或其含有最小非人類(例如鼠類)序列之片段。典型地，人類化抗體或其抗原結合片段係來自互補決定區(CDR)之殘基經來自具有所需特異性、親和力及能力之非人類物種(例如小鼠、大鼠、兔、倉鼠)之CDR的殘基置換(「CDR移植」)的人類免疫球蛋白(Jones等人, Nature 321:522-525 (1986)；Riechmann等人, Nature 332:323-327 (1988)；Verhoeyen等人, Science 239:1534-1536 (1988))。在一些情況下，人類免疫球蛋白之Fv構架區(FR)殘基係經來自具有所需特異性、親和力及能力之非人類物種之抗體或片段中的相應殘基置換。人類化抗體或其抗原結合片段可進一步藉由取代Fv構架區中及/或

經置換非人類殘基內之其他殘基進行修飾以精製並優化抗體或其抗原結合片段之特異性、親和力及/或能力。一般而言，人類化抗體或其抗原結合片段將包含至少一個，且典型地兩個或三個可變結構域之大體上全部，該等結構域含有所有或大體上所有的與非人類免疫球蛋白對應之CDR區，而所有或大體上所有的FR區係人類免疫球蛋白共同序列之FR區。人類化抗體或其抗原結合片段亦可包含免疫球蛋白恆定區或結構域(Fc)之至少一部分，典型地為人類免疫球蛋白恆定區或結構域之至少一部分。用於產生人類化抗體之方法的實例描述於美國專利5,225,539；Roguska等人, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 91(3): 969-973 (1994)；及Roguska等人, Protein Eng. 9(10): 895-904 (1996)中。在一些實施例中，「人類化抗體」係表面重塑之抗體。

【0107】術語「人類」抗體或其抗原結合片段意謂具有來源於人類免疫球蛋白基因座之胺基酸序列的抗體或其抗原結合片段，其中此類抗體或抗原結合片段係使用此項技術中已知之任何技術製備。此有關人類抗體或其抗原結合片段之定義包括完整或全長抗體及其片段。

【0108】「無岩藻醣基化」抗體或其抗原結合片段或者「缺乏岩藻醣」之抗體或其抗原結合片段係指在恆定區糖基化中缺乏岩藻醣的IgG1或IgG3同型抗體或其抗原結合片段。當核心岩藻醣基化雙觸角複合物寡醣糖基化以至多2個Gal殘基封端時，人類IgG1或IgG3之糖基化係在Asn297處發生。在一些實施例中，無岩藻醣基化抗體在Asn297處

沒有岩藻醣。取決於末端Gal殘基之量，該等結構稱為G0、G1(a 1,6或a 1,3)或G2聚糖殘基。參見例如Raju, T. S., BioProcess Int. 1: 44-53 (2003)。抗體Fc之CHO型糖基化描述於例如Routier, F. FL, Glycoconjugate J. 14: 201-207 (1997)中。

【0109】量測岩藻醣之方法包括此項技術中已知之任何方法。出於本文之目的，岩藻醣係藉由WO2015/017600實例1中所描述之方法偵測，該案以全文引用之方式併入本文中。簡言之，藉由自抗體釋放聚糖(例如藉由酶法釋放)，用鄰胺基苯甲酸(2-AA)標記聚糖且接著純化經標記之聚糖來進行聚糖分析。使用帶螢光偵測之正相HPLC分離各聚糖且量測抗體中各聚糖之相對量。聚糖可以藉由質譜法確定地鑑別為缺乏或包括岩藻醣。在一些實施例中，在包含複數種無岩藻醣基化抗體或其抗原結合片段之組成物中無法偵測到岩藻醣。在一些實施例中，無岩藻醣基化抗體或其抗原結合片段具有增強之ADCC活性，該活性可以藉由本文實例12中所提供之檢定量測。在一些實施例中，無岩藻醣基化抗體或其抗原結合片段對FcγRIIIA具有增強之親和力。在一些實施例中，無岩藻醣基化抗體或其抗原結合片段對FcγRIIIA(V158)具有增強之親和力。在一些實施例中，無岩藻醣基化抗體或其抗原結合片段對FcγRIIIA(F158)具有增強之親和力。針對FcγRIIIA或其等位基因之親和力可以藉由本文實例10中所提供之檢定量測。

【0110】「結合親和力」一般係指一個分子(例如抗體或其抗原結合片段)之單一結合位點與其結合搭配物(例如抗原)之間的非共價相互作用之總和的強度。除非另作指示，否則如本文所使用，「結合親和力」係指反映結合對成員(例如抗體或其抗原結合片段與抗原)之間之1:1相互作用的固有結合親和力。分子X對其搭配物Y之親和力一般可由解離常數($K_D$)表示。親和力可藉由此項技術中已知之多種方式量測及/或表達，包括但不限於，平衡解離常數($K_D$)及平衡締合常數($K_A$)。$K_D$係由$k_{off}/k_{on}$之商計算，而$K_A$係由$k_{on}/k_{off}$之商計算。$k_{on}$係指例如抗體或其抗原結合片段與抗原之締合速率常數，且$k_{off}$係指例如抗體或其抗原結合片段自抗原解離。$k_{on}$及$k_{off}$可以由普通熟習此項技術者已知之技術，諸如BIAcore®或KinExA測定。

【0111】如本文所使用，「抗原決定基」係此項技術中的一個術語且係指抗體或其抗原結合片段可以特異性結合的抗原之局部區域。抗原決定基可以例如係多肽之相鄰胺基酸(線性或相鄰抗原決定基)，或抗原決定基可以例如係來自一或多個多肽之兩個或兩個以上不相鄰區域(構象、非線性、不連續或不相鄰抗原決定基)。在某些實施例中，抗體或其抗原結合片段之抗原決定基可以藉由例如NMR波譜法、X射線繞射結晶學研究、ELISA檢定、氫/氘交換結合質譜法(例如液相層析電噴霧質譜法)、基於陣列之寡肽掃描檢定及/或突變誘發定位(例如定點突變誘發定位)測定。對於X射線結晶法，結晶可以使用此項技術中已

知之任何方法實現(例如Giegé R等人 (1994) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50(Pt 4): 339-350；McPherson A (1990) Eur J Biochem 189: 1-23；Chayen NE (1997) Structure 5: 1269-1274；McPherson A (1976) J Biol Chem 251: 6300-6303)。抗體/其抗原結合片段:抗原晶體可以使用熟知之X射線繞射技術研究並且可以使用電腦軟體精修，諸如X-PLOR (Yale University, 1992, 由Molecular Simulations, Inc.發佈；參見例如，Meth Enzymol (1985)第114及115卷, Wyckoff HW等人編；U.S. 2004/0014194)，及BUSTER (Bricogne G (1993) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 49 (Pt 1): 37-60；Bricogne G (1997) Meth Enzymol 276A: 361-423, Carter CW編；Roversi P等人(2000) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 56(Pt 10): 1316-1323)。突變誘發定位研究可以使用熟習此項技術者已知之任何方法實現。有關突變誘發技術，包括丙胺酸掃描突變誘發技術之描述，參見例如，Champe M等人(1995) J Biol Chem 270: 1388-1394及Cunningham BC及Wells JA (1989) Science 244: 1081-1085。

【0112】與參考B7-H4抗體「結合至相同抗原決定基」之B7-H4抗體係指與參考B7-H4抗體結合至相同B7-H4胺基酸殘基的抗體。B7-H4抗體與參考B7-H4抗體結合至相同抗原決定基之能力係藉由氫/氘交換檢定測定(參見Coales等人, Rapid Commun. Mass Spectrom. 2009; 23: 639 - 647)。

【0113】如本文所使用，術語「免疫特異性結合」、「免疫特異性識別」、「特異性結合」及「特異性識別」在抗體或其抗原結合片段之情形中係類似的術語。該等術語指示，該抗體或其抗原結合片段經由其抗原結合結構域結合至抗原決定基且該結合需要該抗原結合結構域與抗原決定基之間存在一定互補性。因此，「特異性結合」至人類B7-H4 (SEQ ID NO:1)之抗體亦可結合至來自其他物種之B7-H4 (例如食蟹獼猴、小鼠及/或大鼠B7-H4)及/或由其他人類等位基因產生之B7-H4蛋白質，但如例如藉由放射免疫檢定(RIA)所量測，其結合至不相關之非B7-H4 蛋白質(例如其他B7蛋白質家族成員，諸如PD-L1)之程度比該抗體與B7-H4之結合低約10%。

【0114】在一個特定實施例中，本文提供一種結合至人類、食蟹獼猴、小鼠及大鼠B7-H4之抗體或其抗原結合片段。

【0115】若一種抗體優先結合至給定抗原決定基或重疊抗原決定基，使得其在某種程度上阻斷參考抗體與該抗原決定基之結合，則認為該抗體「競爭性抑制」該參考抗體與該抗原決定基之結合。競爭性抑制可以藉由此項技術中已知之任何方法，例如競爭ELISA檢定測定。據信，抗體可以將參考抗體與給定抗原決定基之結合競爭性抑制至少90%、至少80%、至少70%、至少60%或至少50%。

【0116】「經分離」多肽、抗體、聚核苷酸、載體、細胞或組成物係呈自然界中未發現之形式的多肽、抗體、

聚核苷酸、載體、細胞或組成物。經分離多肽、抗體、聚核苷酸、載體、細胞或組成物包括純化達到使其不再呈其在自然界所見之形式之程度的多肽、抗體、聚核苷酸、載體、細胞或組成物。在一些實施例中，經分離抗體、聚核苷酸、載體、細胞或組成物係大體上純的。如本文所使用，「大體上純」係指物質為至少50%純(亦即，不含污染物)、至少90%純、至少95%純、至少98%純或至少99%純。

【0117】術語「多肽」、「肽」及「蛋白質」在本文中可互換使用以指任何長度之胺基酸聚合物。該聚合物可為線性或分支的，其可包含經修飾胺基酸，且其可間雜非胺基酸。該等術語亦涵蓋天然修飾或藉由干預修飾之胺基酸聚合物；例如二硫鍵形成、糖基化、脂化、乙醯化、磷酸化或任何其他操作或修飾，諸如與標記組分偶聯。在該定義中亦包括例如含有一或多種胺基酸類似物(包括例如非天然胺基酸等)以及此項技術中已知之其他修飾的多肽。應瞭解，由於本發明之多肽係基於抗體，故在某些實施例中，該等多肽可以單鏈或結合鏈形式存在。

【0118】「一致性百分比」係指兩個序列(例如胺基酸序列或核酸序列)之間之一致性程度。一致性百分比可以藉由對準兩個序列，引入空位以使該等序列之間之一致性最大來測定。對準可以使用此項技術中已知之程式產生。為本文之目的，核苷酸序列之對準可以用blastn程式，以設定之預設參數執行，且胺基酸序列之對準可以用

blastp程式，以設定之預設參數執行(參見國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information，NCBI)之萬維網，ncbi.nlm.nih.gov)。

【0119】如本文所使用，術語「宿主細胞」可以為任何類型之細胞，例如原代細胞、培養之細胞，或來自細胞株之細胞。在特定實施例中，術語「宿主細胞」係指經核酸分子轉染之細胞及此類細胞之子代或可能的子代。此類細胞之子代可能例如因在以後數代中發生之突變或環境影響或該核酸分子整合至宿主細胞基因組中而與經核酸分子轉染之親本細胞不相同。

【0120】術語「醫藥調配物」係指呈使活性成分之生物活性有效之形式且不含對將投與調配物之受試者產生不可接受之毒性之其他組分的製劑。該調配物可以為無菌的。

【0121】如本文所使用，術語「投與(administer/administering/administration)」及類似表述係指可以用於實現藥物，例如抗B7-H4抗體或其抗原結合片段向希望之生物作用部位遞送的方法(例如靜脈內投與)。可以用於本文所述之試劑及方法之投與技術見於例如Goodman及Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 現行版, Pergamon；及Remington's, Pharmaceutical Sciences, 現行版, Mack Publishing Co., Easton, Pa。

【0122】與一或多種其他治療劑「組合」投與包括同時(並行)或以任何次序連續投與。

【0123】組合療法可以提供「協同作用」，亦即，當活性劑一起使用時達成之作用超過單獨使用各活性劑引起之作用的總和。當存在以下情況時可以獲得協同作用：(1)共調配各活性成分且以組合之單位劑量調配物形式同時投與或遞送；(2)以獨立調配物形式連續、間隔或平行遞送各活性成分；或(3)藉由某種其他方案投與各活性成分。當以交替療法遞送時，若藉由例如用獨立注射器進行不同注射依序投與或遞送各活性劑，則可以獲得協同作用。「協同組合」產生的作用高於該組合中個別活性劑之作用的總和。

【0124】組合療法可以提供「加和」作用，亦即，當活性劑一起使用時達成之作用等於單獨使用各活性劑引起之作用的總和。

【0125】如本文所使用，術語「受試者」與「患者」可互換使用。受試者可以為動物。在一些實施例中，受試者係哺乳動物，諸如非人類動物(例如牛、豬、馬、貓、犬、大鼠、小鼠、猴或其他靈長類動物等)。在一些實施例中，該受試者係食蟹獼猴。在一些實施例中，該受試者係人類。

【0126】術語「治療有效量」係指有效治療受試者之疾病或病症的藥物，例如抗B7-H4抗體或其抗原結合片段的量。就癌症而言，藥物之治療有效量可以減少癌細胞數量；減小腫瘤尺寸或負荷；抑制(亦即，在一定程度上減慢且在某一實施例中停止)周圍器官中之癌細胞浸潤；抑

制(亦即，在一定程度上減慢且在某一實施例中停止)腫瘤轉移；在一定程度上抑制腫瘤生長；在一定程度上緩解一或多種癌症相關症狀；及/或引起有利反應，諸如增加無進展存活期(PFS)、無疾病存活期(DFS)或總體存活率(OS)、完全反應(CR)、部分反應(PR)，或在一些情況下穩定疾病(SD)、減輕進行性疾病(PD)、縮短進展時間(TTP)或其任何組合。就藥物可以預防癌細胞生長及/或殺死現有癌細胞而言，該藥物可以為細胞抑制性及/或細胞毒性藥物。

【0127】術語諸如治療(「treating/treatment/to treat)」或「減輕(alleviating/to alleviate)係指治癒經診斷之病理病況或病症、減慢其進展、減輕其症狀及/或停止其進展的治療措施。因此，需要治療者包括已診斷患有或懷疑患有該病症者。在某些實施例中，若患者顯示以下一或多種情形，則根據本發明之方法成功地「治療」受試者之癌症：癌細胞數量減少或完全不存在；腫瘤尺寸減小；周圍器官中癌細胞之浸潤，例如軟組織及骨骼中癌症之擴散受到抑制或不存在；腫瘤轉移受到抑制或不存在；腫瘤生長受到抑制或不存在；與特定癌症相關之一或多種症狀緩解；發病率及死亡率降低；生活品質改善；腫瘤之腫瘤發生、腫瘤發生頻率或腫瘤發生能力減小；腫瘤中癌症幹細胞之數量或頻率減小；腫瘤發生細胞向非腫瘤發生狀態分化；無進展存活期(PFS)、無疾病存活期(DFS)或總體存活期(OS)增加、完全反應(CR)、部分反應(PR)、穩定疾病

(SD)、進行性疾病(PD)減輕、進展時間(TTP)縮短或其任何組合。

【0128】術語「癌症」及「癌」係指或描述哺乳動物體內之細胞群以不受調控之細胞生長為特徵的生理狀況。癌症之實例包括但不限於婦科癌症(例如乳癌(包括三陰性乳癌、導管癌)、卵巢癌及子宮內膜癌)、非小細胞肺癌、胰臟癌、甲狀腺癌、腎癌(例如腎細胞癌)及膀胱癌(例如膀胱上皮細胞癌)。非小細胞非癌可以為例如腺癌。癌症之其他實例包括例如頭頸癌、小細胞肺癌、胃癌、黑素瘤、膽管上皮癌、膠質母細胞瘤或多形性膠質母細胞瘤(GBM)，及默克細胞癌(merkel cell carcinoma)。在一個實施例中，卵巢癌係漿液性腺癌。在一個實施例中，乳癌係導管腺癌。癌症可以為「表現B7-H4之癌症」或「B7-H4表現性癌症」。此類術語係指包含表現B7-H4之細胞的癌症。癌症可以為原發性腫瘤或可以為晚期或轉移性癌。

【0129】「難治性」癌症係即使向癌症患者投與抗腫瘤治療，諸如化學療法仍進展的癌症。

【0130】「復發性」癌症係在對初始療法起反應後，在初始部位或遠端部位處再生長的癌症。

【0131】「再發性」患者係在緩解後具有癌症病徵或症狀之患者。視情況，該患者在輔助或新輔助療法之後再發。

【0132】「T細胞檢查點阻斷活性」係指阻斷或抑制T細胞檢查點活性或反應。T細胞檢查點阻斷活性可以在人

工抗原呈現細胞(aAPC)檢定中基於IFNγ產量之變化量測。可以使用T細胞富集套組(諸如EasySep™人T細胞富集套組或類似套組)，自PBMC富集原代人類T細胞。將富集之T細胞與珠粒(例如抗CD3/抗CD28珠粒)一起培育。在一段時間後，以磁力方式取出珠粒，且洗滌T細胞並培育。接下來，洗滌T細胞並將其與人工抗原呈現細胞(aAPC)一起在B7-H4抗體劑量滴定存在下培育。aAPC可以用絲裂黴素C處理且接著充分洗滌，隨後添加至T細胞共培養物中。共培養T細胞、aAPC及B7-H4抗體之後，可以對培養盤離心且可以收集上清液並藉由ELISA評估IFNγ產量。IFNγ產量可以相對於抗體濃度作圖，且可以使用非線性回歸曲線擬合計算EC50效力。結果可以EC50 +/- STD量度，單位nM。B7-H4抗體之T細胞檢查點阻斷活性可以由IFNγ產量增加展示。「T細胞檢查點阻斷活性」亦可在使用內源性表現B7-H4之細胞的檢定量測。可以使用T細胞分離套組(例如人類全T細胞分離套組(Human Pan T Cell Isolation Kit))自HLA-A2+供體PBMC富集原代人類T細胞。MART-I TCR表現性T細胞可以藉由先用珠粒(例如抗CD3/抗CD28 Dynabead)、IL-2及IL-7活化富集之全T細胞48小時產生。接著，活化之T細胞可以在IL-2、IL-7及聚凝胺存在下用MART-I TCR慢病毒粒子轉導。轉導後，可以在IL-2及IL-7存在下，使MART-I TCR+全T細胞擴增一段時間。為了產生表現HLA-A2之靶細胞株，可以用HLA-A2慢病毒粒子轉導內源B7-H4表現性癌細胞一段時間(例如48小時)。此

外，B7-H4可以自HLA-A2+細胞株敲除。接著，MART-I TCR+全T細胞可以在1:1 E:T比率之各種靶細胞株、MART-I肽及B7-H4抗體或人類同型對照存在下共培養。共培育後，可以對培養盤離心，且可以收集上清液並評估IL-2產量。IL-2產量可以藉由標準免疫檢定套組(諸如AlphaLISA檢定或類似檢定)量測。

【0133】除非上下文另作清楚地規定，否則如本發明及申請專利範圍中所使用，單數形式「一個(種)」及「該」包括複數形式。

【0134】應理解，當在本文中用語言「包含」描述各實施例時，亦提供以「由...組成」及/或「基本上由...組成」之術語描述之相似實施例。在本發明中，「包含(comprises/comprising)」、「含有」及「具有」以及類似表述可以具有其在美國專利法中之含義且可以意謂「包括(includes/including)」及類似表述；「基本上由……組成(consisting essentially of/consists essentially)」同樣具有其在美國專利法中之含義且該術語係開放式的，允許存在超出所陳述之內容，只要所陳述之內容的基本或新穎特徵不因超過所陳述之內容的存在而變化即可，但不包括先前技術實施例。

【0135】除非上下文具體陳述或顯而易見，否則如本文所使用，術語「或」應理解為包容性的。本文中在諸如「A及/或B」之短語中所使用之術語「及/或」意圖包括「A及B」、「A或B」、「A」及「B」。同樣，在諸如

「A、B及/或C」之短語中所使用之術語「及/或」意圖涵蓋以下實施例中之每一個：A、B及C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A及C；A及B；B及C；A(單獨)；B(單獨)；及C(單獨)。

【0136】如本文所使用，術語「約」及「近似地」當用於修飾數字值或數字範圍時，指示在該值或範圍以上5%至10%及以下5%至10%的偏差在所述值或範圍的預定含義內。

【0137】本文所提供至任何組成物或方法可以與本文所提供之任何其他組成物及方法中之一或多種組合。

## 1.2 抗體

【0138】在一個特定態樣中，本文提供特異性結合至B7-H4 (例如人類B7-H4)之抗體(例如單株抗體，諸如嵌合抗體、人類化抗體或人類抗體)及其抗原結合片段。人類、食蟹獼猴、鼠類及大鼠B7-H4之胺基酸序列此項技術中已知的且在本文中亦有提供，如對應地SEQ ID NO:1-4所示。

【0139】人類B7-H4：

MASLGQILFWSIISIIIILAGAIALIIGFGISGRHSITVTTVASAGNIGEDGILSCTF
EPDIKLSDIVIQWLKEGVLGLVHEFKEGKDELSEQDEMFRGRTAVFADQVIV
GNASLRLKNVQLTDAGTYKCYIITSKGKGNANLEYKTGAFSMPEVNVDYNA
SSETLRCEAPRWFPQPTVVWASQVDQGANFSEVSNTSFELNSENVTMKVVS
VLYNVTINNTYSCMIENDIAKATGDIKVTESEIKRRSHLQLLNSKASLCVSSFF
AISWALLPLSPYLMLK (SEQ ID NO:1)

【0140】食蟹獼猴B7-H4：

MASLGQILFWSIISIIFILAGAIALIIGFGISGRHSITVTTVASAGNIGEDGILSCTF
EPDIKLSDIVIQWLKEGVIGLVHEFKEGKDELSEQDEMFRGRTAVFADQVIVG
NASLRLKNVQLTDAGTYKCYIITSKGKGNANLEYKTGAFSMPEVNVDYNAS
SETLRCEAPRWFPQPTVVWASQVDQGANFSEVSNTSFELNSENVTMKVVSV
LYNVTINNTYSCMIENDIAKATGDIKVTESEIKRRSHLQLLNSKASLCVSSFLA
ISWALLPLAPYLMLK (SEQ ID NO:2)

【0141】鼠類B7-H4

MASLGQIIFWSIINIIIILAGAIALIIGFGISGKHFITVTTFTSAGNIGEDGTLSCTF
EPDIKLNGIVIQWLKEGIKGLVHEFKEGKDDLSQQHEMFRGRTAVFADQVVV
GNASLRLKNVQLTDAGTYTCYIRTSKGKGNANLEYKTGAFSMPEINVDYNA
SSESLRCEAPRWFPQPTVAWASQVDQGANFSEVSNTSFELNSENVTMKVVSV
LYNVTINNTYSCMIENDIAKATGDIKVTDSEVKRRSQLQLLNSGPSPCVFSSA
FVAGWALLSLSCCLMLR (SEQ ID NO:3)

【0142】大鼠B7-H4

MASLGQIIFWSIINVIIILAGAIVLIIGFGISGKHFITVTTFTSAGNIGEDGTLSCTF
EPDIKLNGIVIQWLKEGIKGLVHEFKEGKDDLSQQHEMFRGRTAVFADQVVV
GNASLRLKNVQLTDAGTYTCYIHTSKGKGNANLEYKTGAFSMPEINVDYNA
SSESLRCEAPRWFPQPTVAWASQVDQGANFSEVSNTSFELNSENVTMKVVSV
LYNVTINNTYSCMIENDIAKATGDIKVTDSEVKRRSQLELLNSGPSPCVSSVS
AAGWALLSLSCCLMLR (SEQ ID NO:4)

【0143】在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4。在某些實施例中，抗體或其抗原結合片段結合至人類及食蟹獼猴B7-H4。在某些實施例中，抗體或其抗原結合片段結合至人類、鼠類及大鼠B7-H4。在某些實施例中，抗體或其抗原結合片段結合至人類、食蟹獼猴、鼠類及大鼠B7-H4。

【0144】B7-H4含有IgC胞外結構域(SEQ ID NO:1之胺基酸153-241)及IgV結構域(SEQ ID NO:1之胺基酸35-146)。

【0145】在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4之IgV結構域。。因此，本文提供結合至由SEQ ID NO:1之胺基酸35-146組成之多肽的抗體或其抗原結合片段。

【0146】在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4且包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)。

**表 1. VH CDR 胺基酸序列 [1]**

| 抗體 | VH CDR1 (SEQ ID NO:) | VH CDR2 (SEQ ID NO:) | VH CDR3 (SEQ ID NO:) |
|---|---|---|---|
| 15461 | GSISSSSYYWG (SEQ ID NO:5) | NIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:6) | AREGSYPNWFDP (SEQ ID NO:7) |
| 20500 | GSIKSGSHYWG (SEQ ID NO:15) | NIYYSGSTYYNPSLRS (SEQ ID NO:16) | AREGSYPNWFDP (SEQ ID NO:17) |
| 20501 | GSIKSGSHYWG (SEQ ID NO:25) | NIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:26) | AREGSYPNWLDP (SEQ ID NO:27) |
| 20502 | GSIKSGSYYWG (SEQ ID NO:458) | NIYYSGSTYYNPSLRS (SEQ ID NO:459) | AREGSYPNQFDP (SEQ ID NO:460) |
| 20502.1 | GSIKSGSYYWG (SEQ ID NO:35) | NIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:36) | AREGSYPNQFDP (SEQ ID NO:37) |
| 22208 | GSIKSGSHYWG (SEQ ID NO:45) | NIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:46) | AREGSYPNWFDP (SEQ ID NO:47) |
| 15462 | GSISSSSYYWG (SEQ ID NO:55) | NIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:56) | AREGSYTTVLNV (SEQ ID NO:57) |
| 22213 | GSIGRGSYYWG (SEQ ID NO:65) | NIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:66) | AREGSYTTVLNV (SEQ ID NO:67) |
| 15465 | GSISSGGYYWS (SEQ ID NO:75) | NIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:76) | ARESSTISADFDL (SEQ ID NO:77) |
| 20506 | GSISHGGYYWS (SEQ ID NO:85) | NIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:86) | ARESSTISADFDL (SEQ ID NO:87) |
| 15483 | GSISSGGYYWS (SEQ ID NO:95) | NIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:96) | ARGLSTIDEAFDP (SEQ ID NO:97) |
| 20513 | GSISDGSYYWS (SEQ ID NO:105) | NIYYSGSTYYNPSLRS (SEQ ID NO:106) | ARGLSTIDEAFDP (SEQ ID NO:107) |
| 22216 | GSISDGSYYWS (SEQ ID NO:115) | NIYYSGSTYYNPSLRS (SEQ ID NO:116) | ARGLSTIDEAFDP (SEQ ID NO:117) |
| 15489 | GSISSYYWS (SEQ ID NO:125) | YIYSSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO:126) | ARGSGQYAAPDYGMDV (SEQ ID NO:127) |
| 20516 | GSIISYYWG (SEQ ID NO:135) | YIYSSGSTSYNPSLKS (SEQ ID NO:136) | ARGSGLYAAPDYGLDV (SEQ ID NO:137) |
| 15472 | FTFSSYAMS (SEQ ID NO:145) | TISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:146) | ARGAGHYDLVGRY (SEQ ID NO:147) |
| 15503 | FTFSSYAMS (SEQ ID NO:155) | AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:156) | ARVGFRALNY (SEQ ID NO:157) |
| 15495 | GTFSSYAIS (SEQ ID NO:165) | GIIPIFGTASYAQKFQG (SEQ ID NO:166) | ARQQYDGRRYFGL (SEQ ID NO:167) |
| 15478 | GTFSSYAIS (SEQ ID NO:175) | GIIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:176) | ARGGPWFDP (SEQ ID NO:177) |
| 15441 | FTFSSYAMS (SEQ ID NO:185) | AISGSGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO:186) | AKPSLATMLAFDI (SEQ ID NO:187) |
| 20496 | GSISSSVYYWS (SEQ ID NO:195) | SILVSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:196) | ARAVSFLDV (SEQ ID NO:197) |

[1]表 1 中之 VH CDR 係根據 Kabat 確定。

**表 2. VL CDR 胺基酸序列[2]**

| 抗體 | VL CDR1 (SEQ ID NO:) | VL CDR2 (SEQ ID NO:) | VL CDR3 (SEQ ID NO:) |
|---|---|---|---|
| 15461 | RASQSVSSNLA (SEQ ID NO:8) | GASTRAT (SEQ ID NO:9) | QQYHSFPFT (SEQ ID NO:10) |
| 20500 | RASQSVSSNLA (SEQ ID NO:18) | GASTRAT (SEQ ID NO:19) | QQYHSFPFT (SEQ ID NO:20) |
| 20501 | RASQSVSSNLA (SEQ ID NO:28) | GASTRAT (SEQ ID NO:29) | QQYHSFPFT (SEQ ID NO:30) |
| 20502 | RASQSVSSNLA (SEQ ID NO:461) | GASTRAT (SEQ ID NO:462) | QQYHSFPFT (SEQ ID NO:463) |
| 20502.1 | RASQSVSSNLA (SEQ ID NO:38) | GASTRAT (SEQ ID NO:39) | QQYHSFPFT (SEQ ID NO:40) |
| 22208 | RASQSVSTNLA (SEQ ID NO:48) | DASARVT (SEQ ID NO:49) | QQYHSFPFT (SEQ ID NO:50) |
| 15462 | RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:58) | GASSRAT (SEQ ID NO:59) | QQAASYPLT (SEQ ID NO:60) |
| 22213 | RASQSVASSHLA (SEQ ID NO:68) | DAVSRAT (SEQ ID NO:69) | QQAASYPLT (SEQ ID NO:70) |
| 15465 | RASQGISRWLA (SEQ ID NO:78) | AASSLQS (SEQ ID NO:79) | QQAHTFPYT (SEQ ID NO:80) |
| 20506 | RASQGISRWLA (SEQ ID NO:88) | AASSLQS (SEQ ID NO:89) | QQAHTFPYT (SEQ ID NO:90) |
| 15483 | RASQSISSWLA (SEQ ID NO:98) | KASSLES (SEQ ID NO:99) | QQDNSYPYT (SEQ ID NO:100) |
| 20513 | RASQSISSWLA (SEQ ID NO:108) | KASSLES (SEQ ID NO:109) | QQDNSYPYT (SEQ ID NO:110) |
| 22216 | RASKSISSWLA (SEQ ID NO:118) | EASSLHS (SEQ ID NO:119) | QQDNSYPYT (SEQ ID NO:120) |
| 15489 | RASQSISSWLA (SEQ ID NO:128) | KASSLES (SEQ ID NO:129) | QQDNSFPFT (SEQ ID NO:130) |
| 20516 | RASQSISSWLA (SEQ ID NO:138) | KASSLES (SEQ ID NO:139) | QQDNSFPFT (SEQ ID NO:140) |
| 15472 | RASQSISSYLN (SEQ ID NO:148) | AASSLQS (SEQ ID NO:149) | QQLYSLPPT (SEQ ID NO:150) |
| 15503 | RASQDISSWLA (SEQ ID NO:158) | AASSLQS (SEQ ID NO:159) | QQATSYPPWT (SEQ ID NO:160) |
| 15495 | RASQSVSSNLA (SEQ ID NO:168) | SASTRAT (SEQ ID NO:169) | QQVNVWPPT (SEQ ID NO:170) |
| 15478 | RASQSISSWLA (SEQ ID NO:178) | KASSLES (SEQ ID NO:179) | QQYNSYPPFT (SEQ ID NO:180) |
| 15441 | RASQSISSWLA (SEQ ID NO:188) | DASSLES (SEQ ID NO:189) | QQSKSYPRT (SEQ ID NO:190) |
| 20496 | RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 198) | GASSLQS (SEQ ID NO: 199) | QQSYDPPWT (SEQ ID NO: 200) |

[2]表 2 中之 VL CDR 係根據 Kabat 確定。

【0147】在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4且包含表3中所列抗體之VH。

**表 3：可變重鏈(VH)胺基酸序列**

| 抗體 | VH 胺基酸序列(SEQ ID NO) |
|---|---|
| 15461 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLE WIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CAREGSYPNWFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 11) |
| 20500 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSHYWGWIRQPPGKGLE WIGNIYYSGSTYYNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CAREGSYPNWFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:21) |
| 20501 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSHYWGWIRQPPGKGLE WIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CAREGSYPNWLDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:31) |
| 20502 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSYYWGWIRQPPGKGLE WIGNIYYSGSTYYNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CAREGSYPNQFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:464) |
| 20502.1 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSYYWGWIRQPPGKGLE WIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CAREGSYPNQFDPWGQGILVTVSS (SEQ ID NO:41) |
| 22208 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSHYWGWIRQPPGKGLE WIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCAREGSYPNWFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:51) |
| 15462 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLE WIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CAREGSYTTVLNVWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO:61) |
| 22213 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIGRGSYYWGWIRQPPGKGLE WIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CAREGSYTTVLNVWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO:71) |
| 15465 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGL EWIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARESSTISADFDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:81) |
| 20506 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTASGGSISHGGYYWSWIRQHPGKGL EWIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARESSTISADFDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:91) |
| 15483 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGL EWIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGLSTIDEAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:101) |
| 20513 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISDGSYYWSWIRQHPGKGLE WIGNIYYSGSTYYNPSLRSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGLSTIDEAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:111) |
| 22216 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISDGSYYWSWIRQHPGKGL EWIGNIYYSGSTYYNPSLRSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARGLSTIDEAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:121) |
| 15489 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWI GYIYSSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA RGSGQYAAPDYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:131) |
| 20516 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIISYYWGWIRQPPGKGLEWI GYIYSSGSTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA RGSGLYAAPDYGLDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:141) |
| 15472 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE |

| | |
|---|---|
| | WVSTISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARGAGHYDLVGRYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:151) |
| 15503 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARVGFRALNYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:161) |
| 15495 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTASYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARQQYDGRRYFGLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:171) |
| 15478 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARGGPWFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:181) |
| 15441 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKPSLATMLAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO:191) |
| 20496 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSVYYWSWIRQPPGKGLE WIGSILVSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARAVSFLDVWGQGTMVIVSS (SEQ ID NO:201) |

【0148】在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4且包含表4中所列抗體之VL。

**表 4：可變輕鏈(VL)胺基酸序列**

| 抗體 | VL 胺基酸序列(SEQ ID NO) |
|---|---|
| 15461 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLI YGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPFT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:12) |
| 20500 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLI YGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPFT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:22) |
| 20501 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLI YGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPFT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:32) |
| 20502 及 20502.1 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLI YGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPFT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:42) |
| 22208 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSTNLAWYQQKPGQAPRLLI YDASARVTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPFT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:52) |
| 15462 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAASYPLT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:62) |
| 22213 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSHLAWYQQKPGQAPRLL IYDAVSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAASYPL TFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:72) |
| 15465 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISRWLAWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHTFPYT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:82) |
| 20506 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISRWLAWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHTFPYT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:92) |
| 15483 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLI YKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSYPYT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:102) |
| 20513 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLI YKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSYPYT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:112) |
| 22216 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASKSISSWLAWYQQKPGKAPKLLI YEASSLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSYPYT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:122) |
| 15489 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLI YKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSFPFT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:132) |
| 20516 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLI YKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSFPFT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:142) |
| 15472 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYSLPPT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:152) |
| 15503 | DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQDISSWLAWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQATSYPP WTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:162) |

| | |
|---|---|
| 15495 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLI YSASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQVNVWPP TFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:172) |
| 15478 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLI YKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPPF TFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:182) |
| 15441 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLI YDASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSKSYPRT FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:192) |
| 20496 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYDPPW TFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:202) |

【0149】在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4且包含表3及4中所列抗體之VH及VL(亦即，表3中所列抗體之VH及表4中所列相同抗體之VL)。

【0150】在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4且包含表5中所列抗體之VH構架區。

表 5. VH FR 胺基酸序列[4]

| 抗體 | VH FR1 (SEQ ID NO:) | VH FR2 (SEQ ID NO:) | VH FR3 (SEQ ID NO:) | VH FR4 (SEQ ID NO:) |
|---|---|---|---|---|
| 15461 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG (SEQ ID NO:205) | WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO:206) | RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:207) | WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:208) |
| 20500 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG (SEQ ID NO:215) | WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO:216) | RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:217) | WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:218) |
| 20501 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG (SEQ ID NO:225) | WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO:226) | RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:227) | WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:228) |
| 20502 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG (SEQ ID NO:465) | WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO:466) | RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:467) | WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:468) |
| 20502.1 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG (SEQ ID NO:235) | WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO:236) | RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:237) | WGQGILVTVSS (SEQ ID NO:238) |
| 22208 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG (SEQ ID NO:245) | WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO:246) | RVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:247) | WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:248) |
| 15462 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG (SEQ ID NO:255) | WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO:256) | RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:257) | WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO:258) |
| 22213 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG (SEQ ID NO:265) | WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO:266) | RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:267) | WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO:268) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 15465 | QVQLQESGP GLVKPSQTLS LTCTVSG (SEQ ID NO:275) | WIRQHPGKG LEWIG (SEQ ID NO:276) | RVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADT AVYYC (SEQ ID NO:277) | WGRGTLV TVSS (SEQ ID NO:278) |
| 20506 | QLQLQESGP GLVKPSETLS LTCTASG (SEQ ID NO:285) | WIRQHPGKG LEWIG (SEQ ID NO:286) | RVTMSVDTSKNQ FSLKLSSVTAAD TAVYYC (SEQ ID NO:287) | WGRGTLV TVSS (SEQ ID NO:288) |
| 15483 | QVQLQESGP GLVKPSQTLS LTCTVSG (SEQ ID NO:295) | WIRQHPGKG LEWIG (SEQ ID NO:296) | RVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADT AVYYC (SEQ ID NO:297) | WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:298) |
| 20513 | QLQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSG (SEQ ID NO:305) | WIRQHPGKG LEWIG (SEQ ID NO:306) | RVTMSVDTSKNQ FSLKLSSVTAAD TAVYYC (SEQ ID NO:307) | WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:308) |
| 22216 | QVQLQESGP GLVKPSQTLS LTCTVSG (SEQ ID NO:315) | WIRQHPGKG LEWIG (SEQ ID NO:316) | RVTMSVDTSKNQ FSLKLSSVTAAD TAVYYC (SEQ ID NO:317) | WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:318) |
| 15489 | QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSG (SEQ ID NO:325) | WIRQPPGKG LEWIG (SEQ ID NO:326) | RVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADT AVYYC (SEQ ID NO:327) | WGQGTTV TVSS (SEQ ID NO:328) |
| 20516 | QVQLQESGP GLVKPSETLS LTCTVSG (SEQ ID NO:335) | WIRQPPGKG LEWIG (SEQ ID NO:336) | RVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADT AVYYC (SEQ ID NO:337) | WGQGTTV TVSS (SEQ ID NO:338) |
| 15472 | EVQLLESGG GLVQPGGSL RLSCAASG (SEQ ID NO:345) | WVRQAPGK GLEWVS (SEQ ID NO:346) | RFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDT AVYYC (SEQ ID NO:347) | WGQGTLV T VSS (SEQ ID NO:348) |
| 15503 | EVQLLESGG GLVQPGGSL RLSCAASG (SEQ ID | WVRQAPGK GLEWVS (SEQ ID NO:356) | RFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDT AVYYC (SEQ ID NO:357) | WGQGTTV TVSS (SEQ ID NO:358) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | NO:355) | | | |
| 15495 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG(SEQ ID NO:365) | WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO:366) | RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC (SEQ ID NO:367) | WGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:368) |
| 15478 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG (SEQ ID NO:375) | WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO:376) | RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC (SEQ ID NO:377) | WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:378) |
| 15441 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG (SEQ ID NO:385) | WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO:386) | RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:387) | WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO:388) |
| 20496 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG (SEQ ID NO:395) | WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO:396) | RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:397) | WGQGTMVIVSS (SEQ ID NO:398) |

[4]表 5 中所描述之 VH 構架區係基於 Kabat 編號系統有關 CDR 之邊界確定。換言之，VH CDR 係由 Kabat 確定且構架區係呈 FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3 及 FR4 形式之可變區中在 CDR 周圍的胺基酸殘基。

【0151】在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類 B7-H4 且包含表 6 中所列抗體之 VL 構架區。

表 6. VL FR 胺基酸序列[3]

| 抗體 | VL FR1 (SEQ ID NO:) | VL FR2 (SEQ ID NO:) | VL FR3 (SEQ ID NO:) | VL FR4 (SEQ ID NO:) |
|---|---|---|---|---|
| 15461 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (SEQ ID NO:209) | WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO:210) | GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC (SEQ ID NO:211) | FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:212) |
| 20500 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (SEQ ID NO:219) | WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO:220) | GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC (SEQ ID NO:221) | FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:222) |
| 20501 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (SEQ ID NO:229) | WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO:230) | GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC (SEQ ID NO:231) | FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:232) |
| 20502 及 20502.1 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (SEQ ID NO:239) | WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO:240) | GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC (SEQ ID NO:241) | FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:242) |
| 22208 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (SEQ ID NO: 249) | WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO:250) | GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC (SEQ ID NO:251) | FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:252) |
| 15462 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO:259) | WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO:260) | GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO:261) | FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:262) |
| 22213 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO:269) | WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO:270) | GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO:271) | FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:272) |
| 15465 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:279) | WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:280) | GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:281) | FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:282) |
| 20506 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:289) | WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:290) | GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:291) | FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:292) |
| 15483 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:299) | WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:300) | GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC (SEQ ID NO:301) | FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:302) |
| 20513 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:309) | WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:310) | GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC (SEQ ID NO:311) | FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:312) |
| 22216 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:319) | WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:320) | GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC (SEQ ID NO:321) | FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:322) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 15489 | DIQMTQSPSTLSAS VGDRVTITC (SEQ ID NO:329) | WYQQKPGKAP KLLIY (SEQ ID NO:330) | GVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPDDF ATYYC (SEQ ID NO:331) | FGGGTKVEI K (SEQ ID NO:332) |
| 20516 | DIQMTQSPSTLSAS VGDRVTITC (SEQ ID NO:339) | WYQQKPGKAP KLLIY (SEQ ID NO:340) | GVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPDDF ATYYC (SEQ ID NO:341) | FGGGTKVEI K (SEQ ID NO:342) |
| 15472 | DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITC (SEQ ID NO:349) | WYQQKPGKAP KLLIY (SEQ ID NO:350) | GVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDF ATYYC (SEQ ID NO:351) | FGGGTKVEI K (SEQ ID NO:352) |
| 15503 | DIQLTQSPSSVSAS VGDRVTITC (SEQ ID NO:359) | WYQQKPGKAP KLLIY (SEQ ID NO:360) | GVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDF ATYYC (SEQ ID NO:361) | FGGGTKVEI K (SEQ ID NO:362) |
| 15495 | EIVMTQSPATLSVS PGERATLSC (SEQ ID NO:369) | WYQQKPGQAP RLLIY (SEQ ID NO:370) | GIPARFSGSGSGT EFTLTISSLQSEDF AVYYC (SEQ ID NO:371) | FGGGTKVEI K (SEQ ID NO:372) |
| 15478 | DIQMTQSPSTLSAS VGDRVTITC (SEQ ID NO:379) | WYQQKPGKAP KLLIY (SEQ ID NO:380) | GVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPDDF ATYYC (SEQ ID NO:381) | FGGGTKVEI K (SEQ ID NO:382) |
| 15441 | DIQMTQSPSTLSAS VGDRVTITC (SEQ ID NO:389) | WYQQKPGKAP KLLIY (SEQ ID NO:390) | GVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPDDF ATYYC (SEQ ID NO:391) | FGGGTKVEI K (SEQ ID NO:392) |
| 20496 | DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITC (SEQ ID NO:399) | WYQQKPGKAP KLLIY (SEQ ID NO:400) | GVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDF ATYYC (SEQ ID NO:401) | FGGGTKVEI K (SEQ ID NO:402) |

