202126698

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202126698 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：109132166　(22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 09 月 17 日

(51)Int. Cl.：　*C07K16/40* (2006.01)　*A61K39/395* (2006.01)

C07H21/04 (2006.01)　*C12N15/63* (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/09/18　美國　62/901,990

(71)申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC.　(US)

美國

(72)發明人：柯柏　詹姆士　湯瑪斯 KOERBER, JAMES THOMAS (US)；李　緯邦 LEE, WYNE PUN (US)；易唐盛 YI, TANGSHENG (CN)；張　娟 ZHANG, JUAN (US)；奧斯丁　凱瑞　迪恩 AUSTIN, CARY DEAN (US)；趙　珮芝 CHIU, CECILIA P. C. (CA)；查瓦里亞　史密斯　喬瑟夫　愛德華 CHAVARRIA-SMITH, JOSEPH EDWARD (US)；蘇達姆蘇　傑瓦哈 SUDHAMSU, JAWAHAR (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：223 項　圖式數：20　共 430 頁

(54)名稱

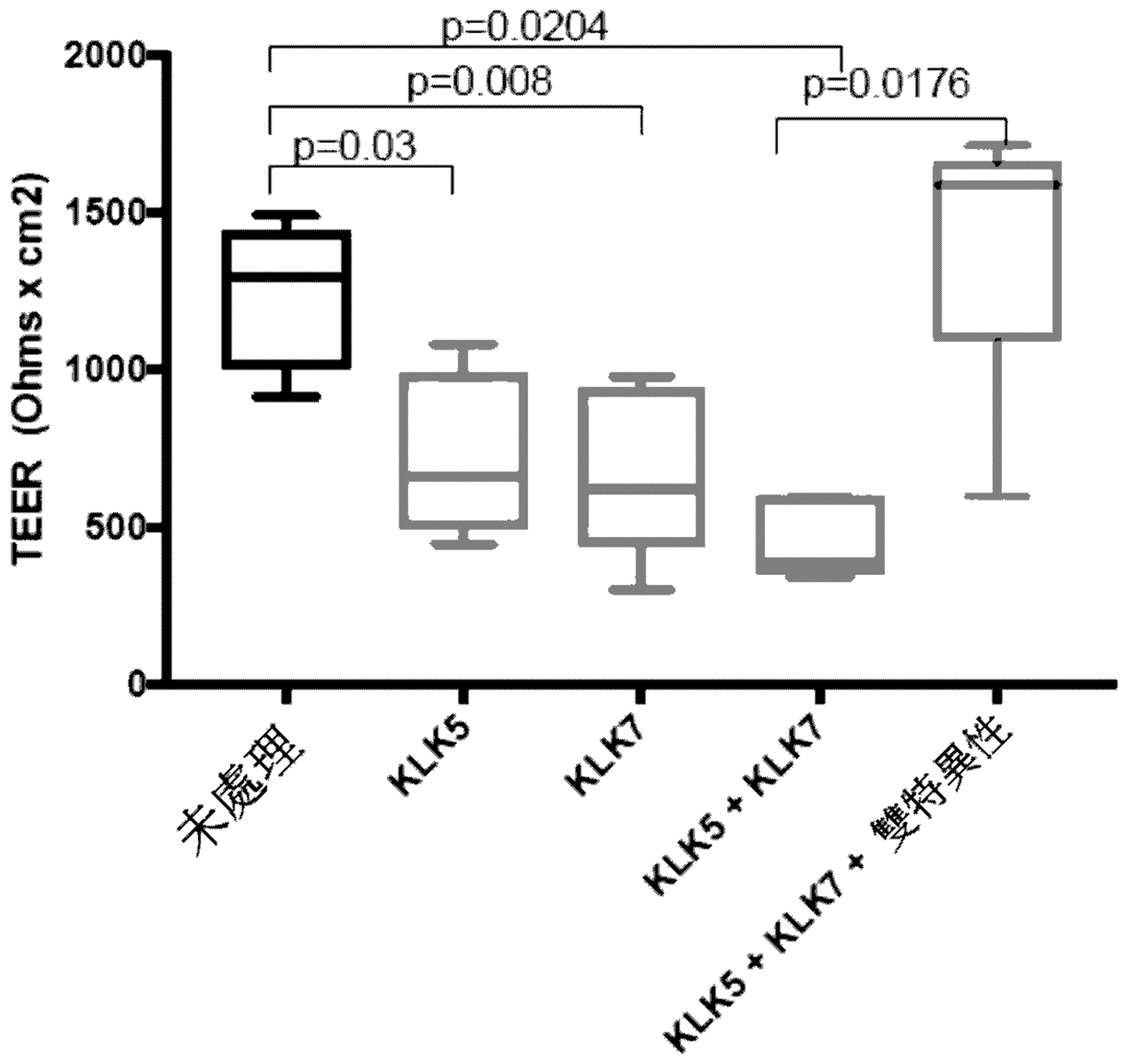
抗ＫＬＫ７抗體、抗ＫＬＫ５抗體、多重特異性抗ＫＬＫ５／ＫＬＫ７抗體、及使用方法

(57)摘要

本發明提供抗 KLK7 抗體、抗 KLK5 抗體、抗 KLK5/KLK7 多重特異性抗體、及使用彼之方法。

The invention provides anti-KLK7 antibodies, anti-KLK5 antibodies, anti-KLK5/KLK7 multispecific antibodies, and methods of using the same.

指定代表圖：


膠質細胞：T96 數據
p=0.0204
p=0.008
p=0.03
p=0.0176
2000
1500
1000
500
0
TEER (Ohms x cm2)
未處理
KLK5
KLK7
KLK5 + KLK7
KLK5 + KLK7 + 雙特異性

【圖19B】

202126698

【發明摘要】

【中文發明名稱】　抗 KLK7 抗體、抗 KLK5 抗體、多重特異性抗 KLK5/KLK7 抗體、及使用方法

【英文發明名稱】　ANTI-KLK7 ANTIBODIES, ANTI-KLK5 ANTIBODIES, MULTISPECIFIC ANTI-KLK5/KLK7 ANTIBODIES, AND METHODS OF USE

【中文】本發明提供抗 KLK7 抗體、抗 KLK5 抗體、抗 KLK5/KLK7 多重特異性抗體、及使用彼之方法。

【英文】The invention provides anti-KLK7 antibodies, anti-KLK5 antibodies, anti-KLK5/KLK7 multispecific antibodies, and methods of using the same.

【指定代表圖】

圖 19B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】　抗 KLK7 抗體、抗 KLK5 抗體、多重特異性抗 KLK5/KLK7 抗體、及使用方法

【英文發明名稱】　ANTI-KLK7 ANTIBODIES, ANTI-KLK5 ANTIBODIES, MULTISPECIFIC ANTI-KLK5/KLK7 ANTIBODIES, AND METHODS OF USE

【技術領域】

【0001】 本發明涉及抗 KLK7 抗體、抗 KLK5 抗體、抗 KLK5/KLK7 多重特異性抗體、及使用彼之方法。

【先前技術】

【0002】 人胰舒血管素 (kallikrein) 相關肽酶 (KLK) 是類胰 (凝乳) 蛋白酶絲胺酸蛋白酶 ((chymo)-trypsin-like serine protease)，其在諸如前列腺、卵巢、乳房、睪丸、腦、及皮膚之各種組織中表現。KLK 屬於 PA(S) 超家族 (clan PA(S)) 的類胰凝乳蛋白酶絲胺酸蛋白酶家族 S1A 之次群組。人的 15 個 KLK 基因位於染色體 19q13.4 上，且構成了人基因體中最大的連續絲胺酸蛋白酶群集。這些基因通常由五個編碼外顯子和某些情況下的一個或二個 5’ 非編碼外顯子組成，編碼胰舒血管素相關肽酶 KLK1 至 KLK15。所有 KLK 基因都編碼單鏈前原蛋白質 (pre-pro-protein)，其含有 224 至 237 個殘基的類胰凝乳蛋白酶或類胰蛋白酶催化域，KLK4 至 KLK15 之間的胺基酸序列同一性大約 40%。KLK1 及其近親同源物 KLK2 和 KLK3 自成一支，KLK4、5 和 7 屬於另一次群

組，而 KLK6 與 KLK13 和 KLK14 有較多的相似性。參見例如 Debela 等人，Biol Chem 389, 623-632 (2008)。

【0003】 KLK5 是一種分泌的類胰蛋白酶絲胺酸蛋白酶，在人皮膚中似乎表現得最多，特別是在皮膚的上棘狀層和顆粒層中，角質細胞經歷終末分化，且轉化為扁平的磚狀結構，形成角質層，是最外層的表皮層和與外界環境的屏障。參見 Debela 等人，J Mol Biol, 373, 1017-1031 (2007)；及 Tan 等人，J Med Chem. 2015 Jan 22;58(2):598-612 (2014)。KLK7 是一種類胰凝乳蛋白酶絲胺酸蛋白酶，也在皮膚中表現。據描述，KLK5 在諸如 Netherton 氏症候群之皮膚病中扮演病理性角色。參見 Furio 等人，PLOS Genet 11(9), e1005389 (2015)。Netherton 氏症候群是由編碼絲胺酸蛋白酶抑制劑 Kazal 第 5 型 (SPINK5) 的 SPINK5 基因的功能喪失型突變所造成。參見 Descargues 等人，Nat Genet. 2005 Jan;37(1):56-65 (2004)。SPINK5 已顯示能抑制 KLK 絲胺酸蛋白酶家族的幾個成員 (例如 KLK5 和 KLK7)。參見 Wang 等人，Exp Dermatol.Jul;23(7):524-6 (2014)。Netherton 氏症候群中的 SPINK5 的缺失導致 KLK 的活性不受抗衡。KLK5 的高活性被認為是 Netherton 氏症候群病理生理學的關鍵要素，因為 KLK5 是表皮中蛋白質分解的調節素。KLK5 和 KLK7 的消融援救類 Netherton 氏症候群表型的致死性。參見 Briot 等人，J Exp Med. May 11;206(5):1135-47 (2009)；Furio 等人，J Exp Med. Mar 10;211(3):499-513 (2014)；及 Kasparek 等人，PLoS Genet. 2017 Jan 17;13(1):e1006566 (2017)。Netherton 氏症候群是一種複雜的全身性疾病，具有多種影響，目前尚無滿意的治療。

【0004】 氣喘是一種臨床上的異質性失調，與遺傳和環境風險因子有關。氣喘雙胞胎研究對遺傳性的估計從 35% 到 80% 不等，表明遺傳風險的重

要角色。參見例如 Ullemar 等人，Allergy 71, 230-238 (2016)。已經針對氣喘和氣喘相關表型進行了多個大規模的 GWAS，發現的許多基因座諸如 ORMDL3、IL13、IL1RL1 和 TSLP 基因附近者已經在多個研究族群中得到證實。參見例如 Bonnelykke 等人，Nat Genet 46, 51-55 (2014)。最近的研究鑑定 KLK4/5 基因座上的 SNP，該 SNP 對有關低骨膜素氣喘、或第 2 型低發炎氣喘的風險具有保護作用。在同一研究中，發現重度氣喘患者支氣管肺泡灌洗液中 KLK5 水平升高，支持 KLK5 在支氣管阻塞和氣喘發病機制中扮演角色的假說。

【0005】 儘管在諸如 Netherton 氏症候群和氣喘等疾病領域取得了進展，但仍有需求鑑別標靶並開發能夠補充或增強現有療法療效的手段。

【發明內容】

【0006】 本發明提供抗 KLK7 抗體、抗 KLK5 抗體、抗 KLK5/KLK7 多重特異性抗體、及使用彼之方法。

【0007】 實施例 1：一種與人胰舒血管素相關肽酶 7 (KLK7) 結合的分離抗體，其中該抗體：

a) 抑制人 KLK7 介導的包含胺基酸序列 RPKPVE-Nval-WRK (SEQ ID NO: 121) 的受質之裂解，其中 Nval 為正纈胺酸；

b) 與人 KLK7 結合的 K_D 小於 10 pM、或小於 9 pM、或小於 8 pM、或小於 7 pM、或小於 6 pM、或小於 5 pM，其藉由表面電漿共振來測量；

c) 結合 KLK7 (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸 R71-N82、K152-S158、及/或 Q211-K222 內的表位；及/或

d) 結合包含 KLK7 (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸 H72、P73、G74、S76、Q78、N82、N157、K211、及/或 T213 中之一者或多者的表位，或包含 KLK7 之胺基酸 H91、P92、G93、S95、Q97、N101、N178、K233、及/或 T235 中之一者或多者的表位，藉由胰凝乳蛋白酶編號。

【0008】 實施例 2：一種與人 KLK7 結合之抗體，其中該抗體包含重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11、及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12。

【0009】 實施例 3：如實施例第 1 項所述之抗體，其包含重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11、及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12。

【0010】 實施例 4：如實施例第 1 項至第 3 項中任一項所述之抗體，其為單株抗體。

【0011】 實施例 5：如實施例第 1 項至第 4 項中任一項所述之抗體，其為人源化、或嵌合抗體。

【0012】 實施例 6：如實施例第 1 項至第 5 項中任一項所述之抗體，其為與人 KLK7 結合之抗體片段。

【0013】 實施例 7：如實施例第 1 項至第 6 項中任一項所述之抗體，其中該抗體與人 KLK7 結合的 K_D 小於 10 pM、或小於 9 pM、或小於 8 pM、或小於 7 pM、或小於 6 pM、或小於 5 pM，其藉由表面電漿共振來測量；及/或與食蟹獼猴 KLK7 結合的 K_D 小於 10 pM、或小於 9 pM、或小於 8 pM、或小於 7 pM、或小於 6 pM、或小於 5 pM，其藉由表面電漿共振來測量。

【0014】 實施例 8：如實施例第 1 項至第 7 項中任一項所述之抗體，其中該重鏈可變區包含 FR1，其包含選自 SEQ ID NO: 123-128 之胺基酸序列；FR2，其包含選自 SEQ ID NO: 130-133 之胺基酸序列的；FR3，其包含 SEQ ID NO: 135-143 之胺基酸序列；及/或 FR4，其包含選自 SEQ ID NO: 144-145 之胺基酸序列。

【0015】 實施例 9：如實施例第 1 項至第 8 項中任一項所述之抗體，其中該輕鏈可變區包含 FR1，其包含選自 SEQ ID NO: 147-150 之胺基酸序列；FR2，其包含選自 SEQ ID NO: 152-154 之胺基酸序列的；FR3，其包含選自 SEQ ID NO: 156-158 之胺基酸序列；及/或 FR4，其包含選自 SEQ ID NO: 160 之胺基酸序列。

【0016】 實施例 10：如實施例第 1 項至第 9 項中任一項所述之抗體，其包含選自下列之序列：

(a) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 15-30 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

(b) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 31-38 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

(c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列。

【0017】 實施例 11：如實施例第 1 項至第 10 項中任一項所述之抗體，其包含選自下列之序列：

(a) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 15-30 之胺基酸序列；

(b) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 31-38 之胺基酸序列；及

(c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列。

【0018】 實施例 12：如實施例第 1 項至第 11 項中任一項所述之抗體，其包含 SEQ ID NO: 29 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 32 之 VL 序列。

【0019】 實施例 13：如實施例第 1 項至第 11 項中任一項所述之抗體，其包含 SEQ ID NO: 30 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 38 之 VL 序列。

【0020】 實施例 14：一種與人 KLK7 特異性結合之抗體，其包含 SEQ ID NO: 29 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 32 之 VL 序列。

【0021】 實施例 15：一種與人 KLK7 特異性結合之抗體，其包含 SEQ ID NO: 30 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 38 之 VL 序列。

【0022】 實施例 16：如實施例第 1 項至第 15 項中任一項所述之抗體，其中該抗體包含重鏈恆定區及輕鏈恆定區，其中該重鏈恆定區包含 S183K 取代 (EU 編號) 及/或 S183E 取代 (EU 編號)；及/或該輕鏈恆定區包含 V133K 取代 (EU 編號) 及/或 V133E 取代 (EU 編號)。

【0023】 實施例 17：如實施例第 1 項至第 16 項中任一項所述之抗體，其為全長 IgG1 抗體。

【0024】 實施例 18：如實施例第 17 項所述之抗體，其中該抗體包含 N297G 取代 (EU 編號)。

【0025】 實施例 19：如實施例第 16 項至第 18 項中任一項所述之抗體，其中該抗體包含 M428L 取代 (EU 編號) 及/或 N434S 取代 (EU 編號)。

【0026】 實施例 20：如實施例第 1 項至第 19 項中任一項所述之抗體，其中該抗體與人 KLK7 結合的 K_D 小於 20 pM、或小於 15 pM、或小於 10 pM、小於 5 pM、或小於 3 pM、或小於 2 pM、或小於 1 pM，其藉由表面電漿共振來測量。

【0027】 實施例 21：如實施例第 1 項至第 20 項中任一項所述之抗體，其中該抗體抑制人 KLK7 蛋白酶活性的 IC50 小於 5 nM、或小於 3 nM、或小於 2 nM、或小於 1 nM。

【0028】 實施例 22：如實施例第 1 項至第 21 項中任一項所述之抗體，其中該抗體與人 KLK7 結合的 K_D 小於 20 pM、或小於 15 pM、或小於 10 pM、小於 5 pM、或小於 3 pM、或小於 2 pM、或小於 1 pM，其藉由表面電漿共振來測量；且其中該抗體抑制人 KLK7 蛋白酶活性的 IC50 小於 5 nM、或小於 3 nM、或小於 2 nM、或小於 1 nM。

【0029】 實施例 23：如實施例第 21 項或實施例第 22 項所述之抗體，其中抑制人 KLK7 蛋白酶活性是抑制人 KLK7 介導的包含胺基酸序列 RPKPVE-Nval-WRK (SEQ ID NO: 121) 的受質之裂解，其中 Nval 為正纈胺酸。

【0030】 實施例 24：如實施例第 1 項至第 23 項中任一項所述之抗體，其中該抗體是多重特異性抗體。

【0031】 實施例 25：如實施例第 24 項所述之抗體，其是雙特異性抗體。

【0032】 實施例 26：一種與人 KLK7 特異性結合之抗體，其與如實施例第 1 項至第 25 項中任一項所述之抗體競爭與人 KLK7 結合。

【0033】 實施例 27：如實施例第 26 項所述之抗體，其中該抗體：

a) 抑制人 KLK7 介導的包含胺基酸序列 RPKPVE-Nval-WRK (SEQ ID NO: 121) 的受質之裂解，其中 Nval 為正纈胺酸，IC50 小於 5 nM、或小於 3 nM、或小於 2 nM、或小於 1 nM；及/或

b) 與人 KLK7 結合的 K_D 小於 10 pM、或小於 9 pM、或小於 8 pM、或小於 7 pM、或小於 6 pM、或小於 5 pM，其藉由表面電漿共振來測量。

【0034】 實施例 28：一種經分離之核酸，其編碼如實施例第 1 項至第 27 項中任一項所述之抗體。

【0035】 實施例 29：一種經分離之宿主細胞，其包含如實施例第 28 項所述之核酸。

【0036】 實施例 30：一種經分離之宿主細胞，其表現如實施例第 1 項至第 27 項中任一項所述之抗體。

【0037】 實施例 31：一種生產與人 KLK7 結合的抗體之方法，其包含在適合於表現抗體之條件下培養如實施例第 29 項或如實施例第 30 項所述之宿主細胞。

【0038】 實施例 32：如實施例第 31 項所述之方法，其進一步包含自該宿主細胞回收該抗體。

【0039】 實施例 33：一種抗體，其藉由如實施例第 32 項所述之方法來生產。

【0040】 實施例 34：一種與人 KLK5 結合之抗體，其中該抗體包含：

a) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 107、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 40 及 41 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含選自 SEQ ID NO: 43 及 44 之胺基酸序列、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 46-49 之胺基酸序列；或

b) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含選自 SEQ ID NO: 39 及 107 之胺基酸序列、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 41、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含選自 SEQ ID NO: 43 及 44 之胺基酸序列、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 46-49 之胺基酸序列；或

c) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含選自 SEQ ID NO: 39 及 107 之胺基酸序列、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 40 及 41 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 44、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 46-49 之胺基酸序列；或

d) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含選自 SEQ ID NO: 39 及 107 之胺基酸序列、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 40 及 41 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含選自 SEQ ID NO: 43 及 44 之胺基酸序列、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 47-49 之胺基酸序列；或

e) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 70、及 (c) CDR-H3，其包含選自 SEQ ID NO: 71 及 72 之胺基酸序列，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-

L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 75-78 之胺基酸序列；或

f) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 69 及 70 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 72，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 75-78 之胺基酸序列；或

g) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 69 及 70 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含選自 SEQ ID NO: 71 及 72 之胺基酸序列，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 76-78 之胺基酸序列。

【0041】 實施例 35：如實施例第 34 項所述之抗體，其中該抗體包含：重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 39、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 41、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 43、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 47。

【0042】 實施例 36：如實施例第 34 項所述之抗體，其中該抗體包含：重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b)

CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 70、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 72，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 76。

【0043】 實施例 37：如實施例第 34 項至第 36 項中任一項所述之抗體，其為單株抗體。

【0044】 實施例 38：如實施例第 34 項至第 37 項中任一項所述之抗體，其為人源化、或嵌合抗體。

【0045】 實施例 39：如實施例第 34 項至第 38 項中任一項所述之抗體，其為與人 KLK5 結合之抗體片段。

【0046】 實施例 40：如實施例第 34 項至第 39 項中任一項所述之抗體，其中該抗體與人 KLK5 結合的 K_D 小於 1 nM、或小於 500 pM、或小於 300 pM、或小於 200 pM、或小於 100 pM、或小於 50 pM，其藉由表面電漿共振來測量；及/或與食蟹獼猴 KLK5 結合的 K_D 小於 1 nM、或小於 500 pM、或小於 300 pM、或小於 200 pM、或小於 100 pM、或小於 50 pM，其藉由表面電漿共振來測量。

【0047】 實施例 41：如實施例第 34 項至第 40 項中任一項所述之抗體，其中該重鏈可變區包含：

a) FR1，其包含選擇之 SEQ ID NO: 161 之胺基酸序列；FR2，其包含 SEQ ID NO: 162-163 之胺基酸序列；FR3，其包含 SEQ ID NO: 164 之胺基酸序列；及/或 FR4，其包含 SEQ ID NO: 165 之胺基酸序列；或

b) FR1，其包含 SEQ ID NO: 171 之胺基酸序列；FR2，其包含選自 SEQ ID NO: 172-173 之胺基酸序列；FR3，其包含 SEQ ID NO: 174 之胺基酸序列；及/或 FR4，其包含 SEQ ID NO: 175 之胺基酸序列。

【0048】 實施例 42：如實施例第 34 項至第 41 項中任一項所述之抗體，其中該輕鏈可變區包含：

a) FR1，其包含 SEQ ID NO: 166 之胺基酸序列；FR2，其包含選自 SEQ ID NO: 167-168 之胺基酸序列；FR3，其包含 SEQ ID NO: 169 之胺基酸序列；及/或 FR4，其包含 SEQ ID NO: 170 之胺基酸序列；或

b) FR1，其包含 SEQ ID NO: 176 之胺基酸序列；FR2，其包含選自 SEQ ID NO: 177-178 之胺基酸序列；FR3，其包含 SEQ ID NO: 179 之胺基酸序列；及/或 FR4，其包含 SEQ ID NO: 180 之胺基酸序列。

【0049】 實施例 43：如實施例第 34 項至第 42 項中任一項所述之抗體，其包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 50、52、53、105、及 106 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

b) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 51 及 54-67 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 79 及 81-87 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

e) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 80 及 88-94 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【0050】 實施例 44：如實施例第 34 項至第 43 項中任一項所述之抗體，其包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 50、52、53、105、及 106 之胺基酸序列；

b) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 51 及 54-67 之胺基酸序列；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 79 及 81-87 之胺基酸序列；

e) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 80 及 88-94 之胺基酸序列；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【0051】 實施例 45：如實施例第 34 項至第 44 項中任一項所述之抗體，其包含 SEQ ID NO: 52 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 55 之 VL 序列。

【0052】 實施例 46：如實施例第 34 項至第 44 項中任一項所述之抗體，其包含 SEQ ID NO: 53 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 62 之 VL 序列。

【0053】 實施例 47：一種與人 KLK5 特異性結合之抗體，其包含 SEQ ID NO: 52 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 55 之 VL 序列。

【0054】 實施例 48：一種與人 KLK5 特異性結合之抗體，其包含 SEQ ID NO: 53 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 62 之 VL 序列。

【0055】 實施例 49：如實施例第 34 項至第 44 項中任一項所述之抗體，其包含 SEQ ID NO: 83 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 88 之 VL 序列。

【0056】 實施例 50：如實施例第 34 項至第 44 項中任一項所述之抗體，其包含 SEQ ID NO: 87 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 92 之 VL 序列。

【0057】 實施例 51：一種與人 KLK5 特異性結合之抗體，其包含 SEQ ID NO: 83 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 88 之 VL 序列。

【0058】 實施例 52：一種與人 KLK5 特異性結合之抗體，其包含 SEQ ID NO: 87 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 92 之 VL 序列。

【0059】 實施例 53：如實施例第 34 項至第 52 項中任一項所述之抗體，其中該抗體包含重鏈恆定區及輕鏈恆定區，其中該重鏈恆定區包含 S183K 取代 (EU 編號) 及/或 S183E 取代 (EU 編號)；及/或該輕鏈恆定區包含 V133K 取代 (EU 編號) 及/或 V133E 取代 (EU 編號)。

【0060】 實施例 54：如實施例第 34 項至第 53 項中任一項所述之抗體，其為全長 IgG1 抗體。

【0061】 實施例 55：如實施例第 54 項所述之抗體，其中該抗體包含 N297G 取代 (EU 編號)。

【0062】 實施例 56：如實施例第 53 項至第 55 項中任一項所述之抗體，其中該抗體包含 M428L 取代 (EU 編號) 及/或 N434S 取代 (EU 編號)。

【0063】 實施例 57：如實施例第 34 項至第 56 項中任一項所述之抗體，其中該抗體與人 KLK5 結合的 K_D 小於 60 pM、小於 30 pM、小於 20 pM、小於 10 pM、或小於 5 pM，其藉由表面電漿共振來測量。

【0064】 實施例 58：如實施例第 34 項至第 57 項中任一項所述之抗體，其中該抗體抑制人 KLK5 蛋白酶活性的 IC50 小於 5 nM、或小於 3 nM、或小於 2 nM、或小於 1 nM。

【0065】 實施例 59：如實施例第 34 項至第 58 項中任一項所述之抗體，其中該抗體與人 KLK5 結合的 K_D 小於 60 pM、小於 30 pM、小於 20 pM、小於 10 pM、或小於 5 pM，其藉由表面電漿共振來測量；且其中該抗體抑制人

KLK5 蛋白酶活性的 IC50 小於 5 nM、或小於 3 nM、或小於 2 nM、或小於 1 nM。

【0066】 實施例 60：如實施例第 58 項或實施例第 59 項所述之抗體，其中抑制人 KLK5 蛋白酶活性是抑制人 KLK5 介導的受質 Boc-Val-Pro-Arg-AMC 之裂解。

【0067】 實施例 61：如實施例第 34 項至第 60 項中任一項所述之抗體，其中該抗體是多重特異性抗體。

【0068】 實施例 62：如實施例第 61 項所述之抗體，其中該抗體是雙特異性抗體。

【0069】 實施例 63：一種經分離之核酸，其編碼如實施例第 34 項至第 62 項中任一項所述之抗體。

【0070】 實施例 64：一種經分離之宿主細胞，其包含如實施例第 63 項所述之核酸。

【0071】 實施例 65：一種經分離之宿主細胞，其表現如實施例第 34 項至第 62 項中任一項所述之抗體。

【0072】 實施例 66：一種生產與人 KLK5 結合的抗體之方法，其包含在適合於表現抗體之條件下培養如實施例第 64 項或如實施例第 65 項所述之宿主細胞。

【0073】 實施例 67：如實施例第 66 項所述之方法，其進一步包含自該宿主細胞回收該抗體。

【0074】 實施例 68：一種抗體，其藉由如實施例第 67 項所述之方法來生產。

【0075】 實施例 69：一種雙特異性抗體，其包含第一結合域及第二結合域，其中該第一結合域與人 KLK7 結合且該第二結合域與人 KLK5 結合，其中

該第一結合域包含：重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11、及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12。

【0076】 實施例 70：如實施例第 69 項所述之雙特異性抗體，其中該第一結合域是人源化的。

【0077】 實施例 71：如實施例第 69 項或實施例第 70 項所述之雙特異性抗體，其中該第一結合域包含選自下列之序列：

(a) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 15-30 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

(b) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 31-38 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

(c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列。

【0078】 實施例 72：如實施例第 69 項至第 71 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第一結合域包含選自下列之序列：

(a) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 15-30 之胺基酸序列；

(b) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 31-38 之胺基酸序列；及

(c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列。

【0079】 實施例 73：如實施例第 69 項至第 72 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第一結合域包含 SEQ ID NO: 29 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 32 之 VL 序列。

【0080】 實施例 74：如實施例第 69 項至第 72 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第一結合域包含 SEQ ID NO: 30 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 38 之 VL 序列。

【0081】 實施例 75：如實施例第 69 項至第 74 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含：

a) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含選自 SEQ ID NO: 39 及 107 之胺基酸序列、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 40 及 41 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含選自 SEQ ID NO: 43 及 44 之胺基酸序列、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 46-49 之胺基酸序列；或

b) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 69 及 70 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含選自 SEQ ID NO: 71 及 72 之胺基酸序列，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 75-78 之胺基酸序列。

【0082】 實施例 76：如實施例第 69 項至第 75 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含：重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 39、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 41、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 43、(e) CDR-L2，

其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 47。

【0083】 實施例 77：如實施例第 69 項至第 75 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含：重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 70、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 72，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 76。

【0084】 實施例 78：如實施例第 69 項至第 77 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第二結合域是人源化的。

【0085】 實施例 79：如實施例第 75 項至第 78 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 50、52、53、105、及 106 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

b) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 51 及 54-67 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 79 及 81-87 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

e) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 80 及 88-94 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【0086】 實施例 80：如實施例第 75 項至第 78 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 52、53、105、及 106 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

b) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 54-67 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 81-87 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

e) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 88-94 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【0087】 實施例 81：如實施例第 69 項至第 78 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 50、52、53、105、及 106 之胺基酸序列；

b) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 51 及 54-67 之胺基酸序列；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 79 及 81-87 之胺基酸序列；

e) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 80 及 88-94 之胺基酸序列；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【0088】 實施例 82：如實施例第 69 項至第 78 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 52、53、105、及 106 之胺基酸序列；

b) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 54-67 之胺基酸序列；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 81-87 之胺基酸序列；

e) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 88-94 之胺基酸序列；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【0089】 實施例 83：如實施例第 69 項至第 79 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第一結合域包含 SEQ ID NO: 29 或 SEQ ID NO: 30 之 VH 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 32 或 SEQ ID NO: 38 之 VL 胺基酸序列，及該第二結合域包含 SEQ ID NO: 52 或 SEQ ID NO: 53 之 VH 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 55 或 SEQ ID NO: 62 之 VL 胺基酸序列。

【0090】 實施例 84：如實施例第 83 項所述之雙特異性抗體，其中 (i) 該第一結合域包含 SEQ ID NO: 29 之 VH 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 32 之 VL 胺基酸序列，或 SEQ ID NO: 30 之 VH 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 38 之 VL 胺基酸序列；及 (ii) 該第二結合域包含 SEQ ID NO: 52 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 55 之 VL 胺基酸序列；或 SEQ ID NO: 53 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 62 之 VL 胺基酸序列。

【0091】 實施例 85：如實施例第 69 項至第 79 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第一結合域包含 SEQ ID NO: 30 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 38 之 VL 序列，及該第二結合域包含 SEQ ID NO: 53 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 62 之 VL 序列。

【0092】 實施例 86：一種雙特異性抗體，其包含第一結合域及第二結合域，其中該第一結合域與人 KLK7 結合且該第二結合域與人 KLK5 結合，其中

該第一結合域包含 SEQ ID NO: 30 之重鏈可變域 (VH) 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 38 之輕鏈可變域 (VL) 胺基酸序列，及該第二結合域包含 SEQ ID NO: 53 之 VH 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 62 之 VL 胺基酸序列。

【0093】 實施例 87：如實施例第 69 項至第 86 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第一結合域包含第一重鏈可變域及第一輕鏈可變域，其中該第一重鏈可變域是與第一重鏈恆定區連接，且該第一輕鏈可變域是與第一輕鏈恆定區連接；以及該第二結合域包含第二重鏈可變域和第二輕鏈可變域，其中該第二重鏈可變域是與第二重鏈恆定區連接，且該第二輕鏈可變域是與第二輕鏈恆定區連接。

【0094】 實施例 88：如實施例第 87 項所述之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區包含杵 (knob) 突變，且該第二重鏈恆定區包含臼 (hole) 突變；或其中該第一重鏈恆定區包含臼突變，且該第二重鏈恆定區包含杵突變。

【0095】 實施例 89：如實施例第 88 項所述之雙特異性抗體，其中該抗體是 IgG1 抗體且其中該杵突變包含 T366W 取代。

【0096】 實施例 90：如實施例第 88 項或實施例第 89 項所述之雙特異性抗體，其中該抗體是 IgG1 抗體且其中該臼突變包含選自 T366S、L368A、及 Y407V 中的至少一者、至少二者或三者突變。

【0097】 實施例 91：如實施例第 90 項所述之雙特異性抗體，其中該抗體是 IgG1 抗體且其中該臼突變包含 T366S、L368A、及 Y407V 取代。

【0098】 實施例 92：如實施例第 87 項至第 91 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區及/或該第二重鏈恆定區包含 N297G 取代 (EU 編號)。

【0099】 實施例 93：如實施例第 92 項所述之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區及該第二重鏈恆定區各包含 N297G 取代 (EU 編號)。

【0100】 實施例 94：如實施例第 87 項至第 93 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中：

a) 該第一重鏈恆定區進一步包含 S183K 取代 (EU 編號) 及該第一輕鏈恆定區包含 V133E 取代 (EU 編號)，且該第二重鏈恆定區進一步包含 S183E 取代 (EU 編號) 及該第二輕鏈恆定區包含 V133K 取代 (EU 編號)；或

b) 該第一重鏈恆定區進一步包含 S183E 取代 (EU 編號) 及該第一輕鏈恆定區包含 V133K 取代 (EU 編號)，且該第二重鏈恆定區進一步包含 S183K 取代 (EU 編號) 及該第二輕鏈恆定區包含 V133E 取代 (EU 編號)。

【0101】 實施例 95：如實施例第 87 項至第 94 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區及/或該第二重鏈恆定區進一步包含至少一個選自 M428L 及 N434S (EU 編號) 之取代。

【0102】 實施例 96：如實施例第 95 項所述之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區及該第二重鏈恆定區各進一步包含至少一個選自 M428L 及 N434S (EU 編號) 之取代。

【0103】 實施例 97：如實施例第 96 項所述之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區及該第二重鏈恆定區各進一步包含 M428L 及 N434S 取代 (EU 編號)。

【0104】 實施例 98：如實施例第 87 項至第 97 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中：

a) 該第一重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 96、184、98、186、117、188、119、及 190 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列；及該第二重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 97、185、99、187、118、189、120、及 191 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

b) 該第二重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 96、184、98、186、117、188、119、及 190 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列；及該第一重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 97、185、99、187、118、189、120、及 191 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列。

【0105】 實施例 99：如實施例第 98 項所述之雙特異性抗體，其中：

a) 該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 96 或 184 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 97 或 185 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

b) 該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 98 或 186 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 99 或 187 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

c) 該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 96 或 184 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 97 或 185 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

d) 該第二重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 98 或 186 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第一重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 99 或 187 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

e) 該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 118 或 189 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第二重鏈恆定

區包含 SEQ ID NO: 117 或 188 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

f) 該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 120 或 191 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 119 或 190 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

g) 該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 118 或 189 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 117 或 188 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

h) 該第二重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 120 或 191 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第一重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 119 或 190 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列。

【0106】 實施例 100：一種雙特異性抗體，其包含第一結合域及第二結合域，其中該第一結合域與人 KLK7 結合且該第二結合域與人 KLK5 結合，其中該第一結合域包含 SEQ ID NO: 108 或 192 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 109 之輕鏈胺基酸序列，及該第二結合域包含 SEQ ID NO: 110 或 193 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 111 之輕鏈胺基酸序列。

【0107】 實施例 101：一種雙特異性抗體，其包含第一結合域及第二結合域，其中該第一結合域與人 KLK7 結合且該第二結合域與人 KLK5 結合，其中該第一結合域包含 SEQ ID NO: 112 或 194 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 113 之輕鏈胺基酸序列，及該第二結合域包含 SEQ ID NO: 114 或 195 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 115 之輕鏈胺基酸序列。

【0108】 實施例 102：一種雙特異性抗體，其包含第一結合域及第二結合域，其中該第一結合域與人 KLK7 結合且該第二結合域與人 KLK5 結合，其中該第一結合域包含 SEQ ID NO: 108 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 109 之輕鏈胺基酸序列，及該第二結合域包含 SEQ ID NO: 110 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 111 之輕鏈胺基酸序列。

【0109】 實施例 103：一種雙特異性抗體，其包含第一結合域及第二結合域，其中該第一結合域與人 KLK7 結合且該第二結合域與人 KLK5 結合，其中該第一結合域包含 SEQ ID NO: 112 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 113 之輕鏈胺基酸序列，及該第二結合域包含 SEQ ID NO: 114 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 115 之輕鏈胺基酸序列。

【0110】 實施例 104：一種雙特異性抗體，其包含第一結合域及第二結合域，其中該第一結合域與人 KLK7 結合且該第二結合域與人 KLK5 結合，其中該第二結合域包含

a) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 107、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 40 及 41 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 43 或 44、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 46-49 之胺基酸序列；或

b) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含選自 SEQ ID NO: 39 及 107 之胺基酸序列、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 41、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含選自 SEQ ID NO: 43 及 44 之胺基酸序列、(e)

CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 46-49 之胺基酸序列；或

c) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 39 或 107、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 40 及 41 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 44、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 46-49 之胺基酸序列；或

d) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含選自 SEQ ID NO: 39 及 107 之胺基酸序列、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 40 及 41 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含選自 SEQ ID NO: 43 及 44 之胺基酸序列、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 47-49 之胺基酸序列；或

e) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 70、及 (c) CDR-H3，其包含選自 SEQ ID NO: 71 及 72 之胺基酸序列，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 75-78 之胺基酸序列；或

f) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 69 及 70 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 72，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-L2，其包

含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 75-78 之胺基酸序列；或

g) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 69 及 70 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含選自 SEQ ID NO: 71 及 72 之胺基酸序列，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 76-78 之胺基酸序列。

【0111】 實施例 105：如實施例第 104 項所述之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含：重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 39、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 41、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 43、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 47。

【0112】 實施例 106：如實施例第 104 項所述之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含：重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 70、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 72，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 76。

【0113】 實施例 107：如實施例第 104 項至第 106 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第二結合域是人源化的。

【0114】 實施例 108：如實施例第 104 項至第 107 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 50、52、53、105、及 106 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

b) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 51 及 54-67 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 79 及 81-87 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

e) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 80 及 88-94 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【0115】 實施例 109：如實施例第 104 項至第 107 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 52、53、105、及 106 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

b) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 54-67 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 81-87 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

e) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 88-94 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【0116】 實施例 110：如實施例第 104 項至第 107 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 50、52、53、105、及 106 之胺基酸序列；

b) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 51 及 54-67 之胺基酸序列；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 79 及 81-87 之胺基酸序列；

e) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 80 及 88-94 之胺基酸序列；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【0117】 實施例 111：如實施例第 104 項至第 107 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 52、53、105、及 106 之胺基酸序列；

b) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 54-67 之胺基酸序列；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 81-87 之胺基酸序列；

e) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 88-94 之胺基酸序列；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【0118】 實施例 112：如實施例第 104 項至第 107 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第二半的胺基酸抗體包含 SEQ ID NO: 52 或 SEQ ID NO: 53 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 55 或 SEQ ID NO: 62 之 VL 胺基酸序列。

【0119】 實施例 113：如實施例第 112 項所述之雙特異性抗體，其中該第二半的胺基酸抗體包含 SEQ ID NO: 52 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 55 之 VL 胺基酸序列或 SEQ ID NO: 53 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 62 之 VL 胺基酸序列。

【0120】 實施例 114：如實施例第 104 項至第 113 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第一結合域是人源化的。

【0121】 實施例 115：如實施例第 104 項至第 114 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第一結合域包含第一重鏈可變域及第一輕鏈可變域，其中該第一重鏈可變域是與第一重鏈恆定區連接，且該第一輕鏈可變域是與第一輕鏈恆定區連接；以及該第二結合域包含第二重鏈可變域和第二輕鏈可變域，其中該第二重鏈可變域是與第二重鏈恆定區連接，且該第二輕鏈可變域是與第二輕鏈恆定區連接。

【0122】 實施例 116：如實施例第 115 項所述之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區包含杵 (knob) 突變，且該第二重鏈恆定區包含臼 (hole) 突變；或其中該第一重鏈恆定區包含臼突變，且該第二重鏈恆定區包含杵突變。

【0123】 實施例 117：如實施例第 116 項所述之雙特異性抗體，其中該抗體是 IgG1 抗體且其中該杵突變包含 T366W 突變。

【0124】 實施例 118：如實施例第 116 項或實施例第 117 項所述之雙特異性抗體，其中該抗體是 IgG1 抗體且其中該臼突變包含選自 T366S、L368A、及 Y407V 的至少一者、至少二者、或三者突變。

【0125】 實施例 119：如實施例第 118 項所述之雙特異性抗體，其中該抗體是 IgG1 抗體且其中該臼突變包含 T366S、L368A、及 Y407V 突變。

【0126】 實施例 120：如實施例第 115 項至第 119 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區及/或該第二重鏈恆定區包含 N297G 取代 (EU 編號)。

【0127】 實施例 121：如實施例第 120 項所述之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區及該第二重鏈恆定區各包含 N297G 取代 (EU 編號)。

【0128】 實施例 122：如實施例第 115 項至第 121 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中：

a) 該第一重鏈恆定區進一步包含 S183K 取代 (EU 編號) 及該第一輕鏈恆定區包含 V133E 取代 (EU 編號)，且該第二重鏈恆定區進一步包含 S183E 取代 (EU 編號) 及該第二輕鏈恆定區包含 V133K 取代 (EU 編號)；或

該第一重鏈恆定區進一步包含 S183E 取代 (EU 編號) 及該第一輕鏈恆定區b) 包含 V133K 取代 (EU 編號)，且該第二重鏈恆定區進一步包含 S183K 取代 (EU 編號) 及該第二輕鏈恆定區包含 V133E 取代 (EU 編號)。

【0129】 實施例 123：如實施例第 115 項至第 122 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區及/或該第二重鏈恆定區進一步包含至少一個選自 M428L 及 N434S (EU 編號) 之取代。

【0130】 實施例 124：如實施例第 123 項所述之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區及該第二重鏈恆定區各進一步包含至少一個選自 M428L 及 N434S (EU 編號) 之取代。

【0131】 實施例 125：如實施例第 124 項所述之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區及該第二重鏈恆定區各進一步包含 M428L 及 N434S 取代 (EU 編號)。

【0132】 實施例 126：如實施例第 115 項至第 125 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中：

a) 該第一重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 96、184、98、186、117、188、119、及 190 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列；及該第二重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 97、185、99、187、118、189、120、及 191 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

b) 該第二重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 96、184、98、186、117、188、119、及 190 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO:

103 之胺基酸序列；及該第一重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 97、185、99、187、118、189、120、及 191 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列。

【0133】 實施例 127：如實施例第 126 項所述之雙特異性抗體，其中：

a) 該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 96 或 184 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 97 或 185 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

b) 該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 98 或 186 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 99 或 187 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

c) 該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 96 或 184 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 97 或 185 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

d) 該第二重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 98 或 186 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第一重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 99 或 187 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

e) 該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 118 或 189 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 117 或 188 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

f) 該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 120 或 191 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 119 或 190 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

g) 該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 118 或 189 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 117 或 188 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

h) 該第二重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 120 或 191 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第一重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 119 或 190 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列。

【0134】 實施例 128：如實施例第 69 項至第 127 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該抗體與人 KLK5 結合的 K_D 小於 60 pM、小於 30 pM、小於 20 pM、小於 10 pM、或小於 5 pM，其藉由表面電漿共振來測量。

【0135】 實施例 129：如實施例第 69 項至第 128 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該抗體抑制人 KLK5 蛋白酶活性的 IC50 小於 5 nM、或小於 3 nM、或小於 2 nM、或小於 1 nM。

【0136】 實施例 130：如實施例第 69 項至第 129 項中任一項所述之抗體，其中該抗體與人 KLK5 結合的 K_D 小於 60 pM、小於 30 pM、小於 20 pM、小於 10 pM、或小於 5 pM，其藉由表面電漿共振來測量；且其中該抗體抑制人 KLK5 蛋白酶活性的 IC50 小於 5 nM、或小於 3 nM、或小於 2 nM、或小於 1 nM。

【0137】 實施例 131：如實施例第 129 項或實施例第 130 項所述之雙特異性抗體，其中抑制人 KLK5 蛋白酶活性是抑制人 KLK5 介導的受質 Boc-Val-Pro-Arg-AMC 之裂解。

【0138】 實施例 132：如實施例第 69 項至第 131 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該抗體與人 KLK7 結合的 K_D 小於 20 pM、或小於 15 pM、或小於 10 pM、小於 5 pM、或小於 3 pM、或小於 2 pM、或小於 1 pM，其藉由表面電漿共振來測量。

【0139】 實施例 133：如實施例第 69 項至第 132 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該抗體抑制人 KLK7 蛋白酶活性的 IC50 小於 5 nM、或小於 3 nM、或小於 2 nM、或小於 1 nM。

【0140】 實施例 134：如實施例第 69 項至第 133 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該抗體與人 KLK7 結合的 K_D 小於 20 pM、或小於 15 pM、或小於 10 pM、小於 5 pM、或小於 3 pM、或小於 2 pM、或小於 1 pM，其藉由表面電漿共振來測量；且其中該抗體抑制人 KLK7 蛋白酶活性的 IC50 小於 5 nM、或小於 3 nM、或小於 2 nM、或小於 1 nM。

【0141】 實施例 135：如實施例第 133 項或實施例第 134 項所述之雙特異性抗體，其中抑制人 KLK7 蛋白酶活性是抑制人 KLK7 介導的包含胺基酸序列 RPKPVE-Nval-WRK (SEQ ID NO: 121) 的受質之裂解，其中 Nval 為正纈胺酸。

【0142】 實施例 136：如實施例第 69 項至第 135 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該人 KLK5 的雙特異性抗體的 K_D 及該人 KLK7 的抗體的 K_D 是彼此的 3 倍以內、或 2.5 倍以內、或 2 倍以內、或 1.5 倍以內。

【0143】 實施例 137：一種經分離之核酸，其編碼如實施例第 69 項至第 136 項中任一項所述之雙特異性抗體。

【0144】 實施例 138：一種經分離之核酸，其編碼如實施例第 69 項至第 136 項中任一項所述之雙特異性抗體之第一結合域。

【0145】 實施例 139：一種經分離之核酸，其編碼如實施例第 69 項至第 136 項中任一項所述之雙特異性抗體之第二結合域。

【0146】 實施例 140：一種經分離之宿主細胞，其包含如實施例第 137 項所述之經分離之核酸。

【0147】 實施例 141：一種經分離之宿主細胞，其包含如實施例第 138 項所述之經分離之核酸。

【0148】 實施例 142：一種經分離之宿主細胞，其包含如實施例第 139 項所述之經分離之核酸。

【0149】 實施例 143：一種經分離之宿主細胞，其表現如實施例第 69 項至第 136 項中任一項所述之雙特異性抗體。

【0150】 實施例 144：一種經分離之宿主細胞，其表現如實施例第 69 項至第 136 項中任一項所述之雙特異性抗體之第一結合域。

【0151】 實施例 145：一種經分離之宿主細胞，其編碼如實施例第 69 項至第 136 項中任一項所述之雙特異性抗體之第二結合域。

【0152】 實施例 146：一種生產與人 KLK5 及人 KLK7 結合的雙特異性抗體之方法，其包含在適合於表現抗體之條件下培養如實施例第 140 項或如實施例第 143 項所述之宿主細胞。

【0153】 實施例 147：如實施例第 146 項所述之方法，其進一步包含自該宿主細胞回收該抗體。

【0154】 實施例 148：一種生產與人 KLK5 及人 KLK7 結合的雙特異性抗體之方法，其包含 (i) 在適合於表現該第一結合域之條件下培養如實施例第 141

項或如實施例第 144 項所述之宿主細胞；及 (ii) 在適合於表現該第二結合域之條件下培養如實施例第 142 項或如實施例第 145 項所述之宿主細胞。

【0155】 實施例 149：如實施例第 148 項所述之方法，其進一步包含回收該第一結合域及該第二結合域並組裝該雙特異性抗體。

【0156】 實施例 150：一種醫藥組成物，其包含如實施例第 1 項至第 27 項中任一項所述之抗體以及醫藥上可接受之載劑。

【0157】 實施例 151：如實施例第 150 項所述之醫藥組成物，其進一步包含另外治療劑。

【0158】 實施例 152：如實施例第 151 項所述之醫藥組成物，其中該另外治療劑是 KLK5 抑制劑。

【0159】 實施例 153：如實施例第 152 項所述之醫藥組成物，其中該 KLK5 抑制劑是抗 KLK5 抗體。

【0160】 實施例 154：如實施例第 153 項所述之醫藥組成物，其中該抗 KLK5 抗體包含：

a) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含選自 SEQ ID NO: 39 及 107 之胺基酸序列、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 40 及 41 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含選自 SEQ ID NO: 43 及 44 之胺基酸序列、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 46-49 之胺基酸序列；或

b) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 69 及 70 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含選自 SEQ ID NO: 71 及 72 之胺基酸序列，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e)

CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 75-78 之胺基酸序列。

【0161】 實施例 155：如實施例第 153 項或實施例第 154 項所述之醫藥組成物，其中該抗 KLK5 抗體包含：重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 39、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 41、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 43、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 47。

【0162】 實施例 156：如實施例第 153 項或實施例第 154 項所述之醫藥組成物，其中該抗 KLK5 抗體包含：重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 70、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 72，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 76。

【0163】 實施例 157：如實施例第 153 項至第 156 項中任一項所述之醫藥組成物，其中該抗 KLK5 抗體是單株抗體。

【0164】 實施例 158：如實施例第 153 項至第 157 項中任一項所述之醫藥組成物，其中該抗 KLK5 抗體是人源化、或嵌合抗體。

【0165】 實施例 159：如實施例第 153 項至第 158 項中任一項所述之醫藥組成物，其中該抗 KLK5 抗體是與人 KLK5 結合之抗體片段。

【0166】 實施例 160：如實施例第 153 項至第 159 項中任一項所述之抗體，其中該抗 KLK5 抗體包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 50、52、53、105、及 106 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

b) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 51 及 54-67 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 79 及 81-87 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

e) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 80 及 88-94 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【0167】 實施例 161：如實施例第 153 項至第 159 項中任一項所述之抗體，其中該抗 KLK5 抗體包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 52、53、105、及 106 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

b) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 54-67 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 81-87 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

e) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 88-94 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【0168】 實施例 162：如實施例第 153 項至第 159 項中任一項所述之抗體，其中該抗 KLK5 抗體包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 50、52、53、105、及 106 之胺基酸序列；

b) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 51 及 54-67 之胺基酸序列；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 79 及 81-87 之胺基酸序列；

e) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 80 及 88-94 之胺基酸序列；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【0169】 實施例 163：如實施例第 153 項至第 159 項中任一項所述之抗體，其中該抗 KLK5 抗體包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 52、53、105、及 106 之胺基酸序列；

b) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 54-67 之胺基酸序列；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 81-87 之胺基酸序列；

e) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 88-94 之胺基酸序列；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【0170】 實施例 164：如實施例第 153 項所述之醫藥組成物，其中該抗 KLK5 抗體是如實施例第 34 項至第 62 項中任一項之抗體。

【0171】 實施例 165：如實施例第 153 項所述之醫藥組成物，其中該抗 KLK5 抗體是如實施例第 47 項、第 48 項、第 51 項、及第 52 項中任一項之抗體。

【0172】 實施例 166：一種醫藥組成物，其包含如實施例第 34 項至第 62 項中任一項所述之抗體以及醫藥上可接受之載劑。

【0173】實施例 167：如實施例第 166 項所述之醫藥組成物，其進一步包含另外治療劑。

【0174】實施例 168：如實施例第 167 項所述之醫藥組成物，其中該另外治療劑是 KLK7 抑制劑。

【0175】實施例 169：如實施例第 168 項所述之醫藥組成物，其中該 KLK7 抑制劑是抗 KLK7 抗體。

【0176】實施例 170：如實施例第 169 項所述之醫藥組成物，其中該抗 KLK7 抗體是如實施例第 1 項至第 27 項中任一項之抗體。

【0177】實施例 171：一種醫藥組成物，其包含如實施例第 1 項至第 27 項中任一項所述之抗體及如實施例第 34 項至第 62 項中任一項所述之抗體、以及醫藥上可接受之載劑。

【0178】實施例 172：如實施例第 150 項至第 171 項中任一項所述之醫藥組成物，其包含選自抗發炎劑及抗生素之另外治療劑。

【0179】實施例 173：一種醫藥組成物，其包含如實施例第 69 項至第 136 項中任一項所述之雙特異性抗體。

【0180】實施例 174：如實施例第 173 項所述之醫藥組成物，其進一步包含另外治療劑。

【0181】實施例 175：如實施例第 174 項所述之醫藥組成物，其中該另外治療劑是抗發炎劑。

【0182】實施例 176：如實施例第 150 項至第 175 項中任一項所述之醫藥組成物，其中該醫藥組成物是用於局部投予。

【0183】實施例 177：如實施例第 150 項至第 175 項中任一項所述之醫藥組成物，其中該醫藥組成物是用於皮下投藥。

【0184】 實施例 178：如實施例第 1 項至第 27 項及第 34 項至第 62 項中任一項所述之抗體、如實施例第 69 項至第 136 項中任一項所述之雙特異性抗體、或如實施例第 150 項至第 177 項中任一項所述之醫藥組成物，其用於作為藥物。

【0185】 實施例 179：如實施例第 1 項至第 27 項及第 34 項至第 62 項中任一項所述之抗體、如實施例第 69 項至第 136 項中任一項所述之雙特異性抗體、或如實施例第 150 項至第 177 項中任一項所述之醫藥組成物，其用於治療選自 Netherton 氏症候群、氣喘、異位性皮膚炎、乾癬、嗜酸性球食道炎、及紅斑痤瘡之疾病。

【0186】 實施例 180：如實施例第 179 項所述之抗體、雙特異性抗體、或醫藥組成物，其中該氣喘是選自異位性氣喘、過敏性氣喘、非過敏性氣喘、運動誘發的氣喘、阿司匹靈敏感性/加重的氣喘、輕度氣喘、中度至重度氣喘、未使用過皮質類固醇之氣喘、慢性氣喘、皮質類固醇抗藥性氣喘、皮質類固醇難治性氣喘、新診斷和未治療的氣喘、吸菸引起的氣喘、使用皮質類固醇未控制的氣喘、輔助T淋巴球第 2 型 (Th2)或高第 2 型 (Th2)、或第 2 型 (T2) 驅動的氣喘、嗜酸性球氣喘、高骨膜素氣喘 (periostin-high asthma)、高嗜酸性球氣喘、低 Th2 氣喘或非 Th2 驅動的氣喘、低骨膜素氣喘、及低嗜酸性球氣喘。

【0187】 實施例 181：如實施例第 180 項所述之抗體、雙特異性抗體、或醫藥組成物，其中該氣喘是低嗜酸性球氣喘。

【0188】 實施例 182：一種如實施例第 1 項至第 27 項中任一項所述之抗體及如實施例第 34 項至第 62 項中任一項所述之抗體之組合，其用於作為藥物。

【0189】 實施例 183：一種如實施例第 1 項至第 27 項中任一項所述之抗體及如實施例第 34 項至第 62 項中任一項所述之抗體之組合，其用於治療選自

Netherton 氏症候群、氣喘、異位性皮膚炎、乾癬、嗜酸性球食道炎、及紅斑痤瘡之疾病。

【0190】實施例 184：如實施例第 183 項所述之組合，其中該氣喘是選自異位性氣喘、過敏性氣喘、非過敏性氣喘、運動誘發的氣喘、阿司匹靈敏感性/加重的氣喘、輕度氣喘、中度至重度氣喘、未使用過皮質類固醇之氣喘、慢性氣喘、皮質類固醇抗藥性氣喘、皮質類固醇難治性氣喘、新診斷和未治療的氣喘、吸菸引起的氣喘、使用皮質類固醇未控制的氣喘、輔助T淋巴球第 2 型 (Th2)、高第 2 型 (Th2)、或第 2 型 (T2) 驅動的氣喘、嗜酸性球氣喘、高骨膜素氣喘、高嗜酸性球氣喘、低 Th2 氣喘或非 Th2 驅動的氣喘、低骨膜素氣喘、及低嗜酸性球氣喘。

【0191】實施例 185：如實施例第 184 項所述之組合，其中該氣喘是低嗜酸性球氣喘。

【0192】實施例 186：一種如實施例第 1 項至第 27 項及第 34 項至第 62 項中任一項所述之抗體、如實施例第 69 項至第 136 項中任一項所述之雙特異性抗體、或如實施例第 150 項至第 177 項中任一項所述之醫藥組成物之用途，其用於製造供治療選自 Netherton 氏症候群、氣喘、異位性皮膚炎、乾癬、嗜酸性球食道炎、及紅斑痤瘡之疾病的藥物。

【0193】實施例 187：如實施例第 186 項所述之用途，其中該氣喘是選自異位性氣喘、過敏性氣喘、非過敏性氣喘、運動誘發的氣喘、阿司匹靈敏感性/加重的氣喘、輕度氣喘、中度至重度氣喘、未使用過皮質類固醇之氣喘、慢性氣喘、皮質類固醇抗藥性氣喘、皮質類固醇難治性氣喘、新診斷和未治療的氣喘、吸菸引起的氣喘、使用皮質類固醇未控制的氣喘、輔助T淋巴球第 2 型 (Th2)、高第 2 型 (Th2)、或第 2 型 (T2) 驅動的氣喘、嗜酸性球氣喘、高骨膜素

氣喘、高嗜酸性球氣喘、低 Th2 氣喘或非 Th2 驅動的氣喘、低骨膜素氣喘、及低嗜酸性球氣喘。

【0194】 實施例 188：如實施例第 187 項所述之用途，其中該氣喘是低嗜酸性球氣喘。

【0195】 實施例 189：一種如實施例第 1 項至第 27 項中任一項所述之抗體及如實施例第 34 項至第 62 項中任一項所述之抗體之組合之用途，其用於製造供治療選自 Netherton 氏症候群、氣喘、異位性皮膚炎、乾癬、嗜酸性球食道炎、及紅斑痤瘡之疾病的藥物。

【0196】 實施例 190：如實施例第 189 項所述之用途，其中該氣喘是選自異位性氣喘、過敏性氣喘、非過敏性氣喘、運動誘發的氣喘、阿司匹靈敏感性/加重的氣喘、輕度氣喘、中度至重度氣喘、未使用過皮質類固醇之氣喘、慢性氣喘、皮質類固醇抗藥性氣喘、皮質類固醇難治性氣喘、新診斷和未治療的氣喘、吸菸引起的氣喘、使用皮質類固醇未控制的氣喘、輔助T淋巴球第 2 型 (Th2)或高第 2 型 (Th2)、或第 2 型 (T2) 驅動的氣喘、嗜酸性球氣喘、高骨膜素氣喘、高嗜酸性球氣喘、低 Th2 氣喘或非 Th2 驅動的氣喘、低骨膜素氣喘、及低嗜酸性球氣喘。

【0197】 實施例 191：如實施例第 190 項所述之用途，其中該氣喘是低嗜酸性球氣喘。

【0198】 實施例 192：一種如實施例第 1 項至第 27 項及第 34 項至第 62 項中任一項所述之抗體、如實施例第 69 項至第 136 項中任一項所述之雙特異性抗體、或如實施例第 150 項至第 177 項中任一項所述之醫藥組成物之用途，其用於製造供減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原上皮屏障的藥物。

【0199】 實施例 193：一種如實施例第 1 項至第 27 項中任一項所述之抗體及如實施例第 34 項至第 62 項中任一項所述之抗體之組合之用途，其用於製造供減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原上皮屏障的藥物。

【0200】 實施例 194：一種治療具有選自 Netherton 氏症候群、氣喘、異位性皮膚炎、乾癬、嗜酸性球食道炎、及紅斑痤瘡之疾病的個體之方法，其包含將有效量之如實施例第 1 項至第 27 項及第 34 項至第 62 項中任一項所述之抗體、如實施例第 69 項至第 136 項中任一項所述之雙特異性抗體、或如實施例第 150 項至第 177 項中任一項所述之醫藥組成物投予該個體。

【0201】 實施例 195：一種治療具有選自 Netherton 氏症候群、氣喘、異位性皮膚炎、乾癬、嗜酸性球食道炎、及紅斑痤瘡之疾病的個體之方法，其包含將 a) 有效量之如實施例第 1 項至第 27 項中任一項所述之抗體；及 b) 有效量之如實施例第 34 項至第 62 項中任一項所述之抗體投予該個體。

【0202】 實施例 196：如實施例第 195 項所述之方法，其中該 (a) 之抗體及該 (b) 之抗體是同時投予。

【0203】 實施例 197：如實施例第 195 項所述之方法，其中該 (a) 之抗體及該 (b) 之抗體是依序投予。

【0204】 實施例 198：一種治療具有選自 Netherton 氏症候群、氣喘、異位性皮膚炎、乾癬、嗜酸性球食道炎、及紅斑痤瘡之疾病的個體之方法，其包含將有效量之如實施例第 69 項至第 136 項中任一項所述之雙特異性抗體或有效量之如實施例第 150 項至第 177 項中任一項所述之醫藥組成物投予該個體。

【0205】 實施例 199：如實施例第 194 項至第 198 項中任一項所述之方法，其中該氣喘是選自異位性氣喘、過敏性氣喘、非過敏性氣喘、運動誘發的氣喘、阿司匹靈敏感性/加重的氣喘、輕度氣喘、中度至重度氣喘、未使用過皮

質類固醇之氣喘、慢性氣喘、皮質類固醇抗藥性氣喘、皮質類固醇難治性氣喘、新診斷和未治療的氣喘、吸菸引起的氣喘、使用皮質類固醇未控制的氣喘、輔助T淋巴球第 2 型 (Th2)或高第 2 型 (Th2)、或第 2 型 (T2) 驅動的氣喘、嗜酸性球氣喘、高骨膜素氣喘、高嗜酸性球氣喘、低 Th2 氣喘或非 Th2 驅動的氣喘、低骨膜素氣喘、及低嗜酸性球氣喘。

【0206】 實施例 200：如實施例第 199 項所述之方法，其中該氣喘是低嗜酸性球氣喘。

【0207】 實施例 201：如實施例第 194 項至第 198 項中任一項所述之方法，其中該個體具有 Netherton 氏症候群。

【0208】 實施例 202：如實施例第 194 項至第 198 項中任一項所述之方法，其中該個體具有紅斑痤瘡。

【0209】 實施例 203：如實施例第 194 項至第 202 項中任一項所述之方法，其進一步包含將另外治療劑投予該個體。

【0210】 實施例 204：如實施例第 203 項所述之方法，其中該另外治療劑是抗發炎劑。

【0211】 實施例 205：一種減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原個體的上皮屏障之方法，其包含將有效量之如實施例第 1 項至第 27 項及第 34 項至第 62 項中任一項所述之抗體、如實施例第 69 項至第 136 項中任一項所述之雙特異性抗體、或如實施例第 150 項至第 177 項中任一項所述之醫藥組成物投予該個體，以減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原個體的上皮屏障。

【0212】 實施例 206：一種減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原個體的上皮屏障之方

法，其包含將 a) 有效量之如實施例第 1 項至第 27 項中任一項所述之抗體；及 b) 有效量之如實施例第 34 項至第 62 項中任一項所述之抗體投予該個體，以減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原個體的上皮屏障。

【0213】 實施例 207：如實施例第 206 項所述之方法，其中該 (a) 之抗體及該 (b) 之抗體是同時投予。

【0214】 實施例 208：如實施例第 206 項所述之方法，其中該 (a) 之抗體及該 (b) 之抗體是依序投予。

【0215】 實施例 209：一種減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原個體的上皮屏障之方法，其包含將如實施例第 69 項至第 136 項中任一項所述之雙特異性抗體、或有效量之如實施例第 150 項至第 177 項中任一項所述之醫藥組成物投予該個體，以減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原個體的上皮屏障。

【0216】 實施例 210：如實施例第 194 項至第 209 項中任一項所述之方法，其中該投予是皮下投藥。

【0217】 實施例 211：如實施例第 194 項至第 209 項中任一項所述之方法，其中該投予是局部投予。

【0218】 實施例 212：如實施例第 194 項至第 209 項中任一項所述之方法，其中該投予是靜脈內投予。

【0219】 實施例 213：一種結合人 KLK7 的經分離之抗體，其中當結合至人 KLK7 時導致人 KLK7 之構形改變，其中該構形改變別構地導致人 KLK7 之受質結合位點及/或活性位點的破壞。

【0220】 實施例 214：如實施例第 213 項所述之經分離之抗體，其是雙特異性抗體。

【0221】 實施例 215：如實施例第 214 項所述之經分離之抗體，其中該雙特異性抗體結合人 KLK7 及人 KLK5。

【0222】 實施例 216：如實施例第 215 項所述之經分離之抗體，其中當結合至人 KLK5 時導致人 KLK5 之構形改變，其中該構形改變別構地導致人 KLK5 之受質結合位點及/或活性位點的破壞。

【0223】 實施例 217：如實施例第 213 項至第 216 項中任一項所述之經分離之抗體，其中該抗體 結合 KLK7 (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸 R71-N82、K152-S158、及/或 Q211-K222 內之表位。

【0224】 實施例 218：如實施例第 213 項至第 217 項中任一項所述之經分離之抗體，其中該抗體結合包含 KLK7 (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸 H72、P73、G74、S76、Q78、N82、N157、K211、及/或 T213 中之一者或多者的表位。

【0225】 實施例 219：一種包含第一結合域及第二結合域之雙特異性抗體，其中該第一結合域結合人 KLK7 並且該第二結合域結合人 KLK5，其中當結合至人 KLK7 時導致人 KLK7 之構形改變，其中該構形改變別構地導致人 KLK7 之受質結合位點及/或活性位點的破壞。

【0226】 實施例 220：如實施例第 216 項所述之雙特異性抗體，其中當結合至人 KLK5 時導致人 KLK5 之構形改變，其中該構形改變別構地導致人 KLK5 之受質結合位點及/或活性位點的破壞。

【0227】 實施例 221：一種包含第一結合域及第二結合域之雙特異性抗體，其中該第一結合域結合人 KLK7 並且該第二結合域結合人 KLK5，其中當結合至人 KLK5 時導致人 KLK5 之構形改變，其中該構形改變別構地導致人 KLK5 之受質結合位點及/或活性位點的破壞。

【0228】 實施例 222：如實施例第 219 項至第 221 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該抗體 結合 KLK7 (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸 R71-N82、K152-S158、及/或 Q211-K222 內之表位。

【0229】 實施例 223：如實施例第 219 項至第 222 項中任一項所述之雙特異性抗體，其中該抗體結合包含 KLK7 (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸 H72、P73、G74、S76、Q78、N82、N157、K211、及/或 T213 中之一者或多者的表位。

【圖式簡單說明】

圖 1A 至 1B 顯示抗 KLK7 抗體 rb.14H11c-LC 輕鏈可變區與某些人源化版本的輕鏈可變區 (1A) 和抗 KLK7 抗體 rb.14H11c-HC 重鏈可變區與某些人源化版本的重鏈可變區 (1B) 的排列比對。標示根據 Chothia、Kabat 和接觸殘基的 CDR。人源化版本相對於兔親代可變區的差異以白色字與黑色背景顯示。

圖 2A 至 2B 顯示人源化抗 KLK5 抗體 hu.10C5-H28L5 輕鏈可變區與某些經修飾人源化版本的輕鏈可變區 (2A) 和人源化抗 KLK5 抗體 hu.10C5-H28L5 重鏈可變區與某些經修飾人源化版本的重鏈可變區 (2B) 的排列比對。標示根據 Chothia、Kabat 和接觸殘基的 CDR。人源化版本相對於親代可變區的差異以白色字與黑色背景顯示。

圖 3A 至 3B 顯示人源化抗 KLK5 抗體 hu.9H5-H14L4 輕鏈可變區與某些經修飾人源化版本的輕鏈可變區 (3A) 和人源化抗 KLK5 抗體 hu.9H5-H14L4 重鏈可變區與某些經修飾人源化版本的重鏈可變區 (3B) 的排列比對。標示根據 Chothia、Kabat 和接觸殘基的 CDR。人源化版本相對於親代可變區的差異以白色字與黑色背景顯示。

圖 4 顯示人源化抗 KLK5 抗體 hu.10C5.L5H28 重鏈和輕鏈變異體與親代 hu.10C5.L5H28 的親和力。

圖 5 顯示人源化抗 KLK5 抗體 hu.9H5.L4H14 重鏈和輕鏈變異體的結合率 (ka) 和解離率 (kd) 的散佈圖。

圖 6A 至 6B 顯示針對人 KLK5 (圖 6A) 和食蟹獼猴 KLK5 (圖 6B) 的所指示 hu.10C5.L5H28 變異體的表面電漿共振記錄曲線。

圖 7A 至 7B 顯示針對人 KLK5 (圖 7A) 和食蟹獼猴 KLK5 (圖 7B) 的所指示 hu.9H5.L4H14 變異體的表面電漿共振記錄曲線。

圖 8 顯示在人正常皮膚、異位性皮膚炎、和紅斑痤瘡中的代表性 KLK5 蛋白質表現。

圖 9 顯示在人正常皮膚、異位性皮膚炎、紅斑痤瘡、和乾癬中的代表性 KLK7 mRNA 染色。

圖 10A 至 10C 顯示在人正常皮膚、異位性皮膚炎、紅斑痤瘡、和乾癬中的 KLK5 表現深度 (10A)、KLK7 表現深度 (10B)、和 SPINK5 表現深度 (10C)。

圖 11 顯示經投予鹽水、KLK5、或 KLK7 的小鼠的經表皮水分散失量。

圖 12A 至 12C 顯示 SDS/S 中的每日臨床評分 (12A)、終末異位性皮膚炎總分 (12B)、及 AUC 皮膚評分 (12C)。金黃色葡萄球菌蛋白質 A 異位性皮膚炎模式小鼠投予同型對照抗體、抗鼠 KLK5 抗體、抗鼠 KLK7 抗體、抗 KLK5 和抗 KLK7 抗體組合、或 SPINK5-Fc。

圖 13 顯示在 SDS/S 的終末異位性皮膚炎總分、經表皮水分散失量、和組織學疾病嚴重度評分。金黃色葡萄球菌蛋白質 A 異位性皮膚炎模式小鼠投予同型對照抗體、抗鼠 KLK5 抗體、抗鼠 KLK7 抗體、抗 KLK5 和抗 KLK7 抗體組合、或抗 IL-13 抗體。

圖 14 顯示從 SDS/S 代表性皮膚蘇木精和曙紅染色。金黃色葡萄球菌蛋白質 A 異位性皮膚炎模式小鼠投予同型對照抗體、抗 KLK5 和抗 KLK7 抗體組合、或抗 IL-13 抗體。

圖 15 顯示本文提供的一種例示性雙特異性抗 KLK5/KLK7 抗體的示意圖，其包括促進適當的重鏈/輕鏈配對的取代和/或降低效應功能的取代。在替代型式中，杵可存在於抗 KLK5 臂上，而孔洞可存在於抗 KLK7 臂上。

圖 16A 至 16D 顯示，使用抗 mKLK5/mKLK7 雙特異性抗體治療之 Spink5 缺失小鼠的皮疹及鱗屑減少。Spink5 f/f Cre-ERT2 陰性對照小鼠使用 16 mg/kg 泰莫西芬 (tamoxifen) 治療 (16A)，而 Spink5 f/f Cre-ERT2+ 小鼠使用 16 mg/kg (16B)、8 mg/kg (16C)、或 4 mg/kg (16D) 泰莫西芬治療，然後每隔一天使用 2.5 mg 抗 gp120 同型對照抗體或 2.5 mg 抗 mKLK5/mKLK7 雙特異性抗體治療一次。於注射後 6 天分析背部皮膚。

