

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於與抗PD-1抗體組合之抗TIM-3抗體

【英文發明名稱】

ANTI-TIM-3 ANTIBODIES FOR COMBINATION WITH ANTI-PD-1 ANTIBODIES

【技術領域】

本發明係屬於醫藥領域。特定言之，本發明係關於可與針對人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)之抗體組合之針對含有人類T細胞免疫球蛋白域及黏蛋白域之蛋白3 (Tim-3) (SEQ ID NO: 1)之抗體，包含此等抗人類Tim-3抗體或抗人類PD-1抗體之組合物，及使用此等抗人類Tim-3抗體與抗人類PD-1抗體之組合以單獨或進一步與化學治療、電離輻射及其他癌症治療劑組合以治療實體及血液腫瘤之方法。

【先前技術】

腫瘤細胞通過多種機制避開免疫系統之偵測及消除，該等機制中的一些包括操控免疫查核點途徑。免疫查核點途徑係用於自身耐受維持及T細胞活化之調節中，但癌細胞可操控此等途徑以延長腫瘤存活。PD-1/人類程序式細胞死亡1配體1 (PD-L1)途徑係一種此類免疫查核點。人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)係表現於T細胞上，及PD-L1或PD-L2對PD-1之結合已顯示抑制T細胞增殖及細胞介素產生。此外，一些腫瘤已知表現PD-L1及PD-L2及此表現可有助於抑制腫瘤內免疫反應。

除PD-1/PD-L1途徑外，識別腫瘤抗原之T細胞亦可表現其他查核點受體(諸如Tim-3)。特定言之，表現Tim-3之T細胞可顯示特徵為細胞毒性

功能、效應物細胞介素產生及增殖之受損之耗盡型表型。在此方面，已顯示抗Tim-3抗體可在一些鼠科癌症模型中恢復抗腫瘤免疫性。此外，亦顯示一些對抗PD-1治療發展適應性抗性之病患顯示其等T細胞之Tim-3之上調。

針對人類Tim-3之抗體係已知的。針對人類Tim-3之人類化抗體係描述於WO15117002中。MBG453 (抗人類Tim-3抗體)目前正作為單一藥劑及與抗人類PD-1抗體之組合於人類臨床試驗中進行測試。然而，靶向Tim-3之抗體尚未被批准用於人類之治療用途中，亦尚未有任何抗人類Tim-3抗體在與抗人類PD-1抗體組合時顯示抗人類腫瘤之效用。因此，仍需要可與抗人類PD-1抗體及用於治療人類癌症之其他治療組合之抗人類Tim-3抗體。

Tim-3 (SEQ ID NO:1)已顯示與半乳糖凝集素-9 (SEQ ID NO:15)、磷脂絲胺酸($C_{13}H_{24}NO_{10}P$)、高移動率族Box 1 (HMGB1)及癌胚抗原細胞黏附分子1 (CEACAM1) (SEQ ID NO:14)相互作用。因為所有前述Tim-3配體不為Tim-3之專有配體，所以需提供差別地阻斷該等配體活性之治療性抗Tim-3抗體，因為此等配體可調節無關於Tim-3之免疫系統。此策略可提供替代方法以更特異性調節Tim-3活性，其容許針對病患定製之基於免疫腫瘤學之治療。此外，此等抗Tim-3抗體可為使用抗人類PD-1抗體之組合治療提供選擇。因此，亦仍需提供結合人類Tim-3且抑制Tim-3與Tim-3配體中之一些(而非其他)相互作用且可與抗人類PD-1抗體組合之抗體。

【發明內容】

本文描述之抗人類Tim-3抗體可阻斷人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)結合

至人類半乳糖凝集素-9 (SEQ ID NO:15)及磷脂絲胺酸，而同時不阻斷人類Tim-3及人類CEACAM1 (SEQ ID NO:14)之結合。出人意料地，本發明之抗Tim-3抗體可與抗人類PD-1抗體組合以增強腫瘤廓清率。出人意料地，本文描述之抗Tim-3抗體阻斷人類Tim-3與磷脂絲胺酸($C_{13}H_{24}NO_{10}P$)及半乳糖凝集素-9 (SEQ ID NO:15)之相互作用，但不阻斷人類Tim-3與CEACAM1 (SEQ ID NO:14)之相互作用且可與抗人類PD-1抗體組合以治療癌症。

儘管用於癌症免疫治療之靶向PD-1 (SEQ ID NO:34)之抗體已證實對一些癌症有效，但一些癌症隨著時間對PD-1治療變得較不敏感或根本無反應。在一些實施例中，本發明提供可向在抗人類PD-1抗體治療下已進展或正進展之病患投與之抗人類Tim-3抗體。在一些實施例中，本發明提供可與抗人類PD-1抗體組合以向先前未接受抗人類PD-1抗體治療之病患投與之抗人類Tim-3抗體。

【實施方式】

本發明包括抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體，其等包含分別由SEQ ID NO: 2、3、4、5、6及7之胺基酸序列組成之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3；具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之輕鏈可變區；及/或具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈，以與抗人類PD-1抗體同時、分開或依序組合。

已知抗人類PD-1抗體之非限制性實例包括PDR001（描述於US20150210769中；CAS登錄號1859072-53-9）、MEDI0680、REGN2810、BGB-A317、尼魯單抗(nivolumab) (CAS登錄號946414-94-

4；其中尼魯單抗包含具有SEQ ID NO: 30之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 31之胺基酸序列之輕鏈)及派姆單抗(pembrolizumab) (CAS登錄號137-4853-91-4；其中派姆單抗包含具有SEQ ID NO: 32之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 33之胺基酸序列之輕鏈)。此外，該等已知抗人類PD-1抗體可於各種細胞系中表現及經由各種製造方法產生且因此可顯示一些差異。

其他抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體之非限制性實例包括抗人類PD-1抗體，其等包含下列中之至少一者：(a)具有SEQ ID: 16之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之LCDR3；(b)具有SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之輕鏈可變區；(c)具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈；或(d)具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID: 2之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之LCDR3。

治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之輕鏈可變區。

治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈。

治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID: 2之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之LCDR3；其中該抗人類PD-1抗體係PDR001、REGN2810、MEDI0680、BGB-A317、尼魯單抗或派姆單抗。

治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之輕鏈可變區；其中該抗人類PD-1抗體係PDR001、REGN2810、MEDI0680、BGB-A317、尼魯單抗或派姆單抗。

治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體係PDR001、REGN2810、MEDI0680、BGB-A317、尼魯單抗或派姆單抗。

治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID: 2之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之LCDR3；其中該抗人類PD-1抗體包含：(a)具有SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之LCDR3；(b)具有SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之輕鏈可變區；(c)具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈；或(d)具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之抗人類Tim-3

(SEQ ID NO: 1)抗體；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之輕鏈可變區；其中該抗人類PD-1抗體包含：(a)具有SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之LCDR3；(b)具有SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之輕鏈可變區；(c)具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈；或(d)具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體包含：(a)具有SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之LCDR3；(b)具有SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之輕鏈可變區；(c)具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈；或(d)具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列

之輕鏈。

治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體包含：具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體包含具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係黑色素瘤、肺癌、頭頸癌、結腸直腸癌、胰臟癌、胃癌、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、食道癌、軟組織肉瘤或肝癌。

治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有

SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係黑色素瘤。治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係肺癌。治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係黑色素瘤。治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該肺癌係非小細胞肺癌。治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係頭頸癌。治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID

NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係結腸直腸癌。治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係胰臟癌。治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係胃癌。治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係腎癌。治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係膀胱癌。治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係前列腺

癌。治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係乳癌。治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係卵巢癌。治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係食道癌。治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係軟組織肉瘤。治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係肝癌。

治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類Tim-3抗體及抗人類PD-1抗體中之至少一者係與電離輻射及/或一或更多種化學治療劑同時、分開或依序組合投與。

治療癌症之方法包括向有此需要之病患投與與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合之有效量之本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體包含：(a)具有SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之LCDR3；(b)具有SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之輕鏈可變區；(c)具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈；或(d)具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類Tim-3抗體及抗人類PD-1抗體中之至少一者係與電離輻射及/或一或更多種化學治療劑同時、分開或依序組合投與。

本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；其中該抗人類Tim-3

抗體包含具有SEQ ID: 2之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之LCDR3。

本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之輕鏈可變區。

本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈。

本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID: 2之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之LCDR3；其中該抗人類PD-1抗體係PDR001、REGN2810、MEDI0680、BGB-A317、尼魯單抗或派姆單抗。

本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID

NO: 9之胺基酸序列之輕鏈可變區；其中該抗人類PD-1抗體係PDR001、REGN2810、MEDI0680、BGB-A317、尼魯單抗或派姆單抗。

本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體係PDR001、REGN2810、MEDI0680、BGB-A317、尼魯單抗或派姆單抗。

本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID: 2之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之LCDR3；其中該抗人類PD-1抗體包含：(a)具有SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之LCDR3；(b)具有SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之輕鏈可變區；(c)具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈；或(d)具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1

(SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之輕鏈可變區；其中該抗人類PD-1抗體包含：(a)具有SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之LCDR3；(b)具有SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之輕鏈可變區；(c)具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈；或(d)具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體包含：(a)具有SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之LCDR3；(b)具有SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之輕鏈可變區；(c)具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈；或(d)具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體包含具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體包含具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係黑色素瘤、肺癌、頭頸癌、結腸直腸癌、胰臟癌、胃癌、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、食道癌、軟組織肉瘤或肝癌。

本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係黑色素瘤。有效量之本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與有效量之抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO:

11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係肺癌。本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係黑色素瘤。本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該肺癌係非小細胞肺癌。本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係頭頸癌。本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係結腸直腸癌。本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係胰臟癌。本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係胃癌。本發明之抗

人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係腎癌。本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係膀胱癌。本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係前列腺癌。本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係乳癌。本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係卵巢癌。本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係食道癌。本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同

時、分開或依序組合使用；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係軟組織肉瘤。本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係肝癌。

本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類Tim-3抗體及抗人類PD-1抗體中之至少一者係與電離輻射及/或一或更多種化學治療劑同時、分開或依序組合投與。

本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用；視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體包含：(a)具有SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之LCDR3；(b)具有SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之輕鏈可變區；(c)具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID

NO: 26之胺基酸序列之輕鏈；或(d)具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類Tim-3抗體及抗人類PD-1抗體中之至少一者係與電離輻射及/或一或更多種化學治療劑同時、分開或依序組合投與。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID: 2之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之LCDR3。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之輕鏈可變區。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID: 2之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO:

4之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之LCDR3；其中該抗人類PD-1抗體係PDR001、REGN2810、MEDI0680、BGB-A317、尼魯單抗或派姆單抗。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之輕鏈可變區；其中該抗人類PD-1抗體係PDR001、REGN2810、MEDI0680、BGB-A317、尼魯單抗或派姆單抗。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體係PDR001、REGN2810、MEDI0680、BGB-A317、尼魯單抗或派姆單抗。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID: 2之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之LCDR3；其中該抗人類PD-1抗體包含：(a)具有SEQ ID NO: 16之

胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之LCDR3；(b)具有SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之輕鏈可變區；(c)具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈；或(d)具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之輕鏈可變區；其中該抗人類PD-1抗體包含：(a)具有SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之LCDR3；(b)具有SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之輕鏈可變區；(c)具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈；或(d)具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投

與，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體包含：(a)具有SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之LCDR3；(b)具有SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之輕鏈可變區；(c)具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈；或(d)具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體包含具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體包含具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係黑色素瘤、肺癌、頭頸癌、結腸直腸癌、胰臟癌、胃癌、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、食道癌、軟組織肉瘤或肝癌。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係黑色素瘤。抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係肺癌。抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係黑色素瘤。抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該肺癌係非小細胞肺癌。抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製

造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係頭頸癌。抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係結腸直腸癌。抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係胰臟癌。抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係胃癌。抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係腎癌。抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重

鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係膀胱癌。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係前列腺癌。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係乳癌。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係卵巢癌。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係食道癌。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係軟組織肉瘤。