[3]表 6 中所描述之 VL 構架區係基於 Kabat 編號系統有關 CDR 之邊界確定。換言之，VL CDR 係由 Kabat 確定且構架區係呈 FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3 及 FR4 形式之可變區中在 CDR 周圍的胺基酸殘基。

【0152】在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4且包含表5及6中所列抗體之四個VH構架區及四個VL構架區(亦即，表5中所列抗體之四個VH構架區及表6中所列相同抗體之四個VL構架區)。

【0153】在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4且包含表7中所列抗體之重鏈序列。

**表 7：全長重鏈胺基酸序列**

| 抗體 | 全長重鏈胺基酸序列(SEQ ID NO) |
|---|---|
| 15461 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLE<br>WIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY<br>YCAREGSYPNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT<br>AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP<br>ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV<br>DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS<br>NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF<br>YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ<br>QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:13) |
| 20500 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSHYWGWIRQPPGKGL<br>EWIGNIYYSGSTYYNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY<br>YCAREGSYPNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT<br>AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP<br>ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV<br>DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS<br>NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF<br>YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ<br>QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:23) |
| 20501 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSHYWGWIRQPPGKGL<br>EWIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV<br>YYCAREGSYPNWLDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG<br>GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS<br>VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA<br>PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY<br>VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK<br>VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK<br>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW<br>QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:33) |
| 20502 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSYYWGWIRQPPGKGL<br>EWIGNIYYSGSTYYNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY<br>YCAREGSYPNQFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT<br>AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP<br>ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV<br>DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS<br>NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF<br>YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ<br>QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:469) |
| 20502.1 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSYYWGWIRQPPGKGL<br>EWIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV<br>YYCAREGSYPNQFDPWGQGILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG<br>TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP<br>ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV<br>DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS<br>NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF<br>YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ |

| | |
|---|---|
| | QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:43) |
| 22208 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSHYWGWIRQPPGKGL<br>EWIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV<br>YYCAREGSYPNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG<br>GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS<br>VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA<br>PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY<br>VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK<br>VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK<br>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW<br>QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:53) |
| 15462 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLE<br>WIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY<br>YCAREGSYTTVLNVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG<br>TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP<br>ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV<br>DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS<br>NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF<br>YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ<br>QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:63) |
| 22213 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIGRGSYYWGWIRQPPGKGL<br>EWIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV<br>YYCAREGSYTTVLNVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG<br>GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS<br>VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA<br>PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY<br>VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK<br>VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK<br>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW<br>QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:73) |
| 15465 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGL<br>EWIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV<br>YYCARESSTISADFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG<br>TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP<br>ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV<br>DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS<br>NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF<br>YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ<br>QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:83) |
| 20506 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTASGGSISHGGYYWSWIRQHPGKGL<br>EWIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV<br>YYCARESSTISADFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG<br>TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP<br>ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV<br>DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS<br>NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF<br>YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ<br>QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:93) |
| 15483 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGL |

| | |
|---|---|
| | EWIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV<br>YYCARGLSTIDEAFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG<br>GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS<br>VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA<br>PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY<br>VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK<br>VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK<br>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW<br>QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:103) |
| 20513 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISDGSYYWSWIRQHPGKGL<br>EWIGNIYYSGSTYYNPSLRSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV<br>YYCARGLSTIDEAFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG<br>GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS<br>VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA<br>PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY<br>VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK<br>VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK<br>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW<br>QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:113) |
| 22216 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISDGSYYWSWIRQHPGKGL<br>EWIGNIYYSGSTYYNPSLRSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV<br>YYCARGLSTIDEAFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG<br>GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS<br>VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA<br>PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY<br>VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK<br>VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK<br>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW<br>QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:123) |
| 15489 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEW<br>IGYIYSSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<br>ARGSGQYAAPDYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS<br>GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL<br>SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC<br>PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL<br>VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS<br>RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:133) |
| 20516 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIISYYWGWIRQPPGKGLEWI<br>GYIYSSGSTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA<br>RGSGLYAAPDYGLDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG<br>GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS<br>VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA<br>PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY<br>VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK<br>VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK<br>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW<br>QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:143) |
| 15472 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE<br>WVSTISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA<br>VYYCARGAGHYDLVGRYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST |

| | |
|---|---|
| | SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS<br>LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP<br>CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL<br>VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS<br>RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:153) |
| 15503 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE<br>WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA<br>VYYCARVGFRALNYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG<br>TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP<br>ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV<br>DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS<br>NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF<br>YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ<br>QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:163) |
| 15495 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLE<br>WMGGIIPIFGTASYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAV<br>YYCARQQYDGRRYFGLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS<br>GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL<br>SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC<br>PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL<br>VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS<br>RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:173) |
| 15478 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLE<br>WMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAV<br>YYCARGGPWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA<br>ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT<br>VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL<br>LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD<br>GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN<br>KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ<br>GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:183) |
| 15441 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE<br>WVSAISGSGGSTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA<br>VYYCAKPSLATMLAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS<br>GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL<br>SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC<br>PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN<br>WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK<br>CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL<br>VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS<br>RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:193) |
| 20496 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSVYYWSWIRQPPGKGLE<br>WIGSILVSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY<br>CARAVSFLDVWGQGTMVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG<br>CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS<br>SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG |

| | |
|---|---|
| | PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE<br>VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL<br>PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD<br>IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV<br>FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:203) |

【0154】在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4且包含表8中所列抗體之輕鏈序列。

**表 8：全長輕鏈胺基酸序列**

| 抗體 | 全長輕鏈胺基酸序列(SEQ ID NO) |
|---|---|
| 15461 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLL IYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPF TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:14) |
| 20500 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLL IYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPF TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:24) |
| 20501 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLL IYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPF TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:34) |
| 20502 及 20502.1 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLL IYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPF TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:44) |
| 22208 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSTNLAWYQQKPGQAPRLL IYDASARVTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPF TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:54) |
| 15462 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAASYP LTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:64) |
| 22213 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSHLAWYQQKPGQAPRL LIYDAVSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAASY PLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:74) |
| 15465 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISRWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHTFP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:84) |
| 20506 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISRWLAWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHTFP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:94) |
| 15483 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSYP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH |

| | |
|---|---|
| | KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:104) |
| 20513 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSYP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:114) |
| 22216 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASKSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYEASSLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSYP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:124) |
| 15489 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSFPF TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:134) |
| 20516 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSFPF TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:144) |
| 15472 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYSLPP TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:154) |
| 15503 | DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQDISSWLAWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQATSYPP WTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:164) |
| 15495 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLL IYSASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQVNVWP PTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:174) |
| 15478 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPP FTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:184) |
| 15441 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYDASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSKSYPR TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:194) |
| 20496 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYDPPW TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:204) |

【0155】在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4且包含表7及8中所列抗體之重鏈序列及輕鏈序列(亦即，表7中所列抗體之重鏈序列及表8中所列相同抗體之輕鏈序列)。

【0156】在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)且包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少80%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少80%一致之序列的VL。在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)且包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少85%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少85%一致之序列的VL。

【0157】在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)且包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少90%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少90%一致之序列的VL。在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列

抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)且包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少95%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少95%一致之序列的VL。

【0158】在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)且包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少96%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少96%一致之序列的VL。在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)且包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少97%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少97%一致之序列的VL。在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)且包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少98%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少98%一致之序列的VL。在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)

且包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少99%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少99%一致之序列的VL。

【0159】在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)，包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少80%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少80%一致之序列的VL，且結合至人類、食蟹獼猴、大鼠及/或小鼠B7-H4。在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)，包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少85%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少85%一致之序列的VL，且結合至人類、食蟹獼猴、大鼠及/或小鼠B7-H4。

【0160】在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)，包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少90%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少90%一致之序列的VL，且結合至人類、食蟹獼猴、大鼠及/或小鼠B7-H4。在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含

表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)，包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少95%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少95%一致之序列的VL，且結合至人類、食蟹獼猴、大鼠及/或小鼠B7-H4。

【0161】在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)，包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少96%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少96%一致之序列的VL，且結合至人類、食蟹獼猴、大鼠及/或小鼠B7-H4。在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)，包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少97%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少97%一致之序列的VL，且結合至人類、食蟹獼猴、大鼠及/或小鼠B7-H4。在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)，包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少98%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少98%一致之序列的VL，且結合至人類、食蟹獼猴、大

鼠及/或小鼠B7-H4。在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)，包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少99%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少99%一致之序列的VL，且結合至人類、食蟹獼猴、大鼠及/或小鼠B7-H4。

【0162】在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)，包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少80%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少80%一致之序列的VL，增加T細胞增殖，增加IFNγ產量並介導針對B7-H4表現細胞之ADCC活性。在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)，包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少85%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少85%一致之序列的VL，增加T細胞增殖，增加IFNγ產量並介導針對B7-H4表現細胞之ADCC活性。

【0163】在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所

列相同抗體之三個VL CDR)，包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少90%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少90%一致之序列的VL，增加T細胞增殖，增加IFNγ產量及/或介導針對B7-H4表現細胞之ADCC活性。在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)，包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少95%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少95%一致之序列的VL，增加T細胞增殖，增加IFNγ產量並介導針對B7-H4表現細胞之ADCC活性。

【0164】在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)，包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少96%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少96%一致之序列的VL，增加T細胞增殖，增加IFNγ產量並介導針對B7-H4表現細胞之ADCC活性。在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)，包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少97%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少97%一致之序列的VL，增加T細胞增殖，增加IFNγ產

量並介導針對B7-H4表現細胞之ADCC活性。在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)，包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少98%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少98%一致之序列的VL，增加T細胞增殖，增加IFNγ產量並介導針對B7-H4表現細胞之ADCC活性。在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4，包含表1及2中所列抗體之六個CDR(亦即，表1中所列抗體之三個VH CDR及表2中所列相同抗體之三個VL CDR)，包括含與表3中之相同抗體的VH序列至少99%一致之序列的VH及含與表4中之相同抗體的VL序列至少99%一致之序列的VL，增加T細胞增殖，增加IFNγ產量並介導針對B7-H4表現細胞之ADCC活性。

【0165】在某些態樣中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段可以僅藉由其VL結構域或僅其VH結構域，或僅藉由其3個VL CDR或僅其3個VH CDR描述。參見例如Rader C等人(1998) PNAS 95: 8910-8915，其以全文引用之方式併入本文中，描述了藉由鑑別分別來自人類輕鏈或重鏈文庫之互補輕鏈或重鏈，產生親和力與原始抗體親和力同樣高或高於原始抗體親和力之人類化抗體變異體來使小鼠抗αvβ3抗體人類化。亦參見Clackson T等人(1991) Nature 352: 624-628，其以全文引用之方式併入本文中，

描述了藉由使用特定VL結構域(或VH結構域)並針對互補結構域篩選文庫來產生結合特定抗原之抗體的方法。該篩選產生特定VH結構域之14個新搭配物及特定VL結構域之13個新搭配物，如藉由ELISA測定，該等搭配物係強結合物。亦參見Kim SJ及Hong HJ, (2007) J Microbiol 45: 572-577，其以全文引用之方式併入本文中，描述了藉由使用特定VH結構域並針對互補VL結構域篩選文庫(例如人類VL文庫)來產生結合特定抗原之抗體的方法；所選VL結構域又可用於引導選擇額外互補(例如人類)VH結構域。

【0166】在某些實施例中，抗體或其抗原結合片段之CDR可以根據Chothia編號方案確定，該方案係指免疫球蛋白結構環之位置(參見例如，Chothia C及Lesk AM, (1987), J Mol Biol 196: 901-917；Al-Lazikani B等人 (1997) J Mol Biol 273: 927-948；Chothia C等人(1992) J Mol Biol 227: 799-817；Tramontano A等人(1990) J Mol Biol 215(1): 175-82；及美國專利第7,709,226號)。典型地，當使用Kabat編號規則時，Chothia CDR-H1環出現在重鏈胺基酸26至32、33或34處，Chothia CDR-H2環出現在重鏈胺基酸52至56處，且Chothia CDR-H3環出現在重鏈胺基酸95至102處，而Chothia CDR-L1環出現在輕鏈胺基酸24至34處，Chothia CDR-L2環出現在輕鏈胺基酸50至56處，且Chothia CDR-L3環出現在輕鏈胺基酸89至97處。當使用Kabat編號規則編號時，Chothia CDR-H1環之末端取決於環長度而在H32與H34之間變化(此係因為Kabat編號方案在H35A及H35B處

有插入；若不存在35A及35B，則該環在32處結束；若僅存在35A，則該環在33處結束；若同時存在35A及35B，則該環在34處結束)。

【0167】在某些態樣中，本文提供特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)且包含表3及4中所列抗體之Chothia VH及VL CDR的抗體及其抗原結合片段。在某些實施例中，特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段包含一個或多個CDR，其中Chothia與Kabat CDR具有相同胺基酸序列。在某些實施例中，本文提供特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)且包含Kabat CDR與Chothia CDR之組合的抗體及其抗原結合片段。

【0168】在某些態樣中，抗體或其抗原結合片段之CDR可以根據如Lefranc M-P, (1999) The Immunologist 7: 132-136及Lefranc M-P等人(1999) Nucleic Acids Res 27: 209-212中所描述的IMGT編號系統確定。根據IMGT編號方案，VH-CDR1係在26至35位處，VH-CDR2係在51至57位處，VH-CDR3係在93至102位處，VL-CDR1係在27至32位處，VL-CDR2係在50至52位處，且VL-CDR3係在89至97位處。在一個特定實施例中，本文提供特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)且包含如上文Lefranc M-P (1999)及上文Lefranc M-P等人(1999)所描述的表3及4中所列抗體之IMGT VH及VL CDR的抗體及其抗原結合片段。

【0169】在某些態樣中，抗體或其抗原結合片段之CDR可根據MacCallum RM等人, (1996) J Mol Biol 262:

732-745確定。亦參見例如，Martin A.「Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains」, Antibody Engineering, Kontermann及Dübel編, 第31章, 第422-439頁, Springer-Verlag, Berlin (2001)。在一個特定實施例中，本文提供特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)且包含如MacCallum RM等人中之方法所確定的表3及4中所列抗體之VH及VL CDR的抗體或其抗原結合片段。

【0170】在某些實施例中，抗體或其抗原結合片段之CDR可以根據AbM編號方案確定，該方案係針對AbM高變區，代表著Kabat CDR與Chothia結構環之間之折中，且用於Oxford Molecular之AbM抗體建模軟體(Oxford Molecular Group, Inc.)。在一個特定實施例中，本文提供特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)且包含如由AbM編號方案所確定的表3及4中所列抗體之VH及VL CDR的抗體或其抗原結合片段。

【0171】在特定態樣中，本文提供包含重鏈及輕鏈之抗體。就重鏈而言，在一個特定實施例中，本文所述抗體之重鏈可以為α、δ、ε、γ或μ重鏈。在另一特定實施例中，所述抗體之重鏈可以包含人類α、δ、ε、γ或μ重鏈。在一個特定實施例中，本文所述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體包含重鏈，其中VH結構域之胺基酸序列包含表3中所陳述之胺基酸序列且其中重鏈之恆定區包含人類γ重鏈恆定區之胺基酸序列。在一個特定實施例中，本文所述的特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)

之抗體包含重鏈，其中VH結構域之胺基酸序列包含表3中所陳述之序列，且其中重鏈之恆定區包含本文所描述或此項技術中已知之人類重鏈的胺基酸。人類恆定區序列之非限制性實例在此項技術中有描述，例如參見美國專利第5,693,780號及Kabat EA等人(1991), 同上文。

【0172】就輕鏈而言，在一個特定實施例中，本文所述抗體之輕鏈係κ輕鏈。人類κ輕鏈之恆定區可以包含以下胺基酸序列：

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:405)。

【0173】人類κ輕鏈之恆定區可以由以下核苷酸序列編碼：

CGGACCGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO:406)。

【0174】在另一特定實施例中，本文所述抗體之輕鏈係λ輕鏈。在又另一特定實施例中，本文所述抗體之輕鏈係人類κ輕鏈或人類λ輕鏈。在一個特定實施例中，本文所述的免疫特異性結合至B7-H4多肽(例如人類B7-H4)之抗體

包含輕鏈，其中VL結構域之胺基酸序列包含表4中所陳述之序列，且其中輕鏈之恆定區包含人類κ輕鏈恆定區之胺基酸序列。在另一特定實施例中，本文所述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體包含輕鏈，其中VL結構域之胺基酸序列包含表4中所陳述之序列，且其中輕鏈之恆定區包含人類λ輕鏈恆定區之胺基酸序列。在一個特定實施例中，本文所述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體包含輕鏈，其中VL結構域之胺基酸序列包含表4中所陳述之序列，且其中輕鏈之恆定區包含人類κ或λ輕鏈恆定區之胺基酸序列。人類恆定區序列之非限制性實例在此項技術中有描述，例如參見美國專利第5,693,780號及Kabat EA等人(1991), 同上文。

【0175】在一個特定實施例中，本文所述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體包括含本文所述之任何胺基酸序列的VH結構域及VL結構域，且其中恆定區包含IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY免疫球蛋白分子，或人類IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY免疫球蛋白分子之恆定區的胺基酸序列。在另一特定實施例中，本文所述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體包括含本文所述之任何胺基酸序列的VH結構域及VL結構域，且其中恆定區包含IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY免疫球蛋白分子、免疫球蛋白分子之任何類別(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或任何亞類(例如IgG2a及IgG2b)之恆定區的胺基酸序列。在一個特定實施例中，

該等恆定區包含人類IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY免疫球蛋白分子、免疫球蛋白分子之任何類別(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或任何亞類(例如IgG2a及IgG2b)之恆定區的胺基酸序列。

【0176】人類IgG1重鏈之恆定區可以包含以下胺基酸序列：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:407)。

【0177】人類$IgG_1$重鏈之恆定區可以由以下核苷酸序列編碼：

GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAG
CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC
CCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT
GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA
ACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCC
CAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAC
TCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACC
CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAG
CCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG
GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT
ACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC
AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCG
AGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTA
CACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGA
CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG
ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC
AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT
GCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA. (SEQ ID NO:408)。

【0178】人類恆定區之非限制性實例在此項技術中有描述，參見例如Kabat EA等人(1991), 同上文。

【0179】在某些實施例中，將一個、兩個或兩個以上突變(例如胺基酸取代)引入本文所述抗體或其抗原結合片

段之Fc區(例如，CH2結構域(人類$IgG_1$之殘基231-340)及/或CH3結構域(人類$IgG_1$之殘基341-447)及/或鉸鏈區，根據EU編號系統(例如Kabat中之EU索引)編號)中，以改變該抗體或其抗原結合片段之一種或多種功能特性，諸如血清半衰期、補體固定、Fc受體結合及/或抗原依賴性細胞毒性。

【0180】在某些實施例中，如例如美國專利號5,677,425中所述，將一個、兩個或兩個以上突變(例如胺基酸取代)引入Fc區(CH1結構域)之鉸鏈區中，由此使鉸鏈區中半胱胺酸殘基之編號改變(例如增加或減小)。CH1結構域之鉸鏈區中半胱胺酸殘基之數量可以經改變以例如有利於輕鏈及重鏈之組裝，或改變(例如增加或降低)抗體或其抗原結合片段之穩定性。

【0181】在一些實施例中，將一個、兩個或兩個以上突變(例如胺基酸取代)引入本文所述抗體或其抗原結合片段之Fc區(例如，CH2結構域(人類IgG1之殘基231-340)及/或CH3結構域(人類IgG1之殘基341-447)及/或鉸鏈區，根據EU編號系統(例如Kabat中之EU索引)編號)中，以增加或減小該抗體或其抗原結合片段對效應細胞表面上Fc受體(例如活化之Fc受體)的親和力。Fc區中減小或增加針對Fc受體之親和力的突變及用於將此類突變引入Fc受體或其片段中的技術係熟習此項技術者已知的。Fc受體中可以改變抗體或其抗原結合片段對Fc受體之親和力之突變的實例描述於例如Smith P等人(2012) PNAS 109: 6181-6186；美國

專利第6,737,056號，以及國際公開案第WO 02/060919號、第WO 98/23289號及第WO 97/34631號中，其以全文引用之方式併入本文中。

【0182】在一個特定實施例中，將一個、兩個或兩個以上胺基酸突變(亦即，取代、插入或缺失)引入IgG恆定結構域或其FcRn結合片段(較佳為Fc或鉸鏈區-Fc結構域片段)中以改變(例如減小或增加)抗體或其抗原結合片段之活體內半衰期。有關改變(例如減小或增加)抗體或其抗原結合片段之活體內半衰期的實例，參見例如，國際公開案第WO 02/060919號、第WO 98/23289號及第WO 97/34631號；以及美國專利第5,869,046號、第6,121,022號、第6,277,375號及第6,165,745號。在一些實施例中，將一個、兩個或兩個以上胺基酸突變(亦即，取代、插入或缺失)引入IgG恆定結構域或其FcRn結合片段(較佳為Fc或鉸鏈區-Fc結構域片段)中以減小抗體或其抗原結合片段之活體內半衰期。在其他實施例中，將一個、兩個或兩個以上胺基酸突變(亦即，取代、插入或缺失)引入IgG恆定結構域或其FcRn結合片段(較佳為Fc或鉸鏈區-Fc結構域片段)中以增加抗體或其抗原結合片段之活體內半衰期。在一個特定實施例中，根據Kabat (Kabat EA等人(1991), 同上文)中之EU索引編號，該抗體或其抗原結合片段可以在第二恆定(CH2)結構域(人類IgG1之殘基231-340)及/或第三恆定(CH3)結構域(人類IgG1之殘基341-447)中具有一或多個胺基酸突變(例如取代)。在一個特定實施例中，根據Kabat中

之EU索引編號，IgG1之恆定區包含252位中甲硫胺酸(M)變為酪胺酸(Y)之取代、254位中絲胺酸(S)變為蘇胺酸(T)之取代；及256位中蘇胺酸(T)變為麩胺酸(E)之取代。參見美國專利第7,658,921號，其以引用的方式併入本文中。經顯示，此類突變IgG，稱為「YTE突變體」之半衰期相較於同種抗體之野生型形式增加四倍(參見Dall' Acqua WF等人 (2006) J Biol Chem 281: 23514-24)。在某些實施例中，根據Kabat中之EU索引編號，抗體或其抗原結合片段包含在位置251-257、285-290、308-314、385-389及428-436處含一個、兩個、三個或更多個胺基酸殘基之胺基酸取代的IgG恆定結構域。

【0183】在另一實施例中，將一個、兩個或兩個以上胺基酸取代引入IgG恆定結構域Fc區中以改變抗體或其抗原結合片段之效應功能。舉例而言，根據Kabat之EU索引編號的選自胺基酸殘基234、235、236、237、297、318、320及322之一或多個胺基酸可以用不同胺基酸殘基置換以使該抗體或其抗原結合片段對效應配體之親和力改變但保持親本抗體之抗原結合能力。對其之親和力改變之效應配體可為例如Fc受體或補體之C1組份。此方法進一步詳細描述於美國專利第5,624,821號及第5,648,260號中。在一些實施例中，恆定區結構域之缺失或失活(經由點突變或其他手段引起)可以降低循環抗體或其抗原結合片段之Fc受體結合，由此增進腫瘤定位。有關使恆定結構域缺失或失活且由此增進腫瘤定位之突變的描述，參見例如美國專利

第5,585,097號及第8,591,886號。在某些實施例中，可以將一或多個胺基酸取代引入Fc區中以移除Fc區上之潛在糖基化位點，由此可減少Fc受體結合(參見例如，Shields RL等人 (2001) J Biol Chem 276: 6591-604)。

【0184】在某些實施例中，根據Kabat之EU索引編號的恆定區中選自胺基酸殘基329、331及322的一或多個胺基酸可以用不同胺基酸殘基置換，由此使該抗體或其抗原結合片段具有改變的C1q結合及/或降低或消除之補體依賴性細胞毒性(CDC)。此方法進一步詳細描述於美國專利第6,194,551號(Idusogie等人)中。在一些實施例中，CH2結構域N末端區中胺基酸位置231至238內之一或多個胺基酸殘基經改變以改變抗體固定補體之能力。此方法進一步詳細描述於國際公開案第WO 94/29351號中。在某些實施例中，Fc區藉由在根據Kabat之EU索引編號的以下位置處一或多個胺基酸突變(例如引入胺基酸取代)進行修飾以增加抗體或其抗原結合片段介導抗體依賴性細胞之細胞毒性(ADCC)的能力及/或增加抗體或其抗原結合片段對Fcγ受體之親和力：238、239、248、249、252、254、255、256、258、265、267、268、269、270、272、276、278、280、283、285、286、289、290、292、293、294、295、296、298、301、303、305、307、309、312、315、320、322、324、326、327、328、329、330、331、333、334、335、337、338、340、360、373、376、378、382、388、389、398、414、416、419、430、434、435、437、438或439。

此方法進一步詳細描述於國際公開案第WO 00/42072號中。

【0185】在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段包含根據Kabat之EU索引編號，在位置267、328或其組合處具有突變(例如取代)的IgG1恆定結構域。在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段包含在選自由S267E、L328F及其組合組成之群的突變(例如取代)的IgG1恆定結構域。在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段包含具有S267E/L328F突變(例如取代)之IgG1恆定結構域。在某些實施例中，本文所描述的包含具有S267E/L328F突變(例如取代)之IgG1恆定結構域的抗體或其抗原結合片段對FcγRIIA、FcγRIIB或FcγRIIA及FcγRIIB具有增加之結合親和力。

【0186】據報導，岩藻醣含量較低之抗體對Fc受體，諸如FcγRIIIA具有增加之親和力。因此，在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段具有較低岩藻醣含量或不含岩藻醣(亦即，為「無岩藻醣基化的」)。該等抗體或其抗原結合片段可使用熟習此項技術者已知之技術產生。舉例而言，該等抗體或其抗原結合片段可在缺陷性或缺乏岩藻醣基化能力之細胞中表現。在一個具體實例中，可使用敲除兩個α1,6-岩藻醣基轉移酶等位基因之細胞株產生具有較低岩藻醣含量之抗體或其抗原結合片段。Potelligent®系統(Lonza)係可用於產生具有較低岩藻醣含量之抗體及其抗原結合片段的此類系統之一個實例。或

者，可以藉由例如以下方式產生具有較低岩藻醣含量或不含岩藻醣之抗體或其抗原結合片段：(i)在防止或減少岩藻醣基化之條件下培養細胞；(ii)轉譯後移除岩藻醣(例如利用岩藻醣苷酶)；(iii)轉譯後添加所需碳水化合物，例如在重組表現非糖基化醣蛋白之後；或(iv)純化醣蛋白以選擇未岩藻醣基化之抗體或其抗原結合片段。有關用於產生不含岩藻醣或具有較低岩藻醣含量之抗體的方法，參見例如Longmore GD及Schachter H (1982) Carbohydr Res 100: 365-92；及Imai-Nishiya H等人，(2007) BMC Biotechnol. 7: 84。亦參見本文中之實例8，該實例描述無岩藻醣基化B7-H4抗體之產生。

【0187】在一些實施例中，相較於具有相同胺基酸序列之岩藻醣基化B7-H4抗體或其抗原結合片段，該B7-H4抗體或其抗原結合片段具有增強之活體外ADCC活性。在一些實施例中，無岩藻醣基化B7-H4抗體或其抗原結合片段引起之比溶解率比岩藻醣基化B7-H4抗體引起之比溶解率高至少10%、至少15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、65%、70%或至少75%。

【0188】在一些實施例中，相較於具有相同胺基酸序列之岩藻醣基化B7-H4抗體或其抗原結合片段，該B7-H4抗體或其抗原結合片段具有增強針對FcγRIIIA之親和力。在一些實施例中，無岩藻醣基化B7-H4抗體或其抗原結合片段以比岩藻醣基化B7-H4抗體或其抗原結合片段高至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少7倍、至少10倍、

至少12倍、至少15倍、至少17倍或至少20倍之親和力結合至FcγRIIIA。在一些實施例中，對FcγRIIIA之親和力係使用表面電漿子共振測定。在一些實施例中，FcγRIIIA係選自FcγRIIIA(V158)及FcγRIIIA(F158)。在一些實施例中，FcγRIIIA係FcγRIIIA(V158)。

【0189】在一些實施例中，岩藻醣之存在可以藉由包含高效液相層析法(HPLC)、毛細管電泳或MALDI-TOF質譜法之方法測定。

【0190】在特定實施例中，抗體或其抗原結合片段(i)包含20502之CDR序列(例如SEQ ID NO:458-463之胺基酸序列)、20502之VH及VL序列(分別為SEQ ID NO:464及42之胺基酸序列)或20502之重鏈及輕鏈序列(分別為SEQ ID NO:469及44之胺基酸序列)且(ii)係無岩藻醣基化的。

【0191】在特定實施例中，組成物包含抗體或其抗原結合片段，其(i)包含20502之CDR序列(例如SEQ ID NO:458-463之胺基酸序列)、20502之VH及VL序列(分別為SEQ ID NO:464及42之胺基酸序列)或20502之重鏈及輕鏈序列(分別為SEQ ID NO:469及44之胺基酸序列)且(ii)係無岩藻醣基化的，例如其中該組成物中至少95%之抗體係無岩藻醣基化的或其中在該組成物中無法偵測到岩藻醣基化。

【0192】在特定實施例中，抗體或其抗原結合片段(i)包含20502.1之CDR序列(例如SEQ ID NO:35-40之胺基酸序列)、20502.1之VH及VL序列(分別為SEQ ID NO:41及42之

胺基酸序列)或20502.1之重鏈及輕鏈序列(分別為SEQ ID NO:43及44之胺基酸序列)且(ii)係無岩藻醣基化的。

【0193】在特定實施例中，組成物包含抗體或其抗原結合片段，其(i)包含20502.1之CDR序列(例如SEQ ID NO:35-40之胺基酸序列)、20502.1之VH及VL序列(分別為SEQ ID NO:41及42之胺基酸序列)或20502.1之重鏈及輕鏈序列(分別為SEQ ID NO:43及44之胺基酸序列)且(ii)係無岩藻醣基化的，例如其中該組成物中至少95%之抗體係無岩藻醣基化的或其中在該組成物中無法偵測到岩藻醣基化。

【0194】在特定實施例中，抗體或其抗原結合片段(i)包含22213之CDR序列(例如SEQ ID NO:65-70之胺基酸序列)、22213之VH及VL序列(分別為SEQ ID NO:71及72之胺基酸序列)或22213之重鏈及輕鏈序列(分別為SEQ ID NO:73及74之胺基酸序列)且(ii)係無岩藻醣基化的。

【0195】在特定實施例中，組成物包含抗體或其抗原結合片段，其(i)包含22213之CDR序列(例如SEQ ID NO:65-70之胺基酸序列)、22213之VH及VL序列(分別為SEQ ID NO:71及72之胺基酸序列)或22213之重鏈及輕鏈序列(分別為SEQ ID NO:73及74之胺基酸序列)且(ii)係無岩藻醣基化的，例如其中該組成物中至少95%之抗體係無岩藻醣基化的或其中在該組成物中無法偵測到岩藻醣基化。

【0196】工程改造之糖型可以用於多種目的，包括但不限於，增強或減弱效應子功能。用於產生本文所描述之抗體或其抗原結合片段中工程改造之糖型的方法包括但不

限於，例如Umaña P等人(1999) Nat Biotechnol 17: 176-180；Davies J等人(2001) Biotechnol Bioeng 74: 288-294；Shields RL等人(2002) J Biol Chem 277: 26733-26740；Shinkawa T等人(2003) J Biol Chem 278: 3466-3473；Niwa R等人(2004) Clin Cancer Res 1: 6248-6255；Presta LG等人(2002) Biochem Soc Trans 30: 487-490；Kanda Y等人(2007) Glycobiology 17: 104-118；美國專利第6,602,684號、第6,946,292號及第7,214,775號；美國專利公開案第US 2007/0248600號、第2007/0178551號、第2008/0060092號及第2006/0253928號；國際公開案第WO 00/61739號、第WO 01/292246號、第WO 02/311140號及第 WO 02/30954號中所揭示之方法；Potillegent™技術(Biowa, Inc. Princeton, N.J.)；及GlycoMAb®糖基化工程改造技術(Glycart biotechnology AG, Zurich, Switzerland)。亦參見例如，Ferrara C等人(2006) Biotechnol Bioeng 93: 851-861；國際公開案第WO 07/039818號、第WO 12/130831號、第WO 99/054342號、第WO 03/011878號及第WO 04/065540號。

【0197】在某些實施例中，可以將本文所述之恆定區突變或修飾中的任一種引入具有兩個重鏈恆定區的本文所述抗體或其抗原結合片段之一個或兩個重鏈恆定區中。

【0198】在另一特定實施例中，本文所描述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段包含重鏈及輕鏈，其中(i)重鏈包括含表1中所列抗體之

VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3胺基酸序列(例如SEQ ID NO:458-460、35-37或65-67)的VH結構域；(ii)輕鏈包括含表2中所列相同抗體之VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3胺基酸序列(例如SEQ ID NO:461-463、38-40或68-70)之VL結構域；及(iii)重鏈進一步包括含人類IgG1重鏈之恆定結構域胺基酸序列的恆定重鏈結構域；(iv)輕鏈進一步包括含人類κ輕鏈恆定結構域之胺基酸序列的恆定輕鏈結構域。

【0199】在另一特定實施例中，本文所描述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段包含重鏈及輕鏈，其中(i)重鏈包括含表3中所列抗體之胺基酸序列(例如SEQ ID NO:464、41或71)的VH結構域；(ii)輕鏈包括含表4中所列相同抗體之胺基酸序列(例如SEQ ID NO:42或73)之VL結構域；及(iii)重鏈進一步包括含人類IgG1重鏈之恆定結構域胺基酸序列的恆定重鏈結構域；(iv)輕鏈進一步包括含人類κ輕鏈恆定結構域之胺基酸序列的恆定輕鏈結構域。

【0200】在特定實施例中，本文所描述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段展現T細胞檢查點阻斷活性。量測T細胞檢查點阻斷活性之例示性方法提供於本文實例7及11中。在特定實施例中，本文所描述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段增加T細胞中干擾素γ (IFNγ)產生。量測IFNγ產生之例示性方法提供於本文實例7及11中。在特定實施例中，本文所描述的免疫特異性結合至B7-H4(例如

人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段增加T細胞增殖。量測T細胞增殖之例示性方法提供於本文實例7中。在特定實施例中，本文所描述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段增加CD4+ T細胞增殖。量測CD4+ T細胞增殖之例示性方法提供於本文實例7中。在特定實施例中，本文所描述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段增加CD8+ T細胞增殖。量測CD8+ T細胞增殖之例示性方法提供於本文實例7中。

【0201】在特定實施例中，本文所描述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段展現抗體依賴性細胞之細胞毒性(ADCC)活性。在特定實施例中，本文所描述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段對帶有至少300,000個細胞表面B7-H4分子之細胞株(例如SK-BR-3細胞)展現抗體依賴性細胞之細胞毒性(ADCC)活性。在特定實施例中，本文所描述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段對帶有至少100,000個細胞表面B7-H4分子之細胞株(例如HCC 1569細胞)展現抗體依賴性細胞之細胞毒性(ADCC)活性。在特定實施例中，本文所描述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段對帶有至少50,000個細胞表面B7-H4分子之細胞株(例如ZR-75-1細胞)展現抗體依賴性細胞之細胞毒性(ADCC)活性。在特定實施例中，本文所描述的免疫特異

性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段對帶有至少30,000個細胞表面B7-H4分子之細胞株(例如MDA-MB-468細胞)展現抗體依賴性細胞之細胞毒性(ADCC)活性。在特定實施例中，本文所描述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段對帶有至少15,000個細胞表面B7-H4分子之細胞株(例如HCC1964細胞)展現抗體依賴性細胞之細胞毒性(ADCC)活性。量測ADCC活性之例示性方法提供於本文實例13中。

【0202】在特定實施例中，本文所描述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段包含構架區(例如VH結構域及/或VL結構域之構架區)，該等構架區係人類構架區或來源於人類構架區。人類構架區之非限制性實例在此項技術中有描述，參見例如Kabat EA等人(1991), 同上文。在某些實施例中，本文所描述之抗體或其抗原結合片段包含構架區(例如VH結構域及/或VL結構域之構架區)，該等構架區係靈長類動物(例如非人類靈長類動物)構架區或來源於靈長類動物(例如非人類靈長類動物)構架區。

【0203】在某些實施例中，本文所描述的特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段包含具有本文關於以上表5所述抗體所描述之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 465、466、467及/或469；SEQ ID NO:235、236、237及/或238；或SEQ ID NO:265、266、267及/或268)的一個、兩個或兩個以上VH構架區(FR)。在某些實施

例中，本文所描述的特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段包含具有本文關於以上表6所述抗體所描述之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 239、240、241及/或242；或SEQ ID NO:269、270、271及/或272)的一個、兩個或兩個以上VL構架區(FR)。在某些實施例中，本文所描述的特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段包含具有本文關於以上表5所述抗體所描述之胺基酸序列的一個、兩個或兩個以上VH構架區，及具有本文關於以上表6所述抗體所描述之胺基酸序列的一個、兩個或兩個以上VL構架區(例如(i) SEQ ID NO: 465、466、467及/或469，及SEQ ID NO:239、240、241及/或242；(ii) SEQ ID NO:235、236、237及/或238，及SEQ ID NO:239、240、241及/或242；或(iii) SEQ ID NO:265、266、267及/或268，及SEQ ID NO:269、270、271及/或272)。

【0204】在某些實施例中，本文所描述的特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段包含與本文在以上表5中所述之VH構架區具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列一致性的VH構架區(FR)。在某些實施例中，本文所描述的特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段包含與本文在以上表6中所述之VL構架區具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列一致性的VL構架區(FR)。在一些

實施例中，本文所描述的特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段包含與本文在以上表5中所述之VH構架區具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列一致性的VH構架區(FR)，及與本文在以上表6中所述之VL構架區具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列一致性的VL構架區(FR)。

【0205】在某些實施例中，本文所描述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段包含與20502或22213之VH結構域的胺基酸序列(例如SEQ ID NO:464或71)具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列一致性的VH結構域，其中該抗體包含與20502或22213之VH CDR(例如SEQ ID NO:458-460或65-67)一致之VH CDR。

【0206】在某些實施例中，本文所描述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段包含與20502或22213之VL結構域的胺基酸序列(例如SEQ ID NO:42或72)具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列一致性的VL結構域，其中該抗體包含與20502或22213之VL CDR(例如SEQ ID NO:461-463或68-70)一致之VL CDR。

【0207】在某些實施例中，本文所描述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段包含：(i)與20502或22213之VH結構域的胺基酸序列(例如

SEQ ID NO:464或71)具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列一致性的VH結構域；及(ii)與20502或22213之VL結構域的胺基酸序列(例如SEQ ID NO:42或72)具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列一致性的VL結構域；其中該抗體包含與20502或22213之VH CDR及VL CDR(例如SEQ ID NO:458-463或SEQ ID NO:65-70)一致之VH CDR及VL CDR。

【0208】在另一態樣中，本文提供與本文所述之抗體或其抗原結合片段(例如20502或22213)結合至B7-H4之相同抗原決定基(例如人類B7-H4之抗原決定基)的抗體或其抗原結合片段。

【0209】在某些實施例中，本文所描述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段包含與20502.1或22213之VH結構域的胺基酸序列(例如SEQ ID NO:41或71)具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列一致性的VH結構域，其中該抗體包含與20502.1或22213之VH CDR(例如SEQ ID NO:35-37或65-67)一致之VH CDR。

【0210】在某些實施例中，本文所描述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段包含與20502.1或22213之VL結構域的胺基酸序列(例如SEQ ID NO:42或72)具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列一致性的VL結

構域，其中該抗體包含與20502.1或22213之VL CDR(例如SEQ ID NO:38-40或68-70)一致之VL CDR。

【0211】在某些實施例中，本文所描述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段包含：(i)與20502.1或22213之VH結構域的胺基酸序列(例如SEQ ID NO:41或71)具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列一致性的VH結構域；及(ii)與20502.1或22213之VL結構域的胺基酸序列(例如SEQ ID NO:42或72)具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列一致性的VL結構域；其中該抗體包含與20502.1或22213之VH CDR及VL CDR(例如SEQ ID NO:35-40或SEQ ID NO:65-70)一致之VH CDR及VL CDR。

【0212】在另一態樣中，本文提供與本文所述之抗體或其抗原結合片段(例如20502.1或22213)結合至B7-H4之相同抗原決定基(例如人類B7-H4之抗原決定基)的抗體或其抗原結合片段。

【0213】可以使用競爭結合檢定確定兩種抗體是否結合至重疊抗原決定基。競爭性結合可以使用一種檢定測定，在該檢定中，待測試之免疫球蛋白抑制參考抗體與共同抗原，諸如B7-H4之特異性結合。已知多種類型之競爭性結合檢定，例如：直接或間接固相放射免疫檢定(RIA)、直接或間接固相酶免疫檢定(EIA)、夾心競爭檢定(參見Stahli C等人(1983) Methods Enzymol 9: 242-253)；直

接固相生物素-抗生物蛋白EIA(參見Kirkland TN等人(1986) J Immunol 137: 3614-9)；直接固相標記之檢定、直接固相標記之夾心檢定(參見Harlow E及Lane D, (1988) Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press)；使用I-125標記的直接固相標記之RIA(參見Morel GA等人(1988) Mol Immunol 25(1): 7-15)；直接固相生物素-抗生物素蛋白EIA(參見Cheung RC等人, (1990) Virology 176: 546-52)；及直接標記之RIA(Moldenhauer G等人(1990) Scand J Immunol 32: 77-82)。典型地，此類檢定涉及使用結合至固體表面或帶有未標記之測試免疫球蛋白及標記之參考免疫球蛋白中之任一種之細胞的純化抗原(例如B7-H4，諸如人類B7-H4)。競爭性抑制可以藉由測定在測試免疫球蛋白存在下結合至固體表面或細胞之標記的量來量測。通常，測試免疫球蛋白係過量存在。通常，當競爭抗體過量存在時，其將使參考抗體與共同抗原之特異性結合抑制至少50-55%、55-60%、60-65%、65-70%、70-75%或更高。競爭結合檢定可以使用標記之抗原或標記之抗體，組構成眾多不同形式。在此檢定之一種常見形式中，抗原係固定於96孔盤上。接著，使用放射性標記或酶標記量測未標記抗體阻斷經標記抗體結合至抗原的能力。關於進一步詳情，參見例如Wagener C等人(1983) J Immunol 130: 2308-2315；Wagener C等人(1984) J Immunol Methods 68: 269-274；Kuroki M等人(1990) Cancer Res 50: 4872-4879；Kuroki M等人(1992) Immunol Invest 21: 523-

538；Kuroki M等人(1992) Hybridoma 11: 391-407；及Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow E及Lane D編輯，見上文，第386-389頁。

【0214】在一個實施例中，競爭檢定係使用表面電漿子共振(BIAcore®)，例如藉由『串聯方法』，諸如Abdiche YN等人(2009) Analytical Biochem 386: 172-180所描述之方法執行，由此將B7-H4抗原固定於晶片表面，例如CM5感測器晶片上，且接著使抗B7-H4抗體流過該晶片。為了確定抗體或其抗原結合片段是否與本文所述之抗B7-H4抗體競爭，先使該抗B7-H4抗體流過晶片表面以達到飽和且接著添加可能的競爭抗體。接著，可以相對於非競爭對照測定並定量競爭抗體或其抗原結合片段之結合。

【0215】在一個實施例中，使用Fortebio Octet競爭結合(例如，如以下實例2中所述)確定B7-H4抗體或其抗原結合片段競爭性抑制另一種B7-H4抗體或其抗原結合片段與B7-H4之結合。

【0216】在另一態樣中，本文提供如使用熟習此項技術者已知或本文所描述之檢定(例如ELISA競爭性檢定或懸浮陣列或表面電漿子共振檢定)所測定，競爭性抑制(例如以劑量依賴性方式)本文所述之抗體或其抗原結合片段(例如20502、20502.1或22213)與B7-H4(例如人類B7-H4)之結合的抗體。