圖 17A 至 17E 顯示，與同型對照抗體治療相比，從進行抗 mKLK5/mKLK7 雙特異性抗體治療之 Spink5 缺失小鼠背部皮膚製備之溶解產物中的細胞介素 IL-8 (17A)、TNF-α (17B)、IL-6 (17C)、IL-4 (17D)、及 G-CSF (17E) 減少。

圖 18 顯示來自使用 16mg/kg 泰莫西芬治療之 Spink5 f/f Cre-ERT2 陰性對照小鼠以及使用 16 mg/kg 泰莫西芬及同型對照抗體或抗 mKLK5/mKLK7 雙特異性抗體治療之 Spink5 f/f Cre-ERT2+ 小鼠的蘇木精和曙紅染色皮膚的代表性橫截面。

圖 19A 至 19B 顯示上皮通透性，其藉由使用 KLK5、KLK7、KLK5+KLK7、及 KLK5+KLK7+ 抗 KLK5/KLK7 雙特異性抗體處理之人上皮角質細胞中的跨膜電阻 (TEER) 測量。

圖 20A 至 20C 顯示結合至 KLK7 之抗 KLK7 rb.14H11c Fab 的晶體結構。結合至 KLK7 之完全 Fab 顯示於圖 20A 中，其中僅疊置 KLK7。圖 20B 顯示 KLK7-

Fab 界面。圖 20C 顯示天然構形之 KLK7 (黃色) 及結合至 rb.14H11c Fab 之 KLK7 (青藍色) 的疊置。該 rb14H11c 重鏈之部分以深藍色顯示。

【實施方式】

相關申請的交叉引用

【0230】本申請案主張 2019 年 9 月 18 日提出之美國臨時專利申請案第 62/901,990 號之優先權利益，其以引用方式整體併入本文中用於任意目的。

I． 定義

【0231】「受體人框架 (acceptor human framework)」為本文中之目的是如下述定義的衍生自人免疫球蛋白框架或人共有框架、包含輕鏈可變域 (VL) 框架或重鏈可變域 (VH) 框架的胺基酸序列之框架。「衍生自 (derived from)」人免疫球蛋白框架或人共有框架的受體人框架可包含與此等為相同的胺基酸序列，或其可含有胺基酸序列的變更。在一些方面，胺基酸變更數目為 10 或更少、9 或更少、8 或更少、7 或更少、6 或更少、5 或更少、4 或更少、3 或更少、或 2 或更少。在一些方面，VL 受體人框架與 VL 人免疫球蛋白框架序列或人共同框架序列的序列相同。

【0232】「親和力」係指分子 (例如抗體) 之單一結合位點與其結合搭配物 (例如抗原) 之間的非共價交互作用總和的強度。除非另有說明，否則如本文中所使用的「結合親和力 (binding affinity)」係指反映結合對成員 (例如抗體及抗原) 之間 1:1 交互作用之內在結合親和力。分子 X 對於其搭配物 Y 之親和力通常可藉由解離常數 (K_D) 來表示。可藉由本技術領域中已知的常見方法測定親和力，包括彼等本文所述之方法。下面描述了用於測量結合親和力的具體說明性和例示性方法。

【0233】術語「親和力成熟」之抗體是指在一或多個互補決定區 (CDR) 中具有一或多種變化之抗體，與不具有此等變化之親本抗體相比，此類變化引起該抗體對抗原之親和力的改善。

【0234】術語「抗 KLK7 抗體 (anti-KLK7 antibody)」及「結合至 KLK7 之抗體 (antibody that binds to KLK7)」是指能夠以足夠親和力結合 KLK7 (例如人 KLK7)，從而使得該抗體可用作靶向 KLK7 之診斷劑及/或治療劑之抗體。在一個方面，抗 KLK7 抗體與無關、非 KLK7 蛋白質結合之程度低於該抗體與 KLK7 結合約 10%，其藉由例如表面電漿共振 (SPR) 所量測。在某些方面，結合至 KLK7 之抗體之解離常數 (K_D) 是 ≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM、或≤ 0.001 nM (例如 10^{-8} M 或更低，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，例如 10^{-9} 至 10^{-13} M)。當抗體的 K_D 為 1 μM 或更少時，稱該抗體與 KLK7「特異性結合」。在某些方面，抗 KLK7 抗體結合至 KLK7 之表位，其在不同物種之 KLK7 是保守性。

【0235】術語「抗 KLK5 抗體 (anti-KLK5 antibody)」及「結合至 KLK5 之抗體 (antibody that binds to KLK5)」是指能夠以足夠親和力結合 KLK5 (例如人 KLK5)，從而使得該抗體可用作靶向 KLK5 之診斷劑及/或治療劑之抗體。在一個方面，抗 KLK5 抗體與無關、非 KLK5 蛋白質結合之程度低於該抗體與 KLK5 結合約 10%，其藉由例如表面電漿共振 (SPR) 所量測。在某些方面，結合至 KLK5 之抗體之解離常數 (K_D) 是 ≤ 1μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM、或≤ 0.001 nM (例如 10^{-8} M 或更低，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，例如 10^{-9} 至 10^{-13} M)。當抗體的 K_D 為 1 μM 或更少時，稱該抗體與 KLK5「特異性結合」。在某些方面，抗 KLK5 抗體結合至 KLK5 之表位，其在不同物種之 KLK5 是保守性。

【0236】術語「抗 KLK5/KLK7 抗體 (anti-KLK5/KLK7 antibody)」及「結合至 KLK5 及 KLK7 之抗體 (antibody that binds to KLK5 and KLK7)」是指能夠以足夠親和力結合 KLK7 及 KLK5，從而使得該抗體可用作靶向 KLK7 及/或 KLK5 之診斷劑及/或治療劑之多重特異性抗體。在一個方面，抗 KLK5/KLK7 抗體與無關、非 KLK7/非 KLK5 蛋白質結合之程度低於該抗體與 KLK7 或 KLK5 結合約 10%，其藉由例如表面電漿共振 (SPR) 所量測。在某些方面，結合至 KLK7 及 KLK5 之多重特異性抗體之解離常數 (K_D) 針對 KLK5 及 KLK7 各者是 ≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM、或 ≤ 0.001 nM (例如 10^{-8} M 或更小，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，例如 10^{-9} 至 10^{-13} M)。當抗體的 K_D 為 1 μM 或更小時，稱該抗體與標靶蛋白質「特異性結合」。在某些方面，抗 KLK5/KLK7 抗體結合至 KLK7 之表位，其在不同物種之 KLK7 是保守性。在某些態樣中，抗 KLK5/KLK7 抗體結合至 KLK5 之表位，其在不同物種之 KLK5 是保守性。

【0237】本文中的術語「抗體」為在最寬廣意義上使用且涵蓋各種抗體結構，包括但不限於單株抗體、多株抗體、多特異性抗體 (例如雙特異性抗體) 及抗體片段，只要其等展示出所需抗原結合活性即可。

【0238】「抗體片段」係指除完整抗體以外的分子，其包含結合完整抗體所結合抗原之完整抗體的一部分。抗體片段之實例包括 (但不限於) Fv、Fab、Fab'、Fab’ -SH、$F(ab')_2$；從抗體片段所形成之雙功能抗體 (diabody)、線性抗體；單鏈抗體分子 (例如 scFv 及 scFab)；單域抗體 (dAb)；及多重特異性抗體。關於某些抗體片段的綜述，參見 Holliger 及 Hudson, Nature Biotechnology 23:1126-1136 (2005)。

【0239】本文所用的抗體的「結合域 (binding domain)」是指足以結合抗原的可變域的一部分。在一些實施例中，結合域包括重鏈 (HC) CDR1、CDR2

和 CDR3 及輕鏈 (LC) CDR1、CDR2 和 CDR3。在一些實施例中，結合域包括重鏈 (HC) CDR1、FR2、CDR2、FR3、和 CDR3 及輕鏈 (LC) CDR1、FR2、CDR2、FR3、和 CDR3。

【0240】 術語「表位 (epitope)」表示抗 KLK7 抗體或抗 KLK5 抗體與之結合的抗原上的位點，無論是蛋白性的還是非蛋白性的。表位可由連續的胺基酸延伸形成 (線性表位) 或由非連續的胺基酸組成 (構形表位)，例如，由於抗原的折疊，即藉由蛋白抗原的三級折疊而在空間上接近。線性表位通常在蛋白抗原暴露於變性劑後仍被抗體結合，而構形表位通常在變性劑處理後被破壞。在獨特空間構形中，表位包含至少 3 個、至少 4 個、至少 5 個、至少 6 個、至少 7 個或 8 至 10 個胺基酸。

【0241】 篩選與特定表位結合的抗體 (即與相同表位結合者) 可使用本技術領域的常規方法進行，例如像是但不限於丙胺酸掃描、胜肽印漬 (參見 Meth. Mol. Biol. 248 (2004) 443-463)、胜肽裂解分析、表位切除、表位萃取、抗原的化學修飾 (參見 Prot. Sci. 9 (2000) 487-496)、及和交叉阻斷 (參見「Antibodies」, Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harb., NY)。

【0242】 基於抗原結構的抗體剖析 (ASAP)，也稱為修飾輔助剖析 (MAP)，允許根據從眾多化學或酶修飾的抗原表面的各抗體結合剖析，將特異性結合 KLK7 或 KLK5 的眾多單株抗體進行分箱 (bin) (參見例如 US 2004/0101920)。各分箱中的抗體都與相同表位結合，這個表位可能是獨特的表位，與另一分箱所代表的表位明顯不同或部分重疊。

【0243】 又，競爭性結合可用來易於確定抗體是否與 KLK7 的相同表位結合，或與抗 KLK7 抗體競爭性結合。例如，與參考抗 KLK7 抗體「結合在相同表位的抗體」所指的抗體，是在競爭性檢定中，分別阻斷參考抗 KLK7 抗體與其抗原結合 50% 或更多，且反之，參考抗體在競爭性檢定中阻斷該抗體與其

抗原結合 50% 或更多。又例如，為了確定抗體是否與參考抗 KLK7 抗體結合在相同表位，讓參考抗體在飽和條件下與 KLK7 結合。在去除過量的參考抗 KLK7 抗體後，評估有關抗 KLK7 抗體與 KLK7 結合的能力。如果在參考抗 KLK7 抗體飽和結合後，抗 KLK7 抗體與能夠與 KLK7 結合，則可以斷定該抗 KLK7 抗體與參考抗 KLK7 抗體結合的表位不同。但是，如果在參考抗 KLK7 抗體飽和結合後，所述抗 KLK7 抗體不能與 KLK7 結合，則該抗 KLK7 抗體可能與參考抗 KLK7 抗體結合的表位相同。為了確認該抗體是否與相同的表位結合，或者只是由於立體原因而阻礙了結合，可以使用常規實驗 (例如，使用 ELISA、RIA、表面電漿共振、流式細胞儀或本技術中可獲得的任何其他定量或定性的抗體結合檢定進行胜肽突變和結合分析)。此檢定應分兩次設置進行，即以兩種抗體為飽和抗體。如果在這兩種設置中，只有第一種 (飽和) 抗體能夠與 KLK7 結合，則可斷定該抗 KLK7 抗體和參考抗 KLK7 抗體競爭與 KLK7 的結合。

【0244】同樣地，競爭性結合可用來易於確定抗體是否與 KLK5 的相同表位結合，或與抗 KLK5 抗體競爭性結合。例如，與參考抗 KLK5 抗體「結合在相同表位的抗體」所指的抗體，是在競爭性檢定中，分別阻斷參考抗 KLK5 抗體與其抗原結合 50% 或更多，且反之，參考抗體在競爭性檢定中阻斷該抗體與其抗原結合 50% 或更多。又例如，為了確定抗體是否與參考抗 KLK5 抗體結合在相同表位，讓參考抗體在飽和條件下與 KLK5 結合。在去除過量的參考抗 KLK5 抗體後，評估有關抗 KLK5 抗體與 KLK5 結合的能力。如果在參考抗 KLK5 抗體飽和結合後，抗 KLK5 抗體與能夠與 KLK5 結合，則可以斷定該抗 KLK5 抗體與參考抗 KLK5 抗體結合的表位不同。但是，如果在參考抗 KLK5 抗體飽和結合後，所述抗 KLK5 抗體不能與 KLK5 結合，則該抗 KLK5 抗體可能與參考抗 KLK5 抗體結合的表位相同。為了確認該抗體是否與相同的表位結

合，或者只是由於立體原因而阻礙了結合，可以使用常規實驗 (例如，使用 ELISA、RIA、表面電漿共振、流式細胞儀或本技術中可獲得的任何其他定量或定性的抗體結合檢定進行胜肽突變和結合分析)。此檢定應分兩次設置進行，即以兩種抗體為飽和抗體。如果在這兩種設置中，只有第一種 (飽和) 抗體能夠與 KLK5 結合，則可斷定該抗 KLK5 抗體和參考抗 KLK5 抗體競爭與 KLK5 的結合。

【0245】 在一些方面，如果一個抗體的 1 倍、5 倍、10 倍、20 倍或 100 倍的過量抑制另一抗體的結合至少 50%、至少 75%、至少 90% 或甚至 99% 或更多 (藉由競爭性結合檢定測量)，則認為兩個抗體與相同或重疊的表位結合 (參見例如 Junghans 等人，Cancer Res. 50 (1990) 1495-1502)。

【0246】 在一些方面，如果抗原中基本上所有的胺基酸突變降低或消除了一個抗體的結合，也降低或消除了另一抗體的結合，則認為兩個抗體與相同表位結合。如果只有減少或消除一個抗體結合的胺基酸突變的次集合減少或消除另一抗體的結合，則認為兩種抗體具有「重疊表位 (overlapping epitope)」。

【0247】 術語「嵌合」抗體是指其中重鏈和/或輕鏈的一部分源自特定來源或物種，而重鏈和/或輕鏈的其餘部分源自不同來源或物種的抗體。

【0248】 抗體或免疫球蛋白之「類別 (class)」係指為其重鏈所具有的恆定域或恆定區之類型。有五大類抗體：IgA、IgD、IgE、IgG、及 IgM，且彼等中的幾種可進一步分為次類 (同型 (isotype))，例如 IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1、及 IgA_2。在某些方面，該抗體是屬 IgG_1 同型。在某些方面，該抗體是屬 IgG_1 同型，具有 P329G、L234A 及 L235A 突變以減少 Fc 區域效應功能。在其他方面，該抗體是屬 IgG_2 同型。在某些方面，該抗體是屬 IgG_4 同型，在鉸鏈區中具有 S228P 突變以改善 IgG_4 抗體之穩定性。對應於不同類別之免疫球蛋

白的重鏈恆定域分別稱為 α、δ、ε、γ、及 μ。基於其恆定域之胺基酸序列，免疫球蛋白之輕鏈可被歸類為兩種類型中的一種，稱為卡帕 (κ) 及蘭姆達 (λ)。

【0249】「效應功能 (effector function)」，係指歸因於抗體的 Fc 區域的那些生物活性，其隨抗體同種型而變化。抗體效應功能的實例包括：C1q 結合和補體依賴性細胞毒性 (CDC)；Fc 受體結合；抗體依賴性細胞介導的細胞毒性 (ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體 (例如 B 細胞受體) 的下調；以及 B 細胞活化。

【0250】 藥劑例如醫藥組成物的「治療有效量」係指在所需之給藥劑量和時間段內有效實現所需的治療或預防效果的量。

【0251】 本文中的術語「Fc 域」或「Fc 區域」，用於定義包含至少一部分恆定區的免疫球蛋白重鏈的 C 端區域。該術語包括天然序列 Fc 區域和變異 Fc 區域。在一個方面，人 IgG 重鏈 Fc 區域從 Cys226 或 Pro230 延伸至重鏈的羧基端。但是，由宿主細胞產生的抗體可能經歷重鏈 C 端的一種或多種、特別是一種或兩種胺基酸之翻譯後切割。因此，由宿主細胞通過表現編碼全長重鏈的特定核酸分子而產生的抗體可包括全長重鏈，或者可包括全長重鏈的切割變體。重鏈的最後兩個 C 端胺基酸為甘胺酸 (G446) 及離胺酸 (K447，根據 Kabat EU 指數編號)。因此，可以存在或可以不存在 Fc 區域之 C 端離胺酸 (Lys447) 或 C 端甘胺酸 (Gly446) 及離胺酸 (Lys447)。因此，「全長 IgG1」例如包括含有 Gly446 和 Lys447、或不含 Lys447、或不含 Gly446 和 Lys447 兩者的 IgG1。除非另有說明，否則包括 Fc 區域之重鏈之胺基酸序列在本文中表示不含 C 端甘胺酸-離胺酸二肽。在一個方面，根據本發明所述之抗體中包含重鏈，該重鏈包括如本文所指定之 Fc 區域，其可包含 Gly446 和 Lys447 (根據 EU 指數編號)。在一個方面，根據本發明所述之抗體中包含重鏈，該重鏈包括如本文所指定之 Fc 區域，其可包含 Gly446 (根據 EU 指數編號)。除非本文另有說明，否

則 Fc 區域或恆定區中胺基酸殘基之編號根據 EU 編號系統 (也稱為 EU 指數) 進行，如 Kabat 等人所述 *(Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991) (另見上文)。

【0252】「框架」或「FR」係指互補決定區 (CDR) 之外的可變域殘基。可變域之 FR 通常由四個 FR 域組成：FR1、FR2、FR3、及 FR4。因此，CDR 及 FR 序列通常以如下順序出現在 VH (或 VL) 中：FR1-CDR-H1(CDR-L1)-FR2-CDR-H2(CDR-L2)-FR3-CDR-H3(CDR-L3)-FR4。

【0253】術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」在本文中可互換使用，係指具有與天然抗體結構實質上類似的結構或具有包含本文所定義之 Fc 區域的重鏈之抗體。

【0254】術語「宿主細胞」、「宿主細胞系」和「宿主細胞培養物」可互換使用，係指已向其中引入外源性核酸的細胞，包括此等細胞的子代細胞。宿主細胞包括「轉化子」和「轉化細胞」，其包括原代轉化細胞及由其衍生的子代細胞，而與傳代次數無關。子代細胞之核酸含量可能與親代細胞不完全相同，但可能含有突變。本文中包括具有與原始轉化細胞中篩選或選擇的功能或生物學活性相同的功能或生物學活性的突變子代細胞。

【0255】「人抗體 (human antibody)」為具有胺基酸序列之抗體，該胺基酸序列對應於由人或人體細胞產生或自利用人抗體譜系 (antibody repertoire) 或其他人抗體編碼序列之非人來源衍生之抗體之胺基酸序列。人抗體的該定義特定地排除包含非人抗原結合殘基之人源化抗體。

【0256】「人共有框架」是代表一系列人免疫球蛋白 VL 或 VH 框架序列中最常見的胺基酸殘基的框架。通常，系列人免疫球蛋白 VL 或 VH 序列來源於可變域序列的亞組。通常，序列的亞組是如 Kabat 等人在 *Sequences of*

Proteins of Immunological Interest (第 5 版，NIH Publication 91-3242，Bethesda MD (1991)，第 1-3 卷) 中所述之亞組。在一個方面，對於 VL，亞組是如 Kabat 等人在*上述*文獻中所述之亞組 κ I。在一個方面，對於 VH，亞組是如 Kabat 等人在*上述*文獻中所述之亞組 III。

【0257】「人源化 (humanized)」抗體係指包含來自非人 CDR 之胺基酸殘基及來自人 FR 之胺基酸殘基之嵌合抗體。在某些方面，人源化抗體將包括實質上所有至少一個 (且通常兩個) 可變域，其中所有或實質上所有 CDR 對應於非人抗體之其等，及所有或實質上所有 FR 對應對於人抗體之其等。人源化抗體可選地可包含衍生自人抗體之抗體恆定區之至少一部分。抗體 (例如非人抗體) 之「人源化形式 (humanized form)」係指已經歷人源化之抗體。

【0258】如本文所用，術語「超可變區」或「HVR」係指抗體可變域中序列高變並決定抗原結合特異性的各個區域，例如「互補決定區」(「CDR」)。

【0259】一般而言，抗體包含六個 CDR；三個在 VH 中 (CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)，及三個在 VL 中 (CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。在本文中，例示性 CDR 包括：

(a) 高度變異環存在於胺基酸殘基 26-32 (L1)、50-52 (L2)、91-96 (L3)、26-32 (H1)、53-55 (H2)、及 96-101 (H3) 處 (Chothia 及 Lesk，J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))；

(b) CDR 存在於胺基酸殘基 24-34 (L1)、50-56 (L2)、89-97 (L3)、31-35b (H1)、50-65 (H2)、及 95-102 (H3) 處 (Kabat 等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第 5 版 Public Health Service，National Institutes of Health，Bethesda, MD (1991))；及

(c) 抗原接觸存在於胺基酸殘基 27c-36 (L1)、46-55 (L2)、89-96 (L3)、30-35b (H1)、47-58 (H2)、及 93-101 (H3) 處 (MacCallum 等人 *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996))。

【0260】除非另有說明，否則 CDR 根據 Kabat 等人在*上述*文獻中所述之方法來確定。本領域之技術人員將理解，也可以根據 Chothia 在*上述*文獻、McCallum 在*上述*文獻中所述之方法或任何其他科學上接受之命名系統來確定 CDR 名稱。在一個方面，CDR 殘基包括圖 1-3 或本說明書中其他地方所標記之 CDR 殘基。

【0261】「免疫複合體」是與一個或多個異源分子複合之抗體，其包括但不限於細胞毒性劑。

【0262】「個體」或「受試者」為哺乳動物。哺乳動物包括但不限於馴養的動物 (例如牛、綿羊、貓、狗和馬)、靈長類動物 (例如人及非人類靈長類動物諸如猴)、兔以及嚙齒動物 (例如小鼠及大鼠)。在某些方面，個體或受試者為人類。

【0263】「經分離之」抗體是從其自然環境的組分中分離出來之抗體。在一些實施例中，將抗體純化至大於 95% 或 99% 純度，藉由 (例如) 電泳 (例如 SDS-PAGE、等電聚焦 (IEF)、毛細管電泳) 或層析 (例如，離子交換或反相 HPLC) 方法測定。關於評估抗體純度之方法的綜述，參見例如 Flatman 等人，*J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)。

【0264】術語「連接」在兩個多肽的上下文中使用時，係指作為同一胺基酸序列的一部分之多肽。兩個連接的多肽可由附加胺基酸序列隔開；即，它們不必是連續的或直接彼此連接。

【0265】術語「核酸分子」或「多核苷酸」包括任何包含核苷酸聚合物的化合物及/或物質。每個核苷酸由鹼基特別是嘌呤或嘧啶鹼基 (即，胞嘧啶

(C)、鳥嘌呤 (G)、腺嘌呤 (A)、胸腺嘧啶 (T) 或尿嘧啶 (U))、糖 (即，脫氧核糖或核糖) 及磷酸基團構成。通常，核酸分子藉由鹼基序列進行描述，其中所述鹼基代表核酸分子的一級結構 (線性結構)。鹼基序列通常由 5’ 至 3’ 表示。在本文中，術語核酸分子包括：脫氧核糖核酸 (DNA)，其包括例如互補 DNA (cDNA) 和基因組 DNA；核糖核酸 (RNA)，特別是信使 RNA (mRNA)；DNA 或 RNA 的合成形式；以及包含兩個或更多個這些分子的混合聚合物。核酸分子可以是線性或環狀的。另外，術語核酸分子包括有義股和反義股，以及單股和雙股形式。此外，本文所述之核酸分子可包含天然存在或非天然存在之核苷酸。非天然存在之核苷酸的例子包括帶有衍生糖、磷酸鹽連接或化學修飾殘基的經修飾之核苷酸鹼基。核酸分子還包括適於在體外及/或體內例如在宿主或患者體內直接表達本發明之抗體的載體的 DNA 和 RNA 分子。此等 DNA (例如，cDNA) 或 RNA (例如，mRNA) 載體可以是未修飾的或經過修飾的。例如，mRNA 可經過化學修飾以增強 RNA 載體之穩定性及/或編碼分子之表達，從而將 mRNA 注入受試者體內以產生抗體 (參見例如 Stadler 等人，Nature Medicine 2017，線上發表於 2017 年 6 月 12 日，doi:10.1038/nm.4356 或 EP 2 101 823 B1)。

【0266】「經分離之」核酸係指已經從其自然環境的組分中分離出來之核酸分子。經分離之核酸包括通常包含核酸分子之細胞中所含之核酸分子，但是核酸分子存在於染色體外或與自然染色體位置不同之染色體位置。

【0267】「經分離之編碼抗 KLK7 抗體的核酸」係指編碼抗 KLK7 抗體重鏈和輕鏈 (或其片段) 之一種或多種核酸分子，包括在單個載體或單獨抗體中之此等核酸分子，並且此等核酸分子存在於宿主細胞中的一個或多個位置。

【0268】「經分離之編碼抗 KLK5 抗體的核酸」係指編碼抗 KLK5 抗體重鏈和輕鏈 (或其片段) 之一種或多種核酸分子，包括在單個載體或單獨抗體中之此等核酸分子，並且此等核酸分子存在於宿主細胞中的一個或多個位置。

【0269】「經分離之編碼抗 KLK5/KLK7 雙特異性抗體的核酸」係指編碼抗 KLK5/KLK7 雙特異性抗體重鏈和輕鏈 (或其片段) 之一種或多種核酸分子，包括在單個載體或單獨抗體中之此等核酸分子，並且此等核酸分子存在於宿主細胞中的一個或多個位置。

【0270】如本文中所使用的術語「單株抗體 (monoclonal antibody)」，係指獲自實質上同源抗體群體之抗體，即群體中包含的個別抗體係相同的且/或結合相同抗原決定基，但不包括 (例如) 含有天然生成之突變或產生於單株抗體製劑生產過程中的可能的變異體抗體，此等變異體通常係以少量存在。與通常包括針對不同決定位 (抗原決定基) 之不同抗體之多株抗體製劑相反，單株抗體製劑之每個單株抗體係針對於抗原上的單一決定位。因此，修飾詞「單株」表示抗體之特徵係獲自實質上同質之抗體群體，且不應解釋為需要藉由任何特定方法產生抗體。例如，意欲根據本發明使用的單株抗體可藉由多種技術來製造，包括但不限於融合瘤方法、重組 DNA 方法、噬菌體展示方法、及利用包含全部或部分人免疫球蛋白基因座之轉殖基因動物之方法，本文描述此等方法及用於製備單株抗體之其他例示性方法。

【0271】「裸抗體」係指未與異源部分 (例如，細胞毒性部分) 或放射性標記結合之抗體。裸抗體可存在於醫藥組成物中。

【0272】「天然抗體」係指具有不同結構的天然免疫球蛋白分子。例如，天然 IgG 抗體為約 150,000 道耳頓、由二條相同輕鏈及二條相同重鏈經二硫鍵鍵合所構成之異四聚體糖蛋白。從 N 端至 C 端，每條重鏈具有可變域 (VH)，亦稱為重鏈可變域或重鏈可變區，接著係三個重鏈恆定域 (CH1、CH2

及 CH3)。類似地，從 N 端至 C 端，每條輕鏈具有可變域 (VL)，亦稱為輕鏈可變域或輕鏈可變區，接著為輕鏈恆定 (CL) 域。

【0273】 術語「藥品說明書」用於指涉通常包含在治療性產品的商業包裝中的說明，該說明包含有關使用此等治療性產品的適應症、用法、劑量、給藥途徑、聯合治療、禁忌症和/或警告等資訊。

【0274】 相對於參比多肽序列所述之「百分比 (%) 胺基酸殘基同一性」，是指候選序列中胺基酸殘基與參比多肽序列中之胺基酸殘基相同之百分比，在比對序列並引入差異後 (如有必要)，可實現最大的序列同一性百分比，並且不考慮將任何保守取代作為序列同一性之一部分。為確定胺基酸百分比序列同一性之目的而進行的比對可通過本領域中技術範圍內之各種方式實現，例如，使用公開可用的電腦軟體諸如 BLAST、BLAST-2、Clustal W、Megalign (DNASTAR) 軟件或 FASTA 程式封裝實現。本領域之技術人員可確定用於比對序列之合適參數，包括在所比較之序列全長上實現最大比對所需之任何演算法。可替代地，可使用序列比較電腦程式 ALIGN-2 生成同一性百分比值。ALIGN-2 序列比較電腦程式由 Genentech, Inc. 開發，並且其源代碼已與用戶文檔一起歸檔在位於美國華盛頓特區 20559 的美國著作權局，其已經注冊 (美國著作權註冊號碼 TXU510087) 並在 WO 2001/007611 中有所描述。

【0275】 除非另有說明，否則出於本文之目的，使用 FASTA 封裝 36.3.8c 版或更高版本的 ggsearch 程式及 BLOSUM50 比較矩陣來生成胺基酸序列同一性百分比值。FASTA 程式封裝由以下作者開發：W. R. Pearson 及 D. J. Lipman (1988) (「Improved Tools for Biological Sequence Analysis」, PNAS 85:2444-2448)；W. R. Pearson (1996) (「Effective protein sequence comparison」 Meth. Enzymol. 266:227-258)；及 Pearson 等人(1997) (Genomics 46:24-36)，並可從以下網址公開存取：www.fasta.bioch.virginia.edu/fasta_www2/fasta_down.shtml 或

www. ebi.ac.uk/Tools/sss/fasta。可替代地，可使用通過 fasta.bioch.virginia.edu/fasta_www2/index.cgi 存取的公用伺服器，使用 ggsearch (global protein:protein) 程式和預設選項 (BLOSUM50; open: -10; ext: -2; Ktup = 2) 比較序列，以確保執行全局而不是局部比對。胺基酸同一性百分比提供於輸出比對標題中。

【0276】術語「醫藥組成物」係指以下製劑，其形式為允許其中所含之活性成分的生物活性有效，並且不含對組成物將投予之受試者具有不可接受之毒性的其他組分。

【0277】「醫藥上可接受之載劑」係指醫藥組成物中除對受試者無毒之活性成分以外的成分。 醫藥上可接受之載劑包括但不限於緩衝劑、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

【0278】除非另有說明，否則如本文所使用之術語「KLK5」和「血管舒緩素相關肽酶 5」係指來自任何脊椎動物來源的任何天然 KLK5，包括來自哺乳動物諸如靈長類動物 (例如，人) 和嚙齒動物 (例如，小鼠和大鼠)。該術語涵蓋「全長」、未處理之 KLK5 以及在細胞處理中得到的任何形式的 KLK5。該術語亦涵蓋天然生成之 KLK5 變異體，例如剪接變異體或對偶基因變異體。例示性人前驅 KLK5 蛋白之胺基酸序列如 SEQ ID NO: 1 所示 (UniProtKB/Swiss-Prot：Q9Y337.3)。例示性人成熟的 KLK5 蛋白之胺基酸序列如 SEQ ID NO: 2 所示，其缺乏信號肽 (胺基酸 1-22) 和原肽 (胺基酸 23-66)。例示性食蟹獼猴前驅 KLK5 蛋白之胺基酸序列如 SEQ ID NO: 100 所示 (UniProtKB：A0A2K5W0T6)。例示性食蟹獼猴成熟的 KLK5 蛋白之胺基酸序列如 SEQ ID NO: 101 所示，其缺乏信號肽 (胺基酸 1-22) 和原肽 (胺基酸 23-64)。

【0279】除非另有說明，否則如本文所使用之術語「KLK7」和「血管舒緩素相關肽酶 7」係指來自任何脊椎動物來源的任何天然 KLK7，包括來自哺乳動物諸如靈長類動物 (例如，人) 和嚙齒動物 (例如，小鼠和大鼠)。該術語涵

蓋「全長」、未處理之 KLK7 以及在細胞處理中得到的任何形式的 KLK7。該術語亦涵蓋天然生成之 KLK7 變異體，例如剪接變異體或對偶基因變異體。例示性人前驅 KLK7 蛋白之胺基酸序列如 SEQ ID NO: 3 所示 (UniProtKB/Swiss-Prot：P49862.1)。例示性人成熟的 KLK7 蛋白之胺基酸序列如 SEQ ID NO: 4 所示，其缺乏信號肽 (胺基酸 1-22) 和原肽 (胺基酸 23-29)。例示性食蟹獼猴前驅 KLK7 蛋白之胺基酸序列如 SEQ ID NO: 5 所示 (UniProtKB：G7PYG2)。例示性食蟹獼猴成熟的 KLK7 蛋白之胺基酸序列如 SEQ ID NO: 6 所示，其缺乏信號肽 (胺基酸 1-21) 和原肽 (胺基酸 22-29)。

【0280】 如本文中所使用的「治療」(及其語法變體，諸如「治療過程」或「治療中」)，係指試圖改變受治療個體之疾病自然病程的臨床干預，並且可進行預防或在臨床病理過程中執行。期望之治療效果包括但不限於預防疾病之發生或複發、減輕症狀、減輕疾病之任何直接或間接病理後果、預防轉移、降低疾病進展之速度、改善或減輕疾病狀態、緩解或改善預後。在一些方面，本發明之抗體用於延遲疾病之發展或減慢疾病之進展。

【0281】 術語「可變區 (variable region)」或「可變域 (variable domain)」係指參與抗體與抗原結合的抗體重鏈或輕鏈之域。天然抗體之重鏈及輕鏈 (分別為 VH 及 VL) 之可變域通常具有類似的結構，且每個域均包含四個保守性框架區 (FR) 及三個高度可變區 (CDR)。參見例如 Kindt 等人，*Kuby Immunology*，第 6 版，W.H. Freeman and Co.，第 91 頁 (2007)。可變域可包含：重鏈 (HC) CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3，其含有或不含 FR1 及/或FR4 之全部或一部分；及輕鏈 (LC) CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3，其含有或不含 FR1 及/或 FR4 之全部或一部分。即，可變域可缺少 FR1 及/或 FR4 的一部分，只要其保留抗原結合活性即可。單個 VH 或 VL 域可能足以賦予抗原結合特異性。此外，可使用 VH 或 VL 域將結合特定抗原之抗體與結合該抗原之抗體分離，

以分別篩選互補 VL 或 VH 域之文庫。參見例如 Portolano 等人，*J. Immunol.* 150:880-887 (1993)；Clarkson 等人，*Nature* 352:624-628 (1991)。

【0282】 如本文所用，術語「載體」係指一種核酸分子，其能夠傳送與其連接之另一種核酸。該術語包括作為自我複制核酸結構之載體以及摻入已引入該宿主細胞的基因組中的載體。某些載體能夠指導與其可操作地連接之核酸的表現。這些載體在本文中稱為「表現載體」。

II. 組成物及方法

【0283】 在一個方面，本發明部分地基於以下發現：KLK5 及 KLK7 均可能在上皮屏障滲透性中發揮作用。因此，同時抑制 KLK5 及 KLK7 可能改善治療上皮屏障通透性過高之疾病的療效。 在某些方面，提供了與 KLK5 結合之抗體。在某些方面，提供了與 KLK7 結合之抗體。在某些方面，提供了與 KLK5 和 KLK7 結合之多特異性抗體。 本發明之抗體可用於例如診斷或治療 Netherton 氏症候群、氣喘、異位性皮膚炎、乾癬、嗜酸性球食道炎及紅斑痤瘡等疾病。

A. 例示性抗 KLK7 抗體

【0284】 在一個方面，本發明提供了與 KLK7 結合之抗體。在一個方面，提供了與 KLK7 結合之經分離之抗體。在一個方面，本發明提供了與 KLK7 特異性結合之抗體。在某些方面，抗 KLK7 抗體抑制 KLK7 蛋白酶活性。在一些實施例中，抗 KLK7 抗體抑制人 KLK7 介導的包含胺基酸序列 RPKPVE-Nval-WRK (SEQ ID NO: 121) 的受質之裂解，其中 Nval 為正纈胺酸。在一些實施例中，抗 KLK7 抗體抑制人 KLK7 介導的包含胺基酸序列 RPKPVE-Nval-WRK (SEQ ID NO: 121) 的受質之裂解，其中 Nval 為正纈胺酸，IC50 小於 5 nM、或小於 3 nM、或小於 2 nM、或小於 1 nM。在一些實施例

中，抗 KLK7 抗體抑制人 KLK7 介導的包含胺基酸序列 RPKPVE-Nval-WRK (SEQ ID NO: 121) 的受質之裂解，其中 Nval 為正纈胺酸，IC50 是不大於 5 nM、或不大於 3 nM、或不大於 2 nM、或不大於 1 nM。在一些實施例中，抗 KLK7 抗體與人 KLK7 結合的 KD 小於 20 pM、或小於 10 pM、或小於 9 pM、或小於 8 pM、或小於 7 pM、或小於 6 pM、或小於 5 pM、或小於 3 pM、或小於 2 pM、或小於 1 pM，其藉由表面電漿共振來測量。在一些實施例中，抗 KLK7 抗體與人 KLK7 結合的 K_D 是不大於 20 pM、不大於 10 pM、或不大於 9 pM、或不大於 8 pM、或不大於 7 pM、或不大於 6 pM、或不大於 5 pM、或不大於 3 pM、或不大於 2 pM、或不大於 1 pM，其藉由表面電漿共振來測量。

【0285】 在一些實施例中，抗 KLK7 抗體結合 KLK7 之胺基酸 R71-N82、K152-S158、及/或 Q211-K222 內的表位，其中該等胺基酸根據 SEQ ID NO: 4 編號。在一些實施例中，抗 KLK7 抗體與 KLK7 之 胺基酸 R71-N82 中的至少一個胺基酸接觸，與胺基酸 K152-S158 中的至少一個胺基酸接觸，並且與胺基酸 Q211-K222 中的至少一個胺基酸接觸，其根據 SEQ ID NO: 4 編號。在一些實施例中，抗KLK7 抗體 結合包含 KLK7 之胺基酸 H72、P73、G74、S76、Q78、N82、N157、K211、及/或 T213 中之一者或多者的表位，其根據 SEQ ID NO: 4 編號。在一些實施例中，抗KLK7 抗體結合包含 KLK7 之胺基酸 H91、P92、G93、S95、Q97、N101、N178、K233、及/或 T235 中之一者或多者的表位，藉由胰凝乳蛋白酶編號。在一些實施例中，抗KLK7 抗體結合 包含 KLK7 之胺基酸 H72、P73、G74、S76、Q78、N82、N157、K211、及/或 T213 的表位，其根據 SEQ ID NO: 4 編號。在一些實施例中，抗KLK7 抗體結合包含 KLK7 之胺基酸 H91、P92、G93、S95、Q97、N101、N178、K233、及/或 T235 的表位，藉由胰凝乳蛋白酶編號。

【0286】在一些實施例中，當結合至人 KLK7 時，抗 KLK7 抗體導致人 KLK7 之構形改變，其中該構形改變別構地導致人 KLK7 之受質結合位點及/或活性位點的破壞。

【0287】在一些實施例中，抗 KLK7 抗體不與 KLK5 結合。在一些實施例中，抗 KLK7 抗體不與 KLK1、KLK4、KLK5、KLK11 和 KLK14 結合。在一些實施例中，抗 KLK7 抗體與人 KLK7 和食蟹獼猴 KLK7 結合。

【0288】在一方面，本發明提供了一種抗 KLK7 抗體，該抗體包含選自以下項的至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個或全部六個 CDR：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8；(c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9；(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11；及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12。

【0289】在一個方面，本發明提供了一種抗體，該抗體包含選自以下項的至少一個、至少兩個或全部三個 VH CDR 序列：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8；及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9。在一個方面，該抗體包含 CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9。在另一方面，該抗體包含：CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9；及 CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12。在又一方面，該抗體抗體包含：CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9, CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12；及 CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8。在又一方面，該抗體包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8；及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9。

【0290】在另一方面，本發明提供了本發明提供了一種抗體，該抗體包含選自以下項的至少一個、至少兩個或全部三個 VL CDR 序列：(a) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10；(b) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11；及 (c) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12。在一個方面，該抗體包含 (a) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10；(b) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11；及 (c) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12。

【0291】在另一方面，本發明之抗體包含：(a) VH 域，該 VH 域包含選自以下項的至少一個、至少兩個或全部三個 VH CDR 序列：(i) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7；(ii) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8；及 (iii) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9；及 (b) VL 域，該 VL 域包含選自以下項的至少一個、至少兩個或全部三個 VL CDR 序列：(i) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10；(ii) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11；及 (c) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12。

【0292】在另一方面，本發明提供了一種抗體，其包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8；(c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9；(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11；及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12。

【0293】在本文提供的任一方面，抗 KLK7 抗體為人源化抗體。在一個方面，抗 KLK7 抗體進一步包含人受體框架，例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

【0294】在一個方面，抗 KLK7 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含選自以下項的一個或多個重鏈框架序列：(a) SEQ ID NO: 123-128 之重鏈框架區域 1

(HC-FR1)；(b) SEQ ID NO: 130-133 之重鏈框架區域 2 (HC-FR2)；(c) SEQ ID NO: 135-143 之重鏈框架區域 3 (HC-FR3)；及 (d) SEQ ID NO: 144-145 之重鏈框架區域 4 (HC-FR4)。

【0295】在另一方面，抗 KLK7 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 123-128 之 HC-FR1。在另一方面，抗 KLK7 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 130-133 之 HC-FR2。在另一方面，抗 KLK7 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 135-143 之 HC-FR3。在另一方面，抗 KLK7 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 144-145 之 HC-FR4。

【0296】在另一方面，抗 KLK7 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 HC-FR1，該 HC-FR1 與 SEQ ID NO: 123-128 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VH 域包含 HC-FR1，該 HC-FR1 與 SEQ ID NO: 123-128 具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，VH 域包含 HC-FR1，該 HC-FR1 與 SEQ ID NO: 123-128 具有至少 98% 的序列同一性。

【0297】在另一方面，抗 KLK7 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 HC-FR2，該 HC-FR2 與 SEQ ID NO: 130-133 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VH 域包含 HC-FR2，該 HC-FR2 與 SEQ ID NO: 130-133 具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，VH 域包含 HC-FR2，該 HC-FR2 與 SEQ ID NO: 130-133 具有至少 98% 的序列同一性。

【0298】在另一方面，抗 KLK7 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 HC-FR3，該 HC-FR3 與 SEQ ID NO: 135-143 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VH 域包含 HC-FR3，該 HC-FR3 與 SEQ ID NO: 135-143

具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，VH 域包含 HC-FR3，該 HC-FR3 與 SEQ ID NO: 135-143 具有至少 98% 的序列同一性。

【0299】在另一方面，抗 KLK7 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 HC-FR4，該 HC-FR4 與 SEQ ID NO: 144-145 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VH 域包含 HC-FR4，該 HC-FR4 與 SEQ ID NO: 144-145 具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，VH 域包含 HC-FR4，該 HC-FR4 與 SEQ ID NO: 144-145 具有至少 98% 的序列同一性。

【0300】在一個方面，抗 KLK7 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含選自以下項的一個或多個輕鏈框架序列：(a) SEQ ID NO: 147-150 之輕鏈框架區域 1 (LC-FR1)；(b) SEQ ID NO: 152-154 之輕鏈框架區域 2 (LC-FR2)；(c) SEQ ID NO: 156-158 之輕鏈框架區域 3 (LC-FR3)；及 (d) SEQ ID NO: 160 之輕鏈框架區域 4 (LC-FR4)。

【0301】在另一方面，抗 KLK7 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 147-150 之 LC-FR1。在另一方面，抗 KLK7 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 152-154 之 LC-FR2。在另一方面，抗 KLK7 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 156-158 之 LC-FR3。在另一方面，抗 KLK7 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 160 之 LC-FR4。

【0302】在另一方面，抗 KLK7 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 LC-FR1，該 LC-FR1 與 SEQ ID NO: 147-150 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VL 域包含 LC-FR1，該 LC-FR1 與 SEQ ID NO: 147-150 具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，VL 域包含 LC-FR1，該 LC-FR1 與 SEQ ID NO: 147-150 具有至少 98% 的序列同一性。

【0303】在另一方面，抗 KLK7 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 LC-FR2，該 LC-FR2 與 SEQ ID NO: 152-154 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VL 域包含 LC-FR2，該 LC-FR2 與 SEQ ID NO: 152-154 具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，VL 域包含 LC-FR2，該 LC-FR2 與 SEQ ID NO: 152-154 具有至少 98% 的序列同一性。

【0304】在另一方面，抗 KLK7 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 LC-FR3，該 LC-FR3 與 SEQ ID NO: 156-158 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VL 域包含 LC-FR3，該 LC-FR3 與 SEQ ID NO: 156-158 具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，VL 域包含 LC-FR3，該 LC-FR3 與 SEQ ID NO: 156-158 具有至少 98% 的序列同一性。

【0305】在另一方面，抗 KLK7 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 LC-FR4，該 LC-FR4 與 SEQ ID NO: 160 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VL 域包含 LC-FR1，該 LC-FR1 與 SEQ ID NO: 160 具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，VL 域包含 LC-FR1，該 LC-FR1 與 SEQ ID NO: 160 具有至少 98% 的序列同一性。

【0306】在另一方面，抗 KLK7 抗體包含 VH 的一個或多個 CDR 序列，其選自 SEQ ID NO: 13 和 15-30。在另一個實施例中，抗 KLK7 抗體包含 VL 的一個或多個 CDR 序列，其選自 SEQ ID NO: 14 和 31-38。在另一個實施例中，抗 KLK7 抗體包含：VH 的一個或多個 CDR 序列，其選自 SEQ ID NO: 13 和 15-30，及 VL 的 CDR 序列，其選自 SEQ ID NO: 14 和 31-38。

【0307】在又一方面，抗 KLK7 抗體包含：VH 的 CDR-H1、CDR-H2 和 CDR-H3 胺基酸序列，其選自 SEQ ID NO: 13 和 15-30；及 VL 的 CDR-L1、CDR-L2 和 CDR-L3 胺基酸序列，其選自 SEQ ID NO: 14 和 31-38。

【0308】在一個方面，抗 KLK7 抗體包含：VH 的一個或多個重鏈 CDR 胺基酸序列，其選自：SEQ ID NO: 13 和 15-30；及框架，該框架與選自 SEQ ID NO: 13 和 15-30 的 VH 的框架胺基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，抗 KLK7 抗體包含：VH 的三個重鏈 CDR 胺基酸序列，其選自：SEQ ID NO: 13 和 15-30；及框架，該框架與選自 SEQ ID NO: 13 和 15-30 的 VH 的框架胺基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，抗 KLK7 抗體包含：VH 的三個重鏈 CDR 胺基酸序列，其選自：SEQ ID NO: 13 和 15-30；及框架，該框架與選自 SEQ ID NO: 13 和 15-30 的 VH 的框架胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，抗 KLK7 抗體包含：VH 的三個重鏈 CDR 胺基酸序列，其選自：SEQ ID NO: 13 和 15-30；及框架，該框架與選自 SEQ ID NO: 13 和 15-30 的 VH 的框架胺基酸序列具有至少 98% 的序列同一性。

【0309】在一個方面，抗 KLK7 抗體包含：VL 的一個或多個輕鏈 CDR 胺基酸序列，其選自：SEQ ID NO: 14 和 31-38；及框架，該框架與選自 SEQ ID NO: 14 和 31-38 的 VL 的框架胺基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，抗 KLK7 抗體包含：VL 的三個輕鏈 CDR 胺基酸序列，其選自：SEQ ID NO: 14 和 31-38；及框架，該框架與選自 SEQ ID NO: 14 和 31-38 的 VL 的框架胺基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、

90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，抗 KLK7 抗體包含：VL 的三個輕鏈 CDR 胺基酸序列，其選自：SEQ ID NO: 14 和 31-38；及框架，該框架與選自 SEQ ID NO: 14 和 31-38 的 VL 的框架胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，抗 KLK7 抗體包含：VL 的三個VL CDR 胺基酸序列，其選自：SEQ ID NO: 14 和 31-38；及框架，該框架特別地與選自 SEQ ID NO: 14 和 31-38 的 VL 的框架胺基酸序列具有至少 98% 的序列同一性。

【0310】在一個方面，抗 KLK7 抗體包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8；(c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9；(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11；及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12；及 VH 域，該 VH 域與選自 SEQ ID NO: 13 和 15-30 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性；及 VL 域，該 VL 域與選自 SEQ ID NO: 14 和 31-38 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性。在一個方面，VH 域與選自 SEQ ID NO: 13 和 15-30 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。在一個方面，VL 域與選自 SEQ ID NO: 14 和 31-38 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。

【0311】在一個方面，抗 KLK7 抗體包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8；(c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9；(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11；及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12；及 VH 域，該 VH 域與選自 SEQ ID NO: 13

和 15-30 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性；及 VL 域，該 VL 域與選自 SEQ ID NO: 14 和 31-38 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性；其中該該體與 KLK7 特異性結合。在一個方面，VH 域與選自 SEQ ID NO: 13 和 15-30 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。在一個方面，VL 域與選自 SEQ ID NO: 14 和 31-38 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。在一個方面，抗體與 KLK7 結合的解離常數 (K_D) 小於 10 pM、或小於 9 pM、或小於 8 pM、或小於 7 pM、或小於 6 pM、或小於 5 pM，其藉由表面電漿共振來測量。在一個方面，抗體與 KLK7 結合的解離常數 (KD) 不大於 10 pM、或不大於 9 pM、或不大於 8 pM、或不大於 7 pM、或不大於 6 pM、或不大於 5 pM，其藉由表面電漿共振來測量。

【0312】在另一方面，抗 KLK7 抗體包含重鏈可變域 (VH) 序列，該 VH 序列與選自 SEQ ID NO: 13 和 15-30 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性。在另一方面，抗 KLK7 抗體包含重鏈可變域 (VH) 序列，該 VH 序列與選自 SEQ ID NO: 13 和 15-30 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。在某些方面，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性的 VH 序列包含相對於參比序列的取代 (例如保守取代)、插入或缺失，但是包含該序列的抗 KLK7 抗體保留與 KLK7 結合之能力。在某些方面，在選自 SEQ ID NO: 13 和 15-30 的胺基酸序列中，共有 1 至 10 個胺基酸被取代、插入及/或缺失。在某些方面，取代、插入或缺失發生在 CDR 以外的區域 (即，在 FR 中)。任選地，抗 KLK7 抗體包含選自 SEQ ID NO: 13 和 15-30 的胺基酸序列的 VH 序列，其包括該序列之翻譯後修飾。可選地，抗 KLK7 抗體包含 SEQ ID NO: 29 或 30 中之 VH 序列，其包括該序列之翻譯後修飾。在一個特定方

面，VH 包含選自以下項的一個、兩個或三個 CDR：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8；及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9。在另一方面，提供了一種抗 KLK7 抗體，該抗體包含輕鏈可變域 (VL) 序列，該 VL 序列與選自 SEQ ID NO: 14 和 31-38 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性。在另一方面，抗 KLK7 抗體包含輕鏈可變域 (VL) 序列，該 VL 序列與選自 SEQ ID NO: 14 和 31-38 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。在某些方面，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性的 VL 序列包含相對於參比序列的取代 (例如保守取代)、插入或缺失，但是包含該序列的抗 KLK7 抗體保留與 KLK7 結合之能力。在某些方面，在選自 SEQ ID NO: 14 和 31-38 的胺基酸序列中，共有 1 至 10 個胺基酸被取代、插入及/或缺失。在某些方面，取代、插入或缺失發生在 CDR 以外的區域 (即，在 FR 中)。任選地，抗 KLK7 抗體包含選自 SEQ ID NO: 14 和 31-38 的胺基酸序列的 VL 序列，其包括該序列之翻譯後修飾。可選地，抗 KLK7 抗體包含 SEQ ID NO: 32 或 38 中之 VL 序列，其包括該序列之翻譯後修飾。在一個特定方面，VL 包含選自以下項的一個、兩個或三個 CDR：(a) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10；(b) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11；及 (c) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12。

【0313】在另一方面，提供了一種抗 KLK7 抗體，該抗體包含上文提供的任一方面的 VH 序列及上文提供的任一方面的 VL 序列。在一個方面，該抗體包含分別為 SEQ ID NO: 29 和 SEQ ID NO: 32 之 VH 和 VL 序列，其包括那些序列之翻譯後修飾。在一個方面，該抗體包含分別為 SEQ ID NO: 30 和 SEQ ID NO: 38 之 VH 和 VL 序列，其包括那些序列之翻譯後修飾。

【0314】在又一方面，本發明提供了一種與本文提供之抗 KLK7 抗體結合至同一抗原決定基的抗體。例如，在某些方面，提供了一種與本文提供之抗 KLK7 抗體結合至同一抗原決定基的抗體，其包含 SEQ ID NO: 29 之 VH 序列和 SEQ ID NO: 32 之 VL 序列。

【0315】在又一方面，本發明提供了一種與本文提供之抗 KLK7 抗體競爭結合至 KLK7 的抗體。

【0316】在本發明的又一方面，根據以上方面之任一項所述之抗 KLK7 抗體為單克隆抗體，包括嵌合、人源化或人抗體。在一個方面，抗 KLK7 抗體為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab’ 、scFv、雙抗體或 $F(ab')_2$ 片段。在另一方面，抗體為全長抗體，例如本文所定義之完整 IgG1 抗體或其他抗體類別或同種型。

【0317】在另一方面，如以下 1-8 部分所述，根據以上方面之任一項所述之抗 KLK7 抗體可單獨或組合地結合任何特徵。

B. 例示性抗 KLK5 抗體

【0318】在一個方面，本發明提供了與 KLK5 結合之抗體。在一個方面，提供了與 KLK5 結合之經分離之抗體。在一個方面，本發明提供了與 KLK5 特異性結合之抗體。在某些方面，抗 KLK5 抗體抑制 KLK5 蛋白酶活性。在一些實施例中，抗 KLK5 抗體抑制人 KLK5 介導的受質 Boc-Val-Pro-Arg-AMC 之裂解。在一些實施例中，抗 KLK5 抗體抑制人 KLK5 介導的受質 Boc-Val-Pro-Arg-AMC 之裂解，其 IC50 小於 5 nM、或小於 3 nM、或小於 2 nM、或小於 1 nM。在一些實施例中，抗 KLK5 抗體抑制人 KLK5 介導的受質 Boc-Val-Pro-Arg-AMC 之裂解，其 IC50 是不大於 5 nM、或不大於 3 nM、或不大於 2 nM、或不大於 1 nM。在一些實施例中，抗 KLK5 抗體與 KLK5 結合的 K_D 小於 60 pM、或小於 30 pM、或小於 20 pM、或小於 10 pM、或小於 5 pM，

其藉由表面電漿共振來測量。在一些實施例中，抗 KLK5 抗體與 KLK5 結合的 KD 不大於 60 pM、不大於 30 pM、不大於 20 pM、不大於 10 pM、或不大於 5 pM，其藉由表面電漿共振測量。

【0319】在一些實施例中，當結合至人 KLK5 時，抗 KLK5 抗體導致人 KLK5 之構形改變，其中該構形改變別構地導致人 KLK5 之受質結合位點及/或活性位點的破壞。

【0320】在一些實施例中，抗 KLK5 抗體不與 KLK7 結合。在一些實施例中，抗 KLK5 抗體不與 KLK1、KLK4、KLK7、KLK11 或 KLK14 結合。在一些實施例中，抗 KLK5 抗體與人 KLK5 和食蟹獼猴 KLK5 結合。

抗體 hu.10C5-H28L5 及變體

【0321】在一個方面，本發明提供了一種抗 KLK5 抗體，該抗體包含選自以下項的至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個或全部六個 CDR：(a) CDR-H1其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 39 和 107；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 40 和 41；(c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42；(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 43 和 44；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45；及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 46-49。

【0322】在一個方面，本發明提供了一種抗體，該抗體包含選自以下項的至少一個、至少兩個或全部三個 VH CDR 序列：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 39；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 41；及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42。在又一方面，該抗體包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 39；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 41；及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42。

【0323】在另一方面，本發明提供了本發明提供了一種抗體，該抗體包含選自以下項的至少一個、至少兩個或全部三個 VL CDR 序列：(a) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 43；(b) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45；及 (c) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 47。在一個方面，該抗體包含 (a) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 43；(b) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45；及 (c) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 47。

【0324】在一個方面，本發明提供了一種抗體，該抗體包含選自以下項的至少一個、至少兩個或全部三個 VH CDR 序列：(a) CDR-H1其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 39 和 107；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 40 和 41；及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42。在另一方面，該抗體包含：CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 39；CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 41；及 CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42。

【0325】在另一方面，本發明提供了一種抗體，該抗體包含選自以下項的至少一個、至少兩個或全部三個 VL CDR 序列：(a) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 43 和 44；(b) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45；及 (c) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 46-49。在一個方面，該抗體包含 (a) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 43；(b) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45；及 (c) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 47。

【0326】在另一方面，本發明之抗體包含：(a) VH 域該抗體包含選自以下項的至少一個、至少兩個或全部三個 VH CDR 序列：(i) CDR-H1其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 39 和 107；(ii) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 40 和 41；及 (iii) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42；及 (b) VL 域該抗體包含選自以下項的至少一個、至少兩個或全部三個 VL CDR 序列：(i) CDR-

L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 43 和 44；(ii) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45；及 (c) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 46-49。

【0327】 在另一方面，本發明提供了一種抗體，其包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 39；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 41；(c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42；(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 43；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45；及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 47。

【0328】 在本文提供的任一方面，抗 KLK5 抗體為人源化抗體。在一個方面，抗 KLK5 抗體進一步包含人受體框架，例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

【0329】 在一個方面，抗 KLK5 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含選自以下項的一個或多個重鏈框架序列：(a) SEQ ID NO: 161 之重鏈框架區域 1 (HC-FR1)；(b) SEQ ID NO: 162-163 之重鏈框架區域 2 (HC-FR2)；(c) SEQ ID NO: 164 之重鏈框架區域 3 (HC-FR3)；及 (d) SEQ ID NO: 165 之重鏈框架區域 4 (HC-FR4)。

【0330】 在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 161 之 HC-FR1。在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 162-163 之 HC-FR2。在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 164 之 HC-FR3。在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 165 之 HC-FR4。

【0331】 在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 HC-FR1，該 HC-FR1 與 SEQ ID NO: 161 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VH 域包含 HC-FR1，該 HC-FR1 與 SEQ ID NO: 161 具

有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，VH 域包含 HC-FR1，該 HC-FR1 與 SEQ ID NO: 161 具有至少 98% 的序列同一性。

【0332】 在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 HC-FR2，該 HC-FR2 與 SEQ ID NO: 162-163 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VH 域包含 HC-FR2，該 HC-FR2 與 SEQ ID NO: 162-163 具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，VH 域包含 HC-FR2，該 HC-FR2 與 SEQ ID NO: 162-163 具有至少 98% 的序列同一性。

【0333】 在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 HC-FR3，該 HC-FR3 與 SEQ ID NO: 164 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VH 域包含 HC-FR3，該 HC-FR3 與 SEQ ID NO: 164 具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，VH 域包含 HC-FR3，該 HC-FR3 與 SEQ ID NO: 164 具有至少 98% 的序列同一性。

【0334】 在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 HC-FR4，該 HC-FR4 與 SEQ ID NO: 165 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VH 域包含 HC-FR4，該 HC-FR4 與 SEQ ID NO: 165 具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，VH 域包含 HC-FR4，該 HC-FR4 與 SEQ ID NO: 165 具有至少 98% 的序列同一性。

【0335】 在一個方面，抗 KLK5 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含選自以下項的一個或多個輕鏈框架序列：(a) SEQ ID NO: 166 之輕鏈框架區域 1 (LC-FR1)；(b) SEQ ID NO: 167-168 之輕鏈框架區域 2 (LC-FR2)；(c) SEQ ID NO:

169 之輕鏈框架區域 3 (LC-FR3)；及 (d) SEQ ID NO: 170 之輕鏈框架區域 4 (LC-FR4)。

【0336】在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 166 之 LC-FR1。在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 167-168 之 LC-FR2。在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 169 之 LC-FR3。在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 170 之 LC-FR4。

【0337】在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 LC-FR1，該 LC-FR1 與 SEQ ID NO: 166 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VL 域包含 LC-FR1，該 LC-FR1 與 SEQ ID NO: 166 具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，VL 域包含 LC-FR1，該 LC-FR1 與 SEQ ID NO: 166 具有至少 98% 的序列同一性。

【0338】在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 LC-FR2，該 LC-FR2 與 SEQ ID NO: 167-168 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VL 域包含 LC-FR2，該 LC-FR2 與 SEQ ID NO: 167-168 具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，VL 域包含 LC-FR2，該 LC-FR2 與 SEQ ID NO: 167-168 具有至少 98% 的序列同一性。

【0339】在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 LC-FR3，該 LC-FR3 與 SEQ ID NO: 169 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VL 域包含 LC-FR3，該 LC-FR3 與 SEQ ID NO: 169 具有至少

95% 的序列同一性。在另一方面，VL 域包含 LC-FR3，該 LC-FR3 與 SEQ ID NO: 169 具有至少 98% 的序列同一性。

【0340】在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 LC-FR4，該 LC-FR4 與 SEQ ID NO: 170 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VL 域包含 LC-FR4，該 LC-FR4 與 SEQ ID NO: 170 具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，VL 域包含 LC-FR4，該 LC-FR4 與 SEQ ID NO: 170 具有至少 98% 的序列同一性。

【0341】在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 SEQ ID NO: 50、52、53、105 或 106 之 VH 的一個或多個 CDR 序列。在另一個實施例中，抗 KLK5 抗體包含 SEQ ID NO: 51 或 54-57 之 VL 的一個或多個 CDR 序列。在另一個實施例中，抗 KLK5 抗體包含 SEQ ID NO: 50、52、53、105 或 106 之 VH 的 CDR 序列及 SEQ ID NO: 51 或 54-57 之 VL 的 CDR 序列。

【0342】在又一方面，抗 KLK5 抗體包含 SEQ ID NO: 50、52、53、105 或 106 之 VH 域的 CDR-H1、CDR-H2 和 CDR-H3 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 51 或 54-57 之 VL 域的 CDR-L1、CDR-L2 和 CDR-L3 胺基酸序列。

【0343】在一個方面，抗 KLK5 抗體包含：SEQ ID NO: 50、52、53、105 或 106 之 VH 域的一個或多個重鏈 CDR 胺基酸序列；及框架，該框架與 SEQ ID NO: 50、52、53、105 或 106 之 VH 域的框架胺基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，抗 KLK5 抗體包含：SEQ ID NO: 50、52、53、105 或 106 之 VH 域的三個重鏈 CDR 胺基酸序列；及框架，該框架與 SEQ ID NO: 50、52、53、105 或 106 之 VH 域的框架胺基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，抗 KLK5 抗體包含：SEQ ID NO: 50、52、53、105 或 106 之 VH 域的三個重鏈 CDR 胺基酸序列；及框架，該框架與 SEQ ID NO: 50、52、53、105 或 106 之 VH 域的框架胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，抗 KLK5 抗體包含：SEQ ID NO: 50、52、53、105 或 106 之 VH 域的三個重鏈 CDR 胺基酸序列；及框架，該框架與 SEQ ID NO: 50、52、53、105 或 106 之 VH 域的框架胺基酸序列具有至少 98% 的序列同一性。

【0344】 在一個方面，抗 KLK5 抗體包含：SEQ ID NO: 51 或 54-57 之 VL 域的一個或多個輕鏈 CDR 胺基酸序列；及框架，該框架與 SEQ ID NO: 51 或 54-57 之 VL 域的框架胺基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，抗 KLK5 抗體包含：SEQ ID NO: 51 或 54-57 之 VL 域的三個輕鏈 CDR 胺基酸序列；及框架，該框架與 SEQ ID NO: 51 或 54-57 之 VL 域的框架胺基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，抗 KLK5 抗體包含：SEQ ID NO: 51 或 54-57 之 VL 域的三個輕鏈 CDR 胺基酸序列；及框架，該框架與 SEQ ID NO: 51 或 54-57 之 VL 域的框架胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，抗 KLK5 抗體包含：SEQ ID NO: 51 或 54-57 之 VL 域的三個輕鏈 CDR 胺基酸序列；及框架，該框架特別地與 SEQ ID NO: 50、52、53、105 及 106 之 VH 域的框架胺基酸序列具有至少 98% 的序列同一性。

【0345】 在一個方面，抗 KLK5 抗體包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 39 或 107；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 40 或 41；(c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42；(d) CDR-L1，其包含

胺基酸序列 SEQ ID NO: 43 或 44；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45；及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 46-49；及 VH 域，該 VH 域與 SEQ ID NO: 50、52、53、105 和 106 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性；及 VL 域，該 VL 域與 SEQ ID NO: 51 和 54-67 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性。在一個方面，VH 域與 SEQ ID NO: 50、52、53、105 和 106 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。在一個方面，VL 域與 SEQ ID NO: 51 和 54-67 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。

【0346】 在一個方面，抗 KLK5 抗體包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 39 或 107；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 40 或 41；(c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42；(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 43 或 44；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45；及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 46-49；及 VH 域，該 VH 域與 SEQ ID NO: 50、52、53、105 和 106 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性；及 VL 域，該 VL 域與 SEQ ID NO: 51 和 54-67 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性；其中抗體特異性地結合至 KLK5。在一個方面，VH 域與 SEQ ID NO: 50、52、53、105 和 106 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。在一個方面，VL 域與 SEQ ID NO: 51 和 54-67 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。在一個方面，該抗體與 KLK5 結合的解離常數 (KD) 相比於包含SEQ ID NO: 50、52、53、105 和 106 之 VH 序列和 SEQ ID NO: 51 和 54-67 之 VL 序列的抗體的解離常數 (KD) 減少多達 10 倍或增加多達 10 倍。

【0347】在另一方面，抗 KLK5 抗體包含重鏈可變域 (VH) 序列，該 VH 序列與 SEQ ID NO: 50、52、53、105 和 106 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性。在一個方面，抗 KLK5 抗體包含重鏈可變域 (VH) 序列，該 VH 序列與 SEQ ID NO: 50、52、53、105 和 106 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。在某些方面，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性的 VH 序列包含相對於參比序列的取代 (例如保守取代)、插入或缺失，但是包含該序列的抗 KLK5 抗體保留與 KLK5 結合之能力。在某些方面，在 SEQ ID NO: 50、52、53、105 和 106 中，共有 1 至 10 個胺基酸被取代、插入及/或缺失。在某些方面，取代、插入或缺失發生在 CDR 以外的區域 (即，在 FR 中)。可選地，抗 KLK5 抗體包含 SEQ ID NO: 50、52、53、105 和 106 中之 VH 序列，其包括該序列之翻譯後修飾。在一個特定方面，VH 包含選自以下項的一個、兩個或三個 CDR：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 39 或 107；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 40 或 41；及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42。在另一方面，提供了一種抗 KLK5 抗體，該抗體包含輕鏈可變域 (VL) 序列，該 VL 序列與 SEQ ID NO: 51 和 54-67 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性。在另一方面，抗 KLK5 抗體包含輕鏈可變域 (VL) 序列，該 VL 序列與 SEQ ID NO: 51 和 54-67 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。在某些方面，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性的 VL 序列包含相對於參比序列的取代 (例如保守取代)、插入或缺失，但是包含該序列的抗 KLK5 抗體保留與 KLK5 結合之能力。在某些方面，在 SEQ ID NO: 51 和 54-67 中，共有 1 至 10 個胺基酸被取代、插入及/或缺失。在某些方面，取代、插入

或缺失發生在 CDR 以外的區域 (即，在 FR 中)。可選地，抗 KLK5 抗體包含 SEQ ID NO: 51 或 54-67 中之 VL 序列，其包括該序列之翻譯後修飾。在一個特定方面，VL 包含選自以下項的一個、兩個或三個 CDR：(a) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 43 或 44；(b) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45；及 (c) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 46-49。

【0348】 在另一方面，提供了一種抗 KLK5 抗體，該抗體包含上文提供的任一方面的 VH 序列及上文提供的任一方面的 VL 序列。在一個方面，該抗體包含分別為 SEQ ID NO: 50、52、53、105 和 106 和 SEQ ID NO: 51 和 54-67 之 VH 和 VL 序列，其包括那些序列之翻譯後修飾。

【0349】 在又一方面，本發明提供了一種與本文提供之抗 KLK5 抗體結合至同一抗原決定基的抗體。例如，在某些方面，提供了一種與本文提供之抗 KLK5 抗體結合至同一抗原決定基的抗體，其包含 SEQ ID NO: 50、52、53、105 和 106 之 VH 序列和 SEQ ID NO: 51 和 54-67 之 VL 序列。

【0350】 在本發明的又一方面，根據以上方面之任一項所述之抗 KLK5 抗體為單克隆抗體，包括嵌合、人源化或人抗體。在一個方面，抗 KLK5 抗體為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab’ 、scFv、雙抗體或 $F(ab')_2$ 片段。在另一方面，抗體為全長抗體，例如本文所定義之完整 IgG1 抗體或其他抗體類別或同種型。

【0351】 在另一方面，如以下 1-8 部分所述，根據以上方面之任一項所述之抗 KLK5 抗體可單獨或組合地結合任何特徵。

抗體 hu.9H5-H14L4 及變體

【0352】 在一個方面，本發明提供了一種抗 KLK5 抗體，該抗體包含選自以下項的至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個或全部六個 CDR：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO:68；(b) CDR-H2，其包含

胺基酸序列 SEQ ID NO: 69 和 70；(c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 71 和 72；(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74；及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 75-78。

【0353】 在一個方面，本發明提供了一種抗體，該抗體包含選自以下項的至少一個、至少兩個或全部三個 VH CDR 序列：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 70；及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 72。在又一方面，該抗體包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 70；及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 72。

【0354】 在另一方面，本發明提供了本發明提供了一種抗體，該抗體包含選自以下項的至少一個、至少兩個或全部三個 VL CDR 序列：(a) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73；(b) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74；及 (c) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 76。在一個方面，該抗體包含 (a) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73；(b) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74；及 (c) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 76。

【0355】 在另一方面，本發明之抗體包含：(a) VH 域，該 VH 域包含選自以下項的至少一個、至少兩個或全部三個 VH CDR 序列：(i) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68；(ii) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 69 和 70；及 (iii) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 71 和 72；及 (b) VL 域，該 VL 域包含選自以下項的至少一個、至少兩個或全部三個 VL CDR 序列：(i) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73；(ii) CDR-L2，其包含胺基

酸序列 SEQ ID NO: 74；及 (c) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 75-78。

【0356】在另一方面，本發明提供了一種抗體，其包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 70；(c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 72；(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74；及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 76。

【0357】在本文提供的任一方面，抗 KLK5 抗體為人源化抗體。在一個方面，抗 KLK5 抗體進一步包含人受體框架，例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

【0358】在一個方面，抗 KLK5 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含選自以下項的一個或多個重鏈框架序列：(a) SEQ ID NO: 171 之重鏈框架區域 1 (HC-FR1)；(b) SEQ ID NO: 172-173 之重鏈框架區域 2 (HC-FR2)；(c) SEQ ID NO: 174 之重鏈框架區域 3 (HC-FR3)；及 (d) SEQ ID NO: 175 之重鏈框架區域 4 (HC-FR4)。

【0359】在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 171 之 HC-FR1。在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 172 或 173 之 HC-FR2。在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 174 之 HC-FR3。在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 175 之 HC-FR4。

【0360】在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 HC-FR1，該 HC-FR1 與 SEQ ID NO: 171 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VH 域包含 HC-FR1，該 HC-FR1 與 SEQ ID NO: 171 具

有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，VH 域包含 HC-FR1，該 HC-FR1 與 SEQ ID NO: 171 具有至少 98% 的序列同一性。

【0361】在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 HC-FR2，該 HC-FR2 與 SEQ ID NO: 172 或 173 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VH 域包含 HC-FR2，該 HC-FR2 與 SEQ ID NO: 172 或 173 具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，VH 域包含 HC-FR2，該 HC-FR2 與 SEQ ID NO: 172 或 173 具有至少 98% 的序列同一性。

【0362】在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 HC-FR3，該 HC-FR3 與 SEQ ID NO: 174 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VH 域包含 HC-FR3，該 HC-FR3 與 SEQ ID NO: 174 具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，VH 域包含 HC-FR3，該 HC-FR3 與 SEQ ID NO: 174 具有至少 98% 的序列同一性。

【0363】在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VH 域，該 VH 域包含 HC-FR4，該 HC-FR4 與 SEQ ID NO: 175 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VH 域包含 HC-FR4，該 HC-FR4 與 SEQ ID NO: 175 具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，VH 域包含 HC-FR4，該 HC-FR4 與 SEQ ID NO: 175 具有至少 98% 的序列同一性。

【0364】在一個方面，抗 KLK5 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含選自以下項的一個或多個輕鏈框架序列：(a) SEQ ID NO: 176 之輕鏈框架區域 1 (LC-FR1)；(b) SEQ ID NO: 177-178 之輕鏈框架區域 2 (LC-FR2)；(c) SEQ ID NO:

179 之輕鏈框架區域 3 (LC-FR3)；及 (d) SEQ ID NO: 180 之輕鏈框架區域 4 (LC-FR4)。

【0365】在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 176 之 LC-FR1。在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 177-178 之 LC-FR2。在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 179 之 LC-FR3。在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 SEQ ID NO: 180 之 LC-FR4。

【0366】在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 LC-FR1，該 LC-FR1 與 SEQ ID NO: 176 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VL 域包含 LC-FR1，該 LC-FR1 與 SEQ ID NO: 176 具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，VL 域包含 LC-FR1，該 LC-FR1 與 SEQ ID NO: 176 具有至少 98% 的序列同一性。

【0367】在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 LC-FR2，該 LC-FR2 與 SEQ ID NO: 177 或 178 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VL 域包含 LC-FR2，該 LC-FR2 與 SEQ ID NO: 177 或 178 具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，VL 域包含 LC-FR2，該 LC-FR2 與 SEQ ID NO: 177 或 178 具有至少 98% 的序列同一性。

【0368】在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 LC-FR3，該 LC-FR3 與 SEQ ID NO: 179 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VL 域包含 LC-FR3，該 LC-FR3 與 SEQ ID NO: 179 具有至少

95% 的序列同一性。在另一方面，VL 域包含 LC-FR3，該 LC-FR3 與 SEQ ID NO: 179 具有至少 98% 的序列同一性。

【0369】在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 VL 域，該 VL 域包含 LC-FR4，該 LC-FR4 與 SEQ ID NO: 180 具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，VL 域包含 LC-FR1，該 LC-FR1 與 SEQ ID NO: 180 具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，VL 域包含 LC-FR1，該 LC-FR1 與 SEQ ID NO: 180 具有至少 98% 的序列同一性。

【0370】在另一方面，抗 KLK5 抗體包含 SEQ ID NO: 79 或 81-87 之 VH 的一個或多個 CDR 序列。在另一個實施例中，抗 KLK5 抗體包含 SEQ ID NO: 80 或 88-94 之 VL 的一個或多個 CDR 序列。在另一個實施例中，抗 KLK5 抗體包含 SEQ ID NO: 79 或 81-87 之 VH 的 CDR 序列及 SEQ ID NO: 80 或 88-94 之 VL 的 CDR 序列。

【0371】在又一方面，抗 KLK5 抗體包含 SEQ ID NO: 79 或 81-87 之 VH 域的 CDR-H1、CDR-H2 和 CDR-H3 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 80 或 88-94 之 VL 域的 CDR-L1、CDR-L2 和 CDR-L3 胺基酸序列。

【0372】在一個方面，抗 KLK5 抗體包含：SEQ ID NO: 79 或 81-87 之 VH 域的一個或多個重鏈 CDR 胺基酸序列；及框架，該框架與 SEQ ID NO: 79 或 81-87 之 VH 域的框架胺基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，抗 KLK5 抗體包含：SEQ ID NO: 79 或 81-87 之 VH 域的三個重鏈 CDR 胺基酸序列；及框架，該框架與 SEQ ID NO: 79 或 81-87 之 VH 域的框架胺基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方

面，抗 KLK5 抗體包含：SEQ ID NO: 79 或 81-87 之 VH 域的三個重鏈 CDR 胺基酸序列；及框架，該框架與 SEQ ID NO: 79 或 81-87 之 VH 域的框架胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，抗 KLK5 抗體包含：SEQ ID NO: 79 或 81-87 之 VH 域的三個重鏈 CDR 胺基酸序列；及框架，該框架與 SEQ ID NO: 79 或 81-87 之 VH 域的框架胺基酸序列具有至少 98% 的序列同一性。

【0373】在一個方面，抗 KLK5 抗體包含：SEQ ID NO: 80 或 88-94 之 VL 域的一個或多個輕鏈 CDR 胺基酸序列；及框架，該框架與 SEQ ID NO: 80 或 88-94 之 VL 域的框架胺基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，抗 KLK5 抗體包含：SEQ ID NO: 80 或 88-94 之 VL 域的三個輕鏈 CDR 胺基酸序列；及框架，該框架與 SEQ ID NO: 80 或 88-94 之 VL 域的框架胺基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性。在一個方面，抗 KLK5 抗體包含：SEQ ID NO: 80 或 88-94 之 VL 域的三個輕鏈 CDR 胺基酸序列；及框架，該框架與 SEQ ID NO: 80 或 88-94 之 VL 域的框架胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。在另一方面，抗 KLK5 抗體包含：SEQ ID NO: 80 或 88-94 之 VL 域的三個輕鏈 CDR 胺基酸序列；及框架，該框架特別地與 SEQ ID NO: 80 或 88-94 之 VH 域的框架胺基酸序列具有至少 98% 的序列同一性。

【0374】在一個方面，抗 KLK5 抗體包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 69-70；(c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 71-72；(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74；及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 75-78；及 VH 域，該 VH 域與 SEQ

ID NO: 79 或 81-87 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性；及 VL 域，該 VL 域與 SEQ ID NO: 80 或 88-94 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性。在一個方面，VH 域與 SEQ ID NO: 79 或 81-87 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。在一個方面，VL 域與 SEQ ID NO: 80 或 88-94 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。

【0375】 在一個方面，抗 KLK5 抗體包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 69-70；(c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 71-72；(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74；及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 75-78；及 VH 域，該 VH 域與 SEQ ID NO: 79 或 81-87 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性；及 VL 域，該 VL 域與 SEQ ID NO: 80 或 88-94 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性；其中抗體特異性地結合至 KLK5。在一個方面，VH 域與 SEQ ID NO: 79 或 81-87 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。在一個方面，VL 域與 SEQ ID NO: 80 或 88-94 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。在一個方面，該抗體與 KLK5 結合的解離常數 (K_D) 相比於包含 SEQ ID NO: 79 或 81-87 之 VH 序列和 SEQ ID NO: 80 或 88-94 之 VL 序列的抗體的解離常數 (K_D) 減少多達 10 倍或增加多達 10 倍。

【0376】 在另一方面，抗 KLK5 抗體包含重鏈可變域 (VH) 序列，該 VH 序列與 SEQ ID NO: 79 或 81-87 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、

93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性。在另一方面，抗 KLK5 抗體包含重鏈可變域 (VH) 序列，該 VH 序列與 SEQ ID NO: 79 或 81-87 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。在某些方面，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性的 VH 序列包含相對於參比序列的取代 (例如保守取代)、插入或缺失，但是包含該序列的抗 KLK5 抗體保留與 KLK5 結合之能力。在某些方面，在 SEQ ID NO: 79 或 81-87 中，共有 1 至 10 個胺基酸被取代、插入及/或缺失。在某些方面，取代、插入或缺失發生在 CDR 以外的區域 (即，在 FR 中)。可選地，抗 KLK5 抗體包含 SEQ ID NO: 79 或 81-87 中之 VH 序列，其包括該序列之翻譯後修飾。在一個特定方面，VH 包含選自以下項的一個、兩個或三個 CDR：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 69-70；及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 71-72。在另一方面，提供了一種抗 KLK5 抗體，該抗體包含輕鏈可變域 (VL) 序列，該 VL 序列與 SEQ ID NO: 80 或 88-94 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性。在另一方面，抗 KLK5 抗體包含輕鏈可變域 (VL) 序列，該 VL 序列與 SEQ ID NO: 80 或 88-94 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性。在某些方面，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性的 VL 序列包含相對於參比序列的取代 (例如保守取代)、插入或缺失，但是包含該序列的抗 KLK5 抗體保留與 KLK5 結合之能力。在某些方面，在 SEQ ID NO: 80 或 88-94 中，共有 1 至 10 個胺基酸被取代、插入及/或缺失。在某些方面，取代、插入或缺失發生在 CDR 以外的區域 (即，在 FR 中)。可選地，抗 KLK5 抗體包含 SEQ ID NO: 80 或 88-94 中之 VL 序列，其包括該序列之翻譯後修飾。在一個特定方面，VL 包含選自以下項的一個、兩個或三個 CDR：(a)

CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73；(b) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74；及 (c) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 75-78。

【0377】在另一方面，提供了一種抗 KLK5 抗體，該抗體包含上文提供的任一方面的 VH 序列及上文提供的任一方面的 VL 序列。在一個方面，該抗體包含分別為 SEQ ID NO: 79 或 81-87 和 SEQ ID NO: 80 或 88-94 之 VH 和 VL 序列，其包括那些序列之翻譯後修飾。

【0378】在又一方面，本發明提供了一種與本文提供之抗 KLK5 抗體結合至同一抗原決定基的抗體。例如，在某些方面，提供了一種與本文提供之抗 KLK5 抗體結合至同一抗原決定基的抗體，其包含 SEQ ID NO: 79 或 81-87 之 VH 序列和 SEQ ID NO: 80 或 88-94 之 VL 序列。

【0379】在本發明的又一方面，根據以上方面之任一項所述之抗 KLK5 抗體為單克隆抗體，包括嵌合、人源化或人抗體。在一個方面，抗 KLK5 抗體為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab’ 、scFv、雙抗體或 $F(ab')_2$ 片段。在另一方面，抗體為全長抗體，例如本文所定義之完整 IgG1 抗體或其他抗體類別或同種型。

【0380】在另一方面，如以下 1-8 部分所述，根據以上方面之任一項所述之抗 KLK5 抗體可單獨或組合地結合任何特徵。

C. 例示性抗 KLK5/KLK7 多特異性抗體

【0381】在一個方面，本發明提供了與 KLK5 和 KLK7 同時結合之多特異性抗體。在一些實施例中，提供了與 KLK5 和 KLK7 同時結合之雙特異性抗體。在一些實施例中，多特異性 (諸如雙特異性) 抗體同時抑制 KLK5 蛋白酶活性和 KLK7 蛋白酶活性。在一些實施例中，多特異性 (諸如雙特異性) 抗體與 KLK5 結合的 K_D 小於 60 pM、或小於 30 pM、或小於 20 pM、或小於 10 pM、或小於 5 pM，其藉由表面電漿共振來測量。在一些實施例中，多特異性 (諸如

雙特異性) 抗體與 KLK7 結合的 K_D 小於 20 pM、或小於 10 pM、或小於 9 pM、或小於 8 pM、或小於 7 pM、或小於 6 pM、或小於 5 pM、或小於 3 pM、或小於 2 pM、或小於 1 pM，其藉由表面電漿共振來測量。在一些實施例中，多特異性 (諸如雙特異性) 抗體與 KLK5 結合的 K_D 是不大於 60 pM、不大於 30 pM、不大於 20 pM、不大於 10 pM、或不大於 5 pM，其藉由表面電漿共振來測量。在一些實施例中，多特異性 (諸如雙特異性) 抗體與 KLK7 結合的 K_D 是不大於 20 pM、不大於 10 pM、或不大於 9 pM、或不大於 8 pM、或不大於 7 pM、或不大於 6 pM、或不大於 5 pM、或不大於 3 pM、或不大於 2 pM、或不大於 1 pM，其藉由表面電漿共振來測量。

【0382】 在一些實施例中，抗 KLK5/KLK7 多特異性抗體抑制人 KLK7 蛋白酶活性並且抑制人 KLK5 蛋白酶活性。在一些實施例中，抗 KLK5/KLK7 多特異性抗體抑制人 KLK7 介導的包含胺基酸序列 RPKPVE-Nval-WRK (SEQ ID NO: 121) 的受質之裂解，其中 Nval 為正纈胺酸，IC50 小於 5 nM、或小於 3 nM、或小於 2 nM、或小於 1 nM。在一些實施例中，抗 KLK5/KLK7 多特異性抗體抑制人 KLK5 介導的受質 Boc-Val-Pro-Arg-AMC 之裂解，其 IC50 小於 5 nM、或小於 3 nM、或小於 2 nM、或小於 1 nM。在一些實施例中，抗 KLK5/KLK7 多特異性抗體抑制人 KLK7 介導的包含胺基酸序列 RPKPVE-Nval-WRK (SEQ ID NO: 121) 的受質之裂解，其中 Nval 為正纈胺酸，IC50 是不大於 5 nM、或不大於 3 nM、或不大於 2 nM、或不大於 1 nM。在一些實施例中，抗 KLK5/KLK7 多特異性抗體抑制人 KLK5 介導的受質 Boc-Val-Pro-Arg-AMC 之裂解，其 IC50 是不大於 5 nM、或不大於 3 nM、或不大於 2 nM、或不大於 1 nM。在一些實施例中，人 KLK5 的多特異性抗體的 K_D 及人 KLK7 的抗體的K_D 是彼此的 3 倍以內、或 2.5 倍以內、或 2 倍以內、或 1.5 倍以內。

【0383】在一些方面，同時結合至 KLK5 和 KLK7 的多特異性抗體包含與 KLK7 結合之第一結合域及與 KLK5 結合之第二結合域。

【0384】在一些實施例中，當結合至人 KLK5 時，結合至 KLK5 及 KLK7 兩者之多重特異性抗體導致人 KLK5 之構形改變，其中該構形改變別構地導致人 KLK5 之受質結合位點及/或活性位點的破壞。在一些實施例中，當結合至人 KLK5 時，結合至 KLK7 及 KLK7 兩者之多重特異性抗體導致人 KLK7 之構形改變，其中該構形改變別構地導致人 KLK7 之受質結合位點及/或活性位點的破壞。

【0385】在一些實施例中，第一結合域包括如本文所述之抗 KLK7 抗體結合域。例如，在一些此等實施例中，第一結合域包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8；(c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9；(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11；及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12。作為又一個非限制性實例，在一些實施例中，第一結合域包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8；(c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9；(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11；及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12；及 VH 域，該 VH 域與選自 SEQ ID NO: 13 和 15-30 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性；及 VL 域，該 VL 域與選自 SEQ ID NO: 14 和 31-38 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性。在一些實施例中，第一結合域包含分別為 SEQ ID NO: 29 和 SEQ ID NO: 32 之 VH 和 VL 序列，其包括那些序列之翻譯後

修飾。在一些實施例中，第一結合域包含分別為 SEQ ID NO: 30 和 SEQ ID NO: 38 之 VH 和 VL 序列，其包括那些序列之翻譯後修飾。

【0386】 在一些實施例中，第二結合域包括如本文所述之抗 KLK5 抗體結合域。例如，在一些此等實施例中，第二結合域包含：(a) CDR-H1，其包含選自 SEQ ID NO: 39 和 107 之胺基酸序列；(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 40 和 41 之胺基酸序列；及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42；及輕鏈可變域 (VL)，該 VL 包含：(d) CDR-L1，其包含選自 SEQ ID NO: 43 和 44 之胺基酸序列；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45，及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 46-49 之胺基酸序列。作為又一個非限制性實例，在一些實施例中，第二結合域包含：(a) CDR-H1，其包含選自 SEQ ID NO: 39 和 107 之胺基酸序列；(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 40 和 41 之胺基酸序列；及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42；及輕鏈可變域 (VL)，該 VL 包含：(d) CDR-L1，其包含選自 SEQ ID NO: 43 和 44 之胺基酸序列；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45，及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 46-49 之胺基酸序列；及 VH 域，該 VH 域與選自 SEQ ID NO: 50、52、53、105 和 106 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性；及 VL 域，該 VL 域與選自 SEQ ID NO: 51 和 54-67 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性。在一些實施例中，第二結合域包含分別為 SEQ ID NO: 52 和 SEQ ID NO: 55 之 VH 和 VL 序列，其包括那些序列之翻譯後修飾。在一些實施例中，第二結合域包含分別為 SEQ ID NO: 53 和 SEQ ID NO: 62 之 VH 和 VL 序列，其包括那些序列之翻譯後修飾。

【0387】在一些實施例中，第二結合域包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68；(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 69 和 70 之胺基酸序列；及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 71 和 72；及輕鏈可變域 (VL)，該 VL 包含：(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74，及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 75-78 之胺基酸序列。作為又一個非限制性實例，在一些實施例中，第二結合域包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68；(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 69 和 70 之胺基酸序列；及 (c) CDR-H3，其包含選自 SEQ ID NO: 71 和 72 之胺基酸序列；及輕鏈可變域 (VL)，該 VL 包含：(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74，及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 75-78 之胺基酸序列；及 VH 域，該 VH 域與選自 SEQ ID NO: 79 和 81-87 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性；及 VL 域，該 VL 域與選自 SEQ ID NO: 80 和 88-94 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性。在一些實施例中，第二結合域包含分別為 SEQ ID NO: 83 和 SEQ ID NO: 88 之 VH 和 VL 序列，其包括那些序列之翻譯後修飾。在一些實施例中，第二結合域包含分別為 SEQ ID NO: 87 和 SEQ ID NO: 92 之 VH 和 VL 序列，其包括那些序列之翻譯後修飾。

【0388】在一些實施例中，提供了一種多特異性抗體 (諸如雙特異性抗體)，其中第一結合域結合 KLK7 並且第二結合域結合 KLK5，其中第一結合域為本文所提供之抗 KLK7 抗體結合域，並且第二結合域為本文所提供之抗 KLK5 結合域。在一些此等實施例中，第一結合域

【0389】在一些實施例中，第一結合域包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8；(c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9；(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11；及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12；並且第二結合域包含：(a) CDR-H1，其包含選自 SEQ ID NO: 39 和 107 之胺基酸序列；(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 40 和 41 之胺基酸序列；及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42；及輕鏈可變域 (VL)，其包含：(d) CDR-L1，其包含選自 SEQ ID NO: 43 和 44 之胺基酸序列；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45；及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 46-49 之胺基酸序列。在一些實施例中，第一結合域包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8；(c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9；(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11；及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12；並且第二結合域包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68；(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 69 和 70 之胺基酸序列；及 (c) CDR-H3，其包含選自 SEQ ID NO: 71 和 72 之胺基酸序列；及輕鏈可變域 (VL)，其包含：(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74；及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 75-78 之胺基酸序列。

【0390】在一些實施例中，第一結合域包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8；(c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9；(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11；及 (f) CDR-

L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12；及 VH 域，該 VH 域與選自 SEQ ID NO: 13 和 15-30 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性；及 VL 域，該 VL 域與選自 SEQ ID NO: 14 和 31-38 之胺基酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性；並且第二結合域包含：(a) CDR-H1，其包含選自 SEQ ID NO: 39 和 107 之胺基酸序列；(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 40 和 41 之胺基酸序列；及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42；及輕鏈可變域 (VL)，其包含：(d) CDR-L1，其包含選自 SEQ ID NO: 43 和 44 之胺基酸序列；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45；及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 46-49 之胺基酸序列；及 VH 域，該 VH 域與選自 SEQ ID NO: 50、52、53、105 和 106 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性；及 VL 域，該 VL 域與選自 SEQ ID NO: 51 和 54-67 之胺基酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性。

【0391】 在一些實施例中，第一結合域包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8；(c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9；(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11；及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12；及 VH 域，該 VH 域與選自 SEQ ID NO: 13 和 15-30 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性；及 VL 域，該 VL 域與選自 SEQ ID NO: 14 和 31-38 之胺基酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性；並且第二結合域包含：

(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68；(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 69 和 70 之胺基酸序列；及 (c) CDR-H3，其包含選自 SEQ ID NO: 71 和 72 之胺基酸序列；及輕鏈可變域 (VL)，其包含：(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74；及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 75-78 之胺基酸序列，及 VH 域，該 VH 域與選自 SEQ ID NO: 79 和 81-87 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性；及 VL 域，該 VL 域與選自 SEQ ID NO: 80 和 88-94 之胺基酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性。

【0392】在一些實施例中，雙特異性抗 KLK5/KLK7 抗體包含第一結合域和第二結合域，其中第一結合域結合人 KLK7 並且第二結合域結合人 KLK5，其中第一結合域包含重鏈可變域 (VH)，該 VH 包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8；及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9；及輕鏈可變域 (VL)，該 VL 包含：(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11；及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12；並且第二結合域包含重鏈可變域 (VH)，該 VH 包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 39；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 41；及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42；及輕鏈可變域 (VL)，該 VL 包含：(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 43；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45；及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 47。

【0393】在一些實施例中，雙特異性抗 KLK5/KLK7 抗體包含第一結合域和第二結合域，其中第一結合域結合人 KLK7 並且第二結合域結合人 KLK5，

其中第一結合域包含重鏈可變域 (VH)，該 VH 包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8；及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9；及輕鏈可變域 (VL)，該 VL 包含：(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11；及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12；並且第二結合域包含重鏈可變域 (VH)，該 VH 包含：(a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68；(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 70；及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 72；及輕鏈可變域 (VL)，該 VL 包含：(d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73；(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74；及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 76。

【0394】 在一些實施例中，雙特異性抗 KLK5/KLK7 抗體包含第一結合域和第二結合域，其中第一結合域結合人 KLK7 並且第二結合域結合人 KLK5，其中 (i) 第一結合域包含 SEQ ID NO: 29 之 VH 胺基酸序列和 SEQ ID NO: 32 之 VL 胺基酸序列，或 SEQ ID NO: 30 之 VH 胺基酸序列和 SEQ ID NO: 38 之 VL 胺基酸序列；並且 (ii) 第二結合域包含 SEQ ID NO: 52 之 VH 序列和 SEQ ID NO: 55 之 VL 胺基酸序列，或 SEQ ID NO: 53 之 VH 序列和 SEQ ID NO: 62 之 VL 胺基酸序列。在一些實施例中，第一結合域包含 SEQ ID NO: 30 之 VH 序列和 SEQ ID NO: 38 之 VL 序列，並且第二結合域包含 SEQ ID NO: 53 之 VH 序列和 SEQ ID NO: 62 之 VL 序列。

【0395】 在一些實施例中，雙特異性抗 KLK5/KLK7 抗體包含第一結合域和第二結合域，其中第一結合域結合人 KLK7 並且第二結合域結合人 KLK5，其中 (i) 第一結合域包含 SEQ ID NO: 29 之 VH 胺基酸序列和 SEQ ID NO: 32 之 VL 胺基酸序列，或 SEQ ID NO: 30 之 VH 胺基酸序列和 SEQ ID NO: 38 之 VL

胺基酸序列；並且 (ii) 第二結合域包含 SEQ ID NO: 83 之 VH 序列和 SEQ ID NO: 88 之 VL 胺基酸序列，或 SEQ ID NO: 87 之 VH 序列和 SEQ ID NO: 92 之 VL 胺基酸序列。在一些實施例中，第一結合域包含 SEQ ID NO: 30 之 VH 序列和 SEQ ID NO: 38 之 VL 序列，並且第二結合域包含 SEQ ID NO: 87 之 VH 序列和 SEQ ID NO: 92 之 VL 序列。

【0396】在一些實施例中，雙特異性抗 KLK5/KLK7 抗體包含與 KLK7 結合之第一結合域及與 KLK5 結合之第二結合域，其中第一結合域包含第一重鏈可變區和第一輕鏈可變區，並且第二結合域包含第二重鏈可變區和第二輕鏈可變區。在一些此等實施例中，第一重鏈可變區包含 Q39E 取代 (Kabat 編號) 並且第一輕鏈可變區包含 Q38K 取代 (Kabat 編號)；第二重鏈可變區包含 Q39K 取代 (Kabat 編號) 並且第二輕鏈可變區包含 Q38E 取代 (Kabat 編號)。在一些實施例中，第一重鏈可變區包含 Q39K 取代 (Kabat 編號) 並且第一輕鏈可變區包含 Q38E 取代 (Kabat 編號)；第二重鏈可變區包含 Q39E 取代 (Kabat 編號) 並且第二輕鏈可變區包含 Q38K 取代 (Kabat 編號)。在一些實施例中，Q39E/Q38K 及 Q39K/Q38E 取代減少了雙特異性抗體的重鏈與輕鏈之錯配。

【0397】在一些實施例中，第一結合域包含與第一重鏈恆定區連接之第一重鏈可變域及與第一輕鏈恆定區連接之第一輕鏈可變域；並且第二結合域包含與第二重鏈恆定區連接之第二重鏈可變域及與第二輕鏈恆定區連接之第二輕鏈可變域。在一些此等實施例中，第一重鏈恆定區包含 S183K 取代 (EU 編號) 並且第一輕鏈恆定區包含 V133E 取代 (EU 編號)，第二重鏈恆定區包含 S183E 取代 (EU 編號) 並且第二輕鏈恆定區包含 V133K 取代 (EU 編號)。在一些實施例中，第一重鏈恆定區包含 S183E 取代 (EU 編號) 並且第一輕鏈恆定區包含 V133K 取代 (EU 編號)，第二重鏈恆定區包含 S183K 取代 (EU 編號) 並且第二

輕鏈恆定區包含 V133E 取代 (EU 編號)。在一些實施例中，S183K/V133E 及 S183E/V133K 取代減少了雙特異性抗體的重鏈與輕鏈之錯配。

【0398】 在一些實施例中，雙特異性抗 KLK5/KLK7 抗體包含結合域中的 Q39E/Q38K 和 Q39K/Q38E 取代及恆定區中的 S183K/V133E 和 S183E/V133K 取代。*參見例如* WO 2016/172485，其出於任何目的全文通過引用方式併入本文。雙特異性抗體的一種非限制性例示性示意圖如圖 15 所示。

【0399】 在一些實施例中，提供了一種雙特異性抗 KLK5/KLK7 抗體，其中該雙特異性抗體包含第一結合域和第二結合域，其中第一結合域結合人 KLK7 並且第二結合域結合人 KLK5，其中第一結合域包含 SEQ ID NO: 108 或 192 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 109 之輕鏈胺基酸序列，並且第二結合域包含 SEQ ID NO: 110 或 193 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 111 之輕鏈胺基酸序列。在一些實施例中，提供了一種雙特異性抗 KLK5/KLK7 抗體，其中該雙特異性抗體包含第一結合域和第二結合域，其中第一結合域結合人 KLK7 並且第二結合域結合人 KLK5，其中第一結合域包含 SEQ ID NO: 112 或 194 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 113 之輕鏈胺基酸序列，並且第二結合域包含 SEQ ID NO: 114 或 195 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 115 之輕鏈胺基酸序列。

【0400】 在一些實施例中，提供了一種雙特異性抗 KLK5/KLK7 抗體，其中該雙特異性抗體包含第一結合域和第二結合域，其中第一結合域結合人 KLK7 並且第二結合域結合人 KLK5，其中第一結合域包含 SEQ ID NO: 108 或 192 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 109 之輕鏈胺基酸序列，並且第二結合域包含 SEQ ID NO: 114 或 195 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 111 之輕鏈胺基酸序列。在一些實施例中，提供了一種雙特異性抗 KLK5/KLK7 抗體，其中該雙特異性抗體包含第一結合域和第二結合域，其中第一結合域結合人 KLK7 並

且第二結合域結合人 KLK5，其中第一結合域包含 SEQ ID NO: 112 或 194 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 113 之輕鏈胺基酸序列，並且第二結合域包含 SEQ ID NO: 110 或 193 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 115 之輕鏈胺基酸序列。

【0401】 在另一方面，如以下 1-8 部分所述，根據以上任一實施例所述之抗體可單獨或組合地結合任何特徵。

1. 抗體親和性

【0402】 在某些方面，本文提供之抗體具有的解離常數 (K_D) 是 ≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM、或 ≤ 0.001 nM (例如 10^{-8} M 或更小，例如 10^{-8} M 之 10^{-13} M，例如 10^{-9} M 之 10^{-13} M)。

【0403】 在一個方面，K_D 使用表面電漿共振來測量。在一個方面，K_D 使用 BIACORE® 表面電漿共振測定諸如 BIAcore™ T200 或 BIAcore™ 8K 測定來測量。例如，使用 BIAcore™ 8K (BIAcore, Inc.，Piscataway，NJ) 的測定在 25°C 或 37°C 下執行，其中固定化抗體以約 300 回應單位 (RU) 存在於 protein A 晶片上。在 37°C 下，將抗原 (例如人 KLK7 或人 KLK5) 之十倍系列稀釋液以 100 L/min 的流速注入 HBS-P 緩衝劑中。可替代地，在 25°C 下，將抗原之十倍系列稀釋液以 30 μL/min 的流速注入 HBS-P 緩衝劑中。結合率 (ka) 和解離率 (kd) 使用 1:1 Langmuir 結合模型進行計算 (例如，使用 BIAcore Insight 評估軟體 2.0 版)。平衡解離常數 (KD) 藉由比率 kd/ka 計算得出。

【0404】 在另一種方法中，K_D 藉由放射性標記的抗原結合測定 (RIA) 進行測量。在一個方面，使用目標抗體及其抗原之 Fab 版執行 RIA。例如，通過在滴定系列之無標記抗原的存在下用最小濃度的 (^{125}I) 標記的抗原平衡 Fab，然後用抗 Fab 抗體塗布之平板捕獲結合抗原，來測量 Fab 對抗原之溶液結合親和

性 (參見例如 Chen 等人，*J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999))。為確定測定的條件，用溶於 50 mM 碳酸鈉 (pH 9.6) 中的 5 μg/mL 捕獲抗 Fab 抗體 (Cappel Labs) 將 MICROTITER® 多孔板 (Thermo Scientific) 塗布隔夜，然後在室溫 (約 23°C) 下用溶於 PBS 中的 2% (w/v) 牛血清白蛋白封閉 2 至 5 小時。在非吸附板 (Nunc #269620) 中，將 100 pM 或 26 pM [^{125}I]-抗原與目標 Fab 的系列稀釋液混合 (例如，與 Presta 等人在 *Cancer Res.* 57:4593-4599 (1997) 中所述之抗 VEGF 抗體 Fab-12 的評估結果一致)。然後將目標 Fab 隔夜孵育；但是，可繼續孵育更長時間 (例如約 65 小時)，以確保達到平衡。此後，將混合物轉移之捕獲板上，在室溫下進行孵育 (例如，孵育 1 小時)。然後除去溶液，用溶於 PBS 中的 0.1% 聚山梨酯 20 (TWEEN-20®) 將板洗滌八次。當板乾燥後，將閃爍劑 (MICROSCINT-20™；Packard) 以 150 μL/孔的量加入，並利用 TOPCOUNT™ 伽瑪計數器 (Packard) 進行 10 分鐘計數。選擇提供小於或等於最大結合濃度的 20% 的各種 Fab 的濃度以用於競爭性結合測定中。

2. *抗體片段*

【0405】 在某些方面，本文提供之抗體為抗體片段。

【0406】 在一個方面，抗體片段為 Fab、Fab’、Fab’-SH 或 F(ab’)$_2$ 片段，特別是 Fab 片段。木瓜酶對完整抗體之消化產生兩個相同的抗原結合片段，稱為「Fab」片段，其各自包含重鏈和輕鏈可變域 (分別為 VH 和 VL) 及輕鏈之恆定域 (CL) 和重鏈之第一恆定域 (CH1)。因此，術語「Fab 片段」係指包含輕鏈 (包含 VL 域和 CL 域) 及重鏈片段 (包含 VH 域和 CH1 域) 之抗體片段。「Fab’ 片段」與 Fab 片段的區別在於在 CH1 域的羧基末端增加了殘基，其包括來自抗體鉸鏈區的一個或多個半胱胺酸。Fab’-SH 是 Fab’ 片段，其中恆定域的半胱胺酸殘基帶有一個游離硫醇基團。胃蛋白酶處理產生一個 F(ab')$_2$ 片段，該片段具

有兩個抗原結合位點 (兩個 Fab 片段) 和一部分 Fc 區域。關於包含補救受體結合抗原決定基殘基且具有增加的體內半衰期之 Fab 及 $F(ab')_2$ 片段的論述，參見美國第 5,869,046 號專利。

【0407】 在另一個實施例中，抗體片段為雙鏈抗體、三鏈抗體或四鏈抗體。雙功能抗體為具有兩個抗原結合位點 (其可係二價或雙特異性的) 之抗體片段。參見例如 EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson 等人，Nat. Med. 9:129-134 (2003)；及 Hollinger 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993)。Hudson 等人 (Nat. Med. 9:129-134，(2003)) 中亦描述了三功能抗體及四功能抗體。

【0408】 在又一方面，抗體片段為單鏈 Fab 片段。「單鏈 Fab 片段」或「scFab」由抗體重鏈可變域 (VH)、抗體重鏈恆定域 1 (CH1)、抗體輕鏈可變域 (VL)、抗體輕鏈恆定域 (CL) 及接頭組成，其中所述抗體域及所述接頭在 N 端至 C 端方向具有以下序列之一：a) VH-CH1-接頭-VL-CL、b) VL-CL-接頭-VH-CH1、c) VH-CL-接頭-VL-CH1 或 d) VL-CH1-接頭-VH-CL。特別地，所述接頭為至少 30 個胺基酸且較佳地 32 至 50 個胺基酸組成之多肽。所述單鏈 Fab 片段藉由 CL 域與 CH1 域之間的天然二硫鍵達到穩定。此外，這些單鏈 Fab 片段可藉由插入半胱胺酸殘基產生鏈間二硫鍵而得到進一步穩定 (例如，根據 Kabat 編號，在變異重鏈之位置 44 和變異輕鏈之位置 100 處插入)。

【0409】 在另一方面，抗體片段為單鏈變異片段 (scFv)。「單鏈變異片段」或「scFv」為抗體之重鏈 (VH) 和輕鏈 (VL) 的可變域之融合蛋白，其藉由接頭連接。特別地，接頭為 10 至 25 個胺基酸組成之短多肽，並且通常富含甘胺酸以提高柔韌性，並含有絲胺酸或蘇胺酸以提高溶解度，並且可將 VH 之 N 端與 VL 的之 C 端連接，反之亦然。儘管去除了恆定區並引入了接頭，但是該蛋白仍保留了原始抗體的特異性。關於 scFv 片段的綜述，參見例如

Plückthun，The Pharmacology of Monoclonal Antibodies，第 113卷，Rosenburg 及 Moore 編，Springer-Verlag，New York，第 269 頁至第 315 頁 (1994)；亦可參見 WO 93/16185；及美國專利第 5,571,894 號及第 5,587,458 號。

【0410】 在另一方面，抗體片段為單域抗體。單域抗體為包含抗體之重鏈可變域之全部或部分或抗體之輕鏈可變域之全部或部分之抗體片段。在某些實施例中，單域抗體為人單域抗體 (Domantis, Inc.，Waltham, MA；參見例如美國第 6,248,516 B1 號專利)。

【0411】 抗體片段可藉由各種技術製造，包括但不限於如本文所述之完整抗體之蛋白水解消化以及重組宿主細胞 (例如大腸桿菌) 之重組產生。

3. 嵌合和人源化抗體

【0412】 在某些方面，本文提供之抗體為嵌合抗體。某些嵌合抗體描述於例如美國專利號 4,816,567；及 Morrison 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)。在一個實例中，嵌合抗體包含非人可變區 (例如，來源於小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物如猴的可變區) 及人恆定區。在又一個實例中，嵌合抗體為「類別轉換」抗體，其中類或子類相比於其親代抗體已發生變更。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

【0413】 在某些方面，嵌合抗體為人源化抗體。通常，非人抗體為人源化抗體以降低對人的免疫原性，同時保留親代非人抗體之特異性及親和性。通常，人源化抗體包含一個或多個可變域，其中 CDR (或其部分) 來源於非人抗體，並且 FR (或其部分) 來源於人抗體序列。人源化抗體任選地將包含人恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人源化抗體中的一些 FR 殘基經來自非人抗體 (例如衍生 CDR 殘基之抗體) 之對應殘基取代，以例如恢復或改善抗體特異性或親和力。

【0414】人源化抗體及其製備方法綜述於例如 Almagro 和 Fransson，*Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008) 中，並且進一步描述於例如：Riechmann 等人，*Nature* 332:323-329 (1988)；Queen 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)；US 專利號 5,821,337、7,527,791、6,982,321 和 7,087,409；Kashmiri 等人，*Methods* 36:25-34 (2005) (具體描述了決定區 (SDR) 接枝)；Padlan，Mol. *Immunol.* 28:489-498 (1991) (描述了「表面重塑」)；Dall' Acqua 等人，*Methods* 36:43-60 (2005) (描述了「FR 改組」)；Osbourn 等人，*Methods* 36:61-68 (2005)；及 Klimka 等人，*Br. J. Cancer*，83:252-260 (2000) (描述了 FR 改組的「導向選擇」法)。

【0415】可以用於人源化的人框架區域包括但不限於：使用「最佳匹配」方法選擇的框架區域 (參見例如 Sims 等人 *J. Immunol.* 151:2296 (1993))；來源於輕鏈或重鏈可變區的特定亞組的人抗體的共有序列的框架區域 (參見例如：Carter 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*，89:4285 (1992)；及 Presta 等人 *J. Immunol.*，151:2623 (1993))；人成熟的 (體細胞突變) 框架區域或人種系框架區域 (參見例如 Almagro 和 Fransson，*Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008))；以及來源於篩選 FR 文庫的框架區域 (參見例如：Baca 等人，*J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997)；及 Rosok 等人，*J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996))。

4. 人抗體

【0416】在某些方面，本文提供之抗體為人抗體。可使用此領域中所習知的各種技術生產人抗體。人抗體一般性描述於：van Dijk 和 van de Winkel，*Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001)；及 Lonberg，*Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)。

【0417】 可通過對轉基因動物給予免疫原來製備人抗體，該轉基因動物已被修飾以響應於抗原攻擊而產生完整的人抗體或具有人可變區的完整抗體。此等動物通常包含全部或部分人免疫球蛋白基因座，其取代內源性免疫球蛋白基因座，或存在於染色體外或隨機整合到動物的染色體中。在此等轉基因小鼠中，內源性免疫球蛋白基因座通常已被去活化。有關從轉基因動物中獲得人抗體的方法的綜述，參見 Lonberg，*Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)。另見例如：美國專利號 6,075,181 和 6,150,584 (描述了 XENOMOUSE™ 技術)；美國專利號 5,770,429 (描述了 HUMAB® 技術)；美國專利號 7,041,870 (描述了 K-M MOUSE® 技術)；及美國專利申請公開號 US 2007/0061900 (描述了 VELOCIMOUSE® 技術)。由此等動物產生的來源於完整抗體的人可變區可被進一步修飾，例如通過與不同的人恆定區結合來修飾。

【0418】 人抗體也可通過基於雜交瘤的方法進行製備。用於生產人單克隆抗體的人骨髓瘤和小鼠-人異源骨髓瘤細胞系已有描述。(參見例如：Kozbor *J. Immunol.*，133: 3001 (1984)；Brodeur 等人，*Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*，pp. 51-63 (Marcel Dekker，Inc.，New York，1987)；及 Boerner 等人，*J. Immunol.*，147: 86 (1991)。)通過人 B 細胞雜交瘤技術產生的人抗體也描述於 Li 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*，103:3557-3562 (2006)。其他方法包括描述於例如以下文獻中的那些：美國專利號 7,189,826 (描述了由雜交瘤細胞系生產單克隆人 IgM 抗體)，及 Ni，*Xiandai Mianyixue*，26(4):265-268 (2006) (描述了人-人雜交瘤)。人雜交瘤技術 (Trioma 技術) 也描述於以下文獻中：Vollmers 和 Brandlein，*Histology and Histopathology*，20(3):927-937 (2005)；及 Vollmers 和 Brandlein，*Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*，27(3):185-91 (2005)。

【0419】 人抗體也可以藉由分離選自人源性噬菌體展示文庫的可變域序列來產生。然後可以將此等可變域序列與所需的人恆定域結合。下文描述了從抗體文庫中選擇人抗體的技術。

5. 來源於文庫之抗體

【0420】 在某些方面，本文提供之抗體來源於文庫。用於本發明之抗體可通過篩選組合文庫中具有所需之一種或多種活性的抗體來分離。例如，用於篩選組合文庫的方法綜述於例如 Lerner 等人的 *Nature Reviews* 16:498-508 (2016)。例如，此領域中所習知的多種方法用於產生噬菌體展示文庫並篩選此等文庫中具有所需之結合特性的抗體。此等方法綜述於以下文獻中：Frenzel 等人的 *mAbs* 8:1177-1194 (2016)；Bazan 等人的 *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 8:1817-1828 (2012)；及 Zhao 等人的 *Critical Reviews in Biotechnology* 36:276-289 (2016)；以及 Hoogenboom 等人的 *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O’ Brien 等人主編，Human Press，Totowa，NJ，2001)；及 Marks 和 Bradbury 的 *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo 主編，Human Press，Totowa，NJ，2003)。

【0421】 在某些噬菌體展示方法中，通過聚合酶鏈反應 (PCR) 分別克隆 VH 和 VL 基因庫，並在噬菌體文庫中隨機重組，然後可按照以下文獻所述之方法篩選抗原結合噬菌體：Winter 等人，*Annual Review of Immunology* 12: 433-455 (1994)。噬菌體通常以單鏈 Fv (scFv) 片段或 Fab 片段展示抗體片段。來自免疫源的文庫無需構建雜交瘤即可向免疫原提供高親和性抗體。可替代地，可以在不進行任何免疫的情況下克隆天然譜系 (例如，來自人) 以向各種非自身以及自身抗原提供抗體的單一來源，如 Griffiths 等人在 *EMBO Journal* 12: 725-734 (1993) 中所述。最後，還可以通過克隆幹細胞中未重排的 V 基因片段，並

使用包含隨機序列的 PCR 引物來編碼高變異性 CDR3 區域並在體外完成重排，由此合成天然文庫，如 Hoogenboom 和 Winter 在 *Journal of Molecular Biology* 227: 381-388 (1992) 中所述。描述人抗體噬菌體文庫的專利公開包括例如：美國專利號 5,750,373、7,985,840、7,785,903 及 8,679,490；以及美國專利公開號 2005/0079574、2007/0117126、2007/0237764 及 2007/0292936。

【0422】用於篩選組合文庫中具有所需活性之抗體的此領域中所習知方法的其他實例包括核醣體和 mRNA 展示以及用於細菌、哺乳動物細胞、昆蟲細胞或酵母細胞上的抗體展示和選擇的方法。酵母表面展示方法綜述於例如 Scholler 等人的 *Methods in Molecular Biology* 503:135-56 (2012)、及 Cherf 等人的 *Methods in Molecular biology* 1319:155-175 (2015) 以及 Zhao 等人的 *Methods in Molecular Biology* 889:73-84 (2012) 中。於核醣體展示方法描述於例如 He 等人的 *Nucleic Acids Research* 25:5132-5134 (1997) 及 Hanes 等人的 *PNAS* 94:4937-4942 (1997) 中。

【0423】從人抗體庫分離的抗體或抗體片段在本文中亦被視作人抗體或人抗體片段。

6. 多特異性抗體

【0424】在某些實施例中，本文提供之抗體為多特異性抗體，例如雙特異性抗體。多特異性抗體為對至少兩個不同位點 (即不同抗原上之不同抗原決定基或同一抗原上之不同抗原決定基) 具有結合特異性的單克隆抗體。在某些實施例中，多特異性抗體具有三種或更多種結合特異性。在某些方面，結合特異性之一為對 KLK7 的結合特異性，而其他特異性則為針對任何其他抗原。在某些方面，結合特異性之一為對 KLK7 的結合特異性，而其他特異性則為針對

KLK5。在某些方面，雙特異性抗體可結合至抗原的兩個 (或更多個) 不同抗原決定基。多特異性抗體可製成全長抗體或抗體片段。

【0425】 用於製備多特異性抗體之技術包括但不限於重組共表現兩個具有不同特異性之免疫球蛋白重鏈-輕鏈對 (參見 Milstein 和 Cuello，*Nature* 305: 537 (1983)) 和「杵臼」(knob-in-hole) 工程 (參見例如美國專利號 5,731,168，及 Atwell 等人 J. Mol. Biol. 270:26 (1997))。非限制性例示性杵臼取代包括 T366W (杵) 和 T366S/ L368A/Y407V (臼)。在一些實施例中，杵臼取代發生於 IgG1 恆定域中。

【0426】 還可藉由工程化靜電轉向效應得到抗體 Fc-異二聚體分子，從而製得多特異性抗體。參見例如 WO 2009/089004；Dillon 等人，Mabs 9(2): 213-230 (2017)。作為非限制性實例，在包含兩個重鏈可變區和兩個輕鏈可變區的雙特異性抗體中，第一重鏈可變區可包含 Q39E 取代 (Kabat 編號) 並且第一輕鏈可變區可包含 Q38K 取代 (Kabat 編號)；第二重鏈可變區可包含 Q39K 取代 (Kabat 編號) 並且第二輕鏈可變區可包含 Q38E 取代 (Kabat 編號)。在一些實施例中，Q39E/Q38K 及 Q39K/Q38E 取代減少了雙特異性抗體的重鏈與輕鏈之錯配。類似地，第一重鏈恆定區可包含 S183K 取代 (EU 編號) 並且第一輕鏈恆定區可包含 V133E 取代 (EU 編號)，第二重鏈恆定區可包含 S183E 取代 (EU 編號) 並且第二輕鏈恆定區可包含 V133K 取代 (EU 編號)。在一些實施例中，S183K/V133E 及 S183E/V133K 取代減少了雙特異性抗體的重鏈與輕鏈之錯配。

【0427】 在一些實施例中，雙特異性抗體包含結合域中的 Q39E/Q38K 和 Q39K/Q38E 取代及恆定區中的 S183K/V133E 和 S183E/V133K 取代。在一些實施例中，雙特異性抗體同時包含杵臼取代和靜電取代。*參見例如* WO

2016/172485，其出於任何目的全文通過引用方式併入本文。雙特異性抗體的一種非限制性例示性示意圖如圖 15 所示。

【0428】 因此，在一些實施例中，提供了一種多特異性抗體，該多特異性抗體包含：a) 與第一抗原之第一重鏈/輕鏈對，其包含第一重鏈多肽 (H1) 和第一輕鏈多肽 (L1)，及 b) 與第二抗原結合之第二重鏈/輕鏈對，其包含第二重鏈多肽 (H2) 和第二輕鏈多肽 (L2)，其中每個 H1 和 H2 包含重鏈可變域 (VH) 及重鏈恆定域 (CH1)，並且每個 L1 和 L2 包含輕鏈可變域 (VL) 及輕鏈恆定域 (CL)；其中 H1 的 CH1 域包含 S183 (EU 編號) 處之胺基酸取代，並且 L1 的 CL 域包含 V133 (EU 編號) 處之胺基酸取代；並且其中 H1 的 VH 域包含 Q39 位置處之胺基酸取代，L1 的 VL 域包含 Q38 位置處之胺基酸取代，並且/或者 H2 的 VH 域包含 Q39 位置處之胺基酸取代，L2 的 VL 域包含 Q38 位置 (均採用 Kabat 編號) 處之胺基酸取代。在一些實施例中，H1 的 VH 域包含 Q39 (Kabat 編號) 處之胺基酸取代，並且 L1 的 VL 域包含 Q38 (Kabat 編號) 處之胺基酸取代。在一些實施例中，H2 的 CH1 域包含 S183 (EU 編號) 處之胺基酸取代，並且 L2 的 CL 域包含 V133 (EU 編號) 處之胺基酸取代。在一些實施例中，H2 的 VH 域進一步包含 Q39 位置處之胺基酸取代，並且 L2 的 VL 域進一步包含 Q38 (Kabat 編號) 位置處之胺基酸取代。在一些實施例中，H1 的 CH1 域包含 S183K 突變，L1 的 CL 域包含 V133E 突變，H2 的 CH1 包含 S183E 突變，並且 L2 的 CL 域包含 V133K 突變。在一些實施例中，H1 的 VH 域包含 Q39E 突變，L1 的 VL 域包含 Q38K 突變，H2 的 VH 域包含 Q39K 突變，並且 L2 的 VL 域包含 Q38E 突變 (均採用 Kabat 編號)。

【0429】 多特異性抗體也可通過以下方法進行製備：交聯兩個或更多個抗體或片段 (參見例如美國專利號 4,676,980；及 Brennan 等人，*Science*，229: 81 (1985))；使用白胺酸拉鏈產生雙特異性抗體 (參見例如，Kostelny 等人，*J.*

Immunol.，148(5): 1547-1553 (1992)；及 WO 2011/034605)；使用常用輕鏈技術規避輕鏈錯配問題 (參見例如 WO 98/50431)；使用「雙抗體」技術製備雙特異性抗體片段 (參見例如，Hollinger 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*，90:6444-6448 (1993))；以及使用單鏈 Fv (sFv) 二聚體 (參見例如 Gruber 等人，*J. Immunol.*，152:5368 (1994))；以及按照例如 Tutt 等人 *J. Immunol.* 147: 60 (1991) 所述之方法製備三特異性抗體。

【0430】 本文還包括具有三個或更多個抗原結合位點之工程化抗體，包括例如「章魚抗體」(Octopus antibodies) 或 DVD-Ig (參見例如 WO 2001/77342 及 WO 2008/024715)。具有三個或更多個抗原結合位點之多特異性抗體的其他實例可參見 WO 2010/115589、WO 2010/112193、WO 2010/136172、WO 2010/145792 及 WO 2013/026831 中。雙特異性抗體或其抗原結合片段還包括「雙重作用 FAb」或「DAF」，其包含與 KLK7 以及另一種不同抗原諸如 KLK5 結合之抗原結合位點 (參見例如 US 2008/0069820 及 WO 2015/095539)。

【0431】 多特異性抗體也可提供為不對稱形式，其包含在一個或多個具有相同抗原特異性之結合臂中交叉的域，即通過交換 VH/VL 域 (參見例如 WO 2009/080252 及 WO 2015/150447)、CH1/CL 域 (參見例如 WO 2009/080253) 或完整的 Fab 臂 (參見例如 WO 2009/080251、WO 2016/016299，另見 Schaefer 等人，PNAS，108 (2011) 1187-1191，及 Klein 等人，MAbs 8 (2016) 1010-20) 實現。在一個方面，多特異性抗體包含 cross-Fab 片段。術語「cross-Fab 片段」或「xFab 片段」或「交叉 Fab 片段」是指其中重鏈和輕鏈之可變區或恆定區發生交換的 Fab 片段。cross-Fab 片段包含由輕鏈可變區 (VL) 和重鏈恆定區 1 (CH1) 構成之多肽鏈以及由重鏈可變區 (VH) 和輕鏈恆定區 (CL) 構成之多肽鏈。還可通過將帶電荷或不帶電荷之胺基酸突變引入域界面引導正確 Fab 配對，從而設計不對稱之 Fab 臂。參見例如 WO 2016/172485。

【0432】 用於多特異性抗體之各種其他分子形式為本技術領域中已知的並且包括在本文中 (參見例如 Spiess 等人，Mol Immunol 67 (2015) 95-106)。

【0433】 可用於此目的之雙特異性抗體形式包括但不限於所謂「BiTE」(bispecific T cell engager) 分子，其中，兩個 scFv 分子通過柔性連接子融合 (參見例如 WO 2004/106381、WO 2005/061547、WO 2007/042261 及 WO 2008/119567；Nagorsen 和 Bäuerle，Exp Cell Res 317，1255-1260 (2011))；雙抗體 (Holliger 等人，Prot Eng 9，299-305 (1996)) 及其衍生物，諸如串聯雙抗體 (「TandAb」；Kipriyanov 等人，J Mol Biol 293，41-56 (1999))；「DART」(雙親和性重定位) 分子，其基於雙抗體形式，但具有 C 端二硫鍵以供進一步穩定 (Johnson 等人，J Mol Biol 399，436-449 (2010))，以及所謂 triomab，它們為完整的小鼠/大鼠 IgG 雜合分子 (參見 Seimetz 等人的綜述：Cancer Treat Rev 36，458-467 (2010))。本文所包括之特定 T 細胞雙特異性抗體形式描述於：WO 2013/026833；WO 2013/026839；WO 2016/020309；及 Bacac 等人 Oncoimmunology 5(8) (2016) e1203498。

7. 抗體變體

【0434】 在某些方面，考慮到本文提供之抗體的胺基酸序列變體。例如，可能希望改變抗體的結合親和性及/或其他生物學特性。可通過將適當的修飾引入編碼抗體的核苷酸序列中，或通過肽合成來製備抗體之胺基酸序列變體。此等修飾包括例如抗體之胺基酸序列中的殘基的缺失及/或插入及/或取代。可實施缺失、插入和取代之任意組合以得到最終構建體，前提條件是最終構建體具有所需之特徵，例如抗原結合特徵。

a) 取代、插入和缺失變體

【0435】在某些方面，提供了具有一個或多個胺基酸取代的抗體變體。取代誘變的目標位點包括 CDR 和 FR。保守取代列於表 1 之「優選取代」標題下。表 1 中之「例示性取代」標題下提供了更多實質性變更，並且下文將參考胺基酸側鏈類別進行進一步描述。可將胺基酸取代引入目標抗體中，並篩選具有所需活性之產物，例如，保留/改善的抗原結合特徵、降低的免疫原性或改善的 ADCC 或 CDC。

表 1

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

【0436】胺基酸可根據常見的側鏈特性進行分組：

(1) 疏水性：正白胺酸，Met，Ala，Val，Leu，Ile；

(2) 中性親水性：Cys，Ser，Thr，Asn，Gln；

(3) 酸性：Asp，Glu；

(4) 鹼性：His，Lys，Arg;

(5) 影響鏈取向之殘基：Gly，Pro；

(6) 芳香族：Trp，Tyr，Phe。

【0437】非保守取代需要將這些類別中之一類的成員交換為另一類的成員。

【0438】一種類型的取代變體涉及取代一個或多個親代抗體 (例如，人源化或人抗體) 之超可變區殘基。通常，選擇用於進一步研究之所得變體將相對於親代抗體在某些生物學特性 (例如提高親和性、降低免疫原性) 上具有修飾 (例如，改善) 及/或基本上保留親代抗體之某些生物學特性。例示性取代變體是親和性成熟的抗體，其可以方便地產生，例如，使用基於噬菌體展示的親和性成熟技術，例如本文所述的那些。簡而言之，取代一個或多個。CDR 殘基發生突變，並且變體抗體在噬菌體上展示並篩選出特定的生物學活性 (例如，結合親和性)。

【0439】可以在 CDR 中進行更改 (例如，取代)，以改善抗體親和性。此等修改可以在 CDR「熱點」中進行，即由密碼子編碼的殘基在體細胞成熟過程中經歷發生突變 (參見例如 Chowdhury，*Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)) 及/或與抗原接觸的殘基，並測試所得變異體 VH 或 VL 之結合親和性。通過構建並從二級文庫中重新選擇以實現親和力成熟，例如 Hoogenboom 等人在 *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O’ Brien 等人主編，Human Press，Totowa，NJ (2001)) 中所述。在親和性成熟之某些方面，通過多種方法 (例如，易錯 PCR、鏈改組或寡核苷酸定向誘變) 將多樣性引入選擇用於成熟的變異基因中。然後創建第二文庫。然後篩選該文庫，以識別具有所需之親和性的任何

抗體變體。引入多樣性的另一種方法是 CDR 定向方法，其中將若干 CDR 殘基(例如，每次 4-6 個殘基) 隨機化。可藉由例如丙胺酸掃描誘變或建模以特異性識別參與抗原結合的 CDR 殘基。特別地，CDR-H3 和 CDR-L3 經常成為靶點。

【0440】 在某些方面，在一個或多個 CDR 內可能發生取代、插入或缺失，只要此等修改不顯著降低抗體以結合抗原的能力即可。例如，可在 CDR 中實施基本上不降低結合親和性的保守修改 (例如，本文所提供之保守取代)。例如，此等修改可能在 CDR 中之抗原接觸殘基之外。在上文提供之某些 VH 和 VL 序列變體中，每個 CDR 均未改變，或包含不超過一個、兩個或三個胺基酸取代。

【0441】 如 Cunningham 和 Wells (1989) (*Science*，244:1081-1085) 所述，用於識別可能誘變的抗體殘基或區域的一種有用的方法稱為「丙胺酸掃描誘變」。在該方法中，識別殘基或目標殘基組 (例如，帶電荷的殘基，如 arg、asp、his、lys 和 glu)，並用中性或帶負電荷的胺基酸 (例如，丙胺酸或聚丙胺酸) 取代以確定抗體與抗原之相互作用是否受到影響。可在胺基酸位置引入更多取代，表明對初始取代具有良好的功能敏感性。可替代地或另外地，可使用抗原-抗體複合物之晶體結構來識別抗體與抗原之間的接觸點。此等接觸殘基和鄰近殘基可靶向或消除為取代的候選物。可篩選變體以確定它們是否包含所需之特性。

【0442】 胺基酸序列插入包括胺基及/或羧基末端融合體之長度，從一個殘基到包含一百個或更多殘基之序列，以及單個或多個胺基酸殘基的序列內插入。末端插入的實例包括具有 N 端甲硫胺醯基殘基的抗體。抗體分子之其他插入變體包括與抗體的 N 端或 C 端融合的酶 (例如，對於 ADEPT (針對抗體之酶前藥治療)) 或提高抗體血清半衰期之多肽。

b)　<u>糖基化變體</u>

【0443】 在某些實施例中，改變本文提供的抗體以增加或減少抗體發生糖基化之程度。抗體中添加或缺失糖基化位點可通過改變胺基酸序列以使得產生或去除一個或多個糖基化位點而方便地實現。

【0444】 當抗體包含 Fc 區域時，可改變與其相連的寡糖。哺乳動物細胞產生的天然抗體通常包含支化的雙觸角寡糖，其通常通過 N 鍵連接至 Fc 區域 CH2 域之 Asn297。參見例如 Wright 等人 *TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡糖可包括各種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙酰基葡糖胺 (GlcNAc)、半乳糖和唾液酸以及在雙觸角寡糖結構之「莖」中連接至 GlcNAc 的岩藻糖。在一些實施例中，可對本發明之抗體中的寡糖進行修飾，以產生具有某些改善之特性的抗體變體。

【0445】 在一個實施例中，提供了具有非岩藻糖基化寡糖的抗體變體，即缺少 (直接或間接地) 連接至 Fc 區域的岩藻糖的寡糖結構。此等非岩藻糖基化寡糖 (也稱為「去岩藻糖基化」寡糖) 特別在雙觸角寡糖結構的莖中缺少與第一 GlcNAc 連接之岩藻糖殘基的 N-連接寡糖。在一個實施例中，提供了與天然或親本抗體相比在 Fc 區域中具有增加比例的非岩藻糖基化寡糖的抗體變體。例如，非岩藻糖基化寡糖的比例可以為至少約 20%、至少約 40%、至少約 60%、至少約 80% 或甚至約 100% (即不存在岩藻糖基化寡糖)。非岩藻糖基化寡糖之百分比是缺少岩藻糖殘基之寡糖相對於連接至 Asn 297 (例如複合物、雜合和高甘露糖結構) 的所有寡糖的總和之 (平均) 量，該百分比通過 MALDI-TOF 質譜法測得，例如 WO 2006/082515 中所述。Asn297 係指位於 Fc 區域位置 297 附近之天冬酰胺殘基 (Fc 區域殘基的 EU 編號)；但是，Asn297 也可以位於位置 297 上游或下游大約 ±3 個胺基酸處，即由於抗體之微小序列變化而介於位置 294 和 300 之間。此等在 Fc 區域中具有增加的比例的非岩藻糖基化寡

糖的抗體可具有改善的 FcγRIIIa 受體結合和/或改善的效應功能，特別是改善的 ADCC 功能。參見例如 US 2003/0157108；US 2004/0093621。

【0446】 能夠產生具有減少的岩藻糖基化抗體之細胞系的實例包括缺乏蛋白質岩藻糖基化之 Lec13 CHO 細胞 (Ripka 等人，*Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)；US 2003/0157108；及 WO 2004/056312，尤其是在實例 11 中)；和敲除細胞系，諸如敲除 α-1,6-岩藻糖基轉移酶基因 *FUT8* 的 CHO 細胞 (參見例如 Yamane-Ohnuki 等人 *Biotech. Bioeng.* 87:614-622 (2004)；Kanda, Y. 等人, *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006)；及 WO 2003/085107)；或 GDP-岩藻糖合成或轉運蛋白活性降低或消失的細胞 (參見例如 US2004259150、US2005031613、US2004132140、US2004110282)。

【0447】 在另一個實施例中，抗體變體被提供有二等分之寡糖，例如，其中連接至抗體之 Fc 區域的雙觸角寡糖被 GlcNAc 平分。此等抗體變體可具有如上文所述之減少的岩藻糖基化和/或改善的 ADCC 功能。此等抗體變體之實例描述於例如：Umana 等人，Nat Biotechnol 17，176-180 (1999)；Ferrara 等人，Biotechn Bioeng 93，851-861 (2006)；WO 99/54342；WO 2004/065540、WO 2003/011878。

【0448】 還提供了在寡糖上具有至少一個連接至 Fc 區域之半乳糖殘基的抗體變體。此等抗體變體可具有改善的 CDC 功能。此等抗體變體描述於例如 WO 1997/30087、WO 1998/58964 及 WO 1999/22764 中。

c) Fc 區域變體

【0449】 在某些方面，可在本文所提供之抗體的 Fc 區域中引入一個或多個胺基酸修飾，從而產生 Fc 區域變體。Fc 區域變體可包含人 Fc 區域序列 (例如，人 IgG_1、IgG_2、IgG_3 或 IgG_4 Fc 區域)，其在一個或多個胺基酸位置包含胺基酸修飾 (例如，取代)。

【0450】在某些方面，本發明考慮了一種具有一部分但非全部效應子功能的抗體變體，使其成為以下應用中所需之候選抗體：其中抗體體內半衰期很重要，但某些效應子功能 (例如補體依賴性細胞毒性 (CDC) 和抗體依賴性細胞介導的細胞毒性 (ADCC)) 是不必要或有害的。可實施*體外*及/或*體內*細胞毒性測定，以確認 CDC 及/或 ADCC 活性之下降/耗竭。例如，可實施 Fc 受體 (FcR) 結合測定，以確保抗體缺乏 FcγR 結合 (因此可能缺乏 ADCC 活性)，但保留 FcRn 結合能力。介導 ADCC 之原代細胞 NK 細胞僅表達 FcγRIII，而單核細胞則表達 FcγRI、FcγRII 及 FcγRIII。FcR 在造血細胞上之表達匯總於 Ravetch 和 Kinet 的論文 (*Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)) 之第 464 頁的表 3 中。用於評估目標分子之 ADCC 活性的體外分析方法的非限制性實例描述於美國專利號 5,500,362 中 (參見例如 Hellstrom, I. 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci.* USA 83:7059-7063 (1986)) 和 Hellstrom, I 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)；5,821,337 (參見 Bruggemann, M. 等人，*J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))。可替代地，可採用非放射性分析方法 (參見例如：用於流式細胞術的 ACTI™ 非放射性細胞毒性測定 (CellTechnology，Inc. Mountain View，CA)；及 CytoTox 96® 非放射性細胞毒性測定 (Promega，Madison，WI))。用於此等分析的有用的效應細胞包括外周血單核細胞 (PBMC) 及自然殺手 (NK) 細胞。可替代地或另外地，可在例如 Clynes 等人在 *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998) 中公開的動物模型中在*體內*評估目標分子之 ADCC 活性。還可實施 C1q 結合測定以確認該抗體無法結合 C1q 並因此缺乏 CDC 活性。參見例如 WO 2006/029879 及 WO 2005/100402 中的 C1q 和 C3c 結合 ELISA。為評估補體活化，可實施 CDC 測定 (參見例如：Gazzano-Santoro 等人，*J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)；Cragg, M.S. 等人，*Blood* 101:1045-1052 (2003)；及 Cragg, M.S. 和 M.J. Glennie，*Blood* 103:2738-2743 (2004))。FcRn 結合和體內清除率/半衰期

測定也可使用此領域中所習知的方法進行 (參見例如 Petkova, S.B. 等人，*Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)；WO 2013/120929)。

【0451】 效應子功能下降的抗體包括一個或多個 Fc 區域殘基 238、265、269、270、297、327 和 329 被取代之抗體 (美國專利號 6,737,056)。此等 Fc 變異體包括在胺基酸位置 265、269、270、297 和 327 中的兩個或更多個取代的 Fc 變異體，包括所謂的「DANA」 Fc 變異體，其中殘基 265 和 297 被丙胺酸取代 (美國專利號 7,332,581)。

【0452】 其中描述了某些與 FcR 的結合能力得到改善或減弱的抗體變體。(參見例如美國專利號 6,737,056；WO 2004/056312 及 Shields 等人，J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001)。)

【0453】 在某些方面，抗體變體包含具有一個或多個胺基酸取代的 Fc 區域，這些取代改善了 ADCC，例如 Fc 區域的位置 298、333 及/或 334 (殘基的 EU 編號) 處之取代。

【0454】 在某些方面，抗體變體包含具有一個或多個胺基酸取代的 Fc 區域，這些取代減弱了 FcγR 結合，例如 Fc 區域的位置 234 和 235 (殘基的 EU 編號) 處之取代。在一個方面，取代為 L234A 和 L235A (LALA)。在某些方面，抗體變體進一步包含 Fc 區域中之 D265A 及/或 P329G，其來源於人 IgG_1 Fc 區域。在一個方面，取代為 Fc 區域中的 L234A、L235A 和 P329G (LALA-PG)，其來源於人 IgG_1 Fc 區域。參見例如 WO 2012/130831。在另一方面，取代為 Fc 區域中的 L234A、L235A 和 D265A (LALA-DA)，其來源於人 IgG_1 Fc 區域。

【0455】 在某些方面，在 Fc 區域中進行修改，得到修改 (即改善或減少) 之 C1q 結合及/或補體依賴性細胞毒性 (CDC)，例如美國專利號 6,194,551、WO 99/51642 及 Idusogie 等人 *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000) 所述。

【0456】具有更長半衰期並改善了與新生兒 Fc 受體 (FcRn) (其負責將母體 IgG 轉移給胎兒，見 Guyer 等人 *J. Immunol.* 117:587 (1976) 和 Kim 等人 *J. Immunol.* 24:249 (1994)) 之結合的抗體描述於 US2005/0014934 (Hinton 等人) 中。那些抗體包含其中具有一個或多個取代之 Fc 區域，其改善了 Fc 區域與 FcRn 之結合。此等 Fc 變體包括在一個或多個 Fc 區域殘基上發生取代之 Fc 變體：238、252、254、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424、428 或 434，例如 Fc 區域殘基 434 之取代 (參見例如美國專利號 7,371,826；Dall'Acqua, W.F. 等人，J. Biol. Chem. 281 (2006) 23514-23524)。在一些實施例中，本文所提供之抗體包含取代基 M428L 及/或 N434S 諸如 M428L 和 N434S (「LS」)。

【0457】藉由定點誘變已經識別出對小鼠 Fc-小鼠 FcRn 相互作用至關重要之 Fc 區域殘基 (參見例如，Dall’ Acqua, W.F. 等人 J. Immunol 169 (2002) 5171-5180)。殘基 I253、H310、H433、N434 和 H435 (EU 指數編號) 參與相互作用 (Medesan, C. 等人，Eur. J. Immunol. 26 (1996) 2533；Firan, M. 等人，Int. Immunol. 13 (2001) 993；Kim, J.K. 等人，Eur. J. Immunol. 24 (1994) 542)。已發現殘基 I253、H310 和 H435 對於人 Fc 與小鼠 FcRn 之相互作用至關重要 (Kim, J.K. 等人，Eur. J. Immunol. 29 (1999) 2819)。對人 Fc-人 FcRn 複合物的研究表明，殘基 I253、S254、H435 和 Y436 對於相互作用至關重要 (Firan, M. 等人，Int. Immunol. 13 (2001) 993；Shields, R.L. 等人，J. Biol. Chem. 276 (2001) 6591-6604)。在 Yeung, Y.A. 等人 (J. Immunol. 182 (2009) 7667-7671) 中，已經報告並研究了殘基 248 至 259 及 301 至 317 及 376 至 382 及 424 至 437 的各種突變體。

【0458】在某些方面，抗體變體包含具有一個或多個胺基酸取代的 Fc 區域，這些取代減少 FcRn 結合，例如 Fc 區域之位置 253、及/或 310、及/或 435

(殘基的 EU 編號) 處之取代。在某些方面，抗體變體包含 Fc 區域，該 Fc 區域具有在位置 253、310 和 435 處之胺基酸取代。在一個方面，取代為 Fc 區域中之 I253A、H310A 和 H435A，其來源於人 IgG1 Fc 區域。參見例如 Grevys, A 等人，J. Immunol. 194 (2015) 5497-5508。

【0459】 在某些方面，抗體變體包含具有一個或多個胺基酸取代的 Fc 區域，這些取代減少 FcRn 結合，例如 Fc 區域之位置 310、及/或 433、及/或 436 (殘基的 EU 編號) 處之取代。在某些方面，抗體變體包含 Fc 區域，該 Fc 區域具有在位置 310、433 和 436 處之胺基酸取代。在一個方面，取代為 Fc 區域中之 H310A、H433A 和 Y436A，其來源於人 IgG1 Fc 區域。(參見例如 WO 2014/177460 Al)。

【0460】 在某些方面，抗體變體包含具有一個或多個胺基酸取代的 Fc 區域，這些取代增加 FcRn 結合，例如 Fc 區域之位置 252、及/或 254、及/或 256 (殘基的 EU 編號) 處之取代。在某些方面，抗體變體包含 Fc 區域，該 Fc 區域具有在位置 252、254 和 256 處之胺基酸取代。在一個方面，取代為 Fc 區域中之 M252Y、S254T 和 T256E，其來源於人 IgG1 Fc 區域。另請參見 Duncan & Winter，*Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利號 5,648,260；美國專利號 5,624,821；及 WO 94/29351，其中涉及 Fc 區域變體之其他實例。

【0461】 如本文所報告之抗體的重鏈的 C 端可以是以胺基酸殘基 PGK 結尾的完整 C 端。重鏈的 C 端可以是縮短的 C 端，其中一個或兩個 C 端胺基酸殘基已被去除。在一個優選方面，重鏈之 C 端是縮短的 C 端結尾 PG。在本文所報告的所有方面中之一方面，一種包含重鏈的抗體包括本文所指定之 C 端 CH3 域，其包含 C 端甘胺酸-離胺酸二肽 (G446 和 K447，胺基酸位置的 EU 指數編號)。在本文所報告的所有方面中之一方面，一種包含重鏈的抗體包括本文

所指定之 C 端 CH3 域，其包含 C 端甘胺酸殘基 (G446，胺基酸位置的 EU 指數編號)。

d) 胱胺酸工程化抗體變體

【0462】在某些方面，可能希望創建半胱胺酸工程化抗體，例如 THIOMABTM 抗體，其中抗體之一個或多個殘基被半胱胺酸殘基取代。在特定實施例中，取代殘基出現在抗體之可進入的位點。通過用胱胺酸取代那些殘基，反應性硫醇基團由此被定位在抗體之可進入的位點，並可用於使抗體與其他部分 (例如藥物部分或連接子-藥物部分) 綴合，以形成免疫複合體，如本文進一步所述。胱胺酸工程化抗體可按照例如美國專利號 7,521,541、8,30,930、7,855,275、9,000,130 或 WO 2016040856 所屬的方法產生。

e) 抗體衍生物

【0463】在某些實施例中，可進一步修飾本文所提供之抗體，以使其包含本技術領域中已知且容易獲得的附加的非蛋白質部分。適用於抗體之衍生化的部分包括但不限於水溶性聚合物。水溶性聚合物之非限制性實例包括但不限於聚乙二醇 (PEG)、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纖維素、葡聚醣、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮、聚-1,3-二氧戊環、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/馬來酸酐共聚物、聚胺基酸 (均聚物或無規共聚物) 以及右旋糖酐或聚(N-乙烯吡咯啶酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇 (例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛由於其水中之穩定性而可能在製造中具有優勢。該聚合物可具有任何分子量，並且可以為支鏈聚合物或非支鏈聚合物。連接至抗體的聚合物之數量可以變化，並且如果連接的聚合物超過一種，則它們可以為相同或不同之分子。通常，用於衍生化的聚合物之數量和/或類型

可基於以下考慮因素來確定，這些考慮因素包括但不限於待改善之抗體的特定性質或功能、抗體衍生物是否將用於指定條件下的治療中等。

8. 免疫複合體

【0464】本發明還提供了包含如本文所述之抗體的免疫複合體，其綴合(化學鍵合) 至一種或多種治療劑，例如細胞毒性劑、化學治療劑、藥物、生長抑製劑、毒素 (例如來源於細菌、真菌、植物或動物之蛋白毒素、酶活性毒素或其片段) 或放射性同位素。

【0465】在一個實施例中，免疫複合體為抗體-藥物複合體 (ADC)，其中抗體與上述一種或多種治療劑綴合。通常使用連接子將抗體連接至一種或多種治療劑。ADC 技術概述 (包括治療劑、藥物和連接子之實例) 載於 *Pharmacol Review* 68:3-19 (2016) 中。