抗體同時、分開或依序投與，視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；及其中該癌症係肝癌。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類Tim-3抗體及抗人類PD-1抗體中之至少一者係與電離輻射及/或一或更多種化學治療劑同時、分開或依序組合投與。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與，視需要，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體包含：(a)具有SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之LCDR3；(b)具有SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之輕鏈可變區；(c)具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈；或(d)具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類Tim-3抗體及抗人類PD-1抗體中之至少一者係與電離輻射及/或一或更多種化學治療劑同時、分開或依序組合投與。

一種用於治療癌症之套組，該套組包含包含本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體之第一醫藥組合物及包含抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體之第二醫藥組合物。一種用於治療癌症之套組，該套組包含包含本發明之抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體之第一醫藥組合物及包含抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體之第二醫藥組合物；其中該癌症係黑色素瘤、肺癌、頭頸癌、結腸直腸癌、胰臟癌、胃癌、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、食道癌、軟組織肉瘤或肝癌。

一種用於治療癌症之套組，該套組包含包含抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體之第一醫藥組合物及包含抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體之第二醫藥組合物；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈。

一種用於治療癌症之套組，該套組包含包含抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體之第一醫藥組合物及包含抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體之第二醫藥組合物；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體係PDR001、REGN2810、MEDI0680、BGB-A317、尼魯單抗或派姆單抗。

一種用於治療癌症之套組，該套組包含包含抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體之第一醫藥組合物及包含抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體之第二醫藥組合物；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體包含：(a)具有SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 18之胺基酸序

列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之LCDR3；(b)具有SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之輕鏈可變區；(c)具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈；或(d)具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

一種用於治療癌症之套組，該套組包含包含抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體之第一醫藥組合物及包含抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體之第二醫藥組合物；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體包含具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈；或(d)具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

一種用於治療癌症之套組，該套組包含包含抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體之第一醫藥組合物及包含抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體之第二醫藥組合物；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體包含具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用以治療癌症，其中該抗人類Tim-3抗體阻斷人類Tim-3結合至人類磷脂絲胺酸，但不阻斷人類Tim-3結合至人類

CEACAM1 (SEQ ID: 14)。抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用以治療癌症，其中該抗人類Tim-3抗體阻斷人類Tim-3結合至人類磷脂絲胺酸，但不阻斷人類Tim-3結合至人類CEACAM1 (SEQ ID: 14)；其中該抗人類Tim-3抗體亦阻斷人類Tim-3結合至人類半乳糖凝集素-9 (SEQ ID: 15)。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用以治療癌症，其中該抗人類Tim-3抗體阻斷人類Tim-3結合至人類磷脂絲胺酸，但不阻斷人類Tim-3結合至人類CEACAM1 (SEQ ID: 14)；其中該癌症係黑色素瘤、肺癌、頭頸癌、結腸直腸癌、胰臟癌、胃癌、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、食道癌、軟組織肉瘤或肝癌。抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用以治療癌症，其中該抗人類Tim-3抗體阻斷人類Tim-3結合至人類磷脂絲胺酸，但不阻斷人類Tim-3結合至人類CEACAM1 (SEQ ID: 14)；其中該抗人類Tim-3抗體亦阻斷人類Tim-3結合至人類半乳糖凝集素-9 (SEQ ID: 15)；其中該癌症係黑色素瘤、肺癌、頭頸癌、結腸直腸癌、胰臟癌、胃癌、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、食道癌、軟組織肉瘤或肝癌。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用以治療癌症，其中該抗人類Tim-3抗體阻斷人類Tim-3結合至人類磷脂絲胺酸，但不阻斷人類Tim-3結合至人類CEACAM1 (SEQ ID: 14)；其中該抗人類PD-1抗體係PDR001、REGN2810、MEDI0680、BGB-A317、尼魯單抗或派姆單抗。抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同

時、分開或依序組合使用以治療癌症，其中該抗人類Tim-3抗體阻斷人類Tim-3結合至人類磷脂絲胺酸，但不阻斷人類Tim-3結合至人類CEACAM1 (SEQ ID: 14)；其中該抗人類Tim-3抗體亦阻斷人類Tim-3結合至人類半乳糖凝集素-9 (SEQ ID: 15)；其中該抗人類PD-1抗體係PDR001、REGN2810、MEDI0680、BGB-A317、尼魯單抗或派姆單抗。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用以治療癌症，其中該抗人類Tim-3抗體阻斷人類Tim-3結合至人類磷脂絲胺酸，但不阻斷人類Tim-3結合至人類CEACAM1 (SEQ ID: 14)；其中該抗人類PD-1抗體包含：(a)具有SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之LCDR3；(b)具有SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之輕鏈可變區；(c)具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈；或(d)具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用以治療癌症，其中該抗人類Tim-3抗體阻斷人類Tim-3結合至人類磷脂絲胺酸，但不阻斷人類Tim-3結合至人類CEACAM1 (SEQ ID: 14)；其中該抗人類Tim-3抗體亦阻斷人類Tim-3結合至人類半乳糖凝集素-9 (SEQ ID: 15)；其中該抗人類PD-1抗體包含：(a)具有SEQ ID NO: 16之

胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之LCDR3；(b)具有SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之輕鏈可變區；(c)具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈；或(d)具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用以治療癌症，其中該抗人類Tim-3抗體接觸人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)上之下列中之至少一個胺基酸殘基：50、55、62至65 (包括)、72、111及113至118 (包括)。抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用以治療癌症，其中該抗人類Tim-3抗體接觸人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)上之下列中之至少一個胺基酸殘基：50、55、62至65 (包括)、72、111及113至118 (包括)；其中該抗人類Tim-3抗體接觸：該等殘基中之至少兩者；較佳該等殘基中之至少三者；更佳該等殘基中之至少四者；更佳該等殘基中之至少五者；更佳該等殘基中之至少六者；更佳該等殘基中之至少七者；更佳該等殘基中之至少八者；更佳該等殘基中之至少九者；更佳該等殘基中之至少十者；更佳該等殘基中之至少十一者；更佳該等殘基中之至少十二者；更佳該等殘基中之至少十三者；或更佳該等殘基中之所有。抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用以治療癌症，其中該抗人類Tim-3抗體

接觸人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)上之下列中之至少一個胺基酸殘基：50、55、62至65 (包括)、72、111及113至118 (包括)；其中該抗人類Tim-3抗體接觸：該等殘基中之至少兩者；較佳該等殘基中之至少三者；更佳該等殘基中之至少四者；更佳該等殘基中之至少五者；更佳該等殘基中之至少六者；更佳該等殘基中之至少七者；更佳該等殘基中之至少八者；更佳該等殘基中之至少九者；更佳該等殘基中之至少十者；更佳該等殘基中之至少十一者；更佳該等殘基中之至少十二者；更佳該等殘基中之至少十三者；或更佳該等殘基中之所有；其中該抗人類Tim-3抗體進一步接觸下列中之至少一個殘基：56至61 (包括)、107、119至120 (包括)及122。抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體用於與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序組合使用以治療癌症，其中該抗人類Tim-3抗體接觸人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)上之下列中之至少一個胺基酸殘基：50、55、62至65 (包括)、72、111及113至118 (包括)；其中該抗人類Tim-3抗體接觸：該等殘基中之至少兩者；較佳該等殘基中之至少三者；更佳該等殘基中之至少四者；更佳該等殘基中之至少五者；更佳該等殘基中之至少六者；更佳該等殘基中之至少七者；更佳該等殘基中之至少八者；更佳該等殘基中之至少九者；更佳該等殘基中之至少十者；更佳該等殘基中之至少十一者；更佳該等殘基中之至少十二者；更佳該等殘基中之至少十三者；或更佳該等殘基中之所有；其中該抗人類Tim-3抗體進一步接觸下列中之至少一個殘基：56至61 (包括)、107、119至120 (包括)及122；其中如藉由X射線結晶學測定，經接觸之該等殘基係於該抗人類Tim-3抗體之六(6)埃或以下之範圍內。

包含抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體之第一醫藥組合物用於與包含

抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體之第二醫藥組合物同時、分開或依序組合使用以治療癌症，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈。包含抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體之第一醫藥組合物用於與包含抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體之第二醫藥組合物同時、分開或依序組合使用以治療癌症，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體係PDR001、REGN2810、MEDI0680、BGB-A317、尼魯單抗或派姆單抗。包含抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體之第一醫藥組合物用於與包含抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體之第二醫藥組合物同時、分開或依序組合使用以治療癌症，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈。包含抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體之第一醫藥組合物用於與包含抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體之第二醫藥組合物同時、分開或依序組合使用以治療癌症，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體包含：(a)具有SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之LCDR3；(b)具有SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之輕鏈可變區；(c)具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈；或(d)具有SEQ

ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

包含抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體之第一醫藥組合物用於與包含抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體之第二醫藥組合物同時、分開或依序組合使用以治療癌症，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體包含具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

包含抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體之第一醫藥組合物用於與包含抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體之第二醫藥組合物同時、分開或依序組合使用以治療癌症，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈；其中該抗人類PD-1抗體包含具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

本發明之抗體係經改造、非天然生成之多肽複合體。本發明之DNA分子係非天然生成之DNA分子，其包含編碼具有本發明之抗體中之多肽中之任何一者之胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列。

本發明之抗體係IgG型抗體且具有經由鏈內及鏈間二硫鍵交聯之「重」鏈及「輕」鏈。各重鏈包含N端HCVR及重鏈恆定區(「HCCR」)。各輕鏈包含LCVR及輕鏈恆定區(「LCCR」)。當在某些生物系統中表現時，具有天然人類Fc序列之抗體係於Fc區中醮化。通常，醮化係在該抗體之Fc區中之高度保守之N-醮化位點處發生。N-聚醮通常結合至天冬醮胺酸。抗體亦可於其他位置處經醮化。

視需要，本文描述之某些抗Tim-3抗體含有衍生自人類IgG1之Fc部分。熟知IgG1係結合至Fc- γ 受體家族(Fc γ R)之蛋白質及C1q。與此等受體之相互作用可誘發抗體依賴性細胞毒性(ADCC)及補體依賴性細胞毒性(CDC)。因此，視需要，本文描述之某些抗Tim-3抗體係缺乏Fc效應物功能之完全人類單株抗體(IgG1，Fc-無效)。為達成Fc-無效IgG1抗體，殘基之選擇性誘變於其IgG1 Fc區之CH2區內係必需的。將胺基酸取代L234A、L235E及G237A引入IgG1 Fc內以減少對Fc γ RI、Fc γ RIIa及Fc γ RIII之結合及引入取代A330S及P331S以減少C1q介導之補體結合。當於人類中給藥時，為減少免疫反應之潛在誘發，某些胺基酸可需回復突變以匹配抗體生殖系序列。

視需要，本發明之抗人類PD-1抗體可含有衍生自人類IgG₄ Fc區之Fc部分，因參與Fc受體介導之炎性機制或活化補體之能力減小而導致減小之效應物功能。本發明之某些抗人類PD-1抗體於位置228處含有具有絲胺酸至脯胺酸突變之IgG₄-Fc部分。此外，本發明之某些抗人類PD-1抗體含有IgG₄-PAA Fc部分。該IgG₄-PAA Fc部分於位置228處具有絲胺酸至脯胺酸突變，於位置234處具有苯丙胺酸至丙胺酸突變及於位置235處具有白胺酸至丙胺酸突變。該S228P突變係阻止半抗體形成(IgG₄抗體中半分子之動態交換之現象)之鉸鏈突變。該等F234A及L235A突變進一步減小已較低之人類IgG₄同型之效應物功能。此外，本發明之某些抗人類PD-1抗體含有C端離胺酸(des-Lys)自重鏈移除之IgG₄-PAA Fc部分。

HCVR及LCVR區可進一步細分為稱為互補決定區(「CDR」)之高度可變區，其間散佈更保守之稱為框架區(「FR」)之區。各HCVR及LCVR係由三個CDR及四個FR組成，其等自胺基端至羧基端以下列依序排佈：

FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。本文中，重鏈之三個CDR被稱為「HCDR1、HCDR2及HCDR3」及輕鏈之三個CDR被稱為「LCDR1、LCDR2及LCDR3」。該等CDR含有與抗原形成特異性相互作用之殘基中之大部分。目前針對抗體存在用於序列描述之三種CDR分配系統。North CDR定義(North等人，「A New Clustering of Antibody CDR Loop Conformations」，Journal of Molecular Biology, 406, 228-256 (2011))係基於使用許多結晶結構之近鄰傳播聚類。出於本發明之目的，使用North CDR定義。