【0217】在特定態樣中，本文提供一種抗體或其抗原結合片段，其競爭性抑制(例如以劑量依賴性方式)包含具

有SEQ ID NO:464中所述之胺基酸序列之VH結構域及具有SEQ ID NO:42中所述之胺基酸序列之VL結構域的抗體與B7-H4(例如人類B7-H4)之結合。

【0218】在特定態樣中，本文提供一種抗體或其抗原結合片段，其競爭性抑制(例如以劑量依賴性方式)包含具有SEQ ID NO:41中所述之胺基酸序列之VH結構域及具有SEQ ID NO:42中所述之胺基酸序列之VL結構域的抗體與B7-H4(例如人類B7-H4)之結合。

【0219】在特定態樣中，本文提供一種抗體或其抗原結合片段，其競爭性抑制(例如以劑量依賴性方式)包含具有SEQ ID NO:71中所述之胺基酸序列之VH結構域及具有SEQ ID NO:72中所述之胺基酸序列之VL結構域的抗體與B7-H4(例如人類B7-H4)之結合。

【0220】在特定態樣中，本文提供一種抗體或其抗原結合片段，其競爭性抑制(例如以劑量依賴性方式)以下抗體與B7-H4(例如人類B7-H4)之結合，該抗體包括(i)含具有表1中所列VH CDR之胺基酸序列之VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3的VH結構域；及(ii)含具有表2中所列CDR之胺基酸序列之VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3的VL結構域。

【0221】在特定態樣中，本文提供一種與20502、20502.1或22213免疫特異性結合至相同B7-H4(例如人類B7-H4)抗原決定基的抗體或其抗原結合片段。

【0222】在另一態樣中，抗體或其抗原結合片段與以下抗體免疫特異性結合至相同B7-H4(例如人類B7-H4)抗原

決定基，該抗體包括(i)含具有表1中所列CDR之胺基酸序列之VH CDR1、VH CDR2及VH CDR3的VH結構域；及(ii)含具有表2中所列CDR之胺基酸序列之VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3的VL結構域。

【0223】在一個特定態樣中，本文所描述的免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗原結合片段係選自由Fab、Fab'、F(ab')2及scFv組成之群，其中該Fab、Fab'、F(ab')2或scFv包含如本文所描述之抗B7-H4抗體或其抗原結合片段的重鏈可變區序列及輕鏈可變區序列。Fab、Fab'、F(ab')2或scFv可以藉由熟習此項技術者已知之任何技術產生，包括但不限於，以下第5.3部分中所論述之技術。在某些實施例中，Fab、Fab'、F(ab')2或scFv進一步包含延長抗體之活體內半衰期之部分。該部分亦成為「半衰期延長部分」。熟習此項技術者已知用於延長Fab、Fab'、F(ab')2或scFv之活體內半衰期的任何部分都可以使用。舉例而言，半衰期延長部分可以包括Fc區、聚合物、白蛋白或白蛋白結合蛋白或化合物。該聚合物可以包括天然或合成、視情況經取代之直鏈或分支鏈聚伸烷基、聚伸烯基、聚氧伸烷基、聚醣、聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇、甲氧基聚乙二醇、乳糖、直鏈澱粉、葡聚糖、糖原或其衍生物。取代基可以包括一或多個羥基、甲基或甲氧基。在某些實施例中，Fab、Fab'、F(ab')2或scFv可以藉由添加一或多個C末端胺基酸以連接半衰期延長部分來進行修飾。在某些實施例中，半衰期延長部分係聚乙二醇或人

血清白蛋白。在某些實施例中，Fab、Fab'、F(ab')2或scFv與Fc區融合。

【0224】抗B7-H4抗體或其抗原結合片段可以與可偵測標記或物質融合或偶聯(例如共價或非共價連接)。可偵測標記或物質之實例包括酶標記，諸如葡萄糖氧化酶；放射性同位素，諸如碘(125I、121I)、碳(14C)、硫(35S)、氚(3H)、銦(121In)及鎝(99Tc)；發光標記，諸如魯米諾(luminol)；及螢光標記，諸如螢光素及羅丹明(rhodamine)，以及生物素。此類經標記抗體或其抗原結合片段可以用於偵測B7-H4(例如人類B7-H4)蛋白。參見例如以下第5.5.2部分。

抗體產生

【0225】免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體及其抗原結合片段可藉由此項技術中已知用於合成抗體及其抗原結合片段之任何方法，例如藉由化學合成或藉由重組表現技術產生。除非另外指示，否則本文所述之方法採用分子生物學、微生物學、遺傳分析、重組DNA、有機化學、生物化學、PCR、寡聚核苷酸合成及修飾、核酸雜交中的習知技術及在此項技術技能範圍內之相關技術。此等技術例如描述於本文所引用之參考文獻中並於文獻中完整地闡明。參見例如，Sambrook J等人(2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY；Ausubel FM等人Current

Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons (1987及年度更新)；Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons (1987及年度更新) Gait (編) (1984) Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press；Eckstein (編) (1991) Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, IRL Press；Birren B等人(編) (1999) Genome Analysis: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press。

【0226】在某一態樣中，本文提供一種製備免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或抗原結合片段的方法，該方法包括培養本文所述之細胞或宿主細胞。在某一態樣中，本文提供一種製備免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段的方法，該方法包括使用本文所述之細胞或宿主細胞(例如包含編碼本文所述之抗體或其抗原結合片段之聚核苷酸的細胞或宿主細胞)表現(例如重組表現)該抗體或其抗原結合片段。在一個特定實施例中，細胞係分離之細胞。在一個特定實施例中，已將外源聚核苷酸引入細胞中。在一個特定實施例中，該方法還包括純化自該細胞或宿主細胞獲得的抗體或抗原結合片段之步驟。

【0227】用於產生多株抗體之方法係此項技術中已知的(參見例如，Short Protocols in Molecular Biology, (2002)第5版, Ausubel FM等人編, John Wiley and Sons, New York, 第11章)。

【0228】單株抗體或其抗原結合片段可以使用此項技

術中已知之多種技術製備，包括使用融合瘤、重組技術及噬菌體展示技術、基於酵母之呈現技術或其組合。舉例而言，單株抗體或其抗原結合片段可以使用融合瘤技術產生，包括此項技術中已知及例如Harlow E及Lane D, Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 第2版, 1988)；Hammerling GJ等人, Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563 681 (Elsevier, N.Y., 1981)中所教示，或如Kohler G及Milstein C (1975) Nature 256: 495中所述之方法。可以用於選擇及產生本文所述之抗體的基於酵母之呈現方法的實例包括例如WO2009/036379A2、WO2010/105256及WO2012/009568中所教示之方法，各案以全文引用之方式併入本文中。

【0229】在特定實施例中，單株抗體或抗原結合片段係由純系細胞(例如產生重組抗體或抗原結合片段之融合瘤或宿主細胞)產生之抗體或抗原結合片段，其中如例如藉由ELISA或此項技術中已知之其他抗原結合檢定，或本文所提供之實例中所測定，該抗體或抗原結合片段免疫特異性結合至B7-H4 (例如人類B7-H4)。在特定實施例中，單株抗體或其抗原結合片段可以為嵌合或人類化抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中，單株抗體或其抗原結合片段可以為Fab片段或F(ab')2片段。本文所描述之單株抗體或其抗原結合片段可例如藉由如Kohler G及Milstein C (1975) Nature 256: 495中所描述之融合瘤方法製備，或者可以例如使用如例如本文所描述之技術，自噬菌體文庫分

離。用於製備純系細胞株及由其表現之單株抗體及其抗原結合片段的其他方法係此項技術中熟知的(參見例如，Short Protocols in Molecular Biology, (2002) 第5版，第11章, Ausubel FM等人，同上文)。

【0230】本文所述抗體之抗原結合片段可以藉由熟習此項技術者已知之任何技術產生。舉例而言，可藉由使用酶，諸如木瓜蛋白酶(用以產生Fab片段)或胃蛋白酶(用以產生F(ab')2片段)蛋白水解裂解免疫球蛋白分子來產生本文所述之Fab及F(ab')2片段。Fab對應於四聚體抗體分子之兩個相同臂之一，且含有與重鏈VH及CH1結構域配對的完整輕鏈。F(ab')2片段含有藉由鉸鏈區中之二硫鍵連接的四聚體抗體分子之兩個抗原結合臂。

【0231】此外，本文所述之抗體或其抗原結合片段亦可使用此項技術中已知之各種噬菌體展示及/或基於酵母之呈現方法產生。在噬菌體展示法中，將蛋白質展示於帶有編碼該等蛋白質之聚核苷酸的噬菌體粒子之表面上。詳言之，由動物cDNA文庫(例如受影響組織之人類或鼠類cDNA文庫)擴增編碼VH及VL結構域之DNA序列。藉由PCR將編碼VH及VL結構域之DNA用scFv連接子重組在一起並選殖至噬菌粒載體中。將該載體經電穿孔置入大腸桿菌中且用輔助噬菌體感染大腸桿菌。用於此等方法中的噬菌體典型地係絲狀噬菌體，包括fd及M13，且VH及VL結構域通常與噬菌體基因III或基因VIII重組融合。可用抗原，例如使用經標記抗原或者結合至或捕捉於固體表面或

珠粒之抗原選擇或鑑別表現結合至特定抗原之抗體或其抗原結合片段的噬菌體。可用於製備本文所述之抗體或片段的噬菌體展示法之實例包括以下中所揭示之方法：Brinkman U等人 (1995) J Immunol Methods 182: 41-50；Ames RS等人(1995) J Immunol Methods 184: 177-186；Kettleborough CA等人(1994) Eur J Immunol 24: 952-958；Persic L等人(1997) Gene 187: 9-18；Burton DR及Barbas CF (1994) Advan Immunol 57: 191-280；PCT申請案第PCT/GB91/001134號；國際公開案第WO 90/02809號、第WO 91/10737號、第WO 92/01047號、第WO 92/18619號、第WO 93/1 1236號、第WO 95/15982號、第WO 95/20401號及第WO 97/13844號；以及美國專利第5,698,426號、第5,223,409號、第5,403,484號、第5,580,717號、第5,427,908號、第5,750,753號、第5,821,047號、第5,571,698號、第5,427,908號、第5,516,637號、第5,780,225號、第5,658,727號、第5,733,743號及第5,969,108號。

【0232】人類化抗體或其抗原結合片段可選自任何免疫球蛋白類別，包括IgM、IgG、IgD、IgA及IgE，及任何同型，包括IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。

### 1.2.1 聚核苷酸

【0233】在某些態樣中，本文提供聚核苷酸，其包含編碼免疫特異性結合至B7-H4(例如人類B7-H4)的本文所述之抗體或其抗原結合片段或其結構域(例如可變輕鏈區及/

或可變重鏈區)之核苷酸序列；及載體，例如包含此類聚核苷酸以在宿主細胞(例如大腸桿菌及哺乳動物細胞)中重組表現之載體。

【0234】在特定態樣中，本文提供聚核苷酸，其包含編碼免疫特異性結合至B7-H4多肽(例如人類B7-H4)且包含如本文所述之胺基酸序列之抗體或其抗原結合片段的核苷酸序列，以及與此類抗體或抗原結合片段競爭結合至B7-H4多肽(例如以劑量依賴性方式)或與此類抗體或抗原結合片段結合至相同抗原決定基的抗體或抗原結合片段。

【0235】本文亦提供一種聚核苷酸，其包含編碼含選自由以下組成之群之序列之多肽的核苷酸序列：SEQ ID NO:11、12、21、22、31、32、41、464、42、51、52、61、62、71、72、81、82、91、92、101、102、111、112、121、122、131、132、141、142、151、152、161、162、171、172、181、182、191、192、201及202。在一些實施例中，包含該多肽之抗體或其抗原結合片段免疫特異性結合至B7-H4。

【0236】本文亦提供一種聚核苷酸，其包含編碼含選自由以下組成之群之序列之多肽的核苷酸序列：SEQ ID NO:13、14、23、24、33、34、43、469、44、53、54、63、64、73、74、83、84、93、94、103、104、113、114、123、124、133、134、143、144、153、154、163、164、173、174、183、184、193、194、203及204。在一些實施例中，包含該多肽之抗體或其抗原結合片段免疫特

異性結合至B7-H4。

【0237】本文亦提供包含表9中所示可變重鏈編碼核苷酸序列之聚核苷酸，例如其中包含該編碼之可變重鏈之抗體或其抗原結合片段結合至B7-H4。

**表 9：編碼可變重鏈之聚核苷酸序列**

| 抗體 | 編碼可變重鏈之聚核苷酸序列(SEQ ID NO) |
|---|---|
| 15461 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTA<br>GTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAACATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCT<br>CAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTC<br>CCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTG<br>CGCCAGAGAAGGATCTTACCCCAATTGGTTTGATCCATGGGGACAGGG<br>TACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:213) |
| 20500 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAAGAGTGGTA<br>GTCACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAACATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCT<br>CAGGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTC<br>CCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTG<br>CGCCAGGGAAGGATCTTACCCCAATTGGTTTGATCCATGGGGACAGGG<br>TACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:223) |
| 20501 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAAGAGTGGTA<br>GTCACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAACATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCT<br>CAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTC<br>CCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTG<br>CGCCAGAGAAGGATCTTACCCCAATTGGTTGGATCCATGGGGACAGGG<br>TACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:233) |
| 20502 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAAAAGTGGTA<br>GTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAACATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCT<br>CAGAAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTC<br>CCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTG<br>CGCCAGAGAAGGATCTTACCCCAATCAGTTTGATCCATGGGGACAGGG<br>TACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:470) |
| 20502.1 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAAGAGTGGTA<br>GTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAACATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCT<br>CAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTC<br>CCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTG<br>CGCCAGAGAAGGATCTTACCCCAATCAGTTTGATCCATGGGGACAGGG<br>TATATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:243) |
| 22208 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAAGAGTGGTA<br>GTCACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAACATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCT<br>CAAGAGTCGAGTCACCATGTCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTC<br>CCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTG<br>CGCCAGAGAAGGATCTTACCCCAATTGGTTTGATCCATGGGGACAGGG<br>TACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:253) |
| 15462 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG |

| | |
|---|---|
| | ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTA<br>GTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAACATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCT<br>CAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTC<br>CCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTG<br>CGCCAGAGAAGGATCTTACACAACCGTGTTAAACGTATGGGGTCAGGG<br>TACAATGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:263) |
| 22213 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCGGGAGGGGGA<br>GTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGT<br>GGATTGGGAACATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCT<br>CAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTC<br>CCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTG<br>CGCCAGAGAAGGATCTTACACAACCGTGTTAAACGTATGGGGTCAGGG<br>TACAATGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:273) |
| 15465 | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTG<br>GTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGT<br>GGATTGGGAACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCT<br>CAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTC<br>CCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTG<br>CGCCAGAGAATCTAGCACCATATCTGCCGACTTCGACCTATGGGGGAG<br>AGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:283) |
| 20506 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGTACTGCCTCTGGTGGCTCCATCAGCCATGGTG<br>GGTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGT<br>GGATTGGGAACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAATCCGTCCCT<br>CAAGAGTCGAGTTACCATGTCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTC<br>CCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTG<br>CGCCAGAGAATCTAGCACCATATCTGCCGACTTCGACCTATGGGGGAG<br>AGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:293) |
| 15483 | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTG<br>GTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGT<br>GGATTGGGAACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCT<br>CAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTC<br>CCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTG<br>CGCCAGAGGGTTGAGCACCATAGACGAGGCATTCGACCCATGGGGACA<br>GGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:303) |
| 20513 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCGATGGTA<br>GTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGT<br>GGATTGGGAACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCT<br>CAGGAGTCGAGTTACCATGTCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTC<br>CCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTG<br>CGCCAGAGGGTTGAGCACCATAGACGAGGCATTCGACCCATGGGGACA<br>GGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:313) |
| 22216 | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCGATGGTA<br>GTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGT<br>GGATTGGGAACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCT<br>CAGGAGTCGAGTTACCATGTCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTC |

| | |
|---|---|
| | CCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTG<br>CGCCAGAGGGTTGAGCACCATAGACGAGGCATTCGACCCATGGGGACA<br>GGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:323) |
| 15489 | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACT<br>ACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTG<br>GGTATATCTATAGTAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGA<br>GTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGA<br>AGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA<br>GAGGCTCTGGACAGTATGCAGCTCCTGATTATGGAATGGACGTATGGG<br>GCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:333) |
| 20516 | CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCATTAGTTACTA<br>CTGGGGGTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGG<br>GTATATCTATTCTAGTGGGAGCACCTCGTACAACCCCTCCCTCAAGAGT<br>CGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAG<br>CTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGA<br>GGCTCTGGACTGTATGCAGCTCCTGATTATGGACTTGACGTATGGGGTC<br>AGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:343) |
| 15472 | GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGG<br>TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATG<br>CCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCT<br>CAACCATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGA<br>AGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC<br>TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCG<br>CCAGAGGTGCCGGACACTACGACCTCGTCGGACGATACTGGGGACAGG<br>GTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:353) |
| 15503 | GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGG<br>TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATG<br>CCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCT<br>CAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGA<br>AGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC<br>TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCG<br>CCAGAGTGGGATTCAGAGCATTAAACTACTGGGGACAGGGTACAACTG<br>TCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:363) |
| 15495 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCC<br>TCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATG<br>CTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAGCTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACA<br>TGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCG<br>CAAGACAGCAATACGACGGTAGACGATACTTCGGCCTATGGGGGAGAG<br>GTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:373) |
| 15478 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCC<br>TCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATG<br>CTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG<br>GAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCC<br>AGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACA<br>TGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCG<br>CCAGAGGTGGGCCTTGGTTTGATCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCA<br>CCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:383) |
| 15441 | GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGG |

| | |
|---|---|
| | TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATG<br>CCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCT<br>CAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATCCTACGCAGACTCCGTGA<br>AGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC<br>TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCG<br>CCAAGCCTTCTTTGGCAACAATGTTAGCCTTCGATATCTGGGGTCAGGG<br>TACAATGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:393) |
| 20496 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAG<br>ACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTG<br>TTTACTACTGGAGTTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGTTGGAGT<br>GGATTGGGAGTATCCTGGTGAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC<br>TCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT<br>CCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACT<br>GCGCCAGAGCTGTATCCTTCTTAGACGTATGGGGTCAGGGTACAATGGT<br>CATCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:403) |

【0238】本文亦提供包含表10中所示可變輕鏈編碼核苷酸序列之聚核苷酸，例如其中包含該編碼之可變輕鏈之抗體或其抗原結合片段結合至B7-H4。

**表 10：編碼可變輕鏈之聚核苷酸序列**

| 抗體 | 編碼可變輕鏈之聚核苷酸序列(SEQ ID NO) |
|---|---|
| 15461 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAA CTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCAT CTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGG CAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTC TGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACCACTCCTTCCCTTTC ACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:214) |
| 20500 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAA CTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCAT CTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGG CAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTC TGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACCACTCCTTCCCTTTC ACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:224) |
| 20501 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAA CTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCAT CTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGG CAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTC TGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACCACTCCTTCCCTTTC ACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:234) |
| 20502 及 20502.1 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAA CTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCAT CTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGG CAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTC TGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACCACTCCTTCCCTTTC ACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:244) |
| 22208 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGTCCGTTAGCACCAA CTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCAT CTATGACGCATCCGCCAGGGTCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGG CAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTC TGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACCACTCCTTCCCTTTC ACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:254) |
| 15462 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGCCGCCAGTTAC CCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:264) |
| 22213 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTGCCAGCAG CCACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATGACGCAGTCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGCCGCCAGTTAC |

| | |
|---|---|
| | CCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:274) |
| 15465 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGGTG GTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGA TCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCACACACCTTCCCTT ACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:284) |
| 20506 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGGTG GTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGA TCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCACACACCTTCCCTT ACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:294) |
| 15483 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTG GTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGA TCTATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAG CCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGGACAACAGTTACCCT TACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:304) |
| 20513 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTG GTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGA TCTATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAG CCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGGACAACAGTTACCCT TACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:314) |
| 22216 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTAAAAGTATTAGTTCCTG GTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGA TCTATGAAGCCTCCTCCTTGCACAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAG CCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGGACAACAGTTACCCT TACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:324) |
| 15489 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTG GTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGA TCTATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAG CCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGGACAATAGCTTCCCT TTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:334) |
| 20516 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTG GTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGA TCTATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAG CCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGGACAATAGCTTCCCT TTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:344) |
| 15472 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGA |

| | |
|---|---|
| | GACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTA TTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGA TCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAAC CTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAACTATACAGTCTCCCTC CTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:354) |
| 15503 | GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGATATTAGCAGCTG GTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGA TCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCAACCAGTTACCCTC CTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:364) |
| 15495 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG GAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAA CTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCAT CTATAGCGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAG TCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGTCAACGTCTGGCCT CCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:374) |
| 15478 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTG GTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGA TCTATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAG CCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGTACAATAGCTACCCT CCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:384) |
| 15441 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTG GTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGA TCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAG CCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGTCCAAAAGTTACCCT AGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:394) |
| 20496 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGA GACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTA TTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGA TCTATGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAAC CTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAAGCTACGACCCCCCTT GGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:404) |

【0239】本文亦提供包含以下核苷酸序列之聚核苷酸：SEQ ID NO:213、214、223、224、233、234、243、470、244、253、254、263、264、273、274、283、284、

293、294、303、304、313、314、323、324、333、334、343、344、353、354、363、364、373、374、383、384、393、394、403或404。本文亦提供聚核苷酸，其包含(i)以下核苷酸序列：SEQ ID NO:213、214、223、224、233、234、243、470、244、253、254、263、264、273、274、283、284、293、294、303、304、313、314、323、324、333、334、343、344、353、354、363、364、373、374、383、384、393、394、403或404；及(ii) SEQ ID NO:408或406之核苷酸序列。

【0240】本文亦提供聚核苷酸，其包含編碼SEQ ID NO:11、12、21、22、31、32、41、464、42、51、52、61、62、71、72、81、82、91、92、101、102、111、112、121、122、131、132、141、142、151、152、161、162、171、172、181、182、191、192、201或202且分別與SEQ ID NO:213、214、223、224、233、234、243、470、244、253、254、263、264、273、274、283、284、293、294、303、304、313、314、323、324、333、334、343、344、353、354、363、364、373、374、383、384、393、394、403或404至少約80%、85%或90%一致之核苷酸序列。

【0241】本文亦提供聚核苷酸，其包含編碼SEQ ID NO:11、12、21、22、31、32、41、464、42、51、52、61、62、71、72、81、82、91、92、101、102、111、112、121、122、131、132、141、142、151、152、161、

162、171、172、181、182、191、192、201或202且分別與SEQ ID NO:213、214、223、224、233、234、243、470、244、253、254、263、264、273、274、283、284、293、294、303、304、313、314、323、324、333、334、343、344、353、354、363、364、373、374、383、384、393、394、403或404至少約95%一致之核苷酸序列。

【0242】本文亦提供聚核苷酸，其包含編碼SEQ ID NO:11、12、21、22、31、32、41、464、42、51、52、61、62、71、72、81、82、91、92、101、102、111、112、121、122、131、132、141、142、151、152、161、162、171、172、181、182、191、192、201或202且分別與SEQ ID NO:213、214、223、224、233、234、243、470、244、253、254、263、264、273、274、283、284、293、294、303、304、313、314、323、324、333、334、343、344、353、354、363、364、373、374、383、384、393、394、403或404至少約96%一致之核苷酸序列。

【0243】本文亦提供聚核苷酸，其包含編碼SEQ ID NO:11、12、21、22、31、32、41、464、42、51、52、61、62、71、72、81、82、91、92、101、102、111、112、121、122、131、132、141、142、151、152、161、162、171、172、181、182、191、192、201或202且分別與SEQ ID NO:213、214、223、224、233、234、243、470、244、253、254、263、264、273、274、283、284、293、294、303、304、313、314、323、324、333、334、

343、344、353、354、363、364、373、374、383、384、393、394、403或404至少約97%一致之核苷酸序列。

【0244】本文亦提供聚核苷酸，其包含編碼SEQ ID NO:11、12、21、22、31、32、41、464、42、51、52、61、62、71、72、81、82、91、92、101、102、111、112、121、122、131、132、141、142、151、152、161、162、171、172、181、182、191、192、201或202且分別與SEQ ID NO:213、214、223、224、233、234、243、470、244、253、254、263、264、273、274、283、284、293、294、303、304、313、314、323、324、333、334、343、344、353、354、363、364、373、374、383、384、393、394、403或404至少約98%一致之核苷酸序列。

【0245】本文亦提供聚核苷酸，其包含編碼SEQ ID NO:11、12、21、22、31、32、41、464、42、51、52、61、62、71、72、81、82、91、92、101、102、111、112、121、122、131、132、141、142、151、152、161、162、171、172、181、182、191、192、201或202且分別與SEQ ID NO:213、214、223、224、233、234、243、470、244、253、254、263、264、273、274、283、284、293、294、303、304、313、314、323、324、333、334、343、344、353、354、363、364、373、374、383、384、393、394、403或404至少約99%一致之核苷酸序列。

【0246】在某些態樣中，本文提供聚核苷酸，其包含編碼本文所述之抗體或抗原結合片段之輕鏈或重鏈的核苷

酸序列。該等聚核苷酸可以包含編碼含本文所述抗體之VH FR及CDR(參見例如表1及5)之重鏈的核苷酸序列。該等聚核苷酸可以包含編碼含本文所述抗體之VL FR及CDR(參見例如表2及6)之輕鏈的核苷酸序列。

【0247】在特定實施例中，本文所述之聚核苷酸編碼含SEQ ID NO:464中所陳述之胺基酸序列的VH結構域。在特定實施例中，本文所述之聚核苷酸編碼含SEQ ID NO:42中所陳述之胺基酸序列的VL結構域。

【0248】在特定實施例中，本文所述之聚核苷酸編碼含SEQ ID NO:41中所陳述之胺基酸序列的VH結構域。在特定實施例中，本文所述之聚核苷酸編碼含SEQ ID NO:42中所陳述之胺基酸序列的VL結構域。

【0249】在特定實施例中，本文所述之聚核苷酸編碼含SEQ ID NO:71中所陳述之胺基酸序列的VH結構域。在特定實施例中，本文所述之聚核苷酸編碼含SEQ ID NO:72中所陳述之胺基酸序列的VL結構域。

【0250】在特定實施例中，本文提供聚核苷酸，其包含編碼含三個VH CDR，例如含本文所述任一抗體之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3(例如參見表1)之抗B7-H4抗體的核苷酸序列。在特定實施例中，本文提供聚核苷酸，其包含三個VL鏈CDR，例如含本文所述任一抗體之VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3(例如參見表2)。在特定實施例中，本文提供聚核苷酸，其包含編碼含三個VH CDR，例如含本文所述任一抗體之VH CDR1、VH CDR2及VH

CDR3(例如參見表1)及三個VL鏈CDR，例如含本文所述任一抗體之VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3(例如參見表2)之抗B7-H4抗體的核苷酸序列。

【0251】在特定實施例中，本文提供聚核苷酸，其包含編碼含VH結構域，例如含FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4，包含本文所述之胺基酸序列(例如參見表1及5，例如該等表中以名稱標識之特定抗體的VH CDR及VH FR)的抗B7-H4抗體或其抗原結合片段或其片段之核苷酸序列。在特定實施例中，本文提供聚核苷酸，其包含編碼含VL結構域，例如含FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4，包含本文所述之胺基酸序列(例如參見表2及6，例如該等表中以名稱標識之特定抗體的VL CDR及VL FR)的抗B7-H4抗體或其抗原結合片段或其片段之核苷酸序列。

【0252】在某些實施例中，本文所述之聚核苷酸包含編碼含本文所述之胺基酸序列(例如SEQ ID NO:464、41或71)之重鏈可變區的核苷酸序列，其中含該重鏈可變區之抗體免疫特異性結合至B7-H4 (例如人類B7-H4)。在某一實施例中，本文所述之聚核苷酸包含本文所提供的重鏈可變區編碼序列(例如SEQ ID NO:470、243或273之可變區編碼部分)，其中含該重鏈可變區之抗體免疫特異性結合至B7-H4 (例如人類B7-H4)。

【0253】在某些實施例中，本文所述之聚核苷酸包含編碼含本文所述之胺基酸序列(例如SEQ ID NO:42或72)之輕鏈可變區的核苷酸序列，其中含該輕鏈可變區之抗體免

疫特異性結合至B7-H4 (例如人類B7-H4)。在某一實施例中，本文所述之聚核苷酸包含本文所提供的輕鏈可變區編碼序列(例如SEQ ID NO:244或274之可變區編碼部分)，其中含該輕鏈可變區之抗體免疫特異性結合至B7-H4 (例如人類B7-H4)。

【0254】在一個特定實施例中，本文所提供之聚核苷酸或聚核苷酸組合包含編碼免疫特異性結合至B7-H4 (例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段的核苷酸序列或核苷酸序列組合，其中該抗體或其抗原結合片段包含重鏈，其中該重鏈包括含表3中所述之胺基酸序列(例如SEQ ID NO:464、41或71)的重鏈可變結構域及含人類γ重鏈恆定區之胺基酸序列的恆定區。

【0255】在一個特定實施例中，本文所提供之聚核苷酸或聚核苷酸組合包含編碼免疫特異性結合至B7-H4 (例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段的核苷酸序列或核苷酸序列組合，其中該抗體或其抗原結合片段包含輕鏈，其中該輕鏈包括含表4中所述之胺基酸序列(例如SEQ ID NO:42或72)的輕鏈可變結構域及含人類λ輕鏈恆定區之胺基酸序列的恆定區。

【0256】在一個特定實施例中，本文所提供之聚核苷酸或聚核苷酸組合包含編碼免疫特異性結合至B7-H4 (例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段的核苷酸序列或核苷酸序列組合，其中該抗體或其抗原結合片段包含(i)重鏈，其中該重鏈包括含表3中所述之胺基酸序列(例如SEQ

ID NO:464、41或71)的重鏈可變結構域及含人類γ重鏈恆定區之胺基酸序列的恆定區；及(ii)輕鏈，其中該輕鏈包括含表4中所述之胺基酸序列(例如SEQ ID NO:42或72)的輕鏈可變結構域及含人類λ輕鏈恆定區之胺基酸序列的恆定區。

【0257】在一個實施例中，本文所提供之聚核苷酸組合包括含SEQ ID NO:470之核苷酸序列的聚核苷酸及含SEQ ID NO:244之核苷酸序列的聚核苷酸。

【0258】在一個實施例中，本文所提供之聚核苷酸組合包括含SEQ ID NO:243之核苷酸序列的聚核苷酸及含SEQ ID NO:244之核苷酸序列的聚核苷酸。

【0259】在一個實施例中，本文所提供之聚核苷酸組合包括含SEQ ID NO:273之核苷酸序列的聚核苷酸及含SEQ ID NO:274之核苷酸序列的聚核苷酸。

【0260】在一個特定實施例中，本文提供聚核苷酸，其包含編碼本文所命名之抗B7-H4抗體或其抗原結合片段或其結構域的核苷酸序列，參見例如表1-8。

【0261】本文亦提供編碼本文所述之抗B7-H4抗體或其抗原結合片段或其結構域的聚核苷酸，其例如藉由密碼子/RNA優化、經異源信號序列替代及消除mRNA不穩定元件進行優化。藉由引入密碼子變化(例如由於遺傳密碼之簡併性而編碼同一胺基酸之密碼子變化)及/或去除mRNA中之抑制區來產生編碼抗B7-H4抗體或其抗原結合片段或其結構域(例如重鏈、輕鏈、VH結構域或VL結構域)之經

優化核酸進行重組表現的方法可以藉由採用例如美國專利第5,965,726號、第6,174,666號、第6,291,664號、第6,414,132號及第6,794,498號中所述之優化方法進行。

【0262】編碼本文所述之抗體或其抗原結合片段或其結構域的聚核苷酸可以由來自適合來源(例如融合瘤)之核酸，使用此項技術中熟知之方法(例如PCR及其他分子選殖方法)產生。舉例而言，可以使用自產生所關注抗體之融合瘤細胞獲得的基因組DNA，使用可與已知序列之3’及5’末端雜交之合成引子進行PCR擴增。此類PCR擴增方法可以用於獲得包含編碼抗體或其抗原結合片段之輕鏈及/或重鏈之序列的核酸。此類PCR擴增方法可以用於獲得包含編碼抗體或其抗原結合片段之可變輕鏈區及/或可變重鏈區之序列的核酸。可以將擴增之核酸選殖至載體中以在宿主細胞中表現且用於進一步例如選殖以產生嵌合及人類化抗體或其抗原結合片段。

【0263】本文所提供之聚核苷酸可例如呈RNA形式或呈DNA形式。DNA包括cDNA、基因組DNA及合成DNA，且DNA可以為雙鏈或單鏈的。若為單鏈，則DNA可以為編碼鏈或非編碼(反義)鏈。在某些實施例中，聚核苷酸係cDNA或缺少一或多個內源性內含子的DNA。在某些實施例中，聚核苷酸係非天然存在之聚核苷酸。在某些實施例中，聚核苷酸係重組產生的。在某些實施例中，聚核苷酸係分離的。在某些實施例中，聚核苷酸係大體上純的。在某些實施例中，聚核苷酸係自天然組分純化得到。

### 1.2.2 細胞及載體

【0264】在某些態樣中，本文提供用於在宿主細胞中，較佳在哺乳動物細胞中重組表現的包含聚核苷酸之載體(例如表現載體)，該聚核苷酸包含編碼抗B7-H4抗體及其抗原結合片段或其結構域之核苷酸序列。本文亦提供包含此類用於重組表現本文所述之抗B7-H4抗體或其抗原結合片段(例如人類或人類化抗體或其抗原結合片段)之載體的細胞，例如宿主細胞。在一個特定態樣中，本文提供用於產生本文所述之抗體或其抗原結合片段的方法，其包括在宿主細胞中表現此類抗體或其抗原結合片段。

【0265】在某些實施例中，本文所述的特異性結合至B7-H4 (例如人類B7-H4)之抗體或其抗原結合片段或其結構域(例如本文所述之重鏈或輕鏈)的重組表現涉及構築含有編碼該抗體或其抗原結合片段或其結構域之聚核苷酸的表現載體。在獲得編碼本文所述之抗體或其抗原結合片段或其結構域(例如重鏈或輕鏈可變結構域)之聚核苷酸後，即可藉由重組DNA技術，使用此項技術中熟知之技術製造用於產生該抗體或其抗原結合片段的載體。因此，本文描述藉由表現含有抗體或其抗原結合片段或其結構域(例如輕鏈或重鏈)編碼核苷酸序列的聚核苷酸來製備蛋白質的方法。可以使用熟習此項技術者熟知之方法構築含有抗體或其抗原結合片段或其結構域(例如輕鏈或重鏈)編碼序列以及適當轉錄及轉譯控制信號的表現載體。該等方法包括例如活體外重組DNA技術、合成技術及活體內基因重組。

亦提供包含編碼本文所述之抗體或其抗原結合片段、重鏈或輕鏈、重鏈或輕鏈可變結構域，或重鏈或輕鏈CDR之核苷酸序列可操作地連接至啟動子的可複製載體。該等載體可例如包括編碼抗體或其抗原結合片段之恆定區之核苷酸序列(參見例如，國際公開案第WO 86/05807號及第WO 89/01036號；及美國專利第5,122,464號)且該抗體或其抗原結合片段之可變結構域可選殖至此類載體中以表現完整重鏈、完整輕鏈或完整重鏈及輕鏈兩者。

【0266】可以藉由習知技術將表現載體轉移至細胞(例如宿主細胞)中且接著可以藉由習知技術培養所得細胞儀產生本文所述之抗體或其抗原結合片段(例如包含20502、20502.1或22213之六個CDR、VH、VL、VH及VL、重鏈、輕鏈或重鏈及輕鏈的抗體或其抗原結合片段)或其結構域(例如20502、20502.1或22213之VH、VL、VH及VL、重鏈或輕鏈)。因此，本文提供含有編碼本文所述之抗體或其抗原結合片段(例如包含20502、20502.1或22213之六個CDR、VH、VL、VH及VL、重鏈、輕鏈或重鏈及輕鏈的抗體或其抗原結合片段)或其結構域(例如20502、20502.1或22213之VH、VL、VH及VL、重鏈或輕鏈)之聚核苷酸可操作地連接至使此類序列在宿主細胞中表現之啟動子的宿主細胞。在某些實施例中，對於表現雙鏈抗體或其抗原結合片段，如以下詳述，可在宿主細胞中共表現獨立地編碼重鏈及輕鏈之載體以表現完整免疫球蛋白分子。在某些實施例中，宿主細胞包括含編碼本文所述

抗體之重鏈及輕鏈(例如20502、20502.1或22213之重鏈及輕鏈)或其結構域(例如20502、20502.1或22213之VH及VL)之聚核苷酸的載體。在特定實施例中，宿主細胞含有兩個不同載體，第一個載體包含編碼本文所述抗體或其抗原結合片段之重鏈或重鏈可變區的多聚核苷酸，且第二個載體包含編碼本文所述抗體(例如包含20502、20502.1或22213之六個CDR之抗體)之輕鏈或輕鏈可變區，或其結構域的聚核苷酸。在其他實施例中，第一宿主細胞包括含編碼本文所述抗體或其抗原結合片段之重鏈或重鏈可變區之聚核苷酸的第一載體，且第二宿主細胞包括含編碼本文所述抗體或其抗原結合片段(例如包含20502、20502.1或22213之六個CDR之抗體或其抗原結合片段)之輕鏈或輕鏈可變區之聚核苷酸的第二載體。在特定實施例中，由第一細胞表現之重鏈/輕鏈可變區與第二細胞之輕鏈/重鏈可變區締合形成本文所述之抗B7-H4抗體或其抗原結合片段(例如包含20502、20502.1或22213之六個CDR之抗體或其抗原結合片段)。在某些實施例中，本文提供包含此第一宿主細胞及此第二宿主細胞之宿主細胞群。

【0267】在一個特定實施例中，本文提供一組載體，其包括含編碼本文所述之抗B7-H4抗體或其抗原結合片段的輕鏈/輕鏈可變區之聚核苷酸的第一載體，及含編碼本文所述之抗B7-H4抗體或其抗原結合片段(例如包含20502、20502.1或22213之CDR之抗體或其抗原結合片段)的重鏈/重鏈可變區之聚核苷酸的第二載體。或者，可使

用單一載體，該載體編碼且能夠表現重鏈及輕鏈多肽兩者。

【0268】可以利用多種宿主表現載體系統表現本文所述之抗體或其抗原結合片段(例如包含20502、20502.1或22213之CDR之抗體或其抗原結合片段)(參見例如美國轉第5,807,715號)。該等宿主表現系統表示運載工具，利用該等運載工具，可以產生所關注編碼序列且隨後進行純化，而且亦表示細胞，該等細胞當用適當核苷酸編碼序列轉型或轉染時可以原位表現本文所述之抗體或其抗原結合片段。該等表現系統包括但不限於，經含有抗體編碼序列之重組噬菌體DNA、質體DNA或黏接質體DNA表現載體轉型之微生物，諸如細菌(例如大腸桿菌及枯草芽孢桿菌)；經含有抗體編碼序列之重組酵母表現載體轉型的酵母(例如畢赤酵母(*Saccharomyces Pichia*))；經含有抗體編碼序列之重組病毒表現載體(例如桿狀病毒)感染的昆蟲細胞系統；經重組病毒表現載體(例如花椰菜花葉病毒，CaMV；菸草花葉病毒，TMV)感染或經含有抗體編碼序列之重組質體表現載體(例如Ti質體)轉型的植物細胞系統(例如綠藻，諸如萊茵衣藻(Chlamydomonas reinhardtii))；或帶有含來源於哺乳動物細胞基因組(例如金屬硫蛋白啟動子)或哺乳動物病毒(例如腺病毒晚期啟動子；痘苗病毒7.5K啟動子)之啟動子之重組表現構築體的哺乳動物細胞系統(例如COS(例如COS1或COS)、CHO、BHK、MDCK、HEK 293、NS0、PER.C6、VERO、CRL7O3O、HsS78Bst、

HeLa及NIH 3T3、HEK-293T、HepG2、SP210、R1.1、B-W、L-M、BSC1、BSC40、YB/20及BMT10細胞)。在一個特定實施例中，用於表現本文所述之抗體及其抗原結合片段(例如包含20502、20502.1或22213之CDR之抗體或其抗原結合片段)的細胞係CHO細胞，例如來自CHO GS System™ (Lonza)之CHO細胞。在一個特定實施例中，用於表現本文所述之抗體的細胞係人類細胞，例如人類細胞株。在一個特定實施例中，哺乳動物表現載體係pOptiVEC™或pcDNA3.3。在一個特定實施例中，使用細菌細胞，諸如大腸桿菌；或真核細胞(例如哺乳動物細胞)表現重組抗體分子，尤其用於表現完全重組抗體分子。舉例而言，哺乳動物細胞諸如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞結合載體諸如來自人巨細胞病毒之主要即刻早期基因啟動子元件係有效抗體表現系統(Foecking MK及Hofstetter H (1986) Gene 45: 101-105；及Cockett MI等人(1990) Biotechnology 8: 662-667)。在某些實施例中，本文所述之抗體或其抗原結合片段係由CHO細胞或NS0細胞產生。

【0269】此外，可選擇調節插入序列之表現，或以所需特定方式改變及加工基因產物的宿主細胞株。針對蛋白質產物之該等修飾(例如糖基化)及加工(例如裂解)可以促成蛋白質功能。為此，可使用具有用於適當加工初級轉錄物、糖基化及基因產物磷酸化之細胞機制的真核宿主細胞。此類哺乳動物宿主細胞包括但不限於，CHO、VERO、BHK、Hela、MDCK、HEK 293、NIH 3T3、

W138、BT483、Hs578T、HTB2、BT2O及T47D、NS0(不能內源性產生任何免疫球蛋白鏈的鼠類骨髓瘤細胞株)、CRL7O3O、COS(例如COS1或COS)、PER.C6、VERO、HsS78Bst、HEK-293T、HepG2、SP210、R1.1、B-W、L-M、BSC1、BSC40、YB/20、BMT10及HsS78Bst細胞。在某些實施例中,本文所述之抗B7-H4抗體(例如包含20502、20502.1或22213之CDR之抗體或其抗原結合片段)係在哺乳動物細胞,諸如CHO細胞中產生。

【0270】在某些實施例中,本文所述之抗B7-H4抗體(例如包含20502、20502.1或22213之CDR之抗體或其抗原結合片段)係在Potelligent® CHOK1SV細胞中產生。

【0271】在一些實施例中,提供包含編碼本文所述之抗B7-H4抗體或其抗原結合片段之核酸的宿主細胞,其中該宿主細胞缺乏功能性α-1,6-岩藻醣基轉移酶基因(FUT8)。 在一些實施例中,宿主細胞係CHO細胞。

【0272】一旦藉由重組表現產生本文所述之抗體或其抗原結合片段,即可藉由此項技術中已知用於純化免疫球蛋白分子之任何方法,例如藉由層析法(例如離子交換層析法、親和層析法,特別是在蛋白質A後針對特定抗原之親和層析法,以及尺寸排阻層析法)、離心、溶解度差異或藉由用於純化蛋白質之任何其他標準技術對其進行純化。另外,本文所述之抗體或其抗原結合片段可以與本文所述或此項技術中另外已知的有助於純化之異源多肽序列融合。

【0273】在特定實施例中，本文所述之抗體或其抗原結合片段經分離或純化。一般而言，經分離抗體或其抗原結合片段係大體上不含抗原特異性不同於該經分離抗體或其抗原結合片段之其他抗體或其抗原結合片段者。舉例而言，在一個特定實施例中，本文所述之抗體或其抗原結合片段製劑大體上不含細胞材料及/或化學前驅物。

### 1.3 醫藥組成物

【0274】本文提供包含具有所需純度的本文所述之抗體或其抗原結合片段於生理學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑(Remington’s Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA)中的組成物。可接受之載劑、賦形劑或穩定劑在所採用之劑量及濃度下對接受者無毒。