【0466】在另一個實施例中，免疫複合體包括綴合至酶活性毒素或其片段的本文所述之抗體，該酶活性毒素或其片段包括但不限於白喉 A 鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素 A 鏈 (來源於銅綠假單胞菌)、蓖麻毒蛋白 A 鏈、相思子毒素 A 鏈、莫迪素 A 鏈、α-八疊球菌、油桐蛋白、香石竹毒蛋白、美洲商陸蛋白 (PAPI、PAPII 和 PAP-S)、苦瓜抑制因子、薑黃素、巴豆毒素、肥皂草抑製劑、白樹毒素、米托菌素、局限曲菌素、酚黴素、伊諾黴素和單端孢黴烯族毒素。

【0467】在另一個實施例中，免疫複合體包含綴合至放射性原子以形成放射性複合體的本文所述之抗體。在另一個實施例中，多種放射性同位素可用於產生放射性複合體。實例包括 At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212} 和 Lu 的放射性同位素。當放射性複合體用於檢測時，它可能包含用於閃爍顯像研究之放射性原子，例如 tc99m 或 I123，或用於核磁共振

(NMR) 成像 (也稱為磁共振成像，mri) 之自旋標記物，例如碘-123、碘-131、銦-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釓、錳或鐵。

【0468】 抗體和細胞毒性劑之複合體可使用多種雙功能蛋白偶聯劑進行製備，該雙功能蛋白偶聯劑例如 N-琥珀酰亞胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯 (SPDP)、琥珀酰亞胺基-4-(N-馬來酰亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯 (SMCC)、亞胺基硫烷 (IT)、亞胺基酸酯的雙功能衍生物 (例如己二酸二甲酯鹽酸鹽)、活性酯 (例如雙琥珀酰亞胺辛二酸)、醛 (例如戊二醛)、雙疊氮化合物 (例如雙(對疊氮基苯甲酰基)己二胺)、雙重氮衍生物 (例如雙-(對重氮苯甲酰基)-乙二胺)、二異氰酸酯 (例如甲苯 2,6-二異氰酸酯) 和雙活性氟化合物 (例如 1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。例如，蓖麻毒蛋白免疫毒素可按照 Vitetta 等人 (*Science* 238:1098 (1987)) 所述的方法進行製備。用於將放射性核苷酸綴合至抗體的一種示例性螯合劑為碳-14 標記的 1-異硫氰酸根合苄基-3-甲基二亞乙基三胺五乙酸 (MX-DTPA)。參見 WO 94/11026。連接子可以為促進細胞中細胞毒性藥物釋放的「可切割連接子」。例如，可使用酸不穩定之連接子、對肽酶敏感之連接子、光不穩定之連接基、二甲基連接子或含二硫鍵之連接子 (Chari 等人，*Cancer Res.* 52:127-131 (1992)；美國第 5,208,020 號專利)。

【0469】 本文之免疫複合體或 ADC 明確考慮但不限於此等用交聯劑製得之複合體，該交聯劑包括但不限於可商購獲得 (例如從 Pierce Biotechnology, Inc. (Rockford, IL., U.S.A) 商購獲得) 之 BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC 和磺基-SMPB 以及 SVSB (琥珀酰亞胺基-(4-乙烯碸)苯甲酸酯)。

D. 重組方法和組成物

【0470】 可使用重組方法和組成物來生產抗體，例如 US 4,816,567 中所述。對於這些方法，提供了一個或多個編碼抗體的經分離之核酸。

【0471】 如果是天然抗體或天然抗體片段，則需要兩個核酸，一個用於輕鏈或其片段，且另一個用於重鏈或其片段。此等核酸編碼包含 VL 之胺基酸序列及/或包含抗體的 VH 的胺基酸序列 (例如，抗體之輕鏈及/或重鏈)。這些核酸可以在同一表現載體上，也可以在不同表現載體上。

【0472】 如果是包含異源二聚體重鏈的雙抗體，需要四個核酸，一個用於第一輕鏈，一個用於包含第一異源 Fc 區域片段的第一重鏈，一個用於第二輕鏈，且一個用於第二重鏈 (其包含第二個異聚 Fc 區域多肽)。這四個核酸可包含在一個或多個核酸分子或表現載體中。此等核酸編碼包含第一 VL 之胺基酸序列、及/或包含第一 VH (包括第一異源 Fc 區域) 之胺基酸序列、及/或包含第二 VL 之胺基酸序列、及/或包含第二 VH (包括抗體之第二異源 Fc 區域) 之胺基酸序列 (例如，抗體之第一及/或第二輕鏈、及/或第一及/或第二重鏈)。這些核酸可以在同一表現載體上，也可以在不同表現載體上，通常這些核酸位於兩個或三個表現載體上，即一個載體可包含一個以上的這些核酸。這些雙抗體的實例是 CrossMabs (參見例如 Schaefer, W. 等人，PNAS，108 (2011) 11187-1191)。例如，異源單體重鏈之一包含所謂「杵突變」 (T366W，任選地為 S354C 或 Y349C 之一)，且另一個包含所謂「臼突變」 (T366S、L368A 及 Y407V，以及任選的 Y349C 或 S354C) (參見例如 Carter, P. 等人，Immunotechnol.2 (1996) 73) (根據 EU 指數編號)。

【0473】 在一個方面，提供了編碼抗體的經分離之核酸，該抗體用於如本文所報告的方法中。

【0474】 在一個方面，提供了一種製備抗體之方法，其中該方法包括在適合於抗體表現的條件下培養包含如上所述之編碼抗體的核酸的宿主細胞，並任選地從宿主細胞 (或宿主細胞培養基) 中回收該抗體。

【0475】 在重組生產抗體時，將例如上述之編碼抗體之核酸分離並插入一種或多種載體中，以在宿主細胞中進一步克隆及/或表達。此等核酸可藉由習用方法 (例如，使用能夠與編碼抗體重鏈和輕鏈的基因特異性結合的寡核苷酸探針) 輕易地分離並序列化，或藉由重組方法或化學合成進行生產。

【0476】 適用於克隆或表達編碼抗體之載體的宿主細胞包括本文所述之原核或真核細胞。例如，抗體可能在細菌中產生，特別是在無需糖基化和 Fc 效應功能的情況下。有關抗體片段和多肽在細菌中之表達，參見例如 US 5,648,237、US 5,789,199 及 US 5,840,523。(另見 Charlton, K.A.，在：Methods in Molecular Biology，第 248 卷，Lo, B.K.C. (主編)，Humana Press，Totowa，NJ (2003) 第 245-254 頁，其中描述了抗體片段在大腸桿菌中之表達。)在表現後，多肽可與細菌細胞糊中的可溶性部分分離，並可經過進一步純化。

【0477】 除原核生物以外，真核微生物 (如絲狀真菌或酵母菌) 也為合適的多肽編碼載體的克隆或表現宿主，包括其糖基化途徑已被「人源化」的真菌和酵母菌株，從而導致具有部分或完全人糖基化模式的多肽的產生。參見 Gerngross, T.U.，Nat. Biotech. 22 (2004) 1409-1414；及 Li, H. 等人，Nat. Biotech. 24 (2006) 210-215。

【0478】 用於表現 (糖基化) 多肽的合適的宿主細胞也來源於多細胞生物 (無脊椎動物和脊椎動物)。無脊椎動物細胞之實例包括植物和昆蟲細胞。已鑑定出許多桿狀病毒株，它們可以與昆蟲細胞結合使用，特別是用於轉染草地貪夜蛾 (Spodoptera frugiperda) 細胞。

【0479】 植物細胞培養物也可以用作宿主。參見例如 US 5,959,177、US 6,040,498、US 6,420,548、US 7,125,978 及 US 6,417,429 (描述了在轉基因植物中生產抗體的 PLANTIBODIESTM 技術)。

【0480】 脊椎動物細胞也可用作宿主。例如，可使用適於在懸浮液中生長的哺乳動物細胞系。可用的哺乳動物宿主細胞系的其他實例包括：由 SV40 (COS-7) 轉化的猴腎 CV1 系；人胚胎腎系 (如 Graham, F.L. 等人，J. Gen Virol. 36 (1977) 59-74 中所述之 293 或 293T 細胞)；幼地鼠腎細胞 (BHK)；小鼠睪丸支持細胞 (如 Mather, J.P.，Biol. Reprod. 23 (1980) 243-252 中所述之 TM4 細胞)；猴腎細胞 (CV1)；非洲綠猴腎細胞 (VERO-76)；人宮頸癌細胞 (HELA)；犬腎細胞 (MDCK)；Buffalo 大鼠肝細胞 (BRL 3A)；人肺細胞 (W138)；人肝細胞 (Hep G2)；小鼠乳腺腫瘤細胞 (MMT 060562)；TRI 細胞 (如 Mather, J.P. 等人，Annals N.Y.Acad. Sci. 383 (1982) 44-68 所述)；MRC 5 細胞；及 FS4 細胞。其他可用的哺乳動物宿主細胞系包括中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞，包括 DHFR-CHO 細胞 (Urlaub, G. 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77 (1980) 4216-4220)；及骨髓瘤細胞系，例如 Y0、NS0 和 Sp2/0。有關某些適用於抗體生產的哺乳動物宿主細胞系的綜述，參見例如：Yazaki, P. 和 Wu, A.M.，Methods in Molecular Biology，第 248 卷，Lo, B.K.C. 主編，Humana Press，Totowa，NJ (2004)，第 255-268 頁。

【0481】 在一個方面，宿主細胞為真核細胞，例如中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞或淋巴樣細胞 (例如，Y0、NS0、Sp20 細胞)。

E. 分析

【0482】 可採用此領域中所習知的各種分析法對本文所提供之抗 KLK7 抗體和抗 KLK5 抗體的物理/化學性質及/或生物活性進行鑑別、篩選或表徵。

1. 結合測定及其他測定

【0483】在一個方面，利用已知方法諸如 ELISA、Western blot 等，檢測本發明之抗體的抗原結合活性。

【0484】在另一方面，可使用競爭測定鑑別與本文提供之抗體諸如 hu.1411c-H11L2 競爭結合 KLK7 的抗體。在某些方面，此等競爭抗體與 hu.1411c-H11L2 結合之同一抗原決定基 (例如，線性或構象抗原決定基) 結合。在某些方面，此等競爭抗體與 hu.1411c-H11L2 結合之同一抗原決定基 (例如，線性或構象抗原決定基) 結合。在一些實施例中，可使用競爭測定鑑別與本文提供之抗體諸如 hu.10C5-H28L5 或 hu.9H5-H14L4 競爭結合 KLK5 的抗體。在某些方面，此等競爭抗體與 hu.10C5-H28L5 或 hu.9H5-H14L4 結合之同一抗原決定基 (例如，線性或構象抗原決定基) 結合。用於將抗原決定基映射至抗體結合的詳細例示性方法提供於 Morris (1996)「Epitope Mapping Protocols」(在 *Methods in Molecular Biology* 第 66 卷 (Humana Press, Totowa, NJ) 中)。

【0485】在一種例示性競爭測定中，將固定化抗原 (諸如 KLK5 或 KLK7) 置於包含與抗原 (例如，hu.1411c-H11L2、hu.10C5-H28L5 或 hu.9H5-H14L4) 結合之第一標記抗體及另一種未標記的抗體 (正在試驗其與第一抗體競爭與抗原結合的能力) 的溶液中進行孵育。第二抗體可存在於雜交瘤上清液中。作為對照，將固定化抗原置於包含第一標記抗體但不包含第二未標記抗體的溶液中進行孵育。在允許第一抗體與抗原結合的條件下孵育後，去除多餘的未結合抗體，並測量與固定化抗原相關聯之標記物的量。如果試驗樣品中與固定抗原相關的標記物的數量相對於對照樣品而言明顯減少，則表明第二抗體正在與第一抗體競爭與抗原的結合。參見 Harlow 和 Lane (1988) Antibodies:A Laboratory Manual 第 14 章 (Cold Spring Harbor Laboratory，Cold Spring Harbor，NY)。

2. 活性分析

【0486】 KLK7 是一種胰凝乳蛋白酶樣絲胺酸蛋白酶。在一些實施例中，KLK7 在芳族及/或疏水性胺基酸 (諸如酪氨酸、苯丙胺酸及/或白胺酸) 裂解多肽。在一個方面，提供了鑑別抑制人 KLK7 活性之抗 KLK7 抗體的測定方法。生物學活性可包括例如 KLK7 蛋白酶活性。還提供了在體內及/或體外具有此等生物學活性之抗體。

【0487】 在某些方面，對本發明之抗體進行了此等生物學活性試驗。用於測定 KLK7 蛋白酶活性之測定方法是本領域中已知的，並且通常包括在存在分子和試驗分子 (諸如抗 KLK7 抗體) 的情況下孵育 KLK7。用於試驗抗 KLK7 抗體 (或包含抗 KLK7 結合臂之多特異性抗體) 是否抑制 KLK7 蛋白酶活性的非限制性測定方法如下：KLK7 直接功能測定可在室溫下於 384 孔板中進行，最終反應體積為 15 μL。在測定緩衝劑 (75 mM Tris，pH 8.0，150 mM NaCl，0.01% Tween 20) 中將抑制劑樣品稀釋至最終濃度的 3 倍。將抑制劑 (例如，抗 KLK7 抗體) 或對照樣品 (5 μL) 加入板中，然後加入溶於測定緩衝劑中的 5 μL 人 KLK7 (SEQ ID NO: 4)，最終濃度為 0.5 nM。40 min 後，加入溶於測定緩衝劑中的 5 μL Mca-RPKPVE-Nval-WRK(Dnp) (SEQ ID NO: 121；Bachem M-2110，4.3 mM 儲備液的 DMSO 溶液)，最終濃度為 10 μM。加入受質後，使用光學模塊 FI 320 405 在 PHERAstar® 酶標儀 (BMG Labtech) 中讀取板，其中將增益設定為 0%。每 100 s 進行測量，持續約 1.5 小時。反應速率 (表示為 RFU/s) 通過線性回歸在線性範圍內進行計算。反應速率可歸一化至 0% 和 100% 活性對照值，並用 4 參數方程進行擬合以計算 IC50 值。對於二價抑制劑，可以將原始 IC50 乘以 2。

【0488】 KLK5 是一種胰蛋白酶樣絲胺酸蛋白酶。在一個方面，提供了鑑別抑制人 KLK5 活性之抗 KLK5 抗體的測定方法。生物學活性可包括例如

KLK5 蛋白酶活性。在一個實施方案中，抗 KLK5 抗體抑制 KLK5 的絲胺酸蛋白酶活性。還提供了在體內及/或體外具有此等生物學活性之抗體。

【0489】 在某些方面，對本發明之抗體進行了此等生物學活性試驗。用於測定 KLK5 蛋白酶活性之測定方法是本領域中已知的，並且可包括例如在存在分子和試驗分子 (諸如抗 KLK5 抗體) 的情況下孵育 KLK5。在一些實施例中，抗 KLK5 抗體的生物學活性通過一種或多種方法進行檢測，這些方法選自直接活性測定、螢光肽測定、LC/MS 測定及 Ki(app) 測定。在一些實施例中，利用選自重組 KLK5 直接活性測定、偶聯 pro-KLK1 螢光肽測定、偶聯 pro-KLK7 螢光肽測定、pro-KLK1 LC/MS 測定、pro-KLK7 LC/MS 測定及 Ki(app) 測定中的一種或多種方法測量生物學活性。在一些實施例中，IC50 值藉由本文所述之測定方法進行測量。在一些實施例中，本發明之抗 KLK5 抗體使 KLK5 之生物學活性抑制至少 50%，該生物學活性藉由選自重組 KLK5 直接活性測定、偶聯 pro-KLK1 螢光肽測定、偶聯 pro-KLK7 螢光肽測定、pro-KLK1 LC/MS 測定、pro-KLK7 LC/MS 測定及 Ki(app) 測定中的一種或多種方法進行測量。在一些實施例中，生物學活性是 KLK5 的絲胺酸蛋白酶活性。在一些實施例中，IC50 值藉由本文所述之測定方法進行測量。

【0490】 用於試驗抗 KLK5 抗體 (或包含抗 KLK5 結合臂之多特異性抗體) 是否抑制 KLK5 蛋白酶活性的非限制性測定方法如下：KLK5 直接功能測定可在室溫下於 384 孔板中進行，最終反應體積為 15 μL。在測定緩衝劑 (75 mM Tris，pH 8.0，150 mM NaCl，0.01% Tween 20) 中將抑制劑樣品稀釋至最終濃度的 3 倍。將抑制劑 (例如，抗 KLK5 抗體) 或對照樣品 (5 μL) 加入板中，然後加入溶於測定緩衝劑中的 5 μL 人 KLK5 (SEQ ID NO: 2)，最終濃度為 0.5 nM。40 min 後，加入溶於測定緩衝劑中的 5 μL Boc-Val-Pro-Arg-AMC (Bachem I-1120，31.3 mM 儲備液水溶液)，最終濃度為 50 μM。加入受質後，使用光學

模塊 FI 320 405 在 PHERAstar® 酶標儀 (BMG Labtech) 中讀取板，其中將增益設定為 0%。每 100 s 進行測量，持續約 1.5 小時。反應速率 (表示為 RFU/s) 通過線性回歸在線性範圍內進行計算。反應速率可歸一化至 0% 和 100% 活性對照值，並用 4 參數方程進行擬合以計算 IC50 值。對於二價抑制劑，可以將原始 IC50 乘以 2。

F. 用於診斷和檢測之方法及組成物

【0491】 在某些方面，本文提供的任何抗體均可用於檢測生物樣品是否存在抗原。如本文所用的術語「檢測」，涵蓋定量或定性檢測。在某些方面，生物樣品包括細胞或組織 (諸如皮膚組織)。

【0492】 在一個方面，提供了一種用於診斷或檢測方法中的抗體。在另一方面，提供了一種檢測生物樣品中是否存在 KLK5 及/或 KLK7 的方法。在某些方面，該方法包括在允許抗體與其抗原結合的條件下，使生物樣品與本文所述之抗 KLK5 抗體或抗 KLK7 抗體接觸，並檢測抗體與抗原之間是否形成複合物。此等方法可為體外或體內方法。在一些實施例中，選擇患者接受本文所提供之抗體的治療的方法包括確定患者樣品中之 KLK5 及/或 KLK7 表達。

【0493】 在某些方面，提供了標記的抗 KLK7 抗體。在某些方面，提供了標記的抗 KLK5 抗體。在某些方面，提供了標記的多特異性抗 KLK5/KLK7 抗體。標記包括但不限於直接檢測的標記或部分 (例如螢光、髮色、電子緻密、化學發光和放射性標記)，以及間接檢測 (例如，通過酶促反應或分子相互作用) 的部分，例如酶或配體。例示性標記包括但不限於：放射性同位素 ^{32}P、^{14}C、^{125}I、^{3}H 及 ^{131}I；螢光團，例如稀土螯合物或螢光素及其衍生物；玫瑰紅及其衍生物；丹磺醯基；繖形酮；螢光素酶，例如螢火蟲螢光素酶和細菌螢光素酶 (美國專利號 4,737,456)；螢光素；2,3-二氫鄰苯二甲二酮；辣根過氧化物酶 (HRP)；鹼性磷酸酶；β-半乳糖苷酶；葡糖澱粉酶；溶菌酶；醣類氧化酶，

例如葡萄糖氧化酶、半乳糖氧化酶和葡萄糖 6-磷酸脫氫酶；雜環氧化酶，例如尿酸酶和黃嘌呤氧化酶，與採用過氧化氫氧化染料前體 (例如 HRP、乳過氧化酶或微過氧化酶) 的酶結合使用；生物素/抗生物素蛋白；旋轉標記；噬菌體標記；穩定自由基等。

G. 醫藥組成物

【0494】 在又一方面，提供了包含本文所提供之任何抗體的醫藥組成物，例如用於以下任何治療方法。在一個方面，醫藥組成物包含本文所提供之任何抗體和醫藥上可接受之載劑。在另一方面，醫藥組成物包含本文所提供之任何抗體及至少一種另外治療劑 (如下文所述)。

【0495】 本文所述之抗 KLK7 抗體及/或抗 KLK5 抗體及/或抗 KLK5/KLK7 抗體的醫藥組成物通過將具有所需純度之此等一種或多種抗體與一種或多種可選的藥學上可接受之載劑混合來製備 (*Remington's Pharmaceutical Sciences* 第 16 版，Osol, A. 主編 (1980))，呈凍乾組成物或水溶液。藥學上可接受之載劑在採用的劑量和濃度下通常對受體無毒，其包括但不限於：緩衝劑，例如組胺酸、磷酸鹽、檸檬酸鹽、醋酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸和蛋氨酸；防腐劑 (例如十八烷基二甲基苄基氯化銨；六甲基氯化銨；苯扎氯銨；苄索銨氯化物；苯酚、丁醇或苄醇；對羥基苯甲酸烷基酯，如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；鄰苯二酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇和間甲酚)；低分子量 (小於約 10 個殘基) 多肽；蛋白質，例如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，例如聚乙烯吡咯烷酮；胺基酸，例如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、二糖及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑 (例如 EDTA)；糖，例如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽抗衡離子，例如鈉；金屬錯合物 (例如鋅蛋白錯合物)；及/或非離子表面活性劑，例如聚乙二醇 (PEG)。本文中例示性藥學上可

接受之載劑進一步包括間質藥物分散劑，例如可溶性中性活性透明質酸酶糖蛋白 (sHASEGP)，例如人類可溶性 PH-20 透明質酸酶糖蛋白，諸如 rHuPH20 (HYLENEX®，Halozyme, Inc.)。某些例示性 sHASEGP 及用法 (包括 rHuPH20) 描述於美國專利公開號 2005/0260186 和 2006/0104968 中。在一個方面，sHASEGP 與一種或多種附加的糖胺聚醣酶諸如軟骨素酶結合在一起。

【0496】 在一些實施例中，本文所提供之一種或多種抗體配製成用於皮下投藥。在一些實施例中，本文所提供之一種或多種抗體配製成用於局部投予。

【0497】 例示性凍乾抗體組成物如美國專利號 6,267,958 所述。水溶性抗體組成物包括美國專利號 6,171,586 和 WO 2006/044908 中所述的那些，後者所述之組成物包括組胺酸-乙酸鹽緩衝劑。

【0498】 本文所述之醫藥組成物還可包含適合於所治療的特定適應症的多於一種活性成分，較佳地，為那些相互無不利影響的具有互補活性成分。例如，在一些實施例中，醫藥組成物包含抗 KLK7 抗體與抗 KLK5 抗體之組合。此等活性成分適宜地以對預期目的有效的量組合存在。

【0499】 活性成分可以包載在例如通過凝聚技術或通過介面聚合製備的微囊 (例如，分別為羥甲基纖維素微囊或明膠微囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微囊) 中、膠體藥物遞送系統 (例如脂質體、白蛋白微球、微乳、奈米顆粒和奈米囊 (nanocapsule)) 中或粗滴乳狀液中。此等技術公開於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (第 16 版，Osol, A. 主編，1980)。

【0500】 可製備用於緩釋之醫藥組成物。緩釋製劑的適宜的實例包括含有多肽的固體疏水聚合物的半透性受質，該受質是成形物品的形式，例如膜或微囊。

【0501】 用於體內給藥之醫藥組成物通常是無菌的。無菌性可易於例如藉由無菌濾膜過濾來實現。

H. 治療方法及給藥途徑

【0502】 本文提供之任何抗體均可單獨或組合用於治療方法中。

【0503】 在一個方面，提供了一種用作藥物的抗 KLK7 抗體。在一個方面，提供了一種用作藥物的抗 KLK5 抗體。在一個方面，提供了一種用作藥物的多特異性抗 KLK5/KLK7 抗體。在一個方面，提供了一種用作藥物的抗 KLK7 抗體與抗 KLK5 抗體之組合。在另一些方面，提供了用於治療 Netherton 氏症候群、氣喘、異位性皮膚炎、乾癬、嗜酸性球食道炎、及/或紅斑痤瘡的此等抗體。在某些方面，提供了一種用於治療方法中的抗 KLK7 抗體。在某些方面，提供了一種用於治療方法中的抗 KLK5 抗體。在某些方面，提供了一種用於治療方法中的多特異性抗 KLK5/KLK7 抗體。在某些方面，提供了一種用於治療方法中的抗 KLK7 抗體與抗 KLK5 抗體之組合。在某些方面，本發明提供了用於治療具有 Netherton 氏症候群、氣喘、異位性皮膚炎、乾癬、嗜酸性球食道炎、及/或紅斑痤瘡之疾病的個體之方法中的此等抗體，該方法包含將有效量之一種抗體或多種抗體投予該個體。在一個此等方面，該方法進一步包含將有效量之至少一種另外治療劑 (如下文所述) (例如，一種、兩種、三種、四種、五種或六種另外治療劑) 投予該個體。

【0504】 在另一些方面，本發明提供了用於減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原上皮屏障之抗 KLK7 抗體及/或抗 KLK5 抗體及/或多特異性抗 KLK5/KLK5 抗體。在某些方面，本發明提供了用於減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原個體的上皮屏障之方法中的抗 KLK7 抗體及/或抗 KLK5 抗體及/或多特異性抗 KLK5/KLK5 抗體，該

方法包含將有效量之一種或多種抗體投予該個體，以減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原上皮屏障。 根據上述任一方面的「個體」較佳地為人。

【0505】 在又一方面，本發明提供了抗 KLK7 抗體及/或抗 KLK5 抗體及/或多特異性抗 KLK5/KLK5 抗體在藥物的生產及/或製備中的用途。在一個方面，該藥物用於治療 Netherton 氏症候群、氣喘、異位性皮膚炎、乾癬、嗜酸性球食道炎、及/或紅斑痤瘡。在又一方面，該藥物用於治療 Netherton 氏症候群、氣喘、異位性皮膚炎、乾癬、嗜酸性球食道炎、及/或紅斑痤瘡之方法中，該方法包含將有效量之藥物始於 comprising 投予具有 Netherton 氏症候群、氣喘、異位性皮膚炎、乾癬、嗜酸性球食道炎、及/或紅斑痤瘡之個體。在一個此等方面，該方法進一步包含將有效量之至少一種另外治療劑 (例如下文所述) 投予個體。在又一方面，該藥物用於減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原個體的上皮屏障。在又一方面，該藥物用於減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原個體的上皮屏障之方法中，該方法包含將有效量之該藥物投予該個體，以減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原上皮屏障。根據上述任一方面的「個體」可以是人。

【0506】 在又一方面，本發明提供了一種治療 Netherton 氏症候群、氣喘、異位性皮膚炎、乾癬、嗜酸性球食道炎、及/或紅斑痤瘡之方法。在一個方面，該方法包含將有效量之有效量之抗 KLK7 抗體及/或抗 KLK5 抗體及/或多特異性抗 KLK5/KLK5 抗體投予具有 Netherton 氏症候群、氣喘、異位性皮膚炎、乾癬、嗜酸性球食道炎、及/或紅斑痤瘡之疾病的個體。在一個此等方面，該方法進一步包含將有效量之至少一種另外治療劑 (如下文所述) 投予個體。

【0507】 根據上述任一方面的「個體」可以是人。

【0508】 在又一方面，本發明提供了一種減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原個體的上皮屏障之方法。在一個方面，該方法包含將有效量之抗 KLK7 抗體及/或抗 KLK5 抗體及/或多特異性抗 KLK5/KLK5 抗體投予個體以減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原上皮屏障。在一個方面，「個體」為人。

【0509】 在又一方面，本發明提供了包含本文所提供之任何抗體的醫藥組成物，例如用於以上任何治療方法。在一個方面，醫藥組成物包含本文所提供之任何抗體和醫藥上可接受之載劑。在另一方面，醫藥組成物包含本文所提供之任何抗體及至少一種另外治療劑 (如下文所述)。

【0510】 本發明之抗體可單獨投予或用於聯合治療。例如，聯合治療包括投予本發明之抗體並投予至少一種另外治療劑 (例如，一種、兩種、三種、四種、五種或六種另外治療劑)。 在某些方面，聯合治療包含投予本發明之抗體並投予至少一種另外治療劑諸如抗發炎劑。在一些實施例中，抗發炎劑經口投予。在一些實施例中，抗發炎劑皮下投藥。抗發炎劑包括但不限於低劑量抗生素、類固醇、皮質類固醇、他克莫司、抗 IL4R 抗體、TNF 抑制劑、IL-12/23 抑制劑、IL-17 抑制劑及 IL-4 受體抑制劑。非限制性例示性抗發炎劑包括去氧羥四環素、甲氨蝶呤、強的松、環孢菌素、黴酚酸酯、度洛單抗、塞妥珠單抗、依那西普、阿達木單抗、英夫利昔單抗、戈利木單抗、優特克單抗、蘇金單抗、依克珠單抗、布羅達單抗、阿巴西普、tidrakizumab-asmn、risankisumab-rzaa 及古斯庫單抗。

【0511】 在一些實施例中，例如，在紅斑痤瘡之治療中，該另外治療劑為經口投予之去氧羥四環素。在一些實施例中，例如在異位性皮膚炎時，該另

外治療劑為皮下投藥之度洛單抗；及/或局部投予之類固醇。在一些實施例中，例如，在紅斑痤瘡的治療中，該另外治療劑選自局部投予之類固醇；經口投予之甲氨蝶呤；經口投予環孢素；及通常皮下投藥之 TNF 抑制劑。

【0512】 上面提到的此等聯合療法涵蓋聯合施用 (其中兩種或多種治療劑包含在同一或單獨的醫藥組成物中)，以及單獨施用，在這種情況下，本發明之抗體的施用可在施用附加的一種或多種治療劑之前、同時和/或之後發生。在一個方面，投於本發明之一種或多種抗體及投於另外治療劑彼此發生在約一個月內，或發生在約一週、兩週或三週內，或發生在約一天、二天、三天、四天、五天、或六天內。在一個方面，在治療之第 1 天將抗體及另外治療劑投於患者。

【0513】 本發明之免疫複合體 (及任何其他治療劑) 可通過任何合適的方式給藥，包括腸胃外、肺內和鼻內給藥，並且如果需要局部治療，則可以採用病灶內給藥。腸胃外輸注包括肌內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下給藥。給藥可通過任何合適的途徑進行，例如通過注射，例如靜脈內或皮下注射，部分取決於短暫給藥還是長期給藥。本文中考慮各種給藥方案，其包括但不限於在多種時間點單次或多次給藥、快速注射給藥和脈衝輸注。

【0514】 在一些實施例中，本發明之抗體經皮下投藥。在一些實施例中，抗體每四周或每個月投予一次。在一些實施例中，本發明之抗體經靜脈內投予。在一些實施例中，抗體每四周或每個月投予一次。在一些實施例中，當該抗體包含半衰期延長之取代諸如 M428L (EU 編號) 及 N434S (EU 編號) 時，抗體每 8 週投予一次。

【0515】 本發明之抗體將按照與良好醫學實踐一致的方式進行配製、給藥和施用。此背景中考慮的因素包括待治療的具體障礙、待治療的具體哺乳動物、個體患者的臨床病症、障礙的原因、遞送藥物的部位、施用方法、施用日

程及醫療從業者已知的其他因素。該抗體並非必須、但可以任選與一種或多種目前用於預防或治療所述疾病之藥劑一起配製。此等其他藥物的有效量視醫藥組合物中存在之抗體的量、疾病或治療的類型以及上文討論的其他因素而定。這些藥物通常以與本文中所述相同的劑量和給藥途徑，或本文中所述劑量的約 1% 至 99%，或以經驗上/臨床上確定為適當的任意劑量和通過任意途徑使用。

【0516】 對於疾病的預防或治療，本發明之抗體的適當劑量 (單獨使用或與一種或多種其他其他治療劑組合使用) 將取決於待治療的疾病的類型、抗體的類型、疾病的嚴重度和病程、為了預防或是治療的目的施用該抗體、之前的治療、患者的臨床病史和對該抗體的反應及主治醫師的判斷。在一次或一系列的治療中適宜地對患者施用抗體。根據疾病的類型和嚴重程度不同，約 1 μg/kg 至 15 mg/kg (例如 0.1mg/kg-10mg/kg) 的抗體可為例如通過一次或多次分開的施用或通過連續輸注來對患者施用的初始候選劑量。根據上述因素，一種典型的日劑量可在約 1 μg/kg 至 100 mg/kg 或更多的範圍內。對於在幾天或更長時間內重複給藥，視病症而定，治療通常將持續直至出現所需的疾病症狀抑制。抗體的一種例示性劑量將在從 0.05 mg/kg 至約 10 mg/kg 的範圍內。因此，可以對患者施用約 0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、4.0 mg/kg 或 10 mg/kg 中的一種或多種劑量 (或其任意組合)。此等劑量可以間歇施用，例如每週或每三周施用 (例如，使得患者接受約 2 種至約 20 種或例如約 6 種劑量的抗體)。可以施用初始較高的負荷劑量，然後施用一種或多種較低的劑量。但是，可以使用其他劑量方案。藉由習用技術和測定很容易監測此治療的進展。

I. 製成品

【0517】 本發明的另一方面提供包含用於治療、預防和/或診斷上述疾病的製成品。製成品包括容器及容器上或與容器相關的標籤或包裝說明書。合適的容器包括例如瓶、小瓶、注射器、IV 溶液袋等。容器可以由多種材料例如玻

璃或塑膠形成。該容器可容納組成物，該組成物本身或與有效治療、預防和/或診斷疾病的另一組成物結合使用，並可能具有無菌入口 (例如，容器可為具有可通過皮下注射針頭穿孔的塞子的靜脈內溶液袋或小管)。組成物中的至少一種活性劑為本發明之抗體。標籤或包裝說明書指示該組成物用於治療所選擇的疾病。此外，該製品可以包括 (a) 其中包含有組成物的第一容器，其中，該組成物包含本發明之抗體；及 (b) 其中包含有組成物的第二容器，其中，組成物包含其他細胞毒性或其他治療劑。本發明之此實施例中的製成品可以進一步包含指示組成物可以用於治療具體疾病的包裝說明書。可替代地或另外地，製成品可以進一步包含第二 (或第三) 容器，該容器包含醫藥上可接受之緩衝劑，例如抑菌注射用水 (BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、Ringer 溶液和葡萄糖溶液。從商業和使用者的角度來看，它可以進一步包含其他材料，其中包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針頭和注射器。

III. 實例

【0518】以下為本發明之方法和組成物的實例。應當理解，鑑於上文給出的一般描述，可以實施各種其他實施例。

實例 1：抗 KLK7 抗體的生成

【0519】用人 KLK7 (SEQ ID NO: 4) 對紐西蘭白兔進行免疫接種，並使用與已發表文獻相關的改良方案對單 B 細胞進行分離。*參見例如* Offner 等人，*PLoS ONE* 9(2)，2014。改善的工作流程包括直接 FACS 將 IgG + huKLK7 + B 細胞分選到單個孔中。利用 ELISA 測定 B 細胞培養上清液與人 KLK7 及無關對照蛋白之結合。裂解 KLK7 特異性 B 細胞，立即在 -80°C 下冷凍保存，直至進行分子克隆。如前所述，將來自兔 B 細胞的各種單克隆抗體的可變區 (VH 和

VL) 克隆到提取的 mRNA 的表現載體中。參見上文。單個重組兔抗體被表現於 Expi293 細胞中，後續使用蛋白質 A 純化。 獲得~244 個結合至人及獼猴 KLK7 兩者的抗 KLK7 抗體。克隆 171 個抗體並表現之用於進一步表征。 經純化之抗 KLK7 抗體與 huKLK7 之結合親和性、對 huKLK7 之選擇性和功能活性。

【0520】 抗體之結合親和性通過 BIAcore™ T200 儀器進行測定。重組表達兔抗體。為實施動力學測量，在研究級 protein A 晶片 (GE Healthcare，USA) 上捕獲抗體，以達到約 300 RU。在 25°C 下，將人和食蟹獼猴 KLK7 之十倍系列稀釋液以 30 μL/min 的流速注入 HBS-P 緩衝劑中。結合率 (ka) 和解離率 (kd) 使用 1:1 Langmuir 結合模型 (BIAcore™ T200 評估軟體 2.0 版) 進行計算。平衡解離常數 (KD) 藉由比率 kd/ka 計算得出。

【0521】 表 1 顯示了針對人最有效的抗體亞群的針對人 KLK7 和食蟹獼猴 KLK7 的解离速率結果，並且未觀察到與 huKLK1、huKLK4、huKLK5 或 huKLK11 之結合，證實這些抗體具有特異性。

表 1

克隆 ID	hu KLK7 kd (1/s)	Cy KLK7 kd (1/s)
5D10	<1E-6	<1E-6
7C7(14D10)	<1E-6	2.08E -5
9C7	<1E-6	3.66E -5
11D11	<1E-6	1.06E -4
15A2	<1E-6	3.90E -4
14H11	<1E-6	<1E-6
12F11	2.84E -5	4.95E -4
13A4	<1E-6	<1E-6
13C10	<1E-6	1.78E -4
15E6	<1E-6	7.65E -5
10C8	<1E-6	1.97E -4
11H7	3.51E -4	1.53E -4
27E9	4.02E -3	3.06E -4
17B9	1.25E -3	6.96E -4
25B8	2.87E -5	4.01E -4
27D10	4.34E -4	9.75E -4
2-18D4	1e -5	1e -5

【0522】 室溫下在 384 孔板 (黑色，小體積圓底，Corning # 4514) 中進行 KLK7 直接功能測定，最終反應體積為 15 µL。在測定緩衝劑 (75 mM Tris，pH 8.0，150 mM NaCl，0.01% Tween 20) 中將抑制劑樣品稀釋至最終濃度的 3 倍。將缺少抑制劑的反應以及與 200 nM 最終 SFTI 21705 (Genentech，DMSO 中的 10 mM 儲備液；也稱為 SFTI-KLK7；序列 GKCLFSNPPICFPN (SEQ ID NO: 196) 的反應；*參見例如* de Veer 等人，2017，*J. Investig. Dermatol.*，137: 430-439) 分別用作 100% 和 0% 活性對照。將抑制劑或對照樣品 (5 µL) 加入板中，然後加入測定緩衝液中的 5 µL 人 KLK7 (SEQ ID NO: 4 加上 C 端 FLAG 標籤；Genentech) 或 5 µL cyno KLK7 (SEQ ID NO: 6 加上 C 端 FLAG 標籤；Genentech) 中，使其最終濃度達到 0.5 nM (Mca 受質測定)。40 min 後，加入溶於測定緩衝液中的最終濃度為 10 µM 受質的 5 µL Mca-RPKPVE-Nval-WRK (Dnp) (SEQ ID NO: 121；Bachem M-2110，DMSO 中的 4.3 mM 儲備溶液)。加入受質後，使用光學模塊 FI 320 405 在 PHERAstar® 酶標儀 (BMG Labtech) 中讀取板，其中將增益設定為 0%。每 100 s 進行測量，持續約 1.5 小時。反應速率 (表示為 RFU/s) 通過線性回歸在線性範圍內進行計算。反應速率可歸一化至 0% 和 100% 活性對照值，並用 4 參數方程進行擬合以計算 IC50 值。對於某些與二價抑制劑有關的數據，將原始 IC50 乘以 2，如下文所述。

【0523】 通過在每個時間點測得的相對螢光單位 (RFU) 進行線性回歸，計算出每個測定孔的初始速率。通常忽略前兩個時間點。相對於無抑制和完全抑制對照的平均值計算控制活性的百分比。繪製這些控制活性百分比與抑制劑濃度的關係曲線，並使用 4 參數方程進行擬合，以確定 IC50 值。表 2 顯示了

人 KLK7 和食蟹獼猴 KLK7 對某些抗體克隆的抑制測定結果。在表 2 中，由於所有克隆都是二價的，因此未對 IC50 的二價進行校正。

表 2：使用 MCA 肽受質對抗 KLK7 抗體的 IC50，在 IC50 中未考慮二價 (圖 1a 和 b)

克隆 ID	Hu KLK7 (0.5 nM) IC50 (nM)	Cy KLK7 (0.3125 nM) IC50 (nM)
5D10	0.15 ± 0.01	0.18 ± 0.009
7C7(14D10)	0.11 ± 0.004	0.07 ± 0.006
9C7	1.19 ± 0.04	0.47 ± 0.016
11D11	0.12 ± 0.004	0.09 ± 0.004
15A2	0.2 ± 0.01	0.90 ± 0.088
14H11	0.11 ± 0.004	0.15 ± 0.004
12F11	0.31 ± 0.013	1.58 ± 0.18
13A4	0.79 ± 0.02	0.51 ± 0.046
13C10	0.12 ± 0.005	0.51 ± 0.023
15E6	0.1 ± 0.01	0.25 ± 0.008
10C8	0.28 ± 0.02	0.21 ± 0.009
11H7	0.12 ± 0.01	0.13 ± 0.005
27E9	0.28 ± 0.02	0.18 ± 0.006
17B9	1.59 ± 0.18	3.37 ± 1.26
25B8	0.24 ± 0.01	0.17 ± 0.011
27D10	0.43 ± 0.05	2.98 ± 0.565

實例 2：抗 KLK7 抗體的人源化

【0524】 按照實例 1 所述進行篩選後，選擇具有最佳抑制活性的 17 種抗體進行進一步表徵。選擇具有最強結合親和性、抑制活性且生產問題最少 (14H11) 的抗體進行人源化。首先通過用 S 取代 C35a 以消除未配對的半胱氨酸，對抗體 14H11 重鏈可變區 (SEQ ID NO: 116) 進行修飾，得到抗體 14H11c (VH, SEQ ID NO: 13；VL SEQ ID NO: 14)。

【0525】 按照以下方法對兔單克隆抗體 14H11c 進行人源化。根據 Kabat 等人，Sequences of proteins of immunological interest，第 5 版，Public Health Service，National Institutes of Health，Bethesda, Md. (1991) 進行殘基編號。

【0526】 在 14H11c 人源化過程中構建的變體以人 IgG1 的形式進行評估。將 VL 域中來自兔抗體的超可變區之位置 24-34 (L1；SEQ ID NO: 10)、50-

56 (L2；SEQ ID NO: 11) 和 89-97 (L3；SEQ ID NO: 12) 移植到 KV1D-39*01 框架中；並將 VH 域中之 31-35b (H1；SEQ ID NO: 7)、50-65 (H2；SEQ ID NO: 8) 和 95-102 (H3；SEQ ID NO: 9) 移植到人 HV3-53*01 框架中。另外，將來自兔抗體之所有 VL 及 VH 游標位置移植到其相應的人種系框架中。所有兔胺基酸都位於游標位置之移植物稱為 L1H1 (hu.14H11c.L1H1；SEQ ID NO: 15 (VH) 和 31 (VL))。

【0527】 人源化抗體之結合親和性藉由 BIAcore™ 8K SPR 儀器進行測定。為實施動力學測量，在研究級 protein A 晶片 (GE Healthcare) 上捕獲抗體，以達到約 300 RU。在 37°C 下，將人 KLK7 之十倍系列稀釋液以 100 µL/min 的流速注入 HBS-P 緩衝劑中。 結合率 (ka) 和解離率 (kd) 使用 1:1 Langmuir 結合模型 (BIAcore Insight 評估軟體 2.0 版) 進行計算。平衡解離常數 (KD) 藉由比率 kd/ka 計算得出。

【0528】 比較了 hu.14H11c.L1H1 抗體與其親代克隆的結合親和性。將 hu.14H11c.L1H1 抗體的兔游標位置轉換回人殘基，以評估每個兔游標位置對 hKLK7 的結合親和性之貢獻。製備三個附加輕鏈 (L2: L1+Ala43 (SEQ ID NO: 32)、L3: L1+Phe71 (SEQ ID NO: 33) 和 L4: L1+Ala43+Phe71 (SEQ ID NO: 34)) 和九個附加重鏈 (H2: H1+Val2 (SEQ ID NO: 16)、H3: H1+Val48 (SEQ ID NO: 17)、H4: H1+Ser49 (SEQ ID NO: 18)、H5: H1+Arg71 (SEQ ID NO: 19)、H6: H1+Asn73 (SEQ ID NO: 20)、H7: H1+Leu78 (SEQ ID NO: 21)、H8: H1+Tyr91 (SEQ ID NO: 22)、H9: H1 + Gln105 (SEQ ID NO: 23)，以及 H10：游標位置無兔殘基 (SEQ ID NO: 24))。見圖 1A-1B。根據上文所述變體抗體之結合親和性評估 (數據未顯示)，確定輕鏈上之 Tyr71 (L2；SEQ ID NO: 32) 和重鏈上之 Gln2 和 Pro105 (H11；SEQ ID NO: 29) 為重要的兔游標殘基。嵌合 14H11c 結合的 KD 小於 1pM，而 hu.14H11c.L2H11 結合的 KD 小於 0.4 pM。

表 3.人源化抗 KLK7 抗體的親和性

配體	樣本	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
人 KLK7	嵌合 rb.14H11c-hIgG1	2.16E +07	<1E-06	<1E-12
	hu.14H11c.L2H11-hIgG1 (VH/VL；SEQ ID NO: 29，32)	3.43E +07	1.22E -05	3.56E -13
	單臂 hu.14H11c.L2H11-hIgG1 杵臼 (VH/VL；SEQ ID NO: 30，38；IgG1 杵 SEQ ID NO: 96 鏈接至 VH；與「假」IgG1 臼 SEQ ID NO: 182 配對)	2.82E +07	2.52E -05	8.94E -13

實例 3：抗 KLK5 抗體的親和性優化

【0529】 為提高抗 KLK5 抗體 hu.9H5.L4H14 和 hu.10C5.L5H28 之親和性，分別產生 544 和 576 單點突變體。利用表面電漿共振對所得之抗體進行篩選，並根據解離速率進行排序。*參見*圖 4 (hu.10C5.L5H28 變體) 和圖 5 (hu.9H5.L4H14 變體)。hu.10C5.L5H28 中僅有五處突變，其導致解離速率變慢。它們是 LC.S34K (SEQ ID NO: 54)、LC.F92Y (SEQ ID NO: 55)、LC.S95F (SEQ ID NO: 56)、HC.G33P (SEQ ID NO: 105) 及 HC.N53V (SEQ ID NO: 52)。見圖 2A-2B。對於 hu.9H5.L4H14，僅四處突變的解離速率慢於親代抗體：LC.H89V (SEQ ID NO: 88)、LC.S95Y (SEQ ID NO: 89)、HC.G54A (SEQ ID NO: 81) 及 HC.G98Q (SEQ ID NO: 82)。*見*圖 3A-3B。

【0530】 為鑑別變體的良好組合，生成帶有人 IgG1 Fc 的單臂 (OA) 單價抗體，其兼具單獨和組合之突變集。通過表面電漿共振表徵鑑別良好的組合。表 4-7 顯示了單臂 (OA) 單價抗體的動力學特性。

表 4.人 KLK5 的 hu.9H5.L4H14 變體之親和性

抗體變體 (均含有 Q38E/Q39K)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	VH/VL SEQ ID
OA.hu.9H5.H14L4	1.07E +06	2.72E -04	2.54E -10	84/91
OA.hu.9H5.H14L4.G54A.H89V	3.79E +06	3.85E -05	1.02E -11	85/92
OA.hu.9H5.H14L4.G54A.S95Y	9.92E +05	1.60E -05	1.62E -11	85/93
OA.hu.9H5.H14L4.G54A.H89V.S95Y	6.99E +05	1.37E -05	1.96E -11	85/94
OA.hu.9H5.H14L4.G98Q.H89V	2.40E +06	4.46E -05	1.86E -11	86/92
OA.hu.9H5.H14L4.G98Q.S95Y	7.85E +05	3.94E -05	5.02E -11	86/93
OA.hu.9H5.H14L4.G98Q.H89V.S95Y	2.47E +06	4.91E -05	1.99E -11	86/94
OA.hu.9H5.H14L4.G54A.G98Q.H89V	8.54E +06	2.97E -06	3.48E -13	87/92
OA.hu.9H5.H14L4.G54A.G98Q.S95Y	2.73E +06	2.71E -05	9.94E -12	87/93
OA.hu.9H5.H14L4.G54A.G98Q.H89V.S95Y	1.98E +06	2.39E -05	1.21E -11	87/94

表 5.食蟹獼猴 KLK5 的 hu9H5.L4H14 變體之親和性

抗體變體 (均含有 Q38E/Q39K)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	VH/VL SEQ ID
OA.hu.9H5.H14L4	1.12E +07	6.97E -04	6.23E -11	84/91
OA.hu.9H5.H14L4.G54A.H89V	1.24E +07	1.10E -04	8.93E -12	85/92
OA.hu.9H5.H14L4.G54A.S95Y	4.82E +06	8.44E -05	1.75E -11	85/93
OA.hu.9H5.H14L4.G54A.H89V.S95Y	4.28E +06	7.36E -05	1.72E -11	85/94
OA.hu.9H5.H14L4.G98Q.H89V	1.48E +07	1.45E -04	9.78E -12	86/92
OA.hu.9H5.H14L4.G98Q.S95Y	4.02E +06	1.45E -04	3.61E -11	86/93
OA.hu.9H5.H14L4.G98Q.H89V.S95Y	4.02E +06	1.33E -04	3.30E -11	86/94
OA.hu.9H5.H14L4.G54A.G98Q.H89V	2.19E +07	6.52E -05	2.98E -12	87/92
OA.hu.9H5.H14L4.G54A.G98Q.S95Y	5.97E +06	9.18E -05	1.54E -11	87/93
OA.hu.9H5.H14L4.G54A.G98Q.H89V.S95Y	3.95E +06	5.75E -05	1.46E -11	87/94

表 6.人 KLK5 的 hu10C5.L5H28 變體之親和性

抗體變體 (除帶有 Q38E/Q39K 的 OA.hu.10C5.L5H28.WT 和 OA.hu.10C5.N53V 之外的全部)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (pM)	VH/VL SEQ ID
OA.hu.10C5.L5H28.WT	1.25E +07	1.28E -03	102.417	50/51

OA.hu.10C5.N53V	6.84E +06	9.23E -05	13.497	52/51
OA.hu.10C5.N53V.S34K	3.42E +06	9.88E -06	2.887	53/61
OA.hu.10C5.N53V.F92Y	6.41E +06	2.45E -05	3.817	53/62
OA.hu.10C5.N53V.S95F	5.82E +06	1.51E -05	2.587	53/63
OA.hu.10C5.N53V.S34K.F92Y	3.00E +06	< 1E-06 *	~ 0.334	53/64
OA.hu.10C5.N53V.S34K.S95F	4.25E +06	< 1E-06 *	~ 0.235	53/65
OA.hu.10C5.N53V.F92Y.S95F	1.01E +07	8.65E -06	0.853	53/66
OA.hu.10C5.N53V.S34K.F92Y.S95F	5.13E +06	1.88E -06	0.367	53/67

表 7.食蟹獼猴 KLK5 的 hu10C5.L5H28 變體之親和性

抗體變體 (除帶有 Q38E/Q39K 的 OA.hu.10C5.L5H28.WT 和 OA.hu.10C5.N53V 之外的全部)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (pM)	VH/VL SEQ ID
OA.hu.10C5.L5H28.WT	1.14E +07	4.24E -03	371.354	50/51
OA.hu.10C5.N53V	1.46E +07	5.20E -04	35.520	52/51
OA.hu.10C5.N53V.S34K	5.48E +06	8.88E -05	16.218	53/61
OA.hu.10C5.N53V.F92Y	1.82E +07	1.61E -04	8.846	53/62
OA.hu.10C5.N53V.S95F	1.35E +07	1.00E -04	7.444	53/63
OA.hu.10C5.N53V.S34K.F92Y	5.90E +06	3.08E -05	5.220	53/64
OA.hu.10C5.N53V.S34K.S95F	9.41E +06	2.86E -05	3.034	53/65
OA.hu.10C5.N53V.F92Y.S95F	1.52E +07	5.72E -05	3.764	53/66
OA.hu.10C5.N53V.S34K.F92Y.S95F	1.06E +07	2.81E -05	2.646	53/67

【0531】 圖 6 顯示了人 KLK5 (圖 6A) 和食蟹獼猴 KLK5 (圖 6B) 之指示的 hu.10C5.L5H28 變體的表面電漿共振記錄曲線。圖 7 顯示了人 KLK5 (圖 7A) 和食蟹獼猴 KLK5 (圖 7B) 之指示的 hu.9H5.L4H14 變體的表面電漿共振記錄曲線。

實例 4：抗 KLK5/KLK7 雙特異性抗體之生成和表徵

【0532】 為選擇良好的 10C5.L5H28 變體組合與雙特異性抗體中之抗 KLK7 臂配對，評估了每種變體的 KLK5 抑制活性、桿狀病毒結合測定中之非特異性結合以及與單個細胞中之抗 KLK7 臂共表達時產生正確的雙特異性。每種變體軍帶有前文所述之突變，以增強單個細胞雙特異性組裝的正確鏈配對。*參見* Dillon 等人，Mabs 9(2): 213-230 (2017)。抗 KLK5 LC 包含 Q38E 及 V133K，並且 HC 包含 Q39K 和 S183E。抗 KLK7 LC 包含 Q38K 及 V133E，並且 HC 包含 Q39E 和 S183K。

【0533】 所有單臂抗 KLK5 抗體變體在 KLK5 抑制測定均表現出相似之效價，IC50 範圍為 1.14 nM 至 2.30 nM (數據未顯示)。

【0534】 大致如 Hotzel 等人 (Mabs 4(6): 753-760 (2012)) 所述，使用桿狀病毒顆粒在 ELISA 中測量每種抗 KLK5 抗體變體的非特異性結合。

【0535】 在桿狀病毒結合測定後，由於具有較高的非特異性結合，消除了兩種變體 (N53V/S34K 及 N53V/S34K/F92Y/S95F)，這可能導致不良的藥物代謝動力學特性。*參見*表 8 和 9。

表 8：hu10C5.L5H28 變體之桿狀病毒結合 ELISA

樣本	BV ELISA	VH/VL SEQ ID
hu.10C5.L5H28.WT	0.22	50/51
hu.10C5.N53V	0.38	52/51
hu.10C5.N53V.S34K	1.81	52/54
hu.10C5.N53V.F92Y	0.19	52/55
hu.10C5.N53V.S95F	0.28	52/56
hu.10C5.N53V.S34K.F92Y	0.29	52/57
hu.10C5.N53V.S34K.S95F	0.29	52/58
hu.10C5.N53V.F92Y.S95F	n.d.	52/59
hu.10C5.N53V.S34K.F92Y .S95F	0.46	52/60

表 9：hu.9H5.L4H14 變體之桿狀病毒結合 ELISA

xKLK5 變體 (均含有 Q38E/Q39K)	BV ELISA	VH/VL SEQ ID
OA.hu.9H5.H14L4	0.02	84/91
OA.hu.9H5.H14L4.G54A.H89V	0.30	85/92
OA.hu.9H5.H14L4.G54A.S95Y	0.17	85/93
OA.hu.9H5.H14L4.G54A.H89V.S95Y	0.34	85/94
OA.hu.9H5.H14L4.G98Q.H89V	0.32	86/92
OA.hu.9H5.H14L4.G98Q.S95Y	0.12	86/93
OA.hu.9H5.H14L4.G98Q.H89V.S95Y	0.33	86/94
OA.hu.9H5.H14L4.G54A.G98Q.H89V	0.27	87/92
OA.hu.9H5.H14L4.G54A.G98Q.S95Y	0.12	87/93
OA.hu.9H5.H14L4.G54A.G98Q.H89V.S95Y	0.20	87/94

【0536】在 HEK293 細胞中共表達後，評估每種變體與抗 KLK7 臂正確配對的能力。如表 10 所示，所有帶有 LC.S34K 的變體均表現出較差的組裝特性。

表 10.質譜法測定單細胞生產中雙特異性的正確率 (%)

克隆 (hu.10C5 VH/VL; hu.14H11 VH/VL)	正確率 (%)	2xHoleLC (%)	2xKnobLC (%)
hu.10C5VKYF.hu14H11c.L2H11 1:1 (53/67；30/38)	58.5	0.0	41.5
hu.10C5VK.hu14H11c.L2H11 1:1 (53/61；30/38)	67.9	1.5	30.6
hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 1:1 (53/62；30/38)	89.0	0.0	11.0
hu.10C5VF.hu14H11c.L2H11 1:1 (53/63；30/38)	84.9	1.3	13.8
hu.10C5VKY.hu14H11c.L2H11 1:1 (53/64；30/38)	63.4	1.9	34.7
hu.10C5VKF.hu14H11c.L2H11 1:1 (53/65；30/38)	55.3	0.0	44.7

【0537】根據結合的特性，選擇含有 Q39K/Q38E 突變之 hu.10C5.L5H28.N53V.F92Y (VH, SEQ ID NO: 53；VL, SEQ ID NO: 62) 作為抗 KLK5 臂與含有 Q39E/Q38K 突變之 hu14H11c.L2H11 (VH，SEQ ID NO: 30；VL，SEQ ID NO: 38) 抗 KLK7 臂進行配對。hIgG1 N297G 產生了兩種版本的雙特異性抗體，其具有減弱的效應子功能。其中一個版本包含兩處突變 (M428L/N434S)，已顯示出能夠延長抗體在體內的半衰期。*參見* Zalevsky 等人，Nature Biotech，2010，28: 157-9；Ko 等人，Nature，2014，514: 642-5；Gaudinski 等人，PLOS Medicine，2018，15: e1002493。

【0538】確定了含有和不含 M428L/N434S (「LS」) 突變之抗 KLK5/KLK7 雙特異性抗體與人和食蟹獼猴 KLK5 和 KLK7 之親和性。

表 11.人和食蟹獼猴 KLK5 的雙特異性抗體的親和性

	人 KLK5			食蟹獼猴 KLK5		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (pM)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (pM)
hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 WT (SEQ ID NO: 108/109 和 110/111)	(2.1±0.9)E+7	(1.5±0.6)E-5	0.8±0.2	(1.0±0.2)E+7	(1.9±0.1)E-4	19±1
hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 LS (SEQ ID NO: 112/113 和 114/115)	(1.5±0.7)E+7	(1.97±0.09)E-5	1.5±0.6	(1.11±0.03)E+7	(1.8±0.5)E-4	16±4

表 12.人和食蟹獼猴 KLK7 的雙特異性抗體的親和性

	人 KLK7			食蟹獼猴 KLK7		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (pM)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (pM)
hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 WT (SEQ ID NO: 108/109 和 110/111)	(5.8 ± 0.1)E+7	< 1E-6	<1	(4 ± 1)E+7	(9 ± 5)E-5	2.3 ± 0.6
hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 LS (SEQ ID	(5.7 ± 0.5)E+7	(1.4 ± 0.1)E-5	0.24 ± 0.9	(3 ± 1)E+7	(7 ± 3)E-5	3 ± 2

NO: 112/113 和 114/115)						

【0539】使用 KLK7 和 KLK5 直接功能測定法測定雙特異性之活性，大致如實例 1 中所述。對於 KLK5 功能測定，將實例 1 中之測定修改為使用人或食蟹獼猴 KLK5 (分別為 SEQ ID NO: 2 和 101) 代替 KLK7 及最終濃度為 50 μM 的受質 Boc-Val-Pro-Arg-AMC (Bachem I-1120，31.3 mM 儲備水溶液)。將 200 nM SPINK9.SRE.Fc (SEQ ID NO: 197；Genentech；*參見例如* Brannstrom 等人，2012，Biol. Chem. 393: 369-377) 用作 0% 活性對照。結果示於圖 13 及圖 14 中。

表 13：抗 KLK5/KLK7 雙特異性抗體和親代單特異性抗體對人 KLK5 和 KLK7 的 IC50，在 IC50 中校正了二價性 (AMC = Boc-Val-Pro-Arg-AMC；MCA = Mca-RPKPVE-Nval-WRK(Dnp))

抗體	IC50 (nM)		
	KLK5 AMC		KLK7 MCA
hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 WT (SEQ ID NO: 108/109 和 110/111)	0.67 ± 0.06		0.37 ± 0.08
hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 LS (SEQ ID NO: 112/113 和 114/115)	0.54 ± 0.04		0.34 ± 0.07
hu14H11c.L2H11 (SEQ ID NO: 29/32)	>10		0.29 ± 0.06
hu10C5VY (SEQ ID NO: 52/55)	0.46 ± 0.04		>10

表 14：抗 KLK5/KLK7 雙特異性抗體和親代單特異性抗體對食蟹獼猴 KLK5 和 KLK7 的 IC50，在 IC50 中校正了二價性 (AMC = Boc-Val-Pro-Arg-AMC；MCA = Mca-RPKPVE-Nval-WRK(Dnp))

抗體	IC50 (nM)		
	KLK5 AMC		KLK7 MCA
hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 WT (SEQ ID NO: 108/109 和 110/111)	0.73 ± 0.04		0.37 ± 0.05

hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 LS (SEQ ID NO: 112/113 和 114/115)	0.58 ± 0.02		0.36 ± 0.05	
hu14H11c.L2H11 (SEQ ID NO: 29/32)	>10		0.29 ± 0.06	
hu10C5VY (SEQ ID NO: 52/55)	0.56 ± 0.03		>10	

實例 5：KLK5 和 KLK7 在異位性皮膚炎、紅斑痤瘡及乾癬中之表達

【0540】利用免疫化學法測定 KLK5 在人紅斑痤瘡及異位性皮膚炎樣品中之表達。如圖 8 所示，與正常皮膚相比，人紅斑痤瘡和異位性皮膚炎中之 KLK5 蛋白升高。

【0541】為確定 KLK7 是否也在人皮炎條件下表達，使用一種反義 RNA 探針進行原位雜交，以觀察 KLK5 及 KLK7 之表達。圖 9 顯示，與正常皮膚相比，異位性皮膚炎、紅斑痤瘡和乾癬中之代表性 KLK7 mRNA 染色。圖 10 顯示，KLK5 (10A) 及 KLK7 (10B) mRNA 在人皮膚中表現出相似的解剖表達，並且在異位性皮膚炎、紅斑痤瘡和乾癬中均有所上調。SPINK5 表達之增加在異位性皮膚炎或紅斑痤瘡中不顯著，在幹癬中則比較顯著。圖 10 中的數據顯示了病理學家獲得的雙盲定量分析結果。

實例 6：皮內注射 KLK5 或 KLK7 增加經表皮水分散失量

【0542】為測定 KLK5 或 KLK7 是否直接促進上皮屏障失調並增加經表皮水分散失量，將 2μg 重組 KLK5 或 KLK7 皮內註射到 Balb/c 小鼠之背部皮膚中。

【0543】如圖 11 所示，在注射後 6 小時，用便攜式皮膚 Vapometer (Delfin Technologies) 測得，接受 KLK5 及 KLK7 注射的動物的經表皮水分散失量均有所增加。這些數據表明，KLK5 和 KLK7 均可促進上皮通透性之增加。

實例 7：抑制 KLK5 和 KLK7 以改善小鼠炎性皮炎

【0544】生成替代抗鼠 KLK5 和抗鼠 KLK7 抑制抗體，以測試抑制 KLK5 和 KLK7 對鼠異位性皮膚炎的治療效果。通過 SDS 和金黃色葡萄球菌 protein A 進行局部處理可誘導鼠異位性皮膚炎。然後，對患有炎性皮炎的小鼠腹膜內註射 250 μg 同種型對照 (抗 gp120)、抗鼠 KLK5 抗體、抗鼠 KLK7 抗體或抗 KLK5 及抗 KLK7 抗體之組合。鼠 SPINK5-Fc 融合蛋白在此處用作多種 KLK (包括 KLK5、KLK7 及 KLK14) 之非特異性抑制劑。

【0545】如圖 12 所示，雖然單獨抑制 KLK5 或 KLK7 可在日常皮炎臨床分數 (12A)、總終末異位性皮膚炎分數 (12B) 和 AUC 皮膚分數 (12C) 方面提供中等程度的保護，但同時抑制 KLK5 及 KLK7 提供了更優之治療效果，類似於 SPINK5-Fc。由於 SPINK5 在抑制 KLK5 和 KLK7 之外還抑制其他 KLK，因此這些數據表明抑制 KLK5 和 KLK7 足以獲得預期治療效果。

【0546】炎性異位性皮膚炎與 T 細胞浸潤和 IL-13 產生相關。中和 IL-13 可改善鼠動物模型和人異位性皮膚炎患者之異位性皮膚炎。在第二項實驗中，將抗 IL-13 抗體用作 SDS/金黃色葡萄球菌 protein A 異位性皮膚炎模型中之陽性對照。如圖 13 所示，抗 KLK5 和抗 KLK7 抗體之組合可降低總終末 AD 分數、減少經表皮水分散失量 (TEWL) 並降低組織學疾病嚴重程度分數，其程度與抗 IL-13 抗體相似。圖 14 顯示了代表性蘇木精和曙紅染色結果，表明抗 KLK5 和 KLK7 抗體之組合可減少皮膚發炎及角化不全，其程度與抗 IL-13 抗體相似。

【0547】綜上，這些結果表明 KLK5 及 KLK7 在促進上皮屏障通透性方面具有冗餘作用。因此，與單獨抑制 KLK5 或 KLK7 相比，聯合抑制 KLK5 和 KLK7 有望改善皮炎臨床分數、皮膚屏障功能及組織病理學表現。

實例 8：使用抗 mKLK5/mKLK7 雙特異性抗體治療或抗 mKLK5 抗體 / 抗 mKLK7 抗體聯合治療改善 Spink5 缺失小鼠的皮疹及鱗屑

【0548】 對 Spink5 f/f Cre-ERT2+ 小鼠腹膜內注射 16 mg/kg、8 mg/kg、或 4 mg/kg 泰莫西芬以刪除 Spink5 基因。於泰莫西芬治療前一天，抗鼠 KLK5 抗體 (2.5 mg 每小鼠) 及抗鼠 KLK7 抗體 (0.5 mg 每小鼠) 或同型對照抗體 (2.5 mg 每小鼠)。使用與抗 mKLK7 抗體相比過量之抗 mKLK5 抗體，因為測定該抗 mKLK5 抗體之效力比該抗 mKLK7 抗體低 100 倍，其 IC_{50} 為 4.78 nM，而抗 mKLK7 抗體之 IC_{50} 為 0.48 nM。於注射泰莫西芬後 6 天分析背部皮膚。Spink5 f/f Cre-ERT2 陰性小鼠也使用 16 mg/kg 泰莫西芬作為對照物進行治療。

【0549】 注射後 6 天之小鼠背部皮膚顯示於圖 16A 至 16D 中。使用同型對照物治療之 Spink5 缺失小鼠的皮膚變得乾燥、起屑、發炎和變紅。藉由抗 mKLK5 抗體及抗 mKLK7 抗體與不同劑量泰莫西芬之聯合注射，此等外部 Netherton 氏症候群樣症狀得到明顯改善。

【0550】 將小鼠之背部皮膚於磷酸鹽緩衝鹽水中均質化以製備皮膚溶解產物。使用 Bio-Plex 多重免疫測定 (BioRad) 分析該溶解產物之細胞介素水準。

【0551】 細胞介素測定之結果顯示於圖 17A 至17E 中。與同型對照抗體治療相比，藉由抗 mKLK5/mKLK7 雙特異性抗體治療降低了細胞介素 IL-8 (17A)、TNF-α (17B)、IL-6 (17C)、IL-4 (17D)、及 G-CSF (17E) 的水準。

【0552】 圖 18 顯示來自使用 16 mg/kg 泰莫西芬以及同型對照抗體或經聯合之抗 mKLK5 抗體/抗 mKLK7 抗體治療之 Spink5 缺失小鼠的蘇木精和曙紅染色皮膚的代表性橫截面。來自使用同型對照抗體治療之 Spink5 缺失小鼠的皮膚顯示明顯的白血球浸潤、上皮層之增厚、以及表皮脫皮，而 mKLK5 及 mKLK7 之聯合阻斷明顯減少了病理學臨床特徵。

實例 9：抗 KLK5/KLK7 雙特異性抗體抑制 KLK5 誘導的表皮通透性及 KLK7 誘導的表皮通透性

【0553】將人表皮角質細胞種植在塗覆有膠原的組織培養跨孔板中，並且使用 1.5mM $CaCl_2$ 分化 2 天。分化之後，將 $CaCl_2$ 減少至 0.1mM。該單層之最上側使用 KLK5 (5μg/mL)、KLK7 (5μg/mL)、KLK5+KLK7 (各 5μg/mL)、或 KLK5+KLK7 (各 5μg/mL) + 100μg/mL 抗 KLK5/KLK7 雙特異性抗體 (hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 LS) 處理 72h 或 96h。使用伏特/歐姆計於每個時間點測量跨表皮電阻 (TEER)。

【0554】結果顯示於圖 22A 至 22B 中。重組 KLK5、KLK7、或 KLK5/KLK7 一起之加入誘導了表皮通透性，其藉由跨表皮電阻來量化。抗 KLK5/KLK7 雙特異性抗體明顯降低了 KLK5 誘導的表皮通透性及 KLK7 誘導的表皮通透性。

實例 10：結合至 KLK7 之抗 KLK7 抗體 14H11c 的結構確定

【0555】重組 KLK7 殘基 I30-R253 (SEQ ID NO: 4) 表現於哺乳動物表現系統 (CHO 細胞) 中，其中 His 標籤位於 N 端，之後為經工程化為介於該 His 標籤與 KLK7 之間的腸激酶裂解位。使用 1 mg/mL 之奇夫鹼 (Kifunensine) 將 CHO 細胞與 EndoH 共表現。獲取該表現介質，並且如第一步那樣使用 Ni-NTA 純化。自該 Ni-NTA 管柱洗出之蛋白質於 Superdex 200 (S200) 粒徑排阻管柱上進一步純化。藉由使用腸激酶處理隔夜而移除 KLK7 上之 His 標籤，並且於 SP HP 陽離子交換管柱上使用 25 mM Hepes pH7.8 以及 0-800 mM NaCl 之梯度進一步純化 KLK7。

【0556】將包括抗 KLK7 抗體 rb.14H11c 之重鏈及輕鏈的 Fab 片段表現於 HEK293 細胞內。將 His 標籤加至該重鏈之 C 端以便使用 Ni-NTA 樹脂並隨後藉由 PBS 中之粒徑排阻層析進行純化。重鏈及輕鏈之序列分別顯示於 SEQ ID NO: 198 及 199 中。對於這一實例之目的，將該等序列從訊號序列開始編號。

顯示於 SEQ ID NO: 198 中之 Fab 重鏈因此從 20 開始編號 (胺基酸 20-256)，而顯示於 SEQ ID NO: 199 中之 Fab 輕鏈因此從 23 開始編號 (胺基酸 23-237)。

【0557】將 KLK7 與 14H11c Fab 以 1:1.5 KLK7:Fab 之莫耳比率混合，複合物藉由粒徑排阻層析於 25 mM HEPES pH 7.8、150 mM NaCl 中進行純化。包含該 KLK7:Fab 複合物之峰在離胺酸上經甲基化 (Methods in Structure, 2006, 14, 1617-1622)，並於 S200 管柱上使用 25 mM TRIS pH 7.8 及 150 mM NaCl 進一步純化。將該複合物濃縮至 10 mg/mL，並且使用 1 μL 蛋白質及 1 μL 之 10% PEG 4K 和 0.2M 硫酸銨來懸滴生長晶體。晶體於 3 天後出現並在另外 2 至 3 天後成熟。然後獲取晶體進行數據收集。

【0558】於 100 克耳文之低溫冷卻條件下，使用先進光源 (the Advanced Light Source (Berkeley, CA)) 之各種同步加速器 X 射線輻射，根據標準方法收集 X 射線繞射數據。使用數據處理軟體 XDS 處理並還原繞射圖像 (Kabsch, W. *XDS.Acta Cryst.*D66, 125-132 (2010))。使用分子置換技術，以程式 PHASER 生成模型。使用人 KLK7 之結構 (*Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 16086-16091 (2007)) 及 Fab 抗體模型作為研究模型。該等結構使用程式 COOT 進行反復之模型調整，並且使用 PHENIX 進行改良。將模型改良為可接受之 R 值和 R 自由值以及 Ramachandran 統計值 (藉由 Molprobity 計算)。KLK7 的胺基酸殘基編號是基於胰凝乳蛋白酶編號系統 (對於 KLK7，*Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 16086-16091 (2007)；對於參考序列，PDB 代碼 2QXI)。

【0559】結合至人 KLK7 之 14H11c Fab 的結構顯示於圖 20A 至 20B 中。結合至 KLK7 之完全 Fab 顯示於圖 20A 中，其中僅疊置 KLK7。圖 20B 顯示 KLK7-Fab 界面。

【0560】表 15 列述了牽涉入 Fab-KLK7 界面中之 14H11c 重鏈胺基酸及 KLK7 胺基酸。

表 15：介於 14H11c 重鏈與 KLK7 之間的界面殘基

14H11c 重鏈中之界面殘基	KLK7 中之界面殘基 (胰凝乳蛋白酶編號系統)	KLK7 中之界面殘基 (SEQ ID NO: 4 之序列編號)
Ser 49	His 91	His72
Ser 50	Ser 95	Ser76
Tyr 51	Thr 96	Thr77
Tyr 52	Gln 97	Gln78
Tyr 71	Thr 98	Thr79
Ser 74	Val 100	Val81
Ser 75	Asn 101	Asn82
Ala 77	Lys 173	Lys152
Tyr 79	Leu 175	Leu154
Phe 120	Leu 176	Leu155
Glu 122	Glu 177	Glu156
Thr 123	Asn 178	Asn157
Gly 124	Ser 179	Ser158
Gly 125	Gln 230	Gln209
Tyr 126	Cys 232	Cys210
Gly 127	Lys 233	Lys211
Tyr 128	Phe 234	Phe212
	Thr 235	Thr213
	Lys 236	Lys214
	Trp 237	Trp215
	Asp 240	Asp218