編碼HCVR區之經分離之DNA可藉由將該編碼HCVR之DNA可操作地連接至編碼重鏈恆定區之另一DNA分子而轉化為全長重鏈基因。人類及其他哺乳動物之重鏈恆定區基因之序列係此項技術中已知。包含此等區之DNA片段可(例如)由標準PCR擴增獲得。

編碼LCVR區之經分離之DNA可藉由將該編碼LCVR之DNA可操作地連接至編碼輕鏈恆定區之另一DNA分子而轉化為全長輕鏈基因。人類及其他哺乳動物之輕鏈恆定區基因之序列係此項技術中已知。包含此等區之DNA片段可由標準PCR擴增獲得。該輕鏈恆定區可為人類 κ 或 λ 恆定區。較佳地，就本發明之抗人類Tim-3抗體而言，該輕鏈恆定區係人類 κ 恆定區。

本發明之多核苷酸在序列已可操作地連接至表現控制序列後將表現於宿主細胞中。表現載體通常於宿主生物體中作為離核染色小體(episome)或作為宿主染色體DNA之組成部分可複製。通常，表現載體將含有選擇標記物(例如，四環素、新黴素及二氫葉酸還原酶)以允許偵測彼等經所需DNA序列轉化之細胞。

本發明之抗體可易於在哺乳動物細胞中產生，其等之非限制性實例包括CHO、NS0、HEK293或COS細胞。宿主細胞係使用此項技術中熟知的技術培養。

含有受關注之多核苷酸序列之載體(例如，編碼抗體之多肽及表現控制序列之多核苷酸)可由眾所周知的方法(其等取決於細胞宿主之類型而變化)轉移至宿主細胞內。

可採用蛋白質純化之各種方法且此等方法係此項技術中已知且描述(例如)於Deutscher, *Methods in Enzymology* 182: 83-89 (1990) and Scopes, *Protein Purification: Principles and Practice*，第3版，Springer, NY (1994)中。

在本發明之其他實施例中，抗體或編碼其之核酸係以經分離之形式提供。如本文使用，術語「經分離」係指不含或大體上不含細胞環境中發現之任何其他巨分子物質之蛋白質、肽或核酸。如本文使用之「大體上不含」意謂受關注之蛋白質、肽或核酸包含大於80% (基於莫耳)之存在之巨分子物質，較佳大於90%及更佳大於95%。

本發明之抗體或包含其之醫藥組合物可由非經腸途徑(例如，皮下及靜脈內)投與。本發明之抗體可與醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑一起以單一或多個劑量向病患投與。本發明之醫藥組合物可由此項技術中熟知的方法製備(例如，Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*，第22版，(2012), A. Loyd等人，Pharmaceutical Press)及包含如本文揭示之抗體及一或更多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

劑量方案可經調整以提供最佳化所需反應(例如，治療效應)。治療劑量可經滴定以最佳化安全性及效用。用於靜脈內(i.v.)或非靜脈內投與(局

部或全身或組合)之給藥時間表因此將通常介於單一推注劑量或連續輸注至每天多次投與(例如，每4至6小時)之範圍內，或如由治療醫師及病患之病症指示。

術語「治療」係指減緩、中斷、阻止、減輕、停止、減少或逆轉現存症狀、失調症、病症或疾病之進展或嚴重性。

「有效量」意謂將引起由研究員、醫生或其他臨床醫師所研究的組織、系統、動物、哺乳動物或人類之生物或醫學反應或對其產生所需治療效應之本發明之抗體或包含本發明之抗體之醫藥組合物之量。抗體之有效量可根據諸如以下因素而變化：個體之疾病狀態、年齡、性別及重量及抗體於個體中引起所需反應之能力。有效量亦為其中治療有利效應超過抗體之任何毒性或有害效應之量。

抗體產生、表現及純化

本發明之抗體可由已知方法產生，該等方法包括(但不限於)藉由使用噬菌體顯示、轉基因動物及/或人類化。就抗人類Tim-3抗體之產生而言，人類Tim-3蛋白可在使用前用PNGaseF酶預處理。另外，如上文描述衍生之抗體可使用本文描述之分析進一步篩選。

抗體A、D及E之重鏈及輕鏈之可變區之多肽、抗體A、D及E之完整重鏈及輕鏈胺基酸序列及編碼其之核苷酸序列係列於標題為「胺基酸及核苷酸序列」之部分中。另外，抗體A、D及E之輕鏈、重鏈、輕鏈可變區及重鏈可變區之SEQ ID NO係顯示於下表1中。

本發明之抗體(包括(但不限於)抗體A、D及E)可基本上如下製造及純化。適當之宿主細胞(諸如HEK 293或CHO)可使用最佳化既定HC:LC載體比率或編碼HC (重鏈)及LC (輕鏈)兩者之單一載體系統以用於分泌抗體之

表現系統瞬時或穩定轉染。已分泌抗體於其中之澄清培養基可使用許多常用技術中之任何一者純化。例如，該培養基可便利地施用至用於Fab片段之MabSelect管柱(GE Healthcare)或KSelect管柱(GE Healthcare)，該管柱已用可相容之緩衝劑(諸如磷酸鹽緩衝鹽水(pH 7.4))平衡。該管柱可經清洗以移除非特異性結合組分。經結合之抗體可(例如)藉由pH梯度(諸如20 mM Tris緩衝劑pH 7至10 mM檸檬酸鈉緩衝劑pH 3.0或磷酸鹽緩衝鹽水pH 7.4至100 mM甘胺酸緩衝劑pH 3.0)溶析。抗體溶離份可(諸如)藉由UV吸光度或SDS-PAGE偵測，及然後可加以組併。進一步純化係視需要的，其取決於預期用途。該抗體可使用常見技術濃縮及/或無菌過濾。可溶性聚集物及多聚體可由常見技術有效移除，其等包括尺寸排除、疏水相互作用、離子交換、多峰或羥磷灰石層析術。在此等層析術步驟後之抗體之純度係通常大於95%。產物可在-70°C下經立即冷凍或可經凍乾。

表1

對應之SEQ ID	抗 體 A (抗 Tim-3抗體)	抗 體 D (抗 PD-1 抗 體 - S228P IgG4)	抗 體 E (抗 PD-1 抗 體 - PAA IgG4 des-Lys)
HCDR1	2	16	16
HCDR2	3	17	17
HCDR3	4	18	18
LCDR1	5	19	19
LCDR2	6	20	20
LCDR3	7	21	21
HCVR	8	22	22
LCVR	9	23	23
重鏈	10	24	25
輕鏈	11	26	26
DNA重鏈	12	27	28
DNA輕鏈	13	29	29

WINN分析

本發明之抗體之活體內免疫調節活性可使用WINN分析進行測試。在WINN分析中，人類NSCLC腫瘤細胞NCI-H292及人類免疫細胞(同種異體)係經混合及共植入免疫缺陷小鼠內，及然後接著給予免疫調節劑。免疫調節劑抑制或延遲腫瘤形成或支持腫瘤內持久性之能力可經如下評估。

第0天，對來自Jackson Laboratories之NSG小鼠(7週齡，雌性，以每組8至10隻小鼠)之側腹皮下植入 2×10^6 個H292細胞或 2×10^6 個H292細胞及 1×10^6 個人類PBMC於HBSS中之混合物(0.2 ml總體積)。自第0天開始，小鼠以i.p.注射10 mg/kg的對照人類IgG或1 mg/kg或10 mg/kg的抗體A，每週一次，歷時六週處理。每週至少兩次監測動物安適感及行為(包括梳理及活動)。

可藉由針對CD3及CD8染色及用Aperio ScanScope™分析量測CD3陽性及CD8陽性T細胞之存在來分析模型之腫瘤切片之CD3陽性及CD8陽性T細胞持久性。IHC核影像分析宏觀偵測使用者選擇之區內個別細胞之目標色原之核染色及量化其強度。自活腫瘤區作出三至五個詮釋及用於調整參數直至演算法結果產生一致之細胞識別為止。然後保存該宏觀及登錄幻燈片以進行分析。細胞總數百分率之% CD3陽性及CD8陽性細胞係藉由Aperio軟體計算。

在基本上如此WINN分析中所述進行之實驗中，藉由IHC分析，如相較於共植入NCI-H292腫瘤及PBMCs且用對照IgG (6.5 %)處理之小鼠，共植入NCI-H292腫瘤及PBMCs且以10 mg/kg給予抗體A之小鼠導致人類CD3陽性CD8陽性腫瘤內T細胞之顯著增加(30%) ($P = 0.03$)。

在經初級人類T細胞人類化之NSG小鼠中建立之人類腫瘤異體移植模型

本發明抗體之效用可於NCI-HCC827人類NSCLC (非小細胞肺癌)異體移植模型中測試以評估延遲或破壞該模型中已建立腫瘤之能力。在第0天，將 1×10^7 個NCI-HCC827細胞皮下植入NSG小鼠(7週齡，雌性，每組8隻小鼠)之側腹內。當腫瘤達 $\sim 400 \text{ mm}^3$ 之體積($\sim$ 第30至32天)時，給小鼠輸注(i.v.) 2.5×10^6 預先擴增之人類T細胞。預先擴增之人類T細胞係藉由全血分離人類T細胞及使用Dynabeads®人類T-活化劑CD3/CD28擴增10天產生。預先擴增之人類T細胞可經冷凍保存以備後用。在輸注T細胞後一天，小鼠以10 mg/kg以每週(4個總劑量) i.p.注射人類IgG或抗體A給藥。每週至少兩次監測動物安適感及行為(包括梳理及活動)。

每週兩次量測體重及腫瘤體積。腫瘤體積係在細胞植入後第4天開始使用如上文描述之電子游標尺每週兩次量測。腫瘤體積(mm^3) = $\pi/6 \times \text{長度} \times \text{寬度}^2$ 。抗腫瘤效用表示為以百分率計之T/C比率及如下總結計算：若幾何平均值之 $\Delta T > 0$ ，則%T/C係由式 $100 \Delta T / \Delta C$ 計算。 ΔT =在研究之最後一天之藥物處理組之平均腫瘤體積-在給藥之第一天之藥物治療組之平均腫瘤體積； ΔC =在研究之最後一天之對照組之平均腫瘤體積-在給藥之第一天之對照組之平均腫瘤體積。另外，若 $\Delta T < 0$ ，則%消退係使用式= $100 \times \Delta T / T_{\text{初始}}$ 計算。無可量測腫瘤之動物視為完全反應者(CR)及腫瘤消退 $>50\%$ 之動物係部分反應者(PR)。

在基本上如上文描述進行之實驗中，相較於使用人類IgG之處理，使用抗體A (抗人類Tim-3)之處理顯著抑制人類化NSG小鼠中之腫瘤生長(表2)。在第76天，使用抗體A之處理導致 $T/C = 2\%$ 。在第110天，抗體A處理導致3/8 CR。

表2：NCI-HCC827人類NSCLC異體移植模型中之腫瘤體積(mm³)

天數	人類IgG對照		抗體A	
	平均值	SEM	平均值	SEM
21	152	13	164	85
28	289	24	309	160
30	332	28	358	186
34	388	32	403	209
36	414	34	505	262
40	706	59	628	326
43	752	62	733	380
47	858	71	763	396
50	932	77	747	387
55	982	81	807	418
57	1212	100	843	437
62	1324	110	553	287
65	1524	126	726	376
69	1492	124	602	312
72	1827	151	539	279
76	2030	168	375	196
79			375	196
83			414	218
85			331	175
90			192	103
93			235	128
97			173	95
100			118	65
103			125	69
106			120	67
110			131	73

L55分析

本發明之抗體之活體內免疫調節活性可使用L55分析進行測試。在此方面，抗體A增強T細胞對同種異體抗原之反應之效用及抗體A與抗PD-1抗體(抗體D)之組合增強T細胞對同種異體抗原之反應之效用可使用L55(非小細胞肺癌)建立之異體移植模型評估。將L55細胞於具有10%胎牛血清及1 mM Na⁺丙酮酸鹽及L-麩胺醯胺之RPMI-1640培養基中培養。在第0

