201930350

(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 201930350 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：107147763 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 12 月 28 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/24 (2006.01)* *C07K16/28 (2006.01)*
A61K39/395 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/12/28 中國大陸 PCT/CN2017/119505

(71)申請人：大陸商南京傳奇生物科技有限公司 (中國大陸) NANJING LEGEND BIOTECH CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：楊帥 (CN) ；周 傳初 (US) ；武術 (CN) ；殷劉松 (CN) ；林峰 (CN)

(74)代理人：黃瑞賢

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：14 共 518 頁

(54)名稱

針對ＰＤ－Ｌ１之抗體及其變異體

ANTIBODIES AND VARIANTS THEREOF AGAINST PD-L1

(57)摘要

本申請案提供一種特異性識別 PD-L1 之抗體諸如單株抗體(mAb)或其抗原結合片段。亦提供醫藥組成物、或製備及使用該抗體或其抗原結合片段之方法。

The present application provides an antibody, such as a monoclonal antibody (mAb), or an antigen binding fragment thereof, that specifically recognizes PD-L1. Also provided are pharmaceutical compositions, or methods of making and using the antibody or antigen binding fragment thereof.

【發明專利說明書】

【中文發明名稱】針對 PD-L1 之抗體及其變異體

【英文發明名稱】ANTIBODIES AND VARIANTS THEREOF AGAINST PD-L1

【技術領域】

【0001】 本申請案係關於能夠與 PD-L1 蛋白特異性結合之抗體或其抗原結合片段以及此類藥劑之用途。在一些實施例中，本申請案係關於針對 PD-L1 之小鼠及人源化單株抗體以及此等抗體之用途。該等抗體或其抗原結合片段可用作診斷劑且可用於治療與 PD-L1 之活性及/或表現相關聯之疾病。

【先前技術】

【0002】 體液免疫(經 B 細胞介導)及細胞免疫(經 T 細胞介導)為人類後天性免疫系統對抗體外感染及體內病理變化的兩種武器。T 細胞作為免疫系統中的重要成員，在腫瘤免疫療法中起到必不可少的作用。T 細胞活化為傳統細胞因子藥物及新提出的免疫檢查點藥物二者消除癌細胞之重要機制(Esther 等人, *physiol,* 25(2):85-101, 2010；Drew, *Nature Reviews Cancer* 12:252-264, 2012)。

【0003】 T 細胞活化有兩個信號步驟。第一步為藉由 TCR 識別 MHC 所呈遞之抗原來活化的主要刺激。此信號為抗原特異性的。T 細胞活化之第二類信號亦稱為共刺激信號(Jennifer 等人, *Annu Rev Immunol,* 27:591-619, 2009)。相比之下，T 細胞亦接收一些共抑制信號。此等刺激或抑制 T 細胞功能之生物分子被稱為免疫檢查點分子。免疫檢查點療法之目的為通過免疫檢查點控制 T 細胞之刺激或抑制信號來殺死腫瘤細胞並最終治癒癌症(Suzanne 等人, *Cancer Cell* 27(4):450-461, 2015)。

【0004】 程式性細胞死亡蛋白 1 (PD-1)為一種細胞表面受體，其藉由抑制 T 細胞發炎活性在下調免疫系統及促進自身耐受性中起到重要作用。PD-1 為免疫檢查點且通過促進淋巴結中抗原特異性 T 細胞之細胞凋亡(程式性細胞死亡)同

時減少調節性 T 細胞(消炎、抑制性 T 細胞)之細胞凋亡的雙重機制來預防自體免疫(Francisco 等人, *Immunological Reviews*. 236: 219-42, 2010；Fife 等人, *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1217: 45-59, 2011)。通過此等機制，PD-1 抑制免疫系統。此舉預防自體免疫疾病，但其亦可妨礙免疫系統殺死癌細胞。一類新的阻斷 PD-1 的藥物(即 PD-1 抑制劑)激活免疫系統以攻擊腫瘤且因此在用於治療一些類型的癌症中取得不同程度的成功。

【0005】 已開發出許多靶向 PD-1 受體的癌症免疫療法藥劑。一種此類抗 PD-1 抗體藥物納武單抗(nivolumab) (Opdivo - Bristol Myers Squibb)於 2014 年 7 月經日本且於 2014 年 12 月經 US FDA 批准治療轉移性黑素瘤。另一抗 PD-1 抗體藥物為派姆單抗(Pembrolizumab) (Keytruda, MK-3475, Merck)，其於 2014 年 9 月經 FDA 批准治療轉移性黑素瘤。英國晚期黑素瘤患者可經由 2015 年 3 月之英國早期獲藥計劃(Early Access to Medicines Scheme；EAMS)獲得派姆單抗。其在美國正用於肺癌、淋巴癌及間皮瘤之臨床試驗中。其已獲得一定的成功，副作用小。2015 年 10 月 2 日，派姆單抗經 FDA 批准用於在其他治療之後疾病進展的晚期(轉移性)非小細胞肺癌(NSCLC)患者。

【0006】 PD-1 結合兩種配體，程式性死亡配體 1 (PD-L1)及程式性死亡配體 2 (PD-L2)。PD-L1 為大小約 53 kDa 的單跨膜蛋白且同樣為非常重要的免疫檢查點分子。PD-1 與 PD-L1 結合將激活減少 T 細胞活性及增殖的共抑制信號。在人體中，PD-L1 表現於許多免疫細胞類型包括活化的及免疫無能的/耗竭的 T 細胞上，於天然及活化 B 細胞上，以及於脊髓樹突狀細胞(DC)、單核球及肥大細胞上。其亦表現於非免疫細胞上，包括胰島、肝庫弗(Kupffer)細胞、血管內皮及經選擇之上皮細胞例如氣道上皮細胞及腎小管上皮細胞，在該等細胞中其表現在發炎事件期間增強。PD-L1 表現亦以增加的水準存在於許多腫瘤上，包括但不限於乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、肺癌、腎癌(包括腎細胞癌)、胃癌、膀胱癌、

非小細胞肺癌(NSCLC)、肝細胞癌(HCC)及胰臟癌以及黑素瘤。過度表現之PD-L1 將大大抑制 T 細胞對腫瘤細胞的毒性並幫助腫瘤細胞避開 T 細胞監視及消除(Dong 等人, *Nat Med*; 8:793-800, 2002)。

【0007】 抑制 PD-1 與 PD-L1 之間的結合的 PD-L1 單株抗體減弱或阻斷 PD-L1 對 T 細胞施加的下調信號傳導，且因此恢復 T 細胞對免疫原的活性。目前，PD-L1 單株抗體用於對抗許多人類癌症的臨床研究，包括非小細胞肺癌、黑素瘤、結腸直腸癌、腎細胞癌、卵巢癌、前列腺癌、胃癌及乳癌(Julie 等人, *N Engl Med* 366: 2455-2465, 2012)。

【0008】 FDA 於 2016 年批准第一種抗 PD-L1 抗體藥物。此藥物由 Genentech 開發且名為阿特珠單抗(atezolizumab)(商標名 Tecentriq)以治療晚期膀胱癌。該藥物證明，此特別的分子可成功地用於臨床階段的免疫檢查點療法中。臨床前研究已證明，針對不同免疫檢查點分子的抗體可協同地作用以治癒癌症(Mace 等人, *Journal for Immuno Therapy of cancer* 3:366,2015；Lussier 等人, *Journal for Immuno Therapy of Cancer* 3:21, 2015)。有臨床研究測試 PD-L1 抗體與其他免疫檢查點抑制單株抗體或小分子之組合療法以治療不同癌症。

【0009】 度伐單抗(durvalumab)為另一種 FDA 批准的抗 PD-L1 抗體藥物，其由 Medimmune/AstraZeneca 開發。度伐單抗經批准用於治療具有局部晚期或轉移性泌尿上皮癌之患者，該等患者在含鉑化療期間或之後具有疾病進展或在以含鉑化療進行之新輔助或輔助治療之 12 個月內具有疾病進展。

【發明內容】

【0010】 本申請案係關於針對 PD-L1 蛋白之靶向結合劑以及其製備及使用方法。

【0011】 在一般態樣中，本申請案係關於一種分離的抗體或其抗原結合片段，其包含：

(a) 重鏈可變域(VH)，其包含

i. 重鏈 CDR1，其包含選自由 SEQ ID NO: 71-82 組成之群的胺基酸序列；

ii. 重鏈 CDR2，其包含分別選自由 SEQ ID NO: 83-94 組成之群的胺基酸序列，其中 SEQ ID NO: 87 視情況由 SEQ ID NO: 95-97 中之任一者置換；及

iii. 重鏈 CDR3，其包含分別選自由 SEQ ID NO: 98-109 組成之群的胺基酸序列；及

(b) 輕鏈可變域(VL)，其分別包含，

i. 輕鏈 CDR1，其包含選自由 SEQ ID NO: 110-121 組成之群的胺基酸序列，其中 SEQ ID NO: 111 視情況由 SEQ ID NO: 122 置換，且 SEQ ID NO: 114 視情況由 SEQ ID NO: 123 置換；

ii. 輕鏈 CDR2，其包含分別選自由 SEQ ID NO: 124-135 組成之群的胺基酸序列；及

iii. 輕鏈 CDR3，其包含分別選自由 SEQ ID NO: 136-147 組成之群的胺基酸序列，其中該抗體或抗原結合片段能夠與 PD-L1 較佳人類 PD-L1 特異性結合。

【0012】 較佳地，本申請案之抗體或其抗原結合片段與 PD-L1 (較佳地，人類 PD-L1)之間的結合之 K_D 為 10^{-7} M 至約 10^{-12} M、較佳約 10^{-8} M 至約 10^{-12} M、更佳約 10^{-9} M 至約 10^{-12} M 或更小。

【0013】 本申請案之抗體或其抗原結合片段可為齧齒動物的、嵌合的、人類的、部分人源化的或完全人源化的。其亦可為雙特異性的，其進一步包含能夠與第二抗原諸如 CTLA-4、TIGIT、TIM-3 或 LAG-3 特異性結合的第二抗體部分。較佳地，第二抗體部分為單域抗體(sdAb)。

【0014】 進一步提供一種醫藥組成物，其包含本申請案之任一分離的抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之載劑。

【0015】 本申請案之另一態樣提供一種治療患有 PD-L1 相關疾病之個體的方

法，其包括向該個體投與有效量的上文所述之任一醫藥組成物。在一些實施例中，PD-L1 相關疾病為癌症。在一些實施例中，癌症為實體腫瘤，諸如結腸癌。在一些實施例中，該方法進一步包括向該個體投與另外的癌症療法，諸如手術、放射、化學療法、免疫療法、激素療法或其組合。在一些實施例中，PD-L1 相關疾病為病原性感染。在一些實施例中，醫藥組成物係全身投與，例如靜脈內(i.v.)投與。在一些實施例中，醫藥組成物係局部投與，例如腫瘤內投與。在一些實施例中，該個體為人。

【0016】 本發明之其他態樣、特徵及優點將自以下揭示內容(包括實施方式及其較佳實施例以及隨附申請專利範圍)顯而易知。

【圖式簡單說明】

【0017】 前述發明內容以及以下實施方式當結合隨附圖式閱讀時將更好理解。出於說明本發明之目的，在附圖中示出目前較佳之實施例。然而應理解，本發明不限於所示之精確配置及手段。在附圖中：

【0018】 圖 1 描繪以重組 PD-L1 ECD 蛋白第 4 次免疫接種之後經免疫接種之小鼠之免疫反應。

【0019】 圖 2A-2L 描繪 PD-L1 過量表現穩定細胞株與根據本申請案之實施例之小鼠單株抗體(mAb)之間的結合親和力，更具體地，圖 2A：1H1G4D9；圖 2B：18B7G2；圖 2C：21D1F4D4；圖 2D：25B6E5D8；圖 2E：25G1F9F8；圖 2F：27D3D3G2；圖 2G：29A8H8C7；圖 2H：30A6B2D9；圖 2I：30A7B5D9；圖 2J：42G2D7C3；圖 2K：51F3D2G4；且圖 2L：53C1F3D4。

【0020】 圖 3A-3J 描繪根據本申請案之實施例之小鼠 mAb 對 PD-L1 細胞株與其受體 PD-1 ECD 蛋白之間的相互作用的阻斷作用，更具體地，圖 3A：1H1G4D9；圖 3B：21D1F4D4；圖 3C：25G1F9F8；圖 3D：27D3D3G2；圖 3E：29A8H8C7；圖 3F：30A6B2D9；圖 3G：30A7B5D9；圖 3H：42G2D7C3；圖

3I：51F3D2G4；且圖 3J：53C1F3D4。

【0021】 圖 4A-4H 描繪藉由基於 PD-L1 細胞之報道基因測定的根據本申請案之實施例之小鼠 mAb 之功能活性評估，更具體地，圖 4A：18B7F4G8；圖 4B：27D3D3G2；圖 4C：29A8H8C7；圖 4D：42G2D7C3；圖 4E：51F3D2G4；且圖 4F：53C1F3D4，以及度伐單抗(陽性抗 PD-L1 抗體對照) (圖 4G)及人類 IgG1 同型對照 mAb (圖 4H)。

【0022】 圖 5A-5F 描繪藉由混合淋巴細胞反應(MLR)測定的根據本申請案之實施例之小鼠 mAb 之功能活性評估，更具體地，圖 5B：29A8H8C7；圖 5C：53C1F3D4；FIG.5E：27D7G3D4；且圖 5F：18B7F4G8，以及阿特珠單抗(陽性抗 PD-L1 抗體對照) (圖 5A 及 5D)。

【0023】 圖 6A-6D 描繪根據本申請案之實施例之兩種小鼠 mAb 29A8H8C7 (圖 6A)及 53C1F3D4 (圖 6B)之單價結合親和力測定。亦測定阿特珠單抗(圖 6C)及度伐單抗(圖 6D)之結合親和力以供比較。

【0024】 圖 7A-7J 描繪根據本申請案之實施例之嵌合抗體 29A8H8C7 (圖 7A)及嵌合 53C1F3D4 (圖 7B)、3 種人源化 29A8H8C7 (圖 7C-7E)及 5 種人源化 53C1F3D4 (圖 7F-7J)與 His 標記之人類 PD-L1 之單價結合親和力測定。

【0025】 圖 8A-8L 描繪根據本申請案之實施例之嵌合抗體 29A8H8C7 (圖 8A)及 53C1F3D4 (圖 8B)、3 種人源化 29A8H8C7 (圖 8C-8E)、5 種人源化 53C1F3D4 (圖 8F-8J)以及陽性對照抗體阿特珠單抗(圖 8K)及度伐單抗(圖 8L)與食蟹猴 PD-L1 Fc-融合蛋白之單價結合親和力測定。

【0026】 圖 9A-9L 描繪人類 PD-L1 過量表現穩定細胞株與根據本申請案之實施例之嵌合(圖 9A 及圖 9E)或人源化抗體(圖 9B-9D 及圖 9F-9J)之間的結合親和力。度伐單抗(圖 9K)及阿特珠單抗(圖 9L)用作抗 PD-L1 陽性對照。

【0027】 圖 10A-10L 描繪食蟹猴 PD-L1 過量表現穩定細胞株與根據本申請案

之實施例之嵌合抗體(圖 10A 及圖 10E)及人源化抗體(圖 10B-10D 及圖 10F-10J)之間的結合親和力。度伐單抗(圖 10K)及阿特珠單抗(圖 10L)用作抗 PD-L1 陽性對照。

【0028】 圖 11A-11L 描繪根據本申請案之實施例之嵌合 mAb (圖 11A 及圖 11E)及人源化 mAb (圖 11B-11D 及圖 11F-11J)對 PD-L1 細胞株及其受體 PD-1 ECD 蛋白之間的相互作用的阻斷作用。度伐單抗(圖 11K)及阿特珠單抗(圖 11L)用作抗 PD-L1 陽性對照。

【0029】 圖 12A-12L 描繪藉由基於 PD-L1 細胞之報道基因測定的根據本申請案之實施例之嵌合 mAb (圖 12A 及圖 12E)及人源化 mAb (圖 12B-12D 及圖 12F-12J)之功能活性評估。度伐單抗(圖 12K)及阿特珠單抗(圖 12L)用作抗 PD-L1 陽性對照。

【0030】 圖 13A-13I 描繪藉由混合淋巴細胞反應(MLR)測定的根據本申請案之實施例之 6 種人源化 mAb (圖 13B-13C、圖 13E-13F 及圖 13H-13I)及度伐單抗(陽性抗 PD-L1 抗體對照) (圖 13A、圖 13D 及圖 13G)之功能活性評估。

【0031】 圖 14A-14G 描繪以根據本申請案之實施例之人源化抗體及基準抗體度伐單抗治療之後的腫瘤生長。圖 14A-14E 描繪治療之後個別攜帶腫瘤之小鼠之腫瘤體積。圖 14F 描繪治療之後五組攜帶腫瘤之小鼠之平均腫瘤體積。圖 14G 描繪在研究結束時五組攜帶腫瘤之小鼠之平均體重。

【實施方式】

對以電子方式提交之序列表的參考

【0032】 本申請案含有序列表，其作為 ASCII 格式序列表經由 EFS-Web 以電子方式提交，文件名為「688096.119 序列表」，創建日期為 2017 年 12 月 26 日，且大小為約 546 KB。經由 EFS-Web 提交之序列表為本發明之一部分且以全文引用之方式併入本文。

【0033】 先前技術中及本說明書通篇引用或描述各種出版物、文章及專利；此等引用各自以全文引用之方式併入本文。已包括在本說明書中之文件、法令、材料、裝置、物品或諸如此類之討論係出於為本發明提供情境之目的。此類討論並非承認任一或所有此等事項形成關於所揭示或主張之任何發明的先前技術之一部分。

【0034】 除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語皆具有與一般熟習本發明所屬之技術者通常所理解相同的含義。否則，本文所用之某些術語具有如本說明書中所闡述之含義。本文所引用之所有專利、公開之專利申請案及公開案如同在本文中充分陳述一般以引用之方式併入。

【0035】 一般熟習此項技術者應理解，描述具有廣泛應用且涵蓋可考慮的各種章節、段落及句子之所有組合。任一實施例之討論僅意謂示例性且不意欲表明本揭示案(包括申請專利範圍)之範疇限於此等實例。

【0036】 本申請案提供與 PD-L1 特異性結合之抗體(尤其單株抗體(mAb))或其抗原結合片段(下文亦稱為「抗 PD-L1 mAb」)及其作為治療 PD-L1 相關疾病諸如癌症之新策略的用途。

【0037】 據此，本申請案之一個態樣提供一種能夠特異性識別 PD-L1 (較佳人類 PD-L1)的分離的抗體(較佳單株抗體)或其抗原結合片段。分離的抗 PD-L1 抗體可為全長抗 PD-L1 mAb (例如，鼠類或人源化)、包含融合至另一抗體(諸如單域抗體(sdAb))或另一抗體之抗原結合片段的抗 PD-L1 mAb 或其抗原結合片段之蛋白或多肽。抗 PD-L1 抗體可為單特異性的或多特異性的、單價的或多價的。

【0038】 亦提供包含本申請案之分離的抗體(較佳單株抗體)或其抗原結合片段之組成物(諸如醫藥組成物)、套組及製品，以及製備該分離的抗體或其抗原結合片段、該等組成物、套組及製品的方法，及使用本申請案之該等組成物、套組及製品治療 PD-L1 相關疾病(諸如癌症)的方法。

I. 定義

【0039】 必須注意的是，除非上下文另外明確規定，否則如本文及隨附申請專利範圍中所用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個指示物。

【0040】 除非另外說明，否則處於一系列要素之前之術語「至少」應理解為表示該系列中之每一要素。熟習此項技術者將僅使用常規實驗即會認識到或能夠確定本文所述之本發明之特定實施例的許多等效物。此類等效物意欲由本發明涵蓋。

【0041】 除非上下文另外要求，否則在整個本說明書及隨附申請專利範圍中，用語「包含(comprise)」及變異體(諸如包含「comprises」及包含「comprising」)應理解為意指包括所述整數或步驟或者整數或步驟之群組，而不排除任何其他整數或步驟或者整數或步驟之群組。當在本文中使用時，術語「包含」可替代為術語「含有」或「包括」，或者有時在本文中使用時可替代為術語「具有」。

【0042】 當在本文中使用時，「由……組成」排除在所主張要素中未指明之任何要素、步驟或成分。當在本文中使用時，「基本上由……組成」不排除對所主張之基本及新穎特徵不產生實質性影響的材料或步驟。每當在本文用於本申請案之態樣或實施例之上下文中使用時，任何前述術語「包含」、「含有」、「包括」及「具有」可由術語「由……組成」或「基本上由……組成」置換以改變本揭示案之範疇。

【0043】 如本文所用，多個所述要素之間的連接術語「及/或」應理解為涵蓋個體及組合選項兩者。例如，當兩個要素藉由「及/或」結合時，第一選項係指第一要素在無第二要素之情況下的適用性。第二選項係指第二要素在無第一要素之情況下的適用性。第三選項係指第一要素及第二要素一起的適用性。此等選項之任一者均理解為落在該含義內，且因此滿足如本文所用之術語「及/或」之要求。多於一個選項的同時適用性亦理解為落在該含義內，因此滿足術語「及

/或」之要求。

【0044】 除非以其他方式說明，在本文中描述之任何數值諸如濃度或濃度範圍應理解為在所有情況下皆受到用語「約(about)」之修飾。因此，數值通常包括所述值之± 10%。例如，濃度 1 mg/mL 包括 0.9 mg/mL 至 1.1 mg/mL。同樣，濃度範圍 1 mg/mL 至 10 mg/mL 包括 0.9 mg/mL 至 11 mg/mL。除非上下文另有明確指出，否則如本文所用，數值範圍之使用明確地包括該範圍內的所有可能的子範圍、所有單獨數值，包括此等範圍內之整數及該等值之分數。

【0045】 術語「程式性細胞死亡 1 配體 1」、「PD-L1」、「B7 同源物 1 (B7-H1)」、「PD-L1 抗原」、「PDCD1 配體 1」及「CD274」(參見例如 Chemnitz (2004) *J. Immunol.* 173:945-954)可互換使用，且包括人類 PD-L1 之變異體、同功型、物種同源物，及具有至少一個與 PD-L1 共有之抗原決定基之類似物(參見例如 Butte (2008) *Mol Immunol.* 45:3567-3572)。因此，在某些實施例中，本申請案之抗 PD-L1 構建體可與來自除人類之外之物種之 PD-L1 或在結構上與人類 PD-L1 相關之其他蛋白(例如，人類 PD-L1 同源物)交叉反應。在其他實施例中，本申請案之抗 PD-L1 構建體可對人類 PD-L1 具有完全特異性，且不表現出物種或其他類型之交叉反應性。

【0046】 術語「人類 PD-L1」係指人類序列 PD-L1 或其衍生物。例如，人類 PD-L1 可具有 GenBank 登錄號 Q9NZQ7 之胺基酸序列。人類 PD-L1 亦可藉由具有例如保守突變或在非保守區中之突變而具有與 Genbank 登錄號 Q9NZQ7 之人類 PD-L1 不同的胺基酸序列，且該 PD-L1 具有與 Genbank 登錄號 Q9NZQ7 之人類 PD-L1 實質上相同的生物學功能。例如，人類 PD-L1 之生物學功能係 PD-L1 之細胞外域中具有抗原決定基，其特異性地由本發明之抗 PD-L1 構建體來結合或人類 PD-L1 之生物學功能係 T 細胞活性之調節。

【0047】 術語「抗原決定基」意謂能夠與抗體特異性結合的蛋白決定子。抗

原決定基通常由分子之化學活性表面分組諸如胺基酸或糖側鏈組成且通常具有具體的三維結構特徵以及具體的電荷特徵。構象抗原決定基與非構象抗原決定基之區別在於：在變性溶劑存在下，喪失與前者之結合而未喪失與後者之結合。

【0048】 如本文所用之術語「程式性細胞死亡 1 (PD-1)」意欲指代屬於免疫球蛋白超家族且在 T 細胞及前 B 細胞上表現之細胞表面受體。人類 PD-1 之示例性胺基酸序列在 Genbank 登錄號 NP_005009.2 中揭示。

【0049】 如本文所用，「治療(treatment)」或「治療(treating)」係用於獲得有利或所需結果(包括臨床結果)的方法。出於本發明之目的，有益或期望之臨床結果包括但不限於以下一種或多種：緩解由疾病引起之一種或多種症狀，減少疾病之程度，穩定疾病(例如，預防或延遲疾病之惡化)，預防或延遲疾病之傳播(例如，轉移)，預防或延遲疾病之復發，延遲或減緩疾病之進展，改善疾病狀態，提供疾病之緩解(部分或全部)，減少治療疾病所需之一種或多種其他藥物之劑量，延遲疾病之進展，提高生活品質及/或延長生存期。「治療」亦涵蓋降低癌症的病理後果。本發明之方法考慮此等治療態樣中的任何一種或多種。

【0050】 本文所用的術語「有效量」係指足以治療特定病症、病狀或疾病諸如改善、緩和、減輕及/或延遲其症狀中的一種或多種的藥劑或藥劑組合的量。關於癌症，有效量包括足以引起腫瘤縮小及/或降低腫瘤生長速率(諸如抑制腫瘤生長)或預防或延遲其他不需要之細胞增殖之量。在一些實施例中，有效量係足以延緩發展之量。在一些實施例中，有效量係足以預防或延緩復發之量。有效量可以一或多次投與之形式投與。有效量之藥物或組成物可：(i)減少癌細胞之數量；(ii)減小腫瘤大小；(iii)在一定程度上抑制、延緩、減緩並較佳阻止癌細胞浸潤到外周器官中；(iv)抑制(即，在某種程度上減緩並且較佳地停止)腫瘤轉移；(v)抑制腫瘤生長；(vi)預防或延遲腫瘤之發生及/或復發；及/或(vii)在一定程度上緩解與癌症相關之一或多種症狀。

【0051】 術語「抗體」、「抗體部分」或「抗體構建體」係以其最廣泛意義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)、全長抗體及其抗原結合片段，只要其展現所要抗原結合活性即可。

【0052】 基本的 4 鏈抗體單元為由兩個相同輕(L)鏈及兩個相同重(H)鏈組成的異四聚醣蛋白。IgM 抗體由 5 個基本的異四聚體單元連同稱為 J 鏈之另外的肽組成，且含有 10 個抗原結合位點，而 IgA 抗體包含 2-5 個基本的 4 鏈單元，該等單元可聚合以與 J 鏈組合而形成多價集合體。在 IgG 之情況下，4 鏈單元一般為約 150,000 道耳頓。各 L 鏈藉由共價二硫鍵連接至 H 鏈，而兩個 H 鏈取決於 H 鏈同型而藉由一或多個二硫鍵彼此連接。各 H 鏈及 L 鏈亦具有規則隔開的鏈內二硫橋。各 H 鏈在 N 末端具有可變域(V_H)，接著對於 α 及 γ 鏈之各者而言為三個恆定域(C_H)，且對於 μ 及 ε 同型而言為四個 C_H域。各 L 鏈在 N 末端具有可變域(V_L)，接著在其另一端為恆定域。V_L與 V_H對齊，且 C_L與重鏈之第一恆定域(C_H1)對齊。據信特定胺基酸殘基形成輕鏈可變域與重鏈可變域之間的界面。將 V_H及 V_L配對在一起形成單一抗原結合位點。不同類別抗體之結構及性質參見例如 *Basic and Clinical Immunology,* 第 8 版, Daniel P. Sties, Abba I. Terr 及 Tristram G. Parsolw (編), Appleton & Lange, Norwalk, Conn., 1994, 第 71 頁及第 6 章。任何脊椎動物物種之 L 鏈可基於其恆定域之胺基酸序列歸於兩種截然不同類型(稱為 κ 及 λ)之一。視其重鏈恆定域(C_H)之胺基酸序列而定，免疫球蛋白可歸於不同類別或同型。有五類免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，其具有分別稱為 α、δ、ε、γ 及 μ 之重鏈。γ 及 α 類基於 C_H序列及功能之相對較小的差異被進一步分成亞類，例如，人類表現以下亞類：IgG1、IgG2A、IgG2B、IgG3、IgG4、IgA1 及 IgA2。

【0053】 術語「僅有重鏈之抗體」或「HCAb」係指功能性抗體，其包含重鏈，

但缺少通常在 4-鏈抗體中發現之輕鏈。已知駱駝科動物(例如駱駝、美洲駝或羊駝)產生 HCAb。

【0054】 術語「單域抗體」或「sdAb」係指具有三個互補決定區(CDR)之單一抗原結合多肽。單獨 sdAb 能夠在不與相應含 CDR 多肽配對的情況下結合至抗原。在一些情況下，單域抗體由駱駝科 HCAb 改造，並且其重鏈可變域在本文中稱為「V_HH」(重鏈抗體重鏈之可變域)。一些 V_HH 亦可稱為奈米抗體。駱駝科動物 sdAb 係已知最小之抗原結合抗體片段之一(參見，例如，Hamers-Casterman 等人, *Nature* 363:446-8 (1993)；Greenberg 等人, *Nature* 374:168-73 (1995)；Hassanzadeh-Ghassabeh 等人, *Nanomedicine* (Lond), 8:1013-26 (2013))。基本 V_HH 具有從 N 末端到 C 末端之以下結構：FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4，其中 FR1 至 FR4 分別指框架區 1 至 4，並且其中 CDR1 至 CDR3 係指互補決定區 1 至 3。

【0055】 「分離」抗體係已經從其生產環境(例如天然或重組)之組分中鑒定、分離及/或回收之抗體。較佳地，分離的多肽不與來自其產生環境的所有其他組分締合。來自其產生環境的污染物組分(諸如由重組轉染細胞導致的彼等組分)係通常干擾抗體之研究、診斷或治療用途的物質，並且可包括酶、激素及其他蛋白質或非蛋白質溶質。在較佳實施例中，將多肽被純化至：(1)如例如藉由勞立法(Lowry method)所確定的大於 95 重量%抗體，並且在一些實施例中大於 99 重量%；(2)足以藉由使用旋杯式測序儀獲得 N 末端或內部胺基酸序列的至少 15 個殘基的程度，或者(3)均質，藉由使用考馬斯藍(Coomassie blue)或較佳地銀染色法，在非還原或還原條件下進行 SDS-PAGE。分離的抗體包括重組細胞內之原位抗體，因為抗體之天然環境之至少一種組分將不存在。然而，分離的多肽、抗體或構建體通常將藉由至少一個純化步驟來製備。

【0056】 抗體之「可變區」或「可變域」係指抗體重鏈或輕鏈之胺基末端域。

重鏈及輕鏈之可變域可分別稱為「V_H」及「V_L」。此等結構域通常係抗體的最易變部分(相對於相同類別的其他抗體)並且包含抗原結合位點。來自駱駝科物種之僅有重鏈之抗體具有單個重鏈可變區，其被稱為「V_HH」。因此 V_HH 係一種特殊類型之 V_H。

【0057】 術語「可變」係指如下實情，即在各抗體之間可變域之某些區段在序列上有很大差異。V 域介導抗原結合且界定具體抗體對其具體抗原之特異性。然而，可變性未在可變域之整個跨度內均勻地分佈。而是，其集中於輕鏈及重鏈可變域中之稱為互補決定區(CDR)或超變區(HVR)的三個區段中。可變域之更高度保守部分稱為框架區(FR)。天然重鏈及輕鏈之可變域各自包含四個 FR 區，其主要採用 β-摺疊構型，由三個 CDR 連接，該等 CDR 形成連接 β-摺疊結構之環且在一些情況下形成 β-摺疊結構之一部分。各鏈中之 CDR 藉由 FR 區緊密地保持在一起，且與來自另一鏈之 CDR 一起促進形成抗體之抗原結合位點(參見 Kabat 等人, *Sequences of Immunological Interest*, 第五版, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991))。恆定域不直接參與抗體與抗原之結合，但表現出多種效應子功能，諸如抗體參與抗體依賴性細胞毒性。

【0058】 如本文所用之術語「單株抗體」係指從實質上均質的抗體群體獲得之抗體，即構成該群體的個別抗體係相同的，除了可以微量存在的可能天然存在的突變及/或轉譯後修飾(例如，異構化，脫醯胺)之外。單株抗體具有高度特異性，其針對單一抗原位點。相較於通常包括針對不同決定子(表位)之不同抗體的多株抗體製劑，各單株抗體係針對抗原上之單一決定子。除了其特異性，單株抗體之優勢在於，其藉由融合瘤培養來合成，不受其他免疫球蛋白污染。修飾語「單株」指示抗體之特性為獲自實質上均質的抗體群體，且不應理解為需要藉由任何具體方法來產生抗體。例如，欲根據本申請案使用之單株抗體可藉由多種技術製成，包括例如融合瘤方法(例如，Kohler 及 Milstein., *Nature,*

256:495-97 (1975); Hongo 等人, *Hybridoma,* 14 (3): 253-260 (1995)；Harlow 等人, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 第 2 版 1988)；Hammerling 等人, *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981))；重組 DNA 方法(參見例如美國專利第 4,816,567 號)；噬菌體呈現技術(參見例如 Clackson 等人, *Nature,* 352: 624-628 (1991)；Marks 等人, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992)；Sidhu 等人, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004)；Lee 等人, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004)；Fellouse, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004)；及 Lee 等人, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004))；及用於在具有部分或全部編碼人類免疫球蛋白序列之人類免疫球蛋白基因座或基因的動物中產生人類或人類樣抗體的技術(參見例如 WO 1998/24893；WO 1996/34096；WO 1996/33735；WO 1991/10741；Jakobovits 等人, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 90: 2551 (1993)；Jakobovits 等人, *Nature* 362: 255-258 (1993)；Bruggemann 等人, *Year in Immunol.* 7:33 (1993)；美國專利第 5,545,807 號、第 5,545,806 號、第 5,569,825 號、第 5,625,126 號、第 5,633,425 號及第 5,661,016 號；Marks 等人, *Bio/Technology* 10: 779-783 (1992)；Lonberg 等人, *Nature* 368: 856-859 (1994)；Morrison, *Nature* 368: 812-813 (1994)；Fishwild 等人, *Nature Biotechnol.* 14: 845-851 (1996)；Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14: 826 (1996)；及 Lonberg 及 Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93 (1995))。

【0059】 術語「全長抗體」、「完整抗體」或「完全抗體」可互換使用，表示呈大致上完整形式的抗體，與抗體片段不同。具體地說，全長 4 鏈抗體包括具有重鏈及輕鏈(包括 Fc 區)的抗體。全長僅重鏈抗體包括重鏈(例如 V_HH)及 Fc 區。恆定結構域可為天然序列恆定結構域(例如人類天然序列恆定結構域)或其胺基酸序列變異體。在一些情況下，完整抗體可具有一或多種效應子功能。

【0060】 「抗體片段」包括完整抗體之一部分，較佳地該完整抗體之抗原結

合區及/或可變區。抗體片段之實例包括但不限於 Fab、Fab'、$F(ab')_2$ 以及 Fv 片段；雙抗體(diabody)；線性抗體(參見美國專利第 5,641,870 號，實例 2；Zapata 等人，*Protein Eng.* 8(10): 1057-1062 [1995])；單鏈抗體分子；單域抗體(諸如 V_HH)及由抗體片段形成之多特異性抗體。木瓜蛋白酶消化抗體產生兩個的相同抗原結合片段，稱為「Fab」片段，及殘留「Fc」片段，該名稱反映了容易結晶之能力。Fab 片段由整條 L 鏈連同 H 鏈之可變區結構域(V_H)及一條重鏈之第一恆定結構域(C_H1)組成。每個 Fab 片段關於抗原結合係單價的，即，它具有單一抗原結合位點。抗體經木瓜蛋白酶處理產生單個大 $F(ab')_2$ 片段，該片段大致對應於具有不同抗原結合活性的兩個二硫鍵連接的 Fab 片段並且仍然能夠交聯抗原。Fab' 片段因在 C_H1 域之羧基末端處具有少量額外的殘基(包括來自抗體鉸鏈區之一或多個半胱胺酸)而不同於 Fab 片段。Fab'-SH 為本文中恆定域之半胱胺酸殘基攜帶自由硫醇基的 Fab'之名稱。$F(ab')_2$ 抗體片段最初以 Fab'片段對之形式產生，該等片段之間具有鉸鏈半胱胺酸。抗體片段之其他化學偶聯亦係已知的。

【0061】 Fc 片段包含藉由二硫鍵保持在一起的兩條 H 鏈之羧基末端部分。抗體之效應子功能由 Fc 區中之序列決定，該區亦由存在於某些細胞型上之 Fc 受體(FcR)識別。

【0062】 術語「恆定域」係指免疫球蛋白分子的相對於免疫球蛋白之其他部分，即含有抗原結合位點之可變域，具有更保守之胺基酸序列的部分。恆定域含有重鏈之 C_H1、C_H2 及 C_H3 域(統稱為 CH)及輕鏈之 CHL(或 CL)域。

【0063】 來自任何哺乳動物物種之抗體(免疫球蛋白)之「輕鏈」可基於其恆定域的胺基酸序列指定為兩種明顯不同類型(稱為卡帕(κ)及拉姆達(λ))中之一者。

【0064】 「Fv」係含有完全抗原識別及結合位點之最小抗體片段。此片段由處於緊密、非共價締合的一個重鏈可變區結構域及一個輕鏈可變區結構域的二聚體組成。從此兩個結構域之摺疊產生六個高變環(從 H 鏈及 L 鏈各自產生 3 個

環)，該等高變環促成用於抗原結合之胺基酸殘基並且賦予抗體抗原結合特性。然而，甚至單個可變域(或僅包含三個 CDR 對抗原具有特異性之 HVR 之 Fv 中的一半)具有識別及結合抗原的能力，但與整個結合位點相比，處於較低的親和力下。

【0065】 「單鏈 Fv」(亦縮寫為「sFv」或「scFv」)係包含連接到單一多肽鏈中之 V_H及 V_L抗體結構域之抗體片段。較佳地，sFv 多肽亦包含 V_H結構域與 V_L結構域之間的多肽接頭，該接頭能夠使 sFv 形成用於抗原結合之所需結構。關於 sFv 之評述，參見 Pluckthun, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, 第 113 卷, Rosenburg 及 Moore 編, Springer-Verlag, New York, 第 269-315 頁(1994)。

【0066】 本文所述之抗體之「功能片段」構成完整抗體之一部分，通常包括完整抗體之抗原結合區或可變區或保留或具有經修飾之 FcR 結合能力的抗體之 Fc 區。抗體片段之實例包括線性抗體、單鏈抗體分子及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0067】 術語「雙抗體」係指藉由在 V_H與 V_L域之間以短接頭(約 5-10 個殘基)構建 sFv 片段(參見前一段落)來製備之小抗體片段，使得達成 V 域之鏈內而不是鏈間配對，從而得到二價片段，即具有兩個抗原結合位點之片段。雙特異性抗體為兩種抗體之 V_H及 V_L域存在於不同多肽鏈上的兩個「交叉」sFv 片段之異二聚體。雙抗體更詳細地描述於例如 EP 404,097；WO 93/11161；Hollinger 等人, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)中。

【0068】 本文中之單株抗體特定地包括「嵌合」抗體(免疫球蛋白)，其中重鏈及/或輕鏈之一部分與源於特定物種或屬特定抗體類別或亞類之抗體中的相應序列一致或同源，而該(等)鏈之剩餘部分與源於另一物種或屬另一抗體類別或亞類之抗體中的相應序列一致或同源，以及該等抗體之片段，只要其展現所需生物活性即可(美國專利第 4,816,567 號；Morrison 等人, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA*