【0275】在各種實施例中，包含抗B7-H4抗體或其抗原結合片段之組成物係以與醫藥學上可接受之載劑的調配物形式提供(參見例如，Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 第20版 (2003)；Ansel等人, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第7版, Lippencott Williams and Wilkins (2004)；Kibbe等人, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第3版, Pharmaceutical Press (2000))。

【0276】本文所述之醫藥組成物可用於阻斷B7-H4針對T細胞之抑制活性及/或可用於ADCC依賴性耗盡B7-H4表

現細胞。本文所述之醫藥組成物可用於治療病況，諸如癌症。可根據本文所述之方法治療的癌症之實例包括但不限於，乳癌(例如三陰性乳癌、導管癌)、子宮內膜癌、卵巢癌及非小細胞肺癌(例如鱗狀細胞癌)、胰臟癌、甲狀腺癌、腎癌(例如腎細胞癌)及膀胱癌(例如膀胱上皮細胞癌)。非小細胞非癌可以為例如腺癌。可根據本文所述之方法治療的癌症之其他實例包括但不限於，頭頸癌、小細胞肺癌、胃癌、黑素瘤及膽管上皮癌。在一個實施例中，卵巢癌係漿液性腺癌。在一個實施例中，乳癌係導管腺癌。

【0277】在一個實施例中，本文所述之醫藥組成物係用作藥物。在一個實施例中，本文所述之醫藥組成物係用作診斷劑，例如以偵測自患者(例如人類患者)獲得的樣品中B7-H4之存在。

【0278】欲用於活體內投與之組成物可以為無菌的。此易於藉由濾過例如無菌濾膜來實現。

【0279】在一些實施例中，提供醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含本文所述之抗B7-H4抗體或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，提供醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含本文所述之無岩藻醣基化抗B7-H4抗體或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之載劑。在特定實施例中，此類醫藥組成物包含無岩藻醣基化抗B7-H4抗體或其抗原結合片段，例如其中該組成物中至少80%之抗體係無岩藻醣基化的。在特定實施例中，此類

醫藥組成物包含無岩藻醣基化抗B7-H4抗體或其抗原結合片段，例如其中該組成物中至少85%之抗體係無岩藻醣基化的。在特定實施例中，此類醫藥組成物包含無岩藻醣基化抗B7-H4抗體或其抗原結合片段，例如其中該組成物中至少90%之抗體係無岩藻醣基化的。在特定實施例中，此類醫藥組成物包含無岩藻醣基化抗B7-H4抗體或其抗原結合片段，例如其中該組成物中至少95%之抗體係無岩藻醣基化的。在特定實施例中，此類醫藥組成物包含無岩藻醣基化抗B7-H4抗體或其抗原結合片段，例如其中該組成物中至少96%之抗體係無岩藻醣基化的。在特定實施例中，此類醫藥組成物包含無岩藻醣基化抗B7-H4抗體或其抗原結合片段，例如其中該組成物中至少97%之抗體係無岩藻醣基化的。在特定實施例中，此類醫藥組成物包含無岩藻醣基化抗B7-H4抗體或其抗原結合片段，例如其中該組成物中至少98%之抗體係無岩藻醣基化的。在特定實施例中，此類醫藥組成物包含無岩藻醣基化抗B7-H4抗體或其抗原結合片段，例如其中該組成物中至少99%之抗體係無岩藻醣基化的。在特定實施例中，此類醫藥組成物包含無岩藻醣基化抗B7-H4抗體或其抗原結合片段，其中在該組成物中沒有偵測到岩藻醣。

【0280】在一些實施例中，醫藥組成物包含(i)特異性結合至人類B7-H4之經分離抗體或其抗原結合片段，其包括(a)對應地SEQ ID NO:458-463之重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR) 1、VH CDR2、VH CDR3以及輕鏈可變區(VL)

CDR1、CDR2及CDR3序列，(b)含SEQ ID NO:464之胺基酸序列的可變重鏈區及含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的可變輕鏈區，或(c)含SEQ ID NO:469之胺基酸序列的重鏈及含SEQ ID NO:44之胺基酸序列的輕鏈；及(ii)醫藥學上可接受之賦形劑。

【0281】本文亦提供一種醫藥組成物，其包含(i)特異性結合至人類B7-H4且包含對應地SEQ ID NO:458-463之重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR) 1、VH CDR2、VH CDR3及輕鏈可變區(VL) CDR1、CDR2及CDR3序列的抗體或其抗原結合片段；及(ii)醫藥學上可接受之賦形劑，其中在該組成物中至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%之抗體或其抗原結合片段係無岩藻醣基化的。在一個實施例中，(i)該抗體或其抗原結合片段包括含SEQ ID NO:464之胺基酸序列的可變重鏈區及含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的可變輕鏈區；或(ii)該抗體包括含SEQ ID NO:469之胺基酸序列的重鏈及含SEQ ID NO:44之胺基酸序列的輕鏈。

【0282】在一些實施例中，醫藥組成物包含(i)特異性結合至人類B7-H4之經分離抗體或其抗原結合片段，其包括(a)對應地SEQ ID NO:35-40之重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR) 1、VH CDR2、VH CDR3以及輕鏈可變區(VL) CDR1、CDR2及CDR3序列，(b)含SEQ ID NO:41之胺基酸序列的可變重鏈區及含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的可變輕鏈區，或(c)含SEQ ID NO:43之胺基酸序列的重鏈及含

SEQ ID NO:44之胺基酸序列的輕鏈；及(ii)醫藥學上可接受之賦形劑。

【0283】本文亦提供一種醫藥組成物，其包含(i)特異性結合至人類B7-H4且包含對應地SEQ ID NO:35-40之重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR) 1、VH CDR2、VH CDR3及輕鏈可變區(VL) CDR1、CDR2及CDR3序列的抗體或其抗原結合片段；及(ii)醫藥學上可接受之賦形劑，其中在該組成物中至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%之抗體或其抗原結合片段係無岩藻醣基化的。在一個實施例中，(i)該抗體或其抗原結合片段包括含SEQ ID NO:41之胺基酸序列的可變重鏈區及含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的可變輕鏈區；或(ii)該抗體包括含SEQ ID NO:43之胺基酸序列的重鏈及含SEQ ID NO:44之胺基酸序列的輕鏈。

【0284】在一些實施例中，醫藥組成物包含(i)特異性結合至人類B7-H4之經分離抗體或其抗原結合片段，其包括(a)對應地SEQ ID NO:65-70之重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR) 1、VH CDR2、VH CDR3以及輕鏈可變區(VL) CDR1、CDR2及CDR3序列，(b)含SEQ ID NO:71之胺基酸序列的可變重鏈區及含SEQ ID NO:72之胺基酸序列的可變輕鏈區，或(c)含SEQ ID NO:73之胺基酸序列的重鏈及含SEQ ID NO:74之胺基酸序列的輕鏈；及(ii)醫藥學上可接受之賦形劑。

【0285】本文亦提供一種醫藥組成物，其包含(i)特異

性結合至人類B7-H4且包含對應地SEQ ID NO:65-70之重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR) 1、VH CDR2、VH CDR3及輕鏈可變區(VL) CDR1、CDR2及CDR3序列的抗體或其抗原結合片段；及(ii)醫藥學上可接受之賦形劑，其中在該組成物中至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%之抗體或其抗原結合片段係無岩藻醣基化的。在一個實施例中，(i)該抗體或其抗原結合片段包括含SEQ ID NO:71之胺基酸序列的可變重鏈區及含SEQ ID NO:72之胺基酸序列的可變輕鏈區；或(ii)該抗體包括含SEQ ID NO:73之胺基酸序列的重鏈及含SEQ ID NO:74之胺基酸序列的輕鏈。

## 1.4 用途及方法

### 1.4.1 治療用途及方法

【0286】在一個態樣中，本文提供用於調節受試者之一或多種免疫功能的方法，該方法包括向有需要之受試者投與本文所述之抗B7-H4抗體或其抗原結合片段，或其如上文及本文所述之醫藥組成物。

【0287】在另一個實施例中，將抗B7-H4抗體或其抗原結合片段，或醫藥組成物投與患者(例如人類患者)以增加患者體內T細胞、CD4+ T細胞或CD8+ T細胞之增殖。在另一個實施例中，將抗B7-H4抗體或其抗原結合片段，或醫藥組成物投與患者(例如人類患者)以增加患者體內干擾素γ (IFNγ)之產生。在另一個實施例中，將抗B7-H4抗體或

其抗原結合片段，或醫藥組成物投與患者(例如人類患者)以阻斷患者體內B7-H4針對T細胞之抑制性活性。在另一個實施例中，將抗B7-H4抗體或其抗原結合片段，或醫藥組成物投與患者(例如人類患者)以耗盡患者體內之B7-H4表現癌細胞。在另一個實施例中，投與抗B7-H4抗體或其抗原結合片段，或醫藥組成物以實現以上作用中之兩個或兩個以上作用。

【0288】在某一實施例中，本文提供治療癌症，例如B7-H4表現性癌症的方法。該治療癌症之方法可以包括向有需要之患者(例如人類患者)投與本文所提供之抗B7-H4抗體或其抗原結合片段，或包含本文所提供之抗B7-H4抗體或其抗原結合片段的醫藥組成物。

【0289】在某一實施例中，本文提供治療選自由以下組成之群之癌症的方法：乳癌(例如三陰性乳癌、導管癌)、子宮內膜癌、卵巢癌、非小細胞肺癌(例如鱗狀細胞癌)、胰臟癌、甲狀腺癌、腎癌(例如腎細胞癌)及膀胱癌(例如膀胱上皮細胞癌)。在某一實施例中，本文提供治療非小細胞肺癌之方法，該非小細胞肺癌係腺癌。在某一實施例中，本文提供治療選自由以下組成之群之癌症的方法：頭頸癌、小細胞肺癌、胃癌、黑素瘤及膽管上皮癌。在一個實施例中，卵巢癌係漿液性腺癌。在一個實施例中，乳癌係導管腺癌。在一些實施例中，該等方法包括向有需要之患者(例如人類患者)投與本文所提供之抗B7-H4抗體或其抗原結合片段，或包含本文所提供之抗B7-H4抗

體或其抗原結合片段的醫藥組成物。在一些實施例中，癌症係B7-H4表現性癌症。

【0290】在某一實施例中，本文提供一種治療PD-1/PD-L1抑制劑反應不足性癌症的方法。PD-1/PD-L1抑制劑反應不足性癌症可能先前對PD-1/PD-L1抑制劑起反應，但可能變得對PD-1/PD-L1抑制劑反應性降低，或該癌症可能從未對PD-1/PD-L1抑制劑起反應。對PD-1/PD-L1抑制劑反應不足意謂，預期在標準劑量之PD-1/PD-L1抑制劑之後將改善的癌症各態樣未改善，及/或僅在投與超過標準劑量時才發生改善。在一些實施例中，患有PD-1/PD-L1抑制劑反應不足性癌症的受試者在接收標準劑量至少兩週、至少三週、至少四週、至少六週或至少十二週之後已經歷，或正在經歷對PD-1/PD-L1抑制劑之不足反應。「標準」劑量係由醫學專業人員確定，且可以取決於受試者之年齡、健康史、疾病之嚴重程度、給藥頻率等。在一些實施例中，患有PD-1/PD-L1抑制劑反應不足性癌症的受試者已經歷，或正在經歷對抗PD-1抗體及/或抗PD-L1抗體之不足反應。在一些實施例中，患有PD-1/PD-L1抑制劑反應不足性癌症的受試者已經歷，或正在經歷對AMP-224之不足反應。在一些實施例中，患有PD-1/PD-L1抑制劑反應不足性癌症的受試者已經歷，或正在經歷對選自納武單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)及阿特珠單抗(atezolizumab)之PD-1/PD-L1抑制劑之不足反應。

【0291】在某一實施例中，本文提供一種治療表現較

低量PD-L1之癌症的方法。在一些實施例中，表現「較低量PD-L1」之癌症或「低水準表現PD-L1」之癌症表示，PD-L1之含量低於適於用PD-1或PD-L1拮抗劑治療之癌症的表現量，其中患者經選擇以基於PD-L1表現量治療。在一些實施例中，「較低量PD-L1」係腫瘤中不到1%之細胞具有膜染色者。在一些實施例中，關於PD-L1之「較低量」係腫瘤細胞中有不到1%，例如0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或0%之細胞經染色。在一些實施例中，PD-L1表現量可以藉由顯色IHC或免疫螢光IHC (Aqua評分)進行量測。在某些實施例中，5%或更低(包括腫瘤及/或免疫細胞)之PD-L1染色可以指示樣品表現「較低量PD-L1」。在某些實施例中，10%或更低(包括腫瘤及/或免疫細胞)之PD-L1染色可以指示樣品表現「較低量PD-L1。」 除非本文另作指示，否則在本文中使用5%臨限值(亦即，5%或更低指示「較低量之PD-L1」)。

【0292】在另一個實施例中，將抗B7-H4抗體或其抗原結合片段，或醫藥組成物投與經診斷患有癌症之患者(例如人類患者)以增加患者體內T細胞、CD4+ T細胞或CD8+ T細胞之增殖。在另一個實施例中，將抗B7-H4抗體或其抗原結合片段，或醫藥組成物投與經診斷患有癌症之患者(例如人類患者)以增加患者體內干擾素γ (IFNγ)之產生。在另一個實施例中，將抗B7-H4抗體或其抗原結合片段，或醫藥組成物投與經診斷患有癌症之患者(例如人類

患者)以阻斷患者體內B7-H4針對T細胞之抑制性活性。在另一個實施例中，將抗B7-H4抗體或其抗原結合片段，或醫藥組成物投與經診斷患有癌症之患者(例如人類患者)以耗盡患者體內之B7-H4表現癌細胞。

【0293】在其他實施例中，將抗B7-H4抗體或其抗原結合片段，或醫藥組成物，且進一步與另外的治療劑，例如化學治療劑或免疫調節劑，諸如T細胞檢查點抑制劑組合投與以上提供之患者。

【0294】在一個例示性實施例中，該另外的治療劑係PD-1拮抗劑，諸如拮抗性PD-1抗體。適合PD-1抗體包括例如OPDIVO（納武單抗）、KEYTRUDA（派姆單抗）或MEDI-0680（AMP-514；WO2012/145493)。適合PD-1抗體亦包括例如卡瑞利珠單抗(camrelizumab)（SHR-1210)、替雷利珠單抗(tislelizumab)（BGB-A317)或斯帕利珠單抗(spartalizumab)（NPVPDR001、NVS240118、PDR001)。該另外的治療劑亦可包括匹迪立珠單抗(pidilizumab)（CT-011)。由PD-L2（B7-DC)之細胞外結構域與IgG1之Fc部分融合構成的重組蛋白，稱為AMP-224，亦可用於拮抗PD-1受體。

【0295】在另一例示性實施例中，該另外的治療劑係PD-L1拮抗劑，諸如拮抗性PD-L1抗體。適合PD-L1抗體包括例如TECENTRIQ（阿特珠單抗)、度伐魯單抗(durvalumab)（MEDI4736)、BMS-936559（WO2007/005874)、MSB0010718C（WO2013/79174)或rHigM12B7。

【0296】在又另一例示性實施例中，該另外的治療劑係GITR促效劑，諸如促效性GITR抗體。適合GITR抗體包括例如TRX-518 (WO06/105021、WO09/009116)、MK-4166 (WO11/028683)或WO2015/031667中所揭示之GITR抗體。在另一個實施例中，該另外的治療劑係WO2017/015623中所揭示之GITR抗體。在一個特定實施例中，GITR抗體係選自：a)包含GITR結合結構域(GITR-BD)之抗體，該GITR結合結構域包括含SEQ ID NO:411之序列的CDR1、含SEQ ID NO:412之序列的CDR2及含SEQ ID NO:413之序列的CDR3；b)包括含SEQ ID NO:414之序列之GITR-BD的抗體；c)包含兩個多肽複本之四價分子，該多肽具有結構(GITR-BD)-連接子-(GITR-BD)-連接子-鉸鏈-Fc，其中(i) GITR-BD包括含SEQ ID NO:411之序列的CDR1、含SEQ ID NO:412之序列的CDR2及含SEQ ID NO:413之序列的CDR3，(ii)連接子係多肽，(iii)鉸鏈係來源於免疫球蛋白鉸鏈區之多肽，及(iv) Fc係免疫球蛋白Fc多肽；d)包含兩個多肽複本之四價分子，該多肽具有結構(GITR-BD)-連接子-(GITR-BD)-連接子-鉸鏈-Fc，其中(i) GITR-BD包括含SEQ ID NO:414之胺基酸序列，(ii)連接子係多肽，(iii)鉸鏈係來源於免疫球蛋白鉸鏈區之多肽，及(iv) Fc係免疫球蛋白Fc多肽；及e)包括含SEQ ID NO: 415之序列的多肽之兩個複本的四價分子。在以上四價分子之實施例中之任一個中，鉸鏈區可以包含SEQ ID NO:416、417或418之序列。在以上四價分子之實施例中之任一個

中，連接子可以包含選自GG、GGG及SEQ ID NO:419-425之胺基酸序列。在某些實施例中，鉸鏈包含SEQ ID NO:417且連接子包含SEQ ID NO:419-423中之任一個。

【0297】在又另一個例示性實施例中，該另外的治療劑係CD80細胞外結構域(CD80 ECD)，例如SEQ ID NO:426；或如WO2017/079117中所揭示的包含CD80 ECD及融合搭配物的CD80 ECD融合分子。在某些實施例中，CD80 ECD融合分子係CD80 ECD-Fc融合蛋白。在一個特定實施例中，CD80 ECD-Fc融合蛋白包含SEQ ID NO:427或428之序列。

【0298】在又另一例示性實施例中，該另外的治療劑係US8,182,813、US8,206,715、US8,263,079、US8,513,199或US9,221,910中所揭示之抗CSF1R抗體。在一個特定實施例中，抗CSF1R抗體係選自：a)包括含SEQ ID NO:429之序列之重鏈及含SEQ ID NO:430之序列之輕鏈的抗體；b)包含重鏈及輕鏈之抗體，該重鏈包括含SEQ ID NO:431之序列之重鏈(HC)互補決定區1 (CDR1)、含SEQ ID NO:432之序列之HC CDR2及含SEQ ID NO:433之序列之HC CDR3，且輕鏈包括含SEQ ID NO:434之序列的輕鏈(LC) CDR1、含SEQ ID NO:435之序列的LC CDR2及含SEQ ID NO:436之序列的LC CDR3；及c)包括含SEQ ID NO:437之序列之重鏈及含SEQ ID NO:438之序列之輕鏈的抗體。

【0299】通常，患者係人類，但亦可治療非人類哺乳動物，包括轉殖基因哺乳動物。

【0300】在一些實施例中，本發明係關於一種用作藥物的本文所提供之抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物。在一些態樣中，本發明係關於一種用於治療癌症之方法中的本文所提供之抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物。在一些態樣中，本發明係關於一種用於治療受試者之癌症之方法中的本文所提供之抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，該方法包括向受試者投與有效量的本文所提供之抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物。

#### 1.4.1.1 投藥途徑及劑量

【0301】本文所述之抗體或其抗原結合片段或組成物可以藉由多種途徑，諸如藉由非經腸、皮下、靜脈內、皮內、經皮、鼻內、腫瘤內及投與腫瘤引流淋巴結遞送至受試者。在一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段或組成物係藉由靜脈內途徑投與。

【0302】有效治療病況的抗體或其抗原結合片段或組成物之量將取決於疾病之性質。組成物中採用之精確劑量亦將取決於投藥途徑及疾病之 嚴重性。

### 1.4.2 偵測及診斷用途

【0303】可以使用本文所述之抗B7-H4抗體或其抗原結合片段(參見第5.2部分)，使用熟習此項技術者已知之經典方法，包括免疫檢定，諸如酶聯免疫吸附檢定(ELISA)、免疫沈澱或西方墨點法(Western blotting)檢定生

物樣品中之B7-H4蛋白質含量。適合抗體檢定標記係此項技術中已知的且包括酶標記，諸如葡萄糖氧化酶；放射性同位素，諸如碘(125I、121I)、碳(14C)、硫(35S)、氚(3H)、銦(121In)及鍀(99Tc)；發光標記，諸如魯米諾；及螢光標記，諸如螢光素及羅丹明；以及生物素。此類標記可用於標記本文所述之抗體或其抗原結合片段。或者，識別本文所述之抗B7-H4抗體或其抗原結合片段的另一抗體或其抗原結合片段可經標記且與抗B7-H4抗體或其抗原結合片段組合使用以偵測B7-H4蛋白質含量。

【0304】預期B7-H4蛋白質表現量之檢定包括直接(例如藉由測定或估計絕對蛋白質含量)或相對地(例如藉由與第二生物樣品中的疾病相關蛋白質含量相比較)定性或定量地量測或估計第一生物樣品中B7-H4蛋白質之含量。可量測或估計第一生物樣品中之B7-H4多肽表現量並與標準B7-H4蛋白質含量相比較，該標準係自未患該病症之個體獲得的第二生物樣品取得或藉由對未患該病症之個體群之含量求平均值測定。如此項技術中所瞭解，一旦已知「標準」B7-H4多肽含量，即可使用其反復作為比較標準。

【0305】如本文所使用，術語「生物樣品」係指可能表現B7-H4之受試者、細胞株、組織或其他細胞來源獲得的任何生物樣品。用於自動物(例如人類)獲得組織活檢樣品及體液之方法係此項技術中熟知的。生物樣品包括末梢單核血液細胞。生物樣品亦可為血液樣品，其中循環腫瘤細胞(或「CTC」)可以表現B7-H4且經偵測。

【0306】本文所述之抗B7-H4抗體可用於預測、診斷、監測及篩選應用，包括熟練技術人員熟知且基於本發明之標準活體外及活體內應用。用於活體外評估及評價免疫系統狀態及/或免疫反應的預測、診斷、監測及篩選檢定及套組可以用於預測、診斷及監測以評價包括已知具有或懷疑具有免疫系統功能異常或癌症之患者樣品。此類預測及診斷監測及評估已用於利用針對乳癌中之HER2蛋白質的抗體(HercepTestTM, Dako)之實踐中，其中該檢定亦用於評價使用Herceptin®之抗體療法的患者。活體內應用包括定向細胞療法以及免疫系統調節及免疫反應放射成像。

【0307】本文所述之抗B7-H4抗體及其抗原結合片段可以帶有可偵測或功能性標記。當使用螢光標記時，可以利用此項技術中已知的當前可用之顯微鏡檢查及螢光活化細胞分選儀分析(FACS)或兩種方法程序之組合來鑑別以定量特定結合成員。本文所述之抗B7-H4抗體及其抗原結合片段可以帶有螢光標記。例示性螢光標記包括例如反應性及偶聯探針，例如胺基香豆素、螢光素及得克薩斯紅、Alexa Fluor染料、Cy染料及DyLight染料。抗B7-H4抗體可以帶有放射性標記，諸如同位素3H、14C、32P、35S、36Cl、51Cr、57Co、58Co、59Fe、67Cu、90Y、99Tc、111In、117Lu、121I、124I、125I、131I、198Au、211At、213Bi、225Ac及186Re。當使用放射性標記時，可以此項技術中已知的當前可用之計數程序鑑別及定量抗

B7-H4抗體或抗原結合片段與B7-H4(例如人類B7-H4)之特異性結合。在標記係酶之實例中，偵測可以藉由此項技術中已知的目前所用之比色法、分光光度法、螢光分光光度法、安培法或氣體定量分析技術實現。此可以藉由使樣品或對照樣品與抗B7-H4抗體或其抗原結合片段在允許該抗體或其抗原結合片段與B7-H4之間形成複合物之條件下接觸實現。偵測樣品及對照物中該抗體或其抗原結合片段與B7-H4之間形成的任何複合物並加以比較。就本文所述之抗體或其抗原結合片段與B7-H4特異性結合而言，可以使用該抗體或其抗原結合片段特異性偵測細胞表面上B7-H4之表現。亦可使用本文所述之抗體或其抗原結合片段經由免疫親和純化法來純化B7-H4。

【0308】本文亦包括一種檢定系統，其可以製備成測試套組之形式用於定量分析例如B7-H4之存在範圍。該系統或測試套組可以包含經標記組分，例如經標記抗體或抗原結合片段，以及一或多種另外的免疫化學試劑。有關套組之更多詳情，參見例如以下第5.6部分。

【0309】在一些態樣中，本文提供用於活體外偵測樣品中之B7-H4的方法，其包括使該樣品與抗體或其抗原結合片段接觸。在一些態樣中，本文提供本文所提供之抗體或其抗原結合片段在活體外偵測樣品中之B7-H4的用途。在一個態樣中，本文提供一種本文所提供之抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，其係用於偵測受試者或自受試者獲得之樣品中的B7-H4。在一個態樣中，本文提供一種本

文所提供之抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，其用作診斷劑。在一個較佳實施例中，該抗體包含可偵測標記。在一個較佳實施例中，B7-H4係人類B7-H4。在一個較佳實施例中，受試者係人類。

## 1.5 套組

【0310】本文提供包含一或多種本文所述之抗體或其抗原結合片段或其偶聯物之套組。在一個特定實施例中，本文提供一種醫藥包裝或套組，其包含一或多個填充有本文所述之醫藥組成物之一或多種成分，諸如一或多種本文所提供之抗體或其抗原結合片段的容器。視情況與此類容器相聯的可為政府機構規定形式的規定醫藥或生物產品製造、使用或銷售之說明書，該說明書反映該機構批准製造、使用或銷售用於人類投藥。

【0311】本文亦提供可用於診斷方法中之套組。在一個實施例中，套組在一或多個容器中包含本文所述之抗體或其抗原結合片段，較佳為純化抗體或其抗原結合片段。在一個特定實施例中，本文所述之套組含有大體上分離之B7-H4抗原(例如人類B7-H4)，其可用作對照物。在另一個特定實施例中，本文所述之套組進一步包含不與B7-H4抗原反應之對照抗體或其抗原結合片段。在另一特定實施例中，本文所述之套組含有一或多種用於偵測抗體或其抗原結合片段與B7-H4抗原之結合的成分(例如，該抗體或其抗原結合片段可與可偵測基質，諸如螢光化合物、酶受質、

放射性化合物或發光化合物偶聯，或者識別第一抗體或其抗原結合片段之第二抗體可與可偵測基質偶聯)。在一個特定實施例中，本文所提供之套組可以包括重組產生或化學合成之B7-H4抗原。套組中提供之B7-H4抗原亦可附接至固體支撐物。在一個更具體之實施例中，上述套組之偵測構件包括附接有B7-H4抗原之固體支撐物。此類套組亦可包括未附接的報告子標記之抗人類抗體或其抗原結合片段或抗小鼠/大鼠抗體或其抗原結合片段。在此實施例中，該抗體或其抗原結合片段與B7-H4抗原之結合可以藉由使該報告子標記之抗體或其抗原結合片段之結合偵測。

【0312】以下實例係出於說明目的而非限制目的提供。

**實例**

【0313】本部分(即第6部分)中之實例係出於說明目的而非限制目的提供。

**實例1：多種適應症中B7-H4表現之流行率的評估**

【0314】使用B7-H4小鼠單株抗體A57.1 (ATCC目錄號PTA-5180)偵測檔案樣品、全切片之混合物及腫瘤微陣列上B7-H4之存在。用一次抗體處理樣品且使用附接至DAB (Ventana Medical Systems)之聚合物偵測系統偵測。

【0315】在自多個癌症患者，包括侵襲性導管癌、三陰性乳癌、卵巢癌、非小細胞肺癌及子宮內膜癌患者收集

之腫瘤組織中的細胞膜及細胞溶質中容易偵測到B7-H4。(圖1)。此外，在表11中所列適應症中，表現頻率亦較高。

**表11：腫瘤中B7-H4之偵測**

| 腫瘤類型 | 總數 | 陽性數量 | 陽性百分比 |
|---|---|---|---|
| 三陰性乳癌 | 74 | 58 | 78% |
| 侵襲性導管癌 | 51 | 38 | 74.50% |
| 子宮內膜癌 | 77 | 54 | 70% |
| 卵巢癌 | 141 | 85 | 60% |
| 非小細胞肺癌(鱗狀細胞) | 47 | 19 | 40% |

【0316】B7-H4在其他癌症，諸如腎癌(例如腎細胞癌)、膀胱癌(例如膀胱上皮細胞癌)、胰臟癌及甲狀腺癌中表現。參見例如，Zhu, J.等人, Asian Pacific J. Cancer Prev. 14: 3011-3015 (2011)；Krambeck A等人, PNAS 103: 10391-10396 (2006)；Fan, M.等人, Int. J. Clin. Exp. Pathol. 7: 6768-6775 (2014)；Xu, H.等人, Oncology Letters 11: 1841-1846 (2016)；及Liu, W.等人, Oncology Letters 8: 2527-2534 (2014)。

【0317】在隨後之實驗中，藉由免疫組織化學法(IHC)評估各種腫瘤類型中B7-H4之流行率(圖1B)。測試以下腫瘤類型及疾病分期：子宮內膜癌、乳房侵襲性導管癌(IDC)、三陰性乳癌(TN)、三陰性乳癌(晚期)、卵巢癌、膀胱癌(早期)、非小細胞肺癌(sq(鱗狀細胞)，早期)、非小細

胞肺癌(sq，晚期)、頭頸癌、膀胱癌(晚期)、小細胞肺癌、膽管上皮癌、非小細胞肺癌(ad(腺癌))、甲狀腺癌、胰臟癌、胃癌、黑素瘤、膠質母細胞瘤或多形性膠質母細胞瘤(GBM)，及默克細胞癌。針對自可獲得的各種腫瘤類型及疾病分期(早期(I/II)、晚期(III/IV))得到的腫瘤樣品評價腫瘤細胞上B7-H4表面蛋白質之表現。根據0至3級分類對抗體A57.1之IHC強度評分，且藉由在每個全切片之所有腫瘤細胞的最少10%中觀察到最高強度，將樣品歸於單一IHC分數。每一腫瘤類型評價總計50至100個樣品。

**實例2：針對人類B7-H4之新穎抗體的產生**

【0318】使用活體外酵母呈現系統，自全長人類IgG1天然抗體文庫分離出B7-H4特異性抗體。該等文庫係設計成模擬免疫系統；其不含預先限定之重鏈及輕鏈對。使用B7-H4蛋白質對文庫執行多輪陽性及陰性選擇策略，以富集與人類、食蟹獼猴及鼠類B7-H4靶交叉反應之IgG。在四輪選擇之後，對所得到的IgG測序，並產生獨特的抗體且針對與重組B7-H4胞外結構域之期望及單體結合親和力、針對抗原決定基分組及針對靶特異性細胞結合加以評價。

【0319】以下論述有關用於產生及表徵B7-H4抗體之選擇、親和力成熟及分析方法的更詳細說明。

**材料和方法**

【0320】使用來自Pierce之EZ-Link磺基-NHS-生物素化套組使抗原生物素化。山羊F(ab’)2抗人類κ-FITC (LC-FITC)、ExtrAvidin-PE (EA-PE)及抗生蛋白鏈菌素-AF633 (SA-633)分別係自Southern Biotech、Sigma及Molecular Probes獲得。抗生蛋白鏈菌素微珠及MACS LC分離管柱係自Miltenyi Biotec購得。山羊抗人類IgG-PE (Human-PE)係自Southern Biotech獲得。

**天然發現**

【0321】如先前所述(參見Y. Xu等人, Addressing polyspecificity of antibodies selected from an in vitro yeast presentation system: a FACS-based, high-throughput selection and analytical tool. PEDS 26.10, 663-70 (2013)；WO2009036379；WO2010105256；及WO2012009568)，使各自為約$10^9$多樣性的八個天然人類合成酵母文庫繁殖。對於前兩輪選擇，如先前所述(參見Siegel等人, High efficiency recovery and epitope-specific sorting of an scFv yeast display library." J Immunol Methods 286(1-2), 141-153 (2004))，執行利用Miltenyi MACS系統的磁珠分選技術。簡言之，在30℃下，將酵母細胞(約$10^{10}$個細胞/文庫)與10 ml之10 nM生物素化Fc融合抗原一起在洗滌緩衝液(磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)/0.1%牛血清白蛋白(BSA))中培育30分鐘。在用40 ml冰冷的洗滌緩衝液洗滌一次之後，使細胞糰粒再懸浮於20 mL洗滌緩衝液中，並將抗生蛋白

鏈菌素微珠(500 μl)添加至酵母中，並在4℃下培育15分鐘。接下來，使酵母聚結成團，再懸浮於20 mL洗滌緩衝液中，並裝載至Miltenyi LS管柱上。在20 mL均裝載後，用3 ml洗滌緩衝液洗滌管柱3次。接著將管柱自磁場移開，並用5 mL生長培養基溶離酵母，且接著使其生長隔夜。隨後的數輪選擇係使用流動式細胞測量術執行。使約$2\times10^7$個酵母聚結成團，用洗滌緩衝液洗滌三次，並在30℃下，與遞減濃度之生物素化Fc融合抗原(10至1 nM)在平衡條件下一起培育、與10 nM不同物種之生物素化Fc融合抗原(以便獲得物種交叉反應性)或與多特異性耗盡試劑(poly-specificity depletion reagent，PSR)(用以自選擇移除非特異性抗體)一起培育。對於PSR耗盡，如先前所述(參見Y. Xu等人, addressing polyspecificity of antibodies selected from an in vitro yeast presentation system: a FACS-based, high-throughput selection and analytical tool. PEDS 26.10, 663-70 (2013))，將文庫與1:10稀釋的生物素化PSR試劑一起培育。接著，用洗滌緩衝液洗滌酵母兩次並在4℃下，用LC-FITC (1:100稀釋)以及SA-633 (1:500稀釋)或EAPE (1:50稀釋)二次試劑染色15分鐘。用洗滌緩衝液洗滌兩次之後，使細胞糰粒再懸浮於0.3 mL洗滌緩衝液中並轉移至過濾器封蓋的分選管中。使用FACS ARIA分選儀(BD Biosciences)執行分選且確定分選選通以選出具有所需特徵之抗體。重複選擇循環，直至獲得具有所有所需特徵之群體。最後一輪分選之後，塗鋪酵母並揀選個別集落進行

表徵。

**抗體優化**

【0322】如下所述，經由輕鏈分批改組法，且接著藉由將多樣性引入重鏈及輕鏈可變區中來執行抗體之優化。針對每種抗體使用該等方法中之一些的組合。

【0323】輕鏈分批改組：經由強行奪取(smash and grab)自酵母提取出來自天然選擇輸出之重鏈質體，使其在大腸桿菌中擴增且隨後自大腸桿菌純化，並將其轉型至具有$5 \times 10^6$多樣性之輕鏈文庫中。採用與天然發現相同之條件，利用一輪MACS及四輪FACS執行選擇。

【0324】CDRH1及CDRH2選擇：使單一抗體之CDRH3重組於多樣性為$1 \times 10^8$的具有CDRH1及CDRH2變異體之預先製備之文庫中，並如天然發現中所述，利用一輪MACS及四輪FACS執行選擇。對於每輪FACS，檢查文庫之PSR結合、物種交叉反應性及親和力壓力，並執行分選以便獲得具有所需特徵之群體。對於這些選擇，藉由在30℃下，在平衡條件下使用遞減濃度之生物素化HIS-B7-H4抗原(100至1 nM)施加親和力壓力。

【0325】VH Mut選擇：經由易錯PCR對重鏈可變區(VH)進行突變誘發。接著，藉由將該突變誘發之VH及重鏈表現載體轉型至已含有親本之輕鏈質體的酵母中來產生文庫。使用FACS分選，以與先前循環類似的方式執行兩輪選擇。對於每輪FACS，檢查文庫之PSR結合及親和力壓

力，並執行分選以便獲得具有所需特徵之群體。該等選擇之親和力壓力係如以上在CDRH1及CDRH2選擇中所述執行。

【0326】CDRL1及CDRL2選擇：將單一抗體之CDRL3重組於多樣性為約$5 \times 10^5$的具有CDRL1及CDRL2變異體之預先製備之文庫中，並使用FACS分選，以與先前循環類似的方式執行三輪選擇。對於每輪FACS，檢查文庫之PSR結合及親和力壓力，並執行分選以便獲得具有所需特徵之群體。該等選擇之親和力壓力係如以上在CDRH1及CDRH2選擇中所述執行。

**抗體產生及純化**

【0327】使酵母純系生長至飽和，且接著在振盪下，在30℃下誘導48小時。誘導之後，使酵母細胞聚結成團，並收集上清液進行純化。使用蛋白質A管柱純化IgG並用乙酸(pH 2.0)溶離。藉由木瓜蛋白酶消化產生Fab片段，並經由KappaSelect (GE Healthcare LifeSciences)純化。

***ForteBio $K_D$*量測**

【0328】ForteBio親和力量測係大體上如先前所述(參見Estep等人, High throughput solution-based measurement of antibody-antigen affinity and epitope binning. Mabs 5(2), 270-278 (2013))，在Octet RED384上執行。簡言之，ForteBio親和力測量係藉由將IgG在線裝載至AHQ感測器

上來執行。感測器在檢定緩衝液中離線平衡30分鐘，且接著在線監測60秒以建立基線。使載有IgG之感測器暴露於100 nM抗原3分鐘，且接著轉移至檢定緩衝液中，保持3分鐘，以量測解離速率。對於單價親和力評估，使用Fab代替IgG。對於該評估，將未生物素化之Fc融合抗原在線裝載至AHQ感測器上。感測器在檢定緩衝液中離線平衡30分鐘，且接著在線監測60秒以建立基線。使載有抗原之感測器暴露於100 nM Fab 3分鐘，且接著將其轉移至檢定緩衝液中，保持3分鐘，以量測解離速率。所有動力學均使用1:1結合模型分析。

***ForteBio*抗原決定基分組/配體阻斷**

【0329】使用標準夾心型交叉阻斷檢定執行抗原決定基分組/配體阻斷。將對照抗靶IgG裝載至AHQ感測器上並用不相關人類IgG1抗體阻斷該感測器上未佔據之Fc結合位點。接著，使感測器依序暴露於100 nM靶抗原及另一抗靶抗體或配體。在抗原締合後該另一抗體或配體之額外結合指示有未佔據之抗原決定基(非競爭劑)，而不結合指示抗原決定基阻斷(競爭劑)。

【0330】使用四種非競爭抗體(「分組抗體」1、2、3及4)，藉由SPR鑑別B7-H4胞外結構域之四個不同部分。接著，針對與該四種分組抗體競爭結合至B7-H4胞外結構域來評估在此實驗期間產生的所有抗體。若B7-H4抗體與該四種分組抗體之一(例如分組抗體1)競爭，則確定該B7-

H4抗體係在該組(例如組1)中。若B7-H4抗體與該四種分組抗體中之兩種(例如分組抗體2及3)競爭，則確定該B7-H4抗體係在該兩組中(例如組2/3)。

【0331】IgG抗體屬於至少四個結合組，其中>90%的抗體以在>0.1 nm與<100 nM之間範圍內之親和力反應結合至人類/食蟹獼猴或小鼠B7-H4。在重組蛋白結合物中，亦有約75%結合至細胞上之B7-H4。

**細胞結合分析**

【0332】用洗滌緩衝液洗滌過度表現抗原之100,000個細胞並在室溫下與100 µl之100 nM IgG一起培育5分鐘。接著，用洗滌緩衝液洗滌細胞兩次，並在冰上與100 µl之1:100抗人類IgGPE一起培育15分鐘。接著，用洗滌緩衝液洗滌細胞兩次，並在FACS Canto II分析儀(BD Biosciences)上進行分析。

***PSR結合檢定***

【0333】如先前所述(參見Xu Y等人(2013) Addressing polyspecificity of antibodies selected from an in vitro yeast presentation system: A FACS-based, high-throughput selection and analytical tool. *Protein Eng Des Sel* **26** (**10**):663 - 670)進行PSR檢定。簡言之，由CHO細胞製備可溶性膜蛋白。使用NHS-LCBiotin (Pierce, Thermo Fisher)使富集的膜部分生物素化。將該多特異性試劑與IgG呈現酵

母一起培育，隨後洗滌。接著，將二次標記混合物(Extravidin-R-PE、抗人類LC-FITC及碘丙錠)添加至該混合物中。使用HTS樣品注射器，在FACSCanto II分析儀(BD Biosciences)上分析樣品。分析流動式細胞測量術資料在R-PE信道中的平均螢光強度(MFI)以評估非特異性結合。基於展現低、中及高PSR MFI 值之三個參考抗體，在0至1內使MFI值正規化。

**動態掃描螢光測定法**

【0334】將10 µL 20x Sypro Orange添加至20 µL之0.2-1 mg/mL mAb或Fab溶液中。使用RT-PCR儀器(BioRad CFX96 RT PCR)使樣品板溫度以0.5℃增量自40℃勻變至95℃，其中在每種溫度平衡2分鐘。使用原始資料之一階負導數提取Tm。

***AC-SINS***

【0335】AC-SINS係如先前所述(參見Liu Y等人(2014) High-throughput screening for developability during early-stage antibody discovery using self-interaction nanoparticle spectroscopy. *MAbs* **6(2)**:483 - 492)執行。簡言之，用80%捕捉抗人類山羊IgG Fc (Jackson ImmunoResearch)及20%多株山羊非特異性抗體(Jackson ImmunoResearch)塗佈金奈米粒子(Ted Pella Inc.)。接著，將所關注抗體與該等粒子一起培育2小時，並使用Molecular Devices SpectraMax M2，

用SoftMax Pro6軟體量測波長位移。自相互作用純系顯示距PBS樣品較遠之波長位移。

**實例3：針對B7-H4之人類單株抗體的結構表徵**

【0336】B7-H4抗體係人類IgG1/κ同型。可變重鏈(VH)區包含來自生殖系基因VH1、VH3及VH4之等位基因，且可變輕鏈(VL)區包含來自含Vk1及Vk3之生殖系基因的等位基因。一些抗體亞群在VH及VL之各別CDR區內共有高一致性，該一致性可以在72-100%範圍內。共有相同生殖系等位基因的抗體在其VH及VL構架(FR)區內具有高一致性，該一致性在88-100%範圍內。B7-H4抗體之序列提供於表1-10中。

**實例4：單株抗體與B7-H4蛋白質之結合的表徵**

【0337】藉由生物膜層干涉法(BLI)測定抗B7-H4抗體與B7-H4細胞外結構域(ECD)的結合親和力。以上實例2中已較為詳細地描述ForteBio親和檢定。簡言之，將重組人類B7-H4-huIgG1 (SEQ ID NO:409)蛋白質固定於蛋白質A尖端，隨後添加同型對照hIgG1以便使捕捉尖端上任何殘留的結合位點飽和。接著，評價抗B7-H4抗體之結合。此外，亦使用相同方案，評估抗體與食蟹獼猴B7-H4 (SEQ ID NO: 2)及小鼠B7-H4 (SEQ ID NO: 3)之結合。結果概述於表12中。

【0338】B7-H4-huIgG1：

MASLGQILFWSIISIIIILAGAIALIIGFGISGRHSITVTTVASAGNIGEDGILSCTF

EPDIKLSDIVIQWLKEGVLGLVHEFKEGKDELSEQDEMFRGRTAVFADQVIV

GNASLRLKNVQLTDAGTYKCYIITSKGKGNANLEYKTGAFSMPEVNVDYNA

SSETLRCEAPRWFPQPTVVWASQVDQGANFSEVSNTSFELNSENVTMKVVS

VLYNVTINNTYSCMIENDIAKATGDIKVTESEIKRRSHLQLLNSKASGSEPKSS

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV

KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK

VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS

DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV

MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:409)