天，對來自Jackson Laboratories之NSG小鼠(7週齡，雌性，每組8隻小鼠)之側腹皮下植入於HBSS中之 5×10^6 個L55人類NSCLC細胞(0.2 ml總體積)。當腫瘤達成~200至300 mm (~第21至25天)時，將小鼠隨機化。在第28天，人類PBMC細胞係分離自全血及靜脈內輸注(於0.2 ml PBS中之 8×10^6 個PBMC/隻小鼠)至攜帶L55腫瘤之小鼠內。在同一天，以10 mg/kg腹腔內注射人類IgG或抗體A，每週一次，歷時總計四週處理小鼠(在d28、d35、d42、d48給藥)。在第31天開始以10 mg/kg之抗體D處理及每週投與一次，再歷時三週(在d31、d38、d45、d48給藥)。每週至少兩次監測動物安適感及行為(包括梳理及活動)。每週兩次量測體重及腫瘤體積。在細胞植入後第4天開始每週兩次使用電子游標尺量測腫瘤體積。腫瘤體積係使用下式計算：腫瘤體積(mm³) = $\pi/6$ * 長度*寬度²。

在基本上如此分析中描述進行之實驗中，相較於單獨使用抗體A或抗體D之處理，使用抗體A (抗人類Tim-3)及抗體D (抗人類PD-1)之組合處理顯著延遲人類化NSG小鼠中之腫瘤生長(表3)。

表3

天數	人類IgG對照		抗體A		抗體D		抗體A + 抗體D	
	平均值	SEM	平均值	SEM	平均值	SEM	平均值	SEM
16	113.7	3.6	109	5.5	110.7	4.6	103.9	6.3
24	251.6	19.7	236.9	12.1	238.9	17.5	228	21.9
28	364.0	27.7	344.1	17.6	342.6	25.1	358.5	34.4
31	483.7	36.9	441.7	22.6	457.3	33.5	447	42.8
35	480.0	36.6	491.9	25.2	538.6	39.6	388.7	37.3
38	545.7	41.6	582.6	29.8	655.3	48.1	492.3	47.2
42	657.8	50.2	651.2	33.3	607.5	44.5	391.5	37.5
44	916.0	69.8	756.6	38.7	896.9	65.8	520.4	49.9
48	1027.5	78.3	766.8	39.3	772.6	56.7	599.6	57.5
50	1173.0	89.4	911	46.6	943.8	69.2	720.3	69
55	1298.1	98.9	1170.6	59.9	1125.8	82.6	816.6	78.3

	人類IgG對照		抗體A		抗體D		抗體A +抗體D	
天數	平均值	SEM	平均值	SEM	平均值	SEM	平均值	SEM
58			1839.9	94.2	1530.7	112.2	931.0	89.2
62							1019.5	97.7
65							1147.7	110
69							1272.5	122

經修飾之混合淋巴細胞反應

藉由本發明之抗體阻斷Tim-3信號之功能可藉由在T細胞活化期間量測細胞介素之釋放評估。若T細胞活化係藉由使用本發明之抗體之處理促進，則預期某些細胞介素(諸如IFN- γ)之含量增加。

CD14⁺單核細胞係藉由自使用人類單核細胞分離套組II (Miltenny Biotec)自健康供體(AllCells)獲得之新鮮人類PBMC陰性選擇進行分離。人類單核細胞衍生之樹突狀細胞係藉由在完全RPMI-1640培養基中在62.5 ng/ml hGM-CSF及20 ng/ml人類IL-4之存在下將CD14⁺單核細胞培養3天產生。新鮮人類PBMC係分離自不同之健康供體(AllCells)。然後將該等兩種類型細胞在具有每孔含有7.5x10⁴個PBMC細胞及1.5x10⁴個未成熟DC之100 μ l完全AIM-V培養基之96孔盤之個別孔中混合。添加100 μ l完全AIM-V培養基，其含有100 nM人類IgG1、100 nM抗體A、0.64 nM或0.32 nM尼魯單抗、100 nM抗體A及0.64或0.32 nM尼魯單抗組合，一式8份。在37 $^{\circ}$ C及5% CO₂下培養6天後，獲取上清液及以ELISA套組(R&D Systems)量測人類IFN- γ 。使用非成對t測試以比較組。

在基本上如上文描述進行之實驗中，如相較於人類IgG1之添加，抗體A或尼魯單抗之添加增加IFN- γ 之分泌。如下表4中闡述，如相較於以0.32 nM劑量之劑量單獨添加尼魯單抗，抗體A與尼魯單抗之組合顯著增加IFN- γ 之分泌(P = 0.0013)。

表4

	對照IgG (100 nM)			抗體A (100 nM)		
尼魯單抗	0 nM	0.32 nM	0.64 nM	0 nM	0.32 nM	0.64 nM
IFN- γ (pg/ml)	157.554 $\pm$ 79.3	180.326 $\pm$ 37.3	232.656 $\pm$ 58.7	201.419 $\pm$ 120.7	310.846 $\pm$ 66.1	369.109 $\pm$ 179.4

ELISA分析：抗體A結合至重組Tim-3

本發明之抗體結合人類Tim-3之能力可以ELISA分析量測。對於Tim-3結合分析，將96孔盤(Nunc)塗覆人類Tim-3-Fc (R&D Systems)在4℃下過夜。孔係用阻斷緩衝劑(含有3%牛血清白蛋白之PBS)阻斷2 h。孔係用含有0.1%吐溫(Tween)-20之PBS清洗三次。然後添加抗體A或對照IgG (100 μ l)及在室溫下培養1 h。清洗後，該盤係在室溫下用100 μ l山羊抗人類IgG F(ab')₂-HRP結合物(Jackson Immuno Research)培養1 h。清洗該等盤及然後用100 μ l之3,3',5,5'-四甲基聯苯胺培養。於微盤讀取器上讀取於450 nm下之吸光度。使用GraphPad Prism 6軟體計算半數最大有效濃度(EC50)。

在基本上如上文描述進行之實驗中，抗體A以 2.07×10^{-11} M之EC50結合人類Tim-3。

流式細胞分析：抗體A結合至細胞表面Tim-3

本發明之抗體結合至細胞表面人類Tim-3之能力可用流式細胞分析量測。使用Tim-3 DO11.10細胞(一種表現人類Tim-3之DO11.10細胞系)進行此分析。

Tim-3 DO11.10細胞可如下獲得。全長Tim-3基因可購買自Origene Technologies, Inc.及使用PCR選殖至來自Clonotech Laboratories, Inc.之pLVX-IRES-Neo慢病毒載體內。使用來自Clonotech Laboratories, Inc.之Lenti-X™系統以產生高效價的重組無法複製之病毒體。該等病毒體係用

以立即感染靶細胞或經等分及在-80℃下冷凍直至使用。鼠科T細胞融合瘤(DO11.10細胞系)可獲得自National Jewish Health®。該等DO11.10細胞係根據此細胞系隨附之方案培養及維持。在第0天，計數DO11.10細胞及離心沉降以移除培養基。將細胞集結粒與含有人類Tim-3基因或載體對照之病毒體混合及在37℃下培養24小時。當混合細胞及病毒體時添加聚凝胺直至達成8 ug/ml之最終濃度。24小時後，使DO11.10細胞再次形成集結粒及重懸浮於新鮮培養基中及在37℃下培養3天。接著，每3天使該等DO11.10細胞形成集結粒及重懸浮於含有1 mg/ml Geneticin®之選擇培養基中以選擇經穩定轉導之細胞。Tim-3表現係藉由流式細胞術使用獲得自R&D Systems之抗體監測。在選擇培養基中2至3週後，分選所得Tim-3表現DO11.10細胞以建立單一細胞純系。

將DO11.10及Tim-3 DO11.10細胞以每孔 1×10^5 個細胞(100 μ l/孔)添加至96孔V底盤之染色緩衝劑(含有3% BSA之DPBS)中。用含30 μ g/mL人類IgG之染色緩衝劑於冰上Fc阻斷細胞1小時。用A488 (Molecular Probes®)標記抗體A或對照人類IgG及以66.7 nM之起始濃度在染色緩衝劑中製備兩種抗體之12點滴定(1:3連續稀釋)。將經標記之抗體添加至細胞及在4℃下於黑暗中培養1小時。細胞係用PBS藉由在1200 RPM下離心5 min及傾析上清液清洗兩次。以3 μ l/孔向各孔添加活/死細胞染料7-AAD (1:1000於PBS中)及細胞係於冰上培養15 min。細胞係用PBS清洗兩次及重懸浮於含有0.5% BSA之100 μ l DPBS中及於Intellicyte iQue上分析。所有染色係以一式三份進行。資料係用FlowJo軟體分析以識別活細胞之群體及使用AF488 (FL1)偵測通道測定各樣本之中等螢光強度。將個別MFI (即，平均螢光強度)值放置於GraphPad Prism軟體內以產生濃度反應曲

線，自其外推EC50值。

在基本上如上文描述進行之實驗中，抗體A以劑量依賴性方式以0.09 nM之EC50值結合至於Tim-3 DO11.10細胞上經細胞結合之人類Tim-3。

流式細胞分析：抗體A阻斷磷脂絲胺酸與人類Tim-3之相互作用。本發明之某些抗體阻斷磷脂絲胺酸結合至Tim-3之能力可藉由FACS分析量測。就此受體-配體阻斷分析而言，在37°C下將 1×10^6 個/ml之DO11.10細胞用12 μ M喜樹鹼(Sigma®)處理3小時以誘發細胞凋亡。使用FITC-膜聯蛋白V (Becton Dickinson®)作為陽性對照以偵測磷脂絲胺酸之存在。生物素化hTIM-3-Fc強結合至經喜樹鹼處理之細胞，但不結合至未經處理之細胞。經喜樹鹼處理之細胞係用冷PBS清洗及以 1×10^6 個細胞/ml重懸浮於結合緩衝劑(Becton Dickinson®)中。Fc受體係藉由向細胞添加50 μ g/ml小鼠IgG及大鼠IgG阻斷及在室溫下培養30 min。抗體A之6點滴定(1:3連續稀釋)係以90 nM之起始濃度製備於結合緩衝劑中及添加至1 ml細胞及然後在室溫下將該等細胞培養60 min。然後以200 μ l體積以0.05 μ g/孔向適當之樣本添加hTIM-3-Fc生物素及在室溫下培養30 min。然後藉由在1200 RPM下離心分離5 min用結合緩衝劑將細胞清洗兩次。向各孔添加2.4 μ l/孔含有鏈黴親和素-FITC (Biolegend®)之溶液(1:10稀釋於DPBS中)及5 μ l/孔碘化丙啶及在室溫下於黑暗中培養30 min。細胞係用結合緩衝劑清洗兩次及重懸浮於100 μ l之PBS中。樣本係於IntelliCyt iQue流式細胞儀上讀數及資料係用FlowJo軟體分析。將個別MFI (即，平均螢光強度)值放置於GraphPad Prism軟體中以產生濃度反應曲線，自其外推IC50值。

在基本上如上文描述進行之實驗中，抗體A以劑量依賴性方式以0.32 nM之IC50值阻斷人類Tim-3與磷脂絲胺酸之相互作用及如於表4中進一步

闡述。

表4

	未經處理之 DO11.1 0 + hTIM- 3-Fc生 物素	經喜樹鹼處理之DO11.10+ hTIM-3-Fc生物素						
抗體A (nM)	0	90	30	10	3.3	1.1	0.37	0
MFI	1747	1815	19655	32574	52885	96566	197146	214044