81:6851-6855 (1984))。「人源化抗體」用作「嵌合抗體」之亞組。

【0069】 非人類(例如，美洲駝或駱駝科)抗體之「人源化」形式為含有來源於非人類免疫球蛋白之最小序列的抗體。在一些實施例中，人源化抗體為其中來自受者的 CDR (在下文定義)的殘基被來自諸如小鼠、大鼠、兔、駱駝科、美洲駝、羊駝或非人類靈長類動物的非人類物種(供體抗體)的 CDR 的具有所需特異性、親和力及/或能力的殘基置換的人類免疫球蛋白(受者抗體)。在一些情況下，人類免疫球蛋白之框架區(「FR」)殘基由對應的非人類殘基置換。此外，人源化抗體可包含不存在於受者抗體或供體抗體中之殘基。可進行此等修飾以進一步改良抗體性能，諸如結合親和力。一般而言，人源化抗體將包含至少一個且通常兩個可變域之實質上全部，其中全部或實質上全部高變環對應於非人類免疫球蛋白序列之彼等，且全部或實質上全部 FR 區為人類免疫球蛋白序列之彼等，但是 FR 區可包括一或多處個別 FR 殘基取代，該一或多處取代改良抗體性能，諸如結合親和力、異構化、免疫原性等。FR 中此等胺基酸取代之數目通常在 H 鏈中不多於 6，且在 L 鏈中不多於 3。人源化抗體視情況亦將包含至少一部分免疫球蛋白恆定區(Fc)，通常為人類免疫球蛋白之恆定區。關於其他細節，參見例如 Jones 等人, *Nature* 321:522-525 (1986)；Riechmann 等人, *Nature* 332:323-329 (1988)；及 Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)。亦參見例如 Vaswani 及 Hamilton, *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1:105-115 (1998)；Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995)；Hurle 及 Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994)；及美國專利第 6,982,321 號與第 7,087,409 號。

【0070】 「人類抗體」為具有對應於人類所產生之抗體之胺基酸序列的胺基酸序列及/或已使用如本文所揭示之製備人類抗體之任一技術製成的抗體。人類抗體之此定義特定地排除包含非人類抗原結合殘基之人源化抗體。人類抗體可使用此項技術中已知之各種技術，包括噬菌體呈現文庫產生。Hoogenboom 及

Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991)；Marks 等人, *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991)。Cole 等人, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, 第 77 頁 (1985)；Boerner 等人, *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991)中所述之方法亦可用於製備人類單株抗體。亦參見 van Dijk 及 van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 5: 368-74 (2001)。人類抗體可藉由向基因轉殖動物投與抗原來製備，該基因轉殖動物已經修飾以響應於抗原攻擊產生該等抗體，但其內源基因座已失能，例如經免疫之異種小鼠(關於 XENOMOUSE™技術，參見例如美國專利第 6,075,181 號及第 6,150,584 號)。關於經由人類 B 細胞融合瘤技術產生之人類抗體，亦參見例如 Li 等人, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)。

【0071】 當在本文中使用時，術語「高變區」、「HVR」或「HV」係指抗體可變域之序列高度可變及/或形成結構確定環的各區。通常，單域抗體包含三個 HVR(或 CDR)：HVR1(或 CDR1)、HVR2(或 CDR2)及 HVR3(或 CDR3)。在三種 HVR 中，HVR3(或 CDR3)顯示最大多樣性，並且被認為在賦予抗體之精細特異性方面發揮獨特作用。參見，例如 Hamers-Casterman 等人, *Nature* 363:446-448 (1993)；Sheriff 等人, *Nature Struct. Biol.* 3:733-736 (1996)。

【0072】 術語「互補決定區」或「CDR」用於指由 Kabat 系統定義之高變區。參見 Kabat 等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第 5 版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md (1991)。

【0073】 多個 HVR 描述在使用中並且涵蓋在本文中。Kabat 互補決定區(CDR)基於序列可變性並且係最常用的(Kabat 等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest,* 第 5 版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991))。Chothia 替代地提及結構環之位置(Chothia 及 Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))。AbM HVR 表示 Kabat HVR 與 Chothia 結構化環之間的折衷，並且藉由 Oxford Molecular 之 AbM 抗體建模軟體來使用。「接觸」HVR

基於可用複合物晶體結構之分析。來自此等 HVR 中每個殘基在以下表 1 中指出。

表 1. HVR 描述。

環	Kabat	AbM	Chothia	接觸
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1 (Kabat 編號)	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B
H1 (Chothia 編號)	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

【0074】 HVR 可包括如下之「延長 HVR」：在 V_L 中，24-36 或 24-34 (L1)、46-56 或 50-56 (L2)、以及 89-97 或 89-96 (L3)，且在 V_H 中，26-35 (H1)、50-65 或 49-65 (H2)、以及 93-102、94-102 或 95-102 (H3)。對於此等定義中之每個，可變域殘基係根據 Kabat 等人(出處同上)進行編號。

【0075】 單域抗體(諸如 V_HH)之胺基酸殘基係根據 Kabat 等人給出之 VH 域之一般編號進行編號(「*Sequence of proteins of immunological interest*」, US Public Health Services, NIH Bethesda, Md., 出版號 91)，如同在 Riechmann 及 Muyldermans, *J. Immunol. Methods* 2000 年 6 月 23 日；240 (1-2): 185-195 之文章中應用於來自駱駝科動物之 V_HH 域。根據該編號，V_HH 之 FR1 包含 1-30 位之胺基酸殘基，V_HH 之 CDR1 包含 31-35 位之胺基酸殘基，V_HH 之 FR2 包含 36-49 位之胺基酸，V_HH 之 CDR2 包含 50-65 位之胺基酸殘基，V_HH 之 FR3 包含 66-94 位之胺基酸殘基，V_HH 之 CDR3 包含 95-102 位之胺基酸殘基，V_HH 之 FR4 包含 103-113 位之胺基酸殘基。在該態樣中，應注意，如業內對於 V_H 域及 V_HH 域所周知，每個 CDR 中胺基酸殘基之總數可以不同，並且可以不對應於由 Kabat 編號指示之胺基酸殘基之總數(即，根據 Kabat 編號之一個或多個位置在實際序列中可能未被佔據，或者實際序列可能含有比 Kabat 編號允許之數量更多之胺基酸

殘基)。

【0076】 表述「如 Kabat 中之可變域殘基編號」或「如 Kabat 中之胺基酸位置編號」及其變型係指用於 Kabat 等人(出處同上)中之抗體編譯之重鏈可變域或輕鏈可變域的編號系統。使用此編號系統，實際線性胺基酸序列可含有更少的或額外的胺基酸，該等胺基酸對應於可變域之 FR 或 HVR 的縮短或對其進行的插入。例如，重鏈可變域可包括 H2 之殘基 52 之後的單個胺基酸插入(根據 Kabat 之殘基 52a)及重鏈 FR 殘基 82 之後的插入殘基(例如，根據 Kabat 之殘基 82a、82b 及 82c 等)。可藉由在抗體序列之同源區處與「標準」Kabat 編號序列比對來確定給定抗體之殘基的 Kabat 編號。

【0077】 除非本文另有說明，否則免疫球蛋白重鏈中殘基之編號係如 Kabat 等人(出處同上)之 EU 索引之編號。「如 Kabat 中之 EU 索引」係指人類 IgG1 EU 抗體之殘基編號。

【0078】 「框架」或「FR」殘基係除了如本文所定義之 HVR 殘基以外的彼等可變域殘基。

【0079】 「人類共有框架」或「受體人類框架」為表示人類免疫球蛋白 V_L 或 V_H 框架序列之選擇中最常出現之胺基酸殘基的框架。一般而言，人類免疫球蛋白 V_L 或 V_H 序列選自可變域序列之亞組。一般而言，序列之亞組為如 Kabat 等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest,* 第 5 版. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)中之亞組。實例包括對於 V_L，亞組可為如 Kabat 等人(出處同上)中之亞組 κ I、κ II、κ III 或 κ IV。另外，對於 VH，亞組可為如 Kabat 等人中之亞組 I、亞組 II 或亞組 III。可替代地，人類共有框架可來源於上述者，其中具體殘基，諸如當人類框架殘基基於其與供體框架之同源性藉由將供體框架序列與各種人類框架序列之集合進行比對來選擇時。「來源於」人類免疫球蛋白框架或人類共有框架之受體人類框架可包含人

類免疫球蛋白框架或人類共有框架之相同胺基酸序列，或其可含有預先存在的胺基酸序列變化。在一些實施例中，預先存在的胺基酸變化之數目為 10 個或更少、9 個或更少、8 個或更少、7 個或更少、6 個或更少、5 個或更少、4 個或更少、3 個或更少、或 2 個或更少。

【0080】 「親和力成熟」抗體係在其一或多個 CDR 中具有一或多個改變而導致抗體對抗原之親和力相較於不具有彼等改變之親本抗體改良的抗體。在一些實施例中，親和力成熟抗體對靶抗原具有奈莫耳或甚至皮莫耳的親和力。親和力成熟抗體係藉由此項技術中已知的程序產生。例如，Marks 等人, *Bio/Technology* 10:779-783 (1992)描述藉由 V_H 域及 V_L 域改組之親和力成熟。CDR 及/或框架殘基之隨機誘變描述於例如：Barbas 等人 *Proc Nat'l. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813 (1994)；Schier 等人 *Gene* 169:147-155 (1995)；Yelton 等人 *J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995)；Jackson 等人, *J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995)；及 Hawkins 等人, *J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992)。

【0081】 如本文所用，術語「特異性結合」、「特異性識別」或「對...具有特異性」係指可量測的及可再現的相互作用，諸如靶標與抗原結合蛋白質(諸如 mAb)之結合，該結合在存在包括生物分子在內之分子之異種群體的情況下確定靶標的存在。例如，特異性結合靶標(其可以為抗原決定基)之抗原結合蛋白(諸如 mAb)係與結合其他靶標相比，以更大親和力、親合力、更容易地及/或以更長持續時間結合該靶標之抗原結合蛋白(諸如 mAb)。在一些實施例中，抗原結合蛋白(諸如 mAb)與不相關靶標之結合程度不到抗原結合蛋白(諸如 mAb)與靶標之結合的約 10%，如例如藉由放射免疫分析(RIA)所量測。在一些實施例中，特異性結合靶標之抗原結合蛋白(諸如 mAb)具有≤10^{-5} M、≤10^{-6} M、≤10^{-7} M、≤10^{-8} M、≤10^{-9} M、≤10^{-10} M、≤10^{-11} M 或≤10^{-12} M 之解離常數(K_D)。在一些實施例中，抗原結合蛋白特異性地結合在來自不同物種的蛋白間保守的蛋白上之表位。在一

些實施例中，特異性結合可包括但不需要專一性結合。

【0082】 術語「特異性」係指抗原結合蛋白(諸如 mAb)針對抗原之特定抗原決定基的選擇性識別。例如，天然抗體為單特異性的。如本文所用之術語「多特異性」表示抗原結合蛋白具有多抗原決定基特異性(即，能夠特異性結合一個生物分子上之兩個、三個或更多個不同的抗原決定基或能夠特異性結合兩個、三個或更多個不同的生物分子上之抗原決定基)。如本文所用之「雙特異性」表示抗原結合蛋白具有兩種不同的抗原結合特異性。除非另有說明，否則所列出之雙特異性抗體結合之抗原之順序係任意的。即，例如，術語「抗 PD-L1/PD-1」、「抗 PD-1/PD-L1」、「PD-L1×PD-1」、「PD-1×PD-L1」、「PD-1-PD-L1」及「PD-L1-PD-1」可互換地用來指特異性結合 PD-L1 及 PD-1 之雙特異性抗體。如本文所用之術語「單特異性」表示具有一個或多個結合位點之抗原結合蛋白(諸如 mAb)，每個結合位點結合相同抗原之相同抗原決定基。

【0083】 如本文所用的術語「價」表示抗原結合蛋白質中存在特定數目的結合位點。例如天然抗體或全長抗體具有兩個結合位點並且係二價的。因此，術語「三價」、「四價」、「五價」及「六價」分別表示抗原結合蛋白中存在兩個結合位點、三個結合位點、四個結合位點、五個結合位點及六個結合位點。

【0084】 「抗體效應子功能」係指可歸因於抗體之 Fc 區(天然序列 Fc 區或胺基酸序列變異體 Fc 區)的彼等生物活性，且隨抗體同型而有所不同。抗體效應子功能之實例包括：C1q 結合及補體依賴性細胞毒性；Fc 受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如 B 細胞受體)之下調；及 B 細胞活化。「減少或最小化的」抗體效應子功能意謂其自野生型或未經修飾之抗體減少至少 50%(可替代地 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%)。一般熟習此項技術者可易於確定及衡量抗體效應子功能之測定。在較佳實施例中，補體結合、補體依賴性細胞毒性及抗體依

賴性細胞毒性之抗體效應子功能受到影響。在一些實施例中，效應子功能通過恆定區中消除醣基化的突變(例如「無效應子突變」)來消除。在一個態樣中，無效應子突變包含 C_H2 區中之 N297A 或 DANA 突變(D265A 及/或 N297A)。Shields 等人, *J. Biol. Chem.* 276 (9): 6591-6604 (2001)。可替代地，導致減少或消除效應子功能的另外的突變包括：K322A 及 L234A/L235A (LALA)。可替代地，效應子功能可通過生產技術來減少或消除，諸如在未經醣基化之宿主細胞(例如，大腸桿菌(*E. coli.*))中之表現或以導致醣基化模式改變成在促進效應子功能時無效或不太有效的方式(例如 Shinkawa 等人, *J. Biol. Chem.* 278(5): 3466-3473 (2003))。

【0085】 「抗體依賴性細胞介導之細胞毒性」或 ADCC 係指一種細胞毒性形式，其中結合至某些細胞毒性細胞(例如，自然殺傷(NK)細胞、嗜中性球及巨噬細胞)上存在之 Fc 受體(FcR)上的分泌 Ig 使得此等細胞毒性效應細胞能夠與攜帶抗原之靶細胞特異性結合並隨後以細胞毒素殺傷靶細胞。抗體「武裝」細胞毒性細胞且為藉由此機制殺傷靶細胞所需。用於介導 ADCC 的原代細胞 NK 細胞僅表達 FcγRIII，而單核細胞表達 FcγRI、FcγRII 及 FcγRIII。造血細胞上之 Fc 表現概述於 Ravetch 及 Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-92 (1991)第 464 頁中之表 3 中。為了評估所關注之分子之 ADCC 活性，可執行活體外 ADCC 測定，諸如美國專利第 5,500,362 號或第 5,821,337 號中所述者。用於此類測定之有用效應細胞包括外周血單核細胞(PBMC)及自然殺傷(NK)細胞。可替代地或另外，所關注之分子之 ADCC 活性可例如在動物模型(諸如 Clynes 等人 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)中揭示之動物模型)中進行活體內評估。

【0086】 本文術語「Fc 區」用於定義免疫球蛋白重鏈之 C 末端區，包括天然序列 Fc 區及變異體 Fc 區。雖然免疫球蛋白重鏈之 Fc 區的邊界可變化，但人類 IgG 重鏈 Fc 區通常限定為從在位置 Cys226 處之胺基酸殘基或從 Pro230 延伸至其羧基末端。Fc 區之 C 末端離胺酸(根據 EU 編號系統之殘基 447)可例如在抗體

產生或純化期間或藉由對編碼抗體之重鏈的核酸進行重組工程化來去除。因此，完整抗體的組成物可包括 K447 殘基全部去除的抗體群體、無 K447 殘基去除的抗體群體、以及具有擁有或沒有 K447 殘基之抗體之混合物的抗體群體。用於本文描述之抗體中之合適的天然序列 Fc 區包括人類 IgG1、IgG2 (IgG2A、IgG2B)、IgG3 及 IgG4。

【0087】 「Fc 受體」或「FcR」描述結合抗體 Fc 區之受體。較佳 FcR 為天然序列人類 FcR。此外，較佳 FcR 為結合 IgG 抗體(γ 受體)且包括 FcγRI、FcγRII 及 FcγRIII 亞類之受體(包括此等受質之等位基因變異體及替代地剪接形式)的 FcR，FcγRII 受體包括 FcγRIIA (「活化受體」)及 FcγRIIB (「抑制受體」)，其具有主要在其細胞質結構域中不同的相似胺基酸序列。活化受體 FcγRIIA 在其細胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之活化模體(ITAM)。抑制受體 FcγRIIB 在其細胞質結構域中含有基於免疫受體酪胺酸之抑制模體(ITIM)。(參見 M. Daëron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997))。FcR 綜述於 Ravetch 及 Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9: 457-92 (1991)；Capel 等人, *Immunomethods* 4: 25-34 (1994)；及 de Haas 等人, *J. Lab. Clin. Med.* 126: 330-41 (1995)中。本文中術語「FcR」涵蓋其他 FcR (包括將來欲鑒別之 FcR)。

【0088】 術語「Fc 受體」或「FcR」亦包括新生兒受體 FcRn，其負責將母體 IgG 轉移至胎兒。Guyer 等人, *J. Immunol.* 117: 587 (1976)及 Kim 等人, *J. Immunol.* 24: 249 (1994)。量測與 FcRn 結合之方法為已知的(參見例如 Ghetie 及 Ward, *Immunol. Today* 18: (12): 592-8 (1997)；Ghetie 等人, *Nature Biotechnology* 15 (7): 637-40 (1997)；Hinton 等人, *J. Biol. Chem.* 279 (8): 6213-6 (2004)；WO 2004/92219 (Hinton 等人))。可以例如在表現人類 FcRn 之基因轉殖小鼠或轉染人類細胞株中或者在投與具有變異體 Fc 區之多肽的靈長類動物中測定活體內與 FcRn 之結合及人類 FcRn 高親和力結合多肽之血清半衰期。WO 2004/42072 (Presta)描述改良

或減弱與 FcR 之結合的抗體變異體。亦參見例如 Shields 等人, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)。

【0089】 「補體依賴性細胞毒性」或「CDC」係指靶細胞在補體存在下溶解之能力。經典補體路徑之活化係藉由補體系統之第一組分(C1q)與結合其同源抗原的(適當亞類的)抗體之結合來起始。為了評估補體活化，可執行 CDC 測定，例如，如 Gazzano-Santoro 等人, *J. Immunol. Methods* 202: 163 (1996)中所述。具有改變的 Fc 區胺基酸序列及增加或減少的 C1q 結合能力的抗體變異體描述於美國專利第 6,194,551B1 號及 WO99/51642 中。彼等專利公開案之內容明確地以引用之方式併入本文。亦參見 Idusogie 等人 *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)。

【0090】 「結合親和力」總體上係指分子(例如，抗體)之單一結合位點與它的結合配偶體(例如，抗原)之間的非共價相互作用之總和的強度。除非另外指示，否則如本文所用，「結合親和力」係指反映結合對的成員之間的 1:1 相互作用的內在結合親和力。結合親和力可以由 K_D、K_{off}、K_{on} 或 K_a 表示。如本文所用，術語「K_{off}」意指抗體(或抗原結合域)從抗體/抗原複合物中解離之解離速率常數，如從動力學選擇設置確定，以 s^{-1} 為單位表示。如本文所用，術語「K_{on}」意指抗體(或抗原結合域)與抗原結合形成抗體/抗原複合物之締合速率常數，以 $M^{-1}s^{-1}$ 為單位表示。如本文所用，術語平衡解離常數「K_D」係指特定抗體 - 抗原相互作用之解離常數，並且描述佔據存在於平衡之抗體分子溶液中之所有抗體結合域之一半所需之抗原濃度，並且等於 K_{off}/K_{on}，以 M 為單位表示。K_D 之量測預先假定所有結合劑都在溶液中。在抗體與細胞壁連接之情況下，例如在酵母表現系統中，相應平衡速率常數表示為 EC_{50}，此給出了 K_D 之良好近似值。親和常數 K_a 係解離常數 K_D 之倒數，以 M^{-1} 為單位表示。

【0091】 解離常數(K_D)用作顯示抗體對抗原之親和力之指標。例如，藉由使用標記有多種標記物試劑之抗體的 Scatchard 方法，以及藉由使用 BiacoreX

(Amersham Biosciences 製造)(其係櫃枱買賣量測套組)或類似套組，根據用戶手冊及套組附帶之實驗操作方法，可以易於進行分析。可以使用此等方法導出之 K_D 值以 M(莫耳每升)為單位表示。特異性結合靶標之抗體或其抗原結合片段可具有例如$\leq 10^{-5}$ M、$\leq 10^{-6}$ M、$\leq 10^{-7}$ M、$\leq 10^{-8}$ M、$\leq 10^{-9}$ M、$\leq 10^{-10}$ M、$\leq 10^{-11}$ M 或$\leq 10^{-12}$ M 之解離常數(K_D)。

【0092】 抗體或抗原結合域之結合特異性可以藉由此項技術已知之方法經實驗確定。此類方法包括但不限於 Western 印跡、ELISA 印跡、RIA 印跡、ECL 印跡、IRMA 印跡、EIA 印跡、BIAcore 測試及肽掃描。

【0093】 半數最大抑制濃度(IC_{50})係物質(諸如抗體)抑制特定生物或生物化學功能之有效性之量度。它表明需要多少特定藥物或其他物質(抑制劑，諸如抗體)來抑制特定之生物過程(例如，PD-L1 與 B7-1，或過程之組分，即酶、細胞、細胞受體或微生物之間之結合)達一半。該等值通常表示為莫耳濃度。對於促效劑藥物或其他物質(例如抗體)，IC_{50} 與「EC_{50}」相當。EC_{50} 亦表示在活體內獲得最大作用的 50%所需的血漿濃度。如本文所用，「IC_{50}」用於指示在活體外中和 50%之抗原生物活性(諸如 PD-L1 生物活性)所需之抗體(諸如抗 PD-L1 mAb)之有效濃度。IC_{50} 或 EC_{50} 可以藉由生物測定來量測，諸如藉由 FACS 分析(競爭結合測定)之配體結合之抑制，基於細胞之細胞因子釋放測定或擴增之發光鄰近均相測定(AlphaLISA)。

【0094】 相對於肽、多肽或抗體序列的「胺基酸序列同一性百分比(%)」及「同源性」定義為，在比對序列並且引入缺口(若需要)以獲得最大序列同一性百分比之後，候選序列中與特定肽或多肽序列中胺基酸殘基相同的胺基酸殘基的百分比，而不考慮任何保守取代作為序列同一性的一部分。出於確定胺基酸序列同一性百分比的目的所進行的比對可以本領域技術範圍內的各種方式實現，例如使用公眾可獲得的計算機軟體，諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或

MEGALIGN™ (DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可確定量測比對的適當參數，包括對所比較的序列的全長獲得最大比對所需的任何算法。

【0095】 編碼構建體、抗體或其抗原結合片段之「分離的」核酸分子係經識別並且與至少一種污染物核酸分子分開的核酸分子，該核酸分子在其產生的環境中通常與污染物核酸分子締合。較佳地，分離的核酸分子不與產生環境相關聯的所有組分締合。編碼本文所述多肽及抗體的分離的核酸分子呈其在自然界中存在的形式或狀態以外的形式。因此分離的核酸分子有別於天然存在於細胞中之編碼本文所述多肽及抗體的核酸。分離的核酸包括通常含有核酸分子的細胞中所含有的核酸分子，但核酸分子存在於染色體外或存在於不同於其天然染色體位置的染色體位置處。

【0096】 如本文所用，術語「載體」係指一種核酸分子，其能夠傳播其所連接之另一種核酸分子。該術語包括呈自主複製核酸結構之載體以及併入其中已引入其的宿主細胞之基因組中之載體。某些載體能夠指導其可操作性連接之核酸的表現。此類載體在本文中稱為「表現載體」。

【0097】 如本文所用之術語「轉染」或「轉型」或「轉導」係指將外源性核酸轉移或引入至宿主細胞中的過程。「轉染」或「轉型」或「轉導」細胞為已經以外源性核酸轉染、轉型或轉導的細胞。細胞包括原代受試者細胞及其後代。

【0098】 術語「宿主細胞」、「宿主細胞株」及「宿主細胞培養物」可互換使用且係指已引入有外源性核酸之細胞，包括此類細胞之子代。宿主細胞包括「轉型體」及「轉型細胞」，其包括原代轉型細胞及由其衍生之子代而不考慮繼代數目。後代可能在核酸含量方面未與親本細胞完全一致，但可含有突變。本文包括具有與針對原始轉型細胞所篩選或選擇相同的功能或生物活性之突變後代。

【0099】 「輔助環境」係指個體已具有癌症病史且一般(但不必要)對療法有反

應的臨床環境，療法包括但不限於手術(例如，手術切除)、放療及化學療法。然而，此等個體因其癌症病史而被認為處於產生疾病之風險。「輔助環境」中之治療或投與係指隨後的治療模式。風險程度(例如，當輔助環境中之個體被認為「高風險」或「低風險」時)取決於若干因素，最通常為首次治療時的疾病程度。

【0100】 「新輔助環境」係指在初步/確定性療法之前進行方法的臨床環境。

【0101】 術語「醫藥組成物」之「醫藥調配物」係指以下製劑，其呈允許活性成分之生物活性有效之形式，且不含對調配物所將投與之受試者有不可接受毒性之額外組分。此類調配物係無菌的。「無菌」調配物係滅菌的或不含所有活的微生物及其孢子。

【0102】 應理解，本文中描述的本發明的實施例包括「由實施例組成」及/或「基本上由實施例組成」。

【0103】 本文中對「約」某一個值或參數的提及包括(以及描述)針對該值或參數本身的變量。例如，關於「約 X」的描述包括「X」的描述。

【0104】 如本文所使用，提及「並非」某一值或參數通常意謂並描述「不同於」某一值或參數。例如，該方法不用於治療 X 型癌症，意味著該方法用於治療不同於 X 之類型之癌症。

【0105】 本文使用之術語「約 X-Y」具有與「約 X 至約 Y」相同之含義。

II. 抗 PD-L1 構建體

抗 PD-L1 單株抗體

【0106】 本文所述之分離的抗 PD-L1 構建體包含特異性識別 PD-L1 或與 PD-L1 結合的單株抗體(mAb)部分(或「抗 PD-L1 mAb」)。在本發明之一些實施例中，分離的抗 PD-L1 構建體為全長 IgG。

PD-L1

【0107】 結構與相關 B7 家族成員類似，PD-L1 蛋白含有細胞外 IgV 及 IgC 域

以及短的細胞質區。PD-L1 具有與 CD28 類似的細胞內域，其缺乏內在催化活性且含有一個能夠結合 PI3K、PP2A 及 SHP-2 之 YVKM 模體以及一個能夠結合含 SH3 蛋白之富脯胺酸模體。

【0108】 人類 PD-L1 之示例性胺基酸序列揭示於 Genbank 登錄號 Q9NZQ7，在其中，胺基酸 1-18 之區為前導肽；胺基酸 19-238 之區為細胞外域；胺基酸 239-259 之區為跨膜域；且胺基酸 260-290 之區為細胞質域。

【0109】 根據本發明之實施例，人類 PD-L1 序列之胺基酸序列與 Genbank 登錄號 Q9NZQ7 之人類 PD-L1 至少 90%一致，並且含有與其他物種(例如，鼠類)之 PD-L1 胺基酸序列相比，將胺基酸序列鑒定為人類的胺基酸殘基。在一些實施例中，人類 PD-L1 之胺基酸序列可以與 Genbank 登錄號 Q9NZQ7 之 PD-L1 至少約 95%、96%、97%、98%或 99%一致。在一些實施例中，人類 PD-L1 序列將展示與 Genbank 登錄號 Q9NZQ7 之 PD-L1 不多於 10 個胺基酸差異。在一些實施例中，人類 PD-L1 可以展示與 Genbank 登錄號 Q9NZQ7 之 PD-L1 不多於 5 個、4 個、3 個、2 個或 1 個胺基酸差異。可以如本文所述確定同一性百分比。在一些實施例中，本文所述之抗 PD-L1 mAb 特異性結合與 Genbank 登錄號 Q9NZQ7 之 PD-L1 具有 100%胺基酸序列同一性的 PD-L1 多肽。在一些實施例中，本申請案之抗 PD-L1 mAb 特異性結合包含 SEQ ID NO: 395 之胺基酸序列的 PD-L1 多肽。

【0110】 在一些實施例中，本申請案之抗 PD-L1 mAb 可與來自除人類之外之物種之 PD-L1 或在結構上與人類 PD-L1 相關之其他蛋白(例如，人類 PD-L1 同源物)交叉反應。在一些實施例中，本申請案之抗 PD-L1 mAb 對人類 PD-L1 具有完全特異性，且不表現出物種或其他類型之交叉反應性。在一些實施例中，本申請案之抗 PD-L1 mAb 特異性結合人類 PD-L1 之可溶性同功型。在一些實施例中，本申請案之抗 PD-L1 mAb 特異性識別人類 PD-L1 之膜結合同功型(SEQ ID

NO: 395)。

【0111】 在一些實施例中，本文所述之抗 PD-L1 mAb 特異性識別或結合 PD-L1 之細胞外域(ECD)。在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 特異性結合 PD-L1 細胞外域(ECD)之 N 末端部分。在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 特異性識別 PD-L1 細胞外域(ECD)之 C 末端部分。在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 特異性識別 PD-L1 細胞外域(ECD)之中間部分。在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 所特異性識別之 PD-L1 細胞外域之胺基酸序列與 Genbank 登錄號 Q9NZQ7 之 PD-L1 細胞外域至少約 95%、96%、97%、98%或 99%一致。在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 所特異性識別之 PD-L1 細胞外域之胺基酸序列與 Genbank 登錄號 Q9NZQ7 之 PD-L1 細胞外域 100%一致。在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 特異性識別具有 SEQ ID NO: 396 之胺基酸序列的 PD-L1 ECD 多肽。

抗體親和力

【0112】 抗體或抗原結合域之結合特異性可以藉由此項技術已知之方法經實驗確定。此類方法包括但不限於 Western 印跡、ELISA 測試、RIA 測試、ECL 測試、IRMA 測試、EIA 測試、BIAcore 測試及肽掃描。

【0113】 在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 與 PD-L1 之間的結合之 K_D 為約 10^{-5} M 至約 10^{-6} M、約 10^{-6} M 至約 10^{-7} M、約 10^{-7} M 至約 10^{-8} M、約 10^{-8} M 至約 10^{-9} M、約 10^{-9} M 至約 10^{-10} M、約 10^{-10} M 至約 10^{-11} M、約 10^{-11} M 至約 10^{-12} M、約 10^{-5} M 至約 10^{-12} M、約 10^{-6} M 至約 10^{-12} M、約 10^{-7} M 至約 10^{-12} M、約 10^{-8} M 至約 10^{-12} M、約 10^{-9} M 至約 10^{-12} M、約 10^{-10} M 至約 10^{-12} M、約 10^{-5} M 至約 10^{-11} M、約 10^{-7} M 至約 10^{-11} M、約 10^{-8} M 至約 10^{-11} M、約 10^{-9} M 至約 10^{-11} M、約 10^{-5} M 至約 10^{-10} M、約 10^{-7} M 至約 10^{-10} M、約 10^{-8} M 至約 10^{-10} M、約 10^{-5} M 至約 10^{-9} M、約 10^{-7} M 至約 10^{-9} M、約 10^{-5} M 至約 10^{-8} M 或約 10^{-6} M 至約 10^{-8} M。

【0114】 在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 與 PD-L1 之間的結合之 K_{on} 為約 10^{2}

$M^{-1}s^{-1}$至約 10^4 $M^{-1}s^{-1}$、約 10^4 $M^{-1}s^{-1}$至約 10^6 $M^{-1}s^{-1}$、約 10^6 $M^{-1}s^{-1}$至約 10^7 $M^{-1}s^{-1}$、約 10^2 $M^{-1}s^{-1}$至約 10^7 $M^{-1}s^{-1}$、約 10^3 $M^{-1}s^{-1}$至約 10^7 $M^{-1}s^{-1}$、約 10^4 $M^{-1}s^{-1}$至約 10^7 $M^{-1}s^{-1}$、約 10^5 $M^{-1}s^{-1}$至約 10^7 $M^{-1}s^{-1}$、約 10^3 $M^{-1}s^{-1}$至約 10^6 $M^{-1}s^{-1}$或約 10^4 $M^{-1}s^{-1}$至約 10^6 $M^{-1}s^{-1}$。

【0115】 在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 與 PD-L1 之間的結合之 K_{off}為約 1 s^{-1}至約 10^{-2} s^{-1}、約 10^{-2} s^{-1}至約 10^{-4} s^{-1}、約 10^{-4} s^{-1}至約 10^{-5} s^{-1}、約 10^{-5} s^{-1}至約 10^{-6} s^{-1}、約 1 s^{-1}至約 10^{-6} s^{-1}、約 10^{-2} s^{-1}至約 10^{-6} s^{-1}、約 10^{-3} s^{-1}至約 10^{-6} s^{-1}、約 10^{-4} s^{-1}至約 10^{-6} s^{-1}、約 10^{-2} s^{-1}至約 10^{-5} s^{-1}或約 10^{-3} s^{-1}至約 10^{-5} s^{-1}。

【0116】 在一些實施例中，在以 0.12 nM PD-1 及 0.2 nM PD-L1 進行之擴增之發光鄰近均相測定(AlphaLISA)中，抗 PD-L1 mAb 之 IC_{50}小於 10 nM。在一些實施例中，藉由 FACS 分析(競爭結合測定)或基於細胞之細胞因子釋放測定，在配體結合之抑制中，抗 PD-L1 mAb 之 IC_{50}小於 500 nM。在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 之 IC_{50}小於 1 nM、約 1 nM 至約 10 nM、約 10 nM 至約 50 nM、約 50 nM 至約 100 nM、約 100 nM 至約 200 nM、約 200 nM 至約 300 nM、約 300 nM 至約 400 nM 或約 400 nM 至約 500 nM。

嵌合或人源化抗體

【0117】 在一些實施例中，本文所提供之抗 PD-L1 抗體為嵌合抗體。某些嵌合抗體描述於例如美國專利第 4,816,567 號以及 Morrison 等人, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984))中。在一個實例中，嵌合抗體包含非人可變區(例如，來源於駱駝科物種，例如美洲駝之可變區)及人恆定區。在又一個實例中，嵌合抗體為「類別轉換」抗體，其中類別或亞類與親本抗體的類別或亞類相比已經改變。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

【0118】 在一些實施例中，嵌合抗體為人源化抗體。通常，非人類抗體被人源化以降低對人的免疫原性，同時保留親本非人類抗體之特異性及親和力。一

般說來，人源化抗體包含一個或多個可變域，其中 HVR，例如 CDR(或其部分)來源於非人類抗體，並且 FR(或其部分)來源於人類抗體序列。人源化抗體視情況亦將包含至少一部分人恆定區。在一些實施例中，人源化抗體中之一些 FR 殘基被來自非人類抗體(例如 HVR 殘基所來源的抗體)之相應殘基取代，例如以恢復或改善抗體特異性或親和力。

【0119】 人源化抗體及其製備方法綜述於例如 Almagro 及 Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)，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)；美國專利第 5, 821,337 號、第 7,527,791 號、第 6,982,321 號及第 7,087,409 號；Kashmiri 等人, *Methods* 36:25-34 (2005) (描述 SDR (α-CDR)移植)；Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (描述「表面重塑」)；Dall'Acqua 等人, *Methods* 36:43-60 (2005) (描述「FR 改組」)；以及 Osbourn 等人, *Methods* 36:61-68 (2005)及 Klimka 等人, *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (描述達成 FR 改組之「導向選擇」方法)。

【0120】 可用於人源化之人類框架區包括但不限於：使用「最佳擬合」方法選擇之框架區(參見例如 Sims 等人, *J. Immunol.* 151:2296 (1993))；源於輕鏈或重鏈可變區之特定亞組之人類抗體的共有序列之框架區(參見例如 Carter 等人, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992)；及 Presta 等人, *J. Immunol.*, 151:2623 (1993))；人類成熟(體細胞突變)框架區或人類生殖系框架區(參見例如 Almagro 及 Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008))；及由篩檢 FR 文庫獲得之框架區(參見例如 Baca 等人, *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997)及 Rosok 等人, *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996))。

【0121】 在一些實施例中，mAb 被修飾，例如經人源化，而不降低該域對抗原之天然親和力，同時降低其對異源物種之免疫原性。例如，可以確定抗體重鏈及輕鏈可變域(VH 及 VL)之胺基酸殘基，並且例如在框架區中之一個或多個小

鼠胺基酸被如在人類共有序列中發現之其人類對應物置換，該多肽不失去其典型特徵，即人源化不會顯著影響所產生多肽之抗原結合能力。小鼠單株抗體之人源化需要在兩條鏈(重鏈及輕鏈)中引入並誘變有限量的胺基酸且保存兩條鏈之組裝。

人類抗體

【0122】 在一些實施例中，本文所提供之抗 PD-L1 抗體(尤其 mAb)為人類抗體。可以使用此項技術已知之各種技術產生人類抗體。人類抗體概述於 van Dijk 及 van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001)以及 Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)中。能夠產生完全人類單域抗體之基因轉殖小鼠或大鼠係此項技術已知的。參見，例如，US20090307787A1、美國專利第 8,754,287 號、US20150289489A1、US20100122358A1 及 WO2004049794。

【0123】 可以藉由向基因轉殖動物投與免疫原來製備人類抗體，該基因轉殖動物已經被修飾以響應抗原性攻擊產生完整人類抗體或具有人類可變區的完整抗體。此類動物通常含有全部或一部分人免疫球蛋白基因座，其替換內源免疫球蛋白基因座，或者存在於染色活體外或隨機整合到動物染色體中。在此類基因轉殖小鼠中，內源免疫球蛋白基因座通常已經失活。關於從基因轉殖動物獲得人類抗體之方法的綜述參見 Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)。亦參見例如描述 XENOMOUSE™技術之美國專利第 6,075,181 號及第 6,150,584 號；描述 HUMAB®技術之美國專利第 5,770,429 號；描述 K-M MOUSE®技術之美國專利第 7,041,870 號；及描述 VELOCIMOUSE®技術之美國專利申請公開案第 US 2007/0061900 號。可以例如藉由與不同的人恆定區組合來進一步修飾來自由此類動物產生之的完整抗體之人可變區。

【0124】 亦可以藉由基於融合瘤之方法製備人類抗體。用於產生人類單株抗體之人類骨髓瘤及小鼠-人類異源骨髓瘤(heteromyeloma)細胞株已有描述。(參見

例如 Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984)；Brodeur 等人, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, 第 51-63 頁(Marcel Dekker 公司, New York, 1987)；及 Boerner 等人, *J. Immunol.*, 147: 86 (1991))。經由人類 B 細胞融合瘤技術產生之人類抗體亦描述於 Li 等人, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)中。其他方法包括例如美國專利第 7,189,826 號(描述自融合瘤細胞株產生單株人類 IgM 抗體)及 Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006)(描述人類-人類融合瘤)中所描述之彼等方法。人類融合瘤技術(三源融合瘤技術(Trioma technology))亦描述於 Vollmers 及 Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005) 以及 Vollmers 及 Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005)中。

【0125】 亦可以藉由分離選自人類來源之噬菌體展示文庫之 Fv 純系可變域序列來產生人類抗體。然後可將此類可變域序列與所需人類恆定域組合。下文描述了從抗體文庫中選擇人類抗體的技術。