**表 12：藉由生物膜層干涉法測定的 B7-H4 抗體與細胞外結構域之結合**

| | | 人類 B7-H4 | | | 食蟹獼猴 B7-H4 | | | 小鼠 B7-H4 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 抗體 | 分組 | $K_D$ (M) | $k_{on}$ (1/Ms) | $k_{off}$ (1/s) | $K_D$ (M) | $k_{on}$ (1/Ms) | $k_{off}$ (1/s) | $K_D$ (M) | $k_{on}$ (1/Ms) | $k_{off}$ (1/s) |
| 15441 | 2 | 7.15E-09 | 1.22E+06 | 8.72E-03 | 5.46E-08 | 1.33E+06 | 7.27E-02 | NB | - | - |
| 15461 | 2/3 | 6.29E-08 | 3.81E+05 | 2.40E-02 | 6.21E-08 | 4.34E+05 | 2.70E-02 | 5.57E-08 | 3.05E+05 | 1.70E-02 |
| 15462 | 2/3 | PF | - | - | 6.65E-08 | 6.72E+05 | 4.47E-02 | 8.31E-08 | 4.59E+05 | 3.81E-02 |
| 15465 | 2/3 | 5.13E-08 | 4.84E+05 | 2.48E-02 | 5.11E-08 | 5.44E+05 | 2.78E-02 | 8.96E-08 | 2.96E+05 | 2.65E-02 |
| 15472 | 4 | 7.11E-09 | 7.00E+05 | 4.97E-03 | 7.80E-09 | 7.46E+05 | 5.82E-03 | 3.80E-08 | 4.22E+05 | 1.60E-02 |
| 15478 | 4 | 3.25E-08 | 4.77E+05 | 1.55E-02 | 3.11E-08 | 5.44E+05 | 1.69E-02 | NB | - | - |
| 15483 | 2/3 | PF | - | - | 1.08E-07 | 3.80E+05 | 4.09E-02 | 2.63E-07 | 2.65E+05 | 6.95E-02 |
| 15489 | 2/3 | 6.37E-08 | 3.66E+05 | 2.33E-02 | 7.21E-08 | 3.98E+05 | 2.87E-02 | 2.01E-07 | 2.93E+05 | 5.90E-02 |
| 15495 | 2 | 9.44E-09 | 2.89E+06 | 2.72E-02 | 5.17E-09 | 3.25E+06 | 1.68E-02 | NB | - | - |
| 15503 | 2 | 1.04E-08 | 1.96E+06 | 2.05E-02 | 6.32E-09 | 1.82E+06 | 1.15E-02 | NB | - | - |
| 20496 | 其他 | 8.05E-10 | 6.89E+05 | 5.55E-04 | 7.21E-10 | 7.90E+05 | 5.69E-04 | 2.46E-08 | 6.92E+05 | 1.71E-02 |
| 20500 | 3 | 5.97E-09 | 3.91E+05 | 2.33E-03 | 5.47E-09 | 4.18E+05 | 2.29E-03 | 8.25E-09 | 4.08E+05 | 3.36E-03 |
| 20501 | 3 | 2.56E-09 | 9.80E+05 | 2.51E-03 | 2.42E-09 | 1.02E+06 | 2.46E-03 | 3.35E-09 | 1.12E+06 | 3.75E-03 |
| 20502 | 3 | 1.20E-09 | 9.36E+05 | 1.15E-03 | 1.20E-09 | 9.62E+05 | 1.12E-03 | 3.40E-09 | 6.32E+05 | 2.13E-03 |
| 20502.1 | 3 | 3.07E-09 | 4.87E+05 | 1.50E-03 | 2.64E-09 | 5.28E+05 | 1.39E-03 | 3.99E-09 | 5.20E+05 | 2.07E-03 |
| 20506 | 3 | 1.69E-09 | 4.41E+05 | 7.46E-04 | 1.48E-09 | 4.58E+05 | 6.78E-04 | 3.53E-09 | 4.66E+05 | 1.64E-03 |
| 20513 | 3 | 3.98E-09 | 4.53E+05 | 1.80E-03 | 3.67E-09 | 4.91E+05 | 1.80E-03 | 4.57E-09 | 5.17E+05 | 2.36E-03 |
| 20516 | 3 | 1.80E-08 | 4.10E+05 | 7.38E-03 | 1.76E-08 | 4.45E+05 | 7.83E-03 | 4.14E-08 | 3.98E+05 | 1.65E-02 |
| 22208 | 3 | 5.67E-09 | 1.84E+05 | 1.04E-03 | 5.44E-09 | 1.99E+05 | 1.08E-03 | 1.67E-08 | 9.95E+04 | 1.67E-03 |
| 22213 | 3 | 1.44E-08 | 4.96E+04 | 7.13E-04 | 7.48E-09 | 6.44E+04 | 4.82E-04 | 1.37E-08 | 4.03E+04 | 5.52E-04 |
| 22216 | 3 | 1.47E-09 | 2.45E+05 | 3.59E-04 | 1.47E-09 | 2.45E+05 | 3.59E-04 | 1.47E-09 | 2.45E+05 | 3.59E-04 |

【0339】此外，藉由表面電漿子共振(SPR)測定所選抗 B7-H4 抗體與人類 B7-H4 N末端結構域(B7-H4 IgV-huIgG1；SEQ ID NO:410)的結合親和力。簡言之，將抗人

類Fab抗體固定於羧基衍生化之SPR晶片表面上，且將抗B7-H4抗體以5 μg/ml捕捉於所得表面上，保持30秒。接著，使各種濃度(0 nM、3.7 nM、11.1 nM、33.3 nM、100 nM及300 nM)之B7-H4 IgV-huIgG1流過該表面並使其在締合期間結合至抗B7-H4抗體，隨後在解離期間用緩衝液洗滌。使用1:1結合模型擬合資料，且結果概述於表13中。

【0340】B7-H4 IgV-huIgG1：

MASLGQILFWSIISIIIILAGAIALIIGFGISGRHSITVTTVASAGNIGEDGILSCTF
EPDIKLSDIVIQWLKEGVLGLVHEFKEGKDELSEQDEMFRGRTAVFADQVIV
GNASLRLKNVQLTDAGTYKCYIITSKGKGNANLEYKTGAFSGSEPKSSDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:410)

**表13：藉由表面電漿子共振測定的B7-H4抗體與N末端結構域之結合**

| | | 人類B7-H4 | | |
|---|---|---|---|---|
| 抗體 | 分組 | $K_D$ (M) | $k_{on}$ (1/Ms) | $k_{off}$ (1/s) |
| 15461 | 2/3 | 3.04E-08 | 1.71E+05 | 5.19E-03 |
| 15462 | 2/3 | 1.69E-08 | 2.95E+05 | 4.98E-03 |
| 15465 | 2/3 | 1.73E-08 | 2.41E+05 | 4.17E-03 |
| 15483 | 2/3 | 1.84E-08 | 2.41E+05 | 4.43E-03 |
| 15489 | 2/3 | 2.37E-08 | 1.64E+05 | 3.89E-03 |
| 20502 | 3 | 2.03E-09 | 1.78E+05 | 3.61E-04 |

【0341】因此，多項檢定證實，該等抗體結合至B7-H4。

**實例5：抗原決定基定位**

【0342】藉由生物膜層干涉法(BLI)測定抗B7-H4抗體結合組。以上實例2中已較為詳細地描述抗原決定基定位檢定。簡言之，將第一抗B7-H4抗體捕捉於蛋白質A尖端，隨後添加對照huIgG1抗體使尖端上另外的結合位點飽和。接下來，使感測器尖端暴露於抗原(B7-H4-huIgG1)(SEQ ID NO:409)，隨後添加第二抗B7-H4抗體，接著評價其結合。藉由與使用非B7-H4抗體作為第一抗體之後的結合相比較來確定抗原決定基組。結果概述於表12中。

**實例6：單株抗體與細胞表面上表現之B7-H4之結合的表徵**

【0343】轉染HEK293T細胞株以使其表現全長人類、食蟹獼猴、小鼠或大鼠B7-H4。此外，使用表現內源性人類B7-H4之SK-BR-3乳癌細胞評估該等抗體結合細胞表面上表現之B7-H4的能力。將$1\times10^5$個親本HEK293T細胞株或經轉染HEK293T細胞株與100 nM B7-H4抗體一起培育。培育後，使細胞聚結成團，洗滌，並與二次標記抗體一起培育，並將樣品採集於流式細胞儀上。計算相對於親本細胞株之倍數結合(FOP)如下：MFI經轉染HKE293T細胞/MFI親本HKE293T細胞。FOP值大於10被視為展示特異性結合。

【0344】為了評估B7-H4抗體之細胞結合效力，將$1\times10^5$個SK-BR-3細胞或經轉染以表現食蟹獼猴、小鼠或大

鼠B7-H4的293細胞與滴定劑量之B7-H4抗體一起培育。培育後，使細胞聚結成團，洗滌，並與二次標記抗體一起培育，並將樣品採集於流式細胞儀上。使用FlowJo軟體分析資料並將MFI對抗體濃度作圖。使用非線性回歸曲線擬合(GraphPad Prism)計算EC50細胞結合效力。

【0345】所有B7-H4抗體均展示結合至表現人類B7-H4、食蟹獼猴B7-H4或小鼠B7-H4之HEK293T細胞。抗體亦展示與在細胞表面上內源性表現人類B7-H4之SK-BR-3細胞或經轉染以在細胞表面上表現食蟹獼猴、小鼠或大鼠B7-H4之HEK293T細胞之有效劑量依賴性結合。該等資料展示，大部分B7-H4抗體與食蟹獼猴、小鼠及大鼠B7-H4完全交叉反應(圖2A及2B，表14)。

**表14：B7-H4抗體與細胞表面B7-H4之結合**

| 抗體 | 分組 | 293-huB7-H4 (FOP) | 293-cynoB7-H4 (FOP) | 293-moB7-H4 (FOP) | SK-BR-3 (EC50; nM) | 293-cynoB7-H4 (EC50; nM) | 293-小鼠B7-H4 (EC50; nM) | 293-大鼠B7-H4 (EC50; nM) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 15441 | 2 | 67 | 9 | 3 | 34.29 | ND | ND | ND |
| 15461 | 2/3 | 333 | 610 | 887 | 5.66 | 6.77 | 6.37 | 1.67 |
| 15462 | 2/3 | 530 | 416 | 456 | 4.55 | 5.29 | 5.40 | 1.13 |
| 15465 | 2/3 | 626 | 1324 | 690 | 2.13 | 4.90 | 5.34 | 1.47 |
| 15472 | 4 | 580 | 1279 | 685 | 8.86 | - | - | - |
| 15478 | 4 | 518 | 1130 | 125 | PF | - | - | - |
| 15483 | 2/3 | 805 | 1012 | 1402 | 14.81 | 17.4 | 8.82 | 1.87 |
| 15489 | 2/3 | 612 | 1118 | 674 | 31.73 | 13.7 | 17.5 | 4.55 |
| 15495 | 2 | 619 | 524 | 6 | 61.2 | - | - | - |
| 15503 | 2 | 289 | 877 | 5 | PF | - | - | - |
| 20496 | 其他 | 179 | 758 | 604 | 7.60 | 7.91 | 6.70 | ND |
| 20500 | 3 | 182 | 630 | 478 | 1.54 | 3.38 | 4.00 | 1.14 |
| 20501 | 3 | 205 | 728 | 546 | 1.90 | 3.89 | 4.67 | 1.15 |
| 20502.1 | 3 | 200 | 683 | 559 | 2.50 | 4.94 | 5.57 | 1.26 |

## 實例7：單株抗體T細胞檢查點阻斷活性之表徵

【0346】為了表徵B7-H4抗體之T細胞檢查點阻斷活

性，使用EasySep™人T細胞富集套組，基於製造商之說明書自末梢血單核細胞(PBMC)富集原代人類T細胞。在37℃下，將富集之T細胞以$2\times10^5$個細胞/毫升與抗CD3/抗CD28 Dynabeads以每個細胞一個珠粒之比率一起培育。六天後，用磁力移除珠粒，並洗滌T細胞且在37℃下，將其以$1\times10^6$個細胞/毫升與10 U/mL IL-2一起培育。四天後，洗滌T細胞且在37℃下，將其以$1\times10^6$個細胞/毫升與$2\times10^6$個細胞/毫升之人工抗原呈現細胞(aAPC)一起在10 μg/mL抗體或滴定劑量抗體存在下培育。aAPC係經轉染以在細胞表面上共表現抗人類CD3純系OKT3之scFv形式及全長人類B7-H4的HEK293T細胞。aAPC在37℃下用絲裂黴素C處理一小時且接著充分洗滌，隨後添加至T細胞共培養物中。共培養T細胞、aAPC及B7-H4抗體之後72小時，對培養盤離心，收集上清液且藉由ELISA評估IFNγ產量，並收集細胞且染色以藉由FACS評估增殖情況(具體言之，各孔中之細胞與針對CD4及CD8之抗體一起培育)。接著，洗滌細胞，固定，透性化，並根據製造商之說明書，將其與Edu-Click試劑一起培育。洗滌細胞，並使用流動式細胞測量術量測增殖之CD4+ T細胞、CD8+ T細胞或總T細胞的數量。使用FlowJo軟體分析資料。對於僅用單一濃度抗體處理之樣品，資料以相對於對照-huIgG處理之樣品的倍數增加計算且報導。對於用劑量滴定之抗體處理之樣品，將IFNγ產量對抗體濃度作圖，且使用非線性回歸曲線擬合(GraphPad Prism)計算EC50效力。

【0347】如由IFNγ產量及/或$CD4^+$ T細胞、$CD8^+$ T細胞或總T細胞增殖增加所量測，所有組2/3及組3抗體可再現地引起T細胞檢查點阻斷活性。圖3A顯示，抗體15441使T細胞增殖增加至少3%且使CD4+及CD8+ T細胞增殖增加至少2%。圖3A亦顯示，抗體15461使T細胞增殖增加至少21%，使CD4+ T細胞增殖增加至少9%且使CD8+ T細胞增殖增加至少11%。圖3B-3D顯示其他劑量依賴性T細胞檢查點阻斷活性。

**表15：B7-H4抗體-T細胞檢查點阻斷活性**

| 抗體 | 分組 | aAPC檢定 (EC50 +/-STD; nM) | 供體1 (Max IFNγ, pg/mL) | 供體2 (Max IFNγ, pg/mL) | 供體3 (Max IFNγ, pg/mL) | 供體4 (Max IFNγ, pg/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 15461 | 2/3 | 531.18 +/-403.66 | 311.64 | 164.66 | 1957.34 | 986.73 |
| 15462 | 2/3 | 1312.01 +/-1112.5 | 205.72 | 176.33 | 1661.59 | 484.8 |
| 15465 | 2/3 | 4310.72 +/-7642.6 | 230.45 | 133.64 | 1523.82 | 865.22 |
| 15483 | 2/3 | 728.84 +/-711.1 | 93.2 | 87.84 | 1382.03 | 939.04 |
| 15489 | 2/3 | 291.31 +/-327.82 | 82.47 | 96.63 | 1133.02 | 799.9 |

**表16：B7-H4抗體與細胞表面B7-H4之結合**

| 抗體 | 分組 | aAPC檢定 (EC50 +/-STD; nM) | 供體1 (Max IFNγ, pg/mL) | 供體2 (Max IFNγ, pg/mL) | 供體3 (Max IFNγ, pg/mL) | 供體4 (Max IFNγ, pg/mL) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20496 | 其他 | PF | 185.88 | ND | ND | ND | |
| 20500 | 3 | 0.84 +/-0.35 | 821 | 273.83 | 117.9 | 4027.1 | |
| 20501 | 3 | 0.79 +/-0.18 | 849.6 | 310 | 135.6 | 4493.1 | |
| 20502.1 | 3 | 0.79 +/-0.03 | 937 | 303.9 | 174.02 | 4269.7 | |
| 20506 | 3 | 1.25 +/-0.26 | 980.8 | 258.8 | 86.1 | 2301.8 | |
| 20513 | 3 | 1.16 +/-0.16 | 658.8 | 240.3 | 91.1 | 1634.5 | |
| 20516 | 3 | PF | ND | 441.1 | ND | ND | |
| 22213 | 3 | 1.79 +/-1.83 | ND | ND | ND | ND | |

## 實例8：無岩藻醣基化及岩藻醣基化單株抗體之產生

【0348】相較於完全岩藻醣基化之抗體，含在聚糖部分中岩藻醣含量較低之Fc區的抗體可以展現較高的ADCC活性(Niwa R等人，*Clinical Cancer Research 11(6)*:2327-36 (2005))。在產生正常岩藻醣基化之抗體的CHO-x細胞(Yamane-Ohnuki N等人，*Biotechnology and Bioengineering 87(5)*: 614-22 (2004))中及在工程改造成產生無岩藻醣基化抗體之CHO細胞株(CHO-y細胞)(同上)中產生B7-H4抗體。

## 實例9：無岩藻醣基化及岩藻醣基化單株抗體之結合的表徵

【0349】遵循實例4中所描述之方案，藉由SPR表徵岩藻醣基化及無岩藻醣基化抗B7-H4抗體。該等抗體顯示類似的與人類B7-H4蛋白質之結合且因此，糖基化對結合

無影響(表17)。

**表17：無岩藻醣基化及岩藻醣基化抗體之結合**

| | | | 人類B7-H4 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 抗體 | 分組 | | $K_D$ (M) | $k_{on}$ (1/Ms) | $k_{off}$(1/s) | SK-BR-3 (EC50; nM) | 293-cynoB7-H4 (EC50; nM) | 293-小鼠B7-H4 (EC50; nM) | 293-大鼠B7-H4 (EC50; nM) |
| 20502 | 3 | 岩藻醣基化 | 2.58E-09 | 4.28E+05 | 1.10E-03 | 0.571 | 3.291 | 4.371 | 2.486 |
| 20502 | 3 | 無岩藻醣基化 | 2.74E-09 | 4.19E+05 | 1.15E-03 | 0.483 | 2.923 | 1.655 | 2.446 |
| 20506 | 3 | 岩藻醣基化 | 1.93E-09 | 3.65E+05 | 7.03E-04 | 0.739 | 1.770 | 1.77 | 3.249 |
| 20506 | 3 | 無岩藻醣基化 | 2.01E-09 | 3.60E+05 | 7.25E-04 | 0.767 | 1.769 | 1.769 | PF |
| 22213 | 3 | 岩藻醣基化 | 5.81E-09 | 1.53E+05 | 8.88E-04 | 0.651 | 5.199 | 2.445 | 4.401 |
| 22213 | 3 | 無岩藻醣基化 | 5.11E-09 | 1.69E+05 | 8.62E-04 | 0.667 | 3.878 | 2.453 | 3.545 |

【0350】亦藉由流動式細胞測量術表徵岩藻醣基化及無岩藻醣基化抗B7-H4抗體。在該等實驗中，轉染HEK293T細胞株以使其表現全長人類、食蟹獼猴、小鼠或大鼠B7-H4。此外，使用表現內源性人類B7-H4之SK-BR-3乳癌細胞株評估B7-H4抗體之細胞結合效力。將$1\times10^5$個SK-BR-3細胞或經轉染以表現全長人類、食蟹獼猴、小鼠或大鼠B7-H4之293細胞與滴定劑量之B7-H4抗體一起培育。培育後，使細胞聚結成團，洗滌，與二次標記抗體一起培育，並在流式細胞儀上操作。使用FlowJo軟體分析資料。將MFI對抗體濃度作圖，並使用非線性回歸曲線擬合(GraphPad Prism)計算EC50細胞結合效力。

【0351】B7-H4抗體展示與在細胞表面上內源性表現B7-H4之SK-BR-3細胞或經轉染以在細胞表面上表現食蟹獼猴、小鼠或大鼠B7-H4之293細胞株的有效劑量依賴性結合。無論抗體經岩藻醣基化抑或無岩藻醣基化均不會影響

結合效力及物種交叉反應性(圖4A-4D及表17)。

**實例10：無岩藻醣基化及岩藻醣基化單株抗體與人類Fcγ受體IIIa (FcγRIIIa) V158等位基因之結合**

【0352】產生呈岩藻醣基化形式(Ab-F)及無岩藻醣基化形式(Ab-A)的抗體20502並藉由表面電漿子共振(SPR)測試Fc區與FcgRIIIa (V158)之結合親和力。簡言之，使用胺偶合套組，用含100 mM乙二胺之100 mM硼酸鈉緩衝液pH 8.0作為阻斷試劑，將蛋白質A共價附接至葡聚糖晶片。將Ab-A或Ab-F以2種密度捕捉於獨立流槽上，並將蛋白質A衍生化之流槽用作參考對照。在HBS-P+操作緩衝液中稀釋FcγRIIIA (V158)並一式兩份，以6種濃度(0 nM、1.37 nM、12.3 nM、37 nM、111 nM、333 nM及1000 nM)注射。使用Biacore T200評價軟體1:1結合模型計算有關Ab-A結合之締合常數、解離常數及親和力。使用Biacore T200評價軟體穩態親和力模型測定有關Ab-A及Ab-F結合之親和力常數。無岩藻醣基化B7-H4抗體(Ab-A)對Fcγ受體IIIA (V158)之親和力比帶有岩藻醣基化Fc之相同抗體(Ab-F)高140倍(圖5A及5B，表18)。

**表18：Fcγ受體IIIa (V158)等位基因結合**

| | ka (1/Ms) | kd (1/s) | $K_D$ (nM) |
|---|---|---|---|
| Ab-A | 6.46E+05 | 9.54E-10 | 15 |
| Ab-F | N/A | N/A | 210 |

**實例11：無岩藻醣基化及岩藻醣基化單株抗體之T細胞檢查點阻斷活性**

【0353】使用EasySep™人類T細胞富集套組，基於製造商之說明書，自PBMC富集原代人類T細胞。在37℃下，將富集之T細胞以2×10$^5$個細胞/毫升與抗CD3/抗CD28 Dynabeads以每個細胞一個珠粒之比率一起培育。六天後，用磁力移除珠粒，並洗滌T細胞且在37℃下，將其以1×10$^6$個細胞/毫升與10 U/mL IL-2一起培育。四天後，洗滌T細胞且在37℃下，將其以1×10$^6$個細胞/毫升與2×10$^6$個細胞/毫升濃度之人工抗原呈現細胞(aAPC)一起在滴定劑量之B7-H4抗體存在下培育。aAPC在37℃下用絲裂黴素C處理一小時且接著充分洗滌，隨後添加至T細胞共培養物中。共培養T細胞、aAPC及B7-H4抗體之後72小時，對培養盤離心且收集上清液並藉由ELISA評估IFNγ產量。將IFNγ產量對抗體濃度作圖，並使用非線性回歸曲線擬合(GraphPad Prism)計算EC50效力。

【0354】如藉由IFNγ產量增加所量測，B7-H4抗體展示有效的T細胞檢查點阻斷活性。此外，無岩藻醣基化抗體與岩藻醣基化抗體之間之效力無明顯差異(圖6A及表19)。

**表19：T細胞檢查點阻斷效力**

| | | aAPC檢定(EC50 +/- STD; nM) | |
|---|---|---|---|
| 抗體 | 分組 | 無岩藻醣基化 | 岩藻醣基化 |
| 20502 | 3 | 0.89 +/-0.44 | 0.74 +/-0.39 |
| 20506 | 3 | 1.05 +/-0.28 | 0.95 +/-0.46 |
| 22213 | 3 | 0.16 +/-0.05 | 0.17 +/-0.08 |

【0355】接下來，使用人類全T細胞分離套組(Human Pan T Cell Isolation Kit)，遵循製造商之說明書，自HLA-

A2+供體PBMC富集原代人類T細胞。藉由先用1.5×10$^7$個抗CD3/抗CD28 Dynabead、100 ng/mL IL-2及15 ng/mL IL-7活化5×10$^6$個富集之全T細胞48小時，產生MART-I TCR表現性T細胞。接著，在200 ng/mL IL-2、30 ng/mL IL-7及10 μg/mL聚凝胺存在下，用MART-I TCR慢病毒粒子轉導5×10$^6$個活化之T細胞。轉導後24小時，在33.3 ng/mL IL-2及5 ng/mL IL-7存在下，使MART-I TCR+全T細胞擴增15天時間。為了產生HLA-A2表現性靶細胞株，用HLA-A2慢病毒粒子轉導表現內源性B7-H4之人類乳癌細胞株MDA-MB-468及SK-BR-3，保持48小時。此外，將B7-H4自HLA-A2+SK-BR-3細胞株敲除。MART-I TCR+全T細胞在1:1 E:T比率之各種靶細胞、500 μg/mL MART-I肽及67 nM B7-H4抗體20502(無岩藻醣基化)或人類同型對照存在下共培養。共培育後24小時，對培養盤離心並收集上清液，且藉由AlphaLisa，根據製造商之說明書評估IL-2產生。

【0356】如圖6B中所示，當以生理量內源性表現時，由於相對於SK-BR-3 KO細胞，IL-2產量在含有SK-BR-3 B7-H4+細胞的孔中較少，故B7-H4在本檢定中展示T細胞檢查點配體活性。此外，如藉由IL-2產量相對於同型對照處理之細胞有所增加所量測，B7-H4抗體亦展示T細胞檢查點阻斷活性(圖6B)。因此，該資料證實B7-H4抗體20502(無岩藻醣基化)之T細胞檢查點阻斷活性且顯示該B7-H4抗體20502在內源性表現B7-H4之細胞中提供T細胞檢查點阻斷活性。

**實例12：無岩藻醣基化及岩藻醣基化單株抗體ADCC活性**

【0357】評估B7-H4抗體針對B7-H4表現性靶細胞株之ADCC活性。具體言之，在37℃下，用200 IU/mL IL-2對$1\times10^6$個細胞/毫升之原代人類PBMC細胞進行細胞介素活化。次日，洗滌細胞並以40:1之效應細胞:靶比率與標記Calcein-AM之SK-BR-3靶細胞一起培育。培育之後4小時，使用螢光計定量靶細胞溶解。Triton/X處理之樣品用作最大溶解之對照樣品，而僅培養基處理之樣品用作背景溶解對照樣品。比溶解率之百分比(%)計算如下：[1-((樣品 - 培養基對照)/(最大溶解 - 培養基對照))]×100。將比溶解率之百分比(%)對抗體濃度作圖，並使用非線性回歸曲線擬合(GraphPad Prism)計算EC50效力。

【0358】B7-H4抗體針對表現內源性B7-H4之乳房細胞株SK-BR-3展示有效的劑量依賴性ADCC活性。此外，相較於岩藻醣基化抗體，無岩藻醣基化抗體展示明顯更有效的ADCC活性(圖7及表20)。

**表20：ADCC活性**

| | | ADCC檢定(EC50 +/- STD; nM) | |
|---|---|---|---|
| 抗體 | 分組 | 無岩藻醣基化 | 岩藻醣基化 |
| 20502 | 3 | 0.0007 +/-1.1x10E-3 | 0.0370 +/-6.2E-2 |
| 20506 | 3 | 0.0015 +/-2.5x10E-3 | 0.0135 +/-2.1E-2 |
| 22213 | 3 | 0.0015 | 0.014 |

**實例13：ADCC活性與受體密度之相關性**

【0359】根據製造商之說明，藉由FACS定量在SK-BR-3、HCC1569、ZR-75-1、MDA-MB-48及HCC1964細胞

之表面上的B7-H4密度。具體言之，在冰上將$1\times10^5$個細胞與15 μg/mL B7-H4抗體一起培育25分鐘。並行地，亦將一滴Quantum™ Simply Cellular (QSC)微球(預先塗佈遞增濃度之抗小鼠IgG捕捉抗體)與15 μg/mL B7-H4抗體一起在冰上培育25分鐘。培育之後，使細胞及QSC微球聚結成團並洗滌，並將樣品採集於流式細胞儀上。使用FlowJo軟體分析資料。計算平均螢光強度(MFI)並輸入QuickCal®試算表中。自動地計算將各珠粒之螢光通道值與其預先指定之抗體結合能力(ABC)值相關聯之回歸。亦在將經標記細胞之MFI值亦添加至模板中後，指定ABC值。

【0360】評估B7-H4抗體針對具有不同B7-H4細胞表面密度值之B7-H4表現性靶細胞株的ADCC活性。具體言之，在4℃下，將$1\times10^4$個SK-BR-3、HCC1569、ZR-75-1、MDA-MB-468或HCC1964靶細胞與劑量滴定之B7-H4抗體共培育。25分鐘後，將來自Promega的含Jurkat-huCD16報告細胞之一次性小瓶解凍，並將$7.5\times10^4$個細胞添加至靶細胞/B7-H4抗體混合物中且在37℃下培育。24小時後，使樣品達到室溫(RT)並與Bio-Glo緩衝液一起培育。在EnVision多標記讀取器上定量受質及發光度。資料係以發光度對抗體濃度作圖，並使用非線性回歸曲線擬合(GraphPad Prism)計算EC50效力。

【0361】B7-H4抗體ADCC活性取決於B7-H4細胞表面密度：當細胞表面分子之數量減少時，最大ADCC活性之量亦減小。此外，無岩藻醣基化抗體相較於岩藻醣基化抗

體展示出改良之ADCC活性，尤其是針對B7-H4細胞表面密度較低之靶細胞(圖8)。

**實例14：活體內抗腫瘤功效**

【0362】自Charles River Laboratories (Hollister, CA)購得七週齡之雌性BALB/c小鼠且在開始研究之前，使其適應環境長達三週。將鼠類結腸直腸癌細胞株CT26工程改造成表現由鼠類B7-H4細胞外結構域與鼠類B7H3跨膜結構域組成的嵌合蛋白。將該等腫瘤細胞以每隻小鼠$1.0\times10^6$個細胞/200 μl經皮下植入小鼠之右側腹。接種之前，將細胞在補充有10%熱滅活胎牛血清(FBS)、2mM L-麩醯胺酸之RPMI 1640培養基中培養不超過三代。在37℃下，使細胞在含5% $CO_2$之潮濕氛圍中生長。達到80-85%匯合後，收集細胞並使其以5 $\times10^6$個細胞/毫升再懸浮於無血清RPMI 1640與基質膠之1:1混合物中。

【0363】在細胞植入後，每週兩次監測小鼠之腫瘤生長情況。對於腫瘤量測，使用測徑器量測各腫瘤之長度及寬度並根據下式計算體積：腫瘤體積(mm3) = (寬度(mm) × 長度(mm)2)/2。治療開始當天，量測所有腫瘤，排除不符合要求之腫瘤，並將小鼠隨機分入各治療組。對於抗B7-H4治療，所用抗體包括20502 (圖9A)及22213 (圖9B)。作為對照，向小鼠投與多株人類IgG (Bio X Cell, BE0092)或小鼠IgG2a (Bio X Cell, BE0085)。自接種後第4天或第5天開始，每週兩次經由靜脈內(i.v.)注射投與抗體四次。

【0364】繼續每週至少兩次量測腫瘤，直至腫瘤體積超過動物體重之10%，或達到約2000 mm3。藉由將個別腫瘤相對於動物接種CT26細胞之天數作圖，顯示腫瘤尺寸之變化。使用不成對、雙尾t檢驗分析，計算在研究每一天所計算之腫瘤體積的P值。當以10-20 mg/kg之間之劑量投與時，相較於人類IgG對照，用20502或22213治療使腫瘤生長明顯減慢($p<0.05$)(圖9A及9B)。

【0365】使用植入4T1細胞(鼠類乳癌細胞株)或B16(鼠類黑素瘤細胞株)之小鼠執行類似實驗。該等小鼠用20 mg/kg稱為20502-msIgG2a-F的20502之小鼠代用品治療，該代用品含有20502可變區與岩藻醣基化小鼠IgG2a之融合物；或用鼠類IgG對照抗體治療。在4T1乳癌及B16黑素瘤模型中，20502-msIgG2a-F治療使腫瘤生長相較於鼠類IgG對照明顯減慢(圖10)。

【0366】另外，在MX-1人類乳癌異種移植模型中，使用無岩藻醣基化20502執行另外的實驗。自Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME)購得雌性NSG (NOD-scid, IL2R γnull)小鼠並在研究開始之前，使其適應環境一週。先前已顯示，人類乳癌細胞株MX-1內源性表現細胞表面B7H4蛋白。將含$5\times10^6$個細胞/毫升該等腫瘤細胞的無血清RPMI 1640與基質膠之1:1混合物以每隻小鼠$1.0\times10^6$ 個細胞/100 μl皮下植入小鼠之右側腹中。

【0367】在細胞植入後，每週兩次監測小鼠之腫瘤生長情況。對於腫瘤量測，使用測徑器量測各腫瘤之長度及

寬度並根據下式計算體積：腫瘤體積(mm3) = (寬度(mm) × 長度(mm)2)/2。接種後第7天，量測所有腫瘤，排除不符合要求之腫瘤，並將小鼠隨機分入各治療組。所有動物均投與DNA構築體，用以誘導在循環中組成性表現人類IL-15以進行後續研究。第9天，一半小鼠接受靜脈內(i.v.)注射$20\times10^6$個自StemCell Technologies (Tukwila, WA)獲得的人類末梢血單核細胞(PBMC)。自第11天開始，向小鼠投與無岩藻醣基化20502 (20 mg/kg)或作為陰性對照之生理食鹽水。一週兩次經由靜脈內(i.v.)注射投與治療劑四次。

【0368】繼續每週至少兩次量測腫瘤，直至腫瘤體積超過動物體重之10%或直至動物展示15%或更高百分比之初始體重減輕。在第28天，使用單因素方差分析計算P值，以比較所有治療組之平均腫瘤體積。如圖11中所示，當對預先注射人類PBMC之小鼠投藥時，無岩藻醣基化20502治療使腫瘤生長相較於生理食鹽水對照明顯減慢($p<0.05$)。

**實例15：與抗PD-1抗體組合之活體外抗腫瘤功效**

**方法**

【0369】自Charles River Laboratories (Hollister, CA)購得八週齡之雌性BALB/c小鼠且在開始研究之前，使其適應環境長達兩週。將鼠類乳癌細胞株4T1工程改造成表現含有鼠類B7-H4細胞外結構域與鼠類B7H3跨膜結構域的嵌合蛋白。將腫瘤細胞以每隻小鼠$0.5\times10^5$個細胞/50 μl原

位植入小鼠乳腺脂肪墊中。接種之前，將細胞在補充有10%熱滅活胎牛血清(FBS)之RPMI 1640培養基中培養不超過三代。在37℃下，使細胞在含5% CO2之潮濕氛圍中生長。達到80-85%匯合後，收集細胞並使其再懸浮於無血清RPMI 1640中，且經各小鼠之側腹部植入乳腺脂肪墊中。

【0370】在細胞植入後，每週兩次監測小鼠之腫瘤生長情況。使用測徑器量測各腫瘤之長度及寬度並根據下式計算體積：腫瘤體積(mm3) = (寬度(mm) × 長度(mm)2)/2。治療開始當天，量測所有腫瘤，排除不符合要求之腫瘤，並將小鼠隨機分入各治療組。對於抗B7-H4治療，利用20502之小鼠代用品，稱為20502-msIgG2a-F，其含有20502可變區與岩藻醣基化小鼠IgG2a之融合物。作為對照，向小鼠投與msIgG2a (抗HEL)。自接種後第11天開始，每週兩次經由靜脈內(i.v.)注射投與20502-msIgG2a-F或msIgG2a四次。自接種後第11天開始，每週兩次經由腹膜內(i.p.)注射投與抗PD-1(含有Fc沉默msIgG2a結構域的改良型RMP1-14 (Bio X Cell))三次。繼續每週至少兩次量測腫瘤，直至腫瘤體積超過動物體重之10%，或達到約2000 $mm^3$。

**結果**

【0371】腫瘤尺寸之變化、平均腫瘤體積之變化及存活率百分比分別顯示於圖12A、12B及12C中。用20502-msIgG2a-F或抗PD-1治療使腫瘤生長相較於msIgG2a對照

明顯減慢($p<0.05$)。相較於任一單藥療法，共投與20502-msIgG2a-F及抗PD-1顯著增強腫瘤生長抑制作用($p<0.05$)。此外，組合療法在12隻小鼠中的5隻中引起完全腫瘤消退。使用單因素方差分析，計算在研究每一天計算的腫瘤體積的P值及各組之間的多重比較。

**實例16：抗B7-H4抗體增加NK細胞及T細胞浸潤並上調PD-L1**

【0372】自Charles River Laboratories (Hollister, CA)購得八週齡之雌性BALB/c小鼠並將4T1+moB7-H4/H3細胞以每隻小鼠$0.5\times10^5$個細胞/50 μl原位植入小鼠之乳腺脂肪墊中。治療開始當天，量測所有腫瘤，排除不符合要求之腫瘤，並將小鼠隨機分入各治療組。經由靜脈內(i.v.)注射向小鼠投與20 mg/kg huIgG1 (抗HEL)或無岩藻醣基化20502兩次(接種後第11天及第14天)。

【0373】投與第二劑後24小時，對小鼠實施安樂死並灌注磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)。接著，提取腫瘤，在10%福爾馬林中固定五小時，在PBS中沖洗並放入30%蔗糖溶液中，保持至少24小時。將腫瘤包埋於Tissue-Tek® O.C.T. Compound中並在-15℃腔室(低溫恆溫器)中切成20 μm切片。在含0.3% Triton之PBS中沖洗載有組織之載片，用5%正常山羊血清阻斷，並用一次抗體(抗NKp46、抗CD3或抗PD-L1；1:500)染色隔夜。對來自每個腫瘤之兩個連續切片染色。

【0374】培育隔夜後，在0.3% Triton中沖洗切片，接著在黑暗潮濕腔室中與二次抗體(1:400)一起培育三小時，並沖洗。接著，將組織固定於1%三聚甲醛中並在PBS中沖洗。使用Vectashield®及DAPI對蓋片封片，用Cytoseal™密封，並使其在黑暗腔室中乾燥。用螢光顯微鏡及照相機手動獲取圖像。如圖13中所示，無岩藻醣基化20502治療使自然殺手(NK)細胞增加(如藉由抗NKp46抗體量測)且使腫瘤邊緣處CD3+ T細胞增加，且腫瘤核心中CD3+ T細胞有適度增加。亦觀察到PD-L1表現增加。

**實例17：抗B7-H4抗體在4T1-及B16-moB7-H4/H3模型中以劑量依賴性方式顯著減少活體內腫瘤生長**

【0375】自Charles River Laboratories (Hollister, CA)購得六至八週齡之雌性BALB/c或C57Bl/6小鼠且在開始研究之前，使其適應環境長達三週。將鼠類乳癌細胞株4T1及黑素瘤細胞株B16-F10工程改造成使鼠類表現由鼠類B7-H4細胞外結構域與鼠類B7-H3跨膜結構域組成之嵌合蛋白。對於4T1+moB7-H4/H3，該等腫瘤細胞係以每隻小鼠$0.05\times10^6$個細胞/50 µl原位植入乳腺脂肪墊中，或對於B16+moB7-H4/H3，以每隻小鼠$0.5\times10^6$個細胞/100 µl皮下植入小鼠之右側腹中。接種之前，將細胞在補充有10%熱滅活胎牛血清(FBS)及2mM L-麩醯胺酸之RPMI-1640培養基中培養不超過三代。在37℃下，使細胞在含5% $CO_2$之潮濕氛圍中生長。

【0376】在細胞植入後，每週兩次監測小鼠之腫瘤生長情況。對於腫瘤量測，使用測徑器量測各腫瘤之長度及寬度並根據下式計算體積：腫瘤體積(mm3) = (寬度(mm) × 長度(mm)2)/2。治療開始當天，量測所有腫瘤，排除不符合要求之腫瘤，並將小鼠隨機分入各治療組。自接種後第11天(4T1+moB7-H4/H3)或第6天(B16+moB7-H4/H3)開始，每週兩次經由靜脈內(i.v.)注射對小鼠投與20502-msIgG2a-F抗體(抗B7-H4，msIgG2a，岩藻醣基化(又稱為「cmFPA150-F」)或小鼠IgG2a對照抗體四次，但20 mg/kg組除外，該組每週兩次連續投藥直至研究結束。

【0377】繼續每週至少兩次量測腫瘤，直至腫瘤體積超過動物體重之10%，或達到約2000 mm3。藉由將平均腫瘤體積相對於動物接種之天數作圖，顯示腫瘤尺寸之變化。在4T1+moB7-H4/H3模型中以1 mg/kg或更高劑量投與時(參看圖14A及14B)及在B16+moB7-H4/H3模型中以3 mg/kg或更高劑量投與時(圖15A及15B)，20502-msIgG2a-F治療使腫瘤生長相較於小鼠IgG2a對照明顯減慢($p < 0.05$)。使用單因素方差分析比較所有治療組與msIgG2a，計算統計顯著性。

【0378】圖14A及14B顯示，20502-msIgG2a-F抗體明顯減慢表現B7-H4/H3之4T1生長。對BALB/c小鼠原位接種工程改造成表現鼠類B7-H4 ECD與B7-H3 TM之融合物的4T1乳癌細胞。自接種後第11天開始，每週兩次向小鼠投與20502-msIgG2a-F抗體(抗B7-H4，msIgG2a，岩藻醣基

化)。如在第30天藉由單因素方差分析所評估，20502-msIgG2a-F抗體在30 mg/kg (p = 0.0003)、20 mg/kg (p = 0.0103)、10 mg/kg (p = 0.0419)、3 mg/kg (p = 0.0277)及1 mg/kg (p = 0.0333)下展示腫瘤生長之劑量依賴性減慢，及顯著腫瘤生長抑制作用。

【0379】圖15A及15B顯示，20502-msIgG2a-F抗體明顯減慢表現B7-H4/H3之B16生長。對C57Bl/6小鼠皮下接種工程改造成表現鼠類B7-H4 ECD與B7-H3 TM之融合物的B16-F10黑素瘤細胞。自接種後第6天開始，每週兩次向小鼠投與20502-msIgG2a-F抗體(抗B7-H4，msIgG2a，岩藻醣基化)。如在第23天藉由單因素方差分析所評估，20502-msIgG2a-F抗體在30 mg/kg (p = 0.0085)、20 mg/kg (p = 0.0041)、10 mg/kg (p = 0.0017)及3 mg/kg (p = 0.0420)下展示腫瘤生長之劑量依賴性減慢(圖15A)，及顯著腫瘤生長抑制作用(圖15B)。

【0380】因此，在兩個不同的癌症模型中，20502-msIgG2a-F抗體均以劑量依賴性方式明顯減小腫瘤尺寸。該在乳癌及黑素瘤細胞株中之資料指示，20502-msIgG2a-F抗體可以用於治療癌症患者。

# 序列表

## GITR 抗體序列

| SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|
| 411 | SGSVFSIDAM |
| 412 | LSGISSAK |
| 413 | YADVSTGWGRDAHGYW |
| 414 | EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSVFSIDAMGWYRQAPGKQRELVA VLSGISSAKYAASAPGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCYADV STGWGRDAHGYWGQGTLVTV |
| 415 | EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGSVFSIDAMGWYRQAPGKQRELVA VLSGISSAKYAASAPGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCYADV STGWGRDAHGYWGQGTLVTVKPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGGSLRLS CAASGSVFSIDAMGWYRQAPGKQRELVAVLSGISSAKYAASAPGRFTISR DNAKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCYADVSTGWGRDAHGYWGQGTLVT VKPGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 416 | EPKSSDKTHTCPPC |
| 417 | DKTHTCPPC |
| 418 | ESKYGPPCPPC |
| 419 | GGSGGS |
| 420 | GGSGGSGGS |
| 421 | GGSGGSGGSGGS |
| 422 | GGSGGSGGSGGSGGS |
| 423 | GGGG |
| 424 | GGGGG |
| 425 | GGGGGG |

## CD80 序列

| SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|
| 426 | VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSVEELAQTRIYWQKEKKMVLTMMSGD MNIWPEYKNRTIFDITNNLSIVILALRPSDEGTYECVVLKYEKDAFKREH LAEVTLSVKADFPTPSISDFEIPTSNIRRIICSTSGGFPEPHLSWLENGEEL NAINTTVSQDPETELYAVSSKLDFNMTTNHSFMCLIKYGHLRVNQTFN WNTTKQEHFPDN |
| 427 | VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSVEELAQTRIYWQKEKKMVLTMMSGD MNIWPEYKNRTIFDITNNLSIVILALRPSDEGTYECVVLKYEKDAFKREH LAEVTLSVKADFPTPSISDFEIPTSNIRRIICSTSGGFPEPHLSWLENGEEL NAINTTVSQDPETELYAVSSKLDFNMTTNHSFMCLIKYGHLRVNQTFN WNTTKQEHFPDNEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP |

| | |
|---|---|
| | GK |
| 428 | VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSVEELAQTRIYWQKEKKMVLTMMSGD MNIWPEYKNRTIFDITNNLSIVILALRPSDEGTYECVVLKYEKDAFKREH LAEVTLSVKADFPTPSISDFEIPTSNIRRIICSTSGGFPEPHLSWLENGEEL NAINTTVSQDPETELYAVSSKLDFNMTTNHSFMCLIKYGHLRVNQTFN WNTTKQEHFPDNEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK |

**CSFR1 序列**

| SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|
| 429 | QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTTF NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTLVTV SS |
| 430 | EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI K |
| 431 | GYTFTDNYMI |
| 432 | DINPYNGGTT FNQKFKG |
| 433 | ESPYFSNLYV MDY |
| 434 | KASQSVDYDG DNYMN |
| 435 | AASNLES |
| 436 | HLSNEDLST |
| 437 | QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTTF NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY |

| | |
|---|---|
| | VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK |
| 438 | EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC |

**PD-1 (納武單抗)抗體序列**

| SEQ ID NO: | 描述 | 序列 |
|---|---|---|
| 440 | 重鏈可變區 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKG LEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRA EDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSS |
| 441 | 重鏈恆定區 | ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK |
| 442 | 輕鏈可變區 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSN WPRTFGQGTKVEIK |
| 443 | 輕鏈恆定區 | RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 444 | 重鏈 FR1 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFS |
| 445 | 重鏈 CDR1 | NSGMH |
| 446 | 重鏈 FR2 | WVRQAPGKGLEWVA |
| 447 | 重鏈 CDR2 | VIWYDGSKRYYADSVKG |
| 448 | 重鏈 FR3 | RFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCAT |
| 449 | 重鏈 CDR3 | NDDY |
| 450 | 重鏈 FR4 | WGQGTLVTVSS |
| 451 | 輕鏈 FR1 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC |
| 452 | 輕鏈 CDR1 | RASQSVSSYLA |

| | | |
|---|---|---|
| 453 | 輕鏈 FR2 | WYQQKPGQAPRLLIY |
| 454 | 輕鏈 CDR2 | DASNRAT |
| 455 | 輕鏈 FR3 | GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC |
| 456 | 輕鏈 CDR3 | QQSSNWPRT |
| 457 | 輕鏈 FR4 | FGQGTKVEIK |

* * *

【0381】本發明之範圍不受本文所述具體實施例限制。事實上，熟習此項技術者自前述說明將對除所描述之修改外的本發明之各種修改顯而易見。該等修改意圖在所附申請專利範圍之範圍內。

【0382】本文引用之所有參考文獻(例如出版物或者專利或專利申請案)均以全文引用之方式併入本文中且用於所有目的，其引用程度就如同具體地且個別地指示每一個別參考文獻(例如出版物或者專利或專利申請案)以全文引用之方式併入本文中用於所有目的一般。

【0383】其他實施例在申請專利範圍之範圍內。

# 【序列表】

<110> 美商戊瑞治療有限公司(FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC.)
<120> B7-H4 抗體及其使用方法
<140> TW 112134184
<141> 2018-08-23
<150> US 62/550,173
<151> 2017-08-25

<150> US 62/579,774
<151> 2017-10-31

<150> US 62/607,810
<151> 2017-12-19

<150> US 62/656,789
<151> 2018-04-12

<160> 469

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1
<211> 282
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

```
Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Leu Phe Trp Ser Ile Ile Ser Ile Ile
1               5                  10                  15

Ile Ile Leu Ala Gly Ala Ile Ala Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
            20                  25                  30

Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile
        35                  40                  45

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

Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val Leu Gly Leu Val
65                  70                  75                  80

His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met
                85                  90                  95

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

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
        115                 120                 125

Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
    130                 135                 140
```

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Val Asn Val Asp Tyr Asn
145 150 155 160

Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln
165 170 175

Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser
180 185 190

Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met
195 200 205

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser
210 215 220

Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val
225 230 235 240

Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser
245 250 255

Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser Phe Phe Ala Ile Ser Trp Ala Leu
260 265 270

Leu Pro Leu Ser Pro Tyr Leu Met Leu Lys
275 280

<210> 2
<211> 282
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 食蟹獼猴 B7-H4

<400> 2

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Leu Phe Trp Ser Ile Ile Ser Ile Ile
1 5 10 15

Phe Ile Leu Ala Gly Ala Ile Ala Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
20 25 30

Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile
35 40 45

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

Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val Ile Gly Leu Val
65 70 75 80

His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met

85 90 95

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

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
115 120 125

Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
130 135 140

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Val Asn Val Asp Tyr Asn
145 150 155 160

Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln
165 170 175

Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser
180 185 190

Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met
195 200 205

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser
210 215 220

Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val
225 230 235 240

Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser
245 250 255

Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser Phe Leu Ala Ile Ser Trp Ala Leu
260 265 270

Leu Pro Leu Ala Pro Tyr Leu Met Leu Lys
275 280

<210> 3
<211> 283
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 鼠類 B7-H4

<400> 3

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Ile Phe Trp Ser Ile Ile Asn Ile Ile
1 5 10 15

Ile Ile Leu Ala Gly Ala Ile Ala Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
20 25 30

Gly Lys His Phe Ile Thr Val Thr Thr Phe Thr Ser Ala Gly Asn Ile
35 40 45

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

Asn Gly Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Ile Lys Gly Leu Val
65 70 75 80

His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Asp Leu Ser Gln Gln His Glu Met
85 90 95

Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Val Val Gly Asn
100 105 110

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
115 120 125

Thr Cys Tyr Ile Arg Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
130 135 140

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Ile Asn Val Asp Tyr Asn
145 150 155 160

Ala Ser Ser Glu Ser Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln
165 170 175

Pro Thr Val Ala Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser
180 185 190

Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met
195 200 205

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser
210 215 220

Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val
225 230 235 240

Thr Asp Ser Glu Val Lys Arg Arg Ser Gln Leu Gln Leu Leu Asn Ser
245 250 255

Gly Pro Ser Pro Cys Val Phe Ser Ser Ala Phe Val Ala Gly Trp Ala
260 265 270

Leu Leu Ser Leu Ser Cys Cys Leu Met Leu Arg

275 280

<210> 4
<211> 282
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 大鼠 B7-H4

<400> 4

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Ile Phe Trp Ser Ile Ile Asn Val Ile
1 5 10 15

Ile Ile Leu Ala Gly Ala Ile Val Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
20 25 30

Gly Lys His Phe Ile Thr Val Thr Thr Phe Thr Ser Ala Gly Asn Ile
35 40 45

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

Asn Gly Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Ile Lys Gly Leu Val
65 70 75 80

His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Asp Leu Ser Gln Gln His Glu Met
85 90 95

Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Val Val Gly Asn
100 105 110

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
115 120 125

Thr Cys Tyr Ile His Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
130 135 140

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Ile Asn Val Asp Tyr Asn
145 150 155 160

Ala Ser Ser Glu Ser Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln
165 170 175

Pro Thr Val Ala Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser
180 185 190

Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met

```
        195                 200                 205

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser
    210                 215                 220

Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val
225                 230                 235                 240

Thr Asp Ser Glu Val Lys Arg Arg Ser Gln Leu Glu Leu Leu Asn Ser
                245                 250                 255

Gly Pro Ser Pro Cys Val Ser Ser Val Ser Ala Ala Gly Trp Ala Leu
            260                 265                 270

Leu Ser Leu Ser Cys Cys Leu Met Leu Arg
        275                 280
```

<210> 5
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15461 VH CDR1

<400> 5

```
Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1               5                   10
```

<210> 6
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15461 VH CDR2

<400> 6

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

<210> 7
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15461 VH CDR3

<400> 7

```
Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Trp Phe Asp Pro
```

1 5 10

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15461 VL CDR1

<400> 8

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15461 VL CDR2

<400> 9

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 10
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15461 VL CDR3

<400> 10

Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 11
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15461 可變重鏈

<400> 11

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 12
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15461 可變輕鏈

<400> 12

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

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

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

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

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

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

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

〈210〉 13
〈211〉 450
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 抗體 15461 全長重鏈

〈400〉 13

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

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

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln
            100                 105                 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

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

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

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
```

```
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
```

450

<210> 14
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15461 全長輕鏈

<400> 14

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 15
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20500 VH CDR1

<400> 15

Gly Ser Ile Lys Ser Gly Ser His Tyr Trp Gly
1 5 10

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

<220>
<223> 抗體 20500 VH CDR2

<400> 16

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 17
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20500 VH CDR3

<400> 17

Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 18
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20500 VL CDR1

<400> 18

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 19
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20500 VL CDR2

<400> 19

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20500 VL CDR3

<400> 20

Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 21
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20500 可變重鏈

<400> 21

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 22
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20500 可變輕鏈

<400> 22

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

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

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

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

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

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

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

<210> 23
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20500 全長重鏈

<400> 23

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Lys Ser Gly

20 25 30

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

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

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

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
    450
```

<210> 24
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20500 全長輕鏈

<400> 24

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 25
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20501 VH CDR1

<400> 25

Gly Ser Ile Lys Ser Gly Ser His Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 26
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20501 VH CDR2

<400> 26

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

<210> 27
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20501 VH CDR3

<400> 27

Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20501 VL CDR1

<400> 28

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20501 VL CDR2

<400> 29

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 30

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20501 VL CDR3

<400> 30

Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 31
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20501 可變重鏈

<400> 31

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 32
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20501 可變輕鏈

<400> 32

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

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

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

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

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

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

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

<210> 33
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20501 全長重鏈

<400> 33

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

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

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

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 34
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20501 全長輕鏈

<400> 34

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

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

<220>
<223> 抗體 20502.1 VH CDR1

<400> 35

Gly Ser Ile Lys Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 36
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502.1 VH CDR2

<400> 36

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

1 5 10 15

<210> 37
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502.1 VH CDR3

<400> 37

Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Gln Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 38
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502.1 VL CDR1

<400> 38

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 39
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502.1 VL CDR2

<400> 39

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502.1 VL CDR3

<400> 40

Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 41
<211> 120
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502.1 可變重鏈

<400> 41

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 42
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502 及 20502.1 可變輕鏈

<400> 42

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

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

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

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

```
     50                  55                  60

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

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

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

<210> 43
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502.1 全長重鏈

<400> 43

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

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

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln
            100                 105                 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
```

145 150 155 160

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

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 44
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502 及 20502.1 全長輕鏈

<400> 44

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

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

<220>
<223> 抗體 22208 VH CDR1

<400> 45

Gly Ser Ile Lys Ser Gly Ser His Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 46
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22208 VH CDR2

<400> 46

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

<210> 47
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22208 VH CDR3

<400> 47

Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 48
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22208 VL CDR1

<400> 48

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

<210> 49
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22208 VL CDR2

<400> 49

Asp Ala Ser Ala Arg Val Thr
1 5

<210> 50
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22208 VL CDR3

<400> 50

Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 51
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22208 可變重鏈

<400> 51

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

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

Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

```
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

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

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 52
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22208 可變輕鏈

<400> 52

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

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

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

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

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

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

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

<210> 53

<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22208 全長重鏈

<400> 53

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

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

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln
            100                 105                 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

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

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

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
```

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 54
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22208 全長輕鏈

<400> 54

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 55
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15462 VH CDR1

<400> 55

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 56
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15462 VH CDR2

<400> 56

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

<210> 57
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15462 VH CDR3

<400> 57

Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Thr Thr Val Leu Asn Val
1 5 10

<210> 58
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15462 VL CDR1

<400> 58

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 59

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15462 VL CDR2

<400> 59

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15462 VL CDR3

<400> 60

Gln Gln Ala Ala Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 61
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15462 可變重鏈

<400> 61

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Thr Thr Val Leu Asn Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 62
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15462 可變輕鏈

<400> 62

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

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

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

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

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

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

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

<210> 63
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15462 全長重鏈

<400> 63

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

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

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Thr Thr Val Leu Asn Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

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

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

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

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

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

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
```

275 280 285

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 64
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15462 全長輕鏈

<400> 64

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

```
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 65
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22213 VH CDR1

<400> 65

Gly Ser Ile Gly Arg Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 66
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22213 VH CDR2

<400> 66

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

<210> 67
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22213 VH CDR3

<400> 67

Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Thr Thr Val Leu Asn Val
1 5 10

<210> 68
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22213 VL CDR1

<400> 68

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser His Leu Ala
1 5 10

<210> 69
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22213 VL CDR2

<400> 69

Asp Ala Val Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 70
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22213 VL CDR3

<400> 70

Gln Gln Ala Ala Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 71
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22213 可變重鏈

<400> 71

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Thr Thr Val Leu Asn Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 72
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22213 可變輕鏈

<400> 72

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

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

His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35                  40                  45

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

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

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

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

<210> 73
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22213 全長重鏈

<400> 73

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

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

```
Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Thr Thr Val Leu Asn Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

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

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

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

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

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
```

340 345 350

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 74
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22213 全長輕鏈

<400> 74

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

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

His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ala Ser Tyr Pro

85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 75
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15465 VH CDR1

<400> 75

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 76
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15465 VH CDR2

<400> 76

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

<210> 77
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15465 VH CDR3

<400> 77

Ala Arg Glu Ser Ser Thr Ile Ser Ala Asp Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 78
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15465 VL CDR1

<400> 78

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

<210> 79
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15465 VL CDR2

<400> 79

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 80
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15465 VL CDR3

<400> 80

Gln Gln Ala His Thr Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 81
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15465 可變重鏈

<400> 81

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Glu Ser Ser Thr Ile Ser Ala Asp Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 82
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15465 可變輕鏈

<400> 82

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

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

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

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

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

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

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

<210> 83
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15465 全長重鏈

<400> 83

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Glu Ser Ser Thr Ile Ser Ala Asp Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
```

405 410 415

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

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

Pro Gly Lys
450

<210> 84
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15465 全長輕鏈

<400> 84

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 85
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20506 VH CDR1

<400> 85

Gly Ser Ile Ser His Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 86
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20506 VH CDR2

<400> 86

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

<210> 87
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20506 VH CDR3

<400> 87

Ala Arg Glu Ser Ser Thr Ile Ser Ala Asp Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 88

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20506 VL CDR1

<400> 88

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

<210> 89
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20506 VL CDR2

<400> 89

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20506 VL CDR3

<400> 90

Gln Gln Ala His Thr Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 91
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20506 可變重鏈

<400> 91

Gln Leu 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 Ala Ser Gly Gly Ser Ile Ser His Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Glu Ser Ser Thr Ile Ser Ala Asp Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 92
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20506 可變輕鏈

<400> 92

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

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

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

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

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

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

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

<210> 93
<211> 451
<212> PRT

〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 抗體 20506 全長重鏈

〈400〉 93

```
Gln Leu 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 Ala Ser Gly Gly Ser Ile Ser His Gly
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

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

Cys Ala Arg Glu Ser Ser Thr Ile Ser Ala Asp Phe Asp Leu Trp Gly
            100                 105                 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
```

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys
450

〈210〉 94

〈211〉 214
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 抗體 20506 全長輕鏈

〈400〉 94

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
```

210

<210> 95
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15483 VH CDR1

<400> 95

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 96
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15483 VH CDR2

<400> 96

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

<210> 97
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15483 VH CDR3

<400> 97

Ala Arg Gly Leu Ser Thr Ile Asp Glu Ala Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 98
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15483 VL CDR1

<400> 98

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

<210> 99
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15483 VL CDR2

<400> 99

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15483 VL CDR3

<400> 100

Gln Gln Asp Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 101
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15483 可變重鏈

<400> 101

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Gly Leu Ser Thr Ile Asp Glu Ala Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 102
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15483 可變輕鏈

<400> 102

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

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

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

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

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

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

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

<210> 103
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15483 全長重鏈

<400> 103

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

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

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Gly Leu Ser Thr Ile Asp Glu Ala Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 104
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15483 全長輕鏈

<400> 104

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 105
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20513 VH CDR1

<400> 105

```
Gly Ser Ile Ser Asp Gly Ser Tyr Tyr Trp Ser
1               5                   10
```

<210> 106
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20513 VH CDR2

<400> 106

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 107
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20513 VH CDR3

<400> 107

Ala Arg Gly Leu Ser Thr Ile Asp Glu Ala Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 108
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20513 VL CDR1

<400> 108

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

<210> 109
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20513 VL CDR2

<400> 109

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 110
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20513 VL CDR3

<400> 110

Gln Gln Asp Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 111
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20513 可變重鏈

<400> 111

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Gly Leu Ser Thr Ile Asp Glu Ala Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 112
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20513 可變輕鏈

<400> 112

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

1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 113
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20513 全長重鏈

<400> 113

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Gly Leu Ser Thr Ile Asp Glu Ala Phe Asp Pro Trp Gly

100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 114
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20513 全長輕鏈

<400> 114

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 115
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22216 VH CDR1

<400> 115

Gly Ser Ile Ser Asp Gly Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 116
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22216 VH CDR2

<400> 116

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 117

<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22216 VH CDR3

<400> 117

Ala Arg Gly Leu Ser Thr Ile Asp Glu Ala Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 118
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22216 VL CDR1

<400> 118

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

<210> 119
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22216 VL CDR2

<400> 119

Glu Ala Ser Ser Leu His Ser
1 5

<210> 120
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22216 VL CDR3

<400> 120

Gln Gln Asp Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 121
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22216 可變重鏈

<400> 121

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Gly Leu Ser Thr Ile Asp Glu Ala Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 122
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22216 可變輕鏈

<400> 122

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

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

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

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

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

65 70 75 80

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

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

<210> 123
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22216 全長重鏈

<400> 123

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Gly Leu Ser Thr Ile Asp Glu Ala Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

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

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

```
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys
450

<210> 124
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22216 全長輕鏈

<400> 124

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 125
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15489 VH CDR1

<400> 125

Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 126
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15489 VH CDR2

<400> 126

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

<210> 127
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15489 VH CDR3

<400> 127

Ala Arg Gly Ser Gly Gln Tyr Ala Ala Pro Asp Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 128
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15489 VL CDR1

<400> 128

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

<210> 129
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15489 VL CDR2

<400> 129

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 130
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15489 VL CDR3

<400> 130

Gln Gln Asp Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 131
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15489 可變重鏈

<400> 131

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

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

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

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

50 55 60

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

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

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

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

<210> 132
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15489 可變輕鏈

<400> 132

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

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

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

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

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

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

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

<210> 133
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

〈220〉
〈223〉 抗體 15489 全長重鏈

〈400〉 133

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
    130                 135                 140

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

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

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

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

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

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
```

225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 134
<211> 214
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15489 全長輕鏈

<400> 134

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20516 VH CDR1

<400> 135

Gly Ser Ile Ile Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5

<210> 136
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20516 VH CDR2

<400> 136

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

<210> 137
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20516 VH CDR3

<400> 137

Ala Arg Gly Ser Gly Leu Tyr Ala Ala Pro Asp Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 138
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20516 VL CDR1

<400> 138

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

<210> 139
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20516 VL CDR2

<400> 139

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 140
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20516 VL CDR3

<400> 140

Gln Gln Asp Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 141
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20516 可變重鏈

<400> 141

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

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 142
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20516 可變輕鏈

<400> 142

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

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

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

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

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

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

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

<210> 143
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20516 全長重鏈

<400> 143

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

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

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

```
Gly Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Ser 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 Gly Ser Gly Leu Tyr Ala Ala Pro Asp Tyr Gly Leu Asp Val Trp
            100                 105                 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
    130                 135                 140

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

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

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

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

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

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225                 230                 235                 240

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

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

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

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
```

290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 144
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20516 全長輕鏈

<400> 144

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

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

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

35 40 45

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15472 VH CDR1

<400> 145

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 146

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15472 VH CDR2

<400> 146

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

Gly

<210> 147
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15472 VH CDR3

<400> 147

Ala Arg Gly Ala Gly His Tyr Asp Leu Val Gly Arg Tyr
1 5 10

<210> 148
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15472 VL CDR1

<400> 148

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

<210> 149
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15472 VL CDR2

<400> 149

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 150
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15472 VL CDR3

<400> 150

Gln Gln Leu Tyr Ser Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 151
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15472 可變重鏈

<400> 151

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 152
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15472 可變輕鏈

<400> 152

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

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

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

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

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

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

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

<210> 153
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15472 全長重鏈

<400> 153

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

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

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

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

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

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

```
Ala Arg Gly Ala Gly His Tyr Asp Leu Val Gly Arg Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

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

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

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

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

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
```

340 345 350

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 154
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15472 全長輕鏈

<400> 154

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 155
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15503 VH CDR1

<400> 155

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 156
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15503 VH CDR2

<400> 156

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

Gly

<210> 157
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15503 VH CDR3

<400> 157

Ala Arg Val Gly Phe Arg Ala Leu Asn Tyr
1 5 10

<210> 158
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15503 VL CDR1

<400> 158

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

<210> 159
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15503 VL CDR2

<400> 159

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 160
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15503 VL CDR3

<400> 160

Gln Gln Ala Thr Ser Tyr Pro Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 161

<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15503 可變重鏈

<400> 161

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Gly Phe Arg Ala Leu Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 162
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15503 可變輕鏈

<400> 162

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

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

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

```
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

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

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

<210> 163
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15503 全長重鏈

<400> 163

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Gly Phe Arg Ala Leu Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140
```

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

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

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

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

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

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

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

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

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

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

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

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

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
```

385 390 395 400

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

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

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

<210> 164
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15503 全長輕鏈

<400> 164

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 165
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15495 VH CDR1

<400> 165

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 166
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15495 VH CDR2

<400> 166

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

Gly

<210> 167
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15495 VH CDR3

<400> 167

Ala Arg Gln Gln Tyr Asp Gly Arg Arg Tyr Phe Gly Leu

1 5 10

<210> 168
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15495 VL CDR1

<400> 168

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 169
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15495 VL CDR2

<400> 169

Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 170
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15495 VL CDR3

<400> 170

Gln Gln Val Asn Val Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 171
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15495 可變重鏈

<400> 171

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gln Gln Tyr Asp Gly Arg Arg Tyr Phe Gly Leu Trp Gly Arg
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 172
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15495 可變輕鏈

<400> 172

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Asn Val Trp Pro Pro
                85                  90                  95

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

〈210〉 173
〈211〉 450
〈212〉 PRT
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 抗體 15495 全長重鏈

〈400〉 173

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gln Gln Tyr Asp Gly Arg Arg Tyr Phe Gly Leu Trp Gly Arg
            100                 105                 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

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

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

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
```

```
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
```

450

<210> 174
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15495 全長輕鏈

<400> 174

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Asn Val Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15478 VH CDR1

<400> 175

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 176
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15478 VH CDR2

<400> 176

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 177
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15478 VH CDR3

<400> 177

Ala Arg Gly Gly Pro Trp Phe Asp Pro
1 5

<210> 178
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15478 VL CDR1

<400> 178

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 179
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15478 VL CDR2

<400> 179

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 180
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15478 VL CDR3

<400> 180

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 181
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15478 可變重鏈

<400> 181

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Pro Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 182
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15478 可變輕鏈

<400> 182

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 183
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15478 全長重鏈

<400> 183

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

```
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly Gly Pro Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255
```

```
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 184
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15478 全長輕鏈

<400> 184

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15
```

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
                85                  90                  95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
            100                 105                 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
        115                 120                 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
    130                 135                 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
            180                 185                 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
        195                 200                 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 185
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15441 VH CDR1

<400> 185

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 186
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15441 VH CDR2

<400> 186

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 187
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15441 VH CDR3

<400> 187

Ala Lys Pro Ser Leu Ala Thr Met Leu Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 188
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15441 VL CDR1

<400> 188

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 189
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15441 VL CDR2

<400> 189

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 190
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15441 VL CDR3

<400> 190

Gln Gln Ser Lys Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 191
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15441 可變重鏈

<400> 191

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Pro Ser Leu Ala Thr Met Leu Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 192
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15441 可變輕鏈

<400> 192

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 193
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15441 全長重鏈

<400> 193

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Pro Ser Leu Ala Thr Met Leu Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 194
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15441 全長輕鏈

<400> 194

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 195
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20496 VH CDR1

<400> 195

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 196
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20496 VH CDR2

<400> 196

Ser Ile Leu Val Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 197
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20496 VH CDR3

<400> 197

Ala Arg Ala Val Ser Phe Leu Asp Val
1 5

<210> 198
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20496 VL CDR1

<400> 198

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 199
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20496 VL CDR2

<400> 199

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 200
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20496 VL CDR3

<400> 200

Gln Gln Ser Tyr Asp Pro Pro Trp Thr
1 5

<210> 201
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20496 可變重鏈

<400> 201

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Val Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Leu Val Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Val Ser Phe Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Ile Val Ser Ser
115

<210> 202
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20496 可變輕鏈

<400> 202

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asp Pro Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 203
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20496 全長重鏈

<400> 203

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Val Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Leu Val Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Val Ser Phe Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Ile Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 204
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20496 全長輕鏈

<400> 204

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asp Pro Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 205
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15461 VH FR1

<400> 205

Gln Leu 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
20 25

<210> 206
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15461 VH FR2

<400> 206

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 207
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15461 VH FR3

<400> 207

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 208
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15461 VH FR4

<400> 208

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 209
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15461 VL FR1

<400> 209

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 210
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15461 VL FR2

<400> 210

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 211
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15461 VL FR3

<400> 211

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 212
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15461 VL FR4

<400> 212

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 213
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15461 可變重鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 213
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggaacatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagaa 300

ggatcttacc ccaattggtt tgatccatgg ggacagggta cattggtcac cgtctcctca 360

<210> 214
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15461 可變輕鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 214
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag taccactcct tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 215
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20500 VH FR1

<400> 215

Gln Leu 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
20 25

<210> 216
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20500 VH FR2

<400> 216

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 217
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20500 VH FR3

<400> 217

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 218
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20500 VH FR4

<400> 218

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 219
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20500 VL FR1

<400> 219

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 220
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20500 VL FR2

<400> 220

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 221
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20500 VL FR3

<400> 221

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 222

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20500 VL FR4

<400> 222

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 223
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20500 可變重鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 223
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcaag agtggtagtc actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggaacatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaggag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagggaa 300

ggatcttacc ccaattggtt tgatccatgg ggacagggta cattggtcac cgtctcctca 360

<210> 224
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20500 可變輕鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 224
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag taccactcct tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 225
<211> 26
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20501 VH FR1

<400> 225

Gln Leu 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
20 25

<210> 226
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20501 VH FR2

<400> 226

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 227
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20501 VH FR3

<400> 227

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 228
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20501 VH FR4

<400> 228

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 229

<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20501 VL FR1

<400> 229

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 230
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20501 VL FR2

<400> 230

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 231
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20501 VL FR3

<400> 231

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 232
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20501 VL FR4

<400> 232

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 233
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20501 可變重鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 233
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcaag agtggtagtc actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggaacatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagaa 300

ggatcttacc ccaattggtt ggatccatgg ggacagggta cattggtcac cgtctcctca 360

<210> 234
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20501 可變輕鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 234
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag taccactcct tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 235
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502.1 VH FR1

<400> 235

Gln Leu 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
20 25

<210> 236
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502.1 VH FR2

<400> 236

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 237
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502.1 VH FR3

<400> 237

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 238
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502.1 VH FR4

<400> 238

Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 239
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502 及 20502.1 VL FR1

<400> 239

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 240
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502 及 20502.1 VL FR2

<400> 240

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 241
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502 及 20502.1 VL FR3

<400> 241

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 242
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502 及 20502.1 VL FR4

<400> 242

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 243
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502.1 可變重鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 243
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcaag agtggtagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggaacatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagaa 300

ggatcttacc ccaatcagtt tgatccatgg ggacagggta tattggtcac cgtctcctca 360

<210> 244
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502 及 20502.1 可變輕鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 244
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag taccactcct tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 245
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22208 VH FR1

<400> 245

Gln Leu 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
20 25

<210> 246
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22208 VH FR2

<400> 246

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 247
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22208 VH FR3

<400> 247

Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 248
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22208 VH FR4

<400> 248

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 249
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22208 VL FR1

<400> 249

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 250
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22208 VL FR2

<400> 250

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 251
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22208 VL FR3

<400> 251

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 252
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22208 VL FR4

<400> 252

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 253
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22208 可變重鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 253
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcaag agtggtagtc actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggaacatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atgtccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagaa 300

ggatcttacc ccaattggtt tgatccatgg ggacagggta cattggtcac cgtctcctca 360

<210> 254

<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22208 可變輕鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 254
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gtccgttagc accaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgac gcatccgcca gggtcactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag taccactcct tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 255
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15462 VH FR1

<400> 255

Gln Leu 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
20 25

<210> 256
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15462 VH FR2

<400> 256

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 257
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15462 VH FR3

<400> 257

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 258
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15462 VH FR4

<400> 258

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 259
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15462 VL FR1

<400> 259

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 260
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15462 VL FR2

<400> 260

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 261
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 抗體 15462 VL FR3

<400> 261

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 262
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15462 VL FR4

<400> 262

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 263
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15462 可變重鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 263
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggaacatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagaa 300

ggatcttaca caaccgtgtt aaacgtatgg ggtcagggta caatggtcac cgtctcctca 360

<210> 264
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15462 可變輕鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 264
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag caggccgcca gttaccctct cacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 265
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22213 VH FR1

<400> 265

Gln Leu 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
20 25

<210> 266
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22213 VH FR2

<400> 266

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 267
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22213 VH FR3

<400> 267

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 268
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22213 VH FR4

<400> 268

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 269
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22213 VL FR1

<400> 269

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 270
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22213 VL FR2

<400> 270

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 271
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22213 VL FR3

<400> 271

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 272
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22213 VL FR4

<400> 272

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 273
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22213 可變重鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 273
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcggg agggggagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggaacatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagaa 300

ggatcttaca caaccgtgtt aaacgtatgg ggtcagggta caatggtcac cgtctcctca 360

<210> 274
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22213 可變輕鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 274
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttgcc agcagccact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat gacgcagtca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag caggccgcca gttaccctct cacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 275
<211> 26

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15465 VH FR1

<400> 275

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
20 25

<210> 276
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15465 VH FR2

<400> 276

Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 277
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15465 VH FR3

<400> 277

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 278
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15465 VH FR4

<400> 278

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 279
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15465 VL FR1

<400> 279

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 280
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15465 VL FR2

<400> 280

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 281
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15465 VL FR3

<400> 281

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 282
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15465 VL FR4

<400> 282

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 283
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15465 可變重鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 283
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggaacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagaa 300

tctagcacca tatctgccga cttcgaccta tgggggagag gtaccttggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 284
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15465 可變輕鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 284
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc aggtggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcacacacct tcccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 285
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20506 VH FR1

<400> 285

Gln Leu 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 Ala Ser Gly
20 25

<210> 286
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20506 VH FR2

<400> 286

Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 287
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20506 VH FR3

<400> 287

Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 288
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20506 VH FR4

<400> 288

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 289
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20506 VL FR1

<400> 289

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 290
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20506 VL FR2

<400> 290

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 291
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20506 VL FR3

<400> 291

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 292
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20506 VL FR4

<400> 292

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 293
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20506 可變重鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 293
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgtactg cctctggtgg ctccatcagc catggtgggt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggaacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaatccgt ccctcaagag tcgagttacc atgtcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagaa 300

tctagcacca tatctgccga cttcgaccta tgggggagag gtaccttggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 294
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20506 可變輕鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 294
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc aggtggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcacacacct tcccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 295
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15483 VH FR1

<400> 295

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
20 25

<210> 296
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15483 VH FR2

<400> 296

Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 297
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15483 VH FR3

<400> 297

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 298
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15483 VH FR4

<400> 298

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 299
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15483 VL FR1

<400> 299

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 300
<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15483 VL FR2

<400> 300

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 301
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15483 VL FR3

<400> 301

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 302
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15483 VL FR4

<400> 302

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 303
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15483 可變重鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 303
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggaacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagaggg 300

ttgagcacca tagacgaggc attcgaccca tggggacagg gtacattggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 304
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15483 可變輕鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 304
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataaa gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag gacaacagtt acccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 305
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20513 VH FR1

<400> 305

Gln Leu 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
20 25

<210> 306
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20513 VH FR2

<400> 306

Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 307
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20513 VH FR3

<400> 307

Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 308
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20513 VH FR4

<400> 308

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 309
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20513 VL FR1

<400> 309

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 310
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20513 VL FR2

<400> 310

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 311
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20513 VL FR3

<400> 311

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 312
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20513 VL FR4

<400> 312

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 313
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20513 可變重鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 313
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc gatggtagtt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggaacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaggag tcgagttacc atgtcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagaggg 300

ttgagcacca tagacgaggc attcgaccca tggggacagg gtacattggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 314
<211> 321
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20513 可變輕鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 314
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataaa gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag gacaacagtt acccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 315
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22216 VH FR1

<400> 315

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
20 25

<210> 316
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22216 VH FR2

<400> 316

Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 317
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22216 VH FR3

<400> 317

Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 318
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22216 VH FR4

<400> 318

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 319
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22216 VL FR1

<400> 319

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 320
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22216 VL FR2

<400> 320

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 321
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22216 VL FR3

<400> 321

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 322
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22216 VL FR4

<400> 322

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 323
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22216 可變重鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 323
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc gatggtagtt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggaacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaggag tcgagttacc atgtcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagaggg 300

ttgagcacca tagacgaggc attcgaccca tggggacagg gtacattggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 324
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 22216 可變輕鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 324
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtaa aagtattagt tcctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatgaa gcctcctcct tgcacagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag gacaacagtt acccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 325
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15489 VH FR1

<400> 325

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
20 25

<210> 326
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15489 VH FR2

<400> 326

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 327
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15489 VH FR3

<400> 327

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 328
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15489 VH FR4

<400> 328

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 329
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15489 VL FR1

<400> 329

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 330
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15489 VL FR2

<400> 330

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 331
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15489 VL FR3

<400> 331

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 332
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15489 VL FR4

<400> 332

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 333
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15489 可變重鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 333
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctatagta gtgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagtt ctgtgaccgc cgcagacacg gcggtgtact actgcgccag aggctctgga 300

cagtatgcag ctcctgatta tggaatggac gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 334
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15489 可變輕鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 334
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataaa gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag gacaatagct tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 335
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20516 VH FR1

<400> 335

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
20 25

<210> 336
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20516 VH FR2

<400> 336

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 337
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20516 VH FR3

<400> 337

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 338
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20516 VH FR4

<400> 338

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 339
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20516 VL FR1

<400> 339

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 340
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20516 VL FR2

<400> 340

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 341
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20516 VL FR3

<400> 341

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 342
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20516 VL FR4

<400> 342

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 343
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20516 可變重鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 343
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcatt agttactact gggggtggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattcta gtgggagcac ctcgtacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagtt ctgtgaccgc cgcagacacg gcggtgtact actgcgccag aggctctgga 300

ctgtatgcag ctcctgatta tggacttgac gtatggggtc agggaacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 344
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20516 可變輕鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 344
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataaa gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag gacaatagct tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 345
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15472 VH FR1

<400> 345

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
20 25

<210> 346
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15472 VH FR2

<400> 346

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
1 5 10

<210> 347
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15472 VH FR3

<400> 347

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 348
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15472 VH FR4

<400> 348

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 349
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15472 VL FR1

<400> 349

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 350
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15472 VL FR2

<400> 350

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 351
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15472 VL FR3

<400> 351

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 352
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15472 VL FR4

<400> 352

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 353
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15472 可變重鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 353
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaacc attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggtgcc 300

ggacactacg acctcgtcgg acgatactgg ggacagggta cattggtcac cgtctcctca 360

<210> 354
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15472 可變輕鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 354
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa ctatacagtc tccctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 355
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15503 VH FR1

<400> 355

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
20 25

<210> 356
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15503 VH FR2

<400> 356

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
1 5 10

<210> 357
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15503 VH FR3

<400> 357

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 358
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15503 VH FR4

<400> 358

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 359
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15503 VL FR1

<400> 359

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 360
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15503 VL FR2

<400> 360

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 361
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15503 VL FR3

<400> 361

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 362
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15503 VL FR4

<400> 362

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 363
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15503 可變重鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 363
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagtggga 300

ttcagagcat taaactactg gggacagggt acaactgtca ccgtctcctc a 351

<210> 364
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15503 可變輕鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 364
gacatccagt tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca ggatattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcaaccagtt accctccttg gacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 365
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15495 VH FR1

<400> 365

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
20 25

<210> 366
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15495 VH FR2

<400> 366

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 367
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15495 VH FR3

<400> 367

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 368
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15495 VH FR4

<400> 368

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 369
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15495 VL FR1

<400> 369

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 370
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15495 VL FR2

<400> 370

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 371
<211> 32

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15495 VL FR3

<400> 371

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 372
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15495 VL FR4

<400> 372

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 373
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15495 可變重鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 373
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc aagacagcaa 300

tacgacggta gacgatactt cggcctatgg gggagaggta ccttggtcac cgtctcctca 360

<210> 374
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15495 可變輕鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 374
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatagc gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gtcaacgtct ggcctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 375
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15478 VH FR1

<400> 375

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
20 25

<210> 376
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15478 VH FR2

<400> 376

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 377
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15478 VH FR3

<400> 377

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 378
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15478 VH FR4

<400> 378

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 379
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15478 VL FR1

<400> 379

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 380
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15478 VL FR2

<400> 380

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 381
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15478 VL FR3

<400> 381

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 382
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15478 VL FR4

<400> 382

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 383
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15478 可變重鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 383
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggtggg 300

ccttggtttg atccatgggg acagggtaca ttggtcaccg tctcctca 348

<210> 384
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15478 可變輕鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 384
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataaa gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag tacaatagct accctccttt cacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 385
<211> 26

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15441 VH FR1

<400> 385

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
20 25

<210> 386
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15441 VH FR2

<400> 386

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
1 5 10

<210> 387
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15441 VH FR3

<400> 387

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 388
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15441 VH FR4

<400> 388

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 389
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15441 VL FR1

<400> 389

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 390
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15441 VL FR2

<400> 390

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 391
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15441 VL FR3

<400> 391

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 392
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15441 VL FR4

<400> 392

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 393
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15441 可變重鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 393
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatcctac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caagccttct 300

ttggcaacaa tgttagcctt cgatatctgg ggtcagggta caatggtcac cgtctcctca 360

<210> 394
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 15441 可變輕鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 394
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag tccaaaagtt accctaggac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 395
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20496 VH FR1

<400> 395

Gln Leu 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
20 25

<210> 396
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20496 VH FR2

<400> 396

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 397
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20496 VH FR3

<400> 397

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 398
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20496 VH FR4

<400> 398

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Ile Val Ser Ser
1 5 10

<210> 399
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20496 VL FR1

<400> 399

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 400
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20496 VL FR2

<400> 400

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 401
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20496 VL FR3

<400> 401

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 402
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20496 VL FR4

<400> 402

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 403
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20496 可變重鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 403
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtgttt actactggag ttggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggtt ggagtggatt gggagtatcc tggtgagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagct 300

gtatccttct tagacgtatg gggtcagggt acaatggtca tcgtctcctc a 351

<210> 404
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20496 可變輕鏈編碼聚核苷酸序列

<400> 404
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agctacgacc ccccttggac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 405
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 405

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 406
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人

<400> 406
cggaccgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 407
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 407

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 408
<211> 990
<212> DNA
<213> 智人

<400> 408
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gggtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 409
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> B7-H4-huIgG1

<400> 409

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Leu Phe Trp Ser Ile Ile Ser Ile Ile
1 5 10 15

Ile Ile Leu Ala Gly Ala Ile Ala Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
20 25 30

Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile
35 40 45

Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu
50 55 60

Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val Leu Gly Leu Val
65 70 75 80

```
His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met
                85                  90                  95

Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn
            100                 105                 110

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
        115                 120                 125

Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
    130                 135                 140

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Val Asn Val Asp Tyr Asn
145                 150                 155                 160

Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln
                165                 170                 175

Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser
            180                 185                 190

Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met
        195                 200                 205

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser
    210                 215                 220

Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val
225                 230                 235                 240

Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser
                245                 250                 255

Lys Ala Ser Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
            260                 265                 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
        275                 280                 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
    290                 295                 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305                 310                 315                 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
                325                 330                 335
```

```
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
            340                 345                 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
        355                 360                 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
    370                 375                 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385                 390                 395                 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
                405                 410                 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
            420                 425                 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
        435                 440                 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
    450                 455                 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465                 470                 475                 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                485                 490
```

<210> 410
<211> 385
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> B7-H4 IgV-huIgG1

<400> 410

```
Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Leu Phe Trp Ser Ile Ile Ser Ile Ile
1               5                   10                  15

Ile Ile Leu Ala Gly Ala Ile Ala Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
            20                  25                  30

Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile
        35                  40                  45
```

```
Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu
    50                  55                  60

Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val Leu Gly Leu Val
65                  70                  75                  80

His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met
                85                  90                  95

Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn
            100                 105                 110

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
        115                 120                 125

Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
    130                 135                 140

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
145                 150                 155                 160

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
                165                 170                 175

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
            180                 185                 190

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
        195                 200                 205

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
    210                 215                 220

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
225                 230                 235                 240

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
                245                 250                 255

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
            260                 265                 270

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
        275                 280                 285
```

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
290 295 300

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
305 310 315 320

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
325 330 335

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
340 345 350

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
355 360 365

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
370 375 380

Lys
385

<210> 411
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR 抗體

<400> 411

Ser Gly Ser Val Phe Ser Ile Asp Ala Met
1 5 10

<210> 412
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR 抗體

<400> 412

Leu Ser Gly Ile Ser Ser Ala Lys
1 5

<210> 413
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> GITR 抗體

<400> 413

Tyr Ala Asp Val Ser Thr Gly Trp Gly Arg Asp Ala His Gly Tyr Trp
1 5 10 15

<210> 414
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR 抗體

<400> 414

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Phe Ser Ile Asp
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Val Leu Ser Gly Ile Ser Ser Ala Lys Tyr Ala Ala Ser Ala Pro
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
85 90 95

Ala Asp Val Ser Thr Gly Trp Gly Arg Asp Ala His Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
115

<210> 415
<211> 479
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR 抗體

<400> 415

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Phe Ser Ile Asp
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Val Leu Ser Gly Ile Ser Ser Ala Lys Tyr Ala Ala Ser Ala Pro
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
85 90 95

Ala Asp Val Ser Thr Gly Trp Gly Arg Asp Ala His Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Phe Ser Ile Asp Ala
145 150 155 160

Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala
165 170 175

Val Leu Ser Gly Ile Ser Ser Ala Lys Tyr Ala Ala Ser Ala Pro Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Ala
210 215 220

Asp Val Ser Thr Gly Trp Gly Arg Asp Ala His Gly Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His
245 250 255

```
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
            260                 265                 270

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
        275                 280                 285

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
    290                 295                 300

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
305                 310                 315                 320

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
                325                 330                 335

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
            340                 345                 350

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
        355                 360                 365

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
    370                 375                 380

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
385                 390                 395                 400

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
                405                 410                 415

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
            420                 425                 430

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
        435                 440                 445

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
    450                 455                 460

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465                 470                 475
```

<210> 416
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> GITR 抗體

<400> 416

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
1 5 10

<210> 417
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR 抗體

<400> 417

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
1 5

<210> 418
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR 抗體

<400> 418

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
1 5 10

<210> 419
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR 抗體

<400> 419

Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 420
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR 抗體

<400> 420

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 421
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR 抗體

<400> 421

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 422
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR 抗體

<400> 422

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 423
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR 抗體

<400> 423

Gly Gly Gly Gly
1

<210> 424
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR 抗體

<400> 424

Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 425
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR 抗體

<400> 425

Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 426
<211> 208
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD80

<400> 426

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 427
<211> 440
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD80

<400> 427

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

```
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
            180                 185                 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
        195                 200                 205

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
    210                 215                 220

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225                 230                 235                 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
                245                 250                 255

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
            260                 265                 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
        275                 280                 285

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
    290                 295                 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
305                 310                 315                 320

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
                325                 330                 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
            340                 345                 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
        355                 360                 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
    370                 375                 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385                 390                 395                 400

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
                405                 410                 415
```

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 428
<211> 440
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD80

