



(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 201036636 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：099106694

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 09 日

(51)Int. Cl.：

A61K39/395 (2006.01)

C12P21/08 (2006.01)

C07K16/18 (2006.01)

(30)優先權：2009/03/11

英國

0904214.4

(71)申請人：優稀美製藥股份有限公司 (比利時) UCB PHARMA S.A. (BE)

比利時

(72)發明人：勾撒德 尼爾 GOZZARD, NEIL (GB)；勞森 阿拉斯塔大衛葛瑞夫斯 LAWSON, ALASTAIR DAVID GRIFFITHS (GB)；萊特伍德 丹尼爾約翰 LIGHTWOOD, DANIEL JOHN (GB)；帕法拉曼 羅傑湯瑪斯 PALFRAMAN, ROGER THOMAS (GB)；史密斯 布萊恩約翰 SMITH, BRYAN JOHN (GB)；泰森 克立路易斯 TYSON, KERRY LOUISE (GB)

(74)代理人：何金塗；王彥評

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：12 共 103 頁

(54)名稱

對人類 I L - 1 3 具結合專一性的抗體分子

ANTIBODY MOLECULES HAVING BINDING SPECIFICITY FOR HUMAN IL-13

(57)摘要

本發明是關於具有人類 IL-13 之抗原決定位專一性之抗體分子，該抗體分子的治療用途以及製造該抗體分子之方法。



(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 201036636 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：099106694

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 09 日

(51)Int. Cl.：

A61K39/395 (2006.01)

C12P21/08 (2006.01)

C07K16/18 (2006.01)

(30)優先權：2009/03/11

英國

0904214.4

(71)申請人：優稀美製藥股份有限公司 (比利時) UCB PHARMA S.A. (BE)

比利時

(72)發明人：勾撒德 尼爾 GOZZARD, NEIL (GB)；勞森 阿拉斯塔大衛葛瑞夫斯 LAWSON, ALASTAIR DAVID GRIFFITHS (GB)；萊特伍德 丹尼爾約翰 LIGHTWOOD, DANIEL JOHN (GB)；帕法拉曼 羅傑湯瑪斯 PALFRAMAN, ROGER THOMAS (GB)；史密斯 布萊恩約翰 SMITH, BRYAN JOHN (GB)；泰森 克立路易斯 TYSON, KERRY LOUISE (GB)

(74)代理人：何金塗；王彥評

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：12 共 103 頁

(54)名稱

對人類 I L - 1 3 具結合專一性的抗體分子

ANTIBODY MOLECULES HAVING BINDING SPECIFICITY FOR HUMAN IL-13

(57)摘要

本發明是關於具有人類 IL-13 之抗原決定位專一性之抗體分子，該抗體分子的治療用途以及製造該抗體分子之方法。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是關於 IL-13 抗體及其片段(例如其結合片段)，含有其之組成物，以及特別是它們各種疾病包括氣喘、過敏、COPD、纖維化及/或癌症的預防及/或治療之用途。

【先前技術】

IL-13 是一短鏈細胞激素，與 IL-4 共有 25%序列相同性。其含有約 132 個胺基酸，形成包括殘基 10-21(螺旋 A)、43-52(螺旋 B)、61-69(螺旋 C)及 92-110(螺旋 D)四個螺旋之二級結構以及包括殘基 33-36 及 87-90 之兩 β -股。IL-13 的溶解構造已被闡明，呈現預測之上-上-下-下四個-螺旋-卷構形，此也於 IL-4 觀察到(Eisenmesser 2001)。

人類 IL-13 是一 17-kDa 醣蛋白，選殖自經活化 T 細胞(Zurawski and de Vries 1994 Immunol Today 15 19-26)，且由 Th2 譜系的經活化 T 細胞製造，儘管 Th0 及 Th1 CD4+T 細胞、CD8+T 細胞及數種非-T 細胞族群如肥胖細胞也製造 IL-13 (Zurawski and de Vries 1994 Immunol today 13 19-26)。

IL-13 的功能包括：

- 人類 B 細胞中同型免疫球蛋白轉換為 IgE(Punnonen, Aversa et al. 1993 Proc Natl Acad Sci USA 90 3730-4)以及
- 在人類及小鼠抑制發炎性細胞激素的製造(de Waal Malefyt, Figdor et al. 1993 J Immunol 151 6370- 81; Doherty, Kastelein et al. 1993 J Immunol 151 7151-60)。

IL-13 結合其細胞表面受體 IL-13 α 1 及 IL-13 α 2。IL-13 α 1

以低親和力 ($KD \sim 10nM$) 與 IL-13 交互作用，隨後補充 IL-4Ra 以形成高親和力 ($KD \sim 0.4 nM$) 傳訊息異質二聚性受體複合物 (Aman, Tayebi et al. 1996 J Biol Chem 271 29265-70; Hilton, Zhang et al. 1996 Proc Natl Acad Sci U S A 93 497-501)。

IL-4R/IL-13 α 1 複合物表現在很多類型的細胞上，例如 B 細胞、單核球/巨噬細胞、樹狀細胞、嗜酸性白血球、嗜鹼性白血球、纖維母細胞、內皮細胞、氣道上皮細胞及氣道平滑肌細胞 (Graber, Gretener et al. 1998 Eur J Immunol 28 4286-98; Murata, Husain et al. 1998 Int Immunol 10 1103-10; Akaiwa, Yu et al. 2001 Cytokine 13 75-84)。

IL-13 α 1/IL-4R 受體複合物的連接導致各種訊息傳導路徑的活化，包括訊息傳導及活化子的轉錄 (STAT6) 及胰島素受體受質-2 (IRS-2) 路徑 (Wang, Michieli et al. 1995 Blood 86 4218-27; Takeda, Kamanaka et al. 1996 J Immunol 157 3220-2)。

IL-13 α 2 鏈單獨對 IL-13 具有高親和力 ($KD \sim 0.25-0.4 nM$)，且作用為負向調節 IL-13 結合之誘餌受體 (Donaldson, Whitters et al. 1998 J Immunol 161 2317-24)，以及傳訊息受體，透過巨噬細胞及其他可能的細胞類型中 AP-1 路徑誘發 TGF- β 合成及纖維化 (Fichtner-Feigl, Strober et al. 2006 Nat Med 12 99-106)。

在氣喘之臨床前動物模式中進行的數個研究指出 IL-13 在氣喘扮演重要角色。這些數據包括 IL-13 踢除小鼠對氣喘

的抗性以及於各種小鼠模式中以 IL-13 拮抗劑(可溶 IL-13 受體、抗 IL-13 單株抗體等等)抑制氣喘表現型(Seia 1999 Harefuah 137 317-9; Wills-Karp and Chiaramonte 2003 Curr Opin Pulm Med 9 21-7; Wills-Karp 2004 Immunol Rev 202 175-90)。多個研究已證明藥理性投與重組 IL-13 至小鼠及天竺鼠的肺會誘發氣道黏液過度分泌、嗜酸性球增多症及 AHR(Grunig, Warnock et al. 1998 Science 282 2261-3; Wills-Karp, Luyimbazi et al. 1998 Science 282 2258-61; Kibe, Inoue et al. 2003 Am J Respir Crit Care Med 167 50-6; Vargaftig and Singer 2003 Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 284 L260-9; Vargaftig and Singer 2003 Am J Respir Cell Mol Biol 28 410-9)。

IL-13 的這些功效可於基因轉殖系統中以固有的或誘發性 IL-13 的表現來再現(Zhu, Homer et al. 1999 J Clin Invest 103 779-88; Zhu, Lee et al. 2001 Am J Respir Crit Care Med 164 S67-70; Lanone, Zheng et al. 2002 J Clin Invest 110463-74)。慢性之基因轉殖過度表現 IL-13 也誘發上皮下纖維化及肺氣腫。缺乏 IL-13(及 IL-4)傳訊息分子 STAT6 的小鼠無法發展出過敏原誘發的 AHR 及黏液過度製造(Kuperman, Huang et al. 2002 Nat Med 8 885-9)。使用可溶 IL-13 受體融合蛋白(sDL-13 α 2Fc)之研究已證明此細胞激素在實驗性過敏原卵白蛋白(OVA)誘發的氣道疾病中的重要角色(Grunig, Warnock et al. 1998 Science 282 2261-3; Wills-Karp, Luyimbazi et al. 1998 Science 282 2258-61;

Taube, Duez et al. 2002 J Immunol 169 6482-9)。

抗-IL-13 治療的效力也於鼠科動物氣喘的慢性模式中被證實。除展現黏液過度分泌及 AHR 的特性之外，此慢性氣喘模式證明人類疾病的數種特徵在更急性模式中是缺乏的。這些包括位於上皮間腔之肺組織的嗜酸性球增多症以及經測量膠原蛋白沉澱增加之平滑肌纖維化。慢性氣喘模式是在 OVA-敏感性小鼠以 OVA 每週挑釁一次共 4 週，反覆以氣溶膠來誘發。OVA 挑釁的最後 2 週投與抗-IL-13 抗體(從研究的第 36 天讀出效力在第 53 天評估)顯著抑制 AHR、肺發炎、杯狀細胞增生、黏液過度分泌及氣道纖維化(Yang, Li et al. 2005 J Pharmacol Exp Ther)。

IL-13 拮抗劑在氣喘的靈長類模式中抑制 AHR 的治療效果也已經證實(American Thoracic Society, San Diego 2005)。

IL-13 涉及人類氣喘的致病，因為在氣喘病人的肺已偵測到 IL-13 mRNA 及蛋白質的量提高，此與疾病的嚴重度有關聯性(Huang, Xiao et al. 1995 J Immunol 155 2688-94)。此外，導致 IL-13 程度提高之人類 IL-13 基因多形性已被鑑定，且與氣喘及萎縮有關聯(Heinzmann, Mao et al. 2000 Hum Mol Genet 9 549-59; Hoerauf, Kruse et al. 2002 Microbes Infect 4 37-42; Vercelli 2002 Curr Opin Allergy Clin Immunol 2 389-93; Heinzmann, Jerkic et al. 2003 J Allergy Clin Immunol 112 735-9; Chen, Ericksen et al. 2004 J Allergy Clin Immunol 114 553-60; Vladich, Brazille et al. 2005 J Clin Invest)，且已在氣喘病人的肺偵測到 IL-13 量提高

(Huang, Xiao et al. 1995 J Immunol 155 2688-94; Arima, Umeshita-Suyama et al. 2002 J Allergy Clin Immunol 109 980-7; Berry, Parker et al. 2004 J Allergy Clin Immunol 114 1106-9)。因個體間 IL-13 基因的多形性造成較高血漿 IL-13 量具有增加萎縮及氣喘的風險，因此 IL-13 及氣喘之間的基因連繫亦已被證實 (Wills-Karp 2000 Respir Res 1 19-23)。

由於人類 IL-13 在各種人類病症扮演角色，已設計治療策略為抑制或對抗 IL-13 活性。特別是已尋求結合 IL-13 及中和 IL-13 的抗體作為抑制 IL-13 活性的手段。然而技藝仍存在能結合 IL-13，尤其是人類 IL-13 之適宜及/或改良之抗體的需求。特別是該抗體能中和人類 IL-13。本發明提供一種能結合人類 IL-13，以高親和力結合，以及結合與中和人類 IL-13 之結合蛋白質、CDR 嫁接之抗體、人化抗體及其片段之新穎家族。

【發明內容】

發明概述

本發明是關於新穎 IL-13 專一抗體及片段，例如 IL-13 結合其片段，特別是中和性抗體及片段。

抗體可變功能部位中的殘基照慣例根據 Kabat 等人設計的系統編號。此系統由 Kabat 等人提出，1987, in 序列 of Proteins of Immunological Interest, US Department of Health and Human Services, NIH, USA (以下稱為“Kabat 等人(同上)”)。除非其他指示之外，本說明書使用此編號系統。

Kabat 殘基命名並未總是直接對應於胺基酸殘基的線性

編號。實際的線性胺基酸序列可比對應於縮短結構成分(不論是基本可變功能部位結構的骨架(framework)或互補決定區域(CDR))、或插入結構成分之嚴格 Kabat 編號含有較少或額外的胺基酸。對於特定抗體，可經由排比該抗體序列與“標準” Kabat 編號序列之同質性殘基來決定殘基的正確 Kabat 編號。

根據 Kabat 編號系統，重鏈可變功能部位的 CDR 位於殘基 31-35(CDR-H1)、殘基 50-65(CDR-H2)及殘基 95-102(CDR-H3)。但根據 Chothia (Chothia, C. and Lesk, A.M. J. Mol. Biol., 196, 901-917 (1987))，等同於 CDR-H1 的環從殘基 26 延伸至殘基 32。因此除非特別指示，文中使用之“CDR-H1”意指殘基 26 至 35，如以 Kabat 編號系統與 Chothia 之拓撲學環定義組合所述。

根據 Kabat 編號系統，輕鏈可變功能部位的 CDR 位於殘基 24 至 34(CDR-L1)、殘基 50 至 56(CDR-L2)及殘基 89 至 97(CDR-L3)。

在一具體例中，抗體是拮抗性抗體。

文中使用之用語「拮抗性抗體」是敘述能抑制及/或中和 IL-13 傳生物訊息活性之抗體，例如經由阻斷 IL-13 至 IL-13 受體的結合或實質降低結合，並因此抑制受體的活化。

用於本發明之抗體可使用習知之任何適宜的方法獲得。可使用 IL-13 多胜肽，包括含有 IL-13 的多胜肽，或(重組地)表現多胜肽之細胞來製造專一辨認 IL-13 的抗體。IL-13 多胜肽可為「成熟的」多胜肽或生物活性片段或其衍

生物。IL-13 多胜肽可經由技藝已知之方法從含有表現系統之經基因工程的宿主細胞製造抑或他們可從天然生物源回復。在本申請案中，用語「多胜肽」包括胜肽、多胜肽及蛋白質。除非特別指定，這些用語可交互使用。在某些情形中，IL-13 多胜肽可為較大蛋白質(如融合蛋白質，例如融合至親和力標籤)的一部分。

所產生之對抗 IL-13 多胜肽的抗體，可使用熟知及例行操作經由對動物(較佳為非人類之動物)投與多胜肽來獲得，此處必須對動物免疫(例如參閱 Handbook of Experimental Immunology, D. M. Weir (ed.), Vol 4, Blackwell Scientific Publishers, Oxford, England, 1986)。許多溫血動物可被免疫，例如兔子、小鼠、大鼠、綿羊、牛、駱駝或豬。但通常以小鼠、兔子、豬及大鼠最適合。

用於本發明之抗體包括完整的抗體及功能活性片段或其衍生物，以及可包括但不限於單株、人化、完全人或嵌合型抗體。

單株抗體可經由技藝已知的任何方法製備，例如融合瘤技術(Kohler & Milstein, 1975, Nature, 256:495-497)、三體雜交瘤(trioma)技術、人 B-細胞融合瘤技術(Kozbor *et al.*, 1983, Immunology Today, 4:72)及 EBV-融合瘤技術(Cole *et al.*, Monoclonal and Cancer Therapy, pp77-96, Alan R Liss, Inc., 1985)。

用於本發明之抗體亦可使用單一淋巴細胞抗體法來製造，經由選殖及表現產生自經由例如 Babcook, J. *et al.*, 1996,

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(15):7843-78481 ,
WO92/02551 , WO2004/051268 及國際專利申請案號
WO2004/106377 所述方法篩選製造專一抗體用之單一淋巴
細胞的免疫球蛋白可變區域 cDNA。

抗體的篩選可使用測量結合至 IL-13 用之分析法及/或
用於測量阻斷 IL-13 結合至其一個或以上受體之能力的分析
法來進行。結合分析法之一例是 ELISA，例如使用固定於平
板上之 IL-13 融合蛋白質，並使用共軛二級抗體來偵測已結
合 IL-13 的抗-IL-13 抗體。阻斷分析法之一例是流動式細胞
測量術為基礎之分析法，測量 IL-13 配位體蛋白質結合至
IL-13R 的阻斷。使用經螢光標記的二級抗體偵測 IL-13 配位
體蛋白質結合至 IL-13R 的量。

人化抗體(包括 CDR-嫁接之抗體)是具有一個或一個以
上來自非人物種的互補決定區域(CDR)以及來自人免疫球蛋
白分子之骨架(framework)區域的抗體分子(例如參閱 US
5,585,089; WO91/09967)。應知可能只需要轉移 CDR 的專一
性決定殘基，而非整個 CDR(例如參閱 Kashmiri *et al.*, 2005,
Methods, 36, 25-34)。人化抗體可選擇性進一步含有一個或
一個以上衍生自非人物種的骨架(framework)殘基，而 CDR
是衍生自該非人物種。

嵌合型抗體是由衍生自兩不同物種的成分所組成，以至
於該成分保留其起源物種的特徵。通常嵌合型抗體總是含有
來自一物種(例如小鼠、大鼠、兔子或類似者)的可變區域，
以及來自另一物種(例如人)的恆定區域。

用於本發明之抗體的產生也能使用技藝已知的各種噬菌體展示法，且包括那些由 Brinkman 等人(於 J. Immunol. Methods, 1995, 182:41-50)、Ames 等人(J. Immunol. Methods, 1995, 184:177-186)、Kettleborough 等人(Eur. J. Immunol. 1994, 24:952-958)、Persic 等人(Gene, 1997 187 9-18)、Burton 等人(Advances in Immunology, 1994, 57:191-280)及 WO 90/02809、WO 91/10737、WO 92/01047、WO 92/18619、WO 93/11236、WO 95/15982、WO 95/20401 及 US 5,698,426、5,223,409、5,403,484、5,580,717、5,427,908、5,750,753、5,821,047、5,571,698、5,427,908、5,516,637、5,780,225、5,658,727、5,733,743 及 5,969,108 所揭示者。

完全人抗體是那些抗體中重鏈及輕鏈二者的可變區域及恆定區域(存在時)全部為人類起源，或實質相同於人類起源的序列，但非必要來自同一抗體。完全人抗體之例可包括例如由上述噬菌體展示法製造的抗體，以及經由小鼠製造的抗體，其中鼠科動物免疫球蛋白可變及選擇性恆定區域基因已被置換為他們的人對應處，如一般用語敘述於 EP0546073 B1、US 5,545,806、US 5,569,825、US 5,625,126、US 5,633,425、US 5,661,016、US5,770,429、EP 0438474 及 EP0463151。

在一具體例中，本發明提供一種具有對人類 IL-13 專一性的拮抗性抗體，其含有重鏈，其中重鏈的可變功能部位含有至少一具有第 1 圖所提供 CDR-H1 之 SEQ ID NO:1 序列的 CDR，具有所提供 CDR-H2 之 SEQ ID NO:2 序列的 CDR，及

/或具有所提供 CDR-H3 之 SEQ ID NO:3 序列的 CDR。

在另一具體例中，本發明提供一種具有對人類 IL-13 專一性的拮抗性抗體，其含有重鏈，其中重鏈可變功能部位的 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3 至少二者是選自下列：CDR-H1 之 SEQ ID NO:1 序列、CDR-H2 之 SEQ ID NO:2 序列以及 CDR-H3 之 SEQ ID NO:3 序列。舉例而言，抗體可含有重鏈，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO:1 序列以及 CDR-H2 具有 SEQ ID NO:2 序列。另外，抗體可含有重鏈，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO:1 序列以及 CDR-H3 具有 SEQ ID NO:3 序列；或抗體可含有重鏈，其中 CDR-H2 具有 SEQ ID NO:2 序列以及 CDR-H3 具有 SEQ ID NO:3 序列。為避免疑慮，應瞭解全部置換包括在內。

在另一具體例中，本發明提供一種具有對人類 IL-13 專一性的拮抗性抗體，其含有重鏈，其中重鏈的可變功能部位含有 CDR-H1 之 SEQ ID NO:1 序列、CDR-H2 之 SEQ ID NO:2 序列以及 CDR-H3 之 SEQ ID NO:3 序列。

在一具體例中，本發明提供一種具有對人類 IL-13 專一性的拮抗性抗體，其含有輕鏈，其中輕鏈的可變功能部位含有至少一具有第 1 圖所提供 CDR-L1 之 SEQ ID NO:4 序列的 CDR，具有所提供 CDR-L2 之 SEQ ID NO:5 序列的 CDR，及/或具有所提供 CDR-L3 之 SEQ ID NO:6 序列的 CDR。

在另一具體例中，本發明提供一種具有對人類 IL-13 專一性的拮抗性抗體，其含有輕鏈，其中輕鏈可變功能部位的 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3 至少二者是選自下列：CDR-L1