文庫衍生的抗體

【0126】 可以藉由對組合文庫篩選具有期望的一或多種活性之抗體來分離本發明抗體。例如，本領域中已知用於產生噬菌體展示文庫並對此類文庫篩選具有期望的結合特性的抗體之多種方法。此等方法例如綜述於 Hoogenboom 等人, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 等人編, Human Press, Totowa, NJ, 2001)，且進一步描述於例如 McCafferty 等人, *Nature* 348:552-554；Clackson 等人, *Nature* 352: 624-628 (1991)；Marks 等人, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992)；Marks 及 Bradbury, *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo 編, Human Press, Totowa, NJ, 2003)；Sidhu 等人, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004)；Lee 等人, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004)；Fellouse, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004)；及 Lee 等人, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004)。

已經描述了構建單域抗體文庫之方法，例如，參見美國專利第 7371849 號。

【0127】 在某些噬菌體展示方法中，藉由聚合酶鏈式反應(PCR)分別選殖 VH 及 VL 基因之組庫，並隨機重組在噬菌體文庫中，然後可以對其篩選抗原結合噬菌體，如 Winter 等人，*Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994)中描述。噬菌體通常展示作為單鏈 Fv (scFv)片段或作為 Fab 片段之抗體片段。來自經免疫來源之文庫提供對免疫原之高親和力抗體，而不需要構建融合瘤。可替代地，可以在沒有任何免疫之情況下(例如，從人類)選殖天然組庫以提供針對各種各樣的非自身抗原以及自身抗原之抗體的單一來源，如由 Griffiths 等人，*EMBO J*, 12: 725-734 (1993)描述。最後，亦可以藉由從幹細胞選殖未重排的 V 基因區段，並使用含有隨機序列之 PCR 引物來合成製備天然文庫，以編碼高度可變的 CDR3 區並在活體外實現重排，如由 Hoogenboom 及 Winter，*J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992)描述。描述人類抗體噬菌體文庫之專利公開案包括例如美國專利第 5,750,373 號以及美國專利公開案第 2005/0079574 號、第 2005/0119455 號、第 2005/0266000 號、第 2007/0117126 號、第 2007/0160598 號、第 2007/0237764 號、第 2007/0292936 號及第 2009/0002360 號。

【0128】 認為從人類抗體文庫分離之抗體或抗體片段係本文中之人類抗體或人類抗體片段。

生物活性

【0129】 本文所述之抗 PD-L1 mAb 之生物活性可以藉由量測其半數最大抑制濃度(IC_{50})來確定，IC_{50} 係抗體抑制特定生物或生物化學功能(例如抑制 PD-L1 與其受體 PD-1 之間的結合)之有效性之量度。例如，此處 IC_{50} 可用於指示活體外中和 50% PD-L1 生物活性所需之抗 PD-L1 sdAb 之有效濃度。對於促效劑藥物或其他物質(諸如抗體)，IC_{50} 與「EC_{50}」相當。EC_{50} 亦表示在活體內獲得最大作用的 50%所需的血漿濃度。IC_{50} 或 EC_{50} 可以藉由此項技術中已知之測定來量測，例如

生物測定，諸如藉由 FACS 分析(競爭結合測定)之配體結合之抑制，基於細胞之細胞因子釋放測定或擴增之發光鄰近均相測定(AlphaLISA)。

【0130】 例如，可以使用流式細胞術研究配體結合之阻斷(亦參見實例 1)。表現人類 PD-L1 之 CHO 細胞可以從貼壁培養瓶中解離，並與用於測試的不同濃度之抗 PD-L1 mAb，及恆定濃度之經標記之 PD-1 蛋白(例如生物素標記之 hPD-1/Fc 蛋白)混合。可採用抗 PD-L1 抗體陽性對照，諸如阿特珠單抗。將混合物在室溫下平衡 30 分鐘，用 FACS 緩衝液(含有 1% BSA 之 PBS)洗滌三次。然後，加入特異性識別恆定濃度之經標記 PD-1 蛋白之抗體(如 PE/Cy5 鏈黴抗生物素蛋白二級抗體)，並在室溫下溫育 15 分鐘。用 FACS 緩衝液洗滌細胞並藉由流式細胞術分析。可以使用 Prism(GraphPad Software，San Diego，CA)使用非線性迴歸分析資料以計算 IC_{50}。競爭測定之結果將證明抗 PD-L1 mAb 抑制經標記之 PD-1 與 PD-L1 之間相互作用之能力。

【0131】 亦可藉由基於 PD-L1 之細胞因子釋放之阻斷測定來測試抗 PD-L1 mAb 之生物活性。與對細胞增殖相比，PD-1 信號傳導通常對細胞因子產生具有較大作用，其中對 IFN-γ、TNF-α 及 IL-2 產生之作用顯著。PD-1 介導之抑制信號傳導亦取決於 TCR 信號傳導之強度，其中在低水準 TCR 刺激下實現較大抑制。此減少可藉由通過 CD28 之共刺激(Freeman 等人, *J. Exp. Med.* 192: 1027-34 (2000))或 IL-2 之存在(Carter 等人, *Eur. J. Immunol.* 32: 634-43 (2002))來克服。此外，若干研究顯示獨立於 PD-1 之 PD-L1 或 PD-L2 之受體。B7.1 已被鑒定為 PD-L1 之結合配偶體(Butte 等人, *Immunity* 27: 111-22 (2007))。化學交聯研究表明，PD-L1 及 B7.1 可通過其 IgV 樣域相互作用。B7.1:PD-L1 相互作用可將抑制信號引入至 T 細胞中。因此，通過對 PD-L1 之信號傳導之拮抗作用，包括阻斷 PD-L1 與 PD-1、B7.1 或兩者相互作用，從而防止 PD-L1 將陰性共刺激信號發送至 T 細胞及其他抗原呈現細胞有可能回應於對感染(例如，急性及慢性)及腫瘤免疫而增強免疫。

此外，本申請案之抗 PD-L1 抗體可與 PD-1:PD-L1 信號傳導之其他組分之拮抗劑(例如拮抗劑抗 PD-1 及抗 PD-L2 抗體)組合。因此，藉由抗 PD-L1 抗體之 PD-L1 路徑之阻斷可使用多種監測 T 細胞增殖、IFN-γ 釋放或 IL-2 分泌的生物測定進行研究。

【0132】 例如，將 PD-1 效應細胞(以人類 PD-1 蛋白及 NFAT 螢光素酶穩定轉染之 Jurkat 細胞)及 CHO-K1/人類 CD274 (穩定表現人類 CD274 之 CHO-K1)混合於孔中。在不同的濃度下將抗 PD-L1 mAb 添加至各孔中。沒有抗體可用作背景對照。可採用陰性對照(諸如人類 IgG1)及陽性對照(諸如阿特珠單抗)。在 37°C/5% CO_2 溫育箱中溫育 24 小時之後，自各測試孔取出培養基以供 IL-2 分泌量測(Cisbio)。量測各測試抗體之 EC_{50} 值，該值將反映測試抗 PD-L1 mAb 阻斷 Jurkat 細胞上 PD-1 與 PD-L1 之間的相互作用因此活化 T 細胞 IL-2 產生的能力。

【0133】 在一些實施例中，本申請案之抗 PD-L1 抗體(尤其抗 PD-L1 mAb)阻斷或拮抗 PD-L1 配體所轉導之信號。在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 可結合 PD-L1 上之抗原決定基，以便抑制 PD-L1 與 PD-1 相互作用。在一些實施例中，在抗體組合位點與 PD-L1 配體結合位點之比例大於 1:1 且抗體濃度大於 10^{-8} M 之條件下，抗 PD-L1 mAb 可以將 PD-L1 與其受體 PD-1 之結合降低至少約 5%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%或 99.9%中之任一者。

【0134】 在一些實施例中，提供一種抗 PD-L1 mAb，其包含：重鏈可變域(VH)，其具有包含 SEQ ID NO: 71-82 中任一者之胺基酸序列之重鏈 CDR1 或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中之任一者)胺基酸取代之變異體，包含 SEQ ID NO: 83-97 中任一者之胺基酸序列之重鏈 CDR2 或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體，及包含 SEQ ID NO: 98-109 中任一者之胺基酸序列之重鏈 CDR3 或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2

個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體；及輕鏈可變域(VL)，其具有包含 SEQ ID NO: 110-123 中任一者之胺基酸序列之輕鏈 CDR1 或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體，包含 SEQ ID NO: 124-135 中任一者之胺基酸序列之輕鏈 CDR2 或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個)胺基酸取代之變異體，及包含 SEQ ID NO: 136-147 中任一者之胺基酸序列之輕鏈 CDR3 或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體。在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 與 PD-L1 之間的結合之 K_D 為約 10^{-5} M 至約 10^{-12} M (諸如約 10^{-7} M 至約 10^{-12} M 或約 10^{-8} M 至約 10^{-12} M)。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體係齧齒動物的、嵌合的、人類的、部分人源化的或完全人源化的。

【0135】 在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 包含有包含 SEQ ID NO: 98-109 中任一者之胺基酸序列之 VH CDR3 及包含 SEQ ID NO: 136-147 中任一者之胺基酸序列之 VL CDR3，且胺基酸取代位於 VH 及 VL 域之 CDR1 及/或 CDR2。

【0136】 因此，在一些實施例中，提供一種抗 PD-L1 mAb，其包含：重鏈可變域(VH)，其具有包含 SEQ ID NO: 71-82 中任一者之胺基酸序列之 CDR1 或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中之任一者)胺基酸取代之變異體，包含 SEQ ID NO: 83-97 中任一者之胺基酸序列之 CDR2 或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體，及包含 SEQ ID NO: 98-109 中任一者之胺基酸序列之 CDR3；及輕鏈可變域(VL)，其具有包含 SEQ ID NO: 110-123 中任一者之胺基酸序列之 CDR1 或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體，包含 SEQ ID NO: 124-135 中任一者之胺基酸序列之 CDR2 或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個)胺基酸取代之變異體，及包含 SEQ ID NO: 136-147 中任一者之胺基酸序列之 CDR3。在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 與 PD-L1 之間的結合之 K_D 為約 10^{-5} M 至約 10^{-12} M (諸

如約 10^{-7} M 至約 10^{-12} M 或約 10^{-8} M 至約 10^{-12} M)或更小。在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 係齧齒動物的、嵌合的、人類的、部分人源化的或完全人源化的。

【0137】 在一些實施例中，提供一種抗 PD-L1 mAb，其包含：重鏈可變域(VH)，其具有包含 SEQ ID NO: 71-82 中任一者之胺基酸序列之 CDR1，包含 SEQ ID NO: 83-97 中任一者之胺基酸序列之 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 98-109 中任一者之胺基酸序列之 CDR3；及輕鏈可變域(VL)，其具有包含 SEQ ID NO: 110-123 中任一者之胺基酸序列之 CDR1，包含 SEQ ID NO: 124-135 中任一者之胺基酸序列之 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 136-147 中任一者之胺基酸序列之 CDR3。在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 與 PD-L1 之間的結合之 K_D 為約 10^{-5} M 至約 10^{-12} M (諸如約 10^{-7} M 至約 10^{-12} M 或約 10^{-8} M 至約 10^{-12} M)。在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 係齧齒動物的、嵌合的、人類的、部分人源化的或完全人源化的。

【0138】 在一些實施例中，本申請案之抗體或抗原結合片段包含表 20 及 21 中提供之 CDR 之序列。

【0139】 CDR 可以以各種成對組合進行組合以產生許多人源化抗 PD-L1 抗體。人源化取代對於熟習此項技術者來說係清楚的。例如，可以藉由比較天然存在之 VH 或 VL 之 FR 序列與一或多個密切相關之人類 VH 或 VL 之對應 FR 序列，然後使用此項技術已知(亦如本文所述)之方法將一或多個此等潛在有用之人源化取代引入該 VH 或 VL 中來確定潛在有用之人源化取代。將人源化重鏈及輕鏈配對。可以測試所產生之人源化抗體之 PD-L1 結合親和力、穩定性、表現之容易程度及水準，及/或其他所需性質。本文所述之抗 PD-L1 mAb 可以為部分或完全人源化的。較佳地，所產生之人源化抗體(諸如人源化 mAb)或其抗原結合片段在本文所述之 K_D、K_{on}、K_{off} 之情況下結合 PD-L1。

【0140】 在一些實施例中，提供一種抗 PD-L1 人源化 mAb 或其抗原結合片段，其包含：包含 SEQ ID NO: 1-44 中任一者之胺基酸序列之 VH 域或其與 SEQ

ID NO: 1-44 中任一者具有至少約 80% (諸如至少約 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%中任一者)序列同一性之變異體；及包含 SEQ ID NO: 45-70 中任一者之胺基酸序列之 VL 域或其與 SEQ ID NO: 45-70 中任一者具有至少約 80% (諸如至少約 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)序列同一性之變異體。在一些實施例中，提供一種抗 PD-L1 mAb，其包含：包含 SEQ ID NO: 1-44 中任一者之胺基酸序列之 VH 域或其在 VH 域中包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體；及包含 SEQ ID NO: 45-70 中任一者之胺基酸序列之 VL 域或其在 VL 域中包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體。在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 或其抗原結合片段包含：具有 SEQ ID NO: 1-44 中任一者之胺基酸序列的 VH 域之變異體，其中該變異體在 CDR 中包含胺基酸取代，諸如 VH 之 CDR1、及/或 CDR2、及/或 CDR3；及具有 SEQ ID NO: 45-70 中任一者之胺基酸序列的 VL 域之變異體，其中該變異體在 CDR 中包含胺基酸取代，諸如 VL 中任一者之 CDR1、及/或 CDR2、及/或 CDR3。在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 或其抗原結合片段包含：具有 SEQ ID NO: 1-44 中任一者之胺基酸序列的 VH 域之變異體，其中該變異體在 FR 中包含胺基酸取代，諸如 VH 中任一者之 FR1、及/或 FR2、及/或 FR3、及/或 FR4；及具有 SEQ ID NO: 45-70 中任一者之胺基酸序列的 VL 域之變異體，其中該變異體在 FR 中包含胺基酸取代，諸如 SEQ ID NO: 45-70 中任一者之 FR1、及/或 FR2、及/或 FR3、及/或 FR4。

【0141】 在一些實施例中，提供一種抗 PD-L1 抗體，諸如 mAb (後文稱為「競爭性抗 PD-L1 抗體或競爭性抗 PD-L1 mAb」)或其抗原結合片段，其與本文所述之抗 PD-L1 mAb 競爭地特異性結合 PD-L1。在一些實施例中，可以使用 ELISA 測定來確定競爭性結合。例如，在一些實施例中，提供一種抗 PD-L1 mAb，其與包含分別以下之抗 PD-L1 mAb 競爭地特異性結合 PD-L1：SEQ ID NO: 1-44

中任一者之 VH 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 45-70 中任一者之 VL 胺基酸序列。又例如，在一些實施例中，提供一種抗 PD-L1 mAb，其與包含以下之抗 PD-L1 mAb 競爭地特異性結合 PD-L1：重鏈可變域(VH)，其具有包含 SEQ ID NO: 71-82 中任一者之胺基酸序列之 CDR1，包含 SEQ ID NO: 83-97 中任一者之胺基酸序列之 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 98-109 中任一者之胺基酸序列之 CDR3；及輕鏈可變域(VL)，其具有包含 SEQ ID NO: 110-123 中任一者之胺基酸序列之 CDR1，包含 SEQ ID NO: 124-135 中任一者之胺基酸序列之 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 136-147 中任一者之胺基酸序列之 CDR3。又例如，在一些實施例中，提供一種抗 PD-L1 mAb，其與表 20 及 21 中所述之任何抗 PD-L1 mAb 競爭地特異性結合 PD-L1。在一些實施例中，競爭性抗 PD-L1 mAb 與 PD-L1 之間的結合之 K_D 為約 10^{-5} M 至約 10^{-12} M (諸如約 10^{-7} M 至約 10^{-12} M 或約 10^{-8} M 至約 10^{-12} M)或更小。在一些實施例中，競爭性抗 PD-L1 mAb 係齧齒動物的、嵌合的、人類的、部分人源化的或完全人源化的。

包含抗 PD-L1 mAb 之構建體

【0142】　包含抗 PD-L1 mAb 之抗 PD-L1 構建體可以為任何可能之形式。

【0143】　在一些實施例中，包含抗 PD-L1 mAb 之抗 PD-L1 構建體可以進一步包含另外之多肽序列，例如一或多個抗體部分。此類另外之多肽序列可以或可以不改變或以其他方式影響抗 PD-L1 mAb 之(生物學)性質，並且可以或可以不向本文所述之抗 PD-L1 mAb 添加其他功能。在一些實施例中，另外之多肽序列賦予本申請案之抗 PD-L1 mAb 一或多種所需之性質或功能。在一些實施例中，抗 PD-L1 構建體為嵌合抗原受體(CAR)，其包含有包含本文所述之一或多個抗 PD-L1 結合部分之細胞外抗原結合域。

【0144】　在一些實施例中，另外之多肽序列可為特異性識別第二抗原之第二抗體部分(諸如 sdAb、scFv)。在一些實施例中，第二抗原決定不為 PD-L1。在一

些實施例中，第二抗體部分特異性識別 PD-L1 上與本文所述之抗 PD-L1 mAb 相同的抗原決定基。在一些實施例中，第二抗體部分特異性識別 PD-L1 上與本文所述之抗 PD-L1 mAb 不同的抗原決定基。

【0145】 在一些實施例中，額外之多肽序列可以增加分子之穩定性、溶解度或吸收，降低免疫原性或毒性，消除或減弱不期望之副作用，及/或與本文所述之抗 PD-L1 mAb 本身相比，賦予本發明之抗 PD-L1 構建體其他有利性質及/或降低其不希望之性質。

全長 IgG

【0146】 在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 為全長 IgG。在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 包含 IgG (諸如 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 中任一者)之恆定區。在一些實施例中，恆定區為人類恆定區。在一些實施例中，恆定區為人類 IgG1 恆定區。

【0147】 因此在一些實施例中，提供一種抗 PD-L1 全長 IgG，其包含：重鏈，其中該可變區(VH)包含有包含 SEQ ID NO: 71-82 中任一者之胺基酸序列之 CDR1 或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體，包含 SEQ ID NO: 83-97 中任一者之胺基酸序列之 CDR2 或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體，及包含 SEQ ID NO: 98-109 中任一者之胺基酸序列之 CDR3 或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體，且其中該 VH 融合至免疫球蛋白之重鏈恆定區(鉸鏈、C_H1、C_H2 及 C_H3)；及輕鏈，其中該可變區(VL)包含有包含 SEQ ID NO: 110-123 中任一者之胺基酸序列之 CDR1 或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體，包含 SEQ ID NO: 124-135 中任一者之胺基酸序列之 CDR2 或其包含約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體，及包含 SEQ ID NO: 136-147 中任一者之胺基酸序列之 CDR3

或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體，且其中該 VL 融合至免疫球蛋白之輕鏈恆定區(CL)。在一些實施例中，提供一種抗 PD-L1 全長 IgG，其包含：重鏈，其中該可變區(VH)包含有包含 SEQ ID NO: 71-82 中任一者之胺基酸序列之 CDR1，包含 SEQ ID NO: 83-97 中任一者之胺基酸序列之 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 98-109 中任一者之胺基酸序列之 CDR3，或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體，且其中該 VH 融合至免疫球蛋白之重鏈恆定區(鉸鏈、C_H1、C_H2 及 C_H3)；及輕鏈，其中該可變區(VL)包含有包含 SEQ ID NO: 110-123 中任一者之胺基酸序列之 CDR1，包含 SEQ ID NO: 124-135 中任一者之胺基酸序列之 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 136-147 中任一者之胺基酸序列之 CDR3 或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體，且其中該 VL 融合至免疫球蛋白之輕鏈恆定區(CL)。在一些實施例中，恆定區為人類 IgG1 恆定區。在一些實施例中，全長抗 PD-L1 IgG 與 PD-L1 之間的結合之 K_D 為約 10^{-5} M 至約 10^{-12} M (諸如約 10^{-7} M 至約 10^{-12} M 或約 10^{-8} M 至約 10^{-12} M)或更小。在一些實施例中，全長抗 PD-L1 IgG 係齧齒動物的、嵌合的、人類的、部分人源化的或完全人源化的。

【0148】 在一些實施例中，提供一種全長抗 PD-L1 mAb，其包含 SEQ ID NO: 1-44 中任一者之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 45-70 中任一者之輕鏈胺基酸序列。

【0149】 在一些實施例中，提供一種全長抗 PD-L1 IgG (後文稱為「競爭性抗 PD-L1 IgG」)，其與本文所述之任一全長抗 PD-L1 IgG 競爭地特異性結合 PD-L1。可以使用 ELISA 測定來確定競爭性結合。例如，在一些實施例中，提供一種抗 PD-L1 IgG，其與包含以下之抗 PD-L1 IgG 競爭地特異性結合 PD-L1：SEQ ID NO: 1-44 中任一者之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 45-70 中任一者之輕鏈胺基酸序

列。又例如，在一些實施例中，提供一種抗 PD-L1 IgG，其與包含以下之抗 PD-L1 IgG 競爭地特異性結合 PD-L1：重鏈，其中可變區(VH)包含有包含 SEQ ID NO: 71-82 中任一者之胺基酸序列之 CDR1，包含 SEQ ID NO: 83-97 中任一者之胺基酸序列之 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 98-109 中任一者之胺基酸序列之 CDR3；及輕鏈，其中可變區(VL)包含有包含 SEQ ID NO: 110-123 中任一者之胺基酸序列之 CDR1，包含 SEQ ID NO: 124-135 中任一者之胺基酸序列之 CDR2，及包含 SEQ ID NO: 136-147 中任一者之胺基酸序列之 CDR3。在一些實施例中，競爭性抗 PD-L1 IgG 與 PD-L1 之間的結合之 K_D 為約 10^{-5} M 至約 10^{-12} M (諸如約 10^{-7} M 至約 10^{-12} M 或約 10^{-8} M 至約 10^{-12} M)或更小。在一些實施例中，競爭性抗 PD-L1 IgG 係齧齒動物的、嵌合的、人類的、部分人源化的或完全人源化的。

多價及/或多特異性抗體

【0150】 在一些實施例中，抗 PD-L1 構建體包含與一或多種其他抗體部分(例如特異性識別另一抗原之抗體部分)融合之本文所述之抗 PD-L1 mAb。該一或多種其他抗體部分可以為任何抗體或抗體片段形式，例如 sdAb、全長抗體、Fab、Fab'、(Fab')2、Fv、單鏈 Fv (scFv)、scFv-scFv、微抗體或雙抗體。對於某些抗體片段之綜述，參見 Hudson 等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。對於 scFv 片段之綜述，參見例如 Pluckthün, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, 第 113 卷, Rosenburg 及 Moore 編, (Springer-Verlag, New York), 第 269-315 頁(1994)；亦參見 WO 93/16185；及美國專利第 5,571,894 號及第 5,587,458 號。對於包含救助受體結合抗原決定基殘基且具有延長之活體內半衰期之 Fab 及 $F(ab')_2$ 片段的討論，參見美國專利第 5,869,046 號。對於多特異性抗體之綜述，參見 Weidle 等人, Cancer Genomics Proteomics, 10(1):1-18, 2013；Geering 及 Fussenegger, Trends Biotechnol., 33(2):65-79, 2015；Stamova 等人, Antibodies, 1(2):172-198, 2012。雙抗體為可為二價或雙特異性之具有兩個抗原結合位點之抗體片段。參見例如 EP

404,097；WO 1993/01161；Hudson 等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)；及 Hollinger 等人, *Proc. Nat'l. Acad. Sci.USA* 90:6444-6448 (1993)。三抗體及四抗體亦描述於 Hudson 等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)中。抗體片段可藉由各種技術製備，包括但不限於蛋白水解消化完整抗體以及藉由重組宿主細胞(例如大腸桿菌或噬菌體)產生，如本文所述。在一些實施例中，該一或多種其他抗體部分係抗體模擬物，其係包含令人聯想到抗體之抗原結合域之小工程化蛋白質(Geering 及 Fussenegger，*Trends Biotechnol.*, 33(2):65-79, 2015)。此等分子衍生自現有人支架蛋白並包含單一多肽。可包含在本文所述之抗 PD-L1 構建體內之示例性抗體模擬物可以為，但不限於，設計之錨蛋白重複蛋白(DARPin；包含 3-5 個完全合成之錨蛋白重複序列，其側翼為 N-及 C 末端 Cap 域)，一種親和力多聚體(avimer；高親和力蛋白質，其包含多個 A 域，每個域對靶標具有低親和力)，或 Anticalin (基於脂質運載蛋白之支架，具有四個可接近之環，每個環之序列可以為隨機的)。

【0151】　用於製造多特異性抗體之技術包括但不限於具有不同特異性之兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對的重組共表現(參見 Milstein 及 Cuello, *Nature* 305: 537 (1983)，WO 93/08829，及 Traunecker 等人, *EMBO J.* 10: 3655 (1991))，及「隆突(knob-in-hole)」工程改造(參見例如美國專利第 5,731,168 號)。多特異性抗體亦可藉由以下方式製得：工程改造針對製造抗體 Fc-雜二聚分子之靜電轉向效應(WO 2009/089004A1)；使兩種或更多種抗體或片段交聯(參見例如美國專利第 4,676,980 號，及 Brennan 等人, *Science*, 229: 81 (1985))；使用白胺酸拉鍊來生產雙特異性抗體(參見例如 Kostelny 等人, *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992))；使用用於製造雙特異性抗體片段之「雙抗體」技術(參見例如 Hollinger 等人, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993))；及使用單鏈 Fv (scFv)二聚體(參見例如 Gruber 等人, *J. Immunol.*, 152:5368 (1994))；及如例如 Tutt 等人, *J. Immunol.* 147: 60 (1991)中所述製備三特異性抗體；以及產生包含串聯單域抗體之多肽(參見例

如美國專利申請第 20110028695 號；及 Conrath 等人, J. Biol. Chem., 2001; 276(10):7346-50)。本文亦包括具有三個或更多個功能性抗原結合位點之經改造抗體，包括「章魚抗體(Octopus antibody)」(參見例如 US 2006/0025576A1)。

肽接頭

【0152】 在一些實施例中，抗 PD-L1 構建體內之兩種或更多個抗體部分可視情況藉由肽接頭連接。抗 PD-L1 構建體中使用之肽接頭之長度、可撓性及/或其他性質可能對性質具有一些影響，該等性質包括但不限於對於一種或多種特定抗原或抗原決定基之親和力、特異性或親合力。例如，可以選擇較長之肽接頭以確保兩個相鄰之域不在空間上相互干擾。在一些實施例中，肽接頭包含撓性殘基(例如甘胺酸及絲胺酸)，使得相鄰之域相對於彼此自由移動。例如，甘胺酸-絲胺酸雙聯體可以為合適之肽接頭。

【0153】 肽接頭可具有任何合適之長度。在一些實施例中，肽接頭為至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、50、75、100 或更多個胺基酸長度中之任一者。在一些實施例中，肽接頭為不超過約 100、75、50、40、35、30、25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5 或更少個胺基酸長度中之任一者。在一些實施例中，肽接頭之長度為約 1 個胺基酸至約 10 個胺基酸，約 1 個胺基酸至約 20 個胺基酸，約 1 個胺基酸至約 30 個胺基酸，約 5 個胺基酸至約 15 個胺基酸，約 10 個胺基酸至約 25 個胺基酸，約 5 個胺基酸至約 30 個胺基酸，約 10 個胺基酸至約 30 個胺基酸長，約 30 個胺基酸至約 50 個胺基酸，約 50 個胺基酸至約 100 個胺基酸，或約 1 個胺基酸至約 100 個胺基酸中之任一者。

【0154】 肽接頭可具有天然存在之序列或非天然存在之序列。例如，衍生自僅重鏈抗體之鉸鏈區之序列可用作接頭。參見，例如，WO1996/34103。在一些實施例中，肽接頭為突變人類 IgG1 鉸鏈(EPKSSDKTHTSPPSP，SEQ ID NO:

399)。在一些實施例中，肽接頭係柔性接頭。示例性柔性接頭包括甘胺酸聚合物$(G)_n$，甘胺酸-絲胺酸聚合物(包括，例如，$(GS)_n$、$(GSGGS)_n$、$(GGGS)_n$及$(GGGGS)_n$，其中n至少為1之整數)，甘胺酸-丙胺酸聚合物，丙胺酸-絲胺酸聚合物，及在此項技術中已知之其他柔性接頭。在一些實施例中，肽接頭包含GGGGSGGGS (SEQ ID NO: 397)之胺基酸序列。在一些實施例中，肽接頭包含SEQ ID NO: 398 (GGGGSGGGGSGGGGS)之胺基酸序列。

雙特異性抗體

【0155】 在一些實施例中，本申請案之分離的抗體或抗原結合片段為雙特異性或多特異性抗體，其包含本文所述之融合至第二抗體部分的抗PD-L1 IgG，其中該第二抗體部分特異性結合另一抗原，較佳另一抑制性免疫檢查點分子。

【0156】 在一實施例中，另一抗原為CTLA-4且該第二抗體部分包含特異性結合CTLA-4之抗體或抗原結合片段，諸如抗CTLA-4 mAb，較佳抗CTLA-4 sdAb。包含針對PD-L1及CTLA-4之雙特異性的分離的抗體或抗原結合部分可在後文稱為「抗PD-L1/CTLA-4抗體」、「抗PD-L1/CTLA-4構建體」或「PD-L1×CTLA-4抗體」。

【0157】 在一實施例中，另一抗原為TIGIT且該第二抗體部分包含特異性結合TIGIT之抗體或抗原結合片段，諸如抗TIGIT mAb，較佳抗TIGIT sdAb。包含針對PD-L1及TIGIT之雙特異性的分離的抗體或抗原結合部分可在後文稱為「抗PD-L1/TIGIT抗體」、「抗PD-L1/TIGIT構建體」或「PD-L1×TIGIT抗體」。

【0158】 在一實施例中，另一抗原為TIM-3且該第二抗體部分包含特異性結TIM-3之抗體或抗原結合片段，諸如抗TIM-3 mAb，較佳抗TIM3 sdAb。包含針對PD-L1及TIM-3之雙特異性的分離的抗體或抗原結合部分可在後文稱為「抗PD-L1/TIM-3抗體」、「抗PD-L1/TIM-3構建體」或「PD-L1×TIM-3抗體」。

【0159】 在一實施例中，另一抗原為LAG-3且該第二抗體部分包含特異性結

合 LAG-3 之抗體或抗原結合片段，諸如抗 LAG-3 mAb，較佳抗 LAG-3 sdAb。包含針對 PD-L1 及 LAG-3 之雙特異性的分離的抗體或抗原結合部分可在後文稱為「抗 PD-L1/LAG-3 抗體」、「抗 PD-L1/LAG-3 構建體」或「PD-L1×LAG-3 抗體」。

【0160】 與 PD-L1 類似，CTLA-4、TIGIT、TIM-3 及 LAG-3 係抑制性免疫檢查點分子。

【0161】 因此在一些實施例中，提供一種抗 PD-L1 構建體，其包含特異性識別 PD-L1 之全長 IgG 及選自由抗 CTLA-4 sdAb、抗 TIGIT sdAb、抗 TIM-3 sdAb 及抗 LAG-3 sdAb 組成之群的 sdAb，其中該抗 PD-L1 IgG 包含：重鏈，其中該可變區(VH)包含有包含 SEQ ID NO: 71-82 中任一者之胺基酸序列之 CDR1 或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體，包含 SEQ ID NO: 83-97 中任一者之胺基酸序列之 CDR2 或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體，及包含 SEQ ID NO: 98-109 中任一者之胺基酸序列之 CDR3 或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體，且其中該 VH 融合至免疫球蛋白之重鏈恆定區(鉸鏈、C_H1、C_H2 及 C_H3)；及輕鏈，其中該可變區(VL)包含有包含 SEQ ID NO: 110-123 中任一者之胺基酸序列之 CDR1 或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體，包含 SEQ ID NO: 124-135 中任一者之胺基酸序列之 CDR2 或其包含約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體，及包含 SEQ ID NO: 136-147 中任一者之胺基酸序列之 CDR3 或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體，且其中該 VL 融合至免疫球蛋白之輕鏈恆定區(CL)。在一些實施例中，sdAb 之 N 末端融合至特異性識別 PD-L1 之全長抗體之重鏈之至少一者之 C 末端。在一些實施例中，sdAb 之 C 末端融合至特異性識別 PD-L1 之全長抗體之重鏈之至少一者之 N 末

端。在一些實施例中，sdAb 之 N 末端融合至特異性識別 PD-L1 之全長抗體之輕鏈之至少一者之 C 末端。在一些實施例中，sdAb 之 C 末端融合至特異性識別 PD-L1 之全長抗體之輕鏈之至少一者之 N 末端。在一些實施例中，特異性識別 PD-L1 之全長 IgG 及第二結合部分 sdAb 視情況藉由肽接頭連接。在一些實施例中，肽接頭包含 SEQ ID NO: 397-399 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 與 PD-L1 之間的結合之 K_D 為約 10^{-5} M 至約 10^{-12} M (諸如約 10^{-7} M 至約 10^{-12} M 或約 10^{-8} M 至約 10^{-12} M)或更小。在一些實施例中，抗 PD-L1 IgG 係齧齒動物的、嵌合的、人類的、部分人源化的或完全人源化的。

【0162】 在一些實施例中，提供一種抗 PD-L1 構建體，其包含特異性識別 PD-L1 之全長 IgG 及選自由抗 CTLA-4 sdAb、抗 TIGIT sdAb、抗 TIM-3 sdAb 及抗 LAG-3 sdAb 組成之群的 sdAb，其中該全長 IgG 包含：包含 SEQ ID NO: 1-44 中任一者之胺基酸序列之 VH 域或其與 SEQ ID NO: 1-44 中任一者具有至少約 80% (諸如至少約 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%中任一者)序列同一性之變異體，且其中該 VH 融合至免疫球蛋白之重鏈恆定區(鉸鏈、C_H1、C_H2 及 C_H3)；及包含 SEQ ID NO: 45-70 中任一者之胺基酸序列之 VL 域或其與 SEQ ID NO: 45-70 中任一者具有至少約 80% (諸如至少約 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%中任一者)序列同一性之變異體，且其中該 VL 融合至免疫球蛋白之輕鏈恆定區(CL)。在一些實施例中，提供一種分離的抗 PD-L1 構建體，其包含特異性識別 PD-L1 之全長 IgG 及選自由抗 CTLA-4 sdAb、抗 TIGIT sdAb、抗 TIM-3 sdAb 及抗 LAG-3 sdAb 組成之群的 sdAb，其中該全長 IgG 包含：包含 SEQ ID NO: 1-44 中任一者之胺基酸序列之 VH 域或其在 VH 域中包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體，且其中該 VH 融合至免疫球蛋白之重鏈恆定區(鉸鏈、C_H1、C_H2 及 C_H3)；及包含 SEQ ID NO: 45-70 中任一者之胺基

酸序列之 VL 域或其在 VL 域中包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中任一者)胺基酸取代之變異體，且其中該 VL 融合至免疫球蛋白之輕鏈恆定區(CL)。

【0163】 在一些實施例中，包含有包含 SEQ ID NO: 1-44 之胺基酸序列之 VH 域或其變異體的抗 PD-L1 全長 IgG 在 CDR 諸如 SEQ ID NO: 1-44 中任一者之 CDR1、及/或 CDR2、及/或 CDR3 中包含胺基酸取代，且其中該 VH 融合至免疫球蛋白之重鏈恆定區(鉸鏈、C_H1、C_H2 及 C_H3)；且包含 SEQ ID NO: 45-70 中任一者之胺基酸序列之 VL 域或其變異體在 CDR 諸如 SEQ ID NO: 45-70 中任一者之 CDR1、及/或 CDR2、及/或 CDR3 中包含胺基酸取代，且其中該 VH 融合至免疫球蛋白之輕鏈恆定區(CL)。在一些實施例中，包含有包含 SEQ ID NO: 1-44 之胺基酸序列之 VH 域或其變異體的抗 PD-L1 全長 IgG 包含 SEQ ID NO: 1-44 中任一者之 CDR1、CDR2 及 CDR3，且胺基酸取代處於 FR 中，諸如 SEQ ID NO: 1-44 中任一者之 FR1、及/或 FR2、及/或 FR3、及/或 FR4，且其中該 VH 融合至免疫球蛋白之重鏈恆定區(鉸鏈、C_H1、C_H2 及 C_H3)；且包含 SEQ ID NO: 45-70 中任一者之胺基酸序列之 VL 域或其變異體包含 SEQ ID NO: 45-70 中任一者之 CDR1、CDR2 及 CDR3，且胺基酸取代處於 FR 中，諸如 SEQ ID NO: 45-70 中任一者之 FR1、及/或 FR2、及/或 FR3、及/或 FR4，且其中該 VL 融合至免疫球蛋白之輕鏈恆定區(CL)。在一些實施例中，包含有包含 SEQ ID NO: 1-44 之胺基酸序列之 VH 域或其變異體的抗 PD-L1 全長 IgG 在 CDR 及 FR 中包含胺基酸取代，且其中該 VH 融合至免疫球蛋白之重鏈恆定區(鉸鏈、C_H1、C_H2 及 C_H3)；且包含 SEQ ID NO: 45-70 中任一者之胺基酸序列之 VL 域或其變異體在 CDR 及 FR 中包含胺基酸取代，且其中該 VL 融合至免疫球蛋白之輕鏈恆定區(CL)。在一些實施例中，提供一種分離的抗 PD-L1 構建體，其包含特異性識別 PD-L1 之全長 IgG 及選自由抗 CTLA-4 sdAb、抗 TIGIT sdAb、抗 TIM-3 sdAb 及抗 LAG-3 sdAb 組成之群的 sdAb，其中該全長 IgG 包含：包含 SEQ ID NO: 1-44 中任一者之胺

基酸序列之 VH 域，其融合至免疫球蛋白之重鏈恆定區(鉸鏈、C_H1、C_H2 及 C_H3)；及包含 SEQ ID NO: 45-70 中任一者之胺基酸序列之 VL 域，其融合至免疫球蛋白之輕鏈恆定區(CL)。在一些實施例中，sdAb 之 N 末端融合至特異性識別 PD-L1 之全長抗體之重鏈之至少一者之 C 末端。在一些實施例中，sdAb 之 C 末端融合至特異性識別 PD-L1 之全長抗體之重鏈之至少一者之 N 末端。在一些實施例中，sdAb 之 N 末端融合至特異性識別 PD-L1 之全長抗體之輕鏈之至少一者之 C 末端。在一些實施例中，sdAb 之 C 末端融合至特異性識別 PD-L1 之全長抗體之輕鏈之至少一者之 N 末端。在一些實施例中，特異性識別 PD-L1 之全長 IgG 及第二結合部分 sdAb 視情況藉由肽接頭連接。在一些實施例中，肽接頭包含 SEQ ID NO: 397-399 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 與 PD-L1 之間的結合之 K_D 為約 10^{-5} M 至約 10^{-12} M (諸如約 10^{-7} M 至約 10^{-12} M 或約 10^{-8} M 至約 10^{-12} M)。在一些實施例中，抗 PD-L1 mAb 係齧齒動物的、嵌合的、人類的、部分人源化的或完全人源化的。

【0164】 在一些實施例中，亦提供一種包含特異性識別 PD-L1 之全長 IgG 的抗 PD-L1 構建體(後文稱為「競爭性抗 PD-L1 構建體」)，其與本文所述之抗 PD-L1/CTLA-4 構建體、抗 PD-L1/TIGIT 構建體、抗 PD-L1/TIM-3 構建體或抗 PD-L1/LAG-3 構建體競爭地特異性結合 PD-L1。