<400> 428

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

```
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
            180                 185                 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
        195                 200                 205

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
    210                 215                 220

Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225                 230                 235                 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
                245                 250                 255

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
            260                 265                 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
        275                 280                 285

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
    290                 295                 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
305                 310                 315                 320

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
                325                 330                 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
            340                 345                 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
        355                 360                 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
    370                 375                 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385                 390                 395                 400

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
                405                 410                 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
            420                 425                 430
```

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 429
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD80

<400> 429

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 430
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD80

<400> 430

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn
85 90 95

Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 431
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> GITR Antibody

<400> 431

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn Tyr Met Ile
1 5 10

<210> 432
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD80

<400> 432

Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 433
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> CD80

<400> 433

Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 434
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD80

<400> 434

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Asn Tyr Met Asn
1 5 10 15

<210> 435
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD80

<400> 435

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 436
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD80

<400> 436

His Leu Ser Asn Glu Asp Leu Ser Thr
1 5

<210> 437
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD80

<400> 437

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

```
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
            20                  25                  30

Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
        115                 120                 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
    130                 135                 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
        195                 200                 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
    210                 215                 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
```

```
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 438
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD80

<400> 438

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
            20                  25                  30

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
        35                  40                  45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
    50                  55                  60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65                  70                  75                  80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn
                85                  90                  95

Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105                 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
        115                 120                 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                 150                 155                 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
            180                 185                 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
        195                 200                 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 439
<211> 268
<212> PRT
<213> 智人

<400> 439

```
Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1               5                  10                  15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
            20                  25                  30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
    50                  55                  60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65                  70                  75                  80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
                85                  90                  95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
            100                 105                 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
        115                 120                 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
    130                 135                 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser
145                 150                 155                 160

Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys Ser Arg Ala Ala
                165                 170                 175

Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro Leu Lys Glu Asp
            180                 185                 190

Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly Glu Leu Asp Phe
        195                 200                 205

Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro Cys Val Pro Glu
    210                 215                 220

Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly Met Gly Thr Ser
225                 230                 235                 240

Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg Ser Ala Gln Pro
```

245 250 255

Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
260 265

<210> 440
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD-1 重鏈可變區

<400> 440

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 441
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD-1 重鏈恆定區

<400> 441

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

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> 442
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD-1 輕鏈可變區

<400> 442

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 443
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD-1 輕鏈恆定區

<400> 443

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 444
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD-1 重鏈 FR1

<400> 444

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 445
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD-1 重鏈 CDR1

<400> 445

Asn Ser Gly Met His

1 5

<210> 446
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD-1 重鏈 FR2

<400> 446

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 447
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD-1 重鏈 CDR2

<400> 447

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 448
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD-1 重鏈 FR3

<400> 448

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25 30

<210> 449
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD-1 重鏈 CDR3

<400> 449

Asn Asp Asp Tyr
1

<210> 450
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD-1 重鏈 FR4

<400> 450

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 451
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD-1 輕鏈 FR1

<400> 451

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 452
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD-1 輕鏈 CDR1

<400> 452

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 453
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD-1 輕鏈 FR2

<400> 453

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 454
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD-1 輕鏈 CDR2

<400> 454

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 455
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD-1 輕鏈 FR3

<400> 455

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 456
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD-1 輕鏈 CDR3

<400> 456

Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr
1 5

<210> 457
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD-1 輕鏈 FR4

<400> 457

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 458
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502 VH CDR1

<400> 458

Gly Ser Ile Lys Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 459
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502 VH CDR2

<400> 459

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 460
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502 VH CDR3

<400> 460

Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Gln Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 461
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502 VL CDR1

<400> 461

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 462
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502 VL CDR2

<400> 462

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 463
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502 VL CDR3

<400> 463

Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 464
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502 可變重鏈

<400> 464

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Lys Ser Gly
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 465
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502 VH FR1

<400> 465

Gln Leu 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
20 25

<210> 466
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502 VH FR2

<400> 466

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 467
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502 VH FR3

<400> 467

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 468
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502 VH FR4

<400> 468

```
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1               5                   10
```

<210> 469
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 20502 全長重鏈

<400> 469

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Lys Ser Gly
            20                  25                  30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
```

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys
450

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種特異性結合至人類B7-H4之經分離抗體或其抗原結合片段，其包含選自由以下組成之群的重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR) 1、VH CDR2、VH CDR3以及輕鏈可變區(VL) CDR1、VL CDR2及VL CDR3序列：

(a) 對應地，SEQ ID NO:95-100；

(b) 對應地，SEQ ID NO:105-110；及

(c) 對應地，SEQ ID NO:115-120。

【請求項2】一種特異性結合至人類B7-H4之經分離抗體或其抗原結合片段，其包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區及輕鏈可變區包含以下胺基酸序列：

(a) 對應地，SEQ ID NO:101及102；

(b) 對應地，SEQ ID NO:111及112；或

(c) 對應地，SEQ ID NO:121及122。

【請求項3】如申請專利範圍第2項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段進一步包含重鏈恆定區及輕鏈恆定區，其中該重鏈恆定區係人類$IgG_1$重鏈恆定區，且其中該輕鏈恆定區係人類IgGκ輕鏈恆定區。

【請求項4】如申請專利範圍第1項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含重鏈及輕鏈，該重鏈及輕鏈包含以下胺基酸序列：

(a) 對應地，SEQ ID NO:103及104；

(b) 對應地，SEQ ID NO:113及114；或

(c) 對應地，SEQ ID NO:123及124。

【請求項5】一種特異性結合至人類B7-H4之經分離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含抗體的VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及VL CDR3，該抗體包含SEQ ID NO:101之VH序列和SEQ ID NO:102之VL序列、SEQ ID NO:111之VH序列和SEQ ID NO:112之VL序列、或SEQ ID NO:121之VH序列和SEQ ID NO:122之VL序列。

【請求項6】如申請專利範圍第1項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段係人類抗體或其抗原結合片段。

【請求項7】如申請專利範圍第1項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段係鼠類、人類化或嵌合抗體或其抗原結合片段。

【請求項8】如申請專利範圍第1項至第5項中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段結合至人類B7-H4之IgV結構域。

【請求項9】如申請專利範圍第1項至第5項中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段係無岩藻醣基化的。

【請求項10】如申請專利範圍第1項至第5項中任一項之抗體或其抗原結合片段，其係全長抗體。

【請求項11】如申請專利範圍第1項至第5項中任一項之抗體或其抗原結合片段，其係抗原結合片段。

【請求項12】如申請專利範圍第11項之抗體或其抗原

結合片段，其中該抗原結合片段包含Fab、Fab'、$F(ab')_2$、單鏈Fv (scFv)、二硫鍵連接之Fv、V-NAR結構域、IgNar、內抗體、IgGΔCH2、微型抗體、$F(ab')_3$、四功能抗體、三功能抗體、雙功能抗體、單結構域抗體、DVD-Ig、Fcab、$mAb^2$、$(scFv)_2$或scFv-Fc。

【請求項13】如申請專利範圍第1項至第5項中任一項之抗體或其抗原結合片段，其進一步包含可偵測標記。

【請求項14】如申請專利範圍第1項至第5項中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段偶聯至毒素。

【請求項15】如申請專利範圍第14項之抗體或其抗原結合片段，其中該毒素係細胞抑制性或細胞毒性。

【請求項16】如申請專利範圍第15項之抗體或其抗原結合片段，其中該毒素係細胞毒性。

【請求項17】一種經分離聚核苷酸，其包含(i)編碼如申請專利範圍第1項至第16項中任一項之抗體或其抗原結合片段之重鏈可變區或重鏈的第一核酸分子和(ii)編碼如申請專利範圍第1項至第16項中任一項之抗體或其抗原結合片段之輕鏈可變區或輕鏈的第二核酸分子。

【請求項18】一種經分離載體，其包含如申請專利範圍第17項之聚核苷酸。

【請求項19】一種宿主細胞，其包含如申請專利範圍第17項之聚核苷酸、如申請專利範圍第18項之載體、或包含聚核苷酸的第一載體及包含聚核苷酸的第二載體，該第

一載體所包含之聚核苷酸包含如申請專利範圍第17項所述之第一核酸分子且該第二載體所包含之聚核苷酸包含如申請專利範圍第17項所述之第二核酸分子。

【請求項20】如申請專利範圍第19項之宿主細胞，其中該宿主細胞缺乏功能性α-1,6-岩藻醣基轉移酶基因(FUT8)。

【請求項21】一種產生結合至人類B7-H4之抗體或其抗原結合片段的方法，其包括培養如申請專利範圍第19項或第20項之宿主細胞，由此表現該核酸分子並產生該抗體或其抗原結合片段。

【請求項22】一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第1項至第5項中任一項之抗體或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項23】一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第14項之抗體或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項24】一種醫藥組成物，其包含(i)如申請專利範圍第1項至第5項中任一項之抗體或其抗原結合片段，及(ii)醫藥學上可接受之賦形劑，其中該醫藥組成物中至少95%之該等抗體或其抗原結合片段係無岩藻醣基化的。

【請求項25】如申請專利範圍第24項之醫藥組成物，其中在該醫藥組成物中未偵測到岩藻醣基化。

【請求項26】如申請專利範圍第24項之醫藥組成物，其中該抗體或其抗原結合片段偶聯至毒素。

【請求項27】一種如申請專利範圍第1項至第16項中任一項之經分離抗體或其抗原結合片段或如申請專利範圍第22項至第26項中任一項之醫藥組成物於製造藥物之用途，該藥物係用於誘導受試者體內之T細胞增殖。

【請求項28】一種如申請專利範圍第1項至第16項中任一項之經分離抗體或其抗原結合片段或如申請專利範圍第22項至第26項中任一項之醫藥組成物於製造藥物之用途，該藥物係用於誘導受試者體內之CD4+ T細胞增殖。

【請求項29】一種如申請專利範圍第1項至第16項中任一項之經分離抗體或其抗原結合片段或如申請專利範圍第22項至第26項中任一項之醫藥組成物於製造藥物之用途，該藥物係用於誘導受試者體內之CD8+ T細胞增殖。

【請求項30】一種如申請專利範圍第1項至第16項中任一項之經分離抗體或其抗原結合片段或如申請專利範圍第22項至第26項中任一項之醫藥組成物於製造藥物之用途，該藥物係用於誘導受試者體內之干擾素γ產生。

【請求項31】一種如申請專利範圍第1項至第16項中任一項之經分離抗體或其抗原結合片段或如申請專利範圍第22項至第26項中任一項之醫藥組成物於製造藥物之用途，該藥物係用於殺滅受試者體內之表現B7-H4之細胞。

【請求項32】一種如申請專利範圍第1項至第16項中任一項之經分離抗體或其抗原結合片段或如申請專利範圍第22項至第26項中任一項之醫藥組成物於製造藥物之用途，該藥物係用於耗盡表現B7-H4之細胞。

【請求項33】如申請專利範圍第27項至第32項中任一項之用途，其進一步包括使該T細胞、該CD4+ T細胞、該CD8+ T細胞、該細胞或該細胞群與抗PD-1抗體或其抗原結合片段接觸。

【請求項34】如申請專利範圍第33項之用途，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係納武單抗或派姆單抗。

【請求項35】如申請專利範圍第27項至第32項中任一項之用途，其進一步包括使該T細胞、該CD4+ T細胞、該CD8+ T細胞、該細胞或該細胞群與抗PD-L1抗體或其抗原結合片段接觸。

【請求項36】一種如申請專利範圍第1項至第16項中任一項之經分離抗體或其抗原結合片段或如申請專利範圍第22項至第26項中任一項之醫藥組成物於製造藥物之用途，該藥物係用於治療受試者之B7-H4表現性癌症。

【請求項37】如申請專利範圍第36項之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：乳癌、導管癌、子宮內膜癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、胰臟癌、甲狀腺癌、腎癌及膀胱癌。

【請求項38】如申請專利範圍第36項之用途，其中該受試者係人類。

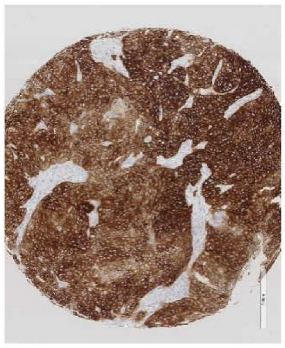
【請求項39】如申請專利範圍第36項至第38項中任一項之用途，其中該藥物係與抗PD-1抗體或其抗原結合片段組合使用。

【請求項40】如申請專利範圍第39項之用途，其中該

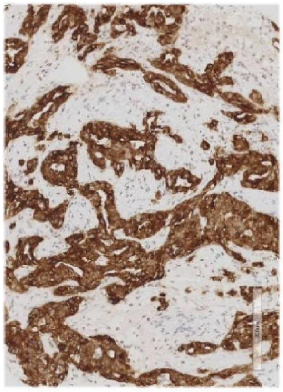
抗PD-1抗體或其抗原結合片段係納武單抗或派姆單抗。

【請求項41】一種套組，其包含如申請專利範圍第1項至第16項中任一項之經分離抗體或其抗原結合片段或如申請專利範圍第22項至第26項中任一項之醫藥組成物；以及a)偵測試劑、b) B7-H4抗原、c)反映批准使用或銷售用於人類投藥之通知，或d)其組合。

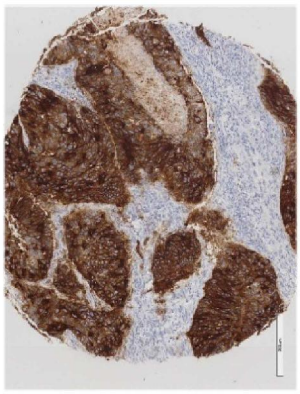
# 【發明圖式】



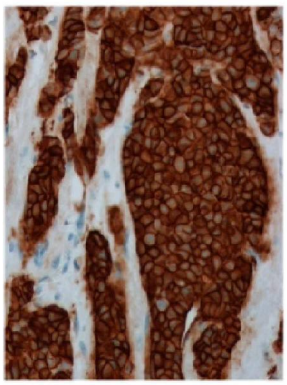
卵巢癌



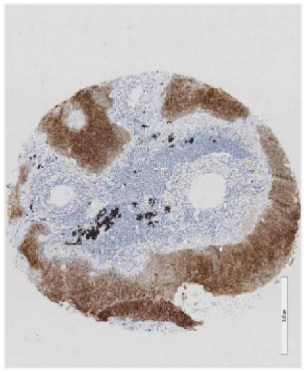
三陰性乳癌



子宮內膜癌



伺襲性導管癌



非小細胞肺癌

圖 1A

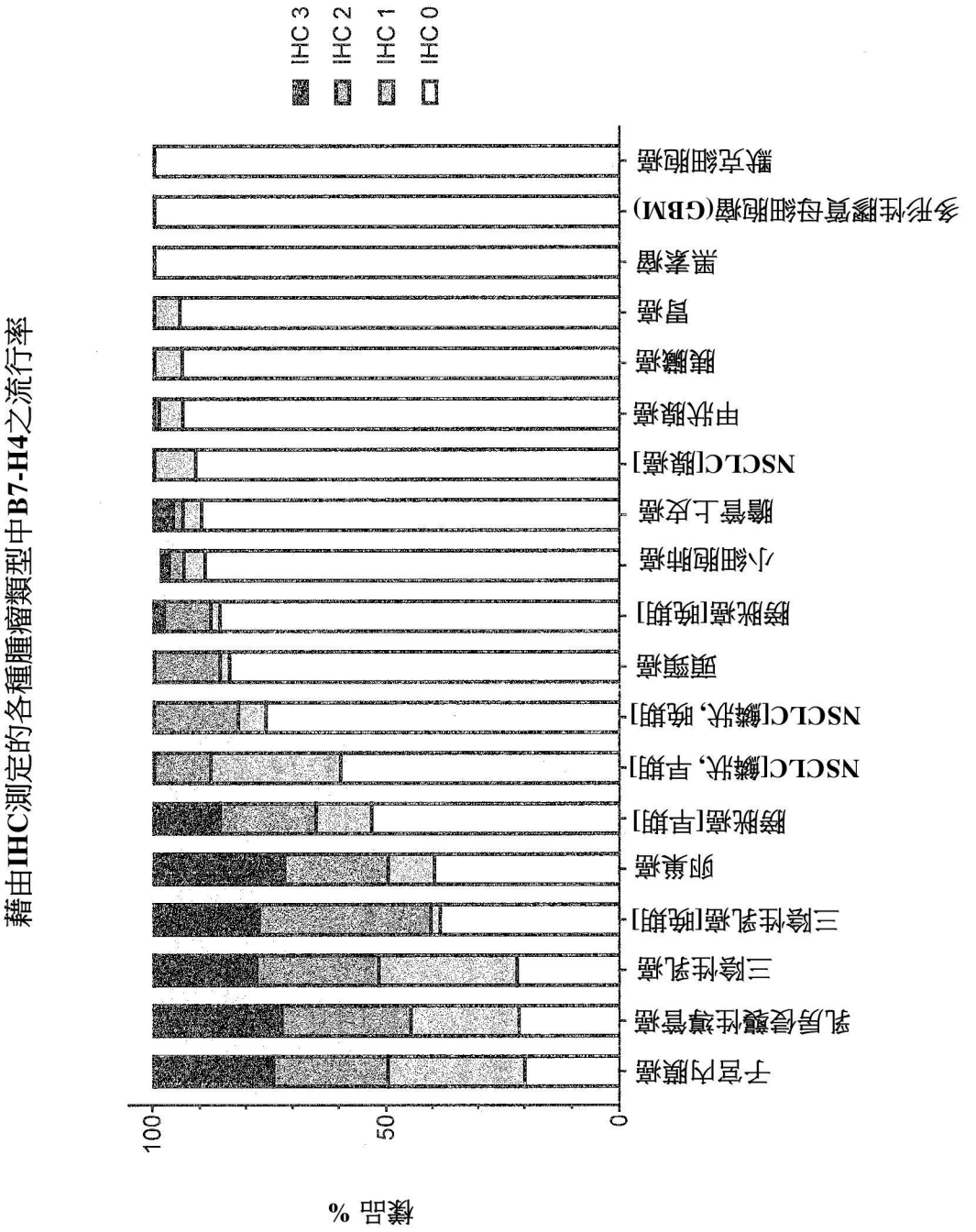

藉由IHC測定的各種腫瘤類型中B7-H4之流行率
IHC 3
IHC 2
IHC 1
IHC 0
樣品 %
100
50
0
子宮內膜癌
乳房侵襲性導管癌
三陰性乳癌
三陰性乳癌[晚期]
卵巢癌
膀胱癌[早期]
NSCLC[鱗狀, 早期]
NSCLC[鱗狀, 晚期]
頭頸癌
膀胱癌[晚期]
小細胞肺癌
膽管上皮癌
NSCLC[腺癌]
甲狀腺癌
胰臟癌
胃癌
黑素瘤
多形性膠質母細胞瘤(GBM)
默克細胞癌

圖 1B

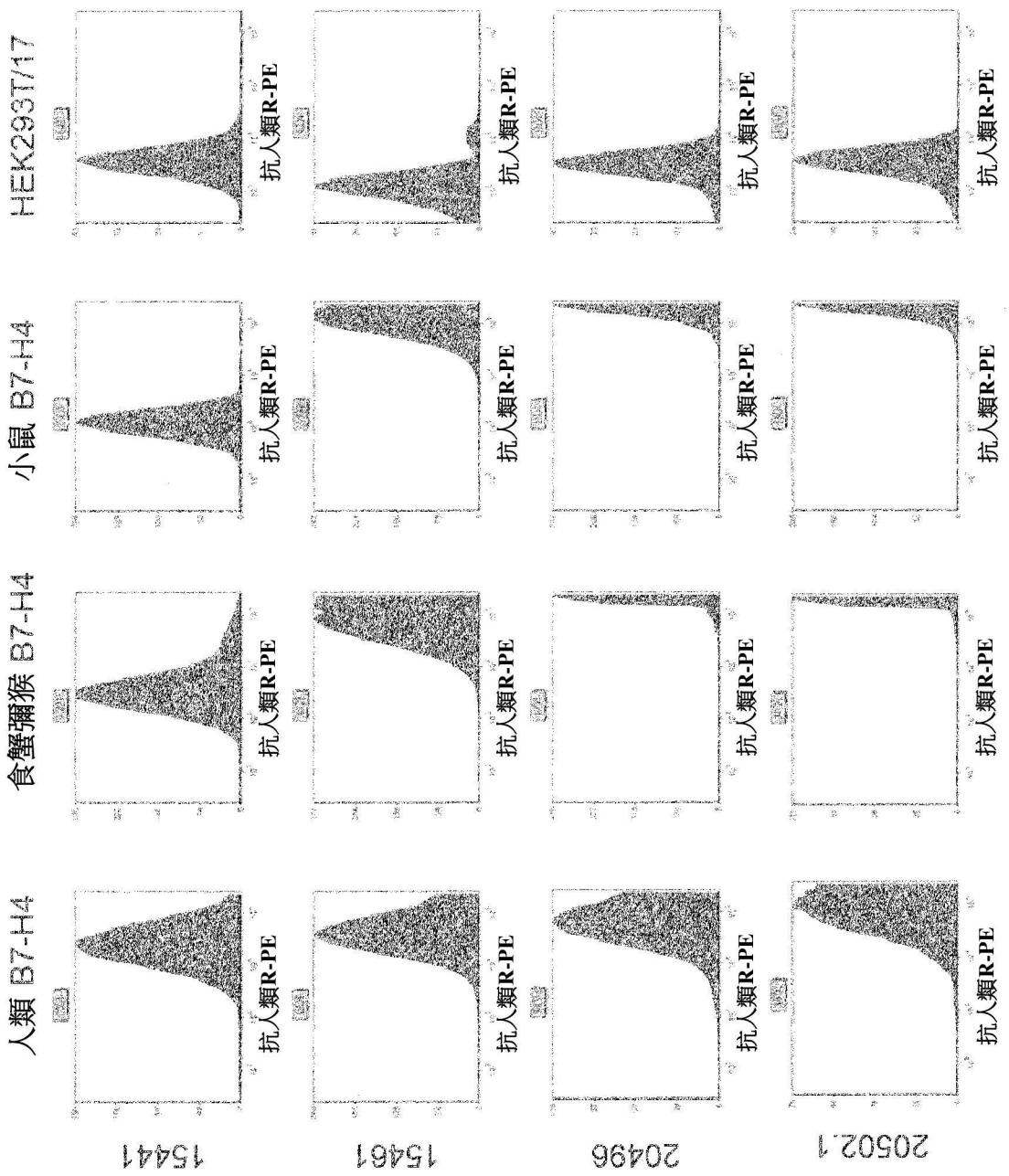

人類 B7-H4
食蟹獼猴 B7-H4
小鼠 B7-H4
HEK293T/17
15441
15461
20496
20502.1
抗人類R-PE

圖 2A

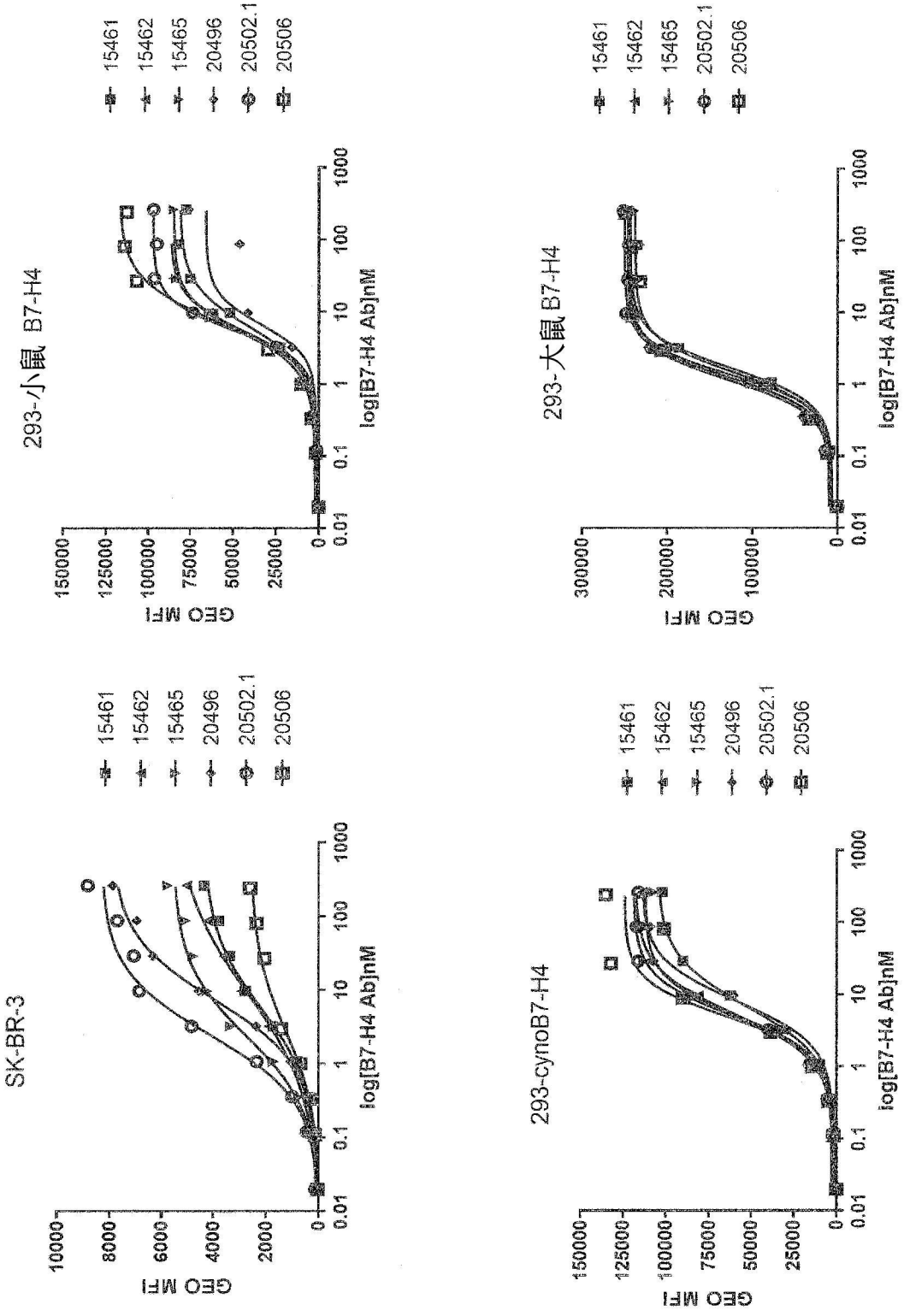

293-小鼠 B7-H4
293-大鼠 B7-H4
SK-BR-3
293-cynoB7-H4
GEO MFI
log[B7-H4 Ab]nM
15461
15462
15465
20496
20502.1
20506

圖 2B

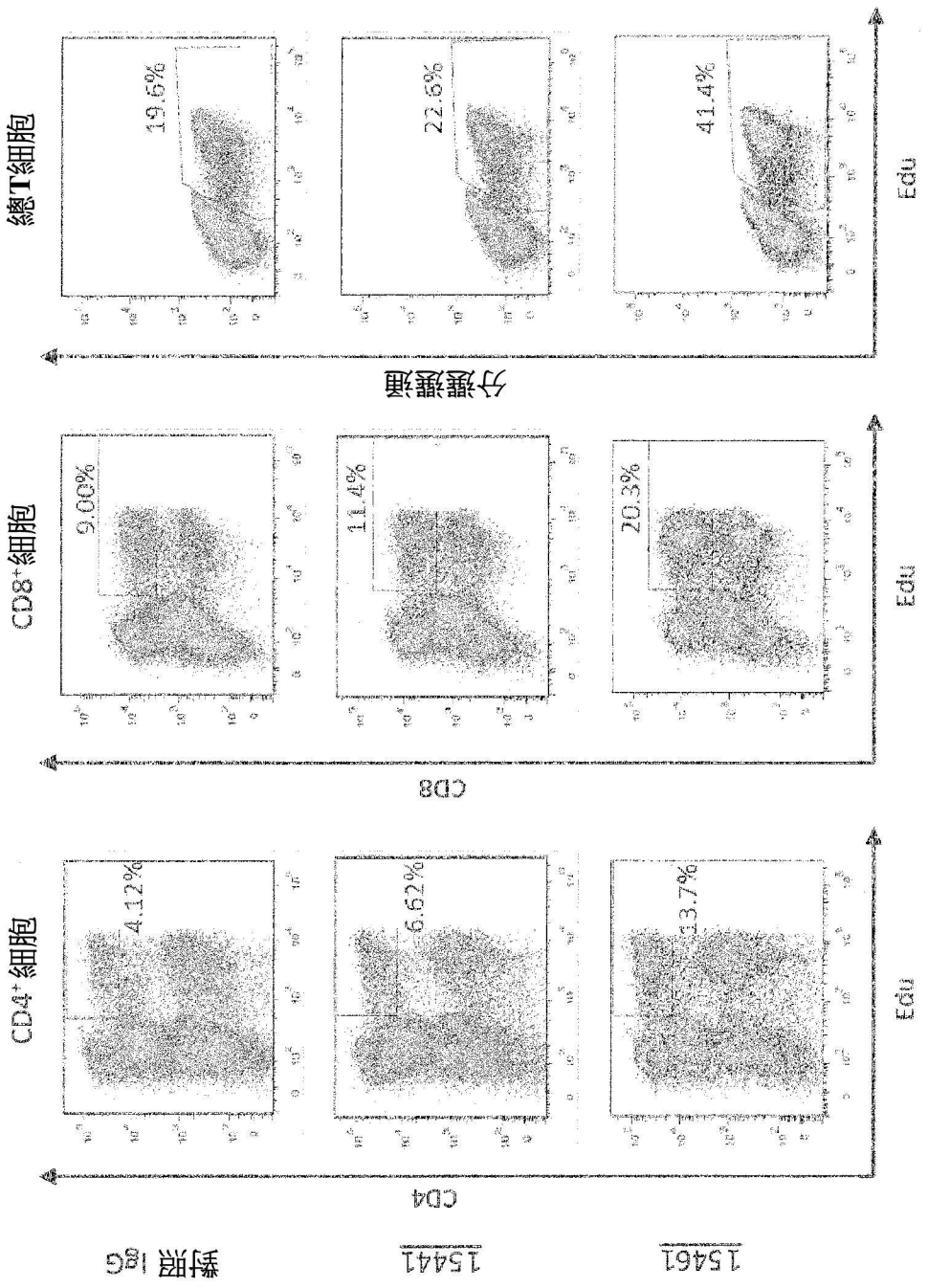

對照 IgG
15441
15461
CD4
CD4+細胞
4.12%
6.62%
3.7%
CD8
CD8+細胞
9.08%
11.4%
20.3%
分選選通
總T細胞
19.6%
22.6%
41.4%
EdU

圖 3A

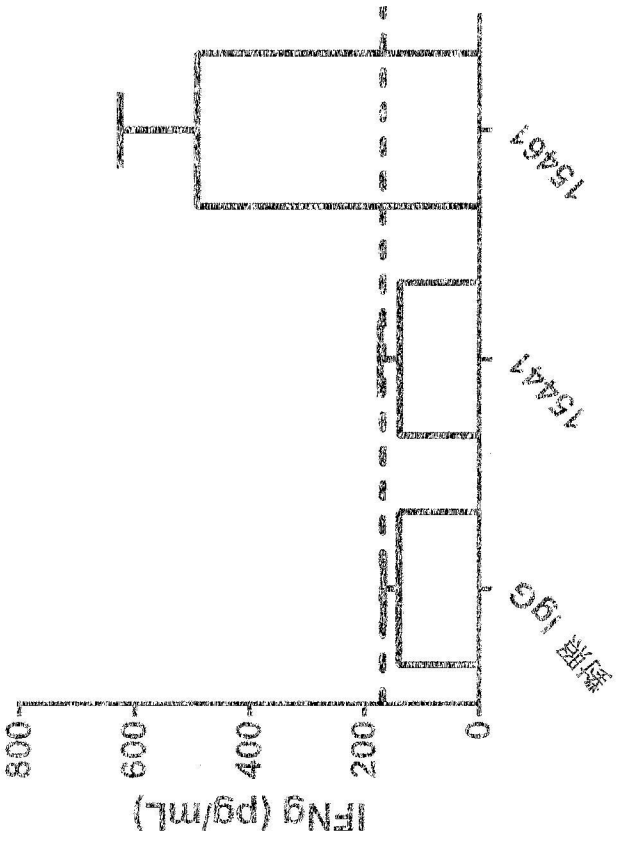



圖 3B

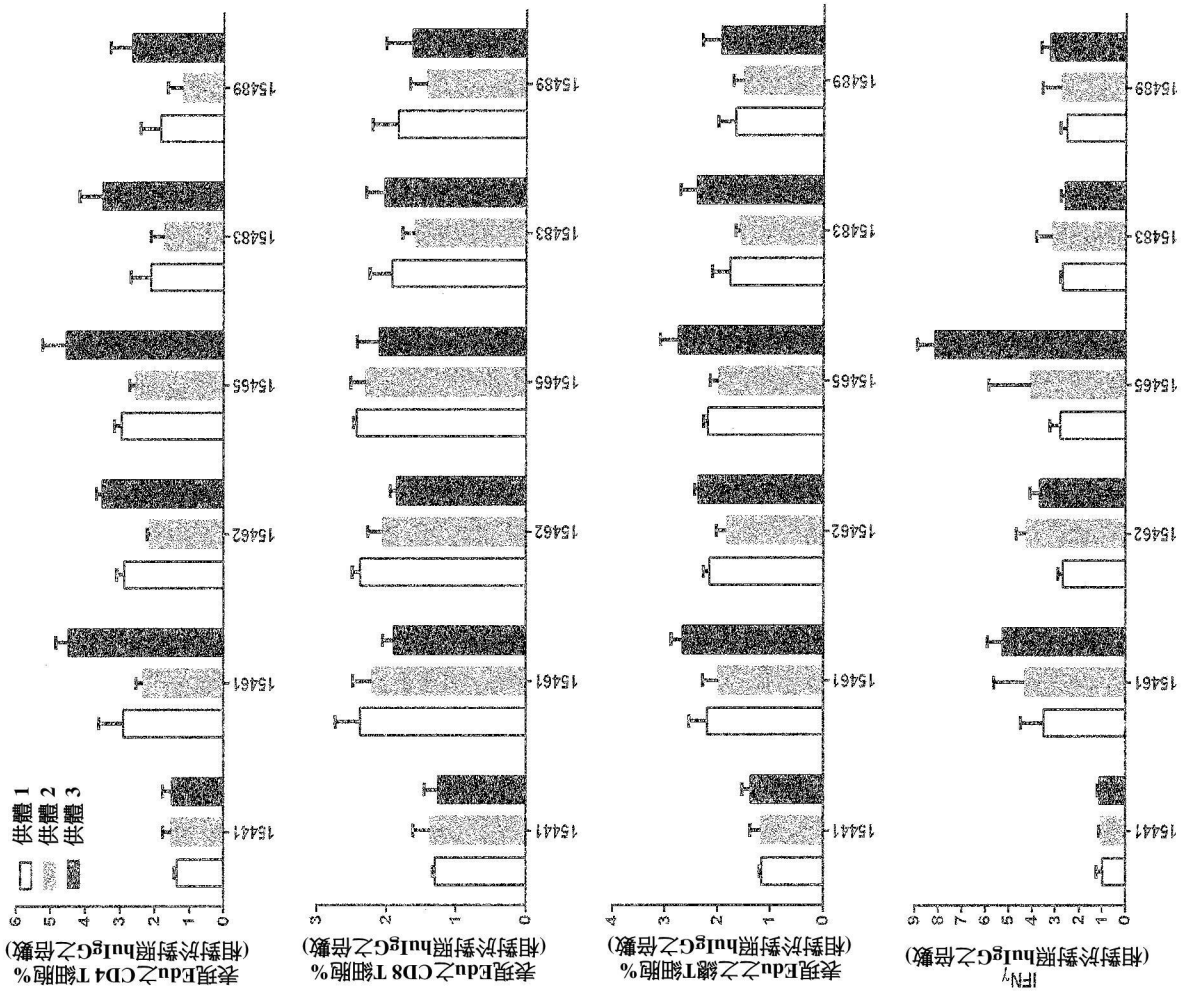

IFNγ
(相對於對照huIgG之倍數)
表現Edu之總T細胞%
(相對於對照huIgG之倍數)
表現Edu之CD8 T細胞%
(相對於對照huIgG之倍數)
表現Edu之CD4 T細胞%
(相對於對照huIgG之倍數)
供體 1
供體 2
供體 3
15441
15461
15462
15465
15483
15489

圖 3C

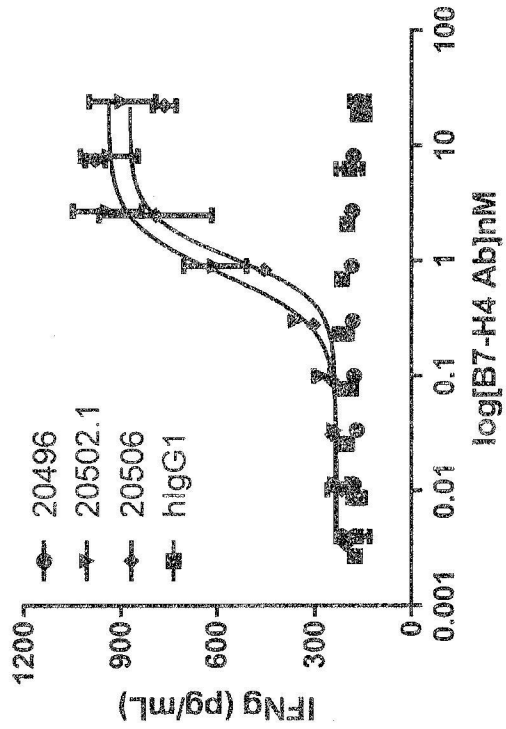

IFNg (pg/mL)
1200
900
600
300
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
log[B7-H4 Ab]nM
20496
20502.1
20506
hIgG1

圖 3D

圖 4A

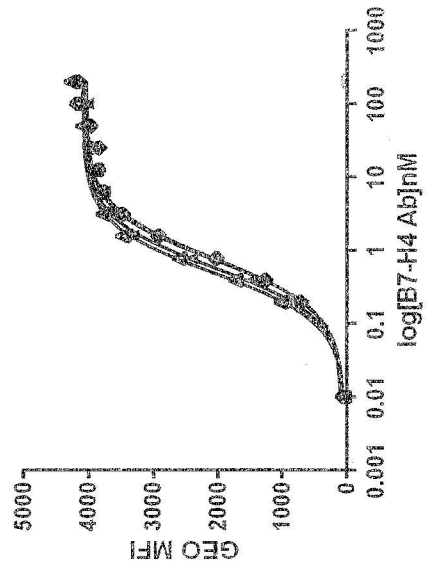



圖 4B

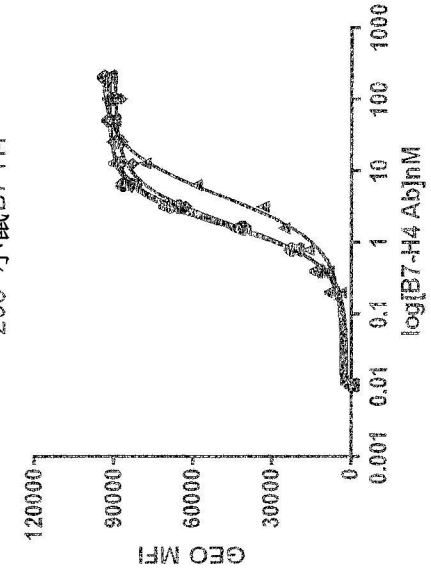



圖 4C




圖 4D

圖 5A

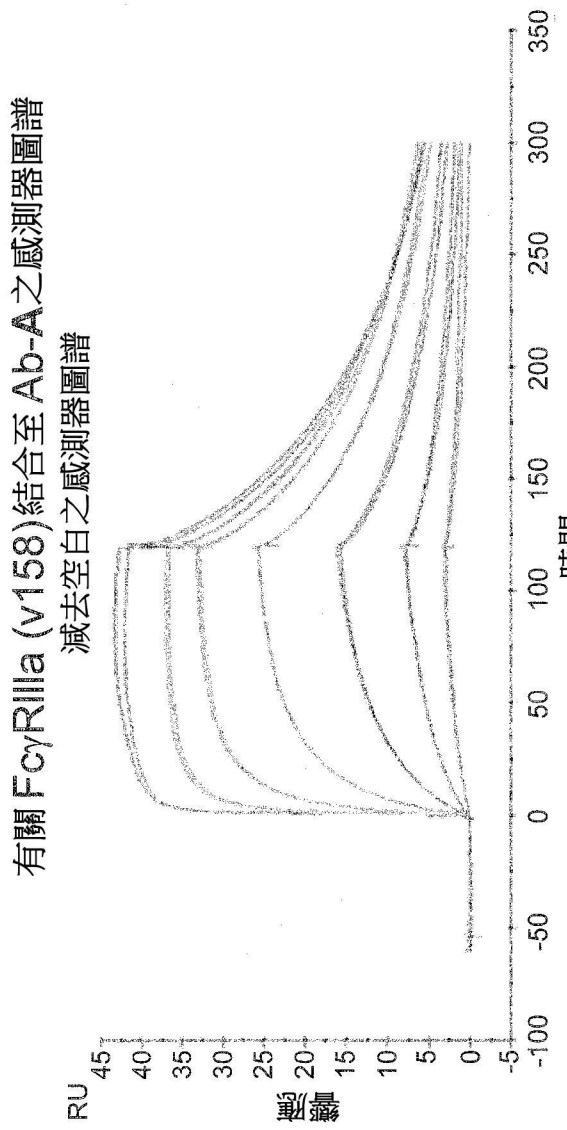
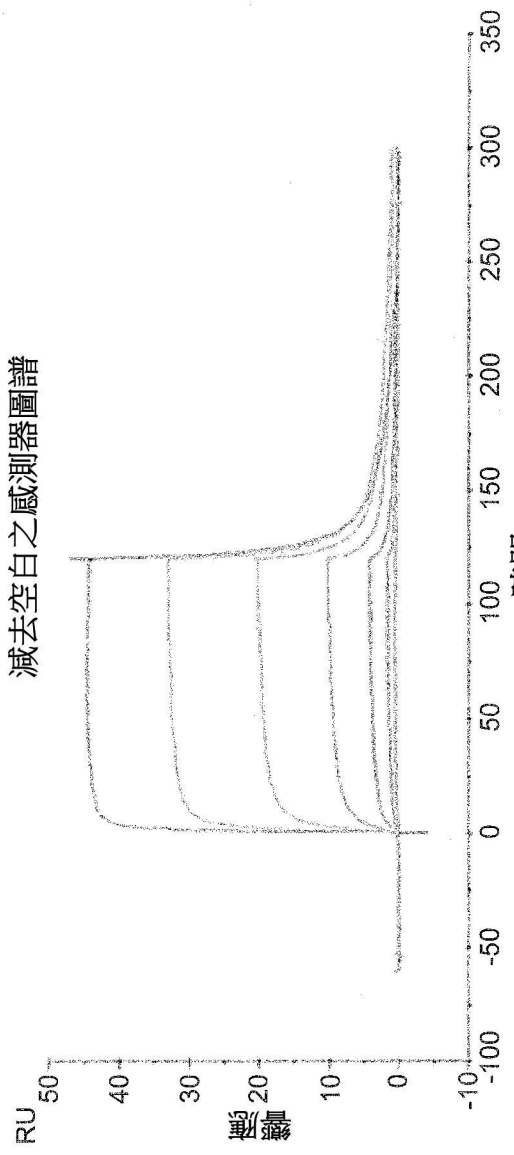

有關FcγRIIIa (v158)結合至 Ab-A之感測器圖譜
減去空白之感測器圖譜
RU
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
-5
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
350
時間
響應

圖 5B


有關FcγRIIIa (v158)結合至 Ab-F之感測器圖譜
減去空白之感測器圖譜
RU
50
40
30
20
10
0
-10
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
350
時間
響應