之 SEQ ID NO:4 序列、CDR-L2 之 SEQ ID NO:5 序列以及 CDR-L3 之 SEQ ID NO:6 序列。舉例而言，抗體可含有輕鏈，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO:4 序列以及 CDR-L2 具有 SEQ ID NO:5 序列。另外，抗體可含有輕鏈，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO:4 序列以及 CDR-L3 具有 SEQ ID NO:6 序列；或抗體可含有輕鏈，其中 CDR-L2 具有 SEQ ID NO:5 序列以及 CDR-L3 具有 SEQ ID NO:6 序列。為避免疑慮，應瞭解全部置換包括在內。

在另一具體例中，本發明提供一種具有對人類 IL-13 專一性的拮抗性抗體，其含有輕鏈，其中可變功能部位含有 CDR-L1 之 SEQ ID NO:4 序列、CDR-L2 之 SEQ ID NO:5 序列以及 CDR-L3 之 SEQ ID NO:6 序列。

本發明之抗體分子較佳為分別含有互補的輕鏈或互補的重鏈。

因此在一具體例中，根據本發明之抗體含有重鏈，其中重鏈的可變功能部位含有 CDR-H1 之 SEQ ID NO:1 序列、CDR-H2 之 SEQ ID NO:2 及/或 CDR-H3 之 SEQ ID NO:3 序列；以及輕鏈，其中輕鏈的可變功能部位含有 CDR-L1 之 SEQ ID NO:4、CDR-L2 之 SEQ ID NO:5 序列及/或 CDR-L3 之 SEQ ID NO:6 序列。

應知可對本發明提供之 CDR 製作一個或一個以上胺基酸取代、添加及/或刪除，而未顯著改變抗體結合至 IL-13 以及中和 IL-13 活性的能力。任何胺基酸取代、添加及/或刪除的影響能由熟悉該項技藝者輕易地測試，例如經由使用文

中所述方法，特別是實施例，來決定 IL-13 結合及 IL-13/IL-13 受體的抑制。

因此，本發明提供一種具有對人類 IL-13 專一性的抗體，其含有一個或一個以上 CDR 選自 CDRH-1(SEQ ID NO:1)、CDRH-2(SEQ ID NO:2)、CDRH-3(SEQ ID NO:3)、CDRL-1(SEQ ID NO:4)、CDRL-2(SEQ ID NO:5)及 CDRL-3(SEQ ID NO:6)，其中一個或一個以上 CDR 中之一個或一個以上胺基酸已經另一胺基酸取代，適宜如下文定義之類似的胺基酸。

在一具體例中，本發明提供一種具有對人類 IL-13 專一性的抗體，含有 CDRH-1(SEQ ID NO:1)、CDRH-2(SEQ ID NO:2 或 SEQ ID NO:20)、CDRH-3(SEQ ID NO:3)、CDRL-1(SEQ ID NO:4)、CDRL-2(SEQ ID NO:5)及 CDRL-3(SEQ ID NO:6)，例如一個或一個以上 CDR 中之一個或一個以上胺基酸已經另一胺基酸取代，例如如下文定義之類似的胺基酸。

在一具體例中，本發明之抗體含有重鏈，其中重鏈的可變功能部位含有 3 個 CDR，其中 CDRH-1 的序列具有至少 60%相同或類似於 SEQ ID NO:1 所給序列，CDRH-2 具有至少 60%相同或類似於 SEQ ID NO:2 所給序列及/或 CDRH-3 具有至少 60%相同或類似於 SEQ ID NO:3 所給序列。在另一具體例中，本發明之抗體含有重鏈，其中重鏈的可變功能部位含有 3 個 CDR，其中 CDRH-1 的序列具有至少 70%、80%、90%、95%或 98%相同或類似於 SEQ ID NO:1 所給序列，

CDRH-2 具有至少 70%、80%、90%、95%或 98%相同或類似於 SEQ ID NO:2 所給序列及/或 CDRH-3 具有至少 70%、80%、90%、95%或 98%相同或類似於 SEQ ID NO:3 所給序列。

文中使用之「相同」表示在比對序列之任何特別位置，序列之間的胺基酸殘基相同。文中使用之「類似」表示在比對序列之任何特別位置，序列之間的胺基酸殘基是類似的種類。例如，可以白胺酸取代異白胺酸或纈胺酸。其他能常用於取代另一者之胺基酸包括但不限於：

- 苯丙胺酸、酪胺酸及色胺酸(具有芳香族側鏈之胺基酸)；
- 離胺酸、精胺酸及組胺酸(具有鹼側鏈之胺基酸)；
- 天冬胺酸及麩胺酸(具有酸側鏈之胺基酸)；
- 天冬醯胺酸及麩醯胺酸(具有醯胺側鏈之胺基酸)；以及
- 半胱胺酸及甲硫胺酸(具有含硫側鏈之胺基酸)。可輕易計算相同及類似的程度(Computational Molecular Biology, Lesk, A.M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing. Informatics and Genome Projects, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part 1, Griffin, A.M., and Griffin, H.G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987, Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991, the BLAST™ software available from NCBI (Altschul, S.F. *et al.*, 1990, J. Mol. Biol. 215:403-410; Gish, W. & States, D.J. 1993, Nature Genet. 3:266-272. Madden, T.L. *et al.*, 1996, Meth. Enzymol. 266:131-141; Altschul, S.F. *et al.*, 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402; Zhang, J. & Madden, T.L. 1997, Genome Res. 7:649-656)。

在另一具體例中，本發明之抗體含有輕鏈，其中輕鏈的可變功能部位含有 3 個 CDR，其中 CDRL-1 的序列具有至少 60%相同或類似於 SEQ ID NO:4 所給序列，CDRL-2 具有至少 60%相同或類似於 SEQ ID NO:5 所給序列及/或 CDRL-3 具有至少 60%相同或類似於 SEQ ID NO:6 所給序列。在另一具體例中，本發明之抗體含有輕鏈，其中輕鏈的可變功能部位含有 3 個 CDR，其中 CDRL-1 的序列具有至少 70%、80%、90%、95%或 98%相同或類似於 SEQ ID NO:4 所給序列，CDRL-2 具有至少 70%、80%、90%、95%或 98%相同或類似於 SEQ ID NO:5 所給序列及/或 CDRL-3 具有至少 70%、80%、90%、95%或 98%相同或類似於 SEQ ID NO:6 所給序列。

在一具體例中，本文中提供之抗體是單株抗體。

在一具體例中，本文中提供之抗體是嵌合型抗體。

在一具體例中，本文中提供之抗體是含有一個或一個以上 SEQ ID NOs:1、2、3、4、5、6 所提供之 CDR 或其變異體之 CDR-嫁接之抗體分子。文中使用之用語「CDR-嫁接之抗體分子」是指一抗體分子中重鏈及/或輕鏈含有來自供者抗體(例如鼠科動物或大鼠單株抗體)之一個或一個以上 CDR(視需要包括一個或一個以上經修飾 CDR)嫁接到接受者抗體(例如人類抗體)的重鏈及/或輕鏈可變區域骨架(framework)。對於評論，參閱 Vaughan *et al*, Nature Biotechnology, 16, 535-539, 1998。在一具體例中，並非轉移整個 CDR，而是只有一個或一個以上來自上文所述之任一 CDR 的專一性決定殘基轉移至人類抗體骨架(參閱例如

Kashmiri *et al.*, 2005, *Methods*, 36, 25-34)。在一具體例中，只有來自上文所述之一個或一個以上 CDR 的專一性決定殘基轉移至人類抗體骨架。在另一具體例中，只有來自上文所述之每一 CDR 的專一性決定殘基轉移至人類抗體骨架。

當嫁接 CDR 或專一性決定殘基時，考量供者抗體(其為 CDR 起源，包括小鼠、靈長類及人類骨架區域)的類型/種類，可使用任何適當的接受者可變區域骨架序列。較佳為根據本發明之 CDR-嫁接之抗體具有含人類接受者骨架區域及上述之一個或一個以上 CDR 或專一性決定殘基的可變功能部位。因此在一具體例中所提供是中和性 CDR-嫁接之抗體，其中可變功能部位含有人類接受者骨架區域及非人供者 CDR。

能用於本發明之人類骨架實例為 KOL、NEWM、REI、EU、TUR、TEI、LAY 及 POM(Kabat 等人，同上)。舉例而言，能使用 KOL 及 NEWM 於重鏈，能使用 REI 於輕鏈，以及能使用 EU、LAY 及 POM 於重鏈及輕鏈二者。另外，可使用人類生殖種系序列，這些可得自 <http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>。

在本發明 CDR-嫁接的抗體中，接受者重鏈及輕鏈非必要必需衍生自同一抗體，且可視需要含有具有衍生自不同鏈之骨架區域的組成物鏈。

適合於本發明 CDR-嫁接之抗體重鏈的骨架區域是衍生自人類次組 VH2 序列 3-1 2-26 連同 JH4(SEQ ID NO:41)。因此，所提供為中和性 CDR-嫁接的抗體，含有至少一個非人

類供者 CDR，其中重鏈骨架區域是衍生自人次組 VH2 序列 3-1 2-26 連同 JH4。人類 JH4 的序列如下：
(YFDY)WGQGTLVTVS(Seq ID No: 43)。YFDY 模體(motif)是 CDR-H3 的一部分且非骨架 4 的一部分(Ravetch, JV. *et al.*, 1981, *Cell*, 27, 583-591)。

適合於本發明 CDR-嫁接之抗體輕鏈的骨架區域是衍生自人類生殖種系次組 VK1 序列 2-1 1-02 連同 JK4(SEQ ID NO:39)。因此，所提供為中和性 CDR-嫁接的抗體，含有至少一個非人類供者 CDR，其中輕鏈骨架區域是衍生自人類次組序列 2-1 1-02 連同 JK4。JK1 序列如下：
(LT)FGGGTKVEIK(Seq ID No: 44)。LT 模體(motif)是 CDR-L3 的一部分且非骨架 4 的一部分(Hieter, PA., *et al.*, 1982, *J. Biol. Chem.*, 257, 1516-1522)。

在一具體例中，輕鏈及/或重鏈骨架是選自 SEQ ID No: 39 至 42 所示之序列。

在本發明 CDR-嫁接的抗體中，骨架區域也不需要有如那些接受者抗體完全相同的序列。舉例而言，不常有的殘基可能被改變為接受者鏈類型或種類較常出現的殘基。另外，接受者骨架區域中所選殘基可能被改變，以至於它們對應於供者抗體同一位置所發現的殘基(參閱 Reichmann *et al.*, 1998, *Nature*, 332, 323-324)。應保持此等改變至以所需最少來回復供者抗體的親和力。於可能需被改變之接受者骨架區域中選擇殘基的作法程序提出於 WO 91/09967。

較佳為在本發明之 CDR-嫁接之抗體分子中，如果接受

者重鏈具有人類 VH2 序列 3-12-26 連同 JH4，則重鏈的接受者骨架區域，除一個或一個以上供者 CDR 之外，含有供者殘基位置 49 及 71 至少一個(根據 Kabat 等人(同上))。(參閱第 12 圖)。

因此，所提供是 CDR-嫁接之抗體，其中至少在重鏈可變功能部位位置 49 及 71 的殘基是供者殘基。

供者殘基是來自供者抗體的殘基，亦即 CDR 起初衍生自該抗體。較佳為位置 49 及 71 殘基分別為甘胺酸及精胺酸。

在一具體例中，本發明之抗體含有重鏈，其中重鏈的可變功能部位含有 SEQ ID NO:31 所給序列。

應知可對本發明所提供之抗體可變功能部位製作一個或一個以上胺基酸取代、添加及/或刪除，而未顯著改變抗體結合至 IL-13 以及中和 IL-13 活性的能力。任何胺基酸取代、添加及/或刪除的影響能由熟悉該項技藝者輕易地測試，例如經由使用文中所述方法，特別是實施例，來決定 IL-13 結合及/或配位體/受體阻斷。

在另一具體例中，本發明之抗體含有重鏈，其中重鏈的可變功能部位含有序列具有至少 60%相同或類似於 SEQ ID NO:31 所給序列。在一具體例中，本發明之抗體含有重鏈，其中重鏈的可變功能部位含有序列具有至少 70%、80%、90%、95%或 98%相同或類似於 SEQ ID NO:31 所給序列。

在一具體例中，本發明之抗體含有輕鏈，其中輕鏈的可變功能部位含有 SEQ ID NO:23 所給序列。

在另一具體例中，本發明之抗體含有輕鏈，其中輕鏈的

可變功能部位含有序列具有至少 60%相同或類似於 SEQ ID NO:23 所給序列。在一具體例中，本發明之抗體含有輕鏈，其中輕鏈的可變功能部位含有序列具有至少 70%、80%、90%、95%或 98%相同或類似於 SEQ ID NO:23 所給序列。

在一具體例中，本發明之抗體含有重鏈，其中重鏈的可變功能部位含有 SEQ ID NO:31 所給序列，以及輕鏈，其中輕鏈的可變功能部位含有 SEQ ID NO:23 所給序列。

在本發明另一具體例中，抗體含有重鏈及輕鏈，其中重鏈的可變功能部位含有序列具有至少 60%相同或類似於 SEQ ID NO:31 所給序列，以及輕鏈的可變功能部位含有序列具有至少 60%相同或類似於 SEQ ID NO:23 所給序列。較佳為抗體含有重鏈，其中重鏈的可變功能部位含有序列具有至少 70%、80%、90%、95%或 98%相同或類似於 SEQ ID NO:31 所給序列，以及輕鏈，其中輕鏈的可變功能部位含有序列具有至少 70%、80%、90%、95%或 98%相同或類似於 SEQ ID NO:23 所給序列。

本發明之抗體分子可含有具有全長的重鏈及輕鏈或其片段之完整的抗體分子，且可能是但不限於 Fab、經修飾 Fab、Fab'、經修飾 Fab'、F(ab')₂、Fv、單一功能部位抗體(例如 VH 或 VL 或 VHH)、scFv、二-、三-或四-價抗體、Bis-scFv、雙鏈抗體(diabodies)、三鏈抗體(triabodies)、四鏈抗體(tetrabodies)及以上任一之結合抗原決定基(epitope)的片段(例如參閱 Holliger and Hudson, 2005, Nature Biotech. 23(9):1126-1136; Adair and Lawson, 2005, Drug Design

Reviews - Online 2(3), 209-217)。產生及製造這些抗體片段的方法為技藝熟知(例如參閱 Verma et al., 1998, Journal of Immunological Methods, 216, 165-181)。用於本發明之其他抗體片段包括敘述於國際專利申請案 WO2005/003169、WO2005/003170 及 WO2005/003171 之 Fab 及 Fab' 片段，以及敘述於國際專利申請案 WO2009/040562 之 Fab-dAb 片段。多價抗體可含有多專一性或可為單專一性(例如參閱 WO 92/22853 及 WO05/113605)。

本發明之抗體分子的恆定區域功能部位，若有存在，可選擇具有所提出之抗體分子的功能，特別是可能所需的效應功能。例如恆定區域功能部位可為人 IgA、IgD、IgE、IgG 或 IgM 功能部位。特別是可使用人 IgG 恆定區域功能部位，尤其是 IgG1 及 IgG3 同型物，當需要將抗體分子作為治療用途及抗體效應功能時。另外，不需要將抗體分子作為治療目的及抗體效應功能時，例如用於簡單的阻斷 IL-13 活性，可使用 IgG2 及 IgG4 同型物。應知亦可使用這些恆定區域功能部位的序列變異體。例如可使用 IgG4 分子中位置 241 的絲胺酸已被改變為脯胺酸，如 Angal et al., Molecular Immunology, 1993, 30 (1), 105-108 所述。熟悉該項技藝者亦應瞭解抗體可經歷許多轉譯後修飾。這些修飾的類型及範圍常視用於表現抗體之宿主細胞株及培養條件而異。此等修飾可包括糖化作用、甲硫胺酸氧化作用、形成二酮哌啶、天冬胺酸異構化作用及天冬醯胺酸去醯胺作用之變異。較常見的修飾是因羧基胜肽酶作用而喪失羧基-末端鹼殘基(例如

離胺酸或精胺酸)(敘述於 Harris, RJ. *Journal of Chromatography* 705:129-134, 1995)。然而，本發明具體例之 Ab652 的重鏈或輕鏈任一者上皆沒有 C-末端離胺酸。

在一具體例中，抗體重鏈含有 CH1 功能部位以及抗體輕鏈含有 CL 功能部位， κ 或 λ 。

在一具體例中，本發明提供之抗體是具有對人類 IL-13 專一性的拮抗性抗體，其中重鏈恆定區域含有經修飾樞紐區(hinge region)。因此，本發明提供抗體，其中重鏈含有或由 SEQ ID NO:35 所給序列構成。

應知可對本發明提供之抗體可變及/或恆定功能部位製作一個或一個以上胺基酸取代、添加及/或刪除，而未顯著改變抗體結合至 IL-13 及中和 IL-13 活性的能力。任何胺基酸取代、添加及/或刪除的影響能由熟悉該項技藝者輕易地測試，例如經由使用文中所述方法，特別是實施例，來決定 IL-13 結合及阻斷 IL-13/IL-13 受體交互作用。

在本發明一具體例中，抗體含有重鏈，其中重鏈含有序列具有至少 60%相同或類似於 SEQ ID NO:35 所給序列。較佳為抗體含有重鏈，其中重鏈含有序列具有至少 70%、80%、90%、95%或 98%相同或類似於 SEQ ID NO:35 所給序列。

在一具體例中，根據本發明之抗體分子含有輕鏈，其含有 SEQ ID NO:27 所給序列。

在本發明一具體例中，抗體含有輕鏈，其中輕鏈含有序列具有至少 60%相同或類似於 SEQ ID NO:27 所給序列。例如抗體含有輕鏈，其中輕鏈含有序列具有至少 70%、80%、

90%、95%或 98%相同或類似於 SEQ ID NO:27 所給序列。

在一具體例中，本發明提供抗體，其中重鏈含有或由 SEQ ID NO:35 所給序列構成，以及輕鏈含有或由 SEQ ID NO:27 所給序列構成。

在本發明一具體例中，抗體含有重鏈及輕鏈，其中重鏈含有序列具有至少 60%相同或類似於 SEQ ID NO:35 所給序列，以及輕鏈含有序列具有至少 60%相同或類似於 SEQ ID NO:27 所給序列。通常該抗體含有重鏈及輕鏈，其中重鏈含有序列具有至少 70%、80%、90%、95%或 98%相同或類似於 SEQ ID NO:35 所給序列；其中輕鏈含有序列具有至少 70%、80%、90%、95%或 98%相同或類似於 SEQ ID NO:27 所給序列。

生物性分子，例如抗體或片段包含酸性及/或鹼性功能基，藉此給予分子淨正電荷或負電荷。總「觀察」電荷量將視實體的絕對胺基酸序列、3D 結構中帶電基的局部環境及分子的環境條件而異。等電點(pI)是一特殊分子或溶劑可接近的表面沒攜帶淨電荷時之 pH。在一具體例中，根據本揭示之抗體或片段具有至少 7 之等電點(pI)。在一具體例中，抗體或片段具有至少 8 之等電點，例如 8.5、8.6、8.7、8.8 或 9。在一具體例中，抗體的 pI 是 8。

本發明之 IL-13 抗體及片段已經處理為具有適當的等電點。此可造成具有更健全性質的抗體及/或片段，特佳較佳為溶解性及/或安定性概況。

如此本發明之一態樣是提供人化 IL-13 抗體，已經處

理為具有等電點不同於原始確認的抗體。該抗體可例如經由置換胺基酸殘基之處理，例如以一個或一個以上鹼性胺基酸殘基置換酸性胺基酸殘基。另外，可導入鹼性胺基酸殘基或能移除酸性胺基酸殘基。另外，若該分子具有不能接受的高 pI 值，則視所需可導入酸性殘基來降低 pI。經處理抗體或片段的標的 pI，視所需可例如是 8 或以上如 8.5 或 9。重要的是操作 pI 時必須謹慎，以保留抗體或片段的所欲活性。如此在一具體例中，經處理的抗體或片段具有相同或實質相同活性如「未修飾的」抗體或片段。

可使用程式例如 ** ExPASy
http://www.expasy.ch/tools/pi_tool.html 及
http://www.iut-arles.univ-mrs.fr/w3bb/d_abim/compo-p.html 來預測抗體或片段的等電點。

又本發明所提供為人類 IL-13 的專一區域或抗原決定基 (epitope)，其結合本發明提供之抗體，特別是含有重鏈序列 (SEQ ID NO:35) 及 / 或輕鏈序列 (SEQ ID NO:27) 的抗體。

此人類 IL-13 多胜的專一區域或抗原決定基可經由技藝已知的任何適合的抗原決定基作圖法組合本發明提供的任一抗體來確認。此等方法之例包括篩選以最小片段結合至本發明抗體之衍生自 IL-13 各種長度胜肽，該片段能專一地結合含有可經抗體辨認之抗原決定基序列的抗體。IL-13 胜肽可經由合成或經由 IL-13 多胜肽的蛋白酵素分解來產生。結合抗體的胜肽能經由例如質譜分析來確認。在另一實施例中，能使用 NMR 光譜或 X-射線結晶來確認經本發明抗體結

合之抗原決定基。一旦經確認後，結合本發明抗體之抗原決定基片段可被使用，視需要作為免疫原以得到結合同一抗原決定基之額外的拮抗性抗體。

交叉阻斷根據本發明之抗體結合的抗體，特別是含有重鏈序列 (SEQ ID NO:31) 及輕鏈序列 (SEQ ID NO:27) 的抗體，可能同樣有用於拮抗 IL-13 活性。因此，本發明也提供對人類 IL-13 具有專一性的拮抗性抗體，交叉阻斷任一上述抗體結合至人類 IL-13 及/或經由任一這些抗體交叉阻斷結合 IL-13。在一具體例中，此等抗體結合至作為文中上述抗體之同一抗原決定基。在另一具體例中，交叉阻斷中和抗體結合至與文中上述抗體所結合之抗原決定基毗鄰及/或重疊的抗原決定基。在另一具體例中，本發明此態樣之交叉阻斷中和抗體並未結合至作為本發明抗體的同一抗原決定基，或與該抗原決定基毗鄰及/或重疊的抗原決定基。

能使用任何技藝適合的方法來確認交叉阻斷性抗體，例如使用競爭 ELISA 或 BIAcore 分析法，其中交叉阻斷性抗體結合至人類 IL-13 可防止本發明抗體的結合，反之亦然。

在一具體例中，提供具有對人類 IL-13 專一性的拮抗性抗體，其交叉阻斷抗體 (其重鏈含有示於 SEQ ID NO:35 之序列及其輕鏈含有示於 SEQ ID NO:27 之序列) 結合至人類 IL-13。在一具體例中，本發明提供之交叉阻斷性抗體以大於 80%，例如以大於 85%，例如以大於 90%，特別是以大於 95% 抑制含有示於 SEQ ID NO:35 序列之重鏈及含有示於 SEQ ID NO:27 序列之輕鏈之抗體的結合。

另外或額外，根據本發明此態樣之拮抗性抗體可經由含有示於 SEQ ID NO:35 序列之重鏈及含有示於 SEQ ID NO:27 序列之輕鏈的抗體交叉阻斷結合至人類 IL-13。又所提供為具有對人類 IL-13 專一性的拮抗性抗體分子，其經由含有示於 SEQ ID NO:35 序列之重鏈及含有示於 SEQ ID NO:27 序列之輕鏈的抗體交叉阻斷結合人類 IL-13。在一具體例中，根據本發明此態樣之拮抗性抗體，經由含有示於 SEQ ID NO:35 序列之重鏈及含有示於 SEQ ID NO:27 序列之輕鏈的抗體以大於 80%，例如以大於 85%，例如以大於 90%，特別是以大於 95% 抑制結合人類 IL-13。

在一具體例中，本發明提供之交叉阻斷性抗體是完全人的。在一具體例中，本發明提供之交叉阻斷性抗體是經人化的。在一具體例中，本發明提供之交叉阻斷性抗體具有人類 IL-13 為 100pM 或更佳的親和力。在一具體例中，本發明提供之交叉阻斷性抗體具有對人類 IL-13 為 50pM 或更佳的親和力。

在一具體例中，交叉阻斷性抗體具有至少 7 的等電點，例如至少 8，例如 8.5、8.6、8.7、8.8、8.9 或 9.0。

本發明之抗體分子適當地具有高結合親和力，特別是微微莫耳 (picomolar) 親和力。可使用任何技藝適合的方法來測量親和力，包括如文中實施例所述使用經單離天然或重組 IL-13 之 BIAcore。在一具體例中，本發明之抗體分子具有約 100 pM 或更佳之結合親和力。在一具體例中，本發明之抗體分子具有約 50pM 或更佳的結合親和力。在一具體例

中，本發明之抗體分子具有約 40pM 或更佳的結合親和力。在一具體例中，本發明之抗體分子具有約 30pM 或更佳的結合親和力。在一具體例中，本發明之抗體分子是完全人或人化以及具有約 100pM 或更佳的結合親和力。

應知本發明提供之抗體的親和力，可使用技藝已知的任何適合方法改變之。因此本發明也關於本發明抗體分子之變異體，其對於 IL-13 具有改良的親和力。此等變異體的獲得可經由許多親和力突變作法，包括 CDRs(Yang *et al.*, J. Mol. Biol., 254, 392-403, 1995)、鏈改組(chain shuffling)(Marks *et al.*, Bio/Technology, 10, 779-783, 1992)、使用大腸桿菌(*E. coli*)突變株(Low *et al.*, J. Mol. Biol., 250, 359-368, 1996)、DNA 改組(Patten *et al.*, Curr. Opin. Biotechnol., 8, 724-733, 1997)、噬菌體展示(Thompson *et al.*, J. Mol. Biol., 256, 77-88, 1996)及性 PCR(Cramer *et al.*, Nature, 391, 288-291, 1998)。Vaughan 等人(同上)討論親和力成熟之此等方法。

在一具體例中，本發明之抗體分子阻斷 IL-13 與 IL-13 受體間交互作用，尤其是本發明之抗體分子阻斷 IL-13 與 IL-13R α 1 間的交互作用以及 IL-13 與 IL-13 R α 2 間的交互作用。適於決定抗體阻斷此交互作用之能力的許多分析法敘述於文中實施例。在一具體例中，本發明提供具有對人類 IL-13 專一性的中和性抗體。在一具體例中，用於分析法的人類 IL-13 受體是天然的人類 IL-13 R α 1 或天然的人類 IL-13R α 2。在一具體例中，用於分析法的人類 IL-13 受體是重組人類 IL-13 R α 1 或重組人類 IL-13R α 2。在一具體例中，

中和性抗體是人化或完全人抗體或其片段。

視需要用於本發明之抗體可共軛至一個或一個以上效應子分子。應知效應子分子可含有單一效應子分子或兩個或以上此等分子，以至經連接以形成能附著於本發明抗體之單一部分(moiety)。此處所欲為得到連接至效應子分子的抗體片段，此可經由標準化學或重組 DNA 程序製備，其中抗體片段直接或透過偶合劑連接至效應子分子。共軛此等效應子分子至抗體之技術為技藝熟知(參閱 Hellstrom *et al.*, *Controlled Drug Delivery*, 2nd Ed., Robinson *et al.*, eds., 1987, pp. 623-53; Thorpe *et al.*, 1982, *Immunol. Rev.*, 62:119-58 and Dubowchik *et al.*, 1999, *Pharmacology and Therapeutics*, 83, 67-123)。特殊的化學程序包括例如那些敘述於 WO 93/06231、WO 92/22583、WO 89/00195、WO 89/01476 及 WO03031581。另外，此處效應子分子是蛋白質或多胜肽，連接可使用重組 DNA 程序來達成，例如敘述於 WO 86/01533 及 EP0392745。

文中使用之用語「效應子分子」包括例如抗腫瘤劑、藥、毒素、生物活性蛋白質，例如酵素、其他抗體或抗體片段、合成或天然存在之聚合物、核酸及其片段，例如 DNA、RNA 及其片段、放射性核種，特別是放射性碘、放射性同位素、螯合金屬、奈米顆粒及報告子(reporter)基團例如螢光化合物或可經由 NMR 或 ESR 光譜偵測之化合物。

效應子分子之例可包括細胞毒素或細胞毒性劑，包括任何對細胞有害(例如殺細胞)的試劑。實例包括卡布雷司達丁

(combrestatins)、朵拉司達丁(dolastatins)、艾博黴素(epothilones)、星形孢菌素(staurosporine)、美登醇(maytansinoids)、斯朋司達丁(spongistatins)、根瘤菌素(rhizoxin)、軟海綿素(halichondrins)、軟海桿孢菌素(roridins)、哈米特林(hemiasterlins)、紫杉醇(taxol)、細胞鬆弛素 B(cytochalasin B)、短桿菌肽 D(gramicidin D)、溴化乙錠、吐根鹼(emetine)、絲裂黴素(mitomycin)、耶託波塞(etoposide)、天諾波塞(tenoposide)、長春新鹼(vincristine)、長春花鹼(vinblastine)、秋水仙鹼(colchicin)、多柔比星(doxorubicin)、都諾魯比素(daunorubicin)、二羥基炭疽菌素二酮、絲裂黃素(mitoxantrone)、光輝黴素(mithramycin)、放線菌素 D、1-去氫鞣酮、糖皮質素、普羅卡因(procaine)、四卡因(tetracaine)、林朵卡因(lidocaine)、普羅普諾醇(propranolol)、及嘌呤黴素(puromycin)及其類似物或同系物。

效應子分子也包括但不限於抗代謝物質(例如胺甲喋呤(methotrexate)、6-巰基嘌呤(6-mercaptopurine)、巰基鳥嘌呤(6-thioguanine)、胞阿拉並(cytarabine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、氮烯咪胺(decarbazine)、烷化劑(例如二氯甲基二乙酸(mechlorethamine)、巰基艾帕(thioepa)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、苯丙胺酸氮芥(melphalan)、卡瑪司丁(carmustine)(BSNU)及羅瑪司丁(lomustine)(CCNU)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、巴薩凡(busulfan)、二溴甘露醇(dibromo 甘露醇)、鏈佐菌素(streptozotocin)、絲裂黴素

C(mitomycin C)、以及順鉑(cis-dichlorodiamine platinum (II))(DDP)、西斯鉑(cisplatin)、蒽環類(anthracyclines)(例如都諾魯比素(daunorubicin)(從前的道諾黴素(daunomycin))及多柔比星(doxorubicin))、抗生素(例如放線菌素 D(從前的放線菌素)、博萊黴素(bleomycin)、光輝黴素(mithramycin)、氨茴黴素(anthramycin)(AMC)、刺孢黴素(calicheamicins)或杜卡黴素(duocarmycins))、以及抗有絲分裂劑(例如長春新鹼(vincristine)及長春花鹼(vinblastine))。

其他效應子分子可包括螯合的放射性核種，例如 ^{111}In 及 ^{90}Y 、 Lu^{177} 、 Bi^{213} 、 Cf^{252} 、 Ir^{192} 及 $\text{W}^{188}/\text{Re}^{188}$ ；或藥例如但不限於烷基磷膽鹼、拓撲酶 I 抑制劑、類毒素及蘇拉明(suramin)。

其他效應子分子包括蛋白質、胜肽及酵素。有興趣的酵素包括但不限於蛋白分解酵素、水解酶、解離酶、異構酶、轉移酶。有興趣的蛋白質、多胜肽及胜肽包括但不限於免疫球蛋白；毒素，例如相思豆毒素(abrin)、蓖麻毒素(ricin) A、綠膿桿菌外毒素、或白喉毒素；蛋白質，例如胰島素、腫瘤壞死因子、 α -干擾素、 β -干擾素、神經生長因子、血小板衍生生長因子或組織胞漿素原活化劑(tissue plasminogen activator)；栓塞劑或抗-血管新生劑，例如血管司達丁(angiostatin)或內皮司達丁(endostatin)；或生物反應調節劑(biological response modifier)，例如淋巴激素、介白質-1(IL-1)、介白質-2(IL-2)、顆粒巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)、顆粒細胞群落刺激因子(G-CSF)、神經生長因子

(NGF)或其他生長因子及免疫球蛋白。

其他效應子分子可包括例如可用於診斷之可偵測物質。可偵測物質之例包括各種酵素、輔基(prosthetic group)、螢光材料、發光材料、生物發光材料、放射性核種、正子射出金屬(用於正子斷層顯影術(positron emission tomography))、以及非放射性順磁性金屬離子。概括參閱美國專利第 4,741,900 號關於可共軛至抗體以使用作為診斷法之金屬離子。適合的酵素包括山葵過氧化酶(horseradish peroxidase)、鹼性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶、或乙醯膽鹼酯酶；適合的輔基(prosthetic group)包括鏈卵白素、卵白素及生物素；適合的螢光材料包括繖形花內酯(umbelliferone)、螢光素、螢光素異硫氰酸酯、若丹明(rhodamine)、二氯三吡基胺螢光素、丹磺醯氯及藻紅素；適合的發光材料包括發光胺(luminol)；適合的生物發光材料包括螢光素酶、蟲螢光素(luciferin)及水母素(aequorin)；以及適合的放射性核種包括 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{111}In 及 ^{99}Tc 。

在另一實施例中，效應子分子可增加抗體在活體內的半衰期，及/或降低抗體的免疫原性及/或增強抗體穿越上皮屏障運送到免疫系統。適合的此型效應子分子之例包括、白蛋白、白蛋白結合蛋白或白蛋白結合化合物，例如敘述於 WO05/117984 者。

當效應子分子是聚合物時，通常可為合成或天然存在的聚合物，例如可選擇經取代之直鏈或分枝鏈聚伸烷基、聚伸烯基或聚伸炔基聚合物或分枝鏈或未分枝鏈多醣，例如同質

-或異質-多醣。

可存在於上述合成性聚合物之特定選擇性取代基包括一個或一個以上羥基、甲基或甲氧基。

合成性聚合物之特定例包括可選擇經取代之直鏈或分枝鏈聚(乙二醇)、聚(丙二醇)、聚(乙烯醇)或其衍生物，尤其是可選擇經取代之聚(乙二醇)，例如甲氧基聚(乙二醇)或其衍生物。

特定天然存在之聚合物包括乳糖、直鏈澱粉、葡聚糖、肝醣或其衍生物。

文中使用之「衍生物」意指包括，例如巰基-選擇性反應基，例如順丁烯二醯亞胺之類。反應基可直接或透過連接子節段連接至聚合物。應知當連接基在抗體片段及聚合物之間時，此等基之殘基在某些實例中形成產物的一部分。

聚合物的尺寸可視需要變化，但一般應在平均分子量 500Da 至 50000Da 的範圍內，例如從 5000 至 40000Da，例如從 20000 至 40000Da。聚合物尺寸可特別基於產物的預計用途來選擇，例如定位於某些組織(例如腫瘤)或延長循環半衰期的能力(評論請參閱 Chapman, 2002, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, 531-545)。因此，例如當產物打算離開循環並穿過組織，例如用於腫瘤的治療時，可能有利為使用小分子量聚合物，例如分子量在 5000Da 左右。至於應用時之產物餘留於循環，可能有利為使用較高分子量的聚合物，例如具有分子量在 20000Da 至 40000Da 的範圍內。

適合的聚合物包括聚伸烷基聚合物，例如聚(乙二醇)，

或特別是甲氧基聚(乙二醇)或其衍生物，以及特別具有分子量在約 15000Da 至約 40000Da 的範圍內。

在一實施例中，用於本發明之抗體附著於聚(乙二醇)(PEG)部分。在一特別實施例中，抗體是抗體片段，以及 PEG 分子可透過位於抗體片段之任何可得之胺基酸側鏈或末端胺基酸官能基，例如任何游離的胺基、亞胺基、巰基、羥基或羧基來附著。此等胺基酸可天然存在於抗體片段或可使用重組 DNA 方法經處理至片段內(例如參閱 US 5,219,996、US 5,667,425、WO98/25971)。在一實施例中，本發明之抗體分子是經修飾 Fab 片段，其中修飾是添加一個或一個以上胺基酸至其重鏈的 C-末端以使效應子分子附著。較佳為此附加胺基酸形成含有一個或一個以上半胱胺酸殘基之經修飾樞紐區(hinge region)，而效應子分子可附著於此。複數位置可用於附著兩個或兩個以上 PEG 分子。

適合的 PEG 分子是透過位於抗體片段之至少一半胱胺酸殘基的巰基共價連接。附著於經修飾抗體片段之每一聚合物分子可共價連接至位於片段中之半胱胺酸殘基的硫原子。通常共價連接是雙硫鍵或特別是硫-碳鍵。此處使用巰基作為經適當活化之效應子分子的附著點，例如可使用巰基選擇性衍生物，例如順丁烯二醯亞胺及半胱胺酸衍生物。可使用活化的聚合物作為如上所述聚合物-經修飾抗體片段之製備的開始材料。活化的聚合物可為任何聚合物含有巰基反應基，例如 α -鹵羧酸或酯(例如碘乙醯胺)、醯亞胺(例如順丁烯二醯亞胺)、乙烯砜或二硫化物。此等開始材料可得自市

售商品(例如來自 Nektar, 以前的 Shearwater Polymers Inc., Huntsville, AL, USA)或使用慣用化學處理程序可製備自購買的開始材料。特別的 PEG 分子包括 20K 甲氧基-PEG-胺(獲自 Nektar, 以前的 Shearwater、Rapp Polymers 及 SunBio)以及 M-PEG-SPA(獲自 Nektar, 以前的 Shearwater)。

在一具體例中, 抗體是經修飾 Fab 片段或二 Fab, 其經 PEG 化, 亦即有 PEG (聚(乙二醇))共價附著之, 例如根據 EP 0948544 或 EP1090037 所述方法[也參閱 "Poly(ethyleneglycol) Chemistry, Biotechnical and Biomedical Applications", 1992, J. Milton Harris (ed), Plenum Press, New York, "Poly(ethyleneglycol) Chemistry and Biological Applications", 1997, J. Milton Harris and S. Zalipsky (eds), American Chemical Society, Washington DC and "Bioconjugation Protein Coupling Techniques for the Biomedical Sciences", 1998, M. Aslam and A. Dent, Grove Publishers, New York; Chapman, A. 2002, Advanced Drug Delivery Reviews 2002, 54:531-545]。在一實施例中, PEG 附著於樞紐區(hinge region)中的半胱胺酸。在一實施例中, PEG 修飾之 Fab 片段具有順丁烯二醯亞胺基共價連接至經修飾樞紐區(hinge region)的單一巰基。離胺酸殘基可共價連接至順丁烯二醯亞胺基, 以及對離胺酸殘基上的每一胺基可附著具有分子量約 20,000Da 的甲氧基聚(乙二醇)聚合物。因此附著於 Fab 片段的 PEG 總分子量可約 40,000Da。

在一具體例中, 本發明提供一種對人類 IL-13 具有專一性的拮抗性抗體分子, 其為經修飾 Fab' 片段具有含有 SEQ ID NO:35 所給序列的重鏈以及含有 SEQ ID NO:27 所給序列的輕鏈, 以及在其重鏈的 C-末端具有含至少一附著有效應子分

子之半胱胺酸殘基的經修飾樞紐區。較佳為效應子分子是 PEG 且是使用敘述於 (WO98/25971 及 WO2004072116 或 WO2007/003898) 的方法附著。使用國際專利申請案 WO 2005/003169、WO 2005/003170 及 WO 2005/003171 所述方法可將效應子分子附著於抗體片段。

在一具體例中，抗體或片段未附著效應子分子。

本發明也提供編碼本發明抗體分子之重鏈及/或輕鏈的經單離 DNA 序列。較佳為 DNA 序列編碼本發明抗體分子的重鏈或輕鏈。本發明之 DNA 序列可含有合成的 DNA，例如經由化學方法製造之 cDNA、基因體 DNA 或其任何組合。

編碼本發明抗體分子之 DNA 序列可獲自熟悉該項技藝者已知的方法。例如編碼全部或部分抗體重鏈及輕鏈的 DNA 序列可從已定序的 DNA 序列或根據對應的胺基酸序列視所欲合成。

熟悉該項技藝者可廣泛取得編碼接受者骨架序列的 DNA，且能基於他們已知的胺基酸序列輕易地合成。

可使用分子生物學的標準技術來製備編碼本發明抗體分子的 DNA 序列。使用寡核苷酸合成技術可完全或部分地合成所欲的 DNA 序列。若適宜可使用定點突變 (site-directed mutagenesis) 及聚合酶鏈鎖反應 (PCR) 技術。

適宜的序列實例提供於本文中。其中可編碼用於重鏈之適宜的訊息胜肽，例如鼠科動物訊息胜肽 MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 45)。其中可編碼用於輕鏈之適宜的訊息胜肽，例如鼠科動物訊息胜肽 MSVPTQVLGL

LLLWLTDARC(SEQ ID NO: 46)，其經切割得到本發明之拮抗性抗體分子。本發明也提供編碼本發明抗體之重鏈(含有 SEQ ID NO: 32、34 或 36 或 38)的經單離 DNA 序列。本發明也提供編碼本發明抗體之輕鏈(含有 SEQ ID NO: 24、26、28 或 30)的經單離 DNA 序列。

經由一般方法可構築載體，轉染法及培養法已為熟悉該項技藝者熟知。在此方面，參考文獻有“Current Protocols in Molecular Biology”，1999，F. M. Ausubel (ed)，Wiley Interscience, New York 以及 Cold Spring Harbor Publishing 製作之 Maniatis Manual。

也提供者為宿主細胞，含有一種或一種以上選殖或表現載體，其含有編碼本發明抗體之一種或一種以上 DNA 序列。可使用任何適宜的宿主細胞/載體系統用於表現編碼本發明抗體分子之 DNA 序列。可使用細菌，例如大腸桿菌(*E. coli*)及其他微生物系統，或真核生物，例如哺乳動物，亦可使用宿主細胞表現系統。較佳之哺乳動物宿主細胞包括 CHO、骨髓瘤或融合瘤細胞。

本發明也提供一種根據本發明之抗體分子的製造方法，包括在適合造成從編碼本發明抗體分子的 DNA 表現蛋白質之條件下培養含有本發明載體之宿主細胞，以及單離該抗體分子。

抗體分子可只含有重鏈或輕鏈多胜肽，於此情形只需使用編碼重鏈或輕鏈多胜肽的序列來轉染宿主細胞。為製造含有重鏈及輕鏈二者的產物，可以編碼輕鏈多胜肽的第一載體

及編碼重鏈多胜肽之第二載體兩載體轉染細胞株。另外，可使用單一載體，該載體包括編碼輕鏈及重鏈多胜肽的序列。

根據本文揭示之抗體及片段是以最佳程度表現自宿主細胞。如此抗體及/或片段的性質是最佳化且有助於工業用加工。

由於本發明之抗體有用於病態狀況的治療及/或預防，本發明也提供含有本發明抗體分子組合一種或一種以上醫藥可接受賦形劑、稀釋劑或載劑之醫藥或診斷用組成物。因此，所提供為使用本發明之抗體於製造藥劑。通常組成物以無菌部分供給，醫藥組成物按慣例包括醫藥可接受載劑。本發明之醫藥組成物可額外含有醫藥可接受佐劑。

本發明也提供製備醫藥或診斷用組成物之方法，包括一起添加及混合本發明之抗體分子與一種或一種以上醫藥可接受賦形劑、稀釋劑或載劑。

抗體分子可為醫藥或診斷用組成物中唯一的活性成分，或可附有其他活性成分包括其他抗體成分，例如抗-TNF、抗-IL-1 β 、抗-T細胞、抗-IFN γ 或抗-LPS抗體，或非抗體成分，例如黃嘌呤。其他適合的活性成分包括能誘發耐受性的抗體，例如抗-CD3或抗-CD4抗體。

在另一具體例中，使用根據本揭示之抗體、片段或組成物組合另外的醫藥活性劑，例如皮質類固醇(例如富體松丙酸鹽(fluticasonoe propionate))及/或 β -2-激動劑(例如沙丁胺醇(salbutamol)、沙美特羅(salmeterol)或福莫特羅(formoterol))或細胞生長及增殖的抑制劑(例如雷帕黴素、環

磷醯胺(cyclophosphamide)、胺甲喋呤(methotrexate))或另外的 CD28 及 /或 CD40 抑制劑。在一具體例中，該抑制劑是小分子。在另一具體例中，該抑制劑是專一於該標靶的抗體。

醫藥組成物較佳含有治療有效量之本發明之抗體。文中使用之用語「治療有效量」是指治療、改善或預防標靶疾病或狀況，或展現可偵測到之治療或預防效果所需之治療劑的量用。對於任何抗體，治療有效量可於細胞培養分析法或在動物模式中初步估計，通常在齧齒動物、兔子、狗、豬或靈長類動物。亦可使用動物模式決定適合的濃度範圍及投與路徑。然後此等資訊可用於決定可用於人類的劑量及投與路徑。

對於人類患者的確切治療有效量將視疾病狀態的嚴重度、患者大致的健康狀況、患者的年齡、體重及性別、飲食、投與的次數及頻率、藥物組合、對治療的反應敏感性及耐受性 /反應而異。此量可由例行的實驗決定且在臨床醫生的判斷內。通常，治療有效量從 0.01 mg/kg 至 50 mg/kg，例如 0.1 mg/kg 至 20 mg/kg。另外，劑量可為每日 1 至 500mg，例如每日 10 至 100、200、300 或 400mg。醫藥組成物可方便地以每劑含有預定含量之本發明活性劑之單位劑型來呈現。

可對病患各別投與組成物或組合其他試劑、藥或荷爾蒙投與(例如同時、相繼或分開)。

本發明之抗體分子的投與劑量視欲治療的狀況性質、呈現的發炎程度及是否正使用該抗體分子於預防或治療現存

的狀況而異。

投藥頻率視抗體分子的半衰期及其作用期間而異。如果抗體分子具有短的半衰期(例如 2 至 10 小時)，則每天可能需投藥一次或一次以上。另外，如果抗體分子具有長的半衰期(例如 2 至 15 天)，則可能只需每天投藥一次、每週一次或甚至 1 或 2 個月 1 次。

醫藥可接受載劑本身不應誘發產生有害於接受該組成物之個體的抗體，且不應有毒性。適宜的載劑可能是大的、緩代謝的大分子，例如蛋白質、多胜肽、微脂粒、多醣、聚乳酸、聚乙醇酸、聚合性胺基酸、胺基酸共聚合物及去活性病毒顆粒。

可使用的醫藥可接受鹽，例如礦酸鹽，例如氯化氫、溴化氫、磷酸鹽及硫酸鹽；或有機酸的鹽，例如乙酸鹽、丙酸鹽、丙二酸鹽及苯甲酸鹽。

治療組成物中醫藥可接受載劑可額外含有液體，例如水、食鹽水、甘油及乙醇。此外，可存在輔助物質於此等組成物中，例如潤濕劑或乳化劑或 pH 緩衝物質。此等載劑可使醫藥組成物調配為錠劑、丸劑、糖衣錠、膠囊、液體、凝膠、糖漿、漿液及懸浮液以給病患攝取。

適於投與的形式包括適於非經腸投與之形式，例如經由注射或灌注，例如經由團式注射(bolus injection)或持續灌注。當產物用於注射或灌注時，可採用懸浮液、溶液或乳液於油性或水性運劑(vehicle)之形式且其可含有調配劑，例如懸浮、保存、安定及/或分散劑。另外，抗體分子可於乾燥

形式，使用前以適合的無菌液體復原。

一旦經調配，可對患者直接投與本發明之組成物。欲治療的患者可為動物。但於一個或一個以上具體例中，組成物已適合於投與人類患者。

較佳為在根據本揭示之調配物，最終調配物的 pH 不相似於抗體或片段的等電點值，例如假設調配物的 pH 是 7，則可能適宜的 pI 為 8-9 或以上。然而不欲受限於理論，認為此可最後提供已改善安定性的最終調配物，例如抗體或片段餘留於溶液中。

本發明之醫藥組成物可經由任何數量的路徑投與，包括但不限於口服、靜脈內、肌肉內、動脈內、骨髓內、腦脊髓膜內、室內、經真皮、經皮(例如參閱 WO98/20734)、皮下、腹膜內、鼻內、腸內、局部、舌下、陰道內或直腸路徑。亦可使用皮下噴射器來投與本發明之醫藥組成物。典型為該治療組成物可製備為注射用液體溶液或懸浮液。在注射前亦可製備為適於溶液或懸浮液或液體運劑(vehicle)中的固體形式。

組成物的直接運送通常由皮下、腹膜內、靜脈內或肌肉內注射來達成，或運送至組織的間隙空間。亦可將組成物投與入損害處。劑量處理可為單劑或多劑時刻表安排。

應知組成物的活性成分應是抗體分子。確切而言，其於胃腸道內應易被降解。因此，如果組成物是經由使用胃腸道的路徑來投與，則組成物應需含有保護抗體免於降解的試劑，但是一旦被從胃腸道吸收就釋出抗體。

醫藥可接受載劑的完善討論可得自 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, N.J. 1991)。

在一具體例中，調配物以局部投與用，包括吸入劑之調配物提供。

適合的吸入性製備物，包括吸入性粉末、含有推進氣體之計量氣溶膠或不含推進氣體之吸入性溶液(例如噴霧性溶液或懸浮液)。根據本揭示含有活性物質之吸入性粉末可只由上述活性物質或上述活性物質與生理可接受賦形劑之混合物構成。

這些吸入性粉末可包括單醣類(例如葡萄糖或阿拉伯糖)，雙醣類(例如乳糖、蔗糖、麥芽糖)，寡-及多醣類(例如葡聚糖)，多元醇類(例如山梨醇、甘露醇、木糖醇)，鹽類(例如氯化鈉、碳酸鈣)或這些與另一者之混合物。較佳使用單-或雙醣類，特別是使用乳糖或葡萄糖，但不排除他們水合物之形式。

沉澱於肺之顆粒需顆粒大小小於 $10\ \mu\text{m}$ ，例如 $1-9\ \mu\text{m}$ ，例如 0.1 至 $5\ \mu\text{m}$ ，特別是 1 至 $5\ \mu\text{m}$ 。活性成分(例如抗體或片段)的顆粒大小是基本的重要性。

能用於製備吸入性氣溶膠之推進氣體(propellant gases)是習知。較佳的推進氣體選自烴類，例如正丙烷、正丁烷或異丁烷，及鹵烴類例如甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、環丙烷或環丁烷的氯化及/或氟化衍生物。可使用上述推進氣體本身或其混合物。

特佳的推進氣體是選自 TG 11、TG 12、TG 134a 及 TG227 之鹵化烷衍生物。特佳為上述之鹵化烴類 TG134a(1,1,1,2-四氟乙烷)及 TG227(1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)及其混合物。

含推進氣體之吸入性氣溶膠亦可含有其他成分，例如助溶劑、安定劑、界面活化劑(界面活性劑)、抗氧化劑、潤滑劑及調整 pH 的手段。全部這些成分為習知。

根據本發明含推進氣體之吸入性氣溶膠可含有達 5 重量%的活性物質。根據本發明之氣溶膠含有例如 0.002 至 5 重量%、0.01 至 3 重量%、0.015 至 2 重量%、0.1 至 2 重量%、0.5 至 2 重量%或 0.5 至 1 重量%的活性成分。

另外局部投與至肺亦可以液體溶液或懸浮液調配物來投與，舉例而言使用例如噴霧器的裝置，例如連接壓縮機之噴霧器(例如連接 Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Va.製造之 Pari Master(R)壓縮機的 Pari LC-Jet Plus(R)噴霧器)。

在一具體例中，調配物是以含有以噴霧作用運送用單位劑之分離的安瓿來提供。

在一具體例中，抗體是以凍乾形式供給，用於重新復原或另作為懸浮液調配物。

本發明之抗體可分散於溶劑中運送，例如以溶液或懸浮液之形式。其可懸浮於適合的生理性溶液中，例如食鹽水或其他藥理可接受溶劑或緩衝溶液。習知之緩衝溶液每 1 ml 水可含有 0.05 mg 至 0.15 mg 乙酸乙二胺二鈉(disodium edentate)、8.0 mg 至 9.0 mg NaCl、0.15 mg 至 0.25 mg 聚山

梨醇酯、0.25 mg 至 0.30 mg 無水檸檬酸、以及 0.45 mg 至 0.55 mg 檸檬酸鈉以致達 pH 約 4.0 至 5.0。可使用懸浮液，例如凍乾之抗體。

治療懸浮液或溶液調配物亦可含有一種或一種以上賦形劑。賦形劑為技藝熟知且包括緩衝劑(例如檸檬酸鹽緩衝劑、磷酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑及碳酸氫鹽緩衝劑)、胺基酸、尿素、醇類、抗壞血酸、磷脂質、蛋白質(例如血清白蛋白)、EDTA、氯化鈉、微脂粒、甘露醇、山梨醇及甘油。溶液或懸浮液可被封進於微脂粒或生物可分解性微球體內。運用無菌製造方法，通常調配物以實質無菌的形式提供。

此可包括以該技藝具有通常知識者熟悉的方法製造及經由過濾用於調配物之緩衝溶劑/溶液來消毒，無菌地懸浮抗體於無菌緩衝溶劑溶液，以及分散調配物於無菌貯存器中。

根據本揭示可提供噴霧性調配物，例如以單劑單位(例如密封之塑膠容器或小瓶)包裝於箔封套。每一小瓶含有一單位劑體積量，例如 2 ml 的溶劑/溶液緩衝劑。

文中揭示之抗體可能適用於透過噴霧運送。

也估計本發明之抗體可使用基因療法來投與。為達此，將在適宜 DNA 組成分控制下編碼抗體分子之重鏈及輕鏈的 DNA 序列導入病患，以至從 DNA 序列表現抗體鏈並在原位(*in situ*)組裝。

本發明也提供用於控制發炎性疾病，例如急性或慢性發炎性疾病的抗體分子(或含有它之組成物)。較佳為該抗體分

子(或含有它之組成物)可用於降低發炎進程或預防發炎進程。在一具體例中，有提供在活體內降低經活化之 T 細胞，特別是那些涉及不適當發炎性免疫反應，例如恢復鄰近/局部的此等反應。

當文中運用減少經活化之 T 細胞時，相較於治療前或無治療者可減少 10、20、30、40、50、60、70、80、90 或以上百分比。

有益為以根據本發明之抗體、片段或組成物治療，可使經活化之 T 細胞的量降低，而未降低病患 T 細胞(未經活化之 T 細胞)的一般量。此可造成較少的副作用，且可預防病患的 T 細胞用盡。

本發明也提供用於治療或預防經 IL-13 介入或與 IL-13 量增加有關之病態失調之本發明抗體分子。

病態狀況可例如選自由感染(病毒、細菌、真菌及寄生蟲)、內毒素休克有關之感染、關節炎、類風濕性關節炎、氣喘、COPD、骨盆腔發炎症、阿茲海默症(Alzheimer's disease)、發炎性腸道疾病、克隆氏疾病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、佩洛尼氏病(Peyronie's Disease)、乳糜瀉(coeliac disease)、膽囊病、潛毛症(Pilonidal disease)、腹膜炎、牛皮癬、血管炎、手術性沾黏、中風、第 I 糖尿病、萊姆病、關節炎、腦膜腦炎、自體免疫葡萄膜炎、中樞及周邊神經系統之免疫介入之發炎行疾病例如多發性硬化症、狼瘡(例如全身紅斑性狼瘡)及吉-巴氏症候群(Guillain-Barr syndrome)、異位性皮膚炎、自體免疫肝炎、纖維化肺泡炎、

葛瑞夫茲氏症 (Graves' disease)、IgA 腎病、特發性血小板低下紫斑症 (idiopathic thrombocytopenic purpura)、梅尼爾氏症 (Meniere's disease)、天皰瘡、原發性膽汁鬱積性肝硬化、類肉瘤、硬皮症、韋格納肉芽腫 (Wegener's granulomatosis)、其他自體免疫疾病、胰臟炎、創傷(手術)、移植物抗宿主病、移植排斥、心臟病包括缺血性疾病例如心肌梗塞及動脈硬化症、血管內凝血、骨之溶蝕作用、骨質疏鬆症、骨關節炎、牙周炎及胃酸過少所組之群組。

本發明也提供根據本發明的抗體分子用於治療或預防疼痛，特別是發炎有關的疼痛。

在一具體例中，根據本發明的抗體降低對發炎之治療的抗性，特別是對發炎之治療的肺抗性。

在一具體例中，根據本發明的抗體降低支氣管組織中 IL-13 蛋白質量，例如相較於治療前的量。此減少可為 5、10、20、30、40%或以上。

在一具體例中，根據本發明的抗體降低鼻灌洗液及/或支氣管肺泡液中 IL-13 蛋白質量，例如相較於治療前的量。此減少可為 5、10、20、30、40%或以上。

在一具體例中，根據本發明的抗體降低嗜酸性白血球流入，例如相較於治療前的量。舉例而言，治療 1、2、3、4、5、6 週或以上，此降低作用可為 5、10、20、30、40%或以上。

在一具體例中，根據本發明的抗體適用於降低杯狀細胞的不當量，例如適於杯狀細胞增生如慢性杯狀細胞增生的治

療。在治療 1、2、3、4、5、6 週或以上時可觀察到此降低作用。

在一具體例中，相較於治療前，根據本發明的抗體適用於降低呼出之氧化氮(FeNO)量。呼出之氧化氮被認為是肺發炎的危險因子或標記。

在一具體例中，根據本發明的抗體適用於預防與發炎反應有關之不當膠原蛋白沉積，尤其是支氣管周圍膠原蛋白沉積。

在一具體例中，根據本發明的抗體適用於預防與發炎反應有關之不當的血管新生。

因此提供根據本發明的抗體於治療的用途以及運用該抗體之治療方法。

文中使用之根據本發明的抗體也涉及說明書所揭示之片段及衍生物。

本發明進一步提供根據本發明之抗體分子、片段或組成物於製備用於治療或預防經 IL-13 介入或與 IL-13 量增加有關之病態失調之醫藥之用途，特別是該病態失調是類風濕性關節炎、氣喘或 COPD。

本發明進一步提供根據本發明之抗體分子、片段或組成物於製備用於治療或預防一種或一種以上文中所述之醫療適應症。

本發明之抗體分子、片段或組成物可用於任何療法中，其中該療法想降低人或動物體內 IL-13 的作用。IL-13 可於體內循環或以不合意高量位於體內特定位置，例如發炎的地

方。

在一具體例中，使用本發明之抗體分子或含有他之組成物於控制發炎疾病，例如如文中所述者。

本發明也提供一種治療人類或動物患者罹患經由 IL-13 介入之疾病或受有風險之方法，該方法包括對患者投與有效量之本發明之抗體分子或含有該抗體分子之組成物。

在一具體例中，有提供純化抗體(特別是根據本發明之抗體或片段)之方法。

在一具體例中，有提供純化抗體(特別是根據本發明之抗體或片段)之方法，含有步驟：

於非結合模式中進行陰離子交換層析法以至於雜質留在管柱上，而抗體保持在未結合之分層內。該步驟可例如在 pH 約 6-8 進行。

該方法可進一步含有運用陽離子交換層析法之初始捕獲步驟，例如在 pH 約 4 至 5 進行。

該方法可進一步含有額外的層析步驟以保證產物及方法有關的雜質適當地從產物流消除。

純化方法亦可含有一種或一種以上的超過濾步驟，例如濃縮及透析過濾步驟。

因此在一具體例中，有提供經純化的 IL-13 抗體或片段，例如人化抗體或片段，尤其是根據本發明之抗體或片段實質經純化而特別無或實質無內毒素及/或宿主細胞蛋白質或 DNA。談及此，根據本發明之抗體通常將於哺乳動物細胞內製備，因此內毒素含量通常無爭議。事實上，當抗體是在

細菌細胞內製備時，內毒素含量是更要考量的。

如上使用之經純化形意指至少 90%純度，例如 91、92、93、94、95、96、97、98、99% w/w 或更純。

實質無內毒素通常意指每 mg 抗體產物有 1EU 內毒素含量或更少，例如每 mg 產物有 0.5 或 0.1EU。

只要是適宜，實質無宿主細胞蛋白質或 DNA 通常意指每 mg 抗體產物的宿主細胞蛋白質及/或 DNA 含量為 400 μ g 或更少，例如每 mg 為 100 μ g 或更少，特別是每 mg 為 20 μ g。

本發明之抗體分子也可用於診斷，例如活體內診斷及反映涉及 IL-13 之疾病狀態。

用於測試根據本發明之抗體性質之適宜的活體內分析，包括：慢性居家塵蟎模式、對乙醯甲膽鹼過度反應及/或過敏性肺發炎的卵白蛋白模式。

本說明書內容中之「含有(Comprising)」意指「包括(including)」。

本發明技術適宜的具體例可經組合。

文中敘述之具體例含有某些特徵/成分。該揭示也擴大到個別由該特徵/成分構成或實質構成的具體例。

本發明僅藉由下列舉例說明之實施例並參考伴隨之圖式來進一步說明。

【實施方式】

實施例

治療性抗體產生/篩選

以純化的人類 IL-13 (Peprotech)或表現人類 IL-13 的大

鼠纖維母細胞(於培養上清液中表現約 1 ug/ml)或某些案例是組合二者來免疫大鼠。3 至 6 次注射後，犧牲動物並收取 PBMC、脾臟、骨髓及淋巴結。偵測血清以得知 ELISA 中結合至人類 IL-13 以及在 HEK-293 STAT-6 報告子細胞分析中和 hIL-13 的能力(HEK-藍分析，Invivogen)。

以類似 Zubler 等人所述方法(J. Immunol. 1985)製備 SLAM 培養(B 細胞培養)。簡言之，將來自經免疫動物之 500-5000 個脾臟細胞或 PBMC 在數批 96-井平板中於補充 10% FCS(PAA laboratories ltd)、2% HEPES(Sigma Aldrich)、1% L-麩醯胺酸(Gibco BRL)、1%盤尼西林/鏈黴素溶液(Gibco BRL)、0.1% β -巰基乙醇(Gibco BRL)、3%經活化的兔脾臟細胞培養上清液之 RPMI 1640 培養基(Gibco BRL)以 200 μ l/井與經 γ -照射的 EL-4-B5 鼠科動物胸腺瘤細胞(5×10^4 /井)在 37 °C 於 5% CO₂ 環境中培養 7 天。在篩選分析法中測試 B 細胞培養上清液，並將正的上清液視為主要平板。將培養的 B 細胞置入 100 μ l 10% DMSO 於 FCS 冷凍在 -80 °C。

在 FMAT 之珠系分析法中首先篩選 SLAM 培養上清液結合 hIL-13 的能力。此均質分析法使用塗覆於卵白素珠的生物素化人類 IL-13 及山羊抗大鼠 Fc-Cy5 共軛物。然後將此分析中正者餵入 HEK-293 IL-13R-STAT-6 報告子細胞分析(HEK-藍分析，Invivogen)以鑑定中和者。然後將中和性上清液數據化於 Biacore 以估計脫落率，並也分析中和作用模式的特性。將中和作用分類為分類 1(bin 1)或分類 2。分類 1 代表結合人類 IL-13 且防止 IL-13R α 1 結合的抗體，結果導

致阻斷結合 IL-4R。分類 2 代表以此種方式結合 hIL-13 的抗體，而允許結合至 IL-13R α 1 但防止 IL-4R 重新至複合物內。我們選擇透過分類 1 操作的抗體。

從總共 27x100 的平板 SLAM 實驗中最初 FMAT 篩選鑑定出約 7500 個 IL-13-專一性正者。在 HEK-藍分析中證明 800 井有中和作用。170 井具有所欲 Biacore 概況，亦即分類 1 抗體有脫落率 $< 5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 。嚐試選殖自這些 170 井的可變區域，有 160 個成功地產生螢光點。反轉錄(RT)-PCR 後有 100 井產生重鏈及輕鏈可變區域基因對。選殖這些 V-區域基因作為小鼠 IgG1 全長抗體並於 HEK-293 暫時表現系統再表現。序列分析顯示有 27 個抗-人類 IL-13 抗體獨特家族。然後在此細胞系分析中再測試這些重組抗體阻斷重組 hIL-13 (衍生自 *E.coli* 及衍生自哺乳動物)、重組變異體 hIL-13 (R130Q)(衍生自 *E.coli*)、天然野生型及變異體 hIL-13 (衍生自人類供者)及獼猴 IL-13(衍生自哺乳動物)的能力。也於 Biacore 測試重組抗體結合變異體人類 IL-13 (R130Q)及獼猴 IL-13 的能力。此特性分析後，5 個抗體家族滿足我們的標準，亦即具有最小急下降效力及對全部人類及獼猴 IL-13 調配物親和力的次-100 pM 抗體。

進行全部 5 個家族的人化。基於人化移植物中的中和效力、親和力及供者含量，選擇人化 CA154_652(參閱下面)以進一步進展。

人化作用

文中作為例子之人化抗體 (Ab652)的製備是經由將大鼠

抗體 V-區域 (SEQ ID NOs 7 及 15)(揭示於文中序列 1 至 6 之 CDR)的 CDR 嫁接到人類生殖細胞系抗體 V-區域骨架。大鼠抗體(供者)V-區域序列與人類生殖細胞系抗體(接受者)V-區域序列的比對一起與設計之人化序列示於第 12 圖。以 Kabat(Kabat *et al.* Sequence of proteins of immunological interest (1987)。Bethesda MD, National Institutes of Health, US), 但使用組合 Chothia/Kabat 定義之 CDR-H1 例外(參閱 Adair *et al.* (1991)人化抗體 WO 91/09967)定義從供者嫁接至接受者序列的 CDR。選擇人類 V-區域 VH2 3-12-26 加上 JH4 J-區域(V BASE, <http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>)作為接受者的重鏈 CDR。重鏈骨架殘基全部來自人類生殖細胞系基因, 但殘基 49 及 71 除外(Kabat 編號), 其中分別保留供者殘基甘胺酸(G49)及精胺酸(R71)。保留這兩供者殘基是人化抗體完整活性所需。選擇人類 V-區域 VK1 2-1-(1)02 加上 JK4 J-區域(V BASE, <http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>)作為接受者的輕鏈 CDR。輕鏈骨架殘基全部來自人類生殖細胞系基因。

以 Entelechon GmbH 經由自動化合成方法設計及構築編碼最初 V-區域序列的基因。經由寡核苷酸直接突變修飾 VH 基因來創造諸多重鏈的不同變異體。將 gL1 基因序列選殖到 UCB-Celltech 人類輕鏈表現載體 pKH10.1, 其含有編碼人類 κ 鏈恆定區域的 DNA(Km3 同種異形(allotype))-參閱 SEQ ID No: 26 及 SEQ ID NO:30。將這 8 個嫁接之 VH 基因(gH1 至 gH8)選殖到 UCB-Celltech 人類 γ -4 重鏈表現載體 pVh 4P

FL，其含有編碼人類 γ -4 重鏈恆定區域與樞紐穩定化突變 S241P 的 DNA (Angal *et al.*, Mol Immunol. 1993, 30(1):105-8)。選擇 The gH2 VH 基因作為效力及生物物理學特徵最理想的重鏈嫁接，然後次選殖到 UCB-Celltech 人類 γ -1 Fab 載體 pVh 1F3，其含有編碼人類 γ -1 CH1 功能部位的 DNA (G1m17 同種異形)(SEQ ID NO:38)。所得重鏈質體及輕鏈質體共轉染到 CHO-L761h 細胞導致表現所需 Fab 格式的人化抗體。此抗體於本文中稱為 Ab652(也稱為 Ab652 Fab)。

為促進穩定的細胞系表現抗體 Ab652 的產生，產生含有編碼兩重鏈及輕鏈表現匣的 DNA 及麩醯胺酸合成酶(GS)篩選標記的單一質體。經由容許生長於補充 GS 抑制劑硫代甲硫胺酸(methionine sulfoximine)的培養基，GS 基因能篩選重組 CHO 細胞 (Bebbington *et al.*, Biotechnol. 1992, 10(2): 169-175)。

結合親和力測量

BIAcore 技術可即時偵測生物分子間的結合且無需標記。當相互作用物之一稱為配位體者被直接固定或被捕獲在固定的表面上時，另一稱為分析物者流入溶液蓋過被捕獲的表面。隨著分析物結合至配位體在表面形成複合物，感應器(sensor)偵測感應器表面的質量變化。此對應於結合過程。當分析物被緩衝劑置換時，監測分析物從配位體的解離作用。在親和力 BIAcore 分析法中，配位體是 Ab652 以及分析物是人類 IL-13。

受體交叉阻斷分析法

Biacore 受體交叉阻斷分析法需要捕獲抗 IL-13 Fab，隨後以 IL-13(作為第一分析物)流入覆蓋捕獲的配位體以在感應器表面形成穩定的複合物。然後將第二分析物(重組可溶 IL-13 受體)流入覆蓋此穩定的複合物。偵測第二分析物結合至穩定複合物的量。不使第二分析物結合至穩定抗體:IL-13 複合物的抗 IL-13 抗體被分類為位置 1 競爭者。那些使第二分析物結合至穩定抗體:IL-13 複合物的抗 IL-13 抗體被分類為位置 2 競爭者。

材料

儀器：Biacore® 3000, Biacore AB, Uppsala, Sweden。

感應器晶片：CM5(研究級)目錄編號：BR-1001-14, Biacore AB, Uppsala, Sweden。晶片保存在 4 °C。

胺偶合套組

目錄編號：BR-1000-50, Biacore AB, Uppsala, Sweden

乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺氯化氫(EDC)。於蒸餾水中製造成 75 mg/mL 並以 200 µL 分裝保存在 -70 °C。

N-羥基琥珀醯亞胺(NHS)。於蒸餾水中製造成 11.5 mg/mL 並以 200 µL 分裝保存在 -70 °C。

1 M 乙醇胺氯化氫-NaOH pH 8.5。以 200 µL 分裝保存在 -70 °C。

緩衝劑

運行緩衝劑：HBS-EP(0.01 M HEPES pH 7.4、0.15 M NaCl、3 mM EDTA、0.005 %界面活性劑 P20)。目錄編號：BR-1001-88, Biacore AB, Uppsala, Sweden。緩衝劑保存在 4 °C。

固定化緩衝劑：乙酸鹽 5.0(10 mM 乙酸鈉 pH 5.0)。目錄編號：BR-1003-51, Biacore AB, Uppsala, Sweden。緩衝劑保存在 4 °C。

配位體捕獲

Affinipure F(ab')₂ 片段山羊抗-人 IgG, F(ab')₂ 片段專一。Jackson ImmunoResearch Inc (Pennsylvania, USA) 目錄編號：109-006-097。試劑保存在 4 °C。

配位體

Ab652 (2.51, 21.7 及 3.86 mg/ml Fab)，保存在 4°C。

抗-hIL-13 mIgG(R&D Systems Europe Ltd, Abingdon, Oxon. 目錄編號 MAB-213，批號 RL04)。

分析物

重組人類 IL-13(0.2mg/ml 來自 D.Lightwood; R&D Systems Europe Ltd, Abingdon, Oxon. 目錄編號 213-IL-050)，保存在 -70°C 並於每次分析時解凍一次。

重組人類 IL-13 受體 1 hFc(R&D Systems Europe Ltd, Abingdon, Oxon. 目錄編號 146-IL-100)。保存在 -70 °C 並於每次分析時解凍一次。

重組人類 IL-13 受體 2 hFc(R&D Systems Europe Ltd, Abingdon, Oxon. 目錄編號 614-IL-100)。保存在 -70 °C 並於每次分析時解凍一次。。

再生溶液

從 11.6 M 存料 (stock) 溶液以蒸餾水稀釋製備 40 mM HCl (BDH, Poole, England。目錄編號：101254H)。

從 50 mM 存料溶液以蒸餾水稀釋製備 5 mM NaOH。目錄編號：BR-1003-58, Biacore AB, Uppsala, Sweden。

關鍵設備

Biacore 3000 生物感應器，GE Healthcare Ltd, Amersham Place, Little Chalfont, Buckinghamshire, HP7 9NA。根據廠商的手冊維持此儀器。

Ab652 結合親和力測量

分析法格式為經由固定的抗-人類 $F(ab')_2$ 捕獲 Ab652，然後於捕獲表面滴定人 hIL-13。

使用 BIAcore 3000 (BIAcore AB) 進行 BIA (生物分子交互作用分析)。透過胺偶合化學將 Affinipure $F(ab')_2$ 片段山羊抗-人 IgG, $F(ab')_2$ 片段專一 (Jackson ImmunoResearch) 固定在 CM5 感應器晶片以捕獲含量 ≈ 4000 的反應單元 (RUs)。使用具流動速率 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ 之 HBS-EP 緩衝劑 (10 mM HEPES pH 7.4、0.15 M NaCl、3 mM EDTA、0.005 % 界面活性劑 P20、BIAcore AB) 作為運行緩衝劑。使用 $\sim 0.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的 Ab652 Fab 之 10 μL 注射液以由固定的抗-人 IgG- $F(ab')_2$ 捕獲，使足夠 IL-13 結合但也減小大量傳送限制結合效果。以各種濃度 (10 nM 至 0.31 nM)、流動速率 30 $\mu\text{L}/\text{min}$ 將人類 IL13 滴定在捕獲的 Ab652。以 10 μL 之 40 mM HCl 注射液，隨後 5 μL 之 5 mM NaOH 注射液、流動速率 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ 進行表面再生。

使用 BIA 評估軟體 (3.2 版) 依照標準程序分析背景相減結合曲線。從擬合演算法 (fitting algorithm) 決定動力參數。

表 1

樣品	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD	KD pM
Ab652 3 次決定值的平均	4.51E+06	6.52E-05	1.52E-11	15

IL-13 受體交叉阻斷研究

BIAcore 受體交叉阻斷分析需要捕獲抗-IL-13 Fab，隨後以 IL-13 (作為第一分析物) 流入覆蓋捕獲配位體以在感應器表面形成穩定的複合物。然後將第二分析物 (重組可溶 IL-13 受體) 流入覆蓋此穩定的複合物。偵測第二分析物結合至穩定複合物的量。不使第二分析物結合至穩定抗體:IL-13 複合物的抗 IL-13 抗體被分類為軸 1 (Axis 1) 競爭者。那些使第二分析物結合至穩定抗體:IL-13 複合物的抗 IL-13 抗體被分類為軸 2 (Axis 2) 競爭者。

全部實驗是使用 Biacore 3000 生物感應器在 25 °C 進行。使用 HBS-EP 緩衝劑作為運行緩衝劑，具有 10 µL/分鐘的流速。如所述使用同一感應器表面用決定親和力。

使用 ~0.2 µg/ml 抗人類 IL-13 Fab 的 10 µl 注射液以由山羊 F(ab')₂ IgG (抗-人類 F(ab')₂-片段專一感應器表面) 捕獲。抗人類 IL-13 Fab 以 0.2ug/ml 給予足夠的抗-人類 IL-13 結合。以 10 µL/分鐘的流速注射 25 nM 人類 IL-13 覆蓋捕獲

的抗體，隨後立即注射 100 nM 可溶性人類 IL-13 受體。以流速 30 μ L/分鐘經由兩次 30 μ L 的 40 mM HCl 注射，隨後 5 μ L 的 5 mM NaOH 注射再生表面。

使用廠商提供的 BIA 評估軟體 (3.2 版) 依照標準程序分析減去背景之結合曲線。

表 2 Biacore 阻斷總結

抗體	Ab 結合	hIL-13 結合	hIL-13Ra1 結合	hIL-13Ra2 結合
Ab652	103.1	22.4	-	1.5
Ab652	72.6	18.5	-0.4	-
對照組抗體	126	11.6	15.4	-

表 3: 經純化 Ab652 Fab 對 hIL-13 的親和力

	Ka (1/Ms)	kd (1/s) (結合率)	KD (脫落率)	KD pM (測量之親和力 KD)
Ab652	4.83E+06	4.22E-05	8.73E-12	9
Ab652	5.09E+06	6.64E-05	1.30E-11	13
	4.97E+06	5.90E-05	1.19E-11	12
	5.60E+06	6.70E-05	1.20E-11	12
	4.45E+06	7.11E-05	1.60E-11	16
	5.11E+06	4.67E-05	9.14E-12	9
	4.87E+06	6.25E-05	1.28E-11	13
Ab652	3.61E+06	8.69E-05	2.40E-11	24
平均	4.82E+06	6.27E-05	1.34E-11	13
SD	5.84E+05	1.4E-05	4.84E-12	

於 Biacore 分析經三次分開分析測定 Ab652 對 hIL-13 的親和力。親和力在 9-24pM 的範圍內，平均為 13.4 (+4.8)pM

細胞系效力

使用 HEK-BLUE™ STAT-6 分析 (Invivogen) 研究 Ab652 Fab 中和 IL-13 的活體外 (*in vitro*) 效力。該分析含有 HEK293 細胞，其穩定表現人類 STAT-6 及在 IFN-β 最小啟動子連接至四個 STAT-6 結合位置的控制下穩定表現分泌型胚胎鹼性磷酸酶 (SEAP)。使用不同種類的人類 IL-13，在此分析中以 250 pg/mL 評價 Ab652 的中和作用分析 (IC₅₀)。對抗產生自細菌 (*E.coli*) 及哺乳動物 (大鼠纖維母細胞) 宿主細胞的重組野生型人類 IL-13 來評價中和作用效力。對抗產生自人類 T-淋巴細胞的天然野生型及變異體 R130Q 人類 IL-13 來評價中和作用效力。表 5：在 HEK 藍分析中 Ab652 Fab 對 IL-13 多型的 IC₅₀ 值。

表 5

IL-13 來源 (250 pg/ml)	IC ₅₀ Ab652 Fab (ng/ml)
衍生自 <i>E.coli</i> 之野生型	1.05
哺乳動物(大鼠纖維母細胞)，野生型	0.57
天然人類 T 細胞，野生型	2.12
天然人類 T 細胞，R130Q 變異體	1.66
獼猴於人類受體(1/4,000 = 250pg/ml)	1.61

大體上這些數據證明 Ab652 Fab 在中和來自細菌及哺乳動物來源之重組及天然的人類 IL-13 有類似效力。

Ab652 物理特徵之總結

pI (等電點) 8 (兩次測定的平均)

熱穩定性 T_m 84 °C

當攪動/搖動抗體時，未觀察到 Ab652 聚集。

當然應瞭解本發明經由實施例僅爲了說明，決不表示受此限制，且可製作的細部修飾落於文後的申請專利範圍內。本發明每一具體例的較佳特徵相同如作了適當修正的其他各具體例。全部刊物，包括但不限於本說明引用的專利及專利申請案皆併入文中作爲參考，猶如每一個別刊物是特別且獨立被指出併入文中作爲參考，儘管是充分列舉。

【圖式簡單說明】

第 1 圖顯示來自重鏈(CDR H)之各 CDR 1、2、3 及來自輕鏈(CDR L)之各 CDR 1、2、3 的胺基酸序列，大鼠抗體輕鏈可變區域之胺基酸序列，大鼠抗體輕鏈可變區域的 DNA 序列，以及具訊息序列之大鼠抗體輕鏈可變區域的胺基酸序列。

第 2 圖顯示具訊息序列之大鼠抗體輕鏈可變區域的 DNA 序列，大鼠抗體輕鏈可變及恆定區域的胺基酸序列，大鼠抗體輕鏈可變及恆定區域的 DNA 序列，具訊息序列之大鼠抗體輕鏈的胺基酸序列。

第 3 圖顯示具訊息序列之大鼠抗體輕鏈的 DNA 序列，大鼠抗體重鏈可變區域的胺基酸序列，大鼠抗體重鏈可變區域的 DNA 序列，具訊息序列之大鼠抗體重鏈可變區域的胺基酸序列。

第 4 圖顯示具訊息序列之大鼠抗體重鏈可變區域的 DNA 序列，大鼠抗體重鏈可變及恆定區域的胺基酸序列。

第 5 圖顯示大鼠抗體重鏈可變及恆定區域的 DNA 序列，具訊息序列之大鼠抗體重鏈可變及恆定區域的胺基酸序列。

第 6 圖顯示具訊息序列之大鼠抗體重鏈可變及恆定區域的 DNA 序列。

第 7 圖顯示人化抗體輕鏈可變區域的胺基酸序列，人化抗體輕鏈可變區域的 DNA 序列，具訊息序列之人化抗體輕鏈可變區域的胺基酸序列，具訊息序列之人化抗體輕鏈可變區域的 DNA 序列，人化抗體輕鏈可變及恆定區域的胺基酸序列。

第 8 圖顯示人化抗體輕鏈可變及恆定區域的 DNA 序列，具訊息序列之人化抗體輕鏈可變及恆定區域的胺基酸序列，具訊息序列之人化抗體輕鏈可變及恆定區域的 DNA 序列。

第 9 圖顯示人化抗體重鏈可變區域的胺基酸序列，人化抗體重鏈可變區域的 DNA 序列，具訊息序列之人化抗體重鏈可變區域的胺基酸序列，具訊息序列之人化抗體重鏈可變區域的 DNA 序列，人化抗體重鏈可變及恆定區域的胺基酸序列。

第 10 圖顯示人化抗體重鏈可變及恆定區域的 DNA 序列，具訊息序列之人化抗體重鏈可變及恆定區域的胺基酸序列，人化抗體重鏈可變及恆定區域的 DNA 序列。

第 11 圖顯示人類 VK 1 2-1-(1)02 JK4 接受者骨架及 VH2 3-1 2-26 JH4 接受者骨架之胺基酸及 DNA 序列。

第 12 圖顯示大鼠輕鏈、接受者骨架及人化輕鏈與重鏈的排比。CDR 為粗體字及底線。供者殘基 G49 及 R71 為粗、斜體及灰底標示字。

【主要元件符號說明】

無。

序列表

<110> 優稀美製藥股份有限公司 (UCB Pharma S.A.)
勾撒德 尼爾 (Gozzard, Neil)
勞森 阿拉斯塔 (Lawson, Alastair)
萊特伍德 丹尼爾 (Lightwood, Daniel)
帕法拉曼 羅傑 (Palframan, Roger)
史密斯 布萊恩 (Smith, Bryan)
泰森 克立 (Tyson, Kerry)

<120> 對人類IL-13具結合專一性的抗體分子

<130> G0086-W001

<150> GB 0904214.4
<151> 2009-03-11

<160> 46

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> CDRH1

<400> 1
Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr His Val Gln
1 5 10

<210> 2
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> CDRH2

<400> 2
Val Met Trp Ser Asp Gly Asp Thr Ser Phe Asn Ser Val Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 3
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> CDRH3

<400> 3
Asp Gly Thr Ile Ala Ala Met Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> CDRL1

<400> 4
Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 5
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> CDRL2

<400> 5

His Thr Ser Arg Leu Gln Asp
 1 5

<210> 6
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> CDRL3

<400> 6

Gln Gln Gly Tyr Arg Phe Pro Leu Thr
 1 5

<210> 7
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人造

<220>
 <223> 大鼠可变轻链

<400> 7

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Ser Asn Met Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Glu Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Arg Phe Pro Leu
 85 90 95

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

<210> 8
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人造

<220>
 <223> 大鼠可变轻链

PD1106336E序列表

<400> 8
gacatccaga tgacacagtc tccacattcc ctgtctgcat ctctgggaga aactgtctcc 60
atcgaatgtc tagcaagtga ggacatttcc aattatttag cgtgggtatca gcagaagcca 120
ggaaaaatctc ctacagctctt gatctatcat acaagiaggt tgcaagaagg ggtcccatca 180
cggttcagtg gcagtggatc tggcacacag tttctctca agatcagtaa catgcaacct 240
gaagatgaag gggctatlla ctgtcaacag gggtacaggt ttccgctcac gttcggttct 300
gggaccaagc tgggaattgaa a 321

<210> 9
<211> 127
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 具訊息序列之大鼠可變輕鏈

<400> 9
Met Gly Val Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp Ile Thr
1 5 10 15
Asp Ala Ile Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro His Ser Leu Ser
20 25 30
Ala Ser Leu Gly Glu Thr Val Ser Ile Glu Cys Leu Ala Ser Glu Asp
35 40 45
Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro
50 55 60
Gln Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser
65 70 75 80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Ser
85 90 95
Asn Met Gln Pro Glu Asp Glu Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr
100 105 110
Arg Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
115 120 125

<210> 10
<211> 381
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 具訊息序列之大鼠可變輕鏈

<400> 10
atgggtgtcc ccaactcagct cttgggggttg ttgttactgt ggattacaga tgccatagt 60
gacatccaga tgacacagtc tccacattcc ctgtctgcat ctctgggaga aactgtctcc 120
atcgaatgtc tagcaagtga ggacatttcc aattatttag cgtgggtatca gcagaagcca 180
ggaaaaatctc ctacagctctt gatctatcat acaagtaggt tgcaagaagg ggtcccatca 240
cggttcagtg gcagtggatc tggcacacag tttctctca agatcagtaa catgcaacct 300

PD1106336E序列表

gaagatgaag gggctatatta ctgtcaacag gggttacaggt ttccgctcac gttcggttct 3
gggaccaagc tggaatigaa a 3

<210> 11
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 大鼠轻链

<400> 11

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro His Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Thr Val Ser Ile Glu Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Thr Ser Arg Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Ser Asn Met Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Glu Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Arg Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Thr Glu Gln Leu Ala Thr Gly
115 120 125
Gly Ala Ser Val Val Cys Leu Met Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile
130 135 140
Ser Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Thr Glu Arg Arg Asp Gly Val Leu
145 150 155 160
Asp Ser Val Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Ser Leu Thr Lys Ala Asp Tyr Glu Ser His Asn Leu Tyr
180 185 190
Thr Cys Glu Val Val His Lys Thr Ser Ser Ser Pro Val Val Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 12
<211> 642
<212> DNA

<213> 人造

<220>

<223> 大鼠轻链

<400> 12

gacatccaga tgacacagtc lccacattcc ctgtctgcat cctgggaga aactgtctcc	6
atcgaatgic tagcaagtga ggacatttcc aattatttag cgtgggtatca gcagaagcca	12
ggaaaatctc ctgagctctt gatctatcat acaagtaggt tgcaagatgg ggccccatca	18
cggttcagtg gcagtggtac tggcacacag ttltctctca agatcagtaa catgcaacct	24
gaagatgaag gggcttatta ctgtcaacag gggtacaggt ttccgctcac gttcggttct	30
gggaccaagc tggaaatgaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatctat cttcccacca	36
lccacggaac agtttagcaac tggaggcgcc tcagtcgtgt gcctcatgaa caacttctat	42
cccagagaca tcagtgtaaa gtggaagatt gatggcactg aacgacgaga tgggtgctctg	48
gacagtgtta ctgacagga cagcaaagac agcaggtaca gcatgagcag caccctctcg	54
ttgaccaagg ctgactatga aagtcataac ctctatacct gtgaggttgt tcataagaca	60
tcatectcac ccgtcgtaaa gagcttcaac aggaatgagt gt	64

<210> 13

<211> 234

<212> PRT

<213> 人造

<220>

<223> 具讯息序列之大鼠轻链

<400> 13

Met Gly Val Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp Ile Thr	1 5 10 15
Asp Ala Ile Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro His Ser Leu Ser	20 25 30
Ala Ser Leu Gly Glu Thr Val Ser Ile Glu Cys Leu Ala Ser Glu Asp	35 40 45
Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro	50 55 60
Gln Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser	65 70 75 80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Ser	85 90 95
Asn Met Gln Pro Glu Asp Glu Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr	100 105 110
Arg Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg	115 120 125
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Thr Glu Gln	130 135 140

PD1106336E序列表

Leu Ala Thr Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Leu Met Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Asp Ile Ser Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Thr Glu Arg Arg
165 170 175

Asp Gly Val Leu Asp Ser Val Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Ser Leu Thr Lys Ala Asp Tyr Glu Ser
195 200 205

His Asn Leu Tyr Thr Cys Glu Val Val His Lys Thr Ser Ser Ser Pro
210 215 220

Val Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230

<210> 14
<211> 702
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 具訊息序列之大鼠輕鏈

<400> 14
atgggtgtcc ccactcagct ctgggggttg ttgttactgt ggattacaga tgccatargt 60
gacatccaga tgacacagtc tccacattcc ctgtctgcat cctggggaga aactgtctcc 120
atcgaatgtc tagcaagiga ggacatttcc aattatttag cgtggtaica gcagaagcca 180
ggaaaaatctc ctcagctctt gatctatcat acaagtaggt tgcaagatgg ggtcccatca 240
cggttcagtg gcagtggaic tggcacacag ttctctctca agatcagtaa catgcaacct 300
gaagatgaag gggctctatta ctgtcaacag ggttacaggt ttccgctcac gttcggttct 360
gggaccaagc tggaattgaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatctat ctcccacca 420
tccacggaac agttagcaac tggagggtgcc tcagtcgtgt gccatgaa caactctat 480
cccagagaca tcagtglicaa gtggaagatt gatggcacig aacgacgaga tgggttcctg 540
gacagtgtaa ctgacagga cagcaaagac agcacgtaca gcatgagcag caccctctcg 600
ttgaccaagg ctgactatga aagtcataac ctctatacct gtgaggttgt tcataagaca 660
tcatectcac ccgtcgicaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702

<210> 15
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 大鼠可變重鏈

<400> 15

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

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

PD1106336E序列表

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

Gly Val Met Trp Ser Asp Gly Asp Thr Ser Phe Asn Ser Val Leu Lys
50 55 60

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

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

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

Gly Val Met Val Thr Val Ser
115

<210> 16
<211> 357
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 大鼠可變重鏈

<400> 16
cagggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtgcagc cctcacagac cctgctcttc 60
acctgcactg tctctgggtt ctcaftaacc aactatcatg tgcagtggtt tgggcagcct 120
ccaggaaaag gtctggagtg gatgggagta atgtggagtg atggagacac atcatttaat 180
tcagtcttca aatctcgact gagcatcagc agggacacct ccaagagcca agttttctta 240
aaaatgagca gtctgcaaac tgaagacaca gccacttact actgtgccag agatggaact 300
atagcagcta tggactactt tgattattgg ggccaaggag tcatggtcac cgtctcg 357

<210> 17
<211> 138
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 具訊息序列之大鼠可變重鏈

<400> 17

Met Ala Val Leu Val Leu Leu Cys Leu Met Thr Phe Pro Ser Cys
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

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

Glu Trp Met Gly Val Met Trp Ser Asp Gly Asp Thr Ser Phe Asn Ser
65 70 75 80

PD1106336E序列表

Val Leu Lys Ser Arg Leu Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln
85 90 95

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

Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Thr Ile Ala Ala Met Asp Tyr Phe Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser
130 135

<210> 18
<211> 414
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 具訊息序列之大鼠可變重鏈

<400> 18
atggetgtcc tgggtgtgtt gctctgcctg atgacatttc caagctgtgt cctgtcccag 60
gtgcagctga aggagtcagg acctggcctg gtgcagccct cacagaccct gtctctcacc 120
tgcactgtct ctgggttctc attaaccaac tatcatgigc agtgggttcg gcagcctcca 180
ggaaaaggtc tggagtggat gggagtaatg tggagtgaig gagacacalc atttaattca 240
gttctcaaat ctgcactgag catcagcagg gacacctcca agagccaagt tttcttaaaa 300
atgagcagtc tgcaaaactga agacacagcc acttactact gtgccagaga tggaactata 360
gcagctatgg actactttga ttattggggc caaggagica tggcaccgt ctgc 414

<210> 19
<211> 446
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 大鼠重鏈

<400> 19

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

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

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

Gly Val Met Trp Ser Asp Gly Asp Thr Ser Phe Asn Ser Val Leu Lys
50 55 60

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

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

PD1106336E序列表

Arg Asp Gly Thr Ile Ala Ala Met Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Ala Glu Thr Thr Ala Pro Ser Val
 115 120 125
 Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Thr Ala Leu Lys Ser Asn Ser Met Val Thr
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Thr Ser Ser Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
 195 200 205
 Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asn Cys Gly Gly
 210 215 220
 Asp Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Gly Ser Glu Val Ser Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro
 245 250 255
 Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Gln Asp Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 His Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr
 275 280 285
 Arg Pro Pro Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu
 290 295 300
 Leu Pro Ile Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Arg Thr Phe Arg Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Thr Ser Ala Ala Phe Pro Ser Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Pro Glu Gly Arg Thr Gln Val Pro His Val Tyr Thr Met Ser Pro
 340 345 350
 Thr Lys Glu Glu Met Thr Gln Asn Glu Val Ser Ile Thr Cys Met Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Pro Asp Ile Tyr Val Glu Trp Gln Met Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Gln Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Pro Pro Thr Met Asp Thr Asp
 385 390 395 400

PD1106336E序列表

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

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

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

<210> 20
<211> 1338
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 大鼠重链

<400> 20
caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggigcagc cctcacagac cctgtctctc 60
acctgcactg tctctgggtt ctcattaacc aaclatcatg tgcagtgggt tggcagcct 120
ccaggaaaag gtctggagtg gatgggagta atgtggagtg atggagacac aicatttaat 180
tcagttctca aatctcgact gagcatcagc agggacacct ccaagagcca agttttctta 240
aaaatgagca gtctgcaaac tgaagacaca gccacttact actgtgccag agatggaact 300
atagcagcta tggactactt tgaltattgg ggccaaggag tcatggtcac cgtctctgta 360
gtcgaacaa cagccccatc tgtctatcca ctggctcttg gaactgctct caaaagtaac 420
tccatggiga ccttgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt caccgtgacc 480
tggaactctg gagccctgtc cagcggigtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtcctggg 540
cctacactc tcaccagctc agtgactgta cctccagca cctggcccag ccagaccgtc 600
acctgcaacg tagccccccc ggccagcagc accaaggigg acaagaaaat tgtgcccaga 660
aactgtggag gtgattgcaa gccitgtata tgtacaggct cagaagtatc atctgtcttc 720
atcttcccc caaagcccaa agatgtgtc accatcactc tgactcctaa ggtcacgtgt 780
gttgiggiag acattagcca ggacgatccc gaggtccatt tcagctgggt tglagatgac 840
gtggaagtc acacagctca gactcgacca ccagaggagc agttcaacag cactttccgc 900
tcagtcagtg aactccccat cctgcaccag gactggctca atggcaggac gttcagatgc 960
aaggtaacca gtgcagcttt cccatcccc atcgagaaaa ccatctccaa acccgaaggc 1020
agaacacaag ttcgcatgt atacacatg tcacctacca aggaagagat gaccagaat 1080
gaagtcagta tcacctgcat ggtaaaaggc ttctatcccc cagacattta tgtggagtgg 1140
cagatgaacg ggcagccaca ggaaaactac aagaacactc cacctacgat ggacacagat 1200
gggagttact tcctctacag caagctcaat glgaagaagg aaaaatggca gcagggaaac 1260
acgttcacgt gtctgtgtgt gcatgaaggc ctgcacaacc accatactga gaagagtctc 1320
tcccactctc cgggtaaa 1338

<210> 21
<211> 465
<212> PRT
<213> 人造

<220>

<223> 具訊息序列之大鼠重鏈

<400> 21

Met Ala Val Leu Val Leu Leu Cys Leu Met Thr Phe Pro Ser Cys
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

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

Glu Trp Met Gly Val Met Trp Ser Asp Gly Asp Thr Ser Phe Asn Ser
65 70 75 80

Val Leu Lys Ser Arg Leu Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln
85 90 95

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

Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Thr Ile Ala Ala Met Asp Tyr Phe Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Ala Glu Thr Thr Ala
130 135 140

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Thr Ala Leu Lys Ser Asn Ser
145 150 155 160

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165 170 175

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ala Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Thr Ser Ser Val Thr
195 200 205

Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
210 215 220

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asn
225 230 235 240

Cys Gly Gly Asp Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Gly Ser Glu Val Ser
245 250 255

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
260 265 270

Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Gln Asp Asp
275 280 285

PD1106336E序列表

Pro Glu Val His Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
290 295 300

Ala Gln Thr Arg Pro Pro Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
305 310 315 320

Val Ser Glu Leu Pro Ile Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Arg Thr
325 330 335

Phe Arg Cys Lys Val Thr Ser Ala Ala Phe Pro Ser Pro Ile Glu Lys
340 345 350

Thr Ile Ser Lys Pro Glu Gly Arg Thr Gln Val Pro His Val Tyr Thr
355 360 365

Met Ser Pro Thr Lys Glu Glu Met Thr Gln Asn Glu Val Ser Ile Thr
370 375 380

Cys Met Val Lys Gly Phe Tyr Pro Pro Asp Ile Tyr Val Glu Trp Gln
385 390 395 400

Met Asn Gly Gln Pro Gln Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Pro Pro Thr Met
405 410 415

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Asn Val Lys Lys
420 425 430

Glu Lys Trp Gln Gln Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
435 440 445

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
450 455 460

Lys
465

<210> 22
<211> 1395
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 具訊息序列之大鼠重鏈

<400> 22
atggctgtcc tgggtgtgtt gctctgctg atgacattc caagctgtgt cctgtcccag 60
gtgcagctga aggagtcagg acctggcctg gtgcagccct cacagaccct gtctctcacc 120
tgcactgtct ctgggttctc attaaccaac tatcatgtgc agtgggttcg gcagcctcca 180
ggaaaagggtc tggagtggat gggagtaatg tggagtgatg gagacacatc atttaattca 240
gttctcaaal ctgcacigag catcagcagg gacacctcca agagccaagt ttctctaaaa 300
atgagcagtc tgcaaaactga agacacagcc acttactact gtgccagaga tggaaactata 360
gcagctatgg actactttga ttattggggc caaggagtca tggtaaccgt ctctcagct 420
gaaacaacag ccccatctgt ctatccactg gctctggaa ctgctctcaa aagtaactcc 480

PD1106336E序列表

atggtagacc tgggaigcct ggtcaagggc tatitccctg agccagtcac cgtgacctgg	540
aactctggag cctgtgccag cgggtgtgcac accitcccag ctgtcctgca gtcitgggtc	600
tacactctca ccagctcagt gactgtaccc tccagcacct ggcccagcca gacctcacc	660
tgcaacgtag cccacccggc cagcagcacc aaggiggaca agaaaattgt gccagaaac	720
tgtggaggig attgcaagcc ttgtatatgt acaggctcag aaglatcacc tgtcttcacc	780
ttcccccaa agcccaaaga tgtgtcacc atcactctga ctcttaaggt cactgtgtt	840
gtggtagaca ttagccagga cgatcccag gtccattca gctggtttgt agatgacgtg	900
gaagtccaca cagctcagac tcgaccacca gaggagcagt tcaacagcac ttccgctca	960
gtcagtgaac tccccatcct gcaccaggac tggctcaatg gcaggacgtt cagatgcaag	1020
gtcaccagtg cagctttccc atccccacc gagaaaacca tctccaaacc cgaaggcaga	1080
acacaagttc cgcatgtata caccatgtca cctaccaagg aagagatgac ccagaatgaa	1140
gtcagtatca cctgcatgtt aaaaggcttc tatccccag acatltatgt ggagtggcag	1200
atgaacgggc agccacagga aaactacaag aacactccac ctacgatgga cacagatggg	1260
agtlacttcc tctacagcaa gctcaatgig aagaaggaaa aatggcagca gggaaacacg	1320
ttcacgtgtt ctgtgtcga tgaaggcctg cacaaccacc atactgagaa gagtctcacc	1380
cactctccgg gtaaa	1395

<210> 23
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> Ab652 VL

<400> 23

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
1 5 10 15	
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ser Asn Tyr	
20 25 30	
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
35 40 45	
Tyr His Thr Ser Arg Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
50 55 60	
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
65 70 75 80	
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Arg Phe Pro Leu	
85 90 95	
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
100 105	

<210> 24
<211> 321
<212> DNA
<213> 人造

PD1106336E序列表

<220>

<223> Ab652 VL

<400> 24

galatccaga tgaccagag tccaagcagt ctcctcgcca gcgtaggcga tcgtgtgact	60
attaccctgic tggctagcga ggacatctcc aactaccctgg cgtgggtatca gcagaaaccg	120
ggtaaagcgc cgaaactgct gatctatcac acttcccgtc tgcaggacgg tgttccgtct	180
cgtttctctg gtcccggttc tggtaaggac ttcacctga ccatctcttc tctgcagcca	240
gaagacttcg cgacttacta ctgccagcag gggtaccgtt ttccgctgac ctccggtggt	300
ggtaacaaag ttgaaatcaa a	321

<210> 25

<211> 127

<212> PRT

<213> 人造

<220>

<223> 具訊息序列之Ab652 VL

<400> 25

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu Thr	
1 5 10 15	

Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser	
20 25 30	

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp	
35 40 45	

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

Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser	
65 70 75 80	

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser	
85 90 95	

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr	
100 105 110	

Arg Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
115 120 125	

<210> 26

<211> 381

<212> DNA

<213> 人造

<220>

<223> 具訊息序列之Ab652 VL

<400> 26

atgtctgtcc ccaccaagt cctcggactc ctgctactct ggcctacaga tgccagatgc	60
gatatccaga tgaccagag tccaagcagt ctcctcgcca gcgtaggcga tcgtgtgact	120
attaccctgic tggctagcga ggacatctcc aactaccctgg cgtgggtatca gcagaaaccg	180

PD1106336E序列表

ggtaaagcgc cgaaactgct gatclatcac acttcccgtc tgcaggacgg tgttccgtct	240
cgtttctctg gttccggtlc tggtagcgac ttacccctga ccatclcttc tctgcagcca	300
gaagacttcg cgacttacta ctgccagcag ggttaccgtt ttccgctgac cticggtggt	360
ggtaccaaag ttgaaatcaa a	381

<210> 27
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> Ab652 輕鏈 (可變及恆定)

<400> 27

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

PD1106336E序列表

<210> 28
<211> 642
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> Ab652 輕鏈 (可變及恆定)

<400> 28
gataatccaga tgacccagag tccaagcagt ctctccgcca gcgtaggcga tcgtgtgact 60
attaccigtg tggctagcga ggacatctcc aactacctgg cgtggatca gcagaaaccg 120
gglaaagcgc cgaaacigct gatciatcac acttcccgtc tgcaggacgg tgttccgtct 180
cgtttctctg gticcggttc tggtagggac ttaccctga ccattcttct tctgcagcca 240
gaagacttcg cgactiacta ctgccagcag ggtiaccgtt ttccgctgac cttcgggtgt 300
ggtaacaaag ttgaaatcaa acgtacggta gcggcccat ctgtcttcat ctcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaaatgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgcc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccacagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 29
<211> 234
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 具訊息序列之 Ab652 輕鏈 (可變及恆定)

<400> 29

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15
Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp
35 40 45
Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
50 55 60
Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser
65 70 75 80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr
100 105 110
Arg Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
115 120 125
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

130 135
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 30
<211> 702
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 具訊息序列之 Ab652 輕鏈 (可變及恆定)

<400> 30
atgtctgtcc ccacccaagt cctcggactc ctgtactctt ggcttacaga tgcagatgc 60
gataaccaga tgaccagag tccaagcagt ctctccgcca gcgtaggcga tcgtgtgact 120
attacctgtc tggctagcga ggacatctcc aactacctgg cgtggatca gcagaaaccg 180
ggtaaagcgc cgaactgct gatctatcac acttccgctc tgcaggacgg tgttccgtct 240
cgtttctctg gttccggttc tggtaaggac ttaccctga ccatctcttc totgcagcca 300
gaagacttcg cgacttacta ctgccagcag ggttaccgtt ttccgctgac ctccgggtgt 360
ggtaccaaag ttgaaatcaa acgtacggta gcggccccc atctcttcat ctcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgcigaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtaggaaggat gataacgcc tccaatcggg taactccag 540
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 702

<210> 31
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> Ab652 VH

<400> 31
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

PD1106336B序列表

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

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

Gly Val Met Trp Ser Asp Gly Asp Thr Ser Phe Asn Ser Val Leu Lys
50 55 60

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

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 32
<211> 357
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> Ab652 VH

<400> 32
caggtagacc tgaagaatc tggccgggt ctggtgaaac caacggaaac cctgactctg 60
acgtgcaccg tttctggitt ctctctgacc aactaccacg ttcagtggat tctgcagccg 120
ccgggtaaag cgcctggaatg gctgggtgtt atgtggagcg acggtgacac cagcttcaac 180
tctgtgctga aatctcgctt gaccatctcc cgtgatactt ccaaatecca ggltgtgctg 240
accatgacga acatggaccc ggtagatact gcaacctact actgtgcacg tgatggcact 300
atcgccggcta tggattactt cgactattgg ggicagggtta ccttggttac cgtctcg 357

<210> 33
<211> 138
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 具訊息序列之 Ab652 VH

<400> 33

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys
20 25 30

Pro Thr Glu Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

Thr Asn Tyr His Val Gln Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu
50 55 60

PD1106336E序列表

Glu Trp Leu Gly Val Met Trp Ser Asp Gly Asp Thr Ser Phe Asn Ser
65 70 75 80

Val Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln
85 90 95

Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Thr Ile Ala Ala Met Asp Tyr Phe Asp Tyr
115 120 125

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

<210> 34
<211> 414
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 具訊息序列之 Ab 652 VH

<400> 34
atggaatgga gctgggtcct tcctctcttc ctgtcagtaa ctacaggagt ccattctcag 60
gtgaccclga aagaatcigg tccggttctg gtgaaaccaa cggaaacccct gactctgacg 120
tgcaccgttt ctggttcttc tctgaccaac taccacgttc agtggattcg tcagccgccg 180
ggtaaagcgc tggaaaggct ggggtgtatg tggagcgacg gtagacaccag cticaactct 240
gtgctgaaat ctgcctgac catctcccgt gatacttcca aatcccaggt tgtgctgacc 300
atgacgaaca tggaccgggt agatactgca acctactact gtgcacgtga tggcactatc 360
gaggctatgg attacttcca ctattggggg cagggtaccc tgggtaccgt ctcg 414

<210> 35
<211> 223
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> Ab652 重鏈 (可變及恆定)

<400> 35
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

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

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

Gly Val Met Trp Ser Asp Gly Asp Thr Ser Phe Asn Ser Val Leu Lys
50 55 60

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

PD1106336E序列表

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Gly Thr Ile Ala Ala Met Asp Tyr 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
210 215 220

<210> 36
<211> 669
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> Ab652 重鏈 (可變及恆定)

<400> 36
caggtgaccc tgaagaatc tggtcggtt ctggtgaaac caacggaaac cctgactctg 60
acgtgcaccg ttcttggttt ctctctgacc aactaccacg ttcagtggat tgcgcagccg 120
ccgggtaaag cgctggaatg gctgggtgtt atgtggagcg acggtgacac cagcttcaac 180
tctgtgctga aatctcgctt gaccatctcc cgtgatactt ccaaatccca ggttgtgtcg 240
accaigacga acatggaccc ggtagatact gcaacctact actgtgcacg tgatggcact 300
atcgcggtta tggattactt cgactatagg ggtcagggtt ccttggttac cgtctcgagc 360
gcttctacaa agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag caccctctgg 420
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtc 480
tggaaactcag gcgccttgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgttctt acagtcctca 540
ggactctact ccttcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 600
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 660
aaatcttgt 669

<210> 37
<211> 242
<212> PRT
<213> 人造

PD1106336E序列表

<220>

<223> 具訊息序列之 Ab652 重鏈 (可變及恆定)

<400> 37

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
 1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys
 20 25 30

Pro Thr Glu Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu
 35 40 45

Thr Asn Tyr His Val Gln Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu
 50 55 60

Glu Trp Leu Gly Val Met Trp Ser Asp Gly Asp Thr Ser Phe Asn Ser
 65 70 75 80

Val Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln
 85 90 95

Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr
 100 105 110

Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Thr Ile Ala Ala Met Asp Tyr Phe Asp Tyr
 115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 210 215 220

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 225 230 235 240

Ser Cys

<210> 38

<211> 726

<212> DNA

<213> 人造

<220>

PD1106336E序列表

<223> 具訊息序列之 Ab652 重鏈 (可變及恆定)

<400> 38
atggaatgga gctgggtcct tctcttcttc ctgicagtaa ctacaggagt ccattctcag 60
gtgacccctga aagaatctgg tccgggtctg gfgaaaccaa cggaaacctt gactctgacg 120
tgcaccgttt ctggtttctc tctgaccaac taccacgttc agtggattcg tcagccgccg 180
ggtaaagcgc tggaaatggct ggggtgttatg tggagcgacg gfgacaccag ctccaactct 240
gtgcigaaat ctgccctgac catctcccgt gatacttcca aatcccaggt tgtgctgacc 300
atgacgaaca tggacccggg agatactgca acctactact gtgcacgiga tggcactatc 360
gcggtatagg attacttcca ctattggggg cagggtaccc tggttaccgt ctgagcgct 420
tctacaaagg gcccatcggg cttccccctg gcacctcct ccaagagcac ctctgggggc 480
acagcgcccc tgggttcctt ggtcaaggac tacttcccc aaccggtagc gggtctgtg 540
aaactcaggcg ccttgaccag cggcgtgcac accttcccg ctgtcctaca gtcctcagga 600
ctctactccc tcagcagctt ggtgaccgtg ccttcacga gcttgggcac ccagacctac 660
atctgcaacg tgaatcaca gcccgcaac accaagggtg acaagaaagt tgagcccaa 720
tcttgt 726

<210> 39
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人類 VK1 2-1-(1) 02 JK4 接受者骨架

<400> 39
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 40
<211> 322
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 人類 VK1 2-1-(1) 02 JK4 接受者骨架

PD1106336E序列表

<400> 40
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggiltcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tcigcaacct 240
gaagattitg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctctcac ttctggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 41
<211> 114
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 人類 VH2 3-1 2-26 JH4 接受者骨架

<400> 41
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala
20 25 30
Arg Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser

<210> 42
<211> 342
<212> DNA
<213> 人造

<220>
<223> 人類 VH2 3-1 2-26 JH4 接受者骨架

<400> 42
caggtcacct tgaaggagtc tggctcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60
acctgcaccg tctctggggt ctactcagc aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120
cagccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt ttctgaatga cgaaaaatcc 180
tacagcaca ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240
gtccttacca tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca cataattactg tgcacggata 300

tactttgact actggggcca aggaaccctg gtcaccgtct cc 342

<210> 43
<211> 14
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> JH4

<400> 43

Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
1 5 10

<210> 44
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> JK4

<400> 44

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 45
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 重鏈訊息胜肽

<400> 45

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser

<210> 46
<211> 20
<212> PRT
<213> 人造

<220>
<223> 輕鏈訊息胜肽
<400> 46

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys
20

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 99106694

※申請日： 99. 3. 9

※IPC 分類：

A61K39/395 (2006.01)
C12P21/08 (2006.01)
C07K16/18 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

對人類 IL-13 具結合專一性的抗體分子

ANTIBODY MOLECULES HAVING BINDING SPECIFICITY FOR
HUMAN IL-13

二、中文發明摘要：

本發明是關於具有人類 IL-13 之抗原決定位專一性之抗體分子，該抗體分子的治療用途以及製造該抗體分子之方法。

三、英文發明摘要：

The invention relates to antibody molecules having specificity for antigenic determinants of human IL-13, therapeutic uses of the antibody molecules and methods for producing said antibody molecules.

七、申請專利範圍：

- 1.一種結合人類 IL-13 之拮抗性抗體，其含有重鏈，其中重鏈的可變功能部位含有至少一具有 CDR-H1 之 SEQ ID NO:1 序列的 CDR、具有 CDR-H2 之 SEQ ID NO:2 序列的 CDR 及具有所提供 CDR-H3 之 SEQ ID NO:3 序列的 CDR。
- 2.如申請專利範圍第 1 項之拮抗性抗體，其中重鏈的可變功能部位含有 CDR-H1 之 SEQ ID NO:1 序列、CDR-H2 之 SEQ ID NO:2 及 CDR-H3 之 SEQ ID NO:3 序列。
- 3.一種結合人類 IL-13 之拮抗性抗體，其含有輕鏈，其中輕鏈的可變功能部位含有至少一具有 CDR-L1 之 SEQ ID NO:4 序列的 CDR、具有所提供 CDR-L2 之 SEQ ID NO:5 序列的 CDR 及具有所提供 CDR-L3 之 SEQ ID NO:6 序列的 CDR。
- 4.如申請專利範圍第 1 或 2 項之拮抗性抗體，進一步含有輕鏈，其中輕鏈的可變功能部位含有具有 CDR-L1 之 SEQ ID NO:4 序列的 CDR、具有 CDR-L2 之 SEQ ID NO:5 序列的 CDR 以及具有 CDR-L3 之 SEQ ID NO:6 序列的 CDR 至少一者。
- 5.如申請專利範圍第 3 或 4 項之拮抗性抗體，其中輕鏈的可變功能部位含有 CDR-L1 之 SEQ ID NO:4 序列、CDR-L2 之 SEQ ID NO:5 序列以及 CDR-L3 之 SEQ ID NO:6 序列。

- 6.一種結合人類 IL-13 之拮抗性抗體，其中重鏈的可變功能部位含有 3 個 CDR，以及 CDRH-1 的序列具有至少 60%相同或類似於 SEQ ID NO:1 所給序列，CDRH-2 的序列具有至少 60%相同或類似於 SEQ ID NO:2 所給序列以及 CDRH-3 的序列具有至少 60%相同或類似於 SEQ ID NO:3 所給序列。
- 7.如申請專利範圍第 6 項之拮抗性抗體，進一步含有輕鏈，其中輕鏈的可變功能部位含有 3 個 CDR，其中 CDRL-1 的序列具有至少 60%相同或類似於 SEQ ID NO:4 所給序列，CDRL-2 的序列具有至少 60%相同或類似於 SEQ ID NO:5 所給序列以及 CDRL-3 的序列具有至少 60%相同或類似於 SEQ ID NO:6 所給序列。
- 8.如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之抗體，其中重鏈含有 SEQ ID NO:31 所給序列。
- 9.如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之抗體，其中輕鏈含有 SEQ ID NO:23 所給序列。
- 10.如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之中和性抗體分子，其中抗體分子是選自以下所組群組：具有全長的重鏈及輕鏈或其片段之完整的抗體分子，如 Fab、經修飾 Fab'、Fab'、F(ab')₂、Fv、VH、VL 或 scFv 片段。

- 11.一種結合人類 IL-13 之拮抗性抗體，具有重鏈含有 SEQ ID NO:31 所給序列以及輕鏈含有 SEQ ID NO:23 所給序列。
- 12.一種結合人類 IL-13 之拮抗性抗體，其中輕鏈的可變功能部位含有序列具有至少 80%相同或類似於如申請專利範圍第 11 項之抗體的輕鏈可變功能部位，以及其中重鏈的可變功能部位含有序列具有至少 80%相同或類似於如申請專利範圍第 11 項之抗體的重鏈可變功能部位。
- 13.一種結合人類 IL-13 之拮抗性抗體，具有重鏈含有 SEQ ID NO:35 所給序列以及輕鏈含有 SEQ ID NO:27 所給序列。
- 14.一種結合人類 IL-13 之中和性抗體，其中重鏈及輕鏈至少 80%相同或類似於如申請專利範圍第 13 項之抗體的對應重鏈及輕鏈。
- 15.如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之中和性抗體分子，具有效應子(effector)或報告子分子附著於它。
- 16.一種拮抗性抗體，對經單離人類 IL-13 具有 30pM 或更佳之的結合親和力。
- 17.一種經單離 DNA 序列，編碼如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之抗體的重鏈及/或輕鏈。
- 18.一種選殖或表現載體，含有一種或一種以上如申請專利範圍第 17 項之 DNA 序列。

19.如申請專利範圍第 18 項之載體，其中該載體含有 SEQ ID NO:36 及 SEQ ID NO:28 所給序列。

20.一種宿主細胞，含有一種或一種以上如申請專利範圍第 19 之選殖或表現載體。

21.一種如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之抗體之製造方法，包括培養如申請專利範圍第 20 項之宿主細胞並單離抗體。

22.一種醫藥組成物，含有如申請專利範圍第 1 至 19 項中任一項之抗體組合一種或一種以上的醫藥可接受賦形劑、稀釋劑或載劑。

23.如申請專利範圍第 22 項之醫藥組成物，另含有其他活性成分。

24.一種如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之抗體或如申請專利範圍第 22 或 23 項之醫藥組成物於治療或預防經 IL-13 介入或與 IL-13 量增加有關之病態失調之用途。

25.一種如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之抗體於製備用於治療或預防經 IL-13 介入或與 IL-13 量增加有關之病態失調之醫藥之用途。

八、圖式：

第1圖

SEQ IN No: 1 CDR H1

GFSLTNYHVQ

SEQ IN No: 2 CDR H2

VMWSDGDTSFNSVLKS

SEQ IN No: 3 CDR H3

DGTIAAMDYFDY

SEQ IN No: 4 CDR L1

LASEDISNYLA

SEQ IN No: 5 CDR L2

HTSRLQD

SEQ IN No: 6 CDR L3

QQGYRFPLT

SEQ IN No: 7 大鼠 Ab VL 區域 CDR 呈粗體字

DIQMTQSPHS LSASLGETVS IE**CLASEDIS** **NYLAWYQQKP** GKSPQLLIYH
TSRLQDGVPS RFSGSGSGTQ FSLKISNMQP EDEGVYYC**QQ** **GYRFPLT**FGS
 GTKLELK

SEQ IN No: 8 大鼠 Ab VL 區域

gacatccaga tgacacagtc tccacattcc ctgtctgcat ctctgggaga
 aactgtctcc atcgaatgtc tagcaagtga ggacatttcc aattatttag
 cgtggtatca gcagaagcca ggaaaatctc ctcagctctt gatctatcat
 acaagtaggt tgcaagatgg ggtcccatca cggttcagtg gcagtggatc
 tggcacacag ttttctctca agatcagtaa catgcaacct gaagatgaag
 gggcttatta ctgtcaacag ggttacaggt ttccgctcac gttcggttct
 gggaccaagc tgggaattgaa a

SEQ IN No: 9 具訊息序列之大鼠 Ab VL 區域劃底線

MGVPTQLLGL LLLWITDAIC DIQMTQSPHS LSASLGETVS IECLASEDIS
 NYLAWYQQKP GKSPQLLIYH TSRLQDGVPS RFSGSGSGTQ FSLKISNMQP
 EDEGVYYCQQ GYRFPLTFGS GTKLELK

第2圖

SEQ ID No: 10 具訊息序列之大鼠 Ab VL 區域劃底線

atgggtgtcc ccactcagct cttgggggttg ttgttactgt ggattacaga
tgccatatgt gacatccaga tgacacagtc tccacattcc ctgtctgcat
ctctgggaga aactgtctcc atcgaatgtc tagcaagtga ggacatttcc
aattatttag cgtggtatca gcagaagcca ggaaaatctc ctcagctctt
gatctatcat acaagtaggt tgcaagatgg ggtcccatca cggttcagtg
gcagtggatc tggcacacag ttttctctca agatcagtaa catgcaacct
gaagatgaag gggcttatta ctgtcaacag ggttacaggt ttccgctcac
gttcggttct gggaccaagc tgggaattgaa a

SEQ ID No: 11 大鼠 Ab 輕鏈 (V + 恆定)

DIQMTQSPHS LSASLGETVS IECLASEDIS NYLAWYQQKP GKSPQLLIYH
TSRLQDGVPS RFSGSGSGTQ FSLKISNMQP EDEGVYYCQQ GYRFPLTFGS
GTKLELKRAD APTVSIFPP STEQLATGGA SVVCLMNNFY PRDISVKWKI
DGTERRDGVL DSVTDQDSKD STYSMSSTLS LTKADYESHN LYTCEVVHKT
SSSPVVKSFN RNEC

SEQ ID No: 12 大鼠 Ab 輕鏈 (V + 恆定)

gacatccaga tgacacagtc tccacattcc ctgtctgcat ctctgggaga
aactgtctcc atcgaatgtc tagcaagtga ggacatttcc aattatttag
cgtggtatca gcagaagcca ggaaaatctc ctcagctctt gatctatcat
acaagtaggt tgcaagatgg ggtcccatca cggttcagtg gcagtggatc
tggcacacag ttttctctca agatcagtaa catgcaacct gaagatgaag
gggtctatta ctgtcaacag ggttacaggt ttccgctcac gttcgggttct
gggaccaagc tgggaattgaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatctat
cttccacca tccacggaac agttagcaac tggaggtgcc tcagtcgtgt
gcctcatgaa caacttctat cccagagaca tcagtgtcaa gtggaagatt
gatggcactg aacgacgaga tgggtgtcctg gacagtgtta ctgatcagga
cagcaaagac agcacgtaca gcatgagcag caccctctcg ttgaccaagg
ctgactatga aagtcataac ctctatacct gtgaggttgt tcataagaca
tcctcctcac ccgtcgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt

SEQ ID No: 13 具訊息序列之大鼠 Ab 輕鏈劃底線

MGVPTQLLGL LLLWITDAIC DIQMTQSPHS LSASLGETVS IECLASEDIS
NYLAWYQQKP GKSPQLLIYH TSRLQDGVPS RFSGSGSGTQ FSLKISNMQP
EDEGVYYCQQ GYRFPLTFGS GTKLELKRAD APTVSIFPP STEQLATGGA
SVVCLMNNFY PRDISVKWKI DGTERRDGVL DSVTDQDSKD STYSMSSTLS
LTKADYESHN LYTCEVVHKT SSSPVVKSFN RNEC

第3圖

SEQ ID No: 14 具訊息序列之大鼠 Ab 輕鏈劃底線

atgggtgtcc ccactcagct cttgggggttg ttgttactgt ggattacaga
tgccatatgt gacatccaga tgacacagtc tccacattcc ctgtctgcat
 ctctgggaga aactgtctcc atcgaatgtc tagcaagtga ggacatttcc
 aattatttag cgtgggtatca gcagaagcca ggaaaatctc ctgagctctt
 gatctatcat acaagtaggt tgcaagatgg ggtcccatca cgggttcagt
 gcagtggatc tggcacacag ttttctctca agatcagtaa catgcaacct
 gaagatgaag gggctctatta ctgtcaacag ggttacaggt ttccgctcac
 gttcggttct gggaccaagc tgggaattgaa acgggctgat gctgcaccaa
 ctgtatctat cttcccacca tccacggaac agttagcaac tggagggtgcc
 tcagtcgtgt gcctcatgaa caacttctat cccagagaca tcagtgtcaa
 gtggaagatt gatggcactg aacgacgaga tgggtgtcctg gacagtgtta
 ctgatcagga cagcaaagac agcacgtaca gcatgagcag caccctctcg
 ttgaccaagg ctgactatga aagtcataac ctctatacct gtgagggtgt
 tcataagaca tcatcctcac ccgtcgtcaa gagcttcaac aggaatgagt
 gt

SEQ ID No: 15 大鼠 Ab VH 區域

QVQLKESGPG LVQPSQTLST TCTVSGFSLT NYHVQWVRQP PGKGLEWMGV
 MWSGDTSFN SVLKSRLSIS RDTSKSQVFL KMSLQTEDT ATYYCARDGT
 IAAMDYFDYW QGVMVTVS

SEQ ID No: 16 大鼠 Ab VH 區域

caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctgggtgcagc cctcacagac
 cctgtctctc acctgcactg tctctgggtt ctcattaacc aactatcatg
 tgcagtgggt tcggcagcct ccaggaaaag gtctggagtg gatgggagta
 atgtggagtg atggagacac atcatttaat tcagttctca aatctcgact
 gagcatcagc agggacacct ccaagagcca agttttctta aaaatgagca
 gtctgcaaac tgaagacaca gccacttact actgtgccag agatggaact
 atagcagcta tggactactt tgattattgg ggccaaggag tcatgggtcac
 cgtctcg

SEQ ID No: 17 具訊息序列之大鼠 Ab VH 區域劃底線

MAVLVLLCL MTFPSCVLSQ VQLKESGPG LVQPSQTLST CTVSGFSLTN
 YHVQWVRQPP GKGLEWMGVM WSGDTSFNS VLKSRLSISR DTSKSQVFLK
 MSSLQTEDTA TYYCARDGTI AAMDYFDYWG QGVMVTVS

第 4 圖

SEQ ID No: 18 具訊息序列之大鼠 Ab VH 區域劃底線

atgggctgtcc tggtgctgtt gctctgcctg atgacatttc caagctgtgt
cctgtcccag gtgcagctga aggagtcagg acctggcctg gtgcagccct
cacagaccct gtctctcacc tgcactgtct ctgggttctc attaaccaac
tatcatgtgc agtgggttcg gcagcctcca ggaaaaggtc tggagtggat
gggagtaatg tggagtgatg gagacacatc atttaattca gttctcaaat
ctcgactgag catcagcagg gacacctcca agagccaagt tttcttaaaa
atgagcagtc tgcaaactga agacacagcc acttactact gtgccagaga
tggaactata gcagctatgg actactttga ttattggggc caaggagtca
tggtcaccgt ctcg

SEQ ID No: 19 大鼠 Ab 重鏈 (V + 恆定)

QVQLKESGPG LVQPSQTL~~SL~~ TCTVSGFSLT NYHVQWVRQP PGKGLEWMGV
MWSGDGTSFN SVLKSR~~LSIS~~ RDTSKSQVFL KMSSLQTEDT ATYYCARDGT
IAAMDYFDYW GQGVMVT~~VSS~~ AETTAPSVYP LAPGTALKSN SMVTLGCLVK
GYFPEPVTVT WNSGALSSGV HTFPAVLQSG LYTLTSSVTV PSSTWPSQTV
TCNVAHPASS TKVDKKIVPR NCGGDCKPCI CTGSEVSSVF IFPPKPKDVL
TITLTPKVTC VVVDISQDDP EVHFSWFVDD VEVHTAQTRP PEEQFNSTFR
SVSELPILHQ DWLNGRTFRC KVTSAAFPSP IEKTISKPEG RTQVPHVYTM
SPTKEEMTQN EVSITCMVKG FYPPDIYVEW QMNGQPQENY KNTPTMDTD
GSYFLYSKLN VKKEKWQQGN TFTCSVLHEG LHNHHTEKSL SHSPGK

第 5 圖

SEQ ID No: 20 大鼠 Ab 重鏈 (V + 恆定)

caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtgcagc cctcacagac
 cctgtctctc acctgcactg tctctgggtt ctcatataacc aactatcatg
 tgcagtgggt tcggcagcct ccaggaaaag gtctggagtg gatgggagta
 atgtggagtg atggagacac atcatttaaat tcagttctca aatctcgact
 gagcatcagc agggacacct ccaagagcca agttttctta aaaatgagca
 gtctgcaaac tgaagacaca gccacttact actgtgccag agatggaact
 atagcagcta tggactactt tgattattgg ggccaaggag tcatggtcac
 cgtctcgtca gctgaaacaa cagcccatc tgtctatcca ctggctcctg
 gaactgctct caaaagtaac tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag
 ggctatttcc ctgagccagt caccgtgacc tggaactctg gagccctgtc
 cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctggg ctctacactc
 tcaccagctc agtgactgta ccctccagca cctggcccag ccagaccgtc
 acctgcaacg tagccacccc ggccagcagc accaagggtg acaagaaaat
 tgtgcccaga aactgtggag gtgattgcaa gccttgtata tgtacaggct
 cagaagtatc atctgtcttc atcttcccc caaagcccaa agatgtgctc
 accatcactc tgactcctaa ggtcacgtgt gttgtggtag acattagcca
 ggacgatccc gaggtccatt tcagctgggt tgtagatgac gtggaagtcc
 acacagctca gactcgacca ccagaggagc agttcaacag cactttccgc
 tcagtcagtg aactccccat cctgcaccag gactggctca atggcaggac
 gttcagatgc aaggtcacca gtgcagcttt cccatcccc atcgagaaaa
 ccatctccaa acccgaaggc agaacacaag ttccgcatgt atacaccatg
 tcacctacca aggaagagat gaccagaaat gaagtcagta tcacctgcat
 ggtaaaaggc ttctatcccc cagacattta tgtggagtg cagatgaacg
 ggacgccaca ggaaaactac aagaacactc cacctacgat ggacacagat
 gggagttact tcctctacag caagctcaat gtgaagaagg aaaaatggca
 gcagggaac acgttcacgt gttctgtgct gcatgaaggc ctgcacaacc
 accatactga gaagagtctc tccactctc cgggtaaa

SEQ ID No: 21 具訊息序列之大鼠 Ab 重鏈劃底線

MAVLVLLCL MTFPSCVLSQ VQLKESGPGL VQPSQTLST CTVSGFSLTN
 YHVQWVRQPP GKGLEWMGVM WSDGDTSFNS VLKSRLSISR DTSKSQVFLK
 MSSLQTEDTA TYYCARDGTI AAMDYFDYWG QGVMVTVSSA ETTAPSVYPL
 APGTALKSNS MVTLGCLVKG YFPEPVTVTW NSGALSSGVH TFAVLQSGL
 YTLTSSVTVP SSTWPSQTVT CNVAHPASST KVDKKIVPRN CGGDCKPCIC
 TGSEVSSVFI FPPKPKDVLIT ITLTPKVTCV VVDISQDDPE VHFSWFVDDV
 EVHTAQTRPP EEQFNSTFRS VSELPILHQD WLNGRTFRCK VTSAAFPSPI
 EKTISKPEGR TQVPHVYTMS PTKEEMTQNE VSITCMVKGF YPPDIYVEWQ
 MNGQPQENYK NTPPTMDTDG SYFLYSKLVN KKEKWQQGNT FTCSVLHEGL
 HNHHTKSLS HSPGK

第 6 圖

SEQ ID No: 22 具訊息序列之大鼠 Ab 重鍵劃底線

atggctgtcc tggtgctggt gctctgcctg atgacatttc caagctgtgt
cctgtccag gtgcagctga aggagtcagg acctggcctg gtgcagccct
cacagaccct gtctctcacc tgcactgtct ctgggttctc attaaccaac
tatcatgtgc agtgggttcg gcagcctcca ggaaaaggtc tggagtggat
gggagtaatg tggagtgatg gagacacatc atttaattca gttctcaaat
ctcgactgag catcagcagg gacacctcca agagccaagt tttcttaaaa
atgagcagtc tgcaaactga agacacagcc acttactact gtgccagaga
tggaactata gcagctatgg actactttga ttattggggc caaggagtca
tggtcaccgt ctcgtcagct gaaacaacag cccatctgt ctatccactg
gctcctggaa ctgctctcaa aagtaactcc atggtgacct tgggatgcct
ggcgaagggc tatttccctg agccagtcac cgtgacctgg aactctggag
ccctgtccag cgggtgtcac accttccag ctgtcctgca gtctgggctc
tacactctca ccagctcagt gactgtacct tccagcacct ggcccagcca
gaccgtcacc tgcaacgtag cccaccggc cagcagcacc aagggtggaca
agaaaattgt gccagaaac tgtggagggtg attgcaagcc ttgtatatgt
acaggctcag aagtatcatc tgtcttcatc ttcccccaa agcccaaaga
tgtgctcacc atcactctga ctcttaaggt cacgtgtgtt gtggtagaca
ttagccagga cgatcccag gtccatttca gctggtttgt agatgacgtg
gaagtccaca cagctcagac tcgaccacca gaggagcagt tcaacagcac
tttccgctca gtcagtgaac tccccatcct gcaccaggac tggctcaatg
gcaggacgtt cagatgcaag gtcaccagtg cagctttccc atccccatc
gagaaaacca tctccaaacc cgaaggcaga acacaagttc cgcattgata
caccatgtca cctaccaagg aagagatgac ccagaatgaa gtcagtatca
cctgcatggt aaaaggcttc tatccccag acatttatgt ggagtggcag
atgaacgggc agccacagga aaactacaag aacactccac ctacgatgga
cacagatggg agttacttcc tctacagcaa gctcaatgtg aagaaggaaa
aatggcagca gggaaacacg ttcacgtgtt ctgtgctgca tgaaggcctg
cacaaccacc atactgagaa gagtctctcc cactctccgg gtaaa

第 7 圖

SEQ ID No: 23 Ab652 VL

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIS NYLAWYQQKP GKAPKLLIYH
 TSRLQDGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GYRFPLTFGG
 GTKVEIK

SEQ ID No: 24 Ab652 VL

gatatccaga tgacccagag tccaagcagt ctctccgcca gcgtaggcga
 tcgtgtgact attacctgtc tggctagcga ggacatctcc aactacctgg
 cgtggtatca gcagaaaccg ggtaaagcgc cgaaactgct gatctatcac
 acttcccgtc tgcaggacgg tgttccgtct cgtttctctg gttccggttc
 tggtagcgac ttcaccctga ccatctcttc tctgcagcca gaagacttcg
 cgacttacta ctgccagcag ggttaccgtt ttccgctgac cttcgggtggt
 ggtaccaaag ttgaaatcaa a

SEQ ID No: 25 具訊息序列之 Ab652 VL 劃底線

MSVPTQVLGL LLLWLTDARC DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIS
 NYLAWYQQKP GKAPKLLIYH TSRLQDGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP
 EDFATYYCQQ GYRFPLTFGG GTKVEIK

SEQ ID No: 26 具訊息序列之 Ab652 VL 劃底線

atgtctgtcc ccacccaagt cctcggactc ctgctactct ggcttacaga
tgccagatgc gatatccaga tgacccagag tccaagcagt ctctccgcca
 gcgtaggcga tcgtgtgact attacctgtc tggctagcga ggacatctcc
 aactacctgg cgtggtatca gcagaaaccg ggtaaagcgc cgaaactgct
 gatctatcac acttcccgtc tgcaggacgg tgttccgtct cgtttctctg
 gttccggttc tggtagcgac ttcaccctga ccatctcttc tctgcagcca
 gaagacttcg cgacttacta ctgccagcag ggttaccgtt ttccgctgac
 cttcgggtggt ggtaccaaag ttgaaatcaa a

SEQ ID No: 27 Ab652 輕鏈 (V + 恆定)

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIS NYLAWYQQKP GKAPKLLIYH
 TSRLQDGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GYRFPLTFGG
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEN

第 8 圖

SEQ ID No: 28 Ab652 輕鏈 (V + 恆定)

gatatccaga tgaccagag tccaagcagt ctctccgcca gcgtaggcga
 tcgtgtgact attacctgtc tggctagcga ggacatctcc aactacctgg
 cgtggtatca gcagaaaccg ggtaaagcgc cgaaactgct gatctatcac
 acttcccgtc tgcaggacgg tgttccgtct cgtttctctg gttccggttc
 tggtagcgac ttcaccctga ccatctcttc tctgcagcca gaagacttcg
 cgacttacta ctgccagcag ggttaccgtt ttccgctgac cttcgggtgt
 ggtaccaaag ttgaaatcaa acgtacggta gcggcccat ctgtcttcat
 cttcccgcga tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt
 gcctgctgaa taacttctat cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg
 gataacgccc tccaatcggg taactcccag gagagtgtca cagagcagga
 cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg ctgagcaaag
 cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt

SEQ ID No: 29 具訊息序列之 Ab652 輕鏈劃底線

MSVPTQVLGL LLLWLTDARC DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIS
NYLAWYQQKP GKAPKLLIYH TSRLQDGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP
EDFATYYCQQ GYRFPITFGG GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA
SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT
LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC

SEQ ID No: 30 具訊息序列之 Ab652 輕鏈劃底線

atgtctgtcc ccacccaagt cctcggactc ctgctactct ggcttacaga
tgccagatgc gatatccaga tgaccagag tccaagcagt ctctccgcca
 gcgtaggcga tcgtgtgact attacctgtc tggctagcga ggacatctcc
 aactacctgg cgtggtatca gcagaaaccg ggtaaagcgc cgaaactgct
 gatctatcac acttcccgtc tgcaggacgg tgttccgtct cgtttctctg
 gttccggttc tggtagcgac ttcaccctga ccatctcttc tctgcagcca
 gaagacttcg cgacttacta ctgccagcag ggttaccgtt ttccgctgac
 cttcgggtgt ggtaccaaag ttgaaatcaa acgtacggta gcggcccat
 ctgtcttcat cttcccgcga tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc
 tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat cccagagagg ccaaagtaca
 gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag gagagtgtca
 cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac
 ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt
 gt

第 9 圖

SEQ ID No: 31 Ab652 VH

QVTLKESGPV LVKPTETLTL TCTVSGFSLT NYHVQWIRQP PGKALEWLGV
 MWSGDGTSFN SVLKSRLTIS RDTSKSQVVL TMTNMDPVDV ATYYCARDGT
 IAAMDYFDYW GQGLVTVS

SEQ ID No: 32 Ab652 VH

cagggtgaccc tgaaagaatc tgggtccggtt ctgggtgaaac caacggaaac
 cctgactctg acgtgcaccg tttctggttt ctctctgacc aactaccacg
 ttcagtggat tcgtcagccg ccgggtaaag cgctggaatg gctgggtggt
 atgtggagcg acggtgacac cagcttcaac tctgtgctga aatctcgct
 gaccatctcc cgtgatactt ccaaattcca ggttgtgctg accatgacga
 acatggaccc ggtagatact gcaacctact actgtgcacg tgatggcact
 atcgcggtta tggattactt cgactattgg ggtagggta ccctgggttac
 cgtctcg

SEQ ID No: 33 具訊息序列之 Ab652 VH 劃底線

MEWSWVFLFF LSVTTGVHSQ VTLKESGPVL VKPTETLTLT CTVSGFSLTN
 YHVQWIRQPP GKALEWLGM WSDGDGTSFNS VLKSRLTISR DTSKSQVVL
 TMTNMDPVDTA TYCARDGTI AAMDYFDYWG QGLVTVS

SEQ ID No: 34 具訊息序列之 Ab652 VH 劃底線

atggaatgga gctgggtctt tctcttcttc ctgtcagtaa ctacaggagt
ccattctcag gtgacctga aagaatctgg tccggttctg gtgaaaccaa
 cggaaaccct gactctgacg tgcaccgttt ctgggttctc tctgaccaac
 taccacgttc agtggattcg tcagccgccg ggtaaagcgc tggaatggct
 ggggtgttatg tggagcgacg gtgacaccag cttcaactct gtgctgaaat
 ctcgctgac catctcccgt gatacttcca aatcccaggt tgtgctgacc
 atgacgaaca tggaccgggt agatactgca acctactact gtgcacgtga
 tggcactatc gcggctatgg attacttcga ctattgggggt cagggtaccc
 tggttaccgt ctcg

SEQ ID No: 35 Ab652 Fab 重鏈 (V + 恆定)

QVTLKESGPV LVKPTETLTL TCTVSGFSLT NYHVQWIRQP PGKALEWLGV
 MWSGDGTSFN SVLKSRLTIS RDTSKSQVVL TMTNMDPVDV ATYYCARDGT
 IAAMDYFDYW GQGLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
 YICNVNHNKPS NTKVDKKVEP KSC

第 10 圖

SEQ ID No: 36 Ab652 Fab 重鏈 (V + 恆定)

caggtgaccc tgaagaatc tgggtccggtt ctggtgaaac caacggaaac
 cctgactctg acgtgcaccg tttctgggtt ctctctgacc aactaccacg
 ttcagtggat tcgtcagccg ccgggtaaag cgctggaatg gctgggtggt
 atgtggagcg acggtgacac cagcttcaac tctgtgctga aatctcgctt
 gaccatctcc cgtgatactt ccaaattcca ggttgtgctg accatgacga
 acatggaccc ggtagatact gcaacctact actgtgcacg tgatggcact
 atcgcggtta tggattactt cgactattgg ggtcagggtta ccctgggttac
 cgtctcgagc gcttctacaa agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct
 cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag
 gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg tggaactcag ggcacctgac
 cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact
 ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc
 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa
 agttgagccc aaatcttgt

SEQ ID No: 37 具訊息序列之 Ab652 Fab 重鏈劃底線

MEWSWVFLFF LSVTTGVHSQ VTLKESGPVL VKPTETLTLT CTVSGFSLTN
 YHVQWIRQPP GKALEWLGVM WSDGDTSFNS VLKSRLTISR DTSKSQVVL
 MTNMDPVDTA TYYCARDGTI AAMDYFDYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL
 APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG
 LYSLSVVTV PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SC

SEQ ID No: 38 具訊息序列之 Ab652 Fab 重鏈劃底線

atggaatgga gctgggtctt tctcttcttc ctgtcagtaa ctacaggagt
ccattctcag gtgaccctga aagaatctgg tccggttctg gtgaaaccaa
 cggaaaccct gactctgacg tgcaccgttt ctggtttctc tctgaccaac
 taccacgttc agtggattcg tcagccgccg ggtaaagcgc tggaatggct
 ggggtgttatg tggagcgacg gtgacaccag cttcaactct gtgctgaaat
 ctgccttgac catctcccgt gatacttcca aatcccagggt tgtgctgacc
 atgacgaaca tggaccgggt agatactgca acctactact gtgcacgtga
 tggcactatc gcggctatgg attacttcga ctattgggggt cagggtagcc
 tgggttacgt ctcgagcgt tctacaaagg gcccatcgggt cttccccctg
 gcacctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct
 ggtcaaggac tacttccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg
 ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga
 ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac
 ccagacctac atctgcaacg tgaatcacia gccagcaac accaagggtg
 acaagaaagt tgagcccaa tcttgt

第 11 圖

SEQ IN No: 39 人類 VK1 2-1-(1) 02 JK4 接受者骨架

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIG SYLNWYQQKPK GKAPKLLIYA
 ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPLTFGG
 GTKVEIK

SEQ ID No: 40 人類 VK1 2-1-(1) 02 JK4 接受者骨架

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga
 cagagtcacc atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa
 attggtatca gcagaaacca gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct
 gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca aggttcagtg gcagtggatc
 tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct gaagattttg
 caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctctcac tttcggcgga
 gggaccaagg tggagatcaa ac

SEQ ID No: 41 人類 VH2 3-1 2-26 JH4 接受者骨架

QVTLKESGPV LVKPTETLTL TCTVSGFSLN NARMGVSWIR QPPGKALEWL
 AHIFSNDEKS YSTSLKSRLT ISKDTSKSQV VLTMTNMDPV DTATYYCARI
 YFDYWGQGTLL VTVS

SEQ ID No: 42 人類 VH2 3-1 2-26 JH4 接受者骨架

caggtcacct tgaaggagtc tggctctgtg ctggtgaaac ccacagagac
 cctcacgctg acctgcaccg tctctgggtt ctactcagc aatgctagaa
 tgggtgtgag ctggatccgt cagccccag ggaaggccct ggagtggctt
 gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc tacagcacat ctctgaagag
 caggctcacc atctccaagg acacctcaa aagccagggtg gtccttacca
 tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacggata
 tactttgact actggggcca aggaacctg gtcaccgtct cc

			1	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
70	75	80	85	90	95	100	105									

DIQMTQSPHLSASLGETVSI ECLASEDISNYLAWYQQKPGKSPQLLIYHTSRLQDGVPSRFGSGSGTQFSLKISNMQPED
EGVYYCQOQYRFPLTFGSGTKLELK

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIT**CRASQS**ISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY**AASSLQS**GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDF
ATYYC**QOSYSTPLT**FGGGTKVEIK

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCL**ASEDI**SNYLAWYQQKPGKAPKLLIYH**TSRLQD**GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDF
ATYYC**QOGYR**FPLTFGGGTKVEIK

			1	5	10	15	20	25	30	ab	35	40	45	50	55	60	65
70	75	80	abc	85	90	95	100		105	110							

YHVQWVRQPPGKGLEWMGVMWSDGDTSFNSVLKSRLSISRDTSKSQVFLKMSSLQTEDTATYYCARDDGTIAAMDYFDYWQGQV
MVTVS

[illegible]

QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNARMGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTISKDTSKSQVVL
MTNMDPVDATATYYCARI YFDYWGQGLVTVS

YHVQWIRQPPGKALEWLGVMWSDGDTSFNSVLKSRLTISRDTSKSQVVLMTNMDPVDTATYYCARDGTIAAMDYFDYWGQGT
LVTVS

- 12 -

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為： 無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無