半乳糖凝集素-9阻斷分析：抗體A阻斷人類半乳糖凝集素-9與人類Tim-3之相互作用

本發明之抗體阻斷人類半乳糖凝集素-9結合至人類Tim-3之能力可如下量測。就此受體-配體阻斷分析而言，將經96孔鏈黴親和素塗覆之MSD盤(Meso Scale Diagnostics)用150 µl阻斷緩衝劑(含有5%牛血清白蛋白之PBST)阻斷2小時。孔係用含有0.2%吐溫-20之200 µl PBS清洗三次。重組人類半乳糖凝集素-9 (R&D Systems)係使用EZ-Link™生物素(Thermo Scientific™)生物素化及然後添加25 µl 0.21 µg/ml之人類重組半乳糖凝集素-9-生物素及在室溫下培養2小時。盤係用含有0.2%吐溫-20之PBS清洗三次。人類Tim-3-Fc蛋白(R&D Systems)係使用磺基標籤NHS-酯試劑(Meso Scale Discovery®)鈎化及小等分係在-80℃下儲存直至使用。抗體係經連續稀釋(起始自13.5 µg/ml)及50 µl各抗體以0.05 µg/ml與50 µl經稀釋之hTim-3-Fc-鈎組合及在室溫下培養1小時。然後向盤添加50 µl各組合及在室溫下培養1.5小時。盤係用含有0.2%吐溫-20之PBS清洗三次。然後向該盤之各孔添加150 µl之1X讀取緩衝劑(Meso Scale Diagnostics)及該盤係於Sector Imager 2400 (Meso Scale Diagnostics)上讀數。

在基本上如上文描述進行之實驗中，如相較於以7.8 nM之IC₅₀值控制多株抗人類Tim-3抗體(R&D Systems)，抗體A以5.6 nM之IC₅₀值阻斷人類Tim-3與人類半乳糖凝集素-9之相互作用。然而，在此分析中，該多株抗人類Tim-3抗體可阻斷高達100%人類Tim-3與人類半乳糖凝集素-9之相互作用，而抗體A僅達成部分阻斷。

CEACAM-1阻斷分析：抗體A不阻斷人類CEACAM1與人類Tim-3之相互作用

本發明之抗體阻斷人類CEACAM1結合至人類Tim-3之能力可如下量測。就此受體-配體阻斷分析而言，在4℃下將96孔Immulon 4HBX盤(Thermo Scientific)用100 µl/孔之1 µg/ml人類Tim-3-Fc塗覆。在室溫下將該盤用含有0.2%吐溫-20之PBS清洗三次及用具有3% BSA之200 µl/孔之PBS阻斷1小時。然後移除阻斷緩衝劑及將起始自600 nM的50 µl經滴定之Ab (包括多株抗人類Tim-3，R&D Systems，抗體A及對照人類IgG)添加至該盤，及在室溫下培養1小時。然後向該等孔直接添加50 µl之20 µg/ml之CEACAM1 (BIOTANG)及在室溫下培養1小時(抗體之最終濃度係300 nM及CEACAM1之最終濃度係10 µg/ml)。該盤係用含有0.2%吐溫-20之PBS清洗三次及添加100 µl 0.2 µg/ml之生物素化人類CEACAM1抗體(R&D Systems)且然後在室溫下培養1小時。將該盤用含有0.2%吐溫-20之PBS清洗三次及然後添加100 µl 鏈黴親和素過氧化酶(Jackson ImmunoResearch Laboratories)且然後在室溫下培養1小時。在室溫下將該盤用含有0.2%吐溫-20之PBS清洗六次及使用100 µl/孔之1:1 TMB受質溶液A及B (KPL)顯影10 min。然後用100 µl/孔之0.1 N H₂SO₄停止反應及該盤係在SpectraMax®盤讀數器上於450 nm下讀數。

在基本上如上文描述進行之實驗中，如下表5中闡述，抗體A不顯著阻斷CEACAM1結合至人類Tim-3。

表5

抗體之濃度(nM)	0.015	0.046	0.137	0.41	1.24	3.71	11.1	33.3	100	300
人類IgG對照(O.D.)	2.05	2.02	2.13	2.03	2.04	2.03	2.05	2.07	2.12	2.08
多株抗Tim-3(O.D.)	1.96	1.88	1.89	1.88	1.85	1.80	1.51	1.16	0.99	0.99
抗體A(O.D.)	1.87	1.88	1.87	1.82	1.80	1.78	1.79	1.79	1.73	1.74

抗原決定基

抗體A之Fab係藉由用固定化(瓊脂糖樹脂)木瓜蛋白酶(ThermoFisher Scientific)酶促剪切抗體A，接著標準ProA管柱(GE Healthcare Life Sciences)純化以提取游離、可溶性Fc及未剪切IgG產生。收集含有Fab之流過液(Flow through)以濃縮及緩衝劑交換。hTim-3-IgV-FLAG係用標準抗FLAG樹脂(Sigma-Aldrich)方案純化自293HEK上清液。該hTim-3-IgV域表示人類Tim-3 (SEQ ID:1)之胺基酸殘基S22至K130。流過液在樹脂管柱中重新運行多次。在各運行後，使用SDS-PAGE (NuPAGE Novex 4-12% Bis-Tris Gels; Invitrogen)及HPLC (TSKgel G3000 SW XL (大小：7.8mm, ID 30 CM, 5 μM; TOSHO BioSCIENCE)以判定hTim-3-FLAG蛋白質之品質。將最佳回合之蛋白質組合在一起以產生最後一批。

hTim-3-IgV-FLAG(2.17 mg/mL，含於TBS緩衝劑pH 7.2中)及抗體A-Fab(6.79 mg/mL)係以1:1莫耳比率組合及複合體係經由尺寸排除層析術以於20 mM hepes pH 7.4及150 mM氯化鈉中6.9 mg/mL之最終濃度分離。該Tim-3-抗Tim-3複合體係以五個Qiagen欄篩在8℃及21℃兩者下使

用坐滴蒸氣擴散方法篩選。液滴係使用將0.3 μ l結晶溶液分配至0.3 μ l蛋白質之頂部上之Art Robbins Phoenix液體處理機器人設定。100至200 μ m共生稜鏡係在21 $^{\circ}$ C下以20% PEG 3350及0.2 M氯化鋰獲得。在於液氮中急速冷凍前，獲取晶體及在由經20%乙二醇補充之結晶條件製成之溶液中進行低溫保護。在阿貢國家實驗室(Argonne National Laboratory)收集在空間群P21中繞射至2.2 Å及細胞參數 $a = 74.62$ Å， $b = 57.85$ Å及 $c = 74.71$ Å之資料集。

與人類Tim-3複合之抗體A-Fab之結構係藉由分子置換使用程序移相器(program Phaser)判定。高解析度及公共可獲得之Fab結構及鼠科Tim-3之公開結構可用作分子置換模型。該結構係使用程式Refmac改進及使用程式COOT重建模型。最終改進R-因子係 $R_{work}=20.2\%$ ， $R_{free}=23.4\%$ 。無拉氏(Ramachandran)違規者，及該等殘基之96.4%係在拉氏圖之有利區中。存在指示於Tim-3 (SEQ ID NO:1)之Asn99處之醮化之密度。

使用Biacore T200以測定hTim-3-IgV-FLAG對經捕獲之抗體A-Fab之結合動力學。在作為運行緩衝劑之HBS-EP中，此複合體在25 $^{\circ}$ C下之1:1結合具有 $3.62E+05$ 1/Ms之 k_{on} 、 $2.86E-03$ 1/s之 k_{off} 及 $7.92E-09$ M之 K_D 。

在基本上如此分析中描述進行之實驗中，抗體A-Fab/hTim-3複合體係經分解及抗原決定基/互補位係闡述於下表6中。下表6列舉抗體A-Fab上之位於hTim-3 (SEQ ID NO:1)上所列殘基之6Å內之殘基。該抗體A-Fab之重鏈與hTim-3具有62個接觸點(截斷6 Å)，而輕鏈具有34個接觸點(截斷6 Å)。

表6

Tim-3 (抗 原 決 定基)	抗體A 重鏈 (互補位)	抗體A 輕鏈 (互補位)
P50	S54	--
K55	--	Y32
G56	--	Y32
A57	--	Y30, Y32, N92
C58	--	Y32, A91, N92, S93
P59	Y99, T102	Y32, A91, N92, S93
V60	Y59, Y99, T102	Y32, Q89, Q90,A91, N92, S93, F94, P95, P96
F61	Y33, S35, W47, A50, Y59, Y99, A100, T102, F104	A91, F94, P96
E62	S31, Y33, Y59, Y99, R101	--
C63	Y99, R101, T102	Y32
G64	T102	Y32
N65	T102	N31, Y32, A50
E72	S54	--
I107	--	T30
R111	Y33, Y59	--
Q113	Y33, S52, G53, S54, G55, G56, S57,Y59	--
I114	G56, S57	--
P115	G56, S57	--
G116	G56, S57, T58, Y59	--
I117	G56, S57, T58, Y59, Y60, K65	--
M118	S57, T58, Y59, Y60, A61, D62, K65	F94
N119	T58, Y59	--
D120	Y33, S57, Y59	--
K122	--	N92, F94

針對抗體A之動力學/親和力研究

Biacore T100儀器可用以量測人類Tim-3-IgV-Fc單臂抗原(SAG)結

合至經捕獲之抗體A之動力學。人類Fab黏合劑表面係藉由將人類Fab黏合劑(GE Healthcare)胺偶合至Biacore CM5感測器晶片表面來製備。測試抗體係藉由晶片使用HBS-EP緩衝劑(GE Healthcare)作為運行緩衝劑捕獲。將Tim-3 SAG稀釋至運行緩衝劑內，起始自30 nM及3之稀釋因子以產生0.04、0.12、0.37、1.11、3.33、10及30 nM之濃度。經稀釋之Tim-3 SAG分析物或緩衝劑係以30 µl/min注射180秒及複合體解離係經監測1200秒。該結合表面係在各分析物結合週期之間以30 µl/min注射10 mM甘胺酸-HCl pH 2.1，歷時30秒兩次注射五個較低濃度及在60秒下兩次注射兩個較高濃度而再生。針對給定抗原/Ab相互作用之實驗資料係使用1:1朗繆爾與質量輸送模型擬合(1:1 Langmuir with mass transport Model)。

在基本上如上文描述進行之實驗中，抗體A以表7中闡述之動力學及親和力常數結合至人類Tim-3。

表7

抗體	K _{on} (1/Ms)	K _{off} (1/s)	K _D (M)	R _{max}	Chi ²
抗體A	2.33E+06	9.27E-04	3.98E-10	17.09	0.319

表面電漿子共振(SPR)

人類PD-1-Fc (R&D Systems)作為配體固定於感測器晶片表面上係在25℃下進行。本發明之抗抗體係用作分析物，及注射於經人類PD-1-Fc固定化之感測器晶片表面上。所有樣本分析物係自其等起始濃度(90 nM)以3倍連續稀釋運行，總計稀釋8次，及在中間濃度與零處重複一次。該分析係在37℃下進行。用於各樣本之接觸時間在30 µl/min下係180秒。解離時間：5個較低濃度用時300秒及3個較高濃度用時1200 (Fab)或2400 (T=0)或3000 (4週，4℃、25℃、40℃)秒。經固定化之表面係用0.4% SDS在30 µl/min下再生6至8秒，及然後穩定5秒。結合動力學係使用Biacore T200

評估軟體(Version 3.0)分析。將資料參照空白流動室(blank flow cell)，及將該等資料適擬合至1:1結合模型。

在基本上如此分析中描述進行之實驗中，抗體D以102 pM之 K_D 結合至人類PD-1，以246 pM之 K_D 結合至尼魯單抗及以181 pM之 K_D 結合至派姆單抗。如表8中顯示，抗體D在高溫條件下維持結合活性4週。

表8：抗體D在經延長之時間及溫度下之SPR結合

結合至人類 PD-1-Fc	Kon (1/Ms)	Koff (1/s)	K_D (pM)
抗體D	2.86E+05	2.98E-05	104
抗體D，4週4℃	3.77E+05	3.86E-05	103
抗體D，4週25℃	3.54E+05	3.60E-05	102
抗體D，4週40℃	3.58E+05	4.22E-05	118

人類PD-1與PD-L1及PD-L2之相互作用之阻斷。

就受體-配體阻斷分析而言，將變化量之指定抗PD-1抗體或對照IgG與固定量之生物素化PD-1-Fc融合蛋白(100 ng/mL)混合及在室溫下培養1小時。將混合物轉移至經PD-L1-Fc (100 ng/孔)或PD-L2-Fc (100 ng/孔)預塗覆之96孔盤及然後在室溫下再培養1小時。清洗盤及添加鏈黴親和素HRP結合物。讀取盤在450 nm下之吸光度。IC50表示50%抑制PD-1結合至PD-L1或結合至PD-L2所需之抗體濃度。