【0561】 [00358] 表 16 列述了牽涉入 Fab-KLK7 界面中之 14H11c 輕鏈胺基酸及 KLK7 胺基酸。

表 16：介於 14H11c 輕鏈與 KLK7 之間的界面殘基

14H11c 輕鏈中之界面殘基	KLK7 中之界面殘基 (胰凝乳蛋白酶編號系統)	KLK7 中之界面殘基 (SEQ ID NO: 4 之序列編號)
Glu 49	Arg 90	Arg71
Asp 50	His 91	His72
Ile 51	Pro 92	Pro73
Ala 52	Gly 93	Gly74
Tyr 114	Tyr 94	Tyr75
Tyr 116	Ser 95	Ser76
Ser 117	Thr 96	Thr77
Ser 118	Gln 97	Gln78
Thr 119	Val 100	Val81
	Asn 101	Asn82
	Trp 237	Trp215
	Thr 241	Thr219
	Lys 244	Lys222

【0562】表 17 列述了在該結構中形成氫鍵的 14H11c 重鏈胺基酸及 KLK7 胺基酸，而表 18 列述了形成鹽橋的 14H11c 重鏈胺基酸及 KLK7 胺基酸。

表 17：14H11c 重鏈與 KLK7 之間的氫鍵

重鏈殘基	**鍵長 (埃)**	**KLK7 殘基 (胰凝乳蛋白酶編號系統)**	**KLK7 殘基 (SEQ ID NO: 4 之序列編號)**
Tyr 52 [OH]	2.8	Ser 95 [OG]	Ser76 [OG]
Ser 95 [O]	3.8	Gln 97 [NE2]	Gln78 [NE2]
Gly 125 [O]	3.1	Thr 235 [N]	Thr213 [N]
Gly 125 [O]	3.9	Thr 235 [OG1]	Thr213 [OG1]
Tyr 128 [O]	3.7	Asn 101 [ND2]	Asn82 [ND2]
Tyr 52 [OH]	3.0	Gln 97 [OE1]	Gln78 [OE1]
Ala 77 [N]	3.7	Gln 97 [OE1]	Gln78 [0E1]

Tyr 79 [OH]	2.8	Gln 97 [OE1]	Gln78 [0E1]
Tyr 126 [N]	3.2	Lys 233 [O]	Lys211 [O]
Gly 127 [N]	2.9	Lys 233 [O]	Lys211 [O]
Tyr 128 [N]	2.9	Asn 101 [OD1]	Asn82 [OD1]
Tyr 128 [OH]	2.9	Asn 178 [OD1]	Asn157 [OD1]

表 18：14H11c 重鏈與 KLK7 之間的鹽橋

重鏈殘基	**鍵長 (埃)**	**KLK7 殘基 (胰凝乳蛋白酶編號系統)**	**KLK7 殘基 (SEQ ID NO: 4 之序列編號)**
Glu 122 [OE1]	3.2	Lys 233 [NZ]	Lys211 [NZ]
Glu 122 [OE2]	3.8	Lys 233 [NZ]	Lys211 [NZ]

【0563】表 19 列述了在該結構中形成氫鍵的 14H11c 重鏈胺基酸及 KLK7 胺基酸。

表 19：14H11c 輕鏈與 KLK7 之間的氫鍵

輕鏈殘基	**鍵長 (埃)**	**KLK7 殘基 (胰凝乳蛋白酶編號系統)**	**KLK7 殘基 (SEQ ID NO: 4 之序列編號)**
Tyr 114 [OH]	2.9	His 91 [NE2]	His72 [NE2]
Tyr 116 [OH]	3.1	Gly 93 [O]	Gly74 [O]
Ser 117 [OG]	2.9	Pro 92 [O]	Pro73 [O]
Thr 119 [OG1]	2.7	Pro 92 [O]	Pro73 [O]

【0564】基於該晶體結構，抗 KLK7 抗體 rb.14H11c 結合 KLK7 之不連續表位，其界面包含 KLK7 (SEQ ID NO: 4) 之區域 R71-N82、K152-S158、及 Q211-K222。rb.14H11c 與 KLK7 之胺基酸 H72、P73、G74、S76、Q78、N82、N157、K211、及 T213 形成氫鍵及/或鹽橋，其根據 SEQ ID NO: 4 編號 (H91、P92、G93、S95、Q97、N101、N178、K233、及 T235，藉由胰凝乳蛋白酶編號)。

【0565】如圖 20C 中所示，14H11c Fab 結合至 KLK7 之 170s 環 (即，包含編號在 170s 中的 KLK7 環) 導致了 170s 環中的協同構形改變，L176 (SEQ ID NO: 4 中之 L155) 及 D174 (SEQ ID NO: 4中之 D153) 的構形改變最為明顯。L176 為天然狀態下之 KLK7 的疏水核心，其面向 Fab (並且藉由與 Fab 之相互作用得以安定化)。由於與 Fab 之空間衝突，D174 移動至更靠近受質結合區域之區域內，導致 Y172 (SEQ ID NO: 4 中之 Y151) 及 W215 (SEQ ID NO: 4 中之 W192) 的移動，與 180s 環衝突，導致 180s 環及 220s 環兩者之解折疊以及受質結合位點之制約。咸信，此等構形改變導致 KLK7 酶之去活化。

【0566】儘管為了清楚理解起見，藉由圖示和實例的方式對上述發明進行了詳細描述，但是這些描述和實例不應被解釋為限制本發明的範圍。本文引用的所有專利和科學文獻的公開內容均以引用的方式明確納入其全部內容。

IV. 特定序列表

序列識別號	說明	序列
1	人 KLK5 胺基酸序列 (UniProtKB/Swiss-Prot：Q9Y337.3)	MATARPPWMW VLCALITALL LGVTEHVLAN NDVSCDHPSN TVPSGSNQDL GAGAGEDARS DDSSSRIING SDCDMHTQPW QAALLLRPNQ LYCGAVLVHP QWLLTAAHCR KKVFRVRLGH YSLSPVYESG QQMFQGVKSI PHPGYSHPGH SNDLMLIKLN RRIRPTKDVR PINVSSHCPS AGTKCLVSGW GTTKSPQVHF PKVLQCLNIS VLSQKRCEDA YPRQIDDTMF CAGDKAGRDS CQGDSGGPVV CNGSLQGLVS WGDYPCARPN RPGVYTNLCK FTKWIQETIQ ANS
2	人成熟的 KLK5 胺基酸序列 (UniProtKB/Swiss-Prot 的胺基酸 67-293：Q9Y337.3；信號為 1-22，原肽為 23-66)	IINGSD CDMHTQPWQA ALLLRPNQLY CGAVLVHPQW LLTAAHCRKK VFRVRLGHYS LSPVYESGQQ MFQGVKSIPH PGYSHPGHSN DLMLIKLNRR IRPTKDVRPI NVSSHCPSAG TKCLVSGWGT TKSPQVHFPK VLQCLNISVL SQKRCEDAYP RQIDDTMFCA GDKAGRDSCQ GDSGGPVVCN GSLQGLVSWG DYPCARPNRP GVYTNLCKFT KWIQETIQAN S
100	食蟹獼猴 KLK5 胺基酸序列 (UniProtKB：A0A2K5W0T6)	MATARTPWMW VLCALITALL LGVTEHVLAN DDVSCDNPSN TVPSGSNRDV GAGDDARSDD SSSRIINGSD CDEHTQPWQA ALLLGPNQLY CGGVLVHPQW LLTAAHCRKK VFRVRLGHYS LSPVYESGQQ MFQGIKSIPH PGYSHPGHSN DLMLIKLNRR IHSTKDVRPI NVSSHCPSAG TKCLVSGWGT TRSPQVHFPK VLQCLNISVL SQKRCEDAYP RQIDDTMFCA GDEAGRDSCQ GDSGGPVVCN GSLQGLVSWG DYPCAKPNRP GVYTNLCKFT KWIQETIQAN S
101	食蟹獼猴成熟的 KLK5 胺基酸序列 (UniProtKB 的胺基酸 1-22：A0A2K5W0T6；信號為 ，原肽為 23-64)	IINGSDCDEH TQPWQAALLL GPNQLYCGGV LVHPQWLLTA AHCRKKVFRV RLGHYSLSPV YESGQQMFQG IKSIPHPGYS HPGHSNDLML IKLNRRIHST KDVRPINVSS HCPSAGTKCL VSGWGTTRSP QVHFPKVLQC LNISVLSQKR CEDAYPRQID DTMFCAGDEA GRDSCQGDSG GPVVCNGSLQ GLVSWGDYPC AKPNRPGVYT NLCKFTKWIQ ETIQANS
3	人 KLK7 胺基酸序列 (UniProtKB/Swiss-Prot：P49862.1)	MARSLLLPLQ ILLLSLALET AGEEAQGDKI IDGAPCARGS HPWQVALLSG NQLHCGGVLV NERWVLTAAH CKMNEYTVHL GSDTLGDRRA QRIKASKSFR HPGYSTQTHV NDLMLVKLNS QARLSSMVKK VRLPSRCEPP GTTCTVSGWG TTTSPDVTFP SDLMCVDVKL ISPQDCTKVY KDLLENSMLC AGIPDSKKNA CNGDSGGPLV CRGTLQGLVS WGTFPCGQPN DPGVYTQVCK FTKWINDTMK KHR
4	人成熟的 KLK7 胺基酸序列 (UniProtKB/Swiss-Prot 的胺基酸 30-253：P49862.1；信號為 1-22，原肽為 23-29)	IIDGAPCARG SHPWQVALLS GNQLHCGGVL VNERWVLTAA HCKMNEYTVH LGSDTLGDRR AQRIKASKSF RHPGYSTQTH VNDLMLVKLN SQARLSSMVK KVRLPSRCEP PGTTCTVSGW GTTTSPDVTF PSDLMCVDVK LISPQDCTKV YKDLLENSML CAGIPDSKKN ACNGDSGGPL VCRGTLQGLV SWGTFPCGQP NDPGVYTQVC KFTKWINDTM KKHR
5	食蟹獼猴 KLK7 胺基酸序列 (UniProtKB：G7PYG2)	MAGSLLLPLQ ILLLSLALGT AGQEAQGDKI IDGAPCTRGS HPWQVALLSG NQLHCGGVLV NERWVLTAAH CKMNDYTVHL GSDTLGDRKA QRIKASRSFR HPGYSTQTHV NDLMLVKLNS PARLSSTVKK VRLPSRCEPP GTTCTVSGWG TTTSPDVTFP SDLMCVDVKL ISSQDCTKVY KDMLGNSMLC

		AGIPNSKKNA CNGDSGGPLV CRGTLQGLVS WGTFPCGQPN DPGVYTQVCK FTKWINDTIK KHR
6	食蟹獼猴成熟的 KLK7 胺基酸序列 (UniProtKB 的胺基酸 30-253：G7PYG2；信號為 1-21，原肽為 22-29)	I IDGAPCTRGS HPWQVALLSG NQLHCGGVLV NERWVLTAAH CKMNDYTVHL GSDTLGDRKA QRIKASRSFR HPGYSTQTHV NDLMLVKLNS PARLSSTVKK VRLPSRCEPP GTTCTVSGWG TTTSPDVTFP SDLMCVDVKL ISSQDCTKVY KDMLGNSMLC AGIPNSKKNA CNGDSGGPLV CRGTLQGLVS WGTFPCGQPN DPGVYTQVCK FTKWINDTIK KHR
7	rb.14H11c CDRH1 hu.14H11c.V3-53*1.H1 CDRH1 hu.14H11c.V3-53*1.H2 CDRH1 hu.14H11c.V3-53*1.H3 CDRH1 hu.14H11c.V3-53*1.H4 CDRH1 hu.14H11c.V3-53*1.H5 CDRH1 hu.14H11c.V3-53*1.H6 CDRH1 hu.14H11c.V3-53*1.H7 CDRH1 hu.14H11c.V3-53*1.H8 CDRH1 hu.14H11c.V3-53*1.H9 CDRH1 hu.14H11c.V3-53*1.H10 CDRH1 hu.14H11c.V3-53*4.H1 CDRH1 hu.14H11c.V3-23.H1 CDRH1 hu.14H11c.V3-33*2.H1 CDRH1 hu.14H11c.V3-21.H1 CDRH1 hu.14H11c-H11 CDRH1 hu.14H11c-H11.Q39E CDRH1	SSYYMS
8	rb.14H11c CDRH2 hu.14H11c.V3-53*1.H1 CDRH2 hu.14H11c.V3-53*1.H2 CDRH2 hu.14H11c.V3-53*1.H3 CDRH2 hu.14H11c.V3-53*1.H4 CDRH2 hu.14H11c.V3-53*1.H5 CDRH2 hu.14H11c.V3-53*1.H6 CDRH2 hu.14H11c.V3-53*1.H7 CDRH2	SIYAGSSGAPYYAGWAKG

	hu.14H11c.V3-53*1.H8 CDRH2 hu.14H11c.V3-53*1.H9 CDRH2 hu.14H11c.V3-53*1.H10 CDRH2 hu.14H11c.V3-53*4.H1 CDRH2 hu.14H11c.V3-23.H1 CDRH2 hu.14H11c.V3-33*2.H1 CDRH2 hu.14H11c.V3-21.H1 CDRH2 hu.14H11c-H11 CDRH2 hu.14H11c-H11.Q39E CDRH2	
9	rb.14H11c CDRH3 hu.14H11c.V3-53*1.H1 CDRH3 hu.14H11c.V3-53*1.H2 CDRH3 hu.14H11c.V3-53*1.H3 CDRH3 hu.14H11c.V3-53*1.H4 CDRH3 hu.14H11c.V3-53*1.H5 CDRH3 hu.14H11c.V3-53*1.H6 CDRH3 hu.14H11c.V3-53*1.H7 CDRH3 hu.14H11c.V3-53*1.H8 CDRH3 hu.14H11c.V3-53*1.H9 CDRH3 hu.14H11c.V3-53*1.H10 CDRH3 hu.14H11c.V3-53*4.H1 CDRH3 hu.14H11c.V3-23.H1 CDRH3 hu.14H11c.V3-33*2.H1 CDRH3 hu.14H11c.V3-21.H1 CDRH3 hu.14H11c-H11 CDRH3 hu.14H11c-H11.Q39E CDRH3	EGFAETGGYGYAAYFNL
10	rb.14H11c CDRL1 hu.14H11c.K1-39.L1 CDRL1 hu.14H11c.K1-39.L2 CDRL1	LASEDIASSVS

	hu.14H11c.K1-39.L3 CDRL1 hu.14H11c.K1-39.L4 CDRL1 hu.14H11c.K1-5.L1 CDRL1 hu.14H11c.K1-8.L1 CDRL1 hu.14H11c.K1-6.L1 CDRL1 hu.14H11c-L2.Q38K CDRL1	
11	rb.14H11c CDRL2 hu.14H11c.K1-39.L1 CDRL2 hu.14H11c.K1-39.L2 CDRL2 hu.14H11c.K1-39.L3 CDRL2 hu.14H11c.K1-39.L4 CDRL2 hu.14H11c.K1-5.L1 CDRL2 hu.14H11c.K1-8.L1 CDRL2 hu.14H11c.K1-6.L1 CDRL2 hu.14H11c-L2.Q38K CDRL2	GASNLES
12	rb.14H11c CDRL3 hu.14H11c.K1-39.L1 CDRL3 hu.14H11c.K1-39.L2 CDRL3 hu.14H11c.K1-39.L3 CDRL3 hu.14H11c.K1-39.L4 CDRL3 hu.14H11c.K1-5.L1 CDRL3 hu.14H11c.K1-8.L1 CDRL3 hu.14H11c.K1-6.L1 CDRL3 hu.14H11c-L2.Q38K CDRL3	LGGYSYSSTGTA
122	rb.14H11c VH FR1	QSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSFS
123	hu.14H11c.V3-53*1.H1 VH FR1 hu.14H11c.V3-53*1.H3 VH FR1 hu.14H11c.V3-53*1.H4 VH FR1 hu.14H11c.V3-53*1.H5 VH FR1	EQQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFSFS

	hu.14H11c.V3-53*1.H6 VH FR1 hu.14H11c.V3-53*1.H7 VH FR1 hu.14H11c.V3-53*1.H8 VH FR1 hu.14H11c.V3-53*1.H9 VH FR1 hu.14H11c-H11 VH FR1 hu.14H11c-H11.Q39E VH FR1	
124	hu.14H11c.V3-53*1.H2 VH FR1 hu.14H11c.V3-53*1.H10 VH FR1	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFSFS
125	hu.14H11c.V3-53*4.H1 VH FR1	EQQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFS
126	hu.14H11c.V3-23.H1 VH FR1	EQQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFS
127	hu.14H11c.V3-33*2.H1 VH FR1	EQQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFS
128	hu.14H11c.V3-21.H1 VH FR1	EQQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFS
129	rb.14H11c VH FR2 hu.14H11c.V3-53*1.H1 VH FR2 hu.14H11c.V3-53*1.H2 VH FR2 hu.14H11c.V3-53*1.H5 VH FR2 hu.14H11c.V3-53*1.H6 VH FR2 hu.14H11c.V3-53*1.H7 VH FR2 hu.14H11c.V3-53*1.H8 VH FR2 hu.14H11c.V3-53*1.H9 VH FR2 hu.14H11c.V3-53*4.H1 VH FR2 hu.14H11c.V3-23.H1 VH FR2 hu.14H11c.V3-33*2.H1 VH FR2 hu.14H11c.V3-21.H1 VH FR2	WVRQAPGKGLEWIA
130	hu.14H11c.V3-53*1.H3 VH FR2	WVRQAPGKGLEWVA
131	hu.14H11c.V3-53*1.H4 VH FR2	WVRQAPGKGLEWIS
132	hu.14H11c.V3-53*1.H10 VH FR2 hu.14H11c-H11 VH FR2	WVRQAPGKGLEWVS

133	hu.14H11c-H11.Q39E VH FR2	WVREAPGKGLEWVS
134	rb.14H11c VH FR3	RFTISKTSSTAVTLQMSSLTAADTATYFCAR
135	hu.14H11c.V3-53*1.H1 VH FR3 hu.14H11c.V3-53*1.H2 VH FR3 hu.14H11c.V3-53*1.H3 VH FR3 hu.14H11c.V3-53*1.H4 VH FR3 hu.14H11c.V3-53*1.H9 VH FR3 hu.14H11c.V3-23.H1 VH FR3	RFTISKDSSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR
136	hu.14H11c.V3-53*1.H5 VH FR3	RFTISRDSSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR
137	hu.14H11c.V3-53*1.H6 VH FR3	RFTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR
138	hu.14H11c.V3-53*1.H7 VH FR3	RFTISKDSSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAR
139	hu.14H11c.V3-53*1.H8 VH FR3	RFTISKDSSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
140	hu.14H11c.V3-53*1.H10 VH FR3 hu.14H11c-H11 VH FR3 hu.14H11c-H11.Q39E VH FR3	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
141	hu.14H11c.V3-53*4.H1 VH FR3	RFTISKHSSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR
142	hu.14H11c.V3-33*2.H1 VH FR3	RFTISKDSSTNTVFLQMNSLRAEDTAVYFCAR
143	hu.14H11c.V3-21.H1 VH FR3	RFTISKDTASTSVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR
144	rb.14H11c VH FR4 hu.14H11c.V3-53*1.H1 VH FR4 hu.14H11c.V3-53*1.H2 VH FR4 hu.14H11c.V3-53*1.H3 VH FR4 hu.14H11c.V3-53*1.H4 VH FR4 hu.14H11c.V3-53*1.H5 VH FR4 hu.14H11c.V3-53*1.H6 VH FR4 hu.14H11c.V3-53*1.H7 VH FR4 hu.14H11c.V3-53*1.H8 VH FR4 hu.14H11c.V3-53*4.H1 VH FR4 hu.14H11c.V3-23.H1 VH FR4	WGPGTLVTVSS

	hu.14H11c.V3-33*2.H1 VH FR4 hu.14H11c.V3-21.H1 VH FR4 hu.14H11c-H11 VH FR4 hu.14H11c-H11.Q39E VH FR4	
145	hu.14H11c.V3-53*1.H9 VH FR4 hu.14H11c.V3-53*1.H10 VH FR4	WGQGTLVTVSS
146	rb.14H11c VL FR1	AIEMTQSPPSLSASVGETVRIRC
147	hu.14H11c.K1-39.L1 VL FR1 hu.14H11c.K1-39.L2 VL FR1 hu.14H11c.K1-39.L3 VL FR1 hu.14H11c.K1-39.L4 VL FR1 hu.14H11c-L2.Q38K VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
148	hu.14H11c.K1-5.L1 VL FR1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC
149	hu.14H11c.K1-8.L1 VL FR1	AIRMTQSPSSFSASTGDRVTITC
150	hu.14H11c.K1-6.L1 VL FR1	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
151	rb.14H11c VL FR2	WYQQKPGKPPTLLIY
152	hu.14H11c.K1-39.L1 VL FR2 hu.14H11c.K1-39.L3 VL FR2 hu.14H11c.K1-5.L1 VL FR2 hu.14H11c.K1-8.L1 VL FR2 hu.14H11c.K1-6.L1 VL FR2	WYQQKPGKPPKLLIY
153	hu.14H11c.K1-39.L2 VL FR2 hu.14H11c.K1-39.L4 VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
154	hu.14H11c-L2.Q38K VL FR2	WYQKKPGKAPKLLIY
155	rb.14H11c VL FR3	GVPPRFTGSGSGTDYTLTIGGVQAEDAATYYC
156	hu.14H11c.K1-39.L1 VL FR3 hu.14H11c.K1-39.L2 VL FR3 hu.14H11c.K1-8.L1 VL FR3 hu.14H11c.K1-6.L1 VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC

	hu.14H11c-L2.Q38K VL FR3	
157	hu.14H11c.K1-39.L3 VL FR3 hu.14H11c.K1-39.L4 VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
158	hu.14H11c.K1-5.L1 VL FR3	GVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYC
159	rb.14H11c VL FR4	FGAGTKVEIK
160	hu.14H11c.K1-39.L1 VL FR4 hu.14H11c.K1-39.L2 VL FR4 hu.14H11c.K1-39.L3 VL FR4 hu.14H11c.K1-39.L4 VL FR4 hu.14H11c.K1-5.L1 VL FR4 hu.14H11c.K1-8.L1 VL FR4 hu.14H11c.K1-6.L1 VL FR4 hu.14H11c-L2.Q38K VL FR4	FGGGTKVEIK
116	rb.14H11 重鏈可變區 (VH)	QSLEESGGDL VKPGASLTLT CTASGFSFSS SYYMCWVRQA PGKGLEWIAS IYAGSSGAPY YAGWAKGRFT ISKTSSTAVT LQMSSLTAAD TATYFCAREG FAETGGYGYA AYFNLWGPGT LVTVSS
13	rb.14H11c 重鏈可變區 (VH)	QSLEESGGDL VKPGASLTLT CTASGFSFSS SYYMSWVRQA PGKGLEWIAS IYAGSSGAPY YAGWAKGRFT ISKTSSTAVT LQMSSLTAAD TATYFCAREG FAETGGYGYA AYFNLWGPGT LVTVSS
14	rb.14H11c 輕鏈可變區 (VL) rb.14H11 VL	AIEMTQSPPS LSASVGETVR IRCLASEDIA SSVSWYQQKP GKPPTLLIYG ASNLESGVPP RFTGSGSGTD YTLTIGGVQA EDAATYYCLG GYSYSSTGTA FGAGTKVEIK
198	rb.14H11c 重鏈 Fab (胺基酸 20-256，當從訊號序列開始編號時)	QSLEESGGDL VKPGASLTLT CTASGFSFSS SYYMSWVRQA PGKGLEWIAS IYAGSSGAPY YAGWAKGRFT ISKTSSTAVT LQMSSLTAAD TATYFCAREG FAETGGYGYA AYFNLWGPGT LVTVSSGQPK APSVFPLAPC CGDTPSSTVT LGCLVKGYLP EPVTVTWNSG TLTNGVRTFP SVRQSSGLYS LSSVVSVTSS SQPVTCNVAH PATNTKVDKT VAPSTCSKPT HHHHHHP
199	rb.14H11c 輕鏈 Fab (胺基酸 23-237，當從訊號序列開始編號時)	AIEMTQSPPS LSASVGETVR IRCLASEDIA NSVSWYQQKP GKPPTLLIYG ASNLESGVPP RFTGSGSGTD YTLTIGGVQA EDAATYYCLG GYSYSSTGTA FGAGTKVEIN RDPVAPSVLL FPPSKEELTT GTATIVCVAN KFYPSDITVT WKVDGTTQQS GIENSKTPQS PEDNTYNLSS TLTLTSTQYN SHKEYTCKVT QGTTSVVQSF NRGDC
15	hu.14H11c.V3-53*1.H1 VH	EQQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSFS SSYYMSWVRQ APGKGLEWIA SIYAGSSGAP YYAGWAKGRF TISKDSSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYFCAR EGFAETGGYG YAAYFNLWGP GTLVTVSS
16	hu.14H11c.V3-53*1.H2 VH	EVQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSFS SSYYMSWVRQ APGKGLEWIA SIYAGSSGAP YYAGWAKGRF TISKDSSKNT

		VYLQMNSLRA EDTAVYFCAR EGFAETGGYG YAAYFNLWGP GTLVTVSS
17	hu.14H11c.V3-53*1.H3 VH	EQQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSFS SSYYMSWVRQ APGKGLEWVA SIYAGSSGAP YYAGWAKGRF TISKDSSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYFCAR EGFAETGGYG YAAYFNLWGP GTLVTVSS
18	hu.14H11c.V3-53*1.H4 VH	EQQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSFS SSYYMSWVRQ APGKGLEWIS SIYAGSSGAP YYAGWAKGRF TISKDSSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYFCAR EGFAETGGYG YAAYFNLWGP GTLVTVSS
19	hu.14H11c.V3-53*1.H5 VH	EQQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSFS SSYYMSWVRQ APGKGLEWIA SIYAGSSGAP YYAGWAKGRF TISRDSSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYFCAR EGFAETGGYG YAAYFNLWGP GTLVTVSS
20	hu.14H11c.V3-53*1.H6 VH	EQQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSFS SSYYMSWVRQ APGKGLEWIA SIYAGSSGAP YYAGWAKGRF TISKDNSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYFCAR EGFAETGGYG YAAYFNLWGP GTLVTVSS
21	hu.14H11c.V3-53*1.H7 VH	EQQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSFS SSYYMSWVRQ APGKGLEWIA SIYAGSSGAP YYAGWAKGRF TISKDSSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYFCAR EGFAETGGYG YAAYFNLWGP GTLVTVSS
22	hu.14H11c.V3-53*1.H8 VH	EQQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSFS SSYYMSWVRQ APGKGLEWIA SIYAGSSGAP YYAGWAKGRF TISKDSSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCAR EGFAETGGYG YAAYFNLWGP GTLVTVSS
23	hu.14H11c.V3-53*1.H9 VH	EQQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSFS SSYYMSWVRQ APGKGLEWIA SIYAGSSGAP YYAGWAKGRF TISKDSSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYFCAR EGFAETGGYG YAAYFNLWGQ GTLVTVSS
24	hu.14H11c.V3-53*1.H10 VH	EVQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSFS SSYYMSWVRQ APGKGLEWVS SIYAGSSGAP YYAGWAKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR EGFAETGGYG YAAYFNLWGQ GTLVTVSS
25	hu.14H11c.V3-53*4.H1 VH	EQQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFSFS SSYYMSWVRQ APGKGLEWIA SIYAGSSGAP YYAGWAKGRF TISKHSSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYFCAR EGFAETGGYG YAAYFNLWGP GTLVTVSS
26	hu.14H11c.V3-23.H1 VH	EQQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFSFS SSYYMSWVRQ APGKGLEWIA SIYAGSSGAP YYAGWAKGRF TISKDSSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYFCAR EGFAETGGYG YAAYFNLWGP GTLVTVSS
27	hu.14H11c.V3-33*2.H1 VH	EQQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFSFS SSYYMSWVRQ APGKGLEWIA SIYAGSSGAP YYAGWAKGRF TISKDSSTNT VFLQMNSLRA EDTAVYFCAR EGFAETGGYG YAAYFNLWGP GTLVTVSS
28	hu.14H11c.V3-21.H1 VH	EQQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFSFS SSYYMSWVRQ APGKGLEWIA SIYAGSSGAP YYAGWAKGRF TISKDTASTS VYLQMNSLRA EDTAVYFCAR EGFAETGGYG YAAYFNLWGP GTLVTVSS
29	hu.14H11c-H11 VH	EQQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSFS SSYYMSWVRQ APGKGLEWVS SIYAGSSGAP YYAGWAKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR EGFAETGGYG YAAYFNLWGP GTLVTVSS
30	hu.14H11c-H11.Q39E VH	EQQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSFS SSYYMSWVRE APGKGLEWVS SIYAGSSGAP YYAGWAKGRF TISRDNSKNT

		LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR EGFAETGGYG YAAYFNLWGP GTLVTVSS
31	hu.14H11c.K1-39.L1 VL	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIA SSVSWYQQKP GKPPKLLIYG ASNLESGVPS RFSGSGSGTD YTLTISSLQP EDFATYYCLG GYSYSSTGTA FGGGTKVEIK
32	hu.14H11c.K1-39.L2 VL	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIA SSVSWYQQKP GKAPKLLIYG ASNLESGVPS RFSGSGSGTD YTLTISSLQP EDFATYYCLG GYSYSSTGTA FGGGTKVEIK
33	hu.14H11c.K1-39.L3 VL	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIA SSVSWYQQKP GKPPKLLIYG ASNLESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCLG GYSYSSTGTA FGGGTKVEIK
34	hu.14H11c.K1-39.L4 VL	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIA SSVSWYQQKP GKAPKLLIYG ASNLESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCLG GYSYSSTGTA FGGGTKVEIK
35	hu.14H11c.K1-5.L1 VL	DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCLASEDIA SSVSWYQQKP GKPPKLLIYG ASNLESGVPS RFSGSGSGTE YTLTISSLQP DDFATYYCLG GYSYSSTGTA FGGGTKVEIK
36	hu.14H11c.K1-8.L1 VL	AIRMTQSPSS FSASTGDRVT ITCLASEDIA SSVSWYQQKP GKPPKLLIYG ASNLESGVPS RFSGSGSGTD YTLTISSLQP EDFATYYCLG GYSYSSTGTA FGGGTKVEIK
37	hu.14H11c.K1-6.L1 VL	AIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIA SSVSWYQQKP GKPPKLLIYG ASNLESGVPS RFSGSGSGTD YTLTISSLQP EDFATYYCLG GYSYSSTGTA FGGGTKVEIK
38	hu.14H11c-L2.Q38K VL	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIA SSVSWYQKKP GKAPKLLIYG ASNLESGVPS RFSGSGSGTD YTLTISSLQP EDFATYYCLG GYSYSSTGTA FGGGTKVEIK
39	hu.10C5-H28L5 CDRH1 hu.10C5-H28.N53V CDRH1 hu.10C5-H28.Q39K.N53V CDRH1	SYGVT
107	hu.10C5-H28.G33P CDRH1 hu.10C5-H28.G33P.N53V CDRH1	SYPVT
40	hu.10C5-H28L5 CDRH2 hu.10C5-H28.G33P CDRH2	YITSNYGVSYYASWAKS
41	hu.10C5-H28.N53V CDRH2 hu.10C5-H28.Q39K.N53V CDRH2 hu.10C5-H28.G33P.N53V CDRH2	YITSVYGVSYYASWAKS
42	hu.10C5-H28L5 CDRH3 hu.10C5-H28.N53V CDRH3	ENPDYGYAYDA

	hu.10C5-H28.Q39K.N53V CDRH3 hu.10C5-H28.G33P CDRH3 hu.10C5-H28.G33P.N53V CDRH3	
43	hu.10C5-H28L5 CDRL1 hu.10C5-L5.F92Y CDRL1 hu.10C5-L5.S95F CDRL1 hu.10C5-L5.F92Y.S95F CDRL1 hu.10C5-L5.Q38E.F92Y CDRL1 hu.10C5-L5.Q38E.S95F CDRL1 hu.10C5-L5.Q38E.F92Y.S95F CDRL1	QASESISNELS
44	hu.10C5-L5.S34K CDRL1 hu.10C5-L5.S34K.F92Y CDRL1 hu.10C5-L5.S34K.S95F CDRL1 hu.10C5-L5.S34K.F92Y.S95F CDRL1 hu.10C5-L5.Q38E.S34K CDRL1 hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y CDRL1 hu.10C5-L5.Q38E.S34K.S95F CDRL1 hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y.S95F CDRL1	QASESISNELK
45	hu.10C5-H28L5 CDRL2 hu.10C5-L5.S34K CDRL2 hu.10C5-L5.F92Y CDRL2 hu.10C5-L5.S95F CDRL2 hu.10C5-L5.S34K.F92Y CDRL2 hu.10C5-L5.S34K.S95F CDRL2	YASTLAS

	hu.10C5-L5.F92Y.S95F CDRL2 hu.10C5-L5.S34K.F92Y.S95F CDRL2 hu.10C5-L5.Q38E.S34K CDRL2 hu.10C5-L5.Q38E.F92Y CDRL2 hu.10C5-L5.Q38E.S95F CDRL2 hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y CDRL2 hu.10C5-L5.Q38E.S34K.S95F CDRL2 hu.10C5-L5.Q38E.F92Y.S95F CDRL2 hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y.S95F CDRL2	
46	hu.10C5-H28L5 CDRL3 hu.10C5-L5.S34K CDRL3 hu.10C5-L5.Q38E.S34K CDRL3	AQGFGSSGVENV
47	hu.10C5-L5.F92Y CDRL3 hu.10C5-L5.S34K.F92Y CDRL3 hu.10C5-L5.Q38E.F92Y CDRL3 hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y CDRL3	AQGYGSSGVENV
48	hu.10C5-L5.S95F CDRL3 hu.10C5-L5.S34K.S95F CDRL3 hu.10C5-L5.Q38E.S95F CDRL3 hu.10C5-L5.Q38E.S34K.S95F CDRL3	AQGFGSFGVENV
49	hu.10C5-L5.F92Y.S95F CDRL3 10C5-L5.S34K.F92Y.S95F CDRL3 hu.10C5-L5.Q38E.F92Y.S95F CDRL3	AQGYGSFGVENV

	hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y.S95F CDRL3	
161	hu.10C5-H28L5 VH FR1 hu.10C5-H28.G33P VH FR1 hu.10C5-H28.N54V VH FR1 hu.10C5-H28.G33P.N54V VH FR1 hu.10C5-H28.Q39K.N54V VH FR1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS
162	hu.10C5-H28L5 VH FR2 hu.10C5-H28.G33P VH FR2 hu.10C5-H28.N54V VH FR2 hu.10C5-H28.G33P.N54V VH FR2	WVRQAPGKGLEWIG
163	hu.10C5-H28.Q39K.N54V VH FR2	WVRKAPGKGLEWIG
164	hu.10C5-H28L5 VH FR3 hu.10C5-H28.G33P VH FR3 hu.10C5-H28.N54V VH FR3 hu.10C5-H28.G33P.N54V VH FR3 hu.10C5-H28.Q39K.N54V VH FR3	RSTISRDTSKNTVYLQMGSLRAEDMAVYYCAR
165	hu.10C5-H28L5 VH FR4 hu.10C5-H28.G33P VH FR4 hu.10C5-H28.N54V VH FR4 hu.10C5-H28.G33P.N54V VH FR4 hu.10C5-H28.Q39K.N54V VH FR4	WGQGTTVTVSS
166	hu.10C5-H28L5 VL FR1 hu.10C5-L5.S34K VL FR1	AIRMTQSPSSFSASTGDRVTITC

	hu.10C5-L5.F92Y VL FR1 hu.10C5-L5.S95F VL FR1 hu.10C5-L5.S34.KF92Y VL FR1 hu.10C5-L5.S34K.S95F VL FR1 hu.10C5-L5.F92Y.S95F VL FR1 hu.10C5-L5.S34K.F92Y.S95F VL FR1 hu.10C5-L5.Q38E.S34K VL FR1 hu.10C5-L5.Q38E.F92Y VL FR1 hu.10C5-L5.Q38E.S95F VL FR1 hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y VL FR1 hu.10C5-L5.Q38E.S34K.S95F VL FR1 hu.10C5-L5.Q38E.F92Y.S95F VL FR1 hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y.S95F VL FR1	
167	hu.10C5-H28L5 VL FR2 hu.10C5-L5.S34K VL FR2 hu.10C5-L5.F92Y VL FR2 hu.10C5-L5.S95F VL FR2 hu.10C5-L5.S34.KF92Y VL FR2 hu.10C5-L5.S34K.S95F VL FR2 hu.10C5-L5.F92Y.S95F VL FR2 hu.10C5-L5.S34K.F92Y.S95F VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
168	hu.10C5-L5.Q38E.S34K VL FR2 hu.10C5-L5.Q38E.F92Y VL FR2 hu.10C5-L5.Q38E.S95F VL FR2	WYQEKPGKAPKLLIY

	hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y VL FR2 hu.10C5-L5.Q38E.S34K.S95F VL FR2 hu.10C5-L5.Q38E.F92Y.S95F VL FR2 hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y.S95F VL FR2	
169	hu.10C5-H28L5 VL FR3 hu.10C5-L5.S34K VL FR3 hu.10C5-L5.F92Y VL FR3 hu.10C5-L5.S95F VL FR3 hu.10C5-L5.S34.KF92Y VL FR3 hu.10C5-L5.S34K.S95F VL FR3 hu.10C5-L5.F92Y.S95F VL FR3 hu.10C5-L5.S34K.F92Y.S95F VL FR3 hu.10C5-L5.Q38E.S34K VL FR3 hu.10C5-L5.Q38E.F92Y VL FR3 hu.10C5-L5.Q38E.S95F VL FR3 hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y VL FR3 hu.10C5-L5.Q38E.S34K.S95F VL FR3 hu.10C5-L5.Q38E.F92Y.S95F VL FR3 hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y.S95F VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
170	hu.10C5-H28L5 VL FR4 hu.10C5-L5.S34K VL FR4 hu.10C5-L5.F92Y VL FR4 hu.10C5-L5.S95F VL FR4	FGGGTKVEIK

	hu.10C5-L5.S34.KF92Y VL FR4 hu.10C5-L5.S34K.S95F VL FR4 hu.10C5-L5.F92Y.S95F VL FR4 hu.10C5-L5.S34K.F92Y.S95F VL FR4 hu.10C5-L5.Q38E.S34K VL FR4 hu.10C5-L5.Q38E.F92Y VL FR4 hu.10C5-L5.Q38E.S95F VL FR4 hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y VL FR4 hu.10C5-L5.Q38E.S34K.S95F VL FR4 hu.10C5-L5.Q38E.F92Y.S95F VL FR4 hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y.S95F VL FR4	
50	hu.10C5-H28L5 VH	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFSLS SYGVTWVRQA PGKGLEWIGY ITSNYGVSYY ASWAKSRSTI SRDTSKNTVY LQMGSLRAED MAVYYCAREN PDYGYAYDAW GQGTTVTVSS
51	hu.10C5-H28L5 VL	AIRMTQSPSS FSASTGDRVT ITCQASESIS NELSWYQQKP GKAPKLLIYY ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCAQ GFGSSGVENV FGGGTKVEIK
52	hu.10C5-H28.N53V VH	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFSLS SYGVTWVRQA PGKGLEWIGY ITSVYGVSYY ASWAKSRSTI SRDTSKNTVY LQMGSLRAED MAVYYCAREN PDYGYAYDAW GQGTTVTVSS
53	hu.10C5-H28.Q39K.N53V VH	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFSLS SYGVTWVRKA PGKGLEWIGY ITSVYGVSYY ASWAKSRSTI SRDTSKNTVY LQMGSLRAED MAVYYCAREN PDYGYAYDAW GQGTTVTVSS
105	hu.10C5-H28.G33P VH	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFSLS SYPVTWVRQA PGKGLEWIGY ITSNYGVSYY ASWAKSRSTI SRDTSKNTVY LQMGSLRAED MAVYYCAREN PDYGYAYDAW GQGTTVTVSS
106	hu.10C5-H28.G33P.N53V VH	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFSLS SYPVTWVRQA PGKGLEWIGY ITSVYGVSYY ASWAKSRSTI SRDTSKNTVY LQMGSLRAED MAVYYCAREN PDYGYAYDAW GQGTTVTVSS
54	hu.10C5-L5.S34K VL	AIRMTQSPSS FSASTGDRVT ITCQASESIS NELKWYQQKP GKAPKLLIYY ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCAQ GFGSSGVENV FGGGTKVEIK
55	hu.10C5-L5.F92Y VL	AIRMTQSPSS FSASTGDRVT ITCQASESIS NELSWYQQKP GKAPKLLIYY ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCAQ GYGSSGVENV FGGGTKVEIK
56	hu.10C5-L5.S95F VL	AIRMTQSPSS FSASTGDRVT ITCQASESIS NELSWYQQKP GKAPKLLIYY ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCAQ GFGSFGVENV FGGGTKVEIK

57	hu.10C5-L5.S34K.F92Y VL	AIRMTQSPSS FSASTGDRVT ITCQASESIS NELKWYQQKP GKAPKLLIYY ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCAQ GYGSSGVENV FGGGTKVEIK
58	hu.10C5-L5.S34K.S95F VL	AIRMTQSPSS FSASTGDRVT ITCQASESIS NELKWYQQKP GKAPKLLIYY ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCAQ GFGSFGVENV FGGGTKVEIK
59	hu.10C5-L5.F92Y.S95F VL	AIRMTQSPSS FSASTGDRVT ITCQASESIS NELSWYQQKP GKAPKLLIYY ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCAQ GYGSFGVENV FGGGTKVEIK
60	hu.10C5-L5.S34K.F92Y.S95F VL	AIRMTQSPSS FSASTGDRVT ITCQASESIS NELKWYQQKP GKAPKLLIYY ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCAQ GYGSFGVENV FGGGTKVEIK
61	hu.10C5-L5.Q38E.S34K VL	AIRMTQSPSS FSASTGDRVT ITCQASESIS NELKWYQEKP GKAPKLLIYY ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCAQ GFGSSGVENV FGGGTKVEIK
62	hu.10C5-L5.Q38E.F92Y VL	AIRMTQSPSS FSASTGDRVT ITCQASESIS NELSWYQEKP GKAPKLLIYY ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCAQ GYGSSGVENV FGGGTKVEIK
63	hu.10C5-L5.Q38E.S95F VL	AIRMTQSPSS FSASTGDRVT ITCQASESIS NELSWYQEKP GKAPKLLIYY ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCAQ GFGSFGVENV FGGGTKVEIK
64	hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y VL	AIRMTQSPSS FSASTGDRVT ITCQASESIS NELKWYQEKP GKAPKLLIYY ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCAQ GYGSSGVENV FGGGTKVEIK
65	hu.10C5-L5.Q38E.S34K.S95F VL	AIRMTQSPSS FSASTGDRVT ITCQASESIS NELKWYQEKP GKAPKLLIYY ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCAQ GFGSFGVENV FGGGTKVEIK
66	hu.10C5-L5.Q38E.F92Y.S95F VL	AIRMTQSPSS FSASTGDRVT ITCQASESIS NELSWYQEKP GKAPKLLIYY ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCAQ GYGSFGVENV FGGGTKVEIK
67	hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y.S95F VL	AIRMTQSPSS FSASTGDRVT ITCQASESIS NELKWYQEKP GKAPKLLIYY ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCAQ GYGSFGVENV FGGGTKVEIK
68	hu.9H5-H14L4 CDRH1 hu.9H5-H14.G54A CDRH1 hu.9H5-H14.G98Q CDRH1 hu.9H5-H14.G54A.G98Q CDRH1 hu.9H5-H14.Q39K CDRH1 hu.9H5-H14.Q39K.G54A CDRH1 hu.9H5-H14.Q39K.G98Q CDRH1 hu.9H5-H14.Q39K.G54A.G98Q CDRH1	SYGVS
69	hu.9H5-H14L4 CDRH2 hu.9H5-H14.G98Q CDRH2	FIGSGGFAYYASWAKS

	hu.9H5-H14.Q39K CDRH2 hu.9H5-H14.Q39K.G98Q CDRH2	
70	hu.9H5-H14.G54A CDRH2 hu.9H5-H14.G54A.G98Q CDRH2 hu.9H5-H14.Q39K.G54A CDRH2 hu.9H5-H14.Q39K.G54A.G98Q CDRH2	FIGSAGFAYYASWAKS
71	hu.9H5-H14L4 CDRH3 hu.9H5-H14.G54A CDRH3 hu.9H5-H14.Q39K CDRH3 hu.9H5-H14.Q39K.G54A CDRH3	DDVGGGKSLDI
72	hu.9H5-H14.G98Q CDRH3 hu.9H5-H14.G54A.G98Q CDRH3 hu.9H5-H14.Q39K.G98Q CDRH3 hu.9H5-H14.Q39K.G54A.G98Q CDRH3	DDVQGGKSLDI
73	hu.9H5-H14L4 CDRL1 hu.9H5-L4.H89V CDRL1 hu.9H5-L4.S95Y CDRL1 hu.9H5-L4.H89V.S95Y CDRL1 hu.9H5-L4.Q38E CDRL1 hu.9H5-L4.Q38E.H89V CDRL1 hu.9H5-L4.Q38E.S95Y CDRL1 hu.9H5-L4.Q38E.H89V.S95Y CDRL1	QASQSISSYLS
74	hu.9H5-H14L4 CDRL2 hu.9H5-L4.H89V CDRL2 hu.9H5-L4.S95Y CDRL2	SASTLAS

	hu.9H5-L4.H89V.S95Y CDRL2 hu.9H5-L4.Q38E CDRL2 hu.9H5-L4.Q38E.H89V CDRL2 hu.9H5-L4.Q38E.S95Y CDRL2 hu.9H5-L4.Q38E.H89V.S95Y CDRL2	
75	hu.9H5-H14L4 CDRL3 hu.9H5-L4.Q38E CDRL3	HQDYTSSNVDNT
76	hu.9H5-L4.H89V CDRL3 hu.9H5-L4.Q38E.H89V CDRL3	VQDYTSSNVDNT
77	hu.9H5-L4.S95Y CDRL3 hu.9H5-L4.Q38E.S95Y CDRL3	HQDYTSYNVDNT
78	hu.9H5-L4.H89V.S95Y CDRL3 hu.9H5-L4.Q38E.H89V.S95Y CDRL3	VQDYTSYNVDNT
171	hu.9H5-H14L4 VH FR1 hu.9H5-H14.G54A VH FR1 hu.9H5-H14.G98Q VH FR1 hu.9H5-H14.G54A.G98Q VH FR1 hu.9H5-H14.Q39K VH FR1 hu.9H5-H14.Q39K.G54A VH FR1 hu.9H5-H14.Q39K.G98Q VH FR1 hu.9H5-H14.Q39K.G54A.G98Q VH FR1	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFSLS
172	hu.9H5-H14L4 VH FR2 hu.9H5-H14.G54A VH FR2 hu.9H5-H14.G98Q VH FR2 hu.9H5-H14.G54A.G98Q VH FR2	WVRQAPGKGLEYVG
173	hu.9H5-H14.Q39K VH FR2	WVRKAPGKGLEYVG

	hu.9H5-H14.Q39K.G54A VH FR2 hu.9H5-H14.Q39K.G98Q VH FR2 hu.9H5-H14.Q39K.G54A.G98Q VH FR2	
174	hu.9H5-H14L4 VH FR3 hu.9H5-H14.G54A VH FR3 hu.9H5-H14.G98Q VH FR3 hu.9H5-H14.G54A.G98Q VH FR3 hu.9H5-H14.Q39K VH FR3 hu.9H5-H14.Q39K.G54A VH FR3 hu.9H5-H14.Q39K.G98Q VH FR3 hu.9H5-H14.Q39K.G54A.G98Q VH FR3	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
175	hu.9H5-H14L4 VH FR4 hu.9H5-H14.G54A VH FR4 hu.9H5-H14.G98Q VH FR4 hu.9H5-H14.G54A.G98Q VH FR4 hu.9H5-H14.Q39K VH FR4 hu.9H5-H14.Q39K.G54A VH FR4 hu.9H5-H14.Q39K.G98Q VH FR4 hu.9H5-H14.Q39K.G54A.G98Q VH FR4	WGQGTLVTVSS
176	hu.9H5-H14L4 VL FR1 hu.9H5-L4.H89V VL FR1 hu.9H5-L4.S95Y VL FR1 hu.9H5-L4.H89V.S95Y VL FR1 hu.9H5-L4.Q38E VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC

	hu.9H5-L4.Q38E.H89V VL FR1 hu.9H5-L4.Q38E.S95Y VL FR1 hu.9H5-L4.Q38E.H89V.S95Y VL FR1	
177	hu.9H5-H14L4 VL FR2 hu.9H5-L4.H89V VL FR2 hu.9H5-L4.S95Y VL FR2 hu.9H5-L4.H89V.S95Y VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
178	hu.9H5-L4.Q38E VL FR2 hu.9H5-L4.Q38E.H89V VL FR2 hu.9H5-L4.Q38E.S95Y VL FR2 hu.9H5-L4.Q38E.H89V.S95Y VL FR2	WYQEKPGKAPKLLIY
179	hu.9H5-H14L4 VL FR3 hu.9H5-L4.H89V VL FR3 hu.9H5-L4.S95Y VL FR3 hu.9H5-L4.H89V.S95Y VL FR3 hu.9H5-L4.Q38E VL FR3 hu.9H5-L4.Q38E.H89V VL FR3 hu.9H5-L4.Q38E.S95Y VL FR3 hu.9H5-L4.Q38E.H89V.S95Y VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
180	hu.9H5-H14L4 VL FR4 hu.9H5-L4.H89V VL FR4 hu.9H5-L4.S95Y VL FR4 hu.9H5-L4.H89V.S95Y VL FR4 hu.9H5-L4.Q38E VL FR4 hu.9H5-L4.Q38E.H89V VL FR4 hu.9H5-L4.Q38E.S95Y VL FR4 hu.9H5-L4.Q38E.H89V.S95Y VL FR4	FGGGTKVEIK

79	hu.9H5-H14L4 VH	EVQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSLS SYGVSWVRQA PGKGLEYVGF IGSGGFAYYA SWAKSRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT AVYYCARDDV GGGKSLDIWG QGTLVTVSS
80	hu.9H5-H14L4 VL	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQSIS SYLSWYQQKP GKAPKLLIYS ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCHQ DYTSSNVDNT FGGGTKVEIK
81	hu.9H5-H14.G54A VH	EVQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSLS SYGVSWVRQA PGKGLEYVGF IGSAGFAYYA SWAKSRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT AVYYCARDDV GGGKSLDIWG QGTLVTVSS
82	hu.9H5-H14.G98Q VH	EVQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSLS SYGVSWVRQA PGKGLEYVGF IGSGGFAYYA SWAKSRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT AVYYCARDDV QGGKSLDIWG QGTLVTVSS
83	hu.9H5-H14.G54A.G98Q VH	EVQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSLS SYGVSWVRQA PGKGLEYVGF IGSAGFAYYA SWAKSRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT AVYYCARDDV QGGKSLDIWG QGTLVTVSS
84	hu.9H5-H14.Q39K VH	EVQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSLS SYGVSWVRKA PGKGLEYVGF IGSGGFAYYA SWAKSRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT AVYYCARDDV GGGKSLDIWG QGTLVTVSS
85	hu.9H5-H14.Q39K.G54A VH	EVQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSLS SYGVSWVRKA PGKGLEYVGF IGSAGFAYYA SWAKSRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT AVYYCARDDV GGGKSLDIWG QGTLVTVSS
86	hu.9H5-H14.Q39K.G98Q VH	EVQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSLS SYGVSWVRKA PGKGLEYVGF IGSGGFAYYA SWAKSRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT AVYYCARDDV QGGKSLDIWG QGTLVTVSS
87	hu.9H5-H14.Q39K.G54A.G98Q VH	EVQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSLS SYGVSWVRKA PGKGLEYVGF IGSAGFAYYA SWAKSRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT AVYYCARDDV QGGKSLDIWG QGTLVTVSS
88	hu.9H5-L4.H89V VL	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQSIS SYLSWYQQKP GKAPKLLIYS ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCVQ DYTSSNVDNT FGGGTKVEIK
89	hu.9H5-L4.S95Y VL	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQSIS SYLSWYQQKP GKAPKLLIYS ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCHQ DYTSYNVDNT FGGGTKVEIK
90	hu.9H5-L4.H89V.S95Y VL	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQSIS SYLSWYQQKP GKAPKLLIYS ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCVQ DYTSYNVDNT FGGGTKVEIK
91	hu.9H5-L4.Q38E VL	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQSIS SYLSWYQEKP GKAPKLLIYS ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCHQ DYTSSNVDNT FGGGTKVEIK
92	hu.9H5-L4.Q38E.H89V VL	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQSIS SYLSWYQEKP GKAPKLLIYS ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCVQ DYTSSNVDNT FGGGTKVEIK
93	hu.9H5-L4.Q38E.S95Y VL	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQSIS SYLSWYQEKP GKAPKLLIYS ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCHQ DYTSYNVDNT FGGGTKVEIK
94	hu.9H5-L4.Q38E.H89V.S95Y VL	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQSIS SYLSWYQEKP GKAPKLLIYS ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCVQ DYTSYNVDNT FGGGTKVEIK
95	人 IgG1 重鏈恒定區 (hIgG1)	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV

		LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
183	人 IgG1 重鏈恒定區 (hIgG1) ΔGK	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSP
96	hIgG1.N297G.Knob(T366W).S183K	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLKSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
184	hIgG1.N297G.Knob(T366W).S183K ΔGK	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLKSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSP
97	hIgG1.N297G.Hole(T366S.L368A.Y407V).S183E	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLESVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLSC AVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
185	hIgG1.N297G.Hole(T366S.L368A.Y407V).S183E ΔGK	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLESVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLSC AVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSP
98	hIgG1.N297G.Knob(T366W).S183K.M428L.N434S	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLKSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV LHEALHSHYT QKSLSLSPGK

186	hIgG1.N297G.Knob(T366W).S183K.M428L.N434S ΔGK	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLKSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV LHEALHSHYT QKSLSLSP
99	hIgG1.N297G.Hole(T366S.L368A.Y407V).S183E.M428L.N434S	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLESVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLSC AVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV LHEALHSHYT QKSLSLSPGK
187	hIgG1.N297G.Hole(T366S.L368A.Y407V).S183E.M428L.N434S ΔGK	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLESVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLSC AVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV LHEALHSHYT QKSLSLSP
117	hIgG1.N297G.Knob(T366W).S183E	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLESVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
188	hIgG1.N297G.Knob(T366W).S183E ΔGK	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLESVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSP
118	hIgG1.N297G.Hole(T366S.L368A.Y407V).S183K	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLKSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLSC AVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

189	hIgG1.N297G.Hole(T366S.L368A.Y407V).S183K ΔGK	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLKSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLSC AVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSP
119	hIgG1.N297G.Knob(T366W).S183E.M428L.N434S	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLESVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV LHEALHSHYT QKSLSLSPGK
190	hIgG1.N297G.Knob(T366W).S183E.M428L.N434S ΔGK	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLESVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV LHEALHSHYT QKSLSLSP
120	hIgG1.N297G.Hole(T366S.L368A.Y407V).S183K.M428L.N434S	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLKSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLSC AVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV LHEALHSHYT QKSLSLSPGK
191	hIgG1.N297G.Hole(T366S.L368A.Y407V).S183K.M428L.N434S ΔGK	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLKSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLSC AVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV LHEALHSHYT QKSLSLSP
102	人κ輕鏈恒定區 (hKappa)	RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC
103	hKappa.V133E	RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVECLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC
104	hKappa.V133K	RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVKCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC

108	hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 WT 中之 hu14H11c 重鏈 (HC)	EQQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSFS SSYYMSWVRE APGKGLEWVS SIYAGSSGAP YYAGWAKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR EGFAETGGYG YAAYFNLWGP GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLKSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYGST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK
192	hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 WT ΔGK 中之 hu14H11c 重鏈 (HC)	EQQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSFS SSYYMSWVRE APGKGLEWVS SIYAGSSGAP YYAGWAKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR EGFAETGGYG YAAYFNLWGP GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLKSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYGST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSP
109	hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 WT 中之 hu14H11c 輕鏈 (LC)	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIA SSVSWYQKKP GKAPKLLIYG ASNLESGVPS RFSGSGSGTD YTLTISSLQP EDFATYYCLG GYSYSSTGTA FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVECLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC
110	hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 WT 中之 hu.10C5VY 重鏈 (HC)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFSLS SYGVTWVRKA PGKGLEWIGY ITSVYGVSYY ASWAKSRSTI SRDTSKNTVY LQMGSLRAED MAVYYCAREN PDYGYAYDAW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLESVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLSC AVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
193	hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 WT ΔGK 中之 hu.10C5VY 重鏈 (HC)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFSLS SYGVTWVRKA PGKGLEWIGY ITSVYGVSYY ASWAKSRSTI SRDTSKNTVY LQMGSLRAED MAVYYCAREN PDYGYAYDAW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLESVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLSC AVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSP

111	hu.10C5VY.hu14H11c. L2H11 WT 中之 hu.10C5VY 輕鏈 (LC)	AIRMTQSPSS FSASTGDRVT ITCQASESIS NELSWYQEKP GKAPKLLIYY ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCAQ GYGSSGVENV FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVKCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC
112	hu.10C5VY.hu14H11c. L2H11 LS 中之 hu14H11c 重鏈 (HC)	EQQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSFS SSYYMSWVRE APGKGLEWVS SIYAGSSGAP YYAGWAKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR EGFAETGGYG YAAYFNLWGP GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLKSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYGST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVLH EALHSHYTQK SLSLSPGK
194	hu.10C5VY.hu14H11c. L2H11 LS ΔGK 中之 hu14H11c 重鏈 (HC)	EQQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFSFS SSYYMSWVRE APGKGLEWVS SIYAGSSGAP YYAGWAKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR EGFAETGGYG YAAYFNLWGP GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLKSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYGST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVLH EALHSHYTQK SLSLSP
113	hu.10C5VY.hu14H11c. L2H11 LS 中之 hu14H11c 輕鏈 (LC)	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIA SSVSWYQKKP GKAPKLLIYG ASNLESGVPS RFSGSGSGTD YTLTISSLQP EDFATYYCLG GYSYSSTGTA FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVECLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC
114	hu.10C5VY.hu14H11c. L2H11 LS 中之 hu.10C5VY 重鏈 (HC)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFSLS SYGVTWVRKA PGKGLEWIGY ITSVYGVSYY ASWAKSRSTI SRDTSKNTVY LQMGSLRAED MAVYYCAREN PDYGYAYDAW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLESVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLSC AVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV LHEALHSHYT QKSLSLSPGK
195	hu.10C5VY.hu14H11c. L2H11 LS ΔGK 中之 hu.10C5VY 重鏈 (HC)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFSLS SYGVTWVRKA PGKGLEWIGY ITSVYGVSYY ASWAKSRSTI SRDTSKNTVY LQMGSLRAED MAVYYCAREN PDYGYAYDAW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLESVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG STYRVVSVLT VLHQDWLNGK

		EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLSC AVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV LHEALHSHYT QKSLSLSP
115	hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 LS 中之 hu.10C5VY 輕鏈 (LC)	AIRMTQSPSS FSASTGDRVT ITCQASESIS NELSWYQEKP GKAPKLLIYY ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCAQ GYGSSGVENV FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVKCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC
121	KLK7 受質；Nval 為正纈胺酸	RPKPVE-Nval-WRK
181	「假」 hIgG1.N297G.Knob(T366W).單臂構建體的 S183K	DKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
182	「假」 hIgG1。N297G.Hole(T366S.L368A.Y407V).單臂構建體的 S183E	DKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYG STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLSC AVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
196	SFTI 21705 (也稱爲 SFTI-KLK7)	GKCLFSNPPICFPN
197	SPINK9.SRE.Fc	GSIESAKQTK QMVDCSHYKK LPPGQQRFCH REYDPICGSD GKTYKNDCFF CSKVKKTDGT LKFVHFGKCG NSRAQVTDKK IEPRGPTIKP CPPCKCPAPN LLGGPSVFIF PPKIKDVLMI SLSPIVTCVV VDVSEDDPDV QISWFVNNVE VHTAQTQTHR EDYNSTLRVV SALPIQHQDW MSGKEFKCKV NNKDLPAPIE RTISKPKGSV RAPQVYVLPP PEEEMTKKQV TLTCMVTDFM PEDIYVEWTN NGKTELNYKN TEPVLDSDGS YFMYSKLRVE KKNWVERNSY SCSVVHEGLH NHHTTKSFSR TPGK

【序列表】

<110> 美商建南德克公司(GENENTECH, INC.)

<120> 抗 KLK7 抗體、抗 KLK5 抗體、多特異性抗-KLK5/KLK7 抗體及其使用方法

<130> 01146-0092-00PCT

<150> US 62/901,990
<151> 2019-09-18

<160> 199

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1
<211> 293
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Met Ala Thr Ala Arg Pro Pro Trp Met Trp Val Leu Cys Ala Leu Ile
1 5 10 15

Thr Ala Leu Leu Leu Gly Val Thr Glu His Val Leu Ala Asn Asn Asp
20 25 30

Val Ser Cys Asp His Pro Ser Asn Thr Val Pro Ser Gly Ser Asn Gln
35 40 45

Asp Leu Gly Ala Gly Ala Gly Glu Asp Ala Arg Ser Asp Asp Ser Ser
50 55 60

Ser Arg Ile Ile Asn Gly Ser Asp Cys Asp Met His Thr Gln Pro Trp
65 70 75 80

Gln Ala Ala Leu Leu Leu Arg Pro Asn Gln Leu Tyr Cys Gly Ala Val
85 90 95

Leu Val His Pro Gln Trp Leu Leu Thr Ala Ala His Cys Arg Lys Lys
100 105 110

Val Phe Arg Val Arg Leu Gly His Tyr Ser Leu Ser Pro Val Tyr Glu
115 120 125

Ser Gly Gln Gln Met Phe Gln Gly Val Lys Ser Ile Pro His Pro Gly
130 135 140

Tyr Ser His Pro Gly His Ser Asn Asp Leu Met Leu Ile Lys Leu Asn
145 150 155 160

Arg Arg Ile Arg Pro Thr Lys Asp Val Arg Pro Ile Asn Val Ser Ser
165 170 175

His Cys Pro Ser Ala Gly Thr Lys Cys Leu Val Ser Gly Trp Gly Thr
180 185 190

Thr Lys Ser Pro Gln Val His Phe Pro Lys Val Leu Gln Cys Leu Asn
195 200 205

Ile Ser Val Leu Ser Gln Lys Arg Cys Glu Asp Ala Tyr Pro Arg Gln
210 215 220

Ile Asp Asp Thr Met Phe Cys Ala Gly Asp Lys Ala Gly Arg Asp Ser
225 230 235 240

Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Val Val Cys Asn Gly Ser Leu Gln
245 250 255

Gly Leu Val Ser Trp Gly Asp Tyr Pro Cys Ala Arg Pro Asn Arg Pro
260 265 270

Gly Val Tyr Thr Asn Leu Cys Lys Phe Thr Lys Trp Ile Gln Glu Thr
275 280 285

Ile Gln Ala Asn Ser
290

<210> 2

<211> 227
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Ile Ile Asn Gly Ser Asp Cys Asp Met His Thr Gln Pro Trp Gln Ala
1 5 10 15

Ala Leu Leu Leu Arg Pro Asn Gln Leu Tyr Cys Gly Ala Val Leu Val
20 25 30

His Pro Gln Trp Leu Leu Thr Ala Ala His Cys Arg Lys Lys Val Phe
35 40 45

Arg Val Arg Leu Gly His Tyr Ser Leu Ser Pro Val Tyr Glu Ser Gly
50 55 60

Gln Gln Met Phe Gln Gly Val Lys Ser Ile Pro His Pro Gly Tyr Ser
65 70 75 80

His Pro Gly His Ser Asn Asp Leu Met Leu Ile Lys Leu Asn Arg Arg
85 90 95

Ile Arg Pro Thr Lys Asp Val Arg Pro Ile Asn Val Ser Ser His Cys
100 105 110

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

Ser Pro Gln Val His Phe Pro Lys Val Leu Gln Cys Leu Asn Ile Ser
130 135 140

Val Leu Ser Gln Lys Arg Cys Glu Asp Ala Tyr Pro Arg Gln Ile Asp
145 150 155 160

Asp Thr Met Phe Cys Ala Gly Asp Lys Ala Gly Arg Asp Ser Cys Gln
165 170 175

Gly Asp Ser Gly Gly Pro Val Val Cys Asn Gly Ser Leu Gln Gly Leu
180 185 190

Val Ser Trp Gly Asp Tyr Pro Cys Ala Arg Pro Asn Arg Pro Gly Val
195 200 205

Tyr Thr Asn Leu Cys Lys Phe Thr Lys Trp Ile Gln Glu Thr Ile Gln
210 215 220

Ala Asn Ser
225

<210> 3
<211> 253
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Met Ala Arg Ser Leu Leu Leu Pro Leu Gln Ile Leu Leu Leu Ser Leu
1 5 10 15

Ala Leu Glu Thr Ala Gly Glu Glu Ala Gln Gly Asp Lys Ile Ile Asp
20 25 30

Gly Ala Pro Cys Ala Arg Gly Ser His Pro Trp Gln Val Ala Leu Leu
35 40 45

Ser Gly Asn Gln Leu His Cys Gly Gly Val Leu Val Asn Glu Arg Trp
50 55 60

Val Leu Thr Ala Ala His Cys Lys Met Asn Glu Tyr Thr Val His Leu
65 70 75 80

Gly Ser Asp Thr Leu Gly Asp Arg Arg Ala Gln Arg Ile Lys Ala Ser
85 90 95

Lys Ser Phe Arg His Pro Gly Tyr Ser Thr Gln Thr His Val Asn Asp
100 105 110

Leu Met Leu Val Lys Leu Asn Ser Gln Ala Arg Leu Ser Ser Met Val
115 120 125

Lys Lys Val Arg Leu Pro Ser Arg Cys Glu Pro Pro Gly Thr Thr Cys
130 135 140

Thr Val Ser Gly Trp Gly Thr Thr Thr Ser Pro Asp Val Thr Phe Pro
145 150 155 160

Ser Asp Leu Met Cys Val Asp Val Lys Leu Ile Ser Pro Gln Asp Cys
165 170 175

Thr Lys Val Tyr Lys Asp Leu Leu Glu Asn Ser Met Leu Cys Ala Gly
180 185 190

Ile Pro Asp Ser Lys Lys Asn Ala Cys Asn Gly Asp Ser Gly Gly Pro
195 200 205

Leu Val Cys Arg Gly Thr Leu Gln Gly Leu Val Ser Trp Gly Thr Phe
210 215 220

Pro Cys Gly Gln Pro Asn Asp Pro Gly Val Tyr Thr Gln Val Cys Lys
225 230 235 240

Phe Thr Lys Trp Ile Asn Asp Thr Met Lys Lys His Arg

<210> 4
<211> 224
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

Ile Ile Asp Gly Ala Pro Cys Ala Arg Gly Ser His Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ala Leu Leu Ser Gly Asn Gln Leu His Cys Gly Gly Val Leu Val Asn
20 25 30

Glu Arg Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Lys Met Asn Glu Tyr Thr
35 40 45

Val His Leu Gly Ser Asp Thr Leu Gly Asp Arg Arg Ala Gln Arg Ile
50 55 60

Lys Ala Ser Lys Ser Phe Arg His Pro Gly Tyr Ser Thr Gln Thr His
65 70 75 80

Val Asn Asp Leu Met Leu Val Lys Leu Asn Ser Gln Ala Arg Leu Ser
85 90 95

Ser Met Val Lys Lys Val Arg Leu Pro Ser Arg Cys Glu Pro Pro Gly
100 105 110

Thr Thr Cys Thr Val Ser Gly Trp Gly Thr Thr Thr Ser Pro Asp Val
115 120 125

Thr Phe Pro Ser Asp Leu Met Cys Val Asp Val Lys Leu Ile Ser Pro
130 135 140

Gln Asp Cys Thr Lys Val Tyr Lys Asp Leu Leu Glu Asn Ser Met Leu
145 150 155 160

Cys Ala Gly Ile Pro Asp Ser Lys Lys Asn Ala Cys Asn Gly Asp Ser
165 170 175

Gly Gly Pro Leu Val Cys Arg Gly Thr Leu Gln Gly Leu Val Ser Trp
180 185 190

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

Val Cys Lys Phe Thr Lys Trp Ile Asn Asp Thr Met Lys Lys His Arg
210 215 220

<210> 5
<211> 253
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 5

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

Ala Leu Gly Thr Ala Gly Gln Glu Ala Gln Gly Asp Lys Ile Ile Asp
20 25 30

Gly Ala Pro Cys Thr Arg Gly Ser His Pro Trp Gln Val Ala Leu Leu
35 40 45

Ser Gly Asn Gln Leu His Cys Gly Gly Val Leu Val Asn Glu Arg Trp
50 55 60

Val Leu Thr Ala Ala His Cys Lys Met Asn Asp Tyr Thr Val His Leu
65 70 75 80

Gly Ser Asp Thr Leu Gly Asp Arg Lys Ala Gln Arg Ile Lys Ala Ser
85 90 95

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

Leu Met Leu Val Lys Leu Asn Ser Pro Ala Arg Leu Ser Ser Thr Val
115 120 125

Lys Lys Val Arg Leu Pro Ser Arg Cys Glu Pro Pro Gly Thr Thr Cys
130 135 140

Thr Val Ser Gly Trp Gly Thr Thr Thr Ser Pro Asp Val Thr Phe Pro
145 150 155 160

Ser Asp Leu Met Cys Val Asp Val Lys Leu Ile Ser Ser Gln Asp Cys
165 170 175

Thr Lys Val Tyr Lys Asp Met Leu Gly Asn Ser Met Leu Cys Ala Gly
180 185 190

Ile Pro Asn Ser Lys Lys Asn Ala Cys Asn Gly Asp Ser Gly Gly Pro
195 200 205

Leu Val Cys Arg Gly Thr Leu Gln Gly Leu Val Ser Trp Gly Thr Phe
210 215 220

Pro Cys Gly Gln Pro Asn Asp Pro Gly Val Tyr Thr Gln Val Cys Lys
225 230 235 240

Phe Thr Lys Trp Ile Asn Asp Thr Ile Lys Lys His Arg
245 250

<210> 6
<211> 224
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 6

Ile Ile Asp Gly Ala Pro Cys Thr Arg Gly Ser His Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ala Leu Leu Ser Gly Asn Gln Leu His Cys Gly Gly Val Leu Val Asn
20 25 30

Glu Arg Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Lys Met Asn Asp Tyr Thr
35 40 45

Val His Leu Gly Ser Asp Thr Leu Gly Asp Arg Lys Ala Gln Arg Ile
50 55 60

Lys Ala Ser Arg Ser Phe Arg His Pro Gly Tyr Ser Thr Gln Thr His
65 70 75 80

Val Asn Asp Leu Met Leu Val Lys Leu Asn Ser Pro Ala Arg Leu Ser
85 90 95

Ser Thr Val Lys Lys Val Arg Leu Pro Ser Arg Cys Glu Pro Pro Gly
100 105 110

Thr Thr Cys Thr Val Ser Gly Trp Gly Thr Thr Thr Ser Pro Asp Val
115 120 125

Thr Phe Pro Ser Asp Leu Met Cys Val Asp Val Lys Leu Ile Ser Ser
130 135 140

Gln Asp Cys Thr Lys Val Tyr Lys Asp Met Leu Gly Asn Ser Met Leu
145 150 155 160

Cys Ala Gly Ile Pro Asn Ser Lys Lys Asn Ala Cys Asn Gly Asp Ser
165 170 175

Gly Gly Pro Leu Val Cys Arg Gly Thr Leu Gln Gly Leu Val Ser Trp
180 185 190

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

Val Cys Lys Phe Thr Lys Trp Ile Asn Asp Thr Ile Lys Lys His Arg
210 215 220

<210> 7
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 14H11c CDRH1

<400> 7

Ser Ser Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 8
<211> 18

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 14H11c CDRH2

<400> 8

Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly Trp Ala
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 9
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 14H11c CDRH2