抗 PD-L1 抗體變異體

【0165】 在一些實施例中，涵蓋本文所提供之抗體之胺基酸序列變異體。例如，可能需要改善抗體之結合親和力及/或其他生物特性。抗體之胺基酸序列變異體可藉由將適當修飾引入編碼該抗體之核苷酸序列中或藉由肽合成來製備。此類修飾包括例如抗體之胺基酸序列內之殘基的缺失及/或插入及/或取代。可對缺失、插入及取代進行任何組合以獲得最終構建體，其限制條件為最終構建體具有所需特徵，例如抗原結合性。

a) 取代、插入及缺失變異體

【0166】 在一些實施例中，提供具有一個或多個胺基酸取代的抗體變異體。用於取代突變誘發之所關注位點包括 HVR 及 FR。保守性取代展示於表 2 中的標題「較佳取代」下。更實質性變化提供於表 2 中的標題「示例性取代」下，且如以下關於胺基酸側鏈類別進一步所述。胺基酸取代可引入所關注抗體及經篩選所需活性(例如，保留的/改善的抗原結合性、降低的免疫原性或改善的 ADCC 或 CDC)之產物中。

表 2. 胺基酸取代

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

【0167】 可基於共同側鏈性質將胺基酸分成以下類別：

(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) 芳香性：Trp、Tyr、Phe。

【0168】 非保守性取代將需要將此等類別之一的成員更換成另一類別。

【0169】 一種類型的取代變異體關於取代親本抗體(例如，人源化抗體或人類抗體)之一個或多個高變區殘基。一般說來，選擇用於進一步研究之所產生變異體相對於親本抗體將在某些生物特性態樣具有改變(例如改善)(例如親和力增加、免疫原性降低)及/或將基本上保留親本抗體之某些生物特性。一個示例性取代變異體為親和力成熟抗體，其可例如使用基於噬菌體展示之親和力成熟技術(諸如本文描述之彼等技術)便利地產生。簡而言之，使一個或多個 HVR 殘基突變，並且使變異體抗體展示在噬菌體上並篩選特定生物活性(例如結合親和力)。

【0170】 可在 HVR 中進行改變(例如取代)以例如改善抗體親和力。可在 HVR「熱點」(即由在體細胞成熟過程期間以高頻率經受突變的密碼子編碼之殘基)(參見例如 Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)) 及 / 或 SDR(α-CDR)中進行此等改變，且測試所得變異體 VH 或 VL 之結合親和力。藉由構建及從二級文庫中重新選擇之親和力成熟已經例如在 Hoogenboom 等人之 *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 等人編, Human Press, Totowa, NJ, (2001))中描述。在親和力成熟的一些實施例中，藉由多種方法(例如易錯 PCR、鏈改組或寡核苷酸定向誘變)中之任一種將多樣性引入選用於成熟的可變基因中。然後產生二級文庫。然後篩選文庫以鑒別具有所需親和力的任何抗體變異體。引入多樣性之另一方法涉及 HVR 定向方法，其中使若干 HVR 殘基(例如一次 4-6 個殘基)隨機化。可例如使用丙胺酸掃描誘變或模型化來特異性地鑒別抗原結合中涉及的 HVR 殘基。特別地，經常靶向 CDR-H3 及 CDR-L3。

【0171】 在一些實施例中，取代、插入或缺失可發生在一個或多個 HVR 內，只要此類改變基本上不降低抗體結合抗原之能力即可。例如，可在 HVR 中進行

基本上不降低結合親和力的保守性改變(例如如本文所提供之保守性取代)。此類改變可處於 HVR「熱點」或 CDR 以外。在以上提供之變異體 V_HH 序列之一些實施例中，各 HVR 未被改變或含有不超過一個、兩個或三個胺基酸取代。

【0172】 一種可用於鑒定抗體中可以作為誘變靶位之殘基或區域的方法稱作「丙胺酸掃描誘變」，如由 Cunningham 及 Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085 所描述。在此方法中，鑒別某一殘基或一組目標殘基(例如帶電荷殘基，諸如 Arg、Asp、His、Lys 及 Glu)且置換為中性或帶負電荷胺基酸(例如丙胺酸或聚丙胺酸)以確定抗體與抗原之相互作用是否受到影響。可在對初始取代顯示功能敏感性之胺基酸位置上引入其他取代。可替代地或另外，抗原-抗體複合物之晶體結構用來鑒別抗體與抗原之間的接觸點。此類接觸殘基及相鄰殘基可作為取代之候選物而被靶向或消除。可篩選變異體以確定其是否含有所需特性。

【0173】 胺基酸序列插入包括長度在一個殘基至含有一百個或更多個殘基之多肽的範圍內的胺基末端及/或羧基末端融合，以及具有單個或多個胺基酸殘基之序列內插入。末端插入之實例包括具有 N 端甲硫胺醯基殘基之抗體。抗體分子之其他插入變異體包括抗體之 N 端或 C 端與增加抗體之血清半衰期的酶(例如用於 ADEPT)或多肽之融合。

b) 醣基化變異體

【0174】 在一些實施例中，改變本文提供之抗 PD-L1 抗體以提高或降低抗體醣基化之程度。對抗體添加醣基化位點或使抗體缺失醣基化位點可藉由改變胺基酸序列以使得產生或除去一個或多個醣基化位點來便利地實現。

【0175】 當抗 PD-L1 構建體包含 Fc 區時，可以改變與其連接之碳水化合物。由哺乳動物細胞產生之天然抗體通常包含一般藉由 N-鍵連接到 Fc 區之 CH2 域之 Asn297 的分支二天線寡醣。參見例如 Wright 等人 *TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡醣可包括各種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙醯基葡糖胺(GlcNAc)、半乳糖

及唾液酸，以及連接到二天線寡醣結構之「主幹」中之 GlcNAc 的岩藻糖。在一些實施例中，可對本發明之抗 PD-L1 抗體中之寡醣進行修飾以產生具有某些改善特性的抗體變異體。

【0176】 在一些實施例中，提供具有缺乏(直接或間接)連接到 Fc 區上之岩藻糖之碳水化合物結構的抗體變異體。例如，此類抗體中之岩藻糖量可以係 1%至 80%、1%至 65%、5%至 65%或 20%至 40%。如藉由 MALDI-TOF 質譜法所量測，藉由相對於連接到 Asn297 之所有糖結構(例如複合、雜合及高甘露糖結構)的總和計算 Asn297 上之糖鏈內岩藻糖的平均量來測定岩藻糖的量，如例如 WO 2008/077546 中所述。Asn297 係指位於 Fc 區中大致位置 297(Fc 區殘基之 EU 編號)上之天冬醯胺殘基；然而，Asn297 亦可由於抗體中之微小序列變型而位於位置 297 的上游或下游約±3 個胺基酸處，即在位置 294 與 300 之間。此類岩藻醣基化變異體可具有改善的 ADCC 功能。參見，例如，美國專利公開第 US 2003/0157108 號(Presta, L.)；第 US 2004/0093621 號(Kyowa Hakko Kogyo 公司)。涉及「脫岩藻醣基化的」或「岩藻糖缺乏的」抗體變異體之出版物之實例包括：US 2003/0157108；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282; US 2004/0109865；WO 2003/085119；WO 2003/084570；WO 2005/035586；WO 2005/035778；WO2005/053742；WO2002/031140；Okazaki 等人 J. *Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki 等人 *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)。能夠產生去海藻醣基化抗體之細胞株之實例包括缺乏蛋白質海藻醣基化作用之 Lec13 CHO 細胞(Ripka 等人 *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)；美國專利申請案第 US 2003/0157108 A1 號，Presta, L；及 WO 2004/056312 A1，Adams 等人，尤其在實例 11 中)及基因剔除細胞株，諸如 α-1,6-海藻糖基轉移酶基因 *FUT8* 基因剔除 CHO 細胞(參見例如 Yamane-Ohnuki 等人 *Biotech.*

Bioeng. 87: 614 (2004)；Kanda, Y.等人, *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006)；及 WO2003/085107)。

【0177】 進一步提供具有二等分寡醣之抗 PD-L1 抗體變異體，例如其中連接到抗體之 Fc 區的二天線寡醣係由 GlcNAc 二等分。此類抗體變異體可具有降低的岩藻醣基化及/或改善的 ADCC 功能。此類抗體變異體之實例描述於例如 WO 2003/011878(Jean-Mairet 等人)；美國專利第 6,602,684 號(Umana 等人)；及 US 2005/0123546(Umana 等人)。亦提供在連接到 Fc 區之寡醣中具有至少一個半乳糖殘基之抗體變異體。此類抗體變異體可具有改善的 CDC 功能。此類抗體變異體描述於例如 WO 1997/30087(Patel 等人)；WO 1998/58964 (Raju, S.)；及 WO 1999/22764 (Raju, S.)中。

c) Fc 區變異體

【0178】 在一些實施例中，可以將一或多個胺基酸修飾引入本文所提供之抗 PD-L1 構建體之 Fc 區，從而產生 Fc 區變異體。Fc 區變異體可以包含在一個或多個胺基酸位置處包含胺基酸修飾(例如，取代)之人 Fc 區序列(例如，人 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 區)。

【0179】 在一些實施例中，本申請案涵蓋具有一些而非所有效應子功能之抗 PD-L1 構建體變異體，該等效應子功能使其成為抗 PD-L1 構建體之活體內半衰期較為重要但某些效應子功能(諸如補體及 ADCC)不必要或有害之應用所需要的候選物。可進行活體外及/或活體內細胞毒性測定以確認 CDC 及/或 ADCC 活性的降低/減少。例如，可以進行 Fc 受體(FcR)結合測定以確保抗體缺乏 FcγR 結合(因此有可能缺乏 ADCC 活性)，但保留 FcRn 結合能力。用於介導 ADCC 之原代細胞 NK 細胞僅表達 FcγRIII，而單核細胞表達 FcγRI、FcγRII 及 FcγRIII。在 Ravetch 及 Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)第 464 頁上之表 3 中匯總了造血細胞上之 FcR 表達。用於評估所關注分子之 ADCC 活性之活體外測定的

非限制性實例描述於美國專利第 5,500,362(參見例如 Hellstrom, I.等人 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986))及 Hellstrom，I 等人 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)；第 5,821,337 號(參見 Bruggemann, M.等人, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))中。可替代地，可採用非放射性測定方法(參見例如用於流式細胞術之 ACTI™非放射性細胞毒性測定(Cell Technology 公司 Mountain View, CA)；以及 CytoTox 96®非放射性細胞毒性測定(Promega, Madison, WI)。用於此類測定之有用效應細胞包括外周血單核細胞(PBMC)及自然殺傷(NK)細胞。可替代地或另外，所關注之分子之 ADCC 活性可例如在動物模型中進行活體內評估，諸如 Clynes 等人 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)中揭示之動物模型。亦可進行 C1q 結合測定以確認抗體不能結合 C1q 並且因此缺乏 CDC 活性。參見，例如 WO 2006/029879 及 WO 2005/100402 中之 C1q 及 C3c 結合 ELISA。為了評估補體活化，可進行 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.及 *M.J. Glennie, Blood* 103:2738-2743 (2004))。亦可以使用本領域中已知之方法來實施 FcRn 結合及活體內清除/半衰期測定(參見例如 Petkova, S.B.等人, *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006))。

【0180】 具有降低的效應功能之抗體包括具有 Fc 區殘基 238、265、269、270、297、327 及 329 中之一個或多個之取代的彼等(美國專利第 6,737,056 號)。此類 Fc 突變體包括在胺基酸位置 265、269、270、297 及 327 中的兩處或更多處具有取代之 Fc 突變體，包括殘基 265 及 297 取代成丙胺酸之所謂的「DANA」Fc 突變體(美國專利第 7,332,581 號)。

【0181】 與 FcR 之結合改善或削弱的某些抗體變異體已有描述。(參見例如美國專利第 6,737,056 號；WO 2004/056312 及 Shields 等人, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)。)

【0182】 在一些實施例中，抗 PD-L1 構建體變異體包含具有一個或多個改善的 ADCC 之胺基酸取代(例如在 Fc 區之的位置 298、333 及/或 334(EU 殘基編號)處的取代)的 Fc 區。

【0183】 在一些實施例中，對 Fc 區做出改變，其導致改變的(即，改善的或降低的) C1q 結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)，例如，如描述於美國專利第 6,194,551 號、WO 99/51642 及 Idusogie 等人 *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)中。

【0184】 在一些實施例中，提供一種抗 PD-L1 構建體(例如，HCAb)變異體，其包含有包含一或多處胺基酸取代之變異體 Fc 區，該等取代增加半衰期及/或改善與新生兒 Fc 受體(FcRn)之結合。具有延長的半衰期及改善的與新生兒 Fc 受體(FcRn)之結合的抗體描述於 US2005/0014934A1 (Hinton 等人)中，新生兒 Fc 受體(FcRn)負責將母體 IgG 轉移至胎兒(Guyer 等人, *J. Immunol.* 117:587 (1976)及 Kim 等人, *J. Immunol.* 24:249 (1994))。彼等抗體包含其中具有改善 Fc 區與 FcRn 之結合的一個或多個取代的 Fc 區。此類 Fc 變異體包括在 Fc 區殘基 238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424 或 434 中之一或多者處具有取代之 Fc 變異體，例如具有 Fc 區殘基 434 之取代之 Fc 變異體(美國專利第 7,371,826 號)。

【0185】 關於 Fc 區變異體之其他實例亦可見 Duncan 及 Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利第 5,648,260 號；美國專利第 5,624,821 號；及 WO 94/29351。

【0186】 亦涵蓋包含本文所述之 Fc 變異體之抗 PD-L1 構建體(諸如融合至 sdAb 之全長 IgG 或抗 PD-L1 IgG)或其組合。

d) 半胱胺酸工程化抗體變異體

【0187】 在一些實施例中，可能需要產生半胱胺酸改造抗 PD-L1 抗體，例如「巰基 MAb」，其中抗體之一個或多個殘基由半胱胺酸殘基取代。在特定實施

例中，經取代之殘基存在於抗體之可及位點處。藉由用半胱胺酸取代彼等殘基，反應性硫醇基由此定位在抗體之可及位點處且可用於使抗體結合至其他部分(諸如藥物部分或接頭-藥物部分)以產生如本文進一步所述之免疫結合物。在一些實施例中，以下殘基中之任一者或多個可以由半胱胺酸取代：重鏈之 A118(EU 編號);及重鏈 Fc 區之 S400(EU 編號)。可如例如美國專利第 7,521,541 號中所述來生成半胱胺酸改造抗 PD-L1 抗體。

e) 抗體衍生物

【0188】 在一些實施例中，可以進一步修飾本文中提供之抗 PD-L1 抗體以含有本領域已知的且易於獲得的額外非蛋白質部分。適於抗體之衍生化的部分包括但不限於水溶性聚合物。水溶性聚合物的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、葡聚糖、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)及葡聚糖或聚(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在水中的穩定性可具有製造優勢。該聚合物可具有任何分子量，並且可為分支或未分支的。連接到抗體上之聚合物數目可以變化，而且若連接了超過一個聚合物，那麼它們可以係相同或不同的分子。通常，用於衍生化之聚合物的數量及/或類型可基於包括但不限於有待改善的抗體之具體特性或功能、抗體衍生物是否在限定條件下用於療法中等考慮因素來確定。

【0189】 在一些實施例中，提供抗 PD-L1 抗體與可藉由暴露於輻射而選擇性加熱的非蛋白質部分的結合物。在一些實施例中，非蛋白質部分係碳奈米管(Kam 等人, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005))。輻射可具有任何波長，並且包括但不限於不損害普通細胞但會將非蛋白質部分加熱至殺死鄰近於抗體-非蛋白質部分之細胞之溫度的波長。

【0190】 在一些實施例中，本文所提供之抗 PD-L1 構建體(諸如抗 PD-L1 IgG、抗 PD-L1/CTLA-4 雙特異性抗體、抗 PD-L1/TIGIT 雙特異性抗體、抗 PD-L1/TIM-3 雙特異性抗體或抗 PD-L1/LAG-3 雙特異性抗體)可以進一步經修飾以含有一或多種具生物學上活性的蛋白、多肽或其片段。如本文所用之「生物活性」或「生物學上活性」係指在活體內顯示生物活性以實現特定功能。例如，它可以指與特定生物分子(例如蛋白質，DNA 等)之組合，然後促進或抑制此生物分子之活性。在一些實施例中，生物活性蛋白質或其片段具有免疫刺激/免疫調節、膜轉運或酶活性。

【0191】 在一些實施例中，可與在本文所述之抗 PD-L1 構建體融合之生物活性蛋白質或其片段係配體，例如與特定細胞受體相互作用之淋巴因子及細胞因子。淋巴因子係低分子量蛋白質，當抗原或凝集素刺激 T 細胞生長時，T 細胞分泌此等蛋白質。淋巴因子之實例包括但不限於干擾素-α、干擾素-γ、細胞介素-1 (IL-1)、細胞介素-2 (IL-2)、細胞介素-3 (IL-3)、腫瘤壞死因子(TNF)、集落刺激因子(例如 CSF-1、G-CSF 或 GM-CSF)、趨化因子、巨噬細胞遷移抑制因子(MIF)、巨噬細胞活化因子(MAF)、NK 細胞活化因子、T 細胞置換因子、白血病抑制因子(LIF)、淋巴毒素、蝕骨細胞活化因子(OAF)、可溶免疫反應抑制因子(SIRS)、生長刺激因子、單核球生長因子等。可併入至本發明之抗 PD-L1 融合蛋白之細胞因子包括但不限於腫瘤壞死因子α(TNFα)、干擾素(IFN)及神經生長因子(NGF)等。

III. 醫藥組成物

【0192】 本申請案進一步提供醫藥組成物，其包含如本文所述之包含特異性識別 PD-L1 之全長 IgG 之抗 PD-L1 構建體中之任一種(諸如抗 PD-L1 IgG、抗 PD-L1/CTLA-4 雙特異性抗體、抗 PD-L1/TIGIT 雙特異性抗體、抗 PD-L1/TIM-3 雙特異性抗體或抗 PD-L1/LAG-3 雙特異性抗體)及視情況醫藥學上可接受之載

劑。可藉由混合具有期望純度的本文所述抗 PD-L1 構建體與可選醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑(Remington's Pharmaceutical Sciences 第 16 版, Osol, A. 編(1980))以凍乾調配物或水性溶液形式製備醫藥組成物。

【0193】 醫藥組成物較佳係穩定的，其中包含本文所述之抗 PD-L1 mAb 之抗 PD-L1 構建體在儲存時基本上保持其物理及化學穩定性及完整性。用於量測蛋白質穩定性之各種分析技術係此項技術中可用的且綜述於 *Peptide and Protein Drug Delivery,* 247-301, Vincent Lee 編, Marcel Dekker 公司, New York, N.Y., Pubs. (1991)及 Jones, A. *Adv. Drug Delivery Rev.* 10: 29-90 (1993)。可在選定溫度下持續選定時期量測穩定性。為了快速篩選，可以將調配物在 40°C下保持 2 週至 1 個月，屆時量測穩定性。當調配物在 2-8°C下儲存時，通常調配物應在 30°C或 40°C下穩定至少 1 個月，及/或在 2-8°C下穩定至少 2 年。當調配物在 30°C下儲存時，調配物通常應在 30°C下穩定至少 2 年，及/或在 40°C下穩定至少 6 個月。例如，儲存期間之聚集程度可用作蛋白質穩定性之指標。在一些實施例中，本文所述之抗 PD-L1 構建體之穩定調配物可包含少於約 10%(較佳少於約 5%)之作為調配物中聚集體存在之抗 PD-L1 構建體。

【0194】 可接受之載劑、賦形劑或穩定劑在所用劑量及濃度下對接受者無毒，且包括緩衝劑；抗氧化劑，包括抗壞血酸、甲硫胺酸、維生素 E、偏亞硫酸氫鈉；防腐劑，等滲劑(例如氯化鈉)，穩定劑，金屬複合物(如鋅 - 蛋白質複合物)；螯合劑諸如 EDTA 及/或非離子表面活性劑。

【0195】 可接受之載劑之實例包括緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如十八烷基二甲基苄基氯化銨、六甲基氯化銨、苯紮氯銨、苄索氯銨；苯酚、丁醇或苄醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸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；以及間-甲酚)；低分子量(小於約 10 個殘基)多肽；蛋白質，

諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯基吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、二醣以及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如 EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇；成鹽相對離子，諸如鈉離子；金屬複合物(例如 Zn-蛋白質複合物)；及/或非離子界面活性劑，諸如 TWEEN™、聚乙二醇(PEG)、以及 PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。

【0196】 緩衝劑用於將 pH 控制在優化治療效果之範圍內，特別係在穩定性取決於 pH 的情況下。緩衝劑較佳以約 50 mM 至約 250 mM 之濃度存在。適用於本申請案之緩衝劑包括有機酸及無機酸及其鹽。例如，檸檬酸鹽、磷酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、富馬酸鹽、葡糖酸鹽、草酸鹽、乳酸鹽、乙酸鹽。另外，緩衝劑可包含組胺酸及三甲胺鹽，諸如 Tris。

【0197】 添加防腐劑以阻止微生物生長，並且通常以 0.2%-1.0%(w/v)之範圍存在。添加防腐劑可以例如促進多用途(多劑量)調配物之生產。適用於本申請案之防腐劑包括十八烷基二甲基苄基氯化銨；六甲基氯化銨；苯二甲羥銨鹵化物(例如氯化物、溴化物、碘化物)，苄索氯銨；硫柳汞，苯酚，丁醇或苄醇；對羥基苯甲酸烷基酯諸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-戊醇及間甲酚。

【0198】 存在有時稱為「穩定劑」之張力劑以調節或維持組成物中液體之張力。當與大的帶電生物分子諸如蛋白質及抗體一起使用時，它們通常被稱為「穩定劑」，因為它們可以與胺基酸側鏈之帶電基團相互作用，從而減少分子間及分子內相互作用之可能性。考慮到其他成分之相對量，張力劑可以以 0.1 重量%至 25 重量%，較佳 1 重量%至 5 重量%之任何量存在。較佳之張力劑包括多元糖醇，較佳三元或更高級糖醇，諸如甘油、赤蘚糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、山梨糖醇及甘露糖醇。

【0199】 另外之賦形劑包括可以作為以下一者或多者之試劑：(1)填充劑，(2)溶解度增強劑，(3)穩定劑及(4)防止變性或黏附到容器壁上之試劑。此等賦形劑包括：多元糖醇(上面列舉的)；胺基酸諸如丙胺酸、甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸、離胺酸、鳥胺酸、白胺酸、*2*-苯丙胺酸、麩胺酸、蘇胺酸等；有機糖或糖醇，諸如蔗糖、乳糖、乳糖醇、海藻糖、水蘇糖、甘露糖、山梨糖、木糖、核糖、核糖醇、肌醣(myoinisitose)、肌醇(myoinisitol)、半乳糖、半乳糖醇、甘油、環醇*(*例如肌醇)、聚乙二醇；含硫還原劑，諸如尿素、麩胱甘肽、硫辛酸、硫代乙醇酸鈉、硫代甘油、α-硫代甘油及硫代硫酸鈉；低分子量蛋白質，諸如人血清白蛋白、牛血清白蛋白、明膠或其他免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；單醣(例如，木糖、甘露糖、果糖、葡萄糖；二醣(例如乳糖、麥芽糖、蔗糖)；三醣諸如棉子糖；及多醣例如糊精或葡聚糖。

【0200】 存在非離子表面活性劑或清潔劑(亦稱為「潤濕劑」)以幫助溶解治療劑以及保護治療性蛋白免於攪動誘導之聚集，從而亦允許調配物暴露於剪切表面應力而不會引起活性治療蛋白質或抗體之變性。非離子表面活性劑之存在量為約 0.05 mg/ml 至約 1.0 mg/ml，較佳約 0.07 mg/ml 至約 0.2 mg/ml。

【0201】 合適之非離子表面活性劑包括聚山梨醇酯(20、40、60、65、80 等)，聚氧乙烯醚(184、188 等)、PLURONIC®多元醇、TRITON®、聚氧乙烯脫水山梨糖醇單醚(TWEEN®-20、TWEEN®-80 等)、聚桂醇 400、聚乙二醇 40 硬脂酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油 10、50 及 60、單硬脂酸甘油酯、蔗糖脂肪酸酯、甲基纖維素及羧甲基纖維素。可以使用之陰離子清潔劑包括十二烷基硫酸鈉、二辛基磺基琥珀酸鈉及二辛基磺酸鈉。陽離子清潔劑包括苯紮氯銨或苄索氯銨。

【0202】 為了使醫藥組成物用於活體內投與，它們必須係無菌的。可藉由無菌過濾膜過濾使醫藥組成物無菌。通常將本文中的醫藥組成物放到具有無菌進入端口之容器中，例如具有藉由皮下注射針可刺穿之塞子之靜脈內溶液袋或小

瓶。

【0203】 投與途徑根據已知及可接受之方法，諸如藉由單次或多次推注或以合適之方式長時間輸注，例如藉由皮下、靜脈內、腹膜內、肌肉內、動脈內、病灶內或關節內途徑來注射或輸注、局部投與、吸入或藉由持續釋放或延長釋放方式。在一些實施例中，醫藥組成物係局部投與，例如腫瘤內投與。

【0204】 可製備持續釋放製劑。持續釋放製劑之合適實例包括含有拮抗劑之固體疏水性聚合物半透性基質，半透性基質呈成形製品的形式，例如膜或微膠囊。該等持續釋放基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如，聚(甲基丙烯酸 2-羥乙基酯)或聚(乙烯醇))、聚交酯(美國專利第 3,773,919 號)、L-麩胺酸與 L-麩胺酸乙基酯之共聚物、不可降解之乙烯-乙酸乙烯酯、可降解之乳酸-乙醇酸共聚物諸如 LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物及乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)組成之可注射微球)，以及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。

【0205】 本文中的醫藥組成物亦可含有所治療的特定適應症所需要的一種以上活性化合物，較佳為具有互補活性並且不會對彼此有不利影響的化合物。或者/另外，組成物可包含細胞毒劑、化學治療劑、細胞因子、免疫抑制劑或生長抑制劑。此類分子適合於以對於預期用途有效的量組合存在。

【0206】 該等活性成分亦可截留在例如藉由凝聚技術或界面聚合作用製備之微膠囊(例如分別為羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙酸甲酯)微膠囊)中、膠狀藥物遞送系統(例如，脂質體、白蛋白微球、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)中或粗乳液中。此類技術揭示於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*,第 18 版中。

【0207】 在一些實施例中，醫藥組成物包含在一次性小瓶(諸如一次性密封小瓶)中。在一些實施例中，醫藥組成物包含在多用途小瓶中。在一些實施例中，醫藥組成物以散裝形式包含在容器中。在一些實施例中，醫藥組成物為冷凍保存的。

IV. 使用方法或應用

【0208】 如本文所述之包含特異性識別 PD-L1 之 mAb 之抗 PD-L1 構建體(諸如抗 PD-L1 全長 IgG、抗 PD-L1/CTLA-4 雙特異性抗體、抗 PD-L1/TIGIT 雙特異性抗體、抗 PD-L1/TIM-3 雙特異性抗體或抗 PD-L1/LAG-3 雙特異性抗體)及其組成物(諸如醫藥組成物)可用於多種應用，諸如診斷、分子測定及治療。

【0209】 本發明之一個態樣提供了治療有需要之個體中之 PD-L1 相關疾病或病症之方法，其包括向該個體投與有效量之包含本文所述之抗 PD-L1 構建體之醫藥組成物。在一些實施例中，PD-L1 相關疾病為癌症。在一些實施例中，PD-L1 相關疾病係病原性感染，諸如病毒感染。

【0210】 本申請案部分涵蓋蛋白質構建體(諸如抗 PD-L1 全長 IgG、抗 PD-L1/CTLA-4 雙特異性抗體、抗 PD-L1/TIGIT 雙特異性抗體、抗 PD-L1/TIM-3 雙特異性抗體或抗 PD-L1/LAG-3 雙特異性抗體)、編碼其之核酸分子及/或載體、包含編碼其之核酸分子及/或載體之宿主細胞，其可以單獨或以任何方式與另一種療法組合投與，並且在至少一些態樣，與醫藥學上可接受之載劑或賦形劑一起組合投與。在一些實施例中，在投與抗 PD-L1 構建體之前，它們可以與此項技術熟知之合適之藥物載劑及賦形劑組合。根據本揭示案製備之組成物可用於治療癌症或延遲癌症之惡化。

【0211】 在一些實施例中，提供一種治療癌症之方法，其包括向個體投與有效量之包含有包含特異性識別 PD-L1 之 mAb 之分離的抗 PD-L1 構建體(諸如抗 PD-L1 全長 IgG、抗 PD-L1/CTLA-4 雙特異性抗體、抗 PD-L1/TIGIT 雙特異性抗體、抗 PD-L1/TIM-3 雙特異性抗體或抗 PD-L1/LAG-3 雙特異性抗體)之醫藥組成物。在一些實施例中，癌症係實體腫瘤(諸如結腸癌)。在一些實施例中，醫藥組成物係全身(例如靜脈內)投與。在一些實施例中，醫藥組成物係局部(例如腫瘤內)投與。在一些實施例中，該方法亦包括向個體投與另外之癌症療法(諸如手

術、放射、化學療法、免疫療法、激素療法或其組合)。在一些實施例中，該個體為人類。在一些實施例中，治療癌症之方法具有以下一種或多種生物活性：(1)殺死癌細胞(包括旁觀者殺死)；(2)抑制癌細胞之增殖；(3)在腫瘤中誘導免疫反應；(4)減小腫瘤大小；(5)緩解患有癌症之個體之一種或多種症狀；(6)抑制腫瘤轉移；(7)延長生存期；(8)延長癌症進展時間；以及(9)預防、抑制或降低癌症復發之可能性。在一些實施例中，藉由本文所述之醫藥組成物介導之殺傷癌細胞之方法可達成至少約 40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或更大中任一者之腫瘤細胞死亡率。在一些實施例中，藉由本文所述之醫藥組成物介導之殺傷癌細胞之方法可達成至少約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或更大中任一者之旁觀腫瘤細胞(未受溶瘤 VV 感染)死亡率。在一些實施例中，藉由本文所述之醫藥組成物介導之減小腫瘤大小之方法可減小至少約 10% (包括例如至少約 20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%或 100%中任一者)腫瘤大小。在一些實施例中，藉由本文所述之醫藥組成物介導之抑制腫瘤轉移之方法可抑制至少約 10% (包括例如至少約 20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%或 100%中任一者)轉移。在一些實施例中，藉由本文所述之醫藥組成物介導之延長個體(諸如人類)存活之方法可延長個體之存活至少 1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月、6 個月、7 個月、8 個月、9 個月、10 個月、11 個月、12 個月、18 個月或 24 個月中任一者。在一些實施例中，藉由本文所述之醫藥組成物介導之延長癌症進展時間之方法可延長癌症進展時間至少 1 週、2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週或 12 週中任一者。

【0212】 本文描述之方法適用於治療多種癌症，包括實體癌症及液體癌症。該等方法適用於所有階段之癌症，包括早期癌症、非轉移性癌症、原發性癌症、晚期癌症、局部晚期癌症、轉移性癌症或緩解期癌症。本文描述之方法可以用作第一療法、第二療法、第三療法或與此項技術已知之其他類型之癌症療法之

組合療法，諸如化療、手術、激素療法、放射、基因療法、免疫療法(諸如 T 細胞療法)、骨髓移植、幹細胞移植、靶向療法、冷凍療法、超聲療法、光動力療法、射頻消融等，在輔助環境或新輔助環境中(即，該方法可以在初步/確定性治療之前進行)。在一些實施例中，該方法用於治療先前已經治療之個體。在一些實施例中，癌症對於先前療法係難以治癒的。在一些實施例中，該方法用於治療先前未接受過治療之個體。

【0213】 在一些實施例中，該方法合適於治療 PD-L1 表現、活性及/或信號傳導異常之癌症，該等癌症包括(作為非限制性實例)黑素瘤、前列腺癌、肺癌、結腸癌、胃癌、卵巢癌、乳癌及膠質母細胞瘤。

【0214】 因此在一些實施例中，提供一種治療免疫療法反應性實體瘤(諸如癌或腺癌，諸如具有異常 PD-L1 表現、活性及/或信號傳導之癌症)之方法，其包括向個體投與有效量之包含有包含特異性識別 PD-L1 之單株抗體之分離的抗 PD-L1 構建體(諸如抗 PD-L1 全長 IgG、抗 PD-L1/CTLA-4 雙特異性抗體、抗 PD-L1/TIGIT 雙特異性抗體、抗 PD-L1/TIM-3 雙特異性抗體或抗 PD-L1/LAG-3 雙特異性抗體)之醫藥組成物。在一些實施例中，癌症係實體腫瘤(諸如結腸癌)。在一些實施例中，醫藥組成物係全身(例如靜脈內)投與。在一些實施例中，醫藥組成物係局部(例如腫瘤內)投與。在一些實施例中，該方法亦包括向個體投與另外之癌症療法(例如手術、放射、化學療法、免疫療法、激素療法或其組合)。在一些實施例中，該個體為人類。在一些實施例中，治療癌症之方法具有以下一種或多種生物活性：(1)殺死癌細胞(包括旁觀者殺死)；(2)抑制癌細胞之增殖；(3)在腫瘤中誘導免疫反應；(4)減小腫瘤大小；(5)緩解患有癌症之個體之一種或多種症狀；(6)抑制腫瘤轉移；(7)延長生存期；(8)延長癌症進展時間；以及(9)預防、抑制或降低癌症復發之可能性。在一些實施例中，藉由本文所述之醫藥組成物介導之殺傷癌細胞之方法可達成至少約 40%、50%、60%、70%、80%、90%、

95%或更大中任一者之腫瘤細胞死亡率。在一些實施例中，藉由本文所述之醫藥組成物介導之殺傷癌細胞之方法可達成至少約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或更大中任一者之旁觀腫瘤細胞(未受溶瘤 VV 感染)死亡率。在一些實施例中，藉由本文所述之醫藥組成物介導之減小腫瘤大小之方法可減小至少約 10% (包括例如至少約 20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%或 100%中任一者)腫瘤大小。在一些實施例中，藉由本文所述之醫藥組成物介導之抑制腫瘤轉移之方法可抑制至少約 10% (包括例如至少約 20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%或 100%中任一者)轉移。在一些實施例中，藉由本文所述之醫藥組成物介導之延長個體(諸如人類)存活之方法可延長個體之存活至少 1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月、6 個月、7 個月、8 個月、9 個月、10 個月、11 個月、12 個月、18 個月或 24 個月中任一者。在一些實施例中，藉由本文所述之醫藥組成物介導之延長癌症進展時間之方法可延長癌症進展時間至少 1 週、2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週或 12 週中任一者。

【0215】 在一些實施例中，該方法適用於治療具有異常 PD-1 或 PD-L1/PD-L2 表現、活性及/或信號傳導之癌症，作為非限制性實例，該等癌症包括血液癌症及/或實體瘤。可以使用本發明之抗體抑制其生長之一些癌症包括通常對免疫療法有反應之癌症。用於治療之其他癌症之非限制性實例包括黑素瘤(例如，轉移性惡性黑素瘤)、腎癌(例如透明細胞癌)、前列腺癌(例如激素難治性前列腺腺癌)、乳腺癌、結腸癌及肺癌(例如非小細胞肺癌)。另外，本發明包括其生長可以使用本發明之抗體抑制的難治性或復發性惡性腫瘤。可以使用本發明之抗體治療之其他癌症之實例包括骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭頸癌、皮膚或眼內惡性黑素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛區癌症、胃癌、睾丸癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)、

非霍奇金氏淋巴瘤、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、慢性或急性白血病(包括急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病)、兒童實體瘤、淋巴細胞性淋巴瘤、膀胱癌、腎癌或輸尿管癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊髓軸腫瘤、腦幹膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T-細胞淋巴瘤、環境誘發之癌症(包括由石棉誘導之癌症)以及該等癌症之組合。本申請案亦可用於治療轉移性癌症，尤其係表現 PD-L1 之轉移性癌症(Iwai 等人(2005) *Int. Immunol.* 17:133-144)。

【0216】 因此，在一些實施例中，提供一種治療免疫療法反應性實體瘤(諸如癌或腺癌，諸如具有異常 PD-L1 表現、活性及/或信號傳導及/或異常 CTLA-4、TIGIT、TIM-3 及 LAG-3 表現、活性及/或信號傳導之癌症)之方法，其包括向個體投與有效量之包含有包含融合至 CTLA-4、TIGIT、TIM-3 或 LAG-3 sdAb 的特異性識別 PD-L1 之全長 IgG 之分離的抗 PD-L1 構建體的醫藥組成物。在一些實施例中，提供一種治療免疫療法反應性實體瘤(諸如癌或腺癌，諸如具有異常 PD-L1 表現、活性及/或信號傳導及/或異常 CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3 表現、活性及/或信號傳導之癌症)之方法，其包括向個體投與有效量之包含有包含融合至 CTLA-4、TIGIT、TIM-3 或 LAG-3 sdAb 的特異性識別 PD-L1 之全長 IgG 之分離的抗 PD-L1 構建體的醫藥組成物。

【0217】 在一些實施例中，本文所述之方法適用於治療結腸直腸癌，諸如腺癌、胃腸道類癌瘤、胃腸道間質瘤、平滑肌肉瘤、黑素瘤或鱗狀細胞癌。

【0218】 本申請案之醫藥組成物之劑量及所需藥物濃度可根據設想的特定用途而變化。確定投與之適當劑量或途徑完全在普通技術人員之技能之內。動物實驗為人類療法之有效劑量的確定提供了可靠的指導。有效劑量之物種間類推

可以遵循 Mordenti, J.及 Chappell, W.「The Use of Interspecies Scaling in Toxicokinetics,」 In *Toxicokinetics and New Drug Development,* Yacobi 等人編, Pergamon Press, New York 1989，第 42-46 頁來進行。

【0219】 當使用包含本文所述之抗 PD-L1 mAb 之抗 PD-L1 構建體之活體內投與時，正常劑量可以從每天約 10 ng/kg 至約 100 mg/kg 哺乳動物體重或更多變化，較佳約 1 mg/kg/天至 10 mg/kg/天，諸如約 1-3 mg/kg/天、約 2-4 mg/kg/天、約 3-5 mg/kg/天、約 4-6 mg/kg/天、約 5-7 mg/kg/天、約 6-8 mg/kg/天、約 6-6.5 mg/kg/天、約 6.5-7 mg/kg/天、約 7-9 mg/kg/天或約 8-10 mg/kg/天，此取決於投與途徑。在申請案範圍內的是，不同的調配物將對於不同的治療及不同的病症係有效的，並且意圖治療特定器官或組織的投與可需要不同於對另一種器官或組織之遞送方式的遞送。此外，劑量可藉由一次或多次單獨的投與來投與，或藉由連續輸注來投與。對於經若干天或更長時間之重複投與，根據病狀，持續進行治療，直至發生期望的疾病症狀阻抑為止。然而，其他劑量方案可以係有用的。此療法之進展藉由常規技術及測定容易地監測。