在基本上如本文描述進行之實驗中，抗體D以0.30 nM之IC50阻斷PD-1與PD-L1之相互作用，及以0.34 nM之IC50阻斷PD-1與PD-L2之相互作用。

結合至CHO細胞上之人類PD-1

本發明之抗體對人類PD-1之結合可藉由流式細胞術量測。

將CHO細胞(0.2×10^6)用抗體自200 nM以2倍滴定19x至3.185 pM之最低濃度於PBS 1% BSA中在冰上培養30 min。然後將細胞清洗3x，及用二級抗體(經PE標記，以5 $\mu\text{g/ml}$ 之最終濃度)於PBS 1% BSA中在冰上培養30 min (避光)。將細胞清洗3次及經由流式細胞術分析。流式細胞術係在Accuri C6系統(BD Biosciences)上進行及MFI係在C6軟體上計算。EC50係在Graphpad軟體上計算。

在基本上如此分析中描述進行之實驗中，抗體G以劑量依賴性方式以1.756 nM之EC50值($n=1$)結合PD-1，及派姆單抗以1.429 nM之EC50值($n=1$)結合PD-1。抗體D以劑量依賴性方式以0.9784 nM之EC50值($n=1$)結合PD-1，派姆單抗以0.9510 nM之EC50值($n=1$)，及尼魯單抗以0.9675 nM之EC50值($n=1$)。抗體D在此等條件下以與尼魯單抗及派姆單抗類似之EC50結合至人類PD-1。

在CHO細胞中阻斷人類PD-1結合至PD-L2。

本發明之抗人類PD-1抗體阻斷人類PD-1結合至PD-L1及PD-L2之能力可藉由流式細胞術量測。

將CHO細胞(0.2×10^6)用實驗抗體100 nM於PBS 1% BSA中在冰上培養30 min。然後將細胞清洗3X，及用與NHS-螢光素(Promega)結合之PD-L2於PBS 1% BSA中在冰上培養30 min (避光)。將細胞清洗3x及經由流式細胞術分析。流式細胞術係在Accuri C6系統(BD Biosciences)上進行及平均螢光強度(MFI)係在C6軟體上計算。

在基本上如此分析中描述進行之實驗中，如相較於導致182,959.1之MFI之對照IgG，呈IgG1形式及表現於酵母中之抗體D阻斷人類PD-L2-FITC結合，其導致24,697.7之MFI。派姆單抗及尼魯單抗以46,245.9之

MFI導致比抗體D更少之對PD-L2結合至PD-1之阻斷。

表7：CHO細胞上之人類PD-1之阻斷

測試樣本	MFI (PD-L2-FITC)
僅細胞	33,449.7
無IgG	199,716.0
IgG對照	182,959.1
尼魯單抗	54,509.8
派姆單抗	46,245.9
呈IgG1形式之抗體D	24,697.7

胺基酸及核苷酸序列

SEQ ID NO: 1 (人類Tim-3) (智人)

MFSHLPFDCVLLLLLLLLLTRSSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAA
PGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFR
KGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNCLKLVIK

SEQ ID NO: 2 (抗體A之HCDR1) (人造序列)

AASGFTFSSYYMS

SEQ ID NO: 3 (抗體A之HCDR2) (人造序列)

AISGSGGSTYYADSVKG

SEQ ID NO: 4 (抗體A之HCDR3) (人造序列)

ARYARTAFDL

SEQ ID NO: 5 (抗體A之LCDR1) (人造序列)

QASQDIYNYLN

SEQ ID NO: 6 (抗體A之LCDR2) (人造序列)

YAASSLQS

SEQ ID NO: 7 (抗體A之LCDR3) (人造序列)

QQANSFPPT

SEQ ID NO: 8 (抗體A之HCVR) (人造序列)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAPGK
GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED
TAVYYCARYARTAFDLWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 9 (抗體A之LCVR) (人造序列)

DIVMTQSPSSLSASVGDGVTITCQASQDIYNYLNWYQQKPGKA
PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQAN
SFPPTFGQG TKLEIK

SEQ ID NO: 10 (抗體A之HC) (人造序列)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMSWVRQAPGK
GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED
TAVYYCARYARTAFDLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA
PEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 11 (抗體A之LC) (人造序列)

DIVMTQSPSSLSASVGDGVTITCQASQDIYNYLNWYQQKPGKA
PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQAN
SFPPTFGQG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP

REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYE
KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 12 (抗體A之HC之DNA) (人造序列)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGCGGAGGGCTGGTGCAGCC
GGGAGGCAGCCTCAGGCTGAGCTGCGCTGCGAGCGGGTTTACTTT
CTCGTCGTACTATATGTCGTGGGTGAGACAAGCACCAGGTAAAGG
ACTTGAGTGGGTGTCCGCTATCTCAGGCAGCGGAGGATCCACCTA
CTACGCGGATTCAGTCAAGGGAAGATTCAGTATCTCGCGCGACAA
TTCCAAGAACACCCTGTACCTCCAGATGAACTCGCTGCGGGCAGA
AGATACGGCCGTGTACTACTGTGCCCCGCTACGCCCCGGACCGCCTT
CGACTTGTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACTGTCTCCTCAGCTAG
CACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAG
CACCTCTGGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA
CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAATCAGGCGCACTGAC
CAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT
CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGG
CACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC
CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCA
CACATGCCCCACCGTGCCCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGGCACCGTC
AGTCTTCCTCTTCCCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC
CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA
GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTG
CATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAC

GTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAAGACTGGCT
GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC
ATCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG
AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGAC
CAAGAACCAAGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC
CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA
ACA ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT
TCTTCCTCTATTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGC
AGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA
ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGGCAA

SEQ ID NO: 13 (抗體A之LC之DNA) (人造序列)

GACATCGTGATGACTCAAAGCCCTTCAAGCCTCTCGGCGTCA
GTCGGTGATGGCGTGACCATTACCTGTCAAGCATCCCAAGACATC
TACA ACTACTTGAATTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCCCCG
AAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCCTCACTTCAGAGCGGAGTGCCA
TCCCGCTTTTCCGGATCGGGGAGCGGAACGGATTTCACTCTGACC
ATCTCGTCGCTGCAACCGGAGGACTTCGCGACTTACTATTGCCAG
CAGGCTAACTCGTTCCCGCCCCACTTTCGGACAGGGCACCAAGCTC
GAAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGC
CATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCT
GCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGT
GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGA
GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA

CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC
GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTC
AACAGGGGAGAGTGT

SEQ ID NO: 14 (人類CEACAM1) (智人)

MGHLSAPLHRVRVPWQGLLLTASLLTFWNPPTTAQLTTESMPF
NVAEGKEVLLL VHNLPQQFLFGYSWYKGERVDGNRQIVGYAIGTQQA
TPGPANSGRETIYPNASLLIQNVTQNDTGfYTLQVIKSDLVNEEATGQ
FHVYPELPKPSISSNNSNPVEDKDAVAFTCEPETQDTTYLWWINNQS
LPVSPRLQLSNGNRTLTLSSVTRNDTGpyECEIQNPVSANRSDPVTLN
VTYGPDTPTISPSDTYYRPGANLSLSCYAASNPPAQYSWLINGTFQQS
TQELFIPNITVNNSGSYTCHANNSVTGCNRTTVKTIIVTELSPVVAKP
QIKASKTTVTGDKDSVNLT CSTNDTGISIRWFFKNQSLPSSERMKLSQ
GNTTLSINPVKREDAGTYWCEVFNPI SKNQSDPIMLNVNYNALPQEN
GLSPGAIAGIVIGVVALVALIAVALACFLHFGKTGRASDQRDLTEHKP
SVSNHTQDHSNDPPNKMNEVTYSTLNFEAQQPTQPTSASPSLTATEII
YSEVKKQ

SEQ ID NO:15 (人類半乳糖凝集素-9) (智人)

MAFSGSQAPYLSPA VPFSGTIQGG LQDGLQITVNGTVLSSSGTR
FAVNFQTGFSGNDIAFHFNPRFEDGGYVVCNTRQNGSWGPEERKTH
MPFQKGMPFDLCFLVQSSDFKVMVNGILFVQYFHRVPFHRVDTISVN
GSVQLSYISFQPPGVWPANPAPITQTVIHTVQSAPGQMFSTPAIPMM
YPHPAYPMPFITTLGGLYPSKSILLSGTVLPSAQRFHINLCSGNHIAF
HLNPRFDENAVVRNTQIDNSWGSEERSLPRKMPFVRGQSFSVWILCE

AHCLKVAVDGQHLEFYHRLRNLPINRLEVGGDIQLTHVQT

SEQ ID NO: 16 (抗體D及抗體E之HCDR1) (人造序列)

KASGGTFSSYAIS

SEQ ID NO: 17 (抗體D及抗體E之HCDR2) (人造序列)

LIIPMFDTAGYAQKFQG

SEQ ID NO: 18 (抗體D及抗體E之HCDR3) (人造序列)

ARAEHSSTGTFDY

SEQ ID NO: 19

RASQGISSWLA (抗體D及抗體E之LCDR1) (人造序列)

SEQ ID NO: 20 (抗體D及抗體E之LCDR2) (人造序列)

SAASSLQS

SEQ ID NO: 21 (抗體D及抗體E之LCDR3) (人造序列)

QQANHLPFT

SEQ ID NO: 22 (抗體D及抗體E之HCVR) (人造序列)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ
GLEWMGLIIPMFDTAGYAQKFQGRVAITVDESTSTAYMELSSLRSED
TAVYYCARAEHSSTGTFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 23 (抗體D及抗體E之LCVR) (人造序列)

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAP
KLLISAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANH
LPFTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO: 24 (抗體D(S228P IgG4)之HC) (人造序列)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ

GLEWMGLIIPMFDTAGYAQKFQGRVAITVDESTSTAYMELSSLRSED
TAVYYCARAEHSSTGTFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS
TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA
PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ
EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG

SEQ ID NO: 25 (抗體E (PAA IgG4 des-Lys)之HC) (人造序列)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ
GLEWMGLIIPMFDTAGYAQKFQGRVAITVDESTSTAYMELSSLRSED
TAVYYCARAEHSSTGTFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS
TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA
PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ
EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG

SEQ ID NO: 26 (抗體D及抗體E之LC) (人造序列)

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPGKAP
KLLISAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANH

LPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYE
KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 27 (抗體D (S228P IgG4)之HC之DNA) (人造序列)

CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCTGAGGTGAAAAAACC
CGGATCCTCCGTCAAGGTGTCCTGTAAAGCCAGCGGCGGCACATT
CAGCAGCTACGCCATCTCCTGGGTGAGGCAAGCTCCTGGACAGGG
CCTGGAATGGATGGGCCTGATCATCCCCATGTTCGACACCGCCGG
CTACGCTCAGAAATTCCAGGGCCGGGTCGCCATTACAGTGGATGA
GAGCACCAGCACAGCCTACATGGAGCTCAGCTCCCTGAGGAGCGA
AGATACCGCCGTCTACTATTGTGCCCGGGCTGAGCATAGCAGCAC
CGGCACCTTCGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACAGTGAG
CTCCGCTTCCACAAAAGGCCCCAGCGTGTTTCCCCTGGCCCCCTTGT
AGCAGGTCCACCTCCGAAAGCACAGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTC
AAGGATTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAATAGCGGC
GCTCTCACATCCGGAGTGCATACCTTTCCTGCCGTGCTCCAGTCCT
CCGGCCTGTACTCCCTGAGCTCCGTGGTGACCGTCCCTTCCAGCTC
CCTGGGCACCAAGACCTATACCTGTAAACGTGGACCACAAGCCCTC
CAATACCAAGGTGGATAAGCGGGTCGAGTCCAAGTACGGACCCCC
TTGCCCTCCTTGTCCTGCTCCTGAATTCCTCGGCGGACCTAGCGTC
TTTCTCTTCCCCCCCCAAGCCCAAGGATACCCTGATGATCTCCAGGA
CCCCCGAGGTGACATGCGTCGTGGTCGATGTGTCCCAGGAGGATC
CTGAAGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTCGAAGTGCATA

ACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACCTATC
GGGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGACTGGCTCAACG
GCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGGACTCCCCTCCA
GCATCGAGAAGACCATTAGCAAGGCCAAAGGCCAACCCAGGGAG
CCTCAGGTATATACGCTGCCCCCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAA
AACCAGGTCAGCCTCACCTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTAGC
GACATTGCTGTCTGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAA
CTATAAAACCACCCCCCCTGTCCTGGACTCCGACGGATCCTTCTTC
CTGTACTCCAGGCTGACAGTCGACAAGTCCCGGTGGCAAGAGGGA
AACGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAAGCTCTCCACAACCACT
ACACCCAGAAGAGCCTCAGCCTGTCCCTGGGCAAATGATGA

SEQ ID NO: 28 (抗體E (PAA IgG4 des-Lys)之HC之DNA) (人造序列)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCAGGGGCTGAAGTGAAGAAGCC
CGGCAGCTCCGTGAAGGTGTCTTGCAAGGCCAGCGGCGGAACATT
CTCCAGTTACGCCATCTCTTGGGTGCGGCAGGCTCCAGGCCAGGG
CCTGGAGTGGATGGGCCTGATCATCCCCATGTTCGACACCGCCGG
GTATGCCCAGAAGTTTCAGGGCAGAGTGGCAATCACAGTGGACGA
GAGCACCTCCACAGCCTACATGGAGCTGTCTAGCCTGAGATCCGA
GGATACCGCCGTGTATTATTGTGCCCCGGGCCGAACACAGCTCTAC
AGGGACTTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACAGTGTC
CTCTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTCGCGCCCTGC
TCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTC

AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGA ACTCAGGC
GCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCT
CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA
GCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA
GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCC
CATGCCCACCCTGCCCAGCACCTGAGGCCGCCGGGGGACCATCAG
TCTTCCTGTTCCCCC AAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCG
GACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGA
CCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTTGATGGCGTGGAGGTGCA
TAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGT
ACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGA
ACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGT
CCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCCGAG
AGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAAGAAGAAATGACCA
AAAACCAAGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCA
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAAAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC
AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACTCCCGTCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAG
GGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC
CACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGT

SEQ ID NO: 29 (抗體D及抗體E之LC之DNA) (人造序列)

GACATCCAGATGACACAGTCCCCTAGCTCCGTGTCCGCTTCC
GTGGGAGACAGGGTGACAATCACATGCAGGGCTTCCCAGGGCATC

AGCAGCTGGCTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCCCGGCAAGGCCCCC
AAGCTGCTGATCAGCGCTGCTAGCTCCCTGCAGTCCGGAGTGCCT
TCCAGGTTCTCCGGCTCCGGAAGCGGCACCGACTTCACCCTGACC
ATCTCCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAA
CAGGCCAACCACCTGCCCTTCACCTTCGGCGGGCGGCACCAAGGTG
GAGATCAAGAGGACCGTGGCCGCCCCCTCCGTGTTTCATCTTTCCCC
CCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCTCCGTGGTGTGCC
TGCTGAACAACCTTCTATCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGG
TCGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACTCCCAGGAGAGCGTGACCG
AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACTCCCTGAGCTCCACCCTGA
CACTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCG
AGGTGACACACCAGGGCCTGAGCTCCCCCGTGACCAAGTCCTTCA
ACAGGGGGCGAGTGCTGATGA

SEQ ID NO: 30 (尼魯單抗重鏈) (人造序列)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPG
KGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRA
EDTAVYYCATNDDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL
PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF

SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 31 (尼魯單抗輕鏈) (人造序列)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP
 RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSN
 WPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
 REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYE
 KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 32 (派姆單抗重鏈) (人造序列)

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAP
 GQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQ
 FDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP
 CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
 GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCP
 PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
 CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
 RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 33 (派姆單抗輕鏈) (人造序列)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKP
 GQAPRLLIYLASYLESQVPAFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC
 QHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
 NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSK

ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:34 (人類PD-1) (智人)

MQIPQAPWPVVWAVLQLGWRPGWFLDSPDRPWNPPTFSPALL
VVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAPEDRSQP
GQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTLYCGAISLAPKAQIKE
SLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTLVVGVVGGLLGSLVL
LVWVLAVICSRAARGTIGARRTGQPLKEDPSAVPVFSVDYGELDFQ
WREKTPEPPVPCVPEQTEYATIVFPSGMGTSSPARRGSADGPRSAQPL
RPEDGHCSWPL

【序列表】

<110> 美國禮來大藥廠
<120> 用於與抗PD-1抗體組合之抗TIM-3抗體
<130> X21315
<150> 62/431480
<151> 2016-12-08
<160> 34
<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 130
<212> PRT
<213> 人類

<400> 1

Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Thr Arg Ser Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln
20 25 30

Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu
35 40 45

Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly
50 55 60

Asn Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser
65 70 75 80

Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr
85 90 95

Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile
100 105 110

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

Ile Lys
130

<210> 2
<211> 13
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 2

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Met Ser
1 5 10

<210> 3
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 3

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

Gly

<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 4

Ala Arg Tyr Ala Arg Thr Ala Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 5
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 5

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 6
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 6

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 7
<211> 9

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 7

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 8
<211> 117
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 8

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

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

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 9
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 9

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

Asp Gly Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn 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 Ala Asn Ser Phe Pro Pro
85 90 95

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

<210> 10
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 10

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

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

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

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

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

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

<210> 11
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 11

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

Asp Gly Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn 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 Ala Asn Ser Phe Pro Pro
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 12
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 12
gagggtgcagc tgttggagtc tggcggaggg ctggtgcagc cgggaggcag cctcaggctg 60
agctgcgctg cgagcgggtt tactttctcg tcgtactata tgtcgtgggt gagacaagca 120
ccaggtaaag gacttgagtg ggtgtccgct atctcaggca gcggaggatc cacctactac 180
gcggattcag tcaagggaag attcactatc tcgcgcgaca attccaagaa caccctgtac 240
ctccagatga actcgtcgcg ggcagaagat acggccgigt actactgtgc ccgctacgcc 300
cggaccgcct tcgacttgtg gggtcaggga accctggica ctgtctcctc agctagcacc 360
aagggcccat cggtcttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
gccctgggct gccctggtaaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480
ggcgcaactga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtctc aggactctac 540
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gaggttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgccc accgtgcccc gcacctgaag ccgagggggc accgtcagtc 720
ttctcttccc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgctgtggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggta agttcaactg gtatgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caagactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggctt ccaacaaagc cctcccatcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaagtca gccctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgcctggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccggt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttctctta ttccaagctc accgtggaca agagcagggt gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ctccgggcaa a 1341

<210> 13
<211> 642
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 13
gacatcgtga tgactcaaag cccttcaagc ctctcggcgt cagtcgggtga tggcgtgacc 60
attacctgtc aagcatccca agacatctac aactacttga attggtacca gcagaagcca 120
gggaaagccc cgaagctgct gatctacgcc gcctcctcac ttcagagcgg agtgccatcc 180
cgcttttccg gatcggggag cggaacggat ttcactctga ccatctcgtc gctgcaaccg 240
gaggacttcg cgacttacta ttgccagcag gctaactcgt tcccgccac tttcggacag 300
ggcaccaagc tcgaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtttcat cttcccgcc 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttggtg gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 14
<211> 526
<212> PRT
<213> 人類

<400> 14
Met Gly His Leu Ser Ala Pro Leu His Arg Val Arg Val Pro Trp Gln
1 5 10 15

Gly Leu Leu Leu Thr Ala Ser Leu Leu Thr Phe Trp Asn Pro Pro Thr
20 25 30

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

Lys Glu Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln Gln Leu Phe Gly
50 55 60

Tyr Ser Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Arg Gln Ile Val
65 70 75 80

Gly Tyr Ala Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Asn Ser
85 90 95

Gly Arg Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val
100 105 110

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

Pro Val Lys Arg Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Trp Cys Glu Val Phe Asn
385 390 395 400

Pro Ile Ser Lys Asn Gln Ser Asp Pro Ile Met Leu Asn Val Asn Tyr
405 410 415

Asn Ala Leu Pro Gln Glu Asn Gly Leu Ser Pro Gly Ala Ile Ala Gly
420 425 430

Ile Val Ile Gly Val Val Ala Leu Val Ala Leu Ile Ala Val Ala Leu
435 440 445

Ala Cys Phe Leu His Phe Gly Lys Thr Gly Arg Ala Ser Asp Gln Arg
450 455 460

Asp Leu Thr Glu His Lys Pro Ser Val Ser Asn His Thr Gln Asp His
465 470 475 480

Ser Asn Asp Pro Pro Asn Lys Met Asn Glu Val Thr Tyr Ser Thr Leu
485 490 495

Asn Phe Glu Ala Gln Gln Pro Thr Gln Pro Thr Ser Ala Ser Pro Ser
500 505 510

Leu Thr Ala Thr Glu Ile Ile Tyr Ser Glu Val Lys Lys Gln
515 520 525

<210> 15
<211> 323
<212> PRT
<213> 人類

<400> 15

Met Ala Phe Ser Gly Ser Gln Ala Pro Tyr Leu Ser Pro Ala Val Pro
1 5 10 15

Phe Ser Gly Thr Ile Gln Gly Gly Leu Gln Asp Gly Leu Gln Ile Thr
20 25 30

Val Asn Gly Thr Val Leu Ser Ser Ser Gly Thr Arg Phe Ala Val Asn
35 40 45

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

Arg Phe Glu Asp Gly Gly Tyr Val Val Cys Asn Thr Arg Gln Asn Gly
65 70 75 80

Ser Trp Gly Pro Glu Glu Arg Lys Thr His Met Pro Phe Gln Lys Gly
85 90 95

Met Pro Phe Asp Leu Cys Phe Leu Val Gln Ser Ser Asp Phe Lys Val
100 105 110

Met Val Asn Gly Ile Leu Phe Val Gln Tyr Phe His Arg Val Pro Phe
115 120 125

His Arg Val Asp Thr Ile Ser Val Asn Gly Ser Val Gln Leu Ser Tyr
130 135 140

Ile Ser Phe Gln Pro Pro Gly Val Trp Pro Ala Asn Pro Ala Pro Ile
145 150 155 160

Thr Gln Thr Val Ile His Thr Val Gln Ser Ala Pro Gly Gln Met Phe
165 170 175

Ser Thr Pro Ala Ile Pro Pro Met Met Tyr Pro His Pro Ala Tyr Pro
180 185 190

Met Pro Phe Ile Thr Thr Ile Leu Gly Gly Leu Tyr Pro Ser Lys Ser
195 200 205

Ile Leu Leu Ser Gly Thr Val Leu Pro Ser Ala Gln Arg Phe His Ile
210 215 220

Asn Leu Cys Ser Gly Asn His Ile Ala Phe His Leu Asn Pro Arg Phe
225 230 235 240

Asp Glu Asn Ala Val Val Arg Asn Thr Gln Ile Asp Asn Ser Trp Gly
245 250 255

Ser Glu Glu Arg Ser Leu Pro Arg Lys Met Pro Phe Val Arg Gly Gln
260 265 270

Ser Phe Ser Val Trp Ile Leu Cys Glu Ala His Cys Leu Lys Val Ala
275 280 285

Val Asp Gly Gln His Leu Phe Glu Tyr Tyr His Arg Leu Arg Asn Leu
290 295 300

Pro Thr Ile Asn Arg Leu Glu Val Gly Gly Asp Ile Gln Leu Thr His
305 310 315 320

Val Gln Thr

<210> 16
<211> 13
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 16
Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 17
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 17
Leu Ile Ile Pro Met Phe Asp Thr Ala Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 18
<211> 13
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 18
Ala Arg Ala Glu His Ser Ser Thr Gly Thr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 19
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 19
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 20
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 20
Ser Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 21
Gln Gln Ala Asn His Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 22
<211> 120
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 22
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Leu Ile Ile Pro Met Phe Asp Thr Ala Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 23
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 23

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

<210> 24
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 24

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Leu Ile Ile Pro Met Phe Asp Thr Ala Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Ala Ile Thr Val Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Glu His Ser Ser Thr Gly Thr 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

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

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

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 25
<211> 446
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 25