<400> 9

Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala Ala Tyr Phe Asn
1 5 10 15

Leu

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 14H11c CDRL1

<400> 10

Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ala Ser Ser Val Ser
1 5 10

<210> 11
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 14H11c CDRL2

<400> 11

Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

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

<220>
<223> 14H11c CDRL3

<400> 12

Leu Gly Gly Tyr Ser Tyr Ser Ser Thr Gly Thr Ala
1 5 10

<210> 13
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rb.14H11c 重鏈變異區 (VH)

<400> 13

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

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

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

Ala Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly Trp
50 55 60

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Ala Val Thr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala Ala Tyr
100 105 110

Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 14
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rb.14H11c 輕鏈變異區 (VL); rb.14H11 VL

<400> 14

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

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

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

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

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

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

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

<210> 15
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-53*1.H1 VH

<400> 15

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Ala Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Phe Cys Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala
100 105 110

Ala Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 16
<211> 128

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-53*1.H2 VH

<400> 16

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Ala Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Phe Cys Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala
100 105 110

Ala Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 17
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-53*1.H3 VH

<400> 17

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Val Ala Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Phe Cys Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala
100 105 110

Ala Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 18
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-53*1.H4 VH

<400> 18

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Ser Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Phe Cys Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala
100 105 110

Ala Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 19
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-53*1.H5 VH

<400> 19

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Ala Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Phe Cys Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala
100 105 110

Ala Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 20
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-53*1.H6 VH

<400> 20

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Ala Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Phe Cys Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala
100 105 110

Ala Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 21
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-53*1.H7 VH

<400> 21

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Ala Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Phe Cys Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala
100 105 110

Ala Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 22
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-53*1.H8 VH

<400> 22

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Ala Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala
100 105 110

Ala Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 23
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-53*1.H9 VH

<400> 23

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Ala Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Phe Cys Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala
100 105 110

Ala Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 24
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-53*1.H10 VH

<400> 24

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Val Ser Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala
100 105 110

Ala Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 25
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-53*4.H1 VH

<400> 25

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Ala Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys His Ser Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Phe Cys Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala
100 105 110

Ala Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 26
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-23.H1 VH

<400> 26

Glu Gln 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 Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Ala Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Phe Cys Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala
100 105 110

Ala Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 27
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-33*2.H1 VH

<400> 27

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Ala Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Thr Asn Thr
65 70 75 80

Val Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Phe Cys Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala
100 105 110

Ala Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 28
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-21.H1 VH

<400> 28

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Ala Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ala Ser Thr Ser
65 70 75 80

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

Phe Cys Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala
100 105 110

Ala Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 29
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> hu.14H11c-H11 VH

<400> 29

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Val Ser Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala
100 105 110

Ala Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 30
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c-H11.Q39E VH

<400> 30

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Val Ser Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala
100 105 110

Ala Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 31
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.K1-39.L1 VL

<400> 31

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 Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ala Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 32
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.K1-39.L2 VL

<400> 32

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 Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ala Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 33
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.K1-39.L3 VL

<400> 33

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 Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ala Ser Ser
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu 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 Leu Gly Gly Tyr Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

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

<210> 34
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.K1-39.L4 VL

<400> 34

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 Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ala Ser Ser
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu 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 Leu Gly Gly Tyr Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

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

<210> 35
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.K1-5.L1 VL

<400> 35

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 Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ala Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 36
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.K1-8.L1 VL

<400> 36

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 37
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.K1-6.L1 VL

<400> 37

Ala 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 Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ala Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 38
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> hu.14H11c-L2.Q38K VL

<400> 38

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 Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ala Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 39
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 39

Ser Tyr Gly Val Thr
1 5

<210> 40
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 40

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

Ser

<210> 41
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 41

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

Ser

<210> 42
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 42

Glu Asn Pro Asp Tyr Gly Tyr Ala Tyr Asp Ala
1 5 10

<210> 43
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 43

Gln Ala Ser Glu Ser Ile Ser Asn Glu Leu Ser
1 5 10

<210> 44
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 44

Gln Ala Ser Glu Ser Ile Ser Asn Glu Leu Lys
1 5 10

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 45

Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 46
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 46

Ala Gln Gly Phe Gly Ser Ser Gly Val Glu Asn Val
1 5 10

<210> 47
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 47

Ala Gln Gly Tyr Gly Ser Ser Gly Val Glu Asn Val
1 5 10

<210> 48
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 48

Ala Gln Gly Phe Gly Ser Phe Gly Val Glu Asn Val
1 5 10

<210> 49
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 49

Ala Gln Gly Tyr Gly Ser Phe Gly Val Glu Asn Val
1 5 10

<210> 50
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> hu.10C5-H28L5 VH

<400> 50

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 51
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5-H28L5 VL

<400> 51

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala 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 Ala Gln Gly Phe Gly Ser Ser Gly
85 90 95

Val Glu Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 52
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5-H28.N53V VH

<400> 52

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Thr Ser Val Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 53
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5-H28.Q39K.N53V VH

<400> 53

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Val Thr Trp Val Arg Lys Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Thr Ser Val Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

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

<220>
<223> hu.10C5-L5.S34K VL

<400> 54

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala 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 Ala Gln Gly Phe Gly Ser Ser Gly
85 90 95

Val Glu Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 55
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5-L5.F92Y VL

<400> 55

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala 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 Ala Gln Gly Tyr Gly Ser Ser Gly
85 90 95

Val Glu Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 56
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5-L5.S95F VL

<400> 56

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala 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 Ala Gln Gly Phe Gly Ser Phe Gly
85 90 95

Val Glu Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 57
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5-L5.S34K.F92Y VL

<400> 57

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala 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 Ala Gln Gly Tyr Gly Ser Ser Gly
85 90 95

Val Glu Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

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

<220>
<223> hu.10C5-L5.S34K.S95F VL

<400> 58

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala 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 Ala Gln Gly Phe Gly Ser Phe Gly
85 90 95

Val Glu Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 59
<211> 110

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5-L5.F92Y.S95F VL

<400> 59

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala 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 Ala Gln Gly Tyr Gly Ser Phe Gly
85 90 95

Val Glu Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 60
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5-L5.S34K.F92Y.S95F VL

<400> 60

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala 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 Ala Gln Gly Tyr Gly Ser Phe Gly
85 90 95

Val Glu Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 61
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5-L5.Q38E.S34K VL

<400> 61

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala 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 Ala Gln Gly Phe Gly Ser Ser Gly
85 90 95

Val Glu Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 62
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5-L5.Q38E.F92Y VL

<400> 62

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala 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 Ala Gln Gly Tyr Gly Ser Ser Gly
85 90 95

Val Glu Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 63
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5-L5.Q38E.S95F VL

<400> 63

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala 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 Ala Gln Gly Phe Gly Ser Phe Gly
85 90 95

Val Glu Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 64
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y VL

<400> 64

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala 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 Ala Gln Gly Tyr Gly Ser Ser Gly
85 90 95

Val Glu Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 65
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5-L5.Q38E.S34K.S95F VL

<400> 65

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala 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 Ala Gln Gly Phe Gly Ser Phe Gly
85 90 95

Val Glu Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 66
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5-L5.Q38E.F92Y.S95F VL

<400> 66

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala 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 Ala Gln Gly Tyr Gly Ser Phe Gly
85 90 95

Val Glu Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 67
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y.S95F VL

<400> 67

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala 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 Ala Gln Gly Tyr Gly Ser Phe Gly
85 90 95

Val Glu Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 68
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 68

Ser Tyr Gly Val Ser
1 5

<210> 69
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 69

Phe Ile Gly Ser Gly Gly Phe Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Ser
1 5 10 15

<210> 70
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 70

Phe Ile Gly Ser Ala Gly Phe Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Ser
1 5 10 15

<210> 71
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 71

Asp Asp Val Gly Gly Gly Lys Ser Leu Asp Ile
1 5 10

<210> 72
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 72

Asp Asp Val Gln Gly Gly Lys Ser Leu Asp Ile
1 5 10

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

<220>
<223> CDRL1

<400> 73

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 74
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 74

Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 75
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 75

His Gln Asp Tyr Thr Ser Ser Asn Val Asp Asn Thr
1 5 10

<210> 76
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 76
Val Gln Asp Tyr Thr Ser Ser Asn Val Asp Asn Thr
1 5 10

<210> 77
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 77
His Gln Asp Tyr Thr Ser Tyr Asn Val Asp Asn Thr
1 5 10

<210> 78
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 78
Val Gln Asp Tyr Thr Ser Tyr Asn Val Asp Asn Thr
1 5 10

<210> 79
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> hu.9H5-H14L4 VH

<400> 79

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Phe Ile Gly Ser Gly Gly Phe Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Asp Asp Val Gly Gly Gly Lys Ser Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 80
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.9H5-H14L4 VL

<400> 80

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 Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala 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 His Gln Asp Tyr Thr Ser Ser Asn
85 90 95

Val Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 81
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.9H5-H14.G54A VH

<400> 81

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Phe Ile Gly Ser Ala Gly Phe Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Asp Asp Val Gly Gly Gly Lys Ser Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 82
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.9H5-H14.G98Q VH

<400> 82

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Phe Ile Gly Ser Gly Gly Phe Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Asp Asp Val Gln Gly Gly Lys Ser Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 83
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.9H5-H14.G54A.G98Q VH

<400> 83

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Phe Ile Gly Ser Ala Gly Phe Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Asp Asp Val Gln Gly Gly Lys Ser Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 84
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.9H5-H14.Q39K VH

<400> 84

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Phe Ile Gly Ser Gly Gly Phe Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Asp Asp Val Gly Gly Gly Lys Ser Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 85
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.9H5-H14.Q39K.G54A VH

<400> 85

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Phe Ile Gly Ser Ala Gly Phe Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Asp Asp Val Gly Gly Gly Lys Ser Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 86
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.9H5-H14.Q39K.G98Q VH

<400> 86

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Phe Ile Gly Ser Gly Gly Phe Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Asp Asp Val Gln Gly Gly Lys Ser Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 87
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.9H5-H14.Q39K.G54A.G98Q VH

<400> 87

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Phe Ile Gly Ser Ala Gly Phe Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Asp Asp Val Gln Gly Gly Lys Ser Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 88
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.9H5-L4.H89V VL

<400> 88

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

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

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

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

Val Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 89
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.9H5-L4.S95Y VL

<400> 89

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 Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala 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 His Gln Asp Tyr Thr Ser Tyr Asn
85 90 95

Val Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 90
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> hu.9H5-L4.H89V.S95Y VL

<400> 90

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 Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Val Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 91
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.9H5-L4.Q38E VL

<400> 91

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 Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala 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 His Gln Asp Tyr Thr Ser Ser Asn
85 90 95

Val Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 92
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.9H5-L4.Q38E.H89V VL

<400> 92

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 Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Val Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 93
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.9H5-L4.Q38E.S95Y VL

<400> 93

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 Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala 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 His Gln Asp Tyr Thr Ser Tyr Asn
85 90 95

Val Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 94
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.9H5-L4.Q38E.H89V.S95Y VL

<400> 94

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 Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Val Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 95
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人 IgG1 重鏈恒定區 (hIgG1)

<400> 95

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 Glu Glu
225 230 235 240

Met 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> 96
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hIgG1.N297G.Knob(T366W). S183K

<400> 96

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 Lys 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 Gly 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp 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> 97
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hIgG1.N297G.Hole(T366S. L368A.Y407V). S183E

<400> 97

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 Glu 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 Gly 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala 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 Val 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> 98
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hIgG1.N297G.Knob(T366W). S183K.M428L.N434S

<400> 98

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 Lys 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 Gly 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 Glu Glu
225 230 235 240

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 99
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hIgG1.N297G.Hole(T366S. L368A.Y407V).S183E. M428L.N434S

<400> 99

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 Glu 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 Gly 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala 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 Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 100
<211> 291
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 100

Met Ala Thr Ala Arg Thr Pro Trp Met Trp Val Leu Cys Ala Leu Ile
1 5 10 15

Thr Ala Leu Leu Leu Gly Val Thr Glu His Val Leu Ala Asn Asp Asp
20 25 30

Val Ser Cys Asp Asn Pro Ser Asn Thr Val Pro Ser Gly Ser Asn Arg
35 40 45

Asp Val Gly Ala Gly Asp Asp Ala Arg Ser Asp Asp Ser Ser Ser Arg
50 55 60

Ile Ile Asn Gly Ser Asp Cys Asp Glu His Thr Gln Pro Trp Gln Ala
65 70 75 80

Ala Leu Leu Leu Gly Pro Asn Gln Leu Tyr Cys Gly Gly Val Leu Val
85 90 95

His Pro Gln Trp Leu Leu Thr Ala Ala His Cys Arg Lys Lys Val Phe
100 105 110

Arg Val Arg Leu Gly His Tyr Ser Leu Ser Pro Val Tyr Glu Ser Gly
115 120 125

Gln Gln Met Phe Gln Gly Ile Lys Ser Ile Pro His Pro Gly Tyr Ser
130 135 140

His Pro Gly His Ser Asn Asp Leu Met Leu Ile Lys Leu Asn Arg Arg
145 150 155 160

Ile His Ser Thr Lys Asp Val Arg Pro Ile Asn Val Ser Ser His Cys
165 170 175

Pro Ser Ala Gly Thr Lys Cys Leu Val Ser Gly Trp Gly Thr Thr Arg
180 185 190

Ser Pro Gln Val His Phe Pro Lys Val Leu Gln Cys Leu Asn Ile Ser
195 200 205

Val Leu Ser Gln Lys Arg Cys Glu Asp Ala Tyr Pro Arg Gln Ile Asp
210 215 220

Asp Thr Met Phe Cys Ala Gly Asp Glu Ala Gly Arg Asp Ser Cys Gln
225 230 235 240

Gly Asp Ser Gly Gly Pro Val Val Cys Asn Gly Ser Leu Gln Gly Leu
245 250 255

Val Ser Trp Gly Asp Tyr Pro Cys Ala Lys Pro Asn Arg Pro Gly Val
260 265 270

Tyr Thr Asn Leu Cys Lys Phe Thr Lys Trp Ile Gln Glu Thr Ile Gln
275 280 285

Ala Asn Ser
290

<210> 101
<211> 227
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 101

Ile Ile Asn Gly Ser Asp Cys Asp Glu His Thr Gln Pro Trp Gln Ala
1 5 10 15

Ala Leu Leu Leu Gly Pro Asn Gln Leu Tyr Cys Gly Gly Val Leu Val
20 25 30

His Pro Gln Trp Leu Leu Thr Ala Ala His Cys Arg Lys Lys Val Phe
35 40 45

Arg Val Arg Leu Gly His Tyr Ser Leu Ser Pro Val Tyr Glu Ser Gly
50 55 60

Gln Gln Met Phe Gln Gly Ile Lys Ser Ile Pro His Pro Gly Tyr Ser
65 70 75 80

His Pro Gly His Ser Asn Asp Leu Met Leu Ile Lys Leu Asn Arg Arg
85 90 95

Ile His Ser Thr Lys Asp Val Arg Pro Ile Asn Val Ser Ser His Cys
100 105 110

Pro Ser Ala Gly Thr Lys Cys Leu Val Ser Gly Trp Gly Thr Thr Arg
115 120 125

Ser Pro Gln Val His Phe Pro Lys Val Leu Gln Cys Leu Asn Ile Ser
130 135 140

Val Leu Ser Gln Lys Arg Cys Glu Asp Ala Tyr Pro Arg Gln Ile Asp
145 150 155 160

Asp Thr Met Phe Cys Ala Gly Asp Glu Ala Gly Arg Asp Ser Cys Gln
165 170 175

Gly Asp Ser Gly Gly Pro Val Val Cys Asn Gly Ser Leu Gln Gly Leu
180 185 190

Val Ser Trp Gly Asp Tyr Pro Cys Ala Lys Pro Asn Arg Pro Gly Val
195 200 205

Tyr Thr Asn Leu Cys Lys Phe Thr Lys Trp Ile Gln Glu Thr Ile Gln
210 215 220

Ala Asn Ser
225

<210> 102
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人 κ 輕鏈恒定區 (hKappa)

<400> 102

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> 103
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hKappa.V133E

<400> 103

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 Glu 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> 104
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hKappa.V133K

<400> 104

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 Lys 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> 105
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5-H28.G33P VH

<400> 105

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 106
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5-H28.G33P.N53V VH

<400> 106

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Thr Ser Val Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 107
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 107

Ser Tyr Pro Val Thr
1 5

<210> 108
<211> 458
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 WT 中之 hu14H11c 重鏈 (HC)

<400> 108

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Val Ser Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala
100 105 110

Ala Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

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

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160

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

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

Leu Lys Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
225 230 235 240

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
245 250 255

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
290 295 300

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
305 310 315 320

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
325 330 335

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
340 345 350

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

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
385 390 395 400

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 109
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 WT 中之 hu14H11c 輕鏈 (LC)

<400> 109

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 Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ala Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 110
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 WT GK 中的 hu.10C5VY 重鏈 (HC)

<400> 110

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Val Thr Trp Val Arg Lys Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Thr Ser Val Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

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

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

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

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

Ser Cys Ala 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 Val 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> 111
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 WT 中之 hu.10C5VY 輕鏈 (LC)

<400> 111

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala 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 Ala Gln Gly Tyr Gly Ser Ser Gly
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 112
<211> 458
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 LS 中之 hu14H11c 重鏈 (HC)

<400> 112

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Val Ser Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala
100 105 110

Ala Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

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

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160

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

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

Leu Lys Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
225 230 235 240

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
245 250 255

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
290 295 300

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
305 310 315 320

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
325 330 335

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
340 345 350

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

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
385 390 395 400

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 113
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 LS 中之 hu14H11c 輕鏈 (LC)

<400> 113

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 Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ala Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 114
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 LS 中之 hu.10C5VY 重鏈 (HC)

<400> 114

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Val Thr Trp Val Arg Lys Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Thr Ser Val Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

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

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

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

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

Ser Cys Ala 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 Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

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

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

Gly Lys
450

<210> 115
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 LS 中之 hu.10C5VY 輕鏈 (LC)

<400> 115

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala 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 Ala Gln Gly Tyr Gly Ser Ser Gly
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 116
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rb.14H11 重鏈變異區 (VH)

<400> 116

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

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

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

Ala Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly Trp
50 55 60

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Ala Val Thr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala Ala Tyr
100 105 110

Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 117
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hIgG1.N297G.Knob(T366W). S183E

<400> 117

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 Glu 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 Gly 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp 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> 118
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hIgG1.N297G.Hole(T366S. L368A.Y407V). S183K

<400> 118

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 Lys 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 Gly 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala 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 Val 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> 119
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hIgG1.N297G.Knob(T366W). S183E.M428L.N434S

<400> 119

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 Glu 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 Gly 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 Glu Glu
225 230 235 240

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 120
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hIgG1.N297G.Hole(T366S. L368A.Y407V).S183K. M428L.N434S

<400> 120

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 Lys 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 Gly 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala 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 Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 121
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> KLK7 基質

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Nva

<400> 121

Arg Pro Lys Pro Val Glu Xaa Trp Arg Lys
1 5 10

<210> 122
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rb.14H11c VH FR1

<400> 122

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

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

<210> 123
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR1

<400> 123

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser
20 25 30

<210> 124
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR1

<400> 124

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser
20 25 30

<210> 125
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-53*4.H1 VH FR1

<400> 125

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser
20 25 30

<210> 126
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> hu.14H11c.V3-23.H1 VH FR1

<400> 126

Glu Gln 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 Ser Phe Ser
20 25 30

<210> 127
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-33*2.H1 VH FR1

<400> 127

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser
20 25 30

<210> 128
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-21.H1 VH FR1

<400> 128

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser
20 25 30

<210> 129
<211> 14

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR2

<400> 129

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala
1 5 10

<210> 130
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-53*1.H3 VH FR2

<400> 130

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

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

<220>
<223> hu.14H11c.V3-53*1.H4 VH FR2

<400> 131

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ser
1 5 10

<210> 132
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR2

<400> 132

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

<210> 133
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c-H11.Q39E VH FR2

<400> 133

Trp Val Arg Glu Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
1 5 10

<210> 134
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rb.14H11c VH FR3

<400> 134

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Ala Val Thr Leu Gln Met
1 5 10 15

Ser Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 135
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR3

<400> 135

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 136
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-53*1.H5 VH FR3

<400> 136

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 137
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-53*1.H6 VH FR3

<400> 137

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 138
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-53*1.H7 VH FR3

<400> 138

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 139
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-53*1.H8 VH FR3

<400> 139

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 140
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR3

<400> 140

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 Ala Arg
20 25 30

<210> 141
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> hu.14H11c.V3-53*4.H1 VH FR3

<400> 141

Arg Phe Thr Ile Ser Lys His Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 142
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-33*2.H1 VH FR3

<400> 142

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Thr Asn Thr Val Phe Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 143
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.V3-21.H1 VH FR3

<400> 143

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ala Ser Thr Ser Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 144
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR4

<400> 144

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 145
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR4

<400> 145

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 146
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rb.14H11c VL FR1

<400> 146

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

Glu Thr Val Arg Ile Arg Cys
20

<210> 147
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> FR1

<400> 147

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> 148
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.K1-5.L1 VL FR1

<400> 148

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> 149
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.K1-8.L1 VL FR1

<400> 149

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 150
<211> 23

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.K1-6.L1 VL FR1

<400> 150

Ala 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> 151
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rb.14H11c VL FR2

<400> 151

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Thr Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 152
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR2

<400> 152

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 153
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> FR2

<400> 153

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 154
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c-L2.Q38K VL FR2

<400> 154

Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 155
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rb.14H11c VL FR3

<400> 155

Gly Val Pro Pro Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Gly Gly Val Gln Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 156
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR3

<400> 156

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr 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> 157
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR3

<400> 157

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> 158
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.14H11c.K1-5.L1 VL FR3

<400> 158

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr 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> 159
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> rb.14H11c VL FR4

<400> 159

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 160
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR4

<400> 160

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 161
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR1

<400> 161

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25 30

<210> 162
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR2

<400> 162

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 163
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5-H28.Q39K.N54V VH FR2

<400> 163

Trp Val Arg Lys Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 164
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR3

<400> 164

Arg Ser Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Gly Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 165
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR4

<400> 165

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 166
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 示例性 LC-FR1 序列

<400> 166

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 167
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR2

<400> 167

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 168
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR2

<400> 168

Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 169
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR3

<400> 169

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> 170
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR4

<400> 170

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 171
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR1

<400> 171

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25 30

<210> 172
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR2

<400> 172

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val Gly
1 5 10

<210> 173
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR2

<400> 173

Trp Val Arg Lys Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val Gly
1 5 10

<210> 174
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR3

<400> 174

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 Ala Arg
20 25 30

<210> 175
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR4

<400> 175

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 176
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR1

<400> 176

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> 177
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR2

<400> 177

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 178
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR2

<400> 178

Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 179
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR3

<400> 179

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> 180
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR4

<400> 180

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 181
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 「假」 hIgG1.N297G.Knob(T366W). 單臂構建體的 S183K

<400> 181

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 182
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 假 hIgG1. N297G.Hole(T366S. L368A.Y407V). 單臂構建體的 S183E

<400> 182

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 183
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人 IgG1 重鏈恒定區 (hIgG1) GK

<400> 183

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 Glu Glu
225 230 235 240

Met 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
325

<210> 184
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hIgG1.N297G.Knob(T366W). S183K GK

<400> 184

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 Lys 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 Gly 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp 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
325

<210> 185
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hIgG1.N297G.Hole(T366S. L368A.Y407V). S183EGK

<400> 185

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 Glu 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

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 Gly 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala 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 Val 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
325

<210> 186
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hIgG1.N297G.Knob(T366W). S183K.M428L.N434S GK

<400> 186

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 Lys 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 Gly 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 Glu Glu
225 230 235 240

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 187
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hIgG1.N297G.Hole(T366S. L368A.Y407V).S183E. M428L.N434S GK

<400> 187

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 Glu 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 Gly 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala 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 Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 188
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> hIgG1.N297G.Knob(T366W). S183E GK

<400> 188

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 Glu 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 Gly 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp 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
325

<210> 189
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hIgG1.N297G.Hole(T366S. L368A.Y407V). S183K GK

<400> 189

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 Lys 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 Gly 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala 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 Val 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
325

<210> 190
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hIgG1.N297G.Knob(T366W). S183E.M428L.N434S GK

<400> 190

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 Glu 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 Gly 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 Glu Glu
225 230 235 240

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 191
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hIgG1.N297G.Hole(T366S. L368A.Y407V).S183K. M428L.N434S GK

<400> 191

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 Lys 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 Gly 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala 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 Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 192
<211> 456
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 WT GK 中的 hu14H11c 重鏈 (HC)

<400> 192

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Val Ser Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala
100 105 110

Ala Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

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

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160

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

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

Leu Lys Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
225 230 235 240

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
245 250 255

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
290 295 300

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
305 310 315 320

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
325 330 335

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
340 345 350

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

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
385 390 395 400

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 193
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 WT GK 中的 hu.10C5VY 重鏈 (HC)

<400> 193

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Val Thr Trp Val Arg Lys Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Thr Ser Val Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

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

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

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

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

Ser Cys Ala 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 Val 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

<210> 194
<211> 456
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 LS GK 中的 hu14H11c 重鏈 (HC)

<400> 194

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Val Ser Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly
50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala
100 105 110

Ala Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

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

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160

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

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

Leu Lys Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
225 230 235 240

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
245 250 255

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
290 295 300

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
305 310 315 320

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
325 330 335

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
340 345 350

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

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
385 390 395 400

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 195
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> hu.10C5VY.hu14H11c.L2H11 LS GK 中的 hu.10C5VY 重鏈 (HC)

<400> 195

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Val Thr Trp Val Arg Lys Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Thr Ser Val Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

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

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

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

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

Ser Cys Ala 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 Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

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

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

<210> 196
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SFTI 21705 (也稱爲 SFTI-KLK7)

<400> 196
Gly Lys Cys Leu Phe Ser Asn Pro Pro Ile Cys Phe Pro Asn
1 5 10

<210> 197
<211> 314
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SPINK9.SRE.Fc

<400> 197
Gly Ser Ile Glu Ser Ala Lys Gln Thr Lys Gln Met Val Asp Cys Ser
1 5 10 15

His Tyr Lys Lys Leu Pro Pro Gly Gln Gln Arg Phe Cys His Arg Glu
20 25 30

Tyr Asp Pro Ile Cys Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Lys Asn Asp Cys
35 40 45

Phe Phe Cys Ser Lys Val Lys Lys Thr Asp Gly Thr Leu Lys Phe Val
50 55 60

His Phe Gly Lys Cys Gly Asn Ser Arg Ala Gln Val Thr Asp Lys Lys
65 70 75 80

Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys
85 90 95

Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
100 105 110

Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys
115 120 125

Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp
130 135 140

Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg
145 150 155 160

Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln
165 170 175

His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn
180 185 190

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

Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu
210 215 220

Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met
225 230 235 240

Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu
245 250 255

Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe
260 265 270

Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn
275 280 285

Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
290 295 300

Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
305 310

<210> 198
<211> 237
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rb.14H11c 重鏈 Fab

<400> 198

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

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

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

Ala Ser Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Gly Trp
50 55 60

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Ala Val Thr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Phe Ala Glu Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Ala Ala Tyr
100 105 110

Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gln
115 120 125

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

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

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

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

Ser Val Val Ser Val Thr Ser Ser Ser Gln Pro Val Thr Cys Asn Val
195 200 205

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

Thr Cys Ser Lys Pro Thr His His His His His His Pro
225 230 235

<210> 199
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rb.14H11c 輕鏈 Fab

<400> 199

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

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

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

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

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

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Ser Tyr Ser Ser
85 90 95

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

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

Thr Thr Gly Thr Ala Thr Ile Val Cys Val Ala Asn Lys Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Thr Val Thr Trp Lys Val Asp Gly Thr Thr Gln Gln Ser
145 150 155 160

Gly Ile Glu Asn Ser Lys Thr Pro Gln Ser Pro Glu Asp Asn Thr Tyr
165 170 175

Asn Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Ser Thr Gln Tyr Asn Ser His
180 185 190

Lys Glu Tyr Thr Cys Lys Val Thr Gln Gly Thr Thr Ser Val Val Gln
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Asp Cys
210 215

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種與人胰舒血管素(kallikrein)相關肽酶 7 (KLK7) 結合的分離抗體，其中該抗體：

a) 抑制人 KLK7 介導的包含胺基酸序列 RPKPVE-Nval-WRK (SEQ ID NO: 121) 的受質之裂解，其中 Nval 為正纈胺酸；及/或

b) 與人 KLK7 結合的 K_D 小於 10 pM、或小於 9 pM、或小於 8 pM、或小於 7 pM、或小於 6 pM、或小於 5 pM，其藉由表面電漿共振來測量；

c) 結合 KLK7 (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸 R71-N82、K152-S158、及/或 Q211-K222 內的表位；及/或

d) 結合包含 KLK7 (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸 H72、P73、G74、S76、Q78、N82、N157、K211、及/或 T213 中之一者或多者的表位。

【請求項2】

一種與人 KLK7 結合之抗體，其中該抗體包含重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11、及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12。

【請求項3】

如請求項 1 之抗體，其包含重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ

ID NO: 8、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11、及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12。

【請求項4】

如請求項 1 至3 中任一項之抗體，其為單株抗體。

【請求項5】

如請求項 1 至4 中任一項之抗體，其為人源化、或嵌合抗體。

【請求項6】

如請求項 1 至5 中任一項之抗體，其為與人 KLK7 結合之抗體片段。

【請求項7】

如請求項 1 至6 中任一項之抗體，其中該抗體與人 KLK7 結合的 K_D 小於 10 pM、或小於 9 pM、或小於 8 pM、或小於 7 pM、或小於 6 pM、或小於 5 pM，其藉由表面電漿共振來測量；及/或與食蟹獼猴 KLK7 結合的 K_D 小於 10 pM、或小於 9 pM、或小於 8 pM、或小於 7 pM、或小於 6 pM、或小於 5 pM，其藉由表面電漿共振來測量。

【請求項8】

如請求項 1 至7 中任一項之抗體，其中該重鏈可變區包含 FR1，其包含選自 SEQ ID NO: 123-128 之胺基酸序列；FR2，其包含選自 SEQ ID NO: 130-133 之胺基酸序列；FR3，其包含 SEQ ID NO: 135-143 之胺基酸序列；及/或 FR4，其包含選自 SEQ ID NO: 144-145 之胺基酸序列。

【請求項9】

如請求項 1 至8 中任一項之抗體，其中該輕鏈可變區包含 FR1，其包含選自 SEQ ID NO: 147-150 之胺基酸序列；FR2，其包含選自 SEQ ID

NO: 152-154 之胺基酸序列；FR3，其包含選自 SEQ ID NO: 156-158 之胺基酸序列；及/或 FR4，其包含選自 SEQ ID NO: 160 之胺基酸序列。

【請求項10】

如請求項 1 至9 中任一項之抗體，其包含選自下列之序列：

(a) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 15-30 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

(b) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 31-38 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

(c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列。

【請求項11】

如請求項 1 至10 中任一項之抗體，其包含選自下列之序列：

(a) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 15-30 之胺基酸序列；

(b) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 31-38 之胺基酸序列；及

(c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列。

【請求項12】

如請求項 1 至11 中任一項之抗體，其包含 SEQ ID NO: 29 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 32 之 VL 序列。

【請求項13】

如請求項 1 至11 中任一項之抗體，其包含 SEQ ID NO: 30 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 38 之 VL 序列。

【請求項14】

一種與人 KLK7 特異性結合之抗體，其包含 SEQ ID NO: 29 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 32 之 VL 序列。

【請求項15】

一種與人 KLK7 特異性結合之抗體，其包含 SEQ ID NO: 30 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 38 之 VL 序列。

【請求項16】

如請求項 1 至15 中任一項之抗體，其中該抗體包含重鏈恆定區及輕鏈恆定區，其中該重鏈恆定區包含 S183K 取代 (EU 編號) 及/或 S183E 取代 (EU 編號)；及/或該輕鏈恆定區包含 V133K 取代 (EU 編號) 及/或 V133E 取代 (EU 編號)。

【請求項17】

如請求項 1 至16 中任一項之抗體，其為全長 IgG1 抗體。

【請求項18】

如請求項 17 之抗體，其中該抗體包含 N297G 取代 (EU 編號)。

【請求項19】

如請求項 16 至18 中任一項之抗體，其中該抗體包含 M428L 取代 (EU 編號) 及/或 N434S 取代 (EU 編號)。

【請求項20】

如請求項 1 至19 中任一項之抗體，其中該抗體與人 KLK7 結合的 K_D 小於 20 pM、或小於 15 pM、或小於 10 pM、小於 5 pM、或小於 3 pM、或小於 2 pM、或小於 1 pM，其藉由表面電漿共振來測量。

【請求項21】

如請求項 1 至20 中任一項之抗體，其中該抗體抑制人 KLK7 蛋白酶活性的 IC50 小於 5 nM、或小於 3 nM、或小於 2 nM、或小於 1 nM。

【請求項22】

如請求項 1 至21 中任一項之抗體，其中該抗體與人 KLK7 結合的 K_D 小於 20 pM、或小於 15 pM、或小於 10 pM、小於 5 pM、或小於 3 pM、

或小於 2 pM、或小於 1 pM，其藉由表面電漿共振來測量；且其中該抗體抑制人 KLK7 蛋白酶活性的 IC50 小於 5 nM、或小於 3 nM、或小於 2 nM、或小於 1 nM。

【請求項23】

如請求項 21或 22 之抗體，其中抑制人 KLK7 蛋白酶活性是抑制人 KLK7 介導裂解包含胺基酸序列 RPKPVE-Nval-WRK (SEQ ID NO: 121) 的受質，其中 Nval 為正纈胺酸。

【請求項24】

如請求項 1 至23 中任一項之抗體，其中該抗體是多特異性抗體。

【請求項25】

如請求項 24 之抗體，其為雙特異性抗體。

【請求項26】

一種與人 KLK7 特異性結合之抗體，其與如請求項 1 至25 中任一項之抗體競爭與人 KLK7 結合。

【請求項27】

如請求項 26 之抗體，其中該抗體：

c) 抑制人 KLK7 介導裂解包含胺基酸序列 RPKPVE-Nval-WRK (SEQ ID NO: 121) 的受質，其中 Nval 為正纈胺酸，IC50 小於 5 nM、或小於 3 nM、或小於 2 nM、或小於 1 nM；及/或

d) 與人 KLK7 結合的 KD 小於 10 pM、或小於 9 pM、或小於 8 pM、或小於 7 pM、或小於 6 pM、或小於 5 pM，其藉由表面電漿共振來測量。

【請求項28】

一種經分離之核酸，其編碼如請求項 1 至27 中任一項之抗體。

【請求項29】

一種經分離之宿主細胞，其包含如請求項 28 之核酸。

【請求項30】

一種經分離之宿主細胞，其表現如請求項 1 至27 中任一項之抗體。

【請求項31】

一種生產與人 KLK7 結合之抗體的方法，其包含在適合表現該抗體之條件下培養如請求項 29 或30 之宿主細胞。

【請求項32】

如請求項 31 之方法，其進一步包含自該宿主細胞回收該抗體。

【請求項33】

一種抗體，其藉由如請求項 32 之方法來生產。

【請求項34】

一種與人 KLK5 結合之抗體，其中該抗體包含：

a) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 107、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 40 及 41 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含選自 SEQ ID NO: 43 及 44 之胺基酸序列、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 46-49 之胺基酸序列；或

b) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含選自 SEQ ID NO: 39 及 107 之胺基酸序列、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 41、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含選自 SEQ ID NO:

43 及 44 之胺基酸序列、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 46-49 之胺基酸序列；或

c) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含選自 SEQ ID NO: 39 及 107 之胺基酸序列、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 40 及 41 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 44、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 46-49 之胺基酸序列；或

d) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含選自 SEQ ID NO: 39 及 107 之胺基酸序列、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 40 及 41 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含選自 SEQ ID NO: 43 及 44 之胺基酸序列、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 47-49 之胺基酸序列；或

e) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 70、及 (c) CDR-H3，其包含選自 SEQ ID NO: 71 及 72 之胺基酸序列，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 75-78 之胺基酸序列；或

f) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ

ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 69 及 70 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 72，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 75-78 之胺基酸序列；或

g) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 69 及 70 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含選自 SEQ ID NO: 71 及 72 之胺基酸序列，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 76-78 之胺基酸序列。

【請求項35】

如請求項 34 之抗體，其中該抗體包含：重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 39、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 41、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 43、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 47。

【請求項36】

如請求項 34 之抗體，其中該抗體包含：重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 70、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 72，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-

L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 76。

【請求項37】

如請求項 34 至36 中任一項之抗體，其為單株抗體。

【請求項38】

如請求項 34 至37 中任一項之抗體，其為人源化、或嵌合抗體。

【請求項39】

如請求項 34 至38 中任一項之抗體，其為與人 KLK5 結合之抗體片段。

【請求項40】

如請求項 34 至39 中任一項之抗體，其中該抗體與人 KLK5 結合的 K_D 小於 1 nM、或小於 500 pM、或小於 300 pM、或小於 200 pM、或小於 100 pM、或小於 50 pM，其藉由表面電漿共振來測量；及/或與食蟹獼猴 KLK5 結合的 K_D 小於 1 nM、或小於 500 pM、或小於 300 pM、或小於 200 pM、或小於 100 pM、或小於 50 pM，其藉由表面電漿共振來測量。

【請求項41】

如請求項 34 至40 中任一項之抗體，其中該重鏈可變區包含：

a) FR1，其包含選擇之 SEQ ID NO: 161 之胺基酸序列；FR2，其包含 SEQ ID NO: 162-163 之胺基酸序列；FR3，其包含 SEQ ID NO: 164 之胺基酸序列；及/或 FR4，其包含 SEQ ID NO: 165 之胺基酸序列；或

b) FR1，其包含 SEQ ID NO: 171 之胺基酸序列；FR2，其包含選自 SEQ ID NO: 172-173 之胺基酸序列；FR3，其包含 SEQ ID NO: 174 之胺基酸序列；及/或 FR4，其包含 SEQ ID NO: 175 之胺基酸序列。

【請求項42】

如請求項 34 至41 中任一項之抗體，其中該輕鏈可變區包含：

a) FR1，其包含 SEQ ID NO: 166 之胺基酸序列；FR2，其包含選自 SEQ ID NO: 167-168 之胺基酸序列；FR3，其包含 SEQ ID NO: 169 之胺基酸序列；及/或 FR4，其包含 SEQ ID NO: 170 之胺基酸序列；或

b) FR1，其包含 SEQ ID NO: 176 之胺基酸序列；FR2，其包含選自 SEQ ID NO: 177-178 之胺基酸序列；FR3，其包含 SEQ ID NO: 179 之胺基酸序列；及/或 FR4，其包含 SEQ ID NO: 180 之胺基酸序列。

【請求項43】

如請求項 34 至42 中任一項之抗體，其包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 50、52、53、105、及 106 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

b) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 51 及 54-67 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 79 及 81-87 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

e) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 80 及 88-94 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【請求項44】

如請求項 34 至43 中任一項之抗體，其包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 50、52、53、105、及 106 之胺基酸序列；

b) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 51 及 54-67 之胺基酸序列；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 79 及 81-87 之胺基酸序列；

e) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 80 及 88-94 之胺基酸序列；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【請求項45】

如請求項 34 至44 中任一項之抗體，其包含 SEQ ID NO: 52 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 55 之 VL 序列。

【請求項46】

如請求項 34 至44 中任一項之抗體，其包含 SEQ ID NO: 53 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 62 之 VL 序列。

【請求項47】

一種與人 KLK5 特異性結合之抗體，其包含 SEQ ID NO: 52 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 55 之 VL 序列。

【請求項48】

一種與人 KLK5 特異性結合之抗體，其包含 SEQ ID NO: 53 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 62 之 VL 序列。

【請求項49】

如請求項 34 至44 中任一項之抗體，其包含 SEQ ID NO: 83 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 88 之 VL 序列。

【請求項50】

如請求項 34 至44 中任一項之抗體，其包含 SEQ ID NO: 87 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 92 之 VL 序列。

【請求項51】

一種與人 KLK5 特異性結合之抗體，其包含 SEQ ID NO: 83 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 88 之 VL 序列。

【請求項52】

一種與人 KLK5 特異性結合之抗體，其包含 SEQ ID NO: 87 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 92 之 VL 序列。

【請求項53】

如請求項 34 至52 中任一項之抗體，其中該抗體包含重鏈恆定區及輕鏈恆定區，其中該重鏈恆定區包含 S183K 取代 (EU 編號) 及/或 S183E 取代 (EU 編號)；及/或該輕鏈恆定區包含 V133K 取代 (EU 編號) 及/或 V133E 取代 (EU 編號)。

【請求項54】

如請求項 34 至53 中任一項之抗體，其為全長 IgG1 抗體。

【請求項55】

如請求項 54 之抗體，其中該抗體包含 N297G 取代 (EU 編號)。

【請求項56】

如請求項 53 至55 中任一項之抗體，其中該抗體包含 M428L 取代 (EU 編號) 及/或 N434S 取代 (EU 編號)。

【請求項57】

如請求項 34 至56 中任一項之抗體，其中該抗體與人 KLK5 結合的 K_D 小於 60 pM、小於 30 pM、或小於 20 pM、或小於 10 pM、或小於 5

pM，其藉由表面電漿共振來測量。

【請求項58】

如請求項 34 至57 中任一項之抗體，其中該抗體抑制人 KLK5 蛋白酶活性的 IC50 小於 5 nM、或小於 3 nM、或小於 2 nM、或小於 1 nM。

【請求項59】

如請求項 34 至58 中任一項之抗體，其中該抗體與人 KLK5 結合的 K_D 小於 60 pM、小於 30 pM、小於 20 pM、小於 10 pM、或小於 5 pM，其藉由表面電漿共振來測量；且其中該抗體抑制人 KLK5 蛋白酶活性的 IC50 小於 5 nM、或小於 3 nM、或小於 2 nM、或小於 1 nM。

【請求項60】

如請求項 58或 59 之抗體，其中抑制人 KLK5 蛋白酶活性是抑制人 KLK5 介導裂解受質 Boc-Val-Pro-Arg-AMC。

【請求項61】

如請求項 34 至60 中任一項之抗體，其中該抗體是多特異性抗體。

【請求項62】

如請求項 61 之抗體，其中該抗體是雙特異性抗體。

【請求項63】

一種經分離之核酸，其編碼如請求項 34 至62 中任一項之抗體。

【請求項64】

一種經分離之宿主細胞，其包含如請求項 63 之核酸。

【請求項65】

一種經分離之宿主細胞，其表現如請求項 34 至62 中任一項之抗體。

【請求項66】

一種生產與人 KLK5 結合之抗體的方法，其包含在適合表現該抗體之

條件下培養如請求項 64 或65 之宿主細胞。

【請求項67】

如請求項 66 之方法，其進一步包含自該宿主細胞回收該抗體。

【請求項68】

一種抗體，其藉由如請求項 67 之方法來生產。

【請求項69】

一種雙特異性抗體，其包含第一結合域及第二結合域，其中該第一結合域與人 KLK7 結合且該第二結合域與人 KLK5 結合，其中該第一結合域包含：重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11、及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12。

【請求項70】

如請求項 69 之雙特異性抗體，其中該第一結合域是人源化。

【請求項71】

如請求項 69或 70 之雙特異性抗體，其中該第一結合域包含選自下列之序列：

(a) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 15-30 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

(b) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 31-38 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

(c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列。

【請求項72】

如請求項 69 至71 中任一項之雙特異性抗體，其中該第一結合域包含選自下列之序列：

(a) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 15-30 之胺基酸序列；

(b) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 31-38 之胺基酸序列；及

(c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列。

【請求項73】

如請求項 69 至72 中任一項之雙特異性抗體，其中該第一結合域包含 SEQ ID NO: 29 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 32 之 VL 序列。

【請求項74】

如請求項 69 至72 中任一項之雙特異性抗體，其中該第一結合域包含 SEQ ID NO: 30 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 38 之 VL 序列。

【請求項75】

如請求項 69 至74 中任一項之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含：

a) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含選自 SEQ ID NO: 39 及 107 之胺基酸序列、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 40 及 41 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含選自 SEQ ID NO: 43 及 44 之胺基酸序列、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 46-49 之胺基酸序列；或

b) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 69 及 70 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含選自 SEQ ID NO: 71 及 72 之胺基酸序列，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸

序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 75-78 之胺基酸序列。

【請求項76】

如請求項 69 至75 中任一項之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含：重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 39、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 41、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 43、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 47。

【請求項77】

如請求項 69 至75 中任一項之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含：重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 70、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 72，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 76。

【請求項78】

如請求項 69 至77 中任一項之雙特異性抗體，其中該第二結合域是人源化。

【請求項79】

如請求項 75 至78 中任一項之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 50、52、53、105、及 106 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

b) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 51 及 54-67 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 79 及 81-87 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

e) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 80 及 88-94 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【請求項80】

如請求項 75 至78 中任一項之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 52、53、105、及 106 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

b) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 54-67 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 81-87 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

e) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 88-94 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【請求項81】

如請求項 69 至78 中任一項之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 50、52、53、105、及 106 之胺基酸序列；

b) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 51 及 54-67 之胺基酸序列；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 79 及 81-87 之胺基酸序列；

e) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 80 及 88-94 之胺基酸序列；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【請求項82】

如請求項 69 至78 中任一項之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 52、53、105、及 106 之胺基酸序列；

b) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 54-67 之胺基酸序列；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 81-87 之胺基酸序列；

e) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 88-94 之胺基酸序列；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【請求項83】

如請求項 69 至79 中任一項之雙特異性抗體，其中該第一結合域包含 SEQ ID NO: 29 或 SEQ ID NO: 30 之 VH 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 32

或 SEQ ID NO: 38 之 VL 胺基酸序列，及該第二結合域包含 SEQ ID NO: 52 或 SEQ ID NO: 53 之 VH 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 55 或 SEQ ID NO: 62 之 VL 胺基酸序列。

【請求項84】

如請求項 83 之雙特異性抗體，其中 (i) 該第一結合域包含 SEQ ID NO: 29 之 VH 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 32 之 VL 胺基酸序列，或 SEQ ID NO: 30 之 VH 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 38 之 VL 胺基酸序列；及 (ii) 該第二結合域包含 SEQ ID NO: 52 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 55 之 VL 胺基酸序列；或 SEQ ID NO: 53 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 62 之 VL 胺基酸序列。

【請求項85】

如請求項 69 至79 中任一項之雙特異性抗體，其中該第一結合域包含 SEQ ID NO: 30 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 38 之 VL 序列，及該第二結合域包含 SEQ ID NO: 53 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 62 之 VL 序列。

【請求項86】

一種雙特異性抗體，其包含第一結合域及第二結合域，其中該第一結合域與人 KLK7 結合且該第二結合域與人 KLK5 結合，其中該第一結合域包含 SEQ ID NO: 30 之重鏈可變域 (VH) 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 38 之輕鏈可變域 (VL) 胺基酸序列，及該第二結合域包含 SEQ ID NO: 53 之 VH 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 62 之 VL 胺基酸序列。

【請求項87】

如請求項 69 至86 中任一項之雙特異性抗體，其中該第一結合域包含第一重鏈可變域及第一輕鏈可變域，其中該第一重鏈可變域是與第一重鏈恆定區連接，且該第一輕鏈可變域是與第一輕鏈恆定區連接；以及該第二

結合域包含第二重鏈可變域和第二輕鏈可變域，其中該第二重鏈可變域是與第二重鏈恆定區連接，且該第二輕鏈可變域是與第二輕鏈恆定區連接。

【請求項88】

如請求項 87 之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區包含杵 (knob) 突變，且該第二重鏈恆定區包含臼 (hole) 突變；或其中該第一重鏈恆定區包含臼 (hole) 突變，且該第二重鏈恆定區包含杵 (knob) 突變。

【請求項89】

如請求項 88 之雙特異性抗體，其中該抗體是 IgG1 抗體且其中該杵突變包含 T366W 取代。

【請求項90】

如請求項 88或 89 之雙特異性抗體，其中該抗體是 IgG1 抗體且其中該臼突變包含選自 T366S、L368A、及 Y407V 的至少一者、至少二者或三者突變。

【請求項91】

如請求項 90 之雙特異性抗體，其中該抗體是 IgG1 抗體且其中該臼突變包含 T366S、L368A、及 Y407V 取代。

【請求項92】

如請求項 87 至91 中任一項之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區及/或該第二重鏈恆定區包含 N297G 取代 (EU 編號)。

【請求項93】

如請求項 92 之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區及該第二重鏈恆定區各包含 N297G 取代 (EU 編號)。

【請求項94】

如請求項 87 至93 中任一項之雙特異性抗體，其中：

a) 該第一重鏈恆定區進一步包含 S183K 取代 (EU 編號) 及該第一輕鏈恆定區包含 V133E 取代 (EU 編號)，且該第二重鏈恆定區進一步包含 S183E 取代 (EU 編號) 及該第二輕鏈恆定區包含 V133K 取代 (EU 編號)；或

b) 該第一重鏈恆定區進一步包含 S183E 取代 (EU 編號) 及該第一輕鏈恆定區包含 V133K 取代 (EU 編號)，且該第二重鏈恆定區進一步包含 S183K 取代 (EU 編號) 及該第二輕鏈恆定區包含 V133E 取代 (EU 編號)。

【請求項95】

如請求項 87 至94 中任一項之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區及/或該第二重鏈恆定區進一步包含至少一個選自 M428L 及 N434S (EU 編號) 之取代。

【請求項96】

如請求項 95 之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區及該第二重鏈恆定區各進一步包含至少一個選自 M428L 及 N434S (EU 編號) 之取代。

【請求項97】

如請求項 96 之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區及該第二重鏈恆定區各進一步包含 M428L 及 N434S 取代 (EU 編號)。

【請求項98】

如請求項 87 至97 中任一項之雙特異性抗體，其中：

a) 該第一重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 96、184、98、186、117、188、119、及 190 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列；及該第二重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 97、185、99、187、118、189、120、及 191 之胺基酸序列，且

該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

b) 該第二重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 96、184、98、186、117、188、119、及 190 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列；及該第一重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 97、185、99、187、118、189、120、及 191 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列。

【請求項99】

如請求項 98 之雙特異性抗體，其中：

a) 該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 96 或 184 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 97 或 185 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

b) 該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 98 或 186 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 99 或 187 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

c) 該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 96 或 184 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 97 或 185 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

d) 該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 98 或 186 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 99 或 187 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

e) 該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 118 或 189 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 117 或 188 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

f) 該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 120 或 191 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 119 或 190 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

g) 該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 118 或 189 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 117 或 188 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

h) 該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 120 或 191 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 119 或 190 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列。

【請求項100】

一種雙特異性抗體，其包含第一結合域及第二結合域，其中該第一結合域與人 KLK7 結合且該第二結合域與人 KLK5 結合，其中該第一結合域包含 SEQ ID NO: 108 或 192 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 109 之輕鏈胺基酸序列，及該第二結合域包含 SEQ ID NO: 110 或 193 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 111 之輕鏈胺基酸序列。

【請求項101】

一種雙特異性抗體，其包含第一結合域及第二結合域，其中該第一結

合域與人 KLK7 結合且該第二結合域與人 KLK5 結合，其中該第一結合域包含 SEQ ID NO: 112 或 194 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 113 之輕鏈胺基酸序列，及該第二結合域包含 SEQ ID NO: 114 或 195 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 115 之輕鏈胺基酸序列。

【請求項102】

一種雙特異性抗體，其包含第一結合域及第二結合域，其中該第一結合域與人 KLK7 結合且該第二結合域與人 KLK5 結合，其中該第一結合域包含 SEQ ID NO: 108 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 109 之輕鏈胺基酸序列，及該第二結合域包含 SEQ ID NO: 110 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 111 之輕鏈胺基酸序列。

【請求項103】

一種雙特異性抗體，其包含第一結合域及第二結合域，其中該第一結合域與人 KLK7 結合且該第二結合域與人 KLK5 結合，其中該第一結合域包含 SEQ ID NO: 112 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 113 之輕鏈胺基酸序列，及該第二結合域包含 SEQ ID NO: 114 之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 115 之輕鏈胺基酸序列。

【請求項104】

一種雙特異性抗體，其包含第一結合域及第二結合域，其中該第一結合域與人 KLK7 結合且該第二結合域與人 KLK5 結合，其中該第二結合域包含

a) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 107、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 40 及 41 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID

NO: 43 或 44、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 46-49 之胺基酸序列；或

b) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含選自 SEQ ID NO: 39 及 107 之胺基酸序列、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 41、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含選自 SEQ ID NO: 43 及 44 之胺基酸序列、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 46-49 之胺基酸序列；或

c) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 39 或 107、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 40 及 41 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 44、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 46-49 之胺基酸序列；或

d) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含選自 SEQ ID NO: 39 及 107 之胺基酸序列、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 40 及 41 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含選自 SEQ ID NO: 43 及 44 之胺基酸序列、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 47-49 之胺基酸序列；或

e) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 70、及 (c)

CDR-H3，其包含選自 SEQ ID NO: 71 及 72 之胺基酸序列，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 75-78 之胺基酸序列；或

f) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 69 及 70 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 72，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 75-78 之胺基酸序列；或

g) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 69 及 70 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含選自 SEQ ID NO: 71 及 72 之胺基酸序列，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 76-78 之胺基酸序列。

【請求項105】

如請求項 104 之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含：重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 39、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 41、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 43、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 47。

【請求項106】

如請求項 104 之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含：重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 70、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 72，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 76。

【請求項107】

如請求項 104 至106 中任一項之雙特異性抗體，其中該第二結合域是人源化。

【請求項108】

如請求項 104 至107 中任一項之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 50、52、53、105、及 106 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

b) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 51 及 54-67 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 79 及 81-87 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

e) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 80 及 88-94 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【請求項109】

如請求項 104 至107 中任一項之雙特異性抗體，其中該第二結合域包

含選自下列之序列：

a) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 52、53、105、及 106 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

b) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 54-67 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 81-87 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

e) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 88-94 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【請求項110】

如請求項 104 至107 中任一項之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 50、52、53、105、及 106 之胺基酸序列；

b) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 51 及 54-67 之胺基酸序列；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 79 及 81-87 之胺基酸序列；

e) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 80 及 88-94 之胺基酸序列；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【請求項111】

如請求項 104 至107 中任一項之雙特異性抗體，其中該第二結合域包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 52、53、105、及 106 之胺基酸序列；

b) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 54-67 之胺基酸序列；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 81-87 之胺基酸序列；

e) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 88-94 之胺基酸序列；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【請求項112】

如請求項 104 至107 中任一項之雙特異性抗體，其中該第二半的胺基酸抗體包含 SEQ ID NO: 52 或 SEQ ID NO: 53 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 55 或 SEQ ID NO: 62 之 VL 胺基酸序列。

【請求項113】

如請求項 112 之雙特異性抗體，其中該第二半的胺基酸抗體包含 SEQ ID NO: 52 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 55 之 VL 胺基酸序列；或 SEQ ID NO: 53 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 62 之 VL 胺基酸序列。

【請求項114】

如請求項 104 至113 中任一項之雙特異性抗體，其中該第一結合域是人源化。

【請求項115】

如請求項 104 至114 中任一項之雙特異性抗體，其中該第一結合域包含第一重鏈可變域及第一輕鏈可變域，其中該第一重鏈可變域是與第一重鏈恆定區連接，且該第一輕鏈可變域是與第一輕鏈恆定區連接；以及該第

二結合域包含第二重鏈可變域和第二輕鏈可變域，其中該第二重鏈可變域是與第二重鏈恆定區連接，且該第二輕鏈可變域是與第二輕鏈恆定區連接。

【請求項116】

如請求項 115 之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區包含杵 (knob) 突變，且該第二重鏈恆定區包含臼 (hole) 突變；或其中該第一重鏈恆定區包含臼 (hole) 突變，且該第二重鏈恆定區包含杵 (knob) 突變。

【請求項117】

如請求項 116 之雙特異性抗體，其中該抗體是 IgG1 抗體且其中該杵突變包含 T366W 突變。

【請求項118】

如請求項 116或 117 之雙特異性抗體，其中該抗體是 IgG1 抗體且其中該臼突變包含選自 T366S、L368A、及 Y407V 的至少一者、至少二者或三者突變。

【請求項119】

如請求項 118 之雙特異性抗體，其中該抗體是 IgG1 抗體且其中該臼突變包含 T366S、L368A、及 Y407V 突變。

【請求項120】

如請求項 115 至119 中任一項之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區及/或該第二重鏈恆定區包含 N297G 取代 (EU 編號)。

【請求項121】

如請求項 120 之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區及該第二重鏈恆定區各包含 N297G 取代 (EU 編號)。

【請求項122】

如請求項 115 至121 中任一項之雙特異性抗體，其中：

a) 該第一重鏈恆定區進一步包含 S183K 取代 (EU 編號) 及該第一輕鏈恆定區包含 V133E 取代 (EU 編號)，且該第二重鏈恆定區進一步包含 S183E 取代 (EU 編號) 及該第二輕鏈恆定區包含 V133K 取代 (EU 編號)；或

b) 該第一重鏈恆定區進一步包含 S183E 取代 (EU 編號) 及該第一輕鏈恆定區包含 V133K 取代 (EU 編號)，且該第二重鏈恆定區進一步包含 S183K 取代 (EU 編號) 及該第二輕鏈恆定區包含 V133E 取代 (EU 編號)。

【請求項123】

如請求項 115 至122 中任一項之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區及/或該第二重鏈恆定區進一步包含至少一個選自 M428L 及 N434S (EU 編號) 之取代。

【請求項124】

如請求項 123 之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區及該第二重鏈恆定區各進一步包含至少一個選自 M428L 及 N434S (EU 編號) 之取代。

【請求項125】

如請求項 124 之雙特異性抗體，其中該第一重鏈恆定區及該第二重鏈恆定區各進一步包含 M428L 及 N434S 取代 (EU 編號)。

【請求項126】

如請求項 115 至125 中任一項之雙特異性抗體，其中：

a) 該第一重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 96、184、98、186、117、188、119、及 190 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列；及該第二重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 97、185、99、187、118、189、120、及 191 之胺基酸序列，且

該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

b) 該第二重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 96、184、98、186、117、188、119、及 190 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列；及該第一重鏈恆定區包含選自 SEQ ID NO: 97、185、99、187、118、189、120、及 191 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列。

【請求項127】

如請求項 126 之雙特異性抗體，其中：

a) 該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 96 或 184 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 97 或 185 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

b) 該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 98 或 186 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 99 或 187 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

c) 該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 96 或 184 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 97 或 185 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

d) 該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 98 或 186 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 99 或 187 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

e) 該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 118 或 189 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 117 或 188 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

f) 該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 120 或 191 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 119 或 190 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

g) 該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 118 或 189 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 117 或 188 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；或

h) 該第二重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 120 或 191 之胺基酸序列，且該第二輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列，及該第一重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 119 或 190 之胺基酸序列，且該第一輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列。

【請求項128】

如請求項 69 至127 中任一項之雙特異性抗體，其中該抗體與人 KLK5 結合的 K_D 小於 60 pM、小於 30 pM、或小於 20 pM、或小於 10 pM、或小於 5 pM，其藉由表面電漿共振來測量。

【請求項129】

如請求項 69 至128 中任一項之雙特異性抗體，其中該抗體抑制人 KLK5 蛋白酶活性的 IC50 小於 5 nM、或小於 3 nM、或小於 2 nM、或小於 1 nM。

【請求項130】

如請求項 69 至129 中任一項之抗體，其中該抗體與人 KLK5 結合的 K_D 小於 60 pM、小於 30 pM、小於 20 pM、小於 10 pM、或小於 5 pM，其藉由表面電漿共振來測量；且其中該抗體抑制人 KLK5 蛋白酶活性的 IC50 小於 5 nM、或小於 3 nM、或小於 2 nM、或小於 1 nM。

【請求項131】

如請求項 129或 130 之雙特異性抗體，其中抑制人 KLK5 蛋白酶活性是抑制人 KLK5 介導裂解受質 Boc-Val-Pro-Arg-AMC。

【請求項132】

如請求項 69 至131 中任一項之雙特異性抗體，其中該抗體與人 KLK7 結合的 K_D 小於 20 pM、或小於 15 pM、或小於 10 pM、小於 5 pM、或小於 3 pM、或小於 2 pM、或小於 1 pM，其藉由表面電漿共振來測量。

【請求項133】

如請求項 69 至132 中任一項之雙特異性抗體，其中該抗體抑制人 KLK7 蛋白酶活性的 IC50 小於 5 nM、或小於 3 nM、或小於 2 nM、或小於 1 nM。

【請求項134】

如請求項 69 至133 中任一項之雙特異性抗體，其中該抗體與人 KLK7 結合的 K_D 小於 20 pM、或小於 15 pM、或小於 10 pM、小於 5 pM、或小於 3 pM、或小於 2 pM、或小於 1 pM，其藉由表面電漿共振來測量；且其中該抗體抑制人 KLK7 蛋白酶活性的 IC50 小於 5 nM、或小於 3 nM、或小於 2 nM、或小於 1 nM。

【請求項135】

如請求項 133或 134 之雙特異性抗體，其中抑制人 KLK7 蛋白酶活

性是抑制人 KLK7 介導裂解包含胺基酸序列 RPKPVE-Nval-WRK (SEQ ID NO: 121) 的受質，其中 Nval 為正纈胺酸。

【請求項136】

如請求項 69 至135 中任一項之雙特異性抗體，其中該雙特異性抗體對於人 KLK5 的 K_D 及該抗體對於人 KLK7 的 K_D 是彼此的 3 倍以內、或 2.5 倍以內、或 2 倍以內、或 1.5 倍以內。

【請求項137】

一種經分離之核酸，其編碼如請求項 69 至136 中任一項之雙特異性抗體。

【請求項138】

一種經分離之核酸，其編碼如請求項 69 至136 中任一項之雙特異性抗體之第一結合域。

【請求項139】

一種經分離之核酸，其編碼如請求項 69 至136 中任一項之雙特異性抗體之第二結合域。

【請求項140】

一種經分離之宿主細胞，其包含如請求項 137 之經分離之核酸。

【請求項141】

一種經分離之宿主細胞，其包含如請求項 138 之經分離之核酸。

【請求項142】

一種經分離之宿主細胞，其包含如請求項 139 之經分離之核酸。

【請求項143】

一種經分離之宿主細胞，其表現如請求項 69 至136 中任一項之雙特異性抗體。

【請求項144】

一種經分離之宿主細胞，其表現如請求項 69 至136 中任一項之雙特異性抗體之第一結合域。

【請求項145】

一種經分離之宿主細胞，其表現如請求項 69 至136 中任一項之雙特異性抗體之第二結合域。

【請求項146】

一種生產與人 KLK5 及人 KLK7 結合之雙特異性抗體的方法，其包含在適合表現該抗體之條件下，培養如請求項 140 或143 之宿主細胞。

【請求項147】

如請求項 146 之方法，其進一步包含自該宿主細胞回收該抗體。

【請求項148】

一種生產與人 KLK5 及人 KLK7 結合之雙特異性抗體的方法，其包含 (i) 在適合表現該第一結合域之條件下，培養如請求項 141 或144 之宿主細胞；及 (ii) 在適合表現該第二結合域之條件下，培養如請求項 142 或145 之宿主細胞。

【請求項149】

如請求項 148 之方法，其進一步包含回收該第一結合域及該第二結合域並組裝該雙特異性抗體。

【請求項150】

一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至27 中任一項之抗體以及醫藥上可接受之載劑。

【請求項151】

如請求項 150 之醫藥組成物，其進一步包含另外治療劑。

【請求項152】

如請求項 151 之醫藥組成物，其中該另外治療劑是 KLK5 抑制劑。

【請求項153】

如請求項 152 之醫藥組成物，其中該 KLK5 抑制劑是抗 KLK5 抗體。

【請求項154】

如請求項 153 之醫藥組成物，其中該抗 KLK5 抗體包含：

a) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含選自 SEQ ID NO: 39 及 107 之胺基酸序列、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 40 及 41 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含選自 SEQ ID NO: 43 及 44 之胺基酸序列、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 46-49 之胺基酸序列；或

b) 重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 69 及 70 之胺基酸序列、及 (c) CDR-H3，其包含選自 SEQ ID NO: 71 及 72 之胺基酸序列，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 75-78 之胺基酸序列。

【請求項155】

如請求項 153或 154 之醫藥組成物，其中該抗 KLK5 抗體包含：重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 39、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 41、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 42，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-

L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 43、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 45、及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 47。

【請求項156】

如請求項 153或 154 之醫藥組成物，其中該抗 KLK5 抗體包含：重鏈可變域 (VH)，其包含 (a) CDR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68、(b) CDR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 70、及 (c) CDR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 72，以及輕鏈可變域 (VL)，其包含 (d) CDR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 73、(e) CDR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 74、及 (f) CDR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 76。

【請求項157】

如請求項 153 至156 中任一項之醫藥組成物，其中該抗 KLK5 抗體是單株抗體。

【請求項158】

如請求項 153 至157 中任一項之醫藥組成物，其中該抗 KLK5 抗體是人源化、或嵌合抗體。

【請求項159】

如請求項 153 至158 中任一項之醫藥組成物，其中該抗 KLK5 抗體是與人 KLK5 結合之抗體片段。

【請求項160】

如請求項 153 至159 中任一項之醫藥組成物，其中該抗 KLK5 抗體包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 50、52、53、105、及 106 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

b) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 51 及 54-67 之胺基酸序列具

有至少 95% 的序列同一性；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 79 及 81-87 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

e) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 80 及 88-94 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【請求項161】

如請求項 153 至159 中任一項之醫藥組成物，其中該抗 KLK5 抗體包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 52、53、105、及 106 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

b) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 54-67 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其與選自 SEQ ID NO: 81-87 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；

e) VL 序列，其與選自 SEQ ID NO: 88-94 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【請求項162】

如請求項 153 至159 中任一項之醫藥組成物，其中該抗 KLK5 抗體包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 50、52、53、105、及 106

之胺基酸序列；

b) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 51 及 54-67 之胺基酸序列；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 79 及 81-87 之胺基酸序列；

e) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 80 及 88-94 之胺基酸序列；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【請求項163】

如請求項 153 至159 中任一項之醫藥組成物，其中該抗 KLK5 抗體包含選自下列之序列：

a) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 52、53、105、及 106 之胺基酸序列；

b) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 54-67 之胺基酸序列；及

c) 如 (a) 中所定義之 VH 序列及如 (b) 中所定義之 VL 序列；

d) VH 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 81-87 之胺基酸序列；

e) VL 序列，其包含選自 SEQ ID NO: 88-94 之胺基酸序列；及

f) 如 (d) 中所定義之 VH 序列及如 (e) 中所定義之 VL 序列。

【請求項164】

如請求項 153 之醫藥組成物，其中該抗 KLK5 抗體是如請求項 34 至62中任一項之抗體。

【請求項165】

如請求項 153 之醫藥組成物，其中該抗 KLK5 抗體是如請求項 47 、48、 51、及52中任一項之抗體。

【請求項166】

一種醫藥組成物，其包含如請求項 34 至62 中任一項之抗體以及醫藥上可接受之載劑。

【請求項167】

如請求項 166 之醫藥組成物，其進一步包含另外治療劑。

【請求項168】

如請求項 167 之醫藥組成物，其中該另外治療劑是 KLK7 抑制劑。

【請求項169】

如請求項 168 之醫藥組成物，其中該 KLK7 抑制劑是抗 KLK7 抗體。

【請求項170】

如請求項 169 之醫藥組成物，其中該抗 KLK7 抗體是如請求項 1 至27中任一項之抗體。

【請求項171】

一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至27 中任一項之抗體及如請求項 34 至62 中任一項之抗體、以及醫藥上可接受之載劑。

【請求項172】

如請求項 150 至171 中任一項之醫藥組成物，其包含選自抗發炎劑及抗生素之另外治療劑。

【請求項173】

一種醫藥組成物，其包含如請求項 69 至136 中任一項之雙特異性抗體。

【請求項174】

如請求項 173 之醫藥組成物，其進一步包含另外治療劑。

【請求項175】

如請求項 174 之醫藥組成物，其中該另外治療劑是抗發炎劑。

【請求項176】

如請求項 150 至175 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物是用於局部投予。

【請求項177】

如請求項 150 至175 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物是用於皮下投藥。

【請求項178】

如請求項 1 至27 及 34 至62 中任一項之抗體、如請求項 69 至136 中任一項之雙特異性抗體、或如請求項 150 至177 中任一項之醫藥組成物，其用於作為藥物。

【請求項179】

如請求項 1 至27 及 34 至62 中任一項之抗體、如請求項 69 至136 中任一項之雙特異性抗體、或如請求項 150 至177 中任一項之醫藥組成物，其用於治療選自 Netherton 氏症候群、氣喘、異位性皮膚炎、乾癬、嗜酸性球食道炎、及紅斑痤瘡之疾病。

【請求項180】

如請求項 179 之抗體、雙特異性抗體、或醫藥組成物，其中該氣喘是選自異位性氣喘、過敏性氣喘、非過敏性氣喘、運動誘發的氣喘、阿司匹靈敏感性/加重的氣喘、輕度氣喘、中度至重度氣喘、未使用過皮質類固醇之氣喘、慢性氣喘、皮質類固醇抗藥性氣喘、皮質類固醇難治性氣喘、新診斷和未治療的氣喘、吸菸引起的氣喘、使用皮質類固醇未控制的氣喘、輔助T淋巴球第 2 型 (Th2)或高第 2 型(Th2-high)、或第 2 型驅動 (T2-driven) 的氣喘、嗜酸性球氣喘、高骨膜素氣喘 (periostin-high asthma)、

高嗜酸性球氣喘、低Th2 (Th2-low) 氣喘或非 Th2 驅動的氣喘、低骨膜素氣喘、及低嗜酸性球氣喘。

【請求項181】

如請求項 180 之抗體、雙特異性抗體、或醫藥組成物，其中該氣喘是低嗜酸性球氣喘。

【請求項182】

一種如請求項 1 至27 中任一項之抗體與如請求項 34 至62 中任一項之抗體之組合，其用於作為藥物。

【請求項183】

一種如請求項 1 至27 中任一項之抗體與如請求項 34 至62 中任一項之抗體之組合，其用於治療選自 Netherton 氏症候群、氣喘、異位性皮膚炎、乾癬、嗜酸性球食道炎、及紅斑痤瘡之疾病。

【請求項184】

如請求項 183 之組合，其中該氣喘是選自異位性氣喘、過敏性氣喘、非過敏性氣喘、運動誘發的氣喘、阿司匹靈敏感性/加重的氣喘、輕度氣喘、中度至重度氣喘、未使用過皮質類固醇之氣喘、慢性氣喘、皮質類固醇抗藥性氣喘、皮質類固醇難治性氣喘、新診斷和未治療的氣喘、吸菸引起的氣喘、使用皮質類固醇未控制的氣喘、輔助T淋巴球第 2 型 (Th2)或高第 2 型 (Th2-high)、或第 2 型驅動 (T2-driven) 的氣喘、嗜酸性球氣喘、高骨膜素氣喘、高嗜酸性球氣喘、低 Th2 (Th2-low) 氣喘或非 Th2 驅動的氣喘、低骨膜素氣喘、及低嗜酸性球氣喘。

【請求項185】

如請求項 184 之組合，其中該氣喘是低嗜酸性球氣喘。

【請求項186】

一種如請求項 1 至27 及 34 至62 中任一項之抗體、如請求項 69 至136 中任一項之雙特異性抗體、或如請求項 150 至177 中任一項之醫藥組成物之用途，其用於製造供治療選自 Netherton 氏症候群、氣喘、異位性皮膚炎、乾癬、嗜酸性球食道炎、及紅斑痤瘡之疾病的藥物。

【請求項187】

如請求項 186 之用途，其中該氣喘是選自異位性氣喘、過敏性氣喘、非過敏性氣喘、運動誘發的氣喘、阿司匹靈敏感性/加重的氣喘、輕度氣喘、中度至重度氣喘、未使用過皮質類固醇之氣喘、慢性氣喘、皮質類固醇抗藥性氣喘、皮質類固醇難治性氣喘、新診斷和未治療的氣喘、吸菸引起的氣喘、使用皮質類固醇未控制的氣喘、輔助T淋巴球第 2 型 (Th2)或高第 2 型 (Th2-high)、或第 2 型驅動 (T2-driven) 的氣喘、嗜酸性球氣喘、高骨膜素氣喘、高嗜酸性球氣喘、低Th2 (Th2-low) 氣喘或非 Th2 驅動的氣喘、低骨膜素氣喘、及低嗜酸性球氣喘。