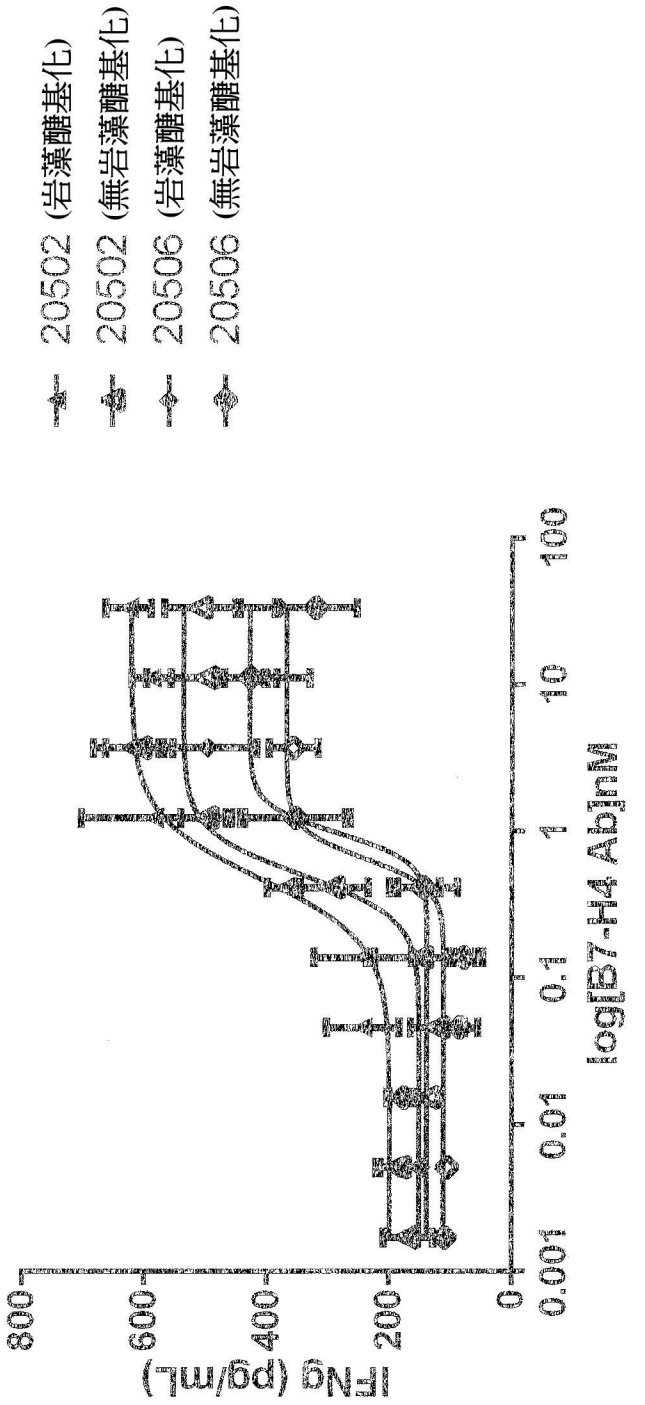

20502 (岩藻醣基化)
20502 (無岩藻醣基化)
20506 (岩藻醣基化)
20506 (無岩藻醣基化)
IFNg (pg/mL)
800
600
400
200
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
ogB7-4Ab1nM

圖 6A

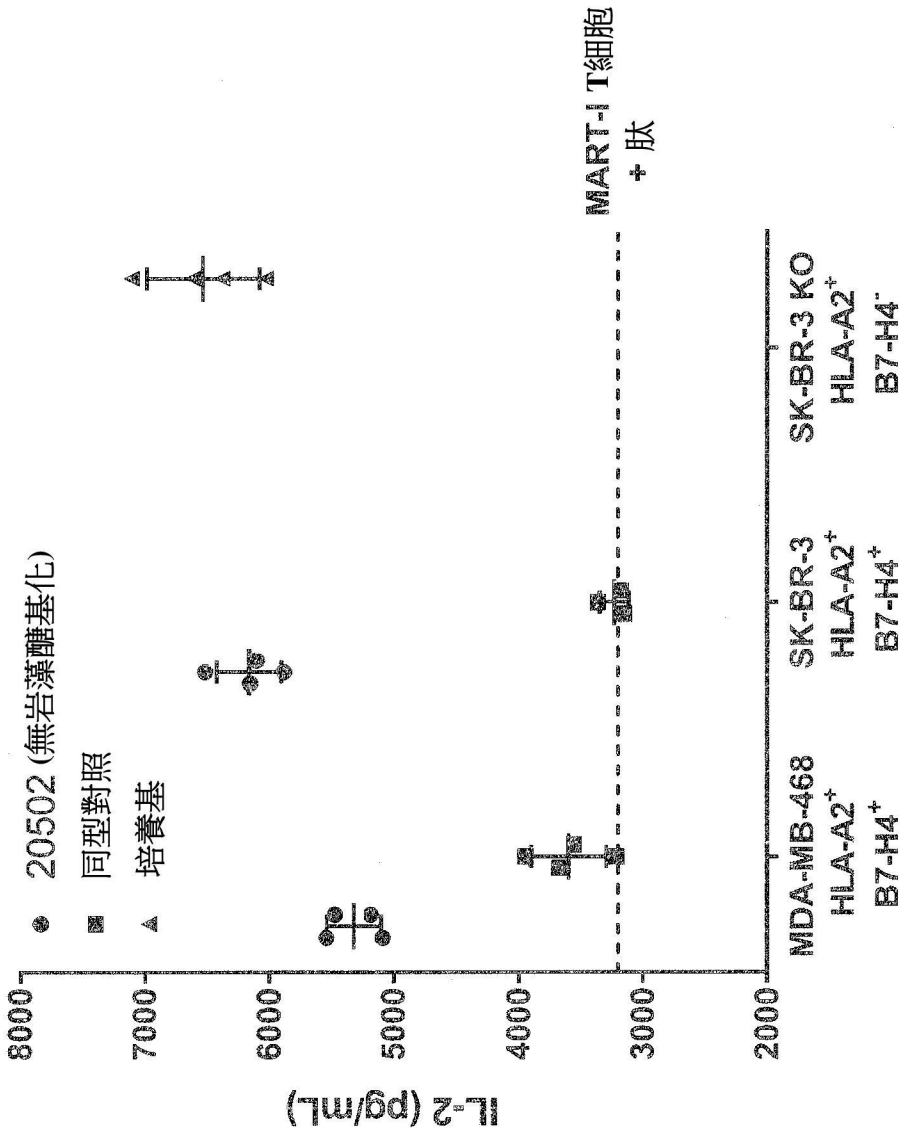
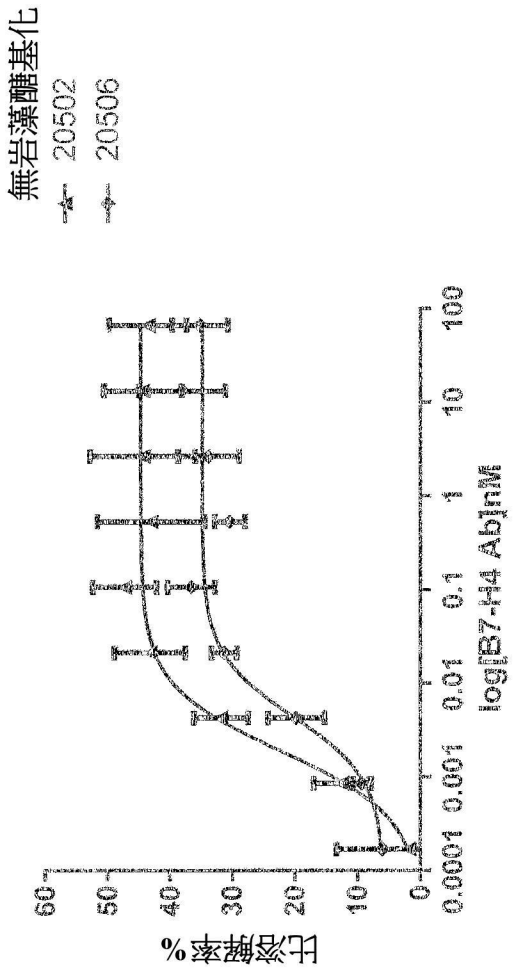

20502 (無岩藻醣基化)
同型對照
培養基
MART-1 T細胞
+ 肽
IL-2 (pg/mL)
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
MDA-MB-468
HLA-A2+
B7-H4+
SK-BR-3
HLA-A2+
B7-H4+
SK-BR-3 KO
HLA-A2+
B7-H4-

圖 6B


無岩藻糖基化
20502
20506
比溶解率%
60
50
40
30
20
10
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
logB7-H4 Ab1nM

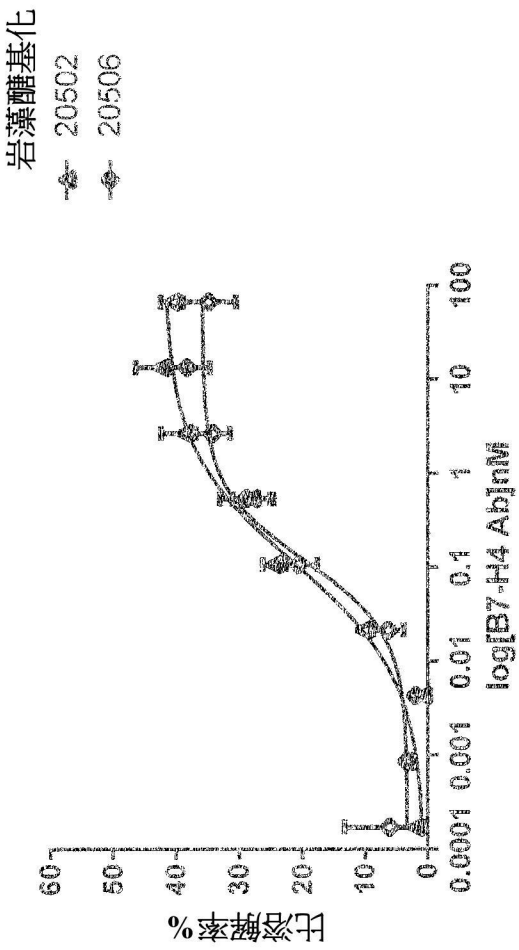
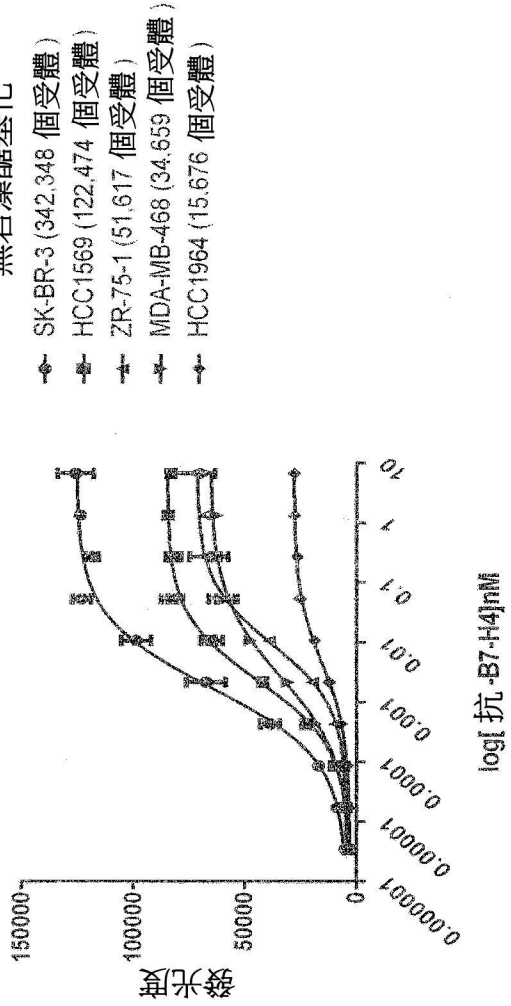

岩藻糖基化
20502
20506
比溶解率%
60
50
40
30
20
10
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
logB7-H4 Ab1nM

圖 7


無岩藻醣基化
SK-BR-3 (342,348 個受體)
HCC1569 (122,474 個受體)
ZR-75-1 (51,617 個受體)
MDA-MB-468 (34,659 個受體)
HCC1964 (15,676 個受體)
發光度
150000
100000
50000
0
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
0.00001
0.000001
log[ 抗 -B7-H4]nM

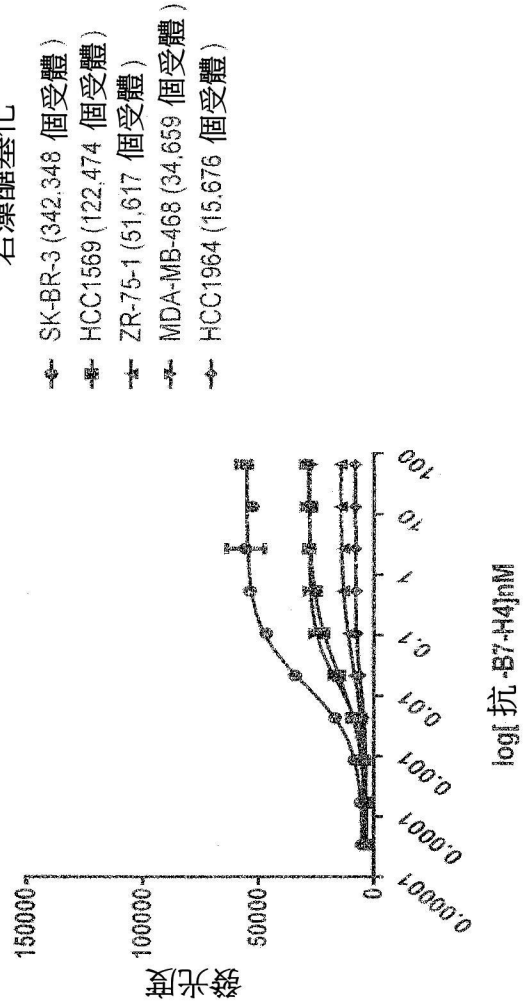

岩藻醣基化
SK-BR-3 (342,348 個受體)
HCC1569 (122,474 個受體)
ZR-75-1 (51,617 個受體)
MDA-MB-468 (34,659 個受體)
HCC1964 (15,676 個受體)
發光度
150000
100000
50000
0
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
0.00001
log[ 抗 -B7-H4]nM

圖 8

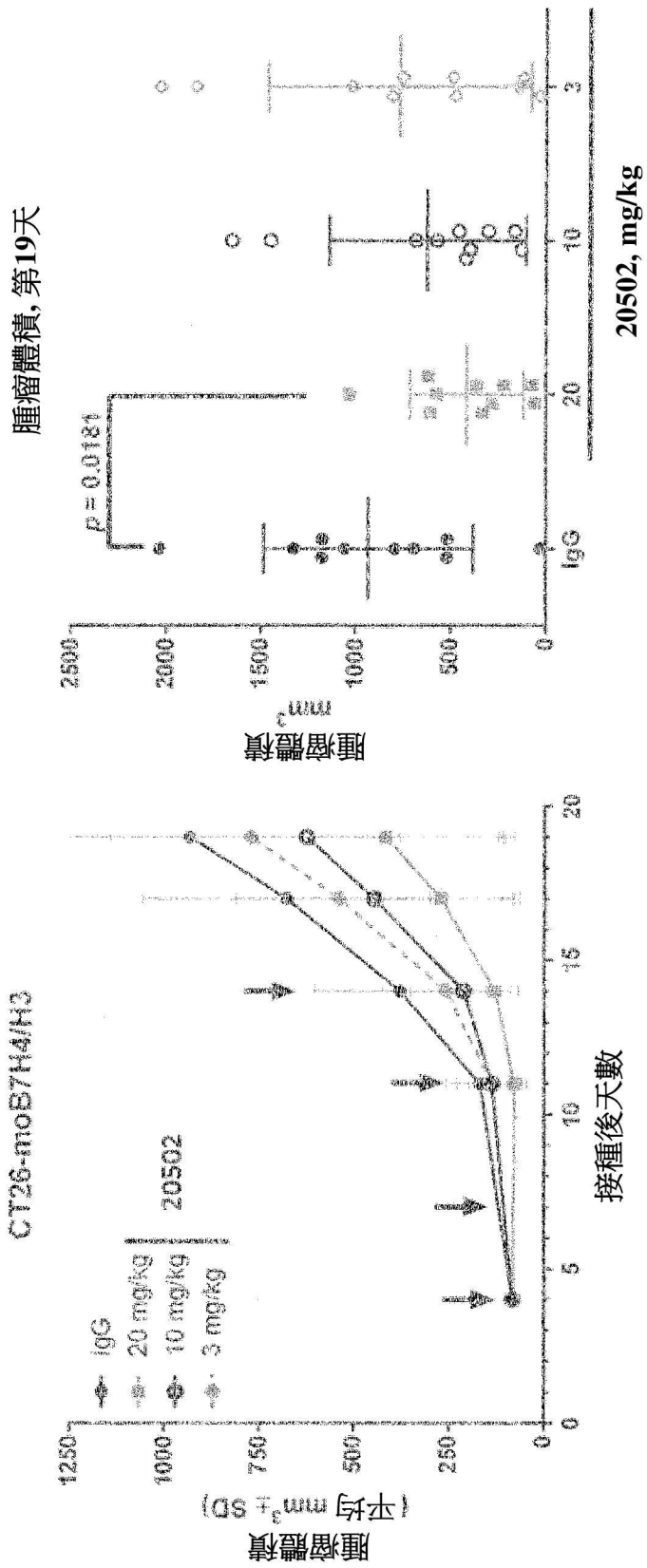

腫瘤體積, 第19天
腫瘤體積
mm³
2500
2000
1500
1000
500
0
p = 0.0181
IgG
20
10
3
20502, mg/kg
CT26-moB7H4/H3
20502
IgG
20 mg/kg
10 mg/kg
3 mg/kg
腫瘤體積
(平均 mm³ ± SD)
1250
1000
750
500
250
0
5
10
15
20
接種後天數

圖 9A

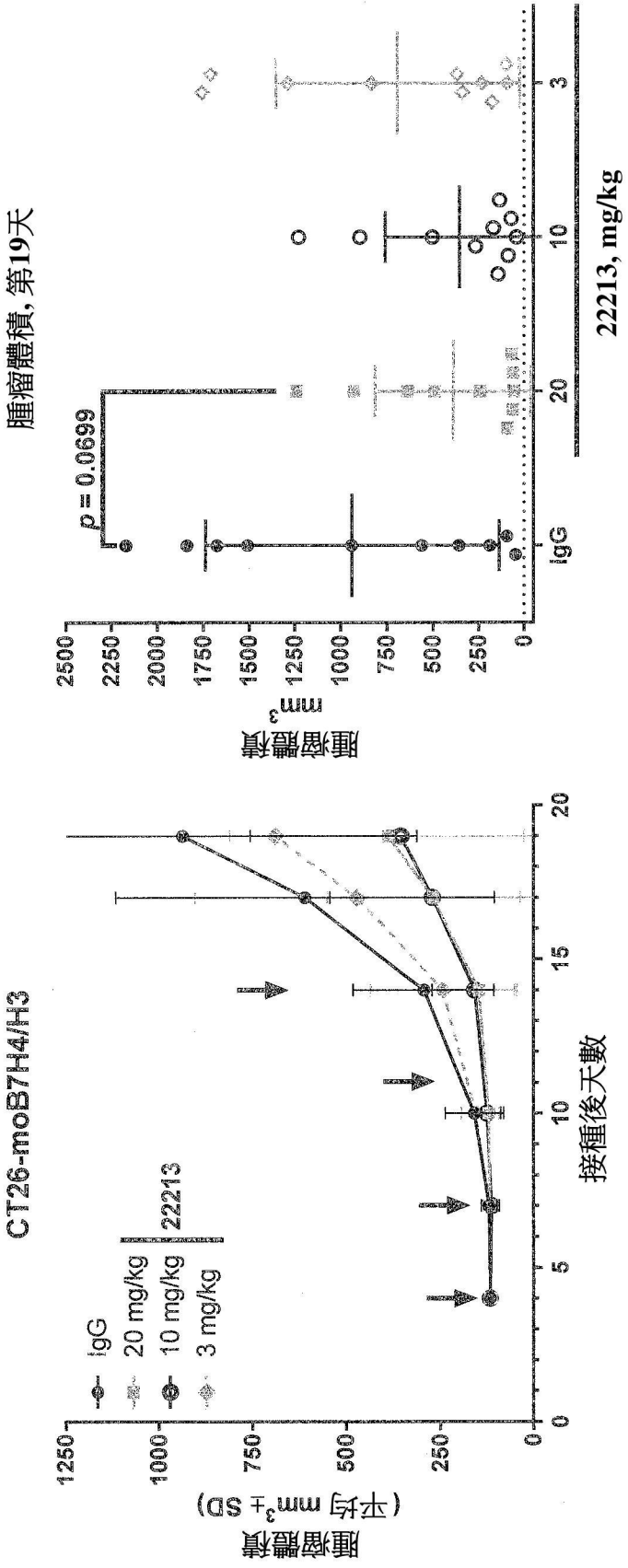

腫瘤體積, 第19天
腫瘤體積
mm³
p = 0.0699
IgG
22213, mg/kg
CT26-moB7H4/H3
IgG
20 mg/kg
10 mg/kg
3 mg/kg
22213
腫瘤體積
(平均 mm³ ± SD)
接種後天數

圖 9B

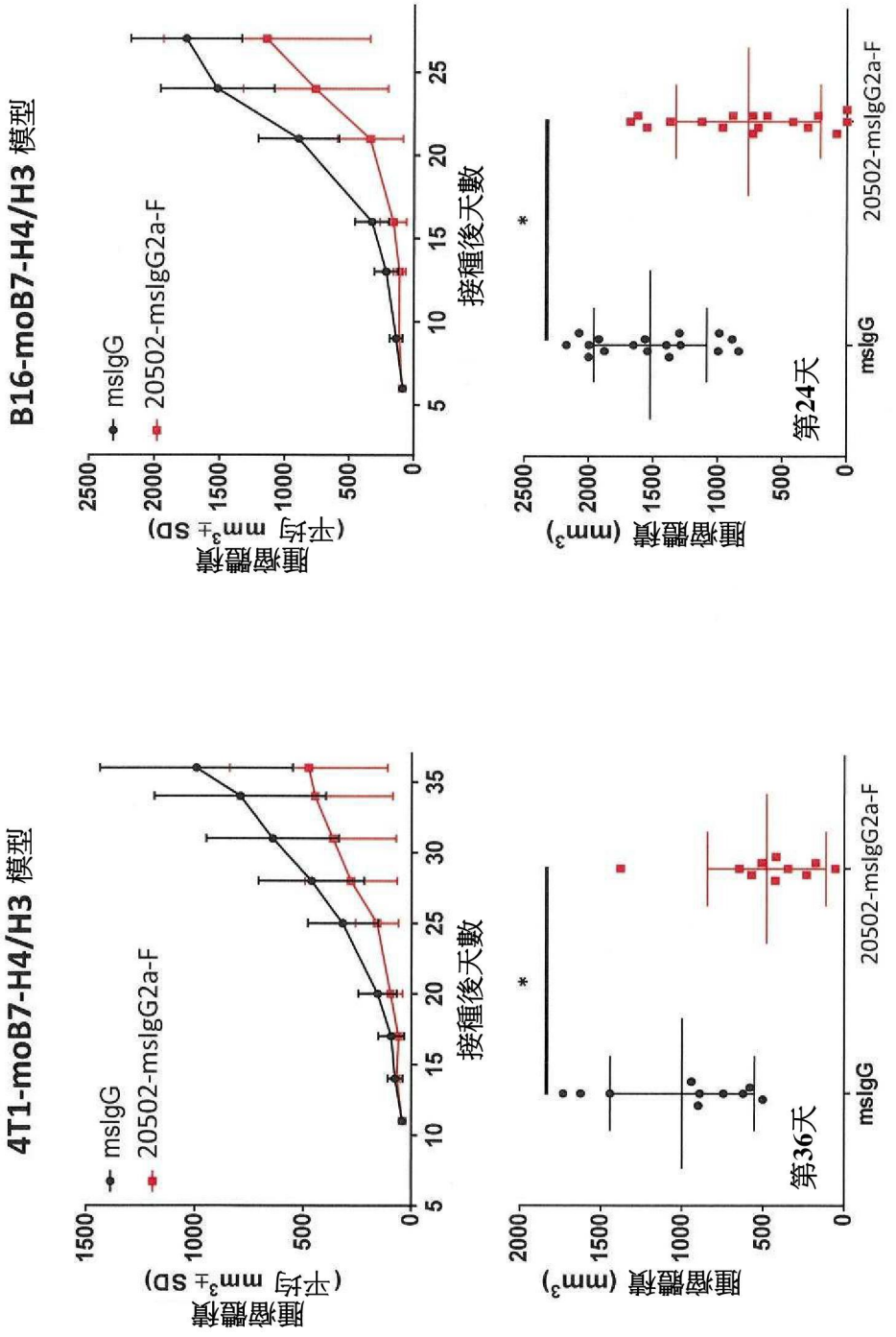

4T1-moB7-H4/H3 模型
B16-moB7-H4/H3 模型
mslgG
20502-mslgG2a-F
腫瘤體積
(平均 mm³± SD)
接種後天數
腫瘤體積 (mm³)
第36天
第24天
*
mslgG
20502-mslgG2a-F

圖 10

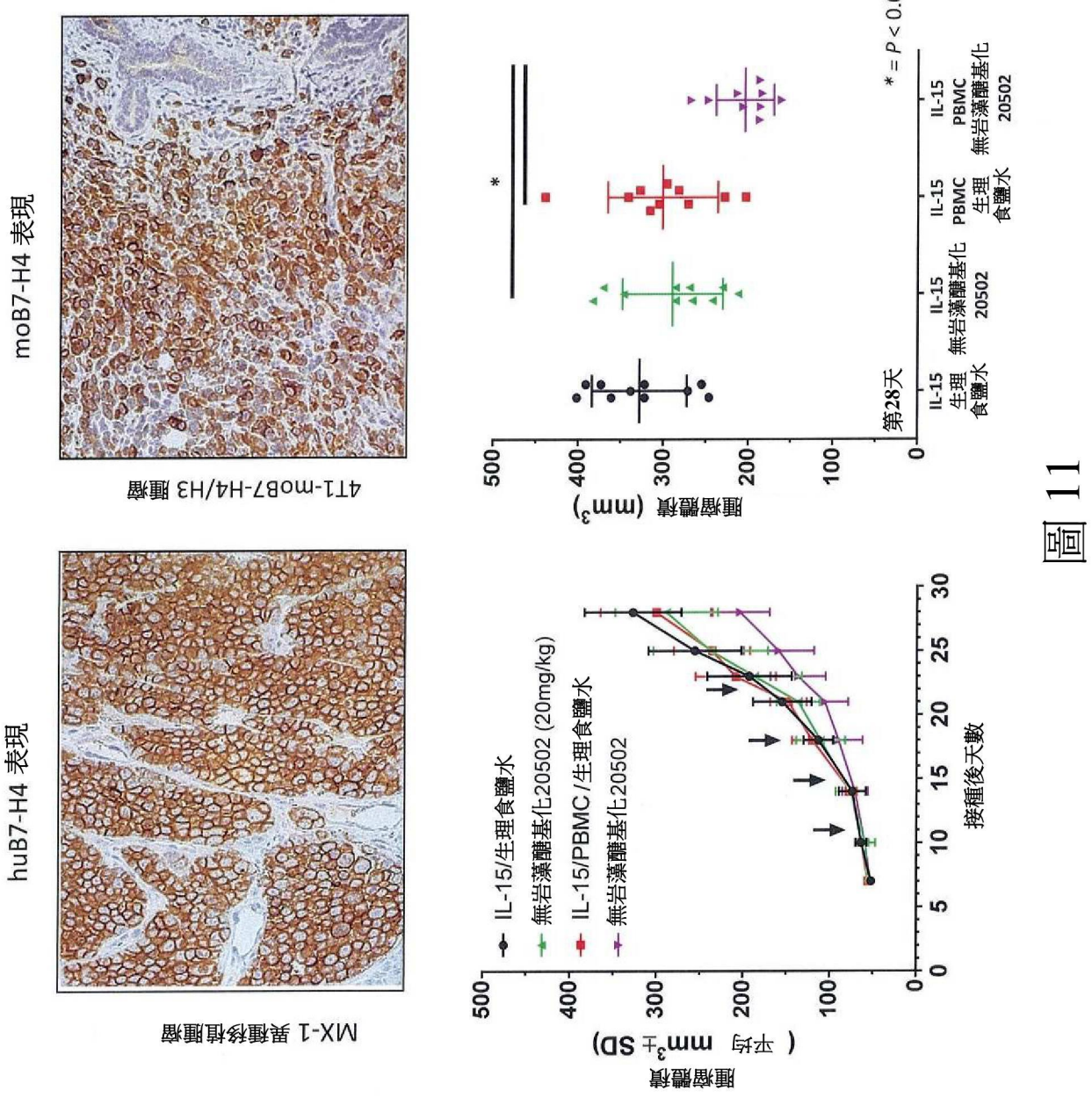

huB7-H4 表現
MX-1 異種移植腫瘤
moB7-H4 表現
4T1-moB7-H4/H3 腫瘤
腫瘤體積 (mm³)
第28天
IL-15 生理食鹽水
IL-15 無岩藻醣基化 20502
IL-15 PBMC 生理食鹽水
IL-15 PBMC 無岩藻醣基化 20502
* = P < 0.05
腫瘤體積 (平均 mm³ ± SD)
接種後天數
IL-15/生理食鹽水
無岩藻醣基化20502 (20mg/kg)
IL-15/PBMC/生理食鹽水
無岩藻醣基化20502

圖 11

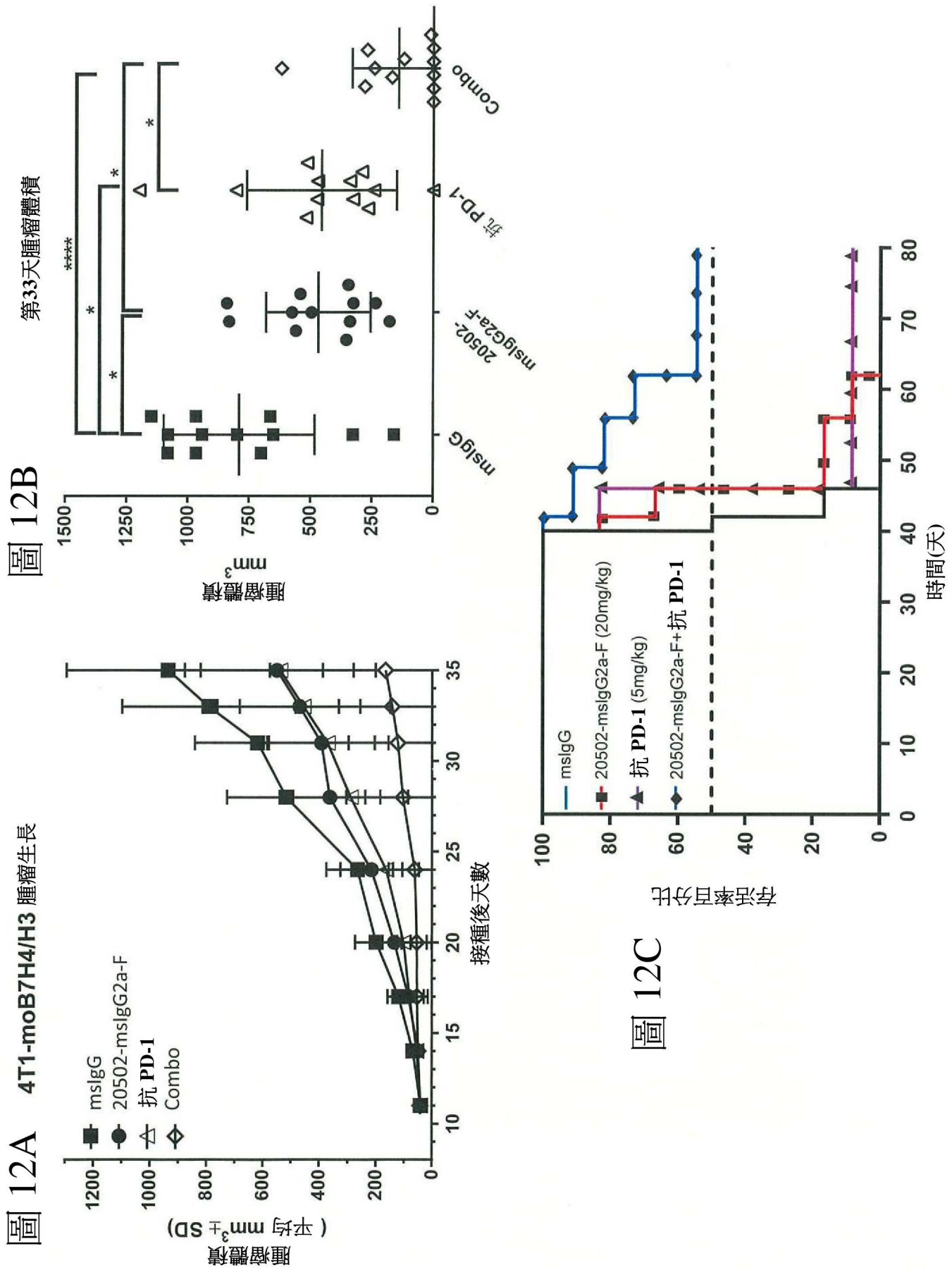


圖 12A
4T1-moB7H4/H3 腫瘤生長
腫瘤體積
( 平均 mm³± SD)
接種後天數
mslgG
20502-mslgG2a-F
抗 PD-1
Combo
圖 12B
第33天腫瘤體積
腫瘤體積
mm³
mslgG
20502-mslgG2a-F
抗 PD-1
Combo
圖 12C
存活率百分比
時間(天)
mslgG
20502-mslgG2a-F (20mg/kg)
抗 PD-1 (5mg/kg)
20502-mslgG2a-F+抗 PD-1

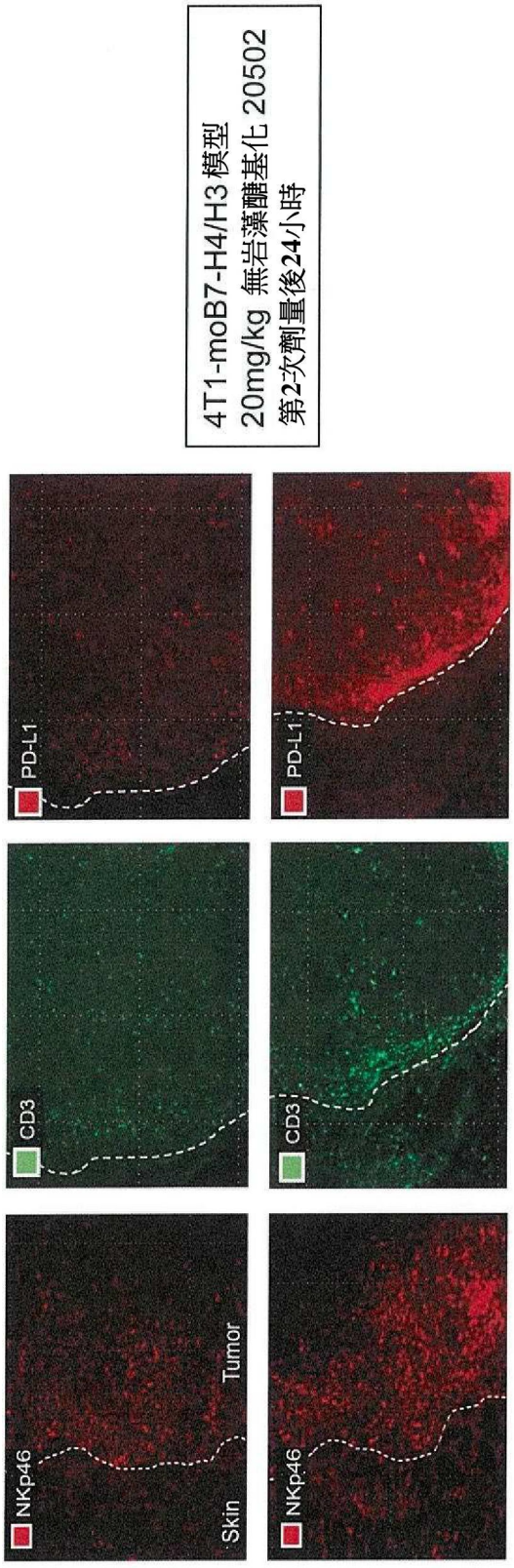

4T1-moB7-H4/H3 模型
20mg/kg 無岩藻醣基化 20502
第2次劑量後24小時
PD-L1
CD3
NKp46
Tumor
Skin
hulgG1
無岩藻醣基化
20502

圖 13

圖 14A

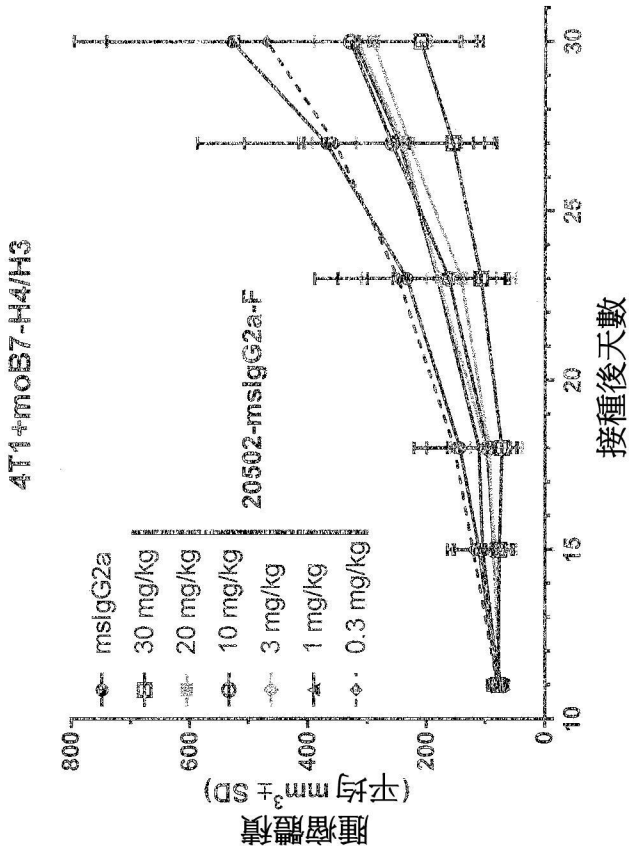

471+mo537-H4/H3
20502-msIgG2a-F
msIgG2a
30 mg/kg
20 mg/kg
10 mg/kg
3 mg/kg
1 mg/kg
0.3 mg/kg
腫瘤體積
(平均 mm³ ± SD)
接種後天數

圖 14B

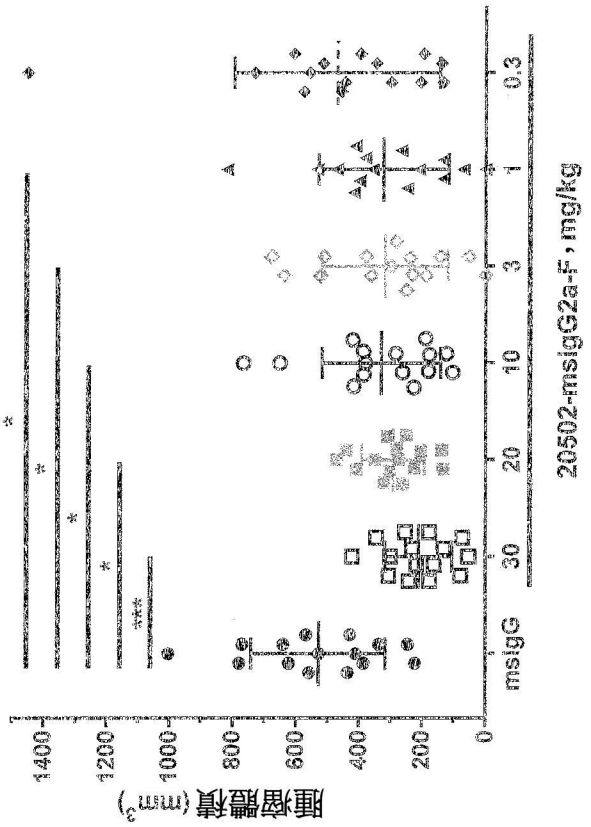

第30天
腫瘤體積 (mm³)
msIgG
20502-msIgG2a-F，mg/kg

圖 15A

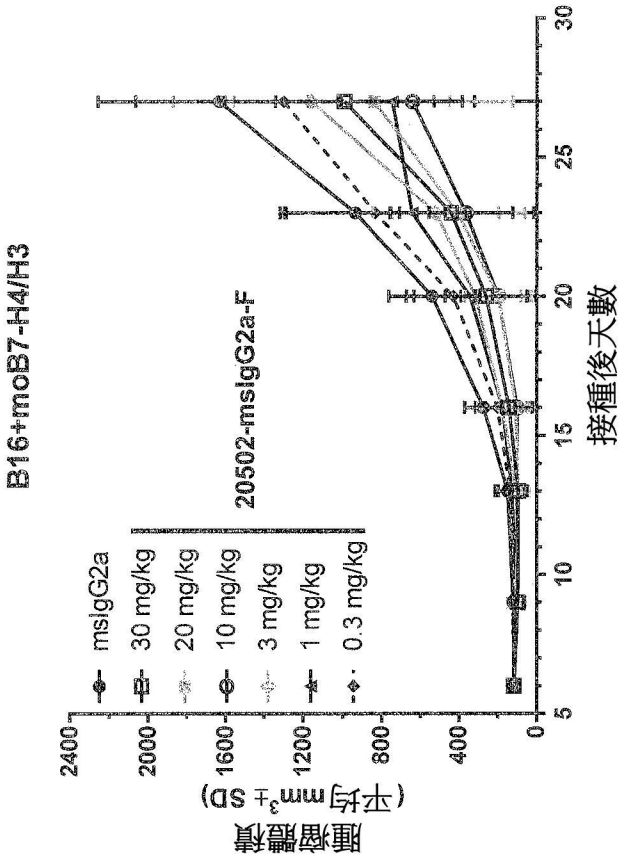
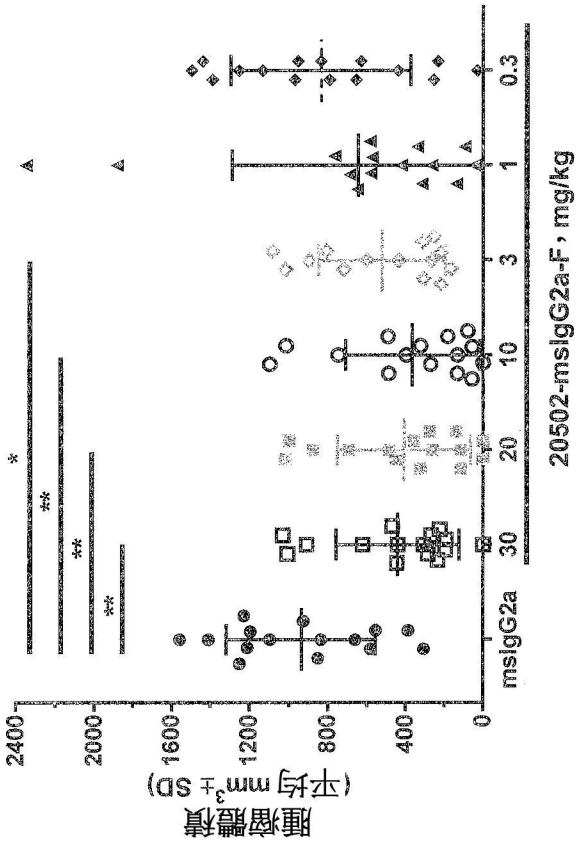

B16+moB7-H4/H3
腫瘤體積
(平均 mm³ ± SD)
接種後天數
mIgG2a
30 mg/kg
20 mg/kg
10 mg/kg
3 mg/kg
1 mg/kg
0.3 mg/kg
20502-mIgG2a-F

圖 15B


第23天
腫瘤體積
(平均 mm³ ± SD)
mIgG2a
20502-mIgG2a-F，mg/kg