【0220】 在一些實施例中，醫藥組成物係投與單次(例如推注)。在一些實施例中，醫藥組成物係投與多次(例如 2 次、3 次、4 次、5 次、6 次或更多次中之任一者)。若為多次投與，則可以藉由相同或不同的途徑執行，並且可以在同一部位或在可替代的部位進行。醫藥組成物可以每週投與兩次，每週投與 3 次，每週投與 4 次，每週投與 5 次，不中斷地每日投與，每週投與一次，不中斷地每週投與，每 2 週投與一次，每 3 週投與一次，每月投與一次，每 2 個月投與一次，每 3 個月投與一次，每 4 個月投與一次，每 5 個月投與一次，每 6 個月投與一次，每 7 個月投與一次，每 8 個月投與一次，每 9 個月投與一次，每 10 個月投與一次，每 11 個月投與一次，或每年投與一次。投與間隔可以為 24 h 至 48 h、2 天至 3 天、3 天至 5 天、5 天至 1 週、1 週至 2 週、2 週至 1 個月、1 個月至 2 個月、

2個月至3個月、3個月至6個月或6個月至一年中之任一者。間隔亦可以為不規則的(例如在腫瘤進展後)。在一些實施例中，投與方案沒有中斷。在一些實施例中，每4天投與組成物達4次。藉由監測患者之疾病跡象並相應地調整治療，熟習醫學技術者可以容易地確定特定患者之最佳劑量及治療方案。

【0221】 根據已知方法，諸如靜脈內推注投與，或藉由在一段時間內連續輸注，藉由肌肉內、腹膜內、腦脊髓內、皮下、靜脈內(i.v.)、關節內、滑膜內、鞘內、經口、局部或吸入途徑將本申請案之醫藥組成物(包括但不限於復溶調配物及液體調配物)投與需要用本文所述之抗PD-L1構建體治療之個體，較佳人。可藉由將凍乾之本文所述之抗PD-L1構建體溶解在稀釋劑中以使蛋白質分散在各處來製備復溶之調配物。適用於本申請案之示例性醫藥學上可接受之(對人投與係安全且無毒之)稀釋劑包括但不限於無菌水、抑菌性注射用水(BWFI)、pH緩衝溶液(例如磷酸鹽緩衝鹽水)、無菌鹽水溶液、林格氏溶液(Ringer's solution)或右旋糖溶液，或鹽及/或緩衝劑之水溶液。

【0222】 在一些實施例中，藉由皮下(即在皮膚下)投與來向個體投與醫藥組成物。出於此種目的，可以使用注射器來注射醫藥組成物。然而，其他用於投與醫藥組成物之裝置為可用的，諸如注射裝置；注射筆；自動注射器裝置，無針裝置；及皮下貼片遞送系統。

【0223】 在一些實施例中，將醫藥組成物靜脈內投與給個體。在一些實施例中，藉由輸注(例如靜脈內輸注)將醫藥組成物投與給個體。免疫療法之輸注技術為此項技術已知的(參見例如 Rosenberg 等人, *New Eng. J. of Med.* 319: 1676 (1988))。

【0224】 如本文所述之包含特異性識別PD-L1之mAb之抗PD-L1構建體(諸如抗PD-L1全長IgG、抗PD-L1/CTLA-4雙特異性抗體、抗PD-L1/TIGIT雙特異性抗體、抗PD-L1/TIM-3雙特異性抗體或抗PD-L1/LAG-3雙特異性抗體)及其

組成物(諸如醫藥組成物)亦可用於診斷或分子測定。例如，該抗體或抗原結合片段可用於檢測或定量生物樣品中之 PD-L1，從而檢測或監測與 PD-L1 有關之疾病(諸如上文所述之疾病)之進展或治療。

V. 製備方法

【0225】 本文所述之抗 PD-L1 構建體(諸如抗 PD-L1 單株抗體)可使用此項技術中已知或如本文所述之任何方法製備。亦參見實例 1-2。

【0226】 齧齒動物單株抗體可以使用此項技術已知之方法獲得，諸如藉由對齧齒動物物種(諸如小鼠或大鼠)進行免疫並從中獲得融合瘤，或藉由使用此項技術中已知之分子生物學技術選殖 Fab 片段或單鏈 Fc (scFv)之文庫並且隨後利用未選擇之文庫之單個純系藉由 ELISA 進行選擇或藉由使用噬菌體展示。

【0227】 為了重組產生單株抗體，將編碼單株抗體之核酸分離或合成並插入可複製之載體中以進一步選殖(擴增 DNA)或用於表現。編碼單株抗體之 DNA 容易分離並且使用常規程序(例如，藉由使用能夠與編碼該抗體之重鏈及輕鏈之基因特異性結合的寡核苷酸探針)進行測序。很多載體係可用的。載體之選擇部分取決於要使用之宿主細胞。通常，較佳之宿主細胞係原核或真核(通常係哺乳動物)來源的宿主細胞。

實施例

【0228】 本發明亦提供以下非限制性實施例。

【0229】 實施例 1 包含一種分離的抗體，較佳 mAb，或其抗原結合片段，其包含：

(a) 重鏈可變域(VH)，其包含：

i. 重鏈 CDR1，其包含 SEQ ID NO: 71-82 中任一者之胺基酸序列，或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中之任一者)胺基酸取代之變異體；

ii. 重鏈 CDR2，其包含 SEQ ID NO: 83-97 中任一者之胺基酸序列，或其包含至

多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中之任一者)胺基酸取代之變異體；及

iii. 重鏈 CDR3，其包含 SEQ ID NO: 98-109 中任一者之胺基酸序列，或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中之任一者)胺基酸取代之變異體；及

(b) 輕鏈可變域(VL)，其包含：

i. 輕鏈 CDR1，其包含 SEQ ID NO: 110-123 中任一者之胺基酸序列，或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中之任一者)胺基酸取代之變異體；

ii. 輕鏈 CDR2，其包含 SEQ ID NO: 124-135 中任一者之胺基酸序列，或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中之任一者)胺基酸取代之變異體；及

iii. 輕鏈 CDR3，其包含 SEQ ID NO: 136-147 中任一者之胺基酸序列，或其包含至多約 3 個(諸如約 1 個、2 個或 3 個中之任一者)胺基酸取代之變異體，

其中該抗體或抗原結合片段能夠與 PD-L1、較佳人類 PD-L1 特異性結合。

【0230】 實施例 2 為一種分離的抗體，較佳 mAb，或其抗原結合片段，其包含：

(a) 重鏈可變域(VH)，其包含：

i. 重鏈 CDR1，其包含選自由 SEQ ID NO: 71-82 組成之群的胺基酸序列；

ii. 重鏈 CDR2，其包含分別選自由 SEQ ID NO: 83-94 組成之群的胺基酸序列，其中 SEQ ID NO: 87 視情況由 SEQ ID NO: 95-97 中之任一者置換；及

iii. 重鏈 CDR3，其包含分別選自由 SEQ ID NO: 98-109 組成之群的胺基酸序列；及

(b) 輕鏈可變域(VL)，其分別包含，

i. 輕鏈 CDR1，其包含選自由 SEQ ID NO: 110-121 組成之群的胺基酸序列，其中 SEQ ID NO: 111 視情況由 SEQ ID NO: 122 置換，且 SEQ ID NO: 114 視情況由 SEQ ID NO: 123 置換；

ii. 輕鏈 CDR2，其包含分別選自由 SEQ ID NO: 124-135 組成之群的胺基酸序列；

及

iii. 輕鏈 CDR3，其包含分別選自由 SEQ ID NO: 136-147 組成之群的胺基酸序列，其中該抗體或抗原結合片段能夠與 PD-L1、較佳人類 PD-L1 特異性結合。

【0231】 實施例 3 為如實施例 1 或 2 之分離的抗體，較佳 mAb，或其抗原結合片段，其包含表 20 之重鏈 CDR 及表 21 之相應輕鏈 CDR。

【0232】 實施例 4 為如實施例 1 至 3 中任一項之分離的抗體，較佳 mAb，或其抗原結合片段，其包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 1-44 中任一者之胺基酸序列，或其與 SEQ ID NO: 1-44 中任一者具有至少約 80%、至少約 90%或至少約 95%序列同一性的變異體；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 45-70 中任一者之胺基酸序列，或其與 SEQ ID NO: 45-70 中任一者具有至少約 80%、至少約 90%或至少約 95%序列同一性的變異體。

【0233】 實施例 5 為如實施例 1 至 4 中任一項之分離的抗體，較佳 mAb，或其抗原結合片段，其包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 1-44 中任一者之胺基酸序列，或其在該 VH 域中包含至多約 3 個胺基酸取代之變異體；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 45-70 中任一者之胺基酸序列，或其在該 VL 域中包含至多約 3 個胺基酸取代之變異體。

【0234】 實施例 6 為如實施例 5 之分離的抗體，較佳 mAb，或其抗原結合片段，其中分別地，該 VH 域包含選自由 SEQ ID NO: 1-44 組成之群的胺基酸序列；且該 VL 域包含選自由 SEQ ID NO: 45-70 組成之群的胺基酸序列。

【0235】 實施例 7 包含一種分離的抗體，較佳 mAb，或抗原結合片段，其包含：

(1) 包含分別具有 SEQ ID NO: 75、87 及 102 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列的 VH，以及包含分別具有 SEQ ID NO: 114、128 及 140 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列的 VL，其中 SEQ ID NO: 87 視情況由

SEQ ID NO: 95-97 中之任一者置換，且 SEQ ID NO: 114 視情況由 SEQ ID NO: 123 置換；或

(2) 包含分別具有 SEQ ID NO: 72、84 及 99 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列的 VH，以及包含分別具有 SEQ ID NO: 111、125 及 137 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列的 VL，其中 SEQ ID NO: 111 視情況由 SEQ ID NO: 122 置換。

【0236】 實施例 8 為如實施例 7 之分離的抗體，較佳 mAb，或其抗原結合片段，其中該 VH 包含分別具有 SEQ ID NO: 72、84 及 99 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，且該 VL 包含分別具有 SEQ ID NO: 122、125 及 137 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。

【0237】 實施例 9 為如實施例 7 或 8 之分離的抗體，較佳 mAb，或其抗原結合片段，其中：該 VH 包含分別具有 SEQ ID NO: 75、97 及 102 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，且該 VL 包含分別具有 SEQ ID NO: 123、128 及 140 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。

【0238】 實施例 10 為如實施例 1 至 9 中任一項之分離的抗體，較佳 mAb，或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段與 PD-L1 之間的結合之 K_D 為約 10^{-5} M 至約 10^{-12} M、約 10^{-7} M 至約 10^{-12} M 或約 10^{-8} M 至約 10^{-12} M 或更小。

【0239】 實施例 11 為如實施例 1 至 10 中任一項之分離的抗體，較佳 mAb，或其抗原結合片段，其為齧齒動物的、嵌合的、人類的、部分人源化的或完全人源化的。

【0240】 實施例 12 為如實施例 11 之分離的抗體，較佳 mAb，或其抗原結合片段，其中該 VH 融合至免疫球蛋白之重鏈恆定區(C_H1、C_H2 及 C_H3)。

【0241】 實施例 13 為如實施例 11 或 12 之分離的抗體，較佳 mAb，或其抗原結合片段，其中該 VL 融合至免疫球蛋白之輕鏈恆定區(CL)。

【0242】 實施例 14 為如實施例 13 之分離的抗體，較佳 mAb，其包含人類 IgG1 之恆定域。

【0243】 實施例 15 為如實施例 13 或 14 之分離的抗體，較佳 mAb，其為包含 SEQ ID NO: 278-321 或 348-391 中任一者之重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO: 322-347 中任一者之輕鏈胺基酸序列的全長 IgG。

【0244】 實施例 16 為如實施例 1 至 15 中任一項之分離的抗體，較佳 mAb，或其抗原結合片段，其進一步包含特異性識別第二抗原之第二抗體部分。

【0245】 實施例 17 為如實施例 16 之分離的抗體，較佳 mAb，或其抗原結合片段，其中該第二抗體部分為 Fab、Fab'、(Fab')2、Fv、單鏈 Fv (scFv)、scFv-scFv、微抗體、雙抗體、sdAb 或抗體模擬物。

【0246】 實施例 18 為如實施例 16 或 17 之分離的抗體，較佳 mAb，或其抗原結合片段，其中該第二抗體部分為 sdAb。

【0247】 實施例 19 為如實施例 16 至 18 中任一項之分離的抗體，較佳 mAb，或其抗原結合片段，其中該第二抗體部分能夠與 CTLA-4 特異性結合，較佳地，該第二抗體部分為能夠與 CTLA-4 特異性結合的 sdAb。

【0248】 實施例 20 為如實施例 16 至 18 中任一項之分離的抗體，較佳 mAb，或其抗原結合片段，其中該第二抗體部分能夠與 TIGIT 特異性結合，較佳地，該第二抗體部分為能夠與 TIGIT 特異性結合的 sdAb。

【0249】 實施例 21 為如實施例 16 至 18 中任一項之分離的抗體，較佳 mAb，或其抗原結合片段，其中該第二抗體部分能夠與 TIM-3 特異性結合，較佳地，該第二抗體部分為能夠與 TIM-3 特異性結合的 sdAb。

【0250】 實施例 22 為如實施例 16 至 18 中任一項之分離的抗體，較佳 mAb，或其抗原結合片段，其中該第二抗體部分能夠與 LAG-3 特異性結合，較佳地，該第二抗體部分為能夠與 LAG-3 特異性結合的 sdAb。

【0251】 實施例 23 為如實施例 19 至 22 中任一項之分離的抗體，較佳 mAb，或其抗原結合片段，其中能夠特異性識別 PD-L1 之全長 IgG 之重鏈或輕鏈之胺基末端視情況經由肽接頭融合至能夠與 CTLA-4、TIGIT、TIM-3 或 LAG-3 特異性結合的該 sdAb 之羧基末端。

【0252】 實施例 24 為如實施例 19 至 22 中任一項之分離的抗體，較佳 mAb，或其抗原結合片段，其中能夠特異性識別 PD-L1 之全長 IgG 之重鏈或輕鏈之羧基末端視情況經由肽接頭融合至能夠與 CTLA-4、TIGIT、TIM-3 或 LAG-3 特異性結合的該 sdAb 之胺基末端。

【0253】 實施例 25 為如實施例 23 或 24 之分離的抗體或其抗原結合片段，其中能夠特異性識別 PD-L1 之該全長 IgG 經由具有 SEQ ID NO: 397-399 之一之胺基酸序列的肽接頭融合至能夠與 CTLA-4、TIGIT、TIM-3 或 LAG-3 特異性結合的該 sdAb。

【0254】 實施例 26 包含一種第二分離的抗體或其抗原結合片段，其能夠與實施例 1 至 25 中任一項之分離的抗體或其抗原結合片段競爭地與 PD-L1 特異性結合。

【0255】 實施例 27 包含一種醫藥組成物，其包含如實施例 1 至 25 中任一項之分離的抗體或其抗原結合片段或如實施例 26 之第二分離的抗體或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之載劑。

【0256】 實施例 28 為如實施例 1 至 25 中任一項之分離的抗體或其抗原結合片段，如實施例 26 之第二分離的抗體或其抗原結合片段、如實施例 27 之醫藥組成物，其用於治療有需要之受試者之 PD-L1 相關疾病。

【0257】 實施例 29 為如實施例 28 之供使用之分離的抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，其中該 PD-L1 相關疾病為癌症。

【0258】 實施例 30 為如實施例 29 之供使用之分離的抗體或其抗原結合片段

或醫藥組成物，其中該癌症為實體腫瘤。

【0259】 實施例 31 為如實施例 29 之供使用之分離的抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，其中該癌症為結腸癌。

【0260】 實施例 32 為如實施例 28 至 31 中任一項之供使用之分離的抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，其與另外的癌症療法組合。

【0261】 實施例 33 為如實施例 32 之供使用之分離的抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，其中該另外的癌症療法為手術、放射、化學療法、免疫療法、激素療法或其組合。

【0262】 實施例 34 為如實施例 28 之供使用之分離的抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，其中該 PD-L1 相關疾病為病原性感染。

【0263】 實施例 35 為如實施例 28 至 34 中任一項之供使用之分離的抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，其中該分離的抗體或抗原結合片段或醫藥組成物係用於全身或局部投與。

【0264】 實施例 36 為如實施例 28 至 34 中任一項之供使用之分離的抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，其中該分離的抗體或抗原結合片段或醫藥組成物係用於靜脈內投與。

【0265】 實施例 37 為如實施例 28 至 34 中任一項之供使用之分離的抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，其中該分離的抗體或抗原結合片段或醫藥組成物係用於腫瘤內投與。

【0266】 實施例 38 為如實施例 28 至 37 中任一項之供使用之分離的抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，其中該受試者為人類。

【0267】 實施例 39 為一種治療有需要之受試者之 PD-L1 相關疾病之方法，其包括向該受試者投與有效量之如實施例 27 之醫藥組成物。

【0268】 實施例 40 為如實施例 39 之方法，其中該 PD-L1 相關疾病為癌症。

【0269】 實施例 41 為如實施例 40 之方法，其中該癌症為實體腫瘤。

【0270】 實施例 42 為如實施例 40 或 41 之方法，其中該癌症為結腸癌。

【0271】 實施例 43 為如實施例 40 至 42 中任一項之方法，其進一步包括向該個體投與另外的癌症療法。

【0272】 實施例 44 為如實施例 43 之方法，其中該另外的癌症療法為手術、放射、化學療法、免疫療法、激素療法或其組合。

【0273】 實施例 45 為如實施例 39 之方法，其中該 PD-L1 相關疾病為病原性感染。

【0274】 實施例 46 為如實施例 39 至 45 中任一項之方法，其中該醫藥組成物係全身或局部投與。

【0275】 實施例 47 為如實施例 39 至 45 中任一項之方法，其中該醫藥組成物係靜脈內投與。

【0276】 實施例 48 為如實施例 39 至 45 中任一項之方法，其中該醫藥組成物係腫瘤內投與。

【0277】 實施例 49 為如實施例 39 至 48 中任一項之方法，其中該個體為人類。

實例

【0278】 以下實例僅意圖例示本發明，並且因此不應視為以任何方式限制本發明。提供以下實例及詳細說明係用以說明而非用以限制。

實例 1：抗 PD-L1 mAb 之產生

免疫接種

【0279】 將人類 PD-L1 細胞外域 Fc 融合蛋白(PD-L1-Fc) (GenScritp，目錄號：Z03371，SEQ ID NO: 396)用作免疫原。為了進行免疫接種，將抗原蛋白調配成具有 CFA (初次免疫)或 IFA (加強免疫)、或不具有佐劑(最終加強)之乳液。將約 50 μg 蛋白以 1:1 比率與弗氏完全佐劑(Sigma-Aldrich)混合且用於使雌性 Balb/c

及 C57bl/6 小鼠免疫。然後，將小鼠每兩週腹膜內用以 1:1 比率與弗氏不完全佐劑(Sigma-Aldrich)混合之 25 μg PD-L1-Fc 免疫，多達 3 次。全部 10 只免疫小鼠之滴度均達到高於 10^5 (圖 1)。對兩隻小鼠(#848 及#853)腹膜內使用 25 μg PD-L1-Fc (無佐劑)進行最終加強，該兩隻小鼠顯示針對抗原蛋白的最高滴度。最終加強之後四天，進行細胞融合。

融合瘤融合及篩選

【0280】 將兩隻選擇的小鼠之分離的脾及與融合配偶體骨髓瘤細胞(SP 2/0)製成均質化單細胞懸浮液。通過電融合法融合約 8.9×10^7 個脾細胞及 4.1×10^7 個 SP 2/0 細胞。將融合細胞再懸浮於 100 ml 含有胸腺核苷嘧啶、次黃嘌呤及胺基蝶呤融合瘤選擇試劑之 DMEM/10% FBS 培養基中。將細胞懸浮液分配至多於 50 個 96 孔板中，每孔 100 μl。將細胞於具有 6% CO_2 之 37°C溫育箱中培養 7 天。收集融合瘤上清液並藉由酶聯免疫吸附測定(ELISA)進行 PD-L1 結合測定及 PD-1 競爭測定，藉由螢光活化細胞分選(FACS)進行 PD-1 過表現細胞株結合，以使用以下方法鑒別 PD-L1 特異性抗體。

藉由 ELISA 之 PD-L1 蛋白結合測定

【0281】 採用間接 ELISA 評估融合瘤上清液中抗體與 PD-L1 ECD (Acrobiosystems，目錄號：PD1-H5229)之結合能力。將重組 PD-L1-Fc 或人類 IgG1 (陰性對照)藉由磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)稀釋至 0.5 μg/ ml，並在 4°C下塗佈於 96 孔 ELISA 板(每孔 100 μl)上隔夜。使用 PBST (補充有 0.05% Tween-20 之 PBS)洗滌各板。在 37°C下使用補充有 1% BSA 之 PBST 將板(每孔 200 μl)阻斷 0.5 小時，然後丟棄。將融合瘤上清液添加於各孔中(每孔 100 μl)，並在室溫下溫育 1 小時。將板用 PBST 洗滌 3 次。添加山羊抗小鼠 IgG (Fab 特異性) HRP (GenScript)二級抗體(每孔 100 μl)並在 37°C下溫育 0.5 小時。然後將板用 PBST 洗滌 5 次。將四甲基聯苯胺(TMB，GenScript)添加至孔中，並在室溫下溫育 15 分鐘。添加鹽酸

鹽(HCl，Sigma)終止緩衝液(1 M，每孔 50 μl)以終止反應，並使用光譜儀在 450 nm 下讀板。

藉由 ELISA 之 PD-1 競爭測定

【0282】 採用競爭ELISA評估融合瘤上清液中抗體阻斷PD-L1與其受體PD-1結合的能力。藉由 PBS 將重組 PD-1 ECD 蛋白(GenScript 目錄號：Z03424)稀釋至 0.5 μg/ml，並在 4℃下塗佈於 ELISA 板(每孔 100 μl)上隔夜。使用 PBST 洗滌各板。在 37℃下使用補充有 1% BSA 之 PBST 將板(每孔 200 μl)阻斷 0.5 小時，然後丟棄。將融合瘤上清液添加於各孔中(每孔 50 μl)，並將添加至其他經塗佈孔(每孔 50 μl)之非相關上清液用作對照。然後將經生物素化之 PD-L1-Fc (0.15 μg/ml，每孔 50 μl)添加至孔中。將板在 37℃下溫育 1 小時，並用 PBST 洗滌 3 次。將山葵過氧化酶(HRP)標記之鏈黴抗生物素蛋白(SA-HRP，GenScript)添加至孔中(每孔 100 μl)，並在 37℃下將板溫育 0.5 小時。將板用 PBST 洗滌 5 次。將 TMB (GenScript)添加至孔中，並在室溫下溫育 15 分鐘。添加 HCl (Sigma)終止緩衝液(1 M，每孔 50 μl)以終止反應，並使用光譜儀在 450 nm 下讀板。

藉由 FACS 之 PD-L1 穩定細胞株結合

【0283】 採用 FACS 評估融合瘤上清液中抗體與 CHO 細胞表面上表現之 PD-L1 蛋白的結合能力。收集過表現 PD-L1 之 CHO 細胞及親本 CHO 細胞，並用 PBS 洗滌 3 次。將約 2.5×10^5 個細胞及 100 μl 融合瘤上清液添加至 96 孔板之各孔中，並在 4℃下溫育 1 小時。將板使用 PBS 洗滌 3 次。將山羊抗小鼠 IgG(H+L) iFluor647 (GenScript)添加至孔中(每孔 100 μl)並在 4℃下溫育 45 分鐘。將細胞用 PBS 洗滌 3 次，且藉由 FACS BD Calibur 讀取信號。

單株抗體可變域測序

【0284】 藉由上文所述之篩選程序，鑒別十二種 PD-L1 特異性單株抗體，即 1H1G4D9 、 18B7F4G8 、 21D1F4D4 、 25B6E5D8 、 25G1F9F8 、 27D3D3G2 、

29A8H8C7、30A6B2D9、30A7B5D9、42G2D7C3、51F3D2G4 及 53C1F3D4。為了得到單株抗體之可變域序列，使用 TRIzol (Ambion)從 3×10^6 至 5×10^6 個融合瘤細胞中提取單純系之總 RNA。使用表現小鼠同型 ELISA 套組(Clonotyping System-HRP，Southern Biotech)測定單株抗體之同型。使用同型特異性引物及通用引物(PrimeScriptTM 第 1 股 cDNA 合成套組，Takara)將 RNA 逆轉錄成 cDNA。使用 cDNA 末端之快速擴增(RACE)聚合酶鏈反應(PCR)擴增抗體重鏈及輕鏈之可變區 DNA，並將其亞選殖至 pMD18-T 載體系統(Takara)中。使用載體特異性引物對插入的可變域 DNA 進行測序。可變域之胺基酸序列顯示於表 18 及 19 中。

實例 2：小鼠單株抗體表徵

【0285】 由融合瘤培養物產生小鼠單株抗體。使用 SPR、FACS、報道基因測定及混合淋巴細胞反應(MLR)測定來表徵諸如抗原結合、受體阻斷、小鼠 mAb 之功能活性的性質。

融合瘤細胞培養及小鼠 mAb 產生

【0286】 將冷凍的融合瘤細胞快速解凍並轉移至含有 10% FBS 之溫熱 RPMI 1640 培養基中並擴增。將擴增的細胞培養物轉移至含有融合瘤細胞培養基的滾瓶中，使最終細胞密度為 $1\text{-}2 \times 10^5$ 個細胞/ml。將滾瓶立即置於 37°C溫育箱中之滾筒裝置上。然後將融合瘤細胞在 2-3 rpm 轉速下培養兩週。藉由在 3,000-4,000 rpm 下離心 15 min 使融合瘤細胞離心沉降。將培養上清液藉由 1.0 μm 過濾器過濾，然後濃縮至原始體積的 1/10。可以按照製造商的手冊，使用 1 ml HiTrap 蛋白 A HP 柱(GE healthcare)立即純化濃縮的上清液。

藉由 FACS 之 PD-L1 穩定細胞株結合

【0287】 使用 FACS 進行 12 種小鼠 mAb 之 PD-L1 穩定細胞株結合活性評估。將表現人類 PD-L1 之 CHO-K1 細胞(Genscript，目錄號 M00543)從貼壁培養瓶中解離，並與不同濃度之抗體混合。將抗體及細胞在室溫下溫育 30 分鐘，用 FACS

緩衝液(含有 1% BSA 之 PBS)洗滌三次。添加 PE 標記之山羊抗小鼠 IgG (最小 x-反應性)二級抗體(BioLegend，目錄號 405307)並在室溫下溫育 15 分鐘。用 FACS 緩衝液再次洗滌細胞，並藉由 FACSCalibur(BD Bioscience，San Jose，CA)及 Flowjo 軟體分析。使用 Prism 6(GraphPad 軟體，San Diego，CA)使用非線性迴歸分析數據，並計算 EC_{50} 值(圖 2A-2L 及表 3)。一些小鼠 mAb，即 18B7F4G8、29A8H8C7、42G2D7C3、51F3D2G4 及 53C1F3D4 對細胞上表現之 PD-L1 蛋白顯示出非常高的親和力。

表 3. PD-L1 過表現細胞株與小鼠 mAb 之間的結合親和力

樣品	最佳擬合值				
	底部	頂部	$LogEC_{50}$	Hill 斜率	EC_{50} (nM)
1H1G4D9	12.85	1760	1.089	2.266	12.28
18B7F4G8	12.75	398.6	-0.2089	2.578	0.62
21D1F4D4	24.13	1959	0.9715	2.055	9.37
25B6E5D8	29.44	1411	0.6535	2.654	4.50
25G1F9F8	8.399	1752	1.257	2.138	18.08
27D3D3G2	29.58	1773	0.6223	1.868	4.19
29A8H8C7	45.55	2444	0.4852	1.811	3.06
30A6B2D9	23.76	1639	1.046	3.256	11.12
30A7B5D9	22.88	1719	0.7868	2.551	6.12
42G2D7C3	11.98	1776	0.5176	2.235	3.29
51F3D2G4	21.09	1724	0.328	2.786	2.13
53C1F3D4	38.87	2023	0.5717	1.922	3.73

藉由 FACS 之 PD-L1 與 PD-1 相互作用阻斷

【0288】 將表現人類 PD-L1 之 CHO-K1 細胞(Genscript，目錄號 M00543)從貼壁培養瓶解離，用洗滌緩衝液(補充有 0.2% BSA 之 1×PBS)洗滌兩次並與生物素化 PD-1 Fc 融合蛋白(28 μg/ml，每孔 50 μl)混合(2×10^5 個細胞/孔，100 μl)。然後添加一系列稀釋的小鼠 mAb (濃度從 900 nM 開始，3 倍稀釋，每孔 50 μl)。將混合物在 4℃下溫育 30 分鐘，用洗滌緩衝液洗滌兩次，然後添加 PEcy5/鏈黴抗生物素蛋白(1 μg/ ml，150 μl/孔)。將板再次在 4℃下溫育 30 分鐘，然後藉由 FACSCalibur (BD Bioscience，San Jose，CA)及 Flowjo 軟體分析各孔中之細胞。使用 Prism (GraphPad 軟體，San Diego，CA)使用非線性迴歸分析數據，並計算

EC_{50}值(圖 3A-3J 及表 4)。一些小鼠 mAb，即 18B7F4G8、25B6E5D8 對 PD-L1 細胞株與 PD-1 蛋白之間的結合沒有阻斷作用，而一些小鼠 mAb，即 27D3D3G2、29A8H8C7、51F3D2G4 及 53C1F3D4 可以最有效地阻斷相互作用。

表 4. 小鼠 mAb 對 PD-L1 細胞株及 PD-1 ECD 的阻斷作用。

樣品	最佳擬合值				
	底部	頂部	$LogIC_{50}$	Hill 斜率	IC_{50} (nM)
1H1G4D9	-4.207	469.5	1.074	-2.52	11.85
18B7F4G8	無阻斷作用				
21D1F4D4	-3.712	480.4	0.579	-2.409	3.794
25B6E5D8	無阻斷作用				
25G1F9F8	-11.67	482.5	1.139	-2.088	13.76
27D3D3G2	-0.8319	481	0.1074	-2.228	1.281
29A8H8C7	3.803	482.8	0.1499	-2.939	1.412
30A6B2D9	-3.543	488.6	0.9218	-2.379	8.352
30A7B5D9	-1.139	486.1	0.6466	-3.302	4.432
42G2D7C3	19.73	464.3	0.4614	-2.591	2.894
51F3D2G4	0.08551	484.8	0.08928	-2.476	1.228
53C1F3D4	-2.682	483.2	0.1048	-2.127	1.273

基於 PD-L1 細胞之報道基因測定

【0289】 使用基於 PD-L1 細胞之報道基因測定評估顯示高結合活性及/或高阻斷活性的六種小鼠 mAb，即 18B7F4G8、27D3D3G2、29A8H8C7、42G2D7C3、51F3D2G4 及 53C1F3D4。效應細胞含有螢光素酶構建體，其在破壞 PD-1/PD-L1 受體 - 配體相互作用時經誘導，例如當 PD-L1 細胞與表現 PD-1 的效應細胞混合時。因此，可以藉由量測螢光素酶報道基因活性來評估抗 PD-L1 mAb 抑制 CHO-K1 穩定細胞上 PD-L1 的功效。如下進行測定。

【0290】 在第一天，將 PD-L1 細胞於 37°C水浴中解凍，直至細胞剛好解凍(約 3-4 分鐘)，並將 0.5 mL 解凍的細胞轉移至 14.5 mL 細胞回收培養基(10% FBS/F-12)中。藉由輕輕顛倒管 1-2 次將細胞懸浮液充分混合。然後將細胞懸浮液轉移至無菌試劑儲存器，並以每孔 25 μL 細胞懸浮液分配至測定板中。添加每孔 100 μL 測定培養基作為空白對照。對作為空白對照之各孔添加每孔 100 μL 細

胞回收培養基。然後將板蓋上蓋子並在 CO_2 溫育箱中在 37°C下溫育隔夜。

【0291】 在測定當天，製備新鮮測定緩衝液(RPMI 1640 + 1% FBS)。對於對照抗 PD-L1 抗體(例如度伐單抗)及小鼠 mAb 中之各者，在測定緩衝液中進行八點連續稀釋。對起始濃度及稀釋方案進行優化以達成全劑量反應曲線。自 CO_2 溫育箱回收含有 PD-L1 細胞之測定板。自全部孔移除每孔 95 µl 培養基。向含有 PD-L1 細胞之孔中添加每孔 40 µL 對照抗 PD-L1 抗體或抗原結合蛋白之連續稀釋液。向各板之空白對照孔中添加每孔 80 µL 測定緩衝液。

【0292】 接著，將 PD-1 效應細胞於 37°C水浴中解凍，直至細胞剛好解凍(約 3-4 分鐘)。藉由上下吸取將小瓶中之細胞懸浮液輕輕混合，且將 0.5 mL 細胞添加至 5.9 mL 測定緩衝液中。藉由輕輕顛倒管 1-2 次將細胞懸浮液充分混合。然後將細胞懸浮液轉移至無菌試劑儲存器中，且將 40 µL 細胞懸浮液分散至含有 PD-1 細胞及對照抗體或雙特異性抗原結合蛋白之各孔中。將板蓋上蓋子並在 CO_2 溫育箱中在 37°C下溫育六小時。

【0293】 藉由將一瓶緩衝液轉移至含有受質之瓶中來重構螢光素酶測定系統。將系統在室溫下儲存且避光保存以供某天使用。6 小時溫育之後，將測定板自 CO_2 溫育箱移除並在周圍溫度下平衡 5-10 min。向各孔中添加 80 µL 試劑。將板在周圍溫度下溫育 5-10 min。於 GloMax®發現系統(Promega, Madison, WI)或具有輝光型(glow-type)發光讀取能力之板讀取器中量測發光。

【0294】 發光表示為相對光單位(RLU)。將具有稀釋抗體或雙特異性抗原結合蛋白之孔之 RLU 值正規化至無抗體或雙特異性抗原結合蛋白對照之 RLU 以得到螢光素酶誘導倍數。將數據繪製為 RLU 對抗體或雙特異性抗原結合蛋白濃度之 Log10，及誘導倍數對抗體或雙特異性抗原結合蛋白濃度之 Log10。使用 Prism 6(GraphPad 軟體，San Diego，CA)使用非線性迴歸分析數據，並計算 EC_{50} 值(圖 4A-4H 及表 5)。三種抗體，即 27D3D3G2、29A8H8C7 及 53C1F3D4 顯示高功能

活性。小鼠 mAb 18B7F4G8 具有較低 EC_{50} 值，然而相較於其他抗體之活化百分比為低的，相較於其他三種抗體，最大 20%活化。

表 5. 藉由基於細胞之報道基因測定之小鼠 mAb 之功能活性

樣品	最佳擬合值				
	底部	頂部	$LogEC_{50}$	Hill 斜率	EC_{50} (nM)
18B7F4G8	-0.3657	20.56	0.3565	1.52	2.272
27D3D3G2	0.8835	97.2	0.5585	2.581	3.618
29A8H8C7	0.5048	95.38	0.5572	2.419	3.607
42G2D7C3	未確定				
51F3D2G4	1.672	100	0.939	1.798	8.69
53C1F3D4	1.495	98.58	0.6483	3.358	4.449
度伐單抗	2.458	100.1	0.2329	2.919	1.71

混合淋巴細胞反應(MLR)測定

【0295】 使用 MLR 測定，評估四種小鼠 mAb，即 18B7F4G8、27D3D3G2、29A8H8C7 及 53C1F3D4 之功能活性。從人類外周血單核細胞(PBMC)分離樹突細胞(DC)及 CD4+ T 細胞。於 FACS 測定中分析 DC 之共刺激分子及 MHC II 類之表現。驗證表面標記物即 CD1a、CD83、CD86 及 HLA-DR 之表現。將合適比率之 CD4+ T 細胞及 DC 接種至 96 孔板之各孔中，並用上文所提及之抗體處理。將測定板在 37°C/5% CO_2 溫育箱中溫育 72 小時，並使用人類 IL-2 HTRF 套組(Cisbio，目錄號 64IL2PEB)量測由細胞釋放之 IL-2。使用 Prism 6 (GraphPad 軟體，San Diego，CA)使用非線性迴歸分析數據，並計算 EC_{50} 值(圖 5A-5F 及表 6)。根據測定結果，29A8H8C7、53C1F3D4 及 18B7F4G8 之功能活性顯示與抗 PD-L1 陽性對照抗體阿特珠單抗之功能活性相當的功能活性。

表 6. 藉由 MLR 測定之小鼠 mAb 之功能活性

樣品	最佳擬合值				
	底部	頂部	$LogEC_{50}$	Hill 斜率	EC_{50} (nM)
阿特珠單抗(板 1)	54.16	81.27	-0.1644	3.5	0.6848
29A8H8C7 (板 1)	48.62	75.02	-0.2784	2.727	0.5268
53C1F3D4 (板 1)	41.65	67.63	-0.1309	3.5	0.7397
阿特珠單抗(板 2)	48.04	76.64	-0.05928	3.048	0.8724
27D7G3D4 (板 2)	43.47	66.23	0.399	1.062	2.506
18B7F4G8 (板 2)	43.36	68.13	-0.01998	1.654	0.955

藉由 SPR 之親和力確定

【0296】 於 Biacore™ T200 儀器上藉由表面電漿共振(SPR)確定小鼠 mAb 29A8H8C7 及 53C1F3D4 之平衡解離常數(K_D)。簡言之，使用 EDC 活化之胺偶聯化學，將捕捉抗體(用於小鼠 mAb 之親和力量測之抗小鼠 Fc 抗體，或用於嵌合及人源化 mAb 之親和力量測之抗人類 Fc 抗體，GE healthcare)固定於 Biacore™ CM5 晶片上達約 7,000 RU。將所關注之抗體(5 μg/ml)捕捉 60 秒至感測晶片表面上。使 His 標記之 PD-L1 ECD 蛋白(ACROBiosystems)在一系列濃度下流過感測晶片表面。在所有實驗中流速為 30 μl/min。締合期及解離期分別為 5 及 15 min。使用 Glycine/HCl pH 1.5 使晶片再生。各循環之間使用 50 mM HCl 移除捕捉的抗體及抗原，以確保各濃度抗原之新鮮結合表面。使用 1:1 結合模型全面擬合所得感測圖，以計算締合速率及解離速率(分別為 ka 及 kd)以及親和力(K_D)。根據結果(圖 6A-6D 及表 7)，29A8H8C7 及 53C1F3D4 顯示比阿特珠單抗及度伐單抗高的與 PD-L1 ECD 蛋白之結合親和力。

表 7. 小鼠 IgG 及抗 PD-L1 對照抗體之親和力確定。

配體	分析物	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	Rmax (RU)	Chi² (RU²)	U-值
29A8H8C7	PD-L1-His	6.20E+05	1.70E-04	2.80E-10	77.11	0.328	1
53C1F3D4		3.20E+05	1.90E-04	6.10E-10	56.83	0.097	1
度伐單抗		3.04E+05	2.99E-04	9.84E-10	134.2	0.717	1
阿特珠單抗		2.92E+05	3.19E-04	1.10E-09	47.97	0.374	1

實例 3：小鼠 mAb 之人源化

【0297】 使用 CDR 移植技術，選擇兩種小鼠抗 PD-L1 mAb ，即 29A8H8C7 及 53C1F3D4 用於人源化(參見例如美國專利第 5,225,539 號)。在執行 CDR 移植之前，使此等抗體之若干 CDR 殘基突變以增加 CDR 之人類性或減少潛在的轉譯後修飾(PTM)之可能性。此等突變為：1. 將小鼠 29A8H8C7 及 53C1F3D4 之輕鏈可變域(VL)之 CDR1 中之離胺酸 24 突變成精胺酸(K24R)以增加人類性，得到 29A8VL.M1 及 53C1VL.M1 之 VL 序列；2. 將小鼠 53C1F3D4 之重鏈可變域(VH)