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

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

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

Gly Leu Ile Ile Pro Met Phe Asp Thr Ala Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Glu His Ser Ser Thr Gly Thr 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 26
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體
<400> 26

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Ser Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn His Leu Pro Phe
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 27
<211> 1347
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 27
caagtgcagc tggatgcagtc cggcgcctgag gtgaaaaaac ccggatcctc cgtcaagggtg 60
tcctgtaaaag ccagcggcgg cacattcagc agctacgcca tctcctgggt gaggcaagct 120
cctggacagg gcctggaatg gatgggcctg atcatcccca tgttcgacac cgccggctac 180
gctcagaaat tccagggccg ggtcgccatt acagtggatg agagcaccag cacagcctac 240
atggagctca gtcacctgag gagcgaagat accgccgtct actattgtgc ccgggctgag 300
catagcagca ccggcacctt cgactattgg ggccagggaa ccctggtcac agtgagctcc 360
gcttcacaa aaggccccag cgtgtttccc ctggccccct gtagcaggtc cacctccgaa 420
agcacagccg ctctgggctg cctgggtcaag gattacttcc ccgagcccggt gaccgtgtcc 480
tggaatagcg gcgctctcac atccggagtg cataccttcc ctgccgtgct ccagtcctcc 540
ggcctgtact ccctgagctc cgtgggtgacc gtcccttcca gtcacctggg caccaagacc 600
tatacctgta acgtggacca caagccctcc aataccaagg tggataagcg ggtcgagtcc 660
aagtacggac ccccttgccc tccttgtcct gctcctgaat tcctcggcgg acctagcgtc 720
tttctcttcc cccccaagcc caaggatacc ctgatgatct ccaggacccc cgaggtgaca 780
tgcgtcgtgg tcgatgtgtc ccaggaggat cctgaagtgc agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtcgaag tgcataacgc caagaccaag ccagggagg agcagttcaa ctccacctat 900
cgggtgggtga gcgtgctgac cgtgctgcat caggactggc tcaacggcaa agagtacaag 960
tgcaaggctct ccaacaaggg actccctcc agcatcgaga agaccattag caaggccaaa 1020
ggccaacceca gggagcctca ggtatatacg ctgcccccca gccaggagga gatgacaaa 1080
aaccagggtca gcctcacctg tctgggtcaag ggcttctacc ctagcgacat tgctgtcgag 1140
tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tataaaacca cccccctgt cctggactcc 1200
gacggatcct tcttctgtta ctccaggctg acagtcgaca agtcccggtg gcaagaggga 1260
aacgtcttct cctgctccgt gatgcacgaa gctctccaca accactacac ccagaagagc 1320
ctcagcctgt ccctgggcaa atgatga 1347

<210> 28
<211> 1338
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 28
cagggtgcagc tgggtccagtc agggggtgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaagggtg 60
tcttgcaagg ccagcggcgg aacattctcc agttaccca tctcttgggt gcggcaggct 120
ccaggccagg gcctggagtg gatgggcctg atcatcccca tgttcgacac cgccgggtat 180
gcccagaagt ttcagggcag agtggcaatc acagtggacg agagcacctc cacagcctac 240
atggagctgt ctagcctgag atccgaggat accgccgtgt attattgtgc ccgggccgaa 300
cacagctcta cagggacttt cgactactgg ggccagggca ccctgggtgac agtgtcctct 360
gctagcacca agggcccatc ggtcttcccg ctgcgccct gctccaggag cacctccgag 420
agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 660
aaatatggtc ccccatgccc accctgcca gcacctgagg ccgccggggg accatcagtc 720
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcggtggtg tggacgtgag ccaggaagac ccgagggtcc agttcaactg gtatgttgat 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaagggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgccccat cccaagaaga aatgacccaa 1080
aaccaagtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggaaagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttctctta ctcccgtcta accgtggaca agagcagggtg gcaggagggg 1260
aatgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320
ctctccctgt ctctgggt 1338

<210> 29
<211> 648
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 29
Gly Ala Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Ala Cys Ala Cys
1 5 10 15
Ala Gly Thr Cys Cys Cys Cys Thr Ala Gly Cys Thr Cys Cys Gly Thr
20 25 30

Gly Thr Cys Cys Gly Cys Thr Thr Cys Cys Gly Thr Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Ala Cys Ala Gly Gly Gly Thr Gly Ala Cys Ala Ala Thr Cys Ala
50 55 60

Cys Ala Thr Gly Cys Ala Gly Gly Gly Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala
65 70 75 80

Gly Gly Gly Cys Ala Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly
85 90 95

Cys Thr Gly Gly Cys Thr Thr Gly Gly Thr Ala Thr Cys Ala Gly Cys
100 105 110

Ala Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys
115 120 125

Cys Cys Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Ala Thr Cys
130 135 140

Ala Gly Cys Gly Cys Thr Gly Cys Thr Ala Gly Cys Thr Cys Cys Cys
145 150 155 160

Thr Gly Cys Ala Gly Thr Cys Cys Gly Gly Ala Gly Thr Gly Cys Cys
165 170 175

Thr Thr Cys Cys Ala Gly Gly Thr Thr Cys Thr Cys Cys Gly Gly Cys
180 185 190

Thr Cys Cys Gly Gly Ala Ala Gly Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Gly
195 200 205

Ala Cys Thr Thr Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Thr
210 215 220

Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Cys
225 230 235 240

Gly Ala Gly Gly Ala Cys Thr Thr Cys Gly Cys Cys Ala Cys Cys Thr
245 250 255

Ala Cys Thr Ala Cys Thr Gly Cys Cys Ala Ala Cys Ala Gly Gly Cys
260 265 270

Cys Ala Ala Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Thr Cys
275 280 285

Ala Cys Cys Thr Thr Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala
290 295 300

Cys Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala
 305 310 315 320
 Gly Ala Gly Gly Ala Cys Cys Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Cys Cys
 325 330 335
 Cys Cys Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly Thr Thr Cys Ala Thr Cys Thr
 340 345 350
 Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Gly Ala
 355 360 365
 Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala Ala Gly Ala Gly Cys Gly Gly Cys
 370 375 380
 Ala Cys Cys Gly Cys Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Thr
 385 390 395 400
 Gly Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Ala Ala Cys Ala Ala Cys Thr Thr
 405 410 415
 Cys Thr Ala Thr Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Cys
 420 425 430
 Ala Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala Ala Gly Gly
 435 440 445
 Thr Cys Gly Ala Cys Ala Ala Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala
 450 455 460
 Gly Ala Gly Cys Gly Gly Cys Ala Ala Cys Thr Cys Cys Cys Ala Gly
 465 470 475 480
 Gly Ala Gly Ala Gly Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Ala Gly Cys
 485 490 495
 Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Thr Cys
 500 505 510
 Cys Ala Cys Cys Thr Ala Cys Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys
 515 520 525
 Thr Cys Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Ala Cys Thr Gly Thr
 530 535 540
 Cys Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Gly Ala Cys Thr Ala Cys Gly Ala
 545 550 555 560
 Gly Ala Ala Gly Cys Ala Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Thr Ala Cys
 565 570 575

Gly Cys Cys Thr Gly Cys Gly Ala Gly Gly Thr Gly Ala Cys Ala Cys
580 585 590

Ala Cys Cys Ala Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys Thr Cys
595 600 605

Cys Cys Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Ala Ala Gly Thr Cys Cys
610 615 620

Thr Thr Cys Ala Ala Cys Ala Gly Gly Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr
625 630 635 640

Gly Cys Thr Gly Ala Thr Gly Ala
645

<210> 30
<211> 440
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 30

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

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

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

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

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
180 185 190

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
210 215 220

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
275 280 285

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
305 310 315 320

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385 390 395 400

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440

<210> 31
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 31

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
 85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 32
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 32

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

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

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

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

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

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

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

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

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

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 33
<211> 218
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 33

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45
Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95
Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 34

<211> 288

<212> PRT

<213> 人類

<400> 34

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Ala Ala Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro
195 200 205

Leu Lys Glu Asp Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly
210 215 220

Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro
225 230 235 240

Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly
245 250 255

Met Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg
260 265 270

Ser Ala Gln Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
275 280 285



I648065

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於與抗PD-1抗體組合之抗TIM-3抗體

【英文發明名稱】

ANTI-TIM-3 ANTIBODIES FOR COMBINATION WITH ANTI-PD-1 ANTIBODIES

【中文】

本發明係關於結合含有人類T細胞免疫球蛋白域及黏蛋白域之蛋白3 (Tim-3)且可用於與抗人類PD-1抗體、化學治療及電離輻射組合以治療實體及血液腫瘤之抗體。

【英文】

The present invention relates to antibodies that bind human T-cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing protein-3 (Tim-3), and may be useful for treating solid and hematological tumors in combination with anti-human PD-1 antibodies, chemotherapy, and ionizing radiation.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種用於治療癌症之組合，其包含抗人類Tim-3 (SEQ ID NO: 1)抗體及抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID: 2之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之LCDR3。

【第2項】

如請求項1之組合，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【第3項】

如請求項2之組合，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之組合，其中該抗人類PD-1抗體係尼魯單抗(nivolumab)或派姆單抗(pembrolizumab)。

【第5項】

如請求項1至3中任一項之組合，其中該抗人類PD-1抗體包含具有SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 17之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之

LCDR2及具有SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之LCDR3。

【第6項】

如請求項5之組合，其中該抗人類PD-1抗體包含具有SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【第7項】

如請求項6之組合，其中該抗人類PD-1抗體包含具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

【第8項】

如請求項6之組合，其中該抗人類PD-1抗體包含具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

【第9項】

如請求項1至3中任一項之組合，其中該癌症係黑色素瘤、肺癌、頭頸癌、結腸直腸癌、胰臟癌、胃癌、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、食道癌、軟組織肉瘤或肝癌。

【第10項】

如請求項9之組合，其中該肺癌係非小細胞肺癌。

【第11項】

如請求項1至3中任一項之組合，其中該抗人類Tim-3抗體及抗人類PD-1抗體中之至少一者係用於與電離輻射同時、分開或依序組合投與。

【第12項】

如請求項1至3中任一項之組合，其中該抗人類Tim-3抗體及抗人類

PD-1抗體中之至少一者係用於與一或多種化學治療劑同時、分開或依序組合投與。

【第13項】

一種抗人類Tim-3 (SEQ ID NO:1)抗體於製造治療癌症之藥劑之用途，其中該藥劑係欲與抗人類PD-1 (SEQ ID NO: 34)抗體同時、分開或依序投與；其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID: 2之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO:5之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO:6之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO:7之胺基酸序列之LCDR3。

【第14項】

如請求項13之用途，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【第15項】

如請求項14之用途，其中該抗人類Tim-3抗體包含具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列之輕鏈。

【第16項】

如請求項13至15中任一項之用途，其中該抗人類PD-1抗體係尼魯單抗或派姆單抗。

【第17項】

如請求項13至15中任一項之用途，其中該抗人類PD-1抗體包含具有SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之HCDR1、具有SEQ ID NO: 17之胺基酸序

列之HCDR2、具有SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之HCDR3、具有SEQ ID NO: 19之胺基酸序列之LCDR1、具有SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之LCDR2及具有SEQ ID NO: 21之胺基酸序列之LCDR3。

【第18項】

如請求項17之用途，其中該抗人類PD-1抗體包含具有SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【第19項】

如請求項18之用途，其中該抗人類PD-1抗體包含具有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

【第20項】

如請求項18之用途，其中該抗人類PD-1抗體包含具有SEQ ID NO: 25之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之輕鏈。

【第21項】

如請求項13至15中任一項之用途，其中該癌症係黑色素瘤、肺癌、頭頸癌、結腸直腸癌、胰臟癌、胃癌、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、食道癌、軟組織肉瘤或肝癌。

【第22項】

如請求項21之用途，其中該肺癌係非小細胞肺癌。

【第23項】

如請求項13至15中任一項之用途，其中該抗人類Tim-3抗體及抗人類PD-1抗體中之至少一者係用於與電離輻射同時、分開或依序組合投與。

【第24項】

如請求項13至15中任一項之用途，其中該抗人類Tim-3抗體及抗人類PD-1抗體中之至少一者係用於與一或多種化學治療劑同時、分開或依序組合投與。