【請求項188】

如請求項 187 之用途，其中該氣喘是低嗜酸性球氣喘。

【請求項189】

一種如請求項 1 至27 中任一項之抗體與如請求項 34 至62 中任一項之抗體之組合之用途，其用於製造供治療選自 Netherton 氏症候群、氣喘、異位性皮膚炎、乾癬、嗜酸性球食道炎、及紅斑痤瘡之疾病的藥物。

【請求項190】

如請求項 189 之用途，其中該氣喘是選自異位性氣喘、過敏性氣喘、非過敏性氣喘、運動誘發的氣喘、阿司匹靈敏感性/加重的氣喘、輕度氣喘、中度至重度氣喘、未使用過皮質類固醇之氣喘、慢性氣喘、皮質類固醇抗藥性氣喘、皮質類固醇難治性氣喘、新診斷和未治療的氣喘、吸菸引起的

氣喘、使用皮質類固醇未控制的氣喘、輔助T淋巴球第 2 型 (Th2)或高第 2 型 (Th2-high)、或第 2 型驅動 (T2-driven) 的氣喘、嗜酸性球氣喘、高骨膜素氣喘、高嗜酸性球氣喘、低Th2 (Th2-low) 氣喘或非 Th2 驅動的氣喘、低骨膜素氣喘、及低嗜酸性球氣喘。

【請求項191】

如請求項 190 之用途，其中該氣喘是低嗜酸性球氣喘。

【請求項192】

一種如請求項 1 至27 及 34 至62 中任一項之抗體、如請求項 69 至136 中任一項之雙特異性抗體、或如請求項 150 至177 中任一項之醫藥組成物之用途，其用於製造供減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原上皮屏障的藥物。

【請求項193】

一種如請求項 1 至27 中任一項之抗體與如請求項 34 至62 中任一項之抗體之組合之用途，其用於製造供減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原上皮屏障的藥物。

【請求項194】

一種治療患有選自 Netherton 氏症候群、氣喘、異位性皮膚炎、乾癬、嗜酸性球食道炎、及紅斑痤瘡之疾病的個體之方法，其包含投予該個體有效量之如請求項 1 至27及 34 至62 中任一項之抗體、如請求項 69 至136 中任一項之雙特異性抗體、或如請求項 150 至177 中任一項之醫藥組成物。

【請求項195】

一種治療患有選自 Netherton 氏症候群、氣喘、異位性皮膚炎、乾癬、嗜酸性球食道炎、及紅斑痤瘡之疾病的個體之方法，其包含投予該個體 a)

有效量之如請求項 1 至27 中任一項之抗體；及 b) 有效量之如請求項 34 至 62 中任一項之抗體。

【請求項196】

如請求項 195 之方法，其中該 (a) 之抗體及該 (b) 之抗體是同時投予。

【請求項197】

如請求項 195 之方法，其中該 (a) 之抗體及該 (b) 之抗體是依序投予。

【請求項198】

一種治療患有選自 Netherton 氏症候群、氣喘、異位性皮膚炎、乾癬、嗜酸性球食道炎、及紅斑痤瘡之疾病的個體之方法，其包含投予該個體有效量之如請求項 69 至136 中任一項之雙特異性抗體或有效量之如請求項 150 至177 中任一項之醫藥組成物。

【請求項199】

如請求項 194 至198 中任一項之方法，其中該氣喘是選自異位性氣喘、過敏性氣喘、非過敏性氣喘、運動誘發的氣喘、阿司匹靈敏感性/加重的氣喘、輕度氣喘、中度至重度氣喘、未使用過皮質類固醇之氣喘、慢性氣喘、皮質類固醇抗藥性氣喘、皮質類固醇難治性氣喘、新診斷和未治療的氣喘、吸菸引起的氣喘、使用皮質類固醇未控制的氣喘、輔助T淋巴球第 2 型 (Th2)或高第 2 型 (Th2-high)、或第 2 型驅動 (T2-driven) 的氣喘、嗜酸性球氣喘、高骨膜素氣喘、高嗜酸性球氣喘、低Th2 (Th2-low) 氣喘或非 Th2 驅動的氣喘、低骨膜素氣喘、及低嗜酸性球氣喘。

【請求項200】

如請求項 199 之方法，其中該氣喘是低嗜酸性球氣喘。

【請求項201】

如請求項 194 至198 中任一項之方法，其中該個體患有 Netherton 氏

症候群。

【請求項202】

如請求項 194 至198 中任一項之方法，其中該個體患有紅斑痤瘡。

【請求項203】

如請求項 194 至202 中任一項之方法，其進一步包含將另外治療劑投予該個體。

【請求項204】

如請求項 203 之方法，其中該另外治療劑是抗發炎劑。

【請求項205】

一種於個體中減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原上皮屏障之方法，其包含投予該個體有效量之如請求項 1 至27 及 34 至62 中任一項之抗體、如請求項 69 至136 中任一項之雙特異性抗體、或如請求項 150 至177 中任一項之醫藥組成物，以減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原上皮屏障。

【請求項206】

一種於個體中減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原上皮屏障之方法，其包含投予該個體 a) 有效量之如請求項 1 至27 中任一項之抗體；及 b) 有效量之如請求項 34 至62 中任一項之抗體，以減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原上皮屏障。

【請求項207】

如請求項 206 之方法，其中該 (a) 之抗體及該 (b) 之抗體是同時投予。

【請求項208】

如請求項 206 之方法，其中該 (a) 之抗體及該 (b) 之抗體是依序投予。

【請求項209】

一種於個體中減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原上皮屏障之方法，其包含投予該個體如請求項 69 至136 中任一項之雙特異性抗體、或有效量之如請求項 150 至177 中任一項之醫藥組成物，以減少上皮發炎、減少上皮通透性、減少經表皮水分散失量、減少皮膚浸潤、減少角化不全、及/或復原上皮屏障。

【請求項210】

如請求項 194 至209 中任一項之方法，其中該投予是皮下投藥。

【請求項211】

如請求項 194 至209 中任一項之方法，其中該投予是局部投予。

【請求項212】

如請求項 194 至209 中任一項之方法，其中該投予是靜脈內投予。

【請求項213】

一種結合人 KLK7 的經分離之抗體，其中當結合至人 KLK7 時導致人 KLK7 之構形改變，其中該構形改變別構性導致人 KLK7 之受質結合位點及/或活性位點的破壞。

【請求項214】

如請求項 213 之經分離之抗體，其是雙特異性抗體。

【請求項215】

如請求項 214 之經分離之抗體，其中該雙特異性抗體結合人 KLK7 及人 KLK5。

【請求項216】

如請求項 215 之經分離之抗體，其中當結合至人 KLK5 時導致人 KLK5 之構形改變，其中該構形改變別構性導致人 KLK5 之受質結合位點及/或活性位點的破壞。

【請求項217】

如請求項 213 至216 中任一項之經分離之抗體，其中該抗體結合 KLK7 (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸 R71-N82、K152-S158、及/或 Q211-K222 內的表位。

【請求項218】

如請求項 213 至217 中任一項之經分離之抗體，其中該抗體結合包含 KLK7 (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸 H72、P73、G74、S76、Q78、N82、N157、K211、及/或 T213 中之一者或多者的表位。

【請求項219】

一種包含第一結合域及第二結合域之雙特異性抗體，其中該第一結合域結合人 KLK7 並且該第二結合域結合人 KLK5，其中當結合至人 KLK7 時導致人 KLK7 之構形改變，其中該構形改變別構性導致人 KLK7 之受質結合位點及/或活性位點的破壞。

【請求項220】

如請求項 220 之雙特異性抗體，其中當結合至人 KLK5 時導致人 KLK5 之構形改變，其中該構形改變別構性導致人 KLK5 之受質結合位點及/或活性位點的破壞。

【請求項221】

一種包含第一結合域及第二結合域之雙特異性抗體，其中該第一結合域結合人 KLK7 並且該第二結合域結合人 KLK5，其中當結合至人 KLK5 時導致人 KLK5 之構形改變，其中該構形改變別構性導致人 KLK5 之受質

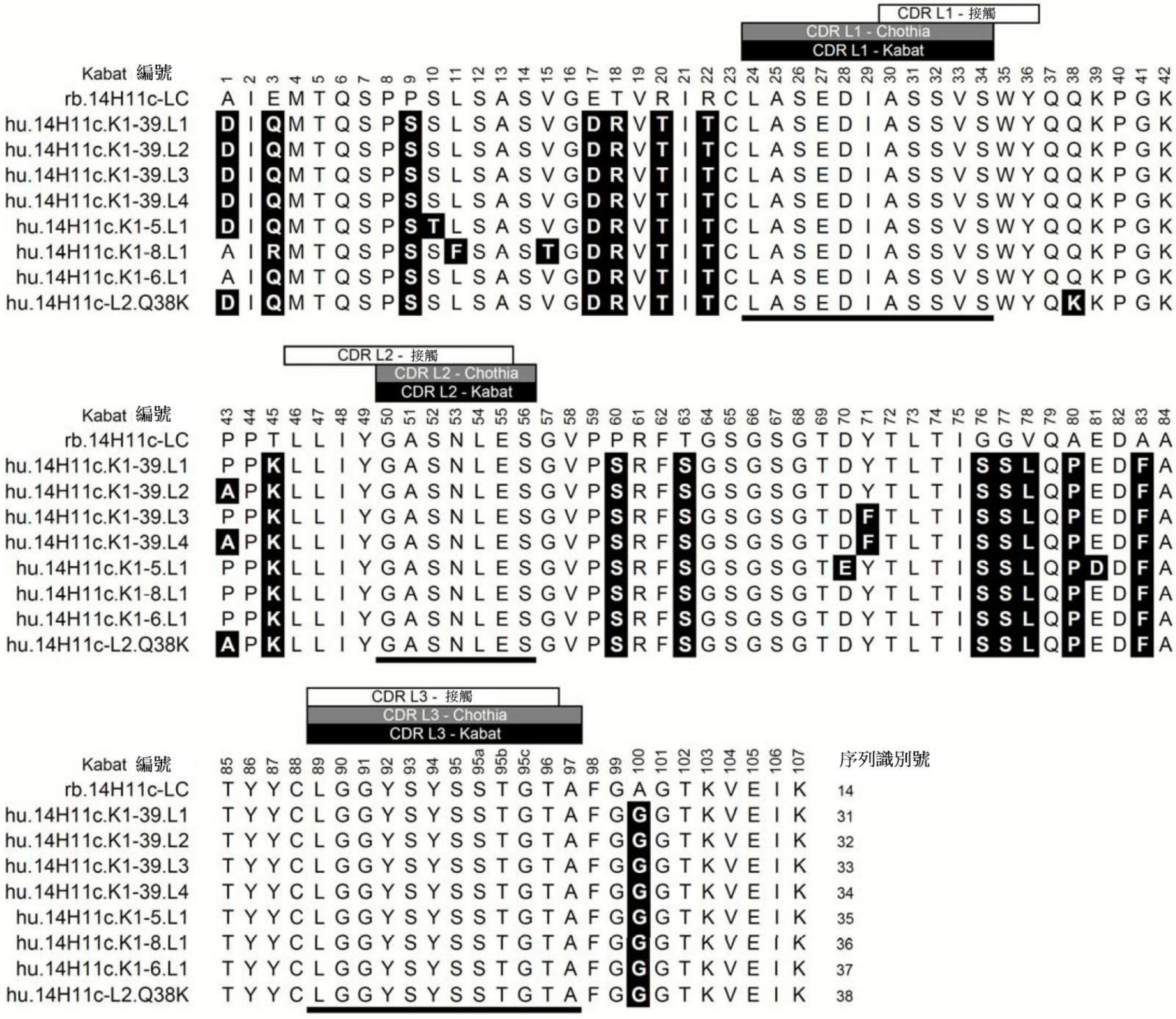
結合位點及/或活性位點的破壞。

【請求項222】

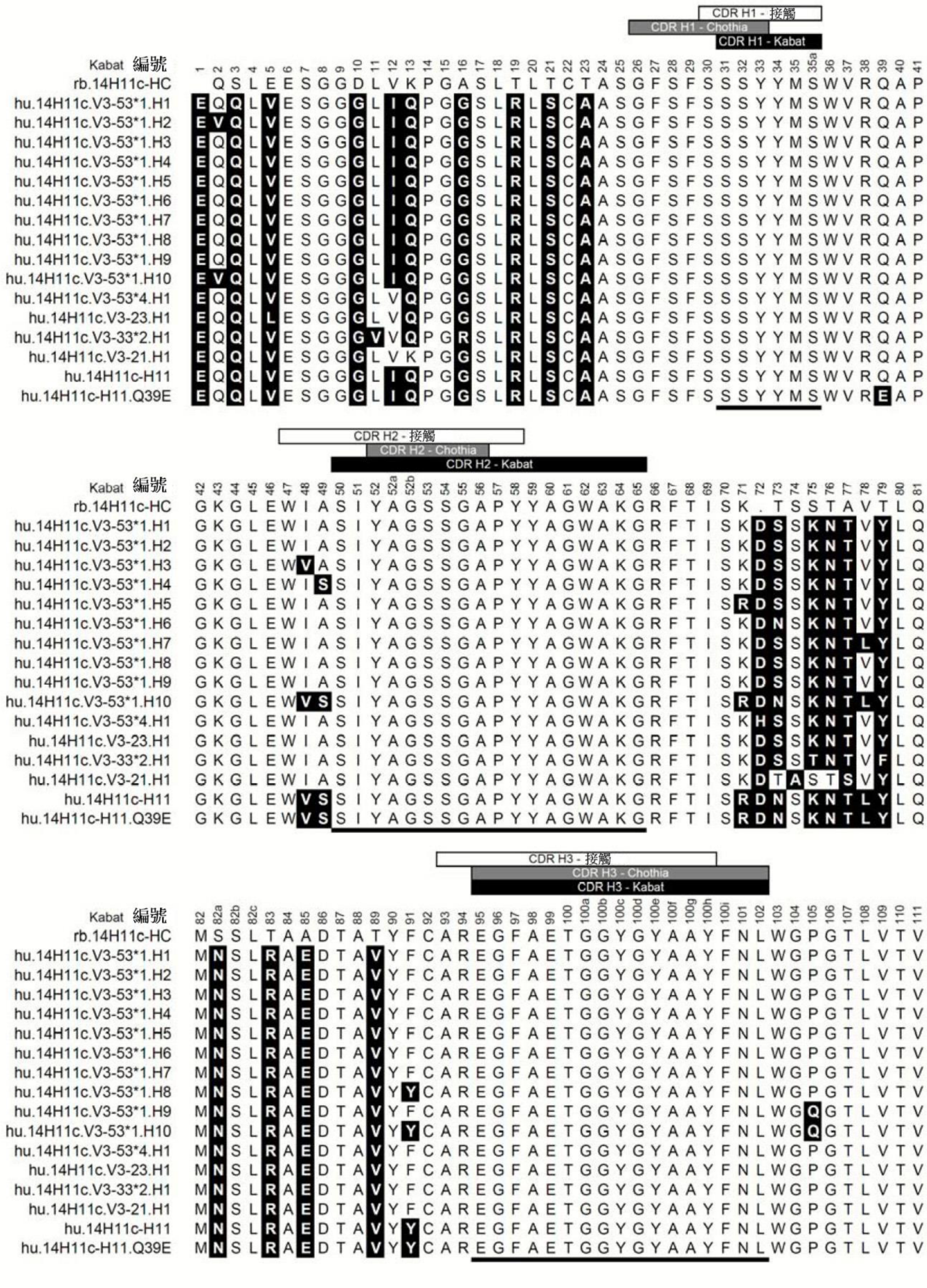
如請求項 219 至221 中任一項之雙特異性抗體，其中該抗體 結合 KLK7 (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸 R71-N82、K152-S158、及/或 Q211-K222 內的表位。

【請求項223】

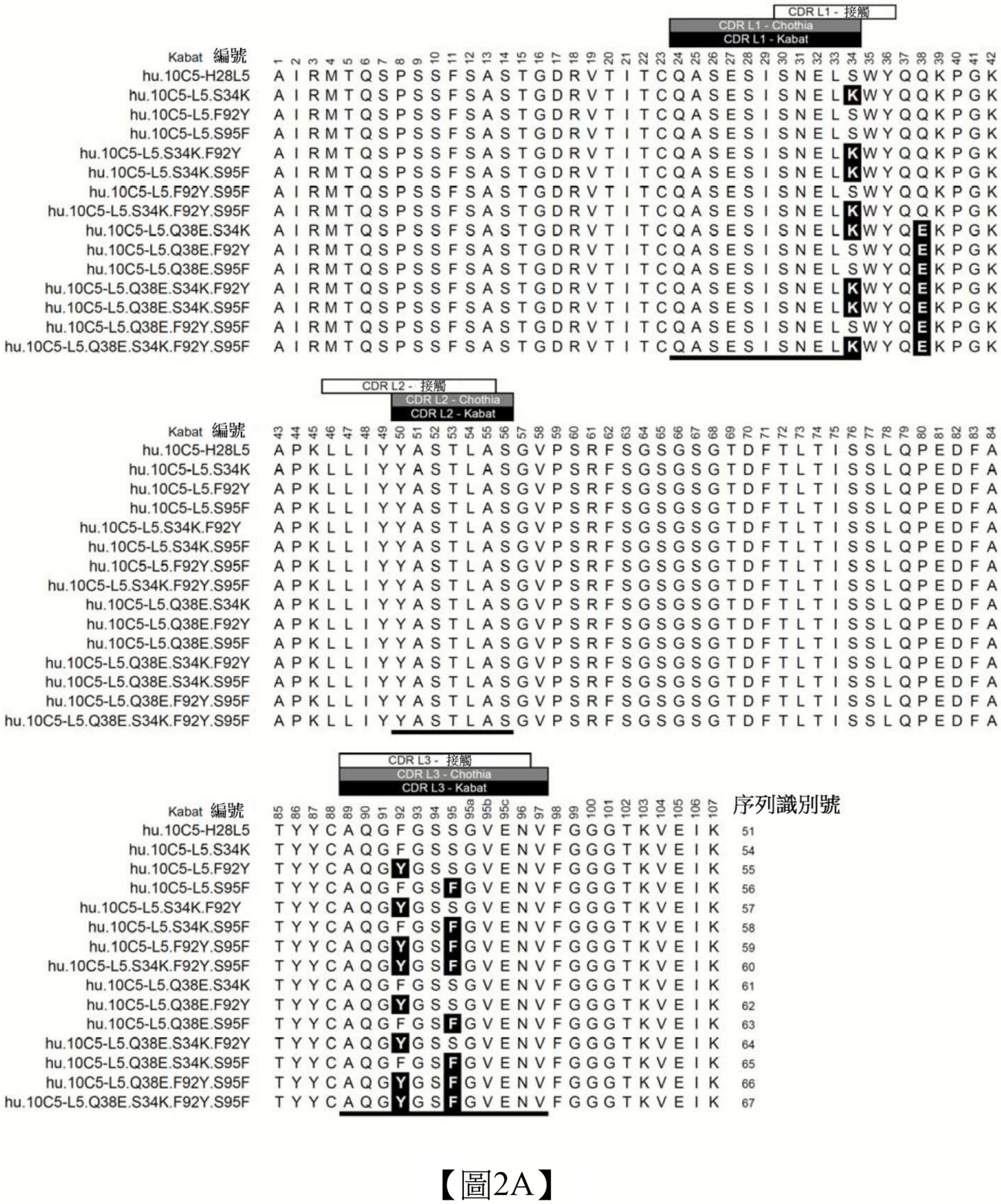
如請求項 219 至222 中任一項之雙特異性抗體，其中該抗體結合包含 KLK7 (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸 H72、P73、G74、S76、Q78、N82、N157、K211、及/或 T213 中之一者或多者的表位。


CDR L1 - 接觸
CDR L1 - Chothia
CDR L1 - Kabat
CDR L2 - 接觸
CDR L2 - Chothia
CDR L2 - Kabat
CDR L3 - 接觸
CDR L3 - Chothia
CDR L3 - Kabat
Kabat 編號
序列識別號
rb.14H11c-LC 14
hu.14H11c.K1-39.L1 31
hu.14H11c.K1-39.L2 32
hu.14H11c.K1-39.L3 33
hu.14H11c.K1-39.L4 34
hu.14H11c.K1-5.L1 35
hu.14H11c.K1-8.L1 36
hu.14H11c.K1-6.L1 37
hu.14H11c-L2.Q38K 38

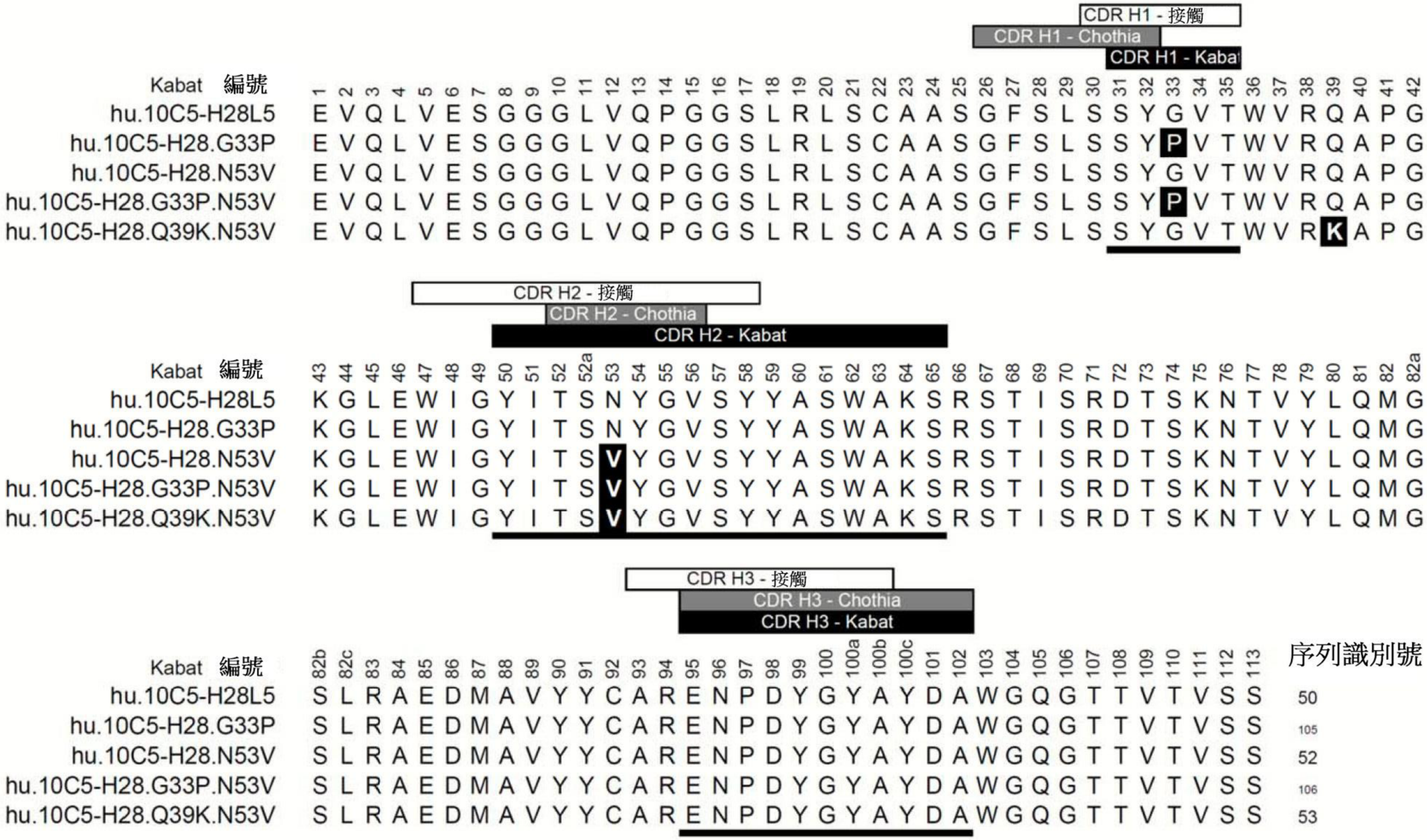
【圖1A】


CDR H1 - 接觸
CDR H1 - Chothia
CDR H1 - Kabat
Kabat 編號
rb.14H11c-HC
hu.14H11c.V3-53*1.H1
hu.14H11c.V3-53*1.H2
hu.14H11c.V3-53*1.H3
hu.14H11c.V3-53*1.H4
hu.14H11c.V3-53*1.H5
hu.14H11c.V3-53*1.H6
hu.14H11c.V3-53*1.H7
hu.14H11c.V3-53*1.H8
hu.14H11c.V3-53*1.H9
hu.14H11c.V3-53*1.H10
hu.14H11c.V3-53*4.H1
hu.14H11c.V3-23.H1
hu.14H11c.V3-33*2.H1
hu.14H11c.V3-21.H1
hu.14H11c-H11
hu.14H11c-H11.Q39E
CDR H2 - 接觸
CDR H2 - Chothia
CDR H2 - Kabat
CDR H3 - 接觸
CDR H3 - Chothia
CDR H3 - Kabat

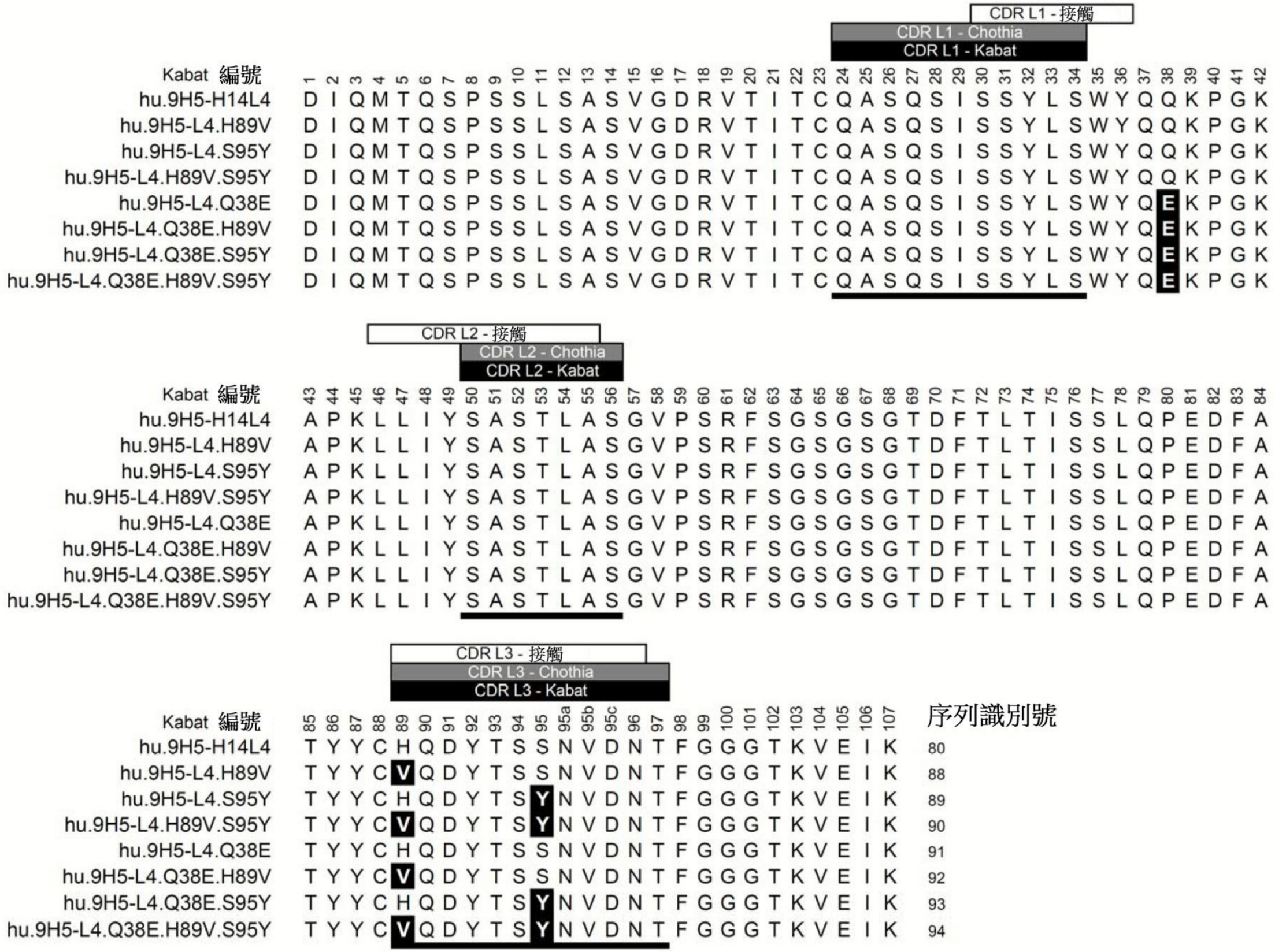
【圖1B】


CDR L1 - 接觸
CDR L1 - Chothia
CDR L1 - Kabat
Kabat 編號
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42
hu.10C5-H28L5 A I R M T Q S P S S F S A S T G D R V T I T C Q A S E S I S N E L S W Y Q Q K P G K
hu.10C5-L5.S34K A I R M T Q S P S S F S A S T G D R V T I T C Q A S E S I S N E L K W Y Q Q K P G K
hu.10C5-L5.F92Y A I R M T Q S P S S F S A S T G D R V T I T C Q A S E S I S N E L S W Y Q Q K P G K
hu.10C5-L5.S95F A I R M T Q S P S S F S A S T G D R V T I T C Q A S E S I S N E L S W Y Q Q K P G K
hu.10C5-L5.S34K.F92Y A I R M T Q S P S S F S A S T G D R V T I T C Q A S E S I S N E L K W Y Q Q K P G K
hu.10C5-L5.S34K.S95F A I R M T Q S P S S F S A S T G D R V T I T C Q A S E S I S N E L K W Y Q Q K P G K
hu.10C5-L5.F92Y.S95F A I R M T Q S P S S F S A S T G D R V T I T C Q A S E S I S N E L S W Y Q Q K P G K
hu.10C5-L5.S34K.F92Y.S95F A I R M T Q S P S S F S A S T G D R V T I T C Q A S E S I S N E L K W Y Q Q K P G K
hu.10C5-L5.Q38E.S34K A I R M T Q S P S S F S A S T G D R V T I T C Q A S E S I S N E L K W Y Q E K P G K
hu.10C5-L5.Q38E.F92Y A I R M T Q S P S S F S A S T G D R V T I T C Q A S E S I S N E L S W Y Q E K P G K
hu.10C5-L5.Q38E.S95F A I R M T Q S P S S F S A S T G D R V T I T C Q A S E S I S N E L S W Y Q E K P G K
hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y A I R M T Q S P S S F S A S T G D R V T I T C Q A S E S I S N E L K W Y Q E K P G K
hu.10C5-L5.Q38E.S34K.S95F A I R M T Q S P S S F S A S T G D R V T I T C Q A S E S I S N E L K W Y Q E K P G K
hu.10C5-L5.Q38E.F92Y.S95F A I R M T Q S P S S F S A S T G D R V T I T C Q A S E S I S N E L S W Y Q E K P G K
hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y.S95F A I R M T Q S P S S F S A S T G D R V T I T C Q A S E S I S N E L K W Y Q E K P G K
CDR L2 - 接觸
CDR L2 - Chothia
CDR L2 - Kabat
Kabat 編號
43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84
hu.10C5-H28L5 A P K L L I Y Y A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
hu.10C5-L5.S34K A P K L L I Y Y A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
hu.10C5-L5.F92Y A P K L L I Y Y A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
hu.10C5-L5.S95F A P K L L I Y Y A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
hu.10C5-L5.S34K.F92Y A P K L L I Y Y A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
hu.10C5-L5.S34K.S95F A P K L L I Y Y A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
hu.10C5-L5.F92Y.S95F A P K L L I Y Y A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
hu.10C5-L5.S34K.F92Y.S95F A P K L L I Y Y A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
hu.10C5-L5.Q38E.S34K A P K L L I Y Y A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
hu.10C5-L5.Q38E.F92Y A P K L L I Y Y A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
hu.10C5-L5.Q38E.S95F A P K L L I Y Y A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y A P K L L I Y Y A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
hu.10C5-L5.Q38E.S34K.S95F A P K L L I Y Y A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
hu.10C5-L5.Q38E.F92Y.S95F A P K L L I Y Y A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y.S95F A P K L L I Y Y A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
CDR L3 - 接觸
CDR L3 - Chothia
CDR L3 - Kabat
Kabat 編號
85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 95a 95b 95c 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107
序列識別號
hu.10C5-H28L5 T Y Y C A Q G F G S S G V E N V F G G G T K V E I K 51
hu.10C5-L5.S34K T Y Y C A Q G F G S S G V E N V F G G G T K V E I K 54
hu.10C5-L5.F92Y T Y Y C A Q G Y G S S G V E N V F G G G T K V E I K 55
hu.10C5-L5.S95F T Y Y C A Q G F G S F G V E N V F G G G T K V E I K 56
hu.10C5-L5.S34K.F92Y T Y Y C A Q G Y G S S G V E N V F G G G T K V E I K 57
hu.10C5-L5.S34K.S95F T Y Y C A Q G F G S F G V E N V F G G G T K V E I K 58
hu.10C5-L5.F92Y.S95F T Y Y C A Q G Y G S F G V E N V F G G G T K V E I K 59
hu.10C5-L5.S34K.F92Y.S95F T Y Y C A Q G Y G S F G V E N V F G G G T K V E I K 60
hu.10C5-L5.Q38E.S34K T Y Y C A Q G F G S S G V E N V F G G G T K V E I K 61
hu.10C5-L5.Q38E.F92Y T Y Y C A Q G Y G S S G V E N V F G G G T K V E I K 62
hu.10C5-L5.Q38E.S95F T Y Y C A Q G F G S F G V E N V F G G G T K V E I K 63
hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y T Y Y C A Q G Y G S S G V E N V F G G G T K V E I K 64
hu.10C5-L5.Q38E.S34K.S95F T Y Y C A Q G F G S F G V E N V F G G G T K V E I K 65
hu.10C5-L5.Q38E.F92Y.S95F T Y Y C A Q G Y G S F G V E N V F G G G T K V E I K 66
hu.10C5-L5.Q38E.S34K.F92Y.S95F T Y Y C A Q G Y G S F G V E N V F G G G T K V E I K 67

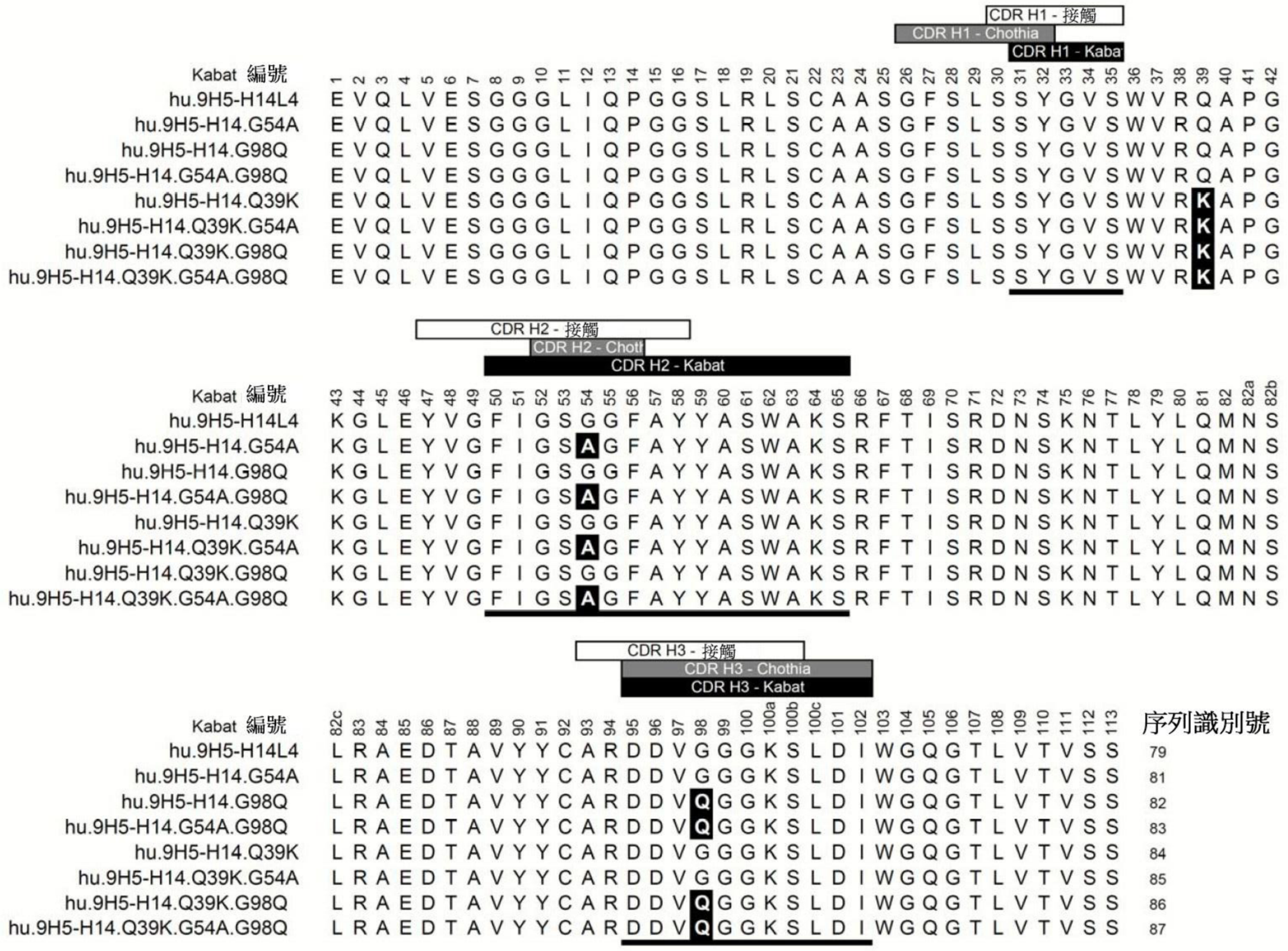
【圖2A】


CDR H1 - 接觸
CDR H1 - Chothia
CDR H1 - Kabat
Kabat 編號
hu.10C5-H28L5 E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F S L S S Y G V T W V R Q A P G
hu.10C5-H28.G33P E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F S L S S Y P V T W V R Q A P G
hu.10C5-H28.N53V E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F S L S S Y G V T W V R Q A P G
hu.10C5-H28.G33P.N53V E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F S L S S Y P V T W V R Q A P G
hu.10C5-H28.Q39K.N53V E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F S L S S Y G V T W V R K A P G
CDR H2 - 接觸
CDR H2 - Chothia
CDR H2 - Kabat
Kabat 編號
hu.10C5-H28L5 K G L E W I G Y I T S N Y G V S Y Y A S W A K S R S T I S R D T S K N T V Y L Q M G
hu.10C5-H28.G33P K G L E W I G Y I T S N Y G V S Y Y A S W A K S R S T I S R D T S K N T V Y L Q M G
hu.10C5-H28.N53V K G L E W I G Y I T S V Y G V S Y Y A S W A K S R S T I S R D T S K N T V Y L Q M G
hu.10C5-H28.G33P.N53V K G L E W I G Y I T S V Y G V S Y Y A S W A K S R S T I S R D T S K N T V Y L Q M G
hu.10C5-H28.Q39K.N53V K G L E W I G Y I T S V Y G V S Y Y A S W A K S R S T I S R D T S K N T V Y L Q M G
CDR H3 - 接觸
CDR H3 - Chothia
CDR H3 - Kabat
Kabat 編號
序列識別號
hu.10C5-H28L5 S L R A E D M A V Y Y C A R E N P D Y G Y A Y D A W G Q G T T V T V S S 50
hu.10C5-H28.G33P S L R A E D M A V Y Y C A R E N P D Y G Y A Y D A W G Q G T T V T V S S 105
hu.10C5-H28.N53V S L R A E D M A V Y Y C A R E N P D Y G Y A Y D A W G Q G T T V T V S S 52
hu.10C5-H28.G33P.N53V S L R A E D M A V Y Y C A R E N P D Y G Y A Y D A W G Q G T T V T V S S 106
hu.10C5-H28.Q39K.N53V S L R A E D M A V Y Y C A R E N P D Y G Y A Y D A W G Q G T T V T V S S 53

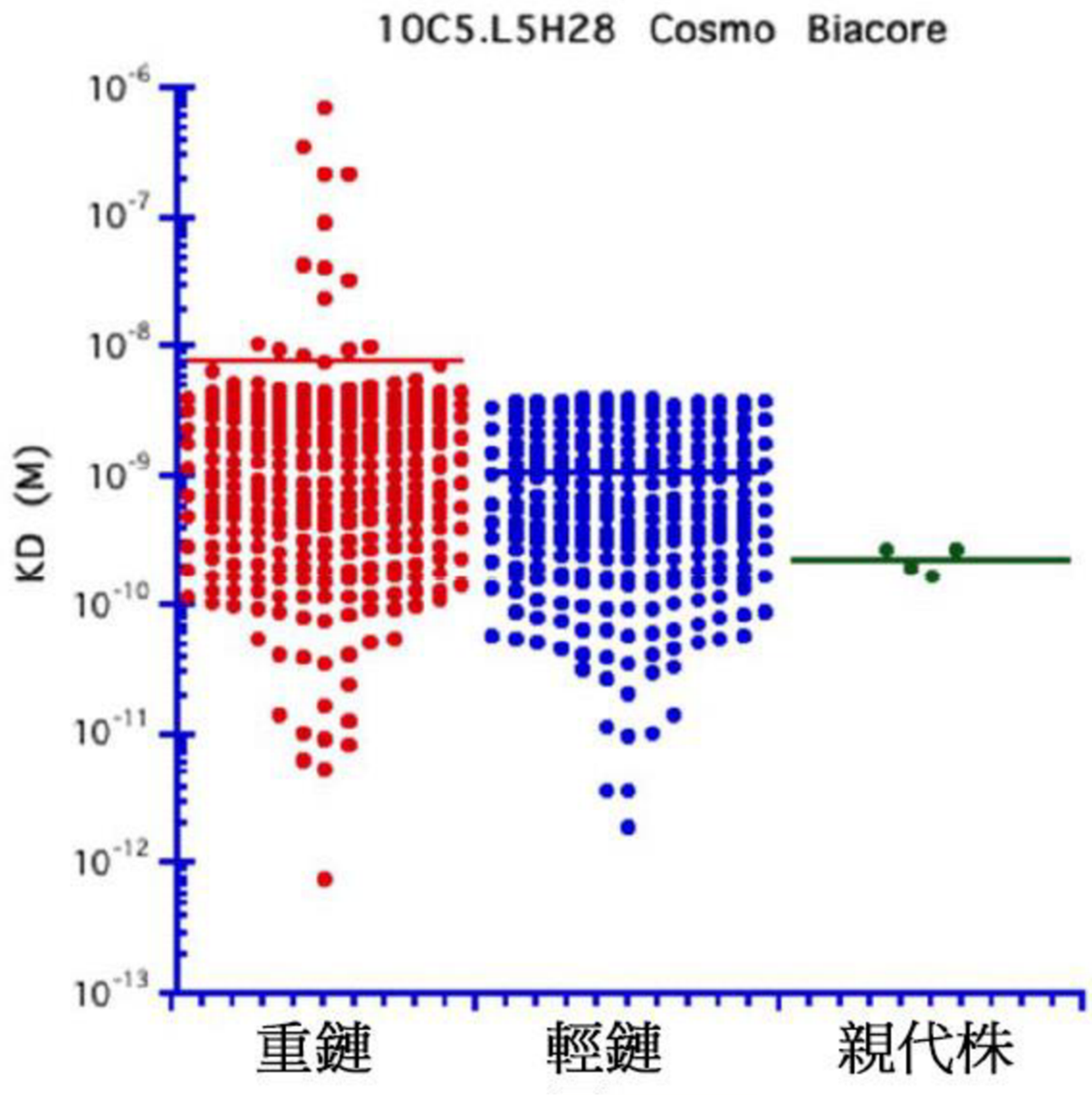
【圖2B】


CDR L1 - 接觸
CDR L1 - Chothia
CDR L1 - Kabat
Kabat 編號
hu.9H5-H14L4 D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C Q A S Q S I S S Y L S W Y Q Q K P G K
hu.9H5-L4.H89V D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C Q A S Q S I S S Y L S W Y Q Q K P G K
hu.9H5-L4.S95Y D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C Q A S Q S I S S Y L S W Y Q Q K P G K
hu.9H5-L4.H89V.S95Y D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C Q A S Q S I S S Y L S W Y Q Q K P G K
hu.9H5-L4.Q38E D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C Q A S Q S I S S Y L S W Y Q E K P G K
hu.9H5-L4.Q38E.H89V D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C Q A S Q S I S S Y L S W Y Q E K P G K
hu.9H5-L4.Q38E.S95Y D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C Q A S Q S I S S Y L S W Y Q E K P G K
hu.9H5-L4.Q38E.H89V.S95Y D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C Q A S Q S I S S Y L S W Y Q E K P G K
CDR L2 - 接觸
CDR L2 - Chothia
CDR L2 - Kabat
Kabat 編號
hu.9H5-H14L4 A P K L L I Y S A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
hu.9H5-L4.H89V A P K L L I Y S A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
hu.9H5-L4.S95Y A P K L L I Y S A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
hu.9H5-L4.H89V.S95Y A P K L L I Y S A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
hu.9H5-L4.Q38E A P K L L I Y S A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
hu.9H5-L4.Q38E.H89V A P K L L I Y S A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
hu.9H5-L4.Q38E.S95Y A P K L L I Y S A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
hu.9H5-L4.Q38E.H89V.S95Y A P K L L I Y S A S T L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A
CDR L3 - 接觸
CDR L3 - Chothia
CDR L3 - Kabat
Kabat 編號
序列識別號
hu.9H5-H14L4 T Y Y C H Q D Y T S S N V D N T F G G G T K V E I K 80
hu.9H5-L4.H89V T Y Y C V Q D Y T S S N V D N T F G G G T K V E I K 88
hu.9H5-L4.S95Y T Y Y C H Q D Y T S Y N V D N T F G G G T K V E I K 89
hu.9H5-L4.H89V.S95Y T Y Y C V Q D Y T S Y N V D N T F G G G T K V E I K 90
hu.9H5-L4.Q38E T Y Y C H Q D Y T S S N V D N T F G G G T K V E I K 91
hu.9H5-L4.Q38E.H89V T Y Y C V Q D Y T S S N V D N T F G G G T K V E I K 92
hu.9H5-L4.Q38E.S95Y T Y Y C H Q D Y T S Y N V D N T F G G G T K V E I K 93
hu.9H5-L4.Q38E.H89V.S95Y T Y Y C V Q D Y T S Y N V D N T F G G G T K V E I K 94

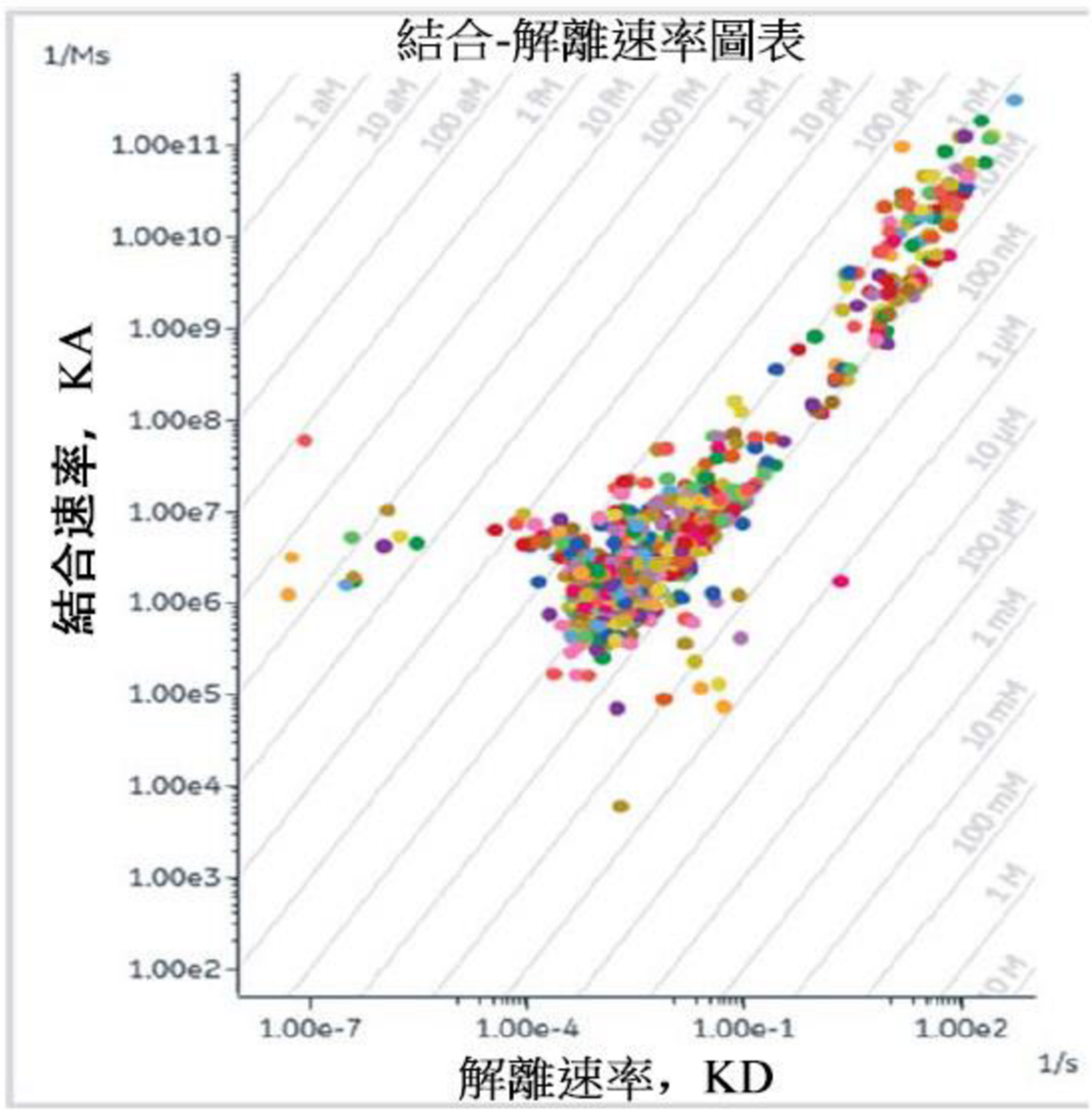
【圖3A】


CDR H1 - 接觸
CDR H1 - Chothia
CDR H1 - Kabat
Kabat 編號
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42
hu.9H5-H14L4 E V Q L V E S G G G L I Q P G G S L R L S C A A S G F S L S S Y G V S W V R Q A P G
hu.9H5-H14.G54A E V Q L V E S G G G L I Q P G G S L R L S C A A S G F S L S S Y G V S W V R Q A P G
hu.9H5-H14.G98Q E V Q L V E S G G G L I Q P G G S L R L S C A A S G F S L S S Y G V S W V R Q A P G
hu.9H5-H14.G54A.G98Q E V Q L V E S G G G L I Q P G G S L R L S C A A S G F S L S S Y G V S W V R Q A P G
hu.9H5-H14.Q39K E V Q L V E S G G G L I Q P G G S L R L S C A A S G F S L S S Y G V S W V R K A P G
hu.9H5-H14.Q39K.G54A E V Q L V E S G G G L I Q P G G S L R L S C A A S G F S L S S Y G V S W V R K A P G
hu.9H5-H14.Q39K.G98Q E V Q L V E S G G G L I Q P G G S L R L S C A A S G F S L S S Y G V S W V R K A P G
hu.9H5-H14.Q39K.G54A.G98Q E V Q L V E S G G G L I Q P G G S L R L S C A A S G F S L S S Y G V S W V R K A P G
CDR H2 - 接觸
CDR H2 - Chothi
CDR H2 - Kabat
Kabat 編號
43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 82a 82b
hu.9H5-H14L4 K G L E Y V G F I G S G G F A Y Y A S W A K S R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S
hu.9H5-H14.G54A K G L E Y V G F I G S A G F A Y Y A S W A K S R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S
hu.9H5-H14.G98Q K G L E Y V G F I G S G G F A Y Y A S W A K S R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S
hu.9H5-H14.G54A.G98Q K G L E Y V G F I G S A G F A Y Y A S W A K S R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S
hu.9H5-H14.Q39K K G L E Y V G F I G S G G F A Y Y A S W A K S R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S
hu.9H5-H14.Q39K.G54A K G L E Y V G F I G S A G F A Y Y A S W A K S R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S
hu.9H5-H14.Q39K.G98Q K G L E Y V G F I G S G G F A Y Y A S W A K S R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S
hu.9H5-H14.Q39K.G54A.G98Q K G L E Y V G F I G S A G F A Y Y A S W A K S R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S
CDR H3 - 接觸
CDR H3 - Chothia
CDR H3 - Kabat
Kabat 編號
82c 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 100a 100b 100c 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113
序列識別號
hu.9H5-H14L4 L R A E D T A V Y Y C A R D D V G G G K S L D I W G Q G T L V T V S S 79
hu.9H5-H14.G54A L R A E D T A V Y Y C A R D D V G G G K S L D I W G Q G T L V T V S S 81
hu.9H5-H14.G98Q L R A E D T A V Y Y C A R D D V Q G G K S L D I W G Q G T L V T V S S 82
hu.9H5-H14.G54A.G98Q L R A E D T A V Y Y C A R D D V Q G G K S L D I W G Q G T L V T V S S 83
hu.9H5-H14.Q39K L R A E D T A V Y Y C A R D D V G G G K S L D I W G Q G T L V T V S S 84
hu.9H5-H14.Q39K.G54A L R A E D T A V Y Y C A R D D V G G G K S L D I W G Q G T L V T V S S 85
hu.9H5-H14.Q39K.G98Q L R A E D T A V Y Y C A R D D V Q G G K S L D I W G Q G T L V T V S S 86
hu.9H5-H14.Q39K.G54A.G98Q L R A E D T A V Y Y C A R D D V Q G G K S L D I W G Q G T L V T V S S 87

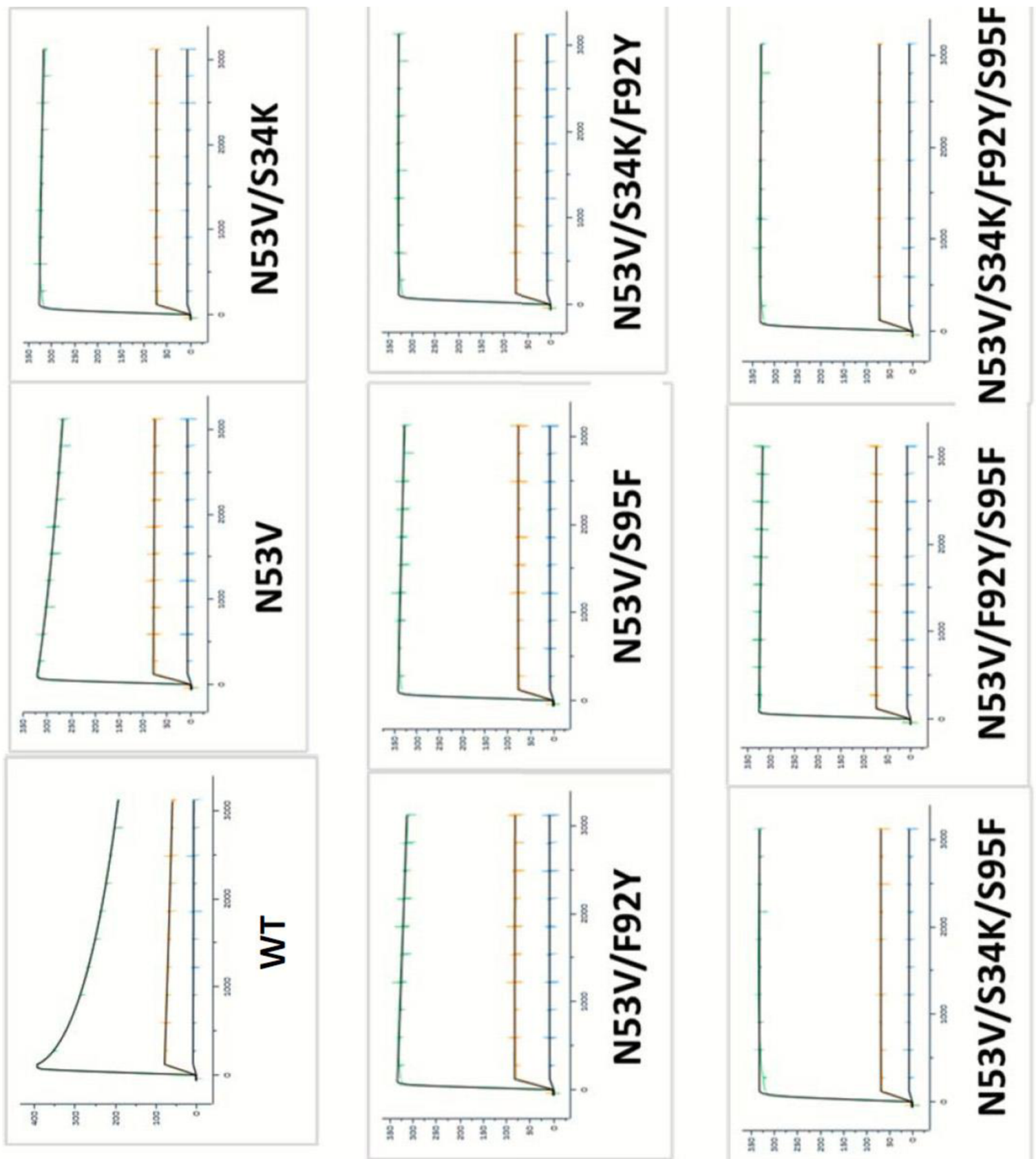
【圖3B】


10C5.L5H28 Cosmo Biacore
KD (M)
10-6
10-7
10-8
10-9
10-10
10-11
10-12
10-13
重鏈
輕鏈
親代株

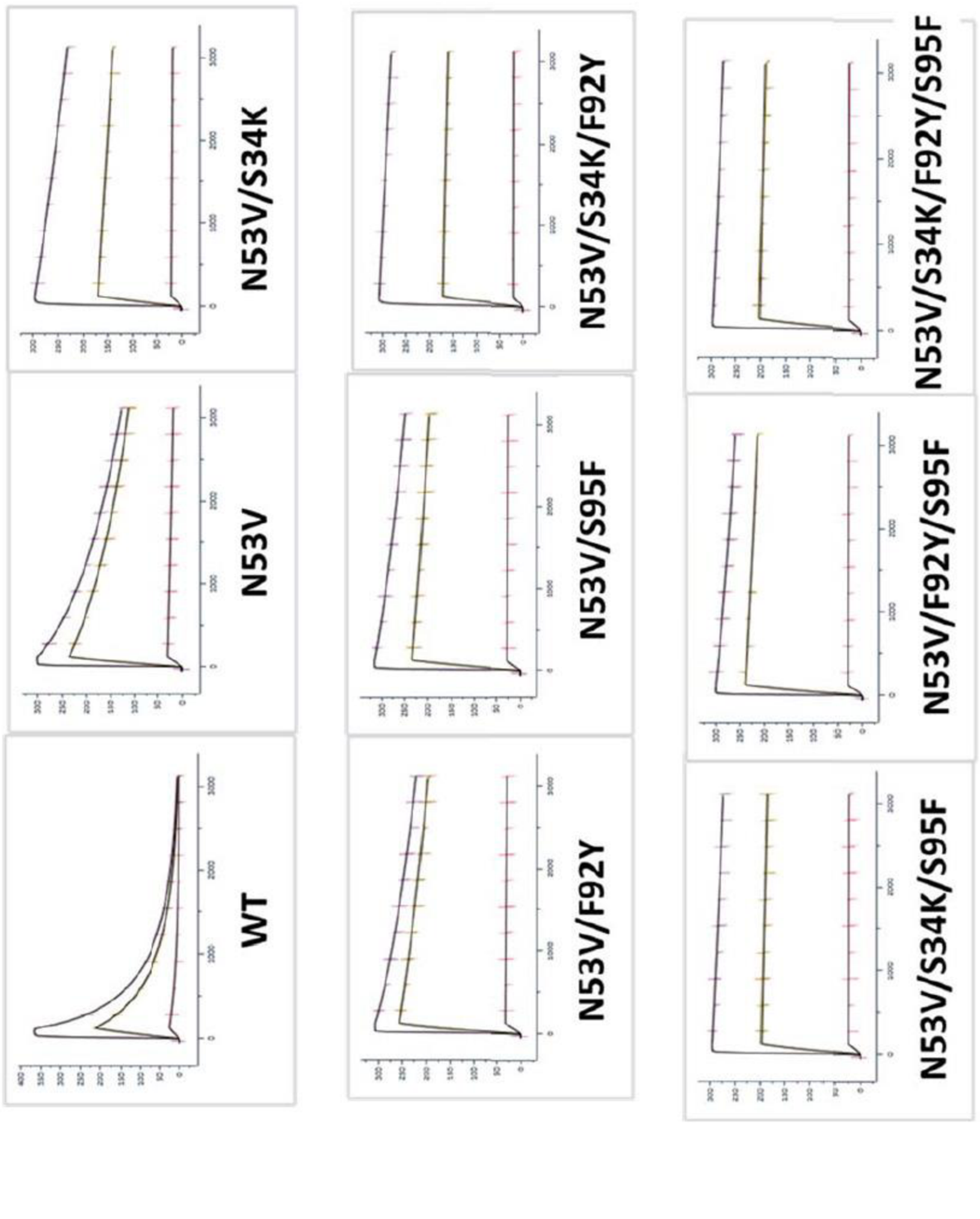
【圖4】


結合-解離速率圖表
1/Ms
結合速率，KA
1.00e11
1.00e10
1.00e9
1.00e8
1.00e7
1.00e6
1.00e5
1.00e4
1.00e3
1.00e2
1.00e-7
1.00e-4
1.00e-1
1.00e2
解離速率，KD
1/s
1 aM
10 aM
100 aM
1 fM
10 fM
100 fM
1 pM
10 pM
100 pM
1 nM
10 nM
100 nM
1 μM
10 μM
100 μM
1 mM
10 mM
100 mM
1 M

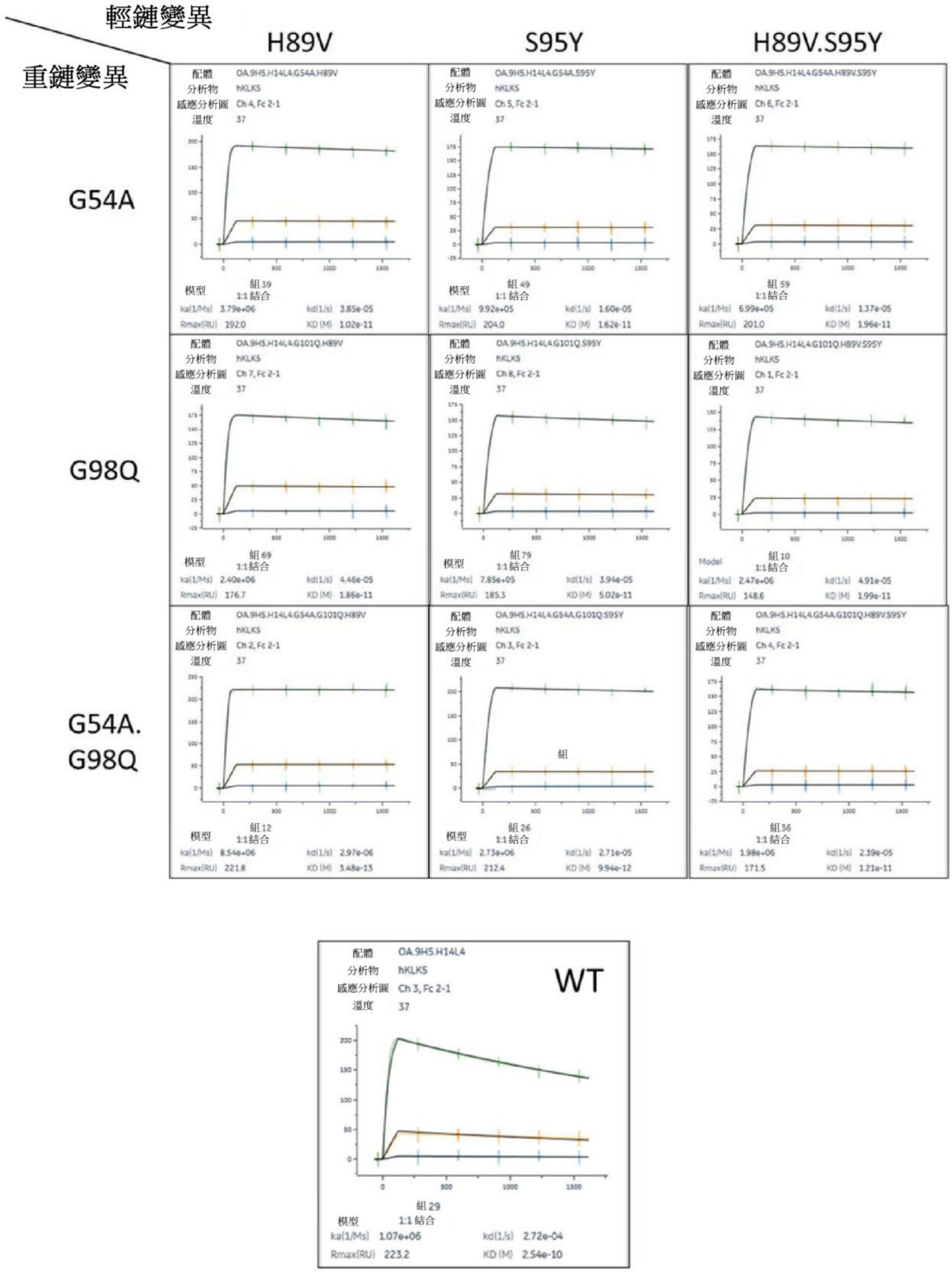
【圖5】


N53V/S34K
N53V
N53V/S34K/F92Y
N53V/S95F
N53V/F92Y/S95F
N53V/S34K/F92Y/S95F
WT
N53V/F92Y
N53V/S34K/S95F

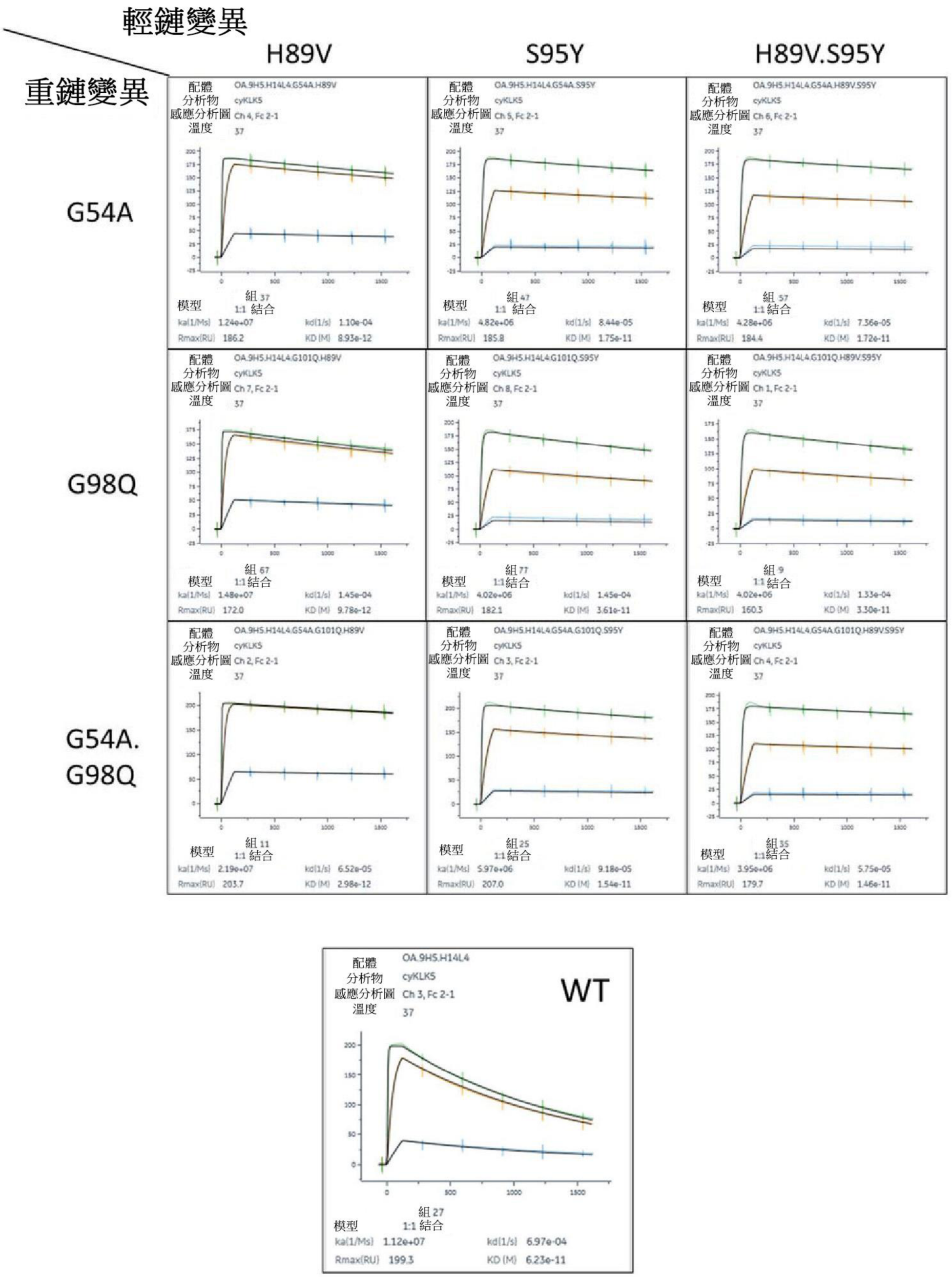
【圖6A】


N53V/S34K
N53V/S34K/F92Y
N53V/S34K/F92Y/S95F
N53V
N53V/S95F
N53V/F92Y/S95F
WT
N53V/F92Y
N53V/S34K/S95F

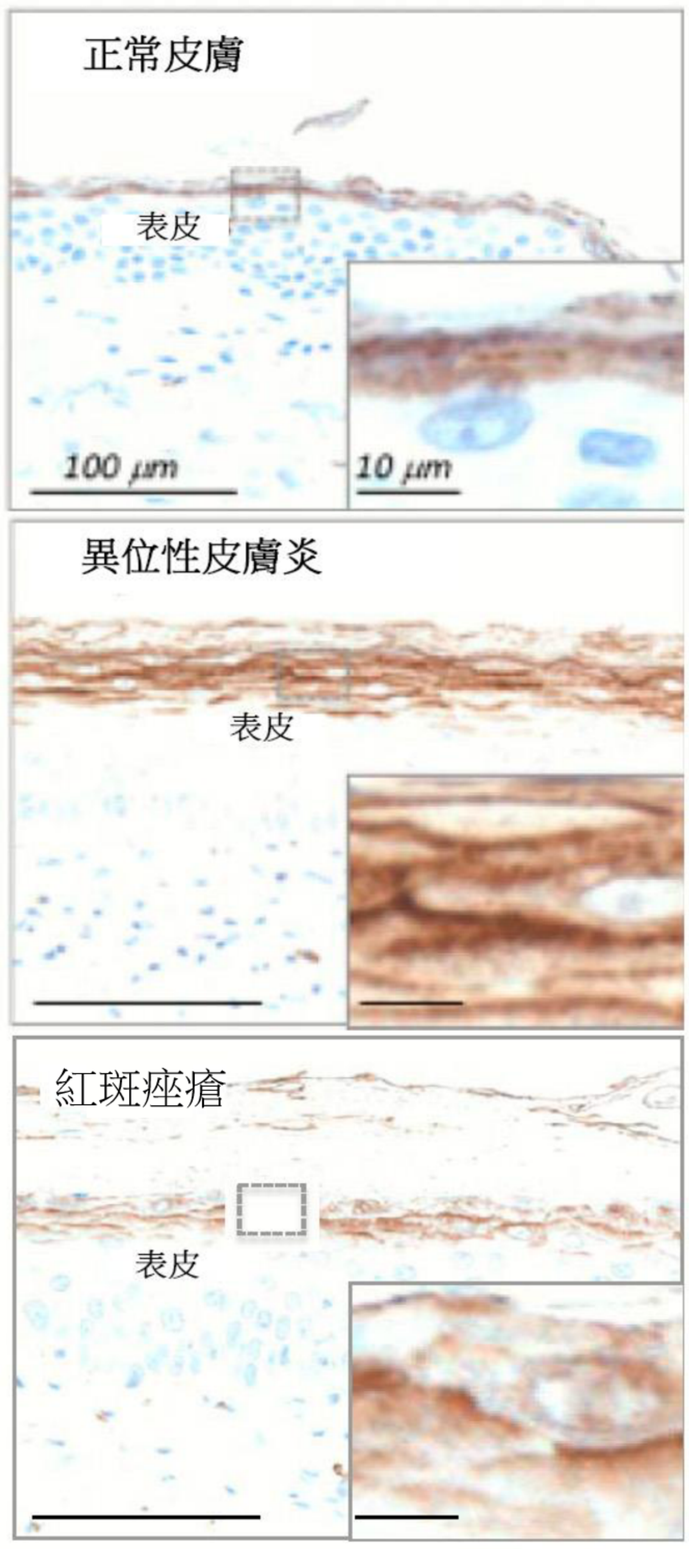
【圖6B】


輕鏈變異
重鏈變異
H89V
S95Y
H89V.S95Y
G54A
G98Q
G54A.
G98Q
配體 OA.9H5.H14L4.G54A.H89V
分析物 hKLK5
感應分析圖 Ch 4, Fc 2-1
溫度 37
模型 組 39 1:1 結合
ka(1/Ms) 3.79e+06 kd(1/s) 3.85e-05
Rmax(RU) 192.0 KD (M) 1.02e-11
配體 OA.9H5.H14L4.G54A.S95Y
分析物 hKLK5
感應分析圖 Ch 5, Fc 2-1
溫度 37
模型 組 49 1:1 結合
ka(1/Ms) 9.92e+05 kd(1/s) 1.60e-05
Rmax(RU) 204.0 KD (M) 1.62e-11
配體 OA.9H5.H14L4.G54A.H89V.S95Y
分析物 hKLK5
感應分析圖 Ch 6, Fc 2-1
溫度 37
組 59 1:1 結合
ka(1/Ms) 6.99e+05 kd(1/s) 1.37e-05
Rmax(RU) 201.0 KD (M) 1.96e-11
配體 OA.9H5.H14L4.G101Q.H89V
分析物 hKLK5
感應分析圖 Ch 7, Fc 2-1
溫度 37
模型 組 69 1:1 結合
ka(1/Ms) 2.40e+06 kd(1/s) 4.46e-05
Rmax(RU) 176.7 KD (M) 1.86e-11
配體 OA.9H5.H14L4.G101Q.S95Y
分析物 hKLK5
感應分析圖 Ch 8, Fc 2-1
溫度 37
模型 組 79 1:1 結合
ka(1/Ms) 7.85e+05 kd(1/s) 3.94e-05
Rmax(RU) 185.3 KD (M) 5.02e-11
配體 OA.9H5.H14L4.G101Q.H89V.S95Y
分析物 hKLK5
感應分析圖 Ch 1, Fc 2-1
溫度 37
Model 組 10 1:1 結合
ka(1/Ms) 2.47e+06 kd(1/s) 4.91e-05
Rmax(RU) 148.6 KD (M) 1.99e-11
配體 OA.9H5.H14L4.G54A.G101Q.H89V
分析物 hKLK5
感應分析圖 Ch 2, Fc 2-1
溫度 37
模型 組 12 1:1 結合
ka(1/Ms) 8.54e+06 kd(1/s) 2.97e-06
Rmax(RU) 221.8 KD (M) 3.48e-13
配體 OA.9H5.H14L4.G54A.G101Q.S95Y
分析物 hKLK5
感應分析圖 Ch 3, Fc 2-1
溫度 37
組
模型 組 26 1:1 結合
ka(1/Ms) 2.73e+06 kd(1/s) 2.71e-05
Rmax(RU) 212.4 KD (M) 9.94e-12
配體 OA.9H5.H14L4.G54A.G101Q.H89V.S95Y
分析物 hKLK5
感應分析圖 Ch 4, Fc 2-1
溫度 37
組 36 1:1 結合
ka(1/Ms) 1.98e+06 kd(1/s) 2.39e-05
Rmax(RU) 171.5 KD (M) 1.21e-11
配體 OA.9H5.H14L4
分析物 hKLK5
感應分析圖 Ch 3, Fc 2-1
溫度 37
WT
組 29
模型 1:1 結合
ka(1/Ms) 1.07e+06 kd(1/s) 2.72e-04
Rmax(RU) 223.2 KD (M) 2.54e-10