之 CDR2 中之天冬醯胺 57 突變成絲胺酸(N57S)、丙胺酸(N57A)及麩醯胺酸(N57Q)，得到分別 53C1VH.M1、53C1VH.M2 及 53C1VH.M3 之 VH 序列，以減少潛在去醯胺之可能性。

【0298】 使用哺乳動物細胞產生嵌合 IgG 及其突變體。簡言之，合成編碼重鏈可變區(VH)之 DNA 片段並插入至經修飾之 pTT5 載體中，該載體含有編碼具有無效應子突變之人類 IgG1 重鏈恆定區(鉸鏈、C_H1、C_H2 及 C_H3)之 DNA (恆定區胺基酸序列參見 SEQ ID NO: 392)，得到重鏈表現質體；類似地，合成編碼輕鏈可變區(VL)之 DNA 片段並插入至經修飾之 pTT5 載體，該載體含有編碼人類 IgG1 κ 鏈恆定區(CL)之 DNA，得到輕鏈表現質體。製備 Maxiprep 質體。

【0299】 將野生型及突變體重鏈及輕鏈合併，得到野生型嵌合 IgG 及一系列突變體 IgG。例如，29A8_嵌合為 29A8H8C7 嵌合抗體，且使用連接至具有無效應子 Fc 突變之重鏈恆定區的編碼 29A8VH 之野生型重鏈質體及連接至輕鏈恆定區的編碼 29A8VL 之輕鏈質體產生；53C1_VH.M3-VL.M1 為嵌合 53C1F3D4 之突變體，且使用連接至具有無效應子 Fc 突變之重鏈恆定區的編碼 53C1VH.M3 之突變體重鏈質體及連接至輕鏈恆定區的編碼 53C1VL.M1 之突變體輕鏈質體產生。使用合併之質體來轉染 HEK293-6E 細胞。將轉染之細胞在 37°C下培養 2 天。收集上清液，過濾；且對分泌之嵌合及突變體抗體進行 SPR 親和力評估。

【0300】 根據 SPR 親和力量測，沒有突變顯著影響人類 PD-L1 與抗 PD-L1 抗體之間的結合親和力(表 8)，因此兩種抗體之 VL-CDR1 中之 K24R 以及 53C1F3D4 之 VH-CDR2 中之 N57Q、N57S 及 N57A 可引入至人源化抗體中。

表 8. 嵌合及突變體 IgG 之親和力確定。

配體	分析物	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	Rmax (RU)	Chi² (RU²)	U-值
29A8_嵌合	PD-L1/ His	5.30E+05	1.70E-04	3.20E-10	83.75	0.243	1
29A8_VH-VL.M1		5.30E+05	1.50E-04	2.90E-10	96.63	0.394	1
53C1_嵌合		2.60E+05	1.90E-04	7.50E-10	45.85	0.056	1
53C1_VH.M1-VL		2.40E+05	2.10E-04	8.70E-10	51.26	0.078	1

53C1_VH.M2-VL		2.00E+05	1.60E-04	8.10E-10	50.07	0.05	1
53C1_VH.M3-VL		2.60E+05	1.40E-04	5.30E-10	40.06	0.043	1
53C1_VH-VL.M1		2.60E+05	2.00E-04	7.60E-10	54.59	0.089	1
53C1_VH.M1-VL.M1		2.40E+05	2.00E-04	8.60E-10	51.42	0.074	1
53C1_VH.M2-VL.M1		2.00E+05	1.80E-04	9.40E-10	36.73	0.042	1
53C1_VH.M3-VL.M1		2.60E+05	1.40E-04	5.60E-10	54.65	0.052	1

【0301】 使用 CDR 移植技術將小鼠抗體人源化(參見例如美國專利第 5,225,539 號)。簡言之，將鼠類抗體 29A8H8C7 及 53C1F3D4 之可變鏈序列與結構生物資訊學合作研究協會(Research Collaboratory for Structural Bioinformatics；RCSB)蛋白數據庫可獲得之序列相比較。基於最接近的 VH 及 VK 結構生成 29A8H8C7 及 53C1F3D4 之同源模型。鑒別並分析與 29A8H8C7 及 53C1F3D4 具有最高同一性的人類序列(Foote 及 Winter, J. Mol. Biol. 224:487-499 (1992)；Morea V.等人, *Methods* 20:267-279 (2000)；Chothia C.等人, *J. Mol. Biol.* 186:651-663 (1985))。鑒別其上建立 CDR 移植重鏈及輕鏈的最適當的人類框架。對於重鏈，藉由 Genbank 登錄號 CAB51716 及 BAC02193 編碼之框架(其序列以引用方式併入本文)經確定分別最適於 29A8H8C7 及 53C1F3D4。對於輕鏈，藉由 Genbank 登錄號 ABA70776 及 CAG27369 編碼之框架(其序列以引用方式併入本文)經確定分別最適於 29A8H8C7 及 53C1F3D4。

【0302】 對各鏈執行直接移植以生成表現構建體。直接移植之 29A8VH1、29A8VL1、53C1VH1 及 53C1VL1 之胺基酸序列揭示於序列表中(SEQ ID NO: 293、336、298 及 339)。構建直接移植之重鏈(SEQ ID NO: 298)及其 N57Q 突變體即 53C1VH1.M3 (SEQ ID NO: 304)以及具有上文提及之 K24R 突變之直接移植之輕鏈變異體即 29A8VL1.M1 及 53C1VL1.M1 (SEQ ID NO: 342 及 345)。

【0303】 在人源化抗體之親和力喪失之情況下，使若干框架殘基突變回其鼠類對應物以恢復抗體之結合親和力。對於 29A8H8C7 之人源化，構建人源化 VH

變異體 29A8VH2、29A8VH3、29A8VH4 及 29A8VH5 (SEQ ID NO: 294-297)及人源化 VL 變異體 29A8VL2.M1 及 29A8VL3.M1 (SEQ ID NO: 343 及 344)。對於 53C1F3D4 之人源化，亦構建人源化 VH 變異體 53C1VH2、53C1VH3、53C1VH4、53C1VH5 及 53C1VH6 (SEQ ID NO: 299-303) 及其 N57Q 突變體即 53C1VH2.M3、53C1VH3.M3、53C1VH4.M3、53C1VH5.M3 及 53C1VH6.M3 (SEQ ID NO: 305-309)以及人源化 VL 變異體 53C1VL2.M1 及 53C1VL3.M1 (SEQ ID NO: 346 及 347)。

【0304】 將人源化重鏈及輕鏈合併，且用於產生一系列人源化抗體。使用 HEK293 細胞短暫地產生此等抗體，且對上清液中之抗體進行 SPR 親和力評估。人源化變異體之結合親和力顯示於表 9 及 10 中。根據親和力評估，人源化 29A8H8C7 具有一定程度的親和力喪失，而 53C1F3D4 之結合親和力在人源化之後經保留。選擇 29A8H8C7 之 3 種人源化變異體即 29A8_VH1-VL1.M1、29A8_VH4-VL1.M1 及 29A8_VH5-VL1.M1 以及 53C1F3D4 之 5 種人源化變異體即 53C1_VH1-VL1.M1、53C1_VH3-VL1.M1、53C1_VH5-VL1.M1、53C1_VH1.M3-VL1.M1 及 53C1_VH5.M3-VL1.M1 連同嵌合抗體一起用於抗體產生、表徵及功能剖析。此等人源化變異體具有最高人類性例如較少的返回突變，或最高的與人類 PD-L1 蛋白之親和力。

表 10. 人源化 29A8H8C7 之親和力評估。

配體	分析物	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	Rmax (RU)	Chi² (RU²)
29A8_嵌合	PD-L1-His	5.8E+05	1.5E-04	2.5E-10	43.02	0.136
29A8_VH1-VL1.M1		4.7E+05	7.1E-04	1.5E-09	70.10	0.161
29A8_VH1-VL2.M1		4.7E+05	6.0E-04	1.3E-09	64.79	0.120
29A8_VH1-VL3.M1		4.6E+05	6.2E-04	1.3E-09	67.91	0.136
29A8_VH2-VL1.M1		4.7E+05	6.1E-04	1.3E-09	64.97	0.096
29A8_VH2-VL2.M1		4.9E+05	5.7E-04	1.2E-09	58.63	0.086
29A8_VH2-VL3.M1		4.7E+05	6.0E-04	1.3E-09	60.45	0.087
29A8_VH3-VL1.M1		4.8E+05	5.1E-04	1.1E-09	62.72	0.141
29A8_VH3-VL2.M1		4.8E+05	4.4E-04	9.0E-10	61.22	0.099
29A8_VH3-VL3.M1		5.4E+05	4.5E-04	8.3E-10	43.53	0.230

29A8_VH4-VL1.M1		5.6E+05	6.3E-04	1.1E-09	58.32	0.083
29A8_VH5-VL1.M1		5.5E+05	4.2E-04	7.6E-10	81.41	0.23

表 10. 人源化 53C1F3D4 之親和力評估。

配體	分析物	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	Rmax (RU)	Chi² (RU²)
53C1_嵌合	PD-L1-His	2.5E+05	1.8E-04	7.2E-10	28.39	0.063
53C1_VH1-VL1.M1		2.4E+05	2.6E-04	1.1E-09	29.46	0.124
53C1_VH1-VL2.M1		2.1E+05	2.6E-04	1.2E-09	59.58	0.188
53C1_VH1-VL3.M1		2.0E+05	3.1E-04	1.5E-09	62.91	0.140
53C1_VH2-VL1.M1		2.4E+05	2.5E-04	1.0E-09	32.49	0.101
53C1_VH2-VL2.M1		2.2E+05	2.7E-04	1.2E-09	56.03	0.135
53C1_VH2-VL3.M1		2.0E+05	3.0E-04	1.5E-09	65.37	0.126
53C1_VH3-VL1.M1		3.0E+05	1.5E-04	4.9E-10	37.51	0.204
53C1_VH3-VL2.M1		2.9E+05	1.6E-04	5.7E-10	64.90	0.241
53C1_VH3-VL3.M1		2.6E+05	1.8E-04	6.8E-10	55.70	0.155
53C1_VH4-VL1.M1		2.6E+05	2.0E-04	7.5E-10	43.52	0.012
53C1_VH5-VL1.M1		3.8E+05	1.2E-04	3.1E-10	50.03	0.042
53C1_VH6-VL1.M1		3.7E+05	1.0E-04	2.7E-10	42.4	0.038
53C1_VH1.M3-VL1.M1		3.2E+05	1.0E-04	3.2E-10	47.76	0.025
53C1_VH3.M3-VL1.M1		3.5E+05	7.3E-05	2.1E-10	58.38	0.042
53C1_VH4.M3-VL1.M1		3.1E+05	9.8E-05	3.2E-10	48.86	0.028
53C1_VH5.M3-VL1.M1		3.8E+05	6.1E-05	1.6E-10	50.47	0.047
53C1_VH6.M3-VL1.M1		3.7E+05	6.3E-05	1.7E-10	59.18	0.050

實例 4：人源化 mAb 之產生、表徵及功能剖析

人源化抗體產生

【0305】 將編碼 2 種嵌合抗體及上文提及之 8 種人源化抗體之合併之重鏈及輕鏈質體用於轉染 HEK293-6E 細胞。將轉染之細胞在 37°C下於搖瓶中培養 6 天。收集上清液，過濾並加載至蛋白 A 親和柱上。將柱用 1xPBS，pH 7.4 徹底洗滌，之後用無菌 0.1 M 檸檬酸鈉，pH 3.5 洗脫剩餘抗體。使用 1/9 體積的 1 M Tris-HCl，pH 9.0 緩衝液中和洗脫之抗體溶液。將抗體之緩衝液改變成 1xPBS，pH 7.4 或 50 mM 組胺酸 pH 6.0。然後藉由在 280 nM 下的吸光度(OD280)確定濃度。使用十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠電泳(SDS-PAGE)及粒徑排阻層析法(SEC)確定純度。嵌合抗體及人源化抗體之恆定區可為野生型人類 IgG1 之恆定區或具有無效應子 Fc 突變之人類 IgG1 之恆定區。為簡短起見，使用具有帶有

無效應子 Fc 突變之人類 IgG1 之恆定區之嵌合及人源化抗 PD-L1 進行以下特徵測定。

藉由 SPR 之親和力確定

【0306】 於 Biacore™ T200 儀器上藉由表面電漿共振(SPR)確定人源化 29A8H8C7 及 53C1F3D4 與人類及食蟹猴 PD-L1 之平衡解離常數(K_D)。對於單價人類 PD-L1 結合親和力確定，該方法類似於之前所述之方法，除了所用之捕捉抗體為抗人類 Fc 抗體。對於食蟹猴 PD-L1 結合親和力確定，藉由胺偶聯將食蟹猴 PD-L1 Fc 融合蛋白固定於感測晶片上，且將嵌合及人源化 PD-L1 抗體及基準抗體阿特珠單抗及度伐單抗用作分析物。根據結果(圖 7A-7J 及圖 8 以及表 11 及 12)，29A8H8C7 與 His 標記之人類 PD-L1 及食蟹猴 PD-L1 Fc 融合蛋白之結合親和力略微減小，而 53C1F3D4 之結合親和力在人源化之後經完全保留。

表 11. 嵌合及人源化抗 PD-L1 抗體與 His 標記之人類 PD-L1 之單價結合親和力

配體	分析物	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	Rmax (RU)	Chi² (RU²)	U-值
29A8_嵌合	人類 PD-L1	6.40E+05	1.90E-04	3.00E-10	47.85	0.057	1
29A8_VH1-VL1M1		5.90E+05	8.00E-04	1.40E-09	35.08	0.039	1
29A8_VH4-VL1M1		6.30E+05	7.10E-04	1.10E-09	28.79	0.026	1
29A8_VH5-VL1M1		6.20E+05	4.60E-04	7.40E-10	33.61	0.049	1
53C1_嵌合		2.40E+05	1.90E-04	7.80E-10	46.99	0.093	1
53C1_VH1-VL1M		2.00E+05	2.70E-04	1.30E-09	56.61	0.101	1
53C1_VH3-VL1M		2.90E+05	1.60E-04	5.50E-10	38.93	0.081	2
53C1_VH5-VL1M		3.10E+05	1.50E-04	4.70E-10	39.51	0.079	2
53C1_VH1M3-VL1M		2.50E+05	1.40E-04	5.70E-10	43.84	0.083	2
53C1_VH5M3-VL1M		2.90E+05	1.10E-04	4.00E-10	69.01	0.21	2

表 12. 嵌合及人源化抗 PD-L1 抗體與食蟹猴 PD-L1 Fc 融合蛋白之結合親和力。

配體	分析物	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	Rmax (RU)	Chi² (RU²)	U-值
食蟹猴 PD-L1 Fc 融合蛋白	29A8_嵌合	1.50E+05	7.30E-05	4.80E-10	23.02	0.131	9
	29A8_VH1-VL1.M1	1.10E+05	4.30E-04	4.00E-09	19.66	0.044	1
	29A8_VH4-VL1.M1	1.30E+05	4.40E-04	3.30E-09	20.71	0.111	1
	29A8_VH5-VL1.M1	2.00E+05	2.00E-04	9.80E-10	23.17	0.248	4
	53C1_嵌合	8.70E+04	9.50E-05	1.10E-09	31.18	0.15	5
	53C1_VH1-VL1.M1	7.50E+04	6.40E-05	8.60E-10	32.26	0.072	5

	53C1_VH3-VL1.M1	9.50E+04	6.80E-05	7.10E-10	32.72	0.123	7
	53C1_VH5-VL1.M1	1.00E+05	8.40E-05	8.30E-10	31.62	0.153	5
	53C1_VH1.M3-VL1.M1	9.80E+04	9.40E-05	9.50E-10	32.03	0.16	5
	53C1_VH5.M3-VL1.M1	1.40E+05	<1.0E-05*	<6.9E-11*	34.28	0.363	95
	阿特珠單抗	3.60E+04	9.90E-04	2.80E-08	35.79	0.241	1
	度伐單抗	1.90E+05	2.10E-04	1.10E-09	38.08	0.982	9
*解離太慢，k_d在 SPR 範圍之外，且不可準確確定。							

藉由 FACS 之 PD-L1 穩定細胞株結合

【0307】 如上文所述，使用 FACS 進行嵌合及人源化 mAb 之人類及食蟹猴 PD-L1 穩定細胞株結合活性評估(圖 9A-9L 及圖 10A-10L 以及表 13 及 14)。根據結果，人源化抗體具有與其嵌合對應物類似的結合 EC_{50} 值，且與人類及食蟹猴 PD-L1 細胞株之結合親和力與抗 PD-L1 基準抗體度伐單抗及阿特珠單抗之結合親和力相當。

表 13. 人類 PD-L1 過表現細胞株與嵌合及人源化 mAb 之間的結合親和力

樣品	最佳擬合值				
	底部	頂部	$LogEC_{50}$	Hill 斜率	EC_{50} (nM)
29A8_嵌合	188.3	6407	0.03364	1.726	1.081
29A8_VH1-VL1.M1	151.1	6399	0.2442	1.611	1.755
29A8_VH4-VL1.M1	167.1	5182	0.02287	1.562	1.054
29A8_VH5-VL1.M1	188.7	5101	0.1173	1.716	1.31
53C1_嵌合	238.7	6234	0.2538	1.36	1.794
53C1_VH1-VL1.M1	273.3	6370	0.05041	1.675	1.123
53C1_VH3-VL1.M1	216.1	6413	0.3	1.652	1.995
53C1_VH5-VL1.M1	189.4	6447	0.2925	1.641	1.961
53C1_VH1.M3-VL1.M1	273.1	6434	0.01313	1.954	1.031
53C1_VH5.M3-VL1.M1	264.7	6383	0.02358	1.754	1.056
度伐單抗	289.4	5361	0.1474	1.713	1.404
阿特珠單抗	173.1	5351	0.5011	1.843	3.171

表 14. 食蟹猴 PD-L1 過表現細胞株與嵌合及人源化 mAb 之間的結合親和力

樣品	最佳擬合值				
	底部	頂部	$LogEC_{50}$	Hill 斜率	EC_{50} (nM)
29A8_嵌合	152.2	8669	0.4433	1.503	2.775
29A8_VH1-VL1.M1	154.6	7466	0.5483	1.578	3.534
29A8_VH4-VL1.M1	77.01	7824	0.1731	1.323	1.490
29A8_VH5-VL1.M1	148.2	7951	0.4871	1.411	3.070
53C1_嵌合	283	8490	0.4599	1.765	2.884
53C1_VH1-VL1.M1	242.1	8432	0.4407	1.619	2.759
53C1_VH3-VL1.M1	222.6	8308	0.6683	2.037	4.659

53C1_VH5-VL1.M1	249.5	8389	0.6789	2.059	4.774
53C1_VH1.M3-VL1.M1	204.2	8419	0.42	1.726	2.630
53C1_VH5.M3-VL1.M1	236.3	8571	0.4359	1.824	2.729
度伐單抗	255.8	8221	0.4869	1.589	3.069
阿特珠單抗	71.42	7863	0.8319	1.223	6.791

藉由 FACS 之 PD-L1 與 PD-1 相互作用阻斷

【0308】 如上文所述，評估嵌合及人源化抗 PD-L1 抗體及基準對人類 PD-1 蛋白及人類 PD-L1 過表現細胞株之間的相互作用的阻斷(圖 11A-11L 及表 15)。根據結果，人源化抗體具有與其嵌合對應物類似的阻斷 IC_{50} 值，且阻斷 IC_{50} 值與抗 PD-L1 基準抗體度伐單抗相當且低於阿特珠單抗。

表 16. 嵌合及人源化 mAb 對 PD-L1 細胞株及 PD-1 ECD 結合之阻斷作用。

樣品	最佳擬合值				
	底部	頂部	$LogIC_{50}$	Hill 斜率	IC_{50} (nM)
29A8_嵌合	1.271	56.8	-0.5227	-2.333	0.3001
29A8_VH1-VL1.M1	1.009	53.67	-0.3349	-1.851	0.4625
29A8_VH4-VL1.M1	1.306	59.59	-0.4146	-2.677	0.385
29A8_VH5-VL1.M1	1.137	59.5	-0.2636	-2.076	0.5449
53C1_嵌合	1.169	26.24	-0.2288	-2.715	0.5904
53C1_VH1-VL1.M1	0.9265	49.62	-0.04501	-2.111	0.9016
53C1_VH3-VL1.M1	0.8081	47.88	-0.3173	-1.567	0.4816
53C1_VH5-VL1.M1	0.1624	51.8	-0.3677	-1.146	0.4288
53C1_VH1.M3-VL1.M1	0.6388	54.4	-0.5526	-1.454	0.2802
53C1_VH5.M3-VL1.M1	-0.08543	152.6	-0.525	-1.804	0.2985
度伐單抗	1.236	60.08	-0.2767	-2.332	0.5288
阿特珠單抗	0.9048	68.85	0.09979	-2.005	1.258

基於 PD-L1 細胞之報道基因測定

【0309】 評估嵌合及人源化抗體之功能活性並使用基於 PD-L1 細胞之報道基因測定如之前所述進行比較(圖 12A-12L 及表 16)。根據結果，人源化抗體具有與嵌合對應物類似的功能活性，且功能活性與抗 PD-L1 基準抗體度伐單抗及阿特珠單抗相當。

表 16. 藉由基於細胞之報道基因測定之小鼠 mAb 之功能活性。

樣品	最佳擬合值				
	底部	頂部	$LogEC_{50}$	Hill 斜率	EC_{50} (nM)
29A8_嵌合	0.9063	87.24	0.1285	4.753	1.344
29A8_VH1-VL1.M1	0.6272	92.19	0.3034	3.518	2.011

29A8_VH4-VL1.M1	0.2767	103	0.09214	3.336	1.236
29A8_VH5-VL1.M1	0.0779	99.1	0.2573	3.132	1.808
53C1_嵌合	-0.3672	86.27	0.2959	3.225	1.977
53C1_VH1-VL1.M1	-1.953	95.39	0.4009	1.961	2.517
53C1_VH3-VL1.M1	-0.6545	87.26	0.3538	2.192	2.258
53C1_VH5-VL1.M1	-0.09158	80.9	0.3674	3.968	2.33
53C1_VH1.M3-VL1.M1	-0.7789	92.12	0.1671	3.272	1.469
53C1_VH5.M3-VL1.M1	0.06753	100	0.1163	3.036	1.307
度伐單抗	2.029	91.15	0.2847	3.379	1.926
阿特珠單抗	1.498	87.61	0.4246	3.5	2.658

混合淋巴細胞反應(MLR)測定

【0310】 使用 MLR 測定評估 6 種人源化 mAb 即 29A8_VH1-VL1.M1、29A8_VH4-VL1.M1、53C1_VH1-VL1.M1、53C1_VH5-VL1.M1、53C1_VH1.M3-VL1.M1 及 53C1_VH5.M3-VL1.M1 之功能活性(圖 13A-13I 及表 17)。除了 29A8_VH1-VL1.M1，全部六種人源化抗體顯示與基準抗體度伐單抗類似的功能活性。

表 17. 藉由 MLR 測定之人源化 mAb 之功能活性。

樣品	最佳擬合值				
	底部	頂部	$LogEC_{50}$	Hill 斜率	EC_{50} (nM)
度伐單抗(板 1)	107.3	159.7	-0.6445	2.034	0.2267
53C1_VH1.M3-VL1.M1 (板 1)	79.24	163.5	-0.8825	3.500	0.1311
53C1_VH5.M3-VL1.M1 (板 1)	91.67	163.1	-0.7945	1.94	0.1605
度伐單抗(板 2)	74.58	152	-0.8079	2.691	0.1556
29A8_VH1-VL1.M1 (板 2)	96.35	146.9	0.5013	0.7035	3.171
29A8_VH4-VL1.M1 (板 2)	82.94	122	-0.955	2.029	0.1109
度伐單抗(板 3)	84.34	156.3	-0.4893	0.8964	0.3241
53C1_VH1-VL1.M1 (板 3)	81.25	146.8	-0.3687	2.602	0.4278
53C1_VH5-VL1.M1 (板 3)	73.79	140.9	-0.5169	2.173	0.3041

藉由異種移植模型之活體內功效研究

【0311】 使用異種移植模型評估 3 種人源化 mAb 即 29A8_VH4-VL1.M1、53C1_VH1.M3-VL1.M1 及 53C1_VH5.M3-VL1.M1 之活體內功效(圖 14A-14G 及表 18)。將基準抗體度伐單抗用作陽性對照。簡言之，藉由胰酶消化收集實驗生長期之 MC38-A29-hPDL1 D13-1 細胞且在細胞數計數之後再懸浮於 HBSS-/-溶液中。將五十四(54)只 hPD-1 敲入小鼠(C57BL/6 品系)(製造及目錄號)在右下側腹處(接近股背面區域)皮下接種單一體積的 100 μl 細胞懸浮液(1×10^6 個細胞，細胞

體積:基質膠體積= 1:0.8)。最終，將 40 只攜帶腫瘤之小鼠納入研究中。自腫瘤植入之後，使用卡尺二維地每週兩次量測動物之腫瘤大小。如下計算腫瘤體積、腫瘤體積之抑制速率及腫瘤生長之抑制速率：

a. 腫瘤體積：$V(mm^3) = (a * b^2) / 2$，其中「a」及「b」分別為腫瘤之長徑及短徑。

b. 腫瘤體積之抑制速率(IRTV)：IRTV = (CRTV - TRTV) / CRTV * 100%。(TRTV：治療組 RTV；CRTV：陰性對照組 RTV)。

c. 腫瘤生長之抑制速率(IRTW)：IRTW = (對照組之平均腫瘤重量 - 治療組之平均腫瘤重量)/對照組之平均腫瘤重量 * 100%

【0312】 腫瘤接種之後五(5)天，根據腫瘤大小及動物體重，將動物隨機成 6 組，每組 8 只。每週三次腹膜內(i.p.)投與測試或對照製品達 2 週。出於倫理原因，對病狀惡化及/或腫瘤大小> 3,000 mm^3 及/或體重損失超過基礎值之 30%的動物進行 CO_2 人道安樂死。在研究期間，小鼠體重略微增加<30%。陰性 PBS 對照組中 6 只小鼠及 53C1_VH5.M3-VL1.M1 治療組中 1 只小鼠之腫瘤大小達到 3,000 mm^3，因此在研究結束之前進行安樂死。所以，不包括第 18 天的腫瘤大小，其可能為甚至度伐單抗治療組之腫瘤生長抑制不顯著的原因。儘管如此，兩種人源化抗體即 53C1_VH1.M3-VL1.M1 及 53C1_VH5.M3-VL1.M1 顯示優於基準度伐單抗之腫瘤生長抑制活性。

表 18. 小鼠抗 PD-L1 抗體之重鏈可變區(VH)序列。

Ab	mAb	SEQ ID NO:	序列
小鼠	18B7F4G8	1	DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSGYTWHWIRQFPGNKLEWMGYIH YSGSTKYNPSLKSRFSITRDTSKNQFFLQLNSMTAEDTATYYCARNSLFASWG HGTLVTVSA
	29A8H8C7	2	DVQLQGSGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDFAWDWIRQFPGNKLEWMGHIR FSGTTSYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTSEDTATYYCARSTLITKGF FDYWGQGTTLTVSS
	51F3D2G4	3	QVQLQQSGAELARPGASVRLSCKASGYIFTGYGISWVKQRTGQGLEWIGEIFP RTANTYFNEKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARDYDPYYAL DYWGQGTSVTVSS
	42G2D7D3	4	DVQLLESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQFPGNNLEWMGSIN YDGSNDYNPSLQDRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCARRLDYWGQG TTLIVSS
	53C1F3D4	5	QVQLQQSGNELARPGASVRLSCKASGYIFTGYGITWVRQRPGQGLEWIGEIFP RRVNTYYSEKFKGRATLTADISSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTSVTVSS
	21D1F4D4	6	QVQLQQPGAEVVRPGASVKLSCKASGYTFTNYWISWVKQRPGQGLEWIGNIYP SDSYTNYNQNFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCTTGIITVIAT RDDYWGQGTTLTVSS
	30A6B2D9	7	EGQLQQSGAGLVKPGASVNLSCTASGFNIKDTYIHWMKQRPEQGLEWIGRIAP TNGNTKYDPTFQGKATITADSSSNTAYLQVSSLTSEDTAVYYCSRGGIYYYGS HWYFDVWGAGTTVTVSS
	25G1F9F8	8	EGQLQQSGAELVKPGASVNLSCTASGFNIKDTYIHWVKQRPDQGLEWIGRIAP TNGNAKFHPTFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCTRGGIYYYGI HWYFDVWGAGTTVTVSS
	27D3D3G2	9	QVLLQQSGPELVKPGASVRISCKASGYTFTSYYMHWVKQRPGQGLEWIGWIYP GNVNTKYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCASYGNYGGWY FDVWGAGTTVTVSS
	30A7B5D9	10	KVQLQQSGAELVKPGTSVKLSCKASGYTFTEYIIYWIKQRSGQGLEWIGWFYP GTGSIKYNEKFKDKATLTADKSSSTVFMELSRLTSEDSAVYFCARHEEGNLWF AYWGQGTLVTVSA
	1H1G4D9	11	EGQLQQSGAELVKPGASVILSCTASGFNIKDTYIHWLNQRPEQGLEWIGRIEP ANGNTKYDPTFQGKATITADTSSNTAYLQLTSLTSEDTAVYYCSRGGIYYYGS HWYFDVWGAGTLVTVSS
	25B6E5D8	12	QFQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYEFSSNWMNWVKQRPGQSLEWIGQIWP GDGDTNYNGKFRGKATLTSDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARGRASFYFD YWGQGTALTVSS
小鼠，具有CDR2突變	53C1VH.M1	13	QVQLQQSGNELARPGASVRLSCKASGYIFTGYGITWVRQRPGQGLEWIGEIFP RRVSTYYSEKFKGRATLTADISSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTSVTVSS
	53C1VH.M2	14	QVQLQQSGNELARPGASVRLSCKASGYIFTGYGITWVRQRPGQGLEWIGEIFP RRVATYYSEKFKGRATLTADISSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTSVTVSS
	53C1VH.M3	15	QVQLQQSGNELARPGASVRLSCKASGYIFTGYGITWVRQRPGQGLEWIGEIFP RRVQTYYSEKFKGRATLTADISSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTSVTVSS
人源化	29A8VH1	16	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDFAWDWIRQPPGKGLEWIGHIR FSGTTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSTLITKGF FDYWGQGTLVTVSS
	29A8VH2	17	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDFAWDWIRQFPGKGLEWMGHIR FSGTTSYNPSLKSRITISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSTLITKGF FDYWGQGTLVTVSS
	29A8VH3	18	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDFAWDWIRQFPGKGLEWMGHIR FSGTTSYNPSLKSRITISVDTSKNQFFLKLSSVTAADTATYYCARSTLITKGF FDYWGQGTLLTVSS
	29A8VH4	19	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDFAWDWIRQPPGKGLEWIGHIR FSGTTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSTLITKGF FDYWGQGTLLTVSS

	29A8VH5	20	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDFAWDWIRQPPGKGLEWIGHIR FSGTTSYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSTLITKGF FDYWGQGTLVTVSS
	53C1VH1	21	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVNTYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS
	53C1VH2	22	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVNTYYSEKFKGRATLTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS
	53C1VH3	23	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVNTYYSEKFKGRATLTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS
	53C1VH4	24	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVNTYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS
	53C1VH5	25	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVNTYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS
	53C1VH6	26	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVNTYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS
人源化，具有CDR2突變	53C1VH1.M3	27	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVQTYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS
	53C1VH2.M3	28	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVQTYYSEKFKGRATLTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS
	53C1VH3.M3	29	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVQTYYSEKFKGRATLTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS
	53C1VH4.M3	30	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVQTYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS
	53C1VH5.M3	31	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVQTYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS
	53C1VH6.M3	32	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVQTYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS
	53C1VH1.M1	33	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVSTYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS
	53C1VH2.M1	34	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVSTYYSEKFKGRATLTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS
	53C1VH3.M1	35	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVSTYYSEKFKGRATLTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS
	53C1VH4.M1	36	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVSTYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS
	53C1VH5.M1	37	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVSTYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS
	53C1VH6.M1	38	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVSTYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS
	53C1VH1.M2	39	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVATYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS
	53C1VH2.M2	40	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVATYYSEKFKGRATLTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL

			DYWGQGTTVTVSS
	53C1VH3.M2	41	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVATYYSEKFKGRATLTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS
	53C1VH4.M2	42	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVATYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS
	53C1VH5.M2	43	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVATYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS
	53C1VH6.M2	44	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVATYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSS

表 19. 小鼠抗 PD-L1 抗體之輕鏈可變區(VL)序列。

Ab	mAb	SEQ ID NO:	序列
小鼠	18B7F4G8	45	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDTYGDSFMHWFQQKPGQPPKLLIY RASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDVATYYCQQSNEAPYTFGGGT KLEIK
	29A8H8C7	46	DIVMTQSHKFMSTSVGGRVSITCKASQDVSPAVAWYQQKPGQSPKLLIYWAST RHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQTEDLALYYCQQHYSTPWTFGGGTKLEI K
	51F3D2G4	47	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVTITCKASQDVSTAVDWYQQKPGQSPKLLIYSASY RYTGVPDRFTGSGSGTAFTFTISSEQAEDLAVYYCQQHYSVPFTFGGGTKLEI K
	42G2D7D3	48	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTISCSASSFINYMYWYQQKPGSSPKPWILRTSTL ASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQYHSYPLTFGAGTKLELK
	53C1F3D4	49	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVDWYQQKPGQSPKLLIYSASY RYTGVPDRFTGSGSGTAFTFTISGEQAEDLAVYYCQQHYSIPFTFGGGTKLEI K
	21D1F4D4	50	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTLTCSASSSVSSSYLYWYQQKPGSSPKLWIYSTS NLASGVPARFSGSGSGTSYSLTVSSMEAEDAASYFCHQWSSYPFTFGSGTKLE IK
	30A6B2D9	51	SVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQNIVYSDGDTYLEWYLQKPGQSPKLLI FKVSNRFFGVPDRFSGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGVYYCFQGSHVPFTFGSG TKLEIK
	25G1F9F8	52	DVLMNQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQNIVYSDGNTYLEWYLQKPGQSPKLLI FQVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGFYYCFQGSHVPFTFGSG TKLEIK
	27D3D3G2	53	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIGNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGDTFPWTFGGGTKLEI K
	30A7B5D9	54	QIVLTQSPALMSASPGERVTMTCSASSDVSYMYWYQQKPRSSPKPWIYLTSNL ASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWTGNPLTFGAGTKLELK
	1H1G4D9	55	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQNIVYSDGDTYLEWYLQKPGQSPKLLI FKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPFTFGSG TKLEIK
	25B6E5D8	56	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDDYGNSFMHWYQQKPGQPPKLLIY RASNLESGIPVRFSGSGSRTDFTLTINPVEADDVATYYCQQSNEDPHTFGGGT KLEIK
小鼠，具有CDR1突變	29A8VL.M1	57	DIVMTQSHKFMSTSVGGRVSITCRASQDVSPAVAWYQQKPGQSPKLLIYWAST RHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQTEDLALYYCQQHYSTPWTFGGGTKLEI K
	53C1VL.M1	58	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCRASQDVSTAVDWYQQKPGQSPKLLIYSASY RYTGVPDRFTGSGSGTAFTFTISGEQAEDLAVYYCQQHYSIPFTFGGGTKLEI K
人源化	29A8VL1	59	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSPAVAWYQQKPGKAPKLLIYWAST

			RHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDPATYYCQQHYSTPWTFGQGTKVEI K
	29A8VL2	60	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSPAVAWYQQKPGKAPKLLIYWAST RHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLALYYCQQHYSTPWTFGQGTKVEI K
	29A8VL3	61	DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCKASQDVSPAVAWYQQKPGKAPKLLIYWAST RHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDLALYYCQQHYSTPWTFGQGTKLEI K
	53C1VL1	62	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVDWYQQKPGKAPKLLIYSASY RYTGVPDRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQHYSIPFTFGQGTKLEI K
	53C1VL2	63	DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCKASQDVSTAVDWYQQKPGKAPKLLIYSASY RYTGVPDRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDLATYYCQQHYSIPFTFGQGTKLEI K
	53C1VL3	64	DIQMTQSPSSMSTSVGDRVTITCKASQDVSTAVDWYQQKPGKAPKLLIYSASY RYTGVPDRFSGSGSGTDFTFTISSEQPEDLATYYCQQHYSIPFTFGQGTKLEI K
人源化，具有CDR1突變	29A8VL1.M1	65	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSPAVAWYQQKPGKAPKLLIYWAST RHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPWTFGQGTKVEI K
	29A8VL2.M1	66	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSPAVAWYQQKPGKAPKLLIYWAST RHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLALYYCQQHYSTPWTFGQGTKVEI K
	29A8VL3.M1	67	DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCKASQDVSPAVAWYQQKPGKAPKLLIYWAST RHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDLALYYCQQHYSTPWTFGQGTKLEI K
	53C1VL1.M1	68	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVDWYQQKPGKAPKLLIYSASY RYTGVPDRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQHYSIPFTFGQGTKLEI K
	53C1VL2.M1	69	DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCKASQDVSTAVDWYQQKPGKAPKLLIYSASY RYTGVPDRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDLATYYCQQHYSIPFTFGQGTKLEI K
	53C1VL3.M1	70	DIQMTQSPSSMSTSVGDRVTITCKASQDVSTAVDWYQQKPGKAPKLLIYSASY RYTGVPDRFSGSGSGTDFTFTISSEQPEDLATYYCQQHYSIPFTFGQGTKLEI K

表 20. 重鏈可變區(VH) CDR 序列。

Ab	mAb	ID	CDR1	ID	CDR2	ID	CDR3
小鼠	18B7F4G8	71	GYSITSGYTWH	83	YIHYSGSTKYNPS LKS	98	NSLFAS
	29A8H8C7	72	GYSITSDFAWD	84	HIRFSGTTSYNPS LKS	99	STLITKGFFDY
	51F3D2G4	73	GYIFTGYGIS	85	EIFPRTANTYFNE KFKG	100	DYDPYYALDY
	42G2D7D3	74	GYSITSGYYWN	86	SINYDGSNDYNPS LQD	101	RLDY
	53C1F3D4	75	GYIFTGYGIT	87	EIFPRRVNTYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	21D1F4D4	76	GYTFTNYWIS	88	NIYPSDSYTNYNQ NFKD	103	GIITVIATRDDY
	30A6B2D9	77	GFNIKDTYIH	89	RIAPTNGNTKYDP TFQG	104	GGIYYYGSHWYFDV
	25G1F9F8	78	GFNIKDTYIH	90	RIAPTNGNAKFHP TFQG	105	GGIYYYGTHWYFDV
	27D3D3G2	79	GYTFTSYYMH	91	WIYPGNVNTKYNE KFKG	106	YGNYGGWYFDV
	30A7B5D9	80	GYTFTEYIIY	92	WFYPGTGSIKYNE KFKD	107	HEEGNLWFAY
	1H1G4D9	81	GFNIKDTYIH	93	RIEPANGNTKYDP	108	GGIYYYGSHWYFDV