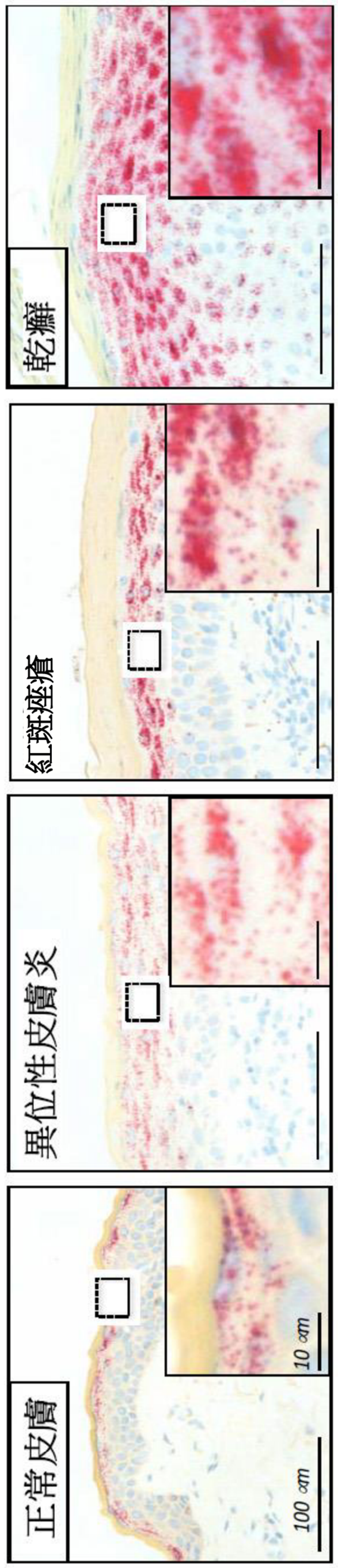
【圖7A】


輕鏈變異
重鏈變異
H89V
S95Y
H89V.S95Y
G54A
G98Q
G54A.
G98Q
WT
配體 OA.9H5.H14L4.G54A.H89V
分析物 cyKLK5
感應分析圖 Ch 4, Fc 2-1
溫度 37
組 37
模型 1:1 結合
ka(1/Ms) 1.24e+07
kd(1/s) 1.10e-04
Rmax(RU) 186.2
KD (M) 8.93e-12
配體 OA.9H5.H14L4.G54A.S95Y
分析物 cyKLK5
感應分析圖 Ch 5, Fc 2-1
溫度 37
組 47
模型 1:1 結合
ka(1/Ms) 4.82e+06
kd(1/s) 8.44e-05
Rmax(RU) 185.8
KD (M) 1.75e-11
配體 OA.9H5.H14L4.G54A.H89V.S95Y
分析物 cyKLK5
感應分析圖 Ch 6, Fc 2-1
溫度 37
組 57
模型 1:1 結合
ka(1/Ms) 4.28e+06
kd(1/s) 7.36e-05
Rmax(RU) 184.4
KD (M) 1.72e-11
配體 OA.9H5.H14L4.G101Q.H89V
分析物 cyKLK5
感應分析圖 Ch 7, Fc 2-1
溫度 37
組 67
模型 1:1 結合
ka(1/Ms) 1.48e+07
kd(1/s) 1.45e-04
Rmax(RU) 172.0
KD (M) 9.78e-12
配體 OA.9H5.H14L4.G101Q.S95Y
分析物 cyKLK5
感應分析圖 Ch 8, Fc 2-1
溫度 37
組 77
模型 1:1 結合
ka(1/Ms) 4.02e+06
kd(1/s) 1.45e-04
Rmax(RU) 182.1
KD (M) 3.61e-11
配體 OA.9H5.H14L4.G101Q.H89V.S95Y
分析物 cyKLK5
感應分析圖 Ch 1, Fc 2-1
溫度 37
組 9
模型 1:1 結合
ka(1/Ms) 4.02e+06
kd(1/s) 1.33e-04
Rmax(RU) 160.3
KD (M) 3.30e-11
配體 OA.9H5.H14L4.G54A.G101Q.H89V
分析物 cyKLK5
感應分析圖 Ch 2, Fc 2-1
溫度 37
組 11
模型 1:1 結合
ka(1/Ms) 2.19e+07
kd(1/s) 6.52e-05
Rmax(RU) 203.7
KD (M) 2.98e-12
配體 OA.9H5.H14L4.G54A.G101Q.S95Y
分析物 cyKLK5
感應分析圖 Ch 3, Fc 2-1
溫度 37
組 25
模型 1:1 結合
ka(1/Ms) 5.97e+06
kd(1/s) 9.18e-05
Rmax(RU) 207.0
KD (M) 1.54e-11
配體 OA.9H5.H14L4.G54A.G101Q.H89V.S95Y
分析物 cyKLK5
感應分析圖 Ch 4, Fc 2-1
溫度 37
組 35
模型 1:1 結合
ka(1/Ms) 3.95e+06
kd(1/s) 5.75e-05
Rmax(RU) 179.7
KD (M) 1.46e-11
配體 OA.9H5.H14L4
分析物 cyKLK5
感應分析圖 Ch 3, Fc 2-1
溫度 37
組 27
模型 1:1 結合
ka(1/Ms) 1.12e+07
kd(1/s) 6.97e-04
Rmax(RU) 199.3
KD (M) 6.23e-11

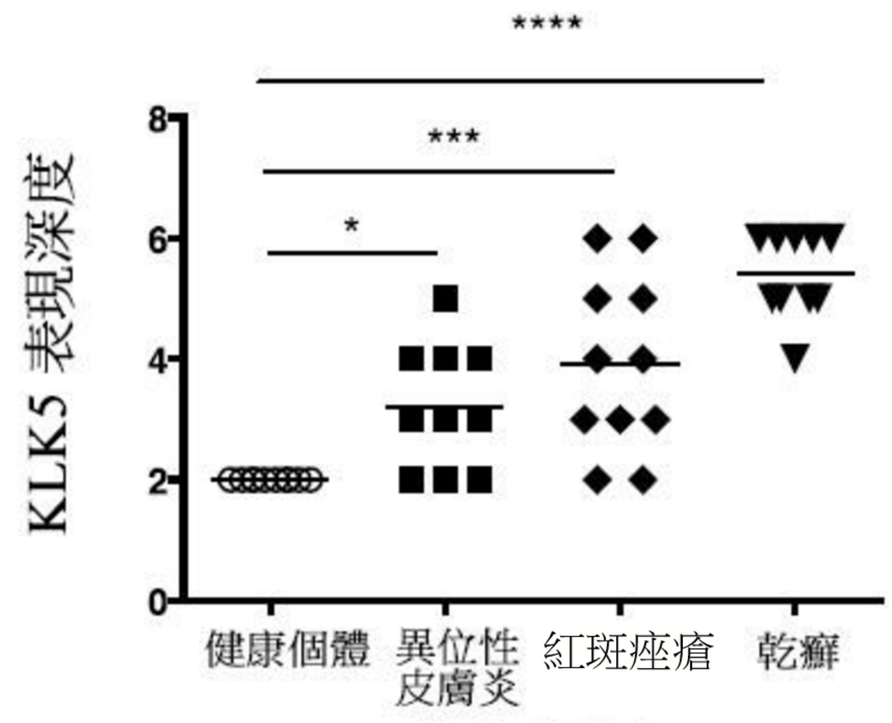
【圖7B】



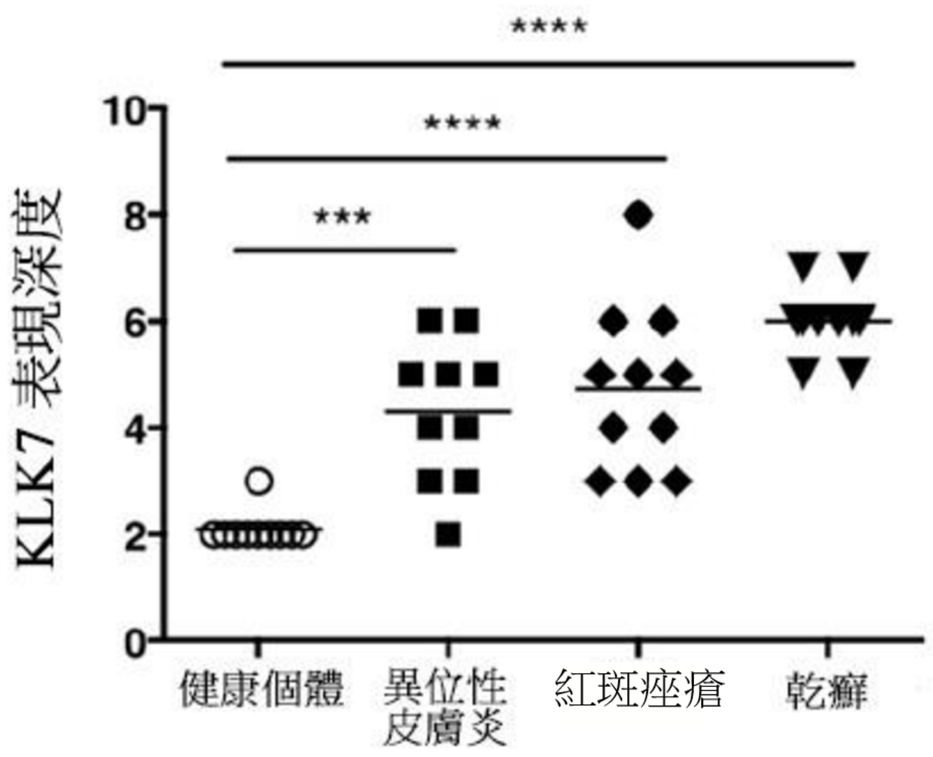
【圖8】



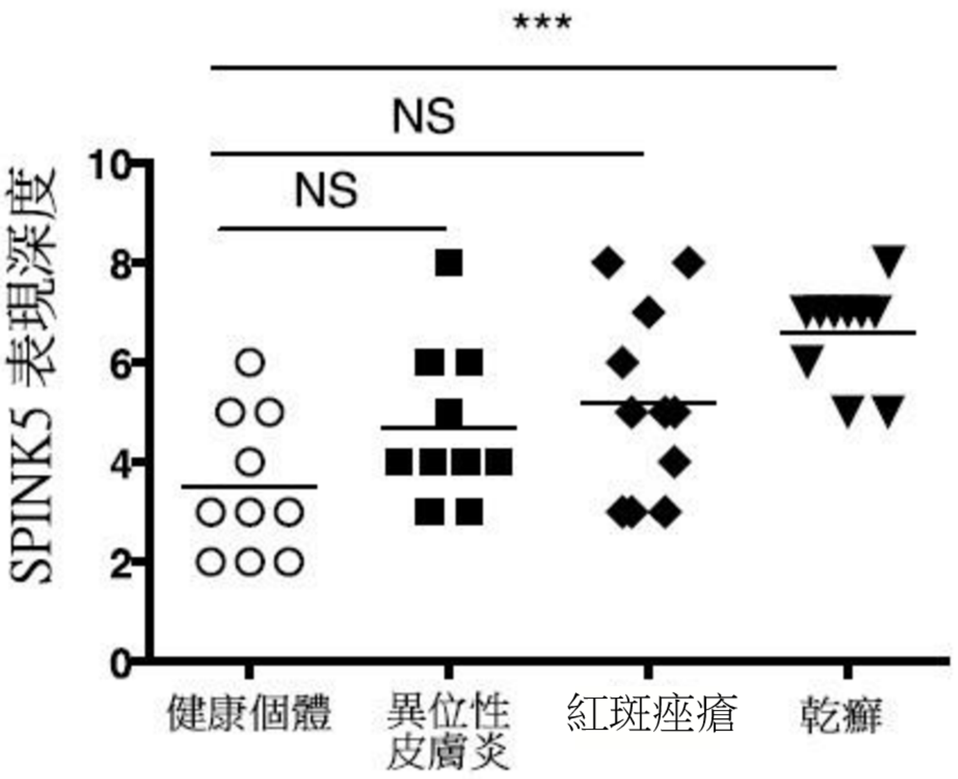
【圖9】



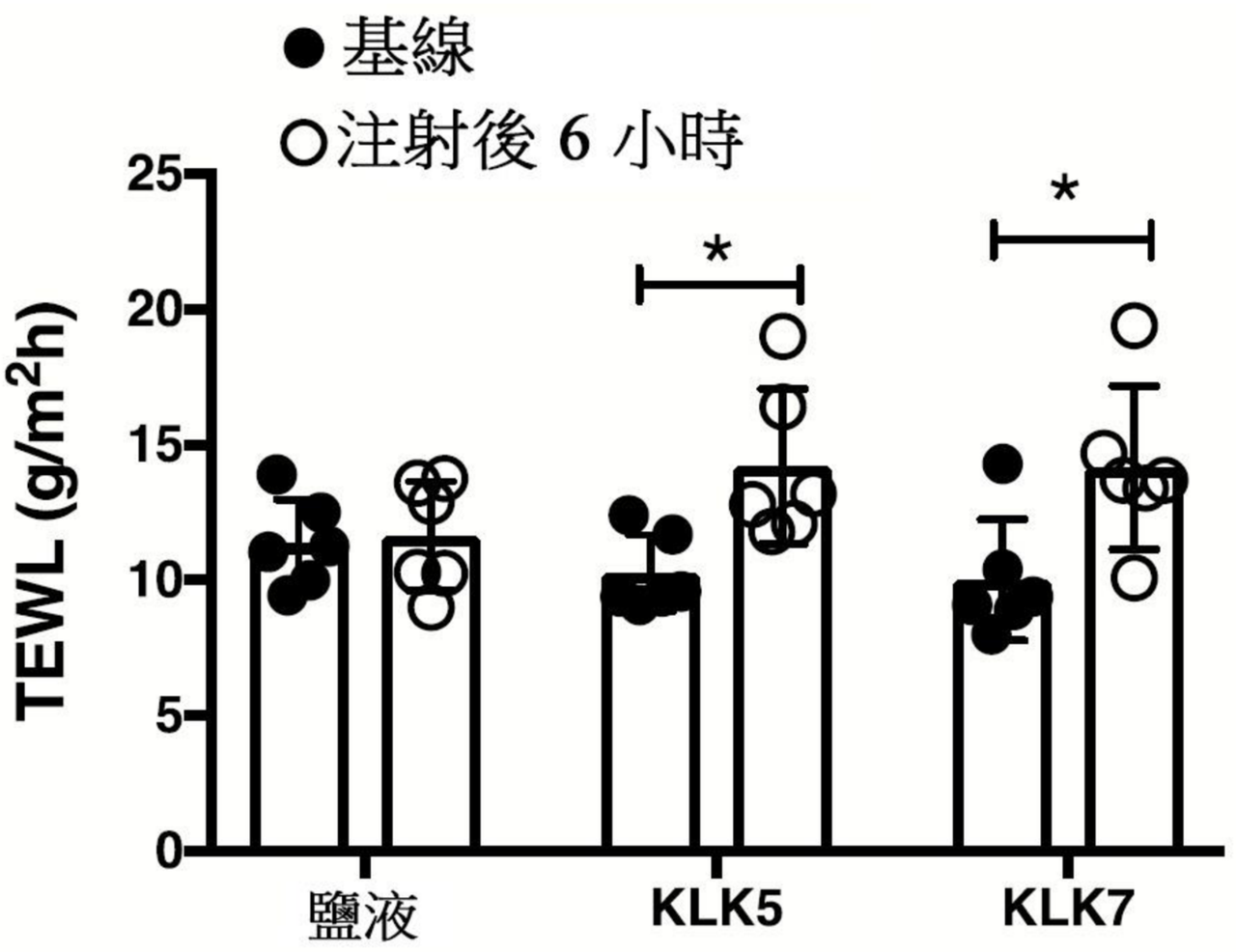
【圖10A】



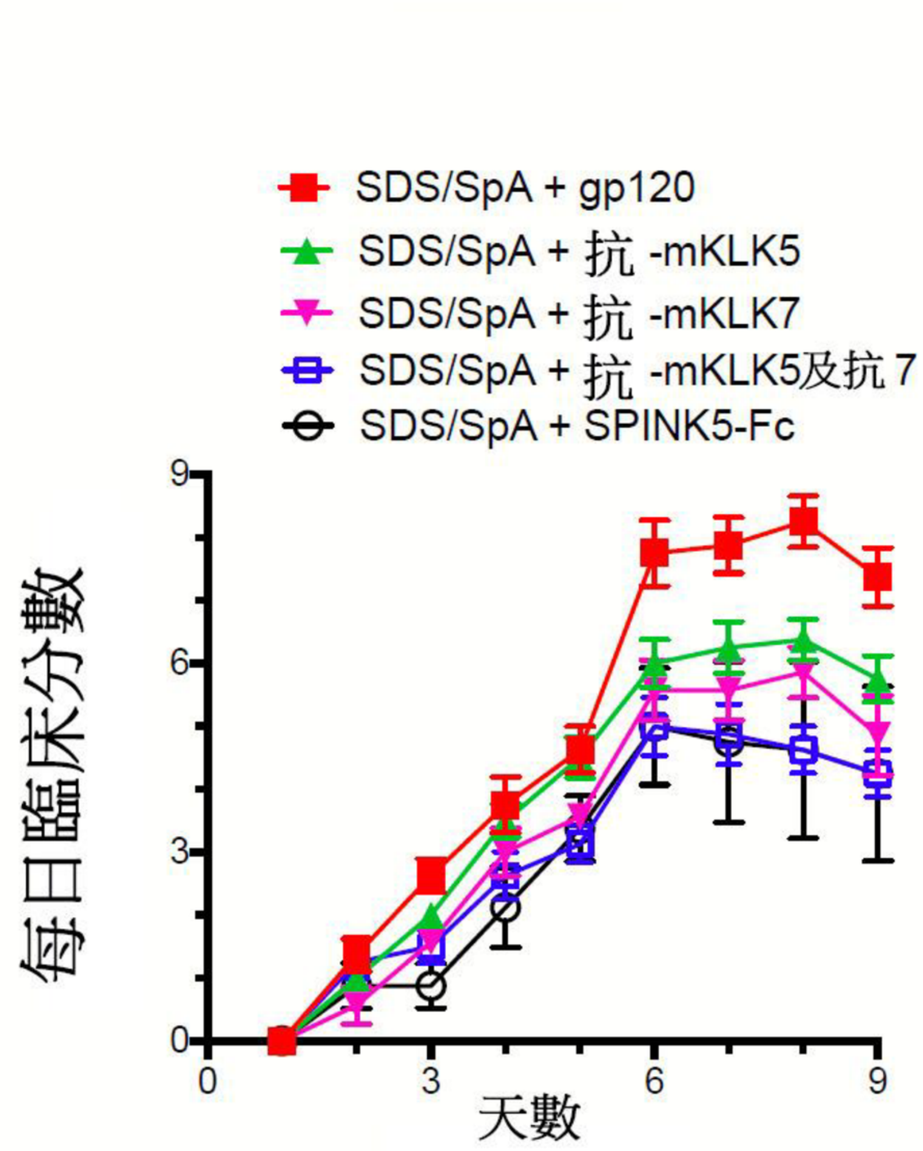
【圖10B】



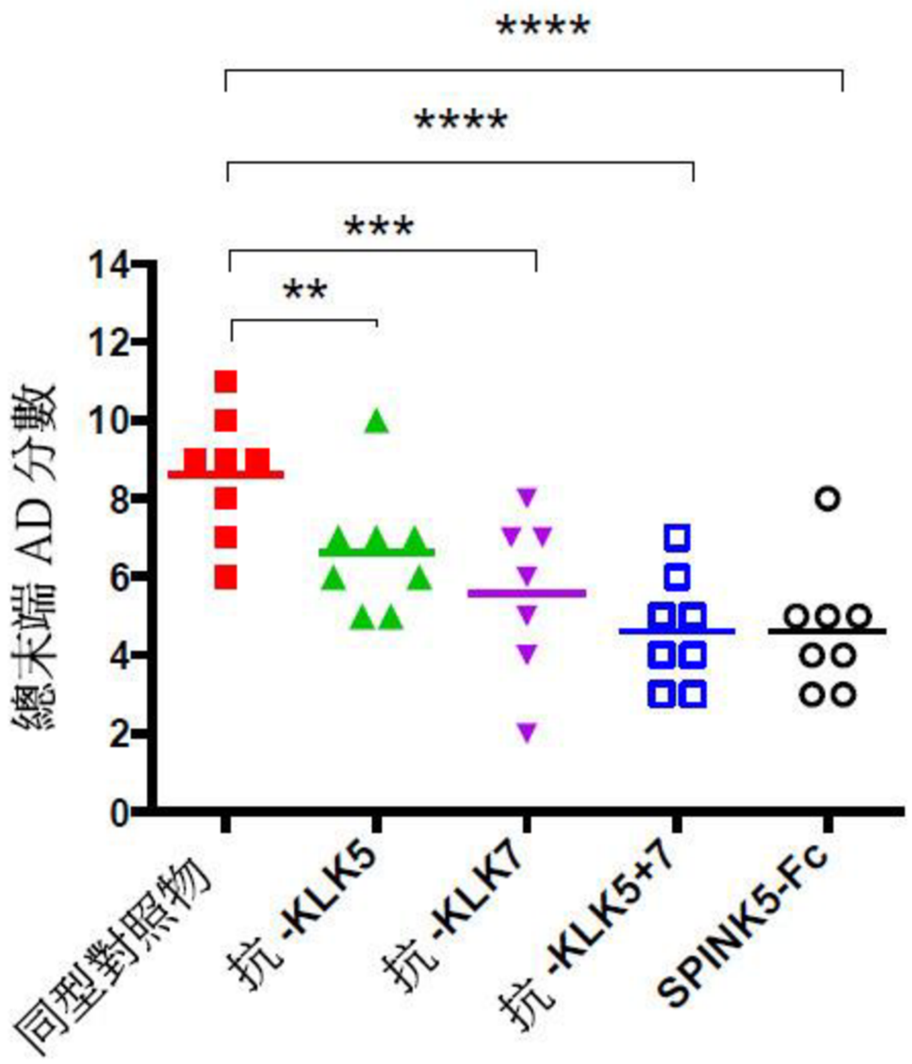
【圖10C】


● 基線
○注射後 6 小時
TEWL (g/m2h)
25
20
15
10
5
0
*
*
鹽液
KLK5
KLK7

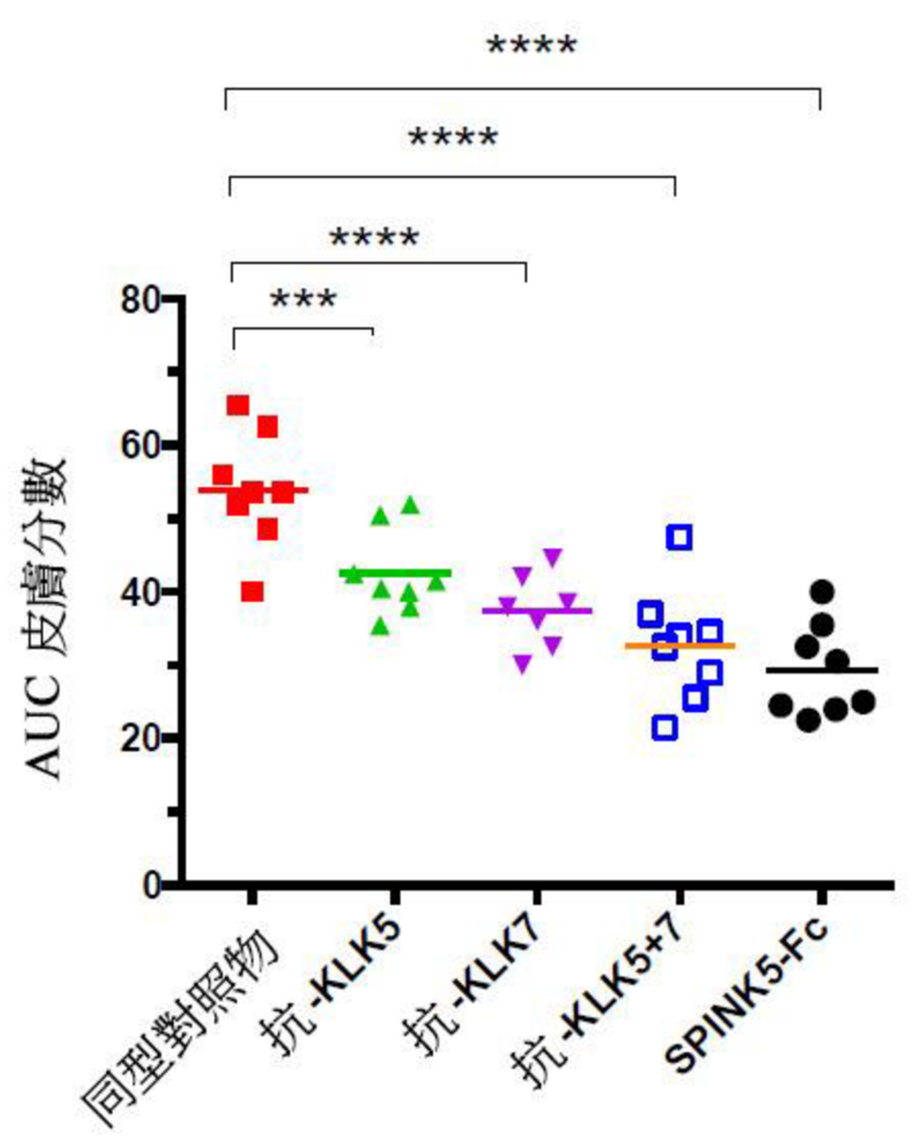
【圖11】


SDS/SpA + gp120
SDS/SpA + 抗 -mKLK5
SDS/SpA + 抗 -mKLK7
SDS/SpA + 抗 -mKLK5及抗 7
SDS/SpA + SPINK5-Fc
每日臨床分數
9
6
3
0
0
3
6
9
天數

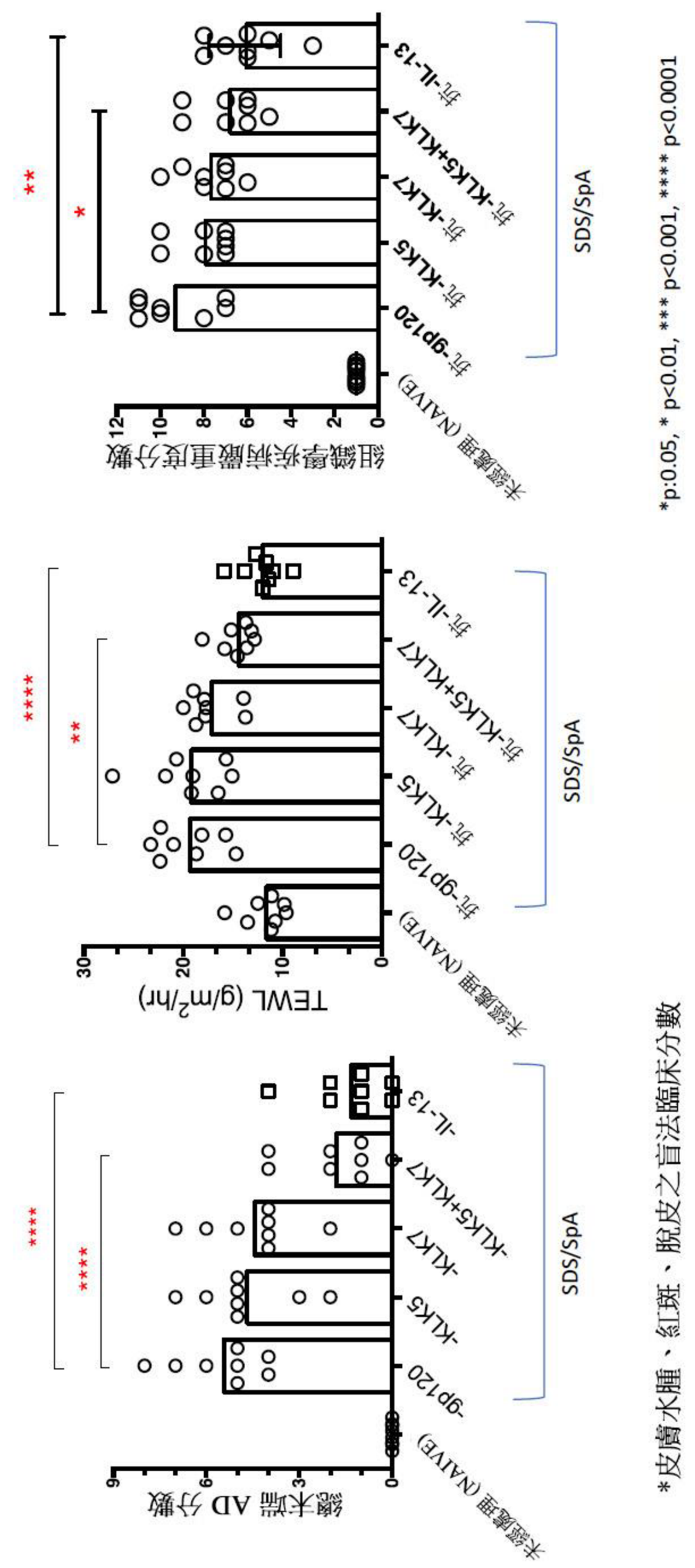
【圖12A】


****
****
***
**
總末端 AD 分數
14
12
10
8
6
4
2
0
同型對照物
抗-KLK5
抗-KLK7
抗-KLK5+7
SPINK5-Fc

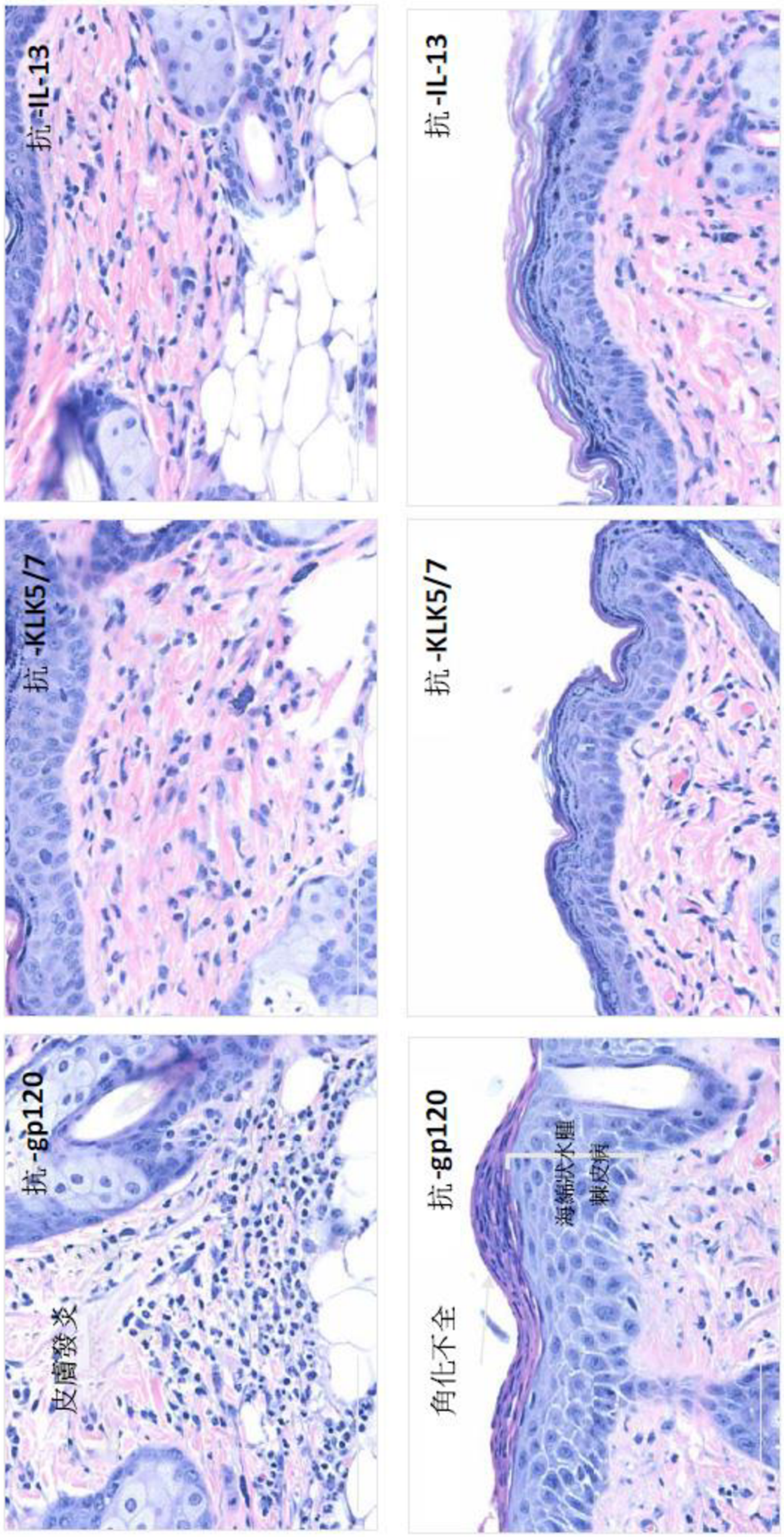
【圖12B】


****
****
****
***
AUC 皮膚分數
80
60
40
20
0
同型對照物
抗-KLK5
抗-KLK7
抗-KLK5+7
SPINK5-Fc

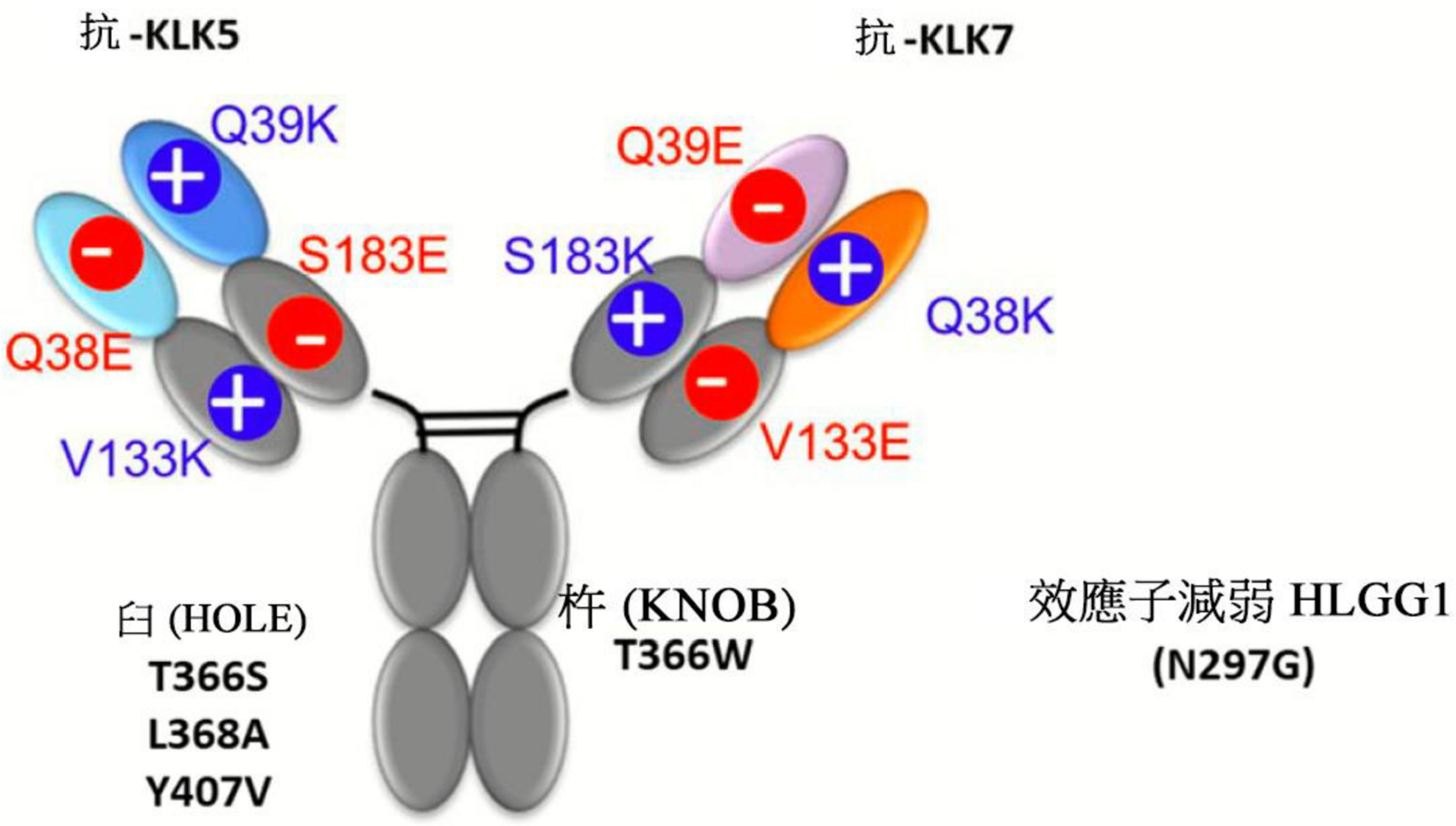
【圖12C】


組織學疾病嚴重度分數
未經處理 (NAIVE)
抗-gp120
抗-KLK5
抗-KLK7
抗-KLK5+KLK7
抗-IL-13
SDS/SpA
*p:0.05, * p<0.01, *** p<0.001, **** p<0.0001
TEWL (g/m2/hr)
總末端 AD 分數
-gp120
-KLK5
-KLK7
-KLK5+KLK7
-IL-13
*皮膚水腫、紅斑、脫皮之盲法臨床分數

【圖13】


抗-IL-13
抗-IL-13
抗-KLK5/7
抗-KLK5/7
抗-gp120
皮膚發炎
抗-gp120
角化不全
海綿狀水腫
棘皮病

【圖14】

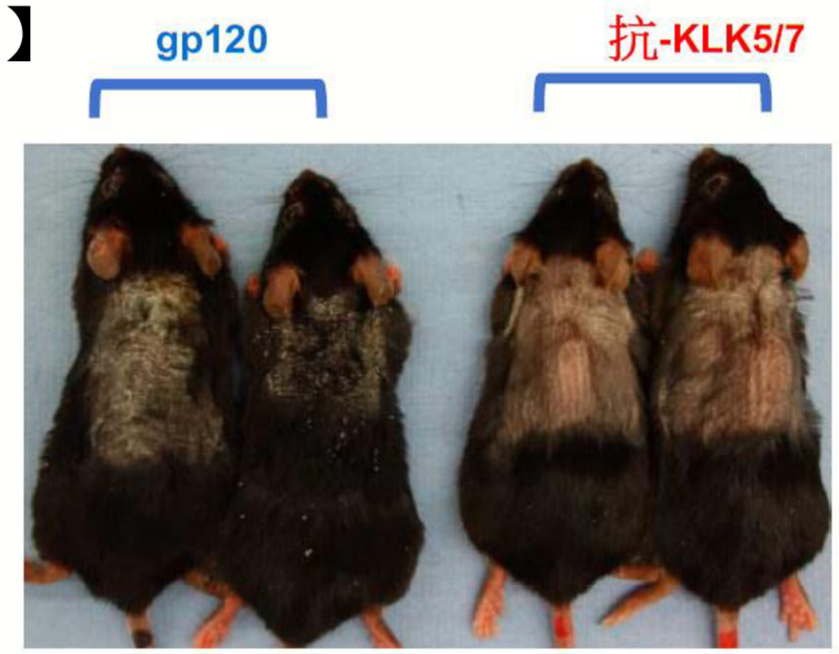

抗-KLK5
抗-KLK7
Q39K
Q39E
S183E
S183K
Q38K
Q38E
V133K
V133E
臼 (HOLE)
T366S
L368A
Y407V
杵 (KNOB)
T366W
效應子減弱 HLGG1
(N297G)

【圖15】

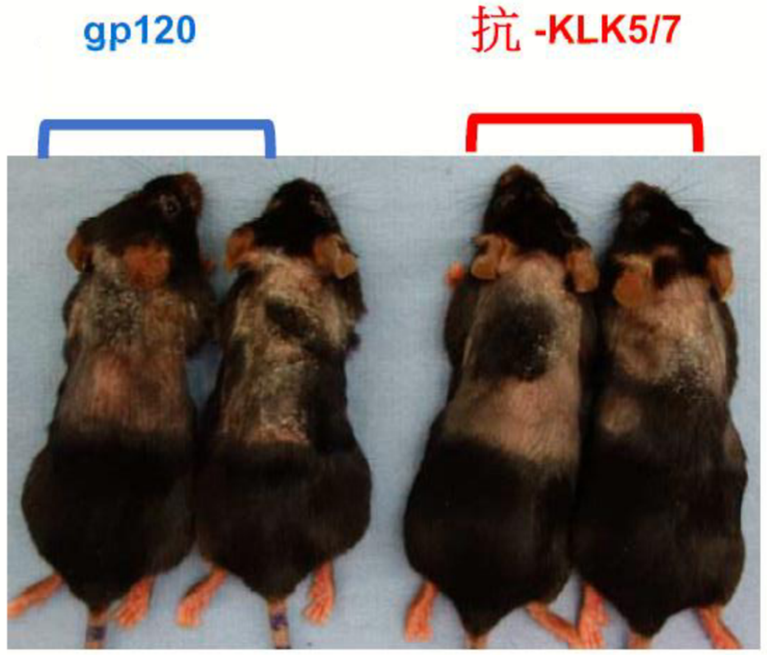
【圖16A】



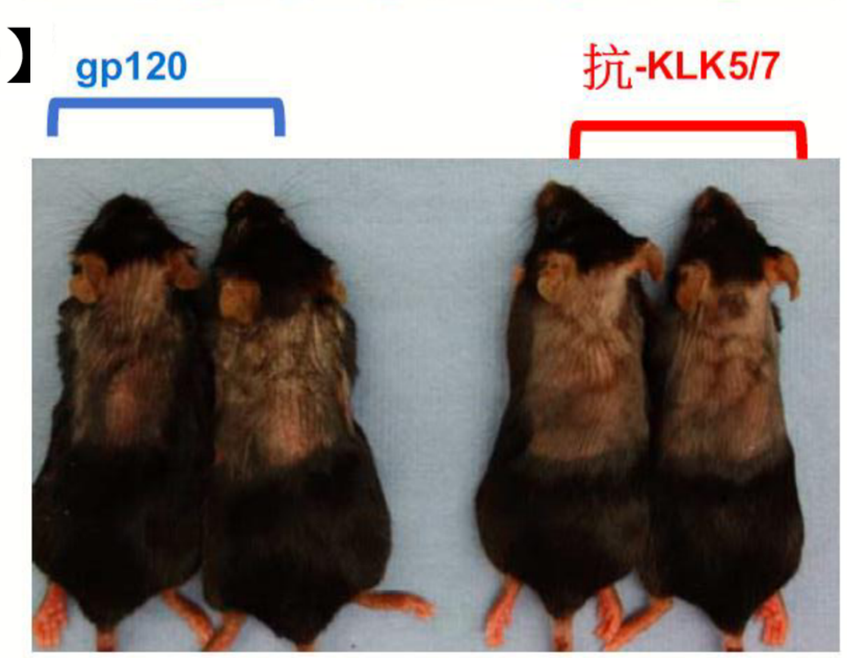
【圖16B】



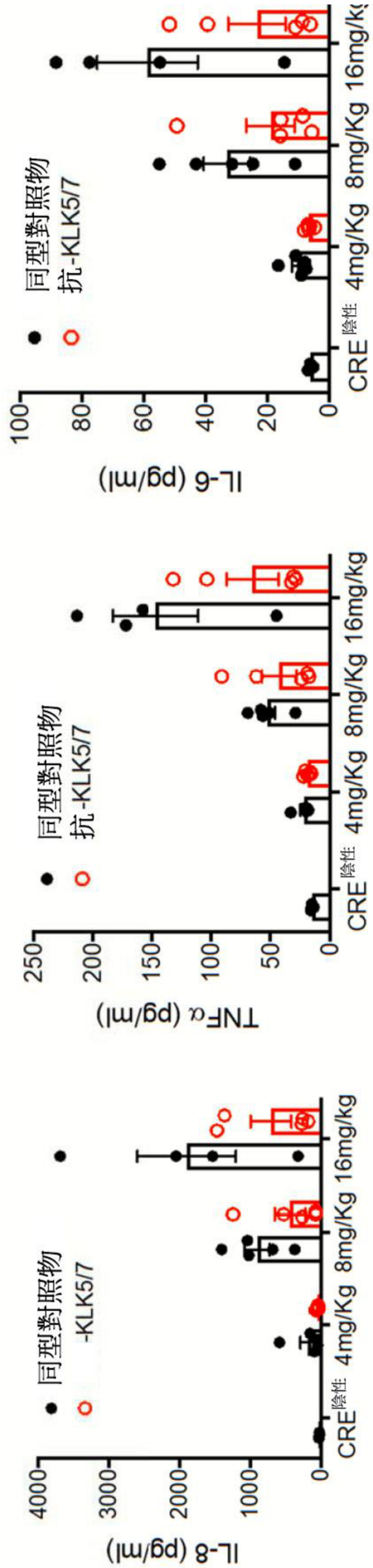
【圖16C】



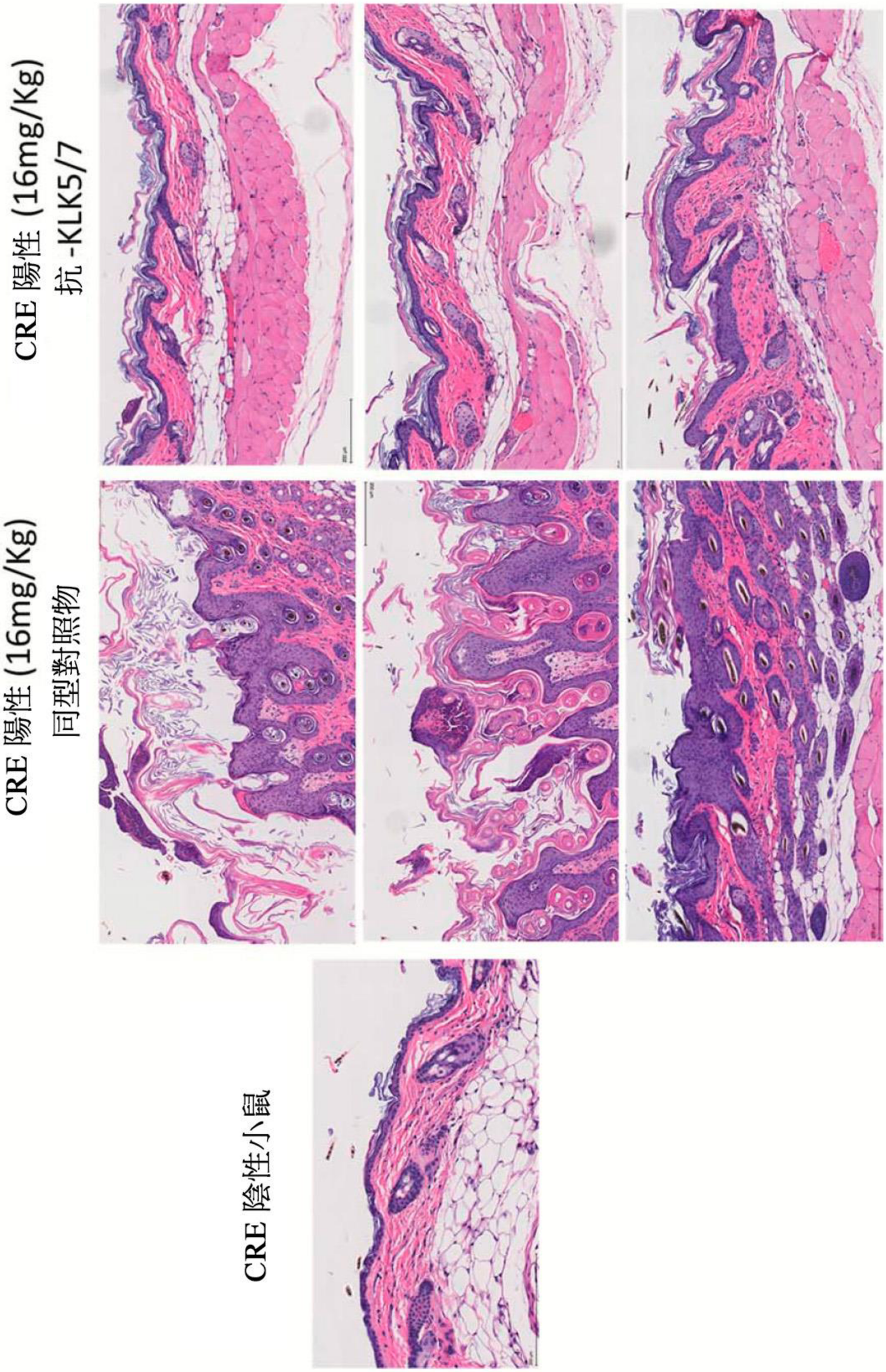
【圖16D】



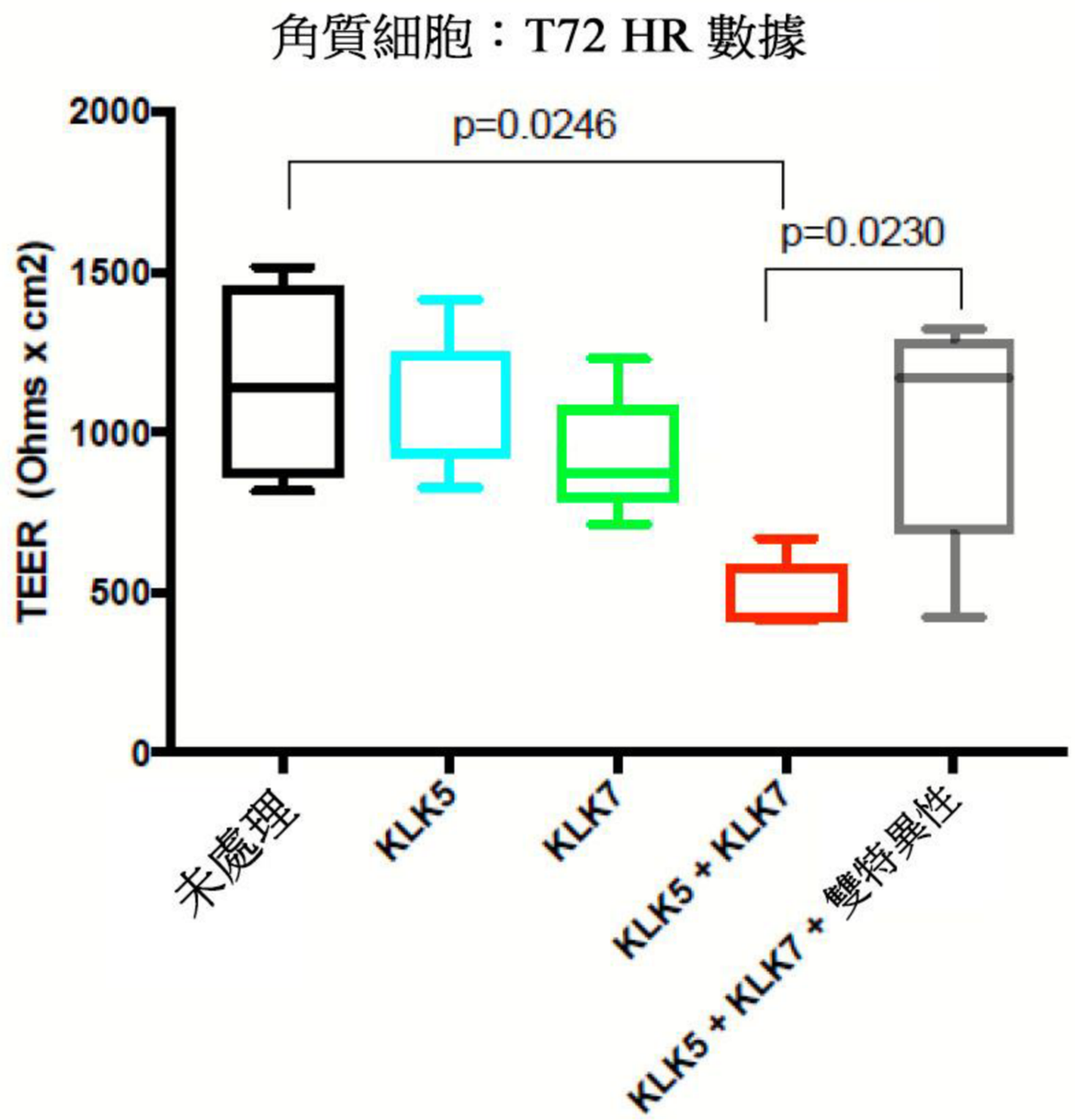
202126698


同型對照物
抗-KLK5/7
CRE 陰性
4mg/Kg
8mg/Kg
16mg/kg
IL-6 (pg/ml)
TNFα (pg/ml)
G-CSF (pg/ml)
IL-8 (pg/ml)
IL-4 (pg/ml)

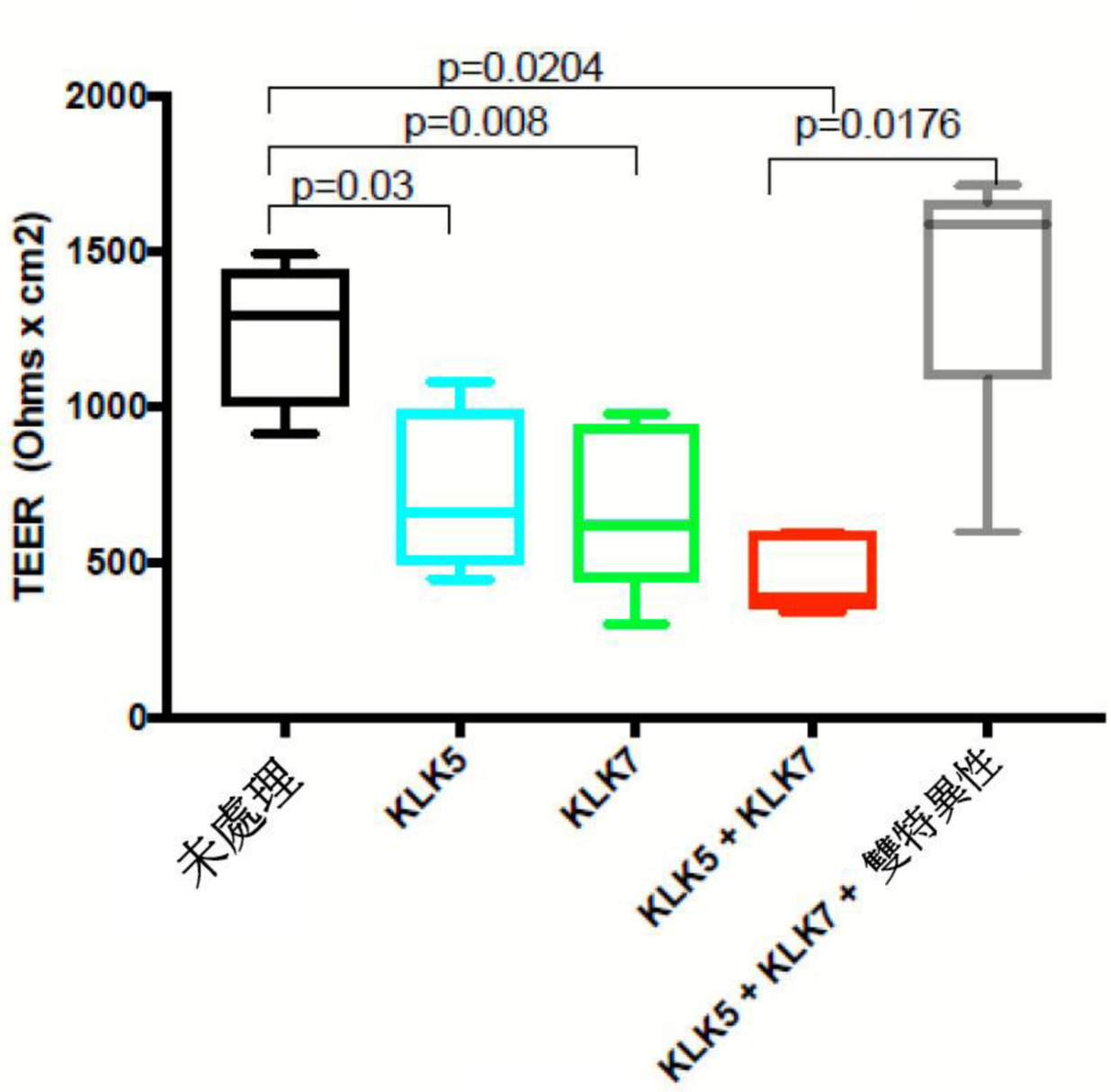
【圖17A-17E】



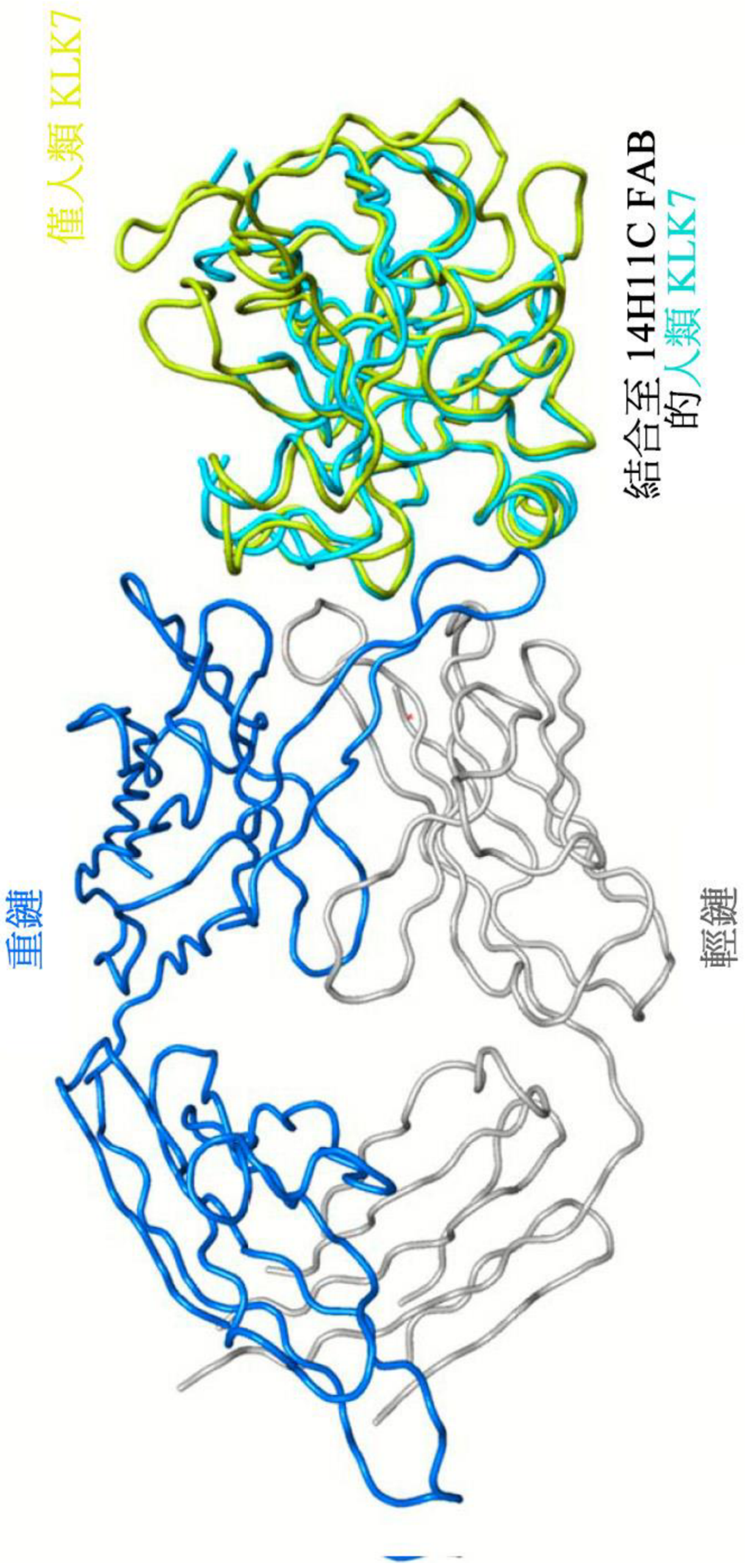
【圖18】


角質細胞：T72 HR 數據
TEER (Ohms x cm2)
2000
1500
1000
500
0
p=0.0246
p=0.0230
未處理
KLK5
KLK7
KLK5 + KLK7
KLK5 + KLK7 + 雙特異性

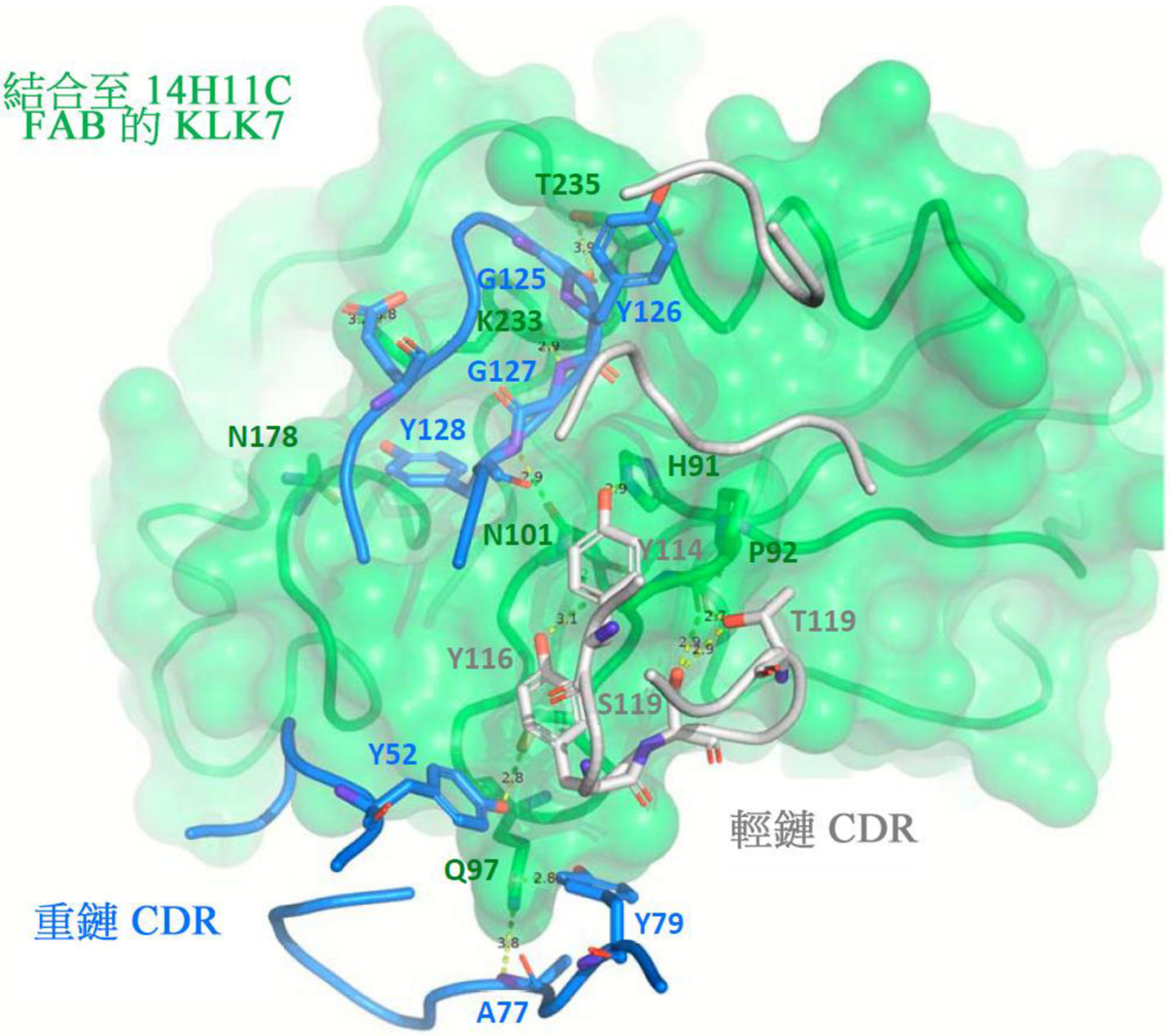
【圖19A】


膠質細胞：T96 數據
TEER (Ohms x cm2)
2000
1500
1000
500
0
p=0.0204
p=0.008
p=0.03
p=0.0176
未處理
KLK5
KLK7
KLK5 + KLK7
KLK5 + KLK7 + 雙特異性

【圖19B】

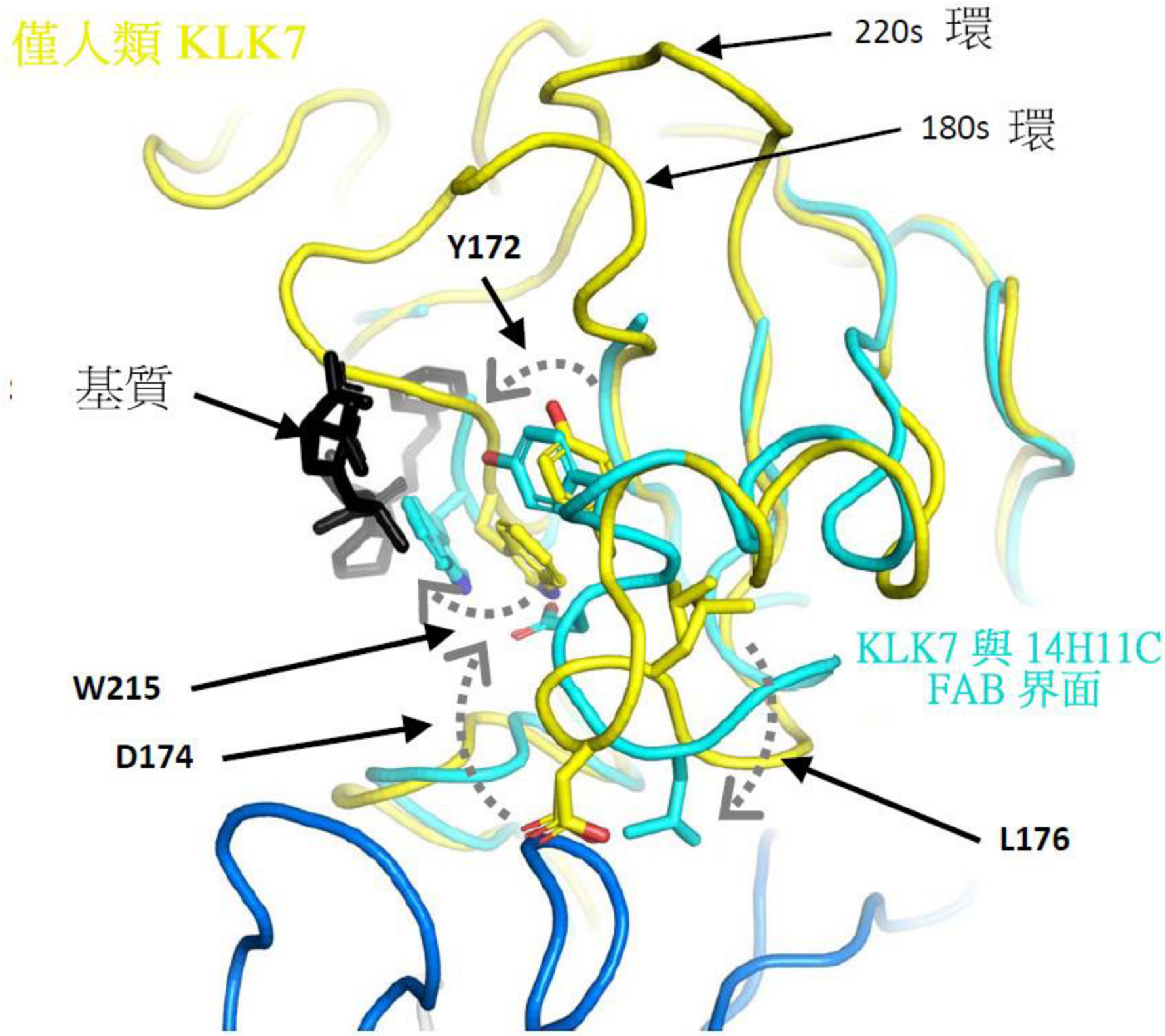


【圖20A】



KLK7 與 14H11C FAB 界面

【圖20B】


僅人類 KLK7
220s 環
180s 環
Y172
基質
W215
D174
L176
KLK7 與 14H11C
FAB 界面
重鏈 CDR

【圖20C】