					TFQG		
	25B6E5D8	82	GYEFSSNWMN	94	QIWPGDGDTNYNG KFRG	109	GRASFYFDY
小鼠，具有CDR2突變	53C1VH.M1	75	GYIFTGYGIT	95	EIFPRRVSTYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH.M2	75	GYIFTGYGIT	96	EIFPRRVATYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH.M3	75	GYIFTGYGIT	97	EIFPRRVQTYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
人源化	29A8VH1	72	GYSITSDFAWD	84	HIRFSGTTSYNPS LKS	99	STLITKGFFDY
	29A8VH2	72	GYSITSDFAWD	84	HIRFSGITSYNPS LKS	99	STLITKGFFDY
	29A8VH3	72	GYSITSDFAWD	84	HIRFSGTTSYNPS LKS	99	STLITKGFFDY
	29A8VH4	72	GYSITSDFAWD	84	HIRFSGTTSYNPS LKS	99	STLITKGFFDY
	29A8VH5	72	GYSITSDFAWD	84	HIRFSGTTSYNPS LKS	99	STLITKGFFDY
	53C1VH1	75	GYIFTGYGIT	87	EIFPRRVNTYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH2	75	GYIFTGYGIT	87	EIFPRRVNTYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH3	75	GYIFTGYGIT	87	EIFPRRVNTYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH4	75	GYIFTGYGIT	87	EIFPRRVNTYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH5	75	GYIFTGYGIT	87	EIFPRRVNTYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH6	75	GYIFTGYGIT	87	EIFPRRVNTYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
人源化，具有CDR2突變	53C1VH1.M3	75	GYIFTGYGIT	97	EIFPRRVQTYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH2.M3	75	GYIFTGYGIT	97	EIFPRRVQTYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH3.M3	75	GYIFTGYGIT	97	EIFPRRVQTYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH4.M3	75	GYIFTGYGIT	97	EIFPRRVQTYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH5.M3	75	GYIFTGYGIT	97	EIFPRRVQTYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH6.M3	75	GYIFTGYGIT	97	EIFPRRVQTYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH1.M1	75	GYIFTGYGIT	95	EIFPRRVSTYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH2.M1	75	GYIFTGYGIT	95	EIFPRRVSTYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH3.M1	75	GYIFTGYGIT	95	EIFPRRVSTYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH4.M1	75	GYIFTGYGIT	95	EIFPRRVSTYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH5.M1	75	GYIFTGYGIT	95	EIFPRRVSTYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH6.M1	75	GYIFTGYGIT	95	EIFPRRVSTYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH1.M2	75	GYIFTGYGIT	96	EIFPRRVATYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH2.M2	75	GYIFTGYGIT	96	EIFPRRVATYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH3.M2	75	GYIFTGYGIT	96	EIFPRRVATYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH4.M2	75	GYIFTGYGIT	96	EIFPRRVATYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH5.M2	75	GYIFTGYGIT	96	EIFPRRVATYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY
	53C1VH6.M2	75	GYIFTGYGIT	96	EIFPRRVATYYSE KFKG	102	DYDPYFALDY

表 21. 輕鏈可變區(VL) CDR 序列。

Ab	mAb	ID	CDR1	ID	CDR2	ID	CDR3
小鼠	18B7F4G8VL	110	RASESVDTYGDSFMH	124	RASNLES	136	QQSNEADYT
	29A8H8C7VL	111	KASQDVSPAVA	125	WASTRHT	137	QQHYSTPWT
	51F3D2G4VL	112	KASQDVSTAVD	126	SASYRYT	138	QQHYSVPFT
	42G2D7D3VL	113	SASSFINYMY	127	RTSTLAS	139	QQYHSYPLT
	53C1F3D4VL	114	KASQDVSTAVD	128	SASYRYT	140	QQHYSIPFT
	21D1F4D4VL	115	SASSSVSSSYLY	129	STSNLAS	141	HQWSSYPFT
	30A6B2D9VL	116	RSSQNIVYSDGDTYLE	130	KVSNRFF	142	FQGSHVPFT
	25G1F9F8VL	117	RSSQNIVYSDGNTYLE	131	QVSNRFS	143	FQGSHVPFT
	27D3D3G2VL	118	RASQDIGNYLN	132	YTSRLHS	144	QQGDTFPWT
	30A7B5D9VL	119	SASSDVSYMY	133	LTSNLAS	145	QQWTGNPLT
	1H1G4D9VL	120	RSSQNIVYSDGDTYLE	134	KVSNRFS	146	FQGSHVPFT
	25B6E5D8VL	121	RASESVDDYGNSFMH	135	RASNLES	147	QQSNEDPHT
突變體嵌合	29A8VL.M1	122	RASQDVSPAVA	125	WASTPHT	137	QQHYSTPWT
	53C1VL.M1	123	RASQDVSTAVD	128	SASYRYT	140	QQHYSIPFT
人源化	29A8VL1	111	KASQDVSPAVA	125	WASTRHT	137	QQHYSTPWT
	29A8VL2	111	KASQDVSPAVA	125	WASTRHT	137	QQHYSTPWT
	29A8VL3	111	KASQDVSPAVA	125	WASTRHT	137	QQHYSTPWT
	53C1VL1	114	KASQDVSTAVD	128	SASYRYT	140	QQHYSIPFT
	53C1VL2	114	KASQDVSTAVD	128	SASYRYT	140	QQHYSIPFT
	53C1VL3	114	KASQDVSTAVD	128	SASYRYT	140	QQHYSIPFT
人源化，具有CDR1突變	29A8VL1.M1	122	RASQDVSPAVA	125	WASTRHT	137	QQHYSTPWT
	29A8VL2.M1	122	RASQDVSPAVA	125	WASTRHT	137	QQHYSTPWT
	29A8VL3.M1	122	RASQDVSPAVA	125	WASTRHT	137	QQHYSTPWT
	53C1VL1.M1	123	RASQDVSTAVD	128	SASYRYT	140	QQHYSIPFT
	53C1VL2.M1	123	RASQDVSTAVD	128	SASYRYT	140	QQHYSIPFT
	53C1VL3.M1	123	RASQDVSTAVD	128	SASYRYT	140	QQHYSIPFT

表 22. 重鏈可變區(VH)框架(FR)序列。

Ab	mAb	ID	FR1	ID	FR2
小鼠	18B7F4G8	148	DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVT	163	WIRQFPGNKLEWMG
	29A8H8C7	149	DVQLQGSGPGLVKPSQSLSLTCTVT	164	WIRQFPGNKLEWMG
	51F3D2G4	150	QVQLQQSGAELARPGASVRLSCKAS	165	WVKQRTGQGLEWIG
	42G2D7D3	151	DVQLLESGPGLVKPSQSLSLTCSVT	166	WIRQFPGNNLEWMG
	53C1F3D4	152	QVQLQQSGNELARPGASVRLSCKAS	167	WVRQRPGQGLEWIG
	21D1F4D4	153	QVQLQQPGAEVVRPGASVKLSCKAS	168	WVKQRPGQGLEWIG
	30A6B2D9	154	EGQLQQSGAGLVKPGASVNLSCTAS	169	WMKQRPEQGLEWIG
	25G1F9F8	155	EGQLQQSGAELVKPGASVNLSCTAS	170	WVKQRPDQGLEWIG
	27D3D3G2	156	QVLLQQSGPELVKPGASVRISCKAS	171	WVKQRPGQGLEWIG
	30A7B5D9	157	KVQLQQSGAELVKPGTSVKLSCKAS	172	WIKQRSGQGLEWIG
	1H1G4D9	158	EGQLQQSGAELVKPGASVILSCTAS	173	WLNQRPEQGLEWIG
	25B6E5D8	159	QFQLQQSGAELVRPGSSVKISCKAS	174	WVKQRPGQSLEWIG
小鼠，具有CDR2突變	53C1VH.M1	152	QVQLQQSGNELARPGASVRLSCKAS	167	WVRQRPGQGLEWIG
	53C1VH.M2	152	QVQLQQSGNELARPGASVRLSCKAS	167	WVRQRPGQGLEWIG
	53C1VH.M3	152	QVQLQQSGNELARPGASVRLSCKAS	167	WVRQRPGQGLEWIG

人源化	29A8VH1	160	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS	175	WIRQPPGKGLEWIG
	29A8VH2	160	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS	176	WIRQFPGKGLEWMG
	29A8VH3	160	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS	176	WIRQFPGKGLEWMG
	29A8VH4	160	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS	175	WIRQPPGKGLEWIG
	29A8VH5	160	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS	175	WIRQPPGKGLEWIG
	53C1VH1	161	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	177	WVRQAPGQGLEWMG
	53C1VH2	161	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	178	WVRQAPGQGLEWIG
	53C1VH3	162	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKAS	178	WVRQAPGQGLEWIG
	53C1VH4	162	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKAS	177	WVRQAPGQGLEWMG
	53C1VH5	161	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	177	WVRQAPGQGLEWMG
	53C1VH6	162	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKAS	177	WVRQAPGQGLEWMG
人源化，具有CDR2突變	53C1VH1.M3	161	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	177	WVRQAPGQGLEWMG
	53C1VH2.M3	161	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	178	WVRQAPGQGLEWIG
	53C1VH3.M3	162	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKAS	178	WVRQAPGQGLEWIG
	53C1VH4.M3	162	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKAS	177	WVRQAPGQGLEWMG
	53C1VH5.M3	161	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	177	WVRQAPGQGLEWMG
	53C1VH6.M3	162	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKAS	177	WVRQAPGQGLEWMG
	53C1VH1.M1	161	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	177	WVRQAPGQGLEWMG
	53C1VH2.M1	161	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	178	WVRQAPGQGLEWIG
	53C1VH3.M1	162	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKAS	178	WVRQAPGQGLEWIG
	53C1VH4.M1	162	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKAS	177	WVRQAPGQGLEWMG
	53C1VH5.M1	161	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	177	WVRQAPGQGLEWMG
	53C1VH6.M1	162	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKAS	177	WVRQAPGQGLEWMG
	53C1VH1.M2	161	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	177	WVRQAPGQGLEWMG
	53C1VH2.M2	161	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	178	WVRQAPGQGLEWIG
	53C1VH3.M2	162	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKAS	178	WVRQAPGQGLEWIG
	53C1VH4.M2	162	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKAS	177	WVRQAPGQGLEWMG
	53C1VH5.M2	161	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	177	WVRQAPGQGLEWMG
	53C1VH6.M2	162	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKAS	177	WVRQAPGQGLEWMG

Ab	mAb	ID	FR3	ID	FR4
小鼠	18B7F4G8	179	RFSITRDTSKNQFFLQLNSMTAEDTATYYCAR	199	WGHGTLVTVSA
	29A8H8C7	180	RISITRDTSKNQFFLQLNSVTSEDTATYYCAR	200	WGQGTTLTVSS
	51F3D2G4	181	KATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCAR	201	WGQGTSVTVSS
	42G2D7D3	182	RISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCAR	202	WGQGTTLIVSS
	53C1F3D4	183	RATLTADISSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCAR	203	WGQGTSVTVSS
	21D1F4D4	184	KATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCTT	204	WGQGTTLTVSS
	30A6B2D9	185	KATITADSSSNTAYLQVSSLTSEDTAVYYCSR	205	WGAGTTVTVSS
	25G1F9F8	186	KATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCTR	206	WGAGTTVTVSS
	27D3D3G2	187	KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAS	207	WGAGTTVTVSS
	30A7B5D9	188	KATLTADKSSSTVYMELSRLTSEDSAVYFCAR	208	WGQGTLVTVSA
	1H1G4D9	189	KATITADTSSNTAYLQLTSLTSEDTAVYYCSR	209	WGAGTLVTVSS
	25B6E5D8	190	KATLTSDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR	210	WGQGTALTVSS
小鼠，具有CDR2突變	53C1VH.M1	183	RATLTADISSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCAR	203	WGQGTSVTVSS
	53C1VH.M2	183	RATLTADISSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCAR	203	WGQGTSVTVSS
	53C1VH.M3	183	RATLTADISSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCAR	203	WGQGTSVTVSS
人源化	29A8VH1	191	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	211	WGQGTLVTVSS
	29A8VH2	192	RITISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	211	WGQGTLVTVSS
	29A8VH3	193	RITISVDTSKNQFFLKLSSVTAADTATYYCAR	212	WGQGTLLTVSS
	29A8VH4	191	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	212	WGQGTLLTVSS
	29A8VH5	194	RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	212	WGQGTLVTVSS
	53C1VH1	195	RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	213	WGQGTTVTVSS
	53C1VH2	196	RATLTTDTSTSIAYMELRSLRSDDTAVYFCAR	213	WGQGTTVTVSS
	53C1VH3	197	RATLTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCAR	213	WGQGTTVTVSS
	53C1VH4	195	RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	213	WGQGTTVTVSS
	53C1VH5	198	RVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	213	WGQGTTVTVSS
	53C1VH6	198	RVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	213	WGQGTTVTVSS

人源化，具有CDR2突變	53C1VH1.M3	195	RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	213	WGQGTTVTVSS
	53C1VH2.M3	196	RATLTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCAR	213	WGQGTTVTVSS
	53C1VH3.M3	197	RATLTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCAR	213	WGQGTTVTVSS
	53C1VH4.M3	195	RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	213	WGQGTTVTVSS
	53C1VH5.M3	198	RVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	213	WGQGTTVTVSS
	53C1VH6.M3	198	RVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	213	WGQGTTVTVSS
	53C1VH1.M1	195	RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	213	WGQGTTVTVSS
	53C1VH2.M1	196	RATLTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCAR	213	WGQGTTVTVSS
	53C1VH3.M1	197	RATLTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCAR	213	WGQGTTVTVSS
	53C1VH4.M1	195	RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	213	WGQGTTVTVSS
	53C1VH5.M1	198	RVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	213	WGQGTTVTVSS
	53C1VH6.M1	198	RVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	213	WGQGTTVTVSS
	53C1VH1.M2	195	RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	213	WGQGTTVTVSS
	53C1VH2.M2	196	RATLTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCAR	213	WGQGTTVTVSS
	53C1VH3.M2	197	RATLTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCAR	213	WGQGTTVTVSS
	53C1VH4.M2	195	RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	213	WGQGTTVTVSS
	53C1VH5.M2	198	RVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	213	WGQGTTVTVSS
	53C1VH6.M2	198	RVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	213	WGQGTTVTVSS

表 23. 輕鏈可變區(VL)框架(FR)序列。

Ab	mAb	ID	FR1	ID	FR2
小鼠	18B7F4G8VL	214	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC	231	WFQQKPGQPPKLLIY
	29A8H8C7VL	215	DIVMTQSHKFMSTSVGGRVSITC	232	WYQQKPGQSPKLLIY
	51F3D2G4VL	216	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVTITC	233	WYQQKPGQSPKLLIY
	42G2D7D3VL	217	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTISC	234	WYQQKPGSSPKPWIL
	53C1F3D4VL	218	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITC	235	WYQQKPGQSPKLLIY
	21D1F4D4VL	219	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTLTC	236	WYQQKPGSSPKLWIY
	30A6B2D9VL	220	SVLMTQTPLSLPVSLGDQASISC	237	WYLQKPGQSPKLLIF
	25G1F9F8VL	221	DVLMNQTPLSLPVSLGDQASISC	238	WYLQKPGQSPKLLIF
	27D3D3G2VL	222	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC	239	WYQQKPDGTVKLLIY
	30A7B5D9VL	223	QIVLTQSPALMSASPGERVTMTC	240	WYQQKPRSSPKPWIY
	1H1G4D9VL	224	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISC	241	WYLQKPGQSPKLLIF
	25B6E5D8VL	225	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC	242	WYQQKPGQPPKLLIY
突變體嵌合	29A8VL.M1	215	DIVMTQSHKFMSTSVGGRVSITC	232	WYQQKPGQSPKLLIY
	53C1VL.M1	218	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITC	235	WYQQKPGQSPKLLIY
人源化	29A8VL1	226	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	243	WYQQKPGKAPKLLIY
	29A8VL2	226	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	243	WYQQKPGKAPKLLIY
	29A8VL3	227	DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITC	243	WYQQKPGKAPKLLIY
	53C1VL1	228	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	244	WYQQKPGKAPKLLIY
	53C1VL2	229	DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITC	244	WYQQKPGKAPKLLIY
	53C1VL3	230	DIQMTQSPSSMSTSVGDRVTITC	244	WYQQKPGKAPKLLIY
人源化，具有CDR1突變	29A8VL1.M1	226	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	243	WYQQKPGKAPKLLIY
	29A8VL2.M1	226	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	243	WYQQKPGKAPKLLIY
	29A8VL3.M1	227	DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITC	243	WYQQKPGKAPKLLIY
	53C1VL1.M1	228	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	244	WYQQKPGKAPKLLIY
	53C1VL2.M1	229	DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITC	244	WYQQKPGKAPKLLIY
	53C1VL3.M1	230	DIQMTQSPSSMSTSVGDRVTITC	244	WYQQKPGKAPKLLIY

Ab	mAb	ID	FR3	ID	FR4
小鼠	18B7F4G8VL	245	GIPARFSGSGSPTDFTLTINPVEADDVATYYC	263	FGGGTKLEIK
	29A8H8C7VL	246	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQTEDLALYYC	264	FGGGTKLEIK
	51F3D2G4VL	247	GVPDRFTGSGSGTAFTFTISSEQAEDLAVYYC	265	FGGGTKLEIK
	42G2D7D3VL	248	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	266	FGAGTKLELK
	53C1F3D4VL	249	GVPDRFTGSGSGTAFTFTISGEQAEDLAVYYC	267	FGGGTKLEIK
	21D1F4D4VL	250	GVPARFSGSGSGTSYSLTVSSMEAEDAASYFC	268	FGSGTKLEIK
	30A6B2D9VL	251	GVPDRFSGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGVYYC	269	FGSGTKLEIK

	25G1F9F8VL	252	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGFYYC	270	FGSGTKLEIK
	27D3D3G2VL	253	GVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFC	271	FGGGTKLEIK
	30A7B5D9VL	254	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	272	FGAGTKLELK
	1H1G4D9VL	255	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	273	FGSGTKLEIK
	25B6E5D8VL	256	GIPVRFSGSGSRTDFTLTINPVEADDVATYYC	274	FGGGTKLEIK
突變體嵌合	29A8VL.M1	246	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQTEDLALYYC	264	FGGGTKLEIK
	53C1VL.M1	249	GVPDRFTGSGSGTAFTFTISGEQAEDLAVYYC	267	FGGGTKLEIK
人源化	29A8VL1	257	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	275	FGQGTKVEIK
	29A8VL2	258	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLALYYC	275	FGQGTKVEIK
	29A8VL3	259	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDLALYYC	276	FGQGTKLEIK
	53C1VL1	260	GVPDRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC	277	FGQGTKLEIK
	53C1VL2	261	GVPDRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDLATYYC	277	FGQGTKLEIK
	53C1VL3	262	GVPDRFSGSGSGTDFTFTISSEQPEDLATYYC	277	FGQGTKLEIK
人源化，具有CDR1突變	29A8VL1.M1	257	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	275	FGQGTKVEIK
	29A8VL2.M1	258	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLALYYC	275	FGQGTKVEIK
	29A8VL3.M1	259	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDLALYYC	276	FGQGTKLEIK
	53C1VL1.M1	260	GVPDRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC	277	FGQGTKLEIK
	53C1VL2.M1	261	GVPDRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDLATYYC	277	FGQGTKLEIK
	53C1VL3.M1	262	GVPDRFSGSGSGTDFTFTISSEQPEDLATYYC	277	FGQGTKLEIK

表 24. 具有無效應子 Fc 突變之全長 IgG1 重鏈序列。

Ab	mAb	SEQ ID NO:	序列
嵌合	18B7F4G8	278	DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSGYTWHWIRQFPGNKLEWMGYIH YSGSTKYNPSLKSRFSITRDTSKNQFFLQLNSMTAEDTATYYCARNSLFASWG HGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	29A8H8C7	279	DVQLQGSGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDFAWDWIRQFPGNKLEWMGHIR FSGTTSYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTSEDTATYYCARSTLITKGF PDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	51F3D2G4	280	QVQLQQSGAELARPGASVRLSCKASGYIFTGYGISWVKQRTGQGLEWIGEIFP RTANTYFNEKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARDYDPYYAL DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	42G2D7D3	281	DVQLLESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQFPGNNLEWMGSIN YDGSNDYNPSLQDRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCARRLDYWGQG TTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS

			DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1F3D4	282	QVQLQQSGNELARPGASVRLSCKASGYIFTGYGITWVRQRPGQGLEWIGEIFP RRVNTYYSEKFKGRATLTADISSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	21D1F4D4	283	QVQLQQPGAEVVRPGASVKLSCKASGYTFTNYWISWVKQRPGQGLEWIGNIYP SDSYTNYNQNFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCTTGIITVIAT RDDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	30A6B2D9	284	EGQLQQSGAGLVKPGASVNLSCTASGFNIKDTYIHWMKQRPEQGLEWIGRIAP TNGNTKYDPTFQGKATITADSSSNTAYLQVSSLTSEDTAVYYCSRGGIYYYGS HWYFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	25G1F9F8	285	EGQLQQSGAELVKPGASVNLSCTASGFNIKDTYIHWVKQRPDQGLEWIGRIAP TNGNAKFHPTFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCTRGGIYYYGT HWYFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	27D3D3G2	286	QVLLQQSGPELVKPGASVRISCKASGYTFTSYYMHWVKQRPGQGLEWIGWIYP GNVNTKYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCASYGNYGGWY FDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	30A7B5D9	287	KVQLQQSGAELVKPGTSVKLSCKASGYTFTEYIIYWIKQRSGQGLEWIGWFYP GTGSIKYNEKFKDKATLTADKSSSTVFMELSRLTSEDSAVYFCARHEEGNLWF AYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	1H1G4D9	288	EGQLQQSGAELVKPGASVILSCTASGFNIKDTYIHWLNQRPEQGLEWIGRIEP ANGNTKYDPTFQGKATITADTSSNTAYLQLTSLTSEDTAVYYCSRGGIYYYGS HWYFDVWGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL

			TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	25B6E5D8	289	QFQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYEFSSNWMNWVKQRPGQSLEWIGQIWP GDGDTNYNGKFRGKATLTSDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARGRASFYFD YWGQGTALTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
嵌合，具有CDR2突變	53C1VH.M1	290	QVQLQQSGNELARPGASVRLSCKASGYIFTGYGITWVRQRPGQGLEWIGEIFP RRVSTYYSEKFKGRATLTADISSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH.M2	291	QVQLQQSGNELARPGASVRLSCKASGYIFTGYGITWVRQRPGQGLEWIGEIFP RRVATYYSEKFKGRATLTADISSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH.M3	292	QVQLQQSGNELARPGASVRLSCKASGYIFTGYGITWVRQRPGQGLEWIGEIFP RRVQTYYSEKFKGRATLTADISSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
人源化	29A8VH1	293	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDFAWDWIRQPPGKGLEWIGHIR FSGTTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSTLITKGF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	29A8VH2	294	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDFAWDWIRQFPGKGLEWMGHIR FSGTTSYNPSLKSRITISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSTLITKGF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	29A8VH3	295	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDFAWDWIRQFPGKGLEWMGHIR FSGTTSYNPSLKSRITISVDTSKNQFFLKLSSVTAADTATYYCARSTLITKGF FDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL

			VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	29A8VH4	296	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDFAWDWIRQPPGKGLEWIGHIR FSGTTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSTLITKGF FDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	29A8VH5	297	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDFAWDWIRQPPGKGLEWIGHIR FSGTTSYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSTLITKGF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH1	298	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVNTYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH2	299	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVNTYYSEKFKGRATLTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH3	300	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVNTYYSEKFKGRATLTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH4	301	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVNTYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH5	302	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVNTYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV

			KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH6	303	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVNTYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
人源化，具有CDR2突變	53C1VH1.M3	304	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVQTYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH2.M3	305	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVQTYYSEKFKGRATLTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH3.M3	306	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVQTYYSEKFKGRATLTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH4.M3	307	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVQTYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH5.M3	308	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVQTYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH6.M3	309	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVQTYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV

			KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH1.M1	310	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVSTYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH2.M1	311	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVSTYYSEKFKGRATLTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH3.M1	312	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVSTYYSEKFKGRATLTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH4.M1	313	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVSTYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH5.M1	314	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVSTYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH6.M1	315	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVSTYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH1.M2	316	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVATYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV

			KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH2.M2	317	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVATYYSEKFKGRATLTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH3.M2	318	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVATYYSEKFKGRATLTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH4.M2	319	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVATYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH5.M2	320	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVATYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH6.M2	321	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVATYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

表 25. 全長 κ 輕鏈序列。

Ab	mAb	SEQ ID NO:	序列
嵌合	18B7F4G8	322	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDTYGDSFMHWFQQKPGQPPKLLIY RASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDVATYYCQQSNEAPYTFGGGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
	29A8H8C7	323	DIVMTQSHKFMSTSVGGRVSITCKASQDVSPAVAWYQQKPGQSPKLLIYWAST RHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQTEDLALYYCQQHYSTPWTFGGGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS

			QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
	51F3D2G4	324	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVTITCKASQDVSTAVDWYQQKPGQSPKLLIYSASY RYTGVPDRFTGSGSGTAFTFTISSEQAEDLAVYYCQQHYSVPFTFGGGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
	42G2D7D3	325	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTISCSASSFINYMYWYQQKPGSSPKPWILRTSTL ASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQYHSYPLTFGAGTKLELK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
	53C1F3D4	326	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVDWYQQKPGQSPKLLIYSASY RYTGVPDRFTGSGSGTAFTFTISGEQAEDLAVYYCQQHYSIPFTFGGGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
	21D1F4D4	327	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTLTCSASSSVSSSYLYWYQQKPGSSPKLWIYSTS NLASGVPARFSGSGSGTSYSLTVSSMEAEDAASYFCHQWSSYPFTFGSGTKLE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
	30A6B2D9	328	SVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQNIVYSDGDTYLEWYLQKPGQSPKLLI FKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGVYYCFQGSHVPFTFGSG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
	25G1F9F8	329	DVLMNQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQNIVYSDGNTYLEWYLQKPGQSPKLLI FQVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGFYYCFQGSHVPFTFGSG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
	27D3D3G2	330	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIGNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSR LHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGDTFPWTFGGGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
	30A7B5D9	331	QIVLTQSPALMSASPGERVTMTCSASSDVSYMYWYQQKPRSSPKPWIYLTSNL ASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWTGNPLTFGAGTKLELK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
	1H1G4D9	332	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQNIVYSDGDTYLEWYLQKPGQSPKLLI FKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPFTFGSG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
	25B6B5D8	333	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDDYGNSFMHWYQQKPGQPPKLLIY RASNLESGIPVRFSGSGSRTDFTLTINPVEADDVATYYCQQSNEDPHTFGGGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
嵌合，具有CDR1突變	29A8VL.M1	334	DIVMTQSHKFMSTSVGGRVSITCRASQDVSPAVAWYQQKPGQSPKLLIYWAST RHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQTEDLALYYCQQHYSTPWTFGGGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
	53C1VL.M1	335	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCRASQDVSTAVDWYQQKPGQSPKLLIYSASY RYTGVPDRFTGSGSGTAFTFTISGEQAEDLAVYYCQQHYSIPFTFGGGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC

人源化	29A8VL1	336	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSPAVAWYQQKPGKAPKLLIYWAST RHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPWTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
	29A8VL2	337	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSPAVAWYQQKPGKAPKLLIYWAST RHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLALYYCQQHYSTPWTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
	29A8VL3	338	DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCKASQDVSPAVAWYQQKPGKAPKLLIYWAST RHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDLALYYCQQHYSTPWTFGQGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
	53C1VL1	339	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVDWYQQKPGKAPKLLIYSASY RYTGVPDRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQHYSIPFTFGQGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
	53C1VL2	340	DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCKASQDVSTAVDWYQQKPGKAPKLLIYSASY RYTGVPDRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDLATYYCQQHYSIPFTFGQGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
	53C1VL3	341	DIQMTQSPSSMSTSVGDRVTITCKASQDVSTAVDWYQQKPGKAPKLLIYSASY RYTGVPDRFSGSGSGTDFTFTISSEQPEDLATYYCQQHYSIPFTFGQGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
人源化，具有CDR1突變	29A8VL1.M1	342	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSPAVAWYQQKPGKAPKLLIYWAST RHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPWTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
	29A8VL2.M1	343	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSPAVAWYQQKPGKAPKLLIYWAST RHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLALYYCQQHYSTPWTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
	29A8VL3.M1	344	DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCKASQDVSPAVAWYQQKPGKAPKLLIYWAST RHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDLALYYCQQHYSTPWTFGQGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
	53C1VL1.M1	345	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVDWYQQKPGKAPKLLIYSASY RYTGVPDRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQHYSIPFTFGQGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
	53C1VL2.M1	346	DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCKASQDVSTAVDWYQQKPGKAPKLLIYSASY RYTGVPDRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDLATYYCQQHYSIPFTFGQGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
	53C1VL3.M1	347	DIQMTQSPSSMSTSVGDRVTITCKASQDVSTAVDWYQQKPGKAPKLLIYSASY RYTGVPDRFSGSGSGTDFTFTISSEQPEDLATYYCQQHYSIPFTFGQGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC

表 26. 具有野生型恆定區序列之全長 IgG1 重鏈序列。

Ab	mAb	SEQ ID NO:	序列
嵌合	18B7F4G8	348	DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSGYTWHWIRQFPGNKLEWMGYIH YSGSTKYNPSLKSRFSITRDTSKNQFFLQLNSMTAEDTATYYCARNSLFASWG IGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	29A8H8C7	349	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDFAWDWIRQFPGNKLEWMGHIR FSGTTSYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTSEDTATYYCARSTLITKGF FDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	51F3D2G4	350	QVQLQQSGAELARPGASVRLSCKASGYTFTGYGISWVKQRTGQGLEWIGEIFP RTANTYFNEKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARDYDPYYAL DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	42G2D7D3	351	DVQLLESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQFPGNNLEWMGSIN YDGSNDYNPSLQDRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCARRLDYWGQG TTLIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1F3D4	352	QVQLQQSGNELARPGASVRLSCKASGYIFTGYGITWVRQRPGQGLEWIGEIFP RRVNTYYSEKFKGRATLTADISSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	21D1F4D4	353	QVQLQQPGAEVVRPGASVKLSCKASGYTFTNYWISWVKQRPGQGLEWIGNIYP SDSYTNYNQNFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCTTGIITVIAT RDDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	30A6B2D9	354	EGQLQQSGAGLVKPGASVNLSCTASGFNIKDTYIHWMKQRPEQGLEWIGRIAP TNGNTKYDPTFQGKATITADSSSNTAYLQVSSLTSEDTAVYYCSRGGIYYYGS HWYFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP

			VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	25G1F9F8	355	EGQLQQSGAELVKPGASVNLSCTASGFNIKDTYIHWVKQRPDQGLEWIGRIAP TNGNAKFHPTFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCTRGGIYYYGT HWYFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKPVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	27D3D3G2	356	QVLLQQSGPELVKPGASVRISCKASGYTFTSYYMHWVKQRPGQGLEWIGWIYP GNVNTKYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCASYGNYGGWY FDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	30A7B5D9	357	KVQLQQSGAELVKPGTSVKLSCKASGYTFTEYIIYWIKQRSGQGLEWIGWFYP GTGSIKYNEKFKDKATLTADKSSSTVFMELSRLTSEDSAVYFCARHEEGNLWF AYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	1H1G4D9	358	EGQLQQSGAELVKPGASVILSCTASGFNIKDTYIHWLNQRPEQGLEWIGRIEP ANGNTKYDPTFQGKATITADTSSNTAYLQLTSLTSEDTAVYYCSRGGIYYYGS HWYFDVWGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	25B6E5D8	359	QFQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYEFSSNWMNWVKQRPGQSLEWIGQIWP GDGDTNYNGKFRGKATLTSDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARGRASFYFD YWGQGTALTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
嵌合，具有CDR2突變	53C1VH.M1	360	QVQLQQSGNELARPGASVRLSCKASGYIFTGYGITWVRQRPGQGLEWIGEIFP RRVSTYYSEKFKGRATLTADISSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH.M2	361	QVQLQQSGNELARPGASVRLSCKASGYIFTGYGITWVRQRPGQGLEWIGEIFP RRVATYYSEKFKGRATLTADISSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS

			WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH.M3	362	QVQLQQSGNELARPGASVRLSCKASGYIFTGYGITWVRQRPGQGLEWIGEIFP RRVQTYYSEKFKGRATLTADISSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPSPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
人源化	29A8VH1	363	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDFAWDWIRQPPGKGLEWIGHIR FSGTTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSTLITKGF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	29A8VH2	364	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDFAWDWIRQFPGKGLEWMGHIR FSGTTSYNPSLKSRITISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSTLITKGF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	29A8VH3	365	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDFAWDWIRQFPGKGLEWMGHIR FSGTTSYNPSLKSRITISVDTSKNQFFLKLSSVTAADTATYYCARSTLITKGF FDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	29A8VH4	366	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDFAWDWIRQPPGKGLEWIGHIR FSGTTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSTLITKGF FDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	29A8VH5	367	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSDFAWDWIRQPPGKGLEWIGHIR FSGTTSYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSTLITKGF FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH1	368	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVNTYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS

			WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH2	369	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVNTYYSEKFKGRATLTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH3	370	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVNTYYSEKFKGRATLTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH4	371	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVNTYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH5	372	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVNTYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH6	373	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVNTYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
人源化，具有CDR2突變	53C1VH1.M3	374	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVQTYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH2.M3	375	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVQTYYSEKFKGRATLTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS

			WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH3.M3	376	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVQTYYSEKFKGRATLTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH4.M3	377	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVQTYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH5.M3	378	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVQTYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH6.M3	379	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVQTYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH1.M1	380	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVSTYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH2.M1	381	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVSTYYSEKFKGRATLTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH3.M1	382	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVSTYYSEKFKGRATLTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS

			WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH4.M1	383	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVSTYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH5.M1	384	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVSTYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH6.M1	385	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVSTYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH1.M2	386	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVATYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH2.M2	387	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVATYYSEKFKGRATLTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH3.M2	388	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWIGEIFP RRVATYYSEKFKGRATLTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYFCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH4.M2	389	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVATYYSEKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS

			WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH5.M2	390	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVATYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	53C1VH6.M2	391	EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYIFTGYGITWVRQAPGQGLEWMGEIFP RRVATYYSEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDYDPYFAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

表 27：恆定區序列

恆定區	ID	序列
具有無效應子Fc突變之IgG1之重鏈恆定區	392	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
IgG1之輕鏈恆定區	393	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
野生型IgG1之重鏈恆定區	394	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

表 28. 抗原序列

抗原蛋白	ID	序列
全長人類PD-L1	395	FTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDK NIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKL QDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPVTSE HELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVT STLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNER THLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQ SDTHLEET
人類PD-L1 ECD	396	FTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDK NIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKL QDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPVTSE HELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVT STLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNER
人類PD-1 ECD	400	LDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWY RMSPSNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVR ARRNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHP SPSPRPAGQFQ

表 29.接頭序列

接頭	ID	序列
G4SG3S	397	GGGGSGGGS
(G4S)3	398	GGGGSGGGGSGGGGS
突變體hIgG1鉸鏈	399	EPKSSDKTHTSPPSP

序列表

<110> 大陸商南京傳奇生物科技有限公司

<120> 針對 PD-L1 之抗體及其變異體

<130> 688096.0119

<140> TW 107147763
<141> 2018-12-28

<150> PCT/CN2017/119505
<151> 2017-12-28

<160> 400

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH

<400> 1

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

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

Tyr Thr Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Met Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asn Ser Leu Phe Ala Ser Trp Gly His Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ala
115

<210> 2
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH

<400> 2

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

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

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

Met Gly His Ile Arg Phe Ser Gly Thr Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Thr Leu Ile Thr Lys Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 3
<211> 119

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH

<400> 3

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

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

Gly Ile Ser Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 4
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH

<400> 4

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

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

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Asn Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Ser Ile Asn Tyr Asp Gly Ser Asn Asp Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

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

Ser

<210> 5
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH

<400> 5

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

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

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

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 6
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH

<400> 6

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 7
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH

<400> 7

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Gly Gly Ile Tyr Tyr Tyr Gly Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 8
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH

<400> 8

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

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

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

Gly Arg Ile Ala Pro Thr Asn Gly Asn Ala Lys Phe His Pro Thr Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Gly Ile Tyr Tyr Tyr Gly Thr His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 9
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH

<400> 9

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Tyr Gly Asn Tyr Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 10
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH

<400> 10

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

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

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

```
Gly Trp Phe Tyr Pro Gly Thr Gly Ser Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Phe
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg His Glu Glu Gly Asn Leu Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
        115
```

<210> 11
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH

<400> 11

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Gly Gly Ile Tyr Tyr Tyr Gly Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 12
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH

<400> 12

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

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

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

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

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

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

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

Ala Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 13
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR 突變之小鼠 VH

<400> 13

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

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

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

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 14
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR 突變之小鼠 VH

<400> 14

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 15
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR 突變之小鼠 VH

<400> 15

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

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

```
Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Gln Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 16
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH

<400> 16

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

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

Phe Ala Trp Asp Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

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

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

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

Ala Arg Ser Thr Leu Ile Thr Lys Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 17
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH

<400> 17

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

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

Phe Ala Trp Asp Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Met Gly His Ile Arg Phe Ser Gly Thr Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Ser Thr Leu Ile Thr Lys Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
```

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 18
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH

<400> 18

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

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

Phe Ala Trp Asp Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly His Ile Arg Phe Ser Gly Thr Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Thr Leu Ile Thr Lys Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 19
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化 VH

<400> 19

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

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

Phe Ala Trp Asp Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

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

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

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

Ala Arg Ser Thr Leu Ile Thr Lys Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Leu Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 20
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH

<400> 20

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
            20                  25                  30
```

```
Phe Ala Trp Asp Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

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

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

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

Ala Arg Ser Thr Leu Ile Thr Lys Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 21
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH

<400> 21

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

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

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

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60
```

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 22
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH

<400> 22

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

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

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

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 23
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH

<400> 23

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

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

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

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 24
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH

<400> 24

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

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

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

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 25
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH

<400> 25

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

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

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

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 26
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH

<400> 26

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

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

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

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 27
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變之人源化 VH

<400> 27

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

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

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

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Gln Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 28
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變之人源化 VH

<400> 28

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

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

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

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Gln Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 29
<211> 119

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變之人源化 VH

<400> 29

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

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

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

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Gln Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 30
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變之人源化 VH

<400> 30

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

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

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

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Gln Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 31
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變之人源化 VH

<400> 31

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

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

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

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Gln Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 32
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變之人源化 VH

<400> 32

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

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

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

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Gln Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

```
Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 33
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變之人源化 VH

<400> 33

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

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

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

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 34
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變之人源化 VH

<400> 34

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

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

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

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 35
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變之人源化 VH

<400> 35

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

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

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

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 36
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變之人源化 VH

<400> 36

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

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

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

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 37
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變之人源化 VH

<400> 37

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

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

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

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 38
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變之人源化 VH

<400> 38

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

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

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

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 39
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變之人源化 VH

<400> 39

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 40
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變之人源化 VH

<400> 40

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 41
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變之人源化 VH

<400> 41

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 42
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變之人源化 VH

<400> 42

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 43
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變之人源化 VH

<400> 43

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 44
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變之人源化 VH

<400> 44

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 45
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 小鼠 VL

<400> 45

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

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

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

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

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

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

Glu Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

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

<220>
<223> 小鼠 VL

<400> 46

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Gly Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Pro Ala
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

<210> 47
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL

<400> 47

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 48
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL

<400> 48

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

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

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

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

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

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

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

<210> 49
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL

<400> 49

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 50
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL

<400> 50

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

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

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

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

```
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Val Ser Ser Met Glu
65                  70                  75                  80

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

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

<210> 51
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL

<400> 51

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

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

Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Lys Leu Leu Ile Phe Lys Val Ser Asn Arg Phe Phe Gly Val Pro
    50                  55                  60

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

Asn Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
                85                  90                  95

Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 52
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL

<400> 52

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

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

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Phe Gln Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Phe Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 53
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL

<400> 53

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

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

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

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

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

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

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

<210> 54
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL

<400> 54

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

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Asp Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Gly Asn Pro Leu Thr
85 90 95

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

<210> 55
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL

<400> 55

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

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

Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Phe Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 56
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL

<400> 56

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

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

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

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

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

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

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

<210> 57
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR 突變之小鼠 VL

<400> 57

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Gly Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Pro Ala
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 58
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR 突變之小鼠 VL

<400> 58

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 59
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VL

<400> 59

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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Pro Ala
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 60
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VL

<400> 60

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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Pro Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr 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 Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 61
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VL

<400> 61

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

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

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

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

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

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

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

<210> 62
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VL

<400> 62

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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 63
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VL

<400> 63

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

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

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

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

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

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

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

<210> 64
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VL

<400> 64

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

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

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

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

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

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

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

<210> 65
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR1 突變之人源化 VL

<400> 65

```
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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Pro Ala
            20                  25                  30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
```

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

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

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

<210> 66
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR1 突變之人源化 VL

<400> 66

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

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

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr 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 Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 67
<211> 107

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR1 突變之人源化 VL

<400> 67

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

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

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

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

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

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

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

<210> 68
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR1 突變之人源化 VL

<400> 68

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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 69
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR1 突變之人源化 VL

<400> 69

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

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

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

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

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

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

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

<210> 70
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR1 突變之人源化 VL

<400> 70

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

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

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

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

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

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

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

<210> 71
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 小鼠 VH CDR1

<400> 71

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

<210> 72
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR1

<400> 72

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Phe Ala Trp Asp
1 5 10

<210> 73
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR1

<400> 73

Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 74
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR1

<400> 74

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn
1 5 10

<210> 75
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR1

<400> 75

Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr Gly Ile Thr
1 5 10

<210> 76
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR1

<400> 76

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Ile Ser
1 5 10

<210> 77
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR1

<400> 77

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
1 5 10

<210> 78
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR1

<400> 78

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
1 5 10

<210> 79
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR1

<400> 79

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 80
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR1

<400> 80

Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr Ile Ile Tyr
1 5 10

<210> 81
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR1

<400> 81

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
1 5 10

<210> 82
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR1

<400> 82

Gly Tyr Glu Phe Ser Ser Asn Trp Met Asn
1 5 10

<210> 83
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR2

<400> 83

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

<210> 84
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR2

<400> 84

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

<210> 85
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR2

<400> 85

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

Gly

<210> 86
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR2

<400> 86

Ser Ile Asn Tyr Asp Gly Ser Asn Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Gln Asp
1 5 10 15

<210> 87
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR2

<400> 87

Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 88
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR2

<400> 88

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

Asp

<210> 89
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR2

<400> 89

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

Gly

<210> 90
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR2

<400> 90

Arg Ile Ala Pro Thr Asn Gly Asn Ala Lys Phe His Pro Thr Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 91
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR2

<400> 91

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

Gly

<210> 92
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR2

<400> 92

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

Asp

<210> 93
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR2

<400> 93

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

Gly

<210> 94
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR2

<400> 94

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

Gly

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

<220>
<223> 具有 CDR 突變之小鼠 VH CDR2

<400> 95

Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 96
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR 突變之小鼠 VH CDR2

<400> 96

Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ala Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 97
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR 突變之小鼠 VH CDR2

<400> 97

Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Gln Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 98
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR3

<400> 98

Asn Ser Leu Phe Ala Ser
1 5

<210> 99
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR3

<400> 99

Ser Thr Leu Ile Thr Lys Gly Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 100
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR3

<400> 100

Asp Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 101
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 小鼠 VH CDR3

<400> 101

Arg Leu Asp Tyr
1

<210> 102
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR3

<400> 102

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

<210> 103
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR3

<400> 103

Gly Ile Ile Thr Val Ile Ala Thr Arg Asp Asp Tyr
1 5 10

<210> 104
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR3

<400> 104

Gly Gly Ile Tyr Tyr Tyr Gly Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 105
<211> 14

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR3

<400> 105

Gly Gly Ile Tyr Tyr Tyr Gly Thr His Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 106
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR3

<400> 106

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

<210> 107
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR3

<400> 107

His Glu Glu Gly Asn Leu Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 108
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR3

<400> 108

Gly Gly Ile Tyr Tyr Tyr Gly Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH CDR3

<400> 109

Gly Arg Ala Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 110
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR1

<400> 110

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

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

<220>
<223> 小鼠 VL CDR1

<400> 111

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

<210> 112
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR1

<400> 112

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

<210> 113
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR1

<400> 113

Ser Ala Ser Ser Phe Ile Asn Tyr Met Tyr
1 5 10

<210> 114
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR1

<400> 114

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

<210> 115
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR1

<400> 115

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Tyr
1 5 10

<210> 116
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR1

<400> 116

Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val Tyr Ser Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 117
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR1

<400> 117

Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 118
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR1

<400> 118

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

<210> 119
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR1

<400> 119

Ser Ala Ser Ser Asp Val Ser Tyr Met Tyr
1 5 10

<210> 120
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR1

<400> 120

Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val Tyr Ser Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 121
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR1

<400> 121

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

<210> 122
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR1 嵌合

<400> 122

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Pro Ala Val Ala
1 5 10

<210> 123
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR1 嵌合

<400> 123

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Asp
1 5 10

<210> 124
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR2

<400> 124

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 125
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR2

<400> 125

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR2

<400> 126

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5

<210> 127
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 小鼠 VL CDR2

<400> 127

Arg Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 128
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR2

<400> 128

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5

<210> 129
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR2

<400> 129

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 130
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR2

<400> 130

Lys Val Ser Asn Arg Phe Phe
1 5

<210> 131
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR2

<400> 131

Gln Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 132
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR2

<400> 132

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

<210> 133
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR2

<400> 133

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 134
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR2

<400> 134

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 135
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR2

<400> 135

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR3

<400> 136

Gln Gln Ser Asn Glu Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR3

<400> 137

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 138
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR3

<400> 138

Gln Gln His Tyr Ser Val Pro Phe Thr
1 5

<210> 139
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR3

<400> 139

Gln Gln Tyr His Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 140
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR3

<400> 140

Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Phe Thr
1 5

<210> 141
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR3

<400> 141

His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 142
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR3

<400> 142

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Phe Thr
1 5

<210> 143
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR3

<400> 143

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Phe Thr
1 5

<210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR3

<400> 144

Gln Gln Gly Asp Thr Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR3

<400> 145

Gln Gln Trp Thr Gly Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 146
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR3

<400> 146

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Phe Thr
1 5

<210> 147
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL CDR3

<400> 147

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro His Thr
1 5

<210> 148
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR1

<400> 148

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

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr
20 25

<210> 149
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 小鼠 VH FR1

<400> 149

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

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr
20 25

<210> 150
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR1

<400> 150

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

Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 151
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR1

<400> 151

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

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr
20 25

<210> 152
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR1

<400> 152

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

Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 153
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR1

<400> 153

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 154
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR1

<400> 154

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

Ser Val Asn Leu Ser Cys Thr Ala Ser
20 25

<210> 155
<211> 25

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR1

<400> 155

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

Ser Val Asn Leu Ser Cys Thr Ala Ser
20 25

<210> 156
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR1

<400> 156

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

Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 157
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR1

<400> 157

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 158
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR1

<400> 158

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

Ser Val Ile Leu Ser Cys Thr Ala Ser
20 25

<210> 159
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR1

<400> 159

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 160
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH FR1

<400> 160

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser
20 25

<210> 161
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH FR1

<400> 161

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 162
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH FR1

<400> 162

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 163
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR2

<400> 163

Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 164
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR2

<400> 164

Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 165
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR2

<400> 165

Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 166
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR2

<400> 166

Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Asn Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 167
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR2

<400> 167

Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 168
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR2

<400> 168

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 169
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR2

<400> 169

Trp Met Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 170
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR2

<400> 170

Trp Val Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 171
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 小鼠 VH FR2

<400> 171

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 172
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR2

<400> 172

Trp Ile Lys Gln Arg Ser Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 173
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR2

<400> 173

Trp Leu Asn Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 174
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR2

<400> 174

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Ser Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 175
<211> 14

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH FR2

<400> 175

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 176
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH FR2

<400> 176

Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 177
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH FR2

<400> 177

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 178
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH FR2

<400> 178

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 179
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR3

<400> 179

Arg Phe Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Gln
1 5 10 15

Leu Asn Ser Met Thr Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 180
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR3

<400> 180

Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Gln
1 5 10 15

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

<210> 181
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR3

<400> 181

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 182
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR3

<400> 182

Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys
1 5 10 15

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

<210> 183
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR3

<400> 183

Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Ile Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 184
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR3

<400> 184

Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
1 5 10 15

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

<210> 185
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR3

<400> 185

Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Ser Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

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

<210> 186
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR3

<400> 186

Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

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

<210> 187
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR3

<400> 187

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
1 5 10 15

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

<210> 188
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR3

<400> 188

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Phe Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 189
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR3

<400> 189

Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

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

<210> 190
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR3

<400> 190

Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
1 5 10 15

Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 191
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH FR3

<400> 191

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

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

<210> 192
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH FR3

<400> 192

Arg Ile Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

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

<210> 193
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化 VH FR3

<400> 193

Arg Ile Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys
1 5 10 15

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

<210> 194
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH FR3

<400> 194

Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

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

<210> 195
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH FR3

<400> 195

Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 196
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH FR3

<400> 196

Arg Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 197
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH FR3

<400> 197

Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 198
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VH FR3

<400> 198

Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 199
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR4

<400> 199

Trp Gly His Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
1 5 10

<210> 200
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR4

<400> 200

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 201
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR4

<400> 201

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 202
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR4

<400> 202

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Ile Val Ser Ser
1 5 10

<210> 203
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR4

<400> 203

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 204
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR4

<400> 204

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 205
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR4

<400> 205

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 206
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR4

<400> 206

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 207
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR4

<400> 207

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 208
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR4

<400> 208

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
1 5 10

<210> 209
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VH FR4

<400> 209

Trp Gly Ala Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

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

<220>
<223> 小鼠 VH FR4

<400> 210

Trp Gly Gln Gly Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

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

<220>
<223> 人源化 VH FR4

<400> 211

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

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

<220>
<223> 人源化 VH FR4

<400> 212

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

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

<220>
<223> 人源化 VH FR4

<400> 213

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 214
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR1

<400> 214

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys
20

<210> 215
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR1

<400> 215

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Gly Arg Val Ser Ile Thr Cys
20

<210> 216
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR1

<400> 216

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 217
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR1

<400> 217

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

Glu Lys Val Thr Ile Ser Cys
20

<210> 218
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR1

<400> 218

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys
20

<210> 219
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR1

<400> 219

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

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys
20

<210> 220
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR1

<400> 220

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 221
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR1

<400> 221

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 222
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR1

<400> 222

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

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys
20

<210> 223
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠VL FR1

<400> 223

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

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys
20

<210> 224
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠VL FR1

<400> 224

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 225
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠VL FR1

<400> 225

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys
20

<210> 226
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VL FR1

<400> 226

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> 227
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VL FR1

<400> 227

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 228
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VL FR1

<400> 228

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> 229
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VL FR1

<400> 229

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 230
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VL FR1

<400> 230

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 231
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 小鼠 VL FR2

<400> 231

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 232
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR2

<400> 232

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 233
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR2

<400> 233

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 234
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR2

<400> 234

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Leu
1 5 10 15

<210> 235
<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR2

<400> 235

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 236
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR2

<400> 236

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 237
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR2

<400> 237

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe
1 5 10 15

<210> 238
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR2

<400> 238

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe
1 5 10 15

<210> 239
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR2

<400> 239

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 240
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR2

<400> 240

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 241
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR2

<400> 241

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe
1 5 10 15

<210> 242
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR2

<400> 242

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 243
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VL FR2

<400> 243

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 244
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VL FR2

<400> 244

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 245
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR3

<400> 245

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 246
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR3

<400> 246

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 247
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR3

<400> 247

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Glu Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 248
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR3

<400> 248

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 249
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠VL FR3

<400> 249

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Gly Glu Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 250
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠VL FR3

<400> 250

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
1 5 10 15

Leu Thr Val Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 251
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠VL FR3

<400> 251

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Lys Ile Asn Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 252
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR3

<400> 252

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Phe Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 253
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR3

<400> 253

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 254
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR3

<400> 254

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 255
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR3

<400> 255

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 256
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR3

<400> 256

Gly Ile Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 257
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VL FR3

<400> 257

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> 258
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VL FR3

<400> 258

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 Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 259
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VL FR3

<400> 259

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 Val Gln Pro Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 260
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VL FR3

<400> 260

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 261
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VL FR3

<400> 261

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 262
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VL FR3

<400> 262

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Glu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 263
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 小鼠 VL FR4

<400> 263

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 264
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR4

<400> 264

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 265
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR4

<400> 265

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 266
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR4

<400> 266

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
1 5 10

<210> 267
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR4

<400> 267

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 268
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR4

<400> 268

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 269
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR4

<400> 269

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 270
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR4

<400> 270

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 271
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR4

<400> 271

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 272
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR4

<400> 272

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
1 5 10

<210> 273
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR4

<400> 273

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 274
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小鼠 VL FR4

<400> 274

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 275
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VL FR4

<400> 275

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 276
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VL FR4

<400> 276

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 277
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化 VL FR4

<400> 277

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 278
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 N297A 突變之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 278

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

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

Tyr Thr Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Met Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asn Ser Leu Phe Ala Ser Trp Gly His Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
    130                 135                 140

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

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

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

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

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

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

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

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

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

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

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

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

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

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

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

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400
```

```
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

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

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

<210> 279
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 N297A 突變之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 279

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

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

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

Met Gly His Ile Arg Phe Ser Gly Thr Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Ser Thr Leu Ile Thr Lys Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 280
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 N297A 突變之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 280

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

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

```
Gly Ile Ser Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

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

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 281
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 N297A 突變之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 281

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

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

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Asn Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Ser Ile Asn Tyr Asp Gly Ser Asn Asp Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

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

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

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140

```
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145                 150                 155                 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

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

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
        195                 200                 205

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

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225                 230                 235                 240

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

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
            260                 265                 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
    290                 295                 300

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

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
                325                 330                 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
            340                 345                 350
```

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 282
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 N297A 突變之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 282

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

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

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

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys
```

<210> 283
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 N297A 突變之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 283

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Arg Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys
450

<210> 284
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 N297A 突變之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 284

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Gly Gly Ile Tyr Tyr Tyr Gly Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
```

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 285
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 N297A 突變之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 285

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

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

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

Gly Arg Ile Ala Pro Thr Asn Gly Asn Ala Lys Phe His Pro Thr Phe
    50                  55                  60

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

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

Thr Arg Gly Gly Ile Tyr Tyr Tyr Gly Thr His Trp Tyr Phe Asp Val
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

```
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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


Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 286
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 N297A 突變之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 286

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


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


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


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


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


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


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

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

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

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

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

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

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

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 287
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 N297A 突變之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 287

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

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

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

```
Gly Trp Phe Tyr Pro Gly Thr Gly Ser Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Phe
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg His Glu Glu Gly Asn Leu Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys
```

<210> 288
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 N297A 突變之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 288

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Gly Gly Ile Tyr Tyr Tyr Gly Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 289
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 N297A 突變之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 289

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 290
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR 突變且具有 N297A 突變之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 290

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Asn Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1               5                   10                  15
```

```
Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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


Lys
```

<210> 291
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR 突變且具有 N297A 突變之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 291

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Asn Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1               5                   10                  15


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


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


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


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


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


Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110


Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys
```

<210> 292
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR 突變且具有 N297A 突變之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 292

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Asn Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

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

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
```

```
Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Gln Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys
```

<210> 293
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 293

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

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

Phe Ala Trp Asp Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Ser Thr Leu Ile Thr Lys Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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
```

```
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 294
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 294

```
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
            20                  25                  30

Phe Ala Trp Asp Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Met Gly His Ile Arg Phe Ser Gly Thr Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80
```

```
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Thr Leu Ile Thr Lys Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
```

```
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 295
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 295

```
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
            20                  25                  30

Phe Ala Trp Asp Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Met Gly His Ile Arg Phe Ser Gly Thr Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Thr Leu Ile Thr Lys Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
```

```
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
```

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 296
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 296

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Phe Ala Trp Asp Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly His Ile Arg Phe Ser Gly Thr Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Leu Ile Thr Lys Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

```
Gly Thr Leu Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 297
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 297

```
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15
```

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
            20                  25                  30

Phe Ala Trp Asp Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly His Ile Arg Phe Ser Gly Thr Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Thr Leu Ile Thr Lys Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
```

```
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
```

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 298
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 298

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

```
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350
```

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 299
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 299

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

```
Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
```

```
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 300
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 300

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

```
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
```

```
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 301
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 301

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
```

```
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
```

```
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 302
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 302

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
```

```
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415
```

```
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 303
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 303

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
```

```
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
```

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 304
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變且具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 304

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

```
Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Gln Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
```

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 305
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變且具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 305

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Gln Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

```
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350
```

```
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 306
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變且具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 306

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Gln Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60
```

```
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
```

```
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 307
<211> 449

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變且具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 307

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Gln Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
```

```
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
```

```
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 308
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變且具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 308

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Gln Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

```
Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
```

```
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 309
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變且具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 309

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Gln Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
```

```
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415
```

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 310
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變且具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 310

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

```
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
```

```
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 311
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變且具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 311

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30
```

```
Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
```

```
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
```

Lys

<210> 312
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變且具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 312

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

```
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365
```

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 313
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變且具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 313

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

```
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 314
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變且具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 314

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

```
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400
```

```
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 315
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變且具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 315

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

```
Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
```

```
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 316
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變且具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 316

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15
```

```
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ala Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
```

```
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
```

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 317
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變且具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 317

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ala Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

```
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
```

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 318
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變且具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 318

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

```
Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ala Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
```

```
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 319
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變且具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 319

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ala Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
```

```
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365
```

```
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 320
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變且具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 320

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ala Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
```

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

```
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 321
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR2 突變且具有 N297A 突變之人源化 IgG1 重鏈

<400> 321

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ala Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
```

```
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400
```

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 322
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合κ輕鏈

<400> 322

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30

Gly Asp Ser Phe Met His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Glu Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

```
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
        115                 120                 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                 150                 155                 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
            180                 185                 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
        195                 200                 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 323
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合κ輕鏈

<400> 323

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Gly Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Pro Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
```

```
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Thr
65                  70                  75                  80

Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 324
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合κ輕鏈

<400> 324

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
            20                  25                  30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Glu Gln Ala
65                  70                  75                  80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Val Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205
```

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 325
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合κ輕鏈

<400> 325

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Ser Phe Ile Asn Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Leu
35 40 45

Arg Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Tyr Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 326
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合κ輕鏈

<400> 326

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Phe Thr Ile Ser Gly Glu Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 327
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合κ輕鏈

<400> 327

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

```
Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
        35                  40                  45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Val Ser Ser Met Glu
65                  70                  75                  80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
                85                  90                  95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
            100                 105                 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
        115                 120                 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
    130                 135                 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
            180                 185                 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
        195                 200                 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 328
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合κ輕鏈

<400> 328

Ser Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Phe Lys Val Ser Asn Arg Phe Phe Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Asn Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 329
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合κ輕鏈

<400> 329

Asp Val Leu Met Asn Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Phe Gln Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Phe Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

```
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 330
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合κ輕鏈

<400> 330

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65                  70                  75                  80
```

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 331
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合κ輕鏈

<400> 331

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

```
Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Asp Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
        35                  40                  45

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Gly Asn Pro Leu Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205

Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 332
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合κ輕鏈

<400> 332

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Phe Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 333
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合κ輕鏈

<400> 333

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asp Tyr
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Val
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Glu Asp Pro His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

```
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
        115                 120                 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                 150                 155                 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
            180                 185                 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
        195                 200                 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 334
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR 突變之嵌合 κ 輕鏈

<400> 334

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Gly Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Pro Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60
```

```
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Thr
65                  70                  75                  80

Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 335
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR 突變之嵌合 κ 輕鏈

<400> 335

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
            20                  25                  30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Phe Thr Ile Ser Gly Glu Gln Ala
65                  70                  75                  80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205
```

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 336
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化κ輕鏈

<400> 336

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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Pro Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 337
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化κ輕鏈

<400> 337

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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Pro Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr 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 Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 338
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化κ輕鏈

<400> 338

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Pro Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

```
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 339
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化κ輕鏈

<400> 339

```
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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
            20                  25                  30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190
```

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 340
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化κ輕鏈

<400> 340

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 341
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化κ輕鏈

<400> 341

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Glu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 342
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR1 突變之人源化 κ 輕鏈

<400> 342

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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Pro Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 343
<211> 214

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR1 突變之人源化 κ 輕鏈

<400> 343

```
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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Pro Ala
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr 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 Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175
```

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 344
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR1 突變之人源化 κ 輕鏈

<400> 344

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Pro Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

```
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 345
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR1 突變之人源化 κ 輕鏈

<400> 345

```
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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
            20                  25                  30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
```

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 346
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR1 突變之人源化 κ 輕鏈

<400> 346

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
            20                  25                  30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 347
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR1 突變之人源化 κ 輕鏈

<400> 347

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Glu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 348
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 348

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Thr Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Phe Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Met Thr Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Ser Leu Phe Ala Ser Trp Gly His Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

```
Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
        115                 120                 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
    130                 135                 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145                 150                 155                 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
                165                 170                 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
            180                 185                 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
        195                 200                 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320
```

```
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 349
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 349

```
Asp Val Gln Leu Gln Gly Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
            20                  25                  30
```

```
Phe Ala Trp Asp Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Met Gly His Ile Arg Phe Ser Gly Thr Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Thr Leu Ile Thr Lys Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
```

```
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
               245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
               325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
               405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

Gly Lys
450

<210> 350
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 350

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Thr Ala Asn Thr Tyr Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

```
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365
```

```
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 351
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 351

```
Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
            20                  25                  30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Asn Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Met Gly Ser Ile Asn Tyr Asp Gly Ser Asn Asp Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60
```

```
Gln Asp Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Ile Val Ser
            100                 105                 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
        115                 120                 125

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
    130                 135                 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145                 150                 155                 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
            180                 185                 190

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
        195                 200                 205

Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225                 230                 235                 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
                245                 250                 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
            260                 265                 270
```

```
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
    290                 295                 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305                 310                 315                 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
                325                 330                 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
            340                 345                 350

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
        355                 360                 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
    370                 375                 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385                 390                 395                 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
                405                 410                 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
            420                 425                 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 352
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 352

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Asn Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Ile Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
```

```
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415
```

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 353
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 353

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Thr Gly Ile Ile Thr Val Ile Ala Thr Arg Asp Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

```
Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320
```

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 354
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 354

Glu Gly Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Gly Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Asn Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

```
Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Arg Ile Ala Pro Thr Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Thr Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Ser Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Val Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ser Arg Gly Gly Ile Tyr Tyr Tyr Gly Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
```

```
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
               245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
           260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
       275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
   290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
               325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
           340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
       355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
   370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
               405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
           420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
       435                 440                 445
```

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 355
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 355

Glu Gly Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Asn Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Ala Pro Thr Asn Gly Asn Ala Lys Phe His Pro Thr Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Gly Ile Tyr Tyr Tyr Gly Thr His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

```
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
```

```
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 356
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 356

```
Gln Val Leu Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60
```

```
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Ser Tyr Gly Asn Tyr Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
            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 Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
```

```
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 357
<211> 449

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 357

```
Lys Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
            20                  25                  30

Ile Ile Tyr Trp Ile Lys Gln Arg Ser Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Trp Phe Tyr Pro Gly Thr Gly Ser Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Phe
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg His Glu Glu Gly Asn Leu Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
```

```
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
```

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 358
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 358

Glu Gly Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Ile Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Leu Asn Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Glu Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Thr Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Gly Gly Ile Tyr Tyr Tyr Gly Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

```
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 359
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 359

```
Gln Phe Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Ser Ser Asn
            20                  25                  30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
    50                  55                  60

Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly Arg Ala Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Ala Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205
```

```
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
            260                 265                 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
    290                 295                 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305                 310                 315                 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
                325                 330                 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
            340                 345                 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
        355                 360                 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
    370                 375                 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385                 390                 395                 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
                405                 410                 415
```

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 360
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR 突變及 WT 恆定區之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 360

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Asn Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Ile Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

```
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350
```

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 361
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR 突變及 WT 恆定區之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 361

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Asn Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

```
Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ala Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Ile Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
```

```
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 362
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR 突變及 WT 恆定區之嵌合 IgG1 重鏈

<400> 362

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Asn Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Gln Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Ile Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

```
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
```

```
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 363
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 363

```
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
            20                  25                  30

Phe Ala Trp Asp Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly His Ile Arg Phe Ser Gly Thr Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80
```

```
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Thr Leu Ile Thr Lys Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
```

```
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 364
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 364

```
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
            20                  25                  30

Phe Ala Trp Asp Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Met Gly His Ile Arg Phe Ser Gly Thr Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Thr Leu Ile Thr Lys Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
```

```
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
```

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 365
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 365

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Phe Ala Trp Asp Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly His Ile Arg Phe Ser Gly Thr Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Leu Ile Thr Lys Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

```
Gly Thr Leu Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
```

```
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 366
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 366

```
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
            20                  25                  30
```

```
Phe Ala Trp Asp Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly His Ile Arg Phe Ser Gly Thr Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Thr Leu Ile Thr Lys Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
```

```
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

Gly Lys
450

<210> 367
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 367

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Phe Ala Trp Asp Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly His Ile Arg Phe Ser Gly Thr Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Leu Ile Thr Lys Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

```
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
```

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 368
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 368

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

```
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
```

```
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 369
<211> 449

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 369

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
```

```
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
```

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 370
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 370

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

```
Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
```

```
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 371
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 371

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
```

```
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415
```

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 372
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 372

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 373
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 373

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

```
Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Asn Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
```

```
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
```

Lys

<210> 374
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變及 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 374

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Gln Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

```
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365
```

```
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 375
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變及 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 375

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Gln Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60
```

```
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
```

```
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 376
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變及 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 376

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Gln Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

```
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400
```

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 377
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變及 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 377

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Gln Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
```

```
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 378
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變及 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 378

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15
```

```
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Gln Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
```

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 379
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變及 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 379

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Gln Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

```
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
```

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 380
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變及 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 380

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

```
Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
```

```
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 381
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變及 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 381

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
```

```
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365
```

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 382
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變及 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 382

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

```
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 383
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 具有 CDR2 突變及 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 383

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
```

```
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400
```

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 384
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變及 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 384

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

```
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
```

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 385
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變及 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 385

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

```
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
```

```
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
```

```
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 386
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變及 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 386

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ala Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
```

```
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350
```

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 387
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變及 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 387

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

```
Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ala Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
```

```
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 388
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變及 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 388

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ala Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

```
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
```

```
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 389
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變及 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 389

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ala Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
```

```
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
```

```
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 390
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變及 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 390

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ala Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
```

```
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415
```

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 391
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 CDR2 突變及 WT 恆定區之人源化 IgG1 重鏈

<400> 391

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Arg Arg Val Ala Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Pro Tyr Phe Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

```
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
```

```
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 392
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有 N297A 突變之 IgG1 之重鏈恆定區

<400> 392

```
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 Ala 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> 393
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1之輕鏈恆定區

<400> 393

```
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> 394
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> WT IgG1之重鏈恆定區

<400> 394

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

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

```
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 395
<211> 272
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD-L1

<400> 395

Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
20 25 30

Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
35 40 45

Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg
50 55 60

Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys
85 90 95

Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
100 105 110

Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
115 120 125

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
130 135 140

Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
145 150 155 160

Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
165 170 175

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
180 185 190

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
195 200 205

Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His Leu Val
210 215 220

Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr Phe Ile
225 230 235 240

Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys Gly Ile
245 250 255

Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu Glu Thr
260 265 270

<210> 396
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD-L1 ECD

<400> 396

Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
20 25 30

Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
35 40 45

Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg
50 55 60

```
Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
65                  70                  75                  80

Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys
                85                  90                  95

Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
            100                 105                 110

Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
        115                 120                 125

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
    130                 135                 140

Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
145                 150                 155                 160

Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
            180                 185                 190

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
        195                 200                 205

Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg
    210                 215                 220
```

<210> 397
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽接頭

<400> 397

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 398
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽接頭

<400> 398

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 399
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽接頭

<400> 399

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
1 5 10 15

<210> 400
<211> 143
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類PD-1 ECD

<400> 400

Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala
1 5 10 15

Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe
20 25 30

Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro
35 40 45

```
Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln
    50                  55                  60

Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg
65                  70                  75                  80

Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr
                85                  90                  95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu
            100                 105                 110

Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro
        115                 120                 125

Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln
    130                 135                 140
```

申請案號：
201930350

申請日：
IPC 分類：

【發明摘要】

【中文發明名稱】針對 PD-L1 之抗體及其變異體

【英文發明名稱】ANTIBODIES AND VARIANTS THEREOF AGAINST PD-L1

【中文】

本申請案提供一種特異性識別 PD-L1 之抗體諸如單株抗體(mAb)或其抗原結合片段。亦提供醫藥組成物、或製備及使用該抗體或其抗原結合片段之方法。

【英文】

The present application provides an antibody, such as a monoclonal antibody (mAb), or an antigen binding fragment thereof, that specifically recognizes PD-L1. Also provided are pharmaceutical compositions, or methods of making and using the antibody or antigen binding fragment thereof.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【申請專利範圍】

【第 1 項】一種分離的抗體或其抗原結合片段，其包含：

(a) 重鏈可變域(VH)，其包含，

i. 重鏈 CDR1，其包含選自由 SEQ ID NO: 71-82 組成之群的胺基酸序列；

ii. 重鏈 CDR2，其包含分別選自由 SEQ ID NO: 83-94 組成之群的胺基酸序列，其中 SEQ ID NO: 87 視情況經 SEQ ID NO: 95-97 中之任一者置換；及

iii. 重鏈 CDR3，其包含分別選自由 SEQ ID NO: 98-109 組成之群的胺基酸序列；及

(b) 輕鏈可變域(VL)，其分別包含，

i. 輕鏈 CDR1，其包含選自由 SEQ ID NO: 110-121 組成之群的胺基酸序列，其中 SEQ ID NO: 111 視情況經 SEQ ID NO: 122 置換，且 SEQ ID NO: 114 視情況經 SEQ ID NO: 123 置換；

ii. 輕鏈 CDR2，其包含分別選自由 SEQ ID NO: 124-135 組成之群的胺基酸序列；及

iii. 輕鏈 CDR3，其包含分別選自由 SEQ ID NO: 136-147 組成之群的胺基酸序列，

其中該抗體或抗原結合片段能夠與 PD-L1、較佳人類 PD-L1 特異性結合。

【第 2 項】如申請專利範圍第 1 項之分離的抗體或其抗原結合片段，其中：

(1) 該 VH 包含分別具有 SEQ ID NO: 75、87 及 102 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，且該 VL 包含分別具有 SEQ ID NO: 114、128 及 140 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3，其中 SEQ ID NO: 87 視情況經 SEQ ID NO: 95-97 中之任一者置換，且 SEQ ID NO: 114 視情況經 SEQ ID NO: 123 置換；或

(2) 該 VH 包含分別具有 SEQ ID NO: 72、84 及 99 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，且該 VL 包含分別具有 SEQ ID NO: 111、125 及 137 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，其中 SEQ ID NO: 111 視情況經 SEQ ID NO: 122 置換。

【第 3 項】如申請專利範圍第 4 項之分離的抗體或其抗原結合片段，其中：該 VH 包含分別具有 SEQ ID NO: 75、97 及 102 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，且該 VL 包含分別具有 SEQ ID NO: 123、128 及 140 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。

【第 4 項】如申請專利範圍第 4 項之分離的抗體或其抗原結合片段，其中該 VH 包含分別具有 SEQ ID NO: 72、84 及 99 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列，且該 VL 包含分別具有 SEQ ID NO: 122、125 及 137 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列。

【第 5 項】如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之分離的抗體或其抗原結合片段，其中該 VH 包含與選自由 SEQ ID NO: 1-44 組成之群的序列至少 90%一致的胺基酸序列，且該 VL 包含與分別選自由 SEQ ID NO: 45-70 組成之群的序列至少 90%一致的胺基酸序列。

【第 6 項】如申請專利範圍第 5 項之分離的抗體或其抗原結合片段，其中該 VH 包含 SEQ ID NO: 1-44 中之任一者之胺基酸序列，或其在該 VH 中包含至多約 3 個胺基酸取代之變異體；且該 VL 包含 SEQ ID NO: 45-70 中之任一者之胺基酸序列，或其在該 VL 中包含至多約 3 個胺基酸取代之變異體。

【第 7 項】如申請專利範圍第 5 項或第 6 項之分離的抗體或其抗原結合片段，其中：

(1) 該 VH 包含選自由 SEQ ID NO: 5、13、14、15 及 21-44 組成之群的胺基酸序列，且該 VL 包含選自由 SEQ ID NO: 49、58、62-64 及 68-70 組成之群的胺基酸序列；或

(2) 該 VH 包含選自由 SEQ ID NO: 2 及 16-20 組成之群的胺基酸序列，且該 VL 包含選自由 SEQ ID NO: 46、57、59-61 及 65-67 組成之群的胺基酸序列。

【第 8 項】如申請專利範圍第 7 項之分離的抗體或其抗原結合片段，其中該 VH 包含 SEQ ID NO: 21、25、27 或 31 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列。

【第 9 項】如申請專利範圍第 7 項之分離的抗體或其抗原結合片段，其中該 VH 包含 SEQ ID NO: 16 或 19 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列。

【第 10 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項之分離的抗體或其抗原結合片段，其中該 VH 融合至免疫球蛋白之重鏈恆定區。

【第 11 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項之分離的抗體或其抗原結合片段，其中該 VL 融合至免疫球蛋白之輕鏈恆定區(CL)。

【第 12 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項之分離的抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段與該 PD-L1 之間的結合之 K_D 為 10^{-7} M 至約 10^{-12} M，較佳約 10^{-8} M 至約 10^{-12} M，更佳約 10^{-9} M 至約 10^{-12} M。

【第 13 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之分離的抗體或其抗原結合片段，其為齧齒動物的、嵌合的、人類的、部分人源化的或完全人源化的。

【第 14 項】 如申請專利範圍第 13 項之分離的抗體，其進一步包含人類 IgG1 之恆定域。

【第 15 項】　如申請專利範圍第 14 項之分離的抗體，其包含 SEQ ID NO: 278-321 及 348-391 中任一者之重鏈胺基酸序列以及 SEQ ID NO: 322-347 中任一者之輕鏈胺基酸序列。

【第 16 項】　如申請專利範圍第 1 項至第 15 項中任一項之分離的抗體或其抗原結合片段，其進一步包含第二抗體部分，其中該第二抗體部分能夠與第二抗原特異性結合。

【第 17 項】　如申請專利範圍第 16 項之分離的抗體或其抗原結合片段，其中該第二抗體部分為 Fab、Fab'、$(Fab')_2$、Fv、單鏈 Fv (scFv)、scFv-scFv、微抗體、雙抗體(diabody)、sdAb 或抗體模擬物。

【第 18 項】　如申請專利範圍第 16 項之分離的抗體或其抗原結合片段，其中該第二抗體部分為 sdAb。

【第 19 項】　如申請專利範圍第 16 項至第 18 項中任一項之分離的抗體或其抗原結合片段，其中該第二抗體部分能夠與 CTLA-4 特異性結合，較佳地，該第二抗體部分為能夠與 CTLA-4 特異性結合的 sdAb。

【第 20 項】　如申請專利範圍第 16 項至第 18 項中任一項之分離的抗體或其抗原結合片段，其中該第二抗體部分能夠與 TIGIT 特異性結合，較佳地，該第二抗體部分為能夠與 TIGIT 特異性結合的 sdAb。

【第 21 項】　如申請專利範圍第 16 項至第 18 項中任一項之分離的抗體或其抗原結合片段，其中該第二抗體部分能夠與 TIM-3 特異性結合，較佳地，該第二抗體部分為能夠與 TIM-3 特異性結合的 sdAb。

【第 22 項】　如申請專利範圍第 16 項至第 18 項中任一項之分離的抗體或其抗原結合片段，其中該第二抗體部分能夠與 LAG-3 特異性結合，較佳地，該第二抗體部分為能夠與 LAG-3 特異性結合的 sdAb。

【第 23 項】　如申請專利範圍第 19 項至第 22 項中任一項之分離的抗體或其抗原結合片段，其中能夠特異性識別 PD-L1 的全長 IgG 之重鏈或輕鏈之胺基末端視情況經由肽接頭融合至能夠與 CTLA-4、TIGIT、TIM-3 或 LAG-3 特異性結合的該 sdAb 之羧基末端。

【第 24 項】　如申請專利範圍第 19 項至第 22 項中任一項之分離的抗體或其抗原結合片段，其中能夠特異性識別 PD-L1 的全長 IgG 之重鏈或輕鏈之羧基末端視情況經由肽接頭融合至能夠與 CTLA-4、TIGIT、TIM-3 或 LAG-3 特異性結合的該 sdAb 之胺基末端。

【第 25 項】　如申請專利範圍第 23 項或第 24 項之分離的抗體或其抗原結合片段，其中能夠特異性識別 PD-L1 的該全長 IgG 經由具有 SEQ ID NO: 397-399 之一之胺基酸序列的肽接頭融合至能夠與 CTLA-4、TIGIT、TIM-3 或 LAG-3 特異性結合的該 sdAb。

【第 26 項】　一種第二分離的抗體或其抗原結合片段，其能夠與如申請專利範圍第 1 項至第 25 項中任一項之分離的抗體或其抗原結合片段競爭地與 PD-L1 特異性結合。

【第 27 項】　一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 25 項中任一項之分離的抗體或其抗原結合片段或如申請專利範圍第 26 項之第二分離的抗體或其抗原結合片段、及醫藥學上可接受之載劑。

【第 28 項】　如申請專利範圍第 1 項至第 25 項中任一項之分離的抗體或其抗原結合片段、如申請專利範圍第 26 項之第二分離的抗體或其抗原結合片段或如申請專利範圍第 27 項之醫藥組成物，其用於治療有需要之受試者之 PD-L1 相關疾病。

【第 29 項】　如申請專利範圍第 28 項之供使用之分離的抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，其中該 PD-L1 相關疾病為癌症。

【第 30 項】　如申請專利範圍第 29 項之供使用之分離的抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，其中該癌症為實體腫瘤。

【第 31 項】　如申請專利範圍第 29 項之供使用之分離的抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，其中該癌症為結腸癌。

【第 32 項】　如申請專利範圍第 28 項至第 31 項中任一項之供使用之分離的抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，其與另外的癌症療法組合。

【第 33 項】　如申請專利範圍第 32 項之供使用之分離的抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，其中該另外的癌症療法為手術、放射、化學療法、免疫療法、激素療法或其組合。

【第 34 項】　如申請專利範圍第 28 項之供使用之分離的抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，其中該 PD-L1 相關疾病為病原性感染。

【第 35 項】　如申請專利範圍第 28 項至第 34 項中任一項之供使用之分離的抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，其中該分離的抗體或抗原結合片段或醫藥組成物係用於全身或局部投與。

【第 36 項】　如申請專利範圍第 28 項至第 34 項中任一項之供使用之分離的抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，其中該分離的抗體或抗原結合片段或醫藥組成物係用於靜脈內投與。

【第 37 項】　如申請專利範圍第 28 項至第 34 項中任一項之供使用之分離的抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，其中該分離的抗體或抗原結合片段或醫藥組成物係用於腫瘤內投與。

【第 38 項】　如申請專利範圍第 28 項至第 37 項中任一項之供使用之分離的抗體或其抗原結合片段或醫藥組成物，其中該受試者